

DOI: 10.13376/j.cbls/2017103

文章编号: 1004-0374(2017)08-0763-06

自噬、自噬性细胞死亡与肿瘤的研究进展

伍思霖, 黄玉莹, 丁海林, 顾 晔, 张晓彪*

(复旦大学附属中山医院神经外科, 上海 200032)

摘要: 自噬是绝大部分真核细胞中一种依赖于溶酶体的极度保守的生理过程, 是细胞内物质再循环的有效机制。适度的自噬是细胞抵御不良环境的生存方式, 但当发生过度的自噬时, 将引起细胞的死亡, 这种死亡方式称为自噬性细胞死亡。自噬性细胞死亡不同于凋亡, 表现为细胞中出现大量包裹着细胞质和细胞器的自噬体。越来越多的研究提示, 自噬与自噬性细胞死亡与某些恶性肿瘤的发生、发展关系密切。在各种不利环境下, 自噬可作为一种应急机制维持肿瘤细胞的生存, 而自噬性细胞死亡诱发后又可清除肿瘤细胞。现就自噬与肿瘤的研究进展作一综述。

关键词: 自噬; 自噬性细胞死亡; 肿瘤; Beclin1; p53; PTEN

中图分类号: R730.3; R979.19 **文献标志码:** A

Progress in the study of autophagy, autophagic cell death and tumor

WU Si-Lin, HUANG Yu-Ying, DING Hai-Lin, GU Ye, ZHANG Xiao-Biao*

(Department of Neurosurgery, The Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Autophagy is a highly conserved physiological phenomenon in most of eukaryotic cells and a cellular material recycling mechanism which is dependent on the lysosomes. Moderate autophagy allows cells to withstand the adverse environment, but excessive autophagy leads to cell death called autophagic cell death (ACD). Autophagic cell death is different from apoptosis, with the presence of a large number of autophagosomes wrapping cytoplasm and organelles. An increasing number of studies show that autophagy and autophagic cell death are closely related to the formation and development of some malignant tumors. In a variety of adverse circumstances, autophagy protects survival of tumour cells as an emergency mechanism, while initiation of autophagic cell death clears the tumour cells. In this paper, progress in the study on autophagy and tumor are reviewed.

Key words: autophagy; autophagic cell death(ACD); tumor; Beclin1; p53; PTEN

1 自噬与自噬性细胞死亡

自噬 (autophagy) 是细胞内稳态维持足够水平的细胞成分所必需的正常生理过程, 十分保守且依赖于溶酶体, 被认为是细胞内一种天然的、具有调节性和破坏性的机制, 使得细胞能够系统地回收不必要的或故障的组分^[1-2]。与以降解大多数短半衰期蛋白质为主的泛素-蛋白酶体系统相比, 细胞自噬通常被认为主要降解长半衰期蛋白质^[3]。自噬是一个具有多步骤的动态生理过程, 包括诱导、延伸、包裹、成熟、降解 5 个部分^[4]。自噬通过降解细胞内功能失调或不必要的细胞质成分 (如线粒体、内质网等) 帮助细胞应对不利环境 (如低氧、营养物

质匮乏等), 维持细胞内稳态^[5]。

自噬性细胞死亡 (autophagic cell death, ACD) 是细胞发生过度自噬的结果, 也是 II 型程序性细胞死亡, 其主要特征为细胞质中出现大量自噬溶酶体, 胞质中绝大部分物质被降解, 但细胞核依然保持完整性^[6]。与细胞凋亡不同的是, 自噬性细胞死亡通常不依赖于 Caspase 家族的活性^[7]。

收稿日期: 2016-12-15; 修回日期: 2017-05-19

基金项目: 上海市科学技术委员会引导项目(134119a-1202); 上海市卫生与计划生育委员会青年项目(20164-Y0141)

*通信作者: E-mail: xiaobiao_zhang@163.com

2 自噬的调控与信号通路

自噬是一种受到多种刺激因素控制的过程,例如缺氧、营养物质剥夺、活性氧自由基以及衰老或损伤的细胞器,这些刺激物对自噬过程的调控涉及多个信号通路及其调控因子。参与自噬过程的关键信号分子称为自噬相关基因 (autophagy related gene, Atg), 目前已经发现 40 个 Atg, 以发现的次序逐一命名为 Atg1、Atg2……Atg40, 其中 Atg6、Atg8 及 Atg13 目前研究最多。在哺乳动物中, Atg6 又被称为 Beclin1, Atg8 被称为 LC3/GABARAP/GATE-16/Atg8L/APG8L, 两者均为细胞自噬活化过程中的关键分子^[4, 8-11]。

2.1 Bcl-2与Beclin1信号途径

Beclin1 (Atg6) 作为重要的自噬调节因子, 是酵母菌中 Atg6/VPS30 的同源物, 参与自噬体膜的早期形成^[12]。Beclin1 涉及多种生物学过程, 包括适应压力、发育、内吞作用、细胞分裂、免疫、肿瘤发生、衰老和细胞死亡^[13]。Beclin1 是参与自噬体形成的 III 类 PI3K 复合物的一部分, 介导其他自噬蛋白在前体细胞膜 (autophagosomal precursor membrane) 的定位^[14]。Beclin1 是含有 Bcl-2 同源结构域 (BH3)、卷曲螺旋结构域 (CCD) 和进化保守结构域 (ECD) 的 60 kDa 蛋白, 这些结构域可以实现多种蛋白质相互作用^[12, 15-16]。Beclin1 与 VPS34 的结合位点在 ECD 区域, 是细胞自噬的重要功能区域^[17]。Atg6/Beclin1、VPS34/PtdIns3KC3 和 Vps15/p150 (VPS34/PtdIns3KC3 的调节蛋白激酶) 构成了自噬不同阶段结合不同蛋白质的中心平台^[15]。

2.2 PI3K/Akt信号途径

I 类 PI3K/Akt 信号通路抑制凋亡和自噬。细胞凋亡和自噬都是受到严格调控的生物过程, 在组织稳态、发育和疾病中起主要作用^[18]。I 型磷脂酰肌醇 3 磷酸激酶 (Class I PI3K) 作为自噬的负性调控因子^[19], 能够磷酸化 PtdIns4P 及 PtdIns(4,5)P₂, 使之进一步转化成 PtdIns (3,4,5)P₃ 和 P₂, 最后与 Akt/PKB 以及对应的活化物 PDK1 相结合而抑制自噬^[20]。目前也有研究表明, Akt1 可能通过下调 UVRAG 基因的表达达到抑制细胞自噬的目的^[21]。

2.3 mTOR (mammalian target of rapamycin)信号途径

在哺乳动物中广泛存在雷帕霉素靶蛋白 (TOR) 激酶, 其对细胞生长而言有着极为重要的调节功能, 同时也是 ATP、氨基酸和多数激素的感受器, 能够

抑制细胞自噬, 并发挥极为重要的“守卫 (gatekeeper)”作用^[22-23]。哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 mTOR (mammalian target of rapamycin) 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 有 mTORC1 及 mTORC2 两种亚型^[24], 在细胞生长、增殖、分化、迁移、存活及细胞周期调控等多个方面都起着极为重要的作用^[25]。哺乳动物细胞中的核糖体蛋白 S6 (p70S6) 是 mTOR 信号途径下游的分子, 能够抑制细胞自噬的发生, 其活性受到 mTOR 调控^[26]。mTOR 信号通路激活可以抑制细胞自噬, 而雷帕霉素 (rapamycin, RAPA) 可以明显抑制 mTOR 的活性, 使 p70S6 活性降低, 从而诱导自噬的发生^[27]。在营养充足的状态下, mTOR 与 Atg13 相互作用, 并在几个丝氨酸残基处磷酸化 Atg13, Atg13 磷酸化可降低其与 Atg1/ULK1 的亲合力以及 Atg1/ULK1 的活性。而在饥饿状态下, mTOR 对 Atg13 的磷酸化降低, 使 Atg1/ULK1 激酶活性升高, 从而激活自噬^[28]。

2.4 p53信号途径

众多研究表明, p53 是人体最重要的抑癌基因之一, 其主要作用包括调控肿瘤靶基因的表达和引导细胞反应, 如促进细胞凋亡和抑制肿瘤形成等^[29]。一方面, 在组织细胞营养匮乏或其他应激反应时, 位于细胞核内的 p53 可以作为转录因子, 促进 PTEN、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、TSC1/TSC2 和 sestrin1/sestrin2 等肿瘤抑制因子表达^[30], 进一步抑制 mTOR 的活性从而诱导自噬, 使细胞适应低能量状态^[31-32]; 另一方面, 处在细胞质中的 p53 能够激活 Bax、BNIP3 等, 从而抑制 Bcl-2 及 Beclin1 的活性, 达到抑制细胞自噬的目的^[31]。

3 自噬、自噬性细胞死亡与肿瘤

3.1 自噬在肿瘤发生阶段的作用

自噬在细胞发育、为细胞提供营养物质和能源的过程中发挥着关键作用, 并且在包括癌症在内的多种疾病中起到维持肿瘤生存或杀伤肿瘤细胞的双重作用。越来越多的证据表明, 自噬功能障碍与人类疾病如癌症有关。矛盾的是, 虽然自噬被认为可促进肿瘤细胞存活, 但是它也可以参与与细胞凋亡不同的程序性细胞死亡过程, 即自噬性细胞死亡 (autophagic cell death, ACD), 抑制肿瘤细胞的生长^[33]。一些抗癌药物能够诱导 ACD 的发生, 凸显了自噬潜在的抗癌作用^[34]。目前研究发现, 有许多抑癌基因和调控自噬功能的相关分子参与了这一过程, 如 Beclin1、PTEN、DAPK、p53 和 Bcl-2 等^[35]。

3.1.1 Beclin1通过诱导肿瘤细胞自噬性死亡抑制肿瘤发生

自噬相关基因 Beclin1 作为 hVps34/ III类 PI3K 复合物的一部分在自噬中发挥着重要作用^[14]。Beclin1/hVps34 复合物产生的 PI3P 在介导其他自噬蛋白在前体细胞膜的定位方面扮演着关键角色^[36]。在持续的应激状态及持续进展的自噬作用下, 细胞会由于过度的自我损耗而死亡^[37]。这类细胞的死亡常常带有自噬特征, 主要表现为 Beclin1 的过表达以及细胞中产生大量自噬体和自噬溶酶体^[38]。在多数肿瘤中都出现 Beclin1 蛋白表达下降的现象, 提示肿瘤的发展与 Beclin1 诱导的自噬性细胞死亡密切相关。Liang 等^[39]研究表明, 在人乳腺癌细胞系 MCF-7 中, Beclin1 蛋白表达明显降低甚至检测不到, 而稳定转染 Beclin1 能够明显提高细胞的自噬活性, 从而降低其成瘤能力。此外, 自噬基因 Beclin1 的表达下调可以明显降低自噬反应, 从而使肿瘤细胞免于发生自噬性细胞死亡, 有助于肿瘤细胞的持续发展^[40]。

3.1.2 Beclin1通过预防细胞基因突变抑制肿瘤发生

基因组不稳定性 (genome instability) 是肿瘤的标志性特征之一, 同时也是细胞发生癌变的重要机理之一, 而肿瘤细胞在机体内环境失调及代谢应激状态下, 细胞基因组的不稳定性明显增强^[41]。自噬基因 Beclin1 单等位基因缺失 (monoallelically deletion) 可以破坏细胞的自噬能力, 不利于正常细胞在代谢应激状态下存活, 却促进了肿瘤的发生。Kung 等^[42]研究表明, 自噬功能缺陷的小鼠动物模型细胞中含有大量受损线粒体以及 p62 和泛素-蛋白质聚合物, 这些物质的大量聚集可进一步诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 导致染色体不稳定性增强, 大大提高了肿瘤发生率。自噬基因 Beclin1 能够有效预防基因突变, 提高基因组稳定性, 从而降低癌变率。然而, 相关机理目前尚未完全明了, 推测其可能作为一种保守的“管家 (house keeping)”机制^[43], 通过降解有害蛋白及清除受损细胞器, 减少 DNA 损伤, 从而维持基因组稳定性。

3.2 自噬在肿瘤发展阶段的作用

在肿瘤发展阶段, 自噬的作用似一把双刃剑: 既可以促进肿瘤细胞增殖, 相反也可以抑制肿瘤细胞继续生长, 这与肿瘤生存状态和自噬程度密切相关。

3.2.1 自噬抑制肿瘤的发展

3.2.1.1 Beclin1诱导肿瘤细胞凋亡

Bcl-2 主要通过与 Beclin1 的直接相互作用抑制

自噬而促进凋亡, 从而发挥抑制肿瘤生长的作用。Bcl-2 最初是在非霍奇金滤泡状 B 细胞淋巴瘤 (t14;18) 染色体断裂易位点中分离发现的, 是人类滤泡型淋巴瘤的细胞遗传学标志, 而 Bcl-2 蛋白定位于线粒体外膜^[44-45]。在 HT-29 细胞中, Bcl-2 的抑制作用与 Beclin1/hVps34 复合物的破坏有关, 后者为自噬体形成早期的关键物质^[14]。然而, 在 MCF7 细胞中, Beclin1 的 Bcl-2 结合缺陷型突变体引起的自噬增加与 hVps34 与 Beclin1 突变体的结合增加无关^[36]。因此, 抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和自噬蛋白 Beclin1 之间的相互作用代表了自噬机制的潜在重要结合点, Bcl-2 与 Beclin1 在自噬抑制中发挥着相对独立的作用^[17]。正如上文所述, Beclin1 因为具有 BH3 结构域而具有促凋亡功能, 因此在肿瘤细胞中, Beclin1 能够通过促进肿瘤细胞发生凋亡而达到抑制肿瘤发展的作用。

3.2.1.2 Beclin1抑制肿瘤坏死及炎症扩散

肿瘤坏死通常会引起炎症反应, 致使局部巨噬细胞、树突状细胞等炎性细胞浸润并分泌细胞因子^[46-47], 而这种特殊的肿瘤相关炎症反应能够促进肿瘤的恶性发展, 这可能与炎症反应促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞的增殖有关^[48]。有趣的是, 缺乏 T 细胞的局部炎性反应可以促进肿瘤的发展, 而由 T 细胞介导的免疫反应却可以抑制肿瘤进展^[49]。Beclin1 能够通过提高肿瘤细胞自噬活性而降低肿瘤细胞坏死率, 从而减少炎症细胞因子的产生, 抑制肿瘤的继续发展^[50]。Degenhardt 等^[51]在过表达抗凋亡基因 Bcl-2 和敲减 Beclin1 基因的小鼠肾脏上皮细胞中观察到细胞大面积坏死, 可能是细胞自噬与凋亡被抑制导致无法抵抗代谢应激反应所致; 而与此相反, 高表达 Beclin 和过表达 Bcl-2 的细胞中发现应激反应的耐受能力明显增强。此外, 体内成瘤实验发现, 低表达 Beclin1 的细胞成瘤明显快于正常表达 Beclin1 的细胞, 而前者肿瘤细胞中心区域出现严重的炎性反应甚至明显坏死^[7]。可以推断, Beclin1 介导的自噬作用很可能有助于肿瘤组织逃避炎症反应和细胞坏死, 从而抑制肿瘤持续扩张和转移。

3.2.1.3 PTEN抑制肿瘤的发展

PTEN 作为主要的抑癌基因之一, 可能通过促进细胞凋亡而抑制肿瘤的发展。过表达抑癌基因 PTEN 可以明显抑制肿瘤的发展, 主要是通过抑制 PI3K 通路发挥其促凋亡及细胞周期阻滞作用, 而对 MAPK 通路及其他通路的抑制也可能介导细胞

周期阻滞作用^[52]。另一方面,在多种肿瘤中发现,抑癌基因 *PTEN* 的低表达常常伴随着 Class I PI3K 的活性增高和 Akt 信号途径的激活。如前所述,Class I PI3K 能够抑制自噬,而 *PTEN* 的磷酸酯酶活性可以拮抗 Class I PI3K 激酶,从而促进自噬的发生,抑制肿瘤细胞的继续生长^[53]。

3.2.2 自噬促进肿瘤的发展

虽然大量研究指出,自噬可以抑制肿瘤的发展,但也有截然不同的研究证实自噬能够促进肿瘤的持续进展。由于肿瘤细胞生长迅速,通常容易出现营养与能量相对不足的状况,特别是在肿瘤中晚期往往会引发细胞自噬,既可以通过降解胞内的蛋白质和核酸及衰老的细胞器为肿瘤细胞的持续增殖提供能量与营养支持,也能够保护肿瘤细胞免于发生凋亡而维持肿瘤的持续生长^[54]。自噬基因 *Beclin1* 可以通过诱发肿瘤细胞自噬使肿瘤细胞持续增殖^[54]。Degli Esposti 等^[55] 研究发现,肿瘤细胞在低氧环境下更容易诱发自噬,在肿瘤中心区域供氧和营养能量相对匮乏,而这些区域的自噬程度却明显高于外周的肿瘤细胞以及其他正常组织。Yang 等^[56] 研究表明,细胞自噬程度在人类胰腺癌 (PANC) 细胞系中明显上升,推测细胞自噬很可能在胰腺肿瘤营养与能量补给方面扮演着极为重要的角色,从而促进胰腺肿瘤的持续生长。深入研究发现,敲除自噬相关基因或者使用自噬抑制剂氯喹处理的胰腺肿瘤细胞生长能力显著降低,主要机制可能是自噬活性降低引发了活性氧 (ROS) 聚集以及 DNA 和线粒体功能受损^[56]。此外,还有研究发现 *pellino E3* 泛素连接酶家族成员 (*pellino E3 ubiquitin protein ligase family member 3*, *PELI3*) 在巨噬细胞中可通过自噬降解,促炎症因子 *IL-1 β* 的分泌明显下降,炎症反应减弱而肿瘤细胞得以继续生长^[57]。

3.3 自噬在肿瘤其他方面的作用

3.3.1 自噬在肿瘤转移方面的作用

自噬基因 *Beclin1* 可以促进细胞发生自噬,而自噬又可诱发细胞死亡,但是这种细胞死亡具有明显的凋亡特性,因而可以认为自噬可诱发凋亡性细胞死亡^[58]。众多研究提示,当机体细胞不能正常凋亡,而细胞微环境又存在代谢压力时,细胞自噬提高了细胞的生存能力^[58]。Pavlidis 等^[59] 的研究提示,在实体瘤内部常因氧化代谢受阻而诱发细胞自噬,这恰恰使癌细胞能够获得基本的能量和营养物质以及其他合成原料,从而为肿瘤的持续生长和远处转移提供有利条件。Avivar-Valderas 等^[60] 研究表明,

在与细胞外基质分离后的癌细胞中,常常会强烈地诱发细胞自噬,而后者为肿瘤发生远处转移提供了有力保障。此外研究还发现,敲低自噬基因后细胞自噬明显受到了抑制,但细胞凋亡程度竟明显提高,伴随着失巢凋亡 (anoikis) 后的克隆形成数量也明显减少,肿瘤组织长期存活能力显著下降^[60-61]。这些研究均提示,在癌细胞外周环境相对不适宜时,自噬恰恰为肿瘤细胞的生存提供了有力条件,同时也为重新构建肿瘤组织和细胞外基质提供了有力保障,促进了肿瘤的远处转移^[62]。

3.3.2 自噬抑制肿瘤血管的生成

在肿瘤进展阶段,肿瘤细胞为了持续增殖和远处转移而需要汲取更多营养,因而也需要形成更多的肿瘤血管,如果能够有效控制这些血管的生成,就能在一定程度上抑制肿瘤继续发展^[63]。Ramakrishnan 等^[64] 研究表明,内皮抑素 (Endostatin) 作为重要的血管抑制剂能够抑制肿瘤新生血管的生成,在使用内皮抑素 6~24 h 后的人内皮细胞中,通过电镜观察到大量自噬囊泡。Wen 等^[52] 在胶质瘤细胞中过表达 *PTEN*,发现后者并不能直接抑制胶质瘤细胞的增殖,而是抑制了肿瘤新生血管的形成。Kim^[65] 在裸鼠体内种植高表达 *PTEN* 胶质瘤,发现肿瘤血管形成明显受到抑制并降低了活体内肿瘤生长速度。自噬抑制肿瘤新生血管形成的独特功能也许对于抑制肿瘤细胞的继续进展及远处转移有着极为深远的意义。

4 展望

自噬与肿瘤的关系是近年来的研究热点。日本科学家 Yoshinori Ohsumi (大隅良典) 也因在揭示细胞自噬作用机制方面的杰出贡献而荣膺 2016 年度诺贝尔生理学或医学奖。随着自噬研究的不断深入,科学家们已经认识到这不是一种单一反应,越来越多的研究表明,许多生理过程的发生都与细胞自噬有着极为密切的关系。自噬可以清除细胞内有害的蛋白质和过量或损伤的细胞器,避免造成细胞毒性以致细胞恶性转化,而肿瘤细胞中自噬活性的降低为肿瘤细胞逃避死亡提供了途径,但最终还是促进还是抑制肿瘤发展,可能与自噬发生时的细胞环境以及自噬程度密切相关,这些假说有待于进一步研究确定。此外,自噬过程中的关键分子在不同肿瘤中的表达部位不同,与预后的关系也不同,因此,必须根据肿瘤本身所具有的自噬特征和肿瘤的遗传学特点来选择恰当的自噬抑制剂或自噬激动剂,采取

有针对性及个性化的治疗, 以达到最佳的治疗效果。正是因为细胞自噬对肿瘤来说是一把双刃剑, 人们才能利用其在细胞活动中的不同作用, 持续为人类的疾病治疗提供新的思路和方法, 但是要实现利用调控自噬来治疗疾病仍然需要科研工作者进行更加深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gomes LC, Oedra D, Dikic I, et al. Autophagy and modular restructuring of metabolism control germline tumor differentiation and proliferation in *C. elegans*. *Autophagy*, 2016, 12: 529-46
- [2] Nakatogawa H, Ohsumi Y. Autophagy: close contact keeps out the uninvited. *Curr Biol*, 2014, 24: R560-2
- [3] Pietrocola F, Izzo V, Niso-Santano M, et al. Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23: 310-22
- [4] Guo JY, Xia B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion. *Cell*, 2013, 155: 1216-9
- [5] Cho YY, Kim DJ, Lee HS, et al. Autophagy and cellular senescence mediated by Sox2 suppress malignancy of cancer cells. *PLoS One*, 2013, 8: e57172
- [6] Zhang SW, Feng JN, Cao Y, et al. Autophagy prevents autophagic cell death in *Tetrahymena* in response to oxidative stress. *Zool Res*, 2015, 36: 167-73
- [7] Chen Y, Li X, Guo L, et al. Combining radiation with autophagy inhibition enhances suppression of tumor growth and angiogenesis in esophageal cancer. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 1645-52
- [8] Suzuki SW, Yamamoto H, Oikawa Y, et al. Atg13 HORMA domain recruits Atg9 vesicles during autophagosome formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 3350-5
- [9] Meijer WH, van der Kleij IJ, Veenhuis M, et al. *ATG* genes involved in non-selective autophagy are conserved from yeast to man, but the selective Cvt and pexophagy pathways also require organism-specific genes. *Autophagy*, 2007, 3: 106-16
- [10] Alers S, Wesselborg S, Stork B. ATG13: just a companion, or an executor of the autophagic program? *Autophagy*, 2014, 10: 944-56
- [11] Mochida K, Oikawa Y, Kimura Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus. *Nature*, 2015, 522: 359-62
- [12] Sinha S, Levine B. The autophagy effector Beclin1: a novel BH3-only protein. *Oncogene*, 2008, 27 Suppl 1: S137-48
- [13] Zhang W, Li Q, Song C, et al. Knockdown of autophagy-related protein 6, Beclin-1, decreases cell growth, invasion, and metastasis and has a positive effect on chemotherapy-induced cytotoxicity in osteosarcoma cells. *Tumour Biol*, 2015, 36: 2531-9
- [14] Kihara A, Kabeya Y, Ohsumi Y, et al. Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi network. *EMBO Rep*, 2001, 2: 330-5
- [15] Furuya N, Yu J, Byfield M, et al. The evolutionarily conserved domain of Beclin 1 is required for Vps34 binding, autophagy and tumor suppressor function. *Autophagy*, 2005, 1: 46-52
- [16] Oberstein A, Jeffrey PD, Shi Y. Crystal structure of the Bcl-XL-Beclin 1 peptide complex: Beclin 1 is a novel BH3-only protein. *J Biol Chem*, 2007, 282: 13123-32
- [17] Levine B, Sinha SC, Kroemer G. Bcl-2 family members: Dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*, 2008, 4: 600-6
- [18] Xie BY, Lv QY, Ning CC, et al. TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 857-62
- [19] Wang ZF, Pan ZY, Xu CS, et al. Activation of G-protein coupled estrogen receptor 1 improves early-onset cognitive impairment via PI3K/Akt pathway in rats with traumatic brain injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 948-53
- [20] Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *J Cell Sci*, 2005, 118: 7-18
- [21] Yang W, Ju JH, Lee KM, et al. Protein kinase B/Akt1 inhibits autophagy by down-regulating UVRAG expression. *Exp Cell Res*, 2013, 319: 122-33
- [22] Yang L, Liu Y, Wang M, et al. *Celastrus orbiculatus* extract triggers apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition in human colorectal cancer cells. *Oncol Lett*, 2016, 12: 3771-8
- [23] Bowman CJ, Ayer DE, Dynlacht BD. Foxk proteins repress the initiation of starvation-induced atrophy and autophagy programs. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 1202-14
- [24] Castel P, Ellis H, Bago R, et al. PDK1-SGK1 signaling sustains AKT-independent mTORC1 activation and confers resistance to PI3K α inhibition. *Cancer Cell*, 2016, 30: 229-42
- [25] Meijer AJ, Lorin S, Blommaert EF, et al. Regulation of autophagy by amino acids and mTOR-dependent signal transduction. *Amino Acids*, 2015, 47: 2037-63
- [26] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2278-87
- [27] Ge W, Ren J. mTOR-STAT3-notch signalling contributes to ALDH2-induced protection against cardiac contractile dysfunction and autophagy under alcoholism. *J Cell Mol Med*, 2012, 16: 616-26
- [28] Kamada Y, Funakoshi T, Shintani T, et al. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex. *J Cell Biol*, 2000, 150: 1507-13
- [29] Sui X, Fang Y, Lou H, et al. p53 suppresses stress-induced cellular senescence via regulation of autophagy under the deprivation of serum. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 1214-20
- [30] Yun YR, Kim JH, Kim JH, et al. Protective effects of gomisins N against hepatic steatosis through AMPK activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 1095-101
- [31] Maiuri MC, Galluzzi L, Morselli E, et al. Autophagy regulation by p53. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22: 181-5
- [32] Lin C, Zhang M, Zhang Y, et al. Helix B surface peptide

- attenuates diabetic cardiomyopathy via AMPK-dependent autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 665-71
- [33] Wu J, Kong F, Pan Q, et al. Autophagy protects against cholesterol-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 678-85
- [34] Katheder NS, Khezri R, O'Farrell F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth. *Nature*, 2017, 541: 417-20
- [35] Ozeki N, Mogi M, Hase N, et al. Autophagy-related gene 5 and Wnt5 signaling pathway requires differentiation of embryonic stem cells into odontoblast-like cells. *Exp Cell Res*, 2016, 341: 92-104
- [36] Germain M, Shore GC. Cellular distribution of Bcl-2 family proteins. *Sci STKE*, 2003, 2003: pe10
- [37] Choi KS. Autophagy and cancer. *Exp Mol Med*, 2012, 44: 109-20
- [38] Denton D, Nicolson S, Kumar S. Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 87-95
- [39] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by Beclin 1. *Nature*, 1999, 402: 672-6
- [40] Wang ZH, Xu L, Duan ZL, et al. Beclin 1-mediated macroautophagy involves regulation of caspase-9 expression in cervical cancer HeLa cells. *Gynecol Oncol*, 2007, 107: 107-13
- [41] Westcott PM, Halliwill KD, To MD, et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. *Nature*, 2015, 517: 489-92
- [42] Kung CP, Budina A, Balaburski G, et al. Autophagy in tumor suppression and cancer therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2011, 21: 71-100
- [43] Liang S, Figtree G, Aiqun M, et al. GAPDH-knockdown reduce rotenone-induced H9C2 cells death via autophagy and anti-oxidative stress pathway. *Toxicol Lett*, 2015, 234: 162-71
- [44] Liu Z, Sun QH, Yang Y, et al. Effect of IFN γ on caspase-3, Bcl-2 and Bax expression, and apoptosis in rabbit placenta. *Cytokine*, 2003, 24: 201-9
- [45] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*, 2004, 116: 205-19
- [46] Russell RC, Yuan HX, Guan KL. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res*, 2014, 24: 42-57
- [47] Maycotte P, Thorburn A. Autophagy and cancer therapy. *Cancer Biol Ther*, 2014, 11: 127-37
- [48] Kuraishy A, Karin M, Grivennikov SI. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity*, 2011, 35: 467-77
- [49] Ma Y, Galluzzi L, Zitvogel L, et al. Autophagy and cellular immune responses. *Immunity*, 2013, 39: 211-27
- [50] Puleston DJ, Zhang H, Powell TJ, et al. Autophagy is a critical regulator of memory CD8⁺ T cell formation. *Elife*, 2014, 3: e03706
- [51] Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2006, 10: 51-64
- [52] Wen S, Stolarov J, Myers MP, et al. PTEN controls tumor-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 4622-7
- [53] Ueno T, Sato W, Horie Y, et al. Loss of Pten, a tumor suppressor, causes the strong inhibition of autophagy without affecting LC3 lipidation. *Autophagy*, 2008, 4: 692-700
- [54] White E, DiPaola RS. The double-edged sword of autophagy modulation in cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 5308-16
- [55] Degli Esposti D, Sebahg M, Pham P, et al. Ischemic preconditioning induces autophagy and limits necrosis in human recipients of fatty liver grafts, decreasing the incidence of rejection episodes. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e111
- [56] Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*, 2011, 25: 717-29
- [57] Giegerich AK, Kuchler L, Sha LK, et al. Autophagy-dependent PELI3 degradation inhibits proinflammatory IL1B expression. *Autophagy*, 2014, 10: 1937-52
- [58] Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, et al. Autophagy and apoptosis: where do they meet? *Apoptosis*, 2014, 19: 555-66
- [59] Pavlides S, Tsirigos A, Migneco G, et al. The autophagic tumor stroma model of cancer: Role of oxidative stress and ketone production in fueling tumor cell metabolism. *Cell Cycle*, 2010, 9: 3485-505
- [60] Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, et al. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 3616-29
- [61] He W, Wang Q, Srinivasan B, et al. A JNK-mediated autophagy pathway that triggers c-IAP degradation and necroptosis for anticancer chemotherapy. *Oncogene*, 2014, 33: 3004-13
- [62] Lock R, Debnath J. Extracellular matrix regulation of autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 583-8
- [63] Maes H, Kuchnio A, Peric A, et al. Tumor vessel normalization by chloroquine independent of autophagy. *Cancer Cell*, 2014, 26: 190-206
- [64] Ramakrishnan S, Nguyen TM, Subramanian IV, et al. Autophagy and angiogenesis inhibition. *Autophagy*, 2007, 3: 512-5
- [65] Kim R. Recent advances in understanding the cell death pathways activated by anticancer therapy. *Cancer*, 2005, 103: 1551-60