

· 综 述 ·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2019.06.010

心磷脂对细胞凋亡作用的研究进展

张玉姣*, 张 晶

(新乡医学院 心理学院, 中国河南 新乡 453003)

摘 要: 心磷脂(cardiolipin, CL)是线粒体特异的一类磷脂, 它不仅可以维持线粒体的结构, 还对电子传递链复合体有影响。在细胞凋亡时, 心磷脂会发生一些重分布, 比如线粒体内膜外小叶中心磷脂含量的增加及细胞表面心磷脂的出现。同时, 凋亡刺激还可以加速心磷脂的代谢循环, 使心磷脂在线粒体内的含量降低。在细胞凋亡发生时, 心磷脂作为一个信号整合体, 对细胞色素 c (cytochrome c, CytC)、胱天蛋白酶-8 (caspase-8)和促凋亡蛋白 Bid 发挥着重要的协调作用。本文主要就心磷脂在细胞凋亡过程中的重要作用及其在癌症中的研究进展进行综述。

关键词: 心磷脂(CL); 细胞凋亡; 重新分布; 细胞色素 c (CytC); 胱天蛋白酶-8; Bid 蛋白

中图分类号: Q25

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2019)06-0494-07

Research Progress of the Role of Cardiolipin During Apoptosis

ZHANG Yu-jiao*, ZHANG Jing

(School of Psychology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan, China)

Abstract: Cardiolipin (CL) is a unique phospholipid specific to the mitochondria. It influences the mitochondrial structure as well as the activity of electron transport chain enzyme complexes. During apoptosis, CL redistribution will occur, including the content increase in mitochondrial endometrial lobules and its appearance on the cell surface. Also, apoptosis stimulation can accelerate the metabolism and circulation of CL, and reduce its content in mitochondria. When apoptosis occurs, CL, as a signal platform, has a great coordinating action especially with the proteins such as cytochrome c (CytC), caspase-8 and pro-apoptosis protein Bid. Herein, the important role of CL during apoptosis and the related progress in cancer research were reviewed.

Key words: cardiolipin (CL); cell apoptosis; redistribution; cytochrome c (CytC); caspase-8; Bid

(Life Science Research, 2019, 23(6): 494-500)

心磷脂是一种线粒体特异的磷脂, 其在线粒体依赖的细胞凋亡过程中起着十分关键的作用, 并且伴随着细胞凋亡过程的进行, 心磷脂本身也发生着一些相应的变化。本文就心磷脂在细胞凋亡过程中的重要作用及其在癌症中的研究进展予以综述。

1 心磷脂概述

1.1 心磷脂的结构及分布

心磷脂是线粒体特异的一类磷脂, 因其首次

是从心脏中被分离出来的, 故名心磷脂^[1]。心磷脂又称双磷脂酰甘油, 是由两个磷酸分子和 3 个甘油分子构成骨架结构, 再与 4 个脂肪酸分子相连接组成。因其磷酸分子在生理 pH 条件下会被去质子化, 所以心磷脂通常带负电荷。心磷脂主要位于线粒体内膜, 大约占总磷脂含量的 25%; 而线粒体内膜上的心磷脂大约 65%分布在内小叶, 其余在外小叶。心磷脂在线粒体的外膜也有大约 4%的分布, 特别是靠近内、外膜间的接触部位。在内外膜的接触部位, 心磷脂可以到达线粒体外膜

收稿日期: 2019-04-09; 修回日期: 2019-05-26

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31600935); 河南省高等学校重点科研项目(16A180016); 新乡医学院科研培育基金资助项目(2014QN145)

*通讯作者: 张玉姣(1986-), 女, 山东金乡人, 博士, 讲师, 主要从事生理心理机制研究, Tel: 0373-3029959, E-mail: zhangyujiao@xxmu.edu.cn。

和线粒体靠细胞质的表面。内外膜接触部位的形成是因为心磷脂可以和另外一种带负电荷的磷脂分子,即磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE),形成一种非脂双层的六角形 H_{II} 相结构,这种结构有利于内外膜的融合^[2]。

1.2 心磷脂的生物学功能

心磷脂主要分布于线粒体内膜,是维持线粒体结构的重要组成部分。因为心磷脂在脂双层膜中可以产生负曲率弹性应力,所以其对线粒体内膜嵴保持一定的弯曲度起着关键的作用^[3]。此外,心磷脂可以和位于线粒体内膜上的蛋白质(比如细胞色素 c)结合,维持线粒体内膜的稳定。研究者直接将心磷脂合成酶基因的干扰 RNA 转入 HeLa 细胞,发现心磷脂的缺乏导致大量游离细胞色素 c 在膜间隙堆积,使线粒体表现出嵴重组的迹象^[4]。另有研究证实,心磷脂缺乏可以破坏 ATP 合成酶的低聚化组装,这将直接影响线粒体内膜嵴结构的形成^[5]。综上所述,心磷脂在维持线粒体正常结构中是必不可少的。

心磷脂也能和电子传递链中的复合体相互作用。心磷脂就像胶水,紧紧地将电子传递链中的氧化磷酸化复合体连在一起^[6-7]。例如:复合体 III 和复合体 IV 可以形成一个超级复合体,进而使质子和电子转运产生 ATP。这种超级复合体的形成离不开心磷脂的存在。在酵母心磷脂合成酶基因 *crd1* 缺陷株中,人们发现约 90%的复合体 III 和复合体 IV 表达为独立的同型二聚体,而在 *crd1* 野生型的细胞中则可发现存在二者的超级复合体^[6]。以上信息说明心磷脂对电子传递复合体的有序组织起了关键的作用。

2 心磷脂在细胞凋亡过程中的重新分布

2.1 心磷脂向线粒体内膜外小叶转移

如上所述,正常情况下心磷脂主要位于线粒体内膜,而且主要位于线粒体内膜的内小叶。但是有研究发现,在细胞凋亡早期,心磷脂在线粒体内膜外小叶的含量增加^[8]。用凋亡刺激剂星形孢菌素(staurosporine, STS)孵育人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞 1.5 h,结果显示处理组外小叶心磷脂的含量大约是未处理细胞的 3 倍;用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)处理人单核细胞白血病 U937 细胞 1.5 h,结果同样显示处理组细胞外小叶心磷脂的含量大约是未处理细胞的 2 倍^[9]。这些研究表明,在细胞凋亡早期,心

磷脂在线粒体内重新分布,即在内膜内、外小叶中发生了迁移。这一过程的发生先于一些凋亡标记的出现,比如磷脂酰丝氨酸外翻、DNA 降解以及膜电位的变化等,但是出现在活性氧自由基的释放之后^[9]。此外,因为细胞色素 c 可以与心磷脂在外小叶发生结合^[10],所以凋亡早期心磷脂向线粒体内膜外小叶的迁移可以促进二者的结合,并使细胞色素 c 产生过氧化物酶活性,进而促发下一步凋亡过程。

2.2 心磷脂在细胞质膜出现

心磷脂是线粒体特异的磷脂,一般不存在于细胞其他质膜结构中。许多研究表明,在细胞凋亡过程中,会在质膜上发现心磷脂的存在^[11-12]。Sorice 等^[11]报道,对 U937 细胞进行促凋亡处理后,分别利用 NAO (10-*N*-nonyl-acridine orange)染色和抗心磷脂抗体孵育,可在共聚焦显微镜下观察到质膜上或质膜周围有明显的心磷脂出现,且这种现象一般出现在凋亡早期。据推测,质膜上心磷脂的出现,可能引起机体产生抗心磷脂抗体,进而可能引发一些自身免疫疾病,比如获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等^[11, 13]。

2.3 心磷脂的降解及再循环

心磷脂在细胞发生凋亡时,不仅会在分布上发生变化,同时也伴随着含量的一些改变。人们在动物研究中发现,一些与凋亡有关的病理状态,比如衰老及缺血再灌注,都伴有心磷脂含量的减少^[14-15]。

Kirkland 等^[16]在细胞水平的研究也证实了这一点。他们对培养的大鼠交感神经元细胞进行凋亡诱导,即对细胞进行不加神经生长因子处理,在一定时间之后,发现线粒体内心磷脂含量明显降低;有些细胞内的心磷脂甚至完全丢失。此外, Buratta 等^[17]在棕榈酸诱导的胶质母细胞瘤 GL15 细胞中也发现了心磷脂含量的降低。在细胞凋亡时,心磷脂含量的降低可能有两方面的原因:一是合成的减少^[18];另一种就是心磷脂的降解。

心磷脂的降解是在磷脂酶的作用下发生的,之后会产生溶血心磷脂(LysoCL),比如单溶血心磷脂(MLCL)、双溶血心磷脂(DLCL)等。溶血心磷脂可能会进入心磷脂的重塑,即参与心磷脂的代谢循环^[19]。这一过程需要促凋亡蛋白 tBid (truncated Bid, 由 Bid 切割而来)的参与。tBid 除了可以诱导

线粒体形成孔状结构外,还具有脂转移活性^[20],可以将线粒体上降解的心磷脂即溶血心磷脂转移到内质网上,然后在酰基转移酶的作用下将溶血心磷脂重新合成新的心磷脂。新合成的心磷脂一方面可能通过促凋亡蛋白 Bid (BH3 interacting domain death agonist)或其他脂类转移蛋白质运回线粒体;另一方面也可能被一些脂蛋白包装,随后通过胞吐作用被转运出去。这在一定程度上解释了凋亡过程发生时心磷脂含量减少及在细胞表面发现心磷脂的原因。其实,凋亡刺激可以加速心磷脂的代谢循环,一方面可以使心磷脂合成的前体物质磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)累积;另一方面可以加速心磷脂的降解。据此推测,一些抗凋亡蛋白(例如 Bcl-2)可能通过抑制心磷脂的降解减慢其代谢循环;一些胱天蛋白酶(caspase)激活剂可以加速心磷脂的代谢循环,例如:凋亡刺激后 caspase 可通过切割 Bid 产生 tBid,从而加速心磷脂的转运等^[19]。

综上所述,在正常状态下,线粒体心磷脂是相对稳定存在的;但当细胞遇到凋亡刺激时,心磷脂会发生分布的转移、含量的减少或者代谢再循环,这表明凋亡刺激对心磷脂产生了重要的影响,同时也意味着心磷脂参与了凋亡过程的发生。

3 在细胞凋亡过程中与心磷脂共同发挥作用的关键蛋白质

心磷脂作为一个线粒体信号平台,可以启发凋亡^[21-22]。在细胞凋亡发生时,心磷脂作为一个信号整合体,可以对细胞色素 c、caspase-8 和 Bid 发挥重要的协调作用。

3.1 心磷脂与细胞色素 c

细胞色素 c 可以将电子从复合体 III 传递到复合体 IV,在电子传递链的氧化磷酸化过程中发挥着举足轻重的作用。在细胞收到凋亡信号时,细胞色素 c 从线粒体中被释放到细胞质,并在细胞质中有效地诱导 caspase 级联反应,进而引发细胞凋亡。在正常细胞中,线粒体内约 85% 的细胞色素 c 分布在内膜嵴,其余细胞色素 c 则位于内外膜的腔隙中。在细胞发生凋亡时,总心磷脂含量减少或心磷脂不饱和酰基链的氧化导致膜结合细胞色素 c 的水平下降^[18, 23-24]。研究报道,使用抗氧化剂^[25]或者过表达氧化还原剂^[26-27]会阻碍细胞色素 c 从线粒体的解离;而心磷脂的氧化包含活性氧自由基的产生,所以该过程会促进细胞色素

c 的释放。

细胞色素 c 若要从线粒体中释放,首先需要与心磷脂解离。这就涉及到细胞色素 c 产生的过氧化物酶活性。研究报道,细胞色素 c 一旦与心磷脂结合,则会产生显著的过氧化物酶活性^[10]。心磷脂通过疏水作用破坏细胞色素 c 的三级结构,从而激活细胞色素 c 的过氧化物酶活性^[28-29]。细胞色素 c 在与心磷脂结合的状态下,采用非天然构象,可明显地增大血红素缝隙区,从而创造一个“通道”,使过氧化氢(H_2O_2)易于接近血红素的结合位点^[28],这样细胞色素 c 就具有了过氧化物酶活性。综上可知,细胞色素 c/心磷脂复合体就相当于心磷脂特异的过氧化物酶,在 H_2O_2 的作用下,可产生过氧化心磷脂。该过程依赖于可利用的 H_2O_2 含量。细胞色素 c 和过氧化心磷脂的亲水性较低。所以,心磷脂氧化之后,可促进细胞色素 c 的解离。研究报道,利用放线菌素 D 处理小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs),可引起促凋亡蛋白 Bax (Bcl-2 associated X)易位到线粒体,从而促进超氧化物的产生和心磷脂的氧化;但是,由鱼藤酮或者琥珀酸引起的超氧化自由基的产生并不足以引起细胞色素 c 产生过氧化物酶活性并释放到线粒体中^[30]。这些结果表明, Bax 等一些促凋亡蛋白的激活是心磷脂氧化并引起细胞色素 c 释放的前提条件^[31]。

另一方面,在细胞发生凋亡时细胞色素 c 只有释放到细胞质中才能发挥作用。因此,细胞色素 c 从心磷脂解离下来后还需要进一步的转运才能诱导下一步的凋亡。研究认为,细胞色素 c 向胞质中转运有两种与心磷脂相关的可能途径:第一条途径是通过过氧化心磷脂诱导线粒体内、外膜间的蛋白质通道复合体(即线粒体通透性转换孔)开放^[32],第二条途径是通过心磷脂招募 Bcl-2 家族蛋白在线粒体外膜形成孔状结构^[33]。相关研究在培养的线粒体中加入过氧化心磷脂,发现线粒体的膜通透性增加,同时细胞色素 c 释放,而这些均可以被线粒体通透性转换孔形成抑制剂环孢菌素 A 或米醇菌酸所抑制,表明过氧化心磷脂是线粒体通透性转换孔的诱导因子^[32]。Bcl-2 蛋白家族是在细胞凋亡过程中起关键性作用的一类蛋白质,其可以在线粒体外膜上形成超分子孔道,这一过程依赖于心磷脂的存在^[33]。但是也有研究表明,心磷脂与 Bcl-2 家族蛋白形成孔状结构的过程无关^[34]。因此,在凋亡过程中细胞色素 c 的转运机制尚需要进一步的研究。

以上信息表明凋亡过程发生时,心磷脂与细胞色素 c 先后经历了过氧化物酶形成、过氧化以及解离、释放等过程,在这些过程中心磷脂发挥了重要的作用。

3.2 心磷脂与 Bid 蛋白

在正常细胞中, Bid 位于细胞质。当细胞表面的凋亡受体被活化后,活化的 caspase-8 切割 Bid,产生一个 15 kD 的 C 端肽段(tBid)和一个 13 kD 的 N 端肽段, tBid 肽段在其 N 端被豆蔻酰化修饰后,便可转位到线粒体上,与促凋亡蛋白 Bax 或 Bak 连接,并使它们别构激活,进而使其发生同源寡聚化,在线粒体膜上形成孔状结构,引起细胞色素 c 的释放^[35-36]。免疫电镜观察表明, tBid 首先与转位于线粒体外膜的心磷脂结合,然后再招募线粒体蛋白质 Bax 或 Bak 的聚集^[37-39]。已有研究报告,对于心磷脂缺陷的细胞, tBid 结合到线粒体上的能力显著降低^[37]。然而,对于来自巴特综合征(Barth syndrome)患者的淋巴母细胞的线粒体,尽管其缺乏酰基转移酶 tafazzin 并因此缺少成熟的心磷脂,但是却可以成功绑定 tBid^[40]。有意思的是,巴特综合征淋巴母细胞中的单溶血心磷脂水平增多,推测单溶血心磷脂可以有效诱导 tBid 转位于线粒体外膜。tBid 与线粒体外膜之所以能够相互作用,一种原因可能是心磷脂的负电性与 tBid 的螺旋发生静电作用,但也有可能是由于 tBid 直接插入脂双层中^[34,41]。需要指出的是,其他的磷脂如磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、PG、PE,也可以与 tBid 结合^[20]。综上所述,在细胞发生凋亡时,包括心磷脂在内的一些磷脂可与 Bid 切割之后的产物在线粒体外膜进行结合,这对后续招募其他促凋亡蛋白(如 Bax 或 Bak)聚集是关键的过程。

3.3 心磷脂与 caspase-8 蛋白

细胞凋亡途径一般认为有两条,分别是细胞外途径和细胞内途径。细胞外途径又称细胞表面死亡受体途径,属于 caspase-8 或 caspase-10 依赖的途径。细胞内途径与死亡受体途径不同,它不需要通过与死亡配体的结合,而是由线粒体引发。细胞损伤后,细胞色素 c 释放至胞质中,导致一系列细胞凋亡相关的蛋白质被激活,形成全酶复合物,构成凋亡小体,激活下游的 caspase,引起 DNA 片段化而发生细胞凋亡。

Pro-caspase-8 的募集与加工并形成有活性的 caspase-8 是死亡受体介导的细胞凋亡中的一个关键过程。Pro-caspase-8 被证明主要定位在线粒

体,在凋亡刺激下被活化^[42]。一些研究表明, Fas 死亡受体(Fas cell surface death receptor)的激活可诱导活化的 caspase-8 转位到线粒体外膜,并且这一过程依赖于线粒体外膜成熟心磷脂的存在^[40]。心磷脂在这些过程中的作用可利用取自巴特综合征患者的淋巴母细胞进行证明。巴特综合征常累及酰基转移酶基因(tafazzin)的突变, tafazzin 主要用于催化不饱和酰基链从磷脂酰胆碱转移到单溶血心磷脂。Tafazzin 基因的功能丧失可导致总心磷脂水平减少,包括成熟心磷脂的减少,但单溶血心磷脂增加。巴特综合征患者的淋巴母细胞显示其强烈抵抗死亡受体激活。然而,利用重组 tBid 处理从巴特综合征患者淋巴母细胞中获得的线粒体却可以诱导 Bak 寡聚化和细胞色素 c 释放^[40]。所以,在巴特综合征患者淋巴母细胞中 tBid 与 Bax 促进线粒体外膜通透化和细胞色素 c 的释放可能是由于增加了大量的单溶血心磷脂。进一步的研究发现,用 Fas (一种介导细胞凋亡的细胞因子)刺激巴特综合征患者来源的细胞,可对 Bid 的切割产生明显的抑制作用,这表明巴特综合征患者细胞中存在 caspase-8 激活的缺陷。此外,在 tafazzin 基因敲除的 HeLa 细胞的线粒体中,人们发现加工后的 caspase-8 和切割后的 Bid 水平显著降低^[40]。这些信息表明,成熟的心磷脂在 Fas 诱导的细胞凋亡中对 caspase-8 的激活发挥着重要的作用,提示心磷脂参与了细胞外凋亡途径。

综上所述,在凋亡过程发生时,心磷脂作为一个平台,可以将细胞色素 c、Bid、caspase-8 等蛋白质汇聚在一起,共同参与多个凋亡时期的过程,协调细胞程序性死亡。

4 心磷脂对细胞凋亡的作用在癌症中的研究

关于细胞凋亡的研究,人们最希望的是能找到一种特异性诱导癌细胞凋亡的方法。心磷脂是线粒体特异的磷脂,其对线粒体诱导的凋亡起着重要作用,与此同时,心磷脂相关的癌症方面的研究也引起越来越多的关注。例如:向宫颈癌细胞中导入心磷脂合成酶基因的干扰 RNA,可降低心磷脂合成,从而增加宫颈癌细胞对凋亡刺激的敏感性^[4]。近年来,相关研究人工合成了一种新型芳烃-尿素脂肪酸,发现这种脂肪酸可以靶向乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的线粒体,并耗尽线粒体上的心磷脂,表明这种芳烃-尿素脂肪酸可以

使乳腺癌细胞的增殖能力下降, 凋亡活性增强^[43]。有研究将制作的细胞色素 c-心磷脂(Cyt-CL)纳米微球孵育处理人卵巢癌细胞株(A2780), 发现这种纳米微球可以促进卵巢癌细胞的凋亡^[44]。研究报道, 线粒体心磷脂中脂肪链的组成对前列腺癌细胞的增殖有不同的作用, 与星形孢菌素 STS 处理过的细胞相比, 棕榈酸对前列腺癌细胞(PC-3)的增殖有促进作用, 油酸对前列腺癌细胞的增殖有抑制作用^[45], 这说明不同脂肪酸种类的心磷脂对细胞凋亡可发挥不同的抵抗力。除此之外, 研究人员在大鼠癌症恶病质模型中发现, 肝细胞中肿瘤坏死因子- α 的高度表达, 可以通过促进心磷脂的合成增加肝细胞线粒体内心磷脂的总含量, 从而使线粒体能量浪费, 并影响其生理功能^[46]。综上所述, 心磷脂与很多癌症细胞的凋亡和增殖有重要的相关性, 如果能找到心磷脂相关的诱导癌细胞凋亡的方法, 从而开展肿瘤靶向治疗, 那将是一种很有前途的治疗癌症的方法。

5 结语与展望

心磷脂是近年来发现的一类与凋亡关系密切的脂质, 其与凋亡关系的研究得到高度重视。心磷脂是线粒体特异的磷脂, 其分布决定了其功能的重要性。在线粒体内, 心磷脂可以维持线粒体的结构, 也可以与线粒体蛋白质相互作用。心磷脂-细胞色素 c 复合体为细胞凋亡的起始设定了节奏, 心磷脂与细胞色素 c 的相互作用也成为了如今细胞凋亡相关研究的新热点。心磷脂的过氧化促进了细胞色素 c 的释放, 同时心磷脂自身也伴随着含量的降低及重新分布。除此之外, 心磷脂作为一个平台, 与细胞色素 c、Bid、caspase-8 等蛋白质相互作用, 协调细胞程序性死亡。总之, 在细胞凋亡过程中, 心磷脂对线粒体内凋亡蛋白质作用的发挥具有必不可少的作用, 因此也受到越来越多癌症研究者的关注。

另外, 细胞发生凋亡时, 常伴随着形态学的改变, 比如细胞皱缩。细胞皱缩是由细胞内一些离子及水分的流失造成的, 这一过程的发生离不开离子通道的开放^[47]。许多研究已经证明, 一些离子通道开放剂或阻断剂可以调控细胞凋亡过程的发生^[48-49]。另外, 许多膜脂具有调控离子通道的功能^[50-52]。心磷脂也是一种脂类, 在细胞凋亡时位置的迁移使之更有机会靠近细胞膜上的离子通道, 其间会不会引起离子通道功能或开放状态的改变

将会是我们研究的一个新方向。这一领域的研究或将为我们更深入地了解细胞凋亡的机制开辟新视角。

参考文献(References):

- [1] PANGBORN M C. Isolation and purification of a serologically active phospholipid from beef heart[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1942, 143(1): 247-256.
- [2] VAN VENETIE R, VERKLEIJ A J. Possible role of non-bilayer lipids in the structure of mitochondria. A freeze-fracture electron microscopy study[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1982, 692(3): 397-405.
- [3] IKON N, RYAN R O. Cardiolipin and mitochondrial cristae organization[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2017, 1859(6): 1156-1163.
- [4] CHOI S Y, GONZALVEZ F, JENKINS G M, *et al.* Cardiolipin deficiency releases cytochrome c from the inner mitochondrial membrane and accelerates stimuli-elicited apoptosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2007, 14(3): 597-606.
- [5] ACEHAN D, MALHOTRA A, XU Y, *et al.* Cardiolipin affects the supramolecular organization of ATP synthase in mitochondria[J]. *Biophysical Journal*, 2011, 100(9): 2184-2192.
- [6] ZHANG M, MILEYKOVSKAYA E, DOWHAN W. Gluing the respiratory chain together. Cardiolipin is required for super-complex formation in the inner mitochondrial membrane[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(46): 43553-43556.
- [7] ARNAREZ C, MARRINK S J, PERIOLE X. Molecular mechanism of cardiolipin-mediated assembly of respiratory chain supercomplexes[J]. *Chemical Science*, 2016, 7(7): 4435-4443.
- [8] THONG A, TSOUKANOVA V. Cytochrome-c-assisted escape of cardiolipin from a model mitochondrial membrane[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2017, 1860(2): 475-480.
- [9] GARCIA FERNANDEZ M, TROIANO L, MORETTI L, *et al.* Early changes in intramitochondrial cardiolipin distribution during apoptosis[J]. *Cell Growth & Differentiation*, 2002, 13(9): 449-455.
- [10] KAGAN V E, TYURIN V A, JIANG J, *et al.* Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors[J]. *Nature Chemical Biology*, 2005, 1(4): 223-232.
- [11] SORICE M, CIRCELLA A, MISASI R, *et al.* Cardiolipin on the surface of apoptotic cells as a possible trigger for antiphospholipids antibodies[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2000, 122(2): 277-284.
- [12] SORICE M, CIRCELLA A, CRISTEA I M, *et al.* Cardiolipin and its metabolites move from mitochondria to other cellular membranes during death receptor-mediated apoptosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2004, 11(10): 1133-1145.
- [13] CASCIOLA-ROSEN L A, ANHALT G, ROSEN A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1994, 179(4): 1317-1330.

- [14] PARADIES G, PETROSILLO G, PISTOLESE M, *et al.* Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 1999, 27(1-2): 42-50.
- [15] PARADIES G, RUGGIERO F M, PETROSILLO G, *et al.* Age-dependent decline in the cytochrome c oxidase activity in rat heart mitochondria: role of cardiolipin[J]. *FEBS Letters*, 1997, 406(1-2): 136-138.
- [16] KIRKLAND R A, ADIBHATLA R M, HATCHER J F, *et al.* Loss of cardiolipin and mitochondria during programmed neuronal death: evidence of a role for lipid peroxidation and autophagy[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(2): 587-602.
- [17] BURATTA M, CASTIGLI E, SCIACCALUGA M, *et al.* Loss of cardiolipin in palmitate-treated GL15 glioblastoma cells favors cytochrome c release from mitochondria leading to apoptosis[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2008, 105(3): 1019-1031.
- [18] OSTRANDER D B, SPARAGNA G C, AMOSCATO A A, *et al.* Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(41): 38061-38067.
- [19] ESPOSTI M D. Lipids, cardiolipin and apoptosis: a greasy licence to kill[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2002, 9(3): 234-236.
- [20] ESPOSTI M D, ERLER J T, HICKMAN J A, *et al.* Bid, a widely expressed proapoptotic protein of the Bcl-2 family, displays lipid transfer activity[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, 21(21): 7268-7276.
- [21] SCHUG Z T, GOTTLIEB E. Cardiolipin acts as a mitochondrial signalling platform to launch apoptosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2009, 1788(10): 2022-2031.
- [22] MCMILLIN J B, DOWHAN W. Cardiolipin and apoptosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2002, 1585(2-3): 97-107.
- [23] IVERSON S L, ENOKSSON M, GOGVADZE V, *et al.* Cardiolipin is not required for Bax-mediated cytochrome c release from yeast mitochondria[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(2): 1100-1107.
- [24] OTT M, ROBERTSON J D, GOGVADZE V, *et al.* Cytochrome c release from mitochondria proceeds by a two-step process[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2002, 99(3): 1259-1263.
- [25] PETROSILLO G, RUGGIERO F M, PARADIES G. Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria[J]. *FASEB Journal*, 2003, 17(15): 2202-2208.
- [26] ENOKSSON M, FERNANDES A P, PRAST S, *et al.* Overexpression of glutaredoxin 2 attenuates apoptosis by preventing cytochrome c release[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 327(3): 774-779.
- [27] NOMURA K, IMAI H, KOUMURA T, *et al.* Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis[J]. *The Biochemical Journal*, 2000, 351(Pt 1): 183-193.
- [28] KAPRALOV A A, KURNIKOV I V, VLASOVA, I I, *et al.* The hierarchy of structural transitions induced in cytochrome c by anionic phospholipids determines its peroxidase activation and selective peroxidation during apoptosis in cells[J]. *Biochemistry*, 2007, 46(49): 14232-14244.
- [29] BELIKOVA N A, VLADIMIROV Y A, OSIPOV A N, *et al.* Peroxidase activity and structural transitions of cytochrome c bound to cardiolipin-containing membranes[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(15): 4998-5009.
- [30] HUANG Z, JIANG J, TYURIN V A, *et al.* Cardiolipin deficiency leads to decreased cardiolipin peroxidation and increased resistance of cells to apoptosis[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2008, 44(11): 1935-1944.
- [31] JIANG J, HUANG Z, ZHAO Q, *et al.* Interplay between Bax, reactive oxygen species production, and cardiolipin oxidation during apoptosis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 368(1): 145-150.
- [32] PETROSILLO G, CASANOVA G, MATERA M, *et al.* Interaction of peroxidized cardiolipin with rat heart mitochondrial membranes: induction of permeability transition and cytochrome c release[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(27): 6311-6316.
- [33] KUWANA T, MACKEY M R, PERKINS G, *et al.* Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane[J]. *Cell*, 2002, 111(3): 331-342.
- [34] RAEMY E, MONTESSUIT S, PIERREDON S, *et al.* Cardiolipin or MTCH2 can serve as tBID receptors during apoptosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2016, 23(7): 1165-1174.
- [35] ESKES R, DESAGHER S, ANTONSSON B, *et al.* Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(3): 929-935.
- [36] SCHUG Z T, GONZALVEZ F, HOUTKOOPER R H, *et al.* BID is cleaved by caspase-8 within a native complex on the mitochondrial membrane[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2010, 18(3): 538-548.
- [37] LUTTER M, FANG M, LUO X, *et al.* Cardiolipin provides specificity for targeting of tBid to mitochondria[J]. *Nature Cell Biology*, 2000, 2(10): 754-761.
- [38] LIU J, WEISS A, DURRANT D, *et al.* The cardiolipin-binding domain of Bid affects mitochondrial respiration and enhances cytochrome c release[J]. *Apoptosis*, 2004, 9(5): 533-541.
- [39] RAEMY E, MARTINO J C. Involvement of cardiolipin in tBID-induced activation of BAX during apoptosis[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2013, 179: 70-74.
- [40] GONZALVEZ F, SCHUG Z T, HOUTKOOPER R H, *et al.* Cardiolipin provides an essential activating platform for caspase-8 on mitochondria[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2008, 183(4): 681-696.
- [41] VAN MAU N, KAJAVA A V, BONFILS C, *et al.* Interactions of Bax and tBid with lipid monolayers[J]. *The Journal of Membrane Biology*, 2005, 207(1): 1-9.

- [42] QIN Z H, WANG Y, KIKLY K K, *et al.* Pro-caspase-8 is predominantly localized in mitochondria and released into cytoplasm upon apoptotic stimulation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(11): 8079-8086.
- [43] RAWLING T, CHOUCAIR H, KOOLAJI N, *et al.* A novel arylurea fatty acid that targets the mitochondrion and depletes cardiolipin to promote killing of breast cancer cells[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(20): 8661-8666.
- [44] VLADIMIROV Y A, SARISOZEN C, VLADIMIROV G K, *et al.* The cytotoxic action of cytochrome *c*/cardiolipin nanocomplex (Cyt-CL) on cancer cells in culture[J]. *Pharmaceutical Research*, 2017, 34(6): 1264-1275.
- [45] SAPANDOWSKI A, STOPE M, EVERT K, *et al.* Cardiolipin composition correlates with prostate cancer cell proliferation[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2015, 410(1-2): 175-185.
- [46] PEYTA L, JARNOUEN K, PINAULT M, *et al.* Regulation of hepatic cardiolipin metabolism by TNF α : implication in cancer cachexia[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2015, 1851(11): 1490-1500.
- [47] GUAN Y Y, WANG G L, ZHOU J G. The ClC-3 Cl⁻ channel in cell volume regulation, proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2006, 27(6): 290-296.
- [48] CHANG H, MA Y G, WANG Y Y, *et al.* High glucose alters apoptosis and proliferation in HEK293 cells by inhibition of cloned BK_{Ca} channel[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226(6): 1660-1675.
- [49] SZABO I, ZORATTI M, GULBINS E. Contribution of voltage-gated potassium channels to the regulation of apoptosis[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584(10): 2049-2056.
- [50] DENSON D D, WANG X, WORRELL R T, *et al.* Effects of fatty acids on BK channels in GH3 cells[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2000, 279(4): C1211-C1219.
- [51] CHI S, QI Z. Regulatory effect of sulphatides on BK_{Ca} channels[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2006, 149(8): 1031-1038.
- [52] ZHANG Y, ZHOU L, ZOU J, *et al.* Palmitoylation of STREX domain confers cerebroside sensitivity to the BK_{Ca} channel[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2014, 1838(10): 2451-2459.

《生命科学研究》2020 年征稿征订启事

《生命科学研究》是由中华人民共和国新闻出版署、科技部批准创办的,国内外公开发行的反映生命科学领域中最新研究成果的综合性学术期刊。本刊已经进入包括北大《中文核心期刊要目总览》(2011 版)、中国科学引文数据库(CSCD)、中国科技论文与引文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国内外多家重要检索数据库。

本刊为双月刊,国内公开刊号为 CN 43-1266/Q,国际标准刊号为 ISSN 1007-7847,CODEN: SKYAFI。本刊主要刊登国内外生命科学领域中具有创造性的学术论文及少量反映国内外重大进展或热点问题的快讯或综述性文章,开设“综述”、“研究论文”等栏目。本刊诚邀基于生物化学与分子生物学方法策略开展的生物学、水产学、基础医学及农学等相关领域的中英文论文,凡投稿《生命科学研究》的论文一律免收审稿费。

本刊承诺以下内容的稿件将进入“特快通道”,予以优先发表:

- 1)全英文文稿;
- 2)国内外热点论文或研究前沿;
- 3)国家级重大课题资助论文。

通讯方式:

地 址:长沙市湖南师范大学生命科学学院 1 号楼 105 房《生命科学研究》编辑部,邮编:410081

投稿网址:<http://smkx.hunnu.edu.cn>

E-mail: smkxyj@hunnu.edu.cn; life@hunnu.edu.cn

电话/传真:0731-88872616

《生命科学研究》每期定价 18 元,全年 108 元。国内邮发代号:42-172,国外发行代号:DK43008。错过订期者可以直接汇款至本刊编辑部订阅。

欢迎订阅! 欢迎投稿! 欢迎发布广告!