

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.019

· 综 述 ·

P53 蛋白介导 mTOR 信号途径影响肿瘤细胞自噬的研究进展

Advances in the tumor cell autophagy induced by P53-mediated mTOR signal transduction

聂雪坤¹, 曾莉莉¹综述; 牛培广², 史道华²审阅 (1. 福建医科大学研究生院, 福建 福州 350000; 2. 福建省妇幼保健院药剂科, 福建 福州 350001)

[摘要] 自噬是机体内的一种代谢方式, 参与调控多种生理病理过程, 受不同信号级联反应调节, 在维持细胞生长与代谢等方面起关键作用。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种蛋白激酶, 也是调节细胞生长和增殖的重要信号分子, 其通路的异常激活与肿瘤的发生发展密切相关且可通过调节细胞自噬治疗肿瘤。*p53* 为抑癌基因, 具有抑制癌症形成的作用。近来研究显示, 胞质和胞核中均存在 P53 蛋白, 在核内 P53 可通过活化腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)激活抑癌基因与张力蛋白同源 10q 丢失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*)的转录等机制来调节 mTOR 信号通路相关分子, 抑制 mTOR 活性, 促使 UNC-51 激酶 1(unc-51-like kinase1, ULK1)去磷酸化而增强自噬, 亦可介导某些凋亡蛋白(Bcl-2、Bax 等)及调控因子(DRAM、PUMA 等)的信号通路参与自噬调节, 但与 mTOR 通路的关系尚待研究; 细胞质中的 P53 蛋白以非依赖转录的方式如降解 P53、抑制 RB1CC1/FIP200 活性等, 参与 mTOR 途径调控, 抑制自噬。本文就 P53 蛋白介导 mTOR 信号途径影响肿瘤细胞自噬的研究进展作一综述。

[关键词] 自噬; mTOR; P53; 肿瘤

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)06-0739-05

自噬(autophagy)是广泛存在于真核细胞中的生理过程, 通过形成自噬小体降解细胞内多余或损坏的大分子物质(如糖原、蛋白质等)来调节细胞的稳态水平^[1], 主要过程包括自噬体的诱导、形成、转运、融合、降解与物质循环^[2], 其中自噬体的诱导和形成较为重要, 受一系列自噬相关基因(autophagy-related protein, Atg)的调控。UNC-51 激酶(unc-51-like kinase, ULK)、Atg13 和粘着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa, FIP200)组成的复合物活化后可促进自噬小体膜形成; 磷脂酰肌醇三磷酸激酶(Class III PI3K)、P150(Class III PI3K 的亚基)和酵母 Atg6 同源基因(the mammalian counterpart of the yeast Atg6 gene, Beclin1)组成的复合物参与自噬小体成核过程, 并与自噬相关蛋白 ATG5、ATG12 和 ATG16 等相互作用, 诱导自噬产生; 微管相关蛋白 1 的轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)与自噬起始关联密切, 表达后受 ATG4 的作用形成 LC3-I 再与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合为 LC3-II, 同转膜蛋白 ATG 一起被募集到前自噬小体膜上, 参与膜延伸过程。研究^[3]证明, 机体内存在许多调节自噬的信号分子, 对维持细胞的存活、生长、分化及代谢等起重要作用。其

中, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是最关键的信号之一^[4], 受 PI3K/Akt/TSC1-TSC2、LKB1/AMPK 和 IGF-1/PI3K 等多条通路调控。mTOR 活化后可增强自噬相关蛋白 ULK 复合物的磷酸化而抑制自噬。

人类 *p53* 基因为一种抑癌基因, 在肿瘤细胞中突变率超过 50%^[5-6]。DNA 损伤、缺氧或癌基因活化等胞内应激环境均可诱导 *p53* 基因活化, 活化的 *p53* 基因能通过多种途径调节细胞的增殖周期、分化、凋亡等^[7]。新近的研究发现 *p53* 也参与自噬的调节, P53 蛋白因其胞内定位不同而功能各异, 在细胞核内促进自噬, 而在胞质中却主要发挥抑制作用^[8], 但多与 mTOR 信号转导通路相关^[9]。

1 P53 的核内调节机制

P53 蛋白主要分布于细胞核, 可直接或间接与其他蛋白相互作用参与转录和细胞生长的调控。近来研究表明, P53 蛋白作为细胞核内一种促进自噬的转录因子, 以依赖转录的方式参与自噬过程^[10]

[作者简介] 聂雪坤(1987-), 女, 河北省石家庄市人, 硕士生, 主要从事肿瘤药理学的基础研究。E-mail: 290770875@qq.com

[通信作者] 史道华(Shi Daohua, corresponding author), E-mail: shidh@yeah.net

(图 1)。

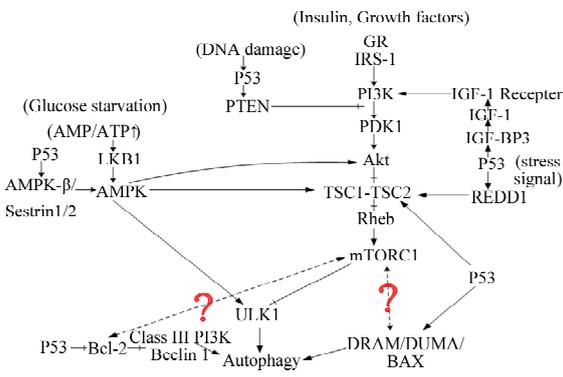


图 1 细胞核内 P53 介导 mTOR 信号途径对肿瘤细胞自噬的作用机制

1.1 P53 蛋白通过活化 AMPK 抑制 mTOR 通路, 从而增强自噬

腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)是一种重要的能量感受器,能够控制细胞内代谢和维持能量稳态,并通过自身磷酸化促进自噬^[11-12]。能量供应不足及肝激酶 B1(liver kinase-B1, LKB1)活化均可促进 AMPK 磷酸化,进而直接抑制 mTOR,促进自噬;还可通过 Akt/结节硬化复合物(tuberous sclerosis complex, TSC1-TSC2)/小 G 蛋白 Ras 同源蛋白(ras homolog enriched in brain, Rheb)/mTOR 途径间接抑制 mTOR 促进自噬^[13]。

P53 蛋白可直接活化 AMPK β 亚基或诱导其靶基因 Sestrin1/Sestrin2 表达并与 AMPK α 亚基相互作用而使 AMPK Thr172 磷酸化,从而激活 AMPK,促进自噬^[14]。Shackelford 等^[15]研究表明,P53 蛋白的作用与 LKB1 活化 AMPK 的机制类似,通过磷酸化 AMPK 参与 mTOR 途径的调控。此外,Karin 等用敲除 AMPK $\alpha 1$ 或 AMPK 抑制剂的方法均证明 AMPK 失活可减弱 P53 蛋白靶基因 Sestrin2 抑制 mTOR 信号转导的能力,并说明了该机制参与 mTOR 调控的重要性^[14]。

1.2 P53 蛋白激活 PTEN 参与 mTOR 通路调控

抑癌基因与张力蛋白同源 10q 丢失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN),一种选择性存在于某些细胞或组织内的抑癌基因,最初发现其与细胞增殖和黏附有关,基因突变时可导致癌变或遗传缺陷综合征(如考登病),基因缺失也会造成恶性肿瘤的形成^[16]。近年来,通过对基因的 DNA 序列分析发现

PTEN 启动子区中有 P53 蛋白结合位点,为 P53 调节 PTEN 的研究奠定了基础。Stambolic 等^[17]研究发现,P53 蛋白是 PTEN 转录过程的激动剂,可直接与 PTEN 基因上的 P53 结合位点作用,促进 PTEN 表达。实验证明,在肾癌组织中,PTEN 含量极低,但磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)表达量明显增加,而在急性髓性白血病细胞中 PTEN 表达,而 PI3K 活性降低,因此,说明 PTEN 与 PI3K 是负相关的。后续研究发现 PTEN 可直接磷酸化 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 3,4,5-tris-phosphate, PIP3)抑制 PI3K 或直接负性调控 Akt 抑制 mTOR 参与细胞增殖、凋亡等代谢途径。因 PI3K 和 mTOR 均可负性调控自噬,从而进一步完善了 PTEN 的作用机制,即通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进自噬^[18]。因此,活化的 P53 蛋白诱导 PTEN 表达,参与 mTOR 介导的自噬水平的调控成为研究 P53 及自噬的新靶点^[19]。

Samy 等^[18]发现,在恶性胶质瘤、子宫内膜癌、黑素瘤、乳腺癌及肾癌等多种肿瘤中都存在 PTEN 缺失现象,而在一些良性肿瘤中,该基因却正常表达,说明 PTEN 基因在抑制肿瘤恶性转变上发挥着重要作用。因此,作为 PTEN 上游激活基因的 p53,在抑制癌症恶化、调控细胞生长上同样至关重要。

1.3 P53 蛋白作用于 IGF-BP3 参与 mTOR 通路调控

胰岛素生长因子结合蛋白(Insulin growth factor binding protein 3, IGF-BP3)与胰岛素样生长因子(IGF)以高亲和力结合,产生相应的生物学作用。缺氧、DNA 损伤或癌基因活化等胞内应激环境下,p53 基因被激活,产生的 P53 蛋白进一步激活 IGF-BP3,后者与 IGF-1 结合,抑制了 IGF-1 与其相应受体(IGF-1 Receptor)的作用,继而阻断 IGF-1/Akt 信号途径,最后抑制 mTOR,进而促进自噬水平^[20-21]。

细胞应激状态下,P53 蛋白对 IGF-1/Akt 和 mTOR 途径呈负性调节,不仅能促进核内自噬,还可移除细胞表面的生长因子受体,进而减慢细胞生长和分化进度,达到保存或重复利用胞内资源的目的。另外,该机制也参与了细胞或组织的损伤后修复。因此,P53 蛋白和 IGF-1/Akt/mTOR 途径的密切协作可明显降低机体应激条件下产生的错误频率^[21]。

1.4 P53 蛋白激活 REDD1 参与 mTOR 途径调控

发育及 DNA 损伤反应调节基因(regulated in development and DNA damage responses, REDD1),一类在细胞缺氧或 DNA 损伤时诱导激活并可抑制体内胰岛素信号的高度保守蛋白,作为 TSC1-TSC2 上游分子参与调节多种信号转导途径,如负性调节

mTOR^[4]。在缺氧条件下, *p53* 基因活化, 诱导产生缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1), 促进 *REDD1* 的表达, 可抑制 mTORC1(mTOR 有两种存在形式 mTORC1 和 mTORC2)活性, 增加自噬^[22]。

Brugarolas 等^[22]研究发现, *REDD1* 在肿瘤细胞中高频突变, 导致通过 TSC1-TSC2/mTOR 途径调节缺氧状态和 DNA 损伤的作用减弱, 丧失抑制肿瘤功能。因此, 认为 *REDD1* 还可能是一种抑癌基因。Hafen 等^[23]研究表明, 正常环境下果蝇 *REDD1* 的失活不影响其存活, 只在缺氧或饥饿等条件下降低存活率, 证明 *REDD1* 能在多种应激下调控细胞生长。

1.5 P53 蛋白的其他核内机制

细胞核中还存在许多由 P53 蛋白介导的信号转导途径, 但与 mTOR 的相关性有待研究, 这些途径主要包括:

(1) *p53* 诱导的自噬调节蛋白(damage -regulated autophagy modulator, DRAM), 一种位于溶酶体膜上且高度保守的蛋白质, 过度表达可导致细胞中自噬小体的堆积。Crighton 等^[24]证明, DRAM 可作为 P53 蛋白的直接靶分子参与自噬调控, 但与 mTOR 调节自噬的关联性仍需探索^[25]; (2) *p53* 上调凋亡调控因子(*p53*-upregulated modulator of apoptosis, PUMA), 一种只存在 BP3 结合域的蛋白, 可受 P53 蛋白诱导, 促进线粒体自噬; (3) 促凋亡蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax), 一类自噬调控因子, 同样受 P53 蛋白调控, Moretti 等^[26]研究显示, 其参与了 Akt-mTOR-S6K1 途径; (4) Bcl-2 家族, 一类抗凋亡蛋白, 在自噬小体的膜形成阶段发挥着重要作用。Beclin-1 参与自噬小泡的形成, 当与 Bcl-2 结合时, 失去活性^[27]。 *p53* 基因活化后, 可抑制 Bcl-2 的表达, 从而与 Beclin-1 结合减少, 促进自噬^[28], 该过程可能受 PI3K/Akt/mTOR 信号途径调控, 但机制仍待研究^[29]。

2 P53 的胞质调节机制

P53 蛋白可在细胞核转录完成后输送至胞质, 该过程较为复杂。Karen 等^[30]证明, 鼠双微基因 2(murine double minute-2, *MDM2*)通过对 P53 蛋白 C 末端泛素化, 参与 P53 蛋白由胞核到胞质的运输, 此过程可被过度表达的靶向调控运输蛋白(chromosome region maintenance 1, CRM1)增强, 但具体机制不详。另外, Brooks 等^[31]的研究也表明 *MDM2* 的泛素化修饰是 P53 蛋白转移至胞质的重要方式。胞质与细胞核内的 P53 蛋白虽然可以相互转移, 但发挥的作用却不尽相同^[32]。研究^[33]表明, 胞质中

的 P53 蛋白以非依赖转录的方式抑制自噬。Eugenia 等^[32]用 RNAi 等方法敲除 *p53* 基因或用 P53 的化学抑制剂(pifithrin- α , PFT- α)等方式抑制胞质内 P53 蛋白的作用, 可增加自噬小体的形成和自噬相关蛋白 LC-3 II / I 的表达, 说明 P53 蛋白失活可促进自噬, 但具体机制不详。

2.1 P53 蛋白降解对 mTOR 通路的调控

营养物质缺乏或使用 mTOR 抑制剂(雷帕霉素等)可诱导 *MDM2* 依赖的 P53 蛋白降解, 产生促进自噬的作用^[33]。上述现象可在细胞 G₀/G₁ 期出现, 少见于 S 期, 几乎不发生在 G₂ 及 M 期^[34]。胞质中的 P53 蛋白通过抑制自噬而产生的抑癌作用, 既可维持基因组稳定性防止正常细胞的错误复制, 又可抑制肿瘤细胞的过度增殖。

2.2 P53 蛋白抑制 AMPK 活性, 并参与 mTOR 通路调控

细胞质内的线粒体也有类似核内的信号途径。有学者用基因敲除或化学试剂抑制 P53 蛋白表达或功能的方法, 证实细胞质中的 P53 蛋白具有抑制自噬的作用, 并与 AMPK 有关^[35], 但与 mTOR 途径的作用方式尚不清楚。

2.3 P53 蛋白抑制 RB1CC1/FIP200 活性, 并参与 mTOR 通路调控

RB1CC1/FIP200(酵母菌自噬蛋白 Atg17 同源物)是一类自噬起始相关蛋白且可通过参与 PI3K 复合物的形成而与 mTOR 途径关联, 其活性增强可促进自噬。Eugenia 等^[36]研究发现, 存在于胞质内的 P53 蛋白可通过与 RB1CC1/FIP200 上的蛋白结合位点作用而直接抑制 RB1CC1/FIP200 活性, 进而抑制自噬, 该过程与 mTOR 的具体作用机制仍待研究。

2.4 P53 蛋白的其他胞质机制

高迁移率族蛋白(high mobility group box-1, HMGB1), 一种 Beclin-1 结合蛋白, 与 P53 蛋白协同作用促进自噬^[37]; P53 诱导糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TI-GAR), 一类 P53 蛋白靶分子, 能够降低细胞内果糖-2,6-二磷酸酶活性, 抑制糖酵解, 还可降低胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 抑制自噬^[38]; 另外, 胞质内的 RNA 活化蛋白激酶(protein kinase RNA-activated, PKR)是自噬发展过程的激活因子, 受 dsRNA(double-stranded RNA)活化, 野生型的 *p53* 基因可参与降解 dsRNA, 进而抑制自噬^[39]。以上途径均是 mTOR 非依赖型的。

3 展 望

自从发现 P53 蛋白影响 mTOR 途径后,又相继发现了 p53 基因家族中的 p63 和 p73,两者均有调节自噬和抑制肿瘤的作用,拓展了对 P53 作用研究的广度和深度。同时,针对 p53 突变的相应基因治疗也已成为抗肿瘤领域的主要研究方向。因此,详细了解 P53 蛋白参与细胞代谢的作用机制显得尤为重要。目前,探索 P53 蛋白与 mTOR 通路中相关分子的作用靶点及方式已成为研究热点,但 P53 蛋白与 mTOR 关联的具体机制及其调控自噬和治疗肿瘤的效果均有待进一步阐明。值得指出的是,P53 对自噬的确有一定的调节作用,深入研究相关机制有望探索出肿瘤治疗的新方向和新靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Wang EY, Biala AK, Gordon JW, et al. Autophagy in the heart: too much of a good thing? [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60 (2): 110-117.
- [2] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [3] Cuervo AM, Macian F. Autophagy, nutrition and immunology [J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(1): 2-13.
- [4] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy [J]. FEBS Lett, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [5] Sui X, Jin L, Huang X, et al. p53 signaling and autophagy in cancer: A revolutionary strategy could be developed for cancer treatment [J]. Autophagy, 2011, 7(6): 565-571.
- [6] Beroud C, Soussi T. The UMD-p53 database: New mutations and analysis tools [J]. Hum Mutat, 2003, 21(3): 176-181.
- [7] Kong D, Ma S, Liang B, et al. The different regulatory effects of p53 status on multidrug resistance are determined by autophagy in ovarian cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(4): 271-278.
- [8] Gao W, Shen Z, Shang L, et al. Upregulation of human autophagy-initiation kinase ULK1 by tumor suppressor p53 contributes to DNA-damage-induced cell death [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(10): 1598-1607.
- [9] Wen M, Wu J, Luo H, et al. Galangin induces autophagy through upregulation of p53 in HepG2 cells [J]. Pharmacology, 2012, 89 (5-6): 247-255.
- [10] Tasdemir E, Chiara Maiuri M, Morselli E, et al. A dual role of p53 in the control of autophagy [J]. Autophagy, 2008, 4(6): 810-814.
- [11] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132-141.
- [12] Chu YL, Ho CT, Chung JG, et al. Allicin induces p53-mediated autophagy in Hep G2 human liver cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2012, [Epub ahead of print].
- [13] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. Cell, 2003, 115 (5): 577-590.
- [14] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [J]. Cell, 2008, 134 (3): 451-460.
- [15] Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumour suppression [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8): 563-575.
- [16] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling [J]. Nature, 2001, 411(6835): 355-365.
- [17] Stambolic V, Macpherson D, Sas D, et al. Regulation of PTEN Transcription by p53 [J]. Molecular Cell, 2001, 8(2): 317-325.
- [18] Habib SL, Yadav A, Mahimainathan L, et al. Regulation of PI 3-K, PTEN, p53, and mTOR in malignant and benign tumors deficient in tuberlin [J]. Genes Cancer, 2011, 2(11): 1051-1060.
- [19] Jin S. p53, Autophagy and tumor suppression [J]. Autophagy, 2005, 1(3): 171-173.
- [20] Feng Z, Levine AJ. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein [J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(7): 427-434.
- [21] Feng Z. p53 regulation of the IGF-1/AKT/mTOR pathways and the endosomal compartment [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(2): a001057.
- [22] Brugarolas J, Lei K, Hurley RL, et al. Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex [J]. Genes Dev, 2004, 18(23): 2893-2904.
- [23] Reiling JH, Hafen E. The hypoxia-induced paralogs Scylla and Charybdis inhibit growth by down-regulating S6K activity upstream of TSC in Drosophila [J]. Genes Dev, 2004, 18(23): 2879-2892.
- [24] Crighton D, Wilkinson S, Oprey J, et al. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis [J]. Cell, 2006, 126(1): 121-134.
- [25] Crighton D, Wilkinson S, Ryan KM. DRAM links autophagy to p53 and programmed cell death [J]. Autophagy, 2007, 3(1): 72-74.
- [26] Moretti L, Attia A, Kim KW, et al. Crosstalk between Bak/Bax and mTOR signaling regulates radiation-induced autophagy [J]. Autophagy, 2007, 3(2): 142-144.
- [27] Wong AS, Cheung ZH, Ip NY. Molecular machinery of macroautophagy and its deregulation in diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(11): 1490-1497.
- [28] Gu H, Rao S, Zhao J, et al. Gambogic acid reduced bcl-2 expression via p53 in human breast MCF-7 cancer cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(12): 1777-1782.
- [29] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy [J]. Cell, 2005, 122(6): 927-939.
- [30] Lohrum MA, Woods DB, Ludwig RL, et al. C-terminal ubiquitination of p53 contributes to nuclear export [J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(24): 8521-8532.

- [31] Brooks CL, Li M, Gu W. Monoubiquitination: The signal for p53 nuclear export? [J]. Cell Cycle, 2004, 3(4): 436-438.
- [32] Morselli E, Tasdemir E, Maiuri MC, et al. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy [J]. Cell Cycle, 2008, 7(19): 3056-3061.
- [33] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(6): 676-687.
- [34] Tasdemir E, Maiuri MC, Orhon I, et al. p53 represses autophagy in a cell cycle-dependent fashion [J]. Cell Cycle, 2008, 7(19): 3006-3011.
- [35] Maiuri MC, Malik SA, Morselli E, et al. Stimulation of autophagy by the p53 target gene Sestrin2 [J]. Cell Cycle, 2009, 8(10): 1571-1576.
- [36] Eugenia M, Shensi S, Christoph R, et al. p53 inhibits autophagy by interacting with the human ortholog of yeast Atg17, RB1CC1-FIP200 [J]. Cell Cycle, 2011, 10(16): 2763-2769.
- [37] Livesey KM, Kang R, Vernon P, et al. p53/HMGB1 complexes regulate autophagy and apoptosis [J]. Cancer Res, 2012, 72(8): 1996-2005.
- [38] Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis [J]. Cell, 2006, 126(1): 107-120.
- [39] Lorenzo G, Oliver K, Guido K. A new role for cytoplasmic p53-binding and destroying double-stranded RNA [J]. Cell Cycle, 2010, 9(13): 2491-2501.
- [收稿日期] 2013-03-26 [修回日期] 2013-05-25
- [本文编辑] 黄静怡

· 科技动态 ·

帕金森病蛋白 Parkin 抵抗胞内病原体的感染

美国加州大学旧金山分校的 Jeffery 和他的研究团队发现,帕金森病的中心蛋白--Parkin,在抵抗分枝结核杆菌及其它胞内菌的过程中发挥重要作用,其相关研究成果发表在 13 年 9 月 26 日的 *Nature* 杂志上。

结核病在世界范围内的发病形势仍然严峻,全球有 20 亿人感染结核分支杆菌,每年新发病例约 870 万,并有 140 万人病死。中国是全球第二大结核病发病国家(印度最为严重),保守估计有 5.5 亿人感染分枝结核杆菌,每年新发病例 130 万,病死 13 万人。分枝结核杆菌的流行和发病不容忽视,而且结核病是感染性免疫,只有体内存在分枝结核杆菌的情况下才可能引发机体免疫反应,所以正常情况下人体对分枝结核杆菌不具有相应抗体,可以说分枝结核杆菌是一种进化比较成功的胞内病原菌。

Jeffery 研究团队在之前已经证实,分枝结核杆菌能够通过依赖 eDNA(extracellular M. tuberculosis DNA)-STING(stimulator of interferon genes)的胞内途径引发巨噬细胞的自噬(autophagy),从而清除结核分枝杆菌,但此过程需要在结核分枝杆菌的 ESX-1 分泌系统正常的情况下才能发生。Parkin 能够参与线粒体自噬,并发挥 E3 泛素连接酶的功能,其可对 PARIS(parkin interacting substrate, ZNF746)进行修饰。自噬在进化上是高度保守的,不仅对生物机体自身保护和稳态维持有着重要意义,而且可以参与对病原体的清除。Jeffery 认识到 Parkin 不仅参与到线粒体自噬(mitophagy)过程,同时 Parkin 基因的多态性与麻风分支杆菌和伤寒沙门菌等细胞内病原菌感染性的增加具有相关性,由此他们提出假想:Parkin 可能被招募并靶向引发异体自噬(xenophagy),从而达到清除结核分枝杆菌等细胞内病原菌的目的。

Jeffery 团队首先证实, Parkin 与分枝结核杆菌共定位,并主要通过介导 K63 位多聚泛素化;继而发现,结核分枝杆菌的自噬过程需要 Parkin 的参与,并且 Parkin 能够限制结核分枝杆菌的复制、调节对结核分枝杆菌的免疫作用;最后发现, Parkin 在果蝇中也能抵抗不同胞内菌,从而认为 Parkin 在后生动物的先天免疫防御机制中具有进化保守性作用。Parkin 将神经退行性疾病帕金森病和病原菌的感染性免疫联系起来,更重要的是将异体自噬、线粒体自噬以及传染病相互交叉;而研究线粒体生理功能的变化将有助于深入了解该类疾病机制,并找到潜在的靶向治疗位点。

在此研究中,仍有未解决的问题:被 Parkin 泛素化的分枝结核杆菌和通过自噬被清除的分枝结核杆菌只占总结核分枝杆菌的三分之一,那么另外三分之二的结核分枝杆菌参与何种过程? 针对该问题,研究人员提出假设, Parkin 介导的靶向自噬可作为一种变向的逃逸方式,以达到“舍弃小我、成就大我”的效果。另外,此研究并没有找出 Parkin 的直接作用底物,并且自噬过程的发生需要结核分枝杆菌自身的分泌系统,因此对于病原菌本身的研究也很具吸引力。

[张圆 摘译, 韩超峰 审阅. Manzanillo PS, Ayres JS, Watson RO, et al. Nature 2013, 501(7468):512-516.]