细胞凋亡

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/aizhengshengwuxue/xibaodiaowang on 12/17/2025

正常的组织中存在一种细胞生成与损失的平衡，这种平衡通过细胞分裂和细胞死亡达到。老的细胞会逐渐受损并被淘汰，这是细胞重建的一种重要形式。例如皮肤细胞的脱落和消化道细胞的更替。像细胞分裂一样，细胞死亡也被严格地控制。细胞经常通过程序性细胞死亡或细胞凋亡而死去。1 细胞凋亡是细胞内的“自毁”按钮。

凋亡是一个非常有序的过程。在此期间基因组被分解，细胞分裂成更小的碎片，这些碎屑被附近清理细胞碎片的细胞（吞噬细胞 phagocytes）所吞噬。除了摆脱受损的，有潜在危险的细胞，细胞凋亡对胚胎发育和神经修剪也十分关键关键。术语“凋亡”来自希腊单词 apo（从）和ptosis（掉落），它被用于描述从树上落下的叶片。2

细胞凋亡两个不同的阶段，启动阶段和执行阶段。启动阶段涉及到许多不同的蛋白质，并且是一个相当复杂的过程。它由各种来自细胞外的或者细胞内的“压力”启动。比如，成长因子的缺失，低的氧含量（缺氧 hypoxia）和辐射都属于能引起细胞凋亡的外部信号。细胞内的信号包括DNA损伤，化疗药物引起的损害，端粒功能异常，和病毒感染。启动阶段触发执行阶段。执行阶段涉及到激活拥有特殊功能的酶（半胱天冬酶和其他酶），这些酶可以直接导致细胞死亡。3

- 细胞凋亡途径
- 癌症和细胞凋亡
- 细胞凋亡和癌症治疗
- 细胞凋亡总结

细胞凋亡途径

启动阶段

外部的或受到受体调节的通路

肿瘤坏死因子受体（TNF-tumor necrosis factor）是跨膜蛋白的超家族，其成员控制了外源性通路。所有TNF受体，也被称为死亡受体，都有相同的由80个氨基酸构成的“死亡结构域”。4 这个区域起着跨细胞膜传输死亡的信号的关键作用。细胞内的一系列蛋白质被激活。在这些通路的末端，半胱氨酸蛋白酶8（caspase-8）被激活，细胞凋亡的执行阶段被启动。2, 2

内部的或线粒体通路

Bcl-2家族蛋白控制内在通路。目前已知25个Bcl-2家族蛋白。不同的成员有不同的功能，有的刺激细胞凋亡（促凋亡 pro-apoptotic），有的阻止细胞凋亡（抗凋亡 anti-apoptotic）。5 在细胞内，促凋亡和抗凋亡的蛋白之间存在一种的微妙平衡。BH3-only蛋白能察觉启动细胞凋亡的内部信号，例如DNA损伤。他们移动到线粒体膜，并激活促凋亡蛋白Bax或Bak，或是抑制抗凋亡的蛋白。Bax和Bak在被激活后绑定在一起，并且使线粒体外膜通透（MOMP-mitochondrial outer membrane

permeabilization）。3 这使得线粒体膜出现很多小孔，并诱导释放关键的促凋亡因子细胞色素c（cytochrome c）进入细胞质。细胞色素c与另一个促凋亡因子APAF1结合形成“凋亡体”复合物，这种复合物又依次激活一系列半胱天冬酶（caspases），导致细胞破坏。细胞死亡被肿瘤抑制蛋白p53严格控制。2

穿孔素／颗粒酶

在一些情况下，细胞毒性T淋巴细胞（免疫细胞的一种）可以启动细胞凋亡。淋巴细胞分泌一种叫穿孔素和含有特殊酶的小颗粒。穿孔素能在靶细胞的质膜上打孔。其他的颗粒通过这些孔进入细胞。进入细胞后，他们释放自己的酶（粒酶A和B）来启动执行通路，和对细胞结构和功能进行大肆破坏。6

执行阶段

外在和内在的通路都能启动执行阶段。在此阶段，一组被称为半胱天冬酶（caspases）的蛋白切割酶直接导致细胞死亡。主要的执行半胱天冬蛋白酶包括了半胱天冬蛋白酶3，6和7 （Caspases-3,6,7)。2 致死剂量的胱天冬蛋白酶存在于每个细胞内，但它们只通过启动阶段才被激活。半胱天冬酶（Caspase-3）被认为是所有半胱氨酸酶中最重要。它可以引起DNA和染色质损伤，重新排列的骨架，并破坏细胞内的运输，细胞分裂，和信号转导。半胱天冬蛋白一旦被激活就不能被停止，所以细胞一定会死亡。在细胞凋亡的最后阶段产生的细胞碎片会快速被巨噬细胞或附近的上皮细胞识别，吞噬，和消化。2

癌症和细胞凋亡

细胞凋亡是细胞周期自带的的检查和制衡之一。通常，一旦细胞内出了问题，它就会被迅速地被通过细胞凋亡销毁。3 这一保障有助于防止癌症的产生。例如，当皮肤细胞被紫外辐射（即太阳，晒黑床）破坏，细胞凋亡通常会被触发。这有助于消除任何严重受损的细胞。如果细胞凋亡不发生，这些损坏的细胞可以存活并发展成癌细胞。凋亡也在癌症进展中的起作用。能身体的一处移动到另一处（转移）的癌细胞必须在血液或淋巴系统中生存下来并入侵新的组织。通常，细胞凋亡会阻止这些事情的发生。通常，在细胞不再于别的细胞或细胞外基质接触时“自我毁灭”。 7

癌细胞能够逃避细胞凋亡并在异常的情况下仍不断地分裂。p53肿瘤抑制基因的丢失是一个常见的原因; p53蛋白的失活使得细胞无法感知能够刺激细胞凋亡的DNA损伤。7 抗凋亡的Bcl-2家族成员和的IAP（使半胱天冬酶失效的细胞凋亡蛋白的抑制剂-Inhibitor of Apoptosis Proteins that disable caspases）被上调，并抵消BH3-only蛋白质的抗细胞凋亡的作用。1 Bcl-2能够与Bax和Bak结合，从而防止小孔形成。它也可以抑制BH3蛋白，防止对DNA损伤的反应。细胞受损情况下仍继续避免细胞死亡，加上持续的细胞分裂会导致肿瘤的生长。7

细胞凋亡和癌症治疗

化疗药物和辐射通过造成DNA损伤或细胞压力而触发死亡信号，从而强迫癌细胞凋亡。此外，许多诱导细胞凋亡的药物目前正在被研究，有些被用于临床试验中。2 在癌细胞中，促死亡的BH3蛋白累积，但不足以与过量的Bcl-2抗凋亡蛋白对抗。模仿BH3蛋白质药物可以增强促死亡信号，推动内在通路，并导致细胞凋亡。一些目前正在被测试的药物直接针对抗凋亡的Bcl-2家族的蛋白和IAP，另一些针对恢复已失效的促凋亡因子，如半胱天冬酶或p53功能。2

显然，癌细胞有许多方法来避免凋亡。虽然药物可以针对并恢复细胞凋亡途径，癌细胞可以获取新的基因突变并且变得耐药。例如，如果药物抑制Bcl-2家族的蛋白质，它会引发癌细胞的凋亡。但是，如果癌细胞获得了增强半胱天冬酶抑制剂的突变，该药物将不再有效。2

细胞凋亡总结

背景知识

- 细胞凋亡是一种有程序的细胞死亡
- 这是一个非常有序的过程，细胞的基因组被分解，细胞被分裂成小碎片，而这些小碎片被周围的吞噬细胞清理。
- 细胞凋亡的启动阶段可以由外部信号或内部信号（例如低氧含量，或DNA损伤）启动。
- 细胞凋亡的执行阶段由可以引起DNA和染色质损伤，重新排列的骨架，并破坏细胞内的运输，细胞分裂，和信号转导的半胱天

冬酶实行。

途径

- 外部通路受细胞膜上的受体调节，受体接收死亡信号并激活半胱天冬酶。
- 内部通路或线粒体通路由Bcl-2家族成员控制，Bcl-2家族既能促进细胞凋亡也能一直细胞凋亡。线粒体细胞膜形成小孔并促凋亡因子被释放。
- 在一些情况下，细胞毒性T淋巴细胞（免疫细胞的一种）可以通过分泌穿孔素和在细胞膜上穿孔来启动细胞凋亡。

癌症和细胞凋亡

- 癌细胞即使受损也能逃脱细胞凋亡。这通常是由于p53蛋白功能失常，或抗凋亡的Bcl-2家族过度表达（上调）。

治疗

- 化疗药物和辐射通过造成DNA损伤或细胞压力而触发死亡信号，从而强迫癌细胞凋亡。

1 [ab] Vo TT, Letai A. BH3-only proteins and their effects on cancer. Adv Exp Med Biol. 2010;687:49-63. [PUBMED]
2 [abcdefghi] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res. 2011 Sep 26;30:87 [PUBMED]
3 [abc] Bender T, Martinou JC. Where killers meet--permeabilization of the outer mitochondrial membrane during apoptosis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Jan 1;5(1):a011106 [PUBMED]
4 Bradley JR, Pober JS. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs). Oncogene. 2001 Oct 1;20(44):6482-91. [PUBMED]
5 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature. 2000 Oct 12;407(6805):770-6. [PUBMED]
6 Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. Nat Rev Immunol. 2002 Oct;2(10):735-47. [PUBMED]
7 [abc] Hanahan D, Weinberg RA. "The hallmarks of cancer." Cell (2000) 100: 57-70 [PUBMED]