

# 恶性肿瘤中双硫死亡的新动向和未来展望

王腾飞<sup>1,2</sup>, 陈乾<sup>3</sup>, 左石<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳, 550000;

贵州医科大学附属医院, 2. 肝胆外科, 3. 器官移植科, 贵州 贵阳, 550000)

**摘要:** 双硫死亡是恶性肿瘤的一种新的细胞死亡方式。细胞死亡方式包括坏死性凋亡、细胞凋亡、细胞焦亡和铁死亡、铜死亡等多种调节性细胞死亡和意外性细胞死亡。双硫死亡是当溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 蛋白高表达的细胞遭受葡萄糖饥饿时触发细胞发生死亡的一种新的细胞死亡机制。针对调节细胞死亡机制的鉴定和表征不仅能够促进人们对细胞稳态的基本理解, 而且能为治疗恶性肿瘤提供重要思路。

**关键词:** 恶性肿瘤; 双硫死亡; 发病机制; 细胞死亡机制

中图分类号: R 602; R 73.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)17-145-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232477

## New development and future prospects of disulfidptosis in malignant tumors

WANG Tengfei<sup>1,2</sup>, CHEN Qian<sup>3</sup>, ZUO Shi<sup>2</sup>

(1. Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, 3. Department of Organ Transplantation, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000)

**Abstract:** Disulfidptosis is a new cell death mode in malignant tumors. Cell death has evolved from multiple regulatory cell death and accidental cell death, including apoptosis, cellular pyroptosis, necroptosis, and iron and copper death. Disulfidptosis is a new cell death mechanism that triggers cells to undergo cell death when cells with high expression of the solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) protein are subjected to glucose starvation. The identification and characterization of mechanisms targeting the regulation of cell death not only promotes a fundamental understanding of cellular homeostasis, but also provides important ideas for the treatment of malignant tumors.

**Key words:** malignant tumor; disulfidptosis; pathogenesis; cell death mechanism

恶性肿瘤的重要特点之一是逃逸细胞死亡, 从最初的调节性细胞死亡和意外性细胞死亡到细胞凋亡或其他新的细胞死亡形式均对恶性肿瘤的发展起着重要作用, 对于细胞死亡通路的研究也愈发变得精细, 并逐步揭示这些新型细胞死亡途径的分子机制及生化特点, 为恶性肿瘤的靶向治疗提供了一系列新的希望靶点<sup>[1-3]</sup>。近段时间, 一种新的依赖于高表达溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的恶性肿瘤细胞在缺乏葡萄糖的条件下的细胞死亡新形式——双硫死亡, 在肿瘤相关研究<sup>[4]</sup>中逐渐成为新的热点, 因其在肿瘤的发展及耐药等诸多方面发挥重要作用而备受学者关

注。本文就肿瘤细胞死亡方式中的双硫死亡类型进行各方面概述, 如其发现历程、特点及具体调控机制、临床意义等。

### 1 双硫死亡的发现及特点

受到调节的细胞死亡方式不仅在机体的发育和细胞的稳态中发挥关键作用, 其平衡的破坏如异常失调与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关<sup>[5-6]</sup>。肿瘤细胞的逃逸是肿瘤的核心标志之一<sup>[7-8]</sup>, 许多肿瘤细胞对细胞凋亡诱导疗法的对抗性使许多研究者产生了探寻其他细胞受调节的死亡形式的兴趣。

早在上世纪 80 年代, THONART P 等<sup>[9]</sup>注意到胱氨酸-谷氨酸逆向转运系统是机体抑制摄取胱氨酸, 导致谷胱甘肽(GSH)耗竭的反向转运蛋白, 其中胱氨酸是 GSH 的关键氨基酸类的组成部分。胱氨酸-谷胱甘肽逆向转运系统由二硫键连接的轻链亚基的胱氨酸转运体溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11) 和重链亚基溶质载体家族 3 成员 2(SLC3A2) 组成<sup>[10-11]</sup>。研究<sup>[12-14]</sup>证实, SLC7A11 在人体大多数肿瘤中异常表达, 这些异常表达的肿瘤细胞通过高表达 SLC7A11 来维持机体的 GSH 丰度, 从而平衡因肿瘤细胞代谢所致的氧化应激。研究<sup>[4]</sup>发现, SLC7A11 高表达的肿瘤细胞在低葡萄糖的条件下, 肿瘤细胞内的二硫化物异常积累, 引发调节细胞骨架中的二硫键的含量增加, 使得肿瘤细胞骨架剧烈收缩, 从而使其与细胞膜分离, 并破坏肿瘤细胞中的骨架结构, 使得其骨架成分发生破坏, 最终诱发肿瘤细胞的死亡。这种新的细胞死亡形式, 有别于程序性死亡、铁死亡、铜死亡、细胞凋亡等, 被定义为双硫死亡。

## 2 双硫死亡机制

研究<sup>[15-17]</sup>提出双硫应激的概念, 即硫醇特异性氧化还原体系在抗氧化应激、维持机体细胞内硫醇-二硫化物的稳定起着重要作用。硫醇在过氧化物(如过氧化氢)的氧化下变为亚磺酸或者磺酸, 进一步影响亚磺和硫醇之间形成二硫化物, 这种二硫化物在二酰胺的作用下发生氧化应激反应<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>表明, 在肿瘤细胞饥饿的条件下, 高表达 SLC7A11 的肿瘤细胞更易死亡。但进一步研究表明, 这种现象是因饥饿条件下细胞糖酵解产生的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)不能满足供应肿瘤细胞中胱氨酸转变为半胱氨酸的过程, 引起细胞中二硫化物的应激, 诱发肌动蛋白细胞骨架蛋白中的二硫键收缩, 从细胞膜上分离, 并最终导致细胞死亡<sup>[20]</sup>。这种细胞死亡形式不能被其他的细胞死亡抑制剂所逆转, 但可以被硫醇类死亡还原剂(TCEP)所抑制。为了探究这种双硫死亡细胞是否受到其他死亡方式的干扰, 相关研究<sup>[4]</sup>特地在细胞中分别敲除铁死亡另一关键通路蛋白酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4) 和凋亡关键诱导蛋白 BAX/BAK, 虽然能够抑制葡萄糖充足条件下的细胞死亡, 却依然无法逆转葡萄糖饥饿条件下的死亡。由于葡萄糖与能量代谢有关, 研究者还关注了三磷酸腺苷

(ATP) 在该死亡方式中的作用。然而结果却显示 SLC7A11 过表达的细胞在葡萄糖饥饿条件下 ATP 水平高于对照组, 敲除 SLC7A11 后可逆转葡萄糖饥饿下二酰胺诱导的细胞死亡, 由此证明这种新型死亡方式与二硫化物应激有关, 与 ATP 水平无关<sup>[10]</sup>。由此可定义双硫死亡: 一种新型细胞死亡方式, 独立于现存的凋亡、铁死亡、坏死性凋亡、铜死亡等细胞程序性死亡, 是由细胞内过量胱氨酸积累引起的二硫化物应激导致的快速死亡方式。

## 3 细胞内生化过程对双硫死亡的调控

研究<sup>[11]</sup>表明, SLC7A11 高表达的细胞可迅速将胱氨酸还原为半胱氨酸, 可有效防止胱氨酸在细胞内的过度积累。在这个步骤中, 一个胱氨酸通过还原反应转化为 2 个无细胞毒性的半胱氨酸分子, 并消耗细胞内的 NADPH。通过这种方式, 生物体内的细胞可产生葡萄糖和磷酸戊糖, SLC7A11 高表达的细胞需要正常的 NADPH 供应, 因此葡萄糖是生物体内的细胞生长因子, 一旦缺乏葡萄糖, NADPH 就会耗尽。在葡萄糖缺乏的 SLC7A11 的细胞中, 胱氨酸或其他二硫化物的过度积累会诱发产生双硫应激, 导致细胞迅速死亡。

## 4 双硫死亡与肿瘤的关系

鉴于双硫应激诱导双硫死亡的机制, LIU X G 等<sup>[4]</sup>研究指出了针对恶性肿瘤中的双硫死亡的治疗靶点。SLC7A11 高表达的细胞在氧化还原中形成二硫键(正常情况下, 细胞浆的蛋白质不会形成二硫键), 当细胞处于低葡萄糖环境时, NADPH 消耗会增加, 同时双硫应激也会增加, 从而破坏蛋白质的活性或功能, 导致细胞活力受到损害。由于处于低葡萄糖环境中, 细胞中的肌丝蛋白聚集, 肌动蛋白的双硫化过程收缩, 而 NCK 相关蛋白 1 基因(NCKAP1)可促进肌动蛋白的聚合, 敲除该基因, 则可明显减缓双硫死亡的过程<sup>[21]</sup>。然而 SLC7A11 和 SLC3A2 蛋白表达水平、胱氨酸摄取速度和量以及尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的比值(NADP + /NADPH)不受 NCKAP1 的影响, 但葡萄糖缺乏诱导的二硫键、肌动蛋白的收缩却有所减弱。NCKAP1 可通过 RAC1 的过表达被激活, 导致与其他的 NCKAP1 亚基形成波形调节复合物(WRC)<sup>[22]</sup>, 从而引起细胞形成片状伪足(片状伪足中的肌动蛋白网络分支是二硫化物的关键靶

标),从而影响细胞的双硫死亡。LIU X G 等<sup>[4]</sup>指出,其他重要的生理蛋白,如 RNA 结合蛋白和核苷酸结合蛋白,也容易受到双硫化物应激的影响。这些蛋白质有助于理解亚砷和二甲基亚砷的致死机制。此外,这些蛋白质对于探索更有效的恶性肿瘤的治疗方案也是不可或缺的力量。

## 5 双硫死亡的意义

细胞稳态机制对于双硫死亡相关研究十分重要。糖酵解起始于葡萄糖,葡萄糖通过葡萄糖转运体转移至细胞膜。因此,针对葡萄糖转运体治疗恶性肿瘤亦是一项疗效不错的干预措施。葡萄糖转运体对 SLC7A11 高表达的肿瘤细胞效果十分显著,如 KL-11743 和 Bay-876 等葡萄糖转运体抑制剂能有效阻滞葡萄糖摄取,此外,葡萄糖抑制剂会破坏 F-肌动蛋白网络和与二硫键骨架结合<sup>[23]</sup>。用 Bay876 处理可减少 SLC7A11 高表达的人肺鳞癌细胞(NCIH226)异种移植肿瘤的生长,导致细胞频繁死亡。在 SLC7A11 高表达的恶性肿瘤中,葡萄糖制剂可能会通过双硫化物的状态和细胞死亡产生治疗效果。

在这种细胞调节方式中,许多蛋白质和信号通路都参与其中。其中一个关键的调节因素是细胞氧化还原状态以及细胞内的二硫键的形成和裂解。当然,影响细胞中氧化还原反应的因素多种多样,如细胞内外环境和细胞的新陈代谢状态。二硫键的形成和断裂受到细胞内氧化还原状态的影响。其中硫氧化酶和硫酸酶,这些氧化还原酶会影响细胞的氧化还原状态<sup>[24]</sup>。此外,NF- $\kappa$ B 信号通路和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)受体信号途径也已被证实在双硫化物形成中发挥着重要作用<sup>[25]</sup>。为此,有必要对双硫死亡的调控机制进行进一步研究。深入开发新的肿瘤治疗方法,首先就必须更好地了解与双硫死亡相关的蛋白质和信号通路。研究人员有望开发抑制葡萄糖转运体或磷酸戊糖途径代谢的新型肿瘤治疗方法。

## 6 双硫死亡治疗的展望

双硫死亡的机制研究<sup>[26]</sup>是一个重要的疾病治疗领域新方向。在恶性肿瘤方面,细胞内的双硫死亡与细胞中的氧化应激发挥作用,侵袭性伪足的形成过程可能会使转移性的恶性肿瘤细胞发生更多双硫应激<sup>[27]</sup>。在心脑血管疾病方面,依据双硫死亡的机制,通过抑制二氧化硫可减轻细胞

的损伤<sup>[28]</sup>。除了心血管疾病和神经系统疾病,硫诱导的细胞死亡也被认为是一个重要的治疗靶点。因此,双硫死亡是一种非常有前景的疾病治疗机制,但需要进一步的研究和探索。

为了更好地研究双硫死亡在细胞生物学和疾病治疗中的作用,未来还需要进一步探索其机制和调控方法。此外,开发和筛选更有效的双硫死亡诱导剂和抑制剂可提高其在恶性肿瘤中的应用。当然,双硫死亡仍需和其他的细胞死亡形式组合研究,以完善恶性肿瘤细胞死亡的调节体系。

## 7 小结

综上所述,在肿瘤细胞的微环境中,细胞死亡是一个生理过程,能维持生物发展和平衡。而肿瘤疾病的治疗重点是通过各种靶向细胞死亡途径杀死癌细胞。细胞内胱氨酸积累过多导致二硫化物破解,肌动蛋白崩解。具体而言,SLC7A11 的高表达会促进胱氨酸在细胞内摄取,而在葡萄糖饥饿条件下,NADPH 的耗竭会导致双硫应激、二硫键大量积累,引发肌动蛋白细胞骨架蛋白之间的二硫键交联异常和细胞骨架收缩,最终导致肌动蛋白网络破裂和细胞死亡。双硫死亡加深了研究者对肿瘤细胞死亡模式的理解,将来双硫死亡的治疗势必会成为具有高度侵袭性和异质性、预后不良且发病率不断增高的恶性肿瘤患者有效、安全的治疗选择。

### 参考文献

- [1] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [2] WONG-ROLLE A, WEI H K, ZHAO C, *et al.* Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426-435.
- [3] FEINBERG A P, LEVCHENKO A. Epigenetics as a mediator of plasticity in cancer[J]. *Science*, 2023, 379(6632): eaaw3835.
- [4] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, *et al.* Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404-414.
- [5] HANAHAHAN D, MONJE M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 573-580.
- [6] YANG L, LI A T, WANG Y, *et al.* Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 35.
- [7] WU Q H, YOU L, NEPOVIMOVA E, *et al.* Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 77.

- [8] 王郑林, 汤杰, 陈佳伟, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  在恶性肿瘤中的作用及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(4): 138-143.
- [9] THONART P, SUMBU Z L, BECHET J. Patulin degradation in *Saccharomyces cerevisiae*: sensitive mutants[J]. *Mycotoxin Res*, 1985, 1(1): 37-40.
- [10] MASCHALIDI S, MEHROTRA P, KEÇELI B N, *et al.* Targeting SLC7A11 improves efferocytosis by dendritic cells and wound healing in diabetes[J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 776-784.
- [11] LIN W Y, WANG C Q, LIU G P, *et al.* SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3106-3126.
- [12] CHEN Q P, ZHENG W, GUAN J, *et al.* SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(1): 137-151.
- [13] ZHANG W J, SUN Y, BAI L, *et al.* RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e152067.
- [14] YANG J J, ZHOU Y L, XIE S D, *et al.* Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 206.
- [15] ALDINI G, ALTOMARE A, BARON G, *et al.* N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 751-762.
- [16] YAN S Z, HU K M, CHEN S, *et al.* Photo-induced stress relaxation in reconfigurable disulfide-crosslinked supramolecular films visualized by dynamic wrinkling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7434.
- [17] GHEZZI P, BONETTO V, FRATELLI M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(7/8): 964-972.
- [18] MILLER W P, SHA C M, SUNILKUMAR S, *et al.* Activation of disulfide redox switch in REDD1 promotes oxidative stress under hyperglycemic conditions[J]. *Diabetes*, 2022, 71(12): 2764-2776.
- [19] WANG X B, CHEN Y Q, WANG X D, *et al.* Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via up-regulation of SLC7A11[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5217-5229.
- [20] FANG X X, CAI Z X, WANG H, *et al.* Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via SLC7a11-mediated ferroptosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486-501.
- [21] DEWANE G, SALVI A M, DEMALI K A. Fueling the cytoskeleton-links between cell metabolism and actin remodeling[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(3): 248385.
- [22] LIU X G, ZHANG Y L, ZHUANG L, *et al.* NADPH debt drives redox bankruptcy: SLC7A11/xCT-mediated cystine uptake as a double-edged sword in cellular redox regulation[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(6): 731-745.
- [23] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B Y. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.
- [24] MEYER Y, BELIN C, DELORME-HINOUX V, *et al.* Thioredoxin and glutaredoxin systems in plants: molecular mechanisms, crosstalks, and functional significance[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(8): 1124-1160.
- [25] JI P Y, LI Z Y, WANG H, *et al.* Arsenic and sulfur dioxide co-exposure induce renal injury via activation of the NF- $\kappa$ B and caspase signaling pathway[J]. *Chemosphere*, 2019, 224: 280-288.
- [26] MACHESKY L M. Deadly actin collapse by disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 375-376.
- [27] ZHENG P, ZHOU C, DING Y, *et al.* Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 103.
- [28] ODURO P K, ZHENG X X, WEI J N, *et al.* The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: future novel target option for pharmacotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 50-75.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)

(上接第 144 面)

- [33] SCARAMUZZO G, SPADARO S, DALLA CORTE F, *et al.* Personalized positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: comparison between optimal distribution of regional ventilation and positive transpulmonary pressure[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(8): 1148-1156.
- [34] BITO K, SHONO A, KIMURA S, *et al.* Clinical implications of determining individualized positive end-expiratory pressure using electrical impedance tomography in post-cardiac surgery patients: a prospective, non-randomized interventional study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11): 3022.
- [35] SU P L, LIN W C, KO Y F, *et al.* Electrical impedance tomography analysis between two similar respiratory system compliance during decremental PEEP titration in ARDS patients[J]. *J Med Biol Eng*, 2021, 41(6): 888-894.
- [36] SLOBOD D, LEALI M, SPINELLI E, *et al.* Integrating electrical impedance tomography and transpulmonary pressure monitoring to personalize PEEP in hypoxemic patients undergoing pressure support ventilation[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 314.
- [37] GRIVANS C, STENQVIST O. Gas distribution by EIT during PEEP inflation: peep response and optimal PEEP with lowest trans-pulmonary driving pressure can be determined without esophageal pressure during a rapid PEEP trial in patients with acute respiratory failure[J]. *Physiol Meas*, 2022, 43(11): 114001.
- [38] ZHAO Z Q, CHEN T F, TENG H C, *et al.* Is there a need for individualized adjustment of electrode belt position during EIT-guided titration of positive end-expiratory pressure[J]. *Physiol Meas*, 2022, 43(6): 064001.

(本文编辑: 周娟 钱锋)