

文章编号: 1004-0374(2010)11-1147-07

上皮细胞向间质细胞转变的调控及其与细胞凋亡的关系

宋建国*, 王冬梅

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要: 上皮细胞向间质细胞的转变(EMT)是一种十分广泛而重要的生物学过程, 对于胚胎发育、细胞分化和迁移以及生物体内稳态的维系起着极其重要的作用。EMT与癌细胞的转移以及组织的纤维化也密切相关。此外, 细胞的凋亡/存活和分化命运的选择也受到EMT的深刻影响。因此, EMT参与诸多生理病理现象的发生发展过程, 了解其调控机制有助于认识这些过程和相关疾病的发生条件与基础。该文就转化生长因子- β (TGF- β)介导的EMT及其与细胞凋亡命运的关系作一简单综述。

关键词: 上皮细胞向间质细胞的转变; 细胞凋亡; 细胞周期; 转化生长因子- β

中图分类号: Q813; Q255 **文献标识码:** A

Epithelial-to-mesenchymal transition and its relation with apoptosis

SONG Jian-guo*, WANG Dong-mei

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a critical and widely occurring biological process, which plays critical roles in embryonic development, cell differentiation, migration, and body homeostasis. EMT is also closely related with cancer metastasis and tissue fibrosis. In addition, the determination of cellular fates of apoptosis/survival and differentiation is deeply influenced by EMT. Thus, EMT has been implicated in various physiological and pathological events. Exploring the regulatory mechanism of EMT can be of very helpful in understanding the basic aspects of patho-physiological events and the development of relevant diseases. Here, we briefly reviewed the TGF- β -mediated EMT and its relationship with cell apoptosis fate.

Key words: epithelial-to-mesenchymal transition; apoptosis; cell cycle; TGF- β

上皮细胞向间质细胞的转变(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)与生物发育及生物个体内稳态的维系密切相关。它的发生受到严格的调节控制, 其失调或异常调控和一些病理现象有直接的关联。已知肝、肾、肺脏纤维化, 一些血管疾病, 胚胎发育异常以及肿瘤的转移与EMT有密切的因果关系^[1-2]。目前, 人们观察认识EMT的发生及其效应的角度通常被分为三个方面。换言之, 根据EMT所关联的生理病理效应, EMT被人们划分为三大类型: 生物发育中的EMT, 纤维化过程中的EMT, 以及癌进展和转移过程中的EMT。在某些

上皮细胞, 如肝细胞中, 转化生长因子- β (TGF- β)诱导的EMT还直接关系到细胞是否走向凋亡。在上述所有情况下, EMT效应的产生都与EMT发生所直接带来的细胞活动迁移力的增强有关。

目前介绍EMT的综述文章已经很多, 本文主要结合本实验室的研究, 简单介绍EMT的研究进展以及在肝细胞中TGF- β 诱导的EMT与凋亡命运决定的

收稿日期: 2010-07-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(30730023)

*通讯作者 E-mail: jgsong@sibs.ac.cn

调节机制。

1 在 EMT 过程中表达水平显著变化的标志性分子

EMT 描述的是上皮细胞丧失其上皮细胞特性, 获得间质细胞特性和迁移能力的过程。上皮细胞覆盖在身体的外表面或分布在腔道的内表面, 或者形成特化的结构, 如肝脏、肾脏等终末分化的细胞, 行使着支持、机械保护和分泌等功能。上皮细胞排列紧密, 运动能力弱, 细胞与细胞之间具有特殊的细胞连接, 包括紧密连接、黏附连接和桥粒等。这些结构主要位于上皮细胞的上端和顶端, 使上皮细胞的顶端和基底面具有不同的功能, 从而使上皮细胞呈现出明显的顶端-底端极性的特征。在 EMT 过程中, 细胞连接被打断, 细胞的极性消失, 大量的中间纤维在胞内生成, 细胞呈梭形, 运动能力增强。间质细胞的运动以及迁移能力的增强有助于这些(前体)细胞迁移到较远的部位, 进而分化成不同的细胞并行使其功能^[3]。通过 EMT 过程而来的间充质细胞亦可通过反向过程 MET (mesenchymal-to-epithelial transition) 重新转变为上皮细胞(图1)。细胞黏附连接主要成分 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的下调或丢失, 紧密连接成分(zonula occludens-1, ZO-1)的下调, 以及间充质细胞特异性的蛋白标记, 如纤维连接蛋白(fibronectin)、波形蛋白(vimentin) 和 N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达上调已成为人们判断 EMT

发生的重要的分子指标。

2 参与 EMT 调控的一些分子

EMT 是一个多步骤持续时间相对较长的事件。在这个过程中, 上皮细胞的性质逐渐淡化消失, 与之相一致的是间质细胞的特征出现, 细胞结构发生显著改变。其中, E-钙黏蛋白(由 CDH1 基因编码)是维持上皮细胞之间的连接以及上皮细胞形态的主要分子, 在 EMT 发生过程中表达显著减少或消失。E-钙黏蛋白的减少标志着细胞迁移能力的增强, 也成为检验肿瘤细胞浸润转移能力的一个重要指标。一些特定的转录抑制因子, 如 Snail 家族、Twist 家族、ZEB 家族等成员, 通常可以直接与 CDH1 基因启动子结合, 抑制 CDH1 的转录, 从而抑制上皮细胞特定基因的表达, 促进 EMT 的发生。

在脊椎动物体内, 已经鉴定出 3 个 Snail 家族蛋白: Snail1、Snail2(又称为 Slug) 以及 Snail3。Snail 家族蛋白具有较为保守的结构, 如 C-末端结构域、N-末端 SNAG 结构域以及 4~6 个可以与特定 DNA 序列结合的锌指结构域。Snail 家族蛋白通过锌指结构域及 N-末端结构域起着转录抑制子的作用。Snail1 在 EMT 过程中的作用早已有报道^[4,5]。在 TGF- β 诱导的 EMT 过程中, Snail1 及 Slug 的表达量明显增加。

Fox (forkhead box transcriptional factor) 是一种重要的转录因子家族^[6], FoxA2 是其中的一个成

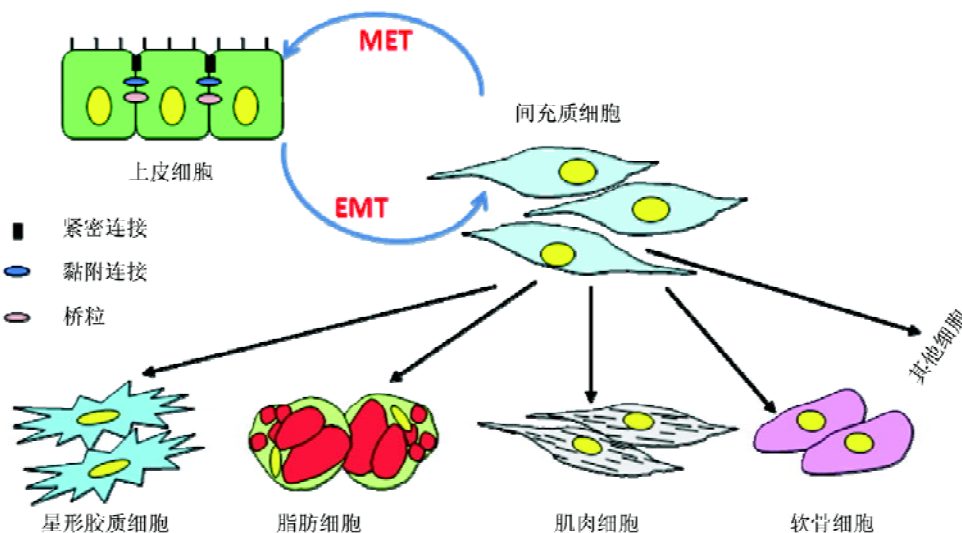


图 1 EMT 及其反向过程 MET

在该过程中, 一些标志性蛋白分子的表达水平发生显著变化, 细胞形态、细胞间接触以及细胞迁移能力亦发生变化。EMT 和 MET 共同为细胞迁移、形态发生、组织重建、组织纤维化、细胞分化等生理病理过程提供了发生发展的重大机制条件

员。最新研究结果表明,在肺癌细胞中,FoxA1和FoxA2的表达水平的变化和调控与EMT有重要的关联^[7,8]。

EMT可受到一些生长因子的调节控制。已知转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肝细胞生长因子(HGF)以及血小板衍生生长因子(PDGF)都可以诱导EMT的发生^[9]。其中,TGF- β 作为一个主要的EMT诱导因子受到高度关注。

在很多肿瘤组织里,癌细胞通过自分泌或旁分泌的方式产生高水平的TGF- β ,提示它在EMT的发生以及肿瘤细胞转移中的一些作用。在TGF- β 基因敲除小鼠^[10]以及TGF- β I型受体敲除小鼠中,EMT不能正常进行,并出现心脏瓣膜发育的异常^[11]。TGF- β I型受体的抑制剂可抑制EMT的发生,使细胞保持上皮细胞特性,并且能够抑制心脏瓣膜形成过程中的间质细胞的分化。据报道,显性失活TGF- β I型受体能够逆转TGF- β 诱导的EMT^[12];显性失活TGF- β II型受体能够逆转结肠癌细胞的EMT,并且能够抑制皮肤癌以及乳腺癌细胞EMT的发生^[13]。Smad家族成员是最先知道的TGF- β 信号通路的上游传递分子。它们在TGF- β 诱导的EMT过程中的作用已得到一定的了解^[12,14-16]。

Tang等^[8]研究表明,TGF- β 1可调控FoxA2的表达。在肺癌细胞中,TGF- β 1的刺激通过转录水平上的调控迅速而显著的下调FoxA2的水平。通过基因表达干扰和过表达的实验研究显示:FoxA2水平的下调是TGF- β 1诱导的A549细胞EMT的关键因素;FoxA2的下调还导致A549肺癌细胞的转移致瘤能力明显增强。这些结果表明,FoxA2起着维持上皮细胞特征的作用,提示FoxA2的下调通过诱导EMT的发生,从而在肺癌细胞的转移过程中起着重要的作用,并进一步表明,TGF- β 1可通过一定的机制诱导EMT发生,从而对癌肿的发展进程起着促进作用。

3 TGF- β 1 诱导细胞凋亡和 EMT 两种不同的命运

低水平的TGF- β 1 (<2 ng/mL)不能明显诱导小鼠AML12和原代肝细胞的凋亡,但可明显地诱导这些细胞的EMT。只有较高的TGF- β 1浓度(>2 ng/mL)可诱导显著的细胞凋亡。这说明TGF- β 1诱导的细胞凋亡具有一定的浓度依赖性,细胞凋亡和EMT反应对TGF- β 1具有不同的浓度敏感性。不同浓度的TGF- β 1刺激通过受体引起细胞内部信号通路不同程

度的活化,引发细胞凋亡和EMT不同命运的反应。TGF- β 1 (>2 ng/mL)可同时诱导肝脏上皮细胞发生细胞凋亡以及EMT,即诱导部分的细胞发生凋亡,而诱导其他部分细胞发生EMT。随着时间延长,凋亡细胞逐渐增多,即使发生EMT的细胞也会逐渐死亡。这些实验表明,时间因素也会明显地影响到细胞命运的变化。总而言之,在一定的时间内,同一种刺激因子在完全相同的条件下诱导出两种根本不同的细胞命运,这是TGF- β 1的多效应和细胞对TGF- β 1同一刺激的反应截然不同的一个生动而具有一定神秘性的现象,具有重大生物意义,对此进行研究探讨可揭示其在某些生理和病理过程中的相关性及其具体作用。

4 细胞周期状态与细胞凋亡和 EMT 的命运决定

为什么同样培养条件下的细胞可对同一细胞因子做出根本不同的反应,最有可能的原因就是细胞之间存在着个体差异,而对完全同一类型的细胞而言,细胞的根本差异最大的可能性是来源于细胞状态的不同,而细胞状态的差异只能来源于细胞所处周期的不同^[17]。研究发现,当将细胞同步化在G₁/S期后,TGF- β 1可诱导其发生EMT而不发生凋亡;而同步化在G₂/M期的细胞,TGF- β 诱导的细胞凋亡显著增强^[18]。结果表明TGF- β 1诱导的细胞凋亡及EMT与细胞周期密切相关(图2)。由于半胱氨酸蛋白水解酶(caspase)抑制剂对TGF- β 1诱导的EMT没有影响,提示TGF- β 1诱导细胞凋亡及EMT是两个相对独立的事件。但对于细胞周期决定细胞对同一刺激物产生根本不同命运反应的机制尚未有研究进展或报道。

5 EMT 与细胞凋亡的一定关系

EMT后的细胞对某些因素诱导的凋亡有一定抵抗性。TGF- β 可诱导肝脏细胞发生凋亡,存活下来的细胞群同时会发生EMT,分离出来的发生EMT的细胞具备了一定的抗凋亡活性^[19]。当大鼠胚胎肝细胞发生EMT时,能够促进Akt以及Bcl-1-xL的活化,进而抑制TGF- β 诱导的凋亡,这些细胞具有肝前体细胞以及一些肝细胞瘤的性质。据此推测,EMT的细胞活化了抗凋亡的信号通路(AKT和PI3K)或者分泌了抗凋亡的因子。多种不同的哺乳动物上皮细胞(EpH-4、NMuMG和KIM-2)在经诱导发生EMT之后,对紫外线照射诱导的凋亡具有明显的耐受性^[20]。TGF- β 诱导大鼠肝细胞EMT抗凋亡过程

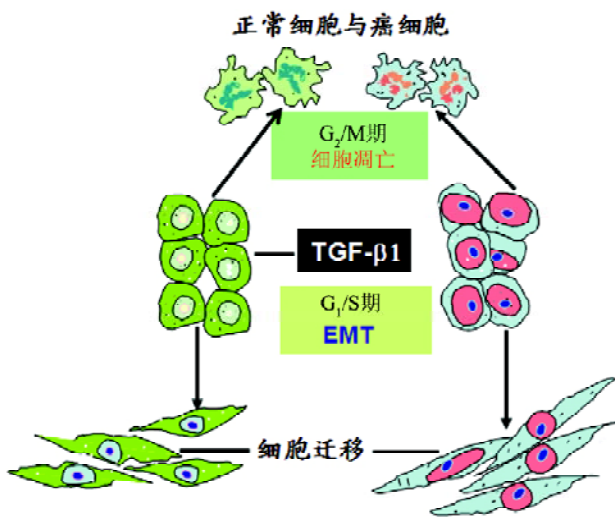


图2 细胞周期与 TGF-β1 诱导的细胞凋亡及 EMT 两种不同命运

在 TGF-β1 的刺激下, 处于 G₁/S 期的小鼠肝细胞走向凋亡, 而处于 G₂/M 期的细胞发生 EMT。细胞周期状态的不同, 导致完全同一刺激剂对完全相同的细胞产生截然不同的生物效应。为 TGF-β1 的多效性或细胞对同一刺激在相同条件下发生不同反应的现象提供了重要的机理上的解释

中, EGF 信号通路可能会起到一定作用, 阻断 EGF 受体会使发生 EMT 的细胞重新产生对凋亡的敏感性^[21]。Slug 可以抑制促凋亡因子 p53 的表达而抑制细胞凋亡^[22]。Snail 通过抑制周期蛋白 D2 的转录, 促进 p21Cip1/Waf1 的表达, 进而活化 MAPK 以及 PI3K 存活信号通路, 从而抑制血清饥饿以及 TNF-α 诱导的细胞凋亡^[23]。在胚胎发育以及肿瘤形成过程中, Twist 可以抑制细胞凋亡^[24]。这些转录因子在细胞存活、分化以及癌症恶化过程中发挥了重要作用。这些诱导 EMT 的转录因子可以通过表达量增加克服促凋亡信号诱导的细胞死亡^[25]。TGF-β 特定效应的产生或转变在很大程度上依赖细胞环境的改变。我们更倾向于认为: 细胞由上皮细胞转变为间质细胞, 从而暂时逃避了自身凋亡反应的发生, 更有可能是细胞不发生凋亡的原因, 而不是细胞本身产生了对凋亡诱导的抵抗作用。

目前对 EMT 抗凋亡之间的关系的研究和认识还十分有限。TGF-β 对上皮细胞通常具有强烈的生长抑制和 EMT 诱导作用。对于肝脏细胞, TGF-β 还同时具有凋亡诱导作用。TGF-β 的生长抑制作用很可能是其诱导 EMT 的一个必要条件, 而不是其根本效应的反映。因为一定范围的观察表明, 凡是其增

殖受到 TGF-β 强烈抑制的上皮细胞, 在 TGF-β 的刺激下均能发生相同程度的 EMT 反应。

6 调控 EMT 以及肝细胞 EMT 和细胞凋亡同时发生的分子机制

EMT 的发生受到复杂信号网络系统的严密调控^[9]。根据已有研究报道, 除 TGF-β 受体和 Smads 分子外, 一些分子不仅参与介导 EMT, 也参与 TGF-β1 诱导的肝上皮细胞的凋亡, 如 p38 MAP 激酶、AKT、ERK1/2、NF-κB、HDAC2、ROS、PKA、STAT3、NO(一氧化氮)/NOS(一氧化氮合成酶)以及 AMPK(adenosine monophosphate-activated protein kinase)等。在小鼠乳腺上皮细胞 NMuMG 细胞中, TGF-β1 通过活化 p38 MAPK 诱导细胞凋亡以及 EMT^[26]。

有的分子仅参与 EMT 的调控, 如 Twist、Snail/Slug、铁蛋白轻链和重链、IRS-1、FoxA1 和 2^[7, 8] 以及 IRS-1(insulin receptor substrate-1)^[27]; 而谷氨酰胺/谷氨酰胺合成酶仅参与 TGF-β1 诱导的肝脏上皮细胞凋亡, 而不参与 TGF-β1 同时诱导的 EMT^[30]。

有意思的是, 蛋白质组学的研究结果表明, TGF-β1 处理所诱导的蛋白质表达水平的变化不能在同步化于 G₁/S 期的细胞中检测出, 只能在同步化在 G₂/M 期及未经同步化处理的肝细胞中检测出来^[28]。其原因尚不清楚。因此, 通过蛋白质组学和细胞同步化手段的途径直接了解调控 TGF-β1 同时诱导的细胞凋亡和 EMT 两种截然不同命运的蛋白质分子的异同性问题, 潜在的受到一定技术手段局限性的制约。

尽管如此, 近年来的研究工作对于 TGF-β1 诱导的细胞凋亡和 EMT 两种截然不同命运的机制已经取得重大进展和一些新的了解(表 1)。如前面所提到, 已知 PKA 和 STAT3 在 TGF-β1 诱导的细胞凋亡以及 EMT 过程中起到重要作用^[29]。抑制 PKA 能够抑制 TGF-β1 诱导的 STAT3 的活化进而抑制细胞凋亡以及 EMT。过量表达显性失活的 STAT3 能够抑制 TGF-β1 诱导的凋亡以及 EMT, 而对 PKA 没有显著影响。这些结果表明, PKA 是 TGF-β1 诱导的 STAT3 活化的上游分子。一氧化氮在多种生理病理过程中发挥了重要作用, 实验发现一氧化氮供体 SNAP 能够通过降低胞内 ATP 的合成以及抑制 STAT3 的磷酸化来抑制 TGF-β1 诱导的小鼠肝细胞的凋亡以及 EMT。诱导内源性一氧化氮的生成以及过量表达诱导型一氧化氮合成酶也能抑制细胞凋亡和 EMT 的发生^[30]。

表 1 参与调控 EMT 和肝细胞凋亡的一些分子

调控分子	EMT	凋亡(肝细胞)
PKA	促进	促进
p-STAT3	促进	活化
IRS-1 Snail/Slug ↓	抑制	—
铁蛋白水平下调 易变铁库增加 ROS生成增加 p38MAP激酶活化	促进	无影响
一氧化氮 ATP水平耗竭 抑制STAT3	抑制	抑制
AMPK	促进	促进
FoxA2	抑制	—
HDAC1	促进	促进
HDAC2	无影响	抑制

蓝色表示主要在肝上皮细胞中的研究发现; 黑色表示主要在肺上皮细胞中的研究发现; “—” 符号表示未知

IRS-1 和铁蛋白重链蛋白(FHC)参与调控 EMT, 而不参与细胞的凋亡反应。TGF- β 1 可抑制 IRS-1 的表达及磷酸化, 抑制人肺癌细胞 A549 细胞的 EMT 以及迁移。人肺癌组织样本分析显示 IRS-1 的表达与 E-钙黏蛋白的表达水平高度相关。另外, 过量表达 IRS-1 可以抑制 Snail 以及 Slug 基因的表达, 减弱 TGF- β 对 E-钙黏蛋白启动子活性的抑制, 从而抑制 EMT。基因敲除 IRS-1 可以促进 Snail 及 Slug 的表达, 从而促进 EMT 的发生^[27]。这些结果表明, IRS-1 在正常情况下起着维持上皮细胞上皮特征的作用, 它的诱导性减少可促使 EMT 的发生, 从而改变细胞的形态特征和运动能力。

Tang 等^[8]研究还表明, FOXA2 具有与 IRS-1 非常相似的作用^[8]。首先, FOXA2 的表达水平与细胞的上皮细胞特征成正比, 而与间质细胞特征成反比; 其次, TGF- β 1 诱导的 A549 肺癌细胞的 EMT 伴有 FOXA2 的表达水平显著下调; 再次, 通过 RNA 干扰而下调 FOXA2 的表达, 可促进细胞的 EMT 和转移。相反, 过表达 FOXA2 则产生对 EMT 和细胞转移的抑制作用。

细胞内的铁离子对 EMT 的发生也起着重要作用。TGF- β 抑制细胞内铁离子贮存蛋白 FHC 的表达, 导致细胞内易变铁库(labile iron pool, LIP)的增加以及活性氧自由基(ROS)生成增加, 从而引起 p38 MAP 激酶的活化, 进而诱导 EMT 的发生(图 3)^[31]。

AMPK 是一种细胞内普遍存在的丝氨酸/苏氨酸

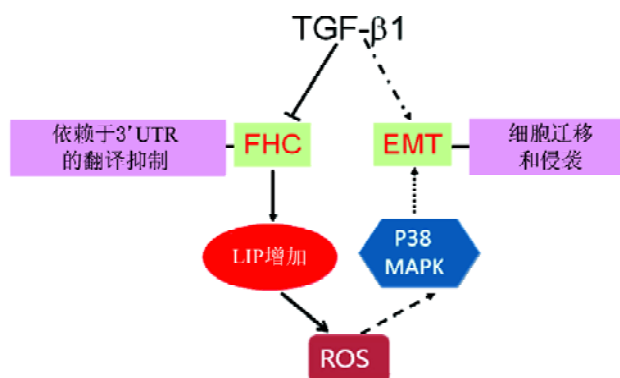


图 3 铁蛋白重链(FHC)的下调在TGF- β 诱导的EMT中的作用及其机制示意图

激酶, 其经典功能是参与能量代谢的调控。已有报道显示 AMPK 可以被 TGF- β 1 所活化^[32, 33], 但在 EMT 中的作用完全未知。Wang 等^[34]研究表明, 抑制 AMPK 或下调 AMPK 的表达水平可阻断 TGF- β 1 诱导的小鼠肝细胞的 EMT 和凋亡过程中起着重要作用。结果还显示 AMPK 的作用是以依赖于 Smad3 的方式实现的。

我们的研究还显示 HDAC1 可通过抑制 ZO-1 和 E-cadherin 的转录来参与 TGF- β 1 诱导的 EMT 以及细胞迁移。过表达功能失活型 HDAC1 或基因沉默 HDAC1, 能够抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 以及细胞迁移, 并在浸润性肝细胞癌中的表达量明显提高, 提示 HDAC1 在肝癌转移过程中可能起到一定作用^[35]。与此不同的是, 下调 HDAC2, 并不影响 TGF- β 1 诱导的肝细胞 EMT, 而是明显地减弱了细胞的存活性并增加了细胞对 TGF- β 1 刺激的凋亡反应^[36]。可见, HDAC1 和 HDAC2 在 TGF- β 1 诱导的 EMT 和细胞凋亡事件中起着不同的作用。

7 总结与展望

EMT 和细胞凋亡都是十分广泛而基本的生物事件, 与很多生理和病理过程密切相关。这两种事件在许多情况下也是相互关联和相互影响的。它们在肿瘤的发生发展、组织重建、纤维化疾病以及胚胎发育过程中, 分别起着不同的作用。很有意思并值得一提的是: TGF- β 的诸多重大生物学特征和效应都与细胞凋亡和 EMT 的效应相同; 而调控细胞凋亡和 EMT 又是 TGF- β 的最显著的功能。TGF- β 可以通过诱导癌前细胞发生凋亡, 从而抑制肿瘤的发

生; TGF- β 也可以促进肿瘤细胞的迁移以及浸润, 使细胞具有逃逸凋亡和较强的存活能力。

简而言之, TGF- β 1 诱导的凋亡和 EMT 的不同命运抉择与细胞的类型有极大的关系。TGF- β 1 可以同时诱导肝细胞的凋亡和 EMT, 但只能诱导其他类型上皮细胞的 EMT, 而不能诱导其凋亡; TGF- β 1 诱导的肝细胞同时发生的凋亡和 EMT 依赖于细胞周期状态, 并与浓度和作用时间有关。如同细胞凋亡的发生发展一样, 许多分子组成的复杂的信号网络的动态变化和平衡调节控制着 EMT。随着研究的不断深入和拓展, 越来越多的分子及其功能必将得到发现和鉴定。这些分子的表达水平及其调控如何; 它们的作用和相互作用及其途径方式如何; 它们是否与细胞凋亡有一定联系。随着对这些问题的了解增加, 人们对丰富多彩、纷繁复杂的生命现象必然会取得更好的理论认识和实际把握。

[参 考 文 献]

- [1] Thiery JP, Acloque R, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development, and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [2] Cannito S, Novo E, Di Bonzo LV, et al. Epithelial-mesenchymal transition: from molecular mechanisms, redox regulation to implications in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(12): 1383-430
- [3] Hey ED. The mesenchymal cells, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms create it. *Dev Dyn*, 2005, 233(3): 706-20
- [4] Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(3): 155-66
- [5] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumor progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6): 415-28
- [6] Katoh M. Human FOX gene family. *Int J Oncol*, 2004, 25(5): 1495-500
- [7] Song Y, Washington MK, Crawford HC. Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 2115-25
- [8] Tang YN, Shu GW, Yuan XW, et al. FOXA2 functions as a suppressor for tumor metastasis by inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancers. *Cell Res*, 2010, doi: 10.1038/cr.2010.126
- [9] Moustakas A, Heldin CH. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1512-20
- [10] Bartram U, Molin DG, Wisse LJ, et al. Double-outlet right ventricle and overriding tricuspid valve reflect disturbances of looping, myocardialization, endocardial cushion differentiation, and apoptosis in TGF- β 2-knockout mice. *Circulation*, 2001, 103(22): 2745-52
- [11] Sridurongrit S, Larsson J, Schwartz R, et al. Signaling via the TGF- β type I receptor ALK5 in heart development. *Dev Biol*, 2008, 322(1): 208-18
- [12] Valcourt U, Kowanetz M, Niimi H, et al. TGF- β and the Smad signaling pathway support transcriptomic reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(14): 1987-2002
- [13] Oft M, Heider KH, Beug H. TGF β signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Curr Biol*, 1998, 8(23): 1243-52
- [14] Ashcroft GS, Yang X, Glick AB, et al. Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(5): 260-6
- [15] Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, et al. Transforming growth factor- β 1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes *in vitro*. *J Biol Chem*, 2007, 282(30): 22089-101
- [16] Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, et al. Transient adenoviral gene transfer of Smad7 prevents injury-induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium in mice. *Lab Invest*, 2004, 84(10): 1259-70
- [17] Song JG. EMT or apoptosis: a decision for TGF- β . *Cell Res*, 2007, 17(4): 289-90
- [18] Yang YN, Pan XC, Lei W, et al. Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis via a cell cycle-dependent mechanism. *Oncogene*, 2006, 25(55): 7235-44
- [19] Valdés F, Alvarez AM, Locascio A, et al. The epithelial-mesenchymal transition confers resistance to the apoptotic effects of transforming growth factor- β in fetal rat hepatocytes. *Mol Cancer Res*, 2002, 1(1): 68-78
- [20] Robson EJ, Khaled WT, Abell KW, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition confers resistance to apoptosis in three murine mammary epithelial cell lines. *Differentiation*, 2006, 74(5): 254-64
- [21] Zhang KH, Song JG. EMT and tumor. *Chem Life (Chinese)*, 2008, 28(5): 523-26
- [22] Wu WS, Heinrichs S, Xu D, et al. Slug antagonizes p53-mediated apoptosis of hematopoietic progenitors by repressing puma. *Cell*, 2005, 123(4): 641-53
- [23] Vega S, Morales AV, Ocaña OH, et al. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. *Genes*, 2004, 18(10): 1131-43
- [24] Puisieux A, Valsesia-Wittmann S, Ansieau S. A twist for survival and cancer progression. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 13-7
- [25] Wu Y, Zhou BP. New insights of epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008, 40(7): 643-50
- [26] Yu L, Hebert MC, Zhang YE. TGF- β receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- β responses. *EMBO J*, 2002, 21(14): 3749-59
- [27] Shi J, Wang DM, Wang CM, et al. Insulin receptor substrate-1 suppresses transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7180-7
- [28] Tian HY, Zhang KH, Gao X, et al. Comparative proteomic analysis transforming growth factor- β . *Biochim Biophys*

- Acta, 2009, 1794(10): 1387-97
- [29] Yang YN, Pan XC, Lei WW, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1-induced apoptosis and epithelial-to-mesenchymal transition by protein kinase A and signal transducers and activators of transcription 3. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8617-24
- [30] Pan XC, Wang XD, Lei WW, et al. Nitric oxide suppresses transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology*, 2009, 50(5): 1577-87
- [31] Zhang KH, Tian HY, Gao X, et al. Ferritin heavy chain-mediated iron homeostasis and subsequent increased reactive oxygen species production are essential for epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5340-8
- [32] Suzuki A, Kusakai G, Shimojo Y, et al. Involvement of transforming growth factor- β 1 signaling in hypoxia-induced tolerance to glucose starvation. *J Biol Chem*, 2005, 280(36): 31557-63
- [33] Sag D, Carling D, Stout RD, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8633-41
- [34] Wang XD, Pan XC, Song JG. AMP-activated protein kinase is required for induction of apoptosis and epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Signal*, 2010, 22(11): 1790-7
- [35] Lei WW, Zhang KH, Pan XC, et al. Histone deacetylase 1 mediates transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(9): 1489-97
- [36] Lei WW, Zhang KH, Pan XC, et al. Histone deacetylase 1 and 2 exert opposite effects on apoptosis via opposing regulation of ERK1/2. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e44