

①

## 神经酰胺在细胞凋亡中的作用

杨 栋 综述 杨丽霞 审校  
(成都军区昆明总医院心内科, 昆明 650032)

[摘要] 神经酰胺是神经鞘脂类的主要成员之一,作为调节细胞活动的第二信使,影响多种细胞活动,包括细胞凋亡和生长抑制活动。神经酰胺通过激活 p53, PKC, CAPK 等效应分子,在细胞凋亡的过程中起重要的作用。

[关键词] 神经酰胺; 鞘脂类; 凋亡; 作用

[中图分类号] R34 [文献标识码] A [文章编号] 1673-2588(2006)02-0166-03

## The role of ceramide in apoptosis

YANG Dong, YANG Li-xia

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital of Chengdu Army, Kunming 650032, China)

[Abstract] As the second messenger and the majority member of sphingolipids, ceramide mediates many cell-bioactivities including cellular apoptosis and growth inhibited activity. Ceramide plays a key role in apoptosis by activating p53, protein kinase C, ceramide-activated protein kinase (CAPK), etc.

[Key words] ceramide; sphingolipids; apoptosis; role

[Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(2):0166-03]

神经鞘脂类分为鞘磷脂和鞘糖脂。神经鞘磷脂由鞘氨醇、脂肪酸和磷酸胆碱组成,其中鞘氨醇的氨基通过酰胺键与脂肪酸相连,构成 N-脂酰鞘氨醇,称为神经酰胺。近年来越来越多的研究表明神经酰胺作为细胞内脂质第二信使,在细胞增殖、分化、生长抑制和凋亡等多种细胞活动中发挥调节作用<sup>[1]</sup>,特别是在诱导细胞凋亡的过程中起重要作用。

### 1 神经酰胺的来源及生物学作用

#### 1.1 神经酰胺的来源

1.1.1 从头合成途径 细胞膜上的丝氨酸与软脂酰辅酶 A 在吡多醛磷酸依赖性丝氨酸软脂酰基转移酶作用下缩合形成 3-酮基鞘氨醇,进一步还原为双氢鞘氨醇,在神经酰胺合酶作用下,去饱和生成双氢神经酰胺,再通过酰胺键连接双氢鞘氨醇和脂质酰基形成双氢神经酰胺,最后在 C4 ~ C5 间插入双键形成神经酰胺。这是细胞内基础水平神经酰胺生成的重要途径<sup>[1,2]</sup>。

#### 1.1.2 鞘磷脂(SM)神经酰胺循环 经鞘磷脂酶

催化磷酸二脂键,水解鞘磷脂产生神经酰胺和磷酸胆碱。反之,二者又可以在神经酰胺胆碱磷酸转移酶作用下合成鞘磷脂。由于这个过程可逆,称为“鞘磷脂循环”<sup>[1,3]</sup>。此途径是调控神经酰胺信使细胞水平的主要方式。

1.1.3 神经鞘氨醇 神经鞘氨醇在神经酰胺合酶催化下可生成神经酰胺,而神经酰胺又可在神经酰胺酶催化下去酰基生成神经鞘氨醇。

1.1.4 脑苷脂类 脑苷脂类在脑苷脂酶作用下可降解生成神经酰胺,神经酰胺又可在脑苷脂合酶作用下生成脑苷脂类。

1.2 神经酰胺的生物学作用 神经酰胺在细胞凋亡中的调控作用已经得到人们的广泛关注。其生物活性和激活途径的多样性与不同类型细胞的特异性受体有关,同时还与其下游的不同效应分子有关。神经酰胺作为细胞凋亡的生理介质,可以转导多种凋亡信息,通过多个靶分子,经过一系列级联反应,引起凋亡。另外,在细胞增殖、分化、衰老、生长抑

①收稿日期:2006-02-22 修回日期:2006-03-21

作者简介:杨栋(1978-),男,河南新乡人,住院医师,硕士研究生,主要从事心力衰竭的基础和临床研究。

制、应激反应及细胞分泌活动等生理与病理过程中,神经酰胺也起一定的作用。

## 2 神经酰胺在细胞凋亡中的作用

2.1 神经酰胺作为第二信使引起凋亡 Ruvolo等<sup>[4]</sup>报道 IL3, NGF, TNF- $\alpha$ , FAS, 电离辐射, 射线, 激素等细胞外信号和受体可以激活第二信使神经酰胺, 使神经酰胺增多, 增多的神经酰胺通过激活不同蛋白激酶和蛋白磷酸酶(如 JNK, PKC, Rac, KSR, Raf, PP2A, PP1)从而启动级联信号通路, 将细胞外的信息传递到细胞内引起凋亡。

### 2.2 神经酰胺诱导凋亡的作用机制

2.2.1 神经酰胺信号传递的效应分子 神经酰胺作为第二信使, 必定要通过一系列效应分子的级联放大作用, 最终激活核内相关基因而产生不同的生物学效应。其生物活性多样性, 不仅与不同类型细胞的各种特异性受体有关, 同时还与其下游的不同效应分子有关, 下游的靶部位有: (1) 激活应激激活的蛋白激酶 SAPK (stress-activated protein kinase) /JNK (c-Jun N-terminal kinase) 链; (2) 神经酰胺激活的蛋白激酶 (ceramide-activated protein kinase, CAPK); (3) 调节蛋白激酶 C 家族, 如蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC); (4) 神经酰胺激活的蛋白磷酸酯酶 (ceramide-activated protein phosphatase, CAPP): 神经酰胺引起的 c-myc 基因下调是通过 CAPP 介导的; (5) 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 TAK-1 (TGF- $\beta$ activated kinase); (6) 半胱氨酸蛋白酶家族: caspase-3 在神经酰胺诱导细胞凋亡的过程中起关键的作用<sup>[3~5]</sup>。另外, Kim 等<sup>[6]</sup>研究发现神经酰胺可以通过激活 p53 来诱导凋亡, 说明 p53 可能是神经酰胺的下游效应分子, 但其具体机制还不清楚。此外, 细胞内微环境及同时激活的其他第二信使的活动也可能影响神经酰胺活动的最终效应。

2.2.2 神经酰胺诱导凋亡的信号通路 神经酰胺激活下游的效应分子后, 通过以下途径来转导凋亡信息: (1) 激活 p53 使其发挥转录调节作用, 抑制 Bcl-2 的表达; 启动 Bax, p21/waf1, GADD45 等 p53 下游基因的表达, 增加凋亡<sup>[6~11]</sup>。p53 作为看家基因 (p53 是抑癌基因), 参与细胞内许多重要信号转导通路和细胞过程如 DNA 的修复、抗增生、细胞周期运转、细胞衰老和凋亡的调节。如果 DNA 受到损伤, P53 蛋白就使细胞停留在 G<sub>1</sub> 期, 修复后再进入 M 期; 如果损伤不能修复, 则诱导其凋亡, 从而避免细胞癌变。若 p53 突变, 则丧失此功能, 且促进细胞增

殖。P53 诱导细胞凋亡的作用, 可被促进细胞分化和增殖的 IL-6, IL-3 抑制。p53 是 Bax 的正调节因子, Bcl-2 的负调节因子, Horiuchi 等<sup>[10]</sup>证实在 PC12W 细胞, Bcl-2 的活化可以被 MAPK 诱导的磷酸化作用和 MAPK 磷酸酶-1 的去磷酸化作用调节, 使 Bcl-2 分子失去其抗凋亡的功能, Bax/Bcl-2 增大; p21/waf1 表达增强, 促凋亡作用增强, 最终导致细胞死亡<sup>[7,9,10]</sup>。(2) 神经酰胺可以抑制鼠双微基因 2 (mdm-2) 的表达, 减轻它对 p53 的负反馈抑制作用, 从而抑制细胞增生, 促进凋亡<sup>[6]</sup>。mdm-2 基因最初是从致瘤的鼠成纤维细胞系中发现的一种致癌基因, 可以促进细胞增殖, 抑制凋亡。正常情况下, mdm-2 基因所编码的蛋白质能与 p53 以及 RB 相结合并抑制它们的功能 (RB 是抑癌基因), 在应激状态下, mdm-2 基因与 p53 结合减少, 释放 p53 进入核内发挥凋亡作用。(3) 兴奋 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) (c-Jun N 端蛋白激酶, MAPK 家族的成员之一), 活化 c-Jun 而诱导凋亡<sup>[13]</sup>。目前, JNK 在神经酰胺诱导凋亡中的作用仍不清楚, 但是公认 c-Jun, Bcl-2, AP-1, GADD153 是其新的靶点。神经酰胺可能通过 c-Jun 磷酸化, Bcl-2 的失活, 从而引起其他凋亡基因的表达, 使抗增殖作用增强, 共同促进凋亡的发生<sup>[4]</sup>。(4) 抑制细胞内增生信号, 特别是抑制 MAPK-ERK (丝裂原激活蛋白激酶) 增生信号系统, 减弱细胞生存力量。MAPK 超家族包括三个亚家族: ERK1/2, SAPK/JNK 和 p38 MAPK<sup>[14]</sup>。研究表明 ERK1/2 信号转导途径主要对细胞的生长、分裂和分化信号进行转导, 促进增殖、肥厚及相关基因的表达, 抑制凋亡的发生, 而 JNK/SAPK 信号转导途径和 p38 MAPK 信号转导途径主要对炎症细胞因子和多种类型的细胞应激信号进行转导, 加速细胞凋亡。神经酰胺激活的蛋白激酶能磷酸化和激活 Raf1, 从而激活 MAPK 信号转导通路, 其中的 JNK 与 p38 激酶通路被证明与细胞凋亡有关; 神经酰胺可以激活应激激活的蛋白激酶 SAPK /JNK 链, 引起细胞凋亡<sup>[13,15~19]</sup>。(5) 在神经酰胺引起细胞凋亡时, 可以释放细胞色素 C 和活化 caspase-9, 使线粒体膜电势减少<sup>[20]</sup>; 同时, 线粒体可以形成神经酰胺平台, 释放促凋亡的胞浆蛋白, 活化 caspase 家族和 DNA 酶, 共同诱导凋亡<sup>[21]</sup>。鞘磷脂家族的其它成员也可以通过不同的途径诱导凋亡。

然而, 1995 年 Ito 等<sup>[22]</sup>证明 C2-Cer 和鞘磷脂酶能有效防止或延迟去除 NGF 所引起的交感神经元

细胞的凋亡,由此可见,神经酰胺是否有抑制细胞凋亡的作用,还需要进一步的研究。

### 参 考 文 献

- 01 Colombaioni L, Garcia-Gil M. Sphingolipid metabolites in neural signalling and function[J]. *Brain Res Brain Res Rev*,2004,46(3):328-355.
- 02 Faergeman NJ, Feddersen S, Christiansen JK, et al. Acyl-CoA-binding protein, Acb1p, is required for normal vacuole function and ceramide synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Biochem J*, 2004,380(3):907-918.
- 03 Sultan I, Senkal CE, Ponnusamy S, et al. Regulation of the sphingosine recycling pathway for ceramide generation by oxidative stress, and its role in controlling c-Myc/Max function [J]. *Biochem J*, 2006,393(2):513-521.
- 04 Ruvolo PP. Intracellular signal transduction pathways activated by ceramide and its metabolites [J]. *Pharmacol Res*, 2003,47(5):383-392.
- 05 Jarvis, WD, Fornari FA, Auer KL, et al. Coordinate regulation of stress- and mitogen-activated protein kinases in the apoptotic actions of ceramide and sphingosine [J]. *Mol Pharmacol*,1997,52(6):935-947.
- 06 Kim SS, Chae HS, Bach JH, et al. p53 mediates ceramide-induced apoptosis in SKN-SH cells [J]. *Oncogene*, 2002,21(13):2020-2028.
- 07 Kim HJ, Mun JY, Chun YJ, et al. Bax-dependent apoptosis induced by ceramide in HL-60 cells [J]. *FEBS Lett*,2001,505(2):264-268.
- 08 Kim HJ, Ghil KC, Kim MS, et al. Potentiation of ceramide-induced apoptosis by p27kip1 overexpression [J]. *Arch Pharm Res*,2005,28(1):87-92.
- 09 Yang H, Sadda MR, Li M, et al. S-adenosylmethionine and its metabolite induce apoptosis in HepG2 cells: Role of protein phosphatase 1 and Bcl-x(S) [J]. *Hepatology*,2004,40(1):221-231.
- 10 Horiuchi M, Hayashida W, Kamber T, et al. Angiotensin type 2 receptor dephosphorylates Bcl-2 by activating mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and induces apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1997,272(30):19022-19026.
- 11 Kim WH, Ghil KC, Lee JH, et al. Involvement of p27(kip1) in ceramide-mediated apoptosis in HL-60 cell [J]. *Cancer Lett*,2000,151(1):39-48.
- 13 Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury: ROS within and without [J]. *Circ Res*, 2000,86(2):117-118.
- 14 Touyz, RM, He G, El Mabrouk M, et al. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase by AT1 receptors in vascular smooth muscle cells from Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2001,19(3):553-559.
- 15 Dimanche-Boitrel MT, Meurette O, Rebillard A, et al. Role of early plasma membrane events in chemotherapy-induced cell death [J]. *Drug Resist Updat*, 2005,8(1-2):5-14.
- 16 Duan RD. Anticancer compounds and sphingolipid metabolism in the colon [J]. *In Vivo*,2005,19(1):293-300.
- 17 Lovat PE, Corazzari M, Goranov B, et al. Molecular mechanisms of fenretinide-induced apoptosis of neuroblastoma cells [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2004,1028(6):81-89.
- 18 Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment [J]. *Nat Rev Cancer*,2004,4(8):604-616.
- 19 Zhang X, Kiechle FL. Glycosphingolipids in health and disease [J]. *Ann Clin Lab Sci*,2004,34(1):3-13.
- 20 Kadenbach B, Arnold S, Lee I, et al. The possible role of cytochrome c oxidase in stress-induced apoptosis and degenerative diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*,2004,1665(1-3):400-408.
- 21 Siskind LJ. Mitochondrial ceramide and the induction of apoptosis [J]. *J Bioenerg Biomembr*,2005,37(3):143-153.
- 22 Ito A, Hongome K. Ceramide prevents neuronal programmed cell death induced by nerve growth factor [J]. *J Neurochem*,1995,65(1):463-466.