

文章编号: 1004-7220(2014)02-0188-05

# 力学影响细胞凋亡及其信号转导机制研究进展

赵丹<sup>1,2</sup>, 胥春<sup>1,2</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔修复科, 上海 200011;

2. 上海市口腔医学研究所·上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011)

**摘要:** 力学刺激会影响细胞凋亡的发生,进而影响组织器官结构和功能的变化,从而在机体的生理病理过程中起到重要作用,与很多疾病的发生发展密切相关。近年来力对细胞凋亡影响的信号转导机制逐渐开始受到细胞力学研究者的关注,现阶段部分实验研究结果显示力学刺激的形式、强度以及作用细胞种类的不同都会影响细胞凋亡,作用的过程和结果不尽相同。这一过程中的信号通路及其凋亡相关基因和蛋白的表达错综复杂,其中涉及的具体信号转导机制尚不明确。本文就细胞凋亡的特点、相关的信号通路、不同力学刺激对细胞凋亡的影响以及其信号转导通路的现阶段研究进展展开综述。

**关键词:** 力学刺激; 细胞凋亡; 信号通路

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Advances in force-affected cell apoptosis and its signal pathways

ZHAO Dan<sup>1,2</sup>, XU Chun<sup>1,2</sup> (1. Department of Prosthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China)

**Abstract:** Mechanical stimulation affects the onset of cell apoptosis, thereby leads to the structural and functional changes of the tissues and organs. Such force-affected cell apoptosis plays an important role in physiological and pathological processes of organism and is closely related with occurrence and development of many diseases. In recent years, the mechanism of signal transduction affected by force-induced cell apoptosis has aroused more interests of researchers in the field of cellular mechanics, and experiment results at present stage showed that the form of mechanical stimulation, its intensity and the type of cells on which the mechanical stimulation applied would affect cell apoptosis with different process and results. During the process, the signal pathways, genes and protein expression related with cell apoptosis were quite complex and the specific mechanism of signal transduction still remain unclear. In this article, the recent advances on characteristics of cell apoptosis and its related signal pathways, as well as effects of different mechanical stimulations on cell apoptosis and its signal pathways were reviewed and discussed.

**Key words:** Mechanical stimulation; Cell apoptosis; Signal pathway

力学刺激作为一种常见信号可以引起细胞组织结构功能的变化。机体的所有组织均受到力学的刺激,这些力来源于细胞自身的张力,或者细胞所处的

微环境<sup>[1]</sup>。力学刺激在哺乳动物细胞、组织和器官中的作用已经逐渐被人们所认识。力学刺激信号可以转化为组织细胞的生物化学信号,介导相关的敏

收稿日期:2013-06-04; 修回日期:2013-07-13

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30900282, 31270991), 上海市浦江人才计划资助项目(2013D33), 上海市科学技术委员会资助项目(08411961500), 上海市青年科技启明星计划(A类)项目(10QA1404200), 上海市重点学科建设项目(T0202, S30206-sms02)。

通信作者:胥春, 副主任医师, Tel: (021)23271699-5691; E-mail: imxuchun@163.com。

感基因进而合成各种活性物质,激活信号网络级联反应。细胞凋亡在组织器官的生理病理过程中具有重要的作用<sup>[2]</sup>。异常的力学刺激可诱导细胞发生凋亡,从而使机体组织器官产生异常。近年来有关力学刺激对细胞凋亡的影响及其信号转导机制的研究不少,本文将对此方面的研究进展进行综述。

## 1 细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 这一概念由 Kerr 等<sup>[3]</sup>于 1972 年提出,是指由特定基因控制的,细胞自主、有序的死亡,又称程序性死亡 (programmed cell death, PCD)。细胞的凋亡同增殖分化一样关系到生物体内环境的稳定,对于生命个体发育的各个阶段都是必须的。

细胞凋亡的形态学特征是细胞皱缩变圆并且体积减小,细胞膜皱褶或起泡,细胞器大多可保持正常形态但分布拥挤,内质网扩张,核膜皱缩,细胞核染色质凝缩聚于核膜下,凋亡晚期可见凋亡小体形成。细胞凋亡的一个显著特点是染色体 DNA 降解,内源性核酸内切酶使得染色体 DNA 在核小体间的连接部位被切断,产生不同长度的寡聚核小体片段,这种降解在琼脂糖凝胶电泳中会呈现特异的梯状条带 (DNA Ladder)<sup>[4]</sup>。在细胞凋亡的过程中,还涉及某些基因的表达和蛋白的合成,参与凋亡的调控。

## 2 力学刺激影响细胞凋亡

目前已有多篇力学刺激影响细胞凋亡的研究报道。心血管系统不断受到机械力作用,其健康与正常的机械力学刺激密切相关。有研究显示,动脉血流切应力变化能导致人血管平滑肌细胞发生凋亡<sup>[5]</sup>,低重力也会改变猪血管内皮细胞形态以及基因表达进而引发凋亡<sup>[6]</sup>,这两种细胞的改变均与动脉粥样硬化形成密切相关。牵张力能够诱导大鼠心肌细胞凋亡<sup>[7]</sup>,慢性压力负荷还能诱导兔左室心肌细胞凋亡<sup>[8]</sup>,心肌细胞的凋亡与心肌梗死等疾病的产生密不可分。肌肉是重要的力学组织器官,成肌细胞在周期性牵张力作用下发生凋亡,并且凋亡率呈牵张时间依赖<sup>[9]</sup>和牵张强度依赖<sup>[10]</sup>。此外,力还能诱导包括成纤维细胞在内的其它多种细胞发生凋亡。Hawwa 等<sup>[11]</sup>研究证实,肺成纤维细胞在周期性牵引力的作用下调亡率增加。还有研究显示,人

牙周膜成纤维细胞在受到牵张力作用下发生凋亡,并且凋亡率呈牵张时间和强度依赖<sup>[12-13]</sup>。另外也有研究发现,部分力学刺激(如流体剪切力)可以抑制骨细胞凋亡<sup>[14]</sup>。总之,尽管不同的力学刺激对于不同细胞的作用可能不尽相同,但这一过程均具有重要的生理病理意义。

## 3 凋亡信号通路

目前较明确的凋亡信号通路包括 3 种,分别为线粒体通路、死亡受体通路以及内质网通路。但这 3 条通路并非独立存在,当细胞面对不同种类的信号刺激时,单一的信号传导通路很难正确产生所有细胞的凋亡反应,环境、细胞以及刺激的不同,会诱导细胞产生不同的凋亡信号传导通路,且各条通路间存在着多方式、多水平的横向联系,组成了复杂的信号传递网。

### 3.1 线粒体通路

线粒体不仅是细胞能量代谢的中心,在细胞的凋亡中也处于中心位置。研究表明,线粒体跨膜电位的消失以及释放细胞色素 c 是细胞凋亡的关键步骤之一。细胞色素 c 释放到细胞浆后,在 dATP 存在的条件下能与凋亡相关因子 1 (Apaf-1) 结合,使其形成多聚体,并促使无活性的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9 (cysteinyI aspartate specific proteinase 9, caspase-9) 与其结合,激活 caspase-9,继而激活下游的 caspase 蛋白酶(如 caspase-3 等)产生级联反应,引起细胞凋亡<sup>[15]</sup>。另外,线粒体本身 PT 孔 (permeability transition pore) 开放会引起细胞色素 c 的释放,引发细胞凋亡,而 PT 孔的开关受到 bcl-2 家族的调控。

### 3.2 死亡受体通路

外界凋亡信号通过与细胞膜表面的某些跨膜蛋白结合,将凋亡信号传递进细胞引起细胞凋亡。目前广泛研究的主要是 Fas 通路。外界刺激通过 Fas 启动凋亡信号转导,首先其配体诱导受体三聚体化,三聚化的受体配体结合物使 3 个受体的死亡结构域 (death domain, DD) 相聚成簇,进而吸引胞浆中另一种带有死亡结构域的相关蛋白 FADD<sup>[16]</sup>。FADD 蛋白是由 C 端 (DD 结构域) 和 N 端 (DED 结构域, death effector domain) 组成的一个连接蛋白,DD 结构域会与 Fas 上的 DD 结构域结合,而 N 段 DED 会

与一个带有 DED 的成分结合,进而募集到多个无活性的 caspase-8 酶原,聚合后转成有活性的双链蛋白酶,进而引发后续的级联反应,导致细胞凋亡。

### 3.3 内质网通路

内质网在细胞内广泛分布,是细胞内蛋白质合成、修饰和折叠场所,同时也是维持内环境稳态及储存  $Ca^{2+}$  的地方。当内质网腔内未折叠的或错误折叠的蛋白质分子积聚时,会产生内质网应激,引起内质网腔内释放钙离子,从而激活高钙蛋白酶活性,激活 caspase-12 后进入级联反应引发凋亡。内质网腔内还包含一些蛋白质,可以参与组成复合物进一步作用于 bcl-2 家族,进而作用于线粒体,引发线粒体通路凋亡信号转导<sup>[17]</sup>。

## 4 力学刺激影响细胞凋亡信号通路研究

力学刺激的形式、强度以及作用的细胞种类不同都会影响力学刺激影响细胞凋亡的具体信号通路。近年来研究发现,不同力学刺激方式对细胞凋亡产生影响的信号通路有所不同,下面按照不同力学刺激种类,对力学刺激影响细胞凋亡信号通路的研究进展进行介绍。

### 4.1 剪切力

剪切力学刺激对于细胞凋亡的影响,最初是在对血管内皮细胞的研究中发现的。早在 1996 年学者们就通过试验证实了剪切力参与抑制细胞凋亡以保持血管内皮细胞的完整性<sup>[18]</sup>。此后进一步研究发现,这一抑制凋亡过程是通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶途径激活的<sup>[19]</sup>。关于剪切力的强度对于凋亡作用的影响,研究发现高剪切力(1.5 Pa)可以明显抑制凋亡,而低剪切力(0.4 Pa)抑制效果不明显<sup>[20]</sup>。学者们又进一步研究该凋亡抑制过程中的基因表达,发现其是通过上调 Bcl-X 抑制 Fas 通路受体表达产生的<sup>[21]</sup>。可见,同种力学刺激对于同种细胞凋亡的作用与刺激大小密不可分,而这一过程中有不同种类的信号通路参与。近年来,关于剪切力对骨组织细胞凋亡的作用及其机制研究也成为了热点。研究显示,同样的力学刺激对于不同骨组织细胞的作用效果以及凋亡过程也不尽相同。Tan 等<sup>[14]</sup>研究发现,流体剪切力可以抑制 TNF 诱导的骨细胞凋亡,而对成骨细胞作用不明显。此外,对于关节软骨细胞的研究发现,流体剪切力会上调一氧化氮(NO)表达,并且会抑制凋亡基因 Bcl-2 的表

达,从而诱导软骨细胞发生凋亡<sup>[22]</sup>。

### 4.2 压力

压力诱导细胞凋亡的现象最初来源于对血管平滑肌细胞的研究,研究发现其细胞凋亡与施加压力的强度和持续时间相关,这一现象不仅在小鼠和大鼠平滑肌细胞中得到证实,在人血管平滑肌细胞中也得到证实,且压力诱导平滑肌细胞凋亡是通过整合素  $\beta 1$ -rac-p38-MAPK-p53 这一途径达成的<sup>[23]</sup>。另外,有学者对软骨细胞施加周期性静水压力,发现 p53、c-myc 基因上调,bcl-2 基因下调,从而促使软骨细胞凋亡<sup>[24]</sup>。尽管压力和剪切力对于软骨细胞凋亡的作用相同,但这一过程中的基因表达及信号通路是否完全一致还有待于进一步的研究。还有学者通过对牛眼小梁细胞的研究发现 5.32 Pa 的压力持续一段时间后,可通过影响 bcl-2 家族基因抑制小梁细胞的增殖并导致细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

### 4.3 牵张力

对成纤维细胞的研究显示,牵张力不仅使人牙周膜细胞产生形态学改变,而且诱导其产生早期凋亡,凋亡呈时间及强度依赖<sup>[12]</sup>。进一步的研究发现,这一过程是通过 caspase-9 介导的<sup>[13]</sup>。该过程中凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 均有明显表达,而促凋亡基因 Bax 占主导作用<sup>[26]</sup>。另外研究也证实,周期性牵张力诱导成肌细胞凋亡的作用是通过 caspase-3 介导的,并且这一过程与牵张力大小密切相关,但并不涉及 Fas/FasL 通路<sup>[27]</sup>。通过对成肌细胞的研究发现,p38 MAPK 通路在应力介导的细胞凋亡中具有重要地位<sup>[9]</sup>。此外还有研究显示,周期性张力对大鼠成骨细胞凋亡有影响并且不同的周期性牵张应变可促进或抑制细胞的凋亡进而影响成骨细胞活性<sup>[28]</sup>。可见,对于成骨细胞凋亡,牵张力比剪切力作用更加明显。目前有关牵张力诱导心肌细胞凋亡信号通路的研究认为,牵张诱导心肌细胞凋亡为肾素-血管紧张素系统和/或线粒体依赖,线粒体通路中的 caspase-9 参与这一过程并依赖线粒体通路的调节<sup>[6]</sup>,牵张力通过 p53 基因影响血管紧张素进而诱导心肌细胞凋亡<sup>[29]</sup>。也就是说,可能这一过程本身就是多种通路共同作用的结果,但究竟牵张力作用时间与大小是否与不同通路相互对应尚不可知。

#### 4.4 微重力

随着人类宇航事业的发展,近年来关于微重力对于细胞作用的研究也开始成为热点。研究显示人t淋巴细胞在微重力作用下会发生凋亡,这一过程呈时间依赖性,并且通过调节Fas/APO-1蛋白来实现<sup>[30]</sup>。后续研究发现,微重力可以诱导甲状腺滤泡癌细胞的凋亡,从而可以解释宇航员太空飞行后甲状腺激素水平下降的原因<sup>[31]</sup>。微重力诱导甲状腺细胞凋亡的研究显示,诱导凋亡过程中同时涉及线粒体通路和死亡受体通路<sup>[32]</sup>。进一步研究发现,模拟微重力还可诱导人血管内皮细胞发生凋亡,细胞骨架的破坏可能是模拟微重力诱导其凋亡的机制之一<sup>[33]</sup>。此外,模拟微重力可以通过调节下调caspase3的活性明显降低小鼠成纤维细胞的凋亡率<sup>[34]</sup>。目前对于微重力影响细胞凋亡的研究还处于初级阶段,这一力学刺激对于细胞凋亡的影响是否与其他的力学刺激作用过程及结果相同还有待进一步研究。

#### 5 展望

细胞凋亡本身就是通过多个通路交互作用而产生的,这一过程相当复杂,近年来对于凋亡信号通路的研究越来越深入具体,而对于力影响细胞凋亡的具体信号转导过程的研究还不够深入。现阶段仅仅通过个别蛋白的检测来推断单一力学刺激信号通路,忽略了其交互作用。首先,力学刺激作用的不同时间点可能对应着不同的信号通路;其次,这些通路间可能存在着并行、相互激活或者相互抑制的关系。由于力学介导的细胞凋亡与身体内很多疾病的发生密不可分,对于力学刺激细胞凋亡信号通路的研究将有可能通过控制力学刺激来预防、治疗疾病,故有必要对其信号通路间错综复杂的关系做进一步的研究。

#### 参考文献:

[1] Xu Q, Liu Y, Gorospe M, et al. Acute hypertension activates mitogen-activated protein kinases in arterial wall [J]. J Clin Invest, 1996, 97(2): 508-514.  
[2] Ellis RE, Yuan JY, Horvitz HR. Mechanisms and functions of cell death [J]. Annu Rev Cell Biol, 1991, 7: 663-698.

[3] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-57.  
[4] Johnson KL, Vaillant F, Lawen A. Protein tyrosine kinase inhibitors prevent didemnin B-induced apoptosis in HL-60 cells [J]. FEBS Lett, 1996, 383(1-2): 1-5.  
[5] 郭子义,严志强,张明亮,等. 血流切应力变化导致颈总动脉重建及其对血管平滑肌细胞凋亡和分化的影响[J]. 医用生物力学, 2008, 23(1): 61-65.  
Guo ZY, Yan ZQ, Zhang ML, et al. Common carotid remodeling induced by flow shear stress alteration and its effect on apoptosis and dedifferentiation of vsmc in rat [J]. J Med Biomech, 2008, 23(1): 61-65.  
[6] Morbidelli L, Monici M, Marziliano N, et al. Simulated hypogravity impairs the angiogenic response of endothelium by up-regulating apoptotic signals [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(2): 491-499.  
[7] Liao X, Wang X, Gu Y, et al. Involvement of death receptor signaling in mechanical stretch-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. Life Sci, 2005, 77(2): 160-174.  
[8] 张萍,李志暉,邱健,等. 持续压力超负荷对兔左心室细胞凋亡的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(1): 28-31.  
[9] 田臻,杨竹丽,贾文敏,等. p38MAPK信号通路与应力介导成肌细胞的凋亡(英文)[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(5): 2751-2754.  
[10] 刘加强,刘洪臣,房兵,等. 机械应力对大鼠成肌细胞凋亡的影响[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2012, 13(3): 133-136.  
[11] Hawwa RL, Hokenson MA, Wang Y, et al. IL-10 inhibits inflammatory cytokines released by fetal mouse lung fibroblasts exposed to mechanical stretch [J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(7): 640-649.  
[12] Zhong W, Xu C, Zhang F, et al. Cyclic stretching force-induced early apoptosis in human periodontal ligament cells [J]. Oral Dis, 2008, 14(3): 270-276.  
[13] Hao Y, Xu C, Sun SY, et al. Cyclic stretching force induces apoptosis in human periodontal ligament cells via caspase-9 [J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(9): 864-870.  
[14] Tan SD, Kuijpers-Jagtman AM, Semeins CM, et al. Fluid shear stress inhibits TNFalpha-induced osteocyte apoptosis [J]. J Dent Res, 2006, 85(10): 905-909.  
[15] Raff M. Cell suicide for beginners [J]. Nature, 1998, 396(6707): 119-122.  
[16] Van Parijs L, Abbas AK. Role of Fas-mediated cell death in the regulation of immune responses [J]. Curr Opin Immunol, 1996, 8(3): 355-361.  
[17] Momoi T. Caspases involved in ER stress-mediated cell death [J]. J Chem Neuroanat, 2004, 28(1-2): 101-105.  
[18] Dimmeler S, Haendeler J, Rippmann V, et al. Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells [J].

- FEBS Lett, 1996, 399(1-2): 71-74.
- [19] Dimmeler S, Assmus B, Hermann C, *et al.* Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: involvement in suppression of apoptosis [J]. *Circ Res*, 1998, 83(3): 334-341.
- [20] 乔元华, 王云, 曾衍钧, 等. 剪切力对脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. *中国生物医学工程学报*, 2005, 24(1): 122-125.
- [21] Bartling B, Tostlebe H, Darmer D, *et al.* Shear stress-dependent expression of apoptosis-regulating genes in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(8): 740-746.
- [22] Lee MS, Trindade MC, Ikenoue T, *et al.* Regulation of nitric oxide and bcl-2 expression by shear stress in human osteoarthritic chondrocytes in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90(10): 80-86.
- [23] Wernig F, Mayr M, Xu Q. Mechanical stretch-induced apoptosis in smooth muscle cells is mediated by beta1-integrin signaling pathways [J]. *Hypertension*, 2003, 41(4): 903-911.
- [24] Islam N, Haqqi TM, Jepsen KJ, *et al.* Hydrostatic pressure induces apoptosis in human chondrocytes from osteoarthritic cartilage through up-regulation of tumor necrosis factor-alpha, inducible nitric oxide synthase, p53, c-myc, and bax-alpha, and suppression of bcl-2 [J]. *J Cell Biochem* 2002, 87(3): 266-278.
- [25] 薛蔚, 杜蜀华, 李勇, 等. 压力对牛眼小梁细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2002, 11(4): 23-26.
- [26] 郝轶, 胥春, 魏斌, 等. Bcl-2 和 Bax 在牵张应变诱导 HP-DLCs 凋亡中的表达研究[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2010, 11(4): 193-196.
- [27] Liu J, Wang Y, Yuan X, *et al.* Cyclic-stretch induces the apoptosis of myoblast by activation of Caspase-3 protease in a magnitude-dependent manner [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(12): 2004-2011.
- [28] 李晖, 张晓玲, 沈刚, 等. 周期性张应变作用下成骨细胞凋亡的体外研究[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(3): 223-227.  
Li H, Zhang XL, Shen G, *et al.* Study on osteoblast apoptosis in response to mechanical stretch in vitro [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(3): 223-227.
- [29] Leri A, Fiordaliso F, Setoguchi M, *et al.* Inhibition of p53 function prevents renin-angiotensin system activation and stretch-mediated myocyte apoptosis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 843-857.
- [30] Lewis ML, Reynolds JL, Cubano LA, *et al.* Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat) [J]. *FASEB J*, 1998, 12(11): 1007-1018.
- [31] Grimm D, Bauer J, Kossmehl P, *et al.* Simulated microgravity alters differentiation and increases apoptosis in human follicular thyroid carcinoma cells [J]. *FASEB J*, 2002, 16(6): 604-606.
- [32] Kossmehl P, Shakibaei M, Cogoli A, *et al.* Weightlessness induced apoptosis in normal thyroid cells and papillary thyroid carcinoma cells via extrinsic and intrinsic pathways [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 4172-4179.
- [33] 康春燕, 刘长庭, 邹琳, 等. 模拟微重力对人肺微血管内皮细胞凋亡的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(11): 1315-1318.
- [34] Beck M, Tabury K, Moreels M, *et al.* Simulated microgravity decreases apoptosis in fetal fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(2): 309-313.