

凋亡体

英文标题: Apoptosomes

作者: David Goodsell

原著日期: 2014-09

译者: 李玉明 (上海兽医研究所)

翻译日期: 2014-09-23

原文链接: [10.2210/rcsb_pdb/mom_2014_9](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2014_9)

关键词: 细胞凋亡, 细胞程序性死亡

简介

生, 还是死? 是我们体内每个细胞一直在询问的问题, 我们自身所有细胞都可以按照指令进行程序性的死亡, 这种现象在大型生物中是非常重要的, 比如我们自己, 正是这些细胞们在一起工作, 生长和死亡才塑造了我们这个复杂的有机体。而且这种现象在我们成年生活中也是非常重要的, 比如它可以用来清除损伤或被感染的细胞以及癌细胞。这种可以执行死亡的“机器”一直存在于我们的细胞内, 一旦我们的细胞选择了死亡, 他们就会被立即启动。

“看门人”

细胞程序性死亡, 又称为细胞凋亡, 是被高度调控的, 他是由许多分子共同协调完成的一种生命活动, 而凋亡体在凋亡的内在途径(凋亡途径中的一个主要途径)中充当着“看门人”的工作。一旦我们的细胞做出选择, 他就会跑到那些可以感知问题的分子和用来分解细胞的分子之间来。通常情况下, 凋亡体的很多亚基以游离的、无活性的且无害的状态在细胞内循环着, 一旦出现问题, 这些亚基就会组装成一个星状的复合体, 然后通过切割 Caspases 蛋白使其被激活, 从而启动细胞凋亡。

细胞色素 c 触发器

在我们的细胞中, 线粒体内细胞色素 c 的释放才是凋亡体激活的信号。细胞色素 c (图 1 红色部分) 与 Apat-1 蛋白 (图 1 蓝色和品红色部分) 结合组装成一个七聚体环, 随后, caspases 蛋白与凋亡体上的半胱氨酸蛋白酶聚集域 (CARD 域) (图 1 品红区) 的一个环结合而被激活。

“<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3j2t>”网址呈现的凋亡体结构已经通过电子显微镜的影像解开了，你可通过 http://emsearch.rutgers.edu/atlas/5186_summary.html 网站在 EMDDataBank 中找到。在人类的凋亡体中 CARD 区域通过一个柔性接头与其他蛋白连接在一起，但这个结论并未在 PDB 网站中呈现，本文通过 CARD 域的晶体结构标出其可能的位置 (PDB entry 2p1h) .Apaf-1 无活性单体结构如图 3、4。

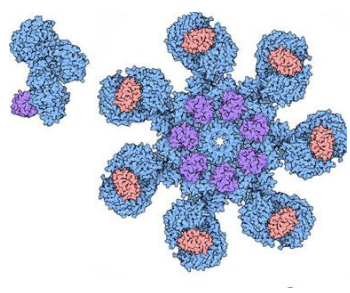
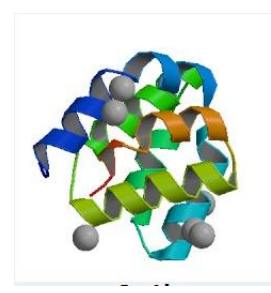

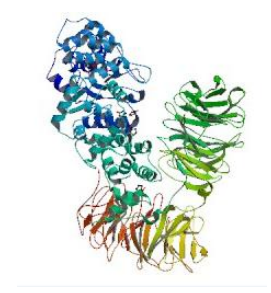
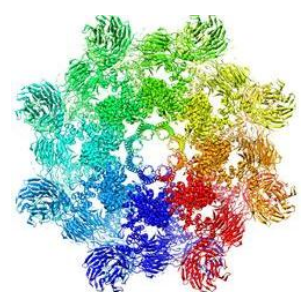
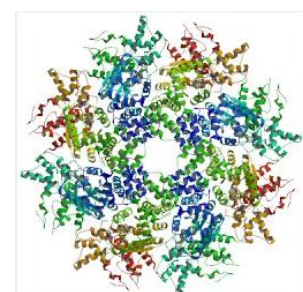
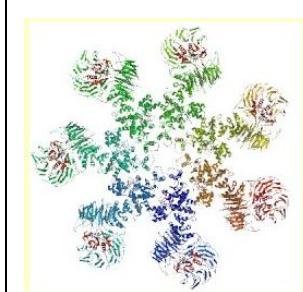
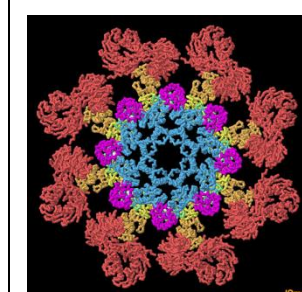
图 1	图 2	图 3	图 4
			

图 5 (果蝇凋亡体)	图 6 (线虫凋亡体)	图 7 (人源凋亡体)	图 7 (果蝇凋亡体)
			

凋亡体

不同生物的凋亡体在结构上以及在如何诱导凋亡方面存在很大的差异。人类的凋亡体由 7 个亚基组成，并通过细胞色素 C 激活，但果蝇的凋亡小体（又被称为 DARK，如图 5）有 8 个亚基，切它的活化可能或可能不需要细胞色素的激活。而来至线虫的凋亡体（称为 CED-4，如图 6）却非常的小，并且它没有细胞色素 C

结合位点，其 caspases 是通过与环的背侧而非 CARD 域结合被激活的。

结构的探索

凋亡体蛋白由 7 个功能性域构成的，每个域都承担着不同的角色，在这里我们以果蝇的凋亡体为例，把不同的域标记为不同的颜色，在链的一端，有一个与 caspase 相互作用的 CARD 区（图 7 品红部分）和一个与凋亡体装配有关的核苷酸结合区（图 7 蓝色部分），在另一端有两个 β 螺旋区（图 7 红色部分），他们与结合细胞色素 C 和引发凋亡体形成有关。而在链的中间的 7 个小的区域（绿色和黄色）是用来协调两端的活动的。想了解更多内容请点击图片。

参考文献

- [1] S. Yuan & C. W. Akey (2013) Apoptosome structure, assembly, and procaspase activation. *Structure* 21, 501-515.
- [2] 3j2t: S. Yuan, M. Topf, T. F. Reubold, S. Eschenburg & C. W. Akey (2013) Changes in Apaf-1 conformation that drive apoptosome assembly. *Biochemistry* 52, 2319-2327.
- [3] 3iz8: S. Yuan, X. Yu, M. Topf, L. Dorstyn, S. Kumar, S. J. Ludtke & C. W. Akey (2011) Structure of the *Drosophila* apoptosome at 6.9 Å resolution. *Structure* 19, 128-140.
- [4] 3sfz: T. F. Reubold, S. Wohlgemuth & S. Eschenburg (2011) Crystal structure of full-length Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Structure* 19, 1074-1083.
- [5] 3lqg: S. Qi, Y. Pang, Q. Hu, Q. Liu, H. Li, Y. Zhou, T. He, Q. Liang, Y. Liu, X. Yuan, G. Luo, H. Li, J. Wang, N. Yan & Y. Shi (2010) Crystal structure of the *Caenorhabditis elegans* apoptosome reveals an octameric assembly of CED-4. *Cell* 141, 446-457.
- [6] 2p1h: S. L. Milam, N. I. Nicely, B. Feeney, C. Mattos & A. C. Clark (2007) Rapid folding and unfolding of Apaf-1 CARD. *Journal of Molecular Biology* 369, 290-304.
- [7] 1z6t: S. J. Riedl, W. Li, Y. Chao, R. Schwarzenbacher & Y. Shi (2005) Structure of the apoptotic protease-activating factor 1 bound to ADP. *Nature* 434, 926-933.