反式脂肪酸与内皮细胞凋亡研究进展

邱 斌[1]，徐同成[1]，王 青[2]，刘丽娜[1]，
陶海腾[1]，刘 玮[1]，宋 康[1]，杜方岭[*1]
（1. 山东省农业科学院 农产品研究所，山东 济南 250100；2. 山东杏林科技职业学院，山东 济南 250200）

摘要：鉴于我国居民膳食中反式脂肪酸(TFA)含量呈逐年增高的趋势和国内对TFA与人体健康关系的研究甚少的现状，通过内皮细胞凋亡信号转导来研究TFA对内皮细胞的作用机制，研究TFA对血管壁细胞的影响及其与动脉粥样硬化的关系，为心血管疾病的预防提供科学数据和理论依据。

关键词：反式脂肪酸；人内皮细胞；凋亡；Caspase酶
中图分类号：R 151.41　**文献标志码**：A　**文章编号**：1673—1689(2013)05—0449—07

Researches on Trans Fatty Acids and Endothelial Apoptoic

QIU Bin[1]，*XU Tong-cheng*[1]，*WANG Qing*[2]，*LIU Li-na*[1]，
TAO Hai-teng[1]，*LIU Wei*[1]，*SONG Kang*[1]，*DU Fang-ling*[*1]
(1. Institute of Agro-Food Science and Technology, Shandong Academy of Agricultural Science, Jinan 250100, China;
2. Shan Dong Xing Lin Vocational College of Science & Technolgy, Jinan 250200, China)

Abstract: Endothelial apoptosis which is an early factor causing endothelial injury, plays an significant role in the early stage of cardiovascular.At present, the effects of TFA on atherosclerosis and othe cardiovascular diseases at home and abroard mainly focus on endothelial cell apoptosis. The were little research of the realationship between TFA and human health in spite of the TFA content of chinese food rising year after year. At present in the fields of domestic research is still in its beginning stage. There were little conculted literature review limitting to the relationship of TFA and huamn health. The mechanism of TFA on endothelial cells mainly focus on endothelial apoptosis signal transduction. The study of the effects of TFA on the endothelial cells was of an important theoretical and social value, and provides theoretical basis and reliable scientific data for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: trans fatty acids, endothelial cells, apoptosis, caspase

收稿日期：2012-12-27
基金项目：国家自然科学基金项目(31201343)；山东省科技发展计划项目(2012GNC11030)；山东省农业重大应用技术创新项目(鲁财农指[2011]39)。
作者简介：邱 斌(1982—)，男，山东肥城人，工学博士，助理研究员，主要从事粮油加工研究。
* **通信作者**：杜方岭(1972—)，男，山东聊城人，工学硕士，研究员，硕士研究生导师，主要从事粮油加工研究。E-mail：dufl@saas.ac.cn

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

内皮细胞凋亡过度是内皮细胞损伤的初始环节,在动脉粥样硬化的早期扮演了重要角色。目前国内外针对 TFA 对动脉粥样硬化和心血管疾病的研究主要集中在内皮细胞凋亡方面,并已有一定的研究基础。下文就反式脂肪酸与内皮细胞凋亡的研究进展作一综述。

1 反式脂肪酸

由于天然油脂缺乏稳定性并且可塑性较差,而且货架期较短,因此,为了满足食品工业对油脂的使用要求,厂家通过采用油脂的氢化工艺来提高油脂的可塑性和稳定性等。植物油脂在氢化加工的过程中,其中的不饱和双键转变为单键,与此同时,会产生部分异构化的产物 TFA(反式脂肪酸),TFA 是一类分子中含有一个或多个反式双键的非共轭不饱和脂肪酸[1]。其种类和含量与氢化程度、氢化条件及原料油脂中不饱和脂肪酸的含量等密切相关。TFA 中主要以 tC18:1(反油酸)为主,质量分数约占 20%~50%。据国外研究报道,人类食物中的反式脂肪酸约 90%都是反油酸,反油酸双键位置主要分布于△4~△16 之间,其中主要以 9t C18:1、10t C18:1 和 11t C18:1 三种形式存在[2]。反式脂肪酸和顺式脂肪酸由于其几何空间结构的不同,因此在脂质新陈代谢过程中酶的交叉反应也相应不同[3]。

研究发现:反式脂肪酸能增加内皮损伤过程中的循环性生物标记物[4],并削弱动脉扩张依赖物-NO 的分泌量[5]。有研究证明,摄入过量的反式脂肪酸导致细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、细胞内黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素等的表达升高[6]。有报道称 TFA 能够引起血浆总胆固醇、甘油三酯水平及脂蛋白(Lp-α)的升高,而这些因素都是与动脉粥样硬化、血栓和冠心病的形成密切相关。研究发现,TFA 的摄入量每增加 2%,导致患心脏疾病的危险就会急剧增加 25%,等摩尔的 TFA 对心脏健康的危害远远超过饱和脂肪酸[7]。

2 内皮细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是正常的组织细胞在受到生理和(或)病理性刺激后,其自身内部机制激活 DNA 内切酶自发启动,而导致的一种细胞自发性死亡过程,它对于维持多细胞生物的器官发育、组织分化的稳定存在着重要的意义[8]。

内皮细胞数量的稳定维持和血管功能正常的保持依赖于内皮细胞凋亡与增殖之间的动态平衡[9]。但是,内皮细胞凋亡过度却是造成内皮细胞功能障碍的初始环节。Haunsteter 认为,内皮细胞凋亡在早期的动脉粥样硬化过程中具有非常重要的作用[10]。Hasdai 等在用高胆固醇饲养的猪冠状动脉中观察到了内皮细胞的凋亡[11]。Tricot 等在动脉粥样硬化患者的粥样斑块处检测到凋亡的内皮细胞[12]。最近的研究结果表明:内皮细胞的过度凋亡是动脉粥样硬化发生和发展的生物学基础,同时也能促发急性心肌梗死、不稳定型心绞痛等急性心脏病,而且内皮的过度凋亡还能抑制血管再生,妨碍血管功能的恢复。

内皮细胞内附于血管表面,不仅是血管壁的天然屏障,而且可以分泌多种能够调节血管功能的内皮源性细胞因子[13]。因此,在发生凋亡的各种血管壁细胞中,内皮细胞凋亡的作用尤其重要。许多研究表明,细胞凋亡是动脉粥样硬化病变的主要特征之一[14],凋亡的内皮细胞在动物模型和人体动脉粥样硬化病变中均有发现,而且几乎所有已知的致动脉粥样硬化的危险因子都能在体外实验中引起内皮凋亡;与之相反,一些抗动脉粥样硬化的因素则可阻止内皮细胞凋亡的发生。由此推测,抗 AS 因素是通过阻止内皮细胞凋亡而发挥作用的[15]。

研究表明,血管内皮损伤、继发性单核-巨噬细胞增多、白细胞与内皮细胞黏附及单核-巨噬细胞向内皮下迁移,是 AS 发生的主要病理机制之一[16]。内皮细胞凋亡作为内皮损伤的主要形式,会引发一系列复杂而又相互依存的变化,具体特征如下[17]:(1)增加血管通透性,促进单核-巨噬细胞向内皮下迁移和造成脂质在内皮下的堆积;(2)促使单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞等向内膜下浸润,使血管壁局部的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和集落刺激因子(colony stimulating factor,CSF)等炎症因子分泌增加,加剧内皮细胞凋亡并能诱导内皮细胞表面的细胞黏附分子表达增加,从而进一步促进炎症细胞的激活和趋化;(3)破坏血管内膜屏障,内皮细胞凋亡使下层的血管平滑肌细胞(VSMCs)直接暴露于各种炎症刺激因子的环境下,刺激 VSMCs 增殖及内膜下迁移,最终吞噬脂质后形成泡沫细胞。

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 Caspase 家族与凋亡

Caspase 是引起细胞凋亡的关键酶,属于半胱氨酸蛋白酶家族,当其被相关凋亡信号途径激活后,会降解细胞内的蛋白质,使细胞走向不可逆的死亡。多数的 Caspase 与细胞凋亡有关,启动型 Caspase(initiator Caspase)包括 Caspase-2、-8、-9 能介导相应凋亡信号的转导;效应型 Caspase(effector Caspase)包括 Caspase-3、-6、-7 等通过裂解细胞内的结构蛋白以及功能蛋白等使细胞解体[18]。不同启动型的 Caspase 介导不同通路的凋亡信号,如 Caspase-8 介导死亡受体通路的相关凋亡信号,而 Caspase-9 则介导细胞线粒体通路的相关凋亡信号。在死亡受体通路中,Fas(死亡受体)和 TNF-α(肿瘤坏死因子-α)可以激活细胞内死亡复合体相关的调节蛋白和 Caspase 前体(procaspase)从而形成死亡复合体,死亡复合体接下来会激活一系列的上游启动性 Caspase,如:Caspase-8,这些上游启动性 Caspase 会激活下游的 Caspase 蛋白酶,细胞的凋亡主要是通过下游的 Caspase 促使执行的。在线粒体通路中,细胞应激可以诱导细胞色素 c 从线粒体脱离,脱落的细胞色素 c 能够与凋亡蛋白酶活化因子-1(Apaf-1)结合形成凋亡小体,进而激活 Caspase-9,最后由 Caspase-9 激活相应的下游 Caspase 执行酶而导致细胞凋亡。

目前,普遍的研究认为:被称为"死亡蛋白酶"的 Caspase-3 是细胞凋亡的最终执行酶,它是细胞凋亡 Caspase 级联瀑布反应的必经之路。当由多种刺激因素综合所诱导启动的信号激活 Caspase-3 后,存在于胞核、胞质及细胞骨架的一些重要蛋白质会因为 Caspase-3 的存在而降解失活,最终导致细胞的死亡。因此,可以说 Caspase-3 是多细胞生物细胞凋亡中的关键酶[19]。

4 内皮细胞凋亡的信号转导与Caspase

虽然由各种外界不同的刺激所诱导的内皮细胞凋亡途径和分子生物学机制各不相同,但是内皮细胞凋亡信号的转导也存在着一定的共同点。

(1)凋亡触发期:当促凋亡因素与细胞膜接触时,促死亡分子与其相应的受体结合形成复合体并激发相关死亡途径,如:[(Fas-Fasl)]-FADD 途径或{[(TNF-TNFR)-TRADD]}-FADD 途径。胞浆死亡信号衔接蛋白(FADD 蛋白)的 N 端的死亡效应功能区(DED(与具有同源胞内功能区的 Caspase-8 前体(procaspase-8(的 N 端结合,并诱导 Caspase-8 前体自身裂解而被激活。虽然 Caspase-8 能够直接激活 Caspase-3 诱导细胞凋亡,但主要的诱导凋亡方式是通过线粒体途径进行信号放大,最终激活 Caspase-3 导致凋亡的发生[20]。

(2)凋亡决定期:bcl/Bax 在正常状态下,附着在线粒体膜上通过形成异源二聚体而抑制细胞凋亡,但当凋亡信号足够强,就会引起此二聚体结构的解离,从二聚体中解离出来的 Bax 具有通道特性,能增加线粒体膜通透性,导致细胞色素 c 和 Smac/DIABLO 的释放,细胞色素 c 能够依次激活存在于胞浆中的凋亡蛋白酶活化因子-1(Apaf-1)和 Caspase-9 前体(procaspase-9)[21],从而导致细胞凋亡的发生。所以在细胞凋亡的发生和发展过程中,bcl/Bax 异源二聚体的形成和解离起到关键作用。

(3)凋亡效应期:此阶段主要是由 Caspase-9 激活 Caspase 级联瀑布反应。在凋亡过程中,下游执行酶 Caspase-3 起关键作用,它不仅可以直接激活核酸内切酶(DNase),而且还可以通过灭活内皮细胞凋亡酶抑制剂 ICAD(inhibitor of caspase activate DNase)的活性而解除 ICAD 对 CAD(caspase activate DNase)的抑制作用而激活 DNase。Dnase 可以切割 DNA 的核小体形成具有典型凋亡特征性的 DNA "梯形带",此外 Dnase 还能够裂解细胞核中 PARP(聚腺苷二磷酸核糖多聚酶)、细胞骨架蛋白、核纤层等 DNA 修复蛋白,进而最终导致凋亡形态的改变。

(4)凋亡终末期:虽然细胞周围的吞噬细胞能够识别和吞噬凋亡的内皮细胞,但由于无法充分清除凋亡的内皮细胞,因此凋亡过程中会伴有继发性坏死的发生[22]。

5 TFA 与内皮细胞凋亡

目前,在内皮细胞和其他细胞系都有报道 FFA(游离脂肪酸)具有促凋亡效应。Martina B 等发现花生四烯酸(AA)能够通过影响磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinases,PI3K)的信号转导,诱导内皮细胞的凋亡和黏附[23]。Salvatore P 等发现高浓度的游离脂肪酸(FFA)能够通过抑制 Akt 的磷酸化来诱导 HUVEC 凋亡[24]。Michaela A 等发现 FFA

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

诱导内皮细胞凋亡需要 Caspase 酶的激活[25]。Piro 等发现 FFA 通过激活 Caspase-9 来诱导内皮细胞凋亡[26]。Harvey 等发现长链饱和脂肪酸能够诱导人动脉内皮细胞凋亡[27]。Sweeney 等发现多不饱和脂肪酸能够诱导新生单核细胞凋亡[28]。Jiang 等发现棕榈酸能够通过 p38 和 JNK 通路诱导内皮细胞凋亡[29]。Kong 等发现 γ-亚油酸能够通过激活 Caspase-3 而诱导 K562/ADM 细胞凋亡[30]。Piro 等发现 FFA 诱导内皮细胞凋亡与 Caspase-9 的激活有关[31]。关于反式脂肪酸诱导内皮细胞凋亡的研究报道很少。Kondoh 等在 9tC18:1 诱导的人肝癌细胞凋亡进程中,检测到有 Caspase-3 和-8 的激活,而 Caspase-9 的活性则没有变化[31]。Downar 等首次报道了 9tC18:1 具有诱导内皮细胞凋亡的作用[32]。在 TFA 诱导内皮细胞的凋亡过程中,Caspase 首先在哪儿被激活?在细胞凋亡过程中有多少 Caspase 酶被激活? TFA 通过哪条通路诱导内皮细胞凋亡? 各种 Caspase 酶之间是如何协作的?TFA 诱导内皮细胞凋亡的具体凋亡机制和相关信号通路目前仍未见报道。

6 TFA 与内皮细胞凋亡信号转导通路

半胱天冬蛋白家族的 Caspase 在凋亡过程中起着关键作用,细胞凋亡是 Caspase 不可逆有限水解底物的级联放大反应过程。细胞凋亡的主要途径包括:(1) 外界刺激因子通过胞外信号激活细胞内的 Caspase 级联反应;(2)线粒体损伤后,释放凋亡酶激活因子激活 Caspase 引发级联反应。这些被激活的 Caspase 能够降解细胞内的重要蛋白质,最终诱发细胞凋亡。

死亡受体通路的信号转导过程如下:当细胞受外界凋亡诱导因素诱导时,肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员与相应的配体(TNF 家族)结合时,会导致受体生成三聚体,然后受体的胞浆部分与接头蛋白 (adapter protein)Fas-相关死亡蛋白域(fas-associated protein with death domain,FADD)和 Caspase-8 前体(procaspase-8)发生聚集,Caspase-8 前体通过自身或相互之间的切割从而使 Caspase-8 激活。当 Caspases-3 被 Caspase-8 激活后,能够接着水解 ICAD (Inhibited Caspase Activated Dnase)从而活化 CAD (Caspase Activated Dnase),最终导致细胞凋亡[33]。线粒体信号的转导通路行程如下:外界的一些凋亡刺激因素能够使线粒体膜的通透性转换孔(permeability transition pore,PTP)打开,使线粒体膜电位发生变化,促使线粒体释放凋亡启动因子(Cyto-C,AIF,APaf-l)、Smac/DIABLO 和 Caspase-3 前体(procaspase-3)进入胞浆[34-37],最终导致细胞凋亡的发生。

死亡受体通路在激活 Caspase-8 的同时,也可以通过激活 Bcl-2 家族的促凋亡因子 Bid(binding interface database)而激活线粒体通路。正常状态下,Bid 存在于胞浆内是没有活性的,但当被 Caspase-8 激活后,Bid 会被切割成一种截短的 Bid (truncatedBid,tBid),tBid 能够进入线粒体并破坏线粒体膜的通透性,导致细胞色素 c 等释放入胞浆,进一步激活 Caspase-9,从而强化了 Caspases 级联瀑布反应[38-41]。

Caspase 的激活在细胞凋亡的信号转导过程中已经被证明是必不可少的[42]。在许多生物系统中,当细胞凋亡时,无论是死亡受体通路还是线粒体通路最终都会汇集并激活 Caspase-3,然后 Caspase-3 激活脱氧核糖核酸酶,最终导致核凋亡[43]。Caspase-3 在细胞凋亡过程中起到至关重要的作用,它被认为是凋亡的“最终执行者”[44-45]。Downar 等报道了反油酸(9tC18:1)和反亚油酸能够通过激活 Caspase-3 诱导内皮细胞凋亡[46]。Kondoh 等发现 9tC18:1 能够通过激活 Caspase-3、Caspase-8 来诱导 HepG2 细胞凋亡[47]。可见 TFA 在不同的细胞系内能够诱导不同的 Caspase 的激活。Bid 蛋白是 Bcl-2 家族中促凋亡类的蛋白质。当细胞暴露于外界促凋亡因子如肿瘤坏死因子(tumornecrosisfactor-α,TNF-α)等环境时,被激活的上游启动酶 Caspase-8 将 Bid 蛋白切割并转化为 tBid,随后 tBid 的 C-端片段进入线粒体,诱发细胞色素 c 和 Smac/DIABLO 的释放,最终引起细胞凋亡[48-49]。有研究报道,Smac/DIABLO 通过抑制 IAP(细胞凋亡抑制因子) 家族蛋白的表达来促进 Caspase 的激活[50-51]。Qiu Bin 研究发现不同饱和度 TFA(9tC18:1 和 9t,12tC18:2)首先激活死亡受体通路的上游酶 Caspase-8,然后通过 Bid 蛋白激活线粒体通路,最终激活 Caspase-9 和激活 Caspase-3[52]。另外,还有很多报道关于其他的刺激物通过不同通路激活 Caspase-8、Caspase-9、Caspase-3 而诱导细胞凋亡。Haefen 等证明,在紫杉醇诱导 BJAB(B 细胞淋巴瘤细胞)细胞的凋亡过程中,Caspase-8 做为线粒体通路的下游放大器起着重要的作用 [53]。Lim

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

等报道,在 LPS 诱导的细胞凋亡过程中,通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)和丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 MAPK 通路),从而抑制 Caspases-8,Caspases-9,Caspases-3 的激活[54]。

Martina B 等发现,花生四烯酸(AA(能够通过影响磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases,PI3K)的信号转导,诱导内皮细胞的凋亡和黏附[17]。Salvatore P 等发现,高浓度的游离脂肪酸(FFA) 能够通过抑制 Akt 的磷酸化来诱导 HUVEC 凋亡[18]。Michaela A 等发现,FFA 诱导内皮细胞凋亡需要 Caspase 酶的激活[19]。Piro 等发现,FFA 通过激活 Caspase-9 来诱导内皮细胞凋亡[20]。Kondoh 等发现 9tC18:1 能够通过激活 Caspase-9 和 Caspase-3 来诱导肝癌细胞的凋亡[21]。关于反式脂肪酸诱导内皮细胞凋亡的研究报道较少,仅 Zapolska 报道了 TFA 能够诱导内皮细胞凋亡,但具体的凋亡机制没有报道[22]。

参考文献:

[1] 张恒涛,肖韦华,王旭峰,等. 食品中反式脂肪酸的研究现状及其进展[J]. 肉类研究,2006(4):28-32.
ZHANG Hen-tao,XIAO Wei-hua,WANG Xu-feng,et al. Review on studies of trans fatty acids in food stuffs[J]. **Meat Study**,2006(4):28-32.(in Chinese)

[2] Frédéric D,Maureen D W,Florent J,et al. Authenticity of milk fat by fast analysis of triacylglycerols:Application to the detection of partially hydrogenated vegetable oils[J]. **J Chromatogr A**,2006,1131:227-234.

[3] Diefenbach R,Heipieper H J,Keweloh H. The conversion of cis into trans unsaturated fatty acids in Pseudomonas putita P8:evidence for a role in the regulation of membrane fluidity[J]. **Applied Microbiology Biotechnology**,1992,38(3):382-387.

[4] Baer D J,Judd J T,Clevidence B A,et al. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets:a randomized crossover study[J]. **Am J Clin Nutr**,2004,79:969-973.

[5] de Roos N M,Bots M L,Katan M B. Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women[J]. **Arterioscle Thromb Vasc Biol**,2001,21:1233-1237.

[6] Lopez-Garcia E,Schulze M B,Meigs J B,et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction[J]. **Nutr**,2005,135:562-566.

[7] Stender S,Dyerberg J. Influence of trans fatty acids on health[J]. **Ann Nutr Metab**,2004,48(2):61-66.

[8] 孔建强,赵琦. 细胞凋亡机制的研究进展[J]. 生物技术通报,2002(3):15-18.
KONG Jian-qiang,ZHAO Qi. Advance in mechanism of apoptosis[J]. **Biotechnology Bull Etin**,2002(3):15-18.(in Chinese)

[9] 郑德先. 细胞凋亡的研究进展[J]. 中华病理学杂志,1996,25:50-53.
ZHENG De-xian. Advance of Apoptosis[J]. **Chin J Pathol**,1996,25:50-53.(in Chinese)

[10] Haunsteter A,Lzuon S. Apoptosis:basic mechanisms and implication for cardiovascular disease[J]. **Circ Res**,1998,82:1111-1120.

[11] Hasdai D,Saigiogi G,Spagnoli L G,et al. Coronary artery apoptosis in experimental hypercholesterolemia[J]. **Atherosclerosis**,1999,42:317-325.

[12] Tricot O,Mallat Z,Heymes C et al. Relalion between endolhelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques[J]. **Circulation**,2000,101:2450-2453.

[13] Six D A,Dennis E A. The expanding superafmily of phospholipase A(2) enzymes:classification and characterization[J]. **Biochim Biophys Acta**,2000,1488(1-2):1-19.

[14] Zeng H S,Liu Z X,Liu X C. Inhibitory effects of Radix ginseng rurbra O12 cadriomyocyte apoptosis induced by ischemia and reperfusion in rarts[J].2004,8(9):1784-1786.

[15] Rossig L,Dimmeler S,Zeiher A M. Apoptosis in the vaseular wall and Atheroselerosis[J]. **Basic Research Cardiology**,2001,96:11-22.

[16] Mccarthy N J,Bennett M R. The regulation of vascular smooth muscle cell apoptosis[J]. **Cardiovascular Researh**,2000,45:747-755.

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[17] Mallat Z,Tedgui A. Apoptosis in the vasculuatre:mechnathisms and functional importance [J]. **Bitish J Pharmacology**, 2000,130:947-962.

[18] Koekx M M,Krmapen M W. The role of apoptosis in vascular disease[J]. **J Pathology**,2000,190(3):267-280.

[19] Ashkenazi A,Dixit V M. Death receptors:signaling and modulation[J]. **Science**,1998,281:1305-1311.

[20] Adams J M,Cory S. The bcl-2 protein family:arbiters of cell survival[J]. **Science**,1998,281:1322-1326.

[21] Dim meler S,Breitschopf K,Haendeler J,et al. Dephos-phorylation targets bcl-2 for ubiquitin-dependent degradation:a link between the apoptosome and the protea-some pathway[J]. **Exp Med**,1999,189:1815-1826.

[22] Adok V A,Bratton D L,Frasch S C,et al. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes[J]. **Cell Death and Diferentiation**,1998(5):551-562.

[23] Martina B S,Alice W,Tobias F,et al. Fatty acids differentially influence phosphatidylinositol 3-kinase signal transduction in endothelial cells:Impact on adhesion and apoptosis[J]. **Atherosclerosis**,2008,197:630-637.

[24] Salvatore P,Daniela S,Luisa S,et al. Direct apoptotic effects of free fatty acids on human endothelial cells[J]. **Nutrition**, Metabolism & Cardiovascular Diseases,2008,18:96-104.

[25] Michaela A,Andrea L,Veronika S,et al. Different mechanisms of saturated versus polyunsaturated FFA-induced apoptosis in human endothelial cells[J]. **Journal of Lipid Research**,2008,49:2627-2640.

[26] Piro S,Spampinato D,Spadaro L,et al. Direct apoptotic effects of free fatty acids on human endothelial cells[J]. **Nutr Metab Cardiovas**,2008,18:96-104.

[27] Harvey K A,Walker C L,Pavlin T M,et al. Long-chain saturated fatty acids induce pro-inflammatory responses and impact endothelial cell growth[J]. **Clin Nutr**,2009,29:1-9.

[28] Sweeney B,Puri P,Reen D J. Induction and modulation of apoptosis in neonatal monocytes by polyunsaturated fatty acids[J]. **Journal of Pediatric Surgery**,2007,42:620-628.

[29] Jiang H,Liang C,Liu X,et al. Palmitic acid promotes endothelial progenitor cells apoptosis via p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways[J]. **Atherosclerosis**,2010,210:71-77.

[30] Kong X,Ge H,Hou L,et al. Induction of apoptosis in K562/ADM cells by gamma-linolenic acid involves lipid peroxidation and activation of caspase-3[J]. **Chemico-Biological Interactions**,2006,162:140-148.

[31] Kondoh Y,Kawada T,Urade R. Activation of caspase 3 in HepG2 cells by elaidic acid (t18:1)[J]. **Biochim Biophys Acta**, 2007,1771:500-505.

[32] Downar D Z,Kosmider A,Naruszewicz M. Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells[J]. **Physiol Pharmacol**, 2005,56:611-625.

[33] Dohi T,Altieri D C. Mitochondrial dynamics of survivin and four dimensional control of tumor cell apoptosis[J]. **Cell Cycle**, 2005,4(1):21-23.

[34] Gerl R,Vaux D L. Apoptosis in the development and treatment of cancer[J]. **Careinogenesis**,2005,26(2):263-270.

[35] van Gurp M,Festjens N,van Loo G,et al. Mitochondria intermembrane proteins in cell death[J]. **Biochem BioPhys Res Commun**,2003,304(3):487-497.

[36] Deniaud A,Hoebeke J,Briand J P,et al. Peptido-targeting of the mitochondrial transition pore complex for therapeutic apoptosis induction[J]. **Cur Pharm Des**,2006,12(34):4501-4511.

[37] Kroemer G,Galluzzi L,Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death[J]. **Physiol Rev**,2007,87(1):99-163.

[38] Konig H G,Rehm M,Gudorf D,et al. Full length Bid is sufficient to induce apoptosis of cultured rat hippocampal neurons[J]. **BMC Cell Biol**,2007(8):7-15.

[39] Veresov V G,Davidovskii A I. Monte Carlo simulations of tBid association with the mitochondrial outer membrane[J]. **Eur Bio Phys J**,2007,37(1):19-33.

[40] Du Pasquier D,Chesneau A,Yrnlahi-Ouazzani Q,et al. tBid mediated activation of the mitochondrial death pathway leads to genetic ablation of the lens in Xenopus laevis[J]. **Genesis**,2007,45(1):1-10.

[41] Tyurin V A,Tyurina Y Y,Osipov A N,et al. Interactions of cardiolipin and lyso-cardiolipins with cytochrome c and tBid:conflict or assistance in apoptosis[J]. **Cell Death Differ**,2007,14(4):572-575.

[42] Sylte M J,Leite F P,Kuckleburg C J,et al. Caspase activation during Haemophilus somnus lipooligosaccharide -mediated

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

apoptosis of bovine endothelial cells[J]. **J Microb Pathog**,2003,35:285-291.
[43] Ghobrial I M,Witzig T E,Adjei A A. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy[J]. **CA Cancer J Clin**,2005,55:178-194.
[44] Dai Z J,Gao J,Ji Z Z,et al. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cells via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-3[J]. **J Ethnopharmacol**,2009,123:91-97.
[45] Xue L Y,Chiu S M,Oleinick N L. Photodynamic therapy-induced death of MCF-7 human breast cancer cells:a role for caspase-3 in the late steps of apoptosis but not for the critical hethal event[J]. **Exp Cell Res**,2001,263:145-155.
[46] Zapolska D,Kosmider D,Naruszewicz M. Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells[J]. **Physiol Pharmacol**,2005,56:611-625.
[47] Kondoh Y,Kawada T,Urade R. Activation of caspase 3 in HepG2 cells by elaidic acid (t18:1)[J]. **Biochim Biophys Acta**,2007,1771:500-513.
[48] Yin X M,Wang K,Gross A,et al. Bid-deficient mice are resistant to Fas-induced hepatocellular apoptosis[J]. **Nature**,1999,400:886-891.
[49] Li S C,Zhao Y ,He X,et al. Relief of extrinsic pathway inhibition by the Bid-dependent mitochondrial release of Smac in Fas-mediated hepatocyte apoptosis[J]. **J Biol Chem**,2002,277:26912-26920.
[50] Li H,Zhu H,Xu C J,et al. Cleavage of BID by caspase-8 mediates the mitochondrial damage in the fas pathway of apoptosis[J]. **Cell**,1998,94:491-501.
[51] Luo Xu,Budihardjo I,Zou H,et al. Bid,a Bcl2 interacting protein,mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors[J]. **Cell**,1998,94:481-490.
[52] QIU Bin,HU Jiang-ning,LIU Rong,et al. The caspase pathway of elaidic acid (9t-C18:1)-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells[J]. **Cell biology international**,2012,36:255-260.
[53] Haefen C V,Wieder T,Essmann F,et al. Paclitaxel-induced apoptosis in BJAB cells proceeds via a death receptor-independent,caspases-3/-8-driven mitochondrial amplification loop[J]. **Oncogene**,2003,22:2236-2247.
[54] Lim J H,Woo J S,Shin Y W. Cilostazol protects endothelial cells against lipopolysaccharide-induced apoptosis through ERK1/2- and p38 MAPK-dependent pathways[J]. **Kor J Intern Med**,2009,24:113-122.

会 议 信 息

会议名称(中文): 2013 年化学糖生物学国际研讨会
所属学科: 化学生物学,生物技术与生物工程
开始日期: 2013-06-29 **结束日期:** 2013-07-01
所在城市: 上海市 黄浦区 **具体地点:** Shanghai Parkyard Hotel
主办单位: Consortium for Functional Glycomics (CFG) Chinese Academy of Sciences (CAS)
摘要截稿日期: 2013-04-15
联系人: Qin Liu **联系电话:** +86 21 50806600 Ex.3203 **传真:** +86 21 50806928
E-MAIL: liuqin@mail.shcnc.ac.cn **会议网站:** http://chemglyco.csp.escience.cn/dct/page/1

会议名称(中文): 第四届中国奶业大会
所属学科: 畜牧学,动物食品科学
开始日期: 2013-06-01
所在城市: 江西省 南昌市
主办单位: 中国奶业协会
协办单位: 江西省畜牧兽医局 南昌市人民政府 江西省奶业协会
联系人: 毕鉴琨 **联系电话:** 010-62948025 **传真:** 010-62948025
E-MAIL: dac2011@sohu.com **会议网站:** http://www.dac.com.cn:8080/html/xhht-20121022134906701929.jhtm

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net