

How many forms of cell death are there?

细胞命运之终点——细胞死亡

李容^{①②}, 王新文^③, 杨晓辉^{①④}, 高山^{①②*}

① 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 苏州 215163;

② 中国科学院生物医学检验技术重点实验室, 苏州 215163;

③ 第四军医大学口腔医学院黏膜科, 西安 710032;

④ 上海大学生命科学学院, 上海 200444

* 联系人, E-mail: gaos@sibet.ac.cn

2016-02-01 收稿, 2016-02-17 修回, 2016-02-18 接受, 2016-05-16 网络版发表

摘要 细胞死亡对于生命体的发育及形态维持具有重要意义并对发育成熟的个体具有保护作用, 程序性细胞死亡是机体抵御外部感染和内部病变的重要机制. 随着科学研究的不断发展, 对细胞死亡方式的研究也越来越深入透彻. 本文主要结合国内外对细胞死亡方式的最新研究进展, 根据形态学分类标准, 详细阐述细胞死亡的几种形式, 包括主要的细胞死亡形式, 即凋亡、坏死、自噬性死亡以及具有鲜明特色的死亡形式——副凋亡、胞质自切和有丝分裂灾难; 同时总结概括细胞死亡对各种癌症, 神经退行性疾病等疾病治疗的重要意义, 阐述细胞死亡是生命活动的重要组成部分, 指出我们应该正确利用细胞死亡形式开启生命和精准医学新篇章.

关键词 程序性细胞死亡, 凋亡, 坏死, 自噬性死亡, 肿瘤, 精准医学

“生老病死”是生命的必经历程, 也是自然界的基本运行规律. 但凡有生, 终有归途. 众所周知, 生物体由不同功能性的细胞组成, 细胞作为生物体的基本结构和功能单位, 在整个生命过程中经历着增殖、分化、衰老及死亡. 例如, 嗜中性粒细胞(白细胞的一种), 它的生命周期仅一天, 而血红细胞的生命周期相对白细胞来说比较长, 一般在80~120天. 机体正是在这种死亡和新生的交替中不断更新变化, 维持着各个器官的基本功能和相互的和谐. 就整个个体发育而言, 从受精卵开始到胚胎发育, 再到个体形成, 程序化的细胞死亡是完成此整个过程的每一阶段所必须. 就个体生存而言, 主动的细胞死亡是机体抵御外部感染和内部病变重要机制. 细胞死亡作为整个细胞生命活动的一部分, 是个体生长发育和生存的一个要素.

介于细胞死亡对于整个机体生命活动的重要意义, 在2005年Science创刊125周年之际, “细胞死亡形

式”成为其公布的最具挑战的科学问题之一. 那么如何定义细胞死亡? 其死亡形式又有多少种? 其研究对癌症及其他退行性疾病的治疗又有着什么指导作用呢?

1 细胞死亡的起始和终点

细胞的死亡是生与死的轮回过程. 为了更清楚地描述细胞死亡, 2005年第一届细胞死亡学术命名委员会(NCCD)对该生命活动做出了较为清晰的定义: 不同于濒死细胞(dying cell)的可逆细胞状态, 死亡细胞(death cell)是指细胞到达生命终点, 处于不可逆转的状态^[1]. 如同树叶从树枝上凋零那一刻开始, 细胞开始死亡, 至其彻底腐烂, 才是死亡的细胞. 只有符合以下任一分子水平或者是形态学的条件, 才能界定一个细胞的死亡, 这些条件主要包括: (1) 细胞失去了质膜的完整性; (2) 细胞形成凋亡小体; (3) 细胞碎片被邻近的细胞吞噬^[1,2].

引用格式: 李容, 王新文, 杨晓辉, 等. 细胞命运之终点——细胞死亡. 科学通报, 2016, 61: 1983–1987

Li R, Wang X W, Yang X H, et al. Cell terminal fate—Cell death (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 1983–1987, doi: 10.1360/N972016-00148

2 细胞死亡的形式

细胞死亡的分类可以按照不同标准来区分: (1) 根据形态学特征可分为凋亡、坏死、自噬和有丝分裂灾难等; (2) 根据酶学标准可分为半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)-依赖型和caspase-非依赖型; (3) 根据功能方面可分为程序性死亡、意外死亡、病理死亡及生理死亡; (4) 根据免疫学特征可分为致免疫性死亡和非致免疫性死亡. 在这里主要依据形态学分类来探讨细胞死亡的形式^[1,2].

以往, 细胞死亡形式主要被分为两大类: 凋亡与坏死. 随着研究的深入及分类的细化, 目前将细胞死亡形式划分为13类^[3], 这里主要集中讨论其中的6大类, 即凋亡、坏死、自噬性细胞死亡、副凋亡、胞质自切及有丝分裂灾难. 而其他类型的细胞死亡将不在此处做详细讨论. 同时死亡通路细胞内信号传导犹如相互交叉的路口, 不同类型的细胞死亡信号传导通路往往只绘制了其中一部分. 不同细胞死亡形式常有交叉, 所以, 很难对每个细胞死亡形式提出一个特异的定义^[4]. 然而有研究表明, 抑制其中任何一个细胞死亡形式可能会影响(抑制或促进)其他死亡形式. 本文将主要阐述以下几种主要的细胞死亡形式.

2.1 凋亡(apoptosis)

早在1965年, 澳大利亚的病理学家发现, 当局部缺血时, 大鼠的干细胞会变成细胞质团, 这种现象最初称为“皱缩型坏死”^[5]. 但是研究发现, 这些皱缩型坏死的细胞内溶酶体完整, 在体内也并未发生炎症反应, 最终被邻近的细胞吞噬. 直到1972年, John, Wylie和Currie科学研究者将该死亡现象称为apoptosis, 即凋亡^[6]. 言下之意, 如同鲜花或树叶的凋零, 生命在凋零. 众所周知, 花朵树叶的飘落并不意味着生命的结束, 而是一种生命的延续, 同样细胞的凋亡也是个体发育和组织更新所必需的. 细胞凋亡遵循着细胞固有的程序性自杀机制, 细胞通过形成凋亡小体, 最后被周围邻近的细胞或吞噬细胞所吞噬. 目前研究发现, 主要有两大保守蛋白家族参与细胞凋亡, 即Bcl-2蛋白家族和caspase蛋白酶家族^[7].

细胞凋亡是一个高度程序化的主动过程, 由一系列相关基因进行调控. 在机体发育过程中, 细胞凋亡在组织和器官的构建中起着重要的作用, 例如内

耳和四肢的形成; 同时, 细胞凋亡在免疫应答和抵抗细菌感染等方面也起着重要的作用. 俗话说, 物极必反, 当细胞过度凋亡则会造成一系列相关疾病的发生, 例如败血症, 中风及心肌梗塞或神经退行性疾病等, 但细胞凋亡不充分也会影响机体的发育及疾病的形成, 例如癌症及自身免疫性疾病等^[8].

2.2 细胞坏死(Necrosis)

与凋亡不同, “细胞坏死”会导致细胞内质膜破裂, 细胞发生自溶, 将细胞内溶物释放出来, 引起炎症反应. 很长时间以来, 人们认为坏死是一种被动的不受调控的意外死亡. 但随着科学研究的不断深入, 发现许多细胞坏死也是程序性死亡的一种常见形式^[9]. 坏死的过程也是受一系列信号转导及分解代谢机制调控. 研究表明, 在大部分细胞中, 死亡受体与配体结合后能够激活凋亡途径, 但如果过度激活caspase, 这个途径将被阻断, 细胞就会进入细胞坏死途径. 除此之外, 细胞还可以通过触发病原体识别受体来引起细胞坏死. 该受体家族一般包括toll-样受体(TLRs), 细胞质NOD-样受体(NLRs)及RIG-类受体(RLRs). 这些受体能够识别细菌或病毒的病原相关分子簇, 如LPS, 鞭毛蛋白等, 从而激活先天性免疫而引起细胞死亡. 除以上阐述的介导细胞坏死途径之外, 研究还发现, 细胞内活性氧、钙离子浓度、钙激活性蛋白酶、磷脂酶等都能介导细胞坏死. 在细胞增殖过程中, 有氧应激反应造成的DNA过度损伤会引起PARP-1的高度激活, 从而引起细胞坏死. 研究发现蛋白激酶RIP3控制凋亡和坏死两个通路的平衡^[10]. 在细胞内, 如果RIP3这种蛋白激酶表达量高, 细胞就会出现坏死; 相反, RIP3如果在细胞表达量低, 则细胞就会凋亡. 这也意味着细胞凋亡和坏死是可以相互转换的.

细胞坏死和凋亡一样, 在个体发育过程中扮演着不可或缺的角色, 尤其在免疫系统的发育和稳态维持中起着重要作用, 参与外源性和内源性刺激的应答过程. 细胞坏死还参与多种疾病的发生, 如缺血性心脑血管疾病, 急性胰腺炎和神经退行性等疾病.

2.3 自噬性细胞死亡(autophagic cell death)

自噬性细胞死亡是一种区别于凋亡和坏死的另一种细胞死亡形式, 也被称为II型程序性死亡^[11],

以细胞质中出现大量的自噬体和自噬溶酶体为特征,最终被细胞内自身的溶酶体降解。其实自噬现象广泛存在于真核生物中,是细胞的一种自我保护机制,用于降解和回收再利用细胞内生物大分子(例如错误折叠的蛋白质)与功能降低的细胞器的过程,是细胞在生理应激条件下生存的策略及机制,对细胞生长调控及维持细胞内稳态有着重要的意义^[12]。但矛盾的是,保护也不是绝对,当超过一定限度时,自噬可以诱导或参与细胞死亡,这就是自噬性细胞死亡。但对于自噬是不是细胞死亡的直接原因还存在较大争议,目前还没有明确到底是自噬引起细胞死亡(cell death by autophagy),还是细胞死亡时伴随自噬发生(cell death with autophagy)。但无论为何种方式,这个过程都受自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)严格调控,例如ATG5和ATG6两个蛋白表达量处于高水平时,细胞则发生自噬性死亡^[13]。

自噬参与抗衰老、分化及发育、免疫及清除微生物等过程,同时也参与肿瘤和神经退行性疾病等疾病的病理生理过程^[13]。研究发现失去自噬功能会导致细胞对代谢压力和基因突变敏感,从而可能诱导肿瘤。同时研究还发现自噬在抗原递呈过程中起着关键作用^[14],这也意味着自噬在肿瘤细胞抗原递呈过程中发挥作用,所以抑制自噬意味着肿瘤细胞逃离免疫监视。自噬也会帮助肿瘤细胞的耐受性,能使肿瘤细胞在不利环境中更好生存。例如,自噬使得肿瘤细胞更好应对因肿瘤细胞高速增长导致的对代谢的高需求。

2.4 副凋亡(paraptosis)

2000年,Sperandio等人^[15]研究发现,在293T细胞中过表达IGF1R时,会引起细胞死亡,而这种死亡形式与典型的凋亡并不同,并将它定义为副凋亡。它属于非凋亡性程序细胞死亡,细胞发生副凋亡时,线粒体和内质网膨胀,细胞质出现空泡化。这种形式的细胞死亡不会被caspase抑制剂所抑制,但是却能被转录及翻译的抑制剂放线菌酮及放线菌素D抑制。研究发现,副凋亡的发生主要由肿瘤坏死因子(TNF)受体家族TAJ/TROY及胰岛素生长受体触发。细胞经各种刺激会出现细胞质空泡化现象,而空泡化的过程也基本是固定的模式,即空泡体积及数量的逐渐增加。但目前对细胞出现空泡化现象是否导致细胞死亡还没有明确的标准。

2.5 胞质自切(autoschizis)

胞质自切是一种新的细胞死亡形式。与凋亡和坏死不同,“胞质自切”主要表现为细胞质的减少及核的边缘化,最终导致核破裂,溶解。线粒体及其他细胞器因细胞质的减少而聚集在核周围^[16]。研究发现,胞质自切主要发生在肿瘤细胞或其转移灶中,但正常细胞并未发现,这也意味着胞质自切有抑制肿瘤的作用。随着对其相关机制的深入研究,胞质自切有可能会成为肿瘤治疗的新靶点。

2.6 有丝分裂灾难(mitotic catastrophe)

有丝分裂灾难是最近几年才被定义的一种细胞死亡形式,指在有丝分裂过程中,由于异常分裂导致细胞死亡的一种现象。有丝分裂灾难最终导致细胞形态学的改变,包括微核化及多核化,细胞形态呈凋亡或是坏死的特征^[17]。通过有丝分裂灾难,可以使分裂异常的细胞死亡,从而维持细胞的遗传稳定性。对有丝分裂灾难的深入研究,也将为DNA损伤药物运用到癌症治疗中提供新的理论基础。

除此之外,细胞的死亡方式还有很多种,如并入死亡(entosis)、兴奋性中毒(excitotoxicity)、细胞焦亡(pyroptosis)、失巢凋亡(anoikis)、细胞角质化(cornification)及沃勒变性(wallerian degeneration)^[1,2]。近期研究还发现一种新的细胞死亡形式——铁死亡(ferroptosis)^[18]。这是一种新型的非凋亡形式的细胞死亡,或将成为治疗癌症的一个新靶点。

如上所述,不同死亡形式之间存在相互联系,在一些情况下,一个特异的刺激会引起一种形式的细胞死亡,但是在某些时候,一种刺激就如同一把“万能钥匙”,往往会引起多种死亡形式。在同一个细胞中,不同的死亡机制共存且相互影响,但终有一个主导者。决定细胞是走向凋亡、自噬还是坏死是由多种因素调控的,包括能量/ATP水平、细胞损伤、特异抑制剂等。例如,ATP的耗损会引起细胞自噬,然而如果自噬不能维持细胞内能量,最终细胞走向坏死;轻度的损伤引起细胞凋亡,重度的损伤则引起细胞坏死^[19]。

3 细胞死亡的意义

花朵的凋零,树枝的飘落并不仅仅是生命的结束,只是为了来年的花更红,叶更绿。正如龚自珍的诗一样:“落红不是无情物,化作春泥更护花”。细胞

的死亡亦是如此,方生方死,机体正是通过细胞死亡来调节正常的功能,维持细胞内稳态.细胞死亡还与疾病的发生息息相关,一旦细胞死亡调控机制紊乱,则会引起相关疾病的发生,包括自身免疫性疾病,神经退行性疾病及癌症等.

随着对细胞死亡机制的深入研究,细胞死亡已成为治疗各种癌症,例如淋巴瘤、白血病、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤和神经退行性变等疾病的重要切入点.由于这些癌症对化疗诱导凋亡比较敏感,因此通过化疗介导相关肿瘤细胞发生凋亡,从而起到抗癌效果.同样,自噬与坏死等其他死亡方式在癌症治疗方面也起着重要的指导作用.研究表

明,铁死亡在一些病理条件下起着关键作用,尤其在缺血性组织损伤,如肾衰竭,中风,心血管疾病等疾病.另外,在一些神经退行性疾病及并发性糖尿病中,细胞死亡也起着重要作用.基于此,一些铁死亡的抑制剂,如Liproxstatin-1等可能成为重要的癌症治疗候选药物.

多种多样的细胞死亡形式就如同一曲曲死亡交响乐,奏响生命最后的乐章,不协调的音符会影响整首乐曲.同样,细胞死亡的不正常调节也将会影响正常的生理功能.我们应当作为一位指挥者,发现不和谐的音符,将其改正,发挥正常功能,开启生命的新篇章.

参考文献

- 1 Kroemer G, El-Deiry W S, Golstein P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1463–1467
- 2 Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 3–11
- 3 Melino G, Knight R A, Nicotera P. How many ways to die? How many different models of cell death? *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1457–1462
- 4 Allen T C, Cagle P T, Popper H H. Basic concepts of molecular pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132: 1551–1556
- 5 Kerr J F R. A Histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. *J Pathol Bacteriol*, 1965, 90: 419–435
- 6 Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26: 239–257
- 7 Boise L H, González-García M, Postema C E, et al. Bcl-X, a Bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell-death. *Cell*, 1993, 74: 597–608
- 8 Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, et al. Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med*, 1999, 107: 489–506
- 9 Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*, 2005, 1: 112–119
- 10 Zhang D W, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 2009, 325: 332–336
- 11 Klionsky D J, Emr S D. Cell biology-Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*, 2000, 290: 1717–1721
- 12 Levine B, Klionsky D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Develop Cell*, 2004, 6: 463–477
- 13 Tsujimoto Y, Shimizu S. Another way to die: Autophagic programmed cell death. *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1528–1534
- 14 Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, et al. *In vivo* analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 1101
- 15 Sperandio S, de Belle I, Bredezen D E. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 14376–14381
- 16 Jamison J M, Gilloteaux J, Taper H S, et al. Autophagy: A novel cell death. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63: 1773–1783
- 17 Castedo M, Perfettini J L, Roumier T, et al. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene*, 2004, 23: 2825–2837
- 18 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
- 19 Leist M, Single B, Castoldi A F, et al. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: A switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exper Med*, 1997, 185: 1481–1486

Cell terminal fate—Cell death

LI Rong^{1,2}, WANG XinWen³, YANG XiaoHui^{1,4} & GAO Shan^{1,2}

¹ Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China;

² Key Laboratory of Bio-Medical Diagnostics, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China;

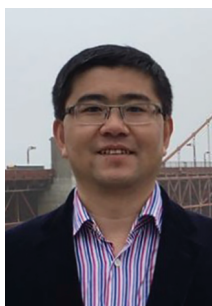
³ Department of Oral Medicine, The Fourth Military Medical University, School of Stomatology, Xi'an 710032, China;

⁴ School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China

Cell is the basic unit of life, which is orchestrated by cell proliferation, differentiation and death, so cell death is an important regulator for life. Cell death is caused by many ways, but here we only focus on cell death that is mediated by the intracellular death program (i.e. programmed cell death, (PCD)). PCD is an important terminal path for the cells, and is also involved in a variety of physiological processes that include morphogenesis, tissue homeostasis, and elimination of harmful cells. The deregulation of PCD leads to abnormal development and various diseases, such as cancers, neurodegenerative and autoimmune diseases. PCD forms have been being an intriguing topic. Here, we summarize the definition and criteria of cell death, the forms of PCDs and the related molecules. The classification of PCDs is somewhat arbitrary based on different criteria. We recommend discriminating forms of cell death based on the morphological events that are more commonly used, but this in itself suggests the distinct intracellular signaling pathways and different molecular mechanisms. Up to date, total of 13 PCD forms have been described. We did not describe all the different forms of cell death in detail here, and just highlighted six cell death forms including apoptosis, necrosis, autophagic cell death, paraptosis, autophagy and mitotic catastrophe. The first three forms are the major canonical forms of cell death, the molecular mechanisms of which have been extensively studied. The latter three have distinct morphological appearance with different molecular signaling mechanisms. Finally we pointed that ferroptosis is only one form of cell death identified in cancer cells and an iron-dependent cell death, suggesting it could be a therapeutic target to kill cancer cells. As we know different signaling pathways that mediate different PCDs actually intersect in some points, thus it is impossible to really describe them as a complete individual. The diverse forms of cell death coordinate to perform the important physiological function and constitute a balanced interplay in the physiology as a wonderful symphony. These cell death signaling pathways may share some common death initiator or effector molecules, which have been determined as key mediators in these processes, either by constituting common downstream or alternatively by functioning as a switch allowing cells to decide which route to be taken, depending on the specific situation. Using the different approaches such as genetic or pharmacological means to stop these forms of regulated cell death have shown the remarkable efficacy in various disease either in animal or cell model. As a consequence, inhibitors targeting different molecules of these regulated signaling pathways open up novel therapeutic opportunities to mitigate diseases. We are hoping that these detailed studies of cell death forms prompt to unravel mechanisms involved in cell death and translate them into human health. The aim will now be to make greater contribution to precision medicine in fighting against a variety of diseases.

programmed cell death, apoptosis, necrosis, autophagic cell death, tumor, precision medicine

doi: 10.1360/N972016-00148



高山

牛津大学医学肿瘤学博士，中国科学院苏州生物医学工程技术研究所研究员，博士生导师。中国科学院“百人计划”获得者和江苏省“六大人才高峰”入选者。现任中国科学院生物医学检验技术重点实验室副主任和生物标志物研究中心主任。长期从事肿瘤的分子机制和生物标志物的研究，以及新型生物技术研发，注重基础医学与转化医学相结合，逐渐在这些领域形成了具有特色和影响力的系统性研究体系。