

自噬的功能

许弘扬¹, 李秀明², 崔婷婷¹, 赖红^{2*}

(中国医科大学1. 2010年七年制临床医学; 2. 人体解剖学教研室, 辽宁 沈阳110001)

【摘要】 自噬因其具有降解和回收线粒体、内质网等细胞器的功能, 在维持细胞稳态上扮演了一个重要的角色, 是广泛存在于真核细胞中的生命现象。它与很多疾病的形成、发展和治疗均密切相关。本文就自噬与衰老、线粒体、肿瘤以及阿尔兹海默病的相互关联作一概述, 阐述了它对抗衰老、抗肿瘤和减少阿尔兹海默病发生的意义, 并简要介绍自噬及它的发展前景。

【中图分类号】 Q255 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-2947(2013)06-0568-03

Functions of autophagy

XU Hong-yang¹, LI Xiu-ming², CUI Ting-ting¹, LAI Hong^{2*}

(1. 2010 Seven Years Program, Faculty of Clinical Medicine; 2. Department of Human Anatomy, China Medical University, Liaoning Shenyang 110001 China)

【Abstract】 Autophagy, as a conserved lysosomal, self-destructive process, plays a crucial role in cellular homeostasis through the degradation and recycling of organelles. It widely exists in eukaryotic cells and is associated with many diseases' formation, development and treatment. This review overviews the relevance of autophagy with aging, mitochondria, tumor and AD, and also expounds autophagy's positive significance of anti-aging, anti-tumor and reducing the occurrence of Alzheimer's disease.

自噬广泛存在于从酵母、线虫、果蝇到高等脊椎动物的细胞中, 具有降解受损蛋白质和细胞器等结构、维持细胞的自我稳态、促进细胞生存的作用。近年来, 由于它在一定程度与延缓衰老和一些疾病有很大的相关性, 已经成为许多学者研究的焦点。因此, 自噬为延缓衰老, 早期诊断、预防和治疗肿瘤, 减少神经退行性疾病等打开了新的突破口, 现将它的研究现状与进展作一阐述。

1 自噬的生理学特点

自噬是真核细胞调节和更新细胞器和蛋白进化中的保守过程^[1]。根据细胞内底物运送到溶酶体腔方式的不同, 哺乳动物细胞自噬主要可分为三种方式: 大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(CMA)。自噬的特性: ①是细胞消化掉自身的一部分。②过程很快, 被诱导后8min即可观察到自噬体形成, 2h后自噬溶酶体基本降解消失。③可诱导特性。④批量降解。⑤“捕获”胞浆成分的非特异

性。⑥自噬的保守性。

自噬的形成过程如图1所示: 细胞接受自噬诱导信号后, 在胞浆的某处形成一个小的类似“脂质体”样的、扁平的、由两层脂层组成的槽, 被称为吞噬泡。吞噬泡不断延伸, 将胞浆中的细胞器全部揽入槽中, 然后“收口”, 成为密闭的球状的自噬体。自噬体形成后, 可与细胞内吞的吞噬泡、吞饮泡和内体融合。然后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 同时自噬体的内膜被溶酶体酶降解, 二者的内容物合为一体, 自噬体中的内容物也被降解, 产物(氨基酸、脂肪酸等)被输送到胞浆中, 供细胞重新利用, 而残渣或被排出细胞外或滞留在胞浆中。

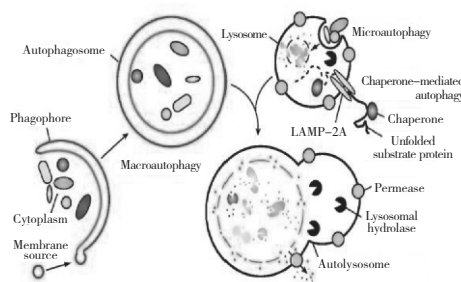


Fig 1. Process of autophagy

【收稿日期】2013-06-25

【基金项目】2013年沈阳市科学技术项目(F13-318-1-68)

* 通讯作者 (To whom correspondence should be addressed)

自噬信号的传导通路可以分为两类。抑制类：

①I型PI3K通路：磷脂酰肌醇（PI）与胰岛素受体底物（IRS）结合，接受胰岛素受体传来的信号（血糖水平高抑制自噬）。②mTOR通路：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）在人类中的同源基因是FRAP1（FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1），它是一个丝/苏氨酸蛋白激酶，能接受多种上游信号，如I型PI3K、IGF-1/2、MAPK，能感受营养和能量的变化。激活类：III型PI3K通路，结构上类似于I型PI3K，但作用相反。III型PI3K及其产物PI与Beclin1自噬信号通路有关。

2 自噬与衰老和线粒体

2.1 在衰老体中自噬作用下降

目前的研究表明自噬随着年龄的增长表达逐渐减少。大量调查结果显示，自噬相关基因（autophagy associated gene, ATG）蛋白或者其他自噬诱导所需蛋白在衰老的组织中表达减少，例如sirtuin 1，自噬作用随着衰老逐渐减弱。对于正常人类脑衰老，自噬作用也相对下降。一个关于酵母菌属的啤酒酵母细胞的研究^[2]证实了大多数寿命短的细胞都带有自噬基因缺陷。Jerel Fields等^[3]在人类免疫缺陷病伴脑炎（human immunodeficiency virus encephalitis, HIVE）患者死后的大脑试样中检测发现：年轻的HIVE患者显示出了beclin-1, cathepsin-D和LC3的增加，但是这些自噬标识物在年老的HIVE患者中却减少。

2.2 自噬作用增加可延缓衰老

热量限制（CR），即减少食物的摄入但不达到营养不良，通过间断进食与缓慢的减少摄入，激活两个能量感受器（AMPK和Sirtuin 1）中的任何一个来诱导自噬。CR是自噬的最重要的生理诱因，是延缓衰老、延长寿命的关键。Egan等的实验^[2]证明，CR的能量感受器Sirtuin 1和它的同源物（在酵母和果蝇上是sir2，在线虫属是sir-2.1）通过转基因的过度表达减弱了衰老，延长了寿命。Atg1、Atg7、Atg18及Beclin-1基因突变的新杆状线虫寿命缩短。而Atg1和Atg8表达不足也减少了果蝇的寿命。

2.3 自噬与线粒体

线粒体是细胞内双层膜的细胞器，对于产生能量和维持细胞稳态具有重要作用，而且在钙信号和钙储存、代谢合成和凋亡也发挥重要作用。线粒体的损伤可以直接或间接地导致很多疾病。Palikaras等的研究表明，帕金森患者线粒体DNA突变或者缺失较同龄的正常人更常见。非正常的线粒体结构也在阿尔兹海默病（Alzheimer's disease, AD）的患者中发现，而且在其中还检测到了 β -淀

粉样蛋白（ $A\beta$ ）的积聚。在亨廷顿患者的细胞中也出现了线粒体膜电位下降、钙吸收减少、呼吸功能下降、变形能力下降等改变。而线粒体自噬可以通过消除受损的线粒体保护神经元^[4]。

虽然自噬的主要作用是在营养匮乏的情况下发生，但线粒体自噬是一种有选择的自噬，它可以发生在营养充足的情况下。当线粒体损伤或者多余时，它可以保证线粒体适当的数量和完好的质量。自噬体膜的起源还不是很清楚，但是有一些观点认为它起源于线粒体、内质网或者细胞质膜，这些细胞器的损伤或者蛋白积聚、错叠、沉淀可以将其激活。并且内质网-线粒体连接位点对于自噬体的形成很重要^[5]。

3 自噬与肿瘤

不同种类的肿瘤中发现自噬活性不同，而且自噬在肿瘤不同发展阶段具有促进或抑制肿瘤的双重作用。所以，针对此特点，可分别促进或抑制自噬而治疗肿瘤。自噬激活的抗癌机制如下：

3.1 自噬减少可以引发炎症

由于自噬减少了肿瘤细胞在代谢应激时发生坏死的机会，而对于肿瘤细胞群体而言，需要一部分细胞发生坏死，以引发适度的炎症（有利于血管的长入、吸引免疫细胞分泌生长因子等）。肿瘤的生长速度取决于细胞凋亡与增殖的比例，如果不能诱导足够肿瘤新生血管，肿瘤细胞就可能“休眠”。Folkman等^[6, 7]观察到无血管微转移灶存在的情况下，肿瘤细胞仍能主动分裂，但跟凋亡率相平衡，一旦有肿瘤新生血管诱导生成，转移灶即开始生长。故激活自噬可抑制肿瘤细胞坏死，同时抑制了肿瘤群体的生长。

3.2 自噬防止正常细胞DNA损伤

目前研究表明，基因组不稳定性是肿瘤细胞的特征之一，也是诱发细胞癌变的一个诱因^[8]。细胞非正常代谢和氧化应激带来了更多的DNA损伤、基因扩增和非整倍体染色体的产生，增加了基因组的不稳定性，进而促进肿瘤的发生。而自噬有利于缓解代谢应激对细胞的损伤^[9]。

3.3 自噬促进细胞凋亡

用姜黄素处理人慢性粒细胞白血病细胞株K562细胞，结果它对K562细胞生长有显著的抑制作用。Hoechst33258和MDC荧光染色结果显示，姜黄素给药后可诱导K562细胞发生凋亡和自噬；姜黄素诱导K562细胞发生自噬时，自噬特异性蛋白MAPLC3、Beclin1被激活，CathepsinL在K562细胞核内转位激活，且其蛋白表达增加；姜黄素诱导

K562细胞发生凋亡时,抗凋亡蛋白Bcl-2表达下降、Caspase-3也被大量激活。用Z-FY-DMK预先抑制CathepsinL后与姜黄素单独给药组相比显示:姜黄素对K562细胞的抑瘤率下降、MAPLC3和Beclin1表达减少、Caspase-3激活增加。姜黄素诱导的K562细胞死亡过程中CathepsinL发挥重要作用,它一方面激活自噬发挥抑瘤作用;另一方面可能通过抑制凋亡发挥保护作用。用Z-FY-DMK预先抑制CathepsinL,抑瘤率明显降低,说明CathepsinL对K562细胞的抑瘤作用要大于其保护作用,由此推测自噬可能是姜黄素诱导K562细胞死亡的主要方式^[10]。而Cannabisin B是一种从大麻子荚中提纯的多酚类物质, Tianpeng Chen等的研究证实其抗人类肝胚细胞瘤的主要机制是通过诱导细胞自噬而不是典型的细胞凋亡^[11]。

4 自噬与阿尔兹海默病

AD是老龄人口中发病率高,危害性大的中枢神经系统退行性疾病。主要临床表现为近期记忆力下降、智力衰退、失语、判断推理能力丧失及运动功能障碍等。该病的三大病理特征是:①脑细胞外以A β 为中心的老年斑(SP),②脑细胞内由高度磷酸化的微管相关蛋白tau构成的神经原纤维缠结(NFT),③脑内由神经元凋亡引起的区域性神经元死亡或颗粒细胞变性;这些病理变化主要发生于大脑皮层、基底前脑和海马。近年来关于AD的分子病理学机制的学说虽然很多,但都以A β 假说为主导。目前已找到3个与AD发病相关的基因:A β 前体蛋白(APP)基因,早老素1(PS-1)基因和早老素2(PS-2)基因。它们的突变将导致A β 大量沉积。

关于自噬与A β 的清除的关系, Pickford 等的研究发现:在AD患者的大脑中, Beclin1的表达减少,而且它和A β 清除的改变有关^[12]。Beclin1杂合子缺失的小鼠出现了神经退行性病变,而使APP转基因小鼠过度表达Beclin1能改善其神经病理症状^[12,13],通过雷帕霉素诱导鼠的自噬,也减少了病理下A β 的水平、减轻了鼠的认知缺陷^[14],所以增加自噬的表达可能对AD有重要的治疗意义。当然,除了对A β 的作用外,自噬还被报道可以调制tau水平^[15,16]。

结语及展望 自噬是一种保守的细胞防御机制,也是一种程序性死亡机制。一定程度的自噬,可以做到延缓衰老。对于不同类型的肿瘤,需要选择促进或抑制自噬作用来抑制它的发生和进展。而对于坏死或损伤的线粒体等细胞器带来的疾病,自噬的清除作用具有积极意义。自噬对神经元的作用也给研究衰老相关的神经退行性疾病带来希望。但一些问题仍然存在,如:如何对自噬本身及其相关

蛋白进行鉴定?自噬如何进行反馈调控?所以,进一步揭示整个自噬调节网络和其他相关信号转导之间的关系将更有利于延缓衰老、治疗有关疾病并提高生命质量。

【参考文献】

- [1] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. *Pathol*, 2010, 221: 3-12.
- [2] David C, Rubinsztein M, Marino G, et al. Autophagy and Aging[J]. *Cell*, 2011, 146: 682-695.
- [3] Fields J, Dumaop W, Rockenstein E, et al. Age-dependent molecular alterations in the autophagy pathway in HIVE patients and in a gp120 tg mouse model: reversal with beclin-1 gene transfer[J]. *J Neurovirol*, 2013, 19: 89-101.
- [4] Palikaras K, Tavernarakis N. Mitophagy in neurodegeneration and aging[J]. *Mini Review Article*, 2012, 297(3): 1-7.
- [5] Hamasaki M, Furuts N, Matsuda A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 389-93.
- [6] Bradham CA, Qian T, Streetz K, et al. The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome c release[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 6353-6364.
- [7] Zhao Y, Ding WX, Qian T, et al. Bid activates multiple mitochondrial apoptotic mechanisms in primary hepatocytes after death receptor engagement[J]. *Gastroenterol*, 2003, 125: 854-867.
- [8] Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(3): 220-228.
- [9] Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, et al. Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(13): 1621-1635.
- [10] 贾艳丽. 自噬/Cathepsin L激活机制在姜黄素诱导的K562细胞死亡中的作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2008.
- [11] Chen T, Hao J, He J, et al. Cannabisin B induces autophagic cell death by inhibiting the AKT/mTOR pathway and S phase cell cycle arrest in HepG2 cells[J]. *Food Chemistry*, 2013, 138: 1034-1041.
- [12] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 2190-2199.
- [13] Jaeger PA, Pickford F, Sun CH, et al. Regulation of amyloid precursor protein processing by the Beclin-1 complex[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5: e11102.
- [14] Antonella C, Smita M, Arlan R. Molecular Interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and tau effects on cognitive impairments[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 13107-13120.
- [15] Berger Z, Ravikumar B, Menzies FM, et al. Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 433-442.
- [16] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, et al. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: Effects on cognitive impairments[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13107-13120.