

半胱氨酸蛋白酶在植物细胞程序性死亡中的作用

李思滨, 刘英, 祖元刚*

东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室, 哈尔滨 150040

Role of Cysteine Proteinase in Programmed Cell Death of Plant

LI Si-Bin, LIU Ying, ZU Yuan-Gang*

Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

摘要: 介绍了参与执行与控制植物细胞程序性死亡(PCD)的半胱氨酸蛋白酶的研究进展。

关键词: 植物细胞程序性死亡; Caspase; Metacaspase; 液泡加工酶; 细胞色素 C

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)是多细胞生物体在发育过程中或在某些环境因子的作用下发生的受基因调控的主动的死亡方式(Greenberg 1996), 对生物体的正常发育、自身动态平衡及多种病理过程都很重要(Steller 1995), 是当前生物学的研究热点之一。近年来随着动物中PCD研究的深入, 植物PCD的研究也受到重视, 并取得了一定的进展, 有关植物细胞PCD的研究几乎遍及植物生长、发育、对环境疾病虫害防御反应等各个领域(Pennell和Lamb 1997; 孙朝煜等 2002; Paul Khurana等 2005)。研究表明, 植物PCD的形态学和生化特征如细胞质收缩、染色质浓缩、细胞色素 C (cytochrome C)从线粒体(mitochondrion)释放、细胞核形态变化、蛋白酶的参与和DNA碎片的形成均与动物PCD相似(Danon等 2000, 2004)。但在植物PCD中缺少凋亡小体和吞噬细胞存在的证据(Lam和del Poza 2000)。

多年来, 植物PCD一直是研究的热点。植物PCD的发生机制非常复杂, 已有的研究工作在鉴定PCD的相关信号、相关蛋白、相关基因等方面均取得一些进展, 但关于PCD的精确机制还不清楚。本文介绍半胱氨酸蛋白酶参与执行植物PCD的研究进展。

1 植物中类Caspase蛋白家族

线粒体中细胞色素 C 的释放并激活Caspase (cysteine aspartic acid specific protease)蛋白家族级联反应触发动物系统中的PCD过程(Nina等 2004)。动物中PCD的研究证明, Caspase蛋白家族是细胞自杀机制的主要“执行者”。Caspase蛋白家族是天(门)冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白

酶, 作为动物PCD的功能性成分, Caspase蛋白家族可改变或激活某些维持细胞完整性的蛋白, Caspase蛋白家族一旦被激活后便不可逆的启动细胞死亡程序的执行阶段(Shi 2002)。

业已证明, Caspase蛋白家族是动物细胞自杀机制的主要“执行者”, 近年来的研究表明, 动物的Caspase蛋白家族的特异性抑制剂能够阻止植物PCD(Hatsugai等 2006)。用Caspase的抑制剂作为底物已从不同植物中筛选出与PCD水平相关的类Caspase蛋白家族活性(表1)(Rotari等 2005), 这些类Caspase蛋白家族活性不被与Caspase不相干的蛋白酶抑制剂所抑制, 表明植物PCD过程中存在类Caspase蛋白酶家族活性(Caspase-like activities, CLA)。如del Pozo和Lam(1998)在烟草(*Nicotiana tabacum*)抵御病毒过程中检测到类Caspase活性; Rojo等(2004)在拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)抵御细菌过程中检测到类Caspase活性, 认为Caspase蛋白家族参与植物PCD的调控。但植物中类Caspase从基因编码到蛋白质结构和功能与动物Caspase蛋白家族的同源性较低, 所以对植物中是否真正存在与动物相似的由类Caspase蛋白家族介导的PCD调控与执行机制还存在争议。

2 Metacaspase在植物中的功能

在动物体系中Caspase蛋白家族是PCD的主要执行者, 其触发PCD的机制已有深入的研究, 有人推测植物中可能存在另一种独特的非Caspase

收稿 2007-12-20 修定 2008-01-28

* 通讯作者(E-mail: zygorl@public.hr.hl.cn; Tel: 0451-82191517)。

表1 植物中被检测到的类Caspase活性及其来源

具有活性的Caspase蛋白家族	测定的物种及其部位	文献
YVADase (Caspase-1-like)	烟草叶片	del Pozo 和 Lam 1998
	大麦胚性悬浮细胞	Korthout 等 2000
	拟南芥种子	Danon 等 2004
	白云杉萌发种子	He 和 Kermode 2003
	烟草(BY2)悬浮细胞	Mlejnek 和 Procházka 2002
DEVDase (Caspase-2-like)	大麦胚性悬浮细胞	Korthout 等 2000
	拟南芥种子	Danon 等 2004
	白云杉种子	He 和 Kermode 2003
	烟草(bY2)悬浮细胞	Mlejnek 和 Procházka 2002
	燕麦叶片	Tian 等 2000
	挪威云杉胚性细胞系	Bozhkov 等 2004
	罂粟花粉	Suarez 等 2004
VEIDase (Caspase-6-like)	拟南芥种子	Rotari 等 2005
	挪威云杉胚性细胞系	Bozhkov 等 2004
IETDase [Caspase-8-like (saspase)]	拟南芥种子	Rotari 等 2005
	燕麦叶片	Coffeen 和 Wolpert 2004
VKMDase (saspase)	燕麦叶片	Coffeen 和 Wolpert 2004
TATDase	烟草(Xanthi)叶片	Chichkova 等 2004

蛋白家族调控的PCD执行机制(Swidzinski 等 2002)。Metacaspase 蛋白家族的发现和鉴定证明了这一观点。

Uren 等(2000)鉴定出2个与动物Caspase 家族具有更近的关系的蛋白家族, 命名为Paracaspase 和 Metacaspase。Paracaspase 和 Caspase 表现出动物特异性, 而编码半胱氨酸蛋白酶的 Metacaspase 最早是在酵母中鉴定出来的。检测一些植物、真菌和原生动物的 Metacaspase 蛋白同源性的结果表明, Metacaspase 蛋白具有 Caspase 的保守结构域, 与 Caspase 蛋白家族有较远的亲缘关系。预测蛋白质的三维结构表明, 它与动物 Caspase 蛋白三维结构有较高的同源性(Uren 等 2000)。Madeo 等(2002)最早报道H₂O₂诱导啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) PCD中Metacaspase表现出与Caspase相似的天(门)冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶活性, 酵母Metacaspase蛋白(YCA1)基因敲除后不能完成由H₂O₂诱导的PCD, 这表明Metacaspase蛋白在真核生物PCD过程中起关键作用。Hoeberichts 等(2003)报道在被灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)侵染的番茄(*Lycopersicon esculentum*)的叶片中II型Metacaspase mRNA水平上调。Watanabe 和 Lam(2004)报道, 拟南芥被细菌病原体侵染24 h后2个I型Metacaspase (At5g64240 和 At1g02170)水平

上调。Metacaspase 基因的沉默导致了类Caspase-6蛋白活性的下降, 从而终止了挪威云杉(*Picea abies*)的PCD的发生(Suarez 等 2004)。综上所述, 植物PCD发生过程中基因水平上调表明Metacaspase参与植物PCD的调控与执行过程。但也有人认为, 植物PCD的发生直接或间接的受Metacaspase蛋白介导(Hatsugai 等 2006)。

支持Metacaspases很可能在植物PCD过程中起主要作用的这一观点的依据有以下4点(Koonin 和 Aravind 2002): (1)与Caspase起源相同; (2)植物中缺乏与Caspase的基因同源性; (3)植物基因组中编码Metacaspase的基因的增殖与Caspase在动物基因组中的增殖方式相同; (4)植物I型Metacaspase与一个锌指融合的结构域同样存在于一个植物超敏反应(hypersensitivity reaction, HR)的调节剂LSD1中(Dietrich 等 1997)。Metacaspase家族蛋白很可能作为植物PCD的主要执行者之一行使其功能。

3 植物液泡和液泡加工酶(VPE)

有研究表明, 液泡与包括超敏反应(HR)、组织衰老、导管的分化在内的多种类型的植物PCD有关(Kuriyama 和 Fukuda 2002; Lam 2004; van Doorn 和 Woltering 2005)。液泡是植物PCD发生过程中各种水解酶和其他死亡执行者的集散地,

液泡破裂释放内含物是植物 PCD 开始的标志 (Obara 等 2001)。植物没有巨噬细胞, 植物 PCD 过程中溢出的不需要的物质可能是由液泡含有的水解酶降解的 (Nishimura 和 Beevers 1979; Hatsugai 等 2006)。Beers 和 McDowell (2001) 以及 Lam (2004) 报道, 植物 PCD 与液泡和由于液泡膜破裂而随后出现的细胞降解释放出的液泡内含物有关。因此液泡膜的瓦解被认为是植物 PCD 中至关重要的事件 (Jones 2001)。由液泡崩溃触发的 PCD 是植物中特有的。

植物的液泡加工酶 (vacuolar processing enzyme, VPE) 是 1991 由 Hara-Nishimura 等在植物液泡中发现的一种裂解天冬酰胺酸和天门冬氨酸 C-末端的缩氨酸的半胱氨酸蛋白酶, 尽管与 Caspase 仅有较低的整体结构的相似性, 但其酶促反应底物结合位点的保守残基表现出与动物 Caspase 惊人的结构上的同源性。另有证据表明, VPE 是植物中 Caspase 抑制剂的受体 (Lam 和 del Poza 2000), Caspase 抑制剂可以抑制植物中的类 Caspase 活性, 阻止植物 PCD 的发生。植物防御和发育的过程中, VPE 在调节细胞溶解酶体系时起作用, 其表现出的酶活性与 Caspase 类似。

经证明, VPE 在植物 PCD 中同 Caspase 蛋白家族在动物凋亡中扮演相同的角色, 是植物 PCD 的执行人。Hatsugai 等 (2004) 在烟草叶片发生 HR 早期发现, VPE 蛋白及其 mRNA 水平出现短暂且快速的升高, 细胞呈现出典型的植物 PCD 特征, 如细胞皱缩、液泡膜破裂、核 DNA 片段化等, 认为 VPE 可触发 TMV 诱导 HR PCD。VPE 不仅在病原体诱导的 HR PCD 中而且在植物发育过程中的 PCD 中起作用 (Hara-Nishimura 等 2005)。Kuroyanagi 等 (2005) 报道, 生物毒素 FB1 可诱导拟南芥 PCD 中液泡的破裂, 并证明 VPE 在毒素诱导的 PCD 中的关键作用。Liu 等 (2005) 认为, VPE 在 HR PCD 中以及毒素诱导的 PCD 所经历的由液泡介导的机制相似, 这种机制可能对于其他植物与病原体的相互作用是非常重要的。

尽管植物细胞的 VPE 与动物细胞的 Caspase 蛋白家族在调控 PCD 的功能上非常相似, 但是 Caspase 蛋白家族存在于动物细胞的细胞质中, 而 VPE 位于植物液泡内, 因此它们调控 PCD 的机制不完全相同 (Hara-Nishimura 等 2005): Caspase 蛋

白家族是通过激活动物细胞质中的死亡级联调控 PCD 的, VPE 则是通过激活植物细胞的液泡系统调控 PCD 的发生, 促使其液泡降解并启动植物 PCD 的蛋白水解酶的级联反应 (Hatsugai 等 2006)。因此, 液泡以及定位在其中的半胱氨酸蛋白酶 VPE 在植物 PCD 的触发及级联反应中起关键性作用, 其作用机制越来越受到关注。

4 植物线粒体和细胞色素 C

线粒体是参与植物 PCD 调控过程的重要细胞器之一, 尽管在植物 PCD 过程中线粒体的调节机制尚不清楚, 但线粒体在植物 PCD 过程的作用很重要 (Lam 等 2001; Yu 等 2002; Yao 等 2004)。有研究表明, 线粒体对细胞环境压力可作出反应并调控 PCD 过程 (Ferri 和 Kroemer 2001)。Xie 和 Chen 等 (2000) 报道, 在烟草细胞培养过程中用从梨火疫菌 (*Erwinia amylovora*) 中纯化的植物抗病激活蛋白 (Harpin) 诱导的 HR 过程中, ATP 合成会受到抑制, 线粒体功能也发生改变。在神经酰胺、内源性光敏剂 (PpIX) 和细菌性 HR 提取物 AvrRpm2 诱导拟南芥 PCD 早期细胞核形态学变化之前, 通过显微观察和流式细胞仪检测发现线粒体内膜跨膜电势发生变化 (Yao 等 2004), 这表明线粒体可能参与化学诱导植物 PCD 的调控过程。

线粒体中释放出的细胞色素 C 是最近研究较多的植物 PCD 诱导因子, 孙英丽等 (1999) 以细胞色素 C 诱导悬浮培养的胡萝卜和烟草细胞产生典型的 PCD 特征, 这说明细胞色素 C 可以诱导植物细胞产生典型的 PCD。Krause 和 Durner (2004) 用从烟草野火病菌 (*Pseudomonas syringae*) 中纯化的 Harpin 蛋白处理拟南芥细胞触发的 PCD 时观察到, 伴随着活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 从线粒体中释放出来, 线粒体膜蛋白含量和细胞内 ATP 水平均下降, 随后细胞色素 C 从线粒体中释放出来。Samadi 和 Shahsavan Behboodi (2006) 报道, 萎蔫酸 (fusaric acid) 侵染番红花 (*Crocus sativus*) 根冠细胞通过细胞色素 C 的释放启动 PCD 的发生。Lara 等 (2007) 报道, 多花菜豆 (*Phaseolus coccineus*) 胚柄退化发生的 PCD 过程伴随着细胞色素 C 在线粒体中释放。另外也有报道称, 化学诱导的植物 PCD 和与发育有关的植物 PCD 过程中都伴随着线粒体的功能紊乱和细胞色素 C 的释放 (Rogers 2005; Amirsadeghi 等 2007)。

在动物系统中, 细胞色素 C 从线粒体释放到胞质从而激活 Caspase 蛋白家族, 是动物 PCD 的标志性事件。细胞色素 C 能够诱导植物 PCD, 提示植物 PCD 可能存在与动物细胞凋亡类似的诱导机制。刘根林(2007)认为, 细胞色素 C 的释放可激活特异性半胱氨酸蛋白酶类的信号级联放大途径, 最后产生 DNA 碎片。但是线粒体及其中的细胞色素 C 的释放具体是通过激活植物中具有半胱氨酸蛋白酶的类 Caspase 蛋白家族, 或是 Metacaspase 蛋白和 VPE 蛋白调控植物 PCD 的发生, 其机制尚不清楚, 有待进一步研究。

总之, 植物 PCD 研究正逐渐成为生命科学研究中的热点话题。植物 PCD 的调控与执行过程是复杂的, 在不同信号的刺激下可能诱发不同的信号通路。已证明, 植物中具有半胱氨酸蛋白酶的类 Caspase 蛋白家族、Metacaspase 蛋白家族或 VPE 蛋白以及细胞色素 C 参与调控植物 PCD, 这为研究植物 PCD 机制提供了一条线索, 在很大程度上推动了植物 PCD 的执行与控制机制的研究。相信随着研究的深入, 还将有更多的植物 PCD 相关蛋白可鉴定出来, 此外, 细胞色素 C 与植物半胱氨酸蛋白酶相互作用的机制也有待进一步从基因和蛋白水平上加以阐明。

参考文献

- 刘根林(2007). 细胞色素 C 与植物细胞编程性死亡. 江苏林业科技, 34: 34~39
- 孙朝煜, 张蜀秋, 姜成后(2002). 细胞编程性死亡在高等植物发育中的作用. 植物生理学通讯, 38: 389~393
- 孙英丽, 赵允, 刘春香, 翟中和(1999). 细胞色素 C 能诱导植物细胞编程性死亡. 植物学报, 41: 379~383
- Amirsadeghi S, Robson CA, Vanlerberghe GC (2007). The role of the mitochondrion in plant responses to biotic stress. *Physiol Plant*, 129: 253~266
- Beers EP, McDowell JM (2001). Regulation and execution of programmed cell death in response to pathogens, stress and developmental cues. *Curr Opin Plant Biol*, 4: 561~567
- Bozhkov PV, Filonova LH, Suarez MF, Helmersson A, Smertenko AP, Zhivotovsky B, Von Arnold S (2004). VEIDase is a principal caspase-like activity involved in plant programmed cell death and essential for embryonic pattern formation. *Cell Death Diff*, 11: 175~182
- Chichkova NV, Kim SH, Titova ES, Kalkum M, Morozov VS, Rubtsov YP, Kalinina NO, Taliany ME, Vartapetian AB (2004). A plant caspase-like protease activated during the hypersensitive response. *Plant Cell*, 16: 157~171
- Coffeen WC, Wolpert TJ (2004). Purification and characterization of serine proteases that exhibit caspase-like activity and are associated with programmed cell death in *Avena sativa*. *Plant Cell*, 16: 857~873
- Danon A, Krishnaraj R, Chozhavendan R, Christopher FS (2000). The programme of cell death in plants and animals—a comparison. *Curr Sci*, 79: 1169~1181
- Danon A, Rotari VI, Gordon A, Mailhac N, Gallois P (2004). Ultraviolet-C overexposure induces programmed cell death in *Arabidopsis*, which is mediated by caspase-like activities and which can be suppressed by caspase inhibitors, p35 and *Defender against Apoptotic Death*. *J Biol Chem*, 279: 779~787
- del Pozo O, Lam E (1998). Caspases and programmed cell death in the hypersensitive response of plants to pathogens. *Curr Biol*, 8: 1129~1132
- Dietrich RA, Richberg MH, Schmidt R, Dean C, Dangl JL (1997). A novel zinc finger protein is encoded by the *Arabidopsis* LSD1 gene and functions as a negative regulator of plant cell death. *Cell*, 88: 685~694
- Ferri KF, Kroemer G (2001). Mitochondria—the suicide organelles. *BioEssays*, 23: 111~115
- Greenberg JT (1996). Programmed cell death: a way of life for plants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 12094~12097
- Hara-Nishimura I, Inoue K, Nishimura M (1991). A unique vacuolar processing enzyme responsible for conversion of several proprotein precursors into the mature forms. *FEBS Lett*, 294: 89~93
- Hara-Nishimura I, Hatsugai N, Nakaune S, Kuroyanagi M, Nishimura M (2005). Vacuolar processing enzyme: an executor of plant cell death. *Curr Opin Plant Biol*, 8: 404~408
- Hatsugai N, Kuroyanagi M, Yamada K, Meshi T, Tsuda S, Kondo M, Nishimura M, Hara-Nishimura I (2004). A plant vacuolar protease, VPE, mediates virus-induced hypersensitive cell death. *Science*, 305: 855~858
- Hatsugai N, Kuroyanagi M, Nishimura M, Hara-Nishimura I (2006). A cellular suicide strategy of plants: vacuole-mediated cell death. *Cell*, 11: 905~911
- He X, Kermod AR (2003). Proteases associated with programmed cell death of megagametophyte cells after germination of white spruce (*Picea glauca*) seeds. *Plant Mol Biol*, 52: 729~744
- Hoerberichts FA, Ten Have A, Woltering EJ (2003). A tomato metacaspase gene is upregulated during programmed cell death in *Botrytis cinerea*-infected leaves. *Planta*, 217: 517~522
- Jones AM (2001). Programmed cell death in development and defense. *Plant Physiol*, 125: 94~97
- Koonin EV, Aravind L (2002). Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection. *Cell Death Diff*, 9: 394~404
- Korthout H, Berecki G, Bruin W, van Duijn B, Wang M (2000). The presence and subcellular localization of caspase 3-like proteinases in plant cells. *FEBS Lett*, 475: 139~144
- Krause M, Durner J (2004). Harpin inactivates mitochondria in *Arabidopsis* suspension cells. *Mol Plant-Microbe Interact*, 17: 131~139
- Kuroyanagi M, Yamada K, Hatsugai N, Kondo M, Nishimura M, Hara-Nishimura I (2005). Vacuolar processing enzyme is essential for mycotoxin-induced cell death in *Arabidopsis*

- thaliana*. J Biol Chem, 280: 32914~32920
- Kuriyama H, Fukuda H (2002). Developmental programmed cell death in plants. Curr Opin Plant Biol, 5: 568~573
- Lam E, del Poza O (2000). Caspase-like protease involvement in the control of plant cell death. Plant Mol Biol, 44: 417~428
- Lam E, Kato N, Lawton M (2001). Programmed cell death, mitochondria and the plant hypersensitive response. Nature, 411: 848~853
- Lam E (2004). Controlled cell death, plant survival and development. Nat Rev Mol Cell Biol, 5: 305~315
- Lara L, Nello C, Piero P, Roberto L (2007). Caspase-like proteases involvement in programmed cell death of *Phaseolus coccineus* suspensor. Plant Sci, 172: 573~578
- Liu Y, Schiff M, Czymmek K, Tallozy Z, Levine B, Dinesh-Kumar SP (2005). Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response. Cell, 121: 567~577
- Madeo F, Herker E, Maldener C, Wissing S, Lachelt S, Herlan M, Fehr M, Lauber K, Sigrist SJ, Wesselborg S et al (2002). A caspase-related protease regulates apoptosis in yeast. Mol Cell, 9: 911~917
- Mlejnek P, Procházka S (2002). Activation of caspase-like proteases and induction of apoptosis by isopentenyladenosine tobacco BY-2 cells. Planta, 215: 158~166
- Nina VC, Sang HK, Elena ST, Markus K, Vasily SM, Yuri PR, Natalia OK, Michael ET, Andrey BV (2004). A plant caspase-like protease activated during the hypersensitive response. Plant Cell, 16: 157~171
- Nishimura M, Beevers H (1979). Hydrolysis of protein in vacuoles isolated from higher plant tissues. Nature, 277: 412~413
- Obara K, Kuriyama H, Fukuda H (2001). Direct evidence of active and rapid nuclear degradation triggered by vacuole rupture during programmed cell death in zinnia. Plant Physiol, 125 (2): 615~626
- Paul Khurana SM, Pandey SK, Sarkar D, Chanemougasoundharam A (2005). Apoptosis in plant disease response: a close encounter of the pathogen kind. Curr Sci, 88: 740~752
- Pennell RI, Lamb C (1997). Programmed cell death in plants. Plant Cell, 9: 1157~1168
- Rogers HJ (2005). Cell death and organ development in plants. Curr Top Dev Biol, 71: 225~61
- Rojo E, Martín R, Carter C, Zouhar J, Pan S, Plotnikova J, Jin H, Paneque M, Sánchez-Serrano JJ, Baker B et al (2004). VPE gamma exhibits a caspase like activity that contributes to defense against pathogens. Curr Biol, 14: 1897~1906
- Rotari VI, He R, Gallois P (2005). Death by proteases in plants: whodunit. Physiol Plant, 123: 376~385
- Samadi L, Shahsavan Behboodi B (2006). Fusaric acid induces apoptosis in saffron root-tip cells: roles of caspase-like activity, cytochrome c, and H₂O₂. Planta, 225: 223~234
- Shi Y (2002). Mechanism of caspase activation and inhibition during apoptosis. Mol Cell, 9: 459~470
- Steller H (1995). Mechanisms and genes of cellular suicide. Science, 267: 1445~1449
- Suarez MF, Filonova LH, Smertenko A, Savenkov EI, Clapham DH, von Arnold S, Zhivotovsky B, Bozhkov PV (2004). Metacaspase dependent programmed cell death is essential for plant embryogenesis. Curr Biol, 14: 339~340
- Swidzinski JA, Sweetlove LJ, Leaver CJ (2002). A custom microarray analysis of gene expression during programmed cell death in *Arabidopsis thaliana*. Plant J, 30: 431~446
- Tian RH, Zhang GY, Yan CH, Dai YR (2000). Involvement of poly (ADP-ribose) polymerase and activation of caspase-3-like protease in heat shock-induced apoptosis in tobacco suspension cells, FEBS Lett, 474: 11~15
- Uren AG, O'Rourke K, Aravind LA, Pisabarro MT, Seshagiri S, Koonin EV, Dixit VM (2000). Identification of paracaspases and metacaspases: two ancient families of caspase-like proteins, one of which plays a key role in MALT lymphoma. Mol Cell, 6: 961~967
- van Doorn WG, Woltering EJ (2005). Many ways to exist? Cell death categories in plants. Trends Plant Sci, 10: 117~122
- Watanabe N, Lam E (2004). Recent advance in the study of caspase-like proteases and *Bax* inhibitor-1 in plants: their possible roles as regulator of programmed cell death. Mol Plant Pathol, 5: 65~70
- Xie Z, Chen Z (2000). Harpin-induced hypersensitive cell death is associated with altered mitochondrial functions in tobacco cells. Mol Plant Microbe Interact, 13: 183~90
- Yao N, Eisfelder BJ, Marvin J, Greenberg JT (2004). The mitochondrion — an organelle commonly involved in programmed cell death in *Arabidopsis thaliana*. Plant J, 40: 596~610
- Yu XH, Perdue TD, Heimer YM, Jones AM (2002). Mitochondrial involvement in tracheary element programmed cell death. Cell Death Differ, 9: 189~198