

细胞凋亡中的钙离子调控

张 帅¹ 崔 隽¹ 沈萍萍*

(南京大学生命科学学院, 医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 凋亡是细胞的一种生理性、主动性的自杀行为, 它使机体能够有效清除多余或病态的细胞。作为细胞内普遍存在的第二信使, Ca^{2+} 在信号转导过程中发挥重要作用。它能够将细胞感受的刺激转化为其在不同细胞组分间的分布差异及自身浓度的振荡, 这种在细胞内和细胞间的波动协调了细胞生命活动的各个方面。以往的研究认为细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高是凋亡进行到后期的结果, 而最近的研究发现 Ca^{2+} 也可以在凋亡通路的各个层次, 通过不同的方式精细调控凋亡的进程, 这构成了凋亡中复杂的钙调控网络。现对钙离子和线粒体凋亡途径中分子间的复杂联系以及钙调控细胞凋亡研究的最新进展进行综述。

关键词 信号转导; 线粒体; Bcl-2 家族蛋白; InsP3R

凋亡作为细胞的基本生命特征之一, 是正常细胞受到生理或病理性刺激后出现的一种自发性死亡的过程。细胞凋亡在胚胎发育、生物体内环境的稳定、多细胞生物防御内外环境胁迫等方面均起着非常重要的作用^[1,2]。细胞凋亡主要有两条途径: 死亡受体途径和线粒体途径。死亡受体途径中, 细胞膜上的死亡受体与外界配体结合活化形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC), 通过活化 caspase-8 切割 procaspase-3, 活化的 caspase-3 可以特异性地切割关键蛋白质的天冬氨酸残基位点使之降解, 从而引发下游的一系列凋亡反应^[1,3]。在线粒体途径中, 线粒体能够通过不同的信号转导方式感受内生和外界死亡压力, 并在许多重要分子(如 Bcl-2 家族蛋白、 Ca^{2+} 、caspase 家族、p53、NF- κ B 等)调控下, 通过改变线粒体膜通透性(mitochondrial membrane permeabilization, MMP), 释放相关信号分子[如细胞色素 *c* (Cyt *c*)、Smac/Diablo、Omi/HtrA2], 这些分子可以激活下游的 caspase 级联反应, 起始细胞凋亡^[1,4]。

细胞凋亡采用何种途径主要取决于细胞及凋亡刺激的类型, 通常这两条途径存在着密切的联系(图 1)。其中, 线粒体是决定细胞凋亡的关键细胞器, 而线粒体外膜通透性增加以及膜间凋亡分子释放, 是决定凋亡起始的关键步骤。细胞凋亡往往伴随着胞质内 Ca^{2+} 浓度的持续升高, 如加入某些钙调蛋白抑制剂和调节钙信号的物质, 则可以直接导致细胞凋亡, 这些现象都暗示着细胞凋亡和 Ca^{2+} 调控存在着密切的

联系^[5]。

钙离子平时在细胞内发挥第二信使的作用, 它以游离的形式, 或者与钙调节蛋白结合的形式存在于胞内, 调节着细胞从生长、分化、直到死亡的一系列生理功能。钙离子在细胞内和细胞间主要通过浓度振荡的形式来传递信号, 有些钙振荡仅仅几毫秒(如神经刺激的转导), 而有些则可以持续几个小时(如胚胎内的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 持续升高), 神经冲动导致的钙火花幅度仅仅为 50~200 nmol/L, 而在凋亡过程中, 钙峰可以达到微摩级的浓度。这些振荡模式都离不开胞内的各种钙释放通道和钙库的调节, 正是这种作用使得细胞能够将感知的刺激转变为 Ca^{2+} 振荡的不同形式^[6-8]。

早期研究者认为凋亡过程中胞浆内的 Ca^{2+} 浓度升高是凋亡的结果之一, 而 McConkey 等^[9]和郭静等^[10]在多种细胞模型中对各种凋亡刺激剂的检测结果却表明 Ca^{2+} 浓度的升高在凋亡早期就已经发生, Ca^{2+} 可能是主动调控凋亡起始的因素之一。此外, 大部分诱发凋亡的刺激剂都能够同时刺激细胞 Ca^{2+} 浓度的升高; 而抑制了某些钙释放孔道后, 凋亡也被同步抑制^[5,9]。对于钙释放孔道性质的相关研究将凋亡、钙离子和内质网、线粒体等细胞器联系起了

收稿日期: 2007-06-11 接受日期: 2007-08-08

国家自然科学基金(No.30571538, No.20477016), 江苏省自然科学基金(No.BK2006120)资助项目

¹ 同为第一作者

* 通讯作者。Tel: 025-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn

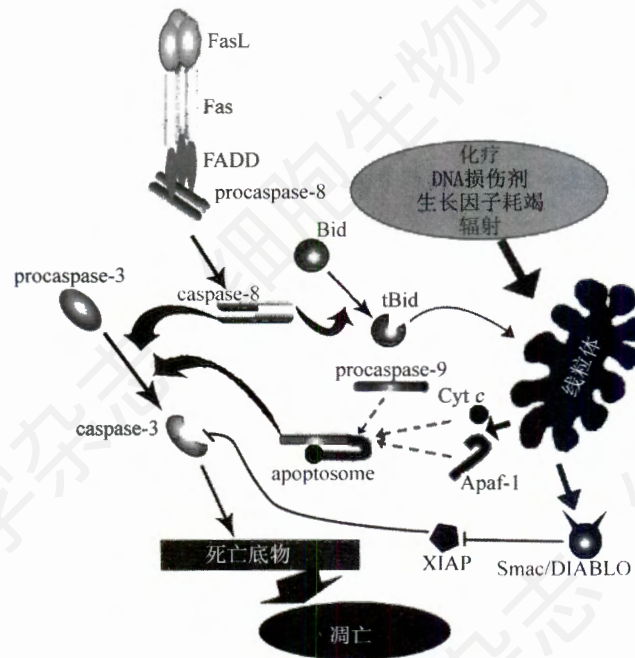


图1 细胞凋亡途径^[1-4]

死亡受体凋亡途径: FasL 结合 Fas 后, 招募 FADD 形成死亡诱导信号复合物(DISC), DISC 切割活化 procaspase-8, 活化的 caspase-8 进一步活化 caspase-3。在外界凋亡刺激较弱, 死亡受体途径无法完全激活 caspase 级联反应时, 少量的 caspase-8 也可以切割 Bcl-2 家族促凋亡蛋白 Bid, 切割产物 tBid 可以定位在线粒体外膜上, 开启线粒体通透性转换孔(permeability transition pore, PTP), 从而开启线粒体凋亡途径。另外, 在化疗(chemotherapeutics)、DNA 损伤剂(DNA damaging agents)、生长因子耗竭(growth-factor depletion)和辐射(irradiation)等作用下, 线粒体膜通透性(MMP)增加, 导致细胞色素 c 等促凋亡因子从线粒体中释放出来, 招募 procaspase-9 形成凋亡小体(apoptosome), apoptosome 继而切割活化 caspase-3, 引发凋亡的一系列事件。

来。Bcl-2 家族蛋白调节内质网钙储量和钙释放孔道性质的研究进展, 以及一系列钙相关蛋白参与调控凋亡机制的发现, 进一步证明了 Ca^{2+} 在凋亡过程中的重要调节作用^[6,11,12]。

本文总结了最近几年对于钙离子调控和细胞凋亡研究的最新进展, 集中探讨了钙调控对于细胞凋亡过程的影响, 同时也介绍了凋亡相关蛋白对钙释放的调节机制, 试图从系统生物学的角度阐述凋亡信号转导过程和钙调控网络二者之间的相互联系。

1 内质网、 Ca^{2+} 与细胞凋亡

在细胞内, 80%~90% 的钙储存在钙库(calcium pool)中, 内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞最主要的钙库, 同时也是大部分蛋白质合成、加工和运输的场所。内质网膜上有多种泵入钙离子的孔道, 比如 SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase) 和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换器, 它们将钙离子逆浓度梯度由胞浆泵入内质网。内质网膜上释放钙离子的孔道主要有肌醇 1,4,5 三磷酸受体(InsP3R)和 ryanodine 受体(RyR), InsP3R 结合肌醇 1, 4, 5 三磷酸(InsP3)后成为

一种对胞质钙浓度敏感的钙释放通道, 而 RyR 则是一类对植物碱 ryanodine 敏感的受体, 它们均以寡聚的形式定位在 ER 膜上, 电镜观察显示 InsP3R 和 RyR 聚体均为四叶苜蓿的拓扑结构。

在活性氧(ROS)、紫外线(UV)等凋亡信号刺激下, 细胞膜表面的 G 蛋白使磷脂酶 C(PLC)发生活化, PLC 继而将 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)切割为 InsP3 和甘油二酯(DAG)。InsP3 从胞浆中转位到内质网膜表面与 InsP3R 结合, 这是 InsP3R 孔道开放的必要条件。Finch 等^[13]发现了 InsP3 诱导的内质网 Ca^{2+} 外流随着胞浆中的 Ca^{2+} 浓度($[\text{Ca}^{2+}]_i$)从 100 nmol/L 到 100 $\mu\text{mol/L}$ 的变化过程中, 存在着先促进后抑制的现象。当胞浆中 Ca^{2+} 浓度较低时(<0.25 $\mu\text{mol/L}$), 增加 Ca^{2+} 的浓度将促使 InsP3R 维持开放状态, 而当胞浆中 Ca^{2+} 的浓度较高时(>0.25 $\mu\text{mol/L}$), 增加胞浆中 Ca^{2+} 的浓度反而抑制了 InsP3R 的开放。因此, InsP3R 对 Ca^{2+} 浓度“高抑低促”的性质使得细胞受到刺激后, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 呈振荡的态势, 并且随着 InsP3 在细胞内的自然降解, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 振荡下降回到静息水平。不同的凋亡刺激活化的 InsP3 量的不同, 继而转化为

孔道开放性质以及 Ca^{2+} 振荡形式的差异,使钙蕴含的传播信息准确的编码出来。总的说来,这些钙振荡原因可以分为三大类:钙致钙释放机制(calcium-induced calcium release, CICR)^[14];由G蛋白、DAG和蛋白激酶调控的激动剂-受体振荡^[15]; Ca^{2+} 通过膜上的PLC对于InsP3产生的正反馈^[16]。

凋亡对于 Ca^{2+} 释放的影响集中在钙通道活化的早期,凋亡刺激可以促进InsP3的生成。同时,也有实验表明InsP3的产生依赖于 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高,但仍不确定这是直接通过 Ca^{2+} 对于PLC的活化,还是对于G蛋白的某个亚基的活化造成的^[17]。

2 线粒体、 Ca^{2+} 与细胞凋亡

自发现线粒体依赖的凋亡通路以来,人们逐渐认识到线粒体在产能和凋亡中起到双重作用。同时,线粒体还是极为重要的钙调控器官,通过显微电镜观察发现线粒体一般聚集在内质网膜上的钙释放孔道的附近。线粒体介导的钙流是整个细胞内钙信号传导的一部分^[18]。

线粒体基质内 Ca^{2+} 浓度的增加首先可以在一定程度上促进氧化磷酸链加速合成ATP,以供给细胞应对不同的外界刺激和生理反应^[19-21]。线粒体对 Ca^{2+} 的吸收的另外一个作用就是使得胞浆内的钙浓度被控制在生理范围内,避免其他细胞器因为过量 Ca^{2+} 的长时间刺激而受到损伤。应当指出,线粒体并不起到钙库的作用,仅当细胞受到过量刺激时(胞浆内 Ca^{2+} 浓度持续数秒大于400 nmol/L),线粒体才通过单向载体通道(unipporter)大量吸收 Ca^{2+} ^[22]。随着胞浆内的 Ca^{2+} 浓度下降,线粒体再通过3种不同的机制将钙离子释放。这3种机制分别为:单向载体的逆转,依赖 Na^+/H^+ 的 Ca^{2+} 交换,以及PTP的开放^[23]。由于单向载体对 Ca^{2+} 的亲性和较弱,且在生理条件下线粒体的储钙能力很小^[23],人们对于线粒体大量快速吸收 Ca^{2+} 的机制一直存在争论。但近期的研究发现,线粒体和内质网 Ca^{2+} 释放通道位置毗邻,线粒体 Ca^{2+} 吸收系统的低亲和性很可能由内质网钙释放通道和线粒体的“亲密接触”以及钙释放通道附近产生的“热点”(hotpoint)效应缓解(局部 Ca^{2+} 浓度在这些部位可以达到很高的浓度)^[24]。而其他提高 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的机制(如钙内流),尽管能够引起类似的整体性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高,但对于线粒体内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的提高并无明显作用^[5]。

线粒体膜通透性的改变是凋亡起始的关键步骤,PTP的开启以及促凋亡的线粒体蛋白(Bax, tBid和其

他BH3-only蛋白)在凋亡刺激下转位到线粒体膜上都可以导致这一现象的发生。另外,由于线粒体基质的高渗性,对 Ca^{2+} 的大量摄取可能超过线粒体的容纳极限,多嵴的内膜吸收大量缓冲液体导致外膜的肿胀,最终会导致线粒体外膜的破裂和膜间质的溢出^[25]。线粒体的 Ca^{2+} 容纳极限可以看成是一个凋亡检验点。在Boehning等^[26]的实验中观测到,当胞浆钙浓度达到800 nmol/L时,细胞色素c在此后1 min内便被释放出来。

在细胞受到正常信号刺激时,线粒体产生的能量能够供应给细胞的应激反应;当刺激超出其承受范围时,这些能量使得细胞可以采取凋亡的方式死亡,以对机体最小的损失结束细胞的生命。线粒体对 Ca^{2+} 的吸收极限很可能起到检测刺激大小的作用,超过某一“阈值”的刺激将使细胞进入凋亡程序。这样钙振荡便可以有效表征刺激的类型和大小,以使其他细胞器感知并做出正确反应。

3 细胞色素c与 Ca^{2+} 的反馈调控

线粒体膜通透性的增加将导致一系列促凋亡蛋白的释放,细胞色素c是其中一种关键的蛋白质。这种平时在氧化磷酸链中进行电子传递的默默无闻的分子一旦被释放出线粒体,在激活caspase级联反应的过程中扮演重要角色^[27]。一般认为细胞色素c的大量释放是压力诱导的凋亡征兆。对于细胞色素c来说,其释放也存在着双重机制:膜通透性改变后首先释放的是存在于线粒体膜间的可溶性的细胞色素c,其后是那些通过心磷脂与内膜结合的细胞色素c^[28,29]。后一步可以由ROS介导,也可以通过 Ca^{2+} 结合心磷脂导致细胞色素c与其解离来完成^[30]。因此, Ca^{2+} 不仅可以影响到线粒体膜的通透性并导致PTP的开放,而且可以通过结合心磷脂进一步释放与内膜结合的细胞色素c,对凋亡起到放大的作用^[31]。

有意思的是,Boehning等^[26]的实验还发现了细胞色素c的一个新的作用,那就是它可以结合在内质网表面的InsP3R上促进钙的释放。在Boehning等的酵母双杂交实验中,发现细胞色素c可以选择性的结合在InsP3R的羧基末端2589~2749位的氨基酸序列上。细胞色素c和InsP3R结合后改变了后者的开放性质:原先高浓度 Ca^{2+} 对InsP3R孔道开放的抑制作用被缓解了。实验发现在1 nmol/L细胞色素c的情况下,高浓度 Ca^{2+} 对于InsP3R开放的抑制作用便被抵消,而细胞色素c对于SERCA的活性则没有任何

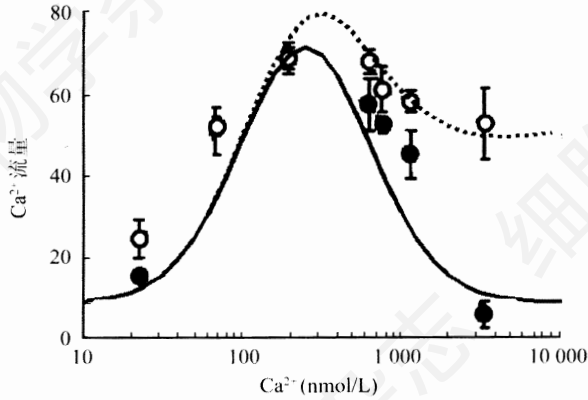


图2 细胞色素 *c* (1 nmol/L)对 InsP3R 释放钙离子性质的影响
○: 加 1 nmol/L 细胞色素 *c*; ●: 空载体; - - -: 加 1 nmol/L 细胞色素 *c* (计算机模拟); —: 空载体(计算机模拟)。图中实心圆和空心圆分别表示 Boehning 实验中, 对于不同浓度的 $[Ca^{2+}]_i$, 在不加细胞色素 *c* 和外加 1 nmol/L 的细胞色素 *c* 的情况下测得的 Ca^{2+} 释放速率。我们在 DeYoung-Keizer 模型的基础上, 增加了 InsP3R 的细胞色素 *c* 结合位点, 并对以上两种情况进行了模拟, 实线和虚线分别对应模拟相应实验条件下的数值结果。

影响^[26], 说明了细胞色素 *c* 作用的特异性。我们建立的数学模型得到的结果和实验结果一致, 如图2, 证明 InsP3R 结合细胞色素 *c* 后, 更倾向表现开放的性质。

在结合细胞色素 *c* 后, InsP3R 在 $[Ca^{2+}]_i$ 较高时仍可以进一步释放 Ca^{2+} , 直至 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡上升并最终维持在高水平。此时, 细胞的“死亡之门”被不可逆转的打开。钙库开启和细胞色素 *c* 的释放之间形成的这个正反馈环, 也许是开启凋亡的另一把钥匙。通过细胞色素 *c* 的正反馈使内质网和线粒体的联系更加紧密, 也使凋亡信号经过此步确认后便不可逆转。这样的开关机制已经被证明存在于生命活动的各个方面, 而细胞色素 *c* 和 Ca^{2+} 二者的协同作用也很可能是这样的一个开关。

4 Bcl-2 家族蛋白参与的 Ca^{2+} 调控

在依赖线粒体的凋亡途径中, Bcl-2 家族蛋白的主要功能是调节线粒体的膜通透性。Bcl-2 家族蛋白以两种可能的方式调节线粒体膜的通透性。

(1) PTP 模型: Bcl-2 家族蛋白的促凋亡分子, 例如 Bax, 能够结合在 PTP 复合物上, 诱导其开放以释放膜间蛋白。而抗凋亡的 Bcl-2, 例如 Bcl-2 和 Bcl-xL, 则可以阻止 PTP 通道的开放^[32]。

(2) Bax/Bak 模型: Bax 和 Bak 可以形成异四聚体通道释放线粒体膜间蛋白。抗凋亡的 Bcl-2 (Bcl-2 和 Bcl-xL)则可以抑制 Bax 和 Bak 的构象转变和寡聚

化^[32]。

最近的一些实验又发现 Bcl-2 家族蛋白和 Ca^{2+} 信号也存在密切联系, Bcl-2 家族蛋白可以改变内质网的钙容量以及受激时 Ca^{2+} 的释放速度, 通过调节钙信号来间接调控凋亡^[33-36]。

Bcl-2 家族蛋白可以改变内质网的钙容量, 主要是通过调节内质网对钙粒子的渗透性达到的。在抑凋亡蛋白 Bcl-2 过表达的细胞中, 发现 Bcl-2 可以同时定位在内质网上, 促使 Ca^{2+} 从内质网内渗漏。这大大降低了静息态细胞钙库的容量, 使得细胞在受到刺激时, 减少 Ca^{2+} 的总释放量。而在促凋亡蛋白 Bax 过表达的细胞中, 结果则相反, 这可能是因为 Bax 等促凋亡蛋白能够通过结合 Bcl-2, 抑制其作用造成的。同时, 抑凋亡蛋白 Bcl-2 还能够进一步降低凋亡时 Ca^{2+} 的释放速度, 实验中发现了 Bcl-2 能够与 InsP3R 作用从而抑制后者的开放^[37]。因此, 抑凋亡的 Bcl-2 家族蛋白可以看成是一个调节钙释放的闸门, 它平时降低钙库总的钙容量以保证受激时钙的释放总量减少, 而且可以抑制钙释放孔道(InsP3R)的开放^[8], 进一步降低受激时钙的释放速度。这样便避免了线粒体对钙的过量摄取, 抑制了钙对凋亡信号的放大。

Bcl-2 家族蛋白对钙信号的调节不仅仅表现在单细胞内, 一些实验观测到 Bcl-2 家族蛋白还可以诱导细胞间钙波的传递^[38]。通过显微注射将 Bax 注入细胞后, 观察到钙波由被注射的细胞起始并向周围传播, 这是一种由线粒体起始的钙波, 其具体机制仍不清楚, 但显然与先前理解的钙波有很大区别(以前的观点认为钙波均是由内质网表面成簇的钙释放孔道起始)。 Ca^{2+} 是否可以传递细胞间的凋亡刺激? 对这种机制的进一步的研究将为群体细胞的凋亡现象提出新的解释。

作为功能广泛的信使分子, Ca^{2+} 在细胞内调控和影响着许多种蛋白质的功能。胞浆内 Ca^{2+} 浓度的变化通常与这些蛋白质的功能活化关联。越来越多的研究发现许多种钙相关蛋白在凋亡进程中发挥着调控作用。研究发现蛋白激酶 C (PKC) 家族蛋白、线粒体分裂融合蛋白 Drp-1、(需)钙蛋白酶(calpain)、钙调磷酸酶(calcineurin)、核酸内切酶、氮氧化物合成酶(nitric oxide synthase, NOS)、核酸内切酶(endonucleases)、磷脂酶(phospholipases)、transglutinases 等的活化均与钙离子浓度相关。

5 小结

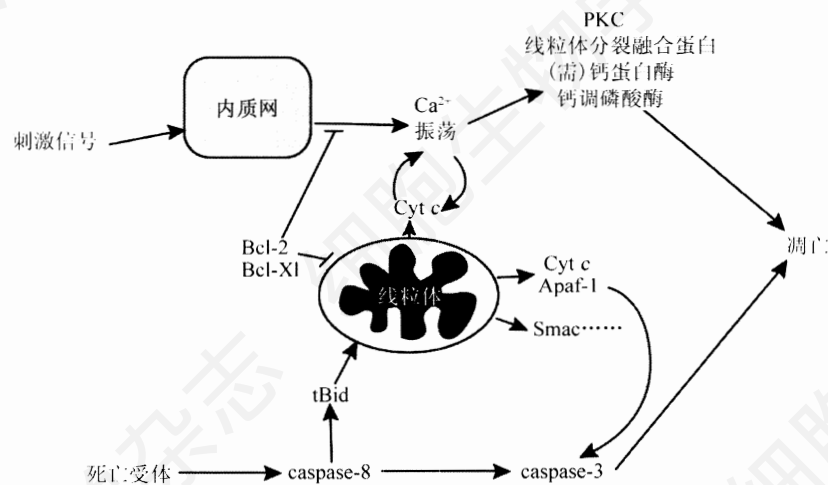


图3 细胞凋亡中的钙调控网络

Ca^{2+} 振荡与细胞色素 c 的释放形成一个正反馈环, 很可能是凋亡上游的另一个开关机制。此外, Bcl-2 家族蛋白也参与钙信号的调控, PKC、Drp1、(需)钙蛋白酶、钙调磷酸酶等均被报道参与凋亡的调控, 使钙调控的凋亡网络愈加完备和复杂。

钙离子参与凋亡的各个过程, 尤其是在凋亡上游的调控作用逐渐被认识, 加深了人们对凋亡和钙离子调控网络的理解。然而, 先前对凋亡的研究主要集中在下游的 caspase 级联反应和上游的 Bcl-2 家族蛋白的调节, 钙离子调控在凋亡中的地位仅仅作为凋亡的一个侧面被认识。

钙离子本身是一种具有强烈毒性的胞内毒物, 细胞器长时间暴露在过量的钙离子环境中将造成损伤并直接导致细胞坏死。因此细胞进化出了许多机制将胞内 Ca^{2+} 的浓度维持在低水平^[5]。在一般情况下, 大部分的钙离子被禁锢在胞内钙库(内质网, 肌质网等), 受到细胞的严格调控。因此, 作为普遍的第二信使, Ca^{2+} 信号的波动性质是很重要的: 通过将外部刺激编码为钙离子的振荡, 这样不仅使得细胞感知激素刺激的类型并做出相应的精细调节反应, 同时, Ca^{2+} 的波动也保护了细胞免受 $[\text{Ca}^{2+}]$ 持续上升导致的毒性损伤^[5]。

但是, 当细胞内部的钙离子浓度因为某种原因(病理刺激或自身凋亡信号)不可避免的上升时, 线粒体便起到了一个检验者的作用。它使得细胞面对无法抑制的钙离子刺激时, 采用较为“安全”的死亡方式以降低对于整个机体的损伤。实际上, 线粒体与内质网的毗邻也使得这一机制成为可能。同时, 能量水平在细胞凋亡和坏死的决定中也起着关键作用。一般认为, 线粒体能量供应的快速匮乏将引起细胞的坏死, 但在有一定能量供应的情况下, 细胞则发生凋亡^[22]。钙离子被线粒体摄入后, ATP 产量相

应提高, 这在某种程度上亦促进了细胞对于凋亡的倾向性增加。

此外, 细胞色素 c 被发现可以抑制高浓度 $[\text{Ca}^{2+}]$ 对 InsP3R 孔道的开放抑制作用, 进一步促进了钙离子的释放, 这便在钙释放和细胞色素 c 释放间形成一个正反馈模块, 这个模块可以起到凋亡开关的作用。Bcl-2 家族蛋白是目前公认的线粒体凋亡途径调节蛋白, 而近期的实验发现, 它们对于钙离子释放同时也有影响, Bcl-2 家族蛋白参与调控细胞钙库的钙容量和钙的释放速率, 并很可能是凋亡信号传播的促发者^[37]。这些相互联系使钙离子成为一个广泛的凋亡调节因子。

钙离子调控的其他一系列蛋白(PKC, 线粒体分裂融合蛋白, 钙调蛋白分解酶, 钙调蛋白神经酶, DAP 激酶等等)被发现了在各个方面可以参与凋亡的调控, 使得线粒体凋亡途径上游的钙离子调控网络更加精细复杂(图 3)。

越来越多的证据表明, 不同的凋亡刺激可能都通过钙离子来精细调控凋亡的进行。凋亡通路与钙离子调控网络的联系越来越紧密, 为人们了解钙离子振荡的编码与解码性质提供了可能。因此, 钙离子如何调控凋亡是一个亟待解决的问题, 进一步的研究必将揭示与之相关的调节机制, 为更好地理解生物信号网络提供基础。

参考文献(References)

- [1] Hengartner MO. *Nature*, 2000, **407**: 770
- [2] Saikumar P et al. *Am J Med*, 1999, **107**: 489
- [3] Tran SE et al. *Trends Biochem Sci*, 2004, **29**: 601

- [4] van Loo G *et al.* *Cell Death Differ*, 2002, **9**: 1031
- [5] 曹又佳等。分子调节原理, 北京: 高等教育出版社, 2004, 164
- [6] Knot HJ *et al.* *Mol Inter*, 2005, **5**: 112
- [7] Mattson MP *et al.* *Nat Cell Biol*, 2003, **5**: 1041
- [8] Bianchi K *et al.* *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1742**: 119
- [9] McConkey DJ *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **239**: 357
- [10] 郭静等。生物物理学报, 2005, **21**: 1
- [11] Criddle DN *et al.* *Cell Death Differ*, 2007, **14**: 1285
- [12] Liu ZM *et al.* *Cell Mol Life Sci*, 2007, **64**: 1428
- [13] Finch EA *et al.* *Science*, 1991, **252**: 443
- [14] Berridge MJ. *Cell Calcium*, 1991, **12**: 63
- [15] Cuthbertson KS *et al.* *Cell Calcium*, 1991, **12**: 97
- [16] Keizer J *et al.* *Biophys J*, 1992, **61**: 649
- [17] Smrcka AV *et al.* *Science*, 1991, **251**: 804
- [18] Rizzuto R *et al.* *Science*, 1993, **262**: 744
- [19] McCormack JG *et al.* *Physiol Rew*, 1990, **70**: 391
- [20] Leo S *et al.* *FEBS J*, 2005, **272**: 4013
- [21] 詹启敏。分子肿瘤学, 北京: 人民卫生出版社, 2005, 403
- [22] Thor H *et al.* *J Biol Chem*, 1984, **259**: 6612
- [23] Orrenius S *et al.* *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**: 552
- [24] Hajnoczky G *et al.* *Cell*, 1995, **82**: 415
- [25] Brooks PS *et al.* *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **287**: C817
- [26] Boehning D *et al.* *Nat Cell Biol*, 2003, **5**: 1051
- [27] Liu X *et al.* *Cell*, 1996, **86**: 147
- [28] Ott M *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 1259
- [29] Scorrano L *et al.* *Dev Cell*, 2002, **2**: 55
- [30] Brookes PS *et al.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **286**: H39
- [31] Jaattela M *et al.* *Nat Immunol*, 2003, **4**: 416
- [32] Martinou JC *et al.* *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2**: 63
- [33] Pinton P *et al.* *EMBO J*, 2001, **20**: 2690
- [34] Pinton P *et al.* *J Cell Biol*, 2000, **148**: 857
- [35] Foyouzi-Youssefi R *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 5723
- [36] Scorrano L *et al.* *Science*, 2003, **300**: 135
- [37] Chen R *et al.* *J Cell Biol*, 2004, **166**: 193
- [38] Carvalho AC *et al.* *Cell Death Differ*, 2004, **11**: 1265

The Regulation of Calcium Signaling in Apoptosis

Shuai Zhang¹, Jun Cui¹, Ping-Ping Shen*

(State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract Apoptosis is an active form of cell death which is intricately regulated and distinct from necrosis. It is crucial for animal and human development, organ morphogenesis, tissue homeostasis, and the removal of infected or redundant cells. Calcium ion has been known for a long time to play an important role in intracellular signal transduction, acting as a 'second messenger' of various types of extracellular signals. The oscillations and waves of calcium can coordinate many rhythmic activities of cells. Previous studies assume that the increase of Ca²⁺ level is a consequence of apoptosis. However, recent investigations indicate Ca²⁺ signal could participate not only in the execution phase but also induction phase of apoptosis. In this article, we review the latest progress on calcium signaling study in apoptosis.

Key words calcium signaling; mitochondria; Bcl-2 family proteins; InsP3R

Received: June 11, 2007 Accepted: August 8, 2007

This work was supported by the National Nature Science Foundation of China (No.30571538, No.20477016), and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No.BK2006120)

¹These authors contribute equally to the work

*Corresponding author. Tel: 86-25-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn