

文章编号:1004-0374(2011)01-0001-06

· 评述与综述 ·

## Akt/PKB 抗凋亡机制与天然活性物质的抗肿瘤作用

刘玉梅<sup>1</sup>, 祖桂芳<sup>2</sup>, 赵晓红<sup>1\*</sup>, 梅晶<sup>1</sup>

(1 北京联合大学应用文理学院, 北京 100191; 2 首都师范大学生物科学学院, 北京 100037)

**摘要:** Akt/PKB 是调控细胞生存与凋亡的重要信号物质之一。它能够影响下游多种效应分子的活化状态, 在细胞内发挥着抑制细胞凋亡、促进细胞增殖的作用, 并同人类多种肿瘤的发生发展密切相关。天然活性物质能够通过抑制 Akt/PKB 通路、诱导细胞凋亡来发挥它们的抗肿瘤效应。对 Akt/PKB 与细胞凋亡关系的研究不但有利于理解细胞凋亡机制, 还可以指导开发新型的抗癌活性物质。本文综述了 Akt/PKB 对细胞凋亡、存活的调节机制及天然活性物质通过 PI3K/Akt 信号通路抗肿瘤作用的研究进展。

**关键词:** Akt/PKB; 细胞凋亡; 信号通路; 抗肿瘤; 天然活性物质

**中图分类号:** Q71

## The anti-apoptosis mechanisms of Akt/PKB and anti-tumor effects of natural active substances

LIU Yu-Mei<sup>1</sup>, ZU Gui-Fang<sup>2</sup>, ZHAO Xiao-Hong<sup>1\*</sup>, MEI Jing

(1 College of Applied Arts and Sciences, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 2 College of Life Science, Capital Normal University, Beijing 100037, China)

**Abstract:** Akt/PKB is one of the important signal molecules, which play a pivotal role in inhibiting apoptosis, promoting proliferation and influencing the activation state of some downstream molecules, and is closely correlated with human tumorigenesis. The anti-tumor effects of natural active substances can be achieved by inhibiting Akt signaling pathway to induce apoptosis. The study of the relationship between Akt/PKB and apoptosis is important, not only for understanding the basic cellular life phenomenon, but also for developing new anticancer active compounds. The mechanisms of Akt/PKB regulation in apoptosis, cell survival and anticancer effects of natural active substances by Akt/PKB signaling pathway were reviewed.

**Key words:** Akt/PKB; apoptosis; signal pathway; anticancer; natural active substance

细胞凋亡(apoptosis)又称细胞程序性死亡(programmed cell death),是由基因调控引发的,细胞在一定的生理或病理条件下遵循自身的程序,自我结束生命的死亡方式。细胞凋亡对保持组织的健康和正常生长具有十分重要的意义。细胞凋亡的紊乱与许多疾病,如肿瘤、神经变性紊乱等的发生有关。Akt(又名蛋白激酶B,PKB)是细胞凋亡的重要调节因子,在细胞凋亡通路中发挥着十分重要的作用。对Akt/PKB的研究最早可以回溯到1977年Staal等<sup>[1,2]</sup>从患高发病率的自发性淋巴瘤的AHR小鼠身上得到了转化的鼠白血病病毒Akt8,随后在这个反转

录病毒中找到了一个癌基因,将它命名为Akt。他们还通过裸鼠成瘤实验进一步证明了Akt基因的致癌潜能。1991年,3个独立的研究小组分别宣布找到了Akt基因,并发现它是一个丝氨酸、苏氨酸蛋白激酶<sup>[3-5]</sup>。由此奠定了Akt/PKB作为一种广泛表达的新的磷酸化蛋白激酶的研究基础。近年来关于Akt/PKB抗凋亡方面的机制及通过抑制Akt/PKB信号通

收稿日期:2010-02-25;修回日期:2010-08-31

基金项目:北京市自然科学基金项目(7092015)

\* 通讯作者: E-mail: xiaohong@ygi.edu.cn, Tel: 01062004533-8053

路诱导肿瘤细胞凋亡的研究不断增加,筛选具有抑制 Akt/PKB 信号通路的天然活性物质也成为目前的热点问题之一。对 Akt/PKB 信号通路的研究有助于更好的理解细胞凋亡途径、肿瘤发生机理及天然活性物质的抗肿瘤作用。因此,本文将对 Akt/PKB 抗凋亡机制及天然活性物质通过 PI3K/Akt 信号通路抗肿瘤作用等的研究进展进行综述。

## 1 Akt/PKB 的结构和活化

Akt, 又称蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB), 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 相对分子质量约为 57 k。它是一类调节细胞凋亡/存活的胞浆信号转导蛋白。在哺乳动物细胞中, Akt 包括三个亚型: Akt1 (PKB- $\alpha$ )、Akt2 (PKB- $\beta$ )、Akt3 (PKB- $\gamma$ )。它们分别位于染色体 14q32、19q13 和 1q44 三个位点, 彼此之间的氨基酸一致性达到了 80% 以上<sup>[6]</sup>。它们都由一个 N 端 PH 结构域 (plecstrin homology domain, PH domain)、激酶催化区 (Thr308/Akt1) 和一个 C 端调节区 (Akt 丝氨酸残基磷酸化调节区, Ser473/Akt1) 组成。PH 结构域即肌醇磷脂结合区, 可以调节 Akt 与 3- 磷脂酰肌醇 (3-phosphatidy-linositol, PI-3) 的结合; 激酶结构域类似于蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 C (PKC) 的激酶结构域, 激酶催化区含有活化 Akt 的苏氨酸磷酸化位点, 即 Thr308 位点; 羧基末端含有丝氨酸磷酸化位点, 即 Ser473 位点。

生理状态下, Akt 以低活性(失活)状态存在于细胞浆中。当其暴露于各种刺激因素如生长因子缺乏、紫外线照射或 DNA 损伤剂等外在因素时, Akt 发生磷酸化后被激活, 激活的 Akt 富集至胞浆膜和转位到胞溶质或胞核, 并与相应部位的底物蛋白发生作用, 使底物蛋白特定部位的丝氨酸、苏氨酸磷酸化, 从而导致细胞存活增殖, 并保护细胞逃避凋亡, 因而影响癌细胞表型行为<sup>[7]</sup>。Akt 的激活依赖于 3- 磷酸肌醇激酶 (PI3K) 的活化。PI3K 是肌醇与 PI 的重要激酶, 正常情况下, 由其活化而产生的类脂产物有 3, 4- 二磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3, 4)P<sub>2</sub>]、3, 5- 二磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3, 5)P<sub>2</sub>] 和 3, 4, 5- 三磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub>]。PIP<sub>3</sub> 可以和 Akt 的 N 端的 PH 结构域结合, 使 Akt 从细胞质转移至细胞膜并获得催化活性。Akt 完全活化的必需条件是 Thr308 位点和 Ser473 位点的同时磷酸化。

## 2 Akt/PKB 的抗凋亡机制

Akt/PKB 能够作用于下游关键的凋亡蛋白, 如

Bcl-2 家族成员的促凋亡因子 Bad (Bcl-2/Bcl-xL-antagonist causing cell death, Bcl-2 拮抗剂)、Bax、Forkhead 转录因子家族成员 (Forkhead family of transcription factors)、糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )<sup>[1]</sup>、procaspase-9<sup>[2]</sup> 以及核因子 kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)<sup>[1]</sup>、Mdm-2 (Mouse double minute 2)、人源 p53 结合蛋白 (human homolog of p53-binding protein)<sup>[8]</sup>, 使它们磷酸化进而介导细胞抗凋亡的生物学功能。

### 2.1 Akt 与 Bcl-2 家族

Bcl-2 基因即 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell leukemia-2), 是研究最早的与凋亡有关的基因。Bcl-2 家族可分为两类: 一类是抗凋亡基因如 Bcl-X<sub>L</sub>、Bcl-2 等; 另一类是促凋亡基因如 Bad、Bax 等。Bad、Bax 可与具有抗凋亡活性的 Bcl-2 或 Bcl-X<sub>L</sub> 形成复合体, 使 Bcl-2 或 Bcl-X<sub>L</sub> 不能发挥抗凋亡的作用, 从而表现促凋亡活性。Bad 的功能受它的 Ser<sup>112</sup> 和 Ser<sup>136</sup> 位点磷酸化影响。在细胞信号通路中, 磷酸化和去磷酸化是一种常见的调节方式, Akt 在此过程中起了关键作用。Akt 是强有力的 Bad 激酶, 活化的 Akt 可以使 Bad 的 Ser<sup>136</sup> 位点磷酸化, 有效阻断 Bad 诱导的细胞凋亡。未磷酸化的 Bad 可与 Bcl-2 形成异二聚体, 而使 Bcl-2 失去抗凋亡能力。Akt 也能直接磷酸化 Bax, 发挥抗凋亡功能<sup>[9]</sup>。细胞是否进入凋亡途径, Bcl-2 与 Bax 的比例起着重要作用, 如 Wang 等<sup>[10]</sup> 研究表明小檗胺 (Berbamine, BER) 可通过下调 Bax/Bcl-2 比例实现对乳腺癌和其他癌症的治疗作用。

### 2.2 Akt 与转录因子家族

#### 2.2.1 叉头转录因子 (Forkhead)

Forkhead 家族是控制线虫长寿的基因 DAF-16 在哺乳动物中的同源物, 未被磷酸化的 Forkhead 家族成员存在于细胞核中, 激活促凋亡基因的转录, 如 FasL、BIM 或抑制促增殖基因的转录如周期蛋白 D (cyclin D)。一旦被 Akt 磷酸化, Forkhead 家族成员就离开细胞核, 不能再激活促凋亡基因的转录。Forkhead 家族成员有 4 个亚型 (FKHR/FoxO1、FoxO2、HRL1/FoxO3 和 AFX/FoxO4), 均能被 Akt 直接磷酸化, 磷酸化后的 Forkhead 蛋白能抑制促凋亡基因的转录功能, 负调节凋亡促进信号, 促进细胞存活。Forkhead 蛋白的靶基因包括胞外的配体 FasL、TRAIL、TRADD 和胞内的凋亡组分 Bim、Bcl-6<sup>[11]</sup>。被 Akt 磷酸化的 Forkhead 家族转录因子能降低 FasL 的表达, 从而减少细胞凋亡。Wang 等<sup>[12]</sup>

证明15-羟二十碳四烯酸保护肺动脉平滑肌细胞免于凋亡就是通过这一途径实现的。

### 2.2.2 NF- $\kappa$ B

在肿瘤细胞中, NF- $\kappa$ B 的典型功能是抗凋亡, 从而赋予肿瘤细胞存活的优势。NF- $\kappa$ B 的活性依赖于 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合体的磷酸化和 I $\kappa$ B 的失调。Vandermoere 等<sup>[13]</sup>研究证明 Akt 能够直接或间接调节 IKK 的活性, 导致 NF- $\kappa$ B 的核转位、活化和 NF- $\kappa$ B 依赖的促进存活基因的转录。Akt 使 NF- $\kappa$ B 磷酸化, 激活其转录功能, 使促进细胞存活的 Bcl-2 家族成员 Bcl-xL 表达增强, 从而促进细胞存活。当用 PI3K 抑制剂 wortmannin 和 LY294002 处理后, NF- $\kappa$ B 的活化受到抑制。另外, Akt 同时还能使 NF- $\kappa$ B 的抑制酶 I $\kappa$ B 磷酸化, 使 NF- $\kappa$ B 进入核内, 调节抗凋亡基因的转录<sup>[14]</sup>。Méndez-Samperio 等<sup>[15]</sup>通过对分支杆菌感染 A549 细胞的研究也证明了这一通路。

### 2.2.3 p53

p53 是一个重要的介导 DNA 损伤引起细胞凋亡的蛋白, 也是人类肿瘤中最易失活的抑癌基因。其水平和功能可以被鼠双小蛋白 2(murine double minute 2, MDM2)泛素连接酶抑制。MDM2 是 p53 的一种负性调节蛋白, 能够结合 p53 蛋白, 使 p53 的转录调节功能失活。Akt 能结合 MDM2 并磷酸化其 Ser<sup>166</sup> 和 Ser<sup>188</sup> 位点, 从而促进 p53 的失活或降解, 阻断 p53 介导的促凋亡转录反应<sup>[16,17]</sup>。Koprowska 和 Czyz<sup>[18]</sup>证明小白菊内酯的抗癌作用可通过这一条通路实现。而 p53 促凋亡作用调节并不单独依赖于 MDM2, Choy 等<sup>[19]</sup>证明 Akt 活化抑制 p53 介导的 HIF1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 alpha)降解, 而此过程独立于 MDM2, 从而证明了这一通路。

### 2.2.4 YAP(Yes-associated protein)

YAP 是近年来才被证明的 Akt 的底物, 相对分子质量 65 k, 是转录辅助激活因子。Akt 能够磷酸化 YAP 的 Ser<sup>127</sup> 位点, 促进 YAP 从细胞核向细胞质迁移, 失去辅助转录的作用(包括核磷蛋白 p73)。p73 可以介导细胞损伤引起的细胞凋亡。Lapi 等<sup>[20]</sup>在白血病研究中证明了这一通路。

### 2.3 Akt 与细胞色素 C

线粒体可释放细胞色素 C 及凋亡诱导因子, 细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)、Caspase-9 的前体结合形成凋亡体, 凋亡体激活 Caspase-3, 启动级联反应, 导致胞内的结构蛋白和功能蛋白降解, 引起凋亡<sup>[21]</sup>。Akt 可稳定线粒体的膜电位, 从而阻止细胞色素 C 的释放起到抗细胞

凋亡的作用<sup>[22]</sup>。Huang 等<sup>[23]</sup>证明冠心 2 号减少贲门凋亡可通过这一通路实现。

### 2.4 Akt 与胱天蛋白酶(Caspase)

胱天蛋白酶是天冬氨酸特异性半胱氨酸酶, 在凋亡过程中起中枢作用。目前已知 Caspase-9 是 Akt 下游的靶基因, Caspase-9 能激活酶原 Caspase-3, 活化的 Caspase-3 能导致细胞凋亡。Caspase-3 反过来也可激活 Caspase-8 和 -9, 形成正反馈。活化的 Akt 可使其 Ser196 位点磷酸化而失去蛋白水解酶的活性, 并进一步抑制 Caspase-9 下游分子包括 Caspase-2、3、6、8、10, 引起一系列串联反应进而起到抗细胞凋亡的作用<sup>[24]</sup>; 另外, Akt/PKB 磷酸化水平的提高亦能降低 Caspase-3 的活性进而起到抗细胞凋亡的作用<sup>[25]</sup>。

### 2.5 Akt 与 Par-4

前列腺细胞应答凋亡蛋白 -4 (the prostate-apoptosis-response-gene-4, Par-4)是一种促凋亡蛋白, 在人类前列腺癌中高度缺乏。Goswami 等<sup>[26]</sup>研究表明, Akt 能结合并直接磷酸化 Par-4, 从而灭活 Par-4 的促凋亡作用。通过 PI3K 抑制剂 PTEN、LY294002 或 DN-Akt 等直接或间接抑制 Akt 的活性, 能够解除 Akt 对 Par-4 促凋亡作用的抑制, 增加肿瘤细胞的凋亡。Diaz-Meco 和 Abu-Baker<sup>[27]</sup>研究证明通过抑制 Akt 的活性能为癌症的治疗提供新的有效的策略。

## 3 PI3K/Akt 信号通路与抗肿瘤作用

### 3.1 PI3K/Akt 信号通路组成与作用

PI3K/Akt 通路是由 PI3K 家族、Akt 蛋白及其一系列底物组成。3-磷酸肌醇激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 家族成员属于原癌基因, 是肌醇与磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的重要激酶。正常情况下, 由其活化而产生的类脂产物有 3, 4-二磷酸磷脂酰肌醇[PI(3, 4)P<sub>2</sub>]、3, 5-二磷酸磷脂酰肌醇[PI(3, 5)P<sub>2</sub>]和 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇[PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub>]<sup>[28]</sup>。PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub> 作为细胞内的第二信使, 是 Akt 转位于胞膜并被活化所必需的。PI3K 与 Akt 组成的 PI3K-Akt 信号通路在细胞的增殖和存活中起着重要的作用<sup>[29]</sup>。PI3K 通过两种方式激活, 一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用, 引起二聚体构象改变而被激活; 另一种是通过 Ras 和催化亚基 p110 直接结合导致 PI3K 的活化<sup>[30-32]</sup>。PI3K 激活的结果是在质膜上产生第二信使 PIP3。PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和 PDK1 (phosphoinositide de-

pendent kinase-1)结合, Akt 转位于细胞膜并获得催化活性, 催化自身的 Ser<sup>124</sup> 和 Thr<sup>450</sup> 磷酸化, PDK1 能催化 Akt 蛋白的 Thr<sup>308</sup> 磷酸化。Akt 还可能通过 PDK2(如整合素连接激酶ILK)对其Ser<sup>473</sup>的磷酸化导致 Akt 的完全活化<sup>[33]</sup>。因此, PI3K/Akt 是一条重要的维持细胞生存的信号通路, 能刺激细胞增殖并抑制细胞凋亡。

国内外很多研究以PI3K/Akt通路为目标开展对新的抗肿瘤药物的研究。很多种具有抗癌作用的药物, 如噻嗪类化合物、神经酰胺等都是通过抑制

PI3K/Akt 通路诱导癌细胞凋亡或增加癌细胞对药物敏感性起作用的<sup>[34-36]</sup>。

### 3.2 PI3K/Akt信号通路与天然活性物质抗肿瘤作用

近年来, 从植物中提取的各种活性物质以其有效低毒的优势作为肿瘤治疗和疾病预防的替代物日益得到人们的重视, 许多草药及天然产物在我国正被应用于肿瘤治疗的临床实验中, 对其作用机理的研究报道也日益增多。具有抗癌作用的天然活性物质能够通过抑制PI3K/Akt通路发挥抗肿瘤作用的研究结果总结见表 1。

表1 Akt 信号通路在天然活性物质抗肿瘤作用的机制研究

天然活性物质	来源	作用机制	治疗疾病
青蒿素	从菊科植物黄花蒿中分离出的倍半萜内酯化合物	下调 Bcl-2 表达、上调 Bax 表达, 激活 Caspase 通路, 延迟细胞周期, 依赖 p53 途径及自由基形成和 DNA 链碎裂等 <sup>[37]</sup>	对白血病、黑素瘤、结肠癌、前列腺癌和乳腺癌细胞株高度敏感而对非小细胞肺癌、中枢神经系统肿瘤、卵巢癌和肾肿瘤细胞株的抑制活性较低
芹菜素	黄酮类物质, 广泛分布于水果和蔬菜中	可以时间依赖方式抑制与细胞增殖相关的 Akt 及 Akt 下游促凋亡蛋白 Bad 的磷酸化, 但对总 Akt 及总 Bad 蛋白的表达无影响 <sup>[38]</sup> 。	体外可抑制多种肿瘤细胞的生长
厚朴酚 红景天苷	木兰科植物厚朴的有效成分 传统中药红景天的有效萃取物之一	Akt 信号通路的持续抑制 <sup>[39]</sup> 激活 Akt 的磷酸化 <sup>[40]</sup>	处理前列腺癌细胞诱导其发生凋亡 抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡
冬凌草甲素	从中药冬凌草中提取分离出来的一种四环二萜类化合物	抑制 PI3K/Akt 和糖原合成酶激酶 3 (GSK-3)的激活 <sup>[41]</sup>	对肺癌、前列腺癌、乳腺癌等多种细胞株均具有明显的体外抗肿瘤作用 <sup>[40]</sup>
大黄素	蒽醌类衍生物, 是中药大黄的主要有效单体	下调细胞 Akt、p-Akt、I $\beta$ B- $\alpha$ 、p-I $\beta$ B- $\alpha$ 、p65、p-p65、mTOR 及 p-mTOR 蛋白表达 <sup>[42]</sup>	抑制人卵巢癌细胞的侵袭
土槿皮乙酸	从松科植物金钱松的根皮中分离出的有效成分	通过 PIK/AKT 活性下降, 导致 Caspase-3 激活 <sup>[43]</sup>	对人胃腺癌细胞 BGC823 具有明显的细胞毒作用
葛根素	豆科葛属植物葛的根中异黄酮的主要有效成分之一	PI3K/Akt 信号通路的活化 <sup>[44]</sup>	预处理对缺血再灌注大鼠心肌有较好的保护作用
番茄红素	一种重要的类胡萝卜素, 广泛存在于番茄、西瓜、葡萄、杏、番木瓜、番石榴等深色蔬菜水果中	抑制 Akt 信号通路和下游靶分子 <sup>[45]</sup>	抑制人类直肠癌细胞增殖、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等
类胡萝卜素	存在于多种黄绿蔬菜和水果中	强化 Akt 磷酸化 <sup>[46]</sup>	抑制上皮细胞内组织因子活性
白藜芦醇	广泛存在于葡萄科、百合科等植物中	通过调节 Akt 通路 <sup>[47]</sup>	抑制白血病细胞、人乳腺癌细胞等的增殖
花青素	是一种黄酮类物质, 在葡萄、紫甘蓝、红心萝卜、紫苏、黑米和黑豆中含量较高	抑制 Akt <sup>[48]</sup> 和细胞色素 C 的释放 <sup>[49]</sup>	诱导人类直肠癌细胞凋亡、减少癌症的发生

PI3K/Akt 信号转导通路在促进细胞生长增殖, 维持细胞周期运行, 抑制细胞凋亡中起着重要作用, 其在肿瘤细胞中表现为异常激活。目前已有许多以抑制PI3K/Akt通路为靶点的抗肿瘤药物的研究报道, 天然生物活性物质由于其在体内没有明显的毒副作用, 作为 Akt 底物及特异性抑制剂将会日益受到人们的关注, 可能成为我国中草药的抗肿瘤药物的筛选和新药发现的一个有效途径。

### [参 考 文 献]

- [1] Staal SP. Molecular cloning of the Akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 5034-7
- [2] Staal SP, Hartley JW. Thymic lymphoma induction by the AKT8 murine retrovirus. *J Exp Med*, 1988, 167: 1259-64
- [3] Jones PF, Jakubowicz T, Pitossi FJ, et al. Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(10): 4171-5
- [4] Bellacosa A, Testa JR, Staal SP, et al. A retroviral oncogene, Akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. *Science*, 1991, 254: 274-7
- [5] Cofer PJ, Woodgett JR. Molecular cloning and characterization of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families. *Eur J Biochem*, 1991, 201: 475-81
- [6] Murthy SS, Tosolini A, Taguchi T, et al. Mapping of AKT3, encoding a member of the Akt/protein kinase B family, to human and rodent chromosomes by fluorescence *in situ* hybridization. *Cell Genet*, 2000, 88(1-2): 38-40
- [7] Testa JR, Bellacosa A. AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20): 10983-5
- [8] Feng J, Tamaskovic R, Yang Z, et al. Stabilization of Mdm-2 via decreased ubiquitination is mediated by protein kinase B/Akt-dependent phosphorylation. *J Biol Chem*, 2004, 279(34): 35510-7
- [9] Xin M, Deng X. Nicotine inactivation of the proapoptotic function of bax through phosphorylation. *J Biol Chem*, 2005, 280(11): 10781-9
- [10] Wang S, Liu Q, Zhang Y, et al. Suppression of growth, migration and invasion of highly-metastatic human breast cancer cells by berbamine and its molecular mechanisms of action. *Mol Cancer*, 2009, 8: 81
- [11] Burgering BM, Medema RH. Decisions on life and death: FOXO forkhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(6): 689-701
- [12] Wang S, Wang Y, Jiang J, et al. 15-HETE protects rat pulmonary arterial smooth muscle cells from apoptosis via the PI3K/Akt pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2010, 91(1-2): 51-60
- [13] Vandermoere F, El Yazidi-Belkoura I, Adriaenssens E, et al. The antiapoptotic effect of fibroblast growth factor-2 is mediated through nuclear factor- $\kappa$ B activation induced via interaction between Akt and I $\kappa$ B kinase-B in breast cancer cells. *Oncogene*, 2005, 24(35): 5482-91
- [14] Jeong SJ, Pise-Masison CA, Radonovich MF, et al. Activated Akt regulates NF- $\kappa$ B activation, p53 inhibition and cell survival in HTLV-1-transformed cells. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6719-28
- [15] Méndez-Samperio P, Pérez A, Rivera L. Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-induced activation of PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways regulates expression of CXCL10 in epithelial cells. *Cell Immunol*, 2009, 256(1-2): 12-8
- [16] Mayo LD, Donner DB. The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor oncoprotein network. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27(9): 462-7
- [17] Wee KB, Aguda BD. Akt versus p53 in a network of oncogenes and tumor suppressor genes regulating cell survival and death. *Biophys J*, 2006, 91(3): 857-65
- [18] Koprowska K, Czyz M. Molecular mechanisms of parthenolide's action: old drug with a new face. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2010, 64: 100-14
- [19] Choy MK, Movassagh M, Bennett MR, et al. PKB/Akt activation inhibits p53-mediated HIF1A degradation that is independent of MDM2. *J Cell Physiol*, 2010, 222(3): 635-39
- [20] Lapi E, Di Agostino S, Donzelli S, et al. PML, YAP, and p73 are components of a proapoptotic autoregulatory feedback loop. *Mol Cell*, 2008, 32(6): 803-14
- [21] Kuwana T, Mackey MR, Perkins G, et al. Bid, Bax and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell*, 2002, 111(3): 331-42
- [22] Gibson EM, Henson KS, Haney N, et al. Epidermal growth factor protects epithelial-derived cells from tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by inhibiting cytochrome C release. *Cancer Res*, 2002, 62(2): 488-96
- [23] Huang X, Zhang XY, Qin F, et al. Pretreatment with a traditional Chinese formula, guanxin II, reduces cardiac apoptosis via the Akt survival pathway in rats with myocardial ischemia. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 220(2): 157-63
- [24] Zhou HL, Li XM, Meinkoth J, et al. Akt regulates cell survival and apoptosis at a post-mitochondrial level. *J Cell Biol*, 2000, 151(3): 483-94
- [25] Inamura Y, Miyamae M, Sugioka S, et al. Sevoflurane postconditioning prevents activation of caspase 3 and 9 through antiapoptotic signaling after myocardial ischemia-reperfusion. *J Anesth*, 2010, 24(2): 215-24
- [26] Goswami A, Burikhanov R, de Thonel A, et al. Binding and phosphorylation of Par-4 by Akt is essential for cancer cell survival. *Mol Cell*, 2005, 20(1): 33-44
- [27] Diaz-Meco MT, Abu-Baker S. The Par-4/PTEN connection in tumor suppression. *Cell Cycle*, 2009, 8(16): 2518-22
- [28] 赵学芹, 黄宪章. Akt /PKB 信号通路调控机制的研究进展. *广东医学*, 2009, 30(12): 2920-3
- [29] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-74
- [30] 唐波, 姜军. PKB/Akt 信号通路与肿瘤. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2004, 25(2): 125-7

- [31] Song G, Ouyang GL, Bao SD. The activation of Akt /PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 59-71
- [32] Chang F, Lee JT, Navolanic PM, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. *Leukemia*, 2003, 17(3): 590-603
- [33] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 224-5
- [34] Panwalkar A, Verstovsek S, Giles FJ. Mammalian target of rapamycin inhibition as therapy for hematologic malignancies. *Cancer*, 2004, 100(4): 657-66
- [35] Hae JK, Ji EO. Ceramide induces p38 MAPK-dependent apoptosis and Bax translocation via inhibition of Akt in HL-60 cells. *Cancer Lett*, 2008, 260: 88-95
- [36] Choi JH, Yang YR, Lee SK, et al. Potential inhibition of PDK1/Akt signaling by phenothiazines suppresses cancer cell proliferation and survival. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1138: 393-403
- [37] Beekman AC, Wiernege PK, Woerdenbag HJ, et al. Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential anti-tumor compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumor cells. *Planta Med*, 1998, 64(7): 615-9
- [38] 伍尤华, 艾小红, 戴文香, 等. 芹菜素通过 Akt 信号途径抑制人肝癌细胞活性. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(5): 662-5
- [39] Lee DH, Szczepanski MJ, Lee YJ. 厚朴酚通过抑制EGFR/PI3K/Akt 信号通路诱导人前列腺癌细胞凋亡. *J Cell Biochem*, 2009, 106(6): 1113-22
- [40] 张金平, 陈建宗, 刘安恒, 等. 红景天苷通过 PI(3)K/Akt 激活 HIF-1 $\alpha$  表达抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(4): 406-8
- [41] 沈宏伟, 胡红珍. 冬凌草甲素作用 PI3K/AKT 通路诱导 HeLa 细胞凋亡. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 5(28): 506-10
- [42] 郑合勇, 胡建达, 郑志宏, 等. 大黄素可能通过抑制 Akt 信号通路诱导 HL-60 细胞凋亡. *药学学报*, 2007, 42(11): 1142-6
- [43] 宗志红, 边城, 徐永红, 等. PI3K/AKT 信号转导系统在土槿皮乙酸诱导胃癌细胞凋亡中的作用. *山东医药*, 2008, 48(9): 120-1
- [44] 马亚飞, 刘新伟, 文婷婷, 等. 葛根素预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及 PI3K/AKT 信号通路的作用. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(12): 1673-5
- [45] Tang FY, Shi CJ, Cheng LH, et al. Lycopene inhibits growth of human colon cancer cells via suppression of the Akt signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(6): 646-54
- [46] Lee DK, Grantham RN, Mannion JD, et al. Carotenoids enhance phosphorylation of Akt and suppress tissue factor activity in human endothelial cells. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(11): 780-6
- [47] Banerjee Mustafi S, Chakraborty PK, Raha S. Modulation of Akt and ERK1/2 pathways by resveratrol in chronic myelogenous leukemia (CML) ceultslls res in the downregulation of Hsp70. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8719
- [48] Shin DY, Lee WS, Lu JN, et al. Induction of apoptosis in human colon cancer HCT-116 cells by anthocyanins through suppression of Akt and activation of p38-MAPK. *Int J Oncol*, 2009, 35(6): 1499-504
- [49] Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Purple sweet potato color alleviates D-galactose-induced brain aging in old mice by promoting survival of neurons via PI3K pathway and inhibiting cytochrome C-mediated apoptosis. *Brain Pathol*, 2010, 20(3): 598-612

## 书讯

### 《脑内多巴胺》

金国章 镇学初 主编

杨雄里 陈宜张 作序

上海科学技术出版社 出版

ISBN: 978-7-5478-0259-5

16开 精装 730页 图版16面 定价195元



本书系统阐述了脑内的多巴胺神经元特性和两大多巴胺神经系统,以及由多巴胺功能失调引发的帕金森病、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍、毒品成瘾的机制,细致分析了左旋千金藤碱等药物在治疗中的作用机制,并有关于哺乳动物和果蝇行为与多巴胺关系的专门论述。

全国各大新华书店、网上书店(卓越网、当当网等)有售。

邮购:上海市钦州南路71号,上海科学技术出版社邮购部

邮编:200235

电话:021-64085630