

文章编号 :1004-0374(2011)01-0019-07

自噬的调控通路和肿瘤

张秀春¹, 李丹妮¹, 李丰^{2*}

(1 中国医科大学临床医药学院, 沈阳 110001; 2 中国医科大学基础医学院, 细胞生物学教研室, 卫生部细胞生物学重点实验室暨教育部医学细胞生物学重点实验室, 沈阳 110001)

摘要: 自噬是指胞浆内大分子物质和细胞器在膜包裹泡中大量降解的生物学过程, 其具有独特的分子机制、形态改变和特有的调控通路, 作为各种调控通路交汇点——mTOR 复合体和 Beclin1 复合体发挥了至关重要的作用。对于人体而言, 自噬具有维持细胞自我稳态, 促进细胞生存的作用, 然而, 过度自噬则可以引起细胞死亡即“自噬性细胞死亡”。相关研究表明, 自噬的这种特点与肿瘤的发生密切相关。对于肿瘤, 自噬作用好似一把双刃剑, 既促进其发生又抑制其形成。

关键词: 自噬; mTOR; Beclin1; 肿瘤

中图分类号: Q25; R730.239 **文献标识码:** A

A regulatory pathway of autophagy and tumor

ZHANG Xiu-Chun¹, LI Dan-Ni, LI Feng^{2*}

(1 College of Clinical Medicine, China Medical University, Shenyang 110001, China;

2 Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Public Health and Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, Department of Cell Biology, College of Basic Medical Science, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Autophagy is a process of self-degradation of cellular components, in which double-membrane autophagosome sequester organelles or portions of cytosol and fuse with lysosomes for breakdown. It has the unique morphological changes and specific regulatory pathways. As the convergences of various pathways, mTOR complex and Beclin1 complex play a crucial role in the regulation of autophagy. On the one hand, autophagy maintains cell homeostasis by eliminating damaged organelles, as well as removing misfolded or aggregated proteins. On the other hand, it also can result in cell death. A growing body of evidence indicates that autophagy is associated with a number of diseases, especially the cancer, and is the double-edged sword in the modulation of cancer.

Key words: autophagy; mTOR; Beclin1; tumor

1 自噬及其分子机制

1.1 自噬作用(autophagy)

自噬源于古代希腊语, 是“auto”(自我)与“phagy”(吞噬)的结合, 顾名思义就是细胞的自我消化^[1]。自噬具体是指胞浆内大分子物质和细胞器在膜包裹泡中大量降解的生物学过程。在一些生理和病理因素(如饥饿、激素、药物等)的诱导作用下, 首先是由一种目前来源还不清楚的前自噬结构PAS(pre-autophagosomal structure)形成具有双层膜结

构的自噬泡, 现在认为该结构可能来自内质网^[2]和高尔基体^[3], 该膜逐渐延长, 并包裹一部分胞质和一部分待降解的蛋白质、细胞器, 形成自噬体。随

收稿日期: 2010-06-12; 修回日期: 2010-06-29
基金项目: 国家自然科学基金项目(30771128, 90813038); 国家高技术发展计划(“863”计划)(2007AA02Z305); 辽宁省教育厅创新团队项目(20087195)

* 通讯作者: E-mail: fil@mail.cmu.edu.cn

着自噬泡的外膜与溶酶体膜融合，内膜及其包裹的物质进入溶酶体腔，被溶酶体中的酶降解。此过程保证进入溶酶体中的物质分解为其组成成分(如蛋白质降解为氨基酸，核酸降解为核苷酸)，并被细胞再利用，从而维持细胞自我稳态^[4]，这种吞噬了细胞内成分的溶酶体被称为自噬溶酶体。尽管在进化过程中，底物运送到溶酶体的机制发生了变化，但自噬本身是一个进化保守的过程。

如上所述，自噬具有维持细胞自我稳态，促进细胞生存的作用，然而过度自噬则可引起细胞死亡，即“自噬性细胞死亡”，也称为 II 型程序化细胞死亡。自噬通过什么机制在“促进生存”和“诱导死亡”间切换，目前尚不完全明了，但可能与细胞代谢失衡、消耗过度有关^[5]。哺乳动物细胞自噬主要分为两种形式：大自噬和小自噬。两者的区别主要在于大自噬先形成具有双层膜结构的自噬体再与溶酶体融合，而小自噬是待降解的物质直接与溶酶体融合^[6]。下面主要讨论大自噬，以下简称自噬。

1.2 自噬形成的分子机制

自从20世纪50年代自噬的形态在哺乳动物首次发现后，人们对自噬形成的分子机制进行了更广泛深入的研究。迄今为止，31种自噬相关蛋白 Atg (autophagy related gene) 已相继被发现^[7]。自噬形成的过程可分为诱导阶段、起始阶段、延长阶段和成熟降解阶段，因此，可根据 Atg 在自噬不同阶段发挥作用的不同分为以下三大类：

(1) Atg1-Atg11-Atg17-Atg20-Atg24-Atg29-Atg31 和 Atg13-Atg8 复合体。该复合体主要参与自噬的诱导阶段，受 mTOR 的调控。mTOR 作为能量和营养状态的感受器，在营养丰富的条件下，mTOR 可磷酸化 Atg13，高磷酸化的 Atg13 与 Atg1 结合减弱，使 Atg1 激酶活性下降，抑制自噬的下游信号；相反，在饥饿的条件下，mTOR 的活性被抑制，Atg13 去磷酸化，从而与 Atg1 激酶紧密结合，使 Atg1 激酶活性增强，诱导自噬的下游信号^[8,9] (图 1)。

(2) Atg6-Atg14-Vps34-Vps15 复合体。该复合体

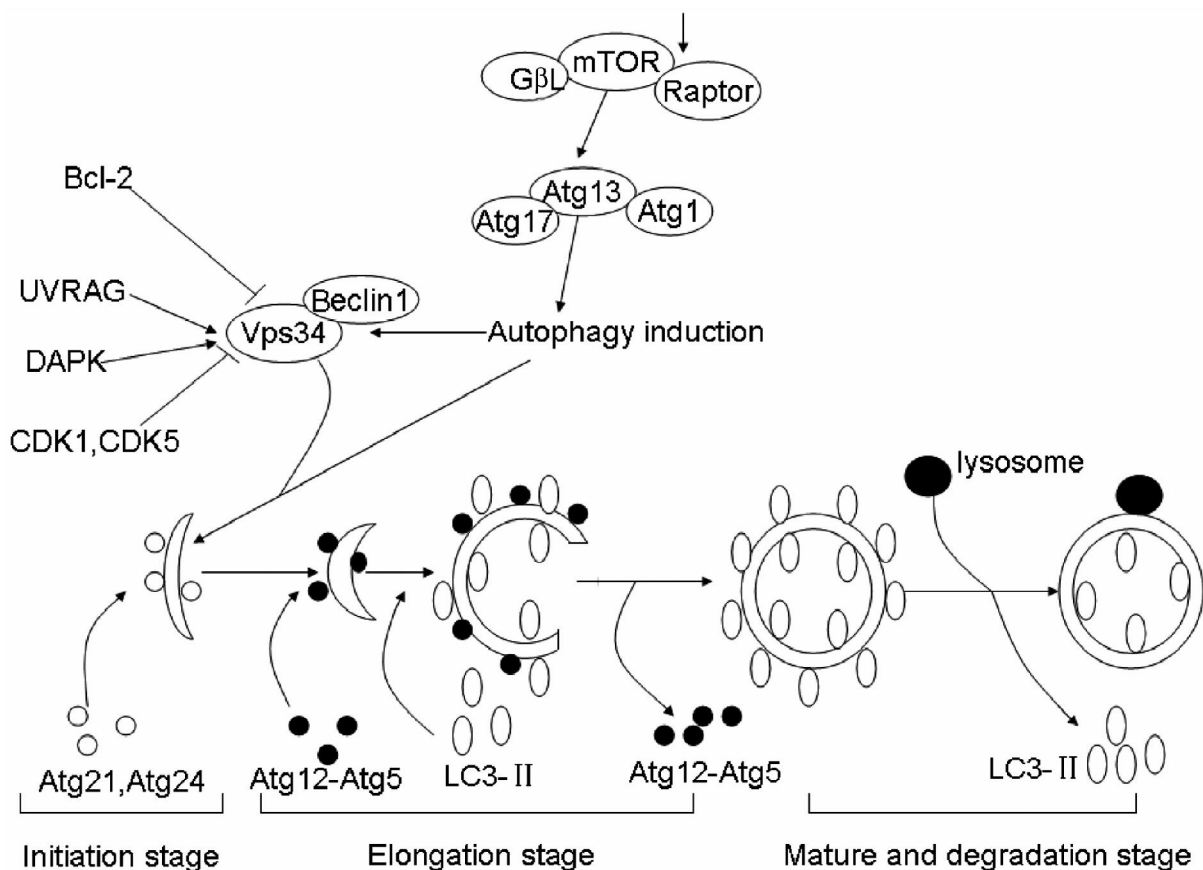


图1 mTOR和Vps34对自噬相关蛋白Atg12-Atg5和LC3- II的调节

主要参与自噬的起始阶段, Vps34作为Class PI3K的催化亚基, 可催化质膜的磷脂酰肌醇PI生成磷脂酰肌醇三磷酸PI3P, 其可募集含有PI3P结合域分子结合到细胞内膜, 并促进自噬相关蛋白Atg21、Atg24等结合到膜上, 形成前自噬结构^[10,11](图1)。

(3) Atg12-Atg5-Atg16和LC3-II-PE泛素样蛋白系统^[12]。该复合体主要参与了自噬膜的延长阶段, Atg12的甘氨酸与Atg5的赖氨酸在Atg7、Atg10的催化下通过异肽键紧密结合。首先, Atg7水解ATP后通过高能硫酯键与Atg12结合并使其活化, 活化的Atg12在Atg10的催化下形成Atg12-Atg10复合体; 其次, Atg12被转运给目标蛋白Atg5形成Atg12-Atg5复合体, Atg5进一步与Atg16的螺旋-螺旋区非共价结合形成Atg12-Atg5-Atg16复合体, 而Atg16依靠自身的卷曲螺旋结构发生同源寡聚作用形成更大的复合物, 这一复合物结合到PAS上并参与延伸阶段。由于无特异性的酶水解Atg12-Atg5间的异肽键。因此, 两者的结合不可逆^[12]: 首先, LC(Atg8的同源物)被Atg4切割, 暴露出甘氨酸残基

后与Atg7共价结合, 之后被转运给Atg3形成LC3-I-Atg3复合体; 然后, LC3-I通过C端的甘氨酸与PE的氨基形成酰胺键而紧密结合; 最后, LC3-II-PE结合到膜上参与PAS的延伸^[10]。LC3-II的酯化是可逆的, 可通过Atg4水解而解离^[12], 而Atg12-Atg5的结合则不可逆(图2)。

对这两种泛素样系统之间交流的研究刚刚起步, Atg10过表达可使LC3-I更加容易地转变为LC3-II; 且Atg3过表达可使Atg12与Atg5的结合更容易^[13]。

电镜观察结果表明: 首先, Atg12-Atg5复合体形成后就定位于半月形的自噬前体膜上, 随着自噬体膜的延长, LC3-II-PE被募集到膜上, 此时Atg12-Atg5改变定位点, 由质膜内向质膜外迁移, 而且在自噬体完全形成时, Atg12-Atg5就从质膜上脱落下来^[14]; 而LC3-II-PE则对称分布于自噬泡的内外膜上, 在自噬泡与溶酶体融合之前, 位于外膜的LC3-II-PE在Atg4的催化下脱落入胞浆循环使用, 而位于内膜的LC3-II-PE被溶酶体中的酶降解^[10](图1)。

(4)成熟降解阶段。成熟阶段是指自噬体与溶

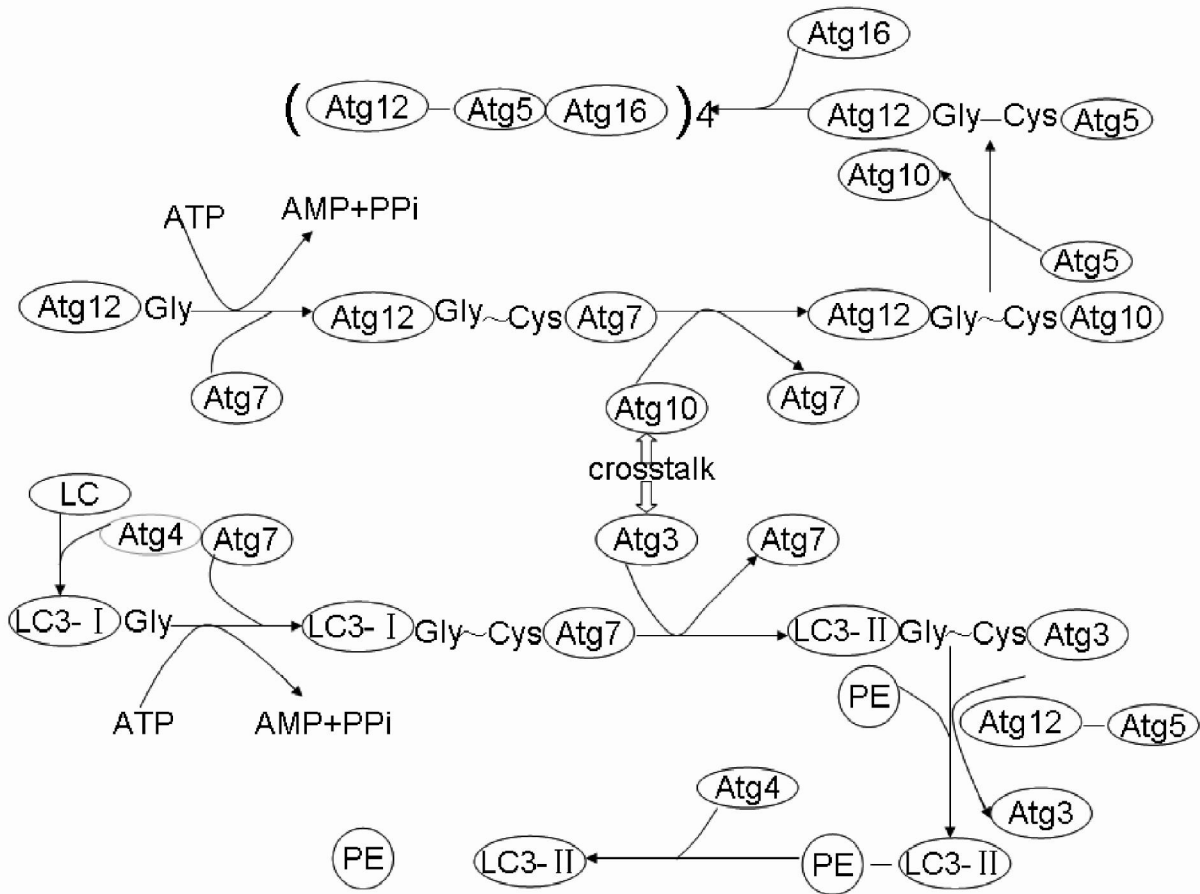


图2 Atg12-Atg5-Atg16和LC3-II-PE泛素样蛋白系统

酶体融合形成自噬溶酶体的过程,其分子机制研究刚刚开始,主要涉及溶酶体蛋白LAMP1和LAMP2、小GTP酶Rab7、UVRAG(the protein product of the ultraviolet-radiation-resistance-associated gene)等。肿瘤抑制基因UVRAG不仅参与调节Beclin1与Vps34复合体的形成,而且在成熟阶段也发挥重要作用,其介导所谓的系链蛋白(tethering protein,自噬泡与溶酶体的连接蛋白)运送到自噬泡膜上,激活Rab7使其易于与溶酶体融合^[15]。

2 自噬的调节及信号传导

目前调节自噬的分子中起关键作用的是mTOR复合体和Beclin1复合体(图2)。

2.1 mTOR复合体

自噬是一个动态过程,包括一系列的步骤,这都是由Atg蛋白控制的。迄今为止,在酵母中已发现30多种Atg,而且很多都与哺乳动物同源^[16]。mTOR作为Atg蛋白上游调节分子被广泛研究。

早期研究发现mTOR激酶抑制剂——雷帕霉素可以诱导自噬的发生,提示mTOR在自噬调控中发挥重要作用。目前mTOR激酶复合体可根据对雷帕霉素的敏感性分为:对雷帕霉素敏感的mTORC1(mTOR、GβL和raptor)和不敏感的mTORC2(mTOR、mLST8、rictor、SIN1和protor)。mTORC1主要调节细胞生长、能量代谢和自噬,而mTORC2则主要参与细胞骨架的重组和细胞存活。

mTOR激酶作为一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是调节细胞生长、增殖、运动、存活和自噬等上游通路的汇合点^[17]。目前普遍认为mTOR通过两种机制发挥对自噬的调节作用:(1)mTOR介导的信号转导作用于下游效应物,如4E-BP1(转录起始因子4E结合蛋白1)、S6K1激酶(核糖体蛋白S6激酶)^[15,18],启动相关基因转录和翻译,从而控制自噬;(2)如上所述,mTOR激酶直接作用于Atg蛋白来调节自噬体的形成。

mTOR作为多条信号通路中的中间环节,同时也受上游调节物的调节。目前已明确mTOR作为PI3K-AKT通路的下游分子,可以整合生长因子、激素的信号传导,激活的PI3K-AKT使mTOR活化;能量感受器激酶AMPK在胞内AMP/ATP比值增高时活化使mTOR失活等。其中最重要的是PI3K-AKT介导的信号转导通路。PI3K目前被分为三类——class ~ PI3K,这三类PI3K均参与自噬的调节。class PI3K产生的PIP2、PIP3可与

Akt相互作用,Akt通路的激活可间接活化mTOR,从而抑制自噬;抑癌基因PTEN可抑制class PI3K介导的自噬,PTEN突变导致Akt通路过度激活和自噬抑制^[19]。这表明class PI3K/AKT通路对自噬的调节起重要作用。class PI3K(Vps34)及其产物磷脂酰肌醇也与自噬信号通路有关,主要通过形成Beclin1复合体而发挥作用。

2.2 Beclin1复合体

Beclin1复合体是由Bcl-2、Beclin1、UVRAG和Vps34组成。Beclin1/Vps34复合体是如何来调控自噬的呢?在研究酵母时发现:Beclin1复合体在自噬形成的早期阶段发挥重要作用,其主要通过两种方式对自噬进行调控:(1)Bcl-2、UVRAG、死亡相关蛋白激酶DAPK(death-associated protein kinase, DAPK)和CDK分别发挥对该复合体的抑制与活化作用,从而达到对自噬的调节;(2)Vps34产生的PI3P可促进自噬相关蛋白Atg结合到膜上,形成前自噬结构,促进自噬。

Vps34是class PI3K的一种,与class PI3K和class PI3K不同的是,它只能催化磷脂酰肌醇(PI)生成PI3P,而不能生成PI(3,4)P2或PI(3,4,5)P3。Vps34通过与Beclin1的进化保守结构域(ECD)结合而发挥作用,其具有以下功能:(1)可募集含有PI3P结合域的分子结合到细胞内膜,促进自噬相关蛋白结合到膜上,形成前自噬结构^[20];(2)参与其他信号过程,包括哺乳动物感受营养物质和能量缺乏的mTOR信号转导通路^[21]。

Beclin1是第一个被确定的诱导哺乳动物发生自噬的蛋白。它有四个重要的结构域:与Bcl-2结合结构域(BH3)、螺旋—螺旋结构域(CCD)、进化保守结构域(ECD)和核输出结构域。目前认为,Beclin1对自噬的调节并不直接发挥作用,而是为Bcl-2、UVRAG等提供一个“平台”,使其结合到Beclin1上而发挥对自噬的调控作用。

Bcl-2是一种凋亡抑制蛋白,具有抑制自噬的功能^[22],这种抑制自噬的机制被认为是通过其与Beclin1的BH3结构域结合,减弱了Beclin1与Vps34的相互作用,这样就不能促进Atg结合到前自噬结构PAS上,从而抑制自噬的发生。而这种结合也受到信号通路的调节:在饥饿的情况下,激活c-Jun N末端激酶JNK1,磷酸化Bcl-2,导致其与Beclin1结合能力减弱,刺激自噬的发生^[23];而在营养充足的情况下,非磷酸化的Bcl-2与Beclin1结合加强,从而阻断自噬。由此可以看出Beclin1通

过Bcl-2整合了由应激刺激引起的JNK通路传来的信号转导。最近发现的DA PK可与Bcl-2竞争BH3结构域发挥对自噬的促进作用^[24]。

UVRAG作为Beclin1复合体的一部分,一方面它通过直接与Beclin1的CCD结构域结合而促进自噬;另一方面,UVRAG也可增加Beclin1与Vps34的相互作用,从而达到促进自噬的目的^[20]。

最新研究发现Cdk1和Cdk5可使Vps34磷酸化,从而降低其活性,导致PI3P生成受到影响并抑制自噬泡的形成。Cdk1主要在T159处磷酸化Vps34,降低Vps34与Beclin1的结合;而Cdk5可使Vps34在T159和T668处磷酸化,其中在T668处磷酸化可直接抑制Vps34脂酶活性^[25]。

综上所述,自噬主要受两个复合体的调节,即mTOR复合体和Beclin1复合体。mTOR通路的激活抑制自噬的发生,而Beclin1复合体可促进自噬的发生,两个复合体通过Vps34联系起来。然而,最新的研究表明:氨基酸增多可通过Vps34活化mTOR,从而抑制自噬的发生;但Vps34也可活化Beclin1复合体,从而促进自噬的发生,两者是相互矛盾的。因此,Vps34在调节自噬的作用中是复杂且不清晰的,目前,提出的一个假说认为Vps34是在不同的亚细胞区来调节自噬和mTOR活性的^[26,27]。它们及其上游和下游信号通路一起,组成一个复杂的信号调控网络,精确地调节自噬。

3 自噬在肿瘤中起双刃剑作用

3.1 自噬具有促进肿瘤发生的作用

Ahn等^[28]在研究胃癌时发现与自噬相关的蛋白Beclin1表达上调。他们通过免疫组化的方法对103个结直肠癌和60个胃癌患者的组织进行研究,发现95%的结直肠癌和83%的胃癌组织中都可见到Beclin1的表达;而在正常胃黏膜组织和结直肠中没有或很少有Beclin1的表达;Tang等^[29]通过研究由HBV感染导致的肝癌组织,发现Beclin1表达的mRNA和蛋白质水平均上调。这些可以说明Beclin1的过表达对肿瘤的形成起到至关重要的作用,正如前所述,Beclin1具有促进自噬的作用。从这个角度来看,自噬能力的增强可促进肿瘤发生,其机制是怎样的呢?

尽管研究表明,多数肿瘤细胞的自噬活性都降低,但是仍然有一些肿瘤细胞保持了较高的自噬活性,如上面研究的胃癌、结直肠癌、肝癌和乳腺癌^[30]、宫颈癌^[31]等。有实验结果表明,在缺乏血

清或氨基酸的情况下约3h,HeLa细胞的自噬发生率从4%上升到37%^[32]。在某种程度上,自噬可以帮助细胞度过缺血缺氧等应激状况,自噬的活性提高可使肿瘤细胞在恶劣环境中生存。因此,就自噬的生理机能而言,它可能具有促进肿瘤的作用。

自噬通常发生在远离血管的缺血区,在那里肿瘤细胞可通过自噬来存活。正常情况下,当细胞遭受严重的代谢压力时,就会启动凋亡程序杀死肿瘤细胞。而大量研究表明,肿瘤细胞存在凋亡缺陷,主要通过自噬来维持其存活^[33-35]。当肿瘤细胞长期处于应激状态时(如远离血管的缺血区),它就会“吃掉”自己,使其大小缩为原来的1/3,且在该过程中,细胞有丝分裂和运动均停止,进入“休眠期”^[6]。所谓“休眠期”的细胞是指当应激因素除去时,它仍具有恢复其原大小和功能的细胞。这也就是为什么通过放、化疗的手段来治疗肿瘤不理想的其中一个原因——易复发。因此,如何杀死“休眠期”细胞对于肿瘤的治疗至关重要。在肿瘤中央缺血区域,癌细胞处于营养缺乏和低氧的环境,自噬可能成为其选择的存活方式,即通过降解胞内蛋白质及细胞器为肿瘤细胞的生长提供营养和能量,以利于肿瘤细胞在恶劣的环境中生存;另外,自噬还可能通过去除受损的细胞器,保护癌细胞免于抗癌治疗,使细胞逃避凋亡,继续存活^[31]。

3.2 自噬具有抑制肿瘤发生的作用

目前,已有确切证据表明:在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和脑瘤中Beclin1表达水平下降;Qu等^[36]通过基因敲除的方法建立的*beclin1^{-/-}*小鼠模型发现该小鼠虽能存活,但肿瘤的自发率很高;Ding等^[37]在对44名肝细胞性肝癌患者的研究中发现癌组织中Beclin1的表达下调,由此得出自噬可能抑制肿瘤的发生。首先,自噬作为I型程序化细胞死亡,属于细胞死亡的一种类型,当自噬能力降低时,细胞增殖旺盛,进而形成肿瘤;再者,当细胞处于应激状态时,DNA和蛋白质受到损伤,这将依赖自噬将其清除或修复来维持细胞的稳态,若自噬能力降低,DNA受损将造成肿瘤的发生^[1,38]。

4 小结与展望

自噬是一种普遍而又重要的生命现象,广泛参与多种生理和病理过程,特别是与肿瘤发生密切相关。目前,对自噬起重要调控作用的mTOR复合体和Beclin1复合体正被广泛研究,以求从分子水平上对肿瘤进行治疗,从而达到根治的目的。根据现

有的研究结果,自噬与肿瘤可能存在着双重关系。(1)对不同的肿瘤,自噬的作用可能不同。Miracco等^[39]研究发现对于不同种的脑瘤,自噬作用不同。(2)在肿瘤发生发展的不同阶段,自噬的作用可能不同。Toth等^[40]在用致癌物诱导小鼠胰腺癌形成中发现自噬活性在癌前病变阶段异常增高,而在癌变后则显著下降。肿瘤生长的早期阶段自噬增强,是由于此时肿瘤的血管化作用不足,癌细胞的营养供给有限,需要通过自噬为自身提供营养;肿瘤进入发展阶段后基因突变累积,使包括Beclin1在内的众多抑癌基因失活,自噬活性降低。因此,判断出自噬在不同肿瘤以及同一肿瘤的不同阶段所起的作用对于肿瘤的治疗很有意义。

【参 考 文 献】

- [1] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42
- [2] Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, et al. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(12): 1433-7
- [3] Hamasaki M, Yoshimori T. Where do they come from? Insights into autophagosome formation. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1296-301
- [4] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-6
- [5] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 2006, 441(7095): 885-9
- [6] Barth S, Glick D, Macleod KF. Autophagy: assays and artifacts. *J Pathol*, 2010, 221(2): 117-24
- [7] Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2679-88
- [8] Rubinsztein DC. Autophagy: where next. *EMBO Rep*, 2010, 11(1): 3
- [9] Pattingre S, Espert L, Biard-Piechaczyk M, et al. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes. *Biochimie*, 2008, 90(2): 313-23
- [10] Yang Z, Klionsky DJ. An overview of the molecular mechanism of autophagy. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 335: 1-32
- [11] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 67-93
- [12] Geng J, Klionsky DJ. The Atg8 and Atg12 ubiquitin-like conjugation systems in macroautophagy. *EMBO Rep*, 2008, 9(9): 859-64
- [13] Ravikumar B, Futter M, Rubinsztein DC, et al. Mammalian macroautophagy at a glance. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 11): 1707-11
- [14] 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): 657-67
- [15] Rosenfeldt MT, Ryan KM. The role of autophagy in tumour development and cancer therapy. *Exp Rev Mol Med*, 2009, 11: e36
- [16] Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 458-67
- [17] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanism. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12
- [18] Scott RC, Schuldiner O, Neufeld TP. Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body. *Dev Cell*, 2004, 7(2): 167-78
- [19] Arico S, Petiot A, Bauvy C, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35243-6
- [20] Backer J. The regulation and function of Class III PI3Ks: novel roles for Vps34. *Biochem J*, 2008, 410(1): 1-17
- [21] Sun Q, Fan W, Zhong Q. Regulation of Beclin1 in autophagy. *Autophagy*, 2009, 5(5): 713-6
- [22] Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*, 2008, 4(5): 600-6
- [23] Wei Y, Pattingre S, Sinha S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell*, 2008, 30(6): 678-88
- [24] Zalckvar E, Berissi H, Mizrachi L, et al. DAP-kinase-mediated phosphorylation on the BH3 domain of beclin1 promotes dissociation of beclin1 from Bcl-X_L and induction of autophagy. *EMBO Rep*, 2009, 10(3): 285-92
- [25] Rubinsztein DC. Cdk5 regulate autophagy via Vps34. *Mol Cell*, 2010, 38(4): 483-4
- [26] Dann SG, Thomas G. The amino acid sensitive TOR pathway from yeast to mammals. *FEBS Lett*, 2006, 580(12): 2821-9
- [27] Nobukuni T, Kozma SC, Thomas G. hVps34, an ancient player, enters a growing game: mTOR complex1/S6K1 signaling. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 135-41
- [28] Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, et al. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS*, 2007, 115(12): 1344-9
- [29] Tang H, Da L, Mao Y, et al. Hepatitis B virus X protein sensitizes cells to starvation-induced autophagy via up-regulation of Beclin 1 expression. *Hepatology*, 2009, 49(1): 61-71
- [30] Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in breast cancer. *Autophagy*, 2007, 3(6): 610-3
- [31] Sun Y, Liu JH, Jin L, et al. Over-expression of the Beclin1 gene upregulates chemosensitivity to anti-cancer drugs by enhancing therapy-induced apoptosis in cervix squamous carcinoma CaSki cells. *Cancer Lett*, 2010, 294(2): 204-10
- [32] Li GD, Wu DQ, Li BY. Research progresses on the role of cell autophagy in cancer. *Chn J Cancer*, 2009, 28(4): 445-8
- [33] Jin S, Dipaola RS, Mathew R, et al. Metabolic catastrophe as a means to cancer cell death. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt3): 379-83
- [34] Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis,

- inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 51-64
- [35] Lum JJ, Bauer DE, Kong M, et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell*, 2005, 120(2): 237-48
- [36] Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin1 autophagy gene. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1809-20
- [37] Ding ZB, Shi YH, Zhou J, et al. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9167-75
- [38] Jin S, White E. Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress. *Autophagy*, 2007, 3(1): 28-31
- [39] Miracco C, Cosci E, Oliveri G, et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumours. *Int J Oncol*, 2007, 30(2): 429-36
- [40] Toth S, Nagy K, Palfi Z, et al. Cellular autophagic capacity changes during azaserine-induced tumor progression in the rat pancreas. Up-regulation in all premalignant stages and down-regulation with loss of cycloheximide sensitivity of segregation along with malignant transformation. *Cell Tissue Res*, 2002, 309(3): 409-16