

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.01.014

自噬及其在神经退行性疾病中的作用*

张敬美^{1,2} 综述 刘海青³ 白波^{4△} 审校(¹ 济宁医学院行为医学教育研究所, 济宁 272067; ² 山东师范大学生命科学学院, 济南 250014;³ 泰山医学院基础医学院, 泰安 271000; ⁴ 济宁医学院神经生物学研究所, 济宁 272067)

摘要 自噬是细胞内降解聚集或错误折叠蛋白质及异常细胞器的一个过程。作为一个细胞基础代谢过程, 自噬对于维持细胞的稳态和物质能量的再循环有着重要作用。神经元自噬调节的异常会伴随异常蛋白质的聚集和沉积, 导致神经元稳态失衡和神经退行性改变。近新研究显示, 自噬调节异常与广泛的神经退行性疾病中有关, 如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌肉萎缩性侧索硬化症等有密切联系。本文重点对自噬机制及其与神经退行性疾病的最新进展进行综述。

关键词 自噬; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 亨廷顿舞蹈症

中图分类号: R741.02 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2016)02-058-06

Mechanism of autophagy and its role in neurodegenerative diseases

ZHANG Jingmei^{1,2}, LIU Haiqing³, BAI Bo⁴

(¹ Institute of Behavioral Medicine Education, Jining Medical University, Jining 272067, China; ² School of Life Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China; ³ School of Basic Medical Sciences, Taishan Medical University, Taian 271000, China; ⁴ Institute of Neurobiology, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Autophagy is a bulk degradation process of aggregated and aberrant proteins as well as dysfunctional organelles. As a basic metabolism process, autophagy is crucial for maintaining homeostasis and recycling the materials and energy. The dysfunctional regulating of autophagy is usually accompanied with the accumulation of aggregated proteins which is associated with several neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis etc. In this reviews, we focus on the advanced findings concerning the mechanism of autophagy and the involvement of autophagy in neurodegenerative diseases.

Keywords: Autophagy; Neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington's disease

自噬是一个细胞自我消化的过程, 其主要作用是降解错误折叠蛋白质、损毁细胞器或其他细胞组分, 正常情况下, 基础水平的自噬可以通过清除细胞内外异常的蛋白质或细胞器, 有利于细胞维持稳态平衡。然而, 大量研究显示, 自噬是一把双刃剑, 自噬调控异常与人类众多的疾病和生理过程相关^[1]。神经退行性疾病是一大类严重危害人类健

康的脑疑难疾病, 以胞浆内大量累积错误折叠蛋白为特征, 而自噬正是有这一强大的清理这些蛋白质的功能, 随着研究的深入, 自噬调控机制及其在神经退行性疾病中的作用备受关注^[2]。

1 自噬分类及其发生过程

1.1 自噬的分类

自噬属于细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 的一种, 早在 1950s, 自噬已经在电镜下观察到并被报道, 但其机制一直不详, 直到 1990s 酵母自噬相关 (autophagy associated, Atg) 基

* [基金项目] 山东省科技发展计划 (2012GGA08100); 济宁医学院校级科研计划项目 (JY2013RW001)

△ [通信作者] 白波, E-mail: bbai@mail.jnmc.edu.cn

因被发现后,人们对自噬才有了深入了解。目前认为自噬主要分为 3 种类型:巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)。这个 3 种自噬的共同特点是:都是通过溶酶体中实现对底物的降解。见图 1。

巨自噬首先由细胞内的膜系统形成一个杯状的 phagophore 结构,此后 phagophore 不断延伸并闭合,形成一个完整的双层膜结构,即自噬体 (autophagosome),被降解的蛋白质或细胞器就被包绕在此结构中,Autophagosome 进一步与溶酶体融合,形成自噬性溶酶体 (autolysosome),其内部的溶酶体

水解酶把底物和内层膜降解并形成小分子物质,这些小分子物质通过外层膜上的透性酶被输出外膜,被细胞重新利用。微自噬是溶酶体直接通过单层膜包绕内吞物而达到将其降解的目的。分子伴侣介导的自噬需要特定的“分子伴侣”识别并结合后才能被运送至溶酶体,这些被降解的底物需要有特定的氨基酸序列并被“分子伴侣”识别和结合,因此,这类自噬有高度的选择性,一般只能降解蛋白质,不能降解细胞器^[1]。巨自噬现象在单细胞和有机体中普遍存在,故而一般研究中如果不是特别提出,自噬一般为巨自噬。

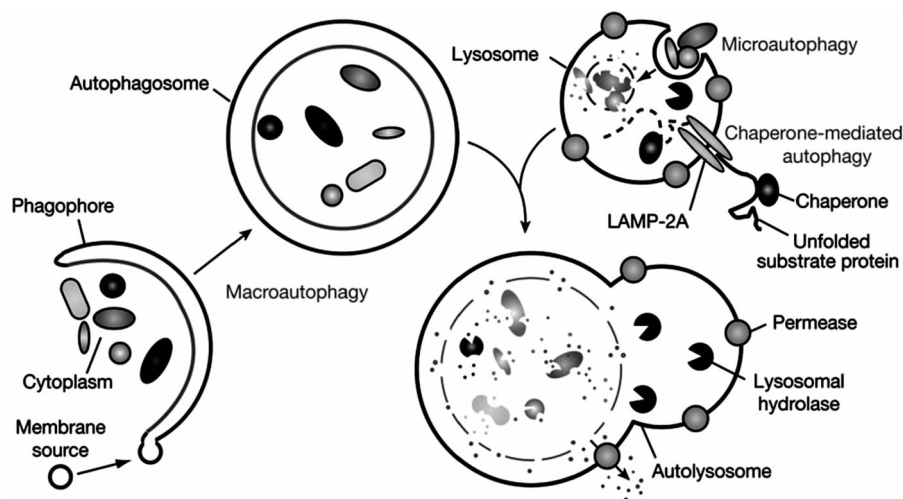


图 1 自噬的不同类型^[1]

1.2 自噬的发生过程

目前约有 40 个自噬相关基因被确定,其中编码自噬蛋白的 15 个核心基因 (Atg1-Atg10, Atg12-Atg14, Atg16 和 Atg18) 在哺乳动物中是保守的,这说明自噬在进化上是一个较为保守的过程。在哺乳动物核心 Atg 蛋白可以分为如下几个功能单位^[3-4]:1) ULK 复合体;2) Atg9L;3) III 型 PI3K 复合体;4) Atg-WIPI 复合体;5) Atg12 结合系统;6) LC3 结合系统。自噬过程可分为起始 (initiation)、囊泡集结 (vesicle nucleation)、囊泡延伸 (vesicle elongation)、融合 (fusion) 与降解 (degradation) 等几个阶段^[5]。在自噬过程中,双层膜结构的“Autophagosome”扮演着“中心角色”。自噬的起始过程主要由 ULK 复合体和 Atg9L 参与完成,其中 ULK 复合体由 Atg1、Atg13 和 FIP200 等组分构成,此复合

体的激活被 mTORC1 负调控,被 AMPK 正调控,ULK 复合体和 Atg9L 都招募自噬特异的 PI3K 复合体所必须^[5]。PI3K 复合体也称 Atg14L 复合体,由 Atg14L、Vps34 (即 III 型 PI3K)、Vps15 和 Beclin-1 构成,此复合体招募相关因子,如 WIPI,促成隔离膜结构 (phagophore) 的形成。LC3 结合系统和 Atg12 结合系统与隔离膜的延伸和闭合有关,最终形成自噬中的关键结构—Autophagosome,在此过程中,LC3 由 I 型转化为 II 型,并被包绕在自噬体结构中。成熟的 Autophagosome 与溶酶体融合,并形成 Autolysosome,在水解酶的作用下, Autolysosome 内的错误折叠蛋白质或者异常的细胞器包括内层膜等被水解为小分子物质,最后通过外层膜的透性酶的作用,这些小分子物质被输出 Autolysosome 并被细胞重新利用。

2 自噬缺陷在神经变性中的机制

神经元是一种高度分化的细胞,轴突和树突中信号通路的激活都高度依赖于溶酶体途径,所以神经元必须及时清除多余的蛋白,尤其是那些可能致病的有毒蛋白。一旦蛋白降解过程发生异常,细胞内聚集蛋白或者泛素化蛋白能引起神经突触损伤、细胞器损毁并导致细胞死亡,并最终导致神经变性。自噬在维持轴突的稳态中其重要作用,自噬缺陷会导致轴突的萎缩^[6]。

2.1 干扰自噬体的形成

许多自噬相关基因的缺失可导致自噬缺陷,自噬体形成受阻。小鼠和线虫中,ULK1(ATG1)缺失导致胞吞作用发生障碍,轴突分叉和生长异常^[7]。敲除 BECN1 的缺陷小鼠则表现出神经变性和溶酶体异常。Ambra1 缺失则导致细胞死亡和神经管缺陷。Atg5 或 Atg7 基因缺失可导致泛素化蛋白的积累,并最终导致神经细胞丢失。

2.2 干扰自噬体的成熟

成熟过程中发生缺陷的自噬体由于失去降解能力而在细胞质中迅速积累。内体蛋白分选转运装置(endosomal sorting complex required for transport,ESCRT)是调控自噬体成熟的关键因子。果蝇和小鼠体内,CHMP4b(ESCRT-III 的亚基之一)的丢失可导致阳性泛素蛋白积累以及神经元细胞丢失。另外,CHMP2B 突变蛋白(另一种 ESCRT-III 亚基)与连锁于 3 号染色体的额颞痴呆(FTD-3)有关。通过对初级皮层神经元细胞进行培养研究发现,CHMP2B 突变蛋白通过阻断自噬体与溶酶体的融合而导致神经变性,这可能是 FTD-3 的发病机制之一^[8]。最近研究表明 Hrs 蛋白(ESCRT-I 的成分之一)缺失能够引起神经变性以及蛋白聚集异常^[9]。所以,ESCRT 成分在自噬过程中起重要作用,但是 ESCRT 如何调控融合过程还需进一步的研究。

2.3 干扰自噬体的清除

自噬体与溶酶体融合完成成熟过程后,下一步就是自噬体的清除。许多缺乏溶酶体水解酶的神经疾病中都存在自噬体清除缺陷。cln3 或 cathepsin D 缺失引发神经元蜡样质脂褐素沉积病^[10]。cathepsin B/cathepsin L 缺失,则引起严重的脑萎缩并加剧凋亡的发生,这表明此基因在自噬降解过程中发挥着重要作用。

3 自噬与神经退行性疾病

神经退行性疾病的一个共同病理特征就是神经元等细胞内突变蛋白的聚集,如 tau 蛋白,亨廷顿蛋白(huntingtin, Htt)和突变型 α -突触核蛋白(α -synuclein)等。这些有聚集倾向的突变蛋白通常对细胞有毒害作用,尤其是在神经元细胞,组成型自噬在清除这些突变蛋白中发挥重要作用。

3.1 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种神经退化失调疾病,典型特征是进行性痴呆和脑部的形态学变化,如脑萎缩、 β -淀粉样蛋白(beta amyloid, A β)沉积形成老年斑、过度磷酸化的 tau 蛋白组成的神经原纤维缠结。AD 患者脑中,神经突因缺乏营养而发生膨胀,A β 蓄积于自噬空泡中,表明自噬参与 AD 的发病过程^[11]。Beclin1 缺乏可能是导致 AD 发生自噬缺陷的原因之一。AD 病人脑中 Beclin1 表达大量减少,暗示自噬体的合成受损^[12]。使用基因操纵方法降低 AD 转基因小鼠中的 Beclin1 的浓度,溶酶体被破坏,促进胞内外 A β 的积累并加速神经变性过程;反之,提高 AD 转基因小鼠中 Beclin1 的表达,A β 的病理发生则减少。所以,上调自噬可降低 A β 的浓度从而控制 AD 的发生。照此推理,AD 病人脑中自噬体数量很可能减少,但是在一些已知的疾病中情况却恰恰相反。原因可能是一部分自噬体合成缺陷早前就已经发生,甚至可能早于病理特征的出现,而且 Beclin1 缺陷对此类疾病发生起重要作用。随着疾病的发展,还有其他的事件阻碍自噬体的清除。因此,尽管自噬体合成已经减少,但是由于清除过程发生“交通阻塞”使得自噬体仍然在积累。这也许是自噬与随后自噬潮减少的原因。另外,逐渐转变为自噬空泡的异常空腔还能通过提供 A β 的合成位点而促进 AD 的病理发生^[13]。

3.2 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD 是一种中枢神经退行性疾病,主要特征是中脑黑质致密部多巴胺能神经元的选择性变性死亡和 α -synuclein 为主要成分的淀粉样蛋白包涵体——Lewy 小体蓄积于残存的神经元胞浆中。PINK1 基因,是 PD 常染色体隐性突变之一,其可介导自噬引发 PD。全长 PINK1 蛋白能与 Beclin1 相互作用,对自噬进行正调控。PINK1 的一种突变形式——W437X 蛋白,不能与 Beclin1 正常的作用,从而无法促进自噬的发生。但是另一种激酶活

性受损的 PINK1 突变体,却能与 Beclin1 相互作用上调自噬^[14]。PD 的另一种常染色隐性突变蛋白 Parkin,是导致线粒体功能失调的选择性自噬的一种信号。经线粒体损伤剂处理, Parkin 可以诱发自噬,清除受损线粒体^[15]。另外,研究显示, Parkin 可特异性的与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合,上调 Bcl-2 蛋白含量。增加的 Bcl-2 则可结合更多 Beclin1,形成稳定的复合体抑制自噬,而失去与 Bcl-2 结合能力的突变体则丧失了此功能。

3.3 亨廷顿舞蹈病 (Huntington disease, HD)

HD 是一种遗传神经退化疾病,主要病因是患者 4 号染色体上的 Htt 基因发生变异,产生一类突变蛋白——Htt 蛋白。Htt 末端含有一段多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, PolyQ), HD 患者 PolyQ 的长度大于健康人。Htt 在细胞内逐渐聚集形成大的分子团,即包涵体,导致神经元丢失,神经系统逐渐变性退化。自噬可以降解 polyQ 扩展突变型 Htt 聚集体^[16]。近年来关于 HD 和自噬关系的研究集中在通过自噬通路的诱导和激活清除有毒的突变蛋白。与微管相关的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 能够通过自噬有效的清除 polyQ Htt,减轻果蝇的神经变性^[17]。所以,自噬通路对于了解 HD 的发病机理和潜在的治疗方法有重要意义。

3.4 溶酶体贮积病 (lysosomal storage disorders, LSDs)

LSDs 是由于溶酶体水解酶缺失导致相应的底物蓄积于溶酶体内引起的类遗传性代谢疾病。底物在溶酶体中的蓄积,导致多泛素化蛋白聚合物持续积累,同时加剧线粒体功能失调。目前发现的溶酶体贮积病有几十种,如 Danon 病、多硫酸酯酶缺陷症、Pompe 病等。此类疾病的一个典型病理特征就是自噬活动异常:自噬小体的积累、LC3-II 浓度升高并伴随有神经变性^[18]。基因敲除编码溶酶体酶——组织蛋白酶 B 和 L 的基因后^[19],或者给予药物抑制溶酶体半胱氨酸蛋白酶的活性,小鼠都可产生类似的神经变性现象。自噬参与溶酶体贮积病的发生,最早发现于 Danon 病小鼠模型中,自噬空泡在此模型的多种组织中蓄积^[20]。Danon 病属于罕见的 X 连锁溶酶体疾病,由于基因突变引起溶酶体吞噬消化功能减弱,导致代谢物质蓄积于溶酶体中,形成自噬空泡。最近研究表明,多硫酸酯酶缺陷症 (multiple sulfatase deficiency, MSD) 中自

噬也受到抑制。MSD 是一种可以致死的神经退行性疾病,由硫酸酯酶修饰因子 (SUMF) 突变引起硫酸酯酶活性丧失因而无法降解溶酶体中的底物。研究发现,与野生型小鼠相比,MSD 小鼠胚胎成纤维细胞中溶酶体标记物 LAMP-1 和 LC3 减少,而且自噬体与溶酶体融合受阻导致自噬体在胞内积累。

3.5 急性中枢神经系统疾病和损伤

自噬还参与急性中枢神经系统疾病和损伤,如缺血缺氧性脑损伤和脑外伤等^[21]。新生大鼠缺血缺氧性脑损伤模型及小鼠外伤性脑损伤模型中,给予雷帕霉素能减少脑部损伤并保护神经元^[22]。通过 RNA 干扰技术将突变型 unc51、lgg-1、lgg-2 和 bec-1 等基因敲除后,线虫在缺氧环境中的存活率降低。但是敲除 ATG5 或 BECN1 却能够减少氧化应激下光感受器细胞的死亡。外伤性脑损伤一个月,受伤处坏死的细胞和凋亡的细胞消失不见,而存活的细胞仍处于自噬上升状态^[21]。

4 自噬调节及可能的药物靶点

4.1 雷帕霉素

雷帕霉素是一种大环内酯类免疫抑制剂,在自噬研究发现雷帕霉素的新作用。雷帕霉素主要是通过抑制 mTOR 通路,诱导并促进自噬的发生。药物筛选研究表明, mTOR 信号通路是抗肿瘤、抗免疫反应和抗衰老药物的靶点。在哺乳动物细胞中,雷帕霉素能够通过与胞浆蛋白——FK506 结合蛋白 12 (FKBP-12) 结合形成 FKBP12/雷帕霉素复合物抑制雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的激酶活性^[23]。雷帕霉素还能够作用于 mTORC1 从而抑制自噬的活化。果蝇和小鼠 HD 模型中,雷帕霉素能够清除 Htt 蛋白、减少蛋白聚集实现神经保护。另外,雷帕霉素还能清除大量有聚集倾向的 polyQ 蛋白或 polyQ 扩展蛋白,降低其对细胞的毒害^[24]。雷帕霉素类似物 CCI-779,能够分别降低 HD 小鼠模型中 Htt 突变蛋白和 SCA3 小鼠模型中 ataxin-3 蛋白的浓度^[25]。因此,自噬上调从两方面影响着神经退行性疾病:促进有聚集倾向蛋白的清除、保护细胞对抗凋亡损失。

4.2 海藻糖

海藻糖是一种非还原型双糖,在植物及细菌和真菌广泛分布,但在哺乳动物中尚未发现海藻糖的分布。海藻糖在保护线粒体功能,延缓 ALS 骨骼肌的退化,对抗凋亡的发生等多个方面发挥神经保

护作用。近期研究发现,海藻糖对自噬有诱导作用,能够通过 mTOR 依赖途径清除 Htt 突变蛋白和 α -synuclein 突变蛋白 A30P 和 A53T^[26]。在肌萎缩侧索硬化症疾病模型中,海藻糖能够通过 mTOR 非依赖途径激活自噬,促进自噬小体与溶酶体的融合,加速聚集蛋白的清除,从而保护运动神经元的存活。海藻糖在多种蛋白质异常聚集疾病模型中的保护作用,使得其有可能用于神经退行性疾病的临床治疗。

4.3 锂盐

锂盐本是一种抗精神兴奋药物,对控制情绪、抑制躁狂有良好的疗效。有研究发现锂盐能够促进细胞清除自噬底物,如 α -synuclein 突变蛋白、A30PHtt 突变蛋白和 A53T 等,说明自噬是一种自噬诱导剂。在 COS-7、PC12 和 SK-N-SH 细胞系中,锂盐通过间接降低三磷酸肌醇(IP₃)的水平抑制肌醇单磷酸酶(IMPase)活性,促进 EGFP-HDQ74 和 α -synuclein 突变蛋白的清除^[27]。而给予肌醇等药物促进胞内 IP₃ 水平的提高,则能抑制锂盐对突变蛋白的清除^[28]。且锂盐和雷帕霉素一起使用时能促进突变蛋白的清除,说明二者具有协同作用,这为自噬调节提供了新的方向。

4.4 其他小分子化合物

自噬靶位点定向治疗神经退行性疾病的药物研发过程中,化学高通量筛选结果取得了显著成果。研究人员从酵母菌中发现了一系列雷帕霉素小分子抑制剂(small molecule inhibitors, SMIRs)和小分子激活剂(small molecule enhancers, SMERs)。如 SMERs10、18 和 28 可以诱导哺乳动物细胞发生 mTOR 依赖的自噬,不仅能提高清除自噬底物,而且可降低 Htt 蛋白对细胞的毒害作用^[28]。此外, L 型 Ca²⁺ 通道抑制剂胺碘酮和 K⁺ 通道开放剂米诺地尔、Gi 信号活化剂可乐定等都能通过作用于 cAMP-Epac-PLC ϵ -IP₃ 通路诱导自噬。这些药物在不同的 HD 模型中,通过不依赖 mTOR 的自噬通路促进对 Htt 突变蛋白的清除,从而降低 Htt 突变蛋白的聚集程度,实现神经保护作用^[29]。

5 小结

随着对自噬相关蛋白的确定,自噬机制的研究已深入各个领域,自噬在神经退行性疾病中的作用已有了长足发展并取得了丰硕成果^[30]。自噬在神经退行性疾病中的上调,自噬活化可有效清除

胞内的有毒成分,保护神经元细胞。积极探寻并确定自噬调节靶位点的有效分子,着力于解决退行性神经变性中的自噬抵抗是目前亟需解决问题。在目前发现的有效的上调自噬分子中进行拓展研究并尽可能减小其副作用是其研究重点之一。关于针对 mTOR 靶位点的药物调节研发也是重点研究策略之一。

参考文献:

- [1] Mizushima N, Levine B, Cuervo A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. Nature, 2008, 451 (7182): 1069-1075. DOI: 10. 1038/nature06639.
- [2] Kiriya Y, Nochi H. The function of autophagy in neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (11): 26797-26812. DOI: 10. 3390/ijms161125990.
- [3] Shibutani S T, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system [J]. Nat Immunol, 2015, 16 (10): 1014-1024. DOI: 10. 1038/ni. 3273.
- [4] Bernard A, Jin M, Xu Z, et al. A large-scale analysis of autophagy-related gene expression identifies new regulators of autophagy [J]. Autophagy, 2015, 11 (11): 2114-2122. DOI: 10. 1080/15548627. 2015. 1099796.
- [5] Randhawa R, Sehgal M, Singh T R, et al. Unc-51 like kinase 1 (ULK1) in silico analysis for biomarker identification: a vital component of autophagy [J]. Gene, 2015, 562 (1): 40-49. DOI: 10. 1016/j. gene. 2015. 02. 056.
- [6] Davis C H, Marsh-Armstrong N. Discovery and implications of transcellular mitophagy [J]. Autophagy, 2014, 10 (12): 2383-2384. DOI: 10. 4161/15548627. 2014. 981920.
- [7] Aki T, Funakoshi T, Unuma K, et al. Impairment of autophagy: from hereditary disorder to drug intoxication [J]. Toxicology, 2013, 311 (3): 205-215. DOI: 10. 1016/j. tox. 2013. 07. 001.
- [8] Jun M H, Han J H, Lee Y K, et al. TMEM106B, a frontotemporal lobar dementia (FTLD) modifier, associates with FTD-3-linked CHMP2B, a complex of ESCRT-III [J]. Mol Brain, 2015, 8: 85. DOI: 10. 1186/s13041-015-0177-z.
- [9] Tamai K, Toyoshima M, Tanaka N, et al. Loss of hrs in the central nervous system causes accumulation of ubiquitinated proteins and neurodegeneration [J]. Am J Pathol, 2008, 173 (6): 1806-1817. DOI: 10. 2353/ajpath. 2008. 080684.

- [10] Wavre-Shapton S T, Calvi A A, Turmaine M, et al. Photoreceptor phagosome processing defects and disturbed autophagy in retinal pigment epithelium of Cln3 Δ ex1-6 mice modelling juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease) [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24 (24): 7060-7074. DOI:10.1093/hmg/ddv406.
- [11] Di Scala C, Chahinian H, Yahi N, et al. Interaction of alzheimer's β -amyloid peptides with cholesterol: mechanistic insights into amyloid pore formation [J]. Biochemistry, 2014, 53 (28): 4489-4502. DOI: 10.1021/bi500373k.
- [12] Roy K, Chakrabarti O, Mukhopadhyay D. Interaction of Grb2 SH3 domain with UVRAG in an Alzheimer's disease-like scenario [J]. Biochemistry and Cell Biology, 2014, 92 (3): 219-225. DOI:10.1139/bcb-2014-0001.
- [13] Li L, Zhang Q, Tan J, et al. Autophagy and hippocampal neuronal injury [J]. Sleep Breath, 2014, 18 (2): 243-249. DOI:10.1007/s11325-013-0930-4.
- [14] Qi Z, Yang W, Liu Y, et al. Loss of PINK1 function decreases PP2A activity and promotes autophagy in dopaminergic cells and a murine model [J]. Neurochem Int, 2011, 59 (5): 572-581. DOI:10.1016/j.neuint.2011.03.023.
- [15] Meka D P, Müller-Rischart A K, Nidadavolu P, et al. Parkin cooperates with GDNF/RET signaling to prevent dopaminergic neuron degeneration [J]. J Clin Invest, 2015, 125 (5): 1873-1885. DOI:10.1172/JCI79300.
- [16] Rui Y N, Xu Z, Patel B, et al. HTT/huntingtin in selective autophagy and huntington disease: a foe or a friend within? [J]. Autophagy, 2015, 11 (5): 858-860. DOI: 10.1080/15548627.2015.1039219.
- [17] Mason R P, Casu M, Butler N, et al. Glutathione peroxidase activity is neuroprotective in models of Huntington's disease [J]. Nat Genet, 2013, 45 (10): 1249-1254. DOI: 10.1038/ng.2732.
- [18] Ryter S W, Koo J K, Choi A M. Molecular regulation of autophagy and its implications for metabolic diseases [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014, 17 (4): 329-337. DOI:10.1097/MCO.0000000000000068.
- [19] Felbor U, Kessler B, Mothes W, et al. Neuronal loss and brain atrophy in mice lacking cathepsins B and L [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (12): 7883-7888. DOI:10.1073/pnas.112632299.
- [20] Dowling J J, Moore S A, Kalimo H, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a failure of self-eating [J]. Acta Neuropathol, 2015, 129 (3): 383-390. DOI: 10.1007/s00401-015-1393-4.
- [21] 辛青,程葆华,王琳,等. 炎性因子在脑缺血—再灌注不同时期的基因表达 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37 (4): 240-243. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.04.003.
- [22] Carloni S, Buonocore G, Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury [J]. Neurobiol Dis, 2008, 32 (3): 329-339. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.07.022.
- [23] Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies [J]. Physiol Rev, 2015, 95 (4): 1157-1187. DOI:10.1152/physrev.00038.2014.
- [24] Lee J H, Tecedor L, Chen Y H, et al. Reinstating aberrant mTORC1 activity in Huntington's disease mice improves disease phenotypes [J]. Neuron, 2015, 85 (2): 303-315. DOI:10.1016/j.neuron.2014.12.019.
- [25] Pryor W M, Biagioli M, Shahani N, et al. Huntingtin promotes mTORC1 signaling in the pathogenesis of Huntington's disease [J]. Sci Signal, 2014, 7 (349): ra103. DOI:10.1126/scisignal.2005633.
- [26] Tanaka M, Machida Y, Niu S, et al. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease [J]. Nat Med, 2004, 10 (2): 148-154. DOI:10.1038/nm985.
- [27] Heiseke A, Aguib Y, Riemer C, et al. Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy [J]. J Neurochem, 2009, 109 (1): 25-34. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05906.x.
- [28] Estrada A A, Shore D G, Blackwood E, et al. Pyrimidoaminotropanes as potent, selective, and efficacious small molecule kinase inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) [J]. J Med Chem, 2013, 56 (7): 3090-3101. DOI:10.1021/jm400194n.
- [29] Harr M W, Mccoll K S, Zhong F, et al. Glucocorticoids downregulate Fyn and inhibit IP(3)-mediated Calcium signaling to promote autophagy in T lymphocytes [J]. Autophagy, 2010, 6 (7): 912-921. DOI: 10.4161/auto.6.7.13290.
- [30] 刘冰,管英俊. 神经干细胞治疗退行性神经系统疾病研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37 (5): 376-378. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.05.026.

(收稿日期 2015-11-19)