



## ATG12在疾病发生发展中的作用\*

刘伟<sup>1,2,3,4)</sup> 田瑞<sup>1,5)</sup> 周策凡<sup>1,2,3,4)\*\*</sup> 唐景峰<sup>1,2,3,4)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 湖北工业大学科技部/教育部细胞调控与分子药物学科“111”引智基地, 武汉 430068;<sup>(2)</sup> 湖北工业大学发酵工程教育部重点实验室, 武汉 430068; <sup>(3)</sup> 湖北工业大学工业发酵省部共建协同创新中心, 武汉 430068;<sup>(4)</sup> 湖北工业大学工业微生物湖北省重点实验室, 武汉 430068; <sup>(5)</sup> 湖北民族大学生物与食品工程学院, 恩施 445000)

**摘要** 自噬是一种真核细胞中保守的、依赖于液泡或溶酶体的物质降解途径, 其调控异常与多种疾病密切相关。自噬相关蛋白12 (ATG12) 是一种泛素样 (ubiquitin-like, UBL) 蛋白, 在自噬、细胞稳态及免疫调节中发挥着重要作用。ATG12能够通过泛素级联反应与ATG5结合, 从而调控自噬的发生。此外, ATG12还促进线粒体途径的凋亡, 并维持线粒体的稳态。它还可以调节核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路和干扰素信号通路, 从而影响宿主对病毒感染的抵抗能力。值得注意的是, ATG12的缺失会改变细胞内的能量代谢状态。研究表明, ATG12的表达与肿瘤细胞的增殖、转移及化疗耐药性密切相关, 并在乳腺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤中表现出异常高表达, 因此成为潜在的诊疗靶点。此外, ATG12基因的多态性与头颈鳞癌、肝细胞癌等疾病的遗传易感性显著相关, 为精准医学提供了新视角。本文综述了ATG12的结构与功能、在自噬启动中的角色、所调控的生理功能以及与疾病发生发展的关联, 同时探讨了未来的研究方向和可能面临的挑战, 强调了ATG12作为自噬相关疾病的重要生物标志物和治疗靶点的潜力。

**关键词** 自噬相关蛋白12, 肿瘤, 自噬, 凋亡, 抗病毒反应

中图分类号 Q291, R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0506

CSTR: 32369.14.pibb.20240506

自噬是一种在进化过程中高度保守的降解机制, 其主要作用在于细胞质的回收、降解和再利用<sup>[1]</sup>。研究表明, 自噬在细胞稳态、衰老、免疫反应、肿瘤发展以及神经退行性疾病等多种生理和病理过程中起着重要作用<sup>[2-9]</sup>。在自噬发生过程中, 一系列自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 所编码的产物共同协调形成双层膜囊泡, 这些产物统称为自噬相关蛋白<sup>[10]</sup>。自噬相关蛋白家族最早由大隅良典于1993年在酵母中发现<sup>[11]</sup>, ATG12作为该家族的一员, 是微管相关蛋白1轻链3 (LC3, 酵母Atg8的哺乳动物同源物) 脂化的关键调控蛋白<sup>[12]</sup>。迄今为止, 已有超过40个编码ATG蛋白的基因在酵母中被鉴定<sup>[13]</sup>, 其中大部分在酵母和哺乳动物之间高度保守。在饥饿诱导的自噬过程中, 哺乳动物细胞中大约有20种核心ATG被招募并组装形成细胞自噬前体<sup>[14]</sup>。

自噬主要分为3种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬<sup>[15]</sup>。巨自噬始于一种叫做自噬

泡 (phagophore) 的前体结构的形成, 然后自噬泡延长并闭合, 生成自噬体, 巨自噬过程可分为4个主要阶段: 自噬起始阶段、自噬体形成阶段、自噬体成熟阶段和自噬体-溶酶体融合阶段<sup>[16]</sup>。两个泛素样系统——ATG12-ATG5偶联系统以及LC3脂化系统调控了自噬体成熟过程, 成熟形式的LC3控制自噬货物的识别以及自噬体与溶酶体的融合<sup>[17]</sup>。

ATG12不仅参与自噬过程, 还通过与抗凋亡蛋白Bcl-2家族成员相互作用来促进线粒体途径的凋亡<sup>[18]</sup>。同时, ATG12与ATG3结合能够调节线粒体稳态, 对细胞存活和死亡具有重要影响<sup>[19]</sup>; 通过与其他自噬相关蛋白如ATG5、ATG3的相互作用, ATG12还可以调节核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信

\* 国家自然科学基金 (82273970, 32070726) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

周策凡 Tel: 027-59750483, E-mail: cefan@hbut.edu.cn

唐景峰 Tel: 15327240105, E-mail: tangjingfeng@hbut.edu.cn

收稿日期: 2024-12-05, 接受日期: 2025-02-12

号通路和干扰素信号通路,从而影响宿主对病毒感染的抵抗力<sup>[20-21]</sup>;此外,缺失ATG12会改变细胞内线粒体生物发生及能量代谢状态,并且影响代谢底物的依赖性<sup>[22-23]</sup>;最近的研究还表明,ATG12在曲妥珠单抗无应答的乳腺癌细胞<sup>[24]</sup>、放射耐药的胰腺癌细胞<sup>[25]</sup>、乙型肝炎病毒相关的肝细胞癌<sup>[26]</sup>以及肾细胞癌<sup>[27]</sup>等多种癌症中表达上调,ATG12的表达与肿瘤细胞的增殖、转移及化疗耐药性密切相关,然而其在不同类型肿瘤中的作用机制存在差异<sup>[27-29]</sup>。此外,ATG12在神经退行性疾病<sup>[30]</sup>和心血管疾病<sup>[31]</sup>中的作用也逐渐受到关注。

## 1 ATG12的分子结构

泛素样(ubiquitin-like, UBL)蛋白家族由约20个不同的成员组成<sup>[32-33]</sup>,ATG12,亦称为泛素样蛋白12,属于UBL蛋白家族的一员。人类ATG12基因位于5号染色体(5q22.3),由6个外显子构成,编码1个由140个氨基酸组成、分子质量约为15 ku的蛋白质。相较之下,酵母的ATG12基因位于2号染色体,由1个外显子构成,编码1个由186个氨基酸组成、分子质量约为21 ku的蛋白质。人类ATG12基因最早由Mizushima等<sup>[34]</sup>克隆

获得。人源ATG12-ATG5偶联物与ATG16L1的复合物的晶体结构所示(图S1a),ATG12包含2个 $\alpha$ 螺旋、3个 $\beta$ 折叠以及一段无序序列,这一结构在进化上表现出高度保守性。根据AlphaFold 3对ATG12结构预测,在N端还存在一段无序序列(图S1b)。研究表明,在酵母细胞中,Atg12的N端内源性无序区(intrinsically disordered protein region, IDPR)在其功能发挥过程中起着关键作用。该区域与其UBL结构域相邻对于其与Atg7和Atg10的结合至关重要,同时还能保护Atg12的C端免受蛋白酶降解<sup>[35]</sup>。作为泛素样系统的一个底物,ATG12的一级结构与泛素(Ub)蛋白并没有同源性,但是ATG12存在泛素超折叠结构以及形成异肽键C端的甘氨酸<sup>[36]</sup>。通常,UBL蛋白家族既不被泛素化也不被靶向进行蛋白酶体降解,然而,游离的ATG12在细胞中是高度不稳定的,并且通过蛋白酶体依赖的方式被降解<sup>[37]</sup>。因此,这项研究表明,通过泛素化调节ATG12的周转,进而调节其细胞毒性功能,使ATG12在蛋白酶体抑制剂介导的毒性中发挥作用。此外,ATG12上还存在一个类似于BH3基序的区域,介导了ATG12与抗凋亡蛋白家族之间的相互作用<sup>[18]</sup>(图1)。

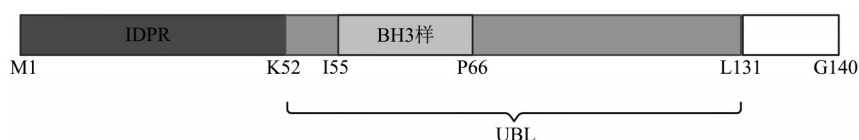


Fig. 1 Human ATG12 protein domain

图1 人源ATG12蛋白结构域简图

G140为ATG5和ATG12结合位点。

## 2 ATG12的生理意义

### 2.1 ATG12在细胞自噬中的作用

Ub和UBL蛋白以顺序方式连接到底物赖氨酸 $\epsilon$ 氨基上,Ub和UBL蛋白首先被E1泛素活化酶激活,然后转移到E2泛素缀合酶上,最后,E3泛素连接酶与负载Ub的E2和底物蛋白质同时相互作用,并介导Ub的C端和底物赖氨酸之间的异肽键形成<sup>[38]</sup>。ATG12-ATG5复合体是自噬过程中一个关键的E3样酶,发挥着促进自噬体形成的重要功能(图2)。在ATG12-ATG5偶联系统中,类E1酶Atg7首先将两个UBL,Atg8和Atg12,腺苷化,消

耗ATP,然后与两者形成硫酯中间体<sup>[39]</sup>。然后将它们转移到两个同源的E2酶ATG3和ATG10上<sup>[40]</sup>,ATG10利用 $\beta$ 发夹直接识别ATG5的 $\beta$ 7位点,催化ATG12-ATG5偶联而不需要E3酶的参与<sup>[41]</sup>。ATG12与ATG5之间的结合是通过ATG12的C端残基Gly140与ATG5的K130残基介导的(图S2a),这两个残基能够形成稳定的异肽键,目前尚未发现能够切割该异肽键的酶<sup>[42]</sup>。ATG12和ATG5的结合不仅涉及共价连接,还依赖于多种非共价相互作用(主要是氢键:ATG12的Ser107与ATG5的Ser139、Asn143,Ala109和Ser127,Ser111和His124,Asp113和His80,Gln114和Glu131形成了6个氢键),从而使该复合体能够在

自噬相关的膜结构中发挥其功能<sup>[43]</sup>。接下来, ATG12-ATG5复合物招募ATG16L1, ATG16L1的N端螺旋1负责结合ATG5, 从而形成ATG12-ATG5-ATG16L1复合物<sup>[44]</sup>。WIPI2通过直接结合ATG16L1来招募ATG16L1-ATG5-ATG12复合体, 将LC3-ATG3-ATG12-ATG5-ATG16L1锚定在自噬体膜上, 促进LC3在自噬体膜上的脂化, 从而推动自噬体的形成<sup>[45-47]</sup>。ATG12-ATG5复合体的缺失会显著降低自噬体的形成<sup>[48]</sup>。此外, ATG12-ATG5复合体还与其他自噬相关蛋白形成协同作用。在这一过程中, 视神经磷酸酶(optineurin)作为自噬受体, 能够促进ATG12-ATG5-ATG16L1复合体向含有WIPI2的自噬体的招募, 从而增强自噬体的形成<sup>[49]</sup>。值得注意的是, 在ATG16L1缺失的情况下, TECPR1通过与受损膜上的鞘磷脂直接相互作用, 招募至受损的溶酶体膜, 并与ATG12-

ATG5形成E3样复合体, ATG12-ATG5-TECPR1作为一种独立于ATG16L1的替代E3样复合体, 能够调节受损溶酶体膜上的非典型LC3脂质化并促进膜的修复<sup>[50-52]</sup>。类似地, BIRC5能够与ATG12-ATG5结合, 从而抑制ATG12-ATG5-ATG16L1复合体的形成, 抑制细胞自噬过程, 进而维持肿瘤细胞DNA的完整性<sup>[53]</sup>。

在自噬发生过程中, LC3的脂化是自噬体形成的关键步骤。ATG4切割早期合成的前体LC3, 使其暴露出C端的甘氨酸, 从而形成可溶性的LC3-I<sup>[54]</sup>。在自噬发生时, LC3-I在类E1酶ATG7、类E2酶ATG3和类E3酶ATG5-ATG12-ATG16L1复合物的协同作用下, 与自噬体膜表面的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)偶联, 形成膜结合形式的LC3-II<sup>[55-64]</sup>。其中ATG12-ATG3复合物发挥着至关重要的作用。根据Metlagela等<sup>[65]</sup>的研

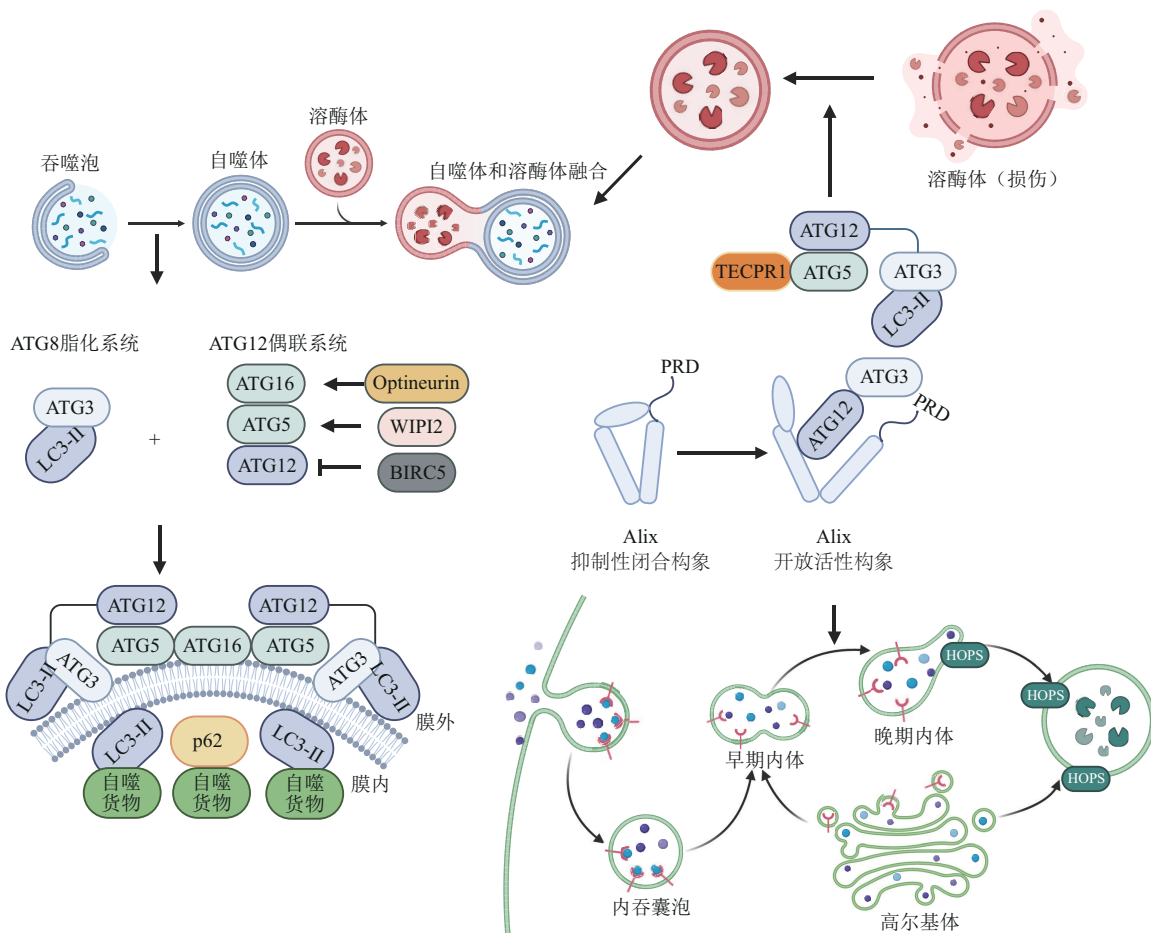


Fig. 2 The molecular mechanism of ATG12 regulating autophagy and the structural diagram of ATG12 conjugates

图2 ATG12调控细胞自噬的分子机制和ATG12偶联物结构图

ATG3/5/8/12/16: 自噬相关蛋白3/5/8/12/16; LC3-I/II: 微管相关蛋白1轻链3 I型/II型; p62: 泛素结合蛋白; Optineurin: 视神经磷酸酶; WIPI2: WD结构域重复与磷酸肌酸相互作用的蛋白2; BIRC5: 杆状病毒IAP重复序列包含蛋白5; TECPR1: 构造蛋白β含螺旋桨重复序列蛋白1; Alix: 程序性细胞死亡相互作用蛋白6。

究, ATG12与ATG3结合的关键在于ATG3结构中一个柔性区域的13个氨基酸残基(153~165)(图S2b), 这13个氨基酸N端形成一个短的延伸构象(153~157), 而在C端则形成一个 $\alpha$ 螺旋构象<sup>[65]</sup>。ATG12上的ATG3结合表面含有一个与LC3结合口袋相对应的疏水口袋, 能够容纳LC3相互作用区(LC3 interaction region, LIR)基序中的亮氨酸, 然而, 由于ATG12缺乏与LIR结合所需的W位点, LIR无法与ATG12结合, 因此, 在ATG12-ATG3复合体中, ATG3与LC3结合, 而ATG12并不与LC3直接结合<sup>[66]</sup>。根据Hanada等<sup>[67]</sup>的研究, ATG12-ATG5复合物通过增强ATG3的E2酶活性, 促进LC3与PE的结合, 从而形成LC3-PE复合物, 启动自噬体的形成。此外, ATG12-ATG3的功能并不止于促进LC3的脂质化。Murrow和Debnath<sup>[68-70]</sup>指出, ATG12-ATG3复合体通过与内体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)相关蛋白Alix的相互作用, 调控基底自噬及早期内体向溶酶体的转运, 此过程在内源性膜的生物合成和病毒包膜形成中发挥了重要

作用, 表明ATG12-ATG3在细胞膜动态调节中的多重角色。这一机制不仅影响了细胞的自噬活性, 还可能在病毒的生物合成中扮演重要角色, 显示出ATG12-ATG3在维持细胞稳态与应对病原体入侵之间的复杂联系。

综上所述, ATG12-ATG5、ATG12-ATG3与自噬相关蛋白的相互作用不仅是自噬体形成的基础, 也为理解自噬过程中的复杂调控机制提供了重要线索。深入研究这些相互作用有望为自噬相关疾病的治疗提供新的靶点和策略。

## 2.2 ATG12在抗病毒反应中的作用

自噬是一种在进化上高度保守的分解代谢细胞过程, 在病毒入侵期间发挥抗病毒功能, 然而, 病毒和自噬之间的共同进化和共同适应使病毒具有多种策略来破坏自噬机制并抵消细胞抗病毒反应<sup>[71]</sup>。ATG12与多种抗病毒反应途径密切相关, 尤其是在病毒感染过程中, 其对抗病毒机制具有显著影响, 在病毒感染的背景下, ATG12的功能更为突出(图3)。例如, 在手足口病病毒(foot-and-mouth disease virus, FMDV)感染后, ATG5-ATG12

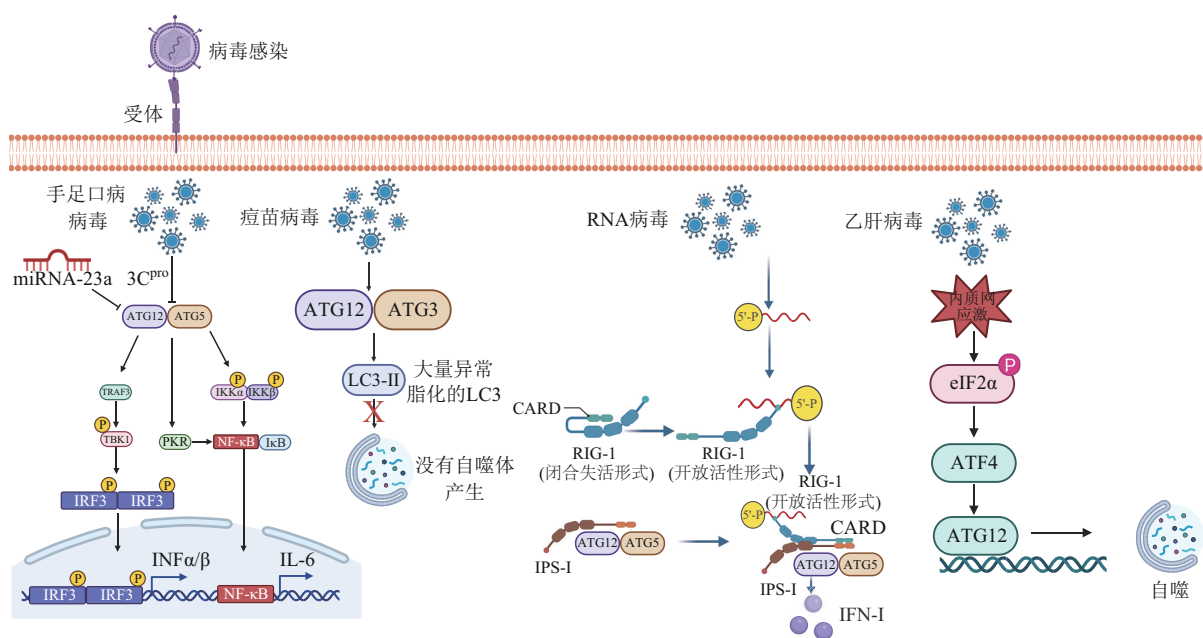


Fig. 3 The molecular mechanism of ATG12 regulating antiviral activity

图3 ATG12调控抗病毒反应的分子机制

在不同病毒感染的情况下, 病毒通过影响ATG12的转录和ATG12偶联物的产生来调控自噬或者影响IFN和IL-6的产生, 从而对抗病毒反应起调节作用。miRNA: 微RNA; TRAF3: 肿瘤坏死因子受体相关因子3; TBK1: TANK结合激酶1; IRF3: 干扰素调节因子3; PKR: 蛋白激酶R; NF-κB: 核因子κB; IκB: 核因子κB抑制蛋白; IKKα/β: IκB激酶α和β; IFN-α/β: I型干扰素α/β; IL-6: 白介素-6; RIG-I: 维甲酸诱导蛋白1; CARD: RIG-I蛋白N端的半胱氨酸酶募集结构域; IPS-1: 干扰素β启动子刺激蛋白1; eIF2α: 真核生物翻译起始因子2α; ATF4: 激活转录因子4。

复合物的表达显著下降,这一现象与病毒的复制及其免疫逃逸机制密切相关,FMDV通过编码的3C蛋白酶(3Cpro, 3C protease)诱导ATG5-ATG12的降解,从而抑制自噬及NF- $\kappa$ B信号通路的抗病毒反应,进而促进病毒增殖<sup>[20]</sup>。此外,ATG12在干扰素(interferon, IFN)介导的免疫反应中也发挥关键作用,其与干扰素的协同作用能够增强宿主对病毒的抵抗力<sup>[21]</sup>。Moloughney等<sup>[72]</sup>研究了牛痘(vaccinia)病毒对ATG12-ATG3结合的影响,发现该病毒可导致ATG12与ATG3的直接结合,并且在感染细胞中未观察到自噬体的形成,这进一步表明,病毒可以通过调控自噬通路来逃避宿主的免疫反应。此外,ATG5-ATG12共轭体能够通过直接与RIG-I和IPS-1结合,抑制I型干扰素的产生,进而促进RNA病毒的复制,这表明,ATG5-ATG12共轭体可能被一些RNA病毒利用,以干扰宿主的免疫信号转导<sup>[73]</sup>。肝炎C病毒(hepatitis C virus, HCV)核心蛋白通过激活蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和激活转录因子(activating transcription factor, ATF)6途径,促进ATF4和C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的上调,引发内质网应激(ER-stress),进而诱导自噬,主要依赖于ATG12和LC3B的表达上调<sup>[74]</sup>。在败血症初期,miR-23a活性下调,miR-23a的下调通过靶向ATG12促进了巨噬细胞在内毒素刺激下的自噬活性,自噬活性下调导致炎症因子白介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的水平下降<sup>[75]</sup>。在不同病毒感染的背景下,ATG12的表达和功能表现出复杂的双重性,既可能被病毒利用,也可能参与宿主的免疫应答。因此,深入理解ATG12的多重角色,对于研究病毒感染机制及开发新的抗病毒策略具有重要意义。

### 2.3 ATG12在线粒体凋亡过程中的作用

无论是促进细胞存活还是细胞死亡,自噬与凋亡都密切相关,这两个过程往往存在交互作用<sup>[76-77]</sup>。分子水平上,细胞凋亡受到严格调控,主要由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)级联反应的激活来协调<sup>[78]</sup>。导致caspase激活的主要途径有两种。其中第一个取决于线粒体(受体非依赖性)的参与,第二个涉及死亡受体与其配体的

相互作用<sup>[79]</sup>。最近的研究表明,ATG12除了在经典自噬途径中发挥重要作用,还能够通过与线粒体外膜透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)上游抗凋亡Bcl-2家族成员的相互作用影响其活性,从而作为线粒体凋亡的积极介质,响应多种细胞中多种刺激诱导的细胞凋亡信号<sup>[18]</sup>。此外,ATG12还通过调节线粒体的功能,影响细胞的凋亡命运<sup>[80]</sup>。研究发现,ATG12-ATG3复合物在调节线粒体稳态和细胞死亡方面发挥着重要作用,缺乏该复合物的细胞表现出线粒体质量增加和细胞死亡减少<sup>[19]</sup>。而过表达LC3B、ATG5和ATG12可改善线粒体膜电位、增强ATP生成并产生抗凋亡效应,这在应对线粒体损伤、维持细胞健康和延长细胞复制寿命方面起着重要作用<sup>[81]</sup>。此外线粒体也能够调控ATG12的表达,线粒体DNA缺失导致线粒体功能障碍,进而引发细胞内的生物能量不足和氧化损伤,可能通过抑制线粒体蛋白合成或增加活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的生成导致线粒体蛋白错误折叠,这会促使细胞内ATP水平下调从而激活AMP活化的蛋白质激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)信号通路,线粒体蛋白质错误折叠还会引起氨基酸饥饿,氨基酸饥饿信号以及AMPK通路激活共同抑制了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路最终导致自噬途径被激活并促进ATG12的表达<sup>[82]</sup>。总之,ATG12通过与抗凋亡蛋白的相互作用及其在细胞应激反应中的功能,对细胞的线粒体凋亡过程产生影响(图4)。

### 2.4 ATG12在代谢稳态中的作用

自噬因其在饥饿或能量应激期间促进细胞存活和维持细胞能量稳态的关键作用而被广泛认可,它的调节与细胞能量状态有着错综复杂的联系<sup>[83]</sup>。ATG12是一种自噬相关蛋白,在细胞能量代谢中发挥着重要作用,尤其是对线粒体生物发生的影响(图5)。Liu等<sup>[22]</sup>研究表明,ATG12通过调节线粒体的生物合成和功能来影响细胞的能量状态。ATG12的缺失会导致肿瘤细胞出现一种称为肿瘤细胞胀亡的现象,这与线粒体生成和细胞能量代谢的下降密切相关。具体而言,缺乏ATG12的细胞表现出细胞内 $\beta$ 氧化、糖酵解和三羧酸循环活动的

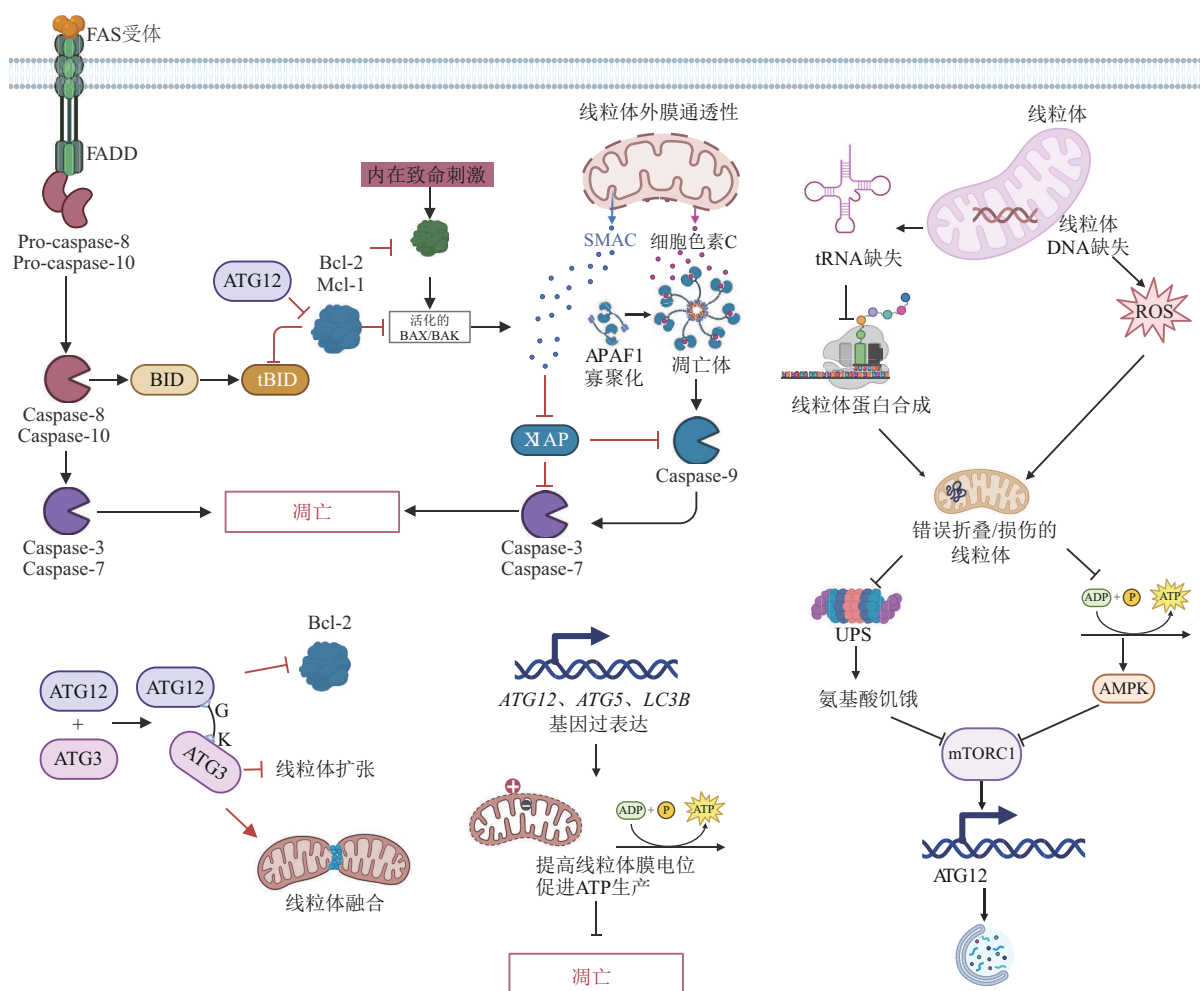


Fig. 4 The molecular mechanism of ATG12 regulating mitochondrial apoptosis

图4 ATG12调控线粒体凋亡的分子机制

ATG12通过结合抗凋亡蛋白Bcl-2和Mcl-1抑制其活性从而积极响应线粒体介导的细胞凋亡信号, ATG12-ATG3偶联物细胞表现出线粒体途径介导的细胞死亡减少, 这种保护作用与缺乏ATG12-ATG3偶联物导致的抗凋亡Bcl-2蛋白增加相关。线粒体内DNA的缺失则会导致ATG12转录增加, 从而促进ATG12介导的自噬相关生命活动。FAS/CD95: 肿瘤坏死因子受体超家族成员; Caspase-3/7/8/9/10/12: 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3/7/8/9/10/12; BID: BH3结构域相互作用死亡激动蛋白; tBID: 全长BID蛋白被切割后形成的具有更强促凋亡活性的分子; BAX/BAK: BAX和BAK属于Bcl-2蛋白家族中的促凋亡成员; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病2蛋白; Mcl-1: 髓样细胞白血病1蛋白; APAF1: 凋亡蛋白酶激活因子1; SMAC: 第二线粒体衍生的半胱天冬酶激活剂; AMPK: AMP活化的蛋白质激酶; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1。

明显减少, 同时伴随线粒体呼吸的下降。此外, Keulers等<sup>[23]</sup>进一步指出, 在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中, ATG12的缺失与细胞内谷氨酰胺水平的降低相关, 而谷氨酰胺是细胞能量代谢中不可或缺的底物。这提示, ATG12不仅在维持细胞能量代谢的稳定性方面发挥作用, 还可能通过调节细胞对代谢底物的依赖性来影响细胞的生长和存活。尽管

ATG12与ATG5形成共价复合物, 并对自噬过程至关重要, 但ATG12在调节饮食性肥胖方面的功能与ATG5不同。特别是在表达阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)的神经元中, ATG12的缺失会加速高脂肪饮食诱导的肥胖, 并减少能量消耗, 这表明ATG12可能通过非自噬途径调节能量平衡和食欲<sup>[84]</sup>。

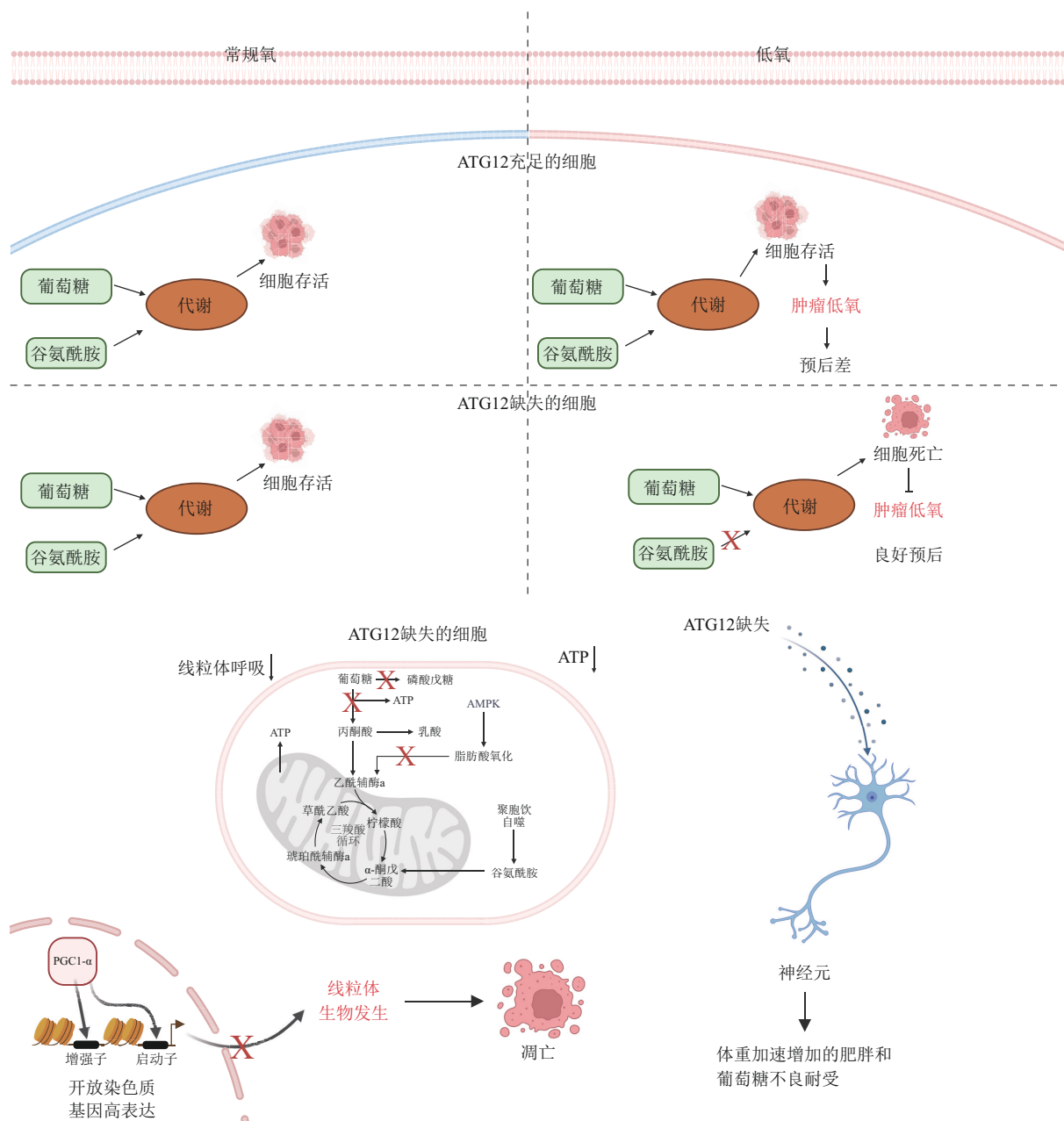


Fig. 5 The molecular mechanism of ATG12 regulating metabolic homeostasis

图5 ATG12调控代谢稳态的分子机制

缺乏ATG12的癌细胞展现出细胞内能量代谢水平下调以及代谢底物依赖性的改变。PGC1- $\alpha$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ 。

### 3 ATG12与疾病

#### 3.1 ATG12与肿瘤

##### 3.1.1 ATG12在肿瘤细胞增殖和转移中的作用

ATG12在肿瘤细胞增殖和转移中的作用引起了广泛关注。研究表明, ATG12的上调或下调对不同类型肿瘤细胞的增殖具有重要影响(图6)。lncRNA-HCG11通过miR-26a-5p/ATG12轴加速肝

细胞癌的进展, 表明ATG12在肝细胞癌细胞增殖中的促进作用<sup>[28]</sup>。与此类似的是, lncRNA-HAGLROS负向调节miR-5095, 进而促进ATG12的表达并增强自噬, 最终促进肝癌细胞的增殖、抑制凋亡<sup>[85]</sup>。lncRNA-HOTAIR的缺失上调了miR-454-3p的表达, miR-454-3p的上调抑制了其靶基因ATG12的表达, 促进了凋亡并抑制了自噬, 从而抑制了软骨肉瘤细胞的增殖<sup>[86]</sup>。lncRNA SNHG11

转录后抑制 miR-483-3p/miR-1276 的表达, 导致 ATG12 表达上调从而促进了胃癌细胞的增殖<sup>[87]</sup>。ATG12 在肿瘤转移过程中的作用同样得到了广泛的研究。例如, 一项研究显示, miR-30a-3p 通过直接靶向 ATG12, 抑制肾癌细胞的侵袭和迁移, 强调了 ATG12 在肿瘤转移中的重要性<sup>[27]</sup>。与此类似的是, miR-378 直接靶向 ATG12, 这种靶向作用可能与自噬过程相关, 从而影响宫颈癌的转移<sup>[88]</sup>。研究发现, miR-3653 在高转移能力的乳腺癌细胞中下调, 通过靶向自噬调控基因 *ATG12*、自噬和 Beclin 1 调节因子 1 (autophagy and Beclin 1 regulator 1, *AMBRA1*), 抑制了自噬通量, 从而抑制乳腺癌细胞的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及肿瘤转移<sup>[89]</sup>。miR-570-3p 在转移性骨肉瘤组织中显著下调, 而二甲双胍可以通过去甲基化作用上调 miR-570-3p, 从而抑制其靶基因富含亮氨酸和卷曲螺旋结构域 1 蛋白 (leucine rich and coiled-coil containing 1, *LCMR1*) 和 ATG12 的表达, 进而减少骨肉瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[90]</sup>。高度表达于肝癌中的 lncRNA——HULC (highly up-regulated in liver cancer) 通过抑制 miR-107 与 ATG12 的结合, 促进了肝细胞癌细胞的侵袭能力, 这表明 ATG12 在肿瘤转移中可能发挥促进作用<sup>[91]</sup>。总之, ATG12 在肿瘤转移中的作用是通过调控细胞的迁移和侵袭能力实现的, 其具体机制可能涉及到多条信号通路的相互作用。未来的研究应重点关注 ATG12 在肿瘤转移过程中的调节机制, 以期为肿瘤转移的治疗提供新的靶点和策略。

### 3.1.2 ATG12 作为肿瘤靶向治疗的生物标志物

ATG12 在肿瘤治疗中的潜在生物标志物价值日益受到关注, 尤其是在预测治疗反应和预后方面。多项研究表明, ATG12 的表达水平与肿瘤细胞的自噬活性密切相关, 而自噬在肿瘤生物学中扮演着复杂的角色。例如, ATG12 在 ERBB2 阳性乳腺癌细胞中促进了自噬, 进而影响药物的敏感性。高表达的 ATG12 与治疗抵抗相关, 表明 ATG12 可能作为一个重要的生物标志物, 用于预测乳腺癌患者对化疗的反应<sup>[92]</sup>。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是导致肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要原因之一, 并且在 HBV 感染的肝细胞癌患者的肿瘤肝组织中, ATG5、ATG12 蛋白的表达水平显著增加, 这提示 ATG12 可能是 HBV 相关 HCC 的潜在治疗靶点, 针对

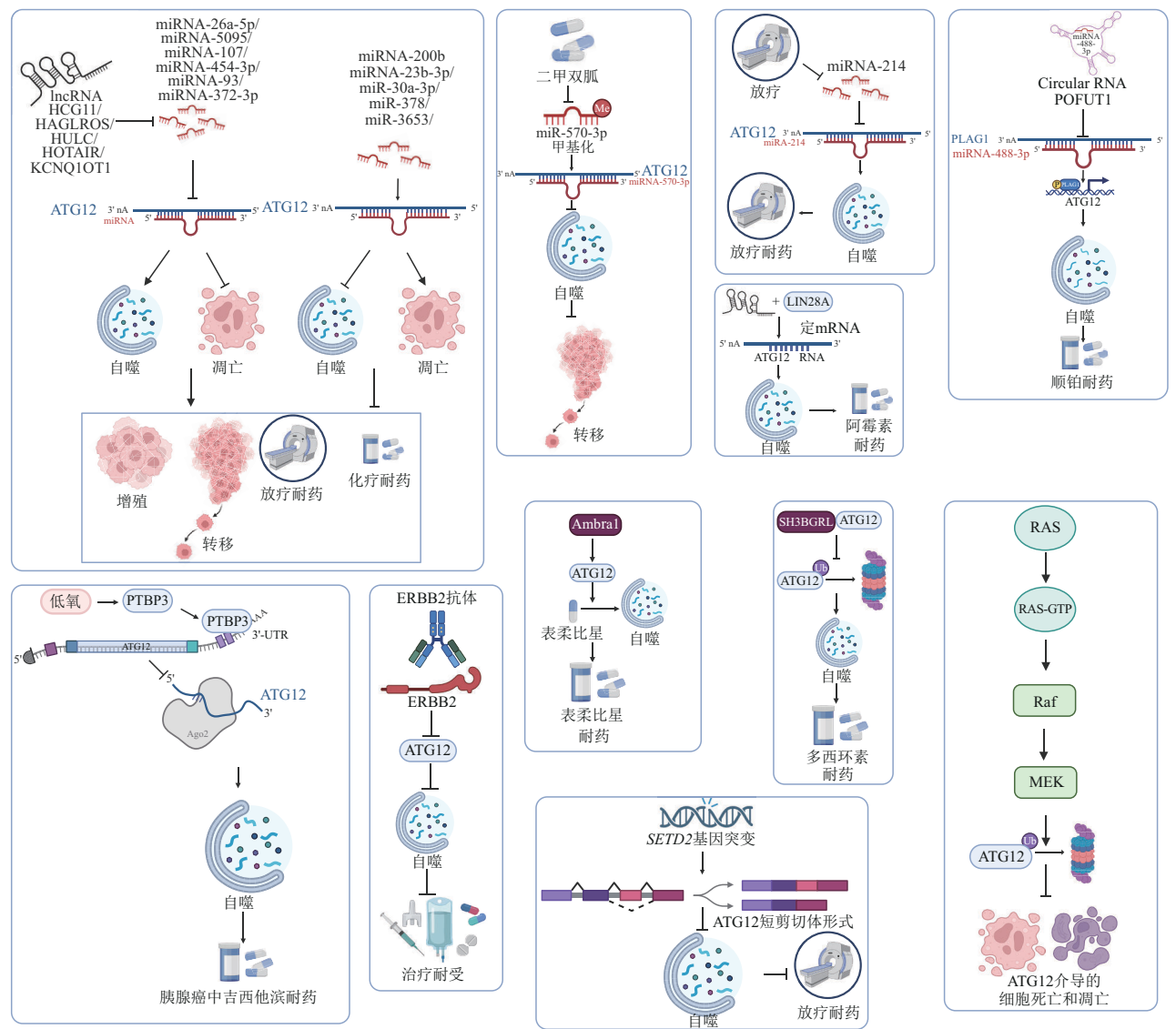
ATG12 的抑制可能会提高 HBV 相关 HCC 的治疗效果<sup>[26]</sup>。ATG12 的下调能够提高肾透明细胞癌对化疗药物的敏感性, 暗示其在肿瘤治疗中的关键作用。研究发现, 包含 SET 结构域蛋白 2 (SET domain containing 2, SETD2) 缺失影响 ATG12 的剪接, 导致短剪接异构体表达增加, 抑制自噬体的形成和扩展, 降低细胞对治疗的抵抗力<sup>[93]</sup>。致癌性大鼠肉瘤病毒癌基因同源蛋白 (rat sarcoma protein, RAS) 通过 MAP2K/MEK 和 MAPK1/ERK1/3 信号通路加速 ATG12 的蛋白质降解来下调 ATG12, 而 ATG12 是自噬的关键介导分子, 其下调使得携带致癌性 RAS 的肠癌细胞能够逃避细胞凋亡信号, 从而促进恶性肠上皮细胞的存活<sup>[94]</sup>。因此, ATG12 的表达水平可能成为评估肿瘤患者预后和治疗反应的一个重要指标。针对 ATG12 的靶向药物开发正在进行中, 并取得了一定的进展。例如, Skach 等<sup>[95]</sup>通过对已知的酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK2) 抑制剂 (化合物 1) 进行结构修饰, 对环 C、环 A、羧酸官能团以及 3-氯苯胺部分的改造均对化合物的生物活性产生了影响。通过这些改造, 研究团队成功开发了一系列具有潜在抑制 ATG12-ATG3 相互作用活性的化合物, 开发的这些有效的自噬抑制剂有助于新型抗癌治疗和抗炎药物的设计。Nuta 等<sup>[96]</sup>成功开发了一种针对 ATG12-ATG3 蛋白间相互作用的选择性自噬抑制剂-化合物 189, 化合物 189 不仅降低了自噬相关蛋白 LC3B 的脂化水平, 还抑制了巨噬细胞中 IL-1 $\beta$  的分泌, 显示出其在急性炎症反应中的潜在治疗价值。总的来说, ATG12 不仅在肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 其作为生物标志物的潜力也为个性化治疗策略的制定提供了新的方向。

### 3.1.3 ATG12 与肿瘤耐药的关系

在某些情况下, 自噬可以导致化疗耐药性并促进细胞存活, 而在其他情况下, 它可以促进化疗敏感性并导致细胞死亡<sup>[97]</sup>。ATG12 在化疗耐药中的作用机制逐渐被揭示, 特别是其如何通过自噬途径影响肿瘤细胞对药物的敏感性。化疗耐药是癌症治疗中的一大障碍, ATG12 作为自噬过程中的关键蛋白, 参与了多种肿瘤细胞对化疗药物耐受性的调控。例如, 小干扰 RNA 沉默奥尔德里奇综合征蛋白家族成员 3 (Wiskott-Aldrich syndrome protein family member 3, WASF3) 的表达, WASF3 表达下调抑制了 ATG12 的活性, 从而抑制了 ATG12 介导的自噬, 最终抑制癌症细胞的增殖、迁移和侵

袭, 促进癌症细胞凋亡并增强奥沙利铂敏感性<sup>[29]</sup>。ATG12通过激活自噬途径促进肝癌细胞对化疗药物的耐受性, 从而导致治疗效果减弱<sup>[74]</sup>。Ma等<sup>[98]</sup>发现, PTBP3通过上调ATG12的表达来增强胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性, 并且这一机制与自噬的激活密切相关。Sun等<sup>[99]</sup>发现, Ambra1的表达水平与乳腺癌细胞对表柔比星的敏感性呈负相关, 且其通过调节自噬相关蛋白ATG12影响表柔

比星诱导的自噬过程, 从而调节乳腺癌细胞的药物敏感性。SH3结构域结合谷氨酸富集样蛋白(SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein, SH3BGR)通过抑制泛素介导的ATG12降解来维持ATG12水平, 促进乳腺癌细胞自噬的发生, 从而导致阿霉素耐药<sup>[100]</sup>。自噬可导致溶酶体中阿霉素的隔离, 以减少细胞损伤<sup>[101]</sup>, 因此由ATG12介导的自噬上调能够促进乳腺癌细胞的阿霉素耐药。



**Fig. 6 The specific mechanisms by which ATG12 regulates the progression of multiple cancers**

**图6 ATG12调控多种癌症进展的具体机制**

在多种癌症中, lncRNA、miRNA、circular RNA以及多种蛋白质能够调控ATG12的转录、RNA稳定性、蛋白质稳定性, 从而对ATG12介导的细胞自噬和凋亡产生影响, 最终影响肿瘤细胞增殖、转移以及化疗耐药。lncRNA: 长链非编码RNA; circular RNA: 环状RNA; PTBP3: 多聚嘧啶tract结合蛋白3; ERBB2/HER2: 人表皮生长因子受体2; SETD2: 包含SET结构域蛋白2; PLAG1: 多形性腺瘤基因1; Ambra1: 自噬和Beclin 1调节器1; SH3BGR1: SH3域结合谷氨酸丰富蛋白样蛋白; RAS: 小分子GTP结合蛋白; RAS-GTP: RAS蛋白结合小GTP形成的复合体; Raf: Raf蛋白激酶; MEK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶。

除此之外, ATG12的表达还受到多种非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的调控。多种微RNA (miRNA)、环状RNA (circular RNA, circRNA)、长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 通过直接或间接靶向ATG12的表达从而介导了肿瘤细胞对化疗和放疗耐药。研究表明, miR-214的表达在结直肠癌细胞中显著下调, 且其对ATG12的抑制作用能够促进细胞对放疗的敏感性<sup>[102]</sup>。相似地, miR-23b-3p的过表达能够逆转胃癌细胞对多种化疗药物的耐药性, 同时降低ATG12和HMGB2的表达, 这两个基因都与自噬过程密切相关<sup>[103]</sup>。Pan等<sup>[104]</sup>研究表明, miR-200b通过负调控ATG12, 从而增强肺腺癌细胞对化疗药物(如多西他赛和顺铂)的敏感性, 可能为逆转化疗耐药性提供新的策略。研究发现, circRNA POFUT1通过海绵作用抑制miR-488-3p, 进而上调ATG12, 促进胃癌细胞的增殖和化疗耐药性, 这进一步强调了ATG12在胃癌化疗耐药中的关键作用<sup>[105]</sup>。Zhang等<sup>[106]</sup>研究发现, circRNA SIRT1通过与EIF4A3相互作用, 调控ATG12的表达, ATG12通过调节自噬活性影响细胞的化疗耐药性, 抑制ATG12可以增强慢性髓系白血病细胞对伊马替尼的敏感性。lncRNA在ATG12的调节中也显示出显著作用。Liu等<sup>[107]</sup>发现, lncRNA-HOTAIR通过调控miR-93和ATG12的表达, 增强结直肠癌细胞的放疗耐药性。此外, He等<sup>[108]</sup>指出, 在非小细胞肺癌中, lncRNA-KCNQ1OT1通过诱导ATG12介导的自噬, 促进立体定向体部放疗的耐药性。lncRNA-DDX11-AS1通过与RNA结合蛋白重组Lin-28同源物A (recombinant Lin-28 homolog A, LIN28A) 的相互作用, 能够稳定自噬相关基因ATG7和ATG12的mRNA, 从而共同促进乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性<sup>[109]</sup>。Dai等<sup>[110]</sup>研究发现, lncRNA OIP5-AS1通过调节miR-30e-5p/ATG12轴促进慢性髓性白血病细胞的自噬相关耐药性, 这表明ATG12在白血病细胞增殖中也可能充当重要调节因子。因此, 深入了解这些ncRNA如何通过调节ATG12影响化疗耐药, 将为癌症治疗提供新的思路 and 方向。

### 3.2 ATG12与神经系统疾病

越来越多的证据表明, 异常自噬与许多神经系统疾病有关, 例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病和帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 到目前为止, 自噬在神经系统中的

作用和机制尚未完全阐明<sup>[111]</sup>。ATG12在自噬过程中扮演着重要角色, 并在多种神经系统疾病中发挥关键作用, 特别是在PD等神经退行性疾病的病理机制中。研究表明, ATG12通过参与自噬调节细胞的生存与死亡, 从而影响神经退行性疾病的进展。Siddique等<sup>[30]</sup>发现, ADP核糖基化因子样6相互作用蛋白5 (ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 5, ARL6IP5) 通过与ATG12相互作用并防止其泛素化, 促进ATG12的稳定性, 从而增强Rab1依赖的自噬体启动和延伸, 显著减轻 $\alpha$ 突触核蛋白 (alpha-synuclein,  $\alpha$ -Syn) 聚集负担, 改善细胞存活并促进神经元分化。此外, lncRNA-NR-030777通过直接与ATG12相互作用, 增强线粒体自噬, 从而对抗由草甘膦 (paraquat) 诱导的神经退行性损伤<sup>[112]</sup>。Li等<sup>[113]</sup>发现, ATG12基因的变异可能与散发性PD相关, 这些变异影响了ATG12的转录活性, 可能导致自噬功能的失调, 从而加速神经元的退行性变。miR-23b的过表达抑制了ATG12的活性, 从而抑制海马CA1区域神经元自噬, 改善了由创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 引起的认知障碍<sup>[114]</sup>。此外, ATG12还与神经系统的发育相关联。miR-505-3p通过直接靶向ATG12, 抑制自噬活性, 从而促进轴突的极性建立、延伸和分支<sup>[115]</sup>。尽管神经退行性疾病与功能失调的自噬有关, 但很少有研究将ATG12基因与神经退行性疾病直接联系起来。除此之外, 大脑需要ATP形式的持续能量供应, 其中大部分能量来源于葡萄糖代谢, 而在神经退行性疾病中, 大脑糖代谢会发生进展性的、疾病特异性的恶化, 导致能量供应产生问题, 比如AD患者, 在症状前期即出现葡萄糖代谢问题<sup>[116]</sup>。ATG12凭借其调控自噬, 还与代谢和凋亡等众多途径相关, 未来有望成为神经退行性疾病新的治疗靶标。

### 3.3 ATG12与心血管疾病

自噬的适度激活具有心脏保护作用, 自噬的过度激活会增加心肌缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 模型中心肌细胞的损伤<sup>[117]</sup>。ATG12在心血管疾病, ATG12通过形成与ATG5的复合物, 参与自噬体的形成, 这对于心肌细胞在缺氧条件下的存活至关重要, 尤其是心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的发生与发展中同样具有重要意义。Li等<sup>[31]</sup>研究表明, 在I/R模型中, ATG12的表达在心肌细胞中显著上调, 且与心肌细胞自噬的增强密切相关, ATG12的上调被认为

有助于心肌细胞在I/R损伤后的自我修复。ATG12还与心肌细胞的凋亡过程相关, Xu等<sup>[118]</sup>研究表明, 在心肌梗死模型中, 过表达ATG12可以增强自噬水平, 减少心肌细胞的凋亡, 从而减轻心肌损伤。Li等<sup>[119]</sup>研究结果表明, miR-30b通过降低Atg12-Atg5复合物, 抑制自噬以减轻肝脏缺血再灌注损伤。Wu等<sup>[120]</sup>研究表明, 过表达miR-520d-3p能够抑制ATG12的表达影响自噬过程, 进而减轻缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation)处理对人心肌细胞活力、凋亡和自噬的影响, 从而为心肌I/R损伤的防治提供新的分子靶点。红细胞生成素螺旋B表面肽(helix B surface peptide, HBSP)通过调节miR-21/ATG12轴显著减轻心肌缺氧再灌注(hypoxia/reperfusion)引起的心肌细胞自噬过度激活和凋亡, 减轻缺氧/复氧处理对心肌细胞的损伤<sup>[121]</sup>。一些心肌疾病的改善也与ATG12有关, Zhang等<sup>[122]</sup>发现, 丹红注射液能够上调miR-132-3p从而抑制ATG12的表达, 在大鼠脑I/R损伤模型中起保护作用。与此类似的是, Zhao等<sup>[123]</sup>发现, DJ-1通过沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2-related enzyme 1, SIRT1)激活ATG5-ATG12-ATG16L1复合体促进自噬, 从而调节小胶质细胞的极化, 减少脑I/R损伤后的神经炎症反应。心肌缺氧/再氧合损伤是冠心病患者常见且严重的病理状态, 导致心力衰竭等严重后果, 目前尚无特效治疗方法, 因此探索新的治疗途径显得尤为重要。通过深入理解ATG12调控自噬和凋亡的双重能力, 能够为心肌缺氧再灌注损伤的预防和治疗提供了潜在的生物学基础和临床应用前景。

### 3.4 ATG12的基因多态性与疾病易感性

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能是特定疾病的分子起源, 也可能直接影响特定治疗的效率, 有趣的是, 大多数已经在自噬相关基因上发现的致病多态性都位于ATG12偶联系统成员的基因组序列上<sup>[124]</sup>。自噬相关基因(ATG2B、ATG5、ATG9B和ATG12)在胃癌和结直肠癌中存在帧移突变, 且这些突变主要集中在微卫星不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)的癌症中。在MSI-H胃癌中, 约28.1%的病例存在一个或多个ATG基因突变, 而在MSI-H结直肠癌中, 该比例为27.9%。这些帧移突变可能通过干扰自噬过程而促进癌症的发展, 表明自噬相关基因在癌症发生中可能具有重要的肿瘤抑

制作用<sup>[125]</sup>。ATG12基因的多态性与多种疾病的易感性之间存在着显著的关联, 尤其是在癌症的研究中, 已经有多项流行病学研究揭示了这一点。目前已知ATG12的三种SNP与疾病有关, 分别是rs26532、rs26538、rs26537。Song等<sup>[126]</sup>通过分析中国汉族人群中与自噬相关基因的遗传变异, 发现ATG12基因上的rs26537位点与HNSCC风险显著相关。这是由于rs26537位点的风险等位基因导致该位点的转录活性增强从而导致ATG12表达上调显著所引起的。这表明, ATG12的表达量控制SNP rs26537可能通过影响宿主基因ATG12的表达, 进而解释了HNSCC遗传易感性的一部分。这些发现为理解HNSCC的遗传机制提供了新的见解, 并可能有助于未来的风险评估和预防策略。除此之外, ATG12 rs26537与肝细胞癌风险也显著相关<sup>[127]</sup>。根据Yamaguchi等<sup>[128]</sup>的研究, ATG12的rs26537还与萎缩性胃炎的进展相关。这项研究发现, ATG12基因中的特定SNP与胃黏膜萎缩的发生有显著关联, 提示ATG12在消化系统肿瘤中的潜在作用。而ATG12的rs26532和rs26538分别与非小细胞肺癌的脑转移<sup>[129]</sup>以及降低煤矿工人尘肺病的风险性相关<sup>[130]</sup>。总之, ATG12基因的多态性在不同疾病, 尤其是癌症的易感性中扮演着重要角色。未来的研究需要进一步探讨ATG12的基因多态性如何影响自噬过程及其在肿瘤微环境中的作用, 从而为精准医学提供更为坚实的基础。

## 4 总结与展望

ATG12作为自噬过程中的关键调节因子, 其在自噬机制中的作用已得到一定程度的阐明。本文综述了ATG12在细胞自噬、免疫反应、细胞稳态、线粒体途径介导的凋亡以及多种疾病(包括多种癌症)中的具体调控机制。ATG12在自噬与凋亡的交叉调控中扮演着重要角色, 自噬与凋亡是决定细胞命运的两种重要机制, ATG12通过与其他蛋白质的相互作用, 参与调节这两者之间的平衡。通过对自噬和凋亡的交叉调控, ATG12在维持细胞稳态及抵抗病原体入侵方面发挥着重要作用。此外, ATG12在肿瘤的发生、发展及治疗中的作用也逐渐被揭示。ATG12通过调控自噬和线粒体介导的凋亡途径, 影响癌细胞的增殖、转移及化疗耐药性。值得注意的是, ATG12在多种癌症中表现出上调, 这提示其可能作为肿瘤治疗的潜在靶标。此外, ATG12还与神经系统疾病和血管疾病的发生

相关。在癌症的流行病学研究中, *ATG12* 基因的多态性不仅与特定类型癌症的风险相关, 还可能影响患者对治疗的反应。总之, *ATG12* 作为细胞自噬过程中的重要调节因子, 通过调节细胞自噬的能力, 影响众多的细胞生命活动。

然而, 关于 *ATG12* 蛋白本身仍存在许多未解之谜, 包括其完整的蛋白质结构及可能的具体翻译后修饰机制, 如泛素化和乙酰化<sup>[131]</sup>等。虽然已有研究表明 *ATG12* 存在这两种修饰, 但仍需要探讨 *ATG12* 是如何发生这两种修饰的。尽管 *ATG12* 在自噬过程及肿瘤发生发展中的重要性日益受到重视, 但当前研究仍存在一些不足与争议。a. *ATG12* 的功能多样性尚未得到充分阐明。现有研究主要集中在 *ATG12* 与其他自噬相关蛋白 (如 *ATG5*、*ATG3*) 的相互作用, 但其在细胞代谢、应激反应及凋亡中的具体作用机制仍不够明确。b. 目前的研究仅指出 *ATG12* 在维持线粒体稳态方面的重要性, 但具体的分子机制和信号通路尚未完全揭示。c. *ATG12* 在不同癌症类型中的作用差异也为未来研究提供了新的视角, 现有研究主要集中在结直肠癌、乳腺癌和胃癌等特定类型, 未来的研究可以扩展到更多癌症类型, 探索 *ATG12* 在不同肿瘤微环境中的功能及其与耐药性的关系。最后, 未来的研究应结合生物信息学和基因组学技术, 深入挖掘 *ATG12* 的调控网络, 探讨其在癌症耐药中的多重作用。通过对临床样本的分析, 进一步验证 *ATG12* 及其调控因子在患者耐药性中的作用, 有助于开发个体化的治疗策略, 以克服癌症的耐药性。通过以上研究方向的深入, 将有助于全面理解 *ATG12* 的生物学功能及其在肿瘤中的作用, 从而为癌症的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn>, <http://www.cnki.net>) :

PIBB\_20240506\_Figure\_S1.pdf

PIBB\_20240506\_Figure\_S2.pdf

### 参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wan W. Acetylation in the regulation of autophagy. *Autophagy*, 2023, **19**(2): 379-387
- [2] Liu S, Yao S, Yang H, *et al.* Autophagy: regulator of cell death. *Cell Death Dis*, 2023, **14**: 648
- [3] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, *et al.* The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron*, 2022, **110**(6): 935-966
- [4] Niu X, You Q, Hou K, *et al.* Autophagy in cancer development, immune evasion, and drug resistance. *Drug Resist Updat*, 2025, **78**: 101170
- [5] Debnath J, Gammoh N, Ryan K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(8): 560-575
- [6] Tabibzadeh S. Role of autophagy in aging: the good, the bad, and the ugly. *Aging Cell*, 2023, **22**(1): e13753
- [7] Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*, 2023, **24**(6): 382-400
- [8] Santovito D, Steffens S, Barachini S, *et al.* Autophagy, innate immunity, and cardiac disease. *Front Cell Dev Biol*, 2023, **11**: 1149409
- [9] Russell R C, Guan K L. The multifaceted role of autophagy in cancer. *EMBO J*, 2022, **41**(13): e110031
- [10] Shu F, Xiao H, Li Q N, *et al.* Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**: 32
- [11] Keller C W, Adamopoulos I E, Lünemann J D. Autophagy pathways in autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2023, **136**: 103030
- [12] Nieto-Torres J L, Zaretski S, Liu T, *et al.* Post-translational modifications of ATG8 proteins - an emerging mechanism of autophagy control. *J Cell Sci*, 2023, **136**(16): jcs259725
- [13] Sun L, Xiong H, Chen L, *et al.* Deacetylation of ATG4B promotes autophagy initiation under starvation. *Sci Adv*, 2022, **8**(31): eabo0412
- [14] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 12
- [15] Yamamoto H, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy. *J Nippon Med Sch*, 2024, **91**(1): 2-9
- [16] Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V, Gómez-Cerón C, *et al.* The autophagy process in cervical carcinogenesis: role of non-coding-RNAs, molecular mechanisms, and therapeutic targets. *Cells*, 2022, **11**(8): 1323
- [17] Wang F, Peters R, Jia J, *et al.* ATG5 provides host protection acting as a switch in the atg8ylation cascade between autophagy and secretion. *Dev Cell*, 2023, **58**(10): 866-884.e8
- [18] Rubinstein A D, Eisenstein M, Ber Y, *et al.* The autophagy protein Atg12 associates with antiapoptotic Bcl-2 family members to promote mitochondrial apoptosis. *Mol Cell*, 2011, **44**(5): 698-709
- [19] Radoshevich L, Murrow L, Chen N, *et al.* ATG12 conjugation to ATG3 regulates mitochondrial homeostasis and cell death. *Cell*, 2010, **142**(4): 590-600
- [20] Fan X, Han S, Yan D, *et al.* Foot-and-mouth disease virus infection suppresses autophagy and NF- $\kappa$ B antiviral responses via degradation of ATG5-ATG12 by 3C<sup>pro</sup>. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(1): e2561
- [21] Hwang S, Maloney N S, Bruinsma M W, *et al.* Nondegradative role of Atg5-Atg12/Atg16L1 autophagy protein complex in antiviral

- activity of interferon gamma. *Cell Host Microbe*, 2012, **11**(4): 397-409
- [22] Liu H, He Z, Germić N, *et al.* ATG12 deficiency leads to tumor cell oncosis owing to diminished mitochondrial biogenesis and reduced cellular bioenergetics. *Cell Death Differ*, 2019, **27**(6): 1965-1980
- [23] Keulers T G, Koch A, van Gisbergen M W, *et al.* ATG12 deficiency results in intracellular glutamine depletion, abrogation of tumor hypoxia and a favorable prognosis in cancer. *Autophagy*, 2022, **18**(8): 1898-1914
- [24] Cufi S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, *et al.* Autophagy-related gene 12 (ATG12) is a novel determinant of primary resistance to HER2-targeted therapies: utility of transcriptome analysis of the autophagy interactome to guide breast cancer treatment. *Oncotarget*, 2012, **3**(12): 1600-1614
- [25] Wang P, Zhang J, Zhang L, *et al.* microRNA 23b regulates autophagy associated with radioresistance of pancreatic cancer cells. *Gastroenterology*, 2013, **145**(5): 1133-1143.e12
- [26] Kunanopparat A, Kimkong I, Palaga T, *et al.* Increased ATG5-ATG12 in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma and their role in apoptosis. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(37): 8361-8374
- [27] Chen Y, Zhou J, Wu X, *et al.* miR-30a-3p inhibits renal cancer cell invasion and metastasis through targeting ATG12. *Transl Androl Urol*, 2020, **9**(2): 646-653
- [28] Li M L, Zhang Y, Ma L T. LncRNA HCG11 accelerates the progression of hepatocellular carcinoma *via* miR-26a-5p/ATG12 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, **23**(24): 10708-10720
- [29] Nie Y, Liang X, Liu S, *et al.* WASF3 knockdown sensitizes gastric cancer cells to oxaliplatin by inhibiting ATG12-mediated autophagy. *Am J Med Sci*, 2020, **359**(5): 287-295
- [30] Siddique I, Kamble K, Gupta S, *et al.* ARL6IP5 ameliorates  $\alpha$ -synuclein burden by inducing autophagy *via* preventing ubiquitination and degradation of ATG12. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(13): 10499
- [31] Li J, Tong Y, Zhou Y, *et al.* LncRNA KCNQ1OT1 as a miR-26a-5p sponge regulates ATG12-mediated cardiomyocyte autophagy and aggravates myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2021, **338**: 14-23
- [32] van der Veen A G, Ploegh H L. Ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Biochem*, 2012, **81**: 323-357
- [33] Zhang S, Yu Q, Li Z, *et al.* Protein neddylation and its role in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**: 85
- [34] Mizushima N, Sugita H, Yoshimori T, *et al.* A new protein conjugation system in human the counterpart of the yeast Apg12p conjugation system essential for autophagy. *J Biol Chem*, 1998, **273**(51): 33889-33892
- [35] Popelka H, Lahiri V, Hawkins W D, *et al.* The intrinsically disordered N terminus in Atg12 from yeast is necessary for the functional structure of the protein. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(20): 15036
- [36] Hanada T, Ohsumi Y. Structure-function relationship of Atg12, a ubiquitin-like modifier essential for autophagy. *Autophagy*, 2005, **1**(2): 110-118
- [37] Haller M, Hock A K, Giampazolias E, *et al.* Ubiquitination and proteasomal degradation of ATG12 regulates its proapoptotic activity. *Autophagy*, 2014, **10**(12): 2269-2278
- [38] Liu F, Chen J, Li K, *et al.* Ubiquitination and deubiquitination in cancer: from mechanisms to novel therapeutic approaches. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 148
- [39] Yamaguchi M, Matoba K, Sawada R, *et al.* Noncanonical recognition and UBL loading of distinct E2s by autophagy-essential Atg7. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, **19**(12): 1250-1256
- [40] Liu J, Xiao Y, Cao L, *et al.* Insights on E1-like enzyme ATG7: functional regulation and relationships with aging-related diseases. *Commun Biol*, 2024, **7**: 382
- [41] Shintani T, Mizushima N, Ogawa Y, *et al.* Apg10p, a novel protein-conjugating enzyme essential for autophagy in yeast. *EMBO J*, 1999, **18**(19): 5234-5241
- [42] Otomo C, Metlagel Z, Takaesu G, *et al.* Structure of the human ATG12-ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, **20**(1): 59-66
- [43] Changotra H, Kaur S, Yadav S S, *et al.* ATG5: a central autophagy regulator implicated in various human diseases. *Cell Biochem Funct*, 2022, **40**(7): 650-667
- [44] Hamaoui D, Subtil A. ATG16L1 functions in cell homeostasis beyond autophagy. *FEBS J*, 2022, **289**(7): 1779-1800
- [45] Dooley H C, Razi M, Polson H E J, *et al.* WIPI2 links LC3 conjugation with PI<sub>3</sub>P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1. *Mol Cell*, 2014, **55**(2): 238-252
- [46] Rao S, Skulsupaisarn M, Strong L M, *et al.* Three-step docking by WIPI2, ATG16L1, and ATG3 delivers LC3 to the phagophore. *Sci Adv*, 2024, **10**(6): eadj8027
- [47] Gong X, Wang Y, Tang Y, *et al.* ATG16L1 adopts a dual-binding site mode to interact with WIPI2b in autophagy. *Sci Adv*, 2023, **9**(9): eadf0824
- [48] Walczak M, Martens S. Dissecting the role of the Atg12-Atg5-Atg16 complex during autophagosome formation. *Autophagy*, 2013, **9**(3): 424-425
- [49] Bansal M, Moharir S C, Sailasree S P, *et al.* Optineurin promotes autophagosome formation by recruiting the autophagy-related Atg12-5-16L1 complex to phagophores containing the Wipi2 protein. *J Biol Chem*, 2018, **293**(1): 132-147
- [50] Chen D, Fan W, Lu Y, *et al.* A mammalian autophagosome maturation mechanism mediated by TECPR1 and the Atg12-Atg5 conjugate. *Mol Cell*, 2012, **45**(5): 629-641
- [51] Corkery D P, Castro-Gonzalez S, Knyazeva A, *et al.* An ATG12-ATG5-TECPR1 E3-like complex regulates unconventional LC3 lipidation at damaged lysosomes. *EMBO Rep*, 2023, **24**(9): e56841
- [52] Corkery D P, Wu Y W. ATG12-ATG5-TECPR1: an alternative E3-like complex utilized during the cellular response to lysosomal membrane damage. *Autophagy*, 2024, **20**(2): 443-444
- [53] Lin T Y, Chan H H, Chen S H, *et al.* BIRC5/Survivin is a novel

- ATG12-ATG5 conjugate interactor and an autophagy-induced DNA damage suppressor in human cancer and mouse embryonic fibroblast cells. *Autophagy*, 2020, **16**(7): 1296-1313
- [54] McMann E, Gorski S M. Last but not least: emerging roles of the autophagy-related protein ATG4D. *Autophagy*, 2024, **20**(9): 1916-1927
- [55] Magné J, Green D R. LC3-associated endocytosis and the functions of Rubicon and ATG16L1. *Sci Adv*, 2022, **8**(43): eabo5600
- [56] Peña-Martínez C, Rickman A D, Heckmann B L. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv*, 2022, **8**(43): eabn1702
- [57] Liu L, Tang Y, Zhou Z, *et al.* Membrane curvature: the inseparable companion of autophagy. *Cells*, 2023, **12**(8): 1132
- [58] Tian R, Yuan L, Huang Y, *et al.* Perturbed autophagy intervenes systemic lupus erythematosus by active ingredients of traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1053602
- [59] Huang Y, Zhang R, Lyu H, *et al.* LncRNAs as nodes for the cross-talk between autophagy and Wnt signaling in pancreatic cancer drug resistance. *Int J Biol Sci*, 2024, **20**(7): 2698-2726
- [60] Reggiori F, Molinari M. ER-phagy: mechanisms, regulation, and diseases connected to the lysosomal clearance of the endoplasmic reticulum. *Physiol Rev*, 2022, **102**(3): 1393-1448
- [61] Huang X, Yao J, Liu L, *et al.* Atg8-PE protein-based *in vitro* biochemical approaches to autophagy studies. *Autophagy*, 2022, **18**(9): 2020-2035
- [62] Ye Y, Tyndall E R, Bui V, *et al.* Multifaceted membrane interactions of human Atg3 promote LC3-phosphatidylethanolamine conjugation during autophagy. *Nat Commun*, 2023, **14**: 5503
- [63] Alam J M, Maruyama T, Noshiro D, *et al.* Complete set of the Atg8-E1-E2-E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, **31**(1): 170-178
- [64] Nishimura T, Lazzeri G, Tooze S A, *et al.* ATG3 proteins possess a unique amphipathic  $\alpha$ -helix essential for the Atg8/LC3 lipidation reaction. *Autophagy*, 2024, **20**(1): 212-213
- [65] Metlagel Z, Otomo C, Takaesu G, *et al.* Structural basis of ATG3 recognition by the autophagic ubiquitin-like protein ATG12. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(47): 18844-18849
- [66] Nishimura T, Lazzeri G, Mizushima N, *et al.* Unique amphipathic  $\alpha$  helix drives membrane insertion and enzymatic activity of ATG3. *Sci Adv*, 2023, **9**(25): eadh1281
- [67] Hanada T, Noda N N, Satomi Y, *et al.* The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. *J Biol Chem*, 2007, **282**(52): 37298-37302
- [68] Murrow L, Debnath J. ATG12-ATG3 connects basal autophagy and late endosome function. *Autophagy*, 2015, **11**(6): 961-962
- [69] Murrow L, Debnath J. Atg12-Atg3 coordinates basal autophagy, endolysosomal trafficking, and exosome release. *Mol Cell Oncol*, 2018, **5**(5): e1039191
- [70] Murrow L, Malhotra R, Debnath J. ATG12-ATG3 interacts with Alix to promote basal autophagic flux and late endosome function. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(3): 300-310
- [71] Chen T, Tu S, Ding L, *et al.* The role of autophagy in viral infections. *J Biomed Sci*, 2023, **30**(1): 5
- [72] Moloughney J G, Monken C E, Tao H, *et al.* Vaccinia virus leads to ATG12-ATG3 conjugation and deficiency in autophagosome formation. *Autophagy*, 2011, **7**(12): 1434-1447
- [73] Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, *et al.* The Atg5-Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(35): 14050-14055
- [74] Wang J, Kang R, Huang H, *et al.* Hepatitis C virus core protein activates autophagy through EIF2AK3 and ATF6 UPR pathway-mediated MAP1LC3B and ATG12 expression. *Autophagy*, 2014, **10**(5): 766-784
- [75] Si X, Cao D, Chen J, *et al.* miR-23a downregulation modulates the inflammatory response by targeting ATG12-mediated autophagy. *Mol Med Rep*, 2018, **18**(2): 1524-1530
- [76] Sorice M. Crosstalk of autophagy and apoptosis. *Cells*, 2022, **11**(9): 1479
- [77] Ren Y, Wang R, Weng S, *et al.* Multifaceted role of redox pattern in the tumor immune microenvironment regarding autophagy and apoptosis. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 130
- [78] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, *et al.* Cell death. *Cell*, 2024, **187**(2): 235-256
- [79] Zimmermann K C, Bonzon C, Green D R. The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther*, 2001, **92**(1): 57-70
- [80] Radoshevich L, Debnath J. ATG12-ATG3 and mitochondria. *Autophagy*, 2011, **7**(1): 109-111
- [81] Mai S, Muster B, Bereiter-Hahn J, *et al.* Autophagy proteins LC3B, ATG5 and ATG12 participate in quality control after mitochondrial damage and influence lifespan. *Autophagy*, 2012, **8**(1): 47-62
- [82] Prigione A, Cortopassi G. Mitochondrial DNA deletions and chloramphenicol treatment stimulate the autophagic transcript ATG12. *Autophagy*, 2007, **3**(4): 377-380
- [83] Feng Y, Chen Y, Wu X, *et al.* Interplay of energy metabolism and autophagy. *Autophagy*, 2024, **20**(1): 4-14
- [84] Malhotra R, Warne J P, Salas E, *et al.* Loss of *Atg12*, but not *Atg5*, in pro-opiomelanocortin neurons exacerbates diet-induced obesity. *Autophagy*, 2015, **11**(1): 145-154
- [85] Wei H, Hu J, Pu J, *et al.* Long noncoding RNA HAGLROS promotes cell proliferation, inhibits apoptosis and enhances autophagy *via* regulating miR-5095/ATG12 axis in hepatocellular carcinoma cells. *Int Immunopharmacol*, 2019, **73**: 72-80
- [86] Bao X, Ren T, Huang Y, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR increases miR-454-3p by targeting Stat3 and Atg12 to inhibit chondrosarcoma growth. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(2): e2605
- [87] Wu Q, Ma J, Wei J, *et al.* lncRNASNHG11 promotes gastric cancer progression by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and oncogenic autophagy. *Mol Ther*, 2021, **29**(3): 1258-1278
- [88] Tan D, Zhou C, Han S, *et al.* microRNA-378 enhances migration

- and invasion in cervical cancer by directly targeting autophagy-related protein 12. *Mol Med Rep*, 2018, **17**(5): 6319-6326
- [98] Song H, Zhao Z, Ma L, *et al.* miR-3653 blocks autophagy to inhibit epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by targeting the autophagy-regulatory genes *ATG12* and *AMBRA1*. *Chin Med J: Engl*, 2023, **136**(17): 2086-2100
- [99] Bao X, Zhao L, Guan H, *et al.* Inhibition of LCMR1 and ATG12 by demethylation-activated miR-570-3p is involved in the anti-metastasis effects of metformin on human osteosarcoma. *Cell Death Dis*, 2018, **9**: 611
- [100] Zhang H, Li S, Xu H, *et al.* Interference of miR-107 with Atg12 is inhibited by HULC to promote metastasis of hepatocellular carcinoma. *MedComm*, 2020, **1**(2): 165-177
- [101] Chen Y, Wang R, Huang S, *et al.* Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (ERBB2) promotes ATG12-dependent autophagy contributing to treatment resistance of breast cancer cells. *Cancers: Basel*, 2021, **13**(5): 1038
- [102] González-Rodríguez P, Engskog-Vlachos P, Zhang H, *et al.* SETD2 mutation in renal clear cell carcinoma suppress autophagy via regulation of ATG12. *Cell Death Dis*, 2020, **11**: 69
- [103] Yoo B H, Khan I A, Koomson A, *et al.* Oncogenic RAS-induced downregulation of ATG12 is required for survival of malignant intestinal epithelial cells. *Autophagy*, 2018, **14**(1): 134-151
- [104] Skach K, Boserle J, Nuta G C, *et al.* Structure-activity relationship study of small-molecule inhibitor of Atg12-Atg3 protein-protein interaction. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, **112**: 129939
- [105] Nuta G C, Gilad Y, Goldberg N, *et al.* Identifying a selective inhibitor of autophagy that targets ATG12-ATG3 protein-protein interaction. *Autophagy*, 2023, **19**(8): 2372-2385
- [106] Qin Y, Ashrafizadeh M, Mongiardini V, *et al.* Autophagy and cancer drug resistance in dialogue: pre-clinical and clinical evidence. *Cancer Lett*, 2023, **570**: 216307
- [107] Ma J, Weng L, Jia Y, *et al.* PTBP3 promotes malignancy and hypoxia-induced chemoresistance in pancreatic cancer cells by ATG12 up-regulation. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(5): 2917-2930
- [108] Sun W L, Wang L, Luo J, *et al.* Ambra1 modulates the sensitivity of breast cancer cells to epirubicin by regulating autophagy via ATG12. *Cancer Sci*, 2018, **109**(10): 3129-3138
- [109] Zhang S, Liu X, Ali Mohammed S A, *et al.* Adaptor SH3BGRL drives autophagy-mediated chemoresistance through promoting PIK3C3 translation and ATG12 stability in breast cancers. *Autophagy*, 2022, **18**(8): 1822-1840
- [110] Guo B, Tam A, Santi S A, *et al.* Role of autophagy and lysosomal drug sequestration in acquired resistance to doxorubicin in MCF-7 cells. *BMC Cancer*, 2016, **16**(1): 762
- [111] Hu J L, He G Y, Lan X L, *et al.* Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer. *Oncogenesis*, 2018, **7**: 16
- [112] An Y, Zhang Z, Shang Y, *et al.* miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(5): e1766
- [113] Pan B, Feng B, Chen Y, *et al.* miR-200b regulates autophagy associated with chemoresistance in human lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2015, **6**(32): 32805-32820
- [114] Luo M, Deng X, Chen Z, *et al.* Circular RNA circPOFUT1 enhances malignant phenotypes and autophagy-associated chemoresistance via sequestering miR-488-3p to activate the PLAG1-ATG12 axis in gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2023, **14**: 10
- [115] Zhang R, Hao J, Yu H, *et al.* circ\_SIRT1 upregulates ATG12 to facilitate Imatinib resistance in CML through interacting with EIF4A3. *Gene*, 2024, **893**: 147917
- [116] Liu Y, Chen X, Chen X, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR knockdown enhances radiosensitivity through regulating microRNA-93/ATG12 axis in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2020, **11**: 175
- [117] He H, Song X, Yang Z, *et al.* Upregulation of KCNQ1OT1 promotes resistance to stereotactic body radiotherapy in lung adenocarcinoma by inducing ATG5/ATG12-mediated autophagy via miR-372-3p. *Cell Death Dis*, 2020, **11**: 883
- [118] Si X, Zhang G, Li M, *et al.* LncRNA DDX11-AS1 promotes chemoresistance through LIN28A-mediated ATG12 mRNA stabilization in breast cancer. *Pharmacology*, 2023, **108**(1): 61-73
- [119] Dai H, Wang J, Huang Z, *et al.* LncRNA OIP5-AS1 promotes the autophagy-related imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells by regulating miR-30e-5p/ATG12 axis. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, **20**: 15330338211052150
- [120] Zhao H, Fu X, Zhang Y, *et al.* The role of pyroptosis and autophagy in the nervous system. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(3): 1271-1281
- [121] Chen N, Hu H, Tang J, *et al.* LncRNA NR\_030777 promotes mitophagy by targeting CDK1-related mitochondrial fission and ATG12 to attenuate paraquat-induced Parkinson's disease. *Environ Pollut*, 2024, **349**: 123875
- [122] Li Y, Huang J, Pang S, *et al.* Novel and functional ATG12 gene variants in sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2017, **643**: 22-26
- [123] Sun L, Liu A, Zhang J, *et al.* miR-23b improves cognitive impairments in traumatic brain injury by targeting ATG12-mediated neuronal autophagy. *Behav Brain Res*, 2018, **340**: 126-136
- [124] Yang K, Yu B, Cheng C, *et al.* *Mir505-3p* regulates axonal development via inhibiting the autophagy pathway by targeting *Atg12*. *Autophagy*, 2017, **13**(10): 1679-1696
- [125] Cunnane S C, Trushina E, Morland C, *et al.* Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, **19**(9): 609-633
- [126] Popov S V, Mukhomedyazyanov A V, Voronkov N S, *et al.* Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis*, 2023, **28**(1/2): 55-80
- [127] Xu X, Huang C Y, Oka S I. LncRNA KCNQ1OT1 promotes Atg12-mediated autophagy via inhibiting miR-26a-5p in ischemia reperfusion. *Int J Cardiol*, 2021, **339**: 132-133
- [128] Li S P, He J D, Wang Z, *et al.* miR-30b inhibits autophagy to

- alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury *via* decreasing the Atg12-Atg5 conjugate. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(18): 4501-4514
- [120] Wu K, Chen Y, Wang D, *et al.* microRNA-520d-3p alleviates hypoxia/reoxygenation-induced damage in human cardiomyocytes by targeting ATG-12. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, **52**(2): 429-439
- [121] Huang S, Lin Y, Liang Z, *et al.* Erythropoietin helix B surface peptide modulates miR-21/Atg12 axis to alleviates cardiomyocyte hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(4): 2422-2430
- [122] Zhang H, Wang X, Chen W, *et al.* Danhong injection alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting autophagy through miRNA-132-3p/ATG12 signal axis. *J Ethnopharmacol*, 2023, **300**: 115724
- [123] Zhao N, Li Y, Wang C, *et al.* DJ-1 activates the Atg5-Atg12-Atg16L1 complex *via* Sirt1 to influence microglial polarization and alleviate cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammatory injury. *Neurochem Int*, 2022, **157**: 105341
- [124] Tamargo-Gómez I, Fernández Á F, Mariño G. Pathogenic single nucleotide polymorphisms on autophagy-related genes. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(21): E8196
- [125] Kang M R, Kim M S, Oh J E, *et al.* Frameshift mutations of autophagy-related genes *ATG2B* *ATG5* *ATG9B* and *ATG12* in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *J Pathol*, 2009, **217**(5): 702-706
- [126] Song X, Yuan Z, Yuan H, *et al.* ATG12 expression quantitative trait loci associated with head and neck squamous cell carcinoma risk in a Chinese Han population. *Mol Carcinog*, 2018, **57**(8): 1030-1037
- [127] Shen M, Lin L. Functional variants of autophagy-related genes are associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Life Sci*, 2019, **235**: 116675
- [128] Yamaguchi N, Sakaguchi T, Isomoto H, *et al.* *ATG16L1* and *ATG12* gene polymorphisms are involved in the progression of atrophic gastritis. *J Clin Med*, 2023, **12**(16): 5384
- [129] Li Q X, Zhou X, Huang T T, *et al.* The Thr300Ala variant of ATG16L1 is associated with decreased risk of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Autophagy*, 2017, **13**(6): 1053-1063
- [130] Yuan J, Han R, Esther A, *et al.* Polymorphisms in autophagy related genes and the coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Gene*, 2017, 632: 36-42
- [131] Lee I H, Finkel T. Regulation of autophagy by the p300 acetyltransferase. *J Biol Chem*, 2009, **284**(10): 6322-6328

## Role of ATG12 in The Development of Disease\*

LIU Wei<sup>1,2,3,4)</sup>, TIAN Rui<sup>1,5)</sup>, ZHOU Ce-Fan<sup>1,2,3,4)</sup>\*\*, TANG Jing-Feng<sup>1,2,3,4)</sup>\*\*

(<sup>1)</sup> “111” Introduction Base of Cell Regulation and Molecular Medicine, Ministry of Science and Technology/Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

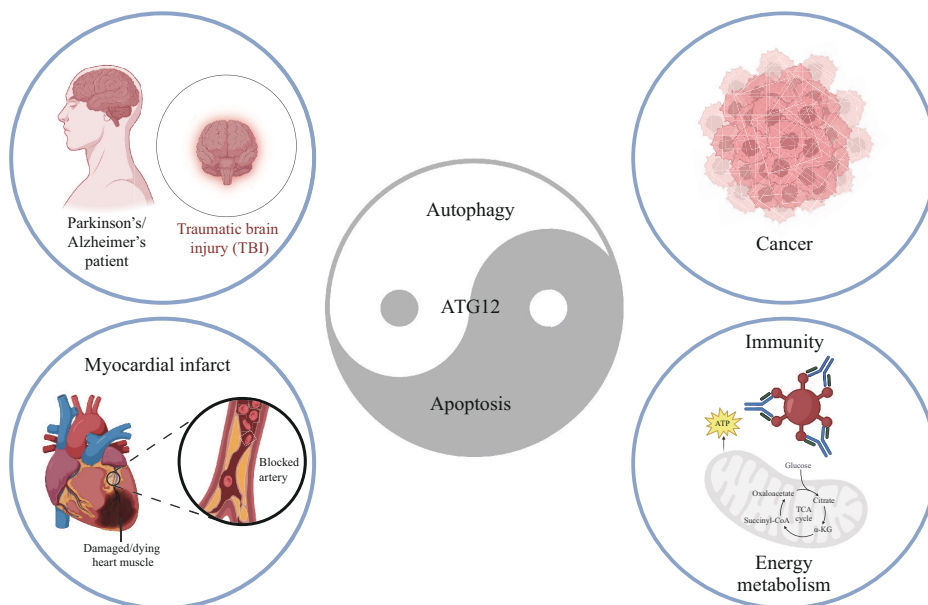
<sup>2)</sup>Key Laboratory of Fermentation Engineering, Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

<sup>3)</sup>Collaborative Innovation Center for Industrial Fermentation, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

<sup>4)</sup>Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

<sup>5)</sup>College of Biological and Food Engineering, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Autophagy, a highly conserved cellular degradation mechanism, maintains intracellular homeostasis by removing damaged organelles and abnormal proteins. Its dysregulation is closely associated with various diseases. Autophagy-related protein 12 (ATG12), a core member of the ubiquitin-like protein family, covalently binds to ATG5 through a ubiquitin-like conjugation system to form the ATG12-ATG5-ATG16L1 complex. This complex directly regulates the formation and maturation of autophagosomes, making ATG12 a key molecule in the initiation of autophagy. Recent studies have revealed that ATG12 functions extend far beyond the classical

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82273970, 32070726).

\*\* Corresponding author.

ZHOU Ce-Fan. Tel: 86-27-59750483, E-mail: cefan@hbut.edu.cn

TANG Jing-Feng. Tel: 86-15327240105, E-mail: tangjingfeng@hbut.edu.cn

Received: December 5, 2024 Accepted: February 12, 2025

autophagy context. It promotes apoptosis by binding to anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family (*e.g.*, Bcl-2 and Mcl-1) and enhances host antiviral immunity by regulating the NF- $\kappa$ B and interferon signaling pathways. Moreover, ATG12 deficiency can lead to mitochondrial biogenesis impairment, energy metabolism disorders, and substrate-dependent metabolic shifts, underscoring its pivotal role in cellular metabolic homeostasis. At the disease level, dysregulation of ATG12 expression is closely linked to tumorigenesis and cancer progression. By modulating the dynamic balance between autophagy and apoptosis, ATG12 influences cancer cell proliferation, metastasis, and chemoresistance. Notably, ATG12 is abnormally overexpressed in multiple cancers, including breast, liver, and gastric cancer, highlighting its potential as a therapeutic target. Furthermore, in neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, ATG12 mitigates protein toxicity by enhancing mitochondrial autophagy. In cardiovascular diseases, it alleviates ischemia-reperfusion injury by regulating cardiomyocyte autophagy and apoptosis, demonstrating its broad regulatory role across various pathological conditions. Genetic studies further underscore the clinical significance of ATG12. Polymorphisms in the *ATG12* gene (*e.g.*, rs26537 and rs26538) have been significantly associated with the risk of head and neck squamous cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and atrophic gastritis. Notably, the risk allele of rs26537 enhances *ATG12* promoter activity, leading to its overexpression and promoting tumorigenesis. These findings provide a molecular basis for individualized risk assessment and targeted interventions based on *ATG12* genotype. Despite significant progress, many aspects of ATG12 biology remain unclear. The precise regulatory mechanisms of its post-translational modifications (*e.g.*, ubiquitination and acetylation) are yet to be fully elucidated. Additionally, the molecular pathways underlying its non-canonical functions, such as metabolic regulation and immune modulation, require further investigation. Moreover, the functional heterogeneity of ATG12 in different tumor microenvironments and its role in drug resistance warrant in-depth exploration. Future research should integrate advanced technologies such as cryo-electron microscopy, single-cell sequencing, and organoid models to decipher the intricate regulatory network of ATG12. Additionally, developing small-molecule inhibitors or gene-editing tools targeting its protein interaction interfaces (*e.g.*, the ATG12-ATG3 binding domain) may help overcome current therapeutic challenges. Through interdisciplinary collaboration and clinical translation, ATG12 holds promise as a next-generation molecular target for precision intervention in autophagy-related diseases. This review summarizes the structure and function of ATG12, its role in autophagy initiation, its physiological functions, and its involvement in disease pathogenesis. Furthermore, it discusses future research directions and potential challenges, emphasizing ATG12's potential as a biomarker and therapeutic target in autophagy-related diseases.

**Key words** autophagy related protein 12, cancer, autophagy, apoptosis, antiviral response

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0506

**CSTR:** 32369.14.pibb.20240506