

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014134

文章编号: 1004-0374(2014)09-0936-07

Caspase-3基因表达调控研究进展

冯 骁¹, 田 聆^{2,3*}, 黄 倩^{1,3*}

(1 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤中心, 上海 201620; 2 上海交通大学附属第一人民医院实验中心, 上海 201620; 3 上海交通大学附属第一人民医院上海市胰腺疾病重点实验室, 上海 201620)

摘要: Caspase-3 是细胞凋亡过程中发挥重要功能的凋亡执行蛋白之一。Caspase-3 介导的非凋亡功能也倍受关注。Caspase-3 发挥功能建立在酶原活化基础之上, 因此, 大量研究关注于 caspase-3 的活化过程。然而, 越来越多证据显示 caspase-3 基因表达水平变化与诸多疾病过程密切相关。因此, 就 caspase-3 基因表达调控相关研究进行综述, 介绍 caspase-3 基因及 5'-侧翼序列结构, 并从表观遗传水平、转录水平、转录后 microRNA 作用、翻译水平等层面介绍 caspase-3 基因表达调控。

关键词: caspase-3; 基因表达调控; 凋亡; 转录因子; microRNA

中图分类号: Q556.9; R329.2 **文献标志码:** A

Advances in caspase-3 gene expression regulation

FENG Xiao¹, TIAN Ling^{2,3*}, HUANG Qian^{1,3*}

(1 Cancer Center, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201620, China; 2 Experimental Research Center, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201620, China; 3 Shanghai Key Laboratory for Pancreatic Diseases, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201620, China)

Abstract: Caspase-3 plays a pivotal role in apoptosis execution. Its non-apoptotic effects have also been paid increasing attention. Copious studies have focused on caspase-3 activation process, since it exerts function on the basis of zymogen activation. However, accumulating evidence demonstrates that level of caspase-3 gene expression is associated closely with disease progression. Therefore, it is beneficial to review pertinent studies on caspase-3 gene expression regulation. We firstly introduce structure of caspase-3 gene and its 5'-flanking region, and then illustrate how caspase-3 gene expression is regulated from epigenetics, transcriptional, post-transcriptional microRNA, and translational aspects.

Key words: caspase-3; gene expression regulation; apoptosis; transcriptional factors; microRNA

Caspase 家族是一组特异性切割天冬氨酸的半胱氨酸蛋白酶, 在细胞凋亡过程中发挥重要作用。根据 caspase 家族成员在细胞凋亡过程中扮演的角色, 将其分成两类: 一类被称为起始者 caspases (initiator caspases), 在细胞凋亡早期发挥作用; 另一类被称为执行者 caspases (executioner caspases), 在细胞凋亡晚期发挥作用。正常情况下, caspases 以非活性酶原形式存在于细胞质中。细胞接受凋亡信号后, initiator caspases 聚集成簇 (clustering) 而活化, 然后切割 executioner caspases, 使之成为有催

化活性的功能体。Caspase-3 是履行凋亡执行功能最主要的蛋白酶之一, 位于 caspase 级联反应的最下游。

Caspase-3 除了扮演凋亡执行者的角色外, 其

收稿日期: 2013-12-31; 修回日期: 2014-02-11

基金项目: 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81120108017); 国家自然科学基金面上项目(81172030)

*通信作者: E-mail: qhuang2007@gmail.com (黄倩);

E-mail: tl09168@hotmail.com (田聆)

介导的非凋亡功能也受到人们越来越多的关注, 如 caspase-3 参与了细胞分化^[1-4]、趋化物质的产生^[5]、伤口愈合和组织再生^[6]、突触功能调节^[7-9]、中风后神经元再生^[10]以及肿瘤细胞放疗后再增殖^[11]等过程。

尽管 caspase-3 发挥各种功能建立在酶原活化的基础之上, 然而, 基因表达水平却影响着酶原的多少。也就是说, caspase-3 基因表达水平在一定程度上决定了 caspase-3 能发挥多大功能。近 10 多年来, 越来越多证据表明, caspase-3 基因表达水平与诸多疾病过程密切相关, 如大鼠短暂性脑缺血后, 下丘脑 CA1 区椎体神经元 caspase-3 表达随时间上调^[12]。R6/2 型亨廷顿病转基因小鼠脑组织 caspase-3 表达随时间渐进性上调^[13]。外周血效应 T 细胞 caspase-3 表达上调使其更容易发生活化诱导的细胞死亡 (activation-induced cell death, AICD)^[14]。相反, 1 型糖尿病患者外周血淋巴细胞 caspase-3 低表达水平可能导致了 AICD 减弱, 进而导致自身免疫的增强^[15]。通过小干扰 RNA 降低 caspase-3 基因表达, 可有效抑制猪心房纤颤的发生^[16]。中风患者血小板 caspase-3 表达水平高于对照组^[17]。此外, 在细胞毒性药物作用下, 肿瘤细胞 caspase-3 基因表达上调可能提示较好的药物敏感性^[18]。相反, caspase-3 表达的下调可能参与了乳腺癌细胞化疗耐药性的产生^[19]。

虽然目前关于 caspase-3 基因表达水平与疾病关系的研究已有一定积累, 但这些研究中 caspase-3 最终还是发挥凋亡功能。如果能够从 caspase-3 基因表达层面, 探索 caspase-3 的非凋亡功能, 或许能够拓展对于 caspase-3 功能的认识。

为了加深对于 caspase-3 基因表达水平与疾病之间关系的认识, 进一步揭示 caspase-3 基因表达水平与其凋亡功能和非凋亡功能之间的关系, 本文就近年来关于 caspase-3 基因表达调控的研究进行综述。首先介绍 caspase-3 基因及 5'-侧翼序列结构, 然后从表观遗传水平、转录水平、转录后 microRNA 作用以及翻译水平介绍 caspase-3 基因表达调控的相关进展。

1 Caspase-3基因及5'-侧翼序列鉴定分析

鉴定 caspase-3 基因结构以及 5'-侧翼序列是探究 caspase-3 基因表达调控的重要基础。目前, 许多物种的 caspase-3 基因已被克隆鉴定, 包括大鼠^[20]、小鼠^[21]、人类^[22]、犬^[23]、猪^[24]、黑红小丑鱼^[25]等。

本综述重点介绍大鼠、小鼠、人类的 caspase-3 基因结构及 5'-侧翼序列。

1.1 大鼠caspase-3基因及5'-侧翼序列鉴定分析

Liu 等^[20]克隆了大鼠 caspase-3 基因启动子区, 测定了结构, 并检测了凋亡过程中启动子区的调控。他们通过 PCR 技术筛选出了 caspase-3 基因 5'-侧翼序列的阳性克隆, 并利用软件预测发现 caspase-3 基因的核心启动子区包含 6 个 Sp1 结合位点和 1 个 GC 盒, 缺失 TATA 盒。此外, 他们发现光神霉素 A (已被证明能够通过取代某些转录因子, 如 Sp1, 抑制基因表达) 能够抑制 caspase-3 基因启动子区活性。他们还发现 -1 646 至 -1 636 区间的 Ets-1 样转录因子结合位点在 caspase-3 启动子活性维持中发挥重要作用。

1.2 小鼠caspase-3基因及5'-侧翼序列鉴定分析

Sabbagh 等^[21]克隆了小鼠 caspase-3 基因启动子区序列, 并进行了测序。他们通过 PCR 技术筛选出了小鼠 caspase-3 基因和 5'-侧翼序列。测序结果显示: 小鼠 caspase-3 基因包含 7 个外显子和 6 个内含子, ATG 起始密码子定位在第二个外显子, 一个 12 kb 的内含子将第一个非编码外显子和第二个外显子隔开, 整个基因长度大约为 28 kb。此外, 他们通过引物延伸反应和 RNA 酶保护试验, 鉴定了小鼠 caspase-3 基因的转录起始位点, 并发现了转录起始位点上游核苷酸序列的一些显著特点: 启动子区缺失 TATA 盒, 但在 -114 位点包含了典型的哺乳动物启动子共同元件 CCAAT; 5'-侧翼序列包含一些公认的转录因子结合位点, 如 Sp1、AP-1、P53、NF- κ B、NFAT、GATA-1、c-Jun、Myc 和 E2F1; 许多 GC 盒被鉴定识别。

1.3 人类caspase-3基因及5'-侧翼序列鉴定分析

Sudhakar 等^[22]同样通过 PCR 技术从人类基因组 DNA 文库克隆出了 caspase-3 的启动子区。他们应用软件预测了 Sp1、AP2、AP2 α 、P53、E2F1 等转录因子结合位点, 同样缺失 TATA 盒。他们又尝试用引物延伸反应鉴定转录起始位点, 没有成功, 可能是由于启动子区 GC 含量较高。

上述研究显示, 大鼠、小鼠和人类 caspase-3 启动子区均缺失 TATA 盒, 且都包含 GC 盒以及转录因子 Sp1 结合位点。此外, 同源性分析显示, 大鼠与人类的 caspase-3 启动子区之间具有 61.7% 的同源性^[20], 而小鼠和人类之间则有 61% 的同源性^[21]。哺乳动物 caspase-3 启动子区结构的保守性很可能提示 caspase-3 存在相似的表达调控机制。

2 表观遗传水平调控

表观遗传水平基因表达调控主要包括 DNA 修饰 (如 DNA 启动子区甲基化)、蛋白质修饰 (如组蛋白乙酰化) 以及非编码 RNA 调控。DNA 启动子区甲基化和组蛋白乙酰化是常见的表观遗传学修饰方式, 均能在不改变 DNA 序列的情况下调控基因表达。

研究提示, caspase-3 基因表观遗传水平表达调控更多地参与了神经元发育或分化过程。如 Yakovlev 等^[26] 通过核连缀转录分析发现, 60 d 大鼠大脑神经元 caspase-3 转录起始率低于 2 d 大鼠。然而, RT-PCR 发现, 调控 caspase-3 表达的转录因子 Sp1、Ets-1 和 Ets-2 的 mRNA 水平随时间变化无统计学差异。进一步分析表明, 60 d 大鼠 caspase-3 启动子区 -663 到 -393 甲基化程度显著高于 2 d 大鼠, 这个区域恰好包含参与神经元发育和分化的转录因子结合位点。此外, 他们又通过染色质免疫共沉淀技术 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 发现, 60 d 大鼠神经元 caspase-3 启动子区组蛋白乙酰化程度显著低于 2 d 大鼠, 而组蛋白甲基化程度变化无统计学意义。又如 Wallace 等^[27] 发现, 小鼠发育过程中, 视网膜细胞 caspase-3 的 mRNA 和蛋白质表达水平逐步下调。原位末端转移酶标记技术 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling assay, TUNEL) 发现成熟视网膜细胞更能抵抗紫外线诱导的细胞凋亡。此外, 组蛋白去乙酰化抑制剂能上调视网膜细胞中 caspase-3 表达, 同时也增加了凋亡敏感性。

3 转录水平的调控

真核生物转录水平的基因表达调控是一个十分复杂的过程, 转录因子、激活因子、抑制因子以及特异性因子等众多因子都参与了这一过程。下文重点从转录因子角度介绍转录水平上 caspase-3 基因表达调控。

3.1 低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)对caspase-3的转录调节作用

HIF 包含 HIF-1 α 及 HIF-1 β 亚基。HIF-1 α 的表达受细胞内氧浓度密切调控。低氧刺激下, HIF-1 α 与 HIF-1 β 形成二聚体, 进入细胞核, 结合于一系列靶基因启动子区的低氧反应元件, 发挥转录激活功能。

近来一些研究提示, HIF-1 α 能够转录激活

caspase-3。如 Wang 等^[28] 研究了 HIF-1 α 在缺氧再供氧诱导的大鼠心肌细胞凋亡中的作用。结果表明, 缺氧再供氧刺激能上调原代大鼠心肌细胞 HIF-1 α 和 caspase-3 表达, 诱导凋亡; 相反, 用小干扰 RNA 降低 HIF-1 α , 缺氧再供氧刺激不能显著上调 caspase-3 表达以及诱导凋亡。这些结果提示, HIF-1 α 很可能通过转录激活 caspase-3 促进细胞凋亡。此外, 一项体内研究显示, 大鼠经脑缺血刺激后, HIF-1 α 和 caspase-3 在 mRNA 和蛋白质水平上表达均上调。凝胶电泳迁移率实验 (electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 显示, caspase-3 基因启动子区有 HIF-1 α 结合活性^[29]。

3.2 Sp1对caspase-3的转录调节作用

如前文所述, 人类、大鼠、小鼠 caspase-3 基因启动子区均发现 Sp1 结合位点^[20-22]。下述研究证实了一定条件下, Sp1 可以转录激活 caspase-3。Sudhakar 等^[22] 发现 Sp1 介导了顺铂诱导的多种细胞系 (K562、U937、HL60) caspase-3 基因表达上调。再者, Ito 等^[30] 早期的研究发现, 锰能上调 PC12 细胞 caspase-3 的 mRNA 和蛋白质水平表达。Uchida 等^[31] 的进一步研究阐明, 锰能够诱导 Sp1 磷酸化, EMSA 证明大鼠 caspase-3 基因启动子区有磷酸化的 Sp1 结合活性; 相反, Sp1 第 453 位氨基酸 (磷酸化位点) 突变抑制了锰诱导的 caspase-3 启动子活性增强, 而第 739 位氨基酸 (磷酸化位点) 突变并不影响该诱导效应。

3.3 c-Jun/ATF2对caspase-3的转录调节作用

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK) 能够磷酸化 c-Jun^[32] 和 ATF2^[33], 两者结合构成异二聚体 c-Jun/ATF2, 进一步发挥转录调控功能。Song 等^[34] 研究显示, c-Jun/ATF2 可以转录激活 caspase-3, 促进小脑颗粒神经元凋亡。JNK 抑制剂 SP600125、c-Jun 和 ATF2 显性负突变体以及针对 c-Jun 或 ATF2 的小干扰 RNA 均能够降低 caspase-3 启动子活性, 减弱 caspase-3 的 mRNA 表达。此外, ChIP 实验显示, 大鼠小脑颗粒神经元凋亡过程中, c-Jun/ATF2 异二聚体与 caspase-3 启动子结合。Caspase-3 启动子位点突变研究证明, caspase-3 转录活性的维持主要依赖于转录起始位点上游 -233 到 -225 的 ATF 结合位点。

3.4 上皮特异性ETS (epithelial specific ETS, ESE)对caspase-3的转录调节作用

Cangemi 等^[35] 研究了前列腺癌细胞系中 ESE-3 对 caspase-3 的转录调节作用。他们在 PC3 细胞系

中共转染表达 ESE-3 的载体和包含 caspase-3 启动子区的荧光素酶报告基因, 发现荧光素酶报告基因活性增强了 3 倍。此外, 他们还发现 ESE-3 能够诱导内源性 caspase-3 表达。PC3 细胞转染表达 ESE-3 载体后, caspase-3 的 mRNA 表达水平高于转染空载体的 PC3 细胞中 caspase-3 的 mRNA 水平。ChIP 实验表明, ESE-3 可以结合于 caspase-3 基因启动子 -318 至 -467 区, 而 caspase-3 上游更远处 -784 至 -924 区的 ETS 结合位点没有发现结合 ESE-3 的现象。

3.5 植物同源结构域指蛋白10 (plant homeodomain finger 10, PHF10)对caspase-3的转录调节作用

Wei 等^[36]研究发现在胃癌细胞系中, PHF10 对 caspase-3 发挥转录抑制作用。敲低胃癌细胞中 PHF10 表达量, 导致 caspase-3 在 mRNA 和蛋白质水平表达均上调。此外, 他们又通过荧光素酶报告基因实验发现, 当 PHF10 的两个 PHD 结构域保持完整时, 才能发挥转录抑制作用。通过 ChIP 实验, 他们发现 PHF10 结合于 caspase-3 启动子 -270 到 -170 区。

前文中叙及大鼠、小鼠、人类 caspase-3 启动子区均有多种转录因子结合位点^[20-22], 上述研究再次提示多种转录因子可协同调控 caspase-3 基因表达。当然, 不同条件下, 发挥主要调控作用的转录因子是不同的, 不能一概而论。

4 转录后microRNA (miRNA)的调控

从严格意义上讲, miRNA 调控属于表观遗传学调控。然而, 为了方便读者从转录水平、转录后水平、翻译水平理解 caspase-3 基因表达调控, 故将此部分独立出来。

通过碱基互补配对原则, miRNA 能通过与其靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 结合, 广泛调控基因表达。miRNA 与 mRNA 结合能够诱导 mRNA 的降解或者抑制 mRNA 翻译。miRNA 与 mRNA 结合程度越高, mRNA 越有可能被降解。

4.1 let-7家族对caspase-3表达的调节作用

Tsang 和 Kwok^[37]的研究表明, let-7a 可以抑制 caspase-3 表达。在人类鳞状细胞癌 A431 和肝细胞癌 HepG2 中转染 pre-let-7a, Western blot 检测发现 caspase-3 表达下调。此外, 荧光素酶报告基因实验证明 let-7a 抑制 caspase-3 表达。let-7a 的过表达抑制了阿霉素、紫杉醇和干扰素- γ 诱导的细胞凋亡;

相反, 通过转染 anti-let-7a 对抗 let-7a 表达, 可增强阿霉素诱导的细胞凋亡。Nuovo 等^[38]通过 miRNA 微阵列技术发现, 感染呼肠弧病毒黑色素瘤细胞系 SK-Mel28 中, let-7d 表达显著下调。结合靶点分析显示, let-7d 能够和 caspase-3 的 3'-UTR 结合。此外, 荧光素酶报告基因实验显示, 在共转染 pre-let-7d 后, 包含 caspase-3 3'-UTR 的荧光素酶报告基因活性显著降低。这些结果提示, 呼肠弧病毒能够通过下调肿瘤细胞中 let-7d 表达, 削弱 let-7d 对 caspase-3 表达的抑制作用, 进而增强黑色素瘤细胞凋亡。Peng 等^[39]通过 miRNA 微阵列技术发现, 大鼠经过全脑缺血再灌注处理后, 下丘脑中 let-7e 表达显著下调, caspase-3 表达逐渐升高。软件预测提示, 大鼠 caspase-3 的 3'-UTR 包含能与 let-7e 特异性结合的序列。转染 let-7e 或者 pre-let-7e 的 PC-12 细胞经缺氧再供氧刺激后, caspase-3 在 mRNA 和蛋白质水平表达上调, 细胞凋亡率显著低于对照组。

4.2 miR-30b对caspase-3表达的调节作用

Zhang 等^[40]研究表明, miR-30b 通过调控 caspase-3 等蛋白, 抑制骨形成蛋白-2 诱导的破骨细胞分化。转染 miR-30b 类似物降低了 caspase-3 蛋白表达。此外, 双荧光素酶报告基因实验提示 caspase-3 是 miR-30b 的直接靶点之一。

4.3 miR-155对caspase-3表达的调节作用

Wang 等^[41]通过 miRNA 微阵列技术发现, miR-155 在退行性变的椎间盘髓核中的表达下调。软件预测 miR-155 的结合位点可能是 Fas 相关死亡结构域蛋白 (fas-associated death domain-containing protein, FADD) 和 caspase-3 的 3'-UTR。在人类髓核细胞中转染 pre-miR-155, 通过 Western blot 发现 FADD 和 caspase-3 表达均下调; 通过 anti-miR-155 转染对抗 miR-155, 则上调了 FADD 和 caspase-3 的表达。

4.4 miRNA-378对caspase-3表达的调节作用

Fang 等^[42]运用 miRNA 微阵列技术, 发现 miRNA-378 在大鼠心肌细胞缺血处理后显著下调。软件预测提示, miR-378 可能与 caspase-3 mRNA 的 3'-UTR 结合。miR-378 类似物和荧光素酶报告基因共转染心肌细胞, 能显著降低含有 caspase-3 3'-UTR 的荧光素酶报告基因活性。转染 miR-378 类似物可使 caspase-3 蛋白质水平表达降低, 抑制缺血诱导的细胞凋亡; 转染 miR-378 抑制物可使 caspase-3 在蛋白质水平上表达升高, 加重缺血诱导

的细胞凋亡。

上述研究思路有一定的相似性：首先，运用 miRNA 微阵列技术初步筛选 miRNA；然后，运用生物信息学方法预测 miRNA；接着从个别 miRNA 着手，验证其生物学功能。显然，参与 caspase-3 表达调控的 miRNA 构成了一个复杂庞大的调控网络，不同刺激条件下，发挥主要调控功能的 miRNA 也有差异。

5 翻译水平调控

目前，关于 caspase-3 翻译水平表达调控的报道相对较少。Eto 等^[43]研究表明，HeLa 细胞经凋亡诱导剂刺激后，程序性细胞死亡蛋白 4 (programmed cell death 4, Pcdcd4) 表达迅速下调，caspase-3 表达则上调。他们通过无细胞蛋白质合成体系技术证明，Pcdcd4 通过抑制 caspase-3 mRNA 翻译来抑制 caspase-3 蛋白合成。此外，他们通过免疫沉淀技术显示 Pcdcd4 能特异性结合 caspase-3 的 mRNA，进而抑制 mRNA 翻译。

6 信号转导通路对 caspase-3 基因表达的影响

Zheng 等^[44]发现基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 能够通过 PI3K/Akt/eNOS 途径抑制血管内皮祖细胞凋亡。血管内皮祖细胞接受血清剥夺刺激后，caspase-3 表达增加。然而，SDF-1 α 削弱了血清剥夺诱导的血管内皮祖细胞的 caspase-3 表达增加。此外，他们发现 PI3K 抑制剂几乎完全阻断了 SDF-1 α 抑制血管内皮祖细胞凋亡的效应，eNOS 抑制剂能够部分阻断 SDF-1 α 的这种效应。他们进一步从正面证明 SDF-1 α 诱导了 Akt 和 eNOS 的磷酸化，激活了 PI3K/Akt/eNOS 信号通路。

外源性的 CCL21 作用于非小细胞肺癌细胞系 A549 和 H460，caspase-3 在 mRNA 和蛋白质水平表达均下调。用针对 CCR7 的小干扰 RNA 转染细胞，削弱了外源性 CCL21 的效应。此外，ERK 途径选择性抑制剂 PD98059 显著削弱了 CCL21/CCR7 介导的抗凋亡效应和 caspase-3 表达的下调，免疫共沉淀法进一步显示了磷酸化 ERK 与 caspase-3 的相互作用。这些结果表明，CCL21/CCR7 通过 ERK 途径，下调 caspase-3 的表达，进而抑制细胞凋亡^[45]。

Wang 等^[46]发现大鼠脊髓损伤后，IL-1 β 通过 p38 MAPK 途径诱导神经元凋亡。大鼠脊髓损伤后，IL-1 β 与磷酸化 p38 MAPK 的表达均上调，并在 6 h

达到峰值，随后降低。此外，免疫组化显示在损伤后 24 h，损伤部位灰质神经元中 caspase-3 免疫反应性较强。Western blot 验证了脊髓损伤后 caspase-3 表达的变化：在 24 h 达到峰值，随后下调。IL-1 受体拮抗剂显著抑制了 p38 MAPK 的磷酸化、caspase-3 的表达上调以及神经元凋亡。此外，椎管内注射 p38 MAPK 抑制剂也显著抑制了 caspase-3 的表达上调以及神经元凋亡。

上述研究揭示了一些信号通路可能参与了 caspase-3 表达调控，然而并未阐明这些信号通路具体的调控机制。很有可能不同的信号转导通路最终还是通过调控 caspase-3 转录、转录后修饰、翻译、降解等过程来发挥基因表达调控作用。

7 问题和展望

Caspase-3 是细胞凋亡过程中的关键执行者之一。近些年来，人们不再仅仅关注 caspase-3 的活化过程，更进一步认识到 caspase-3 基因表达水平与诸多病理过程密切相关。本综述总结了近些年来关于 caspase-3 基因表达调控的相关研究，着重从表观遗传水平、转录水平、转录后 miRNA 水平等展开介绍 (表 1)。这不仅有助于研究 caspase-3 基因表达调控机制，新型心血管保护剂、神经元保护剂、放疗增敏剂或抗肿瘤药物的研究者或许也能从中获取新的研发思路。

表1 caspase-3基因表达调控

调控层面	调控因子	调控方向	参考文献
表观遗传水平	DNA 甲基化	下调	[25-26]
	组蛋白乙酰化	上调	[25-26]
转录水平	HIF-1 α	上调	[27-28]
	Sp1	上调	[29-30]
	c-Jun/ATF2	上调	[33]
	ESE-3	上调	[34]
转录后 miRNA	PHF-10	下调	[35]
	Let-7 家族	下调	[36-38]
	miR-30	下调	[40]
	miR-155	下调	[41]
翻译水平	miR-378	下调	[42]
	Pcdcd4	下调	[43]

虽然对 caspase-3 基因表达调控机制的认识已有一定积累，但基因表达调控涉及的内容远不止本文所述，如除 miRNA 外的其他非编码 RNA 的调控、转录抑制因子调控、转录后 mRNA 剪接、翻译起

始调控以及翻译后修饰等, 这些领域或许是今后研究 caspase-3 基因表达调控的新方向。

[参 考 文 献]

- [1] Weil M, Raff MC, Braga VM. Caspase activation in the terminal differentiation of human epidermal keratinocytes. *Curr Biol*, 1999, 9(7): 361-4
- [2] Zermati Y, Garrido C, Amsellem S, et al. Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation. *J Exp Med*, 2001, 193(2): 247-54
- [3] Arama E, Agapite J, Steller H. Caspase activity and a specific cytochrome C are required for sperm differentiation in *Drosophila*. *Dev Cell*, 2003, 4(5): 687-97
- [4] Miura M, Chen XD, Allen MR, et al. A crucial role of caspase-3 in osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1704-13
- [5] Lauber K, Bohn E, Krober SM, et al. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. *Cell*, 2003, 113(6): 717-30
- [6] Li F, Huang Q, Chen J, et al. Apoptotic cells activate the "phoenix rising" pathway to promote wound healing and tissue regeneration. *Sci Signal*, 2010, 3(110): ra13
- [7] Huesmann GR, Clayton DF. Dynamic role of postsynaptic caspase-3 and BIRC4 in zebra finch song-response habituation. *Neuron*, 2006, 52(6): 1061-72
- [8] Li Z, Jo J, Jia JM, et al. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization. *Cell*, 2010, 141(5): 859-71
- [9] D'Amelio M, Cavallucci V, Middei S, et al. Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2011, 14(1): 69-76
- [10] Fan W, Dai Y, Xu H, et al. Caspase-3 modulates regenerative response after stroke. *Stem Cells*, 2013, 32(2): 473-86
- [11] Huang Q, Li F, Liu X, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy. *Nat Med*, 2011, 17(7): 860-6
- [12] Ni B, Wu X, Su Y, et al. Transient global forebrain ischemia induces a prolonged expression of the caspase-3 mRNA in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(3): 248-56
- [13] Chen M, Ona VO, Li M, et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med*, 2000, 6(7): 797-801
- [14] Sabbagh L, Kaeck SM, Bourbonniere M, et al. The selective increase in caspase-3 expression in effector but not memory T cells allows susceptibility to apoptosis. *J Immunol*, 2004, 173(9): 5425-33
- [15] Vendrame F. Defective lymphocyte caspase-3 expression in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(1): 119-25
- [16] Trappe K, Thomas D, Bikou O, et al. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knockdown of caspase 3: a pre-clinical pilot study. *Eur Heart J*, 2013, 34(2): 147-57
- [17] Cevik O, Adiguzel Z, Baykal AT, et al. The apoptotic actions of platelets in acute ischemic stroke. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(12): 6721-7
- [18] Droin N, Dubrez L, Eymin B, et al. Upregulation of CASP genes in human tumor cells undergoing etoposide-induced apoptosis. *Oncogene*, 1998, 16(22): 2885-94
- [19] Devarajan E, Sahin AA, Chen JS, et al. Down-regulation of caspase 3 in breast cancer: a possible mechanism for chemoresistance. *Oncogene*, 2002, 21(57): 8843-51
- [20] Liu W, Wang G, Yakovlev AG. Identification and functional analysis of the rat caspase-3 gene promoter. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 8273-8
- [21] Sabbagh L, Bourbonniere M, Denis F, et al. Cloning and functional characterization of the murine caspase-3 gene promoter. *DNA Cell Biol*, 2006, 25(2): 104-15
- [22] Sudhakar C, Jain N, Swarup G. Sp1-like sequences mediate human caspase-3 promoter activation by p73 and cisplatin. *FEBS J*, 2008, 275(9): 2200-13
- [23] Sano J, Oguma K, Kano R, et al. Characterization of canine caspase-3. *J Vet Med Sci*, 2004, 66(5): 563-7
- [24] Muneta Y, Shimoji Y, Mori Y. Porcine caspase-3: its cloning and activity during apoptosis of PK15 cells induced by porcine fas ligand. *J Interferon Cytokine Res*, 2001, 21(6): 409-15
- [25] Kim NN, Lee J, Habibi HR, et al. Molecular cloning and expression of caspase-3 in the protandrous cinnamon clownfish, *Amphiprion melanopus*, during sex change. *Fish Physiol Biochem*, 2013, 39(3): 417-29
- [26] Yakovlev A, Khafizova M, Abdullaev Z, et al. Epigenetic regulation of caspase-3 gene expression in rat brain development. *Gene*, 2010, 450(1-2): 103-8
- [27] Wallace DM, Donovan M, Cotter TG. Histone deacetylase activity regulates apaf-1 and caspase 3 expression in the developing mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(7): 2765-72
- [28] Wang X, Ma S, Qi G. Effect of hypoxia-inducible factor 1 α on hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in primary neonatal rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(4): 1227-34
- [29] Van Hoecke M, Prigent-Tessier AS, Garnier PE, et al. Evidence of HIF-1 functional binding activity to caspase-3 promoter after photothrombotic cerebral ischemia. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(1): 40-7
- [30] Ito Y, Oh-Hashi K, Kiuchi K, et al. p44/42 MAP kinase and c-Jun N-terminal kinase contribute to the up-regulation of caspase-3 in manganese-induced apoptosis in PC12 cells. *Brain Res*, 2006, 1099(1): 1-7
- [31] Uchida A, Oh-hashish K, Kiuchi K, et al. Manganese regulates caspase-3 gene promoter activity by inducing Sp1 phosphorylation in PC12 cells. *Toxicology*, 2012, 302(2-3): 292-8
- [32] Derijard B, Hibi M, Wu IH, et al. JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain. *Cell*, 1994, 76(6): 1025-37

- [33] Gupta S, Campbell D, Derijard B, et al. Transcription factor ATF2 regulation by the JNK signal transduction pathway. *Science*, 1995, 267(5196): 389-93
- [34] Song B, Xie B, Wang C, et al. Caspase-3 is a target gene of c-Jun:ATF2 heterodimers during apoptosis induced by activity deprivation in cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett*, 2011, 505(2): 76-81
- [35] Cangemi R, Mensah A, Albertini V, et al. Reduced expression and tumor suppressor function of the ETS transcription factor ESE-3 in prostate cancer. *Oncogene*, 2008, 27(20): 2877-85
- [36] Wei M, Liu B, Su L, et al. A novel plant homeodomain finger 10-mediated antiapoptotic mechanism involving repression of caspase-3 in gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1764-74
- [37] Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3. *Apoptosis*, 2008, 13(10): 1215-22
- [38] Nuovo GJ, Garofalo M, Valeri N, et al. Reovirus-associated reduction of microRNA-let-7d is related to the increased apoptotic death of cancer cells in clinical samples. *Mod Pathol*, 2012, 25(10): 1333-44
- [39] Peng G, Yuan Y, He Q, et al. MicroRNA let-7e regulates the expression of caspase-3 during apoptosis of PC12 cells following anoxia/reoxygenation injury. *Brain Res Bull*, 2011, 86(3-4): 272-6
- [40] Zhang M, Liu X, Zhang X, et al. MicroRNA-30b is a multifunctional regulator of aortic valve interstitial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 19(13): 00574-6
- [41] Wang HQ, Yu XD, Liu ZH, et al. Deregulated miR-155 promotes Fas-mediated apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting FADD and caspase-3. *J Pathol*, 2011, 225(2): 232-42
- [42] Fang J, Song XW, Tian J, et al. Overexpression of microRNA-378 attenuates ischemia-induced apoptosis by inhibiting caspase-3 expression in cardiac myocytes. *Apoptosis*, 2012, 17(4): 410-23
- [43] Eto K, Goto S, Nakashima W, et al. Loss of programmed cell death 4 induces apoptosis by promoting the translation of procaspase-3 mRNA. *Cell Death Differ*, 2012, 19(4): 573-81
- [44] Zheng H, Dai T, Zhou B, et al. SDF-1 α /CXCR4 decreases endothelial progenitor cells apoptosis under serum deprivation by PI3K/Akt/eNOS pathway. *Atherosclerosis*, 2008, 201(1): 36-42
- [45] Xu Y, Liu L, Qiu X, et al. CCL21/CCR7 prevents apoptosis via the ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33262
- [46] Wang XJ, Kong KM, Qi WL, et al. Interleukin-1 β induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(8): 934-42