

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2016.05.027]

• 诺贝尔奖 •

自噬:细胞的“清道夫”



——2016年诺贝尔生理学或医学奖简介

刘佳 杨慧*

(首都医科大学基础医学院神经生物学系 北京脑重大疾病研究院 北京 100069)

【摘要】 2016年诺贝尔生理学或医学奖颁发给日本国籍科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi),以表彰他在自噬分子机制研究中所做出的卓越贡献。

【关键词】 自噬;诺贝尔生理学或医学奖;大隅良典

Autophagy: intracellular “scavenger”—— introduction of Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016

Liu Jia, Yang Hui*

(Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University; Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China)

【Abstract】 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 was awarded to Yoshinori Ohsumi for his discoveries of mechanisms for autophagy.

【Key words】 autophagy; The Nobel Prize in Physiology or Medicine; Yoshinori Ohsumi

2016年10月3日,瑞典卡罗林斯卡医学院宣布,将本年度诺贝尔生理学或医学奖授予日本东京工业大学的大隅良典(Yoshinori Ohsumi)教授,以表彰他在自噬反应领域中所做出的卓越贡献。他的工作不但揭示了一种基本的细胞机能,同时更为多种疾病的分子机制研究铺平了道路,包括癌症、神经退行性疾病、糖尿病、心肌病等。

自噬,是一种细胞对自身成分进行降解并回收利用的基本过程。通俗地说,细胞可以既通过降解自身的非必需成分来回收利用营养和能量,同时也可以通过降解一些毒性成分以阻止细胞损伤,从而维持细胞稳态。由此可知,自噬并不只发生于病变的细胞里,而是广泛发生于所有细胞中。它好比一个清洁工,随时都要工作,把细胞内不需要的或有毒性的蛋白质聚集体、耗竭的细胞器及时清除,从而保持细胞的清洁并维持细胞内的稳态。然而,自噬的活性会随着衰老的过程而逐渐减弱,因此衰老的细胞中通常会堆积一系列受损的细胞器、蛋白聚集体等,从而影响细胞的正常功能。这也将自噬和癌症、神经退行性疾病等密

切的联系了起来。那么,提高自噬水平就可以抵抗衰老吗?事实并非如此,自噬是一把“双刃剑”,适度的自噬是细胞的清道夫,可以维持细胞的正常功能,然而过度的自噬却可以加速细胞的死亡。因此,为了能够更好地使用这把“双刃剑”,科学家们开始有了一系列的疑惑:自噬的分子机制是什么?自噬如何被调节?是否可以通过调节自噬而干预疾病的进展?大隅良典教授对自噬分子机制的研究打开了自噬这个未知领域的大门,诺贝尔生理学或医学奖评委会主席朱琳·吉拉斯这样评价大隅良典的研究成果:曾经,人们一直认为溶酶体是细胞内的垃圾场,但直到大隅良典的研究问世后,才让人们意识到这并不是一个简单的垃圾场,而是一个拥有着复杂巧妙工作机制的回收站。

1 获奖者简介

大隅良典(图1)于1945年2月9日出生于日本福冈,现任日本东京工业大学前沿科学研究中心教授,是日本著名的分子细胞生物学家,多年来致力于细胞自噬机制的研究。大隅良典分别于1967年和

* Corresponding author, E-mail: huiyang@cemu.edu.cn

网络出版时间:2016-07-00 10:55 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20161016.1055.002.html>

1974 年在东京大学获得学士和博士学位,1974 至 1977 年在纽约洛克菲勒大学进行博士后研究工作。1977 年,大隅良典返回日本东京大学任职。1996 年,大隅良典到日本国家生物学研究所任教授。自 2009 年开始,大隅良典开始任日本东京工业大学前沿科学研究教授,2014 年被评为该校荣誉教授。大隅良典教授是自噬分子机制和生理学功能研究的前驱者和奠基人,他的研究团队主要以酵母为模式生物,发现多个自噬相关基因(autophagy related gene),并阐明了其功能,为自噬的研究发展做出了杰出的贡献。大隅良典教授团队发表高水平科研论文 200 余篇,曾获得“Fujihara Award”、“Japan Academy Prize”、“Kyoto Prize”、“Gairdner Foundation International Award”、“International Prize for Biology”、“Wiley Prize in Biomedical Sciences”等重要奖项。大隅良典教授现为欧洲分子生物学组织(European Molecular Biology Laboratory, EMBO)、日本分子生物学学会、美国细胞学学会等成员,并担任多个国际知名学术期刊的编委。

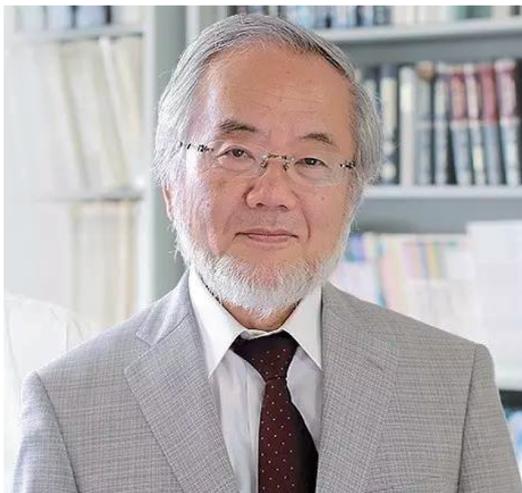


图 1 大隅良典教授

2 主要科学贡献

20 世纪中期,比利时生物学家 Christian de Duve 在细胞内发现了溶酶体结构,这个结构好比细胞内的回收站,专门负责回收细胞内多余或耗竭的组分。正是因为发现了溶酶体,Christian de Duve 教授于 1974 年获得了诺贝尔生理学或医学奖。1963 年,自噬一词也是被 Christian de Duve 教授第一次所定义,该词的词源是 auto(自)和 phagein(吃)。顾名思义,自噬是指细胞自我消化的方式。这是一种十分奇妙的现象,即当细

胞处于特定条件(如饥饿)中,会通过细胞内一些膜性结构发生的微妙的变化,形成一个布袋样结构,将细胞内的某些胞质、蛋白质或细胞器包裹起来并降解掉,从而满足细胞所需要的能量并维持细胞稳态(图 2)。

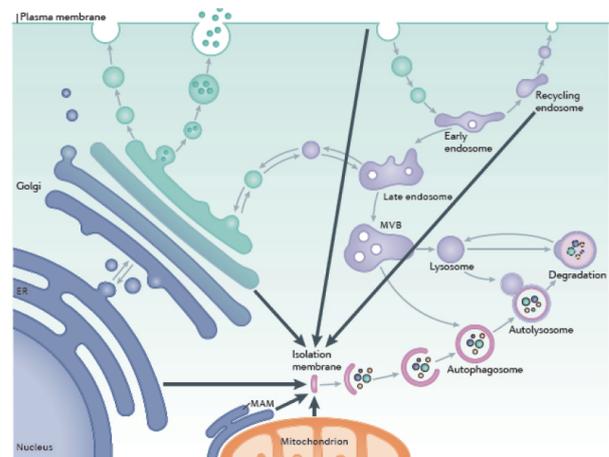
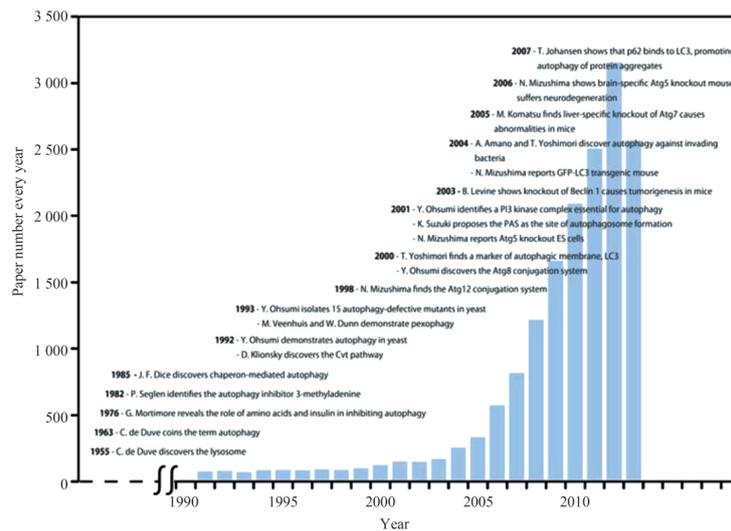


图 2 自噬溶酶体降解通路^[1]

由内质网、高尔基体、线粒体等脱落的双层膜包裹部分细胞质和胞内待降解的细胞器、蛋白质成分形成自噬小体(autophagosome),后者与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosome),从而降解其所包裹的内容物,以满足细胞本身的能量代谢需要及细胞器的更新。

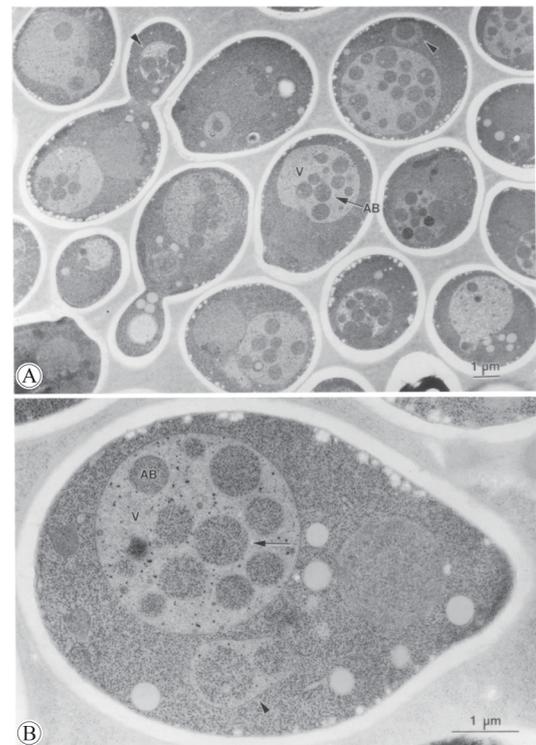
1) 主要成就: 尽管自噬早在 1963 年便被定义,但这个领域却没有被科学家们广泛关注,因为当时绝大多数的研究者们将重点集中在了另一种蛋白降解途径上,即泛素蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)。然而,随着 UPS 研究的深入,研究者们逐渐发现这种过程虽然可以有效的降解细胞内小分子的可溶性蛋白,但是却不能清除大分子的蛋白复合体或耗尽的细胞器。因此便引出了科学家们的疑惑,即这些大分子蛋白或细胞器是不是可以通过自噬清除呢? 如果可以,那么自噬的机制是什么? 基于这些问题,研究者们逐渐开始关注并探索自噬的分子机制,但是在这一研究的道路上困难重重,以至于在很长一段时间内,有关自噬过程的分子机制始终是一个谜。直到 20 世纪 90 年代初期,大隅良典通过一系列精妙的实验阐述了酵母细胞中自噬的分子机制,从而开启了自噬分子机制研究的大门(图 3)。

自 1988 年大隅良典教授留学回国并创立了自己的实验室后,他便把研究方向集中到了蛋白质在液泡中的降解过程上,液泡是酵母细胞中的一种功能类似

图 3 自噬研究论文数量^[2]

于溶酶体的细胞器。然而在大隅良典的研究的开始阶段,他便遇到了一个科学难题:酵母细胞非常小,现有的显微技术很难清楚地观察到其内部结构,因此便无法确定在酵母细胞中是否同样存在自噬现象。为了解决这个难题,他试图破坏自噬过程中最后一步的降解过程,即阻断液泡对蛋白质的分解,这样如果自噬小体可以形成但又不会被降解,就会大量堆积在细胞内,从而便容易被观察到了。直到1992年,大隅良典教授找到了一种因突变而缺乏液泡降解酶的酵母细胞株,并且发现在饥饿的情况下,短短几个小时内,这种突变的酵母细胞内便出现大量囊泡样结构,这些结构正是自噬体(图4)。大隅良典的实验第一次证明了在酵母细胞中同样存在自噬现象,这也成为了自噬领域的一个突破性发现,相关实验结果发表在了 *J Cell Biol* 杂志上^[3]。随后,大隅良典大胆猜想,在细胞自噬过程中是否存在某个或某几个关键基因,如果突变了这些基因,自噬是不是就会被阻断了呢?基于这个想法,大隅良典决定进行突变株筛选,并在1993年成功找到了一批与自噬相关的酵母突变体^[4]。4年后,大隅良典教授的研究团队成功克隆出了 *ATG1* 基因^[5]。2000年,大隅良典教授在 *EMBO J* 上发表论文,阐述了微管相关蛋白 LC3 (*ATG8*) 在自噬体膜表面的定位及其相关功能,这篇论文至今共被引用 4 200 余次,成为了自噬研究领域的另一里程碑^[6]。之后,30 余个 *ATG* 基因陆续被发现,随之,与自噬相关的信号通路也渐渐被阐明。近年来,当绝大部分科学家不断探索自噬产生的后果以及与疾病的关系时,大隅良典的团队另辟蹊径,仍将目光集中于自噬的发

生层面。他们通过对酵母的研究发现,促进自噬过程的 *ATG13* 蛋白会与其他 4 种蛋白质通过网状结构进行连接形成一个巨大的细胞自噬启动装置。这个装置能通过创造出双层膜结构,招募待分解物质。这个研究成果对于预防和治疗与自噬紊乱相关的癌症或神经退行性疾病都有着重要意义^[7]。

图 4 饥饿状态下酵母细胞体内自噬小体^[3]

氮缺乏培养基处理 BJ3505 细胞 2h 后细胞形态学改变。A. 低倍镜下; B. 高倍镜下。AB: 自噬小体, V: 液泡。

2) 科学意义: (1) 该研究开启了自噬分子机制研究的大门。自1963年自噬被定义以来,至今已经50余年。但在早期,这个未知的领域并没有被科学家们过多的关注,直到20世纪90年代初,大隅良典的开拓性研究问世后,自噬机制在生理及医学研究中的核心重要性才广泛被人们意识到。同时,大隅良典对于Atg1和LC3的克隆及功能学研究也为后续自噬相关基因的发现、自噬通路的分子机制研究以及干预奠定了基础。(2) 该研究有助于探究癌症、神经退行性疾病等病理机制,并为这些疾病的治疗提供了新的思路。在大隅良典以及其他研究者的努力下,细胞自噬的分子机制及其功能也渐渐被阐明。细胞可以通过自噬为自身提供能量、更新组件,然而自噬的紊乱也在一系列疾病的致病机制中起着举足轻重的作用,尤其是癌症和神经退行性疾病。

自噬与癌症: 对于癌症来说,自噬是一把双刃剑。在肿瘤产生过程中,细胞内的氧化损伤会导致蛋白损伤及堆积,而后者又会进一步造成DNA损伤,DNA损伤无法修复便会导致癌变,这种情况下,良好的自噬系统可以抑制正常细胞的恶性转化以及肿瘤的发生。然而当癌症患者接受了放射治疗或化学药物治疗后,奄奄一息的癌细胞又可能通过自噬系统而存活下来,从而使癌症无法根治,这又使得自噬促进了癌细胞的生存以及疾病的发展。因此适时适当的调节自噬成为了攻破癌症的一个可行的方向^[8]。

自噬与神经退行性疾病: 由于自噬能够清除细胞中的大量残渣和受损的细胞器,因此对于神经元这种长寿细胞,自噬的作用便显得尤为重要。伴随着衰老的进程,神经退行性疾病的发病率逐渐升高,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等。然而,这些疾病典型的病理改变与蛋白质的堆积密切相关,包括 β -淀粉样蛋白($A\beta$)、tau蛋白、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)等。因此,研究人员普遍认为自噬功能的紊乱与神经退行性疾病的发生发展密切相关,调节细胞内的自噬水平也可能成为一种有效的疾病干预手段^[9]。

3) 诸多相关问题有待揭示: 大隅良典在接受诺贝尔媒体采访时对其首席科学官Adam Smith说道: 自噬仍是一个未知的领域,现在这个领域需要解决的问题看上去比我开始研究时还要多! 因此,尽管大隅良典为自噬分子机制的研究奠定了坚实的基础,但人

们对自噬的了解仍然只是冰山一角。在这个领域中仍有许多问题有待澄清? 如自噬体膜的来源、降解底物的识别性、特殊细胞器如线粒体自噬的分子机制等。因此,细胞自噬的大门才刚刚打开,一个庞大的未知世界等着我们去探索。

总之,大隅良典在自噬领域做出的杰出贡献开启了科学家们揭示细胞循环自身内容物的新纪元,为理解机体内许多生理学过程铺平了道路,为癌症、神经退行性疾病的治疗迎来了曙光。

3 参考文献

- [1] Lamb C A, Yoshimori T, Tooze S A. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(12): 759-774.
- [2] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 9-23.
- [3] Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119(2): 301-311.
- [4] Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1-2): 169-174.
- [5] Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Gene*, 1997, 192(2): 245-250.
- [6] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing [J]. *EMBO J*, 2000, 19(21): 5720-5728.
- [7] Yamamoto H, Fujioka Y, Suzuki S W, et al. The Intrinsically Disordered Protein Atg13 Mediates Supramolecular Assembly of Autophagy Initiation Complexes [J]. *Dev Cell*, 2016, 38(1): 86-99.
- [8] Mowers E E, Sharifi M N, Macleod K F. Autophagy in cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2016. doi: 10.1038/onc.2016.333. [Epub ahead of print].
- [9] Menzies F M, Fleming A, Rubinsztein D C. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 345-357.

(收稿日期: 2016-10-10)

编辑 陈瑞芳