

不同脂肪酸对自噬作用的研究进展

凌丽萍, 穆敏, 陶欣荣, 张荣波, 胡东, 凌洁

(安徽理工大学医学院, 医学前沿实验中心, 安徽淮南 232001)

摘要:脂肪酸是机体赖以生存的物质之一。自噬是细胞的一种自我保护程序,也是与凋亡、焦亡、坏死等并列的细胞程序性死亡。对不同种类脂肪酸与自噬之间的关联及脂肪酸对自噬调控的方式进行综述,以期为进一步疾病的治疗开辟新的途径。

关键词:脂肪酸;自噬;调控

中图分类号:R151;R392

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2018)05-0075-04

Progress in different fatty acids on autophagy

LING Liping, MU Min, TAO Xinrong, ZHANG Rongbo, HU Dong, LING Jie

(Frontier Test Center, Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, Anhui, China)

Abstract: Fatty acid is one substance that the body depends on. Autophagy is a self-protection procedure of cells and a programmed cell death associated with apoptosis, coke death, necrosis, etc. The association between different fatty acids and autophagy and the regulation strategies of fatty acid to autophagy were reviewed to provide a new way to treat some disease.

Key words: fatty acid; autophagy; regulation

脂肪酸是人类生存的营养素之一,也是膳食中不可或缺的成分之一。自噬是机体的“垃圾处理厂”和“废品收购站”,是细胞的一种“自我净化”过程。之前,人们多关注脂肪酸在营养学上的作用,而关于脂肪酸在免疫学上的作用研究很少。本文综述了脂肪酸与自噬之间的研究新进展,希望进一步探讨脂肪酸与自噬的发生、发展及其分子机制,以期为进一步探讨脂肪酸维护健康提供新思路。

1 自噬

自噬是细胞通过“自己吃自己”不断更新胞内物质维持细胞稳态、保护受损细胞,同时对外源性刺激如饥饿和压力等的适应反应^[1-2]。自噬最初发现于酵母,现已证实自噬是所有真核细胞共同存在的高度进化保守机制^[1-2]。自噬是可以高度诱导的,

体外实验研究自噬时除了可以用诱导剂和抑制剂来制造不同的自噬状态,还可以通过饥饿、辐射、缺血、缺氧和干预相关基因等方式诱导。

根据细胞内物质被传递到动物细胞中的溶酶体、植物细胞中的液泡和酵母细胞中运输途径的不同^[3],自噬分为以下3类:①巨自噬,是自噬的主要类型。吞噬泡包裹胞内物质形成自噬体。自噬体与溶酶体融合成单层膜结构的自噬溶酶体并降解所包裹的物质。②微自噬,溶酶体本身通过溶酶体膜的内陷来吞噬胞内物质^[4]。③分子伴侣介导的自噬(CMA),伴侣蛋白 Hsc70 和相关因子特异性识别含有 KFERQ 的五肽细胞质蛋白底物,与作为 Lamp-2 同工型的跨膜蛋白 Lamp-2A 的溶酶体的受体结合后,底物去折叠,未折叠的蛋白质通过多聚体易位复合体递送到溶酶体腔中降解为其他物质,被细胞再利用^[5]。

近年来随着自噬热潮的掀起,研究调控自噬的信号通路也在不断地深入,包括 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、AMPK 信号通路、Beclin1 复合体、MAPK 信号通路和 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路等^[6]。虽然调控自噬的信号通路越来越明确,但是其分子机制

收稿日期:2017-09-05;修回日期:2017-10-16

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571528);安徽理工大学科技合作项目(1604a0802091, HX15144)

作者简介:凌丽萍(1988),女,在读硕士,研究方向为分子免疫学(E-mail)1045765485@qq.com。

通信作者:穆敏,讲师(E-mail)candymu@126.com。

仍不十分明确,有待更深入地研究探讨。

2 脂肪酸与自噬的关联

2.1 饱和脂肪酸与自噬

饱和脂肪酸(SFAs)包括棕榈酸、月桂酸和硬脂酸等。传统观点认为饱和脂肪酸是“坏脂肪酸”,张飞等^[7]对饱和脂肪酸是肥胖症、心血管疾病、动脉粥样硬化、糖尿病等一系列疾病的元凶提出了质疑。近几年来,也有大量的研究表明饱和脂肪酸通过自噬促进健康,这无疑为饱和脂肪酸洗刷了“多年的冤屈”。

棕榈酸广泛存在于自然界中,几乎所有的油脂中都含有不同比例的棕榈酸。一般认为棕榈酸显著增加血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,因而造成了人们对棕榈酸的偏见。Tu等^[8]用高脂肪(HFD)喂食 C57BL/6 小鼠 16 周,在 8 周左右可在电镜下观察到脂质小滴和自噬小体,但对照组正常饮食(ND)的小鼠几乎看不见形似自噬小体样的液泡,且 HFD 组 LC3-II 蛋白表达水平远高于 ND 组,他们还分别在 SMMC-7721 和 HepG2 细胞系中证明了棕榈酸诱导肝癌细胞自噬的发生。与此同时,一项以 MEFs 细胞为研究对象的报道^[9-11]也得出棕榈酸诱导自噬的结论。综上所述,棕榈酸诱导自噬在 SMMC-7721、HepG2 和 MEFs 3 种细胞系中得到验证,为棕榈酸与自噬之间的关联提供更可靠的依据。其他种类的饱和脂肪酸如月桂酸和硬脂酸能否诱导自噬的发生尚未见报道,有待进一步地研究发现。

2.2 单不饱和脂肪酸与自噬

狭义上认为单不饱和脂肪酸(MUFAs)就是油酸。传统观点一致认为 MUFAs 有降血糖、调血脂和降胆固醇的作用,但是近几年有研究表明 MUFAs 也与自噬的发生有关。

Mei等^[12]用腺病毒 GFP-LC3 感染 HepG2 细胞,结果发现油酸可以增加细胞中 GFP-LC3 斑点的数量,并且呈剂量反应关系。一项分别用不同浓度的棕榈酸和油酸处理 HepG2 细胞的研究^[13]也进一步证实了棕榈酸和油酸都能诱导 HepG2 细胞自噬,并且油酸诱导自噬的能力弱于棕榈酸。上述研究结果虽然证实了油酸能诱导自噬的发生,但是目前关于单不饱和脂肪酸与自噬关联的研究还不多见,仍需进一步深入地探讨。

2.3 多不饱和脂肪酸与自噬

多不饱和脂肪酸(PUFAs)是学者们一致公认的“好脂肪酸”,具有降低血液黏稠度、调节免疫和改善脑细胞活性等功能。根据不饱和键的位置分为

$\omega-3$ 、 $\omega-6$ PUFAs。大量研究表明, $\omega-3$ 、 $\omega-6$ PUFAs 可以诱导自噬^[14-15],可以影响宿主抵抗细胞内病原体自噬。

$\omega-3$ PUFAs 具有防治心血管疾病、抗癌和抗炎等生理作用^[16],也是细胞膜的组成成分,包括 α -亚麻酸(ALA)、EPA 和 DHA 等。研究^[17-19]证明, $\omega-3$ PUFAs 型饮食模式与乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的发展呈负相关。目前,大量研究报道 DHA 可以诱导细胞凋亡,但是很少有学者关注 DHA 在诱导自噬方面的作用,这个复杂的过程表现为 DHA 可以通过隔离自噬体内来源于细胞质的物质,相关实验结果表明,DHA 通过调节与微管相关蛋白的水平增加 LC3 和自噬体的数量,与此同时,并没有削弱其他自噬体的作用,表明 DHA 不仅可以诱导细胞凋亡而且可以诱导自噬^[14-15,20]。同时,另一项研究表明,DHA 诱导的自噬作用于急性视网膜色素上皮-19 细胞,从而可以预防老年性黄斑变性^[21]。此外,有证据^[22]表明, $\omega-3$ PUFAs 可以增强自噬活动,保护由于严重肝损害引起的急性免疫系统过度反应。近几年来,关于 $\omega-3$ PUFAs 与自噬关联报道最多的是 DHA 和 EPA。一方面,相关研究者用 DHA 处理 BMDMs 细胞,发现 DHA 促进巨噬细胞自噬小体的形成^[23]。这与 Caviglia 等^[24]在 McArdle RH7777 细胞系中得出的结论一致。除此之外,DHA 还能在刀豆素 A 刺激下诱导肝脏 T 细胞的自噬^[15]。另一方面,有研究表明 DHA 和 EPA 不仅均能抑制 A549 的增殖,而且还以剂量和时间依赖的方式诱导 A549 自噬的发生^[25]。DHA 和 EPA 的两种乙醇酰胺衍生物,DHEA 和 EPEA 也能诱导乳腺癌细胞 MCF-7 自噬的发生^[26]。由此可见, $\omega-3$ PUFAs 可以诱导自噬具有强大的理论依据支持。

3 脂肪酸对自噬调控的方式

自噬是把“双刃剑”,既可以防治某些疾病,也可以保护肿瘤细胞和病原体逃逸免疫系统的杀伤作用。目前关于脂肪酸与自噬之间的关联虽然没有定论,但相关研究表明主要存在以下几种方式。

3.1 mTOR

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)不仅参与机体的代谢、细胞增殖和自噬等生理过程,还调控与之相关的疾病,如肥胖、糖尿病和肿瘤等。mTORC1 和 mTORC2 是其两种不同复合物,前者直接调控自噬,后者通过磷酸化间接调节自噬。PI3K/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/mTOR 是自噬参与 mTOR 途径的两个主要信号通路。由于 $\omega-3$ PUFAs 能快速有效地

抑制 mTORC1/2 及其下游信号传导^[27],有研究^[15]认为, ω -3 PUFAs 在免疫介导的肝炎中可能调节肝脏中的 mTOR-自噬轴增强自噬活性。有研究分别用 DHA 和 EPA 干预 A549,结果发现 DHA 和 EPA 都通过 Akt/mTOR 信号通路干扰自噬体的形成^[25]。也有研究认为,DHA 通过 p53 介导的 AMPK/mTOR 信号传导通路诱导自噬,并促进携带抑癌基因 p53 的癌细胞凋亡^[26]。mTOR 作为脂肪酸对自噬的调控极为重要的通路之一值得关注。

3.2 ROS

自噬的起始信号分子——活性氧族(ROS)是细胞在有氧代谢过程中产生的氧自由基、氧离子和过氧化物等,不仅自身能下调 Atg4 诱导自噬,还能诱导与 Vps34-Beclin1 相关的自噬。正常机体内,ROS 与自噬两者间保持着微妙的平衡关系。ROS 高表达时会诱导自噬,而过量的 ROS 却有可能引起基因突变诱发癌症,反过来则被自噬清除掉,以维持细胞内环境稳态^[28]。Mei 等^[12]通过是否使用阻止自噬的抗氧化剂 NAC 处理油酸诱导的 HepG2 细胞,对比 ROS 水平的变化,发现使用 NAC 组 ROS 水平显著下降,而且 GFP-LC3 斑点也明显减少,因此油酸通过提升 ROS 水平而增强自噬。此外,一项研究表明棕榈酸诱导 HepG2 细胞自噬是通过促进脂肪酸 β 氧化受体 PPAR α 基因 mRNA 表达,增加 ROS 的生成而完成的^[13]。虽然 ROS 是脂肪酸调控自噬的一条重要途径,但同时不能忽视 ROS 与自噬间的制约关系。

3.3 JNK

JNK(c-Jun 氨基末端激酶)是 MAPK 家族的重要成员之一,JNK1、JNK2 和 JNK3 是其 3 种同工酶,可分别通过不同的转录因子磷酸化改变基因的表达水平,是细胞内重要的信息传递者,调节细胞的分化、发育、生长与自噬等。JNK 可通过多种方式调节自噬,如 Beclin-1 和自噬基因 Atg7 等。Tu 等^[8]用 JNK 特异性抑制剂 SP600125 阻断 JNK 活化,检测 SP600125 对用 GFP-LC3 转染的 SMMC-7721 和 HepG2 细胞中斑点数量的变化,结果发现棕榈酸处理组细胞中的斑点数量明显减少,并通过 siRNA 干扰技术进一步明确了是 JNK2 调节棕榈酸诱导的自噬。棕榈酸通过上调 JNK 信号通路诱导自噬保护胰腺 β 细胞免受 ER 应激引起的损伤,在一项基于棕榈酸通过内质网应激诱导胰腺 β 细胞自噬的研究中被证明^[29]。

3.4 其他

自噬不是由某一个信号通路单独调控的,而是

多个信号通路协同调节的。目前关于自噬的信号通路还在不断地深入研究,对于脂肪酸是通过哪些信号通路严密调控自噬的发生还不是很明确。Tan 等^[11]通过试验证明棕榈酸诱导的自噬是通过激活 PKC 介导的,且与 mTOR 信号通路无关,抑制 PKC- α 能有效地抑制棕榈酸诱导 MEFs 细胞的自噬。然而,一些学者指出棕榈酸是通过 Beclin-1 和 Atg5 介导自噬。也有研究^[13]认为棕榈酸是通过 LC3B 和 VPS38 基因 mRNA 水平调控自噬的。还有一些学者^[14]认为 DHA 是通过触发细胞内 Ca^{2+} 信号介导 mTOR 信号通路间接调控自噬。而有研究^[30]认为 DHA 诱导的自噬在预防肿瘤方面发挥重大作用,是通过抑制癌细胞当中的野生型 P53 基因表达实现的。脂肪酸对自噬的调控可能是某一个途径独立完成,也有可能是某几个途径通过交叉对话的方式共同调节的,还有待更深入地探索。

4 结束语

综上所述,脂肪酸诱导自噬具有强大的科学依据支持。虽然目前脂肪酸诱导自噬的分子生物学机制不是很明确,但是近年来对脂肪酸与自噬的不断深入的研究,无疑颠覆了传统观点对脂肪酸的认识,也把营养学和免疫学结合起来,为维护健康提供了一个新的方向和视野。尽管还面临着很多挑战,但是大量研究表明脂肪酸可能在治疗和预防疾病上产生很大的影响。期望通过深入了解脂肪酸对自噬的分子作用机制,通过调控细胞的自噬水平,为部分疾病的治疗开辟新的前景。

参考文献:

- [1] JAGER S, BUCCI C, TANIDA I, et al. Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles [J]. J Cell Sci, 2004, 117:4837-4848.
- [2] JACINTO E, HALL M N. Tor signalling in bugs brain and brawn[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4:117-126.
- [3] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4):728-741.
- [4] SAHU R, KAUSHIK S, CLEMENT C C. et al. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes [J]. Dev Cell, 2011, 20(1):131-139.
- [5] AMY E, MAJESKI J, FRED D. Mechanisms of chaperone-mediated autophagy[J]. Int J Biochem Cell B, 2004, 36:2435-2444.
- [6] 王雪,张评许. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1):110-116.
- [7] 张飞,柏云爱,鲁海龙. 饱和脂肪酸与健康研究进展 [J]. 中国油脂, 2012, 37(4):29-32.

- [8] TU Q Q, ZHENG R Y, LI J, et al. Palmitic acid induces autophagy in hepatocytes via JNK2 activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35: 504–512.
- [9] DECUYPERE J P, KINDT D, LUYTEN T, et al. mTOR – controlled autophagy requires intracellular Ca^{2+} signaling [J]. *Plos One*, 2013, 8(4):1–8.
- [10] CAI N, ZHAO X, JING Y Y, et al. Autophagy protects against palmitate – induced apoptosis in hepatocytes [J]. *Cell Biosci*, 2014, 28(4):1–9.
- [11] TAN S H, SHUI G H, ZHOU J, et al. Induction of autophagy by palmitic acid via protein kinase C – mediated signaling pathway independent of mTOR (mammalian target of rapamycin) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(18): 14364–14376.
- [12] MEI S, NI H M, MANLEY S, et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther* NLM, 2011, 339:487–498.
- [13] 陈顺娟, 连福治, 曹亦菲, 等. 饱和脂肪酸与单不饱和脂肪酸对 HepG2 细胞自噬和凋亡的影响 [J]. *营养学报*, 2015, 37(6):544–550.
- [14] PETERSEN K, MONSEN V T, HAKVAG PETERSEN C H, et al. DHA – induced stress response in human colon cancer cells—focus on oxidative stress and autophagy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 90:158–172.
- [15] LI Y, TANG Y, WANG S, et al. Endogenous *n* – 3 polyunsaturated fatty acids attenuate T cell – mediated hepatitis via autophagy activation [J]. *Front Immuno*, 2016, 7: 350.
- [16] KAIKKONEN J E, VILPPO T, ASIKAINEN J, et al. Fatty acids as determinants of in – vivo lipid peroxidation: the EFFGE study in Eastern Finnish hypertensive and non – hypertensive subjects [J]. *Ann Med*, 2013, 45(5/6): 455–464.
- [17] SHEN X J, ZHOU J D, DONG J Y, et al. Dietary intake of *n* – 3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta analysis of data from 489 000 individuals [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108: 1550–1556.
- [18] APTE S A, CAVAZOS D A, WHELAN K A, et al. A low dietary ratio of *omega* – 6 to *omega* – 3 fatty acids may delay progression of prostate cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65: 556–562.
- [19] SIGNORI C, EL – BAYOUMY K, RUSSO J, et al. Chemoprevention of breast cancer by fish oil in preclinical models: trials and tribulations [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 6091–6096.
- [20] ZAJDEL A, WILCZOK A, TARKOWSKI M, et al. Toxic effects of *n* – 3 polyunsaturated fatty acids in human lung A549 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 30(1):486–491.
- [21] JOHANSSON I, MONSEN V T, PETERSEN K, et al. The marine *n* – 3 PUFA DHA evokes cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Autophagy*, 2015, 11(9):1636–1651.
- [22] HWANG W M, BAK D H, KIM D H, et al. *Omega* – 3 polyunsaturated fatty acids may attenuate streptozotocin – induced pancreatic β – cell death via autophagy activation in fat1 transgenic mice [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(4):569–575.
- [23] WILLIAMS – BEY Y, BOULARAN C, VURAL A, et al. *Omega* – 3 free fatty acids suppress macrophage inflammatory activation by inhibiting NF – κ B activation and enhancing autophagy [J]. *Plos One*, 2014, 9(6):1–8.
- [24] CAVIGLIA J M, GAYET C, OTA T, et al. Different fatty acids inhibit apoB100 secretion by different pathways: unique roles for ER stress, ceramide, and autophagy [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52:1636–1651.
- [25] YAO Q H, ZHANG X C, FU T, et al. ω – 3 polyunsaturated fatty acids inhibit the proliferation of the lung adenocarcinoma cell line A549 in vitro [J]. *Mol Med Report*, 2014, 9:401–406.
- [26] ROVITO D, GLORDANO C, VIZZA D, et al. *Omega* – 3 PUFA ethanolamides DHEA and EPEA induce autophagy through PPAR γ activation in MCF – 7 breast cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228:1314–1322.
- [27] CHEN Z, ZHANG Y, JIA C. mTORC1/2 targeted by *n* – 3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumorigenesis and tumor progression [J]. *Oncogene*, 2014, 33:4548–4557.
- [28] YOBOUE E D, DEVIN A. Reactive oxygen species – mediated control of mitochondrial biogenesis [J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012:403870.
- [29] CHEN Y Y, SUN L Q, WANG B A, et al. Palmitate induces autophagy in pancreatic *beta* – cells via endoplasmic reticulum stress and its downstream JNK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32: 1401–1406.
- [30] SHIN S, JING K, JEONG S, et al. The *omega* – 3 polyunsaturated fatty acid DHA induces simultaneous apoptosis and autophagy via mitochondrial ROS – mediated Akt – mTOR signaling in prostate cancer cells expressing mutant p53 [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:568–671.