



# 细胞自噬及其与肿瘤关系的研究进展

孙方卉

复旦大学药学院, 上海, 中国

Received: January 16, 2016; Received revised: February 13, 2016; Accepted: February 28, 2016

## 摘要

细胞自噬(autophagy)是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质和细胞器运输到溶酶体进行消化降解的过程,降解产物如氨基酸、游离脂肪酸等物质能够被细胞重新利用或产生能量<sup>[1]</sup>。自噬是真核细胞特有的生命现象,受一系列复杂信号分子的调控。自噬与众多疾病的发生发展存在着密切关系,其中,恶性肿瘤是最早被发现与自噬有关的疾病之一,自噬在肿瘤发生发展的不同阶段有着不同的影响,因此,自噬对肿瘤的双重性是日前研究争论的焦点。本文对细胞自噬及其与肿瘤发生发展的关系进行简要综述。

**关键词:** 细胞自噬; 溶酶体; 信号分子; 调控; 肿瘤; 双重性

## The research progress of cell autophagy and its relationship with tumor

Fang-hui Sun

College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai, China

### ABSTRACT

Autophagy is a catabolic process by transporting misfolded or damaged proteins and organelles to lysosomes. The degradation products such as amino acids, free fatty acids and other substances can be reused by cells. Autophagy is a peculiar phenomenon in eukaryotic cells and is regulated by a series of complex signaling molecules. There is a close relationship between autophagy and many diseases' development. Among them, malignant tumor is one of the earliest diseases which was found to be associated with autophagy, autophagy have different effects in different stages of the occurrence and development of cancer. Therefore, the duality of autophagy for tumor is the central issue of study about tumor. In this paper, the cell autophagy and its relation with tumor the relationship between tumor and autophagy are reviewed.

**Keywords:** Cell autophagy; Lysosomes; Signaling molecules; Regulate; Tumor; Duality

### 1 前言

自噬现象最早是1962年Ashford和Porten用电子显微镜在人的肝细胞中观察到的。但直到近10年,随着酵母模型的建立和基因技术的发展,人们对自噬分子机制和形态特点的了解才逐渐深入<sup>[2]</sup>。细胞自噬是细胞在饥饿、能量缺乏等代谢应激状态下的一种分解代谢

过程,是真核细胞特有的生命现象,有高度的保守性<sup>[3]</sup>。自噬参与各种各样的病理生理过程,与多种疾病的发生发展关系密切,其中,恶性肿瘤是最早被发现与自噬有关的疾病之一<sup>[4]</sup>。近年来,随着研究的不断深入,自噬在肿瘤发生与发展中的作用引起人们的广泛关注,成为癌症研究领域的一个热点。充分认识自



细胞自噬有两条主要的调控通路：磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K)/Akt(PKB)信号途径和 mTOR 信号途径。

**2.5.1 磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt(PKB)途径：**PI3K I型(ClassI)与 PI3KIII型 (ClassIII) 参与细胞自噬的调控过程 (图 1)。ClassPI3K/PKB 信号途径在多种肿瘤中异常激活, 对自噬具有负调节作用。生长因子结合胞膜生长因子受体, 激活 ClassPI3K, 进一步磷酸化 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1) 和 Akt(PKB) 蛋白, 促使 PDK1 和 Akt 活化, 抑制自噬的发生。PTEN 磷酸酶是 ClassPI3K 途径的抑制分子, 具有促进细胞自噬的作用。结节性硬化症 (TSC) 蛋白 1 和 2(TSC1 和 TSC2)可通过抑制小 G 蛋白 Rheb, 抑制 mTOR 激酶的活性, 促进自噬<sup>[13]</sup>。而活化的 Akt/PKB 可以抑制 TSC1 和 TSC2 的活性, 对细胞自噬发挥抑制作用。而与 ClassPI3K 相反, ClassPI3K/hVps34 可以正向调节自噬。Class PI3K 与 Beclin 1 结合形成复合物, 生成 3-磷酸磷脂酰肌醇 (PI3P), 促使其他自噬蛋白定位于前自噬体, 促进细胞自噬的发生。经典的自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-MA)通过抑制 Class PI3K 的活性抑制自噬。

**2.5.2 mTOR 通路：**mTOR 激酶是氨基酸、ATP 和激素的感受器, 位于 PI3K/Akt 通路下游, 在肿瘤中高表达或突变而过度激活。mTOR 信号通路激活可以抑制自噬活性(图 1)。哺乳动物 Ulk1 基因是酵母 ATG1 的同源基因, 是启动自噬的关键分子。研究发现, 在营养缺乏的情况下, 磷酸腺苷 (AMP) 激活的蛋白激酶 (AMPK)直接磷酸化 Ulk1 蛋白 Ser 317、Ser777 位点激活 Ulk1, 促进自噬的发生, 在营养充分的条件下, mTOR 激酶磷酸化 Ulk1 蛋白 Ser 757 位点, 并阻止 Ulk1 与 AMPK 结合, 抑制细胞自噬<sup>[14,15]</sup>。

## 2.6 自噬的生理功能

细胞自噬对机体的作用有双重性：一方面, 在外界环境压力 (氨基酸缺乏、葡萄糖供应不足、氧供减少) 或内环境变化 (蛋白、DNA、线粒体损伤、微生物感染)的条件下, 细胞通过自噬作用“自我消化”一部分内容物, 达到抵御代谢压力或及时清除衰老、缺陷的蛋白质或细胞器的目的, 持续的基础水平的自噬作用对于正常组织维持自我稳态具有重要作用<sup>[16]</sup>。因此, 细胞自噬对于对抗衰老、癌变、神经退行性病变、感染等疾病有重要意义。另一方面, 过度上调的自噬则会形成自噬应激, 损伤细胞器, 促进自噬性细胞死亡 (II型程序性死亡) 或通过激活凋亡/坏死通路 (I型程序性死亡) 诱导细胞死亡<sup>[17]</sup>。近期研究表明, 自噬参与了 HIV 感染过程中大量 CD4+T 淋巴细胞包括未感染的 T 细胞的凋亡现象。

## 3 自噬与肿瘤的关系

自噬与众多疾病的发生发展存在着密切关系。其中, 恶性肿瘤是最早被发现与自噬有关的疾病之一。近年来, 随着研究的不断深入, 自噬在肿瘤发生与发展中的作用引起人们的广泛关注, 成为癌症研究领域的一个热点。自噬在肿瘤发生发展的不同阶段有着不同的影响。研究表明, 自噬对肿瘤有双重作用。

### 3.1 自噬对肿瘤的抑制作用

研究表明, 多数肿瘤细胞中均发生自噬功能异常的现象。因此细胞自噬功能的正常可有效预防肿瘤的发生。自噬通过以下几个方面抑制肿瘤的发生：①降解、清除功能紊乱的细胞器：细胞中衰老、受损的蛋白质和细胞器是产生反应活性氧簇 (ROS) 的潜在来源, ROS 可引起细胞基因组损伤, 导致染色体的不稳定性, 最终导致肿瘤的发生<sup>[18]</sup>。而自噬能及时降解、清除衰老或功能受损的细胞器, 防止受损的蛋白质和功能异常的细胞器 (如线粒体) 的累积, 进而抑制肿瘤的发生。②诱导非凋亡性细胞死亡：某些肿瘤细胞由于在凋亡通路上存在着一些特异基因的突变, 不能发生凋亡形式的程序性细胞死亡, 却仍可通过自噬途径得到清除。研究发现, 针对自噬基因 Atg7 和 Beclin1 的 RNA 干扰, 能有效阻止 caspase 抑制剂 zVAD 诱导的小鼠 L929 细胞死亡。而针对自噬基因 Atg5 的 RNA 干扰能阻止 etoposide (依托泊苷) 诱导的 bax-/-、bak-/-小鼠胚胎纤维母细胞 (MEFs) 死亡<sup>[19]</sup>。③抑制炎症反应：自噬缺陷的一个直接后果是在应激压力下癌细胞的长期慢性死亡。④防止染色体不稳定性：现已知 Beclin1 等位基因的缺失与染色体的增加或缺失有关。因此, 自噬能限制染色体不稳定性进而抑制肿瘤发展。

### 3.2 自噬对肿瘤细胞的促进作用

尽管细胞自噬能够抑制肿瘤细胞的凋亡, 但在很多情况下, 研究表明自噬能够促进肿瘤的发生发展。研究人员发现, 在很多肿瘤细胞中, 均有自噬上调行为。在 Ras 基因被激活的肿瘤如人类胰腺癌中, 肿瘤细胞依赖于上调自噬的方式存活生长。Yan 等研究了响尾蛇毒对白血病 K-562 细胞的作用, 发现自噬可以延缓凋亡, 维持细胞活力。目前研究表明自噬通过缓解代谢压力来促进肿瘤细胞生长。肿瘤细胞代谢旺盛, 产生大量衰老、受损的细胞器和蛋白质, 自噬行为上调能增强清除降解肿瘤细胞代谢产物的作用, 降解后的物质能够重新被肿瘤细胞吸收利用, 从而实现无限增殖。另外, 自噬增强肿瘤细胞对化疗、放疗或其他疗法的耐受性。在抗癌药 Bortezomib 诱导乳腺癌 MCF-7 细胞死亡时, 自噬活性的增高使 MCF-7 细胞对 Bortezomib 产生耐药性。

因此, 肿瘤细胞的自噬是一把双刃剑：一方面, 自噬可以清除细胞内折叠异常的蛋白和功能受损的细胞器如线粒体, 抑制细胞应激反应, 缓解细胞代谢压力, 从而防止基因组损伤, 最终抑制癌症发生；另一



## 细胞自噬及其与肿瘤关系的研究进展

- [7] Terebiznik M R, Raju D, Vázquez C L, et al. Effect of *Helicobacter pylori*'s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells[J]. *Autophagy*, 2009, 5(3): 370-379
- [8] 李国东, 吴德全, 李本义. 细胞自噬在肿瘤中作用的研究进展[J]. *癌症*, 2009, 28(4): 445-448.
- [9] 虞燕霞, 顾振纶, 秦正红, 等. 自噬激活与抗肿瘤药物的作用[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(2): 137-141.
- [10] 向波, 易梅, 李小玲. 细胞自噬在肿瘤发生发展中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(3): 241-249.
- [11] 张志才, 邵增务. 自噬分子机制的研究进展[J]. *现代生物学进展*, 2008, 8(1): 177-179.
- [12] Leung C S, Haigh T A, Mackay L K, et al. Nuclear location of an endogenously expressed antigen, EBNA1, restricts access to macroautophagy and the range of CD4 epitope display[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 2165-2170.
- [13] 潘半舟, 封冰. 自噬在调控抗肿瘤药物耐药中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(12): 1302-1307.
- [14] 陈科, 程汉华, 周荣家. 自噬与泛素化蛋白降解途径的分子机制及其功能[J]. *遗传*, 2012, 34(1): 5-18.
- [15] 王梅, 李庆林. 自噬与癌症的治疗[J]. *安徽医药*, 2010, 14(8): 869-874.
- [16] 魏清, 万小云. 自噬的诱导机制及其在肿瘤治疗中的作用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2008, 28(1): 45-48.
- [17] Wang Y H, Wu J J, Lei H Y. When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells[J]. *Autophagy*, 2009, 5(4): 540-542.
- [18] 何云凌, 吴丽颖, 朱玲玲, 等. 线粒体自噬在低氧适应中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(3): 217-223.
- [19] 王志舒, 谭晓荣, 刘涇涇. 线粒体自噬调控机制研究进展[J]. *生物技术通报*, 2015, 31(6): 42-47.
- [20] 高雅, 邢皓, 于爱鸣. 自噬与肿瘤[J]. *中国科技信息*, 2012, 14(6): 115-136.
- [21] Jung C H, Ro S H, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [22] 马泰, 孙国平, 李家斌. 细胞自噬的研究方法[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(3): 204-209.
- [23] 汤智平, 关中. 自噬调节与肿瘤治疗相关的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(6): 477-480.