

文章编号:1000-2367(2020)02-0087-07

DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2020.02.013

细胞凋亡与动物再生

董自梅,王静,高帅,陈广文,刘德增

(河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453007)

摘要:凋亡是有机体自主程序性死亡方式之一,是生物体正常的生理机能.再生主要指生物体组织或器官在遭受到损伤之后,重建恢复的过程.越来越多的研究表明,细胞凋亡能促进再生程序启动,两者之间存在紧密关系.本文根据动物在演化进程中的地位,阐述了细胞凋亡在低等无脊椎动物、鱼类、有尾两栖类及高等哺乳动物再生过程中的主要成果和最新进展,并总结了细胞凋亡对动物再生可能的作用机制.

关键词:细胞凋亡;细胞增殖;再生

中图分类号:Q952

文献标志码:A

再生现象普遍存在于动物界,从低等的无脊椎动物到有尾两栖类再到高等哺乳动物中广泛存在再生现象.再生根据其性质可分为生理性再生(physiological regeneration)和病理性再生(pathological regeneration).生理再生属于有机体正常的生理过程,如表皮再生、血细胞更新、动物换毛等.病理再生又称创伤性再生,是有机体遭遇损伤后引起的再生.病理再生又可分为完全再生和不完全再生,完全再生指动物组织损伤后,再生后的细胞保持原有形态和排列,新生组织恢复原有组织的结构和功能,例如涡虫(Planarian)切割后每一片段都可生成一个完整的个体^[1],水螅(*Hydra*)再生^[2]以及蝾螈肢再生^[3];相反,再生后不能恢复原有组织结构和功能为不完全再生.根据作用机制,再生又可分为变形再生(morphallaxis)和新建再生(epimorphosis),前者指再生过程中没有细胞增殖,仅通过现存组织重新模式化(patterning);后者依赖未分化细胞增殖或伤口附近细胞去分化形成特异结构—芽基(blastema),再由芽基分化成相应的组织和器官^[4-5].

细胞凋亡(apoptosis)是有机体自主程序性死亡主要方式之一,在有机体发育过程中能够高效地清除额外或不必要的以及异常的细胞以维持机体稳态^[6].因此,细胞凋亡在生物进化过程中具有保守性且在维持生物体内稳态方面起着重要作用^[7].生物体发育过程如胚胎发生、细胞更新以及再生等都依赖细胞增殖和细胞死亡之间的平衡^[8].细胞凋亡过程中起主要作用的酶—凋亡蛋白酶(Caspase)家族在不同物种中高度保守,分为起始凋亡蛋白酶(initiator caspase)和效应凋亡蛋白酶(effector caspase)两大类^[9],当缺乏外源信号刺激时以酶原的形式存在细胞中,当起始凋亡蛋白酶经凋亡信号激活后,切割下游的效应凋亡蛋白酶并使之激活,效应凋亡蛋白酶进一步切割关键细胞底物,促进细胞死亡^[10].

研究发现凋亡蛋白酶的激活有助于驱动细胞重塑和再生信号产生^[11],动物损伤后,凋亡细胞能释放信号分子如细胞因子、生长因子和前列腺素等物质促进再生的发生或者通过凋亡使抑制再生功能的细胞死亡,此现象称之为“再生性细胞死亡”,但机制尚不清楚^[12].

动物再生的潜能不同物种间具有很大差异^[13-14],通常动物进化程度越低级,其再生能力越高;动物进化程度越高,其组织结构和功能越复杂,再生潜能越低,因此,目前认为动物的再生能力在进化过程中逐渐丢失^[15].本文依据动物在系统演化中的地位,根据动物由低等到高等的进化过程,分别选择了相应代表性动物,阐述了细胞凋亡在这些动物再生过程中的作用,并总结了细胞凋亡对动物再生可能的作用机制.

收稿日期:2019-03-03;修回日期:2020-02-13.

基金项目:国家自然科学基金(31570376;U1604173;31471965)

作者简介:董自梅(1969—),女,河南浚县人,河南师范大学教授,博士生导师,主要从事动物资源保护与利用,神经再生机制,E-mail:dzmhxx@163.com.

通信作者:陈广文,河南师范大学教授,博士,博士研究生导师,E-mail:chengw0183@sina.com.

1 细胞凋亡在低等无脊椎动物再生中的作用

1.1 细胞凋亡在腔肠动物—水螅再生中的作用

水螅由于其结构简单、含有大量的干性细胞且具有较强的再生能力而成为历史上第一个研究再生机制的经典动物模型,同时也是研究细胞凋亡的好材料^[16]。以前认定水螅头部再生是变形再生,依赖于肌上皮细胞(myoepithelial cell)^[17],但是有证据显示水螅再生过程中有类芽基细胞(blastema-like cell)出现,与新建再生有相似性^[18-19],且细胞凋亡在维持水螅稳态和再生过程起重要作用^[16]。

根据水螅(*Hydra vulgaris*)损伤部位不同(图 1),其再生分别称为顶端头再生(apical head regeneration)、基底头再生(basal head regeneration)和足再生(foot regeneration)。顶端头再生时表皮细胞过表达 Wnt 信号,从而促使干细胞分裂、分化迁移进而形成触手,然后形成口,在再生过程中没有发现凋亡细胞和增殖细胞^[20]。

在基底头再生过程中,切割损伤激活 MAPK 通路,从而促进大量间质细胞(interstitial cell)凋亡(超过 50%),并瞬间释放 Wnt 信号,激活周围细胞中 β -catenin 通路,促进干细胞大量增殖^[20-21]。随后 Wnt 信号又在表皮细胞中上调,口再生先于触手,基底头再生的表现与新建再生相似。

足再生无明显形态特征,且再生部位未发现大量的凋亡细胞(少于 7%)或增殖细胞,和顶端头再生相似,认为其属于组织修复^[22]。

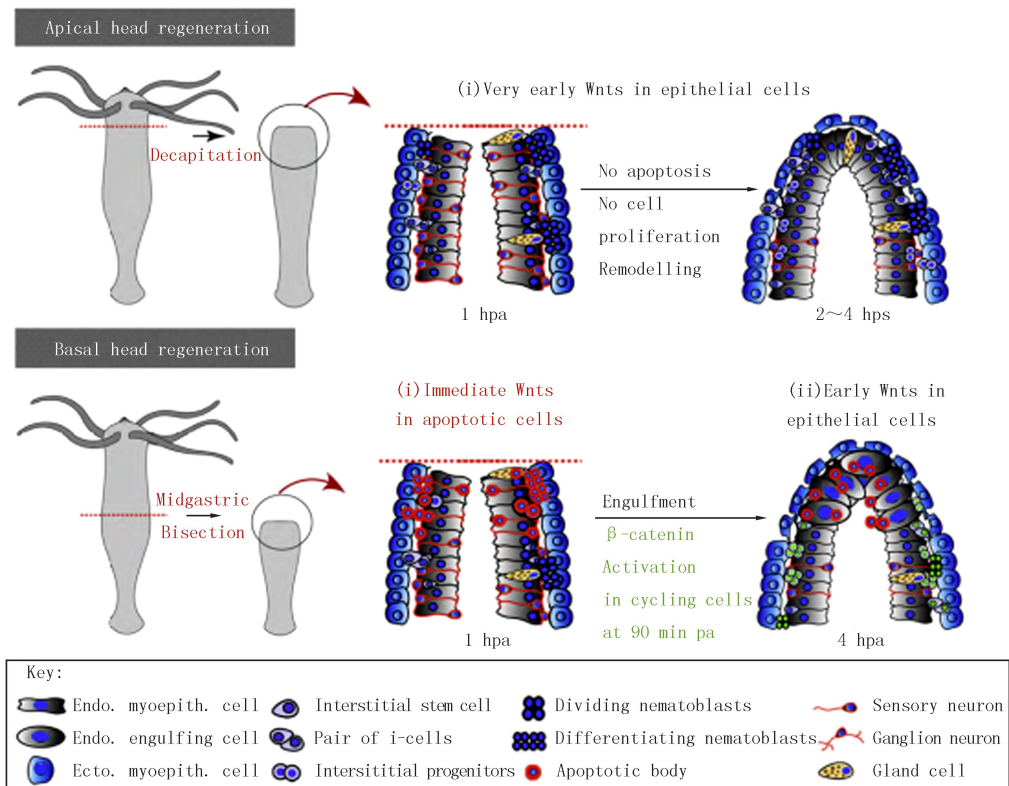


图1 水螅顶端(上排)和基底头(下排)再生示意图(引自GALLIOT et al^[22])

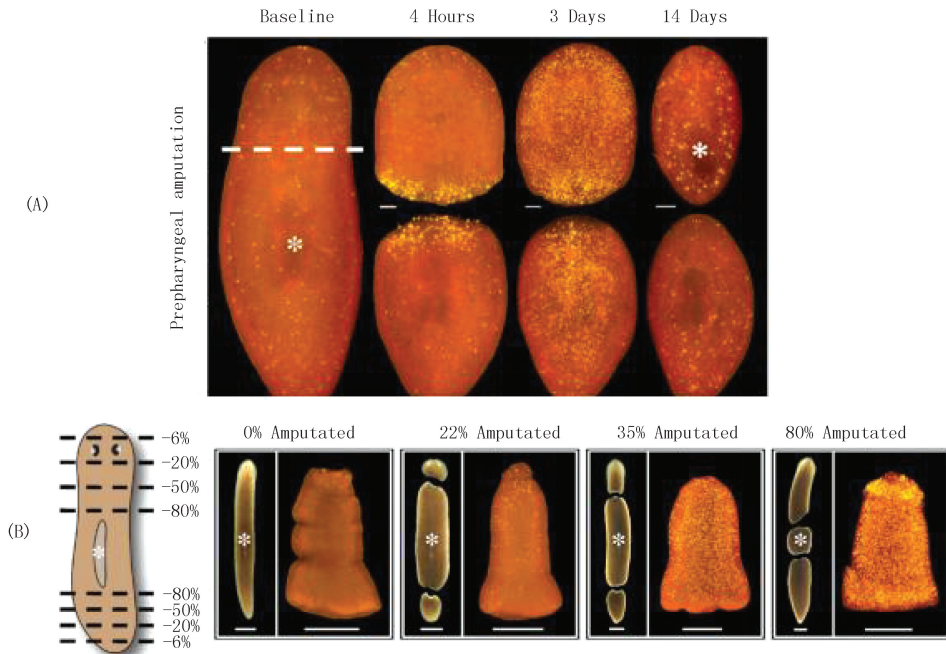
Fig.1 Schematic showing the specific features of apical (upper panel) and basal (lower panel) head regeneration in *Hydra* (from GALLIOT et al. ^[22])

总之,基底头再生过程有两种连续且独立的 Wnt 信号波,分别由凋亡的间质细胞和表皮细胞释放。顶端头再生过程只产生一个表皮细胞释放的 Wnt 信号波(图 1)。由此推断基底头再生的第二个 Wnt 信号波与顶端头再生的 Wnt 信号波起着相同的作用,即维持头部组织体的活性及构建水螅体轴^[23-25]。

1.2 细胞凋亡在扁形动物—涡虫再生中的作用

涡虫由于其在进化中的特殊地位和极强的再生能力而引起研究者的广泛关注,进而成为研究再生的动

物模型^[26].在涡虫成体内含有大量的干细胞群—成新细胞(neoblasts)^[27].对涡虫进行切割后,成新细胞大量增殖并迁移至伤口附近形成芽基,继而芽基细胞分化成缺失组织,完成再生^[1].研究表明,细胞凋亡是涡虫稳态下细胞更新的主要形式^[5].对涡虫(*Schmidtea mediterranea*)咽前切,在再生过程中观察到 2 次细胞凋亡峰,第一次出现在切割后 1h 至 4h,在伤口附近(100 微米的区域),其功能是促进伤口愈合;第二次细胞凋亡峰在切割后第 3 d 出现,是再生的关键时期(图 2).在涡虫再生过程中,2 个凋亡峰与成新细胞的 2 次细胞增殖相对应.目前认为,第一次细胞大量增殖主要是作用于切割后发生的免疫反应^[10],而第二次细胞增殖峰主要促进新生组织的形成.果蝇(*Drosophila*)中细胞凋亡后能分泌分裂素 Dpp(Decapentaplegic)和 Wg(Wingless)促进邻近细胞增殖^[28],但是涡虫体内的凋亡细胞如何促进成新细胞增殖并不清楚,而且凋亡峰在时间和空间上与成新细胞增殖峰相一致,推测凋亡细胞可能是引起成新细胞分裂和分化的信号之一^[10],但尚需实验证明.



(A) 咽前横切; (B) 不同比例切割涡虫, 中部躯体细胞凋亡模式 (引自PELLETTIERI et al^[5])

图2 涡虫再生的凋亡模式

Fig.2 Apoptosis in regenerating planarians

涡虫体内凋亡细胞的数量依赖于涡虫前后轴切割位点以及再生片段类型.同时切除头和尾部组织(图 2B),随着切除比例的增加,中部区域细胞凋亡数量显著增加.如果单独切除尾部顶端,中部躯体细胞凋亡数量没有明显增加.说明细胞凋亡有助于再生涡虫恢复正常躯体规模和比例,促进组织重塑^[5].且重塑程度越深,细胞凋亡越多.

1.3 细胞凋亡在棘皮动物——海参再生中的作用

海参(*Holothuria glaberrima*)受到攻击时可以自动切除内脏器官以求自保^[29-31].自切后,存活细胞去分化,然后进行分裂和增殖,进而分化形成新的内脏器官.在内脏器官再生早期,前部(anterior rudiment)和后部(posterior rudiment)间皮(mesothelium)组织凋亡细胞数量显著升高,并和再生时间以及细胞增殖动态密切相关.但前部和后部的结缔组织细胞对损伤反应有明显差别,前部结缔组织细胞无明显变化而后部结缔组织细胞急剧凋亡^[30].另外,消化道再生过程中,促进细胞增殖同时抗凋亡基因 *survivin* 和 *mortain* 表达也出现明显的变化.在前部,*survivin* 基因的表达量在再生第 7 d 开始调高,直至再生 21 d 其表达量增加 3 倍,但在后部再生过程中无显著变化.*mortain* 基因的表达量在前部再生过程中,分别在 3 d 和 21 d 调高 3 倍,在后部再生 3 d 时极显著调高,7 d 时恢复正常水平,与后部结缔组织变化相符合.说明消化道的损伤诱导细胞死亡受到严格控制,但目前细胞凋亡在再生中的具体功能并不清楚^[30].

海参神经索(radial nerve cord)再生与内脏再生有相似的细胞凋亡模式.损伤一周内,伤口区域凋亡细胞数量增加 20 倍,主要是胶质细胞和神经细胞,然后随再生进程逐渐恢复到正常水平^[32].

2 细胞凋亡在脊椎动物再生中的作用

2.1 细胞凋亡在鱼类—斑马鱼再生中的作用

大部分脊椎动物失去完全再生能力,仅部分器官或组织受损后具有再生能力,如硬骨鱼能再生鳞,鳍,脊髓和心脏等多种组织和器官^[33-36].斑马鱼(Zebrafish)由于其易饲养,发育早期身体透明,再生时间短等特点使其成为研究再生的动物模型^[37].

斑马鱼鱼鳍结构简单且再生能力强,其再生过程分为4个时期:首先,切割后(0~10 hpa)鱼鳍启动再生,侧面表皮细胞立即迁移且覆盖伤口表面,形成伤口表皮(wound epidermis)^[36].伤口表皮部位能产生Wnt和FGF信号促进芽基细胞增殖^[38],若诱导伤口表皮细胞死亡,则导致鳍再生异常.这个时期在残体表皮(stump epidermis)切割部位检测到大量凋亡细胞,认为此期细胞凋亡不特异于再生而与伤口愈合相关.在伤口愈合

后(10 hpa),凋亡细胞数量瞬间回落到基准水平(非损伤鱼鳍凋亡细胞数量).第二时期(切割后15 hpa),招募祖细胞,伤口附近细胞间质分解,间质细胞开始去分化,分裂,增殖.此时抑制细胞增殖则不能形成芽基.此时期出现大量凋亡细胞并逐渐达到峰值,随后减少直至回到基准线.如果此时期抑制细胞凋亡则导致增殖细胞数量减少进而导致再生芽基减小,表明第二次细胞凋亡特异于再生进程并直接引起残体表皮细胞增殖.第三时期(切割后24~30 hpa),间质细胞开始迁移至伤口附近形成芽基.最后(48 hpa)芽基完全形成,形态发生重建,完成尾鳍再生^[39].

总之,在斑马鱼尾鳍再生期间发生两次细胞凋亡,且都发生在残体表皮细胞而非间质细胞,暗示表皮细胞对凋亡信号敏感,表皮细胞凋亡有助于间质组织重组和芽基形成,而间质细胞或芽基细胞对凋亡信号具有抵抗力^[33].切割尾鳍产生ROS同时诱导凋亡和JNK信号通路,促进表皮细胞增殖和芽基形成,但表皮细胞与芽基细胞之间的详细关系尚未知晓.

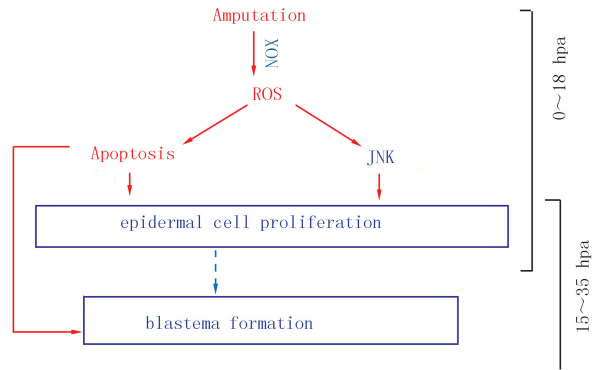
2.2 凋亡在两栖动物—蝾螈和蟾蜍再生中的作用

两栖动物也具有较强的再生能力,如蝾螈(newts)的晶状体、视网膜、附肢、尾、脑等几乎身体所有组织都可以再生^[40].细胞凋亡可能与蝾螈再生密切相关并在再生的启动和终止程序中起重要作用.如在蝾螈(*Cynops pyrrhogaster*)视网膜再生过程中,在再生早期和中期细胞凋亡数量显著增加,且在晚期达到峰值随后降低.而早期和晚期是视网膜细胞增殖活跃时期.视网膜再生后期,细胞凋亡发生在神经节细胞层和内核层细胞增殖和分化区域,可能参与神经元回路(neural circuitry)和视网膜投射(retinotectal projections)形成.总之,细胞凋亡伴随视网膜再生过程中细胞增殖、分化,视网膜层成型以及视网膜投射等阶段^[41].

蟾蜍(*Xenopus laevis*)能再生尾、肌肉、皮肤、脊髓等组织^[18-19].蟾蜍尾部切割后,伤口愈合并产生一个再生芽基,芽基细胞快速增殖分化并重建尾部.研究发现在再生芽基部位出现大量的细胞凋亡.如果在切割后立即抑制细胞凋亡,则再生停止;若切割超过24h再抑制细胞凋亡则对再生无影响,因此凋亡对再生的作用具有时间依赖性^[42].总之,再生过程中伴随细胞凋亡,细胞凋亡是再生的必需元件.但抑制细胞凋亡为什么会阻止再生?其具体的机制还需要进一步研究.

2.3 细胞凋亡在哺乳动物—鼠肝再生中的作用

大多数哺乳动物仅有少数组织和器官可以再生,如小鼠(mice)肝脏受损后可以再生.实验发现凋亡能促



hpa: hours post-amputation; NOX: NADPH oxidases. (引自GAURON et al^[39])

图3 斑马鱼尾鳍再生早期事件示意图

Fig. 3 Schematic of early events during zebrafish caudal fin regeneration (from GAURON et al.^[39])

进小鼠肝再生,并将此途径命名为“phoenix rising”^[43]. *Casp3*^{-/-} mice 或 *Casp7*^{-/-} mice 会导致肝再生缺陷或皮肤伤口难以愈合.目前认为,当小鼠肝脏受损后,激活 caspase-3/7 蛋白酶,进一步激活底物——钙非依赖型磷脂酶^[43],促进凋亡细胞合成、释放花生四烯酸(arachidonic acid).花生四烯酸继而转化成前列腺素 E₂ (PGE₂),PGE₂ 进而刺激干细胞增殖,促进伤口愈合和组织再生(图 4).“phoenix rising”证明凋亡蛋白酶是调控干细胞增殖和组织再生的关键因子.

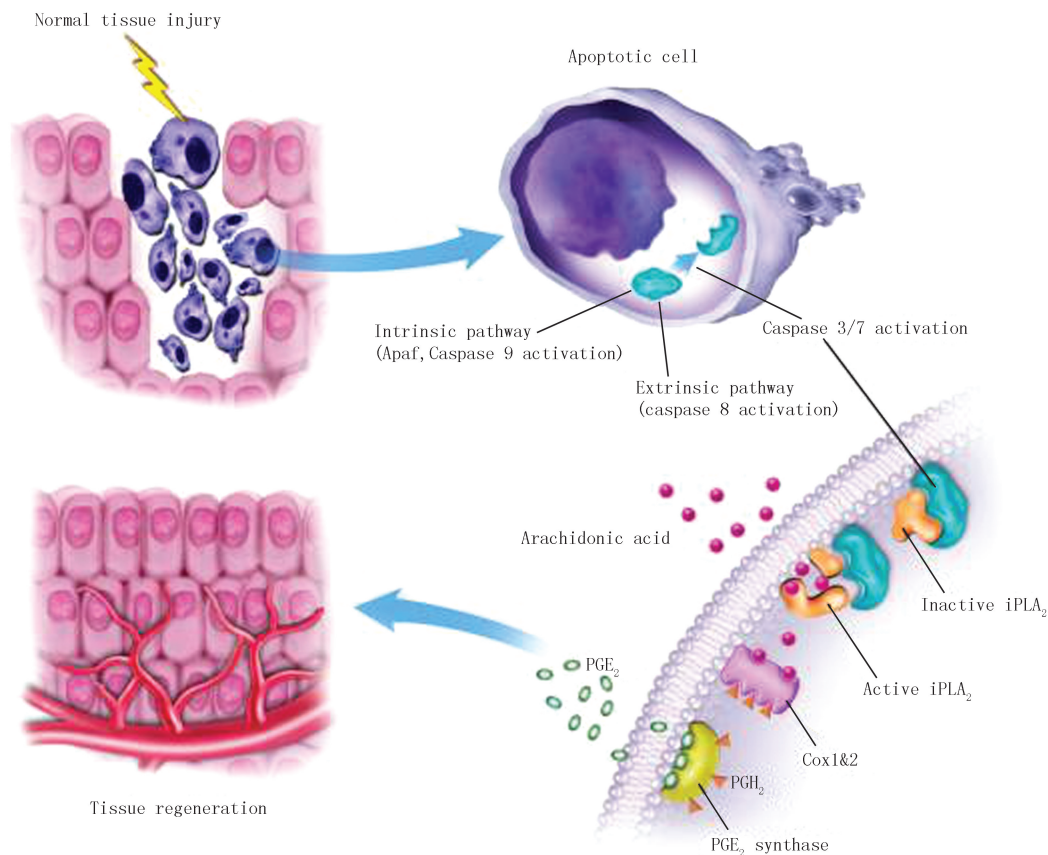


图4 “phoenix rising” 通路示意图 (引自LI et al^[43])

Fig.4 Schematic of the “phoenix rising” pathway of cell death-induced tissue regeneration (from LI et al.)

综上所述,在动物进化过程中,从低等无脊椎动物到高等脊椎动物,细胞凋亡诱导增殖这一现象具有保守性.细胞凋亡促进动物受损后再生可能存在两种不同的机制(图 5):一是损伤信号激活凋亡蛋白酶,凋亡蛋白酶激活其底物并进一步释放促增殖信号,诱导细胞增殖及分化,已在果蝇的补偿增殖^[44]和哺乳动物^[43]再生过程中被证实;二是消除稳态条件下抑制周围细胞再生反应的细胞群,如水螅间质细胞.这两种机制可能共同存在同一生物体甚至同一再生环境,但作用于不同的再生进程^[15].

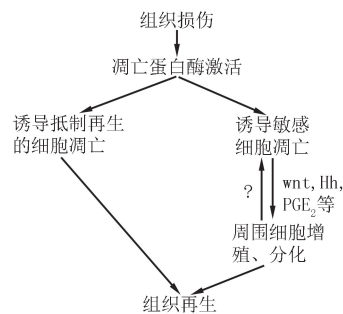


图5 凋亡诱导再生示意图

Fig.5 Schematic of the apoptosis induced regeneration

3 结语与展望

最初认为细胞凋亡仅是杀死受损和不需要的细胞,而后被吞噬细胞清除以维持稳态.但是越来越多的研究显示细胞凋亡的作用远不止于此,它们可以释放不同的信号与所处微环境进行交流,介导不同的生物进程,除了在动物再生中的作用,还发现凋亡细胞可以释放旁分泌告警信号,调节免疫细胞反应,促进血管修复

及抗动脉粥样硬化等功能^[9].但目前尚有许多问题亟待解决,如损伤诱导的凋亡刺激信号是如何短/长距离传播的?凋亡细胞是如何控制促增殖信号产生的?以及这些信号的作用机制是什么?相信这些问题随着研究技术的发展会逐步得到解决.

参 考 文 献

- [1] ROBERTS-GALBRAITH R H, NEWMARK P A. On the organ trail: insights into organ regeneration in the planarian[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2015, 32: 37-46.
- [2] BUZGARIU W, WENGER Y, TCACIUC N, et al. Impact of cycling cells and cell cycle regulation on Hydra, regeneration[J]. *Developmental Biology*, 2018, 433(2): 240-253.
- [3] VLASKALIN T, WONG C C. Growth and apoptosis during larval forelimb development and adult forelimb regeneration in the newt (*Notophthalmus viridescens*) [J]. *Development Genes & Evolution*, 2004, 214(9): 423-431.
- [4] GALLIOT B, GHILA L. Cell plasticity in homeostasis and regeneration[J]. *Molecular Reproduction & Development*, 2010, 77(10): 837-855.
- [5] PELLETTIERI J, FITZGERALD P, WATANABE S, et al. Cell death and tissue remodeling in planarian regeneration[J]. *Developmental Biology*, 2010, 338(1): 76-85.
- [6] CASSELLA L, SALVETTI A, LACOPETTI P, et al. Putrescine independent wound response phenotype is produced by ODC-like RNAi in planarians: [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9736.
- [7] PODRABSKY J E, KRUMSCHNABEL G. Cell death beyond worms, flies and humans: Unusual model systems for cell death research[J]. *Apoptosis An International Journal on Programmed Cell Death*, 2010, 15(3): 243.
- [8] Mashanov V S, Zueva O R, Rojas-Catagena C, et al. Visceral regeneration in a sea cucumber involves extensive expression of survivin and mortalin homologs in the mesothelium[J]. *BMC Developmental Biology*, 2010, 10(1): 117.
- [9] BERGMANN A, STELLER H. Apoptosis, Stem Cells, and Tissue Regeneration[J]. *Science Signaling*, 2010, 3(145): re8.
- [10] YUAN S, AKEY C W. Apoptosome structure, assembly and procaspase activation[J]. *Structure*, 2013, 21(4): 501-515.
- [11] GONZÁLEZ-ESTÉVEZ C, SALÓ E. Autophagy and apoptosis in planarians[J]. *Apoptosis*, 2010, 15(3): 279-292.
- [12] VRIZ S, REITER S, GALLIOT B. Cell death: a program to regenerate[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2014, 108: 121-51.
- [13] BROCKES J P, KUMAR A. Plasticity and reprogramming of differentiated cells in amphibian regeneration[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3(8): 566-574.
- [14] BROCKES J P, KUMAR A. Comparative Aspects of Animal Regeneration[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2008, 24(1): 525-549.
- [15] YUAN J, WANG Z, ZOU D, et al. Expression profiling of planarians shed light on a dual role of programmed cell death during the regeneration[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(7): 5875.
- [16] BÖTTGER A, ALEXANDROVA O. Programmed cell death in Hydra[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2007, 17(2): 134-146.
- [17] CHERA S, GHILA L, DOBRETZ K, et al. Apoptotic cells provide an unexpected source of Wnt3 signaling to drive hydra head regeneration[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(2): 279-289.
- [18] GALLIOT B, MILJKOVICLINA M, DE Rosa R, et al. Hydra, a niche for cell and developmental plasticity[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2006, 17(4): 492-502.
- [19] BUZGARIU W, WENGER Y, TCACIUC N, et al. Impact of cycling cells and cell cycle regulation on Hydra, regeneration[J]. *Developmental Biology*, 2018, 433(2): 240-253.
- [20] CHERA S, GHILA L, WENGER Y, et al. Injury-induced activation of the MAPK/CREB pathway triggers apoptosis-induced compensatory proliferation in hydra head regeneration[J]. *Development Growth & Differentiation*, 2011, 53(2): 186-201.
- [21] LACHETTA R, AMBROSONE A, KLIMOVICH A, et al. Real time dynamics of β -catenin expression during Hydra development, regeneration and Wnt signalling activation[J]. *International Journal of Developmental Biology*, 2018, 62(4/5): 311-318.
- [22] GALLIOT B, CHERA S. The Hydra model: disclosing an apoptosis-driven generator of Wnt-based regeneration[J]. *Trends in Cell Biology*, 2010, 20(9): 514-523.
- [23] LENGFELDT, WATANABE H, SIMAKOV O, et al. Multiple Wnts are involved in Hydra organizer formation and regeneration[J]. *Developmental Biology*, 2009, 330(1): 186-199.
- [24] WENGER Y, BUZGARIU W, REITER S, et al. Injury-induced immune responses in Hydra[J]. *Seminars in Immunology*, 2014, 26(4): 277-294.
- [25] GUFLER S, ARTES B, BIELEN H, et al. β -Catenin acts in a position-independent regeneration response in the simple eumetazoan Hydra [J]. *Developmental Biology*, 2017, 433(2): 310-323.
- [26] FELIX D A, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ Ó, Espada L, et al. It is not all about regeneration: planarians striking power to stand starvation [C]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2019, 87: 169-181.

- [27] SAHU S,DATTANI A,ABOUBAKER A A.Secrets from immortal worms:What can we learn about biological ageing from the planarian model system? [J].Seminars in Cell & Developmental Biology,2017,70:108.
- [28] SMITHBOLTON RK,WORLEY MI,KANDA H,et al.Regenerative growth in Drosophila imaginal discs is regulated by Wingless and Myc[J].Developmental Cell,2009,16(6):797-809.
- [29] MASHANOV V S,GARCÍA-ARRARÁS J E.Gut regeneration in holothurians;a snapshot of recent developments[J].Biol Bull,2011,221(1):93-109.
- [30] MASHANOV V S,ZUEVA O R,GARCÍA-ARRARÁS J E.Posttraumatic regeneration involves differential expression of long terminal repeat(LTR)retrotransposons[J].Developmental Dynamics,2012,241(5):1625-1636.
- [31] MASHANOV V S,GARCÍA-ARRARÁS J E.Gut regeneration in holothurians;a snapshot of recent developments[J].Biol.Bull.,2011,221:93-109.
- [32] MASHANOV V S,ZUEVA O R,GARCÍA-ARRARÁS J E.Radial glial cells play a key role in echinoderm neural regeneration[J].BMC Biology,2013,11(1):49-49.
- [33] GAURON C,RAMPON C,BOUZAFFOUR M,et al.Sustained production of ROS triggers compensatory proliferation and is required for regeneration to proceed[J].Scientific Reports,2013,3(4):2084
- [34] ANVERSA P,LERI A,KAJSTURA J.Cardiac regeneration[J].Journal of the American College of Cardiology,2006,47(9):1769-1776.
- [35] KIZIL C,KASLIN J,KROEHNE V,et al.Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish[J].Developmental Neurobiology,2012,72(3):429-461.
- [36] NAKATANI Y,KAWAKAMI A,KUDO A.Cellular and molecular processes of regeneration,with special emphasis on fish fins[J].Development Growth & Differentiation,2010,49(2):145-154.
- [37] CHOI W Y,POSS K D.Cardiac Regeneration[J].Current Topics in Developmental Biology,2012,100(100):319.
- [38] BOUZAFFOUR M,RAMPON C,MARTINE Ramaugé,et al.Implication of type 3 deiodinase induction in zebrafish fin regeneration[J].General & Comparative Endocrinology,2010,168(1):88-94.
- [39] GAURON C,RAMPON C,BOUZAFFOUR M,et al.Sustained production of ROS triggers compensatory proliferation and is required for regeneration to proceed[J].Scientific Reports,2013,3(4):2084.
- [40] MAKI N,KIMURA H.Epigenetics and Regeneration[M].New Perspectives in Regeneration.Springer Berlin Heidelberg,2012.
- [41] HANYU Y.The occurrence of apoptosis during retinal regeneration in adult newts[J].Brain Res Dev Brain Res,1999,117(2):225-228.
- [42] Tseng A S,Adams D S,Qiu D,et al.Apoptosis is required during early stages of tail regeneration in *Xenopus laevis*[J].Developmental Biology,2007,301(1):62-69.
- [43] LI F,HUANG Q,CHEN J,et al.Apoptotic cells activate the "phoenix rising" pathway to promote wound healing and tissue regeneration [J].Science Signaling,2010,3(110):ra13.
- [44] FOGARTY C E,Bergmann A.Killers creating new life;caspases drive apoptosis-induced proliferation in tissue repair and disease[J].Cell Death & Differentiation,2017,24(8):1390-1400.

Apoptosis in the regeneration of animal

Dong Zimei,Wang Jing,Gao Shuai,Chen Guangwen,Liu Dezeng

(College of Life Sciences, Henan Normal University, Xixiang 453007, China)

Abstract: Apoptosis is one of the autonomous Programmed death and it is normal physiological function of organisms. Regeneration mainly refers to the process of reconstruction and recovery of a living tissue or organ after it has been damaged. More and more studies have shown that apoptosis can promote the initiation of regeneration process and there is a close relationship between them. Based on the evolution of animals, this paper describes the main achievements and recent advances in the process of apoptosis in lower invertebrates, fish, amphibians and higher mammals, and summarizes the possible effects of apoptosis on animal regeneration mechanism.

Keywords: Apoptosis; cell proliferation; regeneration

[责任编辑 王凤产 杨浦]