

科学通报

*Science* 125个  
前沿问题

解读

《科学通报》编辑委员会

高福 主编

(下册)



科学出版社

Science Press

# Science 125个前沿问题解读 (下册)

主 编 高 福

副主编 王会军 刘忠范 许甫荣

何雅玲 韩布兴

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

2005年,在 *Science* 杂志创刊125周年之际,由各领域专家组成的杂志编委会挑选了125个挑战全球科学界的前沿问题作为纪念。这些问题公布10年后,又有了哪些进展?

2015年《科学通报》开始陆续邀请相关领域的百余位专家、学者对这125个前沿问题进行解读。从2016年第1期开始陆续刊出,至2018年全部解读完毕,共刊出130多篇文章。为了将精彩的解读内容集中在一起并进行更好地传播,本书将所有发表在《科学通报》的解读文章集结,分上、下册出版。

本书适合本科及以上学生、科学研究人员以及科技爱好者阅读。

书中如下内容已获美国科学促进会(AAAS)授权许可使用。

1. The questions only in English and Chinese from the special issue of *Science* 125 Questions: What don't we know? (01 July, 2005)
2. Introduction to the section "What Don't We Know?" by Donald Kennedy & Colin Norman, *Science*, 01 Jul 2005: Vol. 309, Issue 5731, pp. 75, DOI: 10.1126/science.309.5731.75

### 图书在版编目(CIP)数据

*Science* 125个前沿问题解读(全二册) / 高福主编. -- 北京: 科学出版社, 2019.5  
ISBN 978-7-03-058528-8

I. ①S... II. ①高... III. ①科学知识—研究 IV. ①G302

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第186922号

责任编辑: 王元火 张冬梅 张莉 等 / 责任校对: 胡小洁  
责任印制: 肖兴 / 封面设计: 胡煜

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京联兴盛业印刷股份有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2019年5月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2019年8月第二次印刷 印张: 60 3/4

字数: 1440 000

定价: 368.00元(上、下册)

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 目录

## 下 册

- Q61 *How many forms of cell death are there?*  
细胞命运之终点——细胞死亡 ..... 李容, 王新文, 杨晓辉, 高山 437
- Q62 *What keeps intracellular traffic running smoothly?*  
细胞内膜系统的跨膜分子运输 ..... 曹禹, 夏莹 442
- Q63 *What enables cellular components to copy themselves independent of DNA?*  
细胞器不依赖于 DNA 的复制——中心体自主复制解读 ..... 梁前进 446
- Q64 *What roles do different forms of RNA play in genome function?*  
非编码 RNA 研究概述 ..... 陈亮, 单革 460
- Q65 *What role do telomeres and centromeres play in genome function?*  
端粒与着丝粒——染色体上的高度重复序列区域 ..... 樊起傅, 付钰 468
- Q66 *Why are some genomes really big and others quite compact?*  
浅析基因组大小的进化机制 ..... 石米娟, 程莹寅, 张婉婷, 夏晓勤 478
- Q67 *What is all that “junk” doing in our genomes?*  
“垃圾”DNA 的奥秘 ..... 张常, 王新文, 王亮, 高山 486
- Q68 *How much will new technologies lower the cost of sequencing?*  
新技术能使 DNA 测序的成本降低多少? ..... 石铁流 492
- Q69 *How do organs and whole organisms know when to stop growing?*  
动物体尺寸的控制机理 ..... 马启旺, 张婷, 左为 496
- Q70 *How can genome changes other than mutations be inherited?*  
表观遗传信息的跨代传递 ..... 徐鹏, 于文强 501  
精子中表观遗传机制及环境对父源表观遗传影响概述 ..... 李文静, 王司清, 蓝斐 508  
表观遗传学修饰的遗传模式及其研究进展 ..... 沈双, 路则明, 金景姬, 蔡勇 517
- Q71 *How is asymmetry determined in the embryo?*  
哺乳动物早期胚胎第一次细胞谱系形成 ..... 聂晓庆, 卢绪坤, 李磊 526
- Q72 *How do limbs, fins, and faces develop and evolve?*  
脊椎动物附肢发育及进化机制的研究进展 ..... 祁飞燕, 施鹏 534  
高通量测序解析哺乳动物飞行进化的分子机制 ..... 王喆, 张树义 541  
人类的面孔如何从鱼形祖先演化而来? ..... 朱幼安, 朱敏 544  
鳍与四肢如何发育和演化? ..... 张晓娟, 朱要军, 丁苗, 桂建芳 554

Q73	<i>What triggers puberty?</i> 是什么引发了青春期? .....	苏彦捷, 姜玮丽, 魏祺, 尚思源	565
Q74	<i>Are stem cells at the heart of all cancers?</i> 癌干细胞是肿瘤生长和复发的根源.....	窦骏	575
	干细胞处于所有癌症的中心吗?.....	朱晓梅, 敖平	582
Q75	<i>Is cancer susceptible to immune control?</i> 利用免疫系统控制癌症 .....	罗灿, 韩为东	587
Q76	<i>Can cancers be controlled rather than cured?</i> 抗癌持久战: 彻底治愈还是带癌生存.....	韩雅婷, 王玺	593
Q77	<i>Is inflammation a major factor in all chronic diseases?</i> NLRP3 炎症小体: 2 型糖尿病治疗的新靶点?.....	姜华, 周荣斌	598
Q78	<i>How do prion diseases work?</i> 朊病毒疾病将如何发展? .....	张会侠, 师润, 李朝阳	604
Q79	<i>How much do vertebrates depend on the innate immune system to fight infection?</i> 病原体感染的天然免疫防御效应 .....	刘光伟	613
Q80	<i>Does immunologic memory require chronic exposure to antigens?</i> 记忆性 T 细胞形成与维持是否依赖于抗原刺激的相关研究进展.....	任甲子, 李斌	622
Q81	<i>Why doesn't a pregnant woman reject her fetus?</i> 母-胎免疫耐受研究进展 .....	王松存, 杜美蓉, 李大金	627
Q82	<i>What synchronizes an organism's circadian clocks?</i> 哺乳动物生物钟同步化的研究进展.....	秦曦明, 郭金虎	632
	人体与哺乳动物的生物钟同步机制及疾病.....	黄海鹏, 傅肃能	640
Q83	<i>How do migrating birds find their way?</i> 迁徙鸟类如何发现其迁移路线?.....	熊鹰, 蔡天龙, 雷富民	649
Q84	<i>Why do we sleep?</i> 人为什么要睡眠? .....	韩芳	659
Q85	<i>Why do we dream?</i> 梦的奇幻与真实 .....	郭菲, 陈祉妍	665
Q86	<i>Why are there critical periods for language learning?</i> 为什么存在语言学习的关键期?.....	李甦, 杨玉芳	674
Q87	<i>Do pheromones influence human behavior?</i> 信息素影响人类行为吗? .....	叶玉婷, 陈科璞, 周雯	680
Q88	<i>How do general anesthetics work?</i> 氯胺酮的临床作用与机制研究进展.....	曹帅, 王韵	685
Q89	<i>What causes schizophrenia?</i> 精神分裂症内表型 .....	黄佳, 陈楚侨	691
Q90	<i>What causes autism?</i> 孤独谱系障碍病因研究的现况 .....	郑毅	699
Q91	<i>To what extent can we stave off Alzheimer's?</i> 早期综合干预有助延缓阿尔茨海默症的发生.....	赫荣乔	704

Q92	<i>What is the biological basis of addiction?</i> 脑内 LTCCs 在药物成瘾形成过程中的调控机制 .....	金书博, 沈芳, 段颖, 李鸣, 隋南	711
Q93	<i>Is morality hardwired into the brain?</i> 大脑是如何建立道德观念的: 道德的认知神经机制研究进展与展望 .....	王云强, 郭本禹	718
Q94	<i>What are the limits of learning by machines?</i> 突破通过机器进行学习的极限 .....	史忠植	727
Q95	<i>How much of personality is genetic?</i> 人格有多少是遗传的: 已有的证据与未来的取向 .....	周明洁, 陈杰, 王力, 张建新	737
Q96	<i>What is the biological root of sexual orientation?</i> 什么是性倾向的生物学根源? .....	沈政	742
Q97	<i>Will there ever be a tree of life that systematists can agree on?</i> 系统生物学家最终能得到完全一致的生命之树吗? .....	鲁丽敏, 陈之端, 路安民	757
Q98	<i>How many species are there on Earth?</i> 地球上有多少物种? .....	蒋志刚	762
Q99	<i>What is a species?</i> 什么是物种: 进化连续性与分类间断性冲突的产物 .....	卢宝荣, 王哲	768
Q100	<i>Why does lateral transfer occur in so many species and how?</i> 水平基因转移及其发生机制 .....	黄锦岭	775
Q101	<i>Who was LUCA (the last universal common ancestor)?</i> 共同祖先的遗传物质、细胞特性与代谢特征的探讨 .....	谢娟娟, 王风平	779
Q102	<i>How did flowers evolve?</i> 花是如何起源的? .....	山红艳, 孔宏智	787
Q103	<i>How do plants make cell walls?</i> 植物细胞壁研究与生物质改造利用 .....	黄成, 李来庚	798
Q104	<i>How is plant growth controlled?</i> 植物的发育: 从细胞到个体 .....	罗林杰, 曾健, 田朝霞, 赵忠	805
Q105	<i>Why aren't all plants immune to all diseases?</i> 植物与病原物的相互作用及协同进化 .....	张丹丹, 邱金龙	813
Q106	<i>What is the basis of variation in stress tolerance in plants?</i> 高等植物如何适应环境变化 .....	陈凡	819
Q107	<i>What caused mass extinctions?</i> 什么引起五次生物大灭绝? .....	沈树忠, 张华	825
Q108	<i>Can we prevent extinction?</i> 能否避免物种灭绝? .....	蒋志刚	841
Q109	<i>Why were some dinosaurs so large?</i> 恐龙巨型化研究进展 .....	徐星, 赵琪	846
Q110	<i>How will ecosystems respond to global warming?</i> 生态系统对全球变暖的响应 .....	方精云, 朱江玲, 石岳	851
	粮食作物产量对气候变暖的响应 .....	黄耀	855

- Q111 *How many kinds of humans coexisted in the recent past, and how did they relate?*  
过去十万年里的四种人及其间的关系..... 吴新智, 崔娅铭 861
- Q112 *What gave rise to modern human behavior?*  
“现代人类行为是如何形成的?”: 心理学的视角..... 白学军, 李卉 867
- Q113 *What are the roots of human culture?*  
文化从何而来?..... 喻丰, 彭凯平 870
- Q114 *What are the evolutionary roots of language and music?*  
语言与音乐进化的起源..... 蒋存梅, 张清芳 875
- Q115 *What are human races, and how did they develop?*  
人种及其演变..... 吴新智, 崔娅铭 884
- Q116 *Why do some countries grow and others stagnate?*  
为什么有些国家向前发展, 而有些国家发展停滞..... 余振 893
- Q117 *What impact do large government deficits have on a country's interest rates and economic growth rate?*  
政府高额赤字对国家利益和经济增长速度有什么影响?..... 龚锋, 余锦亮 900
- Q118 *Are political and economic freedom closely tied?*  
政治与经济自由密切相关吗?..... 靳继东, 张馨月 911
- Q119 *Why has poverty increased and life expectancy declined in sub-Saharan Africa?*  
为什么改变撒哈拉以南非洲贫困状态的努力几乎全部失败?..... 周瑾艳 917
- Q120 *Is there a simple test for determining whether an elliptic curve has an infinite number of rational solutions?*  
椭圆曲线的有理数解..... 陈亦飞 922
- Q121 *Can a Hodge cycle be written as a sum of algebraic cycles?*  
Hodge 猜想..... 付保华 929
- Q122 *Will mathematicians unleash the power of the Navier-Stokes equations?*  
数学家将会最终给出 Navier-Stokes 方程的解吗?..... 张平 933
- Q123 *Does Poincaré's test identify spheres in four-dimensional space?*  
四维光滑 Poincaré 猜测..... 邓少雄, 朱熹平 939
- Q124 *Do mathematically interesting zero-value solutions of the Riemann zeta function all have the form  $a + bi$ ?*  
黎曼  $\zeta$ -函数的零点都有  $\frac{1}{2} + it$  的形式吗?..... 葛力明, 薛博卿 942
- Q125 *Does the standard model of particle physics rest on solid mathematical foundations?*  
粒子物理标准模型是否建立在坚固的数学基础上?..... 陈斌 949

## 细胞命运之终点——细胞死亡

李容<sup>1,2</sup>, 王新文<sup>3</sup>, 杨晓辉<sup>1,4</sup>, 高山<sup>1,2</sup>

1. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
2. 中国科学院生物医学检验技术重点实验室
3. 第四军医大学口腔医学院黏膜科
4. 上海大学生命科学学院

### ■ 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.

“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.

鉴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<sup>[1]</sup>。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<sup>[1,2]</sup>。

## 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、病理性死亡及生理性死亡;(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<sup>[1,2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>,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这里做详细讨论。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<sup>[4]</sup>。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”<sup>[5]</sup>。但是研究发现,这些皱缩型坏死的细胞内容酶体完整,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<sup>[6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。

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、中风及心肌梗死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<sup>[8]</sup>。

### 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,将细胞内容物释放出来,

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<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。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疾病。

### 2.3 自噬性细胞死亡(auto-phagic 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<sup>[11]</sup>,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<sup>[12]</sup>。但矛盾的是,保护也不是绝对的,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(auto-phagy-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<sup>[13]</sup>。

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<sup>[13]</sup>。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<sup>[14]</sup>,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<sup>[15]</sup>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<sup>[16]</sup>.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<sup>[17]</sup>.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)<sup>[1,2]</sup>.近期研究还发现一种新的细胞死亡形式——铁死亡(ferroptosis)<sup>[18]</sup>.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<sup>[19]</sup>.

## 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 Degtarev 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

## 细胞内膜系统的跨膜分子运输

曹禹, 夏莹

中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 国家蛋白质科学中心, 分子生物学国家重点实验室

### ■ 摘要

细胞是执行生命功能的基本单位, 各种生物分子在脂膜包被的区域内有序协调地行使功能, 从而构成了生物活动的基础。脂分子层不仅具有隔绝内外形成微环境的屏障作用, 而且还通过受控的跨膜物质运输与信号转导而发挥交通枢纽的功能, 实现了膜内外物质与信息交换的精细调节。除此之外, 脂分子层由于其形成的疏水环境还为大量的脂溶性生物小分子的合成与代谢提供了加工场所。细胞内膜系统的物质运输是一个高度受控的复杂物流网络, 所运输的底物涵盖了无机小分子、有机小分子和生物大分子等众多物质, 其运输效率和调节机制与细胞发挥正常功能以及疾病发生发展具有重要关系。由于分子定位、原位成像和蛋白质样品获取方面的困难, 目前对于细胞内膜运输系统的研究与了解只是冰山一角。本文就细胞内各膜系统间发生运输和交换的信号分子、营养物质及生物大分子的研究进展做了综述, 并且期待在细胞内膜系统研究上新技术新方法的发现。

细胞是执行生命功能的基本单位, 除特殊形式(如病毒)外, 地球上所有的生命体都是由细胞构成的。细胞在本质上是由磷脂膜包被的一团大分子溶液, 各种生物分子功能在其中的有序协调行使共同构成了宏观生命现象的基础。磷脂膜是基本上连续的二维面结构, 其不仅将细胞内物质与细胞外环境相隔离, 而且还在细胞内通过折叠-弯曲-融合形成多种亚细胞结构, 例如细胞核和其他多种细胞器, 这些不同位置的磷脂膜在一起构成了细胞的膜系统。由于细胞的膜系统是一个疏水性较强的结构, 因此对于水溶性小分子和生物大分子起到了非常良好的屏障作用, 膜两侧自发进行的该类物质交换几乎可以忽略不计。在这种情况下, 由跨膜蛋白质所实施的分子输送对于合理地将各种维持生命活动必需的物质分配至各自的目的地起到了至关重要的作用。长期以来负责细胞内外物质与信息交换的跨细胞膜分子过程受到了较多关注, 大量的跨细胞膜过程的结构基础和功能调控得到了良好的阐明, 例如GPCR介导的信号转导过程、钾离子通道的导电原理、葡萄糖转运体的转运机制等。与之成对比的是, 由于在分子定位、原位成像和蛋白质样品获取方面的困难, 细胞内的各种跨膜过程研究目前进展较为缓慢, 对于细胞器内外和细胞器之间物质与信息交换的具体分子机理的了解刚刚起步。

## 1 细胞内跨膜转运

在细胞内的各膜系统间进行频繁运输的物质主要为信号分子(如钙离子)、营养物质(如葡萄糖分子)以及生物大分子(如蛋白质)。这些分子的有序输送是细胞正常代谢并发挥其特有功能的重要前提,其功能紊乱与异常是多种重要疾病的成因。

### 1.1 离子转运

作为具备多种生理作用的荷电小分子,钙离子在细胞各区室内浓度的维持和变化的精细调控决定了细胞多种正常功能的发挥,如细胞分化与凋亡、卵子受精、肌细胞兴奋等。为了确保钙离子在细胞内的有序流动,细胞内膜系统上存在着大量的钙离子运输系统用于对其浓度进行调控。作为细胞内最重要的钙库,内质网通过吸收和释放钙离子调节着多种细胞功能,如肌肉收缩、神经兴奋、细胞分泌等。内质网的内向钙离子摄取通过钙离子释放激活型钙通道( $\text{Ca}^{2+}$ -release-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channel, CRAC)来实施,这一过程通过内质网上的钙感知蛋白STIM根据内质网内的钙浓度来激活CRAC蛋白的通道开放,从而实现在钙储量下降情况下的钙离子重吸收<sup>[1]</sup>。内质网的外向钙离子释放主要通过两种机制实现:信号分子激活的释放途径,本途径主要通过内质网膜上的 $\text{IP}_3$ 受体钙通道受到信号分子 $\text{IP}_3$ 的激活而启动钙释放<sup>[2]</sup>,或通过Ryanodine受体钙通道而受到多种其他信号分子的激活而启动<sup>[3]</sup>;钙库超量激活的释放途径,本途径主要是在内质网内钙浓度过高的情况下启动向细胞质的钙释放以保护内质网内的正常生理活动,这一过程的分子机制长期并不明朗,其关键性的跨膜转运分子刚刚才被鉴定为TMCO1 (transmembrane and coiled-coil domain-containing protein 1),这一蛋白可能是通过在钙浓度升高的情况下发生四聚化形成钙通道的方式来启动钙“过载”情况下的释放过程<sup>[4]</sup>。除内质网外,另一重要的钙离子内膜系统是线粒体。线粒体是细胞内重要的钙库。当细胞质中钙离子浓度升高时,可通过线粒体上单向转运体(mitochondria uniporter, MCU)复合物通过核心的MCU1五聚体通道将其运输至线粒体内,防止胞内钙离子浓度过高对细胞造成损伤<sup>[5]</sup>,而线粒体内的磷酸根可以结合钙离子防止其在线粒体内的高浓度造成生化反应的异常;线粒体向细胞质的钙释放则是通过钠钙交换转运蛋白( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchange protein, NCX)和不依赖钠离子的钙转运蛋白共同完成<sup>[6]</sup>。

### 1.2 生物小分子转运

细胞内部各细胞器之间还存在着十分频繁的有机小分子运输活动,如能源物质,包括多种糖类、辅酶、磷酸核苷等,以及代谢中间物和产物,包括丙酮酸、柠檬酸、乳酸、血红素等。其中糖类分子的跨高尔基体膜运输在进化上对于哺乳动物而言至关重要,这是因为哺乳动物的高尔基体是乳糖合成的主要场所,而作为乳糖合成的前体分子,葡萄糖不仅需要进行跨质膜运输进入细胞,而且必须高效地进一步转运进入高尔基体才能实现快速有效地合成乳糖,并进一步经过加工形成繁衍后代所必需的乳汁。高尔基体的其他重要的生物功能,如O连接糖基化加工过程,也需要葡萄糖分子的参与。葡萄糖分子在被摄入细胞后可以以两种形式进入高尔基体。(i)主要以葡萄糖分子的形式被糖转运体运输,催化这一过程的主要为1型葡萄糖转运体(GLUT1, glucose transporter type 1)<sup>[7]</sup>,但是由于新近发现的SWEET家族葡萄糖转运体更多地定

位于高尔基体膜<sup>[8]</sup>, 因此该转运过程很可能是由这两种蛋白共同负责; (ii) 部分地经加工后以UDP-半乳糖形式被核苷化糖类转运体SLC35A2与SLC35B2所运输<sup>[9]</sup>. 这两种运输途径受到葡萄糖水平、激素水平以及多种细胞因子介导的信号通路的调控, 如促乳激素可改变GLUT1在细胞内的蛋白质合成后运输, 从而提高其在高尔基体上的表达水平; 而病原入侵等原因引发的炎症反应所产生的多种细胞因子则可以大幅下调上述转运蛋白的表达水平和细胞内定位, 从而减少乳糖的生成<sup>[10]</sup>. 在与营养物质摄入相对的另一方面, 细胞内膜系统中各种代谢活动所产生的中间物、产物和副产物也存在着再运输至新位置或者迅速清除的需求. 例如, 作为糖酵解的产物, 处于细胞质中的丙酮酸面临着滞留原地以进行无氧化作用或者进入线粒体以进行有氧化作用的分支命运, 而后者需要高效迅速地穿越线粒体膜以加入TCA循环, 这一过程主要由线粒体丙酮酸转运体(mitochondrial pyruvate carrier, MPC)催化进行<sup>[11]</sup>, MPC的功能受损毫无意外地可能导致乳酸中毒和过丙酮酸症; 而线粒体内代谢活动所产生的各种产物, 例如苹果酸、柠檬酸、氧化戊二酸等, 均需要穿过线粒体膜进入细胞质来启动多种合成代谢途径, 这一跨膜过程主要由线粒体转运蛋白SLC25A家族的多个成员来完成<sup>[12]</sup>.

### 1.3 生物大分子转运

除各种生物活性小分子外, 细胞内的膜系统还承担着另一项至关重要的运输功能, 即蛋白质分子的转运与分选过程. 蛋白质的肽链合成主要是在内质网中进行的, 新生肽链经过折叠、加工、组装后, 一般会根据其生物功能而被定向输送至不同的位置, 例如细胞膜中、细胞外、细胞核内, 这一过程的有序完成依赖于内质网、高尔基体、囊泡、细胞核上的多组蛋白质机器的精密合作. 与此同时, 在内质网内折叠过程中发生错误的“问题”多肽链同样需要经过甄别、重折叠、泛素化等过程并转运出内质网进行降解, 这一过程对于维持细胞的正常生理活动十分重要, 一旦受阻而出现大量错折叠肽链滞留的状况将导致细胞健康受损, 直至发生死亡或凋亡. 在内质网中存在着两组功能系统负责这一过程, 分别为内质网质量监控系统(ER quality control, ERQC)和内质网相关降解系统(ER associated degradation, ERAD)<sup>[13]</sup>. 对这两个系统行使功能的分子机制目前人们仅窥一角, 尚未形成较为系统的了解. 目前只鉴定出大量蛋白质参与其中, 例如分子伴侣、二硫键酶、糖基化酶、多肽转运体蛋白、泛素化酶和大量的辅助性蛋白质. 当蛋白质由于突变、折叠失误等原因导致其处于非天然构象的时候, 这一“问题”肽链将受到较为特殊的糖基化标记(如, N连接糖基末端的葡萄糖加入<sup>[13]</sup>)并通过位于内质网膜上的肽链转运体(例如Derlin转运蛋白<sup>[14]</sup>)排入细胞质, 在这一转运过程中, 多数底物肽链还将受到泛素化修饰, 最终被运输至细胞质的泛素化肽链将被蛋白酶体复合物捕获并完成降解过程<sup>[15]</sup>. 这一蛋白质的细胞内运输-分选-回收处理过程对于细胞健康状态十分重要, 其中发生的错误与多种疾病相关. 一个著名的例子是囊性纤维化, 这种疾病患者大多数在编码囊性纤维化转导调节因子蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因上存在着重要的氨基酸突变, 例如最著名的第508位氨基酸缺失突变, 这一突变并不导致该蛋白活性的完全丧失, 但是其所引发的构象变化却使得ERQC系统认为该突变蛋白质为变性蛋白, 继而启动ERAD过程将其大部分导入降解过程, 导致CFTR无法到达细胞膜行使正常功能并引起疾病<sup>[16]</sup>. 著名的天价药物ORKAMBI™就是针对这一过程, 通过其有效成分lumacaftor来稳定化CFTR

$\Delta 508$ 突变的构象来取得对囊性纤维化的治疗效果<sup>[17]</sup>。

## 2 问题与展望

细胞内膜系统的物质运输是处于一个高度受控的复杂物流网络之中的重要生理过程,这一过程的流畅运转是细胞各项功能正常行使的前提。然而,由于当前存在的技术障碍,人们对细胞内膜系统物质运输认识相对匮乏,主要的障碍存在于:(i)膜蛋白结构解析与功能分析的困难。近十年来,虽然膜蛋白的结构生物学领域取得了较大突破,一系列重要的膜蛋白获得了高分辨的三维结构和较为可信的功能描述,但是这些成就基本上局限于细胞膜上的跨膜蛋白质研究,对于辅助细胞内膜系统转运的蛋白质的研究由于表达、纯化和结构分析的困难而进展缓慢;(ii)针对细胞内膜系统中各种化学物质的活体定量手段目前仍有欠缺,在无法准确获知各细胞器内的转运底物(例如,葡萄糖、柠檬酸等)的浓度并对其进行实时跟踪的情况下,很难系统地完成细胞内膜运输系统的功能图谱,目前所能做的只能是针对某一两种转运体蛋白进行功能分析。相信在这两个领域中出现的新技术新方法将会有助于人们对于细胞内运输的认识与了解,并在此基础上提出这一过程紊乱所引发疾病的治疗方案。

### 参考文献

- 1 Gudlur A, Zhou Y, Hogan P G. STIM-ORAI interactions that control the CRAC channel. *Curr Top Membr*, 2013, 71: 33–58
- 2 Mikoshiba K. IP<sub>3</sub> receptor/Ca<sup>2+</sup> channel: From discovery to new signaling concepts. *J Neurochem*, 2007, 102: 1426–1446
- 3 Lanner J T. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 740: 217–234
- 4 Wang Q C, Zheng Q, Tan H, et al. TMCO1 is an ER Ca<sup>2+</sup> load-activated Ca<sup>2+</sup> channel. *Cell*, 2016, 165: 1454–1466
- 5 Oxenoid K, Dong Y, Cao C, et al. Architecture of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*, 2016, 533: 269–273
- 6 Xu H, Martinoia E, Szabo I. Organellar channels and transporters. *Cell Calcium*, 2015, 58: 1–10
- 7 Zhao F Q. Biology of glucose transport in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2014, 19: 3–17
- 8 Chen L Q, Hou B H, Lalonde S, et al. Sugar transporters for intercellular exchange and nutrition of pathogens. *Nature*, 2010, 468: 527–532
- 9 Mohammad M A, Hadsell D L, Haymond M W. Gene regulation of UDP-galactose synthesis and transport: Potential rate-limiting processes in initiation of milk production in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303: E365–E376
- 10 Kobayashi K, Kuki C, Oyama S, et al. Pro-inflammatory cytokine TNF-alpha is a key inhibitory factor for lactose synthesis pathway in lactating mammary epithelial cells. *Exp Cell Res*, 2016, 340: 295–304
- 11 Bricker D K, Taylor E B, Schell J C, et al. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, Drosophila, and humans. *Science*, 2012, 337: 96–100
- 12 Gutierrez-Aguilar M, Baines C P. Physiological and pathological roles of mitochondrial SLC25 carriers. *Biochem J*, 2013, 454: 371–386
- 13 Vembar S S, Brodsky J L. One step at a time: endoplasmic reticulum-associated degradation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 944–957
- 14 Bernardi K M, Forster M L, Lencer W I, et al. Derlin-1 facilitates the retro-translocation of cholera toxin. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 877–884
- 15 Kravtsova-Ivantsiv Y, Ciechanover A. Non-canonical ubiquitin-based signals for proteasomal degradation. *J Cell Sci*, 2012, 125: 539–548
- 16 Wang B, Heath-Engel H, Zhang D, et al. BAP31 interacts with Sec61 translocons and promotes retrotranslocation of CFTRDeltaF508 via the derlin-1 complex. *Cell*, 2008, 133: 1080–1092
- 17 Brodsky J L, Frizzell R A. A combination therapy for cystic fibrosis. *Cell*, 2015, 163: 17

## 细胞器不依赖于 DNA 的复制 ——中心体自主复制解读

梁前进

北京师范大学生命科学院, 细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室, 抗性基因资源与分子发育生物学北京市重点实验室

### ■ 摘要

有关细胞成分在严格的条件下复制自身的机制, 还有很多谜团. 协助成对染色体分离的中心体(以及其他细胞器)可在合适的时间自主复制, 并且不需要DNA作为向导. 这种独立性还有待一步步揭示. 本文通过中心体复制和中心体周期调控方面的大量研究成果, 特别是近年来的新进展, 从4个方面诠释了这种“独立性”: 在中心体的“独立”复制和DNA复制-遗传物质稳定控制的上游, 具有总揽性的统一基础, 因而虽“独立”却不“孤立”或无本; 多功能的激酶Plk1等核心调控因子及相关分子复合结构协调了中心体周期和染色体/DNA周期; 类似“感应开关”效应的结构形成和转变起止模式, 精密地控制了中心体复制及其周期; 中心体结构复制及其周期调控在有统一基础的框架内分化、适应, 是以多环节、多途径过程产生特异功能体的典型例子.

2016年《科学通报》开始对*Science* 2005年提出的125个科学前沿问题进行解读. 第63个问题是细胞生物学方面意义重大的课题: 是什么机制赋予细胞成分在不依赖于DNA的条件下复制自身的能力? 协助成对染色体分离的中心体(以及其他细胞器)可在自身合适的时间复制, 并且不靠DNA作为向导. 这种独立性仍难以解释. 本文的意图在于以中心体相关的最新研究进展为基础, 对此问题进行一些探究, 以期为谜底的揭示提供一些帮助.

动物和低等植物的细胞质中都有一种位于细胞核附近的无膜细胞器, 处于高尔基复合体(Golgi complex)区域中央, 因接近细胞中部而被称为中心体(centrosome). 中心体是细胞分裂时的内部活动中心, 起着组织协调微管动态和调控G1/S和G2/M期转换的作用. 研究表明, 中心体的组装和中心粒的结构形成是受2价阳离子调控的精细“工程”<sup>[1]</sup>. 电子显微镜观察到的每个中心体中有两个相互垂直排列的桶状的中心粒(centrioles), 由9组三联体微管组成, 直径0.16~0.23  $\mu\text{m}$ , 长度0.16~0.56  $\mu\text{m}$ ; 在中心粒周围, 是云雾状电子致密物(中心粒周围物质(pericentrioles material, PCM)). 中心体是细胞中的微管组织中心(microtubule organization center, MTOC). 中心体中微管的长度约为0.4  $\mu\text{m}$ , 组成单位是管蛋白(包括 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -和 $\epsilon$ -管蛋白).