

Autophagy and Age-Related Diseases

Dan Zhao¹, Yuping Liu¹, Jizhou Wu², Shuo Wang¹, Weiquan Zhong^{1*}

¹Medical Institute of Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu

²School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu

Email: ^{*}1549344063@qq.com

Received: Jun. 14th, 2017; accepted: Jul. 1st, 2017; published: Jul. 4th, 2017

Abstract

Since the aging society in our country, the nervous system, cardiovascular system and immune system of human will appear a series of problems, which have serious impact on the health and life quality of old people. The body takes advantage of autophagy to clear misfolding and degenerative protein in order to realize the self-renewal of the cell and the metabolism of the body. Autophagy plays an important role in a variety of age-related diseases. This paper will discuss the types of autophagy and regulatory mechanisms of autophagy and the research progress of several kinds of age-related diseases, and provide the direction for the clinical treatment of age-related diseases.

Keywords

Autophagy, Regulatory Mechanisms of Autophagy, Age-Related Diseases

自噬与老年病的研究进展

赵丹¹, 刘玉萍¹, 吴继周², 王硕¹, 钟卫权^{1*}

¹徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州

²徐州医科大学公共卫生学院, 江苏 徐州

Email: ^{*}1549344063@qq.com

收稿日期: 2017年6月14日; 录用日期: 2017年7月1日; 发布日期: 2017年7月4日

摘要

随着我国老龄化社会的加剧, 神经系统、免疫系统和心血管系统等人体系统会出现一系列问题, 严重影

*通讯作者。

响老年人的健康和生活质量。机体通过自噬清除错误折叠和变性的蛋白质，以实现细胞自我更新及机体的新陈代谢，自噬在多种老年病的发生发展中发挥重要作用。本文着重综述自噬的类型、自噬的调控机制以及自噬在几种老年病中的研究进展，为老年病的临床治疗提供方向。

关键词

自噬，自噬调控机制，老年病

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于我国老龄化社会日益严重，老年病如神经退行性疾病、类风湿性关节炎、多种肿瘤等发病率逐年增加，对社会、家庭造成了巨大的负担，如何防治老年病成为现代医学的重要任务。大量临床研究表明自噬在延缓衰老和防治老年病中有重要作用，本文就自噬在老年病中的作用做一综述。

2. 自噬

自噬又称 II 型细胞死亡，自噬是细胞通过单层或双层膜包裹内源性物质形成自噬体，并与溶酶体融合合成自噬溶酶体，降解内容物，实现细胞物质和能量更新的过程[1]。自噬的主要功能如下：1) 维持细胞存活 2) 维持细胞内稳态 3) 有助细胞重构 4) 诱导细胞死亡。

2.1. 自噬的类型

真核生物中自噬根据待降解物被转运到溶酶体内途径不同，可将细胞自噬分为大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)以及分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。大自噬是指通过双层膜结构将胞质中的蛋白质和细胞器包裹从而形成自噬泡，并与溶酶体融合消化降解的过程。小自噬是指在溶酶体或酵母液泡表面通过突出、内陷或分隔隔离细胞器的膜来直接摄取胞质、内含物(如糖原)和细胞器(如核糖体、过氧化物酶体)的自噬形式。小自噬的形式与大自噬不同，其为溶酶体膜自身变形，包裹吞噬细胞质中的底物。CMA 指胞浆内一些特异性蛋白选择性地结合到分子伴侣热休克蛋白 70 上形成复合物，并识别结合溶酶体膜上 2 型受体，再转运到溶酶体中进行降解的过程。其中只有大自噬才有自噬体的形成，大自噬又可以分为选择性自噬(selective autophagy)和非选择性自噬(nonselective autophagy)，在线粒体、溶酶体等细胞器中均可发生非选择性自噬。三种自噬并非完全独立存在，它们的激活及相关功能在细胞内蛋白降解及适应不同环境中是相互协调的，当抑制或者阻断大自噬和 CMA 通路中的任何一个都可以导致另外一种自噬通路的活性增强，因此细胞的自噬是受机体严密调控的[2]。

2.2. 自噬的调控机制

2.2.1. mTOR 通路

目前已发现 30 余种自噬相关基因(Autophagy related genes, Atg)，这些蛋白质调控了细胞自噬的起始、进展、成熟、与溶酶体融合[3]。由 Atg 编码的自噬相关蛋白是构成自噬的主要分子机制。泛素激酶(Ubiquitin

like Kinase, ULK)复合物是自噬体形成启动阶段的核心分子, Atg1/ULK1 受自噬调控分子雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的调控, 这是自噬形成所需的蛋白[4]。mTOR 是一种原始的抑制信号, 在 ATG 蛋白上游参与信号转导。mTORC1 和 mTORC2 是 mTOR 主要的亚型结构, 两者在功能上存在明显差异。但是只有对雷帕霉素敏感的 mTORC1 能够通过抑制机体自噬来维持细胞稳态。当依赖 mTOR 自噬通路中上游的信号被激活后, mTOR 活性受到抑制, ULK1 去磷酸化, 并激活 Atg13 等, 活化后的 ULK1 复合物转移到内质网, 自噬膜的形成开始[5]。

2.2.2. beclin 复合物

Beclin-1 又称作 Vps30, 是酵母 Atg6 的同系物, 主要由内质网的 Bcl-2 释放。mVps34 也是细胞自噬的激活因子, 能与 Beclin1 的 CCD 和 BCD 结构域结合成 mVps34-Beclin1 复合物, Vps34/P13K-Beclin-1 复合物是自噬体核化阶段的核心调控分子, 可以上调细胞自噬[6]。Vps34-Vps15-Beclin-1 复合物可与其他相关蛋白结合来激活或抑制自噬现象的发生, 磷脂酰肌醇-3-激酶可与该复合物结合促进产生磷酸酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PIP3), PIP3 在自噬膜的起始阶段起重要作用[7], 同样该复合物在自噬泡的成熟和运输中也发挥重要作用[8]。Bif-1 也可以促进 UVRAG 与 Beclin1 相互作用来诱导细胞自噬[9]。

2.2.3. 磷酸腺苷活化蛋白激酶 AMPK

AMPK 是细胞内高度保守的一个感受器, 在细胞 AMP/ATP 高比例条件下被激活, 是参与维持细胞能量稳态的重要介质[10]。AMPK 调节自噬的作用主要依赖于其对 mTOR 的抑制作用。在营养充足的情况下, Akt/mTOR 激活后促进细胞能量利用及蛋白质、脂肪的合成, 并抑制自噬反应。在能量缺乏或应激时, 激活 AMPK 抑制 mTOR 活性, 从而促进自噬[11]。

2.2.4. P53

P53 是一种重要的抑癌基因, P53 可以通过转录激活 DRAM、DAPK-1 等自噬反应相关基因表达, 也可以减轻 mTOR 通路对自噬的抑制作用, 从而诱导自噬发生[12]。在营养缺乏或毒性压力等刺激下, P53 被磷酸化, AMPK 被激活后抑制 mTOR, 从而调节自噬[13]。

3. 自噬与老年病

3.1. 自噬与神经退行性疾病

神经退行性疾病常见的病因是神经元细胞和其他类型神经细胞中存在突变或异常的蛋白质聚集体, 如阿尔茨海默症中的 Tau 蛋白、帕金森氏症中的 α -Synuclein 蛋白、亨廷顿舞蹈症中的 Huntingtin 蛋白等[14]。这些有聚集倾向的突变蛋白通常对细胞有毒害作用, 尤其是在神经元细胞, 自噬在清除这些突变蛋白中发挥重要作用。

3.1.1. 自噬与阿尔茨海默病(AD)

阿尔茨海默病又称老年痴呆症, 是一种神经退化失调疾病, 以记忆力减退、认知功能障碍、人格改变和语言障碍等神经精神症状为特征, 病理基础是进行性痴呆和脑部形态学变化, 如脑萎缩、 β -淀粉样蛋白沉积形成老年斑、过度磷酸化的 tau 蛋白组成的神经原纤维缠结[15]。在阿尔茨海默症患者的脑中, 大量 β -淀粉样蛋白在自噬空泡中堆积, 这表明细胞自噬参与阿尔兹海默症的发病过程[16]。患者脑部细胞中 Beclin1 表达水平减少可能会导致自噬缺陷, 在阿尔茨海默症模型的转基因小鼠中提高 Beclin1 的表达会减少 β -淀粉样蛋白的病理发生[17]。大量临床研究证实, 在 AD 患者和 AD 模型鼠的大脑中都存在着依赖 mTOR (雷帕霉素靶蛋白激酶)自噬调节途径。雷帕霉素作为自噬诱导剂, 可以利用自噬溶酶体途径来

降解高度磷酸化的 Tau 蛋白, 从而减轻 AD 的神经退行性症状, 这进一步说明自噬可以调节脑细胞 Tau 蛋白的水平[18]。因此, 自噬与阿尔兹海默症的发生发展密切相关。

3.1.2. 自噬与帕金森病

帕金森病又称震颤麻痹, 它是一种中枢神经退行性疾病, 以静止性震颤、姿势反射减少及始动困难为特征, 其病理基础是脑黑质致密部多巴胺能神经元的变性死亡和以 α -synuclein 为主要成分的路易小体的形成[19]。细胞自噬与帕金森症发生之间的联系体现在 PINK1 蛋白, 正常的 PINK1 蛋白与 Beclin1 相互作用, 正调控细胞自噬, 敲除 PINK1 基因可以抑制细胞自噬水平[20]。另一个与帕金森症有关的蛋白是 Parkin 蛋白, 是导致线粒体功能失调的选择性自噬的一种信号。Meka DP 等人通过研究发现, 经线粒体损伤剂处理, Parkin 可以诱发自噬, 清除受损线粒体, 从而可以治疗帕金森病[21]。

3.1.3. 自噬与亨廷顿舞蹈病

亨廷顿舞蹈症是一种家族显性遗传型疾病。以舞蹈样不自主动作、精神障碍和进行性痴呆为特征, 病理基础是编码亨廷顿蛋白的常染色体基因突变。亨廷顿蛋白在脑内逐渐积聚成大的分子团, 导致神经元丢失, 引起神经功能失调和退化[22]。研究发现抑制 mTOR 后诱导自噬可降解突变的亨廷顿蛋白, 减少异常亨廷顿蛋白在脑内积聚, 减轻神经退化症状[23]。上调自噬可减轻 Htt 的神经毒性, 降低聚积物水平, 减轻亨廷顿舞蹈症症状[24]。

3.1.4. 自噬与肌萎缩性侧索硬化

肌萎缩性侧索硬化又称渐冻人症, 是累及上运动神经元, 又影响到下运动神经元及其支配的躯干、四肢和头面部肌肉的一种慢性进行性变性疾病。临床表现为四肢肌肉无力, 逐渐进展为肌萎缩或吞咽、言语困难, 直至呼吸肌瘫痪出现呼吸衰竭, 严重导致死亡。有研究表明自噬异常可能参与了肌萎缩性侧索硬化的发病机制。周风华[25]等人分别于肌萎缩性侧索硬化发病早、中、晚期通过 RT-PCR、免疫荧光检测小鼠海马组织中 Atg4B、LC3-II 在 mRNA、蛋白水平的表达及变化, 发现小鼠海马的 Atg4B 表达下调以及 LC3-II 表达上调, 说明自噬相关基因 Atg4B 及 LC3-II 参与了肌萎缩性侧索硬化的发病。刘永新[26]等人也通过研究说明自噬相关基因 ATG5 表达异常与肌萎缩性侧索硬化发生密切相关。

3.2. 自噬与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎是一种以累及周围小关节为主的多系统炎症性的自身免疫性疾病, 主要特征是关节滑膜的慢性炎症。肿瘤坏死因子 $\text{TNF-}\alpha$ 因子在关节损坏中发挥重要作用[27], $\text{TNF-}\alpha$ 因子可以通过增加 beclin-1 表达来促进自噬, 从而延长关节滑膜成纤维细胞的生存时间[28], 这表明自噬在 $\text{TNF-}\alpha$ 因子引起的关节疾病中有重要作用。Zhu L 等人通过研究表明自噬水平的滑膜活检可能是诊断 RA 的有效方法, 减少自噬相关基因的表达水平可能成为治疗类风湿性关节炎的新型手段[29]。

3.3. 自噬与肿瘤

自噬在肿瘤的发生发展中起到了促进与抑制的双重作用[30]。自噬可以通过多个方面促进肿瘤发展[31]: 1) 自噬维持肿瘤细胞增长的营养需求 2) 自噬激活促进肿瘤转移 3) 自噬激活促进肿瘤细胞对化疗、放疗产生抵抗。Mani [32]等利用棉籽酚在膀胱癌细胞系中诱导自噬水平的提高, 导致肿瘤化疗耐药的形成, 而通过使用自噬抑制剂 3-MA、巴佛洛霉素 A1 及 RNAi 技术降低 Atg5 基因表达而抑制自噬后, 细胞毒性和总体的死亡率均有所增加, 说明自噬可以促进肿瘤发生发展。自噬抑制肿瘤的发生, 可能由于以下原因[33]: 1) 自噬降解、清除受损的细胞器, 稳定基因组 2) 自噬通过抑制坏死以及促炎免疫细胞浸润来抑制肿瘤转移 3) 细胞自噬有加强细胞检验点的检查作用, 从而减少了细胞的癌变。Wu MY [34]等

研究发现在 MCF-7 乳腺癌细胞中, 通过敲迁移抑制因子表达基因, 诱导细胞自噬的形成, 则能够提高阿霉素和依托泊苷的细胞毒性, 表明自噬可以抑制肿瘤的形成。所以深入研究自噬调节肿瘤的机制, 将自噬途径作为抗肿瘤药物的研究靶点, 为肿瘤治疗提供理论支撑, 将有着广阔的前景。

4. 总结与展望

自噬普遍存在于真核细胞中, 作用于正常及病理过程中的细胞。临床研究表明自噬是治疗神经退行性疾病、类风湿性关节炎、肿瘤的可行手段, 但其在神经退行性疾病、类风湿性关节炎及肿瘤中的作用和意义还没有完全明确。通过调节自噬活性来影响疾病进程还需进一步研究, 自噬的调控机制及相关通路的深入研究也会为人类开发药物、治疗相关疾病提供指导。

参考文献 (References)

- [1] 钱帅伟, 罗艳蕊, 漆正堂, 等. 细胞自噬的分子学机制及运动训练的调控作用[J]. 体育科学, 2012, 32(1): 64-70.
- [2] 韦勇, 杨四军. 细胞自噬的调控与自噬程序性死亡的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(5): 493-497.
- [3] Alavian, S.M., Ande, S.R., Coombs, K.M., *et al.* (2011) Virus Triggered Autophagy in Viral Hepatitis-Possible Novel Strategies for Drug Development. *Journal of Viral Hepatitis*, **18**, 821-830.
- [4] 董会月, 路君, 林灵婧, 谭建明. ULK1 复合物在细胞自噬中的作用[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2016(4): 240-242.
- [5] Li, X., He, L., Che, K.H., *et al.* (2012) Imperfect Interface of Beclin-1 Coiled-Coil Domain Regulates Homodimer and Heterodimer Formation with At 914I. and UVRAG. *Nature Communications*, **3**, 662.
- [6] Cao, Y. and Klionsky, D.J. (2007) Physiological Functions Of Atg6/Beclin1: A Unique Autophagy-Related Protein. *Cell Research*, **17**, 839-849.
- [7] Wang, C., Zhang, X., Teng, Z.P., *et al.* (2014) Downregulation of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Curcumin-Induced Autophagy in APP/PS1 Double Transgenic Mice. *European Journal of Pharmacology*, **740**, 312-320.
- [8] Rui, Y.N. and Le, W.D. (2015) Selective Role of Autophagy in Neuronal Function and Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience Bulletin*, **31**, 379-381.
- [9] Takahashi, Y., Coppola, D., Matsushita, N., *et al.* (2007) Bif-1 Interacts with Beclin 1 through UVRAG and Regulates Autophagy and Tumorigenesis. *Nature Cell Biology*, **9**, 1142-1151.
- [10] 魏星, 李文星. 自噬的相关研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(13): 2564-2568.
- [11] 安吉洋, 周丽丽, 庞宏刚, 等. AMPK 信号通路在蛛网膜下腔出血后自噬激活中的作用及机制[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(11): 1095-1099.
- [12] 邹书仙, 宋伦. p53 在细胞自噬发生中的双重调节作用[J]. 军事医学, 2016, 40(6): 535-536.
- [13] 赵金香, 张强, 李耀华. 肿瘤抑制基因 p53 与自噬[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(9): 1896-1899.
- [14] Nixon, R.A. (2013) The Role of Autophagy in Neurodegenerative Disease. *Nature Medicine*, **19**, 983-997.
- [15] Salminen, A., Kaarniranta, K., *et al.* (2013) Impaired Autophagy and APP Processing in Alzheimer's Disease: The Potential Role of Beclin1 Interactome. *Progress in Neurobiology*, **107**, 33-54.
- [16] Di Scala, C., Chahinian, H., Yahi, N., *et al.* (2014) Interaction of Alzheimer's β -Amyloid Peptides with Cholesterol: Mechanistic Insights into Amyloid Pore Formation. *Biochemistry*, **53**, 4489-4502.
- [17] Kitazawa, M., Cheng, D., Tsukamoto, M.R., *et al.* (2011) Blocking IL1 Signaling Rescues Cognition, Attenuates Tau Pathology, and Restores Neuronal β -Catenin Pathway Function in an Alzheimer's Disease Model. *The Journal of Immunology*, **187**, 6539-6549.
- [18] Medina, M. and Avila, J. (2014) New Perspectives on the Role of Tau in Alzheimer's Disease. Implications for Therapy. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 540-547.
- [19] 翁任楠, 马晋平. 帕金森病[J]. 世界科学, 2017(2): 16.
- [20] 黄阳, 陈洪菊, 朱将虎, 赵凤艳, 屈艺, 母得志. PINK1 基因对缺氧缺血性脑损伤新生小鼠细胞凋亡及自噬的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2016(3): 263-269.
- [21] Meka, D.P., Muller-Rischart, A.K., Nidadavolu, P., *et al.* (2015) Parkin Cooperates with GDNF/RET Signaling to Prevent Dopaminergic Neuron Degeneration. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 1873-1885.

- [22] Jean-Marc, B. (2015) 亨廷顿舞蹈病: 教学性综述[J]. 中国神经精神疾病杂志, 41(10): 577-591.
- [23] Pignataro, G., Capone, D., Polichetti, G., *et al.* (2011) Neuroprotective, Immunosuppressant and Antineoplastic Properties of mTOR Inhibitors: Current and Emerging Therapeutic Options. *Current Opinion in Pharmacology*, **11**, 378-394.
- [24] 孙鑫, 王进, 秦正红, 等. 自噬及其在亨廷顿舞蹈病发病机制中的作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(1): 54-57.
- [25] 周风华, 刘焕彩, 陈燕春, 鞠杰, 蒲雷东, 王巧真, 接琳琳, 丁昊宇. 自噬相关基因 Atg4B 及 LC3-II 在肌萎缩侧索硬化症转基因鼠海马中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2015(12): 3216-3218.
- [26] 刘永新, 管英俊, 陈燕春, 王巧真, 接琳琳, 周风华, 张皓云, 卢强. 肌萎缩侧索硬化症转基因小鼠脊髓中自噬相关基因 ATG5 表达降低[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016(2): 107-111.
- [27] Darrieutort-Laffite, C., Boutet, M.A., Chatelais, M., *et al.* (2014) IL- β and TNF- α Promote Monocyte Viability through the Induction of GM-CSF Expression by Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 241840.
- [28] 王丹, 韩晓蕾, 郝晟瑜, 李秋婷, 邱春红. 细胞自噬在自身免疫性疾病中的调控作用研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015(10): 1429-1432.
- [29] Zhu, L., Wang, H., Wu, Y., He, Z., Qin, Y. and Shen, Q. (2017) The Autophagy Level Is Increased in the Synovial Tissues of Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Is Correlated with Disease Severity. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 7623145. <https://doi.org/10.1155/2017/7623145>
- [30] 徐俊杰, 王志莲, 郝敏. 细胞自噬与肿瘤的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(5): 701-706.
- [31] 唐珍, 王含彦, 易芳, 郭冬梅, 罗蓉. 自噬对衰老的调节及其在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2015(4): 877-880.
- [32] Mani, J., Vallo, S., Rakel, S., *et al.* (2015) Chemoresistance Is Associated with Increased Cytoprotective Autophagy and Diminished Apoptosis in Bladder Cancer Cells Treated with the BH3 Mimetic-Gossypol(AT-101). *BMC Cancer*, **15**, 224.
- [33] 魏艳杰, 田炜. 自噬及其在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. 中国医学创新, 2016, 13(23): 137-140.
- [34] Wu, M.Y., Fu, J., Xu, J., O'Malley, B.W. and Wu, R.C. (2012) Steroid Receptor Cactivator 3 Regulates Autophagy in Breast Cancer Cells through Macrophage Migration Inhibitory Factor. *Cell Research*, **22**, 1003-1021.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjbm@hanspub.org