

细胞程序式死亡途径的新进展

陶慧敏 王文文 关燕清*

(华南师范大学生命科学学院, 广州 510631)

摘要 关于细胞程序式死亡(programmed cell death, PCD)的分类目前有多种不同的观点, 如有凋亡、副凋亡、胀亡和自噬等。但随着对 PCD 的深入研究, 发现过去的分类是不合理的, 出现了彼此重叠的机制。这是由于研究者认识的局限性造成的。因此, 很有必要对细胞程序式死亡途径进行重新认识。根据最新研究成果将 PCD 主要划分为 7 种, 它们分别为经典凋亡、自体吞噬、凋亡样程序性死亡、坏死样程序性死亡、类凋亡、丝裂灾变和衰老。

关键词 细胞凋亡; caspase 非依赖性; 细胞程序式死亡

细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD) 是受基因控制的主动性细胞死亡, 它不仅在生理情况下发生, 而且也能被肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 等细胞因子和化学药物诱导而产生。上个世纪末, 人们一直将 PCD 等同于细胞凋亡(由 caspase 介导的细胞死亡)。近年来, 大量研究结果表明, 细胞凋亡只是多种细胞程序性死亡机制中发现比较早的一种, 研究得也比较清楚。一些细胞器包括线粒体、内质网和溶酶体等的损坏都会引起钙离子升高、活性氧(ROS)的产生和一些效应蛋白的释放, 最后导致 caspase 非依赖的细胞程序性死亡的发生。PCD 的机制复杂多样。根据其特点可以将其分为 7 种不同的机制。它们分别为经典凋亡(apoptosis)、自体吞噬(autophagy)、凋亡样程序性死亡(apoptotic programmed death)、坏死样程序性死亡(necrotic programmed death)、类凋亡(paraptosis)、丝裂灾变(mitotic catastrophe)和衰老(senescence)。

1 经典细胞凋亡

细胞凋亡该名词在 20 世纪 70 年代被首次提出, 指的是在生理或某些病理条件下由基因控制的一种单个细胞温和死亡形式。在这里的细胞凋亡专指经典细胞凋亡, 也被称为 I 型细胞死亡(type I cell death), 又称为 caspase 依赖性凋亡途径。可将其分为三种: 线粒体途径, 死亡受体途径, 及近年发现的内质网途径。以上三种途径最后汇聚到同一通路, 即活化的 caspase-8、caspase-9、caspase-12 均切割激活 caspase-3, 最终致细胞凋亡^[1]。发生依赖于 caspase 的 PCD 其过程在形态学上表现为胞质浓缩、核染色

质凝集、DNA 大规模断片化、细胞膜内陷并发泡形成凋亡小体。

1.1 线粒体途径

线粒体是一层双层膜围成的囊状结构, 它具有介导细胞生和死的功能: 线粒体具有氧化磷酸化、传递电子、能量代谢、抗活性氧化、贮存 Ca^{2+} 等重要生理作用, 它为细胞的各种生命活动提供基础能量。研究发现, 线粒体内还包含一些与细胞凋亡有关系的物质, 有细胞色素 *c* (cytochrome *c*, Cyt *c*)、凋亡诱导因子(apoptotic inducing factor, AIF)、 Ca^{2+} 和 ROS 等。在凋亡信号的刺激下, 线粒体膜通透性增加, 然后释放 Cyt *c*、线粒体跨膜电位下降、细胞内氧化还原状态发生改变、Bcl-2 基因家族成员介入, 等等变化。这些不同信号最终转导并集中到线粒体上激活或抑制这些事件的发生, 然后通过相应的信号转导通路来调控凋亡过程。

在线粒体内、外膜间隙的促凋亡因子可被释放至胞浆中, 引起细胞的凋亡。这类促凋亡因子主要有两种: 它们分别是 Cyt *c* 和 AIF。在线粒体呼吸中成熟的 Cyt *c* 是维持呼吸链的重要成分, 但 Cyt *c* 也引导依赖于 caspase 的 PCD。在凋亡诱导因素作用下, Cyt *c* 从线粒体中释放到胞浆中, 与凋亡蛋白酶活化因子-1 (apaf-1)、caspase-9 前体形成凋亡小体, 并在 dATP 辅助下, 激活 caspase-9。Caspase-9 再酶解 caspase-3 前体, 释放出 C 末端小肽片段, 从而活化 caspase-3, 活化的 caspase-3 再瀑布式激活 caspase-2、

收稿日期: 2008-03-17 接受日期: 2008-05-17

广东省科技项目资助(No.2006B35802003)

* 通讯作者。Tel: 020-85211375-8309, E-mail: gyq69@163.com

caspase-6、caspase-8、caspase-10等^[2]。这些激活的caspases最终激活脱氧核糖核酸酶(caspase-activated deoxyribonuclease/caspase-activated deoxyribonuclease & inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease, CAD/DFF45), 水解核酸和细胞骨架蛋白, 导致细胞凋亡。

线粒体释放 Cyt *c* 是 caspase 自身正反馈激活链中的关键步骤, 受 Bcl-2 蛋白家族的调控。如前所述, Cyt *c* 的释放能大量激活 caspase-3, 再激活 caspase-8, 而激活的 caspase-8 能在胞浆中激活 Bcl-2 蛋白家族成员 Bid, 激活后的 Bid 转位至线粒体膜上, 引起线粒体在核周聚集, 释放 Cyt *c*, 形成一个正反馈通路。Bcl-2 和 Bcl-x1 能抑制 caspase 自身正反馈激活, 从而抑制凋亡。Bcl-2 属于一类癌基因家族成员, 而 Bax 是 Bcl-2 的同源基因, 它的过表达可拮抗 Bcl-2 的保护效应从而使细胞走向凋亡。Bax 一方面能和 Bcl-2 形成异源二聚体抑制凋亡, 另一方面其自身还能形成同源二聚体诱导凋亡。有研究表明, Bcl-2 与 Bax 分离就失去了抗凋亡能力, 这说明 Bcl-2 与 Bax 的结合是 Bcl-2 发挥抑凋亡作用的条件。当 Bax 在细胞内超表达形成同源二聚体时, 细胞对凋亡信号的反应增强。所以细胞中 Bcl-2 与 Bax 的比例, 是决定细胞接受致病信号刺激后存活与否的关键因素。不同的凋亡蛋白质可通过这些结构域形成不同的同源或异源二聚体来发挥各自的生物学效应。

1.2 死亡受体途径

细胞表面有多种受体参与细胞凋亡信号的转导, 其中 Fas 受体尤为重要, 其次还有 TNFR1, DR4、DR5 和 TRAIL 等受体途径。以 Fas 死亡受体途径的机制来说明这一类的作用原理。

Fas 是一种跨膜蛋白质, 属于肿瘤坏死因子 / 神经生长因子受体家族, 死亡信号是由 Fas 配体、Fas 抗体或他们的胞外部分脱落蛋白质(可溶性)刺激产生的。Fas 分子可与三聚体配体结合, 并通过其胞内的死亡域(death domain, DD)募集胞质中的 Fas 相关结构域(Fas associated protein with death domain, FADD)的蛋白质, 其中就有 caspase-8 前体^[3]。Fas、FADD 和 caspase-8 三者结合所形成的死亡诱导信号复合体, 也被叫作死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC)。Caspase-8 是通过二聚化作、自我剪切而活化的^[3,4], DISC 联合能高效地激活 caspases, 尤其是 caspase-3, 导致执行细胞凋亡的最终步骤^[5]。活化了的 caspase 能裂解它们的死亡底物(如核纤层蛋白(lamin), 肌动蛋白(actin), 多聚核糖体[poly (ADP-

ribose)]聚合酶, DNA- 依赖蛋白激酶), 并引起在细胞或核中的凋亡形态变化如 DNA 梯状降解、染色质的凝集和凋亡小体的形成等现象。

1.3 内质网途径

内质网是细胞内蛋白质合成和加工的主要场所, 同时它还具有储存 Ca^{2+} 的功能。内质网对细胞凋亡的作用表现在两个方面: 一是内质网对 Ca^{2+} 的调控(内质网中 Ca^{2+} 的外流和胞外 Ca^{2+} 的内流使胞质的浓度升高促进细胞凋亡), 二是凋亡酶(Bcl-2 蛋白家族中的促凋亡蛋白)在内质网上的激活。当细胞的 Ca^{2+} 平衡态受到破坏或在内质网上积累过多的蛋白质时, 凋亡酶被激活引起细胞凋亡。Caspase-12 位于内质网膜, 是内质网应激诱导凋亡所必须的, 在线粒体途径和死亡受体途径中没有 caspase-12 的参与。内质网应激诱导表达 caspase-12, 同时也导致 caspase-7 转移到内质网表面, caspase-3 被激活, 后面的信号转导途径与线粒体途径和死亡受体途径汇合。位于内质网胞浆面的 caspase-12, 被过度内质网应激活化, 这些应激包括内质网钙离子平衡的破坏, 过多的蛋白质沉积在内质网上等。内质网应激可能是通过钙调蛋白分解酶(calpain)对原 caspase-12 裂解^[6]或通过 Grp78/caspase-7 复合物介导的机制^[7]而使 caspase-12 激活。在体外培养的神经胶质细胞, 在缺乏氧和糖的环境(类似于体内的缺血环境)下, 可引发内质网应激反应, caspase-12 被裂解成许多片段。应用 calpain 抑制剂可抑制因氧和糖缺乏引起的 caspase-12 裂解, 表明氧和糖缺乏引起的 caspase-12 激活是由 calpain 介导。也有研究表明钙依赖性蛋白酶可通过失活 caspase-9、caspase-3 而作为 caspases 活化过程的负性调节因素。Rao 等^[7]报道内质网应激导致 Grp78-前 caspase-12-前 caspase-7 复合物的形成, 过度应激最终使这一多聚复合物裂解, 释放出活性 caspase-12, 活化 caspase-12 可进一步剪切激活 caspase-3 而引发细胞凋亡。

2 自体吞噬(autophagy)

Autophagy 一词来源于希腊语, auto 指自身, phagy 是吃的意思, 所以 autophagy 意为自体吞噬^[9], 简称自噬。自体吞噬作用又称为二型细胞死亡(type II cell death), 其特征是自噬体的聚集。自噬体是一种吞入细胞器、细胞质的双层膜结构, 它与溶酶体融合形成自噬溶酶体。在溶酶体酶的作用下, 自噬体吞入的细胞成分被降解, 该过程具有清除受损细胞

器及异常蛋白质的重要作用。遭受过度自体消化的细胞便以非凋亡的形态学特征走向死亡。某些环境诱因(如饥饿、高温、低氧、激素刺激)或细胞内压力(受损细胞器、变异蛋白质聚集和微生物侵蚀)会激活增加细胞自体吞噬的信号通道^[9]。有关细胞自体吞噬如何诱发的研究主要集中于 TOR 激酶。这种激酶是营养状态的传感器,对细胞的生长起调节作用。它通过对一组称为细胞自体吞噬执行蛋白质的影响,对细胞自体吞噬进行反向调节。有研究证明多种信号通道(如那些涉及控制细胞生长、DNA 损伤修复、免疫力等的通道),也可诱发细胞的自体吞噬。但这些特种信号如何开起细胞自体吞噬机制还不是很清楚^[10]。

另外,自体吞噬作用似乎有抑制与促进肿瘤发生的双向功能。在哺乳动物癌症发生实验中,可以观察到自体吞噬能力的下降^[11]。同时,自噬体基因 *Beclin1* 的异质性断裂也可以促进小鼠肿瘤的发生。这意味着自噬能力的下降促进了肿瘤的发生;反之,自噬能力的增加可防止肿瘤的发生。但是,自体吞噬作用不仅在低氧和营养限制的情况下能维持肿瘤细胞的生存,还可以在电离辐射时通过去除有害成分来保护癌细胞免受其伤害^[12]。由此可见,自体吞噬作用所致细胞死亡的精细作用还不是很明确。

3 凋亡样程序性死亡(apoptotic programmed death)

凋亡样程序性死亡与经典凋亡在形态学上比较相似,最大的区别在于,凋亡样程序性死亡的细胞核内的染色质凝集程度不高,在电镜下成不均匀的絮状结构,而不是染色质块;另外, DNA 电泳时,凋亡样程序性死亡的细胞跑不出梯带,这说明 DNA 片段较大,约为 50 kb。凋亡样程序性死亡可能存在两种途径,一种涉及 AIF,另一种涉及 EndoG。

线粒体膜间隙有多种凋亡因子,而 AIF 是其中研究得比较清楚的一种, AIF 正常情况下位于线粒体膜间隙。成熟 AIF 是 57 kDa 的单体分子,可与黄素腺嘌呤二核苷酸(flavine-adenine dinucleotide, FAD)基团结合,具还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide, NADH)氧化还原酶活性,而且其氧化还原酶活性依赖于 FAD 基团的存在。AIF 是典型的双功能蛋白, AIF 具有氧化还原酶功能和凋亡活性(也是一种前凋亡蛋白),这两种功能可以完全分开^[13]。有研究发现,急性单核细胞

白血病细胞(acute monocytic leukemia cells)在阿糖胞苷、阿霉素等化疗药物的作用下, AIF 从线粒体转移到细胞核导致核固缩和 DNA 断裂,这一效应不能被广泛 caspase 抑制 zVAD-fmk 所阻断^[14]。Bcl-2 家族(Bcl-2, Bcl-X_L)可以稳定线粒体膜的屏障功能,而 Bcl-2 类似物 Bax 却增加线粒体膜的通透性,两者调节着 AIF 的释放^[15], Bcl-2 的高表达可以抑制 AIF 由线粒体向细胞核的转移。然而, Arnoult 等^[16]却发现 Bax 不能诱导孤立线粒体 AIF 的释放,似乎 Bax 诱导线粒体外膜通透性增加导致膜间隙可溶性蛋白释放的过程是选择性的。可能 AIF 的释放还需要通透性转变孔道的开放,线粒体的受损等其他因素参与。

EndoG 是从线粒体释放的能直接剪切 DNA 的另一种蛋白质,其介导的细胞死亡是 caspase 非依赖性的^[17]。在烟草提取物(smoke abstract, SE)诱导肺动脉内皮细胞死亡的实验中发现,抗氧化剂抑制 ROS 产生的同时也抑制了 EndoG 的释放^[18]。因此,氧化应激可触发线粒体中的 EndoG 释放到核中。Cyt c 的丢失、ATP 的缺失是 caspase 非依赖性死亡产生的机制之一,线粒体是活细胞生物氧化产生 ATP 的主要场所,是细胞的能量转换器,完整的呼吸链在 ATP 的产生过程中起着非常重要的作用。Cyt c 在呼吸链复合体三、四间起到传递电子的作用,其缺失可能会导致线粒体丧失产生能量和电势能的能力。另外, Cyt c 的丢失与电子传递的损害同时存在。Cyt c 的丢失等引起的呼吸链功能障碍可导致 ROS 的产生。有人在研究 caspase 非依赖性细胞死亡的实验中发现,氧自由基大量增加,且与细胞死亡的发生时间近似。在 Ca²⁺ 超载,氧化应激,能量损耗等刺激下,通透性转换孔道(permeability transition pore, PTP)持续开放。其开放使细胞质与线粒体基质自由流动,导致线粒体肿胀,外膜破裂,最后膜间隙蛋白外流^[19]。PTP 的开放参与经典的凋亡,但是在钙超载诱导的神经元死亡中却不具有经典凋亡的生物学和形态学特征。因此, PTP 开放的效应不仅仅是促使 Bax 依赖的促凋亡因子的释放^[20],它也是某些其他非 caspase 依赖性 PCD (caspase-independent programmed cell death)进行的重要因素。

4 坏死样程序性死亡(necrotic programmed death)

坏死样程序性死亡是一种特殊的程序性死亡。在死亡前期,也存在着多种蛋白质的表达和激活,但

最后也表现出膜完整性的丧失和 ATP 迅速减少等坏死所特有的特征。近年来已有不少的文章报道,高剂量 DNA 烷化剂诱导小鼠胚胎成纤维细胞可使其走向坏死样程序性死亡,如果是低剂量的 DNA 烷化剂诱导小鼠胚胎成纤维细胞,则细胞可能走向凋亡或是存活下来^[21];当细胞处于 ROS 环境下,细胞也有可能走向坏死样程序性死亡^[22]。

Moubarak 等^[23]以高剂量 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(nitrosourea N-methyl-N-nitro N-nitrosoguanidine, MNNG)诱导小鼠胚胎成纤维细胞,核内的 DNA 被烷基化修饰,而损伤的 DNA 激活 PARP-1,活化的 PARP-1 接着激活细胞质中的 pro-calpain。活化的 calpain 首先激活胞质中的 Bax, Bax 结合到线粒体外膜上,形成多聚体孔道导致线粒体膜电势的丧失;同时,活化的 calpain 还使 AIF 线粒体内膜转移到膜间隙中并被切割为 tAIF。然后 tAIF 从 Bax 所形成的孔道中进入细胞质中,最后 tAIF 再进入到细胞核中,导致染色质的凝集和 DNA 的断裂。细胞走向死亡,最终表现为坏死的形态学特征。

5 类凋亡(paraptosis)

Paraptosis (词根 para- 为“接近,相关”之意,-tosis 来至 apoptosis)在形态学上表现为细胞体积增大,内质网肿胀;细胞核肿胀,核内染色质分散,凝集在核膜、核仁周围,有时聚集成团块,后期常表现为核溶解;胞膜起泡,膜泡中主要为液体,随着胞膜通透性增加,胞膜崩解,胞内容物外溢,细胞呈自溶样改变,在体内伴有明显炎症反应;可类似细胞水样变性、气球样变或溶解坏死等形态学改变。在电镜下,胀亡细胞内的细胞器肿胀以线粒体为主,线粒体在早期形态可正常,也可出现钙化;后期肿胀,嵴破坏,呈絮状改变或出现高致密颗粒;染色质最初凝集,继而发生 DNA 碎裂;胞膜完整性被破坏,早期即出现孔道,使胞膜的通透性增加,无凋亡形态学表现。在一些文章中,类凋亡又被成为胀亡(oncosis)。

在细胞类凋亡的过程中,caspase 抑制剂不能阻断过程。在缺氧、底物缺乏、ATP 进行性减少等情况下,porimin (pro-oncosis receptor inducing membrane injury,一种介导胀亡的膜特异性受体)被激活,并造成各种膜性结构的损伤,从而使类凋亡程序启动^[24]。Kern 等^[25]研究发现:类凋亡与凋亡不同,其信号中的 caspase 不被激活;或在抗 Fas 介导的 PCD 中,用广谱 caspase 抑制剂 zVAD-fmk 预先处理(抗 Fas 诱导的凋

亡被抑制),细胞转向类凋亡。可见,caspase 被激活后细胞表现为依赖于 caspase 的 PCD;但当 caspase 活性被 ATP 水平、Bcl-2 家族、caspase 抑制剂等抑制后,细胞转向类凋亡。一些研究认为,依赖于 caspase 的 PCD 和类凋亡的分子过程很可能有一部分是重叠的,这一段共同通路部分可能就是 caspase 系统。另外,介导细胞凋亡的死亡受体同样介导类凋亡发生:在依赖于 caspase 的 PCD “外源性激活”方式中,死亡受体肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)与其配体(TNF、FasL、抗 Fas)结合,通过胞内募集和接近诱导的方式激活 caspase,并引发蛋白酶级联反应。有研究指出抗 Fas 单克隆抗体同样介导类凋亡;对于 L929SahFas 细胞,TNF 信号引起细胞类凋亡,而且 TNF 三聚体就可以启动其发生。何种情况下同一受体介导细胞凋亡或类凋亡,或在介导一种方式时如何避开可能的另一种方式的激活,目前尚不清楚。对于死亡信号介导的细胞死亡,有人认为依赖于 caspase 的 PCD 和类凋亡信号的分离,可能处于 Fas 相关死亡域(FADD)水平。FADD 的死亡功能域(DD)传递细胞类凋亡信号,而死亡影响域(death effected domain, DED)则介导依赖于 caspase 的 PCD 的发生。实验表明,类凋亡的发生与线粒体通透性转换(mitochondria permeability transition, MPT)的产生有关^[26];MPT 可导致大量 Cyt c 的释放、ATP 水平的下降、caspase 来不及活化,使细胞迅速走向类凋亡^[27]。Shiraishi 等^[28]认为 Bcl-2 家族在细胞类凋亡过程中起着重要的作用,细胞类凋亡还可能取决于 Bcl-2 或 Bcl-X_L 相对表达水平。

6 丝裂灾变(mitotic catastrophe)

丝裂灾变是近年来才被揭示报道的,是指细胞在有丝分裂过程中死亡的现象,是一种发生在细胞有丝分裂期由于异常的细胞分裂而导致的细胞死亡的现象,它常常伴随着细胞有丝分裂检查点的异常和基因或纺锤体结构的损伤而发生。细胞出现丝裂灾变主要是因为 DNA 结构检验点和纺锤体检验点失去作用所造成的^[29]。

有些药物(如紫杉醇)能损伤微管和纺锤体并导致细胞的丝裂灾变。当分裂细胞的 DNA 遭到持续性的损伤时,细胞被阻滞在 G₂ 期;严重损伤的 DNA 会激活多种蛋白质分子,修复 DNA 或使细胞凋亡。但是,当 G₂ 期关卡蛋白质(如 ATM, CHK1, p21 和 p53 等等)被抑制或失活时,细胞就走向丝裂灾变。现在

我们对丝裂灾变的分子机制还不是很清楚,但已有研究证明生存素(survivin)能维护纺锤体关卡,保护细胞免于丝裂灾变。

7 衰老(senescence)

衰老又称老化,或非常慢的细胞死亡(very slow cell death)。细胞衰老(cellular senescence)是一种由DNA损伤、氧化应激、基因表达失衡和其他细胞有害刺激导致的不可逆的生长抑制状态,它是一个复杂的表型,包含了功能和复制能力的改变。从这个分子水平上看来,衰老就是一种不可逆转的细胞生长阻滞状态,是一种缓慢的、由一系列基因调控的细胞死亡过程,即也是一种PCD。

目前已知的细胞衰老机制主要有三种,分别为端粒缩短机制、INK4a/ARF位点后抑制机制和DNA损伤机制^[30]。正常细胞中的端粒会随着细胞的分裂而逐渐缩短,最后细胞衰老走向死亡。端粒就像时钟一样记录着细胞的寿命。但是,当端粒酶过表达时,正常细胞就会向肿瘤细胞转化,成为具有无限分裂能力的癌细胞。Feldser等^[31]发现在表达Myc的小鼠B细胞中,端粒酶缺乏则端粒诱导细胞衰老,端粒是一种肿瘤抑制子。另外,INK4a/ARF位点编码两种重要的肿瘤抑制子p16^{INK4}和ARF,也是细胞衰老诱导子。p16^{INK4}是一种CDK4和CDK6抑制子,能将细胞阻滞在G₁期;ARF通过使p53降解泛素连接酶失活来调控细胞中p53的表达量。在新生组织细胞中,p16^{INK4}和ARF是低表达的。而在具有长端粒和高活性端粒酶的细胞中,p16^{INK4}和ARF的高表达使细胞走向衰老。最后,DNA的损伤形式有多种,如端粒不正常,DNA突变,DNA氧化,染色体的丢失等,它们都能引起细胞衰老。

8 展望

近年来关于PCD的研究让人们细胞死亡的复杂性与多样性有进一步的认识,但是PCD的生化机

制仍然不是很明确,特别是关于caspase非依赖性PCD机制的研究还处于起步阶段。人们提出的数种PCD模式由于认识上的局限可能存在交替重叠,所以关于各种PCD的总结分类多有变化。清楚认识PCD潜在的机制及其互相联系,不仅有助于人们更好地了解生物进化与发育过程中细胞死亡的作用,而且有助于人们在恶性肿瘤、神经退行性变等疾病治疗中寻找新的药物作用靶点,为疾病的治疗带来新的生机。

参考文献(References)

- [1] Dasmahapatra G *et al.* *Mol Pharmacol*, 2006, **69**: 288
- [2] Slee EA. *J Cell Biol*, 1999, **144**: 281
- [3] Shi Y. *Cell*, 2004, **117**: 855
- [4] Donepudi M *et al.* *Mol Cell*, 2003, **11**: 543
- [5] Wajant H. *Science*, 2002, **296**: 1635
- [6] Nakagawa T *et al.* *J Cell Biol*, 2000, **150**: 887
- [7] Rao RV *et al.* *FEBS Lett*, 2002, **514**: 122
- [8] Levine B *et al.* *Dev Cell*, 2004, **6**: 463
- [9] Kurz T *et al.* *Arch Biochem Biophys*, 2007, **462**: 220
- [10] Yousefi S *et al.* *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2007, **63**: 241
- [11] Bröker LE *et al.* *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 3155
- [12] Cuervo AM. *Trends Cell Biol*, 2004, **14**: 70
- [13] Susin SA *et al.* *Nature*, 1999, **397**: 441
- [14] Carter BZ *et al.* *Blood*, 2003, **102**: 4179
- [15] Saelens X *et al.* *Oncogene*, 2004, **23**: 2861
- [16] Arnoult D *et al.* *EMBO J*, 2003, **22**: 4385
- [17] Li LY *et al.* *Nature*, 2001, **412**: 95
- [18] Liu PL *et al.* *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, **289**: 739
- [19] Jung YS *et al.* *Eur J Pharmacol*, 2008, **578**: 11
- [20] Ikeda M *et al.* *Exp Cell Res*, 2007, **313**: 1484
- [21] Saelens X *et al.* *J Cell Biol*, 2005, **168**: 545
- [22] Zong WX *et al.* *Genes Dev*, 2006, **20**: 1
- [23] Moubarak RS *et al.* *Mol Cell Biol*, 2007, **27**: 4844
- [24] Hein S *et al.* *Circulation*, 2003, **107**: 984
- [25] Kern JC *et al.* *Chem Biol Interact*, 2002, **139**: 79
- [26] Zhao K *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 34682
- [27] Kass GE *et al.* *Chem Biol Interact*, 2006, **163**: 145
- [28] Shiraishi J *et al.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **281**: H1637
- [29] Castedo M *et al.* *Oncogene*, 2004, **23**: 2825
- [30] Collado M *et al.* *Cell*, 2007, **130**: 223
- [31] Feldser DM *et al.* *Cancer Cell*, 2007, **11**: 461

Progress in Programmed Cell Death Pathways

Hui-Min Tao, Wen-Wen Wang, Yan-Qing Guan*

(College of Life Science, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

Abstract There are a few different views on the classification of programmed cell death (PCD), for example, PCD are classified into apoptosis, paraptosis, oncosis and autophagy. With the further research on PCD, the old classifications of PCD are found unreasonable, and the categories of PCD mechanisms are partly overlapped. This is because researchers have their limitations. Thus, it is necessary that we should recognize the pathways of PCD all over again. According to the advancements, in this paper, PCD were mainly divided into seven categories: they were classic apoptosis, autophagy, apoptotic PCD, necrotic PCD, paraptosis, mitotic catastrophe and senescence.

Key words apoptosis; caspase-independent; programmed cell death

Received: March 17, 2008 Accepted: May 17, 2008

This work was supported by the Guangdong Technology Projects (No.2006B35802003)

*Corresponding author. Tel: 86-20-85211375-8309, E-mail: gyq69@163.com

