

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2013.01.037

细胞自噬与肝病

席兴宇*

(新乡学院 教育科学系, 河南 新乡 453003)

摘 要: 细胞自噬是真核细胞在长期进化过程中形成的一种自我保护机制,它在清除细胞内蛋白质聚集体、维持细胞内稳态中发挥着重要的作用.近年来研究表明,细胞自噬与各种肝病的病理发生密切相关,本文简要综述该方面的研究进展.

关键词: 细胞自噬; *Atg* 基因; 肝病

中图分类号: Q255 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-0972(2013)01-0154-03

Relationship between Autophagy and Liver Diseases

Xi Xingzi*

(Department of Education Sciences, Xinxiang University, Xinxiang 453003, China)

Abstract: Autophagy is a self-protection mechanism evolved in eukaryotic cells. It plays an important role in the clearance of protein aggregates and maintenance of cellular homeostasis. Recent studies showed that autophagy involved in the pathogenesis of a variety of liver diseases. This paper summarized the studies on the autophagy and liver diseases.

Key words: autophagy; *Atg* gene; liver diseases

0 引言

细胞自噬是真核细胞在长期进化过程中形成的一种自我保护机制,它是真核细胞在持久饥饿状态下将自身长寿命的蛋白质及细胞器通过溶酶体途径分解从而获取能量的一种方式.细胞自噬还能清除细胞内蛋白质聚集体、受损的细胞器,维持细胞内环境稳态.近年来研究表明细胞自噬与多种疾病的发生有密切关系.本文简要介绍细胞自噬在肝病中的作用.

1 细胞自噬的分子机制

细胞自噬是通过双层膜结构将细胞质中可溶性蛋白和细胞器包裹形成自噬泡,并由自噬泡将其携带到溶酶体中降解加工,这是细胞内一种分解代谢途径.目前研究表明,有 30 多个细胞自噬相关基因(*Atg* 基因)编码的蛋白质参与自噬体形成的 3 个阶段^[1-3]:膜泡的成核反应、膜泡的延伸、膜泡成熟与溶酶体融合.肌醇三磷酸激酶(PI-3K)与 Bec-

lin1(*Atg6* 的同源物)结合形成复合体,启动膜泡的成核反应.*Atg5-Atg12-Atg16* 复合物、LC3(*Atg8* 的同源物)-PE 复合物参与膜泡的延伸和成熟等过程.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶是细胞自噬主要负调控因子^[4],它通过磷酸化作用抑制 *Atg1* 和 *Atg13*,抑制细胞自噬的发生.

2 细胞自噬与病毒性肝炎

肝脏是人体内最重要的器官之一,承担着很多重要功能.然而,肝脏很容易受到各种病毒感染,这是影响人类健康的重要因素.细胞自噬能够启动天然免疫和适应性免疫,是清除病原体的一种重要方式.然而,肝炎病毒却利用自噬进行复制,是逃避免疫监视的一种方式.研究表明,在 HCV 感染的肝细胞中出现自噬泡堆积现象,说明 HCV 病毒阻止自噬泡与溶酶体融合,从而避免病毒被溶酶体降解.另有研究表明,HCV RNA 的早期翻译和胞内转运

收稿日期:2012-08-13; 修订日期:2012-10-25; * . 通信联系人, E-mail: xingzixi2003@sina.com

基金项目: 河南省教育厅自然科学研究计划项目(2011B180031)

作者简介: 席兴宇(1970-),女,河南新乡人,讲师,硕士,主要从事细胞自噬的分子机制研究.

需要自噬蛋白的协助^[8]。HCV 病毒入侵细胞后激活 PKR 激酶, PKR 诱导细胞自噬对 HCV RNA 的早期翻译是有利的。无论是体内还是体外研究均表明 HBV 病毒蛋白 HBx 能诱导细胞自噬发生^[9]。HBx 能与 PI-3K 相互作用, 并上调 Beclin1 的表达。PI-3K 和 Beclin1 结合形成的复合体是细胞自噬的正调控因子。细胞自噬提高 HBV 病毒的复制是在病毒 DNA 复制阶段, 这一点与 HCV 略有不同。总之, HCV 病毒和 HBV 病毒能巧妙地逆转细胞自噬机制, 利用自噬机制获得在细胞内生存和复制的机会。

3 细胞自噬与急性肝损伤

伴刀豆球蛋白 A 和脂多糖/D-半乳糖胺是常用的诱导动物急性肝损伤的药物, 在这两种药物诱导的动物模型中均观察到细胞自噬增加现象。但是, 伴刀豆球蛋白 A 诱导的是肝实质细胞和肝内皮细胞的自噬性细胞死亡; 而在脂多糖/D-半乳糖胺急性肝损伤模型中, 细胞自噬对肝细胞具有保护作用。研究发现, 脂多糖/D-半乳糖胺能够提高野生型小鼠肝细胞中细胞自噬作用, 而在孕烷受体缺陷的转基因小鼠中细胞自噬水平降低很快, 且出现严重的肝损伤现象^[10]。但是, 上述资料并不能用于阐释细胞自噬在人急性肝损伤中的作用, 因为细胞自噬的增加仅在神经性厌食导致的肝功能不全患者中出现^[11], 在这种病症中细胞自噬似乎具有双重作用。在这种病症初期, 患者体重下降伴有肝功能轻微异常, 细胞自噬可能起到为细胞生存提供营养作用。然而, 当患者营养不良达到一定程度, 肝功能严重受损、血浆谷丙转氨酶异常升高时, 肝细胞中出现无数自噬泡, 则有些肝细胞表现出典型性自噬性细胞死亡特征。研究显示氨基酸匮乏的程度不仅决定自噬泡的数量, 而且与自噬泡中内容物有关。饥饿初期自噬泡中含有糖原和光面内质网, 而后含有线粒体、糙面内质网和自由核糖体等。在神经性厌食情况下, 细胞自噬发展到第二阶段则危及细胞生存。总之, 这些资料说明在急性肝损伤过程中细胞自噬是为了细胞生存而进行的抗逆性斗争, 而自噬性细胞死亡则是细胞抗逆性失败的最后结果。

4 细胞自噬和 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症

正常人血浆中含有一种抑制蛋白酶活性的重要物质 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶 ($\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 1$ -AT), 它能抑制血浆中大约 90% 的胰蛋白酶、血纤维蛋白溶酶、激肽释放酶、胶原酶、凝血酶和弹性蛋白酶等

的活性。该物质缺乏与慢性支气管炎、肺炎和肺气肿的发生有关。 $\alpha 1$ -AT 是在肝脏糙面内质网合成的一种糖蛋白, 转运到高尔基体, 然后分泌到体液中。 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症是一种遗传病, 是由于 $\alpha 1$ -AT Z 基因纯合子突变导致。Z 基因突变导致新合成的 $\alpha 1$ -AT 不能折叠成正确的空间构象, 突变蛋白在内质网中形成聚集体, 影响肝细胞的功能。研究发现 $\alpha 1$ -AT 多聚体的清除依赖细胞自噬途径。在 Atg5 基因敲除的细胞系中 $\alpha 1$ -AT 多聚体的降解受阻, 细胞包涵体中含有大量 $\alpha 1$ -AT 多聚体^[12]。 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症导致肝脏受损的病理机制仍不完全清楚, 含有不溶性 $\alpha 1$ -AT 多聚体的肝细胞出现细胞凋亡现象却是不争的事实。令人感兴趣的是, 抗癫痫药物卡马西平 (Carbamazepin) 能够提高细胞自噬作用, 减少肝细胞中 $\alpha 1$ -AT 多聚体, 降低肝纤维化的发生^[13]。这项研究在 $\alpha 1$ -AT 缺乏症关联的肝病小鼠模型中取得进展^[14], 并有希望进入临床实验。

5 细胞自噬与脂肪肝

细胞自噬对肝细胞脂质代谢具有一定的调节作用^[15]。细胞内脂类的分解除通过脂酶作用外, 还可通行双层膜包裹转运到溶酶体分解, 这种途径称为“脂噬作用” (macrolipophagy)。尽管与脂肪细胞相比肝细胞中脂酶水平较低, 但由于脂噬作用的存在, 肝细胞仍可处理大量的脂滴。脂噬作用的效率与营养状态有关。受短期脂类物质的摄入的影响, 细胞自噬水平升高以降解存储脂用于 β -氧化等。研究表明, Atg7 基因敲除的小鼠肝细胞中脂类堆积显著增加, 脂噬作用降低导致出现脂肪肝、个体肥胖等症状^[16]。细胞自噬降低还影响到细胞其他功能, 比如错误折叠的蛋白质堆积引起的内质网应激反应。在肥胖症中, 营养和能量过剩会损伤内质网功能, 伴随细胞自噬能力下降进一步导致内质网应激加剧, 影响肝细胞的解毒功能^[17]。此外, 肥胖还能导致细胞自噬抑制剂 mTOR 过度激活, 细胞自噬水平的降低进一步加剧了脂肪肝的形成^[18]。可见, 保持肝细胞中适当的自噬水平, 这对于降低肝细胞中脂滴的堆积, 避免脂肪肝的形成有重要意义。

6 细胞自噬与肝癌

癌症的发生可能与细胞自噬功能缺陷有关, 约 40% ~ 75% 乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌中存在 Atg 基因 Beclin1 单等位基因缺失现象^[15-18]。在肝细胞

性肝癌中,细胞自噬可能起到肿瘤抑制因子作用.研究发现 Beclin1 基因缺失的异合子小鼠患肝细胞性肝癌的几率很高^[7].与正常肝细胞系相比,在肝癌细胞系中一些细胞自噬基因如 Atg5、Atg7 和 Beclin1 等表达下降.同一病人肝癌组织中 Beclin1 mRNA 和蛋白质水平显著低于癌旁组织^[15-16].肝癌中细胞自噬功能降低的原因尚不清楚,研究表明肝癌中 HAb18G/CD147(一种跨膜糖蛋白)高表达可能与之有关,它可能通过激活 Akt 信号传导通路抑制细胞自噬途径^[18].目前,采用药物提高细胞自噬对癌症患者进行治疗已经取得一些疗效.采用细胞自噬激活剂雷帕霉素对肝脏移植后病人(肝细胞性肝癌患者)进行治疗,其存活率明显高于非肝

细胞系肝癌患者^[19-20].目前认为细胞自噬在肝癌中可能具有以下作用:(一)维持染色体稳定性,阻止癌基因突变的积累;(二)降低氧化性损伤,氧化性损伤是激活癌基因的重要诱导因素;(三)减少肿瘤组织内部的坏死和局部炎症.

7 总结

细胞自噬在各种肝病中表现出多面性,总体来讲在诸如清除肝细胞中脂肪滴、聚集的 $\alpha 1$ -AT 等方面起到维持细胞生存的作用.然而,肝炎病毒却利用细胞自噬获得在细胞内生存的机会.因此,深入研究细胞自噬的机制、细胞自噬与各种肝病之间的关系有助于开发新的治疗肝病药物.

参考文献:

- [1] Oh J E, Lee H K. *Autophagy in innate recognition of pathogens and adaptive immunity* [J]. Yonsei Med J, 2012, 53(2): 241-247.
- [2] Abounit K, Scarabelli T M, McCauley R B. *Autophagy in mammalian cells* [J]. World J Biol Chem, 2012, 3(1): 1-6.
- [3] Jaber N, Dou Z, Chen J S, et al. *Class III PI3K Vps34 plays an essential role in autophagy and in heart and liver function* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(6): 2003-2008.
- [4] Chu V C, Bhattacharya S, Nomoto A, et al. *Persistent expression of hepatitis C virus non-structural proteins leads to increased autophagy and mitochondrial injury in human hepatoma cells* [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28551.
- [5] Alavian S M, Ande S R, Coombs K M, et al. *Virus-triggered autophagy in viral hepatitis-possible novel strategies for drug development* [J]. J Viral Hepat, 2011, 18(12): 821-830.
- [6] Rautou P E, Cazals-Hatem D, Moreau D, et al. *Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy* [J]. Gastroenterology, 2008, 135(3): 840-848.
- [7] Wang K, Damjanov I, Wan Y J. *The protective role of pregnane X receptor in lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury* [J]. Lab Invest, 2010, 90(2): 257-265.
- [8] Kamimoto T, Shoji S, Hidvegi T, et al. *Intracellular inclusions containing mutant alpha1-antitrypsin Z are propagated in the absence of autophagic activity* [J]. J Biol Chem, 2006, 281(7): 4467-4476.
- [9] Smith S E, Granell S, Salcedo-Sicilia L, et al. *Activating transcription factor 6 limits intracellular accumulation of mutant $\alpha 1$ -antitrypsin Z and mitochondrial damage in hepatoma cells* [J]. J Biol Chem, 2011, 286(48): 41563-41577.
- [10] Hidvegi T, Ewing M, Hale P, et al. *An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant {alpha}1-antitrypsin z and reduces hepatic fibrosis* [J]. Science, 2010, 329(5988): 229-232.
- [11] Aghajani M, Li N, Karin M. *Obesity, autophagy and the pathogenesis of liver and pancreatic cancers* [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012(SI/ S2): 10-14.
- [12] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. *Autophagy regulates lipid metabolism* [J]. Nature, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [13] Yang L, Li P, Fu S, et al. *Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance* [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 467-478.
- [14] Codogno P, Meijer A J. *Autophagy: a potential link between obesity and insulin resistance* [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 449-451.
- [15] Carew J S, Kelly K R, Nawrocki S T. *Autophagy as a target for cancer therapy: new developments* [J]. Cancer Manag Res, 2012(4): 357-365.
- [16] Lozy F, Karantza V. *Autophagy and cancer cell metabolism* [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(4): 395-401.
- [17] Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. *Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene* [J]. J Clin Invest, 2003, 112(12): 1809-1820.
- [18] Cui H Y, Guo T, Wang S J, et al. *Dimerization is essential for HAb18G/CD147 promoting tumor invasion via MAPK pathway* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(3): 517-522.
- [19] Toso C, Merani S, Bigam D L, et al. *Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma* [J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1237-1243.
- [20] Schnitzbauer A A, Schlitt H J, Geissler E K. *Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence* [J]. Transplantation, 2011, 91(11): 1173-1176.

责任编辑:任长江