

双硫死亡：硫代谢异常驱动的新型细胞死亡机制

熊道鹤 季平*

重庆医科大学, 重庆, 400016;

摘要: 细胞死亡作为维持机体稳态的核心机制, 其形式与调控网络持续拓展。近年来, 基于代谢组学与细胞生物学交叉研究, 双硫死亡 (Disulfidptosis) 作为一种新型程序性细胞死亡方式被揭示, 其发生机制与硫代谢异常密切相关。该过程由 SLC7A11 高表达或葡萄糖缺乏引发的胱氨酸异常积累驱动, 导致细胞内二硫键应激, 促使 F-肌动蛋白丝间形成异常交联, 最终引发细胞骨架瓦解与膜结构崩解。研究表明, 双硫死亡在肿瘤细胞中呈现显著的代谢依赖性, 尤其与硫代谢失衡及氧化还原稳态紊乱存在深层关联。靶向 SLC7A11 与葡萄糖代谢的联合干预策略 (如 GLUT1 抑制剂 BAY-876) 在肾癌、乳腺癌等模型中展现出选择性杀伤效应, 但其临床应用仍受限于肿瘤异质性、代谢可塑性及正常组织毒性。进一步研究发现, 氧化还原通路 with 细胞骨架动力学调控网络通过正反馈机制影响双硫死亡进程, 提示多通路协同靶向的重要性。未来研究需整合多组学技术解析双硫死亡与其他死亡模式的交互作用, 并开发基于肿瘤微环境代谢特征的精准干预策略。双硫死亡的发现不仅丰富了细胞死亡理论体系, 也为肿瘤代谢治疗提供了全新的分子靶点与转化方向。

关键词: 双硫死亡; 硫代谢; 半胱氨酸; SLC7A11; 肿瘤治疗

DOI: 10.69979/3029-2808.25.04.044

细胞死亡可分为非溶解性且免疫沉默的类型, 例如凋亡^[1], 或者溶解性并具有促炎特性的类型, 例如坏死^[2]。这一生物学过程长期以来被视为维持机体稳态的关键机制, 在组织发育、免疫调节及疾病调控中发挥着重要作用。在程序性细胞死亡的研究领域中, 细胞焦亡^[3]、铜死亡^[4]、和铁死亡^[5]等经典类型已得到广泛探讨。随着代谢组学与细胞生物学研究的深度融合, 一种新型细胞死亡方式——双硫死亡 (Disulfidptosis) 逐渐被揭示。此死亡机制主要是细胞内 SLC7A11 过度表达或葡萄糖供应不足导致的胱氨酸异常积聚的结果, 继而引起二硫键应激反应, 此应激反应诱导 F-肌动蛋白丝间形成异常二硫键, 最终致使细胞骨架结构的解体, 从形态学特征的维度看, 此过程主要表现出来的是细胞骨架收缩及其与质膜分离, 值得注意的是, 这种死亡方式跟硫代谢紊乱存在紧密的关联, 尤其在肿瘤细胞中间体现出明显的代谢依赖特性, 这为癌症靶向治疗策略给出了新的研究方向^[6]。

1 硫代谢维持体内环境稳态

作为在维持生命活动中起重要作用的成分之一的硫元素, 在生物体内, 它的来源、代谢及生物功能的关系紧密又稳定。生物体主要借由食物获取硫元素, 来源为无机硫酸盐、含硫氨基酸以及部分维生素^[7]。摄入的

这些硫化合物经消化道分解后吸纳, 之后借由血液循环输送至各组织器官, 参与多种生理代谢活动机理, 硫元素普遍介入氨基酸代谢环节, 特别是在蛋氨酸和半胱氨酸相互转变的环节中^[8]。蛋氨酸借助转硫反应生成半胱氨酸, 后者既是谷胱甘肽合成的关键前体, 还在维持细胞内氧化还原平衡方面扮演着重要角色^[9]。在蛋白质结构的核心布局里, 借助半胱氨酸残基形成的双硫键, 硫原子有助于保障蛋白质的空间构象、稳定性及功能活性^[10], 硫元素代谢异常跟多种疾病密切相关联, 此异常也许会促使以肿瘤、神经退行性疾病及代谢综合征为代表的多种病理过程的起始与拓展, 硫元素对维持机体内环境的稳态与调控细胞信号通路具有重要且不可替代的功效^[11]。

2 含硫氨基酸的代谢微环境及其调控机制

蛋氨酸是蛋白质合成所必需的, 而其活化形式 S-腺苷甲硫氨酸可作为多种生物反应中的甲基供体, 为细胞提供用于各种甲基化反应的甲基^[9]。蛋氨酸代谢的第一步是与三磷酸腺苷 (ATP) 发生反应, 在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下, 生成 S-腺苷甲硫氨酸, 它是转甲基反应中的通用甲基供体。多种甲基化酶将甲基从 S-腺苷甲硫氨酸转移产生 S-腺苷同型半胱氨酸, 后者在同型半胱氨酸水解酶的作用下迅速水解为腺苷和同型半胱氨酸^[8]。

同型半胱氨酸在硫网络中占据着关键的连接点。它可以被甲基化以再生蛋氨酸,也可以用于在转硫途径中合成半胱氨酸和H₂S。通过从5-甲基四氢叶酸转移甲基,蛋氨酸合酶对同型半胱氨酸进行再甲基化,完成蛋氨酸循环^[12]。

半胱氨酸是一种含硫氨基酸,对控制多种重要细胞活动的含硫生物分子的合成至关重要。含硫醇的半胱氨酸除了是一种蛋白质生成氨基酸外,对于多种生物过程必需代谢物的合成也是不可或缺的^[13]。半胱氨酸为铁硫簇和辅酶A的生物合成提供硫,这两者对合成代谢和分解代谢途径中的代谢酶都至关重要,半胱氨酸也是硫氧还蛋白基序的组成部分,可维持所有界中的蛋白质二硫醇及二硫化物平衡^[14]。半胱氨酸是谷胱甘肽(GSH)生产的限速剂,谷胱甘肽是哺乳动物细胞中一种重要的抗氧化剂^[15]。半胱氨酸代谢改变与也多种驱动癌蛋白和肿瘤抑制因子以及癌症的恶性特征有关^[11]。由于癌细胞常常遭受高水平的氧化应激,通过从头生物合成或蛋白质分解代谢提供的半胱氨酸通常无法满足癌细胞对抗氧化防御的高需求;因此大多数癌细胞主要依靠通过营养转运蛋白从细胞外环境中获取半胱氨酸^[16],这一过程很大程度上依赖于胱氨酸转运系统。胱氨酸在细胞质中通过消耗NADPH的还原反应转化为半胱氨酸;随后半胱氨酸被用于合成谷胱甘肽^[17]。胱氨酸转运系统是一种不依赖钠离子的反向转运蛋白,以1:1的比例输出细胞内谷氨酸并输入细胞外胱氨酸^[18]。它由两个通过二硫键连接的亚基组成,包括重链亚基溶质载体家族成SLC3A2和轻链亚基溶质载体家族SLC7A11,其中SLC3A2可作为其他几种氨基酸转运蛋白的伴侣,因此其功能不仅限于胱氨酸转运。而SLC7A11则是特异性的胱氨酸转运蛋白^[19]。

3 双硫死亡的发现与作用机制

双硫死亡的发现源于对SLC7A11高表达肿瘤细胞死亡模式的深入观察。最近的研究揭示在葡萄糖饥饿条件下,依赖SLC7A11摄取胱氨酸的肿瘤细胞会发生快速死亡,且该过程独立于已知的凋亡、坏死性凋亡或铁死亡通路^[20]。进一步机制研究表明,NADPH的耗竭导致胱氨酸无法被还原为半胱氨酸,胞内二硫化物浓度急剧升高,引发肌动蛋白纤维(F-actin)的异常交联。这种交联破坏肌动蛋白网络与细胞膜的锚定,导致细胞膜收缩失能、膜泡和伪足形成,最终崩解^[20]。值得注意的是,双硫死亡的发生高度依赖细胞骨架重构:通过基因编辑技

术敲除肌动蛋白结合蛋白(如FLNA)或抑制Rac-WAVE调节复合物,可显著延缓死亡进程,提示细胞骨架动力学在此过程中的核心地位^[20,21]。

除SLC7A11体现出高表达,葡萄糖缺乏以及NADPH耗竭是促成双硫死亡的关键因素^[22],所谓葡萄糖饥饿,是细胞处于葡萄糖供应短缺的状态,该状态会明显扰乱细胞代谢的平衡,并引起一系列复杂的生物学多元效应,作为糖酵解关键分支方式,磷酸戊糖途径,在这一环节里起到关键效用^[23]。磷酸戊糖途径不仅参与到能量生成里,还在核苷酸合成、核酸戊糖生成以及为NADPH供应发挥关键作用,葡萄糖饥饿的影响不只是体现在能量代谢紊乱上,还会进一步致使合成代谢过程、氧化还原平衡以及抗氧化防御机制被波及^[24],而这些影响在极大程度上与磷酸戊糖途径功能失调紧密相系。处于葡萄糖匮乏状态下,磷酸戊糖途径的活性受抑制调控约束,致使NADPH生成缩减且快速地消耗完^[25]。NADPH对维持细胞氧化还原平衡意义十分重大,它不仅参与脂肪酸及胆固醇的生物合成,而且可作为谷胱甘肽等抗氧化剂的辅助因子,可将活性氧中和掉,让细胞不受氧化应激损害^[26]。NADPH水平下滑会削弱细胞把氧化型谷胱甘肽还原为还原型谷胱甘肽的能力,致使细胞抗氧化防御系统功能破坏,引起活性氧累积,进而损害脂质、蛋白质和DNA^[27]。SLC7A11所介导的胱氨酸摄取进一步消耗了细胞内NADPH以及累积二硫键分子,诱导二硫键应激,造成二硫死亡这一现象发生^[22]。

4 双硫死亡的抗肿瘤治疗潜力

双硫死亡的代谢依赖性使其成为极具潜力的肿瘤治疗靶点。目前研究已证实,SLC7A11高表达的肿瘤,如肾透明细胞癌^[28]和乳腺癌^[29],对葡萄糖剥夺或葡萄糖转运体抑制剂高度敏感。以肾癌为例,临床前实验表明,葡萄糖转运体抑制剂BAY-876可选择性诱导SLC7A11阳性肿瘤细胞死亡,而对正常细胞毒性较低^[20]。这种选择性源于肿瘤细胞对胱氨酸摄取的异常依赖,以及正常细胞通过其他转运体维持半胱氨酸稳态的能力^[30]。

然而,单一靶向双硫死亡通路面临多重挑战。首先,肿瘤异质性导致SLC7A11表达水平差异显著,需开发可靠的生物标志物以实现患者分层。其次,SLC7A11在细胞的氧化还原以及细胞程序性死亡过程中起着双刃剑的作用。SLC7A11表达降低导致胱氨酸摄取不足,抑制活性氧的及时清除,最终导致铁死亡^[31]。相反,SLC7A1

1 表达增加会导致胱氨酸吸收过多，引发双硫死亡^[20]。需要明晰双硫死亡相关基因本身涉及的错综复杂的代谢调节网络，才能更好制定靶向策略，开发 SLC7A11 高表达癌症精准医疗。

5 展望

双硫死亡作为一种特殊的细胞死亡方式，这一发现不仅给细胞死亡理论体系添新，也为肿瘤治疗规划了全新的研究蓝图，可其临床转化目前陷入阻滞，未来研究需着重进行以下若干方面的探索：进一步阐明双硫死亡的分子机制，特别是揭示其与细胞骨架动力学以及氧化还原稳态的相互作用网络秘密。开启基于肿瘤微环境代谢特征的精准干预策略谋划，借助多组学技术来开展双硫死亡关键调控因子筛选，为临床治疗给予更精准、多层次的生物标志物，探寻双硫死亡与另外细胞死亡方式的相互关联，对多通路协同靶向治疗方案的设计起推动作用，化解肿瘤异质性造成的治疗障碍。带动双硫死亡相关药物进入临床转化阶段，提高现有抑制剂（如 GLUT1 抑制剂 BAY - 876）的疗效及安全性，还要进行新型靶向药物或新联合治疗手段的升级，为 SLC7A11 高表达肿瘤患者提供更有针对性的治疗选择，发现双硫死亡，为肿瘤代谢治疗提供新的理论依据与潜在靶点，双硫死亡有望成为肿瘤治疗领域的关键突破性进展。

参考文献

[1]Dejas L, Santoni K, Meunier E, Lamkanfi M. Regulated cell death in neutrophils: From apoptosis to NETosis and pyroptosis. *Semin Immunol*. 2023 Nov;70:101849.

[2]Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams J M, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(3):486 - 541.

[3]Rao Z, Zhu Y, Yang P, Chen Z, Xia Y, Qiao C, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Theranostics*. 2022;12(9):4310 - 29.

[4]Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022 Mar 18;375(6586):1254 - 6

1.

[5]Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012 May 25;149(5):1060 - 72.

[6]Li C, Sun C, Li Y, Dong L, Wang X, Li R, et al. Therapeutic and prognostic effect of disulfidptosis-related genes in lung adenocarcinoma. *Heliyon*. 2024 Jul 15;10(13):e33764.

[7]Wasmund K, Mußmann M, Loy A. The life sulfuric: microbial ecology of sulfur cycling in marine sediments. *Environ Microbiol Rep*. 2017 Aug;9(4):323 - 44.

[8]Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. Sulfur containing amino acids and human disease. *Biomed Pharmacother*. 2004 Jan;58(1):47 - 55.

[9]Wagner C, Decha-Umphai W, Corbin J. Phosphorylation modulates the activity of glycine N-methyltransferase, a folate binding protein. In vitro phosphorylation is inhibited by the natural folate ligand. *J Biol Chem*. 1989 Jun 5;264(16):9638 - 42.

[10]Francioso A, Baseggio Conrado A, Mosca L, Fontana M. Chemistry and Biochemistry of Sulfur Natural Compounds: Key Intermediates of Metabolism and Redox Biology. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 29;2020:8294158.

[11]Zhang HF, Geltink RIK, Parker SJ, Sorensen PH. Transsulfuration, minor player or critical for cysteine homeostasis in cancer. *Trends Cell Biol*. 2022 Sep;32(9):800 - 14.

[12]Kabil O, Vitvitsky V, Banerjee R. Sulfur as a Signaling Nutrient Through Hydrogen Sulfide. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:171 - 205.

[13]Combs JA, DeNicola GM. The Non-Essential Amino Acid Cysteine Becomes Essential for Tumor Proliferation and Survival. *Cancers (Basel)*. 2019 May 16;11(5):678.

[14]Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, et al. Glutathione and thio redoxin antioxidant pathways synergize to driv

- e cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015 Feb 9;27(2):211–22.
- [15]Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis*. 2018 Jan 24;7(1):8.
- [16]Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Aug 10;38(2):167–97.
- [17]Stipanuk MH, Dominy JE, Lee JI, Coloso RM. Mammalian cysteine metabolism: new insights into regulation of cysteine metabolism. *J Nutr*. 2006 Jun;136(6 Suppl):1652S–1659S.
- [18]Conrad M, Sato H. The oxidative stress-inducible cystine/glutamate antiporter, system x(c)(–): cystine supplier and beyond. *Amino Acids*. 2012 Jan;42(1):231–46.
- [19]Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. *Trends Biochem Sci*. 2018 Oct;43(10):752–89.
- [20]Liu X, Nie L, Zhang Y, Yan Y, Wang C, Colic M, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidoptosis. *Nat Cell Biol*. 2023 Mar;25(3):404–14.
- [21]Xiao F, Li HL, Yang B, Che H, Xu F, Li G, et al. Disulfidptosis: A new type of cell death. *Apoptosis*. 2024 Oct;29(9–10):1309–29.
- [22]Zheng P, Zhou C, Ding Y, Duan S. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*. 2023 Apr 27;42:103.
- [23]TeSlaa T, Ralser M, Fan J, Rabinowitz JD. The pentose phosphate pathway in health and disease. *Nat Metab*. 2023 Aug;5(8):1275–89.
- [24]Ren Y, Chen J, Chen P, Hao Q, Cheong LK, Tang M, et al. Oxidative stress-mediated AMPK inactivation determines the high susceptibility of LKB1-mutant NSCLC cells to glucose starvation. *Free Radic Biol Med*. 2021 Apr;166:128–39.
- [25]Wang YT, Trzeciak AJ, Rojas WS, Saavedra P, Chen YT, Chirayil R, et al. Metabolic adaptation supports enhanced macrophage efferocytosis in limited-oxygen environments. *Cell Metab*. 2023 Feb 7;35(2):316–331.e6.
- [26]Njeim R, Alkhansa S, Fornoni A. Unraveling the Crosstalk between Lipids and NADPH Oxidases in Diabetic Kidney Disease. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 28;15(5):1360.
- [27]Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499–574.
- [28]Kang L, Wang D, Shen T, Liu X, Dai B, Zhou D, et al. PDIA4 confers resistance to ferroptosis via induction of ATF4/SLC7A11 in renal cell carcinoma. *Cell Death Dis*. 2023 Mar 11;14(3):193.
- [29]Yang J, Zhou Y, Xie S, Wang J, Li Z, Chen L, et al. Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 23;40(1):206.
- [30]Han C, Ge M, Xing P, Xia T, Zhang C, Ma K, et al. Cystine deprivation triggers CD36-mediated ferroptosis and dysfunction of tumor infiltrating CD8+ T cells. *Cell Death Dis*. 2024 Feb 15;15(2):145.
- [31]Chen Q, Zheng W, Guan J, Liu H, Dan Y, Zhu L, et al. SOCS2-enhanced ubiquitination of SLC7A11 promotes ferroptosis and radiosensitization in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Differ*. 2023 Jan;30(1):137–51.
- 作者简介:熊逍鹤(1998.8–),男,汉族,重庆,硕士研究生在读,重庆医科大学,研究方向:肿瘤。
- 通讯作者:季平(1962.10–),男,汉族,四川内江人,教授,博士,重庆医科大学,研究方向:肿瘤/种植。