

DOI: 10.13376/j.cblls/2021111

文章编号: 1004-0374(2021)08-1010-08

## 聚醚离子抗生素与肿瘤自噬

戚志敏, 赵云峰\*

(曲阜师范大学生命科学院, 曲阜 273165)

**摘要:** 聚醚离子抗生素 (polyether ionophore antibiotics) 可以与金属阳离子形成脂溶性复合物进行跨生物膜运输, 长期以来一直被用作家禽的抗球虫药物和反刍动物的生长促进剂。近年研究发现部分聚醚离子抗生素具有抗肿瘤活性, 其抗肿瘤作用与自噬 (autophagy) 有关。现综述聚醚离子抗生素对不同肿瘤细胞自噬的影响, 分析其诱导或抑制自噬的多种影响因素及信号通路, 以期为聚醚离子抗生素的临床应用提供一定的理论依据。

**关键词:** 聚醚离子抗生素; 自噬; 肿瘤

**中图分类号:** R979.1+4      **文献标志码:** A

## Polyether ionophore antibiotics and tumor autophagy

QI Zhi-Min, ZHAO Yun-Feng\*

(School of Life Science, Qufu Normal University, Qufu 273165, China)

**Abstract:** Polyether ionophore antibiotics can form fat-soluble complexes with metal cations and transport them across cellular membranes, which have been used as anticoccidial drugs for poultry and growth promoters for ruminants. Recently, some polyether ionophore antibiotics exert their anti-tumor activities, at least partially, through cell autophagy. In this review, the effects of polyether ionophore antibiotics on autophagy in different tumor cells were reviewed, and various influencing factors and signaling pathways of the induction or inhibition of autophagy were analyzed, aiming to raise exciting possibilities for the clinical application of polyether ionophore antibiotics.

**Key words:** polyether ionophore antibiotics; autophagy; cancer

聚醚离子抗生素 (polyether ionophore antibiotics) 是一类天然化合物, 通常含有环醚类结构, 如四氢吡喃和四氢呋喃环。由于聚醚离子抗生素中的多个环醚结构的氧原子可以提供丰富的电子与金属离子的空轨道结合形成络合物从而具有捕获阳离子的能力, 因此其可以捕获阳离子, 与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等结合, 从而形成脂溶性复合物通过生物膜, 影响  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  浓度梯度<sup>[1]</sup>。众多聚醚离子抗生素可作为反刍动物生长促进剂, 并已被广泛应用于抗球虫病的防治。2009年, Gupta等<sup>[2]</sup>发现盐霉素 (salinomycin) 可抑制乳腺癌细胞生长, 并首次证明了盐霉素对乳腺癌干细胞具有特异性, 其杀伤效果远远优于紫杉醇。由此, 聚醚离子抗生素的抗肿瘤活性进入大众视野。近年研究表明, 盐霉素可诱导 DNA 损伤并

通过诱导自噬 (autophagy) 抑制同源重组 (homologous recombination), 阻止后续 DNA 的修复。在此基础上, Lim等<sup>[3]</sup>进一步设计了盐霉素衍生物, 并获得了较好的疗效。事实上, 聚醚离子抗生素已被广泛证实可以抑制宫颈癌、乳腺癌、胰腺癌、血癌、胶质瘤等多种肿瘤细胞增殖, 同时可以通过阻滞细胞周期、诱导细胞氧化应激、逆转多药耐药等方式发挥抗癌作用<sup>[4-9]</sup>。此外, 聚醚离子抗生素对肿瘤细胞自噬具有双重调节作用。现对相关研究进行综述, 以期为后续深入研究提供相对系统的理论支持。

收稿日期: 2021-02-08; 修回日期: 2021-06-04

基金项目: 细胞生物学研究生优质课(SDYKC19188)

\*通信作者: E-mail: zhaoyf1989@yahoo.com.cn

## 1 聚醚离子抗生素与肿瘤自噬

自噬是真核细胞生物中保守的分解代谢过程, 可维持细胞内环境稳定, 有助于降解异常细胞器、错误折叠蛋白及受损蛋白等。自噬对肿瘤的发生发展至关重要, 可分为自噬的诱导、自噬小体 (autophagosome) 的形成、自噬小体与溶酶体结合以及自噬溶酶体 (autolysosome) 内容物降解四个阶段<sup>[10-11]</sup>。一方面, 自噬有助于肿瘤细胞适应代谢应激, 如缺氧、营养缺乏和氧化应激等, 从而促进肿瘤细胞生存甚至转移复发。另一方面, 自噬可以通过自噬性死亡等方式抑制肿瘤的发生发展<sup>[12-13]</sup>。聚醚离子抗生素既可以诱导肿瘤细胞自噬又可以抑制自噬, 因而对肿瘤细胞的作用更加复杂。现对几种常见聚醚离子对不同肿瘤细胞自噬的调控进行总结 (表 1<sup>[14-42]</sup>)。

### 1.1 聚醚离子抗生素抑制肿瘤细胞自噬

通常自噬促进细胞维持生理状态, 抑制自噬可以抑制肿瘤细胞生存<sup>[43]</sup>。研究表明, 盐霉素能有效抑制多种肿瘤细胞, 如骨肉瘤、黑色素瘤、结肠癌和乳腺癌细胞的自噬<sup>[44]</sup>。据报道, 盐霉素可以通过抑制自噬促进胆管癌细胞死亡, 同时, 盐霉素也可以抑制肝癌细胞自噬, 诱导肝癌细胞凋亡, 这些调控均被证明与线粒体损伤和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生密切相关<sup>[19, 22]</sup>。此外, Choi 等<sup>[36]</sup>的研究表明, 莫能菌素 (monensin) 干扰自噬小体和溶酶体的融合抑制自噬, 进而协同雷帕霉素或厄洛替尼诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 抑制肿瘤细胞的生存。Khan 等<sup>[35]</sup>由可可链霉菌 (*Streptomyces cacaoi*) 中分离出三种聚醚型代谢物, 分别命名为化合物 1、2、3; 实验表明, 化合物 2、3 与莫能菌素均能抑制自噬通量, 发挥抗肿瘤作用。目前马杜霉素 (maduramicin) 对肿瘤细胞作用的研究较少, Chen 等<sup>[45]</sup>的研究表明, 马杜霉素作用于小鼠心肌成肌

细胞 H9C2 引起 LC3- II 增加, 诱导自噬小体形成, 而自噬受体蛋白 p62/SQSTM1 积累显示自噬通量被阻断。此外, 马杜霉素也被报道可抑制 AKT 的活性, 进而抑制自噬<sup>[46]</sup>。

### 1.2 聚醚离子抗生素诱导肿瘤细胞自噬

细胞自噬与凋亡之间相互联系, 自噬可以抑制凋亡促进细胞存活<sup>[47]</sup>。已有研究证实, 盐霉素可诱导前列腺癌细胞发生自噬, 而抑制自噬可促进前列腺癌细胞凋亡<sup>[14, 17]</sup>。Xipell 等<sup>[25]</sup>研究发现, 盐霉素诱导胶质母细胞瘤发生自噬, 同时通过 ROS 介导的内质网应激诱导细胞凋亡, 而自噬抑制剂 3-MA 预处理后, 盐霉素诱导细胞凋亡的能力增强, 表明自噬保护肿瘤细胞生存。Kim 等<sup>[21]</sup>将盐霉素作用于乳腺癌细胞 MDA-MB-231, 发现可诱导肿瘤细胞自噬, 而自噬抑制 ROS 的产生, 同时负向调控凋亡, 从而起到保护肿瘤细胞的作用。Li 等<sup>[48]</sup>的研究表明, ATG3 过表达诱导乳腺癌细胞自噬, 抑制盐霉素对乳腺癌 MCF-7 细胞的抗肿瘤作用, 而自噬抑制剂 3-MA 预处理后增强了盐霉素诱导的凋亡蛋白表达。Vu 等<sup>[49]</sup>提出, 尼日利亚菌素与抑制自噬及钙激活的化合物联用可极大提高治疗效果, 表明尼日利亚菌素诱导的自噬保护肿瘤细胞生存。

尽管许多实验证明, 在肿瘤细胞中, 聚醚离子抗生素诱导的自噬通过抑制细胞凋亡等因素促进肿瘤细胞存活<sup>[16, 28, 31]</sup>, 但在部分肿瘤细胞中, 聚醚离子抗生素也可通过诱导自噬直接发挥抗肿瘤作用。Jangamreddy 等<sup>[50]</sup>的研究表明, 在饥饿条件下, 盐霉素诱导的保护性自噬减弱, 但其毒性增加。Verma 和 Das<sup>[34]</sup>研究发现, 莫能菌素抑制肾癌细胞生长, 且 LC3 的 mRNA 和蛋白表达升高提示莫能菌素诱导癌细胞发生自噬。赵翌含<sup>[40]</sup>初步探究发现, 马杜霉素可以诱导子宫颈癌细胞自噬并抑制细胞增殖。Hegazy 等<sup>[38]</sup>和 Vu 等<sup>[49]</sup>的研究均表明, 尼

表 1 聚醚离子抗生素对不同肿瘤细胞自噬调控作用

聚醚离子抗生素	细胞类型	抑制/诱导自噬	机制	参考文献
盐霉素	前列腺癌细胞PC-3和LNCaP	诱导自噬	通过ROS介导的PI3K/AKT/mTOR和ERK/p38MAPK信号通路诱导自噬并抑制细胞凋亡	[14]
盐霉素	胶质瘤细胞U87MG	诱导自噬	通过ROS介导的内质网应激诱导自噬并抑制细胞凋亡	[15]
盐霉素	胰腺癌细胞PANC1、SUIT-2、Capan-2	诱导自噬	未阐明	[16]
盐霉素	前列腺癌细胞PC-3	诱导自噬	通过ATG3/AKT/mTOR诱导自噬并抑制细胞凋亡	[17]

表1 聚醚离子抗生素对不同肿瘤细胞自噬调控作用(续表)

聚醚离子抗生素	细胞类型	抑制/诱导自噬	机制	参考文献
盐霉素	软骨肉瘤细胞SW1353	诱导自噬	未阐明	[18]
盐霉素	肝癌细胞EG11和TFK-1	抑制自噬	与线粒体功能障碍和ROS产生增加有关	[19]
盐霉素	乳腺癌细胞MDA-MB-231	诱导自噬	未阐明, 与白藜芦醇联用可降低自噬水平	[20]
盐霉素	乳腺癌细胞MCF-7和MDA-MB-231	诱导自噬	通过ROS介导自噬	[21]
盐霉素	肝癌细胞HepG2和HuH7	抑制自噬	与线粒体损伤和ROS产生增加有关	[22]
盐霉素	骨肉瘤细胞U2OS和MG-63	诱导自噬	DNA-PKcs是盐霉素诱导自噬所必需的, 抑制或敲除DNA-PKcs可显著增加细胞对盐霉素的敏感性	[23]
盐霉素	卵巢癌细胞A2780	诱导自噬	盐霉素与银纳米颗粒联用诱导自噬并增强细胞毒性	[24]
盐霉素	胶质瘤细胞U87MG、U373MG、U251MG、T98G、GSC23、GSC11、GSC7-2、GSC2-27、GSC5-22、GSC2、GSC231、GSC7-11、GSC10-6、GSC11-28、GSC229、SF188、KNS42、RES259、RES186	诱导自噬	通过ROS介导的内质网应激诱导自噬, 但自噬通量又会因为氧化应激而被脂质氧化所阻断	[25]
盐霉素	骨肉瘤细胞U2OS	诱导自噬	通过ROS介导自噬	[26]
盐霉素	前列腺癌细胞PC3、乳腺癌细胞SKBR3和小鼠胚胎成纤维细胞MEF	诱导自噬	未阐明, 或与剂量有关, 剂量相对于某一细胞过高时会引发抑制自噬通量的次要反应	[27]
盐霉素	骨肉瘤细胞U2OS和MG-63	诱导自噬	与ROS介导的AMPK信号通路有关	[28]
盐霉素	前列腺癌细胞PC3, 乳腺癌细胞SKBR3、MDAMB468, 小鼠胚胎成纤维细胞MEF	诱导自噬	与ATP消耗及线粒体功能障碍有关	[29]
盐霉素	乳腺癌细胞MCF-7	抑制自噬	与抑制溶酶体活性有关	[30]
盐霉素	非小细胞肺癌细胞A549	诱导自噬	刺激内质网应激, 并通过ATF4-DDiT3/CHOP-TRiB3-AKT1-MTOR诱导自噬	[31]
盐霉素	乳腺癌细胞MCF-7和结肠癌细胞SW620	诱导自噬	与ROS介导的JNK通路有关	[32]
盐霉素	黑色素瘤细胞M21、M29、SK-Mel-1、SK-Mel-19、SK-Mel-103、A375	诱导自噬	诱导自噬的同时抑制自噬体和溶酶体之间的融合, 导致异常的自噬通量	[33]
莫能菌素	肾癌细胞UOK146	诱导细胞	未阐明	[34]
莫能菌素	子宫颈癌细胞HeLa、前列腺癌细胞PC-3、非小细胞肺癌细胞A549	抑制自噬	或与溶酶体内pH有关	[35]
莫能菌素	非小细胞肺癌细胞NCI-H1299	抑制自噬	抑制自噬小体与溶酶体融合	[36]
尼日利亚菌素	神经元细胞MN9D、N18TG和人胚胎肾细胞HEK293	诱导自噬	与溶酶体功能损害有关, 且Bak可抑制自噬	[37]
尼日利亚菌素	剔除 <i>Tsc1</i> 基因的小鼠胶质瘤细胞 <i>Tsc1<sup>fl</sup>; Rosa-CreER<sup>T2</sup></i>	诱导自噬	与线粒体功能障碍和ROS产生增加有关, 激活AMPK, 抑制mTOR	[38]
尼日利亚菌素游离酸	结直肠癌HCT-116	诱导自噬	抑制JAK3和GSK-3 $\beta$ 激酶, 进而抑制mTORC1, 促进自噬	[39]
马杜霉素	子宫颈癌细胞HeLa	诱导自噬	未阐明	[40]
南昌霉素类似物J1-001-2	乳腺癌细胞MDA-MB-231	诱导自噬	未阐明	[41]
拉沙里菌素	前列腺癌细胞PC-3	诱导自噬	通过ROS介导自噬	[42]

日利亚菌素诱导胶质瘤细胞发生自噬, 发挥抗肿瘤活性。Garcia-Principival 等<sup>[39]</sup>对吸水链霉菌发酵提纯, 得到酸化形式的尼日利亚菌素, 该物质可抑制 JAK3 和 GSK-3 $\beta$  激酶, 从而抑制 mTORC1 活性, 诱导肿瘤细胞自噬和凋亡, 发挥抗肿瘤作用。Liu 等<sup>[33]</sup>证明盐霉素诱导黑色素瘤细胞自噬, 但值得注意的是, 在黑色素瘤 SK-Mel-19 细胞中, 盐霉素不仅诱导细胞自噬而且抑制自噬体与溶酶体的结合, 从而产生异常的自噬通量, 最终抑制肿瘤细胞生长。

有趣的是, Jangamreddy 等<sup>[27]</sup>发现, 盐霉素浓度较低 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 时, PC3 细胞表现出活跃的自噬通量; 盐霉素浓度较高 (30  $\mu\text{mol/L}$ ) 时, PC3 细胞自噬通量受到抑制。Verdoodt 等<sup>[32]</sup>的研究与之类似, 盐霉素 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 MCF7 细胞 16 h 后, 与自噬起始和延伸有关的 Beclin1 和 ATG12 表达下调; 盐霉素处理时间较短 (2~8 h) 或用更低浓度的盐霉素处理时, Beclin1 和 ATG12 的表达呈上升趋势。以上研究表明, 聚醚离子抗生素浓度及作用时间都可能对肿瘤细胞自噬产生不同的影响。

聚醚离子抗生素对肿瘤生存影响复杂多变, 因此, 明确何种因素决定该类药物可引发自噬的抑制或活化, 明确如何针对不同肿瘤细胞有差异地调节自噬, 甚至明确肿瘤发展进程中应何时应用该药物, 都是聚醚离子抗生素应用于临床前面临的重大挑战。

## 2 聚醚离子抗生素抑制自噬的机制

细胞自噬过程中, 自噬小体与溶酶体结合后才能进一步形成自噬溶酶体, 因此溶酶体在自噬过程中占有重要地位。例如, 目前被批准可用于临床的自噬抑制剂氯喹 (CQ) 及其类似物羟氯喹 (HCQ) 即通过提高溶酶体 pH 来抑制溶酶体活性, 从而实现抑制自噬的作用<sup>[51-52]</sup>。有关研究表明, 部分聚醚离子抗生素抑制肿瘤细胞自噬也与溶酶体活性相关 (图 1)。Yue 等<sup>[30]</sup>研究发现, 盐霉素通过抑制组织蛋白酶的活性来降低溶酶体活性, 进而抑制自噬。与之相似, 莫能菌素通过抑制溶酶体的酸化, 进而抑制溶酶体内容物的降解<sup>[53-55]</sup>。而马杜霉素则通过抑制自噬小体与溶酶体的融合, 从而抑制自噬通量<sup>[46]</sup>。

通常人体正常组织微环境呈碱性, 而肿瘤细胞在氧气供应充足的情况下仍存在较高的糖酵解率, 形成大量乳酸, 导致肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中 pH 较低, 普遍呈酸性<sup>[56-57]</sup>。Pellegrini 等<sup>[58]</sup>发现, 在 pH=6.8 的培养基中培养结肠癌和

黑色素瘤细胞时, 氯喹不能阻断自噬通量; 进一步对小鼠体内结肠癌细胞进行实验, 同样证明了酸性环境中氯喹活性受到抑制, 无法抑制自噬。而在 Pellegrini 等<sup>[44]</sup>的另一项研究中, 在 pH=6.8 的培养基中培养乳腺癌细胞, 发现盐霉素对乳腺癌细胞的自噬抑制作用普遍提高; 进一步对小鼠体内结肠癌细胞进行实验, 发现盐霉素可以抑制多细胞球体表面及核心区的细胞自噬。以上研究结果提示, 酸性环境增强了盐霉素的毒性, 且盐霉素在酸性环境中的自噬抑制作用强于自噬抑制剂氯喹。

细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度已被证实在细胞自噬中起着关键作用<sup>[59-60]</sup>。早期研究表明, 莫能菌素对  $\text{Na}^{+}$  表现出很高的亲和力, 导致  $\text{Na}^{+}$  随着  $\text{H}^{+}$  和  $\text{K}^{+}$  的外流而流入, 进而导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的增加<sup>[61]</sup>。盐霉素及尼日利亚菌素也被报道均可诱导胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  增加, 此外, 南昌霉素类似物可以引起 MDA-MB-231 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平升高<sup>[41, 62-63]</sup>。Lim 等<sup>[37]</sup>猜测, 促凋亡蛋白 Bak 表达会阻断尼日利亚菌素诱导的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平升高, 从而阻断自噬通量。在 Vu 等<sup>[49]</sup>的研究中, 盐霉素和尼日利亚菌素均可显著诱导胶质瘤细胞自噬, 而 CaMKK 抑制剂预处理则明显抑制尼日利亚菌素诱导的自噬。事实上, 在离子载体抗生素中, 马杜霉素与胞外  $\text{Na}^{+}$ 、 $\text{K}^{+}$  结合能力最强且马杜霉素也会破坏细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的稳态, 使  $\text{Ca}^{2+}$  浓度依赖性升高<sup>[45, 64-65]</sup>。综上所述, 聚醚离子抗生素引起的自噬通量的改变很可能与  $\text{Ca}^{2+}$  浓度变化有关。

莫能菌素可降低溶酶体活性, 抑制溶酶体内容物降解; 马杜霉素则抑制溶酶体与自噬小体融合; 有研究认为盐霉素抑制溶酶体内容物降解, 也有研究认为盐霉素抑制溶酶体与自噬小体融合; 尼日利亚菌素也已被证明可抑制溶酶体内容物降解, 但暂未有研究表明其与自噬抑制直接相关。

## 3 聚醚离子抗生素诱导自噬的机制

肿瘤细胞中通常存在线粒体异常, 其线粒体更容易受到离子载体类药物的影响。盐霉素作为  $\text{K}^{+}$  载体, 可改变  $\text{K}^{+}$  浓度梯度, 促进线粒体大量释放  $\text{K}^{+}$ , 导致线粒体膜电位下降, 氧化应激增加<sup>[66-67]</sup>。生理条件下, 低水平 ROS 通常作为信号分子激活细胞中的信号转导通路进而发挥作用, 而细胞中积聚过多的 ROS 时则会引发蛋白质、核酸等生物大分子的氧化损伤。研究表明, ROS 与自噬关系紧密<sup>[68-69]</sup>, 聚醚离子抗生素可以通过多条信号通路诱导自噬 (图 2)。

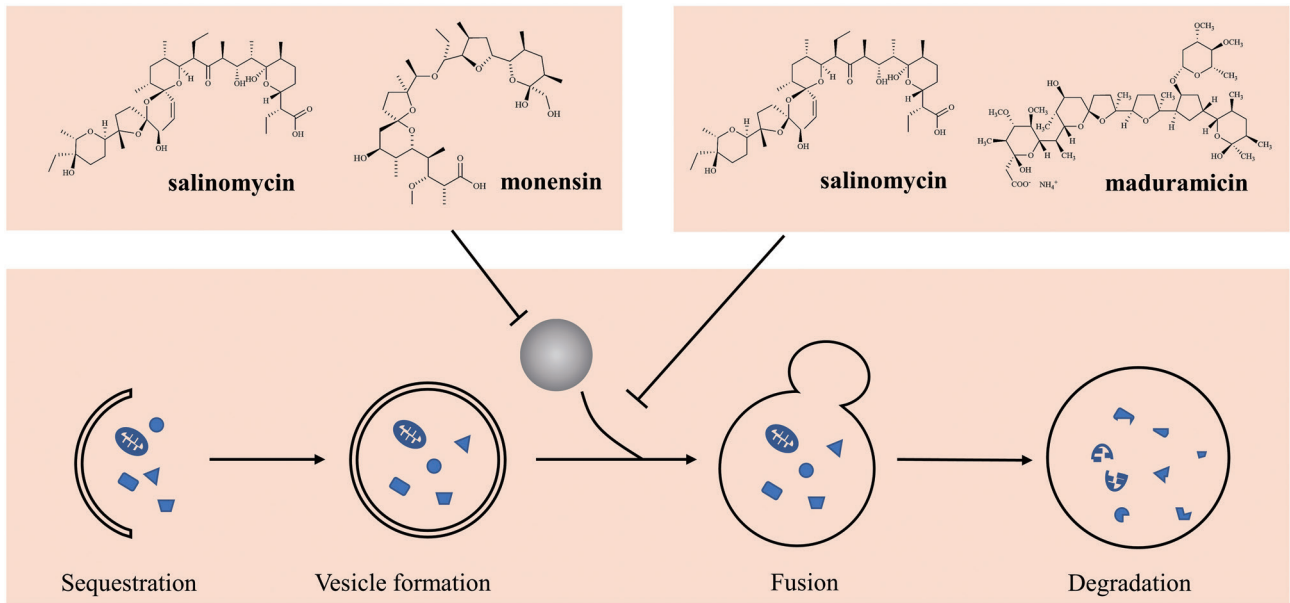


图1 部分聚醚离子抗生素抑制肿瘤细胞自噬与溶酶体相关

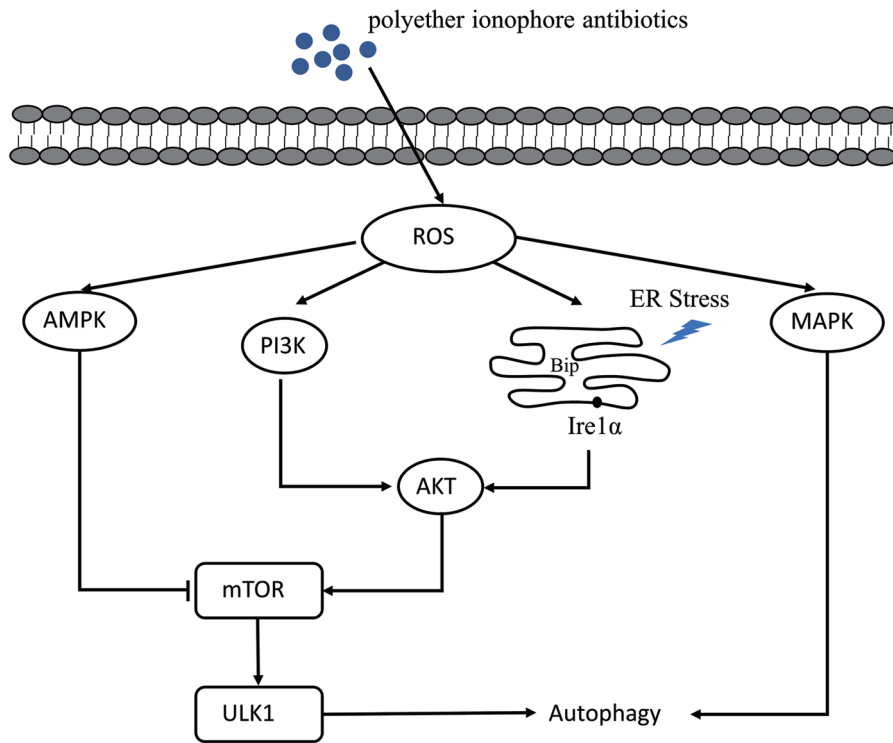


图2 聚醚离子抗生素促进肿瘤自噬的相关通路

多数研究证明盐霉素可以诱导 ROS 的产生，并在自噬发生过程中发挥重要作用。Kim 等<sup>[21]</sup>研究表明，ROS 介导盐霉素诱导的乳腺癌细胞自噬，自噬抑制后通过激活半胱氨酸蛋白酶促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡，增强了盐霉素在低氧、低葡萄糖、低营养和生长因子条件下的毒性。此外，

盐霉素可促进 LC3- II 表达增加和酸性囊泡细胞器 (acidic vesicular organelles, AVOs) 积聚，而加入含巯基的抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 活性氧抑制剂预处理则可抑制自噬，由此证明盐霉素通过 ROS 诱导骨肉瘤 U2OS 细胞凋亡和自噬，同时，蛋白质组学分析及离体线粒体

实验证明, 南昌霉素类似物也可以诱导 MDA-MB-231 细胞 ROS 升高, 进而导致线粒体功能紊乱, 释放细胞色素 C 和凋亡诱导因子等, 引起肿瘤细胞自噬和凋亡<sup>[26,41]</sup>。

ROS 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的重要调节因子, ERK、p38-MAPK、JNK 作为 MAPK 亚家族成员被激活后参与调节细胞内的生理过程<sup>[70]</sup>。Kim 等<sup>[14]</sup>的研究表明, 盐霉素处理前列腺癌细胞后可诱导 ROS 产生, 降低 AKT 及其下游 mTOR 的磷酸化水平, ERK 抑制剂 PD98059、p38 抑制剂 SB203580 或抗氧化剂 NAC 预处理均能降低盐霉素诱导的前列腺癌细胞自噬, 由此证明盐霉素通过 ROS 介导的 PI3K/AKT/mTOR 和 ERK/p38 MAPK 通路调节前列腺癌细胞自噬。在 Verdoodt 等<sup>[32]</sup>的研究中, 盐霉素作用于结肠癌细胞 SW260 时可以诱导 ROS 生成进而诱导 JNK 及 JUN 的磷酸化, 证明 JNK/JUN 通路在 ROS 介导的细胞自噬过程中起着重要作用。但需要注意的是, 在此实验中抑制 JNK 只能阻止部分自噬, 其他信号通路如 ERK 和 p38 也可能与此细胞中的自噬有关。

内质网是自噬体膜的来源之一。Yu 等<sup>[15]</sup>研究发现, 盐霉素处理胶质瘤细胞 U87MG 后, 细胞内 ROS 水平及内质网应激相关蛋白 IRE1 $\alpha$ 、BIP 和 CHOP 的表达均升高; 若用抗氧化剂 NAC 预处理, 则抑制 IRE1 $\alpha$ 、BIP、CHOP 和 LC3-II 的表达及 AVOs 的形成; 若用 4-PBA 预处理, 则抑制内质网应激从而抑制盐霉素诱导的自噬。综上, 实验证明盐霉素通过 ROS 介导的内质网应激诱导胶质瘤细胞 U87MG 的自噬。Li 等<sup>[31]</sup>的研究也证实了盐霉素可引起内质网应激, 通过 ATF4-DDIT3/CHOP-TRIB3-AKT1-mTOR 诱导非小细胞肺癌细胞自噬, 并对癌细胞的存活起到保护作用。

AMPK 是细胞中的能量感受器, 可正向调节自噬。据报道, 盐霉素和尼日利亚菌素既可以激活 AMPK 又可以抑制 mTORC1, 从而诱导癌细胞的自噬<sup>[38,71]</sup>。Zhu 等<sup>[28]</sup>的研究发现, 盐霉素诱导骨肉瘤细胞产生 ROS, 且激活 AMPK 在 Ser317 位点上直接结合并磷酸化 ULK1 从而诱导自噬; 通过分别抑制 ROS 和 AMPK, 进一步证明了盐霉素可以通过 ROS-AMPK 途径激活自噬, 抑制肿瘤细胞凋亡。

#### 4 小结与展望

自噬与肿瘤细胞生存密切相关, 是抗肿瘤治疗的重要靶点。近几年的研究表明, 部分聚醚离子抗

生素针对肿瘤干细胞可发挥特异性毒性, 同时可以逆转多药耐药细胞, 诱导肿瘤细胞凋亡并抑制其细胞周期等。而对于自噬调控, 一方面, 聚醚离子抗生素作为亲脂性的离子载体可以与生理条件下重要的金属离子结合, 诱导细胞内 pH 发生变化、改变细胞内的 Ca<sup>2+</sup> 水平、影响肿瘤微环境, 进而抑制自噬的发生。另一方面, 聚醚离子抗生素也可以通过诱导 ROS 介导的 AKT/mTOR 通路、JNK/JUN 通路、内质网应激及 AMPK 通路激活肿瘤细胞的自噬通路。综上所述, 聚醚离子抗生素既可抑制自噬又可诱导自噬, 同时值得注意的是, 其对自噬的正负向调节很可能与药物浓度及作用时间有关。

因此, 研究聚醚离子抗生素通过调节自噬发挥的抗肿瘤作用, 将为进一步利用其药理学价值提供理论基础。作为潜在的新型抗癌药物, 聚醚离子抗生素仍需要进行大量体内外实验明确其药用机制, 并通过化合物修饰及药物联用等方式, 设计更为高效低毒的抗肿瘤方案, 进而推动临床应用进一步发展, 发挥其抗癌潜力, 为抗肿瘤治疗提供新思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Huczynski A. Polyether ionophores-promising bioactive molecules for cancer therapy. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 7002-10
- [2] Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell*, 2009, 138: 645-59
- [3] Lim YC, Ensby KS, Offenhäuser C, et al. Simultaneous targeting of DNA replication and homologous recombination in glioblastoma with a polyether ionophore. *Neuro Oncol*, 2020, 22: 216-28
- [4] Yusenko MV, Trentmann A, Andersson MK, et al. Monensin, a novel potent MYB inhibitor, suppresses proliferation of acute myeloid leukemia and adenoid cystic carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2020, 479: 61-70
- [5] Dewangan J, Srivastava S, Mishra S, et al. Salinomycin inhibits breast cancer progression via targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF mediated tumor angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 326-35
- [6] Xu Z, Gao G, Liu F, et al. Molecular screening for nigericin treatment in pancreatic cancer by high-throughput RNA sequencing. *Front Oncol*, 2020, 10: 1282
- [7] 郭容甜. 莫能菌素对A549细胞作用机制的初步研究[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2018
- [8] 张玉燕. 莫能菌素诱导HeLa细胞凋亡的初步机制研究[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2019
- [9] Riccioni R, Dupuis ML, Bernabei M, et al. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 45: 86-92
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74

- [11] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell*, 2019, 176: 11-42
- [12] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 528-42
- [13] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, 132: 27-42
- [14] Kim KY, Park KI, Kim SH, et al. Inhibition of autophagy promotes salinomycin-induced apoptosis via reactive oxygen species-mediated PI3K/AKT/mTOR and ERK/p38 MAPK-dependent signaling in human prostate cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1088
- [15] Yu SN, Kim SH, Kim KY, et al. Salinomycin induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis through generation of reactive oxygen species in human glioma U87MG cells. *Oncol Rep*, 2017, 37: 3321-8
- [16] Endo S, Nakata K, Sagara A, et al. Autophagy inhibition enhances antiproliferative effect of salinomycin in pancreatic cancer cells. *Pancreatol*, 2017, 17: 990-6
- [17] Zhang Y, Li F, Liu L, et al. Salinomycin-induced autophagy blocks apoptosis via the ATG3/AKT/mTOR signaling axis in PC-3 cells. *Life Sci*, 2018, 207: 451-60
- [18] Perut F, Sbrana FV, Avnet S, et al. Spheroid-based 3D cell cultures identify salinomycin as a promising drug for the treatment of chondrosarcoma. *J Orthop Res*, 2018, 36: 2305-12
- [19] Klose J, Guerlevik E, Trostel T, et al. Salinomycin inhibits cholangiocarcinoma growth by inhibition of autophagic flux. *Oncotarget*, 2018, 9: 3619-30
- [20] Rai G, Suman S, Mishra S, et al. Evaluation of growth inhibitory response of resveratrol and salinomycin combinations against triple negative breast cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1142-51
- [21] Kim KY, Park KI, Kim SH, et al. Salinomycin induces reactive oxygen species and apoptosis in aggressive breast cancer cells as mediated with regulation of autophagy. *Anticancer Res*, 2017, 37: 1747-58
- [22] Klose J, Stankov MV, Kleine M, et al. Inhibition of autophagic flux by salinomycin results in anti-cancer effect in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One*, 2014, 9: e95970
- [23] Zhen YF, Li ST, Zhu YR, et al. Identification of DNA-PKcs as a primary resistance factor of salinomycin in osteosarcoma cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 79403-13
- [24] Zhang XF, Gurunathan S. Combination of salinomycin and silver nanoparticles enhances apoptosis and autophagy in human ovarian cancer cells: an effective anticancer therapy. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 3655-75
- [25] Xipell E, Gonzalez-Huarriz M, de Irujo JJM, et al. Salinomycin induced ROS results in abortive autophagy and leads to regulated necrosis in glioblastoma. *Oncotarget*, 2016, 7: 30626-41
- [26] Kim SH, Choi YJ, Kim KY, et al. Salinomycin simultaneously induces apoptosis and autophagy through generation of reactive oxygen species in osteosarcoma U2OS cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473: 607-13
- [27] Jangamreddy JR, Panigrahi S, Los MJ. Monitoring of autophagy is complicated--salinomycin as an example. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 604-10
- [28] Zhu LQ, Zhen YF, Zhang Y, et al. Salinomycin activates AMP-activated protein kinase-dependent autophagy in cultured osteoblastoma cells: a negative regulator against cell apoptosis. *PLoS One*, 2013, 8: e84175
- [29] Jangamreddy JR, Ghavami S, Grabarek J, et al. Salinomycin induces activation of autophagy, mitophagy and affects mitochondrial polarity: differences between primary and cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 2057-69
- [30] Yue W, Hamai A, Tonelli G, et al. Inhibition of the autophagic flux by salinomycin in breast cancer stem-like/progenitor cells interferes with their maintenance. *Autophagy*, 2013, 9: 714-29
- [31] Li T, Su L, Zhong N, et al. Salinomycin induces cell death with autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress in human cancer cells. *Autophagy*, 2013, 9: 1057-68
- [32] Verdoodt B, Vogt M, Schmitz I, et al. Salinomycin induces autophagy in colon and breast cancer cells with concomitant generation of reactive oxygen species. *PLoS One*, 2012, 7: e44132
- [33] Liu Y, Hao Y, Li Y, et al. Salinomycin induces autophagic cell death in salinomycin-sensitive melanoma cells through inhibition of autophagic flux. *Sci Rep*, 2020, 10: 18515
- [34] Verma SP, Das P. Monensin induces cell death by autophagy and inhibits matrix metalloproteinase 7 (MMP7) in UOK146 renal cell carcinoma cell line. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54: 736-42
- [35] Khan N, Yilmaz S, Aksoy S, et al. Polyethers isolated from the marine actinobacterium *Streptomyces cacaoui* inhibit autophagy and induce apoptosis in cancer cells. *Chem Biol Interact*, 2019, 307: 167-78
- [36] Choi HS, Jeong EH, Lee TG, et al. Autophagy inhibition with monensin enhances cell cycle arrest and apoptosis induced by mTOR or epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2013, 75: 9-17
- [37] Lim J, Lee Y, Kim HW, et al. Nigericin-induced impairment of autophagic flux in neuronal cells is inhibited by overexpression of Bak. *J Biol Chem*, 2012, 287: 23271-82
- [38] Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, et al. Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. *J Biol Chem*, 2016, 291: 21496-509
- [39] Garcia-Princival IMR, Princival JL, da Silva ED, et al. *Streptomyces hygrosopicus* UFPEDA 3370: a valuable source of the potent cytotoxic agent nigericin and its evaluation against human colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact*, 2021, 333: 109316
- [40] 赵翌含. 马杜霉素对HeLa细胞的生长抑制作用研究[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2020
- [41] Huang M, Liu B, Liu R, et al. Aglycone polyether nanchangmycin and its homologues exhibit apoptotic and

- antiproliferative activities against cancer stem cells. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2018, 1: 84-95
- [42] Kim KY, Kim SH, Yu SN, et al. Lasalocid induces cytotoxic apoptosis and cytoprotective autophagy through reactive oxygen species in human prostate cancer PC-3 cells. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 1016-24
- [43] Yun CW, Jeon J, Go G, et al. The dual role of autophagy in cancer development and a therapeutic strategy for cancer by targeting autophagy. *Int J Mol Sci*, 2020, 22: 179
- [44] Pellegrini P, Dyczynski M, Sbrana FV, et al. Tumor acidosis enhances cytotoxic effects and autophagy inhibition by salinomycin on cancer cell lines and cancer stem cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 35703-23
- [45] Chen X, Chen L, Jiang S, et al. Maduramicin induces apoptosis and necrosis, and blocks autophagic flux in myocardial H9c2 cells. *J Appl Toxicol*, 2018, 38: 366-75
- [46] Dong X, Zhao R, Li Y, et al. Maduramicin inactivation of Akt impairs autophagic flux leading to accumulated autophagosomes-dependent apoptosis in skeletal myoblast cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114: 105573
- [47] Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*, 2016, 30: 1913-30
- [48] Li F, Huang G, Peng P, et al. Overexpression of autophagy-related gene 3 promotes autophagy and inhibits salinomycin-induced apoptosis in breast cancer MCF-7 cells. *J South Med Univ*, 2019, 39: 162-8
- [49] Vu HT, Kobayashi M, Hegazy AM, et al. Autophagy inhibition synergizes with calcium mobilization to achieve efficient therapy of malignant gliomas. *Cancer Sci*, 2018, 109: 2497-508
- [50] Jangamreddy JR, Jain MV, Hallbeck AL, et al. Glucose starvation-mediated inhibition of salinomycin induced autophagy amplifies cancer cell specific cell death. *Oncotarget*, 2015, 6: 10134-45
- [51] Manic G, Obrist F, Kroemer G, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for cancer therapy. *Mol Cell Oncol*, 2014, 1: e29911
- [52] Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy*, 2018, 14: 1435-55
- [53] Kocaturk NM, Akkoc Y, Kig C, et al. Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 134: 116-37
- [54] Florey O, Gammoh N, Kim SE, et al. V-ATPase and osmotic imbalances activate endolysosomal LC3 lipidation. *Autophagy*, 2015, 11: 88-99
- [55] Filomeni G, Desideri E, Cardaci S, et al. Carcinoma cells activate AMP-activated protein kinase-dependent autophagy as survival response to kaempferol-mediated energetic impairment. *Autophagy*, 2010, 6: 202-16
- [56] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*, 2019, 79: 4557-66
- [57] Camuzard O, Santucci-Darmanin S, Carle GF, et al. Autophagy in the crosstalk between tumor and microenvironment. *Cancer Lett*, 2020, 490: 143-53
- [58] Pellegrini P, Strambi A, Zipoli C, et al. Acidic extracellular pH neutralizes the autophagy-inhibiting activity of chloroquine: implications for cancer therapies. *Autophagy*, 2014, 10: 562-71
- [59] Ghislat G, Patron M, Rizzuto R, et al. Withdrawal of essential amino acids increases autophagy by a pathway involving  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase kinase- $\beta$  (CaMKK- $\beta$ ). *J Biol Chem*, 2012, 287: 38625-36
- [60] Hu YX, Han XS, Jing Q.  $Ca^{2+}$  ion and autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 151-66
- [61] Mollenhauer HH, Morre DJ, Rowe LD. Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1031: 225-46
- [62] Boehmerle W, Endres M. Salinomycin induces calpain and cytochrome *c*-mediated neuronal cell death. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e168
- [63] Erecinska M, Nelson D, Dagani F, et al. Relations between intracellular ions and energy metabolism under acidotic conditions: a study with nigericin in synaptosomes, neurons, and C6 glioma cells. *J Neurochem*, 1993, 61: 1356-68
- [64] Gao X, Peng L, Ruan X, et al. Transcriptome profile analysis reveals cardiotoxicity of maduramicin in primary chicken myocardial cells. *Arch Toxicol*, 2018, 92: 1267-81
- [65] Folz SD, Lee BL, Nowakowski LH, et al. Anticoccidial evaluation of halofuginone, lasalocid, maduramicin, monensin and salinomycin. *Vet Parasitol*, 1988, 28: 1-9
- [66] Mitani M, Yamanishi T, Miyazaki Y, et al. Salinomycin effects on mitochondrial ion translocation and respiration. *Antimicrob Agents Chemother*, 1976, 9: 655-60
- [67] Danforth HD, Ruff MD, Reid WM, et al. Anticoccidial activity of salinomycin in battery raised broiler chickens. *Poult Sci*, 1977, 56: 926-32
- [68] Dewaele M, Maes H, Agostinis P. ROS-mediated mechanisms of autophagy stimulation and their relevance in cancer therapy. *Autophagy*, 2010, 6: 838-54
- [69] Yun HR, Jo YH, Kim J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3289
- [70] Krishna M, Narang H. The complexity of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) made simple. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 3525-44
- [71] Mirkheshti N, Park S, Jiang S, et al. Dual targeting of androgen receptor and mTORC1 by salinomycin in prostate cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 62240-54