

Bim 介导细胞凋亡的调控及临床意义

边睿 陈全 朱大海

【摘要】 Bim 是 Bcl-2 家族成员,只具有一个 BH3 结构域,可以通过拮抗 Bcl-2 等抗凋亡因子的作用或直接与 Bax 等相互作用并共同转位到线粒体膜上引起细胞色素 C 释放而诱导凋亡。敲除 Bim 的小鼠表现出自身免疫病,提示 Bim 参与免疫系统的自我稳态调节。Bim 的转录可以被 FoxO3、Myb、RUNX3 及 TGF- β 和 TRAIL 等因子调控;而 JNK 对其某些特定位点的磷酸化对调节 Bim 的活性起着重要作用;同时,Erk1/2 可以使 Bim 特定位点磷酸化后被蛋白酶体降解。Bim 与自身免疫病、退行性疾病以及肿瘤的发生发展及治疗都有密切的关系。因而,Bim 在细胞凋亡中的基础研究必然为临床治疗提供理论基础与线索。

【关键词】 Bim(BOD); 细胞凋亡; 免疫系统; 自我稳态调节

The Regulation of Bim-mediated-apoptosis and the Clinical Implication BIAN Rui¹, CHEN Quan², ZHU Da-hai¹. (¹ National Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Science. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100005; ² Institute of Zoology, China Academy of Sciences, Beijing 100080, P. R. China)

Corresponding author: ZHU Da-hai. E-mail: dhzhu@pumc.edu.cn

【Abstract】 Bim is a member of Bcl-2 family and only has one BH3 domain. It can induce cell apoptosis by antagonizing the anti-apoptotic effect of Bcl-2, or by interacting with Bax and co-translocating to the membrane of mitochondria, then leading to Cytochrome-C release and further caspases activation. Bim knock-out mice suffer from auto-immune diseases, which suggests that Bim participates in homeostasis control of immune system. The transcription of *Bim* gene can be regulated by TGF- β and TRAIL pathway and transcription factors, such as FoxO3, Myb and RUNX3. Bim can be activated by JNK-mediated phosphorylating on certain amino acids, and Erk1/2 can also promote Bim degradation through proteasome dependent pathway. Bim is related to the development and progression of some apoptosis-related diseases, including auto-immune diseases, degenerative diseases and tumorigenesis. Therefore, elucidation of Bim function and molecular mechanisms is very important for curing apoptosis-related diseases.

【Key Words】 Bim(BOD); Apoptosis; Immune; Homeostasis

细胞凋亡是多细胞生物的某些细胞在特定的发育阶段发生由基因调控的细胞死亡的过程;许多重要生命现象都与凋亡相关,比如各种器官的生长发育,免疫系统的建立,肿瘤的发生等等。

在细胞凋亡的进程中,有两个家族的蛋白质起

到非常重要的作用:一个是 Caspase 家族,另外一个为 Bcl-2 家族。如果说 Caspase 相当于死亡事件的执行者,那么 Bcl-2 家族的蛋白质则为死亡的决策者。Bcl-2 家族中有抗凋亡因子,例如 Bcl-2、Bcl-xL 等,也有促凋亡因子,例如 Bax、Bak、Bid 及 Bim;这些 Bcl-2 家族的因子可以形成同源或异源二聚体或多聚体,例如 Bax 与 Bak 通过形成同源或异源多聚体的方式聚集在线粒体膜上而形成孔道来破坏膜的稳定性,引起细胞色素 C 的释放并最终导致细胞凋亡的发生。

基金项目:国家杰出青年基金(No. 30025027)

作者单位:100005 北京,中国协和医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系,中国医学科学院基础医学研究所医学分子生物学国家重点实验室(边睿、朱大海);100080 北京,中国科学院动物研究所(陈全)

通讯作者:朱大海(Email: dhzhu@pumc.edu.cn)

1 Bim 的发现及结构

Bim 的全称为 Bcl-2 interaction mediator of cell death,最初是在 1998 年由两个实验室先后发现的: Hsu 等^[1]在用酵母二元杂交的方法筛选与 Mcl-1 相互作用蛋白质时,发现在他们使用的卵巢 cDNA 文库中有一种蛋白具有 3 种异构体,它们都只含有 BH3 结构域,并且和 Mcl-1、Bcl-2 及 Bcl-xL 等抗凋亡因子相互作用而诱导凋亡,因此将它命名为 Bcl-2 related ovarian death agonist,简称 BOD。而 O'Connor 等^[2]则是在用噬菌体展示的方法筛选 Bcl-2 相互作用蛋白质时找到一个蛋白质也具有 3 种形式,只有 BH3 结构域,并同样能够拮抗 Bcl-2 的抗凋亡作用,而将其命名为 Bcl-2 interaction mediator of cell death,简称 BIM。后来研究人员发现,这两种蛋白质为同一个分子。

在人类基因组中,*Bim* 基因位于 2q12-q13。它含有 6 个外显子,第三个外显子如果被选择性剪切掉后,这段 mRNA 将被翻译成 Bim 较短的两个存在形式 BimL 和 BimS^[3]。3 种 Bim cDNA 的翻译后所得的产物见图 1。

2 Bim 的生物学功能

1999 年,Bouillet 等^[4]用基因打靶技术敲除 Bim 后,小鼠可以存活,但出现 T 细胞、浆细胞及骨髓细胞数目增加,不能正常凋亡,最后死于自身免疫性肾病。这一结果提示 Bim 的生理功能可能是参与免疫系统的自我稳态调节,更重要的是它可能是自身免疫病的一道屏障^[5]。Bouillet 的发现结果显示 Bim 对于小鼠免疫系统有重要的作用,此后许多研究都集中到 Bim 对于免疫系统及自身免疫疾病方面。

2002 年,Bouillet 等^[5,6]又发现 Bim 对于 T 细胞的阴性选择非常重要,正常情况下未发育成熟的 T 细胞如果识别自身抗原会由于受到 T 细胞受体 (TCR)-CD3 刺激而发生细胞凋亡。但 Bim 缺陷的 T 细胞则对 TCR-CD3 的刺激不产生凋亡反应,从而大大削弱了 T 细胞的阴性选择作用,导致自身免疫疾

病的发生。2003 年,Bouillet 等^[7]又在 B 细胞中发现了类似的现象,Bim 缺陷的 B 细胞也不能发生由自身抗原导致的细胞凋亡从而导致自身免疫疾病,如类似红斑狼疮的疾病^[8],以及由于胰岛细胞受到免疫攻击而导致的非肥胖性糖尿病 (Non-Obese Diabete)^[9,10]。这些证据都反映了 Bim 对于免疫系统的重要性。

除免疫系统外,神经系统的许多凋亡过程也是由 Bim 介导的。Harris 等^[11]发现神经生长因子 (NGF) 的缺乏能够引起 Bim 转录水平的上调,其后陆续有文献报道 Bim 可以被 Amyloid-beta^[12] 及缺血^[13] 等因素上调或激活,诱导神经元或中枢神经系统血管内皮细胞的凋亡。

在正常细胞中,Bim 与细胞浆中的 Dynein 复合体的组分之一 8kDa 的轻链 (LC8) 相结合,从而被羁留在细胞运动组分 Dynein 马达复合体上,这时的 Bim 是无活性的。当接到凋亡刺激后,Bim 就会与 LC8 一起从复合体上解离出来游离在胞浆中,并与 LC8、Bcl-2 相互作用,拮抗其抗凋亡的功能,从而诱导细胞凋亡。这一过程处于 Caspase 的上游,因此可以被看作是凋亡的起始事件^[14]。也有报道认为 Bim 诱导的凋亡必须由 Bax 或 Bak 介导。Zong 等^[15]发现在 *Bax*^{-/-} 或 *Bak*^{-/-} 的小鼠成纤维细胞中,持续激活形式的 Bim 并不能诱导细胞凋亡。

Bim 总体上是诱导细胞凋亡的,尤其是在免疫系统和神经系统。但在不同细胞类型,不同凋亡刺激信号的作用下,可能是不同形式的 Bim 通过不同的途径诱导细胞凋亡,不能一概而论。

3 Bim 表达、激活及失活的调控

Bim 在人体多种组织中都有表达。O'Reilly 等^[16]应用免疫组织化学、Western 及原位杂交等方法研究了 Bim 的表达,结果表明 Bim 主要在血液系统、表皮系统、神经系统以及生殖系统的细胞中表达。他们还观察到 Bim 在细胞浆中呈小点状分布,这可能与他们结合于 Dynein 马达复合体上有关。

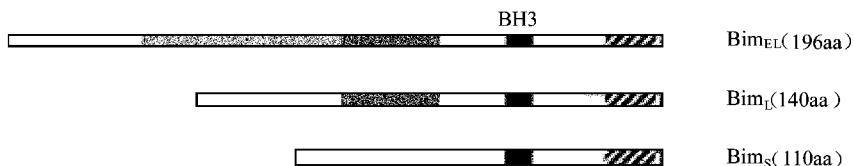


图 1 Bim 的 3 种由选择性剪切产生的蛋白质^[2]

Fig. 1 The 3 isoforms of Bim protein generated by alternative splicing

迄今为止,已经证实的能够结合于 *Bim* 启动子上的转录因子有 FoxO3 (FKHRL1)、Myb 和最近发现的 RUNX3。Gilley 和 Essafi 等^[17,18] 分别在人的乳腺癌细胞系 MCF-7 和小鼠的表达 BaF3/Bcr-Abl 的细胞系中都发现 FoxO3 可以在转录水平直接调控 *Bim* 的表达,并在 *Bim* 启动子上找到了 FoxO3 的结合位点 (FHBE)。在体外培养的神经细胞缺乏 NGF 的刺激时,转录因子 Myb 与 *Bim* 的启动子相结合,启动其转录^[19]。而当外界刺激能够激活 Rb 时,其下游的 E2F 则结合于 *Bim* 的启动子,同样启动其转录^[20]。另外,TGF-beta 也能通过 Smad3 来上调 *Bim* 的表达^[21,22],但研究者并没有确定 *Bim* 的启动子区域是否有 Smad 的结合位点。TGF-beta 同时还能导致 RUNX3 结合于 *Bim* 的启动子上调 *Bim* 的转录^[23],也有报道认为 RUNX3 须与 FoxO3 共同作用才能引起 *Bim* 的转录^[24]。

许多机制和分子参与 *Bim* 的翻译后调控。已翻译的 *Bim* 与 Dynein 复合体的 LC8 相互作用,并被

Dynein 马达复合体羁留在细胞运动骨架上。如果 *Bim* 56 位点的 Thr 被磷酸化后就可以从运动马达上解离出来。然后与 Bax 一起转位到线粒体上引起细胞色素 C 释放,引发凋亡现象^[25]。Putchu 等^[26] 报道 *Bim* 65 位点的 Ser 可以被 JNK 磷酸化,如果 JNK 活性被抑制,那么 *Bim* 将不能在该位点被磷酸化,并且凋亡也不再发生。另外,Mcl-1 与 *Bim* 的相互作用也能够阻止 *Bim* 诱导凋亡的功能。当用 TRAIL 刺激细胞引起外源性凋亡途径激活时,活化的 Caspase8 和 Caspase3 能够切割 Mcl-1 使其降解,解离出来的 *Bim* 即能够发挥诱导凋亡的作用^[27,28]。

除在转录水平调节 *Bim* 的总量,以及在翻译后通过磷酸化来调控 *Bim* 的活性,还可以通过蛋白质降解途径来调控 *Bim* 的功能。*Bim* 通过被活化的 ERK1/2 磷酸化 *Bim*EL 的 Ser 而导致 *Bim* 被蛋白酶体降解^[29-30]。

根据已经发现的 *Bim* 主要调控机制,*Bim* 的转录、激活如下图所示:

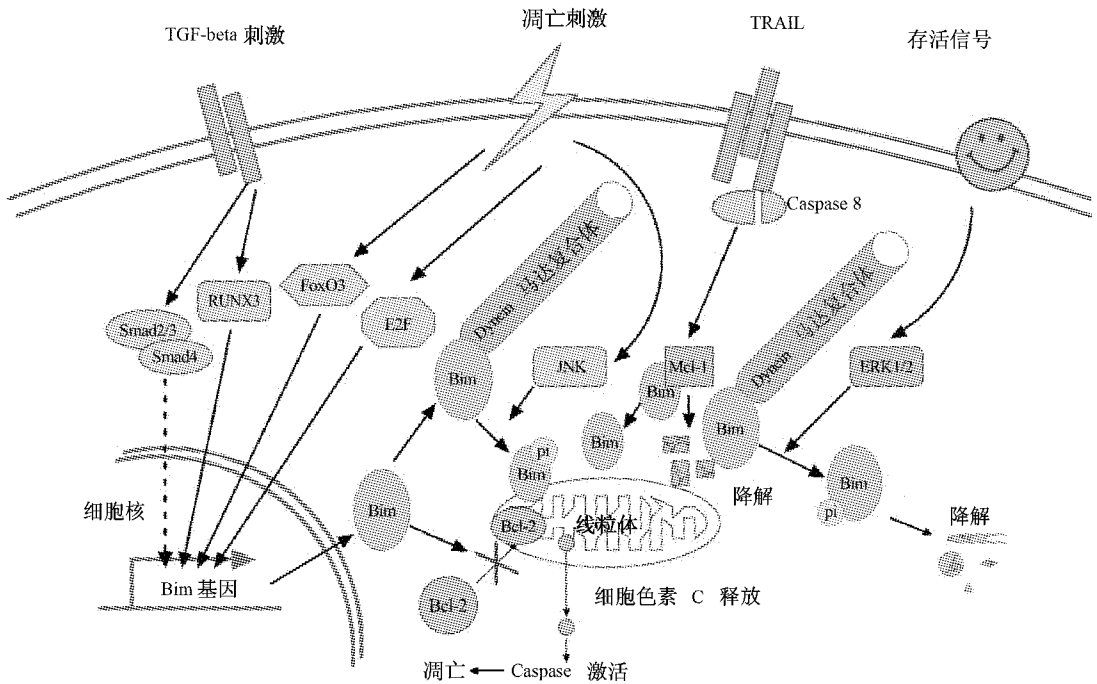


图 2 *Bim* 的转录、激活调控机制

Fig.2 The regulation model of *Bim* transcription and activation

TGF-beta 可以通过 Smads 的激活或 RUNX3 上调 *Bim* 的转录。很多能够抑制 Akt 的凋亡刺激都能通过 FoxO3 的激活上调 *Bim* 的转录。E2F 能够结合于 *Bim* 的启动子,启动 *Bim* 的转录。翻译后的 *Bim* 可以直接与 Bcl-2 结合,阻止其维持线粒体膜的稳定性;也可以结合于 Dynein 马达复合体,当某些凋亡刺激激活 JNK 时,*Bim* 可以被其磷酸化而从复合体上解离出来,并转位到线粒体导致细胞色素 C 的释放,从而诱导细胞凋亡。而 TRAIL 刺激能够激活 Caspase 8 或 Caspase 3,与 *Bim* 相互作用并抑制其凋亡毒性的 Mcl-1 会被激活的 Caspase 切割,释放出 *Bim* 而导致凋亡。The TGF-beta-Smads pathway plays a role in regulating the transcription of *Bim*. TGF-beta can activate RUNX3 to promote *Bim* transcription. A lot of stimulation which inhibit Akt will activate FoxO3 and upregulate *Bim*. The transcription factors, such as E2F and Myb can bind to the promoter of *Bim*, and increase its transcription. *Bim* interact with Bcl-2 directly and antagonize its anti-apoptotic function. *Bim* also can bind to Dynein motor complex, and can be released from the complex when *Bim* is phosphorylated by JNK activated by some apoptotic stimuli. The activation of Caspase 8 and Caspase 3 by TRAIL stimulation will cleave Mcl-1, which can release *Bim*. Then, it will translocate to mitochondria and lead to Cytochrome-C release and result in apoptosis.

4 Bim 与疾病

Bim 作为机体中一个重要的蛋白质在免疫及神经等重要系统中都有表达,具有诱导细胞凋亡的作用,并且从转录到翻译后修饰以及最后蛋白质降解的每一个环节都被精密调控。如其中的某个环节出现问题,例如表达量不正常,则会引起相关疾病。

4.1 Bim 与自身免疫性疾病: Bim 对于免疫系统的作用主要是参与免疫细胞的选择。Bim^{-/-}小鼠表现出免疫系统的异常,例如 T 细胞、浆细胞和骨髓细胞数量的增加,这种增加是由于免疫系统发育过程中免疫细胞的选择缺陷导致的。Bim 缺陷的 B 细胞对于 B 细胞受体(BCR)诱导的凋亡不敏感,在成熟以后对自身的抗原也会识别并产生免疫反应^[7,31]。在 T 细胞阴性选择过程中,Bim 也有防止识别自身抗原的 T 细胞存活并成熟的作用^[32,33]。因此,Bim 对于免疫系统的自我稳态调节是非常重要的。Bim 缺陷的动物模型还表现出红斑狼疮样的自身免疫病,以及因免疫反应引起的糖尿病,这对今后自身免疫疾病的研究与治疗都有一定的提示意义。

4.2 Bim 与退行性疾病: Engidawork 等^[34]研究发现在 Alzheimer 症患者的额叶皮层神经元中 Bim 表达上调,这与该区域神经元的凋亡现象是一致的。类似的结果还有,Amyloid-beta 引起大脑血管内皮细胞的凋亡也是通过 Bim 表达上调完成的,并用 RNAi 技术阻断 Bim 的表达即可抑制凋亡的发生^[12]。由此可见,Bim 在神经系统退行性疾病 Alzheimer 症的发生发展过程中起到重要作用。

4.3 Bim 与肿瘤: 由于 Bim 与免疫系统的关系紧密,因此很多实验室也研究了 Bim 对于淋巴细胞白血病的的作用。Egle 等^[35]认为 Bim 对于 Myc 诱导的 B 淋巴细胞白血病是一个肿瘤抑制因子。临床上的证据显示慢性粒细胞白血病的白细胞中 Bim 的表达水平的确比正常白细胞低,而且原代培养的患者的白细胞可以被抗肿瘤药物 AMN107 通过上调 Bim 的表达而杀死^[36]。除此以外,源自神经系统的肿瘤也能由 Bim 介导凋亡。一氧化氮通过 Bim 与 Bak 的上调引起神经胶质瘤的凋亡^[37],FoxO3 的活化也能够上调 Bim 的表达来诱导神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 的凋亡。

Yip 等^[38]构建了 BimS 的腺病毒载体,然后用包装好的病毒对因 EB 病毒感染导致的鼻咽癌进行基因治疗。体外实验显示该病毒可以导致鼻咽癌细胞凋亡;体内试验也证明结合放射疗法后,瘤内注射病

毒几乎能够使肿瘤完全消失,而静脉注射结果也显示有效抑制鼻咽癌,只是对于肝脏有轻微毒性。这些结果说明 Bim 能够作为有潜力的药物靶标治疗肿瘤。

通过研究 Bim 诱导凋亡的机制,可以阐释清楚很多疾病的发病机制,并利用这些机制来诊断及治愈疾病。例如现有的治疗自身免疫疾病的方法基本上都是使用皮质激素来抑制所有的免疫反应。如果能够分离 T 或 B 细胞检测确定是由于 Bim 基因异常导致的某种自身免疫疾病,那就可以设计专门针对 Bim 的治疗方案。或者可以针对 Bim 开发出一种激动剂用以增强肿瘤细胞对于凋亡诱导剂的敏感性。反之,某些治疗肿瘤的药物是通过上调 Bim 的表达来起作用的,通过检测患者样本发现该患者的肿瘤根本不表达 Bim,那么针对这种情况应更换其他并不通过 Bim 起作用的药物。另外,在 Alzheimer 症这样的退行性疾病中,抑制 Bim 的功能可以减少细胞的凋亡,缓解退行性变导致的疾病症状。

综上所述,Bim 是 Bcl-2 家族的促凋亡因子,它可以诱导多种细胞的凋亡,在正常生长发育过程中起到维持机体平衡的作用,在自身免疫病、退行性疾病和肿瘤的发生中都有重要作用。研究 Bim 诱导的凋亡可以为今后的临床应用奠定理论基础。

参 考 文 献

- Hsu SY, Lin P, Hsueh AJ. BOD (Bcl-2-related ovarian death gene) is an ovarian BH3 domain-containing proapoptotic Bcl-2 protein capable of dimerization with diverse antiapoptotic Bcl-2 members. *Mol Endocrinol*, 1998, 12:1432-1440.
- O'Connor L, Strasser A, O'Reilly LA, *et al*. Bim: a novel member of the Bcl-2 family that promotes apoptosis. *Embo J*, 1998, 17:384-395.
- Bouillet P, Zhang LC, Huang DC, *et al*. Gene structure alternative splicing, and chromosomal localization of pro-apoptotic Bcl-2 relative Bim. *Mamm Genome*, 2001, 12:163-168.
- Bouillet P, Metcalf D, Huang DC, *et al*. Proapoptotic Bcl-2 relative Bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science*, 1999, 286:1735-1738.
- Bouillet P, Huang DC, O'Reilly LA, *et al*. The role of the pro-apoptotic Bcl-2 family member bim in physiological cell death. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 926:83-89.
- Zheng SJ, Chen YH. TRAIL, Bim, and thymic-negative selection. *Immunol Res*, 2003, 28:295-301.
- Enders A, Bouillet P, Puthalakath H, *et al*. Loss of the pro-apoptotic BH3-only Bcl-2 family member Bim inhibits BCR stimulation-induced apoptosis and deletion of autoreactive B cells. *J Exp Med*, 2003, 198:1119-1126.

- 8 Tsubata T. B cell abnormality and autoimmune disorders. *Autoimmunity*, 2005, 38:331-337.
- 9 Liston A, Lesage S, Gray DH, *et al.* Generalized resistance to thymic deletion in the NOD mouse; a polygenic trait characterized by defective induction of Bim. *Immunity*, 2004, 21:817-830.
- 10 Liston A, Goodnow CC. Genetic lesions in thymic T cell clonal deletion and thresholds for autoimmunity. *Novartis Found Symp*, 2005, 267:180-192.
- 11 Whitfield J, Neame SJ, Paquet L, *et al.* Dominant-negative c-Jun promotes neuronal survival by reducing BIM expression and inhibiting mitochondrial cytochrome c release. *Neuron*, 2001, 29:629-643.
- 12 Yin KJ, Lee JM, Chen SD, *et al.* Amyloid-beta induces Smac release via AP-1/Bim activation in cerebral endothelial cells. *J Neurosci*, 2002, 22:9764-9770.
- 13 Kuan CY, Whitmarsh AJ, Yang DD, *et al.* A critical role of neural-specific JNK3 for ischemic apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100:15184-15189.
- 14 Puthalakath H, Huang DC, O'Reilly LA, *et al.* The proapoptotic activity of the Bcl-2 family member Bim is regulated by interaction with the dynein motor complex. *Mol Cell*, 1999, 3:287-296.
- 15 Zong WX, Lindsten T, Ross AJ, *et al.* BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak. *Genes Dev*, 2001, 15:1481-1486.
- 16 O'Reilly LA, Cullen L, Visvader J, *et al.* The proapoptotic BH3-only protein bim is expressed in hematopoietic, epithelial, neuronal, and germ cells. *Am J Pathol*, 2000, 157:449-461.
- 17 Gilley J, Coffey PJ, Ham J. FOXO transcription factors directly activate bim gene expression and promote apoptosis in sympathetic neurons. *J Cell Biol*, 2003, 162:613-622.
- 18 Essafi A, Fernandez de Mattos S, Hassen YA, *et al.* Direct transcriptional regulation of Bim by FoxO3a mediates STI571-induced apoptosis in Bcr-Abl-expressing cells. *Oncogene*, 2005, 24:2317-2329.
- 19 Biswas SC, Liu DX, Greene LA. Bim is a direct target of a neuronal E2F-dependent apoptotic pathway. *J Neurosci*, 2005, 25:8349-8358.
- 20 Zhao Y, Tan J, Zhuang L, *et al.* Inhibitors of histone deacetylases target the Rb-E2F1 pathway for apoptosis induction through activation of proapoptotic protein Bim. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102:16090-16095.
- 21 Wildey GM, Patil S, Howe PH. Smad3 potentiates transforming growth factor beta (TGFbeta)-induced apoptosis and expression of the BH3-only protein Bim in WEHI 231 B lymphocytes. *J Biol Chem*, 2003, 278:18069-18077.
- 22 Ohgushi M, Kuroki S, Fukamachi H, *et al.* Transforming growth factor beta-dependent sequential activation of Smad, Bim, and caspase-9 mediates physiological apoptosis in gastric epithelial cells. *Mol Cell Biol*, 2005, 25:10017-10028.
- 23 Yano T, Ito K, Fukamachi H, *et al.* The RUNX3 tumor suppressor upregulates Bim in gastric epithelial cells undergoing transforming growth factor {beta}-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2006, 26:4474-4488.
- 24 Yamamura Y, Lee WL, Inoue K, *et al.* RUNX3 cooperates with FoxO3a to induce apoptosis in gastric cancer cells. *J Biol Chem*, 2006, 281:5267-5276.
- 25 Lei K, Davis RJ. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100:2432-2437.
- 26 Pucha GV, Le S, Frank S, *et al.* JNK-mediated BIM phosphorylation potentiates BAX-dependent apoptosis. *Neuron*, 2003, 38:899-914.
- 27 Herrant M, Jacquet A, Marchetti S, *et al.* Cleavage of Mcl-1 by caspases impaired its ability to counteract Bim-induced apoptosis. *Oncogene*, 2004, 23:7863-7873.
- 28 Han J, Goldstein LA, Gastman BR, *et al.* Interrelated roles for Mcl-1 and BIM in regulation of TRAIL-mediated mitochondrial apoptosis. *J Biol Chem*, 2006, 281:10153-10163.
- 29 Luciano F, Jacquet A, Colosetti P, *et al.* Phosphorylation of Bim-EL by Erk1/2 on serine 69 promotes its degradation via the proteasome pathway and regulates its proapoptotic function. *Oncogene*, 2003, 22:6785-6793.
- 30 Ley R, Ewings KE, Hadfield K, *et al.* Extracellular signal-regulated kinases 1/2 are serum-stimulated "Bim (EL) kinases" that bind to the BH3-only protein Bim(EL) causing its phosphorylation and turnover. *J Biol Chem*, 2004, 279:8837-8847.
- 31 Oliver PM, Vass T, Kappler J, *et al.* Loss of the proapoptotic protein, Bim, breaks B cell anergy. *J Exp Med*, 2006, 203:731-741.
- 32 Davey GM, Kurts C, Miller JF, *et al.* Peripheral deletion of autoreactive CD8 T cells by cross presentation of self-antigen occurs by a Bcl-2-inhibitable pathway mediated by Bim. *J Exp Med*, 2002, 196:947-955.
- 33 Hildeman DA, Zhu Y, Mitchell TC, *et al.* Molecular mechanisms of activated T cell death in vivo. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14:354-359.
- 34 Engidawork E, Gulesserian T, Seidl R, *et al.* Expression of apoptosis related proteins in brains of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2001, 303:79-82.
- 35 Egle A, Harris AW, Bouillet P, *et al.* Bim is a suppressor of Myc-induced mouse B cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101:6164-6169.
- 36 Aichberger KJ, Mayerhofer M, Krauth MT, *et al.* Low-level expression of proapoptotic Bcl-2-interacting mediator in leukemic cells in patients with chronic myeloid leukemia; role of BCR/ABL, characterization of underlying signaling pathways, and reexpression by novel pharmacologic compounds. *Cancer Res*, 2005, 65:9436-9444.
- 37 Jin HO, Park IC, An S, *et al.* Up-regulation of Bak and Bim via JNK downstream pathway in the response to nitric oxide in human glioblastoma cells. *J Cell Physiol*, 2006, 206:477-486.
- 38 Yip KW, Li A, Li JH, *et al.* Potential utility of BimS as a novel apoptotic therapeutic molecule. *Mol Ther*, 2004, 10:533-544.

(收稿日期:2005-12-12)

(本文编辑:王璐)