

·综述·

# PI3K/Akt 与细胞线粒体途径凋亡因子相关性研究进展

朱美霞<sup>1</sup>, 郝旭亮<sup>2\*</sup>

(1. 山西中医学院 中药学院, 中国山西 太原 030001; 2. 山西省中医药研究院, 中国山西 太原 030012)

**摘要:** 线粒体途径细胞凋亡与多种疾病(如肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病等)密切相关, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell leukemia-2, Bcl-2) 家族蛋白的调控在这些疾病的治疗中起着重要作用。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/丝/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine protein kinase Akt)信号通路作为机体细胞信号转导的重要通路, 可通过影响下游效应分子(Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1、A1、Bax、Bak、Bim、Bad、Bid 等)的活性调节细胞的凋亡。就 PI3K/Akt 与线粒体途径凋亡相关因子的关联性进行综述, 以期发现此通路中某些关键的分子靶点, 为凋亡相关性疾病的治疗及药物研发提供参考。

**关键词:** PI3K/Akt; 线粒体途径细胞凋亡; Bcl-2 家族蛋白

中图分类号: Q291

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2015)05-0432-05

## Progresses on Correlation of PI3K/Akt with Mitochondrial Apoptosis-related Factors

ZHU Mei-xia<sup>1</sup>, HAO Xu-liang<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030001, Shanxi, China;

2. Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

**Abstract:** It has been discovered that mitochondrial cell apoptosis have close relation with some diseases including cancer, cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, etc. The regulation of the Bcl-2 family proteins plays important roles in the treatment of these diseases. It has been confirmed that the PI3K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/serine/threonine protein kinase) is one of the major signaling pathway that regulars cell survival, proliferation and apoptosis by affecting the activity of down-tream effector molecules (Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1, Bax, Bak, Bim, Bad, Bid etc). The relevance of the PI3K/Akt and apoptosis-related factors of mitochondrial were reviewed, which would discover some key targets, providing a therapeutic approach for apoptosis-related diseases.

**Key words:** PI3K/Akt; mitochondrial apoptosis; Bcl-2 family of proteins

(*Life Science Research*, 2015, 19(5): 432~436)

细胞凋亡是指机体为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的、有序的程序性死亡, 对维持细胞内的动态平衡发挥重要作用<sup>[1]</sup>。细胞凋亡途径主要有 3 种: 死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径, 各个凋亡途径相互联系, 共同介导细胞凋亡。其中线粒体途径最为重要, 被称为是凋亡过程的执行者, 其主要过程严格受 Bcl-2 家

族蛋白的调控。PI3K/Akt 信号通路, 作为重要的调节细胞存活与凋亡的信号通路, 与线粒体途径细胞凋亡过程中 Bcl-2 家族蛋白的活性密切相关。许多细胞保护性药物或因子主要是通过激活或抑制 PI3K/Akt 信号通路, 进而影响 Bcl-2 家族蛋白的活性发挥抗凋亡或促凋亡作用。

收稿日期: 2015-01-21; 修回日期: 2015-05-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274132)

作者简介: 朱美霞(1990-), 女, 山西忻州人, 硕士研究生, 主要从事中药作用物质基础与机制研究; \*通讯作者: 郝旭亮(1975-), 男, 山西晋中人, 山西中医学院副主任药师, 博士, 主要从事中药作用物质基础与机制研究, Tel: 0351-4668236, E-mail: hxliang-01@163.com。

## 1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K是由85 kD的调节亚单位和110 kD的催化亚单位组成的二聚体蛋白质,PI3K的p85可以通过与生长因子受体或生长因子相关蛋白结合而活化,也可以直接通过与G蛋白偶联而被活化<sup>[2]</sup>。活化的PI3K募集到细胞膜后,其p110部位将底物磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-diphosphate,PIP2)催化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate,PIP3),PIP3可作为第二信使传递信号,介导PI3K的多种生物学功能。PIP3可以将含有PH(pleckstrin homology)结构域的信号蛋白如Akt募集到细胞膜表面并使之激活<sup>[3]</sup>,激活的Akt进而影响下游Bcl-2家族蛋白的活性,调节细胞的存活。

Akt,又称蛋白激酶B(protein kinase B,PKB),其氨基末端含有普列克底物蛋白同源序列,被认为是与PI3K结合的关键部位,结合以后,可以通过磷酸化Akt的Thr<sup>308</sup>残基部位的磷酸肌醇依赖的激酶1(phosphoinositidedependent kinase 1)和Ser<sup>473</sup>残基部位的磷酸肌醇依赖的激酶2(phosphoinositidedependent kinase 2)使得Akt磷酸化并活化。活化的Akt将会转移至细胞质或细胞核内进一步活化下游的靶点,进而调节细胞的生长、增殖与分化<sup>[4]</sup>。

## 2 Bcl-2 家族蛋白

线粒体膜的完整性严格受Bcl-2家族蛋白的调控。Bcl-2家族蛋白包括促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白,其中Bcl-2本身是属于抗凋亡蛋白,其同系物主要包括Bcl-xL(B-cell lymphoma-extra large)、Bcl-w、Mcl-1(myeloid cell leukemia 1)和A1<sup>[5]</sup>。Bcl-2家族促凋亡蛋白包括两种亚型,一种是与Bcl-2同源,含有3个BH(Bcl-2 homology)结构域的Bax(Bcl-2 associated X protein, BAX)、Bak;一种是有BH3结构域蛋白,包括Bim、Bad(Bcl-2 associated death domain)、Bid(BH3 interacting domain death agonist)、Bik、Bmf、Puma、Noxa和Hrk,它们与上游的Bax或Bak相互作用来诱导细胞凋亡<sup>[6]</sup>。

## 3 PI3K/Akt 与促凋亡蛋白

### 3.1 PI3K/Akt 与 Bax

Bax由192个氨基酸组成,基因产物蛋白相

对分子质量为21 kD,21%的氨基酸与Bcl-2同源,且集中在C端的保守区BH1和BH2。研究表明,Bax与Bcl-2自可形成同二聚体,也可相互作用为异二聚体,Bax与Bcl-2蛋白水平的高低与凋亡调控直接相关:Bax增高,促进细胞凋亡;Bcl-2增高,抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。Gardai等<sup>[8]</sup>通过对Akt磷酸化Bax调节中性粒细胞的凋亡及活性进行研究,利用体内外磷酸化实验、免疫荧光反应、磷酸化氨基酸检测及PI3K抑制剂实验,发现Akt主要磷酸化Bax的Ser<sup>184</sup>残基,使其与Bcl-2家族抗凋亡蛋白Mcl-1和Bcl-xL在细胞质内形成异二聚体,不能在线粒体内寡聚化形成孔道来改变线粒体膜通透性,Bax即无法在线粒体内发挥促凋亡活性。Ma等<sup>[9]</sup>对胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate1,IRS1)促进成骨细胞增殖进行研究,发现其主要是通过PI3K/Akt通路下调大鼠成骨细胞NF- $\kappa$ B和BAX表达实现的,该研究利用重组pEGFP-N1-IRS1转染大鼠成骨细胞,同时给予PI3K激酶特异性抑制剂LY294002,观察大鼠成骨细胞BAX和细胞周期在有或无LY294002条件下的变化,结果发现与正常组相比,IRS1组BAX蛋白表达降低,与IRS1组相比,IRS1+LY294002组BAX蛋白表达增加,表明IRS1是通过激活PI3K/Akt通路降低Bax的表达,进一步抑制成骨细胞的凋亡。

### 3.2 PI3K/Akt 与 Bad

Bad由204个氨基酸组成,蛋白相对分子质量为22 kD,有BH1和BH2片段。Bad的功能调节主要是通过磷酸化Ser<sup>112</sup>和Ser<sup>136</sup>这两个位点实现的<sup>[7]</sup>。Claerhout等<sup>[10]</sup>研究发现,紫外辐射诱导的皮肤表皮角质形成细胞凋亡早期是以线粒体内源性途径进行的,胰岛素样生长因子1(IGF-1)能明显延迟紫外辐射诱导的细胞凋亡,对其参与的蛋白进行研究,发现IGF-1通过磷酸化Akt的Ser<sup>473</sup>和Thr<sup>308</sup>这两个位点而使其活化,活化的Akt进一步磷酸化Akt下游的Bcl-2家族蛋白Bad的Ser<sup>136</sup>。Quan等<sup>[11]</sup>研究发现,弓形虫感染的宿主细胞可以增强宿主细胞的抗凋亡作用,利用十字孢碱诱导弓形虫感染的和未感染的THP-1细胞凋亡,发现弓形虫感染的THP-1细胞组Caspase-3、Caspase-9的活性明显降低,细胞色素C释放减少,利用PI3K抑制剂,发现其主要机制是弓形虫诱导磷酸化Akt的Ser<sup>473</sup>和Thr<sup>308</sup>位点,活化的Akt进一步磷酸化Bad的Ser<sup>112</sup>。Bad磷酸

化的结果是促进 Bad 募集到细胞质与 14-3-3 蛋白结合,使其不能在线粒体内与 Bcl-2 和 Bcl-xL 结合,游离的 Bcl-2 和 Bcl-xL 可以与 Bax 自由结合形成异源二聚体,即抑制了 Bax 自身形成寡聚体,抑制其发挥促凋亡作用。

### 3.3 PI3K/Akt 与 Bid

Bid 蛋白属于 Bcl-2 超家族成员中的 BH3-only 亚类,即只含有保守的 BH 区域中的 BH3 区域。在正常的生理条件下 Bid 以基本不具备诱导活性的形式存在。王媛<sup>[12]</sup>在研究 PI3K/Akt 通路及与脑创伤大鼠神经元损伤中的作用及其与 Caspase-8、Bid 的关系中发现脑创伤后 PI3K/Akt 通路被激活,磷酸化的 Akt 可以通过抑制 Caspase-8、Bid 表达,起到神经元保护作用。García 等<sup>[13]</sup>对 Fas 介导的风湿样滑液成纤维细胞 (rheumatoid synovial fibroblasts cell RA FLS) 凋亡进行研究,利用 PI3K 抑制剂 Wortmannine 和 LY294002 阻断 Akt 的磷酸化,发现 Bid 的裂解显著增加,断裂的 15 kD 的 Bid 的 c-片段从胞浆转移至线粒体,促进了 Bax 和 Bak 的构象改变形成寡聚体,寡聚的 Bax 和 Bak 形成线粒体膜通道,诱导细胞色素 c 从线粒体释放,从而激活线粒体途径细胞凋亡。除此之外, Li 等<sup>[14]</sup>研究发现,通过 Bid 过表达可以调控 Akt 和 MAPK 的磷酸化水平以调节依托泊苷诱导的肝癌细胞 DNA 损伤,其主要机制是 Bid 过表达抑制 Akt 的磷酸化,增加细胞对依托泊苷诱导的细胞凋亡的敏感性。以上研究表明,活化的 Akt 抑制 Bid 的裂解,发挥抗凋亡作用,反过来讲, Bid 的过表达,抑制 Akt 的活化。

### 3.4 PI3K/Akt 与 Bim 和 Puma

Bim 和 Puma 属于 Bcl-2 家族中促凋亡蛋白 BH3-only 蛋白,可以与 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白结合而释放 Bax 等促凋亡蛋白,也可以直接激活 Bax 和 Bak,促进 Bax 和 Bak 的寡聚化而形成线粒体膜通道,诱导细胞色素 c 释放,激活线粒体途径细胞凋亡。Bean 等<sup>[15]</sup>研究发现,在人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 扩增的乳腺癌细胞与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的肺癌细胞中,阻断 PI3K/Akt 通路, Puma 被活化,其主要机制是 Puma 的表达主要受 FoxO 蛋白的转录活化,而 FoxO 是 PI3K/Akt 信号通路下游的重要靶点, Akt 可以磷酸化 FoxO 蛋白的不同位点,磷酸化 FoxO1 的 T<sup>24</sup>、S<sup>256</sup>、S<sup>319</sup>,磷酸化 FoxO3a

的 T<sup>32</sup>、S<sup>253</sup>、S<sup>31</sup>,磷酸化 FoxO4 的 T<sup>28</sup>、S<sup>193</sup>、S<sup>258</sup>, Akt 通过磷酸化 FoxO 使其贮留在细胞质中,降低了与 DNA 结合活性,同时还可以诱导胰岛素和生长因子刺激下的 FoxO 蛋白酶体降解<sup>[16]</sup>。故抑制 PI3K/Akt 通路,可以抑制 FoxO 蛋白的磷酸化,减少其向胞质转移及降解,从而促进对 Puma 的转录活化。另外还有文献报道<sup>[17]</sup>,在 Ba/F3 细胞中,白介素-3 可以通过激活 PI3K/Akt 通路进一步磷酸化 Bim,体外激酶实验表明, Akt 主要是磷酸化 Bim 的亚型 Bim<sub>EL</sub> 的 Ser<sup>87</sup>,磷酸化的 Bim 同 Bad 一样被募集到细胞质与 14-3-3 蛋白结合,促进 Bcl-2、Bcl-xL 发挥抗凋亡作用。

## 4 PI3K/Akt 与抗凋亡蛋白

### 4.1 PI3K/Akt 与 Bcl-w

Bcl-w 在 1996 年由 Gibson 等首次发现,属于 Bcl-2 家族中抗凋亡蛋白,由 193 个氨基酸组成,和 Bcl-2 家族其他成员 (Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1 等) 之间具有高度的同源性,位于线粒体,以外周膜蛋白形式存在。在正常细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-w 通过结构域中 BH1、BH2、BH3 竞争性地同 Bax、Bak 形成异二聚体,阻止 Bax、Bak 同二聚体的形成,从而发挥抗凋亡的效应<sup>[18]</sup>。Garofalo 等<sup>[19]</sup>通过遗传学和生化实验发现, Akt 可以与 Bcl-w 的碳端和氮端相互作用,且 Akt 的活性影响 Bcl-w 的表达量及活性, Akt 还可以调节 Bcl-w 与其他 Bcl-2 家族促凋亡蛋白的相互作用。此外,磷酸化实验表明, Bcl-w 是 Akt 的磷酸化底物。该研究表明, Akt 诱导抗凋亡信号转导的方法之一,是通过调节 Bcl-w 的表达和活性来实现的。

### 4.2 PI3K/Akt 与 Mcl-1

Mcl-1 是在人髓细胞性白血病细胞系中细胞分化过程中发现的,其相对分子质量为 37 kD,羧基端序列与 Bcl-2 相似,含有保守区域 BH1、BH2、BH3 和一段疏水的跨膜区域<sup>[20]</sup>。Mcl-1 发挥功能的区域可能是 BH1-3 区域<sup>[21]</sup>。Mcl-1 位于线粒体外膜,与 BH3-only 蛋白 (Bim、Bid、Puma) 有高的亲和力,它还可以选择性与 Noxa 和 Bak 直接作用,使得 Bak 从线粒体外膜分离,阻止其寡聚化<sup>[22, 24]</sup>。还有报道称<sup>[25]</sup>, Mcl-1 可以抑制线粒体的 Ca<sup>2+</sup>通道间接发挥抗凋亡作用。Mcl-1 的泛素化降解是通过 GSK-3 $\beta$  磷酸化其 Ser<sup>159</sup> 位点实现的,而 GSK-3 $\beta$  的活性受上游 PI3K/Akt 信号通路的调控, Akt 可以磷酸化 GSK-3 $\beta$  的 Ser<sup>9</sup> 而使其失活。

故通过调节 PI3K/Akt 这条信号通路,可以改变 GSK-3 $\beta$  的活性,进而影响 Mcl-1 的活性,发挥促凋亡或抗凋亡作用<sup>[26-28]</sup>。Wang 等<sup>[29]</sup>对三氧化二砷诱导的急性髓细胞样白血病细胞凋亡进行研究,发现通过 GSK3 $\beta$  抑制剂和 siRNA 干扰实验可以阻断三氧化二砷诱导的细胞凋亡,而 Akt 抑制剂可以降低 Mcl-1 的表达,增强三氧化二砷诱导的细胞凋亡,由此表明,三氧化二砷诱导细胞凋亡主要是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,活化 GSK3 $\beta$ ,诱导 Mcl-1 降解。Ren 等<sup>[30]</sup>对新型 PI3K 抑制剂 NVP-BKM120 诱导人类肺癌细胞凋亡的机制进行研究,发现 NVP-BKM120 能降低 Mcl-1 的表达,其主要机制是 NVP-BKM120 抑制 PI3K/Akt 通路,降低 Akt 的磷酸化水平,进而降低 GSK3 $\beta$  的磷酸化,从而促进了 Mcl-1 的泛素化降解。

## 5 PI3K/Akt 与其他凋亡相关蛋白

### 5.1 PI3K/Akt 与 p53

p53 基因是一种与肿瘤发生发展相关的抑癌基因,人 p53 蛋白是一个由 393 个氨基酸组成的核内磷酸蛋白,参与细胞生长、分化及死亡的调控。p53 激活后将导致细胞周期停滞或死亡<sup>[9]</sup>。鼠双微粒体 2 (murine double minute 2, MDM2) 蛋白是调节 p53 活性的重要因子之一,其抑制 p53 的活性主要通过两种方式实现:第一,MDM2 与 p53 的激活区结合,阻止其下游的转录;第二,MDM2 发挥类似 E3 连接酶的作用,在正常情况下,p53 低水平表达。研究发现<sup>[31]</sup>,Akt 可以磷酸化 MDM2 的不同位点,增加其稳定性,进而降低 p53 的转录活性,增加其泛素化降解。MDMX 作为 MDM2 的同系物,除了与 p53 的激活区结合阻止转录,还可以与 MDM2 结合并稳定其活性。MDMX 的 Ser<sup>367</sup> 残基可以被 Akt 磷酸化,产生一个 14-3-3 结合位点,使其稳定性增加,进而增强了 MDM2 的稳定性。故 Akt 可以通过磷酸化 MDM2 或 MDMX,抑制 p53 的活性,抑制凋亡。

### 5.2 PI3K/Akt 与 Caspase 家族蛋白

Caspase 是一类与 CED-3 具有序列和结构同源性的蛋白酶,它们在细胞中都是以 Caspase 酶原的形式被合成,包括 3 个结构域: N 端的前结构域、对应于成熟蛋白大亚单位(大约 20 kD)和小亚单位(大约 10 kD)。Caspase-9 作为线粒体途径细胞凋亡的起始者,与细胞色素 c 和 Apaf-1 结合形成复合物,即由前体酶转化成活化形式,活化

的 Caspase-9 进一步裂解 Caspase-3 和 Caspase-7,凋亡过程开始。有研究发现<sup>[32]</sup>,活化的 Akt 可以磷酸化 Caspase-9 的 Ser<sup>196</sup> 残基,使其失活,抑制其促凋亡活性。Sanngawa 等<sup>[33]</sup>利用免疫组化研究胃癌和结肠癌组织的 Akt 和 Caspase-9 的磷酸化水平时发现,活化的 Akt 可以进一步磷酸化 Caspase-9,且 Caspase-9 的磷酸化水平与 p-Akt 成正相关,表明 Caspase-9 的活性受 PI3K/Akt 通路的调控。

## 6 展望

许多疾病的发生(如:癌症、血栓性疾病及神经退行性疾病等)都与细胞增殖或凋亡相关,PI3K/Akt 信号通路作为一种调节细胞存活与凋亡的重要通路,通过直接或间接调节线粒体途径细胞凋亡相关因子参与细胞凋亡的不同阶段调控。近年来,就 PI3K/Akt 通路的研究发现,应用抑制剂或基因敲除对该通路进行干预,体外实验证实均能抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡。另外,一些中药提取物如金丝桃苷可以激活该通路,增强其对 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白的调控,从而发挥细胞保护作用。因此,针对 PI3K/Akt 作用底物的研究及以 PI3K/Akt 为靶点的药物研发,将会为凋亡相关性疾病的治疗提供新的思路。但 PI3K/Akt 信号通路调控凋亡相关因子的具体机制十分复杂,需要我们在前人的基础之上,进一步深入研究 PI3K/Akt 信号通路的作用机制,为凋亡相关性疾病的治疗筛选出新的靶点,为临床上的药物治疗提供更多选择。

### 参考文献(References):

- [1] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J]. 国际妇产科学杂志 (LI Min, LIN Jun. The apoptotic and their mechanisms[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology), 2014, 41(2): 103-107.
- [2] 赵婧,屈艺. 母得志. Akt 与细胞线粒体凋亡途径[J]. 生命的化学(ZHAO Jing, QU Yi MU De-zhi. Akt and mitochondrial apoptosis pathway[J]. Chemistry of Life), 2010, 30(4): 528-532.
- [3] DATTA S R, DUDEK H, TAO X, *et al.* Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery[J]. Cell, 1997, 91(2): 231-241.
- [4] ALMHANNA K, STROSBURG J, MALAFA M. Targeting AKT protein kinase in gastric cancer[J]. Anticancer Research, 2011, 31(12): 4387-4392.
- [5] ADAMS J M, CORY S. Bcl-2-regulated apoptosis mechanism and therapeutic potential[J]. Current Opinion in Immunology, 2007, 19(5): 488-496.
- [6] KUWANA T, BOUCHIER-HAAYES L, CHIPUK J E, *et al.* BH3 domains of BH3-only proteins differentially regulate Bax-mediated mitochondrial membrane permeabilization both directly and indirectly[J]. Molecular Cell, 2005, 17(4): 525-535.

- [7] 胡野. 细胞凋亡的分子医学[M]. 北京: 军事医学科学出版社 (HU Ye. Apoptosis Molecular Medicine[M]. Beijing: Military Medical Science Press), 2002. 60-71.
- [8] GARDAI S J, HILDEMAN D A, FRANKEL S K, *et al.* Phosphorylation of Bax Ser184 by Akt regulates its activity and apoptosis in neutrophils[J]. *Biological Chemistry*, 2004, 279(20): 21085-21095.
- [9] MA H, MA J, XUE P, *et al.* Osteoblast proliferation is enhanced upon the insulin receptor substrate 1 overexpression via PI3K signaling leading to down-regulation of NF- $\kappa$ B and BAX pathway[J]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2015, 123(2): 126-131.
- [10] CLAERHOUT S, DECRAENE D, VAN LAETHEM A, *et al.* AKT delays the early-activated apoptotic pathway in UVB-irradiated keratinocytes via BAD translocation[J]. *Investigative Dermatology*, 2007, 27(2): 429-438.
- [11] QUAN J H, CHA G H, ZHOU W, *et al.* Involvement of PI3K/Akt-dependent Bad phosphorylation in *Toxoplasma gondii*-mediated inhibition of host cell apoptosis[J]. *Experimental Parasitology*, 2013, 133(4): 462-471.
- [12] 王媛. PI3K/Akt 通路在脑创伤大鼠神经元损伤中的作用及其与 Caspase-8、Bid 的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学(WANG Yuan. The effects and the relationship of PI3K/Akt signal pathway and the Caspase-8, Bid on neuron in rats after traumatic brain injury[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University), 2011.
- [13] GARCAÍLS, LIZ M, GÓMEZ-REINO J J, *et al.* Akt activity protects rheumatoid synovial fibroblasts from Fas-induced apoptosis by inhibition of Bid cleavage[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12(1): R33.
- [14] LI Y, DAI C, LI J, *et al.* Bid-overexpression regulates proliferation and phosphorylation of Akt and MAPKs in response to etoposide-induced DNA damage in hepatocellular carcinoma cells[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2012, 5: 279-286.
- [15] BEAN G R, GANESAN Y T, DONG Y, *et al.* PUMA and BIM are required for oncogene inactivation-induced apoptosis[J]. *Science Signaling*, 2013, 6(268): ra20.
- [16] ZHAO Y, WANG Y, ZHU W G, *et al.* Applications of post-translational modifications of FoxO family proteins in biological functions[J]. *Molecular Cell Biology*, 2011, 3(5): 276-282.
- [17] QI X J, WILDEY G M, HOWE P H. Evidence that Ser87 of BimEL is phosphorylated by Akt and regulates BimEL apoptotic function[J]. *Biological Chemistry*, 2006, 281(2): 813-823.
- [18] 潘麒, 张连华, 杨国良, 等. Bcl-w 在肿瘤发生发展中的作用[J]. *肿瘤学杂志* (PAN Qi, ZHANG Lian-hua, YANG Guo-liang, *et al.* The role of Bcl-w in carcinogenesis[J]. *Journal of Chinese Oncology*), 2014, 20(10): 838-841.
- [19] GAROFALO M, QUINTAVALLE C, ZANCA C, *et al.* Akt regulates drug-induced cell death through Bcl-w down regulation[J]. *PLoS One*, 2008; 3(12): e4070.
- [20] WARR M R, SHORE G C. Unique biology of Mcl-1: therapeutic opportunities in cancer[J]. *Current Molecular Medicine*, 2008, 8(2): 138-147.
- [21] BELMAR J, FESIK S W. Small molecule Mcl-1 inhibitors for the treatment of cancer[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 145: 76-84.
- [22] CERTO M, DEL GAIZO MOORE V, NISHINO M, *et al.* Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic Bcl-2 family members[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(5): 351-365.
- [23] CHEN L, WILLIS S N, WEI A, *et al.* Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function[J]. *Molecular Cell*, 2005, 17(3): 393-403.
- [24] WILLIS S N, CHEN L, DEWSON G, *et al.* Proapoptotic Bak is sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, until displaced by BH3-only proteins[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(11): 1294-1305.
- [25] MINAGAWA N, KRUGLOV E A, DRANOFF J A, *et al.* The anti-apoptotic protein Mcl-1 inhibits mitochondrial  $Ca^{2+}$  signals[J]. *Biological Chemistry*, 2005, 280(39): 33637-33644.
- [26] MAURER U, CHARVET C, WAGMAN A S, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 regulates mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by destabilization of MCL-1[J]. *Molecular Cell*, 2006, 21(6): 749-760.
- [27] CHEN C, CHANG Y C, LAN M S, *et al.* Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclinD1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 42(3): 1113-1119.
- [28] ZHANG L, SUN S, ZHOU J, *et al.* Knockdown of Akt1 promotes Akt2 upregulation and resistance to oxidative-stress-induced apoptosis through control of multiple signaling pathways[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(1): 1-17.
- [29] WANG R, XIA L, GABRILOVE J, *et al.* Downregulation of Mcl-1 through GSK-3 $\beta$  activation contributes to arsenic trioxide-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2013, 27(2): 315-324.
- [30] REN H, ZHAO L, LI Y, *et al.* The PI3 kinase inhibitor NVP-BKM120 induces GSK3/FBXW7-dependent Mcl-1 degradation, contributing to induction of apoptosis and enhancement of TRAIL-induced apoptosis[J]. *Cancer Letters*, 2013, 338(2): 229-238.
- [31] LOPEZ-PAJARES V, KIM M M, YUAN Z M. Phosphorylation of MDMX mediated by Akt leads to stabilization and induces 14-3-3 binding[J]. *Biological Chemistry*, 2008, 283(20): 13707-13713.
- [32] CARDONE M H, ROY N, STENNICKE H R, *et al.* Regulation of cell death protease Caspase-9 by phosphorylation[J]. *Science*, 1998, 282(5392): 1318-1321.
- [33] SANNGAWA A, SHINTANI M, YAMAO N, *et al.* Phosphorylation status of Akt and Caspase-9 in gastric and colorectal carcinomas[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7(6): 3312-3317.