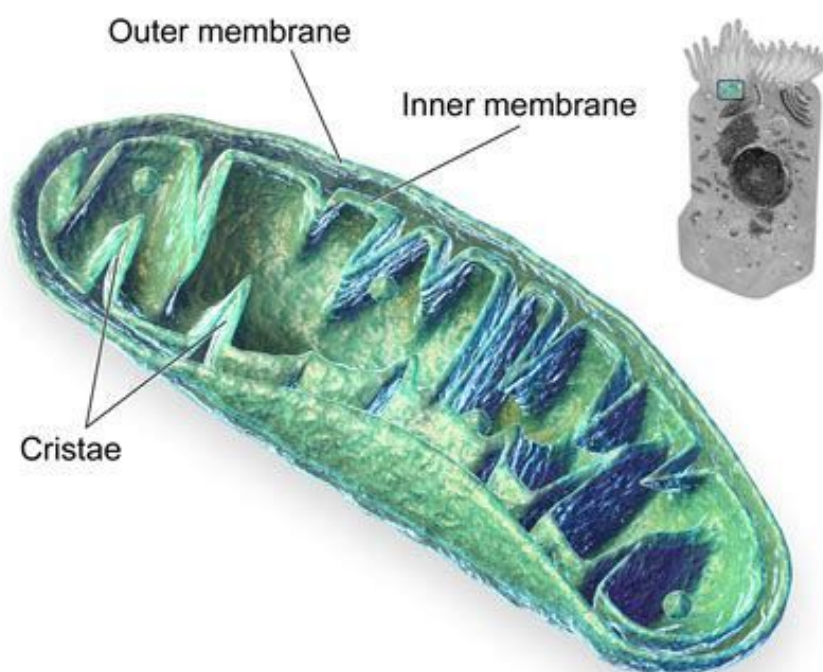

近期细胞自噬领域重要研究进展一览

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/703.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年5月29日讯，近期细胞自噬领域的重要研究成果，分享给大家！



Mitochondria

【1】Nat Commun：自噬或是休眠乳腺癌细胞复发的罪魁祸首之一

doi：10.1038/s41467-018-04070-6

肿瘤在初次诊断和治疗后复发是导致乳腺癌病人死亡的主要原因，因为休眠的肿瘤细胞会转移性爆发。肿瘤微环境的改变可以促使激活休眠细胞的信号通路从而导致它们增殖。但是研究人员并不知道涉及转移的休眠乳腺癌细胞短期及长期存活的过程。

近日，来自美国国立卫生院和德克萨斯大学MD安德森癌症中心的科学家在癌症研究所癌症生物学和遗传学部Kent W. Hunter和Jeffrey E. Green教授的带领下发现自噬是转移性休眠乳腺癌细胞生

存的一种关键机制。使用药物或者遗传学手段抑制休眠乳腺癌细胞的自噬可以显著抑制小鼠以及人类乳腺癌临床前休眠3D模型中癌细胞的存活时间以及转移灶的形成。

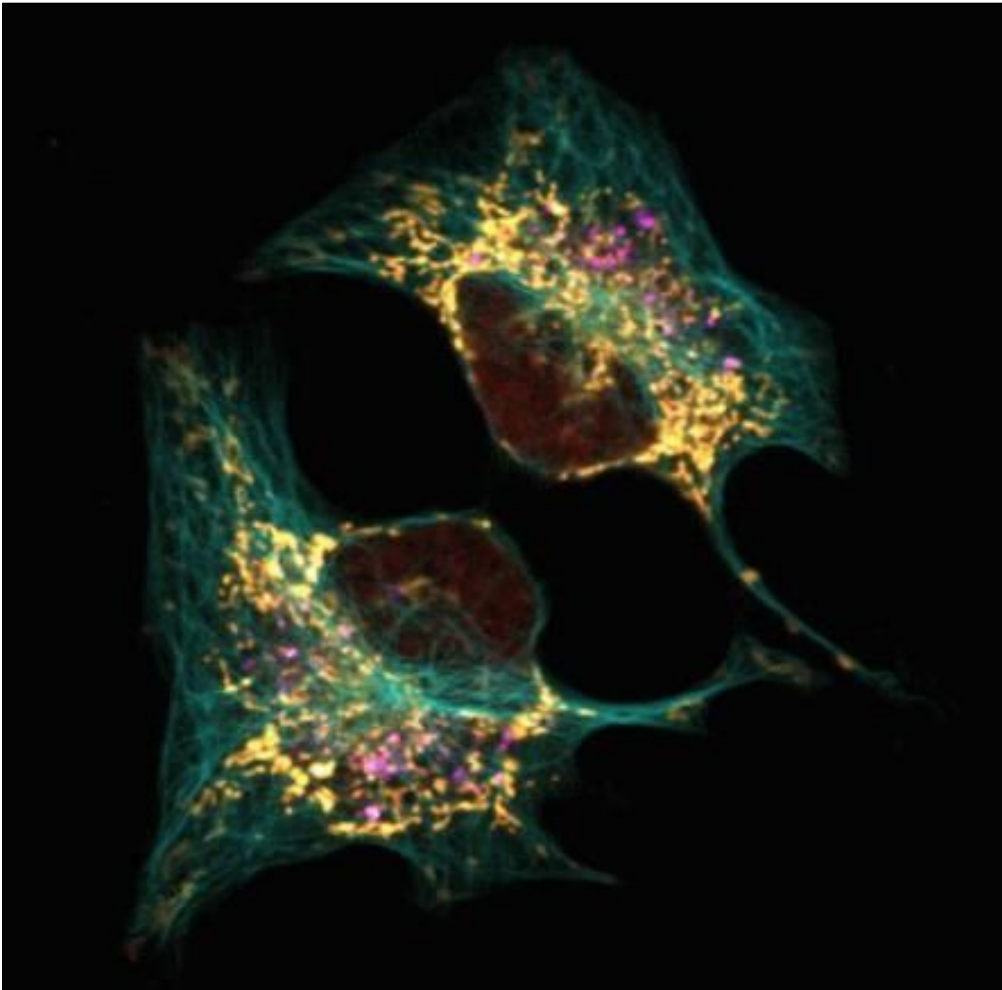
通过体内实验，研究人员发现自噬基因自噬相关基因7(ATG7)是涉及自噬激活的关键基因。从机制上讲，抑制休眠乳腺癌细胞中的自噬通路导致损伤线粒体及活性氧的富集，从而导致了癌细胞凋亡。

【2】 Diabetes：IL-6可通过自噬和抗氧化应答保护β细胞

doi：10.2337/db17-1280

众所周知，细胞在耗氧代谢过程中会产生一系列活性氧簇(ROS)，而ROS能够通过细胞的氧化应激反应诱导细胞凋亡甚至导致细胞坏死。之前研究表明活性氧簇(ROS)的产生也是糖尿病中导致β细胞功能失调的关键因素。细胞因子IL-6曾被发现与β细胞自噬存在关联，但是在β细胞抗氧化应答情况下的作用还没有得到研究。最近来自印第安纳大学医学院的研究人员发现IL-6能够将细胞自噬和抗氧化应答联系在一起影响β细胞存活。相关研究结果发表在国际学术期刊Diabetes上。

在这项研究中，研究人员通过动物模型和培养的人胰岛以及小鼠β细胞来研究IL-6如何影响抗氧化应答。他们发现IL-6能够将自噬和抗氧化应答联系在一起降低β细胞和人胰岛细胞的ROS水平。在β细胞中特异性敲除IL-6会导致敲除小鼠更容易受到β细胞特异性毒性物质链脲霉素和四氧嘧啶造成的氧化损伤和细胞死亡。



【3】 Devel Cell：关闭细胞自噬作用或能帮助化疗等疗法有效杀灭癌细胞

doi：10.1016/j.devcel.2018.02.014

一种名为细胞自噬(autophagy)的过程能够帮助细胞在压力下存活，其能够扮演细胞中的再循环系统来帮助降解并再利用细胞中的废物，从而促进细胞健康存活;但不幸的是，癌细胞通常会拦截细胞自噬来躲避抗癌药物对癌细胞的杀灭作用，这就使得细胞自噬成为了科学家们开发新型抗癌疗法的潜在靶点，阻断自噬就能够使得癌细胞无法克服疗法造成的压力，从而诱发癌细胞死亡;实际上，目前很多临床试验都正在检测自噬抑制剂联合化疗药物、放疗或靶向性疗法是否能够有效促进癌细胞进入到细胞凋亡阶段。

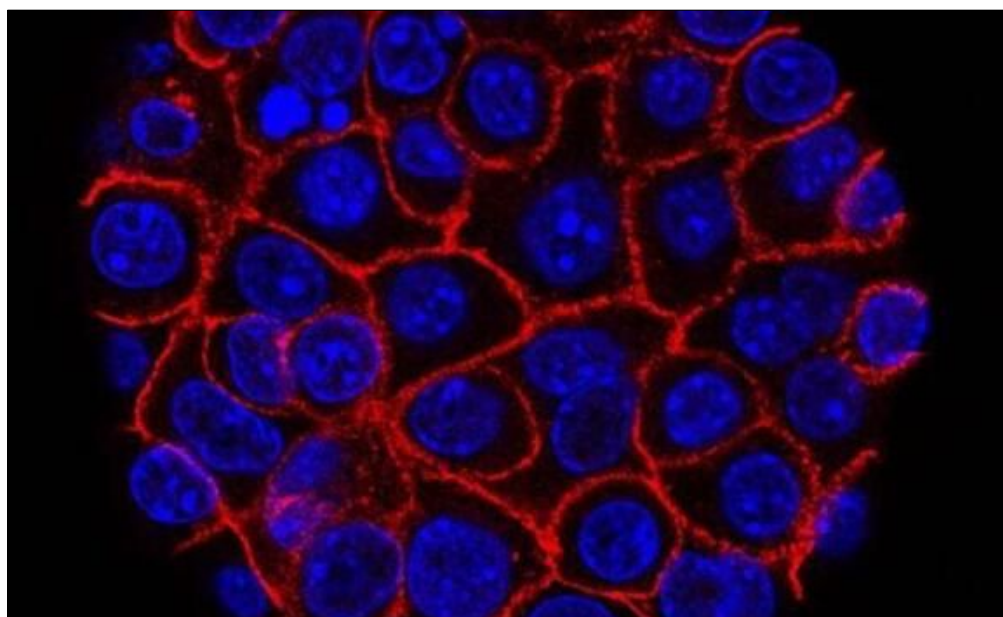
目前研究人员已经清楚细胞自噬和细胞凋亡之间的关联，但他们并不清楚到底是谁缔造了这种关联;换句话说，研究者知道，关闭细胞自噬能够帮助药物促进癌细胞发生凋亡/死亡，但他们并不知道该过程发生的具体分子机制。近日，一项刊登在国际杂志Developmental Cell上的研究报告中，来自科罗拉多大学癌症研究中心的研究人员通过研究发现了一种名为FOXO3a的转录因子，其能将细胞自噬与细胞凋亡联系起来。

【4】 Hepatology：中国台湾学者发现增强自噬可有效抑制肝癌

doi：10.1002/hep.29781

细胞内分子降解机制的紊乱会引起癌症，其中包括肝细胞癌(HCC)。之前研究曾报道细胞周期调控蛋白Cyclin D1在肝细胞癌中存在过表达;细胞自噬可以招募和降解具有癌基因作用的miR-224来防止HCC的发生，但在HCC发生过程中Cyclin D1是否也能够被自噬选择性降解还不清楚。

在最近发表在国际学术期刊Hepatology上的一项研究中，来自中国台湾的学者们在147名HCC病人和3个小鼠模型的肿瘤中发现自噬的低活性和Cyclin D1的高表达存在相关性，这些结果也共同揭示了这两个事件与HCC病人的不良生存率存在关联，表明自噬活性和Cyclin D1的表达在HCC发展过程中可能有重要作用。



【5】Mol Cell：浙大刘伟组揭示调控自噬起始和脂质生成的新通路

乙酰化作为哺乳动物细胞内重要的蛋白翻译后修饰，参与调控众多的生物学过程。组蛋白乙酰转移酶p300通过乙酰化组蛋白和其他蛋白调控细胞的生长和增殖。然而，我们对细胞内p300的活性调控机制却知之甚少。10月12日，Molecular Cell杂志在线发表来自浙江大学医学院刘伟教授课题组题为mTORC1 Phosphorylates Acetyltransferase p300 to Regulate Autophagy and Lipogenesis的研究论文，该研究发现调控细胞生长和代谢的重要蛋白复合物mTORC1通过磷酸化p300，解除p300的分子内抑制作用(Intra-molecular inhibition)，促进p300的激活。

功能研究发现，mTORC1-p300通路在自噬起始和脂质生成的过程中发挥重要调控作用，提示该通路在协调细胞内分解代谢和合成代谢过程中扮演关键角色。蛋白的乙酰化参与调控细胞代谢的众多环节，提示乙酰转移酶/去乙酰化酶在细胞代谢调节中发挥重要作用。作为细胞内重要的乙酰转移酶，p300和其同源蛋白CBP，最早发现在细胞核内通过乙酰化组蛋白和转录因子，充当转录共激活子(coactivator)，调控基因转录。p300也可以通过乙酰化细胞质中的蛋白，参与调控细胞质中的生物学过程。最近的研究发现，p300在细胞内重要的分解代谢过程自噬中发挥调控作用。p300通过乙酰化自噬相关蛋白LC3，Atg5和Atg7抑制自噬的起始。葡萄糖饥饿时，这些蛋白的去乙酰化酶Sirt1被AMPK激活，诱导自噬相关蛋白去乙酰化，促进自噬的发生。

【6】解密自噬，抗癌治病更近一步

日本科学家大隅良典因发现细胞自噬的分子机制获得2016年诺贝尔生理学或医学奖。

统计显示，每天我国都有7000多人死于癌症。但直到现在，癌症的发病机制仍然待解。

自上世纪60年代科学家发现细胞自噬现象以来，人们获知衰老、癌症可能与我们身体的最小组成单位——细胞受损有关，但其详细机制如何，一直未有定论。这一生命之谜陷入长久僵局。

50多年后，日本科学家大隅良典开创性地发现了细胞自噬的分子机制和生理功能，为阐明细胞受损的详细机制铺平了道路。这一突破性研究，不仅让他摘得2016年诺贝尔生理学或医学奖，更为

人类防治癌症、帕金森、心血管病等疾病，甚至延缓衰老打开了一扇新的大门。



【7】Nat Commun：揭示自噬功能障碍导致炎症和肠道疾病机制

doi：10.1038/s41467-017-01287-9

自噬是一种常见的至关重要的细胞过程。细胞通过自噬在其内部降解和循环利用有害的或受损的组分，从而让我们的身体保持健康。

在一项新的研究中，英国华威大学生命科学学院的Ioannis Nezis博士和同事们揭示出炎症与自噬存在新的关联。他们证实自噬存在功能故障会导致组织炎症，从而让人更容易患上有害的疾病，特别是肠道疾病。这一发现可能更好地治疗，甚至预防结肠癌、克罗恩病和其他的肠道疾病。相关研究结果于2017年11月2日在线发表在Nature Communications期刊上，论文标题为Kenny mediates selective autophagic degradation of the IKK complex to control innate immune responses。

理解这种关联可能导致人们开发出更加有效的方法来治疗肠道疾病，如结肠癌、肠易激综合征、克罗恩病和溃疡性结肠炎，从而让医疗专业人员能够通过调节和控制自噬来靶向这些疾病的根源。

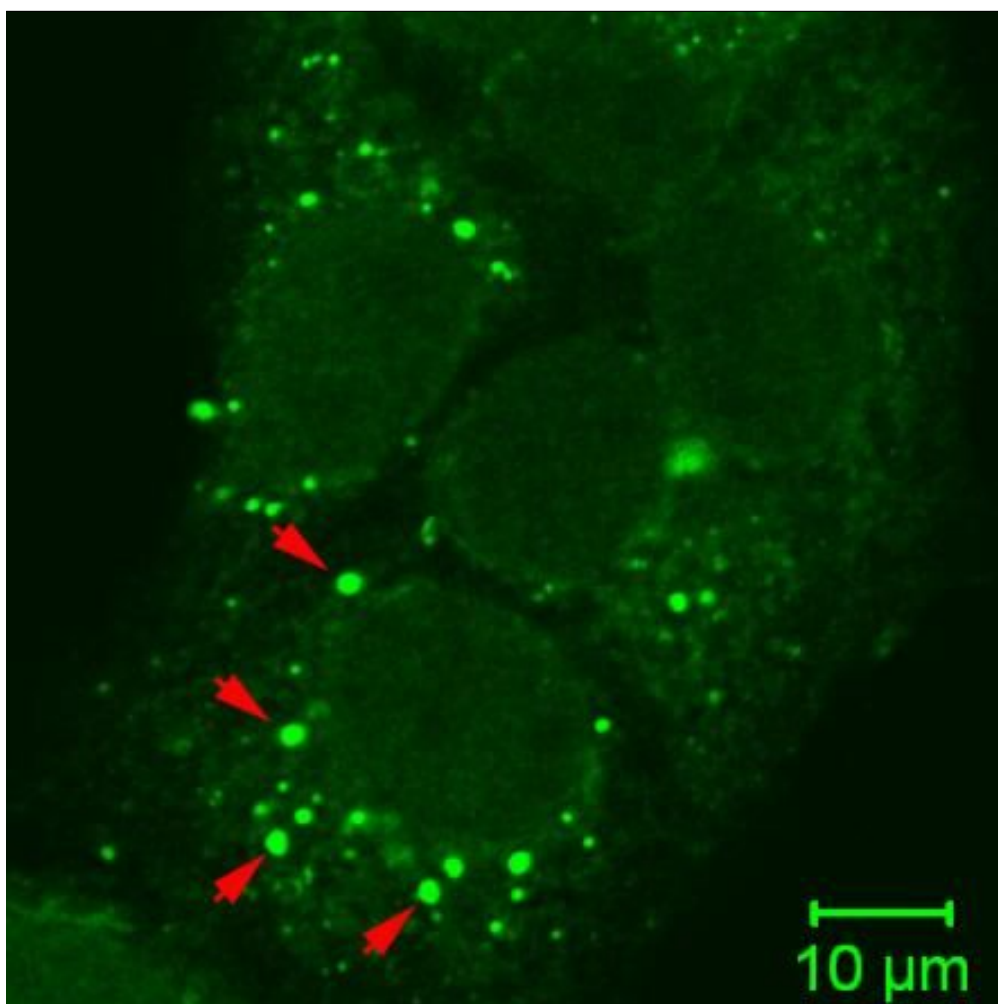
【8】Nature子刊揭示：自噬紊乱易引发肠道疾病

发表在Nature Communications上的一篇研究报告中，研究人员通过研究将炎症与一种基本的生物学过程—自噬关联了起来，并构建了一种新关系，用于防治包括结肠癌、克罗恩病、溃疡性结肠炎在内的肠道疾病。

自噬，是一种自己吃自己过程，是细胞维持物质周转的重要机制。当细胞内出现衰老的蛋白质、损坏的细胞器等废弃物时，自噬囊泡会将它们包裹并送至溶酶体中进行降解并得以循环利用，从

而确保细胞自身本身的代谢需要和某些细胞器的更新。

近期，来自于华威大学生命科学学院的Ioannis P. Nezis教授带领团队发现：当自噬功能紊乱时，会引发炎症，从而增加肠道疾病的发生风险。他们以果蝇为模型，发现了一个调控自噬的关键蛋白——Kenny。这一蛋白质含有一个motif，是启动蛋白自噬分解的关键元件。当自噬功能失调时，Kenny会聚集并引发炎症。



【9】Immunity：自噬如何影响免疫又添新证据

doi：10.1016/j.immuni.2017.08.005

嗜中性粒细胞是非常重要但寿命短暂的一类免疫细胞，而作为固有免疫的介导者需要不断补充这类细胞。嗜中性粒细胞在骨髓中的分化需要各种细胞质和细胞核内的重塑过程，这些变化的发生需要细胞提供大量能量，但是其中的能量调解过程仍然不为人知。虽然之前有研究表明自噬对于其它血细胞谱系的分化有重要作用，但是在粒细胞生成过程中的作用也仍然不清楚。

在这项发表在国际学术期刊Immunity上的最新研究中，来自牛津大学的科学家们发现代谢和自噬会随发育过程进行运行并且对体内嗜中性粒细胞的分化非常重要。缺失了Atg7的嗜中性粒细胞前体细胞有更强的糖酵解活性但是线粒体呼吸受到损伤，ATP合成下降同时会积累脂滴。

【10】Cancer Res：自噬抑制剂对治疗黑色素瘤是否有效还需关注另一因素

doi：10.1158/0008-5472.CAN-17-0907

细胞自噬是参与维持细胞内稳态的一个分解代谢过程，能够降解一些细胞成分为新分子的合成提供基本的原料。许多研究发现自噬是与癌细胞存活有关的一个关键特征，因此通过改变自噬过程促进细胞死亡获得了许多科学家的关注。

自噬介导了癌细胞对多种抗癌药物的抵抗，而对于黑色素瘤来说，癌细胞对靶向治疗的抵抗还与Wnt5A的表达有关，Wnt5A是抑制经典Wnt信号通路关键分子 β -catenin表达的一个内在因子，也能够促进肿瘤的侵袭。鉴于这两个因素都能够引起癌细胞对抗癌药物的抵抗，深入了解两者之间的内在关系对于黑色素瘤治疗和解决耐药性问题都有比较重要的意义。

最近来自美国费城Wistar研究所的Ashani T. Weeraratna教授带领研究人员对黑色素瘤中Wnt5A和细胞自噬的内在关系进行了深入分析，并将相关研究结果在线发表在国际学术期刊Cancer Research上。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发