

Calpain 裂解 Atg5 决定中性粒细胞发生自噬还是凋亡, 以及 C5a 在其中的可能作用 *

张保全^{1, 2)} 郭振辉²⁾ 房巍²⁾ 吕凤林^{1)**}

¹⁾第三军医大学大坪医院野战外科研究所, 创伤烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042;

²⁾广州军区总医院 MICU 科, 广州 510010)

摘要 通过阐明 C5a、calpain 和 Atg5 相互作用, 为开展新的研究寻找方向。中性粒细胞凋亡控制炎症反应及其强度, 多种疾病和中性粒细胞凋亡失调有关, 但其发生机制尚未阐明。C5a 为补体片段, 有多种功能, 如诱导中性粒细胞趋化、呼吸爆发、增强吞噬、颗粒酶释放和延迟凋亡。已知 calpain 涉及中性粒细胞功能及凋亡调节并对该凋亡发生具有特异性。不同刺激因素可通过不同路径调节不同 calpain 亚型的活性。已有报道 C5a 可以通过调节 calpain 亚型活性而调节中性粒细胞的趋化反应。另外, 自噬是真核细胞中广泛存在的生物过程, 具有细胞保护作用, Atg5 对于自噬体形成必不可少。Calpain 可裂解 Atg5 为 24 ku tAtg5, 使其失去形成自噬体的功能并介导凋亡。Atg5 参与了自噬和凋亡的转换。

关键词 中性粒细胞, 凋亡, 自噬, Atg5, calpain, C5a

学科分类号 R563, R310.34

中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 是机体防御外来病原体的第一道细胞防线, 在趋化因子作用下可聚集到炎症部位, 并吞噬异物、通过呼吸爆发和脱颗粒杀灭病原体, 同时释放细胞因子扩大炎症反应。PMN 的凋亡控制炎症反应的时间和强度。生理情况下, PMN 自发性凋亡而保持体内 PMN 的数量稳定。急性炎症情况下, 它们从血液中迁移到炎症组织, 促炎介质使 PMN 凋亡延迟, 这是 PMN 聚集的重要机制之一, 在炎症急性阶段可能有重要的作用。许多促炎介质 (C5a、GM-CSF、fMLP) 被认为是 PMN 的存活因子, 它们通过不同路径延迟 PMN 的凋亡。PMN 适时凋亡可减轻对组织的损害, 巨噬细胞吞噬凋亡的 PMN 时不释放炎症介质, 所以它们的凋亡不会严重损害机体。PMN 凋亡紊乱和多种急性和慢性炎症性疾病相关^[1]。

人 C5a 是补体系统级联反应的终末活化产物。由 74 个氨基酸组成, 与 C3a、C4a 同称为过敏毒素, C5a 通过其受体 C5aR 产生生物学效应, C5aR 是 G 蛋白偶联受体, 属于典型的趋化因子受体家族。C5a 为重要的前炎症介质, 起炎症启动和放大作用, 有很多促炎作用, 如引起血管舒张、血

管通透性增加, 对 PMN 有强烈的趋化作用, 并能促使 PMN 脱颗粒和呼吸爆发, 还能协同其他介质进一步促进白细胞的活化^[2], C5a 也延迟 PMN 凋亡^[3]。C5a 参与了许多炎症疾病进程^[4]。

Calpains 是钙依赖性的半胱氨酸蛋白酶, 通过特异性蛋白水解作用调节多种酶和蛋白质的功能。一些 calpain 在体内普遍存在, 而另一些 calpain 局限在特定的组织。Calpains 超家族的两个主要成员: calpain 1 (μ -calpain) 和 calpain 2 (m-calpain), 都由两个不同的多肽亚基组成。大亚基 (80 ku) 具有催化活性, 小亚基 (30 ku) 具有调节功能。CAPN1 和 CAPN2 基因分别编码 μ -calpain 和 m-calpain 的大亚基。Calpains 大亚基由 4 个区构成: I 区是 calpains 的 N 端单螺旋结构, 可以和无催化活性的小亚基 VI 区相互作用, 起稳定作用。II 区为蛋白酶区, 有活性位点。III 区是一个 C2 样区, 以钙依赖

* 国家自然科学基金资助项目 (39770315, 39970330, 30371339, 30571748) 和广州市科委攻关引导资助项目 (07Z-E0261)。

** 通讯联系人。

Tel: 023-68757413, E-mail: lufenglin001@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-08-13, 接受日期: 2008-09-11

的方式连接磷脂. 大亚基和小亚基的Ⅳ和Ⅵ区都包含有 5 个 EF 手, 来自两个亚基的第 5 个 EF 手相互作用并形成异二聚体, 为钙结合区. 小亚基的Ⅴ区富含甘氨酸, 结构易变. Calpain 活性由钙、磷脂、ERK/PKA 和内源性阻滞剂调节^[5].

细胞内蛋白质的降解涉及两条途径: 泛素蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)和自噬溶酶体途径, 分别调控短寿命和长寿命蛋白、细胞器的降解, 从而保证蛋白质的正常工作, 维持细胞的正常运行. 90%的蛋白质降解通过自噬路径. 自噬(autophagy)这个词来源希腊词汇, 意思是“self”和“eating”. 1962 年, Ashford 和 Porten 发现自噬现象. 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, 随后在哺乳动物中也发现有相似机制, 对自噬的研究才有了重大发展.

自噬是基本的细胞稳态过程, 在所有的真核生物中高度保守. 在自噬过程中, 一个隔绝膜包绕部分胞浆, 形成了一个双重膜结构自噬体. 自噬体和

溶酶体融合后, 自噬体内的胞浆成分被降解. 大部分细胞都有一定基本水平的自噬.

自噬主要通过 TOR(target of rapamycin)、Ⅰ类 PI3K 和Ⅲ类 PI3K 调节. 氨基酸缺乏和生长因子撤除也可诱导特征性自噬. 其中 TOR 处于中心环节(图 1). TOR 是丝/苏氨酸激酶, 调节细胞生长、代谢及自噬. TOR 在两个不同的水平诱导自噬: 转录和自噬体形成. 首先, 它直接或间接引起自噬蛋白 Atg13(autophagy-related gene product 13)高度磷酸化, 从而降低了 Atg13 和 Atg1 的亲和力, 阻滞了自噬. 饥饿或者 rapamycin 处理阻滞 TOR 则导致 Atg13 部分去磷酸化, 从而通过两个泛素样连接系统而诱导自噬体形成, 这个过程由 ATG 蛋白介导. 自噬体膜形成和延长由两个特异性的蛋白质结合系统促进, Atg5 在其开始阶段有重要作用. 其次, TOR 通过调节某些基因的转录和翻译而调节自噬, 其中就包括 ATG5^[6]. 生长因子刺激Ⅰ类 PI3K 通过膜连的 Akt/PKB 及 PDK1 活化 TOR 阻滞自噬, PTEN 通过阻断Ⅰ类 PI3K 而促进自噬^[6].

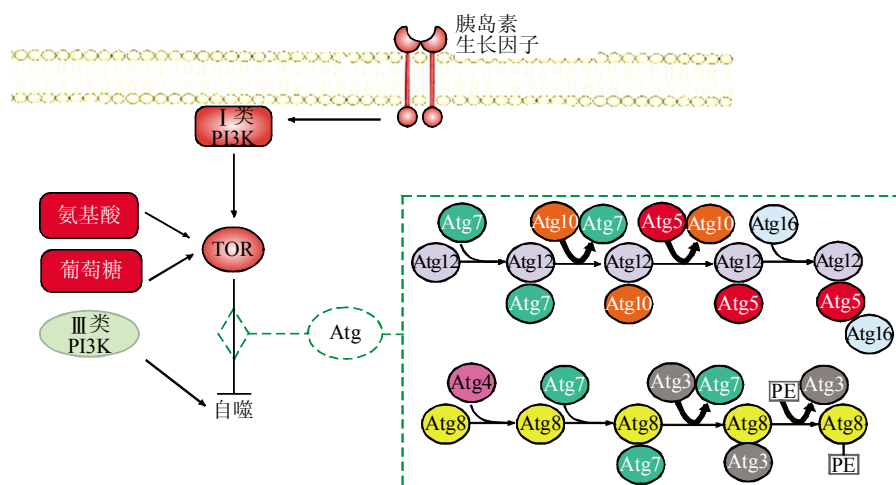


Fig. 1 Regulation of autophagy in mammalian cells and autophagy involves the two ubiquitin-like conjugation pathways^[7,8]

图 1 哺乳动物细胞自噬的调节以及自噬过程涉及两个泛素样系统^[7,8]

TOR 被认为是自噬的中心调节子. Ⅰ类 PI3K 阻滞自噬, Ⅲ类 PI3K 刺激自噬. 氨基酸(amino acid)和生长因子(growth factors)、胰岛素(insulin)等阻滞特征性自噬. 诱导自噬的过程中, 需要形成隔绝膜, 这个过程中涉及两个泛素样连接系统: Atg12-Atg5 和 Atg8-PE(虚线方框内). TOR: target of rapamycin; Atg: autophagy-related gene product; PE: phosphatidylethanolamine; ⊥: 阻滞; ↓: 促进.

自噬涉及到生长发育、衰老、组织稳态的控制. 神经变性、肿瘤、Huntington 病、Parkinson 病、肌病和心肌病等都涉及到自噬调节紊乱^[9]. 自噬还诱导 2 型程序性死亡类型. 此外, 自噬还具有防御细菌和病毒入侵、抗原递呈及调节 T 细胞的作用^[9]. 20 多年前, 研究者观察立克次体感染的 PMN, 发现有自噬样囊泡降解胞内细菌的征象^[10],

观察周期性 PMN 减少症患者, 发现 PMN 减少阶段分叶核 PMN 自噬增加^[11].

1 C5a 可能通过 calpain 途径延迟 PMN 凋亡

1.1 PMN 通过 calpain-1 裂解 Bax 释放 Smac/Diablo 发生自发性凋亡

Birgit 等^[12]报道 calpains 协同 caspases 促进 PMN

凋亡, 其内源性阻滞剂和其他活化位点的阻滞剂均可阻止 calpain 介导的 PMN 凋亡^[13]. μ -calpain 是 PMN 中存在的主要亚型^[14], μ -calpain 介导艾滋病(AIDS)患者PMN 凋亡, 患者 PMN 有较高基础水平的凋亡且和胞内 calpain 活性增加严格相关, 使用 PIs(抑制 calpains 活性)治疗 3 个月后, calpain 活性和 PMN 凋亡都恢复到正常水平, 活体外 PIs 也有同样的抗 calpain 活性和抗凋亡的作用, 该研究还认为, AIDS 患者用 PIs 治疗后 PMN 存活时间延长, 主要是阻滞了 μ -calpain, 而不是抗病毒作用^[15]. Altnauer 等在凋亡的 PMN 中发现 calpains 内源性阻滞剂 calpastatin 的水平明显降低及 μ -calpain 活化. 用 μ -calpain 特异性的阻断剂或者将 calpastatin 肽移入胞内能阻断这个进程. 进一步的生化研究发现, 在自发和 Fas 受体诱导的 PMN 凋亡中, 药物阻断 calpain 后防止了 Bax 裂解为 18 ku 的片段, 使其失去和 Bcl-xL 结合的能力, 此外, 还阻断了线粒体释放细胞色素 c 和 Smac, 而这在 caspase-3 活化中是必不可少的. 囊性纤维病人中的 PMN 表现为凋亡延迟, 将其和健康对照组的 PMN 对比, 发现 calpastatin 的蛋白质水平明显地增加, μ -calpain 的水平明显减少^[14]. 因此 μ -calpain 在 PMN 中自发性凋亡中有重要作用(图 2).

Calpain 也通过裂解 Bcl 家族成员、AIF、转录因子、caspase-12 等参与凋亡的调节^[16~19]. 不过在 PMN 中尚没有相关证据.

1.2 C5a 调节 calpains 活性并延迟 PMN 的凋亡

Hadad 等^[15]认为 calpain 处于 PMN 多种功能和凋亡调节的中心. 已有研究显示, C5a 通过 PI3K 及 ERK 路径使 Bad 磷酸化或者增强 X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)的表达而抑制 PMN 的凋亡^[20~22], C5a 可增加细胞中 cAMP 的水平延迟 PMN 凋亡^[23, 24](图 2), 而 ERK 和 PKA 均参与了 calpain 活性的调节^[9]. 静止 PMN 中 calpain 活性处于高水平, calpains 抑制 PMN 膜突, 而阻断 calpain 后, Rho GTPases Cdc42 和 Rac 活化, 促进了膜突和快速的趋化, 这和大多数细胞正好相反^[25]. Nuzzi 等^[26]发现 C5a 诱导 PMN 趋化时 μ -calpain、m-calpain 起重要而不同的作用. 我们实验室李保胜、吕凤林等研究发现, C5a 刺激肺泡 II 型上皮细胞(AT-II)后胞浆 m-calpain 的含量增加, 并且出现了明显的活性片段, 其时相性变化与该细胞凋亡率相对应, calpain 特异性抑制剂 PD150606 抑制 m-calpain 的激活并降低了 AT-II 细

胞的凋亡率, 而 μ -calpain 的活性及含量没有出现明显改变(本实验室研究结果). 不同的刺激因素可以通过不同的路径活化不同的 calpain 亚型. 比如 IP-10 通过 cAMP-PKA 下调内皮细胞中 m-calpain 的活性^[27], EGF 通过 MAPK 路径活化角质化细胞中的 m-calpain^[28], IP-9 通过钙-PLC β 3(beta3)活化角质化细胞中的 μ -calpain^[29]. C5a 调节 calpain 的具体路径及 calpain 亚型在其中的作用正在研究中.

2 Calpain 裂解 Atg5 之后, 使 PMN 由自噬转换为凋亡

2.1 Atg5 在自噬体形成前期有重要作用

自噬体的形成主要由 ATG(autophagy-related gene)的产物 Atg 介导. Matsuura 等 1997 年发现了第一个 ATG (autophagy-related gene), 迄今已鉴定出 31 个 ATG 基因^[7]. Mizushima 等^[30]首先鉴定出哺乳动物的自噬基因 ATG5 和 ATG12. 自噬体的形成主要通过两个泛素样连接系统介导(图 1): Atg12-Atg5 和 Atg8-PE. Atg 12-Atg 5 和 Atg 8-PE 连接系统也相互作用: 如果前者有缺陷, 则后者不能靶向前自噬体结构(PAS); Atg 8-PE 的水平在 Atg12-Atg5 的连接中也有重要作用. Atg12-Atg5 连接系统似乎是构成性的过程, 因为 Atg12-Atg5 连接的形成不依赖饥饿或者其他诱导自噬的情况. 当膜延长时, Atg12-Atg5 表现出非对称局限, 大部分蛋白质和隔绝膜的凸面连接. 当自噬体形成后这个复合物将会和膜分离^[8]. 在酵母和哺乳动物细胞中去除 Atg5 能有效地阻滞自噬, Atg5 在自噬体形成的过程中有重要作用^[31].

2.2 Calpains 裂解 Atg5 为 24 ku tAtg5 后抑制自噬而促进凋亡

除了调节自噬体形成外, Atg5 在凋亡中可能也有重要作用. Yousefi 等报道^[32], Atg5 经翻译后修饰而在自噬和凋亡之间建立了联系. Atg5 过表达使多种细胞对于各种刺激更易凋亡. 他们还指出, 活体中乳腺肿瘤细胞表达 Atg5 的水平升高后细胞更易死亡. Yousefi 的重要贡献在于他在 PMN 中发现了 Atg5 裂解物 24 ku tAtg5. 33 ku 的全长 Atg5 除了参与形成自噬体外, 其被 calpain 裂解后, 裂解物 truncated-Atg5(1~193)(tAtg5)靶向线粒体而具有促凋亡活性. 在 PMN 自发性凋亡中 tAtg5 在 7 h 时出现, 而在 GM-CSF 存在下, 其出现时间大大延迟. 在其他凋亡细胞中也观察到 24 ku tAtg5 以同样的规律出现, 经实验分析表明,

这是由 μ -calpain, m-calpain 在 Atg5 位点 191~196 直接裂解的氨基端产物(1~193), 同时在凋亡细胞中用 calpain 阻滞剂或者用 RNAi (RNA interference) 下调 calpains 后能够阻断 Atg5 的裂解. Yousefi 还研究了 tAtg5 是否调节凋亡, 他们发现其表达增强会诱导凋亡形态出现. 而用高水平的抗凋亡蛋白 Bcl-2 能够保护细胞免于 tAtg5 诱导的细胞死亡, 但是, 这对内源性 Atg5 的裂解无影响, tAtg5 和全长 Atg5 不同, 它可以易位到线粒体, 提示裂解发生在 Bcl-2 活化的上游, Yousefi 认为, 在线粒体中, tAtg5 和 Bcl-xL 连接, 导致 Bax 活化, 而促进凋亡(图 2).

另外的研究也支持 Atg5 在细胞死亡的调节中

有重要作用, Pyo 等^[33]报道 Atg5 和 FADD 相互作用(fas-associated protein with death domain), 这种相互作用介导 INF- λ 诱导的细胞死亡. 此外, Atg5 在 K130R 突变(不能和 Atg12 相互作用)能够触发细胞死亡而不能形成自噬. Atg5 可能参与了自噬和一定形式的细胞死亡. 似乎 Atg5 是这两个进程的交叉点, 而这两个进程可能是分离的.

Atg5 和 Atg12 主要以结合的状态存在, Atg5 第 130 位赖氨酸负责和 Atg12 的结合, 迄今为止没有发现解离酶. 此外, Atg5 在第 193 位苏氨酸处被 calpains 裂解, 提示 Atg5 合成后很快裂解, 其发生机制值得进一步研究^[34].

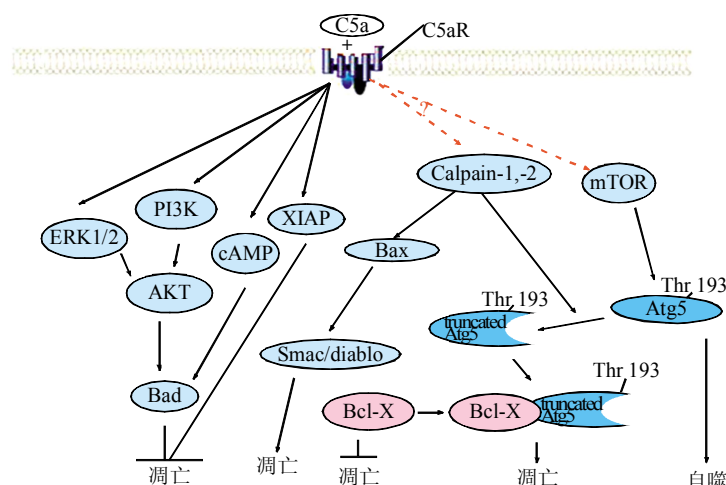


Fig. 2 C5a calpain Atg5 signaling in the regulation of autophagy and apoptosis of neutrophil^[14,20-25,34]

图 2 C5a calpain Atg5 调节中性粒细胞自噬和凋亡路径^[14,20-25,34]

C5a 与其受体 C5aR(CD88)结合后通过 cAMP、ERK1/2、PI3K 致 AKT 和 Bad 磷酸化, 通过线粒体途径抑制 PMN 凋亡^[20-25]. Calpain-1 通过裂解 Bax 致线粒体释放 Smac/diablo 致 PMN 自发性凋亡^[4]. Calpains 在 Atg5 第 193 位苏氨酸(Thr)处将其裂解为 tAtg5 使其失去自噬功能, 同时获得促凋亡特性^[34]. C5a 引起 PMN 的趋化运动涉及 calpains(图中未显示), C5a 调节 calpains 及 mTOR 的活性有待进一步研究. $\perp$: 阻滞; $\downarrow$: 促进.

3 展 望

综上所述, 不同的刺激因素可通过不同的路径活化不同的 calpain 亚型, 产生相应的生物学效应, C5a 可能通过钙、ERK、cAMP-PKA 调节 calpains 活性, 后者可以裂解 Atg5 而调节 PMN 的自噬和凋亡. 有必要进一步了解具体的 calpain 亚型在这其中的作用和调节. C5a 影响 TOR 活性调节自噬也值得探讨. C5a 和 calpains 都是体内广泛存在的物质, 所有细胞都有一定的自噬水平, 它们都参与

了许多共同的疾病, 有必要进一步了解它们在疾病进程中的相互作用.

参 考 文 献

- 1 Simon H U. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation. *Immu Rev*, 2003, **193N**: 101~110
- 2 Ward P A. The dark side of C5a in sepsis. *Nat Rev Immunol*, 2004, **4** (2): 133~142
- 3 Guo R F, Niels C, Peter A, *et al*. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock*, 2004, **21**(1): 1~7
- 4 Monk P N, Scola A M, Madala P, *et al*. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *Brit J Pharm*,

- 2007, **152**(4): 429~448
- 5 Goll D E, Thompson V F, Li H Q, *et al.* The calpain system. *Physiol Rev*, 2003, **83**(3): 731~801
 - 6 Reggiori F, Klionsky D J. Autophagy in the eukaryotic cell. *Eukaryotic Cell*, 2002, **1**(1): 11~21
 - 7 Klionsky D J. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nature Reviews/Molecular Cell Biology*, 2007, **8**(11): 931~937
 - 8 Yang Y P, Liang Z Q, Gu Z L, *et al.* Molecular mechanism and regulation of autophagy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2005, **26** (12): 1421~1434
 - 9 Beth L, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7**(10): 767~777
 - 10 Rikihisa Y. Glycogen autophagosomes in polymorphonuclear leukocytes induced by rickettsiae. *Anat Rec*, 1984, **208**(3): 319~327
 - 11 Parmley R T, Presbury G J, Wang W C, *et al.* Cyclic ultrastructural abnormalities in human cyclic neutropenia. *Am J Pathol*, 1984, **116** (2): 279~288
 - 12 Birgit K N, Savill J, Simon B, *et al.* Constitutive apoptosis in human neutrophils requires synergy between calpains and the proteasome downstream of caspases. *J Biol Chem*, 1998, **273** (46): 30530~30536
 - 13 Squier M K T, Sehnert A J, Sellins K S, *et al.* Calpain and calpastatin regulate neutrophil apoptosis. *J Cell Physiol*, 1999, **178** (3): 311~319
 - 14 Frank A, Sebastien C, Andrea C, *et al.* Calpain-1 regulates Bax and subsequent Smac-dependent caspase-3 activation in neutrophil apoptosis. *J Biol Chem*, 2004, **279**(7): 5947~5957
 - 15 Hadad N, Levy R, Schlaeffer F, *et al.* Direct effect of human immunodeficiency virus protease inhibitors on neutrophil function and apoptosis *via* calpain inhibition. *Clin Vac Immunol*, 2007, **14** (11): 1515~1521
 - 16 Chen M, He H, Zhan S, *et al.* Bid is cleaved by calpain to an active fragment *in vitro* and during myocardial ischemia reperfusion. *J Biol Chem*, 2001, **276**(33): 30724~30728
 - 17 Polster B M, Basanez G, Etxebarria A, *et al.* Calpain induces cleavage and release of apoptosis-inducing factor from isolated mitochondria. *J Biol Chem*, 2005, **280**(8): 6447~6454
 - 18 Smith P D, Mount M P, Shree R, *et al.* Calpain-regulated p35/cdk5 plays a central role in dopaminergic neuron death through modulation of the transcription factor myocyte enhancer factor 2. *J Neuroscience*, 2006, **26**(2): 400~447
 - 19 Tan Y F, Dourdin N, Wu C, *et al.* Ubiquitous calpains promote caspase-12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2006, **281** (23): 16016~16024
 - 20 Perianayagam M C, Balakrishnan V S, Pereira B J G, *et al.* C5a delays apoptosis of human neutrophils *via* an extracellular signal-regulated kinase and Bad-mediated signalling pathway. *European J Clin Invest*, 2004, **34**(1): 50~56
 - 21 Perianayagam M C, Balakrishnan V S, King A J, *et al.* C5a delays apoptosis of human neutrophils by a phosphatidylinositol 3-kinase-signaling pathway. *Kid Inter*, 2002, **61**(2): 456~463
 - 22 Guo R F, Sun L, Gao H W. *In vivo* regulation of neutrophil apoptosis by C5a during sepsis. *J Leuk Biol*, 2006, **80**(6): 1575~1583
 - 23 Parvathenani L K, Buescher E S, Chacon-Cruz E, *et al.* Type I cAMP-dependent protein kinase delays apoptosis in human neutrophils at a site upstream of caspase-3. *J Biol Chem*, 1998, **273** (12): 6736~6743
 - 24 Rossi A G, Cousin J M, Dransfield I, *et al.* Agents that elevate cAMP inhibit human neutrophil apoptosis. *Biol Chem Biophys Res Commun*, 1995, **217**(3): 892~899
 - 25 Santos J, Huttenlocher Franco A. Regulating cell migration: calpains make the cut. *J Cell Science*, 2005, **118**(17): 3829~3838
 - 26 Nuzzi P A, Melissa A, Huttenlocher A. Asymmetric localization of calpain 2 during neutrophil chemotaxis. *Mol Biol Cell*, 2007, **18**(3): 795~805
 - 27 Bodnar R J, Cecelia C. IP-10 blocks vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and tube formation *via* inhibition of calpain. *Circ Res*, 2006, **98**(5): 617~625
 - 28 Shiraha H, Glading A, Gupta K, *et al.* IP-10 inhibits epidermal growth factor-induced motility by decreasing epidermal growth factor receptor-mediated calpain activity. *J Cell Biol*, 1999, **146**(1): 243~253
 - 29 Latha S, Blair H C, Glading A, *et al.* Interferon-inducible protein 9 (CXCL11)- induced cell motility in keratinocytes requires calcium flux- dependent activation of μ -calpain. *Mol Cell Biol*, 2005, **25** (5): 1922~1941
 - 30 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
 - 31 Mizushima N, Yamamoto A, Hatano M, *et al.* Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J Cell Biol*, 2001, **152**(4): 657~668
 - 32 Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, *et al.* Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**(10): 1124~1132
 - 33 Pyo J O, Jang M H, Kwon Y K, *et al.* Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic cell death: dissection of autophagic cell death into vacuole formation and cell death. *J Biol Chem*, 2005, **280**(21): 20722~20729
 - 34 Codogno P, Meijer A J. Atg5: more than an autophagy factor. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**(10): 1045~1047

Calpain-mediated Cleavage of Atg5 Determine Autophagy or Apoptosis of PMN, and C5a's Role *

ZHANG Bao-Quan^{1,2)}, GUO Zhen-Hui²⁾, FANG Wei²⁾, LÜ Feng-Lin^{1)**}

⁽¹⁾Research Institute of Surgery & Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China;

⁽²⁾General Hospital of Guangzhou Military Area, Guangzhou 510010, China)

Abstract Apoptosis of neutrophils controls the duration and the intensity of an inflammatory response and therefore the extent of neutrophil-mediated tissue damage, disturbance of neutrophil apoptosis has been associated with many diseases, underlying mechanism is not elucidated. C5a is a complement fragment that has multifunctional properties, which induces neutrophil chemoattraction, an oxidative burst, enhancement of phagocytosis, release of granule enzymes, and suppress neutrophil apoptosis. Several studies have reported calpain is involved in both neutrophil functions and apoptosis and it might play a more specific role in the regulation of neutrophil apoptosis. Different isoform of calpains is activated by different stimuli through different transduction pathway. It was reported previously that calpain is required for neutrophil migration and chemotaxis induced by C5a. In addition, autophagy is a ubiquitous physiological process that occurs in all eukaryotic cells and is considered to be a survival mechanism. Atg5 promotes autophagy and is indispensable to autophagosome formation. Upon calpain activation, Atg5 is cleaved and the resulting 24 ku Atg5 mediates apoptosis while losing the property of autophagy. Therefore, Atg5 represents a molecular switch between autophagy and apoptosis. The interaction among the C5a, calpain and Atg5 was introduced and new direction for further research was provided.

Key words polymorphonuclear neutrophil, apoptosis, autophagy, Atg5, calpain, C5a

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(39770315, 39970330, 30371339, 30571748) and Key Guidance Project Foundation of Guangzhou Science Committee(07Z-E0261).

**Corresponding author.

Tel: 86-23-68757413, E-mail: lufenglin001@yahoo.com.cn

Received: August 13, 2008 Accepted: September 11, 2008