

Wnt/ β -catenin信号通路对细胞凋亡和坏死的调控研究进展

张嘉美^{1,2} 赵宁^{1,2} 吴晓玲^{1,2*} 邓光存^{1,2*}

(¹西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室, 银川 750021; ²宁夏大学生命科学学院, 银川 750021)

摘要 Wnt信号通路是一条与细胞增殖分化和机体平衡密切相关且高度保守的信号通路, 主要包括Wnt/ β -catenin信号通路、Wnt-Ca²⁺信号通路和平面细胞极性信号通路。其中, 以经典Wnt/ β -catenin信号炎症反应和细胞命运方面的研究最为深入。现已证实, Wnt/ β -catenin信号对细胞命运的调控作用具有两面性, 不仅通过调节*Survivin*、*Cyclin*、*C-myc*等基因的表达抑制一些肿瘤细胞凋亡, 而且可通过上调促凋亡蛋白BIM、Bax和下调抗凋亡蛋白Mcl-1、Bcl-xl的表达量来促进细胞凋亡。同时, 该信号还可以通过抑制某些炎症因子的过度分泌, 并下调活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量及坏死相关蛋白PARP-1的表达来抑制细胞坏死。该文对Wnt/ β -catenin信号对细胞凋亡和坏死的调控研究进展进行综述。

关键词 Wnt/ β -catenin信号; 细胞凋亡; 细胞坏死

Progress in Regulative Role of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Apoptosis and Necrosis

Zhang Jiamei^{1,2}, Zhao Ning^{1,2}, Wu Xiaoling^{1,2*}, Deng Guangcun^{1,2*}

(¹Key Laboratory of Ministry of Education for Conservation and Utilization of Special Biological Resources in the Western China, Yinchuan 750021, China; ²School of Life Sciences, Yinchuan 750021, China)

Abstract Wnt signaling is an evolutionarily highly conserved fundamental signaling system which governs cell proliferation as well as homeostatic processes. It mainly includes three distinct signaling pathways as follows: Wnt/ β -catenin pathway, Wnt/Ca²⁺ pathway and Wnt/planar cell polarity (PCP) pathway. Important roles of Wnt/ β -catenin signaling in inflammation and cell fate have been well documented. It has been proved that Wnt/ β -catenin signaling pathway plays a dual role in regulating cell fate. It not only inhibits some tumor cell apoptosis by regulating the expression of *Survivin*, *Cyclin* and *C-myc*, but also upregulates the expression of pro-apoptotic protein BIM and Bax, and downregulate anti-apoptotic protein Mcl-1 and Bcl-xl to promote apoptosis. Moreover, the signal pathway can also inhibit the necrosis by inhibiting the excessive secretion of inflammatory factors, and reducing the expression of reactive oxygen species (ROS) and necrosis associated protein PARP-1. In this review, we are narrating the research progress in regulative role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in cell apoptosis and necrosis.

Keywords Wnt/ β -catenin signaling; apoptosis; necrosis

收稿日期: 2015-04-14 接受日期: 2015-07-13

国家自然科学基金(批准号: 31460301)和宁夏大学人才引进科研启动基金资助的课题

*通讯作者。Tel: 0951-2062812, E-mail: nx_wuxiaol@163.com, dgc@nxu.edu.cn

Received: April 14, 2015 Accepted: July 13, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31460301) and the Research Starting Funds for Imported Talents of Ningxia University

*Corresponding authors. Tel: +86-951-2062812, E-mail: nx_wuxiaol@163.com, dgc@nxu.edu.cn

网络出版时间: 2015-09-21 10:15:08 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150921.1015.002.html>

Wnt信号通路是一条在进化上相对保守的信号途径,它有着广泛的生物学效应,对个体发育、细胞分化、凋亡和坏死等有着重要影响,对生命体的大多数生物学现象都有调控作用。Wnt信号通路可根据通路的激活是否依赖 β -catenin的活化而分为两大类,即经典通路(Wnt/ β -catenin信号通路)和非经典通路(包括Wnt- Ca^{2+} 信号通路和平面细胞极性信号通路)。其中,Wnt/ β -catenin信号通路因其作用的广泛性而成为近年来的研究热点。研究发现,Wnt/ β -catenin信号通路不仅参与了早期胚胎发育过程中脑和神经系统的形成,对造血干细胞的自我更新有重要意义,而且可维持小肠组织的稳定性,调节骨密度及脂肪细胞的分化等^[1]。值得注意的是,Wnt/ β -catenin信号与多种疾病密切相关,疾病的发生往往与细胞的死亡方式有着密不可分的关系,细胞死亡方式的不同对疾病也有不同的影响。细胞凋亡和坏死有着各自的诱导途径,Wnt/ β -catenin信号在这些途径中同样存在调控作用。本文就Wnt/ β -catenin信号对细胞凋亡和坏死的调控研究进展作一综述。

1 Wnt信号转导通路

1982年,Nusse等^[2]在用小鼠乳头状瘤病毒诱导小鼠产生乳腺癌的过程中克隆获得了一种原癌基因,该基因与果蝇的胚胎发育基因*Wingless(Wg)*同源,故命名为*Wnt*基因。*Wnt*基因编码的配体通过分泌或旁分泌作用与细胞膜上的特异性受体结合从而激活细胞内的各级信号分子,最终调节靶基因的表达。Wnt

是分泌型糖蛋白,含一段信号肽以及23或24个位置保守的半胱氨酸残基。现已发现,脊椎动物中至少含有20种Wnt家族成员,人类有16种^[3]。不同的Wnt配体根据其活性的差异可分为两大类:Wnt1/wg类和Wnt5a类。Wnt的受体分为三类,即卷曲蛋白(Frizzled, Fz)、LRP5/6和Ror、Ryk家族^[4-5]。Wnt信号通路至少可分为三种类型:Wnt经典途径(Wnt/ β -catenin pathway)、Wnt- Ca^{2+} 信号通路和平面细胞极性途径(the planar cell polarity pathway, PCP)^[6]。其中,Wnt/ β -catenin途径是研究最多也是最为深入的一条途径。

1.1 Wnt/ β -catenin信号转导通路

Wnt/ β -catenin信号通路参与了细胞的多种生命活动,包括细胞凋亡和坏死等过程。Wnt/ β -catenin信号通路其主要配体为Wnt3a,受体为Fz和LRP5/6。Fz为七次跨膜蛋白,与G蛋白偶联受体结构相似。LRP5/6为单次跨膜的低密度脂蛋白受体相关蛋白。当配体与细胞膜上的特异性受体结合,信号就会传递给 β -catenin,其作为重要物质在细胞核内积累并调控相关靶基因表达,从而实现Wnt/ β -catenin信号通路的作用^[7]。如图1所示,在没有启动Wnt/ β -catenin信号通路,即细胞外无Wnt作用时,细胞内的 β -catenin同轴蛋白(axin)、腺瘤结肠息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、丝苏氨酸蛋白激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1(casein kinase 1, CK1)共同形成多蛋白复合体^[8],该复合体会降解 β -catenin,从而使细胞内的 β -catenin处于一个含量

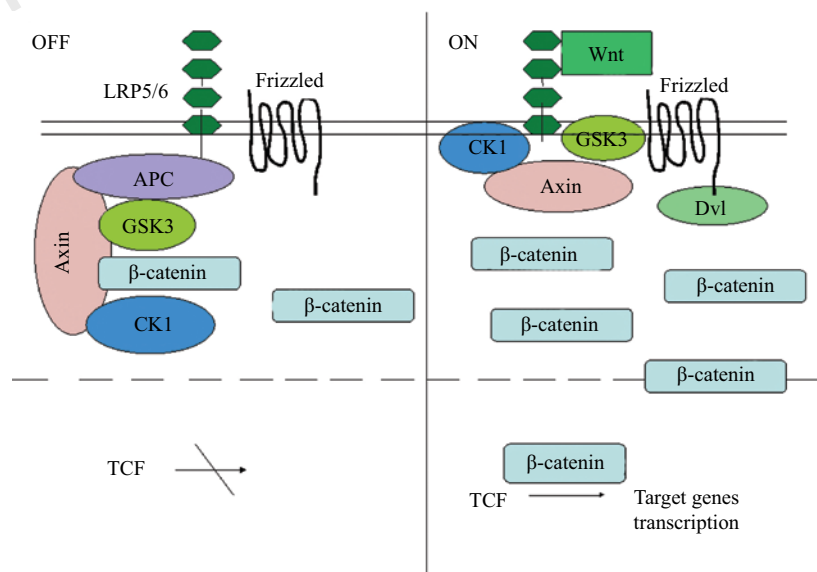


图1 Wnt/ β -catenin信号转导通路图(根据参考文献[7]修改)

Fig.1 Overview of Wnt/ β -catenin signaling (modified from reference [7])

较低的水平。当细胞外有Wnt与细胞膜上的受体Fz及辅助受体LRP5/6结合时,受体的胞内区会作用于蓬乱蛋白1(scaffolding protein dishevelled 1, Dvl), Dvl与其他相关蛋白质一起将 β -catenin从降解复合物上解离下来,使 β -catenin得到一定的积累,并且进入细胞核,与T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)结合形成复合物,从而调控靶基因转录,使Wnt/ β -catenin信号通路活化。所以,经典Wnt/ β -catenin信号通路可概括为:Wnt与受体结合 \rightarrow β -catenin从降解复合物上解离 \rightarrow β -catenin积累入核与TCF/LEF结合 \rightarrow 调控靶基因转录^[9]。

1.2 Wnt/ β -catenin信号通路与疾病关系

作为机体生长发育的重要信号通路,Wnt/ β -catenin信号通路一旦出现异常,就可能使细胞及生物体的功能产生一定程度的障碍或损坏。研究表明,Wnt/ β -catenin信号通路存在缺陷可导致机体多种发育缺陷,甚至引起类风湿性关节炎、心血管疾病及癌症等。其中,Wnt/ β -catenin信号通路与癌症间的关系成为近年来的研究热点。据报道,Wnt/ β -catenin信号通路本身的成员就有癌基因和抑癌基因,这些基因及通路成分如APC、 β -catenin、Axin等的突变都会导致不恰当的激活通路,这与肿瘤的发生密切相关^[10]。如在膀胱癌、胃癌、宫颈癌、肝癌、肾癌及结肠癌等各种癌组织细胞中,均检测出Wnt蛋白和Wnt通路相关分子存在高表达^[11]。研究发现,结肠直肠癌的发生与细胞内 β -catenin的积累水平失控以及APC的突变有关^[12]。Wnt-2在大肠癌发展的多阶段都有过度表达,Wnt5a在乳腺癌、大肠癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤中过度表达。此外近年来发现,肺癌也与Wnt/ β -catenin信号通路存在关系^[13]。Wnt/ β -catenin信号通路与人类疾病尤其肿瘤之间的关系逐渐被揭示,这为我们对疾病的预防和控制提供了新思路。同时也有发现,在感染性疾病中,激活Wnt/ β -catenin信号通路会促进细胞启动免疫调节的功能^[14]。目前,Wnt信号通路已成为靶点的肿瘤基因治疗的方式之一,包括细胞膜水平、胞内通路成员蛋白水平、 β -catenin水平和核内TCF/LEFs- β -catenin复合体水平^[15]。

2 细胞凋亡和坏死

细胞在经历了分裂、分化等一系列过程后会

进入“死亡”阶段。细胞死亡对于多细胞生物的生长发育和自身稳定都有着重要意义,根据形态学特征细胞死亡分为凋亡(apoptosis)和细胞程序性坏死(necrosis, Nec)。细胞凋亡是一个主动的由基因决定的自动结束生命的过程,所以也被称为细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)。细胞凋亡后会形成若干凋亡小体被吞噬细胞吞噬,所以细胞的内容物不会散到细胞外的环境中,一般不会引起炎症反应。细胞坏死通常是指细胞在极端的物理、化学因素或严重的病理性刺激下引起的细胞死亡,是被动进行的,是“不正常”的死亡。但近年来的研究发现一种新型细胞死亡方式,称为细胞程序性坏死^[16],它有着与通常的细胞坏死类似的形态学特征,但受到特别的死亡信号通路调控,也被称为细胞坏死。细胞凋亡和细胞坏死出现异常都可能导致疾病的发生。

2.1 细胞凋亡

Kerr等^[17]在1972年首次提出了细胞凋亡这一概念,它不同于细胞坏死。细胞发生凋亡时细胞首先变圆,然后与周围细胞脱离,失去微绒毛,胞质浓缩,内质网扩张呈泡状并与细胞膜融合,线粒体无大变化,核染色质密度增高呈半月形并凝聚在核膜周边。然后核染色质断裂成大小不等的片段,与某些细胞器聚集在一起,被反折的细胞膜所包围。从外观上看,细胞表面产生了许多泡状或芽状突起,然后一个个逐渐分隔,形成单个的凋亡小体(apoptotic body),凋亡小体会被邻近的巨噬细胞所吞噬并消化^[18]。细胞凋亡是严格受基因调控的过程,Caspase(胱冬肽酶)家族在细胞凋亡中起到关键作用,根据对Caspase家族的依赖性可将细胞凋亡的途径分为以下三大类。

2.1.1 内源性通路(线粒体途径) 线粒体不仅仅是所谓的“能量工厂”,在细胞凋亡中也有着中心调控作用。当细胞受到如DNA损伤、氧化应激、X-射线、化疗药物、营养缺乏等因素损伤后,线粒体外膜的一类调节因子B细胞淋巴瘤/白血病基因-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)发挥作用,Bcl-2蛋白将调节线粒体膜电位的变化,同时激活Bax及Bax蛋白,促进细胞色素C(Cytochrome C, Cyto C)、Smac/DIABLO蛋白及细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)等的释放^[19]。线粒体释放Caspase激活因子,线粒体跨膜电位($\Delta\psi$)的消失和线粒体渗透转运孔(permeability transition pore, PTP)的开放使Cyto C从线粒体中释放,同时还激活

了Caspase-9,从而启动凋亡程序^[20]。细胞色素C的释放是细胞凋亡的关键步骤。

2.1.2 外源性通路(死亡受体途径) 这是一类由细胞膜上死亡受体,如Fas和肿瘤坏死因子受体家族(tumor necrosis factor receptor, TNF-R)引发并介导的细胞凋亡途径,也是目前研究最多的凋亡途径。死亡受体能够募集死亡效应物,死亡效应物能够激活Caspase-8^[21]。活化后的Caspase-8可以通过两种途径来执行促进细胞凋亡的功能:(1)线粒体依赖型途径,即Caspase-8激活线粒体上Bcl-2家族的促凋亡蛋白,导致线粒体膜电势的丧失以及膜通透性的增加,从而释放大量的细胞色素C;(2)线粒体非依赖型途径,即活化的Caspase-8直接激活下游的Caspase家族分子,引发Caspase家族的级联反应,从而引起效应蛋白Caspase-3接收到信号,最后导致细胞凋亡。

2.1.3 内质网途径 内质网不仅是蛋白质的加工场所,同时还控制着细胞内Ca²⁺浓度的稳定。研究发现,内质网在细胞凋亡过程中同样发挥作用。当内质网Ca²⁺平衡遭到破坏或过多未能折叠蛋白质的堆积,即内质网失常,细胞就会启动凋亡程序。内质网的凋亡信号途径尚未完全了解,主要是通过内质网释放的蛋白分子同Bap31、IRE1蛋白及Caspase-8形成蛋白复合物,作用于Bcl-2进而作用于线粒体,线粒体细胞凋亡信号途径就会启动^[22]。还有研究指出, Ca²⁺可能对凋亡的调节有重要作用,在许多凋亡的细胞胞质中Ca²⁺浓度持续上升,这源于细胞外Ca²⁺的内流及内质网中Ca²⁺的释放^[23],这也再次说明了内质网对于细胞凋亡的重要影响。

2.2 细胞坏死

当细胞发生坏死后,无论是被动的细胞坏死还是程序性细胞坏死,细胞在形态学上都有着相同的变化,表现为细胞膜胀大、通透性增加、细胞器肿胀崩解、细胞核固缩或者裂解,最终导致细胞结构消失、细胞破裂、周围组织可能会发生炎症反应。细胞程序性坏死是Edinger等^[24]于2004年在研究缺血性心脑血管疾病和神经退行性疾病时发现的,细胞的程序性死亡具有规律性的调控机制。通常由一系列属于TNF受体家族的死亡受体诱发,当死亡受体与胞外特异性配体结合后就会启动坏死信号通路。TNF- α 是诱导细胞坏死的重要因素之一,是由巨噬细胞产生的多效细胞因子,也叫炎症因子,既能诱导细胞凋亡,也能引起细胞坏死。当Cyto C释放以及Caspase参与反应时, TNF- α 就会诱导细胞凋亡。当Caspase的活性被抑制时,细胞就会出现死亡,即不依赖于Caspase活性的细胞死亡途径^[25],称为坏死。现已被揭示的细胞坏死途径有以下两条。

2.2.1 PARP-1介导的细胞坏死 当线粒体机能失调,细胞凋亡诱导因子从线粒体膜间隙中释放出来,转位进入细胞核中,就会造成DNA的损伤和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1(poly ADP ribose polymerase-1, PARP-1)的过度激活, PARP-1的激活又可促进AIF的释放。同时, PARP-1的激活还可促进线粒体产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),后者又会破坏DNA反向激活PARP-1,造成恶性循环。所以, PARP-1的激活最终导致细胞内NAD⁺减少、ATP降低、细胞能量耗竭及加速细胞的坏死^[26](图2)。

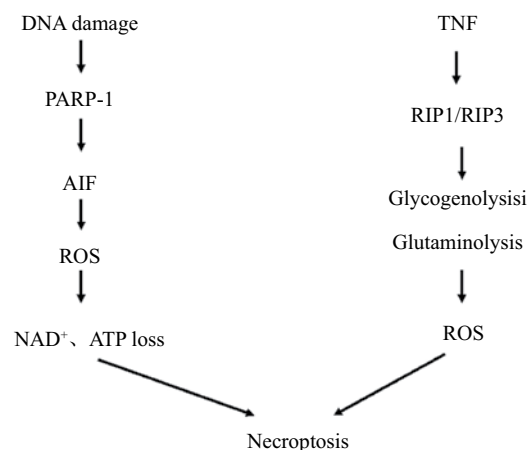


图2 TNF- α 和PARP-1介导的细胞程序性坏死途径(根据参考文献[30]修改)

Fig.2 The necrosis pathway mediated by TNF- α and PARP-1 (modified from reference [30])

2.2.2 RIP1通过与RIP3相互作用调节细胞坏死受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP)1和3是细胞坏死信号通路中极为重要的调节蛋白。与RIP家族其他成员不同, RIP3与RIP1有一段特殊的蛋白相互作用区域, 两者相互作用使RIP1磷酸化, 形成坏死诱导复合物。RIP3募集下游蛋白激酶, 如糖原磷酸化酶、谷氨酰胺合成酶和谷氨酸脱氢酶等, 并提高其活性, 这些酶通过参与三羧酸循环产生过量活性氧, 导致细胞坏死(图2)^[27]。所以, 线粒体上迅速产生并积累的ROS介导了TNF诱导的Caspase非依赖型的细胞坏死。

在很多情况下, 细胞凋亡和细胞坏死是共存的, 且可以发生转化。例如, TNF- α 、FasL等即可诱发细胞凋亡, 也可诱发细胞坏死, RIP3作为一个分子开关可转换细胞的死亡方式^[25]。RIP3不影响RIP1介导的细胞凋亡过程, 是RIP1介导的坏死所必需的。当Caspase被阻断或Caspase依赖的通路不能正常被激活时, 细胞坏死会作为替补的死亡方式发生^[28]。RIP1是决定细胞生存和死亡的交叉点, RIP3则是决定细胞死亡方式的转换器^[29]。

3 Wnt/ β -catenin信号通路对细胞凋亡和坏死的调控作用

Wnt/ β -catenin信号具有多种下游靶基因, 包括控制细胞凋亡和坏死的基因, 一旦启动这些基因, 细胞就会启动凋亡或坏死程序。而这些基因的启动异常会造成细胞凋亡和坏死的异常, 目前对于Wnt/ β -catenin信号对细胞凋亡的调控作用研究比较多, 因其与肿瘤细胞的增殖有关, Wnt/ β -catenin信号参与细胞程序性死亡的调控近几年才被认识。

3.1 Wnt/ β -catenin信号通路对细胞凋亡的调控作用

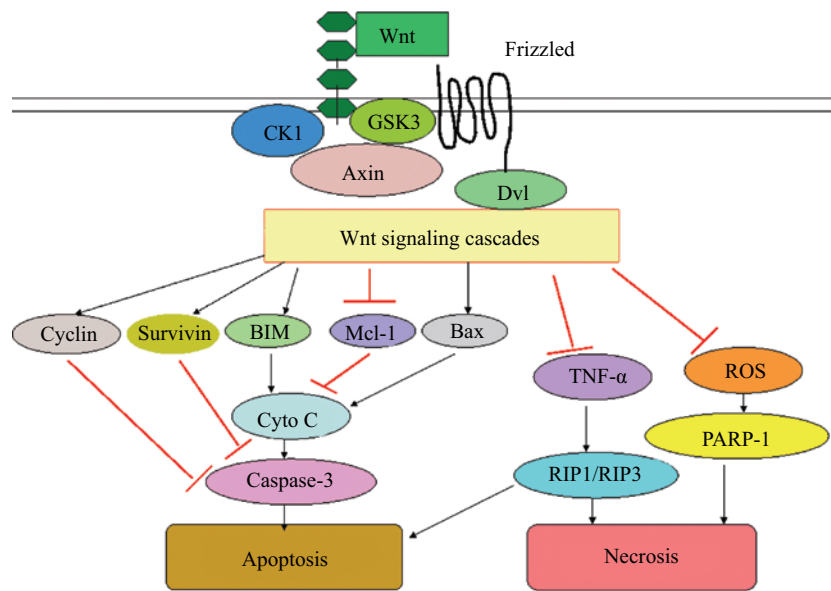
研究发现, 在癌细胞中Wnt/ β -catenin信号会抑制细胞发生凋亡。Wnt/ β -catenin信号通路的下游靶基因中包括有细胞周期相关基因Cyclin, 原癌基因C-myc、Survivin, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因等。它们均与肿瘤的发生发展有密切关系, 当这些基因被启动后, 细胞就会异常增殖。Survivin是凋亡抑制因子^[31], 抑制Caspase活性, 而 β -catenin又与细胞黏附有关, Survivin和 β -catenin共同作用就会促进癌细胞的增殖。另外, 细胞周期蛋白Cyclin-D1的异常以及原癌

基因C-myc的表达, 也会促进细胞过度增殖, 抑制细胞的凋亡。据报道, 李先东等^[32]先后分析了正常肝组织、肝硬化组织和肝癌组织中Survivin和 β -catenin的表达, 发现正常肝组织中无Survivin和 β -catenin的异常表达, 肝硬化组织中无Survivin表达, 有20% β -catenin出现异常表达, 而在肝癌组织中Survivin和 β -catenin的异常表达均达到60%以上, 两种蛋白与原发性肝癌呈正相关关系。所以, β -catenin导致Survivin基因的表达水平提高, Survivin通过影响癌细胞的凋亡和增殖, 在肿瘤的发生中起重要作用。

综上所述, Wnt/ β -catenin信号通过抑制细胞凋亡进而促进癌细胞增殖。但另有文献指出, 某些细胞中Wnt/ β -catenin信号通路还可促进细胞的凋亡, 在大多数良性黑色素痣中发现存在 β -catenin, 一旦 β -catenin的含量下降, 将会导致良性黑痣向恶性黑色素瘤发展^[33]。当激活黑色素瘤细胞内的Wnt/ β -catenin信号通路后, 细胞内的促凋亡因子BIM的表达量上调, 同时抑制抗凋亡因子Mcl-1的表达。 β -catenin蛋白诱导黑色素瘤细胞凋亡, 这一结论对于预防和治疗黑色素瘤都有积极作用^[34]。也有报道认为, 细胞在缺氧复氧处理过程中, 激活Wnt/ β -catenin信号能显著增加Caspase-3的活性, 即促进了细胞的凋亡^[35]。本研究小组通过激活减毒活菌卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)感染后的小鼠巨噬细胞的Wnt/ β -catenin信号通路后发现, Wnt/ β -catenin信号可上调被感染的巨噬细胞的促凋亡蛋白Bax的表达水平、下调抗凋亡蛋白Bcl-x1和Mcl-1的表达水平, 并启动主要依赖于Caspase途径的凋亡程序, 导致细胞线粒体膜电位下降和Caspase-3的活化, 从而诱导巨噬细胞凋亡^[36]。

3.2 Wnt/ β -catenin信号通路对细胞坏死的调控作用

细胞坏死无论是在生理还是病理过程中都有着重要作用, 被认为是经典的凋亡诱导剂的死亡受体配基TNF- α 会导致某些细胞坏死, 这个过程有着独特的信号通路, Wnt/ β -catenin信号在这些信号通路上也可发挥作用。当细胞发生坏死后胞内物质会释放到外界, 引起炎症反应。所以, 减少细胞的坏死是控制炎症反应或一些疾病的有效手段。目前, 关于Wnt/ β -catenin信号是否参与一些疾病包括癌症中细胞坏死的进程, 很少有相关报道, 且集中在PARP-1这条坏死通路上, 是否参与调控RIP3、



Wnt/ β -catenin信号主要通过调节细胞周期调控基因Cyclin、凋亡抑制基因Survivin的表达抑制一些癌细胞的凋亡;通过上调促凋亡蛋白BIM、Bax和下调抗凋亡蛋白Mcl-1的表达促进细胞凋亡;通过抑制炎症因子TNF- α 的过度分泌、下调活性氧ROS的含量抑制细胞坏死。

Wnt/ β -catenin signaling can inhibit some tumor cell apoptosis by regulating the expression of Cyclin and Survivin, but also upregulate the expression of pro-apoptotic protein BIM and Bax, downregulate anti-apoptotic protein Mcl-1 and Bcl-x1 to promote apoptosis. The signal pathway can also inhibit the necrosis by inhibiting the excessive secretion of TNF- α , and reducing the expression of ROS.

图3 Wnt/ β -catenin信号通路对细胞的凋亡和坏死调控作用

Fig.3 Overview of the Wnt/ β -catenin signaling regulation on apoptosis and necrosis

RIP1的表达未见报道。研究发现, Wnt/ β -catenin信号的激活可以抑制被BCG感染的巨噬细胞的坏死^[36]。结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的感染性疾病,严重影响人们的身心健康。MTB在机体内的主要宿主细胞是巨噬细胞,两者在长期的免疫相互作用过程中形成各自的有效策略^[37]。MTB逃避了机体的免疫作用进入巨噬细胞后,巨噬细胞会出现两种情况。第一种情况是巨噬细胞发生凋亡,将MTB彻底杀死^[38];第二种情况是巨噬细胞产生大量TNF- α 发生坏死,MTB会被释放到细胞外环境,得到一定积累且机体免疫力下降时就可能爆发结核病^[39]。在被BCG感染的巨噬细胞中引入Wnt3a,会引起细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量增加,ROS含量下降,同时,下调坏死相关蛋白PARP-1和AIF的蛋白表达量,进而阻止巨噬细胞的坏死^[40]。研究发现, Wnt/ β -catenin信号对肺泡巨噬细胞抗结核分枝杆菌的免疫调节有重要作用,为结核病的预防及治疗提供了新方法。

由此可见,根据前人报道, Wnt/ β -catenin信号对细胞凋亡及坏死的调控作用可以用图3来总结。

4 展望

综上所述, Wnt/ β -catenin信号通路对于细胞的凋亡和坏死有着重要作用,可谓“亦正亦邪”。它既有促进癌细胞增殖的功能,又有抑制癌细胞增殖的功能,同时对感染性疾病肺结核也有抑制其细胞坏死的保护作用。从中可以看出,对于Wnt/ β -catenin信号通路与细胞凋亡和坏死的关系研究是具有重大意义的,我们可以通过激活或阻断Wnt/ β -catenin信号通路来实现控制细胞的凋亡或坏死,从而达到预防或控制癌症等相关疾病的目的。目前,对于Wnt/ β -catenin信号是如何调控细胞的坏死尚处于起步阶段,它是否参与调控RIP1、RIP3这条途径,还有许多未知机理等待我们去发掘和认识。随着研究的不断深入,相信在不久的将来,对于Wnt/ β -catenin信号对细胞的凋亡和坏死的调控机制更加明确,将对肿瘤的发生发展和一些感染性疾病的致病机理会有更进一步了解,为医学研究提供一个新的研究领域。为进一步研究靶点治疗奠定了理论基础,有望开拓肿瘤治疗的新局面。

参考文献 (References)

- 1 朱智杰, 阮君山, 李尧, 陆茵, 郑仕中, 王爱云, 等. Wnt信号通路诱导肿瘤细胞上皮间质转化的研究进展. 中国药理学通报 (Zhu Zhijie, Ruan Junshan, Li Yao, Lu Yin, Zheng Shizhong, Wang Aiyun, *et al.* Research progress of Wnt signaling pathway induced EMT in tumor cells. Chinese Pharmacological Bulletin) 2012; 28(7): 904-7.
- 2 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. Nat Rev Cancer 2008; 8(5): 387-98.
- 3 Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, *et al.* Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. Nature 2003; 423(6938): 448-52.
- 4 Schans VA, Smits JF, Blankesteyn WM. The Wnt/frizzled pathway in cardiovascular development and disease: Friend or foe? Eur J Pharmacol 2008; 585(2): 338-45.
- 5 Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13(12): 767-79.
- 6 Xing Y, Clements WK, Kimelman D, Xu W. Crystal structure of a β -catenin/axin complex suggests a mechanism for the β -catenin destruction complex. Genes Dev 2003; 17(22): 2753-64.
- 7 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -Catenin signaling: Components, mechanisms and diseases. Dev Cell 2009; 17(1): 9-26.
- 8 胡成龙, 孙洁文, 侯焱, 李静, 章骏. Wnt信号通路在造血干细胞自我更新和扩增中的作用. 中国细胞生物学学报 (Hu Chenglong, Sun Jiewen, Hou Ye, Li Jing, Zhang Jun. Wnt signaling pathway in self-renewal and expansion of hematopoietic stem cell. Chinese Journal of Cell Biology) 2014; 36(11): 1532-42.
- 9 Cadigan KM. Wnt/ β -catenin signaling: Turning the Switch. Dev Cell 2008; 14(3): 322-3.
- 10 杨升, 卢辉山. Wnt信号通路与消化道肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 (Yang Sheng, Lu Huishan. Progress of research on the relationship between Wnt signal transduction and digestive tract tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi) 2007; 15(27): 2880-4.
- 11 缪成贵, 黄成, 黄艳, 李小枫, 李俊. Wnt调控类风湿性关节炎研究进展. 中国药理学通报 (Miao Chenggui, Huang Cheng, Huang Yan, Li Xiaofeng, Li Jun. Research progress of the Wnt in rheumatoid arthritis. Chinese Pharmacological Bulletin) 2013; 29(2): 149-53.
- 12 Longo KA, Wright WS, Kang S, Gerin I, Chiang SH, Lucas PC, *et al.* Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. J Biol Chem 2004; 279(34): 35503-9.
- 13 Mazieres J, He B, You L, Xu Z, Jablons DM. Wnt signaling in lung cancer. Cancer Lett 2005; 222(1): 1-10.
- 14 石娟, 杨佳丽, 马凌洁, 包少文, 马彦, 程龙, 等. 经典Wnt信号途径在肺脏上皮细胞抗结核分枝杆菌感染中的作用. 中国生物工程杂志 (Shi Juan, Yang Jiali, Ma Lingjie, Bao Shaowen, Ma Yan, Cheng Long, *et al.* The role of canonical Wnt signaling pathway in the lung epithelial cells against mycobacteria infection. China Biotechnology) 2013; 33(12): 9-14.
- 15 王震凯, 朱人敏. Wnt信号转导通路在肿瘤中的研究进展. 医学研究生学报 (Wang Zhenkai, Zhu Renmin. Update of the Wnt signaling path in tumor. Journal of Medical Postgraduates) 2007; 20(12): 1294-7, 301.
- 16 Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis: A specialized pathway of programmed necrosis. Cell 2008; 135(7): 1161-3.
- 17 Romero A, Novoa B, Figueras A. The complexity of apoptotic cell death in mollusks: An update. Fish Shellfish Immunol 2015; 46(1): 79-87.
- 18 Lawen A. Apoptosis-an introduction. Bioessays 2003; 25(9): 888-96.
- 19 Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9(1): 47-59.
- 20 Wang XD. The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes Dev 2001; 15(22): 2922-33.
- 21 Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. Annu Rev Biochem 2000; 69(1): 217-45.
- 22 李超, 伏圣博, 刘华玲, 马欣荣. 细胞凋亡研究进展. 世界科技研究与发展 (Li Chao, Fu Shengbo, Liu Hualing, Ma Xinrong. Research advances on apoptosis. WORLD SCI-TECH R&D) 2007; 29(03): 45-53.
- 23 Pinton P, Ferrari D, Rapizzi E, Virgilio FD, Pozzan T, Rizzuto R. The Ca^{2+} concentration of the endoplasmic reticulum is a key determinant of ceramide-induced apoptosis: Significance for the molecular mechanism of Bcl-2 action. EMBO J 2001; 20(11): 2690-701.
- 24 Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: Towards a molecular definition. Trends Biochem Sci 2007; 32(1): 37-43.
- 25 Zhang DW, Shao J, Lin J, Zhang N, Lu BJ, Lin SC, *et al.* RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. Science 2009; 325(5938): 332-6.
- 26 宋必卫, 王璐. 细胞程序性坏死——一种细胞死亡新方式. 生理科学进展 (Song Biwei, Wang Lu. Necroptosis: A programmed cell necrosis. Progress in Physiological Sciences) 2013; 44(4): 281-6.
- 27 Edinger AL, Thompson CB. Death by design: Apoptosis, necrosis and autophagy. Curr Opin Cell Biol 2004; 16(6): 663-9.
- 28 Berghe TV, Vanlangenakker N, Parthoens E, Deckers W, Devos M, Festjens N, *et al.* Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. Cell Death Differ 2010; 17(6): 922-30.
- 29 李庆伟, 王诗粤, 逢越. Necroptosis——一种新型程序性死亡机制的研究进展. 辽宁师范大学学报(自然科学版) (Li Qingwei, Wang Shiyue, Feng Yue. Research progress of necroptosis: A novel form of programmed cell death. Journal of Liaoning Normal University, Natural Science Edition) 2014; 37(02): 238-45.
- 30 Sosna J, Voigt S, Mathieu S, Lange A, Thon L, Davarnia P, *et al.* TNF-induced necroptosis and PARP-1-mediated necrosis represent distinct routes to programmed necrotic cell death. Cell Mol Life Sci 2014; 71(2): 331-48.
- 31 Suzuki A, Ito T, Kawano H, Hayashida M, Hayasaki Y, Tsutomi Y, *et al.* Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death. Oncogene 2000; 19(10): 1346-53.
- 32 李先东, 曾斌, 谢立群. Survivin蛋白及 β -catenin蛋白在原发性肝癌组织中的表达及其临床意义. 现代肿瘤医学 (Li Xiandong, Zeng Bin, Xie Liqun. Expression and the clinical significance of survivin protein and β -catenin protein in primary hepato cellular carcinoma. Journal of Modern Oncology) 2008; 16(1): 62-6.
- 33 Sinnberg T, Menzel M, Ewerth D, Sauer B, Schwarz M, Schaller M,

- et al.* β -Catenin signaling increases during melanoma progression and promotes tumor cell survival and chemoresistance. *PLoS One* 2011; 6(8): e23429.
- 34 Zimmerman ZF, Kulikauskas RM, Bomsztyk K, Moon RT, Chien AJ. Activation of Wnt/ β -catenin signaling increases apoptosis in melanoma cells treated with trail. *PLoS One* 2013; 8(7): e69593.
- 35 Zhang Z, Deb A, Zhang Z, Pachori A, He W, Guo J, *et al.* Secreted frizzled related protein 2 protects cells from apoptosis by blocking the effect of canonical Wnt3a. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46(3): 370-7.
- 36 Wu XL, Deng GC, He XJ, Li Y, Zeng J, Ma CY, *et al.* A caspase-dependent pathway is involved in Wnt/ β -catenin signaling promoted apoptosis in *Bacillus Calmette-Guerin* infected RAW264. 7 macrophages. *Int J Mol Sci* 2014; 15(3): 5045-62.
- 37 刘云霞, 张万江. 结核分枝杆菌与巨噬细胞相互作用的研究进展. *中国细胞生物学学报*(Liu Yunxia, Zhang Wanjiang. Progress of interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2012; 34(6): 617-22.
- 38 Rojas M, Olivier M, Garcia LF. Activation of JAK2/STAT1- α -dependent signaling events during *Mycobacterium tuberculosis*-induced macrophage apoptosis. *Cell. Immunol.* 2002; 217(1): 58-66.
- 39 Bagues Maria-Pilar J, Dudal S, Dornand J, Gross A. Cellular bioterrorism: How *Brucella* corrupts macrophage physiology to promote invasion and proliferation. *Clin Immunol* 2005; 114(3): 227-38.
- 40 Wu XL, Deng GC, Li M, Li Y, Ma CY, Wang YJ, *et al.* Wnt/ β -Catenin signaling reduces bacillus calmette-guerin-induced macrophage necrosis through a ROS-mediated PARP/AIF-dependent pathway. *BMC Immunol* 2015; doi: 10.1186/s12865-015-0080-5.

中国细胞生物学学报