

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.015

· 综述 ·

p53 基因相关的细胞非经典死亡

p53 gene related non-canonical cell death

孙鹏, 赵云富(海军军医大学 长征医院 口腔科, 上海 200082)

[摘要] 程序性细胞死亡是多细胞生物死亡的重要生物学过程,其调控方式复杂,对维持细胞内环境稳定十分重要。在过去的几年中,除了凋亡之外,对程序性细胞死亡的非凋亡形式的研究也取得了进展。p53 作为经典的肿瘤抑制因子,除了控制细胞增殖和凋亡外,也参与非典型细胞死亡调控。p53 通过对其下游靶点的转录调控以及与关键蛋白的直接作用,直接或间接调节细胞的非典型死亡。本文对 p53 在凋亡、铁中毒、细胞程序性坏死、自噬性细胞死亡、有丝分裂灾难、副凋亡等几种非典型细胞死亡模式中的作用作一综述,为肿瘤抑制机制的阐明及癌症药物研制提供相应参考。

[关键词] p53; 凋亡; 铁死亡; 有丝分裂灾难; 自噬; 细胞程序性死亡; 副凋亡

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0577-06

肿瘤抑制蛋白 p53, 又名 TP53 蛋白, 在细胞的增殖与死亡信号网络控制中处于中心环节, 是基因组完整性的守护者。p53 蛋白在正常细胞中含量很低, 在 DNA 损伤、营养缺乏、缺氧和氧化应激时被激活。活化后的 p53 与相应的转录因子及靶基因结合(如 p21、MDM2、BBC3、BAX 等), 诱导发生细胞周期阻滞、凋亡、DNA 修复等细胞事件。除此之外, p53 在凋亡后的事件中, 如信号介导的细胞吞噬、micro-RNA 的翻译成熟、细胞自噬等, 也发挥重要作用。在 p53 的诸多功能中, 其参与的非典型细胞死亡, 如铁死亡、程序性死亡、细胞自噬性死亡、副凋亡等, 可以帮助机体及相应组织应对不同外界刺激、清除多余细胞, 在细胞功能稳态及癌症治疗预防中具有重要意义, 本文就 p53 相关非经典死亡的最新进展进行综述。

1 p53 蛋白与非经典细胞死亡

p53 基因位于人类 17 号染色体的短臂上, 由 11 个外显子与 10 个内含子构成, 编码人类 p53 蛋白的 393 个氨基酸^[1]。作为人类癌症中最常见的肿瘤突变抑制因子, p53 通过转录调控下游靶基因参与细胞周期进展和死亡。p53 在正常细胞中表达量很低, 当外部和内部压力信号增强时被激活^[2]。激活后的 p53 通过激活促凋亡基因(如 BAX、BAD、Bak 等)诱导细胞凋亡, 还可与抗凋亡线粒体蛋白(如 Bcl-2、Bcl-XL)结合而直接诱导细胞凋亡。p53 介导的凋亡在肿瘤抑制、放疗化疗敏感性中起着至关重要的作用。

近年来通过对秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇、人类等多细胞生物的研究, 发现了不同类型的非典型细胞死亡^[3]。非典型细胞死亡包括铁死亡、细胞程序性坏死、自噬性死亡、有丝分裂灾难、副凋亡等。细胞在

应对不同外界刺激压力时选择不同的细胞死亡方式, 以应对不同的环境压力刺激(图 1)。p53 作为细胞死亡调控的枢纽蛋白, 直接或间接参与了这几种非典型细胞死亡, 这些不同的细胞死亡方式作为细胞死亡的重要生物学过程, 共同参与维持细胞内环境稳态, 为细胞适应不同环境与外界刺激提供保障。

2 p53 与凋亡

在哺乳动物细胞系中存在两条凋亡通路^[4]: 一条是 Bcl-2 调节的通路, 也称为内在线粒体凋亡通路或压力凋亡通路, 该通路在外界压力作用如细胞因子分泌不足、内质网应激(ER stress)、DNA 损伤时被激活; 另外一条通路由死亡受体所调控, 也称为外在通路, 由包含有一段细胞外死亡结构域的肿瘤坏死因子家族受体(TNFR)配体的激活而激活。

在 Bcl-2 调控的凋亡通路中, 细胞凋亡是由 Bcl-2 蛋白家族(BIM、PUMA、BID、BMF、BAD、BIK、NOXA、HRK)中仅含 BH3 区域的成员(如 BIM、PUMA、BID、BMF、BAD、BIK、NOXA、HRK)的转录和/或转录后上调引起的^[5-7]。仅含 BH3 区域的蛋白结合并抑制 Bcl-2 存活前体蛋白(Bcl-2、Bcl-XL、mcl1、Bcl-

[基金项目] 上海自然科学基金(No. 17ZR1439200); 全军医学科技“十二五”科研项目(No. CWS11J300)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shanghai (No. 17ZR1439200), and “the 12th Five-Year Plan” for Medical Science Development of PLA (No. CWS11J300)

[作者简介] 孙鹏(1986-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事头颈部肿瘤放疗后皮肤损伤的机制与治疗研究, E-mail: 18673906518@163.com

[通信作者] 赵云富(YUNFU Zhao, corresponding author), 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事头颈部肿瘤的手术与放疗的研究, E-mail: zhaoyf1818@126.com

W 和 A1/BFL1), 从而释放细胞死亡效应因子 BAX 和 BAK (可能也包括 BOK)^[1,8-10]。某些仅含 BH3 区域的蛋白也被报道能直接激活 BAX/BAK^[11]。BAX/BAK 的激活导致凋亡信号转导中不可逆的线粒体外膜通

透性 (mitochondrial outer membrane permeabilisation, MOMP) 增强, 进而激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶而分解细胞 (caspase 的级联反应由 caspase-9 所启动, 其激活剂为 APAF-1^[12])。

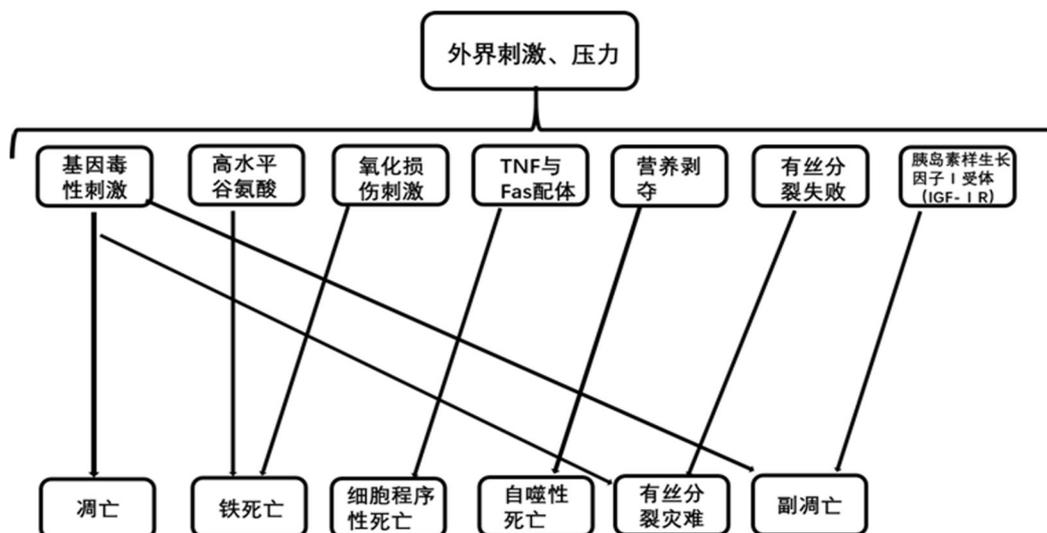


图1 各种外界刺激压力引起的非经典细胞死亡示意图

与此相反, 死亡受体通路通过质膜上受体与适配器 Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated protein with death domain, FADD) 或肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白 (tumor necrosis factor receptor associated death domain, TRADD) 结合, 进而激活 caspase-8 的前体^[13]。在 1 型细胞 (如胸腺细胞) 中, 这种 caspase-8 的活化与随后激活的 caspase-3 和 caspase-7 足以诱导细胞凋亡。相比之下, 在 2 型细胞 (如肝细胞) 中, 有效的细胞杀伤需要同时激活 Bcl-2 调控的凋亡通路, 进而增强 caspase 的级联效应^[14-15], 而这一通路是通过 caspase-8 介导的仅含 BH3 区域的蛋白中的 BH3 互作死亡结构域蛋白 (BH3 interacting domain death, BID) 来实现 (BID 平时以惰性形式存在, 激活后具有蛋白水解酶活性)。

利用强制表达野生型 p53 或温度敏感 p53 的细胞系进行的研究表明, Bcl-2 过表达可以防止 p53 诱导的细胞凋亡。值得注意的是, 因 Bcl-2 过表达而避免因 p53 诱导所引起死亡的细胞仍然存在细胞周期阻滞, 表明 Bcl-2 不会直接阻断所有 p53 功能。由此证实, p53 诱导细胞周期停滞与凋亡是通过不同的途径, 而 Bcl-2 (或其他促生存的 Bcl-2 家族成员) 在凋亡信号的下游某个位点抑制了 p53 引起的凋亡^[16]。需要注意的是, 上述实验用于诱导细胞凋亡的 p53 水平异常高。因此, p53 在生理条件下即在正常水平表达时是否能诱导细胞凋亡还不能十分确定。p53 基因敲除小鼠的胸腺细胞和其他淋巴细胞系能完全抵抗

γ -射线和化疗药物 (如依托泊苷、环磷酰胺、顺铂) 等 DNA 损害药物所诱导的细胞凋亡, 这证明了 p53 在生理条件下即可阻止细胞凋亡。

3 p53 与程序性坏死 (necroptosis)

程序性坏死之前被认为是偶然的、非指令的、不受控制的细胞死亡形式, 主要在细胞暴露于极端的物理化学条件时发生。坏死过程中细胞膜变得过分通透, 出现大量充满细胞残余的胞质空泡, 随后细胞膜破裂, 引起炎症。此外, 细胞核中还可以检测到中度染色质凝集、染色质聚集和 DNA 的随机降解^[17]。

最近的研究^[18]表明, 程序性细胞死亡也可以由特定的分子通路引起, 引起死亡的受体、配体包括最著名的坏死诱导因子 TNF 和 FAS 配体。程序性坏死依赖两种相关激酶的活性, 受体作用相关的丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白 1 (receptor-interacting serine/threonine kinase protein 1, RIPK1) 和受体作用相关的丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白 3 (receptor-interacting serine/threonine kinase protein 3, RIPK3)^[19]。具体来说, 程序性细胞死亡是由 TNF 与其受体结合引发, TNF 结合后促进 RIPK1 与 RIPK3 之间的相互作用, 然后激活这些激酶并与混合谱系激酶域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 形成坏死物复合体^[19]。RIPK3 在苏氨酸 357 和丝氨酸 358 残基上磷酸化 MLKL, 使其寡聚作用增强, 进而促进 MLKL 寡聚物从细胞质转移到质膜, 破坏膜的完整性, 导致细胞坏

死。然而,也有报道^[20]显示,即使没有 RIPK1, TNF 也可以激活 RIPK3 诱导 MEFs 坏死。因此, TNF 导致细胞出现程序性坏死的真正原因,有待进一步探索。

p53 在氧化应激诱导的程序性坏死中也起作用。TU 等^[21]研究表明,依托泊苷可诱导 BAX/BAK 双敲除的小鼠胚胎成纤维细胞的坏死。这是 DNA 损伤诱导的 ROS 与 p53 诱导的组织蛋白酶 Q 水平升高协同作用的结果。此外,在氧化应激过程中, p53 在线粒体基质中积累,通过线粒体通透性转变孔(permeability transition pore, PTP)调节因子环亲素 D (cyclophilin D, cypD) 直接结合,促进线粒体通透性转变孔(PTP)的打开,进而导致线粒体肿胀,诱导细胞坏死。最近, WANG 等^[22]研究表明,缺血/再灌注损伤时, p53 转录上调一种称为坏死相关因子(necrosis-related factor, NRF)的 lncRNA。由于 NRF 作为内源性海绵 RNA 抑制 miR-873 表达,而 miR-873 抑制 RIPK1/RIPK3 翻译的作用,所以 p53 通过上调 NRF 导致 miR-873 降低、RIPK1/RIPK3 水平升高,最终细胞坏死发生。因此, p53 对程序性坏死的直接和间接影响可能具有一定的临床意义,在脑卒中病理(短暂性脑缺血-再灌注损伤)中越来越多地被认识。在动物模型中,通过 RIPK1 或混合谱系激酶域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)抑制剂抑制坏死,被证明对缺血-再灌注损伤是有益的,然而,具体疗效还需要在相关临床试验中进行检测。

已有研究^[23]表明,坏死诱导剂 smacmimimic BV6 能够拮抗免疫酸性蛋白(immune acid protein, IAP),诱导肿瘤细胞坏死,这为肿瘤治疗提供了一种新的策略。在 caspase 酶活性抑制的凋亡抵抗癌细胞中, BV6 与 IFN- γ 联合应用可以出诱导干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor-1, IRF-1)依赖的细胞程序性死亡。此外, BV6 和其他传统化疗药物的联合治疗也显示出诱导癌细胞坏死的作用,如 BV6 联合地塞米松、BV6 联合硼替佐米等^[24]。

4 p53 与自噬性细胞死亡

自噬细胞死亡是自噬过程中发生的非凋亡、非坏死性细胞死亡,自噬可以根据细胞内容物控制细胞的生存或死亡。自噬是一个受溶酶体调节的分解代谢过程,它通过清除细胞的受损或非功能性成分(如线粒体、内质网、过氧化物酶体)、错误折叠的蛋白质和病原体,以维持细胞的稳态^[25]。自噬过程中,独特的隔离膜形成的吞噬团对细胞器在内的细胞质内容物进行隔离,形成自噬体,随后成熟的自噬体与溶酶体融合形成溶酶体自噬体,降解被吞噬的物质。

自噬是一种在各种生物体中都存在的保护措施,

主要是由营养缺乏所引起。内分泌系统也调节自噬,例如,胰岛素抑制肝脏的自噬,而胰高血糖素则促进自噬^[26]。越来越多的证据表明, p53 可以其不同的亚细胞定位来促进和抑制自噬过程,细胞核内 p53 促进自噬,而细胞质 p53 抑制自噬^[27]。核内 p53 可以激活结节状硬化 2 蛋白(tuberous sclerosis 2, TSC2)和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK),两者均可以下调 mTOR 活性,间接促进自噬。AMPK 的激活因子 Sestrins 1 和 Sestrins 2 也可以应激诱导的 p53 上调。损伤调控自噬调节剂(damage-regulated autophagy modulator, DRAM),是一种被广泛研究的诱导应激的自噬激活剂,由 p53 转录上调^[28]。此外, p53 上调凋亡调节剂(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)、Bcl-2 相互作用蛋白 3(Bcl-2 interacting protein 3, Bnip3)、Bcl-2 相关死亡蛋白(Bcl-2-associated death promoter, BAD)等 p53 调控的凋亡分子也参与促进自噬。因此,核 p53 通过激活其下游靶基因诱导调节自噬过程,另一方面,胞质 p53 与 Beclin-1 结合,促进其泛素化和降解抑制自噬过程。TASDEMIR 等^[29]发现,抑制 p53 可以诱导线虫和哺乳动物细胞的自噬,细胞质 p53 负责这种自噬抑制,因此,需要进一步研究细胞质 p53 在这种自噬抑制中的具体作用机制。

许多疾病都与自噬异常有关,如儿童静止性脑病伴成年期神经变性(static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood, SENDA)、Vici 综合征、遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)、溶酶体储存障碍和癌症等诸多疾病,目前正在对多种癌症使用氯喹和羟化氯喹等自噬抑制剂进行临床试验。另一方面,自噬诱导物包括海藻糖,卡马西平和碳酸锂等,正在临床试验治疗血管老化、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏性肝硬化和肌萎缩性脊髓侧索硬化症^[30]。

大量临床前证据支持抑制自噬可以改善癌症患者的预后。特定致癌基因驱动的动物肿瘤模型研究中发现,基因或药物手段抑制自噬之后,肿瘤生长可以被抑制。氯喹(chloroquine, CQ)和羟化氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是目前临床上使用的抑制自噬的药物。这些药物可使溶酶体脱酸,阻断自噬体与溶酶体的融合防止细胞内容物降解。CQ 也能通过自噬依赖机制促使癌细胞对化疗药物敏感^[31]。在一项涉及 18 名成胶质细胞瘤患者的小型临床试验中证实,接受 CQ 联合放疗与烷基化剂替莫唑胺治疗患者的中期生存率相对对照组明显延长(33 vs 11 个月)。随后的临床实验与回顾性数据分析中也同样支

持上述结论。CQ联合放疗治疗脑转移同样也被证实可以改善颅内肿瘤的控制^[32]。

5 p53与有丝分裂灾难

有丝分裂灾难是一种由有丝分裂失败或不完全导致的细胞死亡类型,其结果是染色体断裂和核分裂障碍,多核(multinucleation)或核微化(micronucleation)。有丝分裂灾难是由DNA损伤、有丝分裂M期和细胞周期纺锤体检查点异常、微管毒物、四倍体形成和温度过高引起的。有丝分裂灾难最初在含细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)或CDK2的酵母的有丝分裂异常中被发现^[33]。有丝分裂过程中,CDK1/cyclin B1复合物促进细胞周期从G2期向M期进展,并参与染色质凝聚、核膜破坏和微管重组。在中期末期,后期促进复合物(anaphase-promoting complex, APC)诱导细胞周期蛋白B和安全素(securin)的降解。APC的长期抑制可导致CDK1活化时间的延长,从而促进有丝分裂灾难的产生。此外,使用5-氟尿嘧啶和多柔比星治疗结肠癌,可增加细胞周期蛋白B1水平,诱导有丝分裂灾难。生存素(survivin)是一种有丝分裂进展所需的蛋白质,可以抑制凋亡,其表达水平在癌症中多出现上调,可以抑制有丝分裂灾难。生存素被CDK1磷酸化后失去其抑制功能,从而促进有丝分裂灾难。因此,细胞周期检查点调节剂对避免有丝分裂灾难至关重要。因此,对G2M检查点调节剂抑制,如毛细血管扩张性共济失调症(ataxia telangiectasia mutated, ATM)、Rad3相关毛细血管扩张性共济失调症(ataxia telangiectasia mutated and Rad3 related, ATR)、检查点激酶1(checkpoint kinase 1, Chk1)、检查点激酶2(checkpoint kinase 2, Chk2)和14-3-3-σ,也显示有诱导有丝分裂灾难的作用。

有研究^[34]显示p53在有丝分裂灾难中具有抑制作用。p53抑制CDK1和cyclin B1的转录,进而抑制有丝分裂灾难。p53也上调包括14-3-3σ、p21、GADD45(growth arrest and DNA damage-inducible 45)在内的CDK1抑制剂表达。还有研究^[33]表明,由于非整倍性和基因组的不稳定性,有丝分裂灾难主要发生在p53缺失的细胞中。然而,有报道显示p53可以通过转录抑制生存素^[34]。进一步研究需要阐明在某些细胞微环境中,p53对生存素的抑制作用是否会对有丝分裂灾难产生影响。

抗有丝分裂药物引起的有丝分裂突变已被用来治疗癌症。微管稳定剂(如紫杉烷类的紫杉醇和多西他赛)可以用来治疗乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和前列腺癌,而微管去稳定剂(如长春花生物碱

的长春碱和长春新碱)可用于治疗血液系统恶性肿瘤^[35]。因此,诱导有丝分裂灾难是一种有效的癌症治疗策略。

6 p53与副凋亡

副凋亡是SPERANDIO等^[36]在2000年首次报道的一种细胞程序性死亡方式,主要表现为线粒体和/或内质网(ER)肿胀与细胞质空泡化。副凋亡发生在发育和神经退行性变过程中,可由胰岛素样生长因子I受体(IGF-IR)作用引起。在使用各种天然和合成抗癌药物治疗的癌细胞中,副凋亡也会发生^[37]。SUGIMORI^[35]等报道,治疗糖尿病神经病变的药物苯磷硫胺可诱导急性髓系白血病(AML)细胞出现副凋亡。与凋亡不同,副凋亡不受caspase抑制剂或Bcl-2样抗凋亡蛋白过表达的影响。后续实验中也发现IGF-IR诱导的副凋亡主要依赖于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员的激活,如丝裂原活化蛋白激酶2(mitogen-activated protein kinase kinase 2, MEK-2)、N-末端蛋白激酶1(N-terminal protein kinase 1, JNK1);同时其活性可被丙种免疫球蛋白-2相关蛋白1(antilymphocyte globulin-2-interacting protein 1, AIP1)所抑制。

只有少数研究显示p53可能与副凋亡有关。人参皂苷Rh2(ginsenoside Rh2)作为人参根的活性成分之一,可以通过凋亡和胞吞作用诱导细胞死亡,研究显示其作用机制依赖于p53。PEHAR等^[38]报道,老鼠表达N端氨基缺乏p53亚型的Δ40p53(p44)时,由于IGF-IR信号高度活跃,小鼠细胞显示出神经退化和副凋亡造成的过早死亡和自噬死亡。然而,也有报道称p53通过降低IGF-IR促进子活性与上调IGF-BP3表达活性而抑制IGF-IR信号通路。总之,p53在副凋亡诱导中的更多作用,还需要进一步的研究证实。

7 p53与铁死亡

铁死亡最早在脑损伤的病例中被检测到,这些病例资料显示谷氨酸含量增高,且并发肾脏和心脏的缺血灌注引起的再损伤^[39]。铁死亡是指与铁密切相关的细胞死亡方式,与caspases、BAX、BAK、自噬抑制和Ca²⁺内流无关^[40]。在铁死亡中,铁分子抑制胱氨酸的输入,导致毒性脂质活性氧的集聚,谷胱甘肽生物合成中断,谷胱甘肽依赖的抗氧化酶GPX4(glutathione peroxidase 4)合成受到抑制。弹性蛋白(erastin)与RSL3(Ras selective lethal 3)同样可以导致铁死亡^[41],细胞中的铁被螯合后,可以阻止弹性蛋白与RSL3所引起的铁死亡。

近年来研究结果显示p53调控的铁死亡在肿瘤

抑制中具有重要作用。JIANG 等^[42]研究表明, p53 通过 5' 侧区 p53 反应元件抑制了 SLC7A11 基因的转录, 通过 p53 途径降低 SLC7A11 表达并减少胱氨酸的摄取后, 会增加细胞铁死亡的敏感性。研究同时证实乙酰化缺陷的 p53 变体中, 虽然细胞缺乏诱导细胞周期阻滞、衰老、细胞凋亡的能力, 但仍然具备减少 SLC7A11 水平、诱导铁死亡的能力。这些结果显示 p53 诱导铁死亡独立于 p53 所调节的其他细胞活动。

细胞中铁增多是索拉非尼治疗肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的潜在机制之一。成视网膜细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 蛋白缺乏的 HCC 细胞的死亡率比 RB 蛋白水平正常的细胞高 2~3 倍^[43]。存在失活 RB 蛋白的 HCC 容易出现铁死亡是由于线粒体中活性氧浓度增加, 导致细胞氧化应激反应增强所致。另有研究^[44]报道, 在头颈部鳞癌的治疗中, 铁死亡的诱导可以增加顺铂耐药细胞的敏感性, 联合应用有助于头颈部顺铂耐药癌症的治疗, 铁死亡在耐药癌症的治疗中, 存在进一步研究的价值。

8 结 语

本综述中着重介绍了五种不同的细胞非经典死亡方式, 这些细胞的死亡方式都与 p53 蛋白密切相关。越来越多的证据表明, 哺乳动物除了细胞凋亡外, 还存在其他多种类型的细胞死亡方式, 每一种细胞死亡调控的机制都有所不同。某些压力条件或刺激可导致细胞出现多种类型的死亡, 一些诱导凋亡的外界刺激 (如 TNF), 在 caspases 受到抑制细胞无法正常凋亡时, 也可以诱导细胞非经典坏死。基因毒性应激可以诱导细胞程序性坏死、有丝分裂灾难和副凋亡。每种非典型细胞死亡似乎都有其相应的诱因, 由于癌细胞经常缺乏凋亡途径, 因此机体自身无法通过正常途径限制肿瘤生长。而细胞非经典死亡在细胞凋亡失败时, 可作为细胞死亡的二级模式代替细胞凋亡, 控制肿瘤生长。p53 作为细胞非经典死亡的关键蛋白, 在凋亡或非凋亡途径中处于调节的中心, 对细胞各类方式的死亡均有调节作用, 因此进一步明确各类细胞死亡机制与 p53 具体的调控关系, 也将为癌症的治疗提供新思路新方法。

[参 考 文 献]

- [1] KAMADA R, TOGUCHI Y, NOMURA T, et al. Tetramer formation of tumor suppressor protein p53: Structure, function, and applications[J]. *Biopolymers*, 2016, 106(4): 598-612. DOI:10.1002/bip.22772.
- [2] PARRALES A, IWAKUMA T. Targeting oncogenic mutant p53 for cancer therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5: 288[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685147/>. DOI:10.3389/fonc.2015.00288.
- [3] DIEDERICH M, CERELLA C. Non-canonical programmed cell death mechanisms triggered by natural compounds[J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 40(41): 4-34. DOI:10.1016/j.semcancer.2016.06.001.
- [4] AUBREY B J, KELLY G L, JANIC A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 104-113[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729529/>. DOI:10.1038/cdd.2017.169.
- [5] ROY S, SIL A, CHAKRABORTY T. Potentiating apoptosis and modulation of p53, Bcl2, and Bax by a novel chrysin ruthenium complex for effective chemotherapeutic efficacy against breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4888-4909. DOI: 10.1002/jcp.27287.
- [6] YE J W, LI J, WANG X F, et al. Medicinal supplement genipin induces p53 and Bax-dependent apoptosis in colon cancer cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 2957-2964[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096105/>. DOI: 10.3892/ol.2018.9025.
- [7] WEI Y, YUAN F J, ZHOU W B, et al. Borax-induced apoptosis in HepG2 cells involves p53, Bcl-2, and Bax[J/OL]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr15028300[2019-03-27]. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15028300>. DOI:10.4238/gmr.15028300.
- [8] TENÓRIO J R, SANTANA T, QUEIROZ S I, et al. Apoptosis and cell cycle aberrations in epithelial odontogenic lesions: An evidence by the expression of p53, Bcl-2 and Bax[J/OL]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(2): e120-e125[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911354/>. DOI: 10.4317/med-oral.22019.
- [9] KIM E M, JUNG C H, KIM J, et al. The P53/p21 complex regulates cancer cell invasion and apoptosis by targeting Bcl-2 family proteins [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11): 3092-3100. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2098.
- [10] RILEY T, SONTAG E, CHEN P, et al. Transcriptional control of human p53-regulated genes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 402-412. DOI:10.1038/nrm2395.
- [11] ZHANG F P, QIU Q H, SONG X C, et al. Signal-regulated protein Kinases/Protein kinase B-p53-BH3-interacting domain death agonist pathway regulates gingipain-induced apoptosis in osteoblasts[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(11): 200-210. DOI:10.1902/jop.2017.160806.
- [12] MITUPATUM T, AREE K, KITTISENACHAI S, et al. MRNA expression of Bax, Bcl-2, p53, cathepsin B, caspase-3 and caspase-9 in the HepG2 cell line following induction by a novel monoclonal Ab Hep88 mAb: cross-talk for paraptosis and apoptosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 703-712.
- [13] LIU Y H, LIU G H, MEI J J, et al. The preventive effects of hyperoside on lung cancer in vitro by inducing apoptosis and inhibiting proliferation through Caspase-3 and P53 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83(10): 381-391. DOI:10.1016/j.biopha.2016.06.035.
- [14] ZHANG Q Y, MA S, LIU B, et al. Chrysin induces cell apoptosis via activation of the p53/Bcl-2/caspase-9 pathway in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1): 469-474. DOI: 10.3892/etm.2016.3282.
- [15] ZHU H Z, WANG J R, YIN J J, et al. Downregulation of PRAME suppresses proliferation and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma through the activation of P53 mediated pathway[J]. *Cell*

- Physiol Biochem, 2018, 45(3): 1121-1135. DOI:10.1159/000487353.
- [16] ODA E, OHKI R, MURASAWA H, et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis[J]. *Science*, 2000, 288(5468): 1053-1058.
- [17] EDINGER A L, THOMPSON C B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(6): 663-669. DOI:10.1016/j.ceb.2004.09.011.
- [18] MATSUMURA H, SHIMIZU Y, OHSAWA Y, et al. Necrotic death pathway in FAS receptor signaling[J]. *J Cell Biol*, 2000, 151(6): 1247-1256. DOI:10.1083/jcb.151.6.1247.
- [19] NEWTON K, DUGGER D L, WICKLIFFE K E, et al. Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis[J]. *Science*, 2014, 343(6177): 1357-1360. DOI: 10.1126/science.1249361.
- [20] WANG H Y, SUN L M, SU L J, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1): 133-146. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.003.
- [21] TU H C, REN D C, WANG G X, et al. The p53-cathepsin axis cooperates with ROS to activate programmed necrotic death upon DNA damage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(4): 1093-1098. DOI:10.1073/pnas.0808173106.
- [22] WANG K, LIU F, LIU C Y, et al. The long noncoding RNA NRF regulates programmed necrosis and myocardial injury during ischemia and reperfusion by targeting miR-873[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(8): 1394-1405. DOI:10.1038/cdd.2016.28.
- [23] YU G J, LI Y H, CUI Z H, et al. Combinational immunotherapy with Allo-DRibble vaccines and anti-OX40 co-stimulation leads to generation of cross-reactive effector T cells and tumor regression[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37558[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5118714/>. DOI:10.1038/srep37558.
- [24] GUO J Y, CHEN H Y, MATHEW R, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(5): 460-470. DOI:10.1101/gad.2016311.
- [25] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215. DOI: 10.1080/15548627.2017.1378838.
- [26] MAIURI M C, GALLUZZI L, MORSELLI E, et al. Autophagy regulation by p53[J]. *Cur Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 181-185. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.12.001.
- [27] ZHANG X F, CHENG Q, YIN H J, et al. Regulation of autophagy and EMT by the interplay between p53 and RAS during cancer progression (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 18-24. DOI:10.3892/ijo.2017.4025.
- [28] MRSCHTIK M, O'PREY J, LAO L Y, et al. DRAM-3 modulates autophagy and promotes cell survival in the absence of glucose[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1470[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520458/>. DOI:10.1038/cdd.2017.57.
- [29] TASDEMIR E, MAIURI M C, GALLUZZI L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 676-687. DOI:10.1038/ncb1730.
- [30] CONDELLO M, PELLEGRINI E, CARAGLIA M, et al. Targeting autophagy to overcome human diseases[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): E725[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387456/>. DOI:10.3390/ijms20030725.
- [31] ENG C H, WANG Z C, TKACH D, et al. Macroautophagy is dispensable for growth of KRAS mutant tumors and chloroquine efficacy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(1): 182-187[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4711870/>. DOI:10.1073/pnas.1515617113.
- [32] CHOI S W, PARK H H, KIM S, et al. PELI1 selectively targets kinase-active RIP3 for ubiquitylation-dependent proteasomal degradation[J/OL]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 920-935.e7[2019-03-27]. [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(18\)30390-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276518303903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(18)30390-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276518303903%3Fshowall%3Dtrue). DOI: 10.1016/j.molcel.2018.05.016.
- [33] DENISENKO T V, SOROKINA I V, GOGVADZE V, et al. Mitotic catastrophe and cancer drug resistance: A link that must be broken [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24(1): 1-12. DOI:10.1016/j.drug.2015.11.002.
- [34] SALMELA A L, KALLIO M J. Mitosis as an anti-cancer drug target [J]. *Chromosoma*, 2013, 122(5): 431-449. DOI: 10.1007/s00412-013-0419-8.
- [35] MC GEE M M. Targeting the mitotic catastrophe signaling pathway in cancer[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 146282[2019-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600505/>. DOI:10.1155/2015/146282.
- [36] SPERANDIO S, DE BELLE I, BREDESEN D E. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14376-14381. DOI: 10.1073/pnas.97.26.14376.
- [37] LEE D, KIM I Y, SAHA S, et al. Paraptosis in the anti-cancer arsenal of natural products[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 162: 120-133. DOI:10.1016/j.pharmthera.2016.01.003.
- [38] PEHAR M, O'RIORDAN K J, BURNS-CUSATO M, et al. Altered longevity-assurance activity of P53:p44 in the mouse causes memory loss, neurodegeneration and premature death[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(2): 174-190. DOI:10.1111/j.1474-9726.2010.00547.x.
- [39] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308. DOI:10.1016/j.molcel.2015.06.011.
- [40] CAO J Y, DIXON S J. Mechanisms of ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12): 2195-2209. DOI:10.1007/s00018-016-2194-1.
- [41] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379. DOI:10.1038/cdd.2015.158.
- [42] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62. DOI:10.1038/nature14344.
- [43] LOUANDRE C, MARCQ I, BOUHLAL H, et al. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 971-977. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.014.
- [44] ROH J L, KIM E H, JANG H J, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96-103. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.035.

[收稿日期] 2019-03-30

[修回日期] 2019-05-10

[本文编辑] 黄静怡