

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2017.02.034

Bcl-2 蛋白质家族调控细胞凋亡 机制的研究进展

尹智勇¹, 杨俊元², 祁宏^{2*}

(1. 中北大学 理学院, 山西 太原 030051; 2. 山西大学 复杂系统研究所, 山西 太原 030006)

摘要: 细胞凋亡是一种受基因调控的响应凋亡刺激的细胞程序性死亡方式。通过线粒体途径引发的凋亡主要由 Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) 蛋白质家族成员之间复杂的相互作用进行调控, 然而科学界对其具体的相互作用模式一直存在争议。首先综述了近年来 Bcl-2 蛋白质家族成员之间相互作用的生物学机制, 然后总结了细胞凋亡具有双稳性和该家族成员相互作用模式的数学模型, 最后通过对目前流行的 3 种作用模式(即直接激活模式、间接激活模式、统一模式)进行数值模拟和分岔分析, 认为统一模式是更合理的作用模式, 以期能更好地理解病理细胞中可能存在的作用机制, 从而为因凋亡异常引起的癌症、阿尔兹海默症等疾病的治疗和控制提供思路。

关键词: 细胞凋亡; Bcl-2 蛋白质家族; 统一模式; 双稳性; 癌症治疗

中图分类号: O29 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-0972(2017)02-0340-05

Research Progress on the Molecular Mechanism of Apoptosis Regulated by Bcl-2 Protein Families

YIN Zhiyong¹, YANG Junyuan², QI Hong^{2*}

(1. School of Science, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract: Apoptosis is a form of programmed cell death controlled genetically in response to apoptotic stimuli or signals. Apoptosis induced by mitochondrial pathway is mainly regulated by the complex interplay between B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) protein family members. However, the detailed interplay mode remains debatable. In this paper, the molecular mechanism of the interaction between Bcl-2 family members was firstly reviewed. Secondly, the mathematical models were summarized about bistability emerged from apoptosis and the interaction mode of Bcl-2 family proteins, respectively. Finally, numerical simulations and bifurcation analysis were conducted for the three interplay modes (i.e. direct activation mode, indirect activation mode and unified mode) proposed by the biologists. The results are in favor of the unified mode as a most plausible interplay mode. The work is hoped to improve our understanding of the molecular mechanism in the pathological cells and to provide insights into the manipulation of the diseases caused by abnormal apoptosis, such as cancer and Alzheimer's disease.

Key words: apoptosis; Bcl-2 protein family; unified mode; bistability; cancer therapy

0 引言

细胞凋亡 (Apoptosis) 是一种受基因调控的细胞程序性死亡方式, 在多细胞生物体的生长发育和维持细胞数量的动态平衡中发挥着重要作用^[1]。异常的细胞凋亡往往会引起机体异常; 凋亡不足会引发癌症, 凋亡过量则会导致阿尔

兹海默症、帕金森综合征等神经退行性疾病^[2]。由于细胞凋亡与这些重大的人类疾病相关, 近年来研究人员对其进行了大量研究。细胞凋亡主要通过两种途径, 即受体途径和线粒体途径发生, 后者主要与线粒体外膜通透 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 有关^[3]。如果 MOMP 发生, 位于线粒体膜间隙的促凋亡蛋白 (如, 细胞色

收稿日期: 2016-10-20; 修订日期: 2016-11-16; * 通信联系人, E-mail: hongqi@sxu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目 (11504214)

作者简介: 尹智勇 (1992—), 男, 湖南永州人, 硕士; 祁宏 (1984—), 男, 山西原平人, 副教授, 博士, 硕士生导师, 从事系统生物学研究。

素 c, Smac 等)就会释放到细胞质中,引发促使细胞凋亡的 Caspase 级联反应^[4].因此 MOMP 在细胞凋亡的决定中起着关键性的作用.

MOMP 的发生是由 Bcl-2(B-cell lymphoma 2)蛋白质家族成员之间的相互作用调控的.本文综述了 Bcl-2 蛋白质家族成员 3 种相互作用模式的生物学研究进展,并总结了与这些研究相关的数学模型的研究成果.在此基础上本文以双稳性能否涌现为评估标准,对这 3 种模式做了进一步分析和讨论,得出了较合理的相互作用模式.这不仅有助于理解相关疾病的发生机理,也可为这些疾病的药物治疗与控制提供参考.

1 Bcl-2 蛋白质家族分类及其相互作用模式

根据 Bcl-2 蛋白质家族的蛋白质结构及它们对 MOMP 发生所发挥的作用,可将其划分为 3 类(图 1):1)效应者(effectors,如 Bax, Bak 等),为包含多个 BH(Bcl-2 homology)结构域的促凋亡蛋白,活化后的效应者可通过寡聚化在线粒体外膜上形成孔道,即发生 MOMP^[5];2)保护者(guardians,如 Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 等),为包含多个 BH 结构域的抗凋亡蛋白,可与效应者结合从而抑制它的活性^[6,7];3)起始者(initiators,如 Bim, Bad 等),因其只含 BH3 结构域也称为 BH3 蛋白^[8].起始者能通过两种不同的机制促使 MOMP 发生,据此可将其进一步分为两亚类^[9]:可直接激活效应者的 3a)激活者(activators,如 Bim, Bid, Puma 等);不能直接激活效应者但可通过抑制保护者间接激活效应者的 3b)致敏者(sensitizers,如 Bad, Bik, Bmf 等).另外需要指出的是,所有的起始者都可与保护者结合从而互相抑制^[10].由这几类蛋白质之间的相互作用引发 MOMP 最后导致细胞凋亡的机制如图 1 所示.

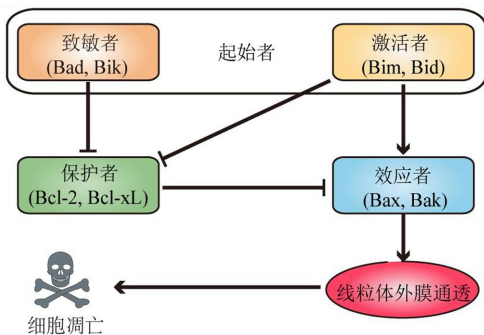


图 1 Bcl-2 蛋白质家族之间相互作用引发线粒体外膜通透与细胞凋亡

Fig.1 The interaction among Bcl-2 family proteins induces mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis

普通箭头表示促进作用,平箭头表示抑制作用

可以看出,效应者是否被激活是 MOMP 及细胞凋亡能否发生的关键因素,然而它的激活方式却备受争议^[7,11].相应于两种不同的起始机制,生物学家提出了两种效应者激活模式^[8].a)直接激活模式(图 2a):在健康细胞中,效应者完全无活性;激活者在受到凋亡刺激后会被激活并可直接

激活效应者,同时致敏者可与保护者结合,使激活者游离出来激活更多的效应者^[12,13].b)间接激活模式(图 2b):在健康细胞中,效应者通过极低的速率自发激活,但很快被保护者抑制结合;当细胞受到凋亡刺激后,BH3 蛋白(激活者和致敏者)被激活并与保护者结合,使得活化的效应者被置换出来.在该模式中,激活者和致敏者的区别为:前者可以结合几乎所有类型的保护者,而后者仅能结合某些特定类型的保护者^[14,15].

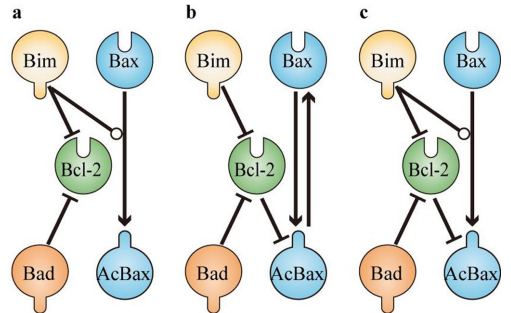


图 2 Bcl-2 蛋白质家族成员的 3 种相互作用模式^[24]

Fig. 2 Three interplay modes among the Bcl-2 protein family members

Bim, Bad, Bcl-2 分别代表激活者、致敏者、保护者, Bax 和 AcBax 分别表示无活性和有活性的效应者.a.直接激活模式;b.间接激活模式;c.统一模式.平箭头表示抑制作用,普通箭头表示蛋白质状态的转化,圆箭头表示激活作用.

虽然这两种模式各被很多证据支持,但对于某些现象它们却不能给出合理的解释.对于直接模式的质疑最初来源于缺乏足够的证据说明激活者可以直接结合效应者,因为生物学家并没有发现它们结合形成的二聚体^[16].最近的研究结果发现激活者确实可与效应者结合^[13],这使得该模式有可能是合理的,但它仍无法解释某些细胞在缺少激活者的情形下效应者依然能诱导细胞凋亡的现象^[17].对于间接模式的质疑主要来自两方面:一是有实验证明只要缺少激活者(即使存在致敏者),效应者就不会被激活^[12],二是生物学家们在健康细胞中并未发现保护者与有活性的效应者之间形成的二聚体^[18].

针对这两种模式存在的争议,近些年来研究者们将两种模式各自的一部分结合起来,提出了统一模式^[19,20].该模式认为:健康细胞中效应者无活性且不能被保护者抑制;当受到凋亡刺激后,一方面激活者可以直接结合并激活效应者,但效应者激活后立刻被保护者结合抑制;另一方面激活者和致敏者可与保护者结合,使活化的效应者释放出来(图 2c).

2 Bcl-2 家族相互作用的数学模型研究

除了有很多生物学实验研究 Bcl-2 蛋白质家族相互作用之外,数学建模和数值模拟也经常被用来深刻理解这些复杂的作用.已经发表的数学模型可以概括归纳为两类:一类中该模块仅作为更大的凋亡网络中的一部分,另一类专

门研究 Bcl-2 蛋白质家族成员之间的相互作用.前者只考虑了直接激活模式,而并未涉及间接激活模式.本文主要关注第二类模型.

南京大学沈萍萍研究组对 Bcl-2 蛋白质家族相互作用如何产生双稳性(bistability, 详见第3部分)这一问题进行了建模研究并发表了系列文章.首先,他们对效应者 Bax 的激活机制分别建立了确定性的常微分方程模型和随机的细胞自动机模型.这两种模型的分析结果都预测了 Bax 的激活是双稳的(bistable),而且在较大的参数变化范围内和噪音下都有很好的鲁棒性.该结果对 Bax 激活“全或无”的特性给出了合理的解释^[21].随后, CUI 等分析了直接激活模式和间接激活模式的动力学行为,发现这两种模式均不能展现双稳性.但当在直接激活模式中增加有活性的效应者 AcBax 对保护者 Bcl-2 的抑制作用时,系统出现双稳性;当在此基础上继续增加 Bax 的自激活机制后,双稳区间进一步增大.这一研究的结果表明: AcBax 对 Bcl-2 的抑制作用形成的反馈回路在 Bax 的激活过程中起着决定性的作用,此外, Bax 的自激活作用可以增加该双稳系统的鲁棒性^[22].最后, SUN 等结合流式细胞仪检测和建模分析两种手段,发现 Bax 的激活呈现双峰分布,说明该过程确实拥有双稳性^[23].总之,他们的研究结果表明 Bax 的激活具有双稳性,这一特性的产生主要由 Bcl-2 蛋白质家族成员之间复杂的相互作用所决定,并且该系统在产生双稳性方面具有较好的鲁棒性.

由于超灵敏性(ultrasensitivity, 指对弱刺激无响应或响应很小而对强刺激迅速响应)是产生双稳性的必要条件^[25,26],所以也有研究者利用数学模型分析直接激活模式和间接激活模式对凋亡刺激的超灵敏鲁棒性,借此推测哪种模式在生物体内更加合理. CHEN 等研究发现直接激活模式在面对参数变异(相应于细胞内环境变化)时在超灵敏响应方面有更强的鲁棒性,而间接激活模式在此方面则缺乏鲁棒性,因此认为直接激活模式更加合理^[27]. Tokár 等假设直接激活模式和间接激活模式可能同时存在,构建了包含这两种模式的混合模式(Hybrid model).该模式考虑了保护者对活化和未活化的效应者的抑制作用,而且体现了多个 Bax 单体寡聚化形成多聚体对 MOMP 的作用,但忽略了

致敏者在 Bax 激活过程中所起的作用.其研究结果表明,系统的超灵敏性主要归因于直接激活模式而非间接激活模式,而且前者在超灵敏鲁棒性方面表现更好.因此这一结果也支持直接激活模式是一种更加合理的 Bcl-2 蛋白质家族调控凋亡的机制^[28]. LINDNER 等结合实验数据与建模分析研究了直接激活模式和间接激活模式的区别,结果表明前者可以展现出超灵敏性,而后者在无凋亡刺激状态下仍有相当数量的 Bax 被激活,在有刺激状态下表现得过分敏感,所以该研究同样支持直接激活模式^[29].与以上3个研究结果不完全相同, GRILLS 等的建模研究显示,即使在缺乏激活者的情况下,致敏者也可以使效应者 Bak 激活,他们认为间接激活模式和直接激活模式是两种共同存在的机制^[30].

3 三种作用模式的双稳性分析

很多研究结果指出细胞凋亡具有双稳性,这意味着细胞在受到某一凋亡刺激后,既可能存活也可能死亡^[31,32]. SUN 等的研究证实对 MOMP 以及凋亡的发生起决定作用的效应者的激活过程蕴含双稳性,这一特性正是由 Bcl-2 蛋白质家族成员之间的相互作用所决定的^[23].当细胞受到凋亡刺激后,效应者的浓度可能会同时存在两种稳态,即高稳态和低稳态,前者表明细胞会凋亡,而后者表明细胞会存活.若仅依靠生物学知识,双稳性很难被人们理解,但数学模型可以很好地解释这一特性,因为双稳性只能在模型的参数取合适的范围时才会存在^[26,32].

基于 CZABOTAR 等在 Nature Reviews 总结的 Bcl-2 蛋白质家族相互作用模式:直接激活模式、间接激活模式和统一模式^[24],我们遵循质量作用定律构建了相应的微分方程组,以活化的效应者 AcBax 的稳态浓度水平来衡量细胞在受到刺激后的凋亡抉择.通过分析3种模式是否具有双稳性以及参数和各蛋白质稳态解的值是否在生理范围内,从而确定哪种作用模式是最合理的.在数学分析上,正稳态解的个数可用于评估一个系统是否具有双稳属性:如果系统只存在一个正稳态解,则表明该系统不可能出现双稳.结合数值计算和分岔分析发现:无论参数如何改变,直接激活模式和间接激活模式都只存在一个正稳态解(图3a,3b),而统一模式在一定的参数范围内可以展现双稳(图3c).

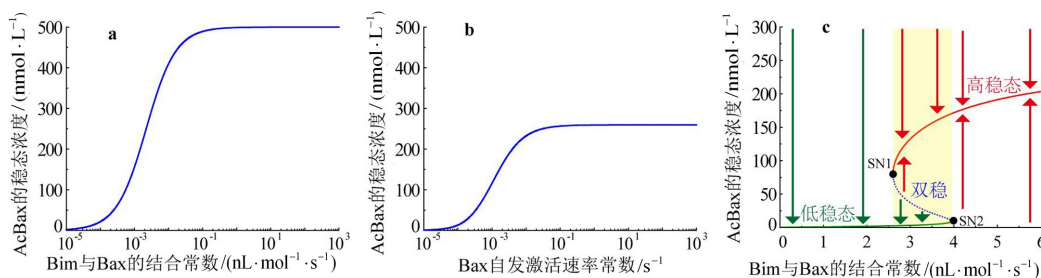


图3 三种作用模式的双稳性分析结果

Fig. 3 Results of bistability analysis for the three interplay modes

a. 直接激活模式: AcBax 的稳态浓度表示成激活者 Bim 与效应者 Bax 的结合常数的函数; b. 间接激活模式: AcBax 的稳态浓度表示成 Bax 自发激活速率常数的函数; c. 统一模式: AcBax 的稳态浓度表示成 Bim 与 Bax 的结合常数的函数.

因此我们的理论研究支持统一模型是更合理的 Bcl-2 蛋白质相互作用模式(未发表结果).此外,利用凋亡的双稳性可以部分解决癌症治疗过程中经常遇到的肿瘤的异质性问题.肿瘤细胞受到合适的药物刺激后,有的会被杀死但有的可以继续生存(图 3c 介于 SN1 与 SN2 之间),这可能是由于每个细胞中 Bcl-2 蛋白质家族成员的丰度不同造成的,如激活者 Bim 的量很少则细胞会存活,如它的量很多细胞会死亡.

利用数学模型不仅可以验证和解释生物学观测结果,而且可以推测病理细胞可能存在的问题.实验数据表明大

多数癌细胞中 Bcl-2 过量存在^[33],这可能是由于过高的 Bcl-2 的产生率导致活化效应者 AcBax 的浓度处于低稳态(图 4a 点 SN1 的右侧部分),癌细胞就不会凋亡.另外,我们推测若 Bcl-2 与 Bim 的结合位点发生基因突变,这可能导致它们之间的结合变得更加容易,Bcl-2 抑制大部分 Bim,最后也使得 AcBax 的浓度处于低稳态(图 4b 点 SN1 的右侧部分),有利于细胞存活.与之相反,在阿尔兹海默症等神经退行性疾病患者的脑细胞中发现 Bcl-2 的浓度偏低^[34],这使得细胞更容易凋亡(图 4a 点 SN2 的左侧部分).

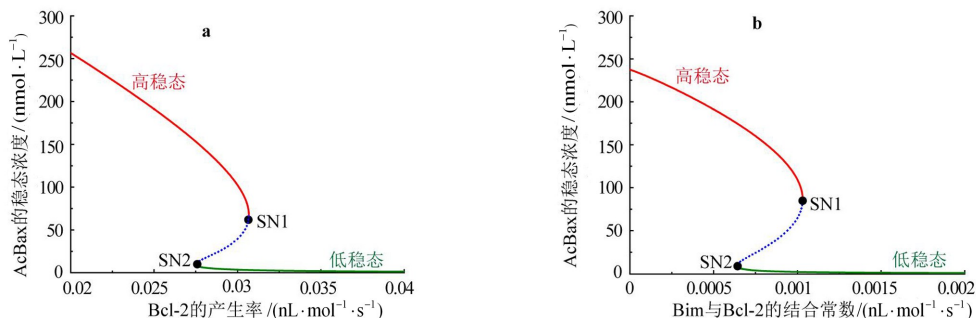


图 4 统一模式下 AcBax 的稳态解分别表示成 Bcl-2 的产生率 (a) 和 Bim 与 Bcl-2 的结合常数的函数 (b)

Fig. 4 For the unified mode, the steady states of AcBax are plotted as a function of the production rate of Bcl-2 (a) and the dimerization rate between Bim and Bcl-2 (b), respectively.

4 展望

Bcl-2 蛋白质家族之间的相互作用对细胞凋亡的调控起着重要作用,研究其具体的分子机制不仅有助于加深对细胞凋亡的理解,而且可对病理细胞中可能存在的机制给出合理的解释继而为开展疾病治疗工作提供思路,因此近 30 年来一直受到很多研究者的广泛关注^[20,35].随着研究的深入,不仅有新的家族成员被不断发现,某些成员的功能也被进一步挖掘,这使得目前的分子机制可能还有待完善.

由于当前分子检测水平的局限性,无法精确确定 Bcl-2 蛋白质家族成员之间能否形成复合物以及形成的复合物的量,这对研究该家族成员之间复杂的相互作用有一定的限

制.此外,每个细胞中同一家族成员之间的丰度存在差别,因此细胞在受到凋亡刺激后做出的响应可能有差异.这意味着有必要对 Bcl-2 蛋白质家族成员进行定量研究从而达到精准医疗的目的.

目前,实验测量与数学建模相结合的方式逐渐成为系统生物学的主流研究方法.若应用此种手段研究 Bcl-2 蛋白质家族调控细胞凋亡的分子机制,不仅可以利用模拟结果解释实验结果,使研究结果更具有说服力,而且可以从模型出发理论上分析系统的动力学行为,初步预测实验结果,加快实验进展.一旦能真正做到对 Bcl-2 蛋白质家族成员相互作用进行定量生物学研究,势必将为相关疾病(如,癌症)的治疗与控制提供更可靠的理论依据^[36,37].

参考文献:

- [1] RENAULT T T, CHIPUK J E. Death upon a kiss: mitochondrial outer membrane composition and organelle communication govern sensitivity to BAK/BAX-dependent apoptosis[J]. *Chemistry & Biology*, 2014, 21(1): 114-123.
- [2] TAIT S W G, GREEN D R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, 11(9): 621-632.
- [3] GREEN D R, KROEMER G. The pathophysiology of mitochondrial cell death[J]. *Science*, 2004, 305(5684): 626-629.
- [4] GALLUZZI L, BLOMGREN K, KROEMER G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(7): 481-494.
- [5] BLEICKEN S, CLASSEN M, PADMAVATHI P V L, et al. Molecular details of Bax activation, oligomerization, and membrane insertion[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(9): 6636-6647.
- [6] GREEN D R, LEVINE B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 65-75.
- [7] CHIPUK J E, GREEN D R. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? [J]. *Trends in Cell Biology*, 2008, 18(4): 157-164.
- [8] YOULE R J, STRASSER A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(1): 47-59.
- [9] LETAI A, BASSIK M C, WALENSKY L D, et al. Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as proto-

- type cancer therapeutics[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(3):183-192.
- [10] MARTINO J C, YOULE R J. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics[J]. *Developmental Cell*, 2011, 21(1): 92-101.
- [11] ZHENG J H, VIACAFA FOLLIS A, KRIWACKI R W, et al. Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis[J]. *FEBS Journal*, 2015.
- [12] REN Decheng, TU H C, KIM H, et al. BID, BIM, and PUMA are essential for activation of the BAX- and BAK-dependent cell death program[J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1390-1393.
- [13] CZABOTAR P E, WESTPHAL D, DEWSON G, et al. Bax crystal structures reveal how BH3 domains activate Bax and nucleate its oligomerization to induce apoptosis[J]. *Cell*, 2013, 152(3): 519-531.
- [14] CHEN Lin, WILLIS S N, WEI A, et al. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function[J]. *Molecular Cell*, 2005, 17(3): 393-403.
- [15] WILLIS S N, FLETCHER J I, KAUFMANN T, et al. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak [J]. *Science*, 2007, 315(5813): 856-859.
- [16] STRASSER A. The role of BH3-only proteins in the immune system[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(3): 189-200.
- [17] DU Han, WOLF J, SCHAFFER B, et al. BH3 domains other than Bim and Bid can directly activate Bax/Bak[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(1): 491-501.
- [18] CZABOTAR P E, COLMAN P M, Huang D C S. Bax activation by Bim? [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2009, 16(9): 1187-1191.
- [19] LLAMBI F, MOLDOVEANU T, TAIT S W G, et al. A unified model of mammalian BCL-2 protein family interactions at the mitochondria[J]. *Molecular Cell*, 2011, 44(4): 517-531.
- [20] SIDDIQUI W A, AHAD A, AHSAN H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis; an update[J]. *Archives of Toxicology*, 2015, 89(3): 289-317.
- [21] CHEN Chun, CUI Jun, LU Haizhu, et al. Modeling of the role of a Bax-activation switch in the mitochondrial apoptosis decision[J]. *Biophysical Journal*, 2007, 92(12): 4304-4315.
- [22] CUI Jun, CHEN Chun, LU Haizhu, et al. Two independent positive feedbacks and bistability in the Bcl-2 apoptotic switch[J]. *PLoS One*, 2008, 3(1): e1469.
- [23] SUN Tingzhe, LIN Xuzhu, WEI Yinna, et al. Evaluating bistability of Bax activation switch[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584(5): 954-960.
- [24] CZABOTAR P E, LESSENE G, STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(1): 49-63.
- [25] FERRELL JR J E, XIONG Wen. Bistability in cell signaling: How to make continuous processes discontinuous, and reversible processes irreversible[J]. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2001, 11(1): 227-236.
- [26] EIBING T, WALDHERR S, ALLGÖWER F, et al. Steady state and (bi-) stability evaluation of simple protease signalling networks[J]. *Biosystems*, 2007, 90(3): 591-601.
- [27] CHEN Chun, CUI Jun, ZHANG Wei, et al. Robustness analysis identifies the plausible model of the Bcl-2 apoptotic switch[J]. *FEBS Letters*, 2007, 581(26): 5143-5150.
- [28] TOKÁR T, ULÍČNÝ J. Computational study of the mechanism of Bcl-2 apoptotic switch[J]. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 2012, 391(23): 6212-6225.
- [29] LINDNER A U, PREHN J H M, HUBER H J. The indirect activation model of mitochondrial outer membrane permeabilisation (MOMP) initiation requires a trade-off between robustness in the absence of and sensitivity in the presence of stress[J]. *Molecular BioSystems*, 2013, 9(9): 2359-2369.
- [30] GRILLS C, CRAWFORD N, CHACKO A, et al. Dynamical systems analysis of mitochondrial BAK activation kinetics predicts resistance to BH3 domains[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3038.
- [31] BAGCI E Z, VODOVOTZ Y, BILLIAR T R, et al. Bistability in apoptosis: roles of bax, bcl-2, and mitochondrial permeability transition pores[J]. *Biophysical Journal*, 2006, 90(5): 1546-1559.
- [32] LEGEWIE S, BLÜTHGEN N, HERZEL H. Mathematical modeling identifies inhibitors of apoptosis as mediators of positive feedback and bistability[J]. *PLoS Computational Biology*, 2006, 2(9): e120.
- [33] DELBRIDGE A R D, GRABOW S, STRASSER A, et al. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(2): 99-109.
- [34] QI Hong, SHUAI Jianwei. Alzheimer's disease via enhanced calcium signaling caused by the decrease of endoplasmic reticulum-mitochondrial distance[J]. *Medical Hypotheses*, 2016, 89: 28-31.
- [35] ADAMS J M, CORY S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1324-1337.
- [36] 周建平. 癌症的系统生物学模型研究进展[J]. *信阳师范学院学报(自然科学版)*, 2014, 27(4): 619-624.
ZHOU Jianping. Progress in systems biological modeling of cancer[J]. *Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition)*, 2014, 27(4): 619-624.
- [37] KVANSAKUL M, HINDS M G. The Bcl-2 family: structures, interactions and targets for drug discovery[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(2): 136-150.