

自噬及其在细胞代谢和疾病中的作用*

林芳 顾振纶 秦正红**

(苏州大学医学院药理教研室, 苏州 215007)

摘要 自噬是真核细胞中广泛存在的降解/再循环系统. 自噬在氨基酸和激素的调控下对蛋白质等大分子和细胞器进行降解, 降解产物可作为新合成蛋白质和细胞器的原料. 作为Ⅱ型程序性细胞死亡, 自噬与凋亡相互作用, 参与维持机体的自稳态, 在生物体正常发育及对某些环境胁迫的响应极为关键. 对自噬在生物体发育、老化以及在肿瘤、神经退行性病变、肌病和抵御微生物侵染中的作用进行了综述.

关键词 自噬, 细胞代谢, 老化, 肿瘤, 神经退行性病变, 病原菌侵染

学科分类号 R329.24

细胞的新陈代谢过程中存在着蛋白质的合成与降解以及细胞器的更新. 而细胞对这种合成与降解的精细调节, 对于维持细胞的自稳态有重要意义. 降解细胞内物质的途径主要有两个, 一个是通过形成自噬体 (autophagy), 将待降解物质运输到溶酶体内消化, 另一个是蛋白酶体 (proteasome). 细胞中的短寿命蛋白质通常通过蛋白酶体消化, 而大多数组成细胞物质的长寿命蛋白质和细胞器主要由自噬体形式在溶酶体中被消化. 自噬对蛋白质和细胞器的降解作用在生物体正常发育及对某些环境胁迫的响应极为关键. 对防止某些疾病如心肌炎、肿瘤、神经退行性疾病等以及对延缓衰老、延长寿命和抵御病原微生物侵染有积极作用^[1].

1 关于自噬体

早在 1962 年, Ashford 和 Porten 就已提出细胞中存在 “self-eating (自食)”, 并将这一现象命名为 “autophagy (自噬)”. 之后很长时间自噬并没有引起人们的关注. 直到近 10 年随着分子生物学的发展, 首先在酵母中发现了参与自噬的分子机制, 随后在哺乳动物细胞中也发现有相似机制, 对自噬的研究才有了重大进展.

自噬在生物进化过程中很保守, 首先在酵母中分离到自噬相关的基因, 随后在线虫、果蝇及哺乳动物细胞中也发现了有相似功能的同源基因. 2003 年以酵母的自噬相关基因为标准进行了统一命名, 以 “autophagy” 中的字母 *ATG* 命名, 后面加数字以区分不同的基因^[2]. 其他物种的同源基因依此命名, 线虫的同源基因命名为 *CeATG*, 哺乳动物中的同源基因就被命名为 *mATG*. 本文出现的自噬相

关基因都根据标准命名书写, 但为了对照方便, 在标准命名后面括号里又注明了原先作者的命名.

根据细胞物质到达溶酶体腔的途径不同, 自噬分为 3 种形式: 大自噬体 (macroautophagy), 小自噬体 (microautophagy) 和分子伴侣介导的自噬体 (chaperone-mediated autophagy, CMA). 在大自噬体发生过程中, 来源不明的单层膜凹陷形成杯状双层膜的结构, 包裹细胞质和细胞器部分形成有双层膜的自噬体, 接着自噬体与溶酶体融合, 自噬体内细胞物质被溶酶体酶降解. 小自噬体是溶酶体的膜直接包裹细胞物质并在溶酶体内降解. 分子伴侣介导的自噬体是胞浆内蛋白质结合到分子伴侣, 如热休克蛋白 70 (heat shock cognate protein of 70kd, HSC70), 再识别溶酶体膜上受体 (lysosome associated membrane protein type 2, Lamp2) 后, 被转运到溶酶体腔中被溶酶体酶消化. CMA 的底物都是可溶的蛋白质分子. 胞质中有 30% 的蛋白质有一个识别 HSC70 的五肽序列——KFERQ, 它们可由 CMA 形式被降解^[3]. 胞内物质的降解途径与细胞的类型、状态及被降解物质的特性相关. 降解后产生的氨基酸可以被细胞重新利用, 因此自噬过程也构成了细胞物质的再循环过程^[4].

在正常情况下, 自噬在多数细胞内都处于一个相当低的水平. 在饥饿和激素的刺激下, 自噬可被

*国家自然科学基金资助项目(3037506)和苏州市社会发展基金资助项目(SRC-0304).

** 通讯联系人.

Tel: 0512-65122087, Fax: 0512-65190599

E-mail: zhqin5@hotmail.com

收稿日期: 2004-11-16, 接受日期: 2004-12-28

激发到原先的 10 倍. 例如, 在没有血清或氨基酸的情况下, 只需 2 h, 鼠胚干细胞中自噬体占细胞浆的面积就从 0.1% 上升到 1.0%, 在人宫颈癌细胞株 HeLa 细胞中自噬体占细胞浆的面积从 0.03% 上升到 0.3%^[9].

大自噬和小自噬在清除蛋白质和细胞器时似乎都没有明显的选择性, 而 CMA 降解途径在清除蛋白质时有选择性. Kiffin 等^[9]在大鼠肝脏和培养的成纤维细胞中研究氧化损伤蛋白质如何被清除时, 发现蛋白质被氧化损伤后更容易被受体转运至溶酶体, 从而使溶酶体摄取并降解更多氧化损伤的蛋白质. 有氧化应激时溶酶体转运复合物尤其是溶酶体相关膜受体 Lamp2a 被激活. 饥饿诱导时 Lamp2a 没有被重新合成, 而氧化应激会上调 Lamp2a 受体转录水平, 使其合成增加, 从而提高 CMA 清除氧化损伤蛋白质的能力.

2 自噬体发生的过程

以大自噬体为例, 全部过程可以分为 4 个阶段. 与其他细胞器相比, 自噬体的半衰期很短, 只有 8 min 左右.

2.1 诱导自噬发生

自噬的发生受机体发育阶段和细胞营养条件调节. 富营养条件可抑制非特异性自噬的发生, 而饥饿可诱导这种自噬的发生. 3-磷酸磷脂酰肌醇激酶 (PI₃K)/Tor 可调控自噬的发生^[7].

TOR (target of rapamycin) 是氨基酸、ATP 和激素的感受器^[8], 它在调节细胞生长中有重要作用, 在自噬的发生过程中也发挥了门控作用. 在哺乳动物细胞中, 核糖体蛋白质 S6 (p70S6) 可强烈抑制自噬, 而它的活性受 mTor (mammalian target of rapamycin) 激酶的调节^[9]. 纳巴霉素 (rapamycin) 通过抑制 mTor 的活性, 从而抑制 p70S6 活性来诱导自噬发生. 而且, 即使在富营养条件下, 纳巴霉素也可以诱导酵母和哺乳动物细胞自噬的发生.

酵母细胞 Tor2 磷酸化可使蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 活性下降, 抑制 Tor2 导致 PP2A 活化, 诱导自噬发生. 在哺乳动物细胞中加入 Okadaic acid 抑制 PP2A 可强烈抑制自噬. 因此, 改变 PP2A 的定位或活性可能成为调控自噬的一个机制^[7].

PI₃K 分为三型, 其中第三型 PI₃K 的产物为 3-磷酸磷脂酰肌醇, 能刺激自噬的产生, 而其他类型的产物为 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇和 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇则明显抑制自噬. PI₃K 的抑制剂 3-MA

(3-methyladenine)、渥曼青霉素 (wortmannin)、LY294002 能抑制自噬的发生^[10]. 3-MA 也是目前最常用的自噬抑制剂.

有趣的是, 在细胞中存在着的 PI₃K-mTor 信号转导途径, 它同时控制蛋白质的合成与蛋白质的自噬性降解. 尽管许多 ATG 基因表达受 Tor2 的调节, 但它们主要还是组成型表达的, 因此 Tor2 可能是调节 Cvt (cytoplasm-to-vacuole targeting) 到自噬, 从促进蛋白质合成到促进细胞对饥饿环境的响应^[11].

另外, GDP 结合的 G 蛋白亚基 Gαi3 是自噬的活化因子, 反之, GTP 结合的 G 蛋白亚基则是抑制因子. 此外, 高浓度的 cAMP 也会诱导自噬发生.

2.2 形成自噬体

自噬被诱导后, 有双层膜的自噬体就开始在胞浆中形成, 将要被降解的胞浆成分隔离开, 形成直径 300~900 nm 的双层膜自噬体.

自噬体双层膜起源尚不清楚. 因为膜上具有粗面内质网膜蛋白质, 双层膜之间有分泌蛋白和葡萄糖-6-磷酸激酶, 因而认为其膜来源于粗面内质网. 也有观点认为来源于晚期高尔基体及其膜囊泡体. 也有可能是重新合成的^[12]. 理由是 ATG14(apg4)与 ATG6(apg6)基因编码蛋白质与膜结构形成相关, 酵母 ATG14(apg14)突变株不能形成自噬体.

2.3 与溶酶体融合

在哺乳动物细胞中, 自噬体在溶酶体上的定植以及与溶酶体的融合, 与自噬体本身的运输和酸化相关. 加入微管去极化试剂 nocadazole 和长春碱 vinblastine 的实验提示, 自噬体与溶酶体的融合依赖于微管, 但作用机制仍不明. 另外, 3-MA 抑制自噬发生的机制之一就是它可促进溶酶体碱化, 导致自噬体不能与溶酶体融合. 自噬的另一抑制剂巴佛洛霉素 A1 (bafilomycin A1) 也可抑制自噬体与溶酶体的融合.

2.4 自噬体的崩解

自噬体到达溶酶体后, 外层膜与溶酶体膜融合, 尚不知这一大块膜如何避免被溶酶体的脂酶和其他水解酶降解. 自噬体内膜包裹着细胞物质进入溶酶体消化. 有效地降解依赖于蛋白酶 B、溶酶体腔内的酸化和 ATG15(Cvt17)编码蛋白.

3 自噬与凋亡

Clarke(1990)将细胞死亡分为四类: 第一类是凋亡性的程序性细胞死亡, 典型特征是细胞皱缩,

染色质聚集, 核 DNA 降解, 细胞形成凋亡小体, Caspase 被活化, 残余的细胞被吞噬细胞的溶酶体消化. 第二类是自噬性程序性细胞死亡, 典型特征是出现双层膜的自噬小泡, 自噬小泡中包裹有细胞内蛋白质或细胞器. 另外两类为坏死, 即非溶酶体降解和细胞质型降解.

某些情况下, 自噬可保护细胞免于凋亡和坏死的危险. 在氧化、缺血 / 再灌注、TNF- α 、钙超载、毒性化合物等因素刺激下, 线粒体渗透性转运通道 (MTP) 开放, 线粒体肿胀, 释放细胞色素 c 等凋亡因子. 在此情况下, 细胞可启动自噬来清除受损的线粒体, 避免凋亡因子释放进入胞浆, 同时提高细胞对低氧的耐受力, 对细胞起到一定的保护作用^[13]. 在研究硫化舒磷酸 (sulindac sulfide) 对人宫颈癌 HT-29 细胞的作用中发现, 一部分去极化的线粒体被包裹进入自噬体, 从而限制了这些去极化线粒体功能的紊乱和凋亡因子的释放, 最终整个细胞的凋亡没有启动^[14].

此外, 自噬包含物的最终降解场所溶酶体中, cathepsin D 的释放早于 cyc-c 的释放、线粒体膜电位的改变和凋亡形态的出现, cathepsin D 抑制剂 pepstatin A 可阻断 caspase-3 样蛋白质水解活性, cathepsin B 可直接裂解 caspase-11、caspase-1 酶原, 以减少凋亡信号, 使细胞免于凋亡.

但当自噬能力不足或损伤严重时, 线粒体凋亡因子将激活凋亡程序. 当细胞核开始断裂时, 自噬体数量最多, 提示自噬与凋亡协同致使细胞死亡^[15]. 在没有神经生长因子 (NGF) 存在时神经元会发生自噬, 即使 NGF 存在、但有阿糖胞苷 araC 诱导凋亡的情况下也会发生自噬, 这就证明了自噬和凋亡之间有交叉, 而且在神经元死亡中起着某些作用. TNF- α 可诱导急性 T 淋巴细胞白血病细胞发生凋亡和自噬, 且自噬早于核片段化出现. 自噬的抑制剂 3-MA 可抑制 DNA 片段化和胞质降解. 并且在凋亡的任何形态学信号出现之前就能观察到自噬体, 说明自噬的发生早于凋亡^[16].

我们实验室的工作也证实了上述观点. 在大鼠纹状体内注射喹啉酸, 4 h 后电镜照片显示纹状体细胞自噬体增多, 8 h 后电镜显示开始出现凋亡小体, 24 h 后 DNA ladder 实验显示细胞发生了核片段化, 24 h 后尼氏染色显示细胞死亡增多. 若在给 3-MA 后 10 min 再给喹啉酸, 不仅抑制了自噬的发生, 还有效抑制了 DNA 片段化, 并明显减少纹状体细胞死亡 (秦正红等, 待发表).

大量体内外研究表明, 细胞在不同环境下会启动多种 PCD, 除了 caspase 依赖的凋亡外, 还会出现不依赖 caspase 的、形态学上不同于凋亡的自噬性死亡. 自噬和凋亡存在很大部分的重叠, 它们在同种组织中可同时发生, 也可在相互诱导下先后出现^[17].

一些药物可诱导细胞进入不同种程序性死亡, 同一细胞对不同药物的反应也不尽相同, 可能实际上是几种死亡途径同时发生, 只是因为环境的限制, 其中一种途径占主导地位. 线粒体作为自噬和凋亡调控的中心环节, 使得它们两者相互促进或是发生拮抗.

4 自噬在发育及老化中的作用

作为第二类程序性细胞死亡, 自噬在机体的发育中起了重要作用. 自噬是真核细胞中广泛存在的降解 / 再循环系统. 这种细胞的死亡和重吸收在多种生物的细胞重建中都有表现, 如酵母孢子形成及分化、线虫 dauer 发育阶段的维持及寿命延长、昆虫的多态性、哺乳动物产后黄体细胞的退化等^[18].

随着年龄的增加, 由于氧化自由基对蛋白质等的损坏以及细胞周转速度的下降, 造成异常蛋白质、DNA 以及细胞器进行性地积聚为体内生物垃圾, 导致膜和跨膜信号的改变、组织血供应不足等一系列形态和生理的变化. 那些积聚的蛋白质分子是老化与许多急慢性疾病的主要病因. 如老化中的脂褐质, 阿尔茨海默病 (AD) 中的 Synuclein 和亨廷顿舞蹈病 (HD) 中的 Huntingtin 等^[19].

实验证明自噬体的降解能力随着年龄的增长而降低. 成年后自噬能力降低, 在老年期近乎负值. 长期慢性抑制自噬性蛋白质降解会加速衰老. 热量摄入限制和低胰岛素水平能阻止年龄依赖的自噬性蛋白质降解能力的下降, 提高肝细胞对溶酶体降解刺激的敏感性, 这可能是限制热量摄入抗衰老作用的机制之一^[20].

此外, 自噬与寿命延长相关. 胰岛素样信号转导途径是线虫 dauer 发育阶段和寿命的负调控因子. 酪氨酸激酶是该途径中的一个关键蛋白质. 线虫的酪氨酸激酶受体突变体 *daf-2* 能较长时间维持自身在 dauer 期, 寿命延长. 其后发现, 与此现象相关的基因是 *Ce-bec-1*. 而它是 *ATG6 (APG6) / VPS30/beclin1* 的同源基因, 提示自噬与寿命延长相关^[21].

5 自噬与疾病

自噬能清除不正常构型的胞质蛋白质,并消化受损和多余的细胞器.当自噬被干扰后,将导致那些异常蛋白质和细胞器的积聚,可能使正常的细胞生长机制产生紊乱,发生许多急慢性疾病.目前研究表明,自噬与肿瘤、神经退行性疾病以及病原微生物的入侵等相关.

5.1 肿瘤

对蛋白酶体的作用研究比较多,现在蛋白酶体的抑制剂很有希望成为治疗多种肿瘤的药物.而自噬才刚刚开始被人们注意到它在肿瘤治疗中的作用.在20世纪80年代初发现了自噬体活性与肿瘤之间的关系.研究发现,肿瘤细胞系中自噬的水平总比正常细胞中的低.即使在无血清或氨基酸添加的饥饿情况下,肿瘤细胞的自噬水平仍然不能被诱导提高.随后,在肿瘤的动物模型中也观察到了这种现象.这说明肿瘤细胞之所以能快速生长,是由于它打破了细胞蛋白质合成速率与自噬体降解长寿蛋白质的平衡.

刺激实体瘤的血管生成和细胞迁移对促进肿瘤快速增长极为关键.血管生成抑制剂诱导内皮细胞死亡,这种死亡是典型的自噬性死亡,即该死亡过程不依赖Caspase活性,并且即将死亡的细胞其自噬水平提高、对3-MA的敏感性也增高了^[21].

现在发现有些抗肿瘤药物的作用机制之一,就是唤起肿瘤细胞原本很低水平的自噬.用雌激素拮抗剂它莫西芬(tamoxifen)抑制人乳腺癌细胞MCF-7的增殖时,就发现细胞有典型的自噬性死亡.Estradiol和自噬抑制剂3-MA能阻断MCF-7细胞的死亡.同样,砒霜(arsenic trioxide)能使恶性胶质瘤细胞的周期停留在G2/M期,并诱导细胞自噬性死亡.放射性治疗也可诱导乳腺癌和前列腺癌等的细胞发生自噬性死亡^[23].

用酵母双杂交系统寻找与Bcl-2蛋白相互作用的蛋白质时发现了Beclin1. *beclin1*与酵母自噬基因*ATG6* (Apg6/Vps30)同源.40%~75%的人类偶发性乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌细胞中,*beclin1*自噬基因是单等位基因缺失的.在人类乳腺上皮癌细胞系和组织中*beclin1*表达水平都很低,而正常乳腺上皮中表达较高.转染*beclin1*的MCF-7细胞中,自噬增强,细胞生长、克隆形成及乳腺肿瘤形成受抑^[24].另一研究证明,*beclin1*等位基因敲除的小鼠自发性恶变的几率增加.提示*beclin1*是哺乳动物

细胞的自噬相关基因,它表达的下调与乳腺癌的发病及其他人类细胞恶变相关^[25].

5.2 神经退行性疾病

某些神经退行性疾病的发生与溶酶体的降解能力出现障碍所导致的神经元死亡相关.胞内蛋白质积聚和主要蛋白质降解系统的改变,是一些神经退行性疾病受累神经元的共同特点.在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease, HD)以及帕金森病(Parkinson's disease, PD)实验动物模型中自噬的信号转导也发生了改变.

5.2.1 帕金森病.

又称为震颤麻痹,是一种主要表现为进行性锥体外系功能障碍的中枢神经退行性疾病.典型临床症状是静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和共济失调.其黑质多巴胺能神经元进行性缺失. Anglade^[26]发现这种缺失与黑质神经元的凋亡和自噬相关.

家族性PD患者synuclein蛋白发生突变,分别为A30P和A53T.最新研究报道,正常synuclein蛋白的降解是通过分子伴侣介导的自噬进行的. Synuclein蛋白有和HSC70结合的区域,是CMA识别结构.研究表明,突变型synuclein比野生型synuclein蛋白与CMA结合得更牢固,但不能被转运进溶酶体腔中被溶酶体酶降解.突变synuclein蛋白与Lamp2的结合,导致其他通过CMA降解的蛋白质如GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)不能被有效降解,影响其他的细胞功能.突变synuclein蛋白和用免疫共沉淀发现,与溶酶体受体蛋白结合的突变蛋白高于正常蛋白质4倍,无血清诱导自噬后,高于正常蛋白质结合率的2倍.说明突变synuclein蛋白不能依靠正常的CMA途径降解,只能依靠大自噬体途径降解^[27].

这些结果提示,synuclein蛋白不能正常降解导致它们聚集在Lewy小体,刺激氧化应激,引起线粒体复合物I活性下降,从而引发神经元细胞自噬性程序性细胞死亡和凋亡性程序性细胞死亡,这一过程与帕金森病的病理变化有关.

5.2.2 亨廷顿氏舞蹈病.

亨廷顿氏舞蹈病的主要病症是不受控制的大肢体运动,伴有认知障碍和精神异常. HD是亨廷顿蛋白(Huntingtin, Htt)发生突变使谷氨酰胺序列延长导致的,其病变是纹状体投射性 γ -氨基丁酸神经元和大脑运动皮层锥体细胞过早死亡. HD的病理变化与突变Htt在细胞内的过度蓄积有关^[28].

Htt在细胞内蓄积能激活自噬体/溶酶体系统。Qin等^[29]发现抑制自噬会减少细胞的存活率,增加细胞中突变Htt蛋白的聚合,激活自噬体可减少Htt的蓄积和Htt聚合体的形成。自噬随着年龄的增长而降低,成年后自噬能力降低,在老年期近乎负值。舞蹈病多在中年以后发病,可能与越来越低水平的自噬体不能有效清除突变Htt蛋白,导致神经元受累有关。但是他们的研究也发现Htt激发的自噬伴随着casapase-3的激活和大量线粒体受损,而这些作用可能最终导致神经元的功能障碍。在疾病晚期过度活跃的自噬可能参与了舞蹈病的致病机制。自噬在舞蹈病发病机制的研究才开始,就目前研究进展来看,它很有希望成为治疗舞蹈病的靶点。

简言之,自噬好似一把双刃剑。一方面,自噬参与降解异常蛋白质,有利于防止神经元内异常蛋白质的蓄积,另一方面,自噬作用过度活跃会损伤细胞器,如造成线粒体功能障碍,从而可能对细胞有害。过度激活自噬体可能参与神经退行性疾病的致病过程^[30]。

5.3 肌病

Danon 肌病 (Danon disease) 临床上表现为心脏病、肌病以及各种精神发育迟滞。发现 Danon 肌病患者其病理标志就是在骨骼肌和心肌细胞细胞质中有包含自噬原料和糖原的小泡。另外发现小鼠缺失LAMP-2后,自噬小泡不能和溶酶体融合,导致其内含物不能被及时清除,而会产生类似 Danon 肌病的标志性小泡。由此认为原发 Lamp-2 缺陷是造成 Danon 肌病的原因^[31]。

5.4 病原微生物侵染

巨噬细胞和淋巴细胞可杀死在细胞外的病原菌,而当病原菌以内吞形式进入细胞后自噬就是细胞的防御形式。A族链球菌可产生多种酶和外毒素,对人体有较强的侵袭力,引发猩红热、化脓性咽喉炎等疾病。自噬可以有效清除细胞内的A族链球菌。当这种病原菌从内吞小泡出来进入细胞质后,自噬小泡就马上将其包裹,并运送到溶酶体降解。在自噬缺陷型细胞中,A族链球菌就会存活、繁殖,并从细胞中释放出来再侵染其他细胞。有些病原菌通过阻止自噬体的成熟而逃脱机体的防御系统^[32]。如单核细胞增生李斯特杆菌(*Listeria monocytogenes*)被自噬体包裹后,会释放溶血素破坏自噬小泡的双层膜结构,进入细胞质,并开始繁殖。用氯霉素抑制细菌蛋白质(溶血素)合成后,细菌就被自噬小

泡包裹了。在营养缺乏时这种清除作用会增强,而自噬抑制剂3-MA或渥曼青霉素则会抑制清除^[30]。此外,在肺炎分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的研究中也提示自噬是细胞内抵御入侵病原菌的防御机制^[33]。

6 小 结

自噬是广泛存在于真核细胞中的生命现象。近年来,人们逐渐认识到自噬对蛋白质和细胞器的降解作用,在生物体正常发育及对某些环境胁迫的响应极为关键,对防止某些疾病如心病、肿瘤、神经退行性病变、病原微生物侵染等疾病以及对防止老化、延长寿命有积极作用。但由于对自噬研究的时间不是很长,对自噬起源、信号转导及其对细胞生存影响的了解尚不全面。如自噬在神经退行性疾病中神经元细胞的生死存亡起了什么样的作用?是降解异常蛋白质、保护神经元细胞受累呢,还是促进神经元细胞程序性死亡,抑或是在二者之间存在某种信号转导——先为清除异常蛋白质保护神经元免于受累,当异常蛋白质累积超过某阈值时自噬就开始大量降解细胞内蛋白质与细胞器,导致神经元细胞死亡?随着对自噬作用机制的深入研究,在我们了解自噬在细胞代谢中的作用之后,或许可以通过调控细胞的自噬水平,控制癌症及神经退行性疾病的发展,延缓衰老,提高生存质量。

Science认为自噬是2005年科技领域六个研究热点之一。一份全新的国际性杂志——Autophagy已在2005年诞生,第一次国际性自噬领域的会议也将于2005年4月在意大利召开。自噬与疾病关系的研究刚刚开始,估计正如当年对细胞凋亡的研究一样,自噬很快会形成一个新的研究热点,并对许多疾病包括神经退行性疾病的致病机制提出新的观点。

参 考 文 献

- 1 Cuervo A. Autophagy: in sickness and in health. Trends Cell Biology, 2004, **14** (2): 70~77
- 2 Klionsky D J, Cregg J M, Dunn W A. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. Developmental cell, 2003, **5** (4): 539~545
- 3 Massey A, Kiffin R, Cuervo A M. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy. Int J Biochem Cell Biol, 2004, **36** (12): 2420~2434
- 4 Dunn Jr W A. Studies on the mechanisms of autophagy: maturation of the autophagic vacuoles. J Cell Biol, 1990, **110** (6): 1935~1945
- 5 Sacki K, You A, Okuma E, et al. Bcl-2 down-regulation causes autophagy in a caspase-independent manner in human leukemic HL-60 cells. Cell Death Differ, 2000, **7** (12): 1263~1269
- 6 Kiffin R, Christian C, Knecht E, et al. Activation of

- chaperone-mediated autophagy during oxidative stress. *Mol Biol Cell*, 2004, **15** (11): 4829~4840
- 7 Klionsky D J, Emr S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*, 2000, **290** (5497): 1717~1721
 - 8 Dennis P B, Jaeschke A, Saitoh M, *et al.* Mammalian TOR: A homeostatic ATP sensor. *Science*, 2001, **294** (5544): 1102~1105
 - 9 Blommaert E F C, Luiken J J F P, Blommaert P J E, *et al.* Phosphorylation of ribosomal protein S6 is inhibitory for autophagy in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem*, 1995, **270** (5): 2320~2326
 - 10 Blommaert E F C, Krause U, Schellens J P M, *et al.* The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors wortmannin and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes. *Europ J Biochem*, 1997, **243** (1~2): 240~246
 - 11 Kim J, Klionsky D J. Autophagy, cytoplasm-to-vacuole targeting pathway, and pexophagy in yeast and mammalian cells. *Ann Rev Biochem*, 2000, **69**: 303~342
 - 12 Takeshi N, Kuninori S, Yoshinori O. Yeast autophagosome: de novo formation of a membrane structure. *Trend Cell Biol*, 2002, **12** (5): 231~235
 - 13 Elmore S P, Qian T, Grisson S F, *et al.* The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes. *FASEB J*, 2001, **15** (12): 2287~2287
 - 14 Bauvy C, Gane P, Arico S. Autophagy delays sulindac sulfide-induced apoptosis in the human intestinal colon cancer cell line HT-29. *Exper Cell Res*, 2001, **268** (2): 139~149
 - 15 Lockshin R A, Zakeri Z. Apoptosis, autophagy and more. *Inter J Biochem Cell Biol*, 2004, **36** (12): 2405~2419
 - 16 Xue L, Fletcher G C, Tolkovsky A M. Autophagy is activated by apoptotic signaling in sympathetic neurons: an alternative mechanism of death execution. *Mol Cell Neurosci*, 1999, **14** (3): 180~198
 - 17 Bursch W, Ellinger A, Gerner C, *et al.* Programmed cell death (PCD), apoptosis, autophagic PCD, or both?. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **926**: 1~12
 - 18 Bergamini E, Cavallini G, Donati A, *et al.* The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, **36** (12): 2392~2404
 - 19 Keller J N, Dimayuga E, Chen Q, *et al.* Autophagy, proteasomes, lipofuscin, and oxidative stress in the aging brain. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, **36** (12): 2376~2391
 - 20 Donati A, Cavallini G, Paradiso C, *et al.* Age-related changes in the autophagic proteolysis of rat isolated liver cells: effects of antiaging dietary restrictions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, **56** (9): 375~383
 - 21 Melendez A, Tallozy Z, Seaman M. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C.elegans*. *Science*, 2003, **301** (5638): 1387~1391
 - 22 Chau Y P, Lin S Y, Chen J C, *et al.* Endostatin induces autophagic cell death in EAhy926 human endothelial cells. *Histology and Histopathology*, 2003, **18** (3): 715~726
 - 23 Paglin S, Hollister T, Delohery T, *et al.* A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer Research*, 2001, **61** (2): 439~444
 - 24 Liang X H, Jackson S, Seaman M, *et al.* Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*, 1999, **402** (6762): 672~676
 - 25 Qu X, Yu J, Bhagat G, *et al.* Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin1 autophagy gene. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1809~1820
 - 26 Anglde P, Vas S, Javoy-Agid F, *et al.* J Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol*, 1997, **12** (1): 25~31
 - 27 Cuervo A M, Stefanis L, Fredenburg R. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 2004, **305** (5688): 1292~1295
 - 28 秦正红, 顾振纶, 林 芳. 亨廷顿氏舞蹈病的分子病理研究进展. *中国药理学通报*, 2004, **20** (4): 378~382
 - 29 Qin Z H, Gu Z L, Lin F. *Chin Pharm Bull*, 2004, **20** (4): 378~382
 - 30 Shintani T, Klionsky D J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 2004, **306** (5698): 990~995
 - 31 Nishino I, Fu J, Tanji K, *et al.* Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*, 2000, **406** (6798): 906~910
 - 32 Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, *et al.* Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science*, 2004, **306** (5698): 1037~1040
 - 33 Gutierrez M G, Master S S, Singh S B, *et al.* Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages. *Cell*, 2004, **119** (6): 753~766

Autophagy and Its Roles Played on Cell Metabolism and Diseases*

LIN Fang, GU Zhen-Lun, QIN Zheng-Hong**

(Department of Pharmacology, Soochow University School of Medicine, Suzhou 215007, China)

Abstract Autophagy occurs in all types of eukaryotic cells, which has a rigid connection to normal development of cells and a variety of diseases. There are many molecular control elements and multiple signaling pathways involved in regulating autophagy. Autophagic cell death is considered as the type II programmed cell death. There is a crosstalk between autophagy and apoptosis. Both of them participate in maintaining cell homeostasis and pathogenesis of certain diseases. The roles of autophagy in development, aging, tumor, neurodegenerative diseases and infectious diseases are reviewed.

Key words autophagy, cell metabolism, aging, tumor, neurodegenerative diseases, pathogen infection

*This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (3037506) and Suzhou Social Development Found (SRC-304).

**Corresponding author. Tel: 86-512-65122087, Fax: 86-512-65190599, E-mail: zhqin5@hotmail.com

Received: November 16, 2004 Accepted: December 28, 2004