

细胞自噬与肿瘤抑制基因 *P53*

陈 斐 刘翠平 李 萌 李继承 *

(浙江大学细胞生物学研究所, 杭州 310058)

摘要 自噬性细胞死亡是一种不同于凋亡的程序性细胞死亡方式。研究发现一些肿瘤的发生发展与自噬性细胞死亡及自噬活性的改变有关, 其中 *P53* 等肿瘤抑制基因参与了自噬活性的调节。

关键词 自噬; *P53*; 肿瘤

自噬(*autophagy*)通过溶酶体对自身结构的吞噬降解, 实现细胞内细胞结构的再循环, 是细胞适应内外环境所需的基本调节方式。自噬不仅参与 II 型程序性细胞死亡、先天免疫、发育、细胞分化等生理过程, 同时自噬调控的异常也可诱发心血管疾病、神经退行性疾病、肌病等多种病理学改变^[1]。近年来, 研究发现, 自噬参与了肿瘤的发生与发展, 其中 *P53*、*PTEN* 和 *Beclin1* 等抑癌基因在其中发挥了重要作用。现将自噬与肿瘤抑制基因 *P53* 的研究进展作一综述。

1 自噬

细胞自噬普遍存在于真核细胞中^[2], 由双层膜包裹待降解胞质的自噬体泡状结构介导完成。成熟的自噬体外膜与溶酶体融合, 将内部的自噬小体释放到溶酶体内, 最终经水解酶降解。正常细胞通过自噬, 清除过多的不必要的蛋白质及受损的或衰老的细胞器, 以维持内环境稳定; 自噬调控机制的异常, 将引起细胞功能改变, 甚至细胞死亡。目前的研究认为, 细胞自噬不仅是细胞的一种生存机制, 也是细胞死亡的一种方式, 后者称为自噬性细胞死亡^[3]。

自噬现象是一个连续渐进的过程, 自噬基因 *ATG* (*AuTophagy*)及其相对应的蛋白质 *Atg* 在这过程中发挥了重要的作用。现已有 29 个 *ATG* 基因被识别, 大多数基因是自噬与细胞质至泡传递 (*cytoplasm-to-vacuole targeting*, *Cvt*)途径所共用的(表 1^[4])。Cvt 途径是存在于啤酒酵母中的一种特殊的选择性蛋白质传递途径, 它可以选择性地将细胞内蛋白质运输进入亚细胞器, 其多层膜的泡状结构与自噬体十分相似, 在一定条件下可以实现自噬与 *Cvt* 途径的转换。

1.1 自噬的诱导

当细胞受到饥饿、高温、低氧及荷尔蒙等外

界刺激, 或细胞器的损坏、突变蛋白的积聚及微生物的侵袭等应激时, 可引起细胞自噬的发生。雷帕霉素靶点(*target of rapamycin*, *TOR*)蛋白激酶作为细胞中氨基酸、ATP 和激素的感受器, 是调控细胞生长的关键因子之一, 参与自噬反应的调节^[5]。研究表明, *TOR* 对自噬反应的调节与细胞的营养条件有关, 当营养充足时, 细胞中 *TOR* 被激活; 而当细胞处于饥饿状态时, *TOR* 被抑制, 同时伴随着自噬的发生^[6]。*TOR* 的失活引起 *Atg* 结构的改变, 如 *Atg13p* 部分去磷酸化, 可增强与 *Atg17p* 和 *Atg1p* 之间的相互作用, 从而调节其激酶活性。

在自噬的启动阶段, *Atg* 的表达、激活及蛋白质复合体的形成, 发挥了重要的作用。其中 *Atg1p* 激酶在自噬中的作用是有争议的。体外实验发现^[4], 在细胞饥饿状态下, *Atg1p* 激酶活性增强, 能通过利用髓磷脂碱蛋白增加人工基质的合成。Matsuura 等^[7]发现, 由饥饿引起的自噬过程中 *Atg1p* 激酶的活性是减弱的, 主要表现为 *Atg1p* 激酶自磷酸化作用的减弱。Abeliovich 等^[8]应用遗传和化学的方法, 对体内自噬过程中 *Atg1p* 激酶活性的需求量进行研究, 发现 *Atg1p*^{M102A} 激酶活性的抑制, 使 *Atg1p* 突变体对 4-氨基-1-特丁基-3-(1'-萘基)吡唑[3, 4-D]嘧啶(-NAA-PP1)产生敏感, 从而阻断了 *Cvt* 途径, 但自噬的进程不受影响。因此, *Atg1p* 激酶活性对 *Cvt* 途径至关重要, 而在自噬过程中 *Atg1p* 则与 *Atg13p* 结合形成 *Atg1p-Atg13p* 复合物刺激自噬产生。在不同的营养条件下, 细胞可以通过转换复合物(*switching complex*)实现自噬与 *Cvt* 途径之间的转换, 而 *Atg1p* 是该转换

收稿日期: 2008-07-18 接受日期: 2008-10-31

国家基础科学人才培养基金资助项目(No.J0730856, J0830833)

* 通讯作者。Tel: 0571-88208088, Fax: 0571-88208094, E-mail:

lijichen@zju.edu.cn

Table 1 Yeast *S. cerevisiae* autophagy-related genes ^[4]

Protein	Brief description
Atg1p	Serine/threonine kinase. Core component of a putative protein complex postulated to be involved in switching between autophagy and Cvt pathway. Also required in the Atg9p retrograde transport from the PAS
Atg2p	Required for Atg9p retrieval from the PAS
Atg3p	E2-like enzyme that catalyzes the conjugation of Atg8p to phosphatidyl-ethanolamine (PE)
Atg4p	Cysteine protease required for the cycling between the soluble and PE attached Atg8p forms
Atg5p	Protein associated to Atg12p
Atg6p	Also known as Vps30p. It is a component of the PtdIns 3-kinase complexes I (autophagy and Cvt pathway) and II (endosomal trafficking)
Atg7p	E1-like enzyme required for activation of Atg8p and Atg12p
Atg8p	Ubiquitin-like protein that acts in the vesicle enlargement step
Atg9p	Transmembrane protein probably required for supplying membrane for vesicle formation at the PAS
Atg10p	E2-like enzyme of the Atg12p conjugation system
Atg11p	Adaptor protein. Also mediates the anterograde transport of Atg9p to the PAS under growing condition
Atg12p	Ubiquitin-like protein that could be formed, together with Atg5p and Atg16p, a transient coat during vesicle formation
Atg13p	Component of the putative switching complex, and together with Atg1p, involved in the Atg9p retrieval from the PAS
Atg14p	Specific component of the PtdIns 3-kinase complex I
Atg15p	Vacuolar lipase involved in vesicular breakdown
Atg16p	Associates with the Atg12p-Atg5p complex
Atg17p	Specific-autophagic component of the putative switching complex that regulates the Atg1p activity. Required for the formation of normal-sized autophagosomes
Atg18p	Required for Atg9p retrieval from the PAS
Atg19p	prApe1p receptor
Atg20p	PtdIns-3-P binding protein involved in retrieval transport from endosome. Component of the putative Atg1p kinase complex. Required for Cvt but not for autophagic pathway
Atg21p	PtdIns-3-P binding protein
Atg22p	Vacuolar permease that recycles back to the cytosol the amino acids generated by autophagic degradation
Atg23p	Protein with a similar distribution to Atg9p required for its anterograde trafficking to the PAS
Atg24p	PtdIns-3-P binding protein involved in retrieval transport from endosome. Component of the putative Atg1p kinase complex. Required for Cvt but not for autophagic pathway
Atg27p	Transmembrane protein probably required for supplying membrane for vesicle formation at the PAS
Atg29p	Probably involved in the expansion of autophagosomes to their normal size

复合物中的关键组分,于是推测Atg1p-Atg13p复合物为转换复合物,在饥饿状态下调节由Cvt途径向自噬的过渡^[9]。

此外, Vac8p也是该过程中不可缺少的蛋白质之一。Vac8p具有 Armadillo 重复结构,是多种空泡加工过程所必需的。以往认为, Vac8p 特异性参与Cvt途径^[10],目前研究表明, Vac8p也是自噬作用所必需的^[8],它负责黏合 Atg13p 和特异性自噬蛋白 Atg17p。Atg 不仅在自噬的启动过程中发挥主要的作用,同时也参与了随后的自噬过程,如: Atg11p 参与载体分子和囊泡组分的结合, Atg17p 参与自噬应答的时间和强度的调整^[11]等。

1.2 自噬体的扩张和完成

在自噬体的形成过程中, Atg8p 作为类泛素蛋白起关键作用。Atg8p 不仅能调控细胞的自噬水平,而且控制着自噬体的大小^[12]。在自噬中, Atg8p 功能的发挥,需要其共价结合磷脂酰乙醇胺分子(PE)形成

Atg8p-PE 复合体(图 1^[13])。这一脂化反应最初需要通过半胱氨酸蛋白酶 Atg4p 蛋白水解过程催化,其中包括裂解精氨酸末端和除去一个甘氨酸的 C 末端残基。在 Atg8p-PE 复合体形成过程中, Atg8p 首先被泛素激活酶 E1 样蛋白 Atg7p C 末端甘氨酸的高能硫酯键激活,随后转移到泛素结合酶 E2 样蛋白 Atg3p,催化 C 末端甘氨酸和 PE 的氨基形成酰胺键。Atg8p-PE 复合物在 PAS 中的定位同样依赖磷脂酰肌醇-3 激酶复合物 I、Atg12p-Atg5p 复合物、Atg9p 和 Mae1p (苹果酸酶, malic enzyme)/Atg21p^[14]。Atg8p-PE 的结合是一个动态的作用过程,而 Atg8p 从 PAS 的分裂是 Atg4p 依赖的。Atg8p 在自噬体形成过程中是可循环的,游离的 Atg8p 比较容易进入新的结合循环。

此外,自噬体的形成需要第二个共轭复合体(图 1^[13]),包括 Atg12p 和 Atg5p,与 Atg8p-PE 复合体的形成过程类似, Atg12p 和 Atg5p 之间的共价结合是通过在 E1 样蛋白 Atg7p 和 Atg12p C 末端甘氨酸之间形成

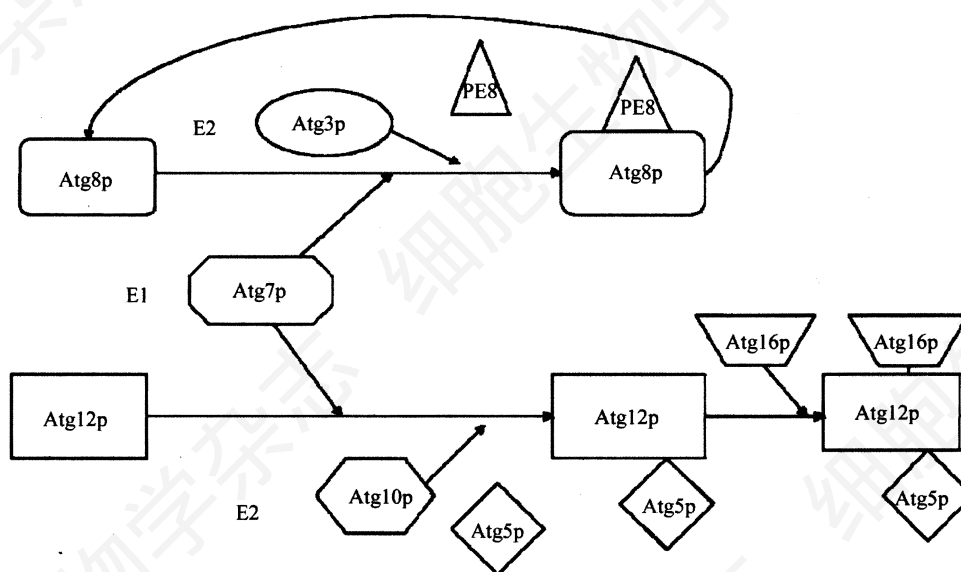


Fig.1 Ubiquitin-like conjugation systems involved in autophagic vesicle formation [13]

一个高能硫酯键, 进而激活 Atg12p 的^[15]。活化的 Atg12p 从 Atg7p 转移到 E2 样蛋白 Atg10p, 然后通过 Atg12p 的 C 末端甘氨酸和 Atg5p 的 149 位赖氨酸之间异肽键的结合催化 Atg12p-Atg5p 复合物^[16]。最后, Atg12p-Atg5p 和 Atg16p 以非共价键的形式相互作用, 形成一个 350 kDa 大小的多聚复合物参与自噬的进程^[17]。

Vps34p, 是唯一已知的酵母的磷脂酰肌醇-3 激酶, 是囊泡运输事件中两个不同复合物所必需的组分^[18]。复合物 I 由磷脂酰肌醇-3 激酶、Vps15p、Atg6p 和 Atg14p 构成, 对 Cvt 和自噬途径是必需的。磷脂酰肌醇-3 激酶复合物 II 是液泡蛋白分选途径(vacuolar protein sorting, Vps)中羧肽酶 Y (carboxypeptidase Y, CPY)从高尔基体转运到液泡所必需的, 不是自噬所必需的, 与复合物 I 相似, 只是 Vps38p 被 Atg14p 所替代。磷脂酰肌醇-3 激酶复合物 I 在自噬体起源中的作用并没有完全阐明。可以确定的是 PtdIns(3)P (PI3-K 的酶促反应产物)从复合物 I 中产生后, 对 PAS 补充了各种 Atg, 包括 Atg18p、Atg20p、Atg21p 及 Atg24p 等^[19]。

1.3 囊泡的融合和分解

当成熟的自噬体的外膜与溶酶体融合时, 内囊泡被释放。膜融合后, 直接释放到溶酶体内腔的不是被吞噬的胞质组分, 而是包含一层膜的自噬体。膜必须先被溶酶体的水解酶破坏, 进而水解自噬体的内容物。在一些溶酶体蛋白水解酶活化和囊泡的酸化过程中, Atg15p 脂酶被证明是自噬体降解所必需的^[20]。最初溶酶体的跨膜蛋白 Atg22p 被认为是溶酶体内溶

解所必需的。而近来的研究则显示 Atg22p 是细胞通过自噬作用, 利用胞质产生氨基酸所必需的一种透性酶, 是细胞在饥饿条件下存活必不可少的酶^[21]。

2 P53

P53 基因是由 11 个外显子和 10 个内含子组成, 定位于人类染色体 17p13.1, 全长约 20 kb, 编码 393 个氨基酸, 分子量为 53 kDa 的核内磷酸化蛋白^[22]。P53 在正常细胞中表达量极低, 但是当细胞受到低氧、紫外照射等应激反应后表达急剧增加并被激活。由于含有一段序列专一性 DNA 转录结合序列, P53 可调节多种靶基因的表达, 参与新陈代谢、抗氧化、基因组稳定性、增殖、衰老及细胞死亡等生理、病理反应^[23]。P53 是重要的肿瘤抑制因子, 正常的 P53 基因为野生型(wt P53), 在细胞正常生长过程中起着重要的调节作用, 明显抑制细胞的转化生长; 当 P53 基因发生丢失或突变即突变型(mt p53)将诱发癌变^[24]。正常情况下 P53 被称为基因组的守护神, 而在大部分人类肿瘤细胞中 P53 基因是突变的^[25]。在胃癌、肺癌、淋巴瘤、肝癌及前列腺癌等大多数人类肿瘤中, 均检测出 P53 基因结构或功能异常^[26]。当外界刺激引起细胞 DNA 损伤时, P53 通过转录依赖和转录非依赖途径发挥作用, 与细胞对刺激反应相一致。P53 基因的活化可以激活或抑制其下游基因的表达, P21^{WAF1}、Bax、CyclinG、PIG3、IGF-BP3 等^[27]下游基因产物在抑癌机制中发挥重要的作用。P53 基因的点突变、缺失、蛋白质失活及其下游产

物的调节在肿瘤的发生和发展过程中起着关键性的作用。

3 自噬与 P53

一些应激如肿瘤胁迫(oncogenic stress)及 DNA 损伤等,能通过 P53 的活化诱导自噬的发生(图 2A^[28]),一般认为包含转录非依赖途径和转录依赖途径^[29~34]。转录非依赖途径是通过 P53 的活化激活 AMPK,负性调节 mTOR;而转录依赖途径可通过上调 mTOR 的抑制因子 PTEN 和结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)基因 TSC1,或是 P53 调节的自噬和细胞死亡基因 DRAM (damage-regulated autophagy modulator)^[29,32]负性调节 mTOR,从而诱导自噬发生。在哺乳动物中, mTOR 通过蛋白激酶的级联反应进行调节,包括 PI3K、PI3K 依赖激酶 1 和 AKT 以及调节这个级联反应的 PTEN、TSC1 和 TSC2。Feng 等^[29]的研究证实, P53 能调节 mTOR 的表达,在原代培养的小鼠胚胎纤维母细胞(mouse embryo fibroblasts, MEFs)中, P53 的激活,能抑制 mTOR 活化,以 AMPK 的激活为标志。TSC1/TSC2 复合物是一种类 Ras 小鸟嘌呤核苷三磷酸酶 Rheb 的活化蛋白, AMPK 通过活化 TSC1/TSC2 复合物使 Rheb 以 GDP 结合形式存在,负性调节 mTOR 通路;而 Akt 能抑制 TSC1/TSC2,使 Rheb 与 GTP 结合更稳定,从而激活 mTOR^[35]。mTOR 和 PDK1 可以活化核糖体亚单位 S6 激酶

(p70S6K)以增强自噬的活性^[36],当 mTOR 失活时, p70S6K 的下调能抑制过度自噬。在其他的组织和细胞中, P53 通过上调 PTEN 和 TSC2 基因调节 mTOR^[29]。在正常情况下, TOR 可通过自噬相关蛋白 Atg13p 高度磷酸化,使 Atg13p 与 Atg1p 激酶相互作用的亲和力降低,抑制自噬发生。雷帕霉素可以通过抑制 TOR 使 Atg13p 部分去磷酸化,引起自噬的发生。同时, TOR 也可通过参与信号转导级联反应,调控 Tap42、Sit4 等几个效应器的磷酸化,及调节自噬相关蛋白的转录翻译。

以往的研究认为 P53 的活化诱导自噬的发生,而 Tasdemir 等^[37]的研究显示, P53 可负性调节自噬(图 2B^[28])。在正常细胞和转化细胞中,利用 P53 抑制剂 PTF- α 抑制 P53 的活性或用 siRNA 沉默 P53,均可导致自噬作用的增强。由 P53 缺失引起的自噬作用与 AMPK 的激活和 TOR 的抑制相关,可通过剔除 AMPK 或自噬基因如 ATG5、Beclin1、ATG10 等抑制自噬的发生。药物的抑制或沉默或剔除 P53 在小鼠和线虫中可引起自噬的增加,提示在活体中 P53 可负性调节自噬,其机制可能与 P53 的转录非依赖途径相关。体外实验表明,通过抑制胞质中的 P53,亦可诱导自噬。因此,我们推测 P53 介导的自噬最终导致细胞存活或死亡,可能与细胞种类、刺激因子及不同信号通路的活化有关,其具体机制有待于进一步研究。

细胞的自噬一方面可以保护肿瘤细胞躲避低营

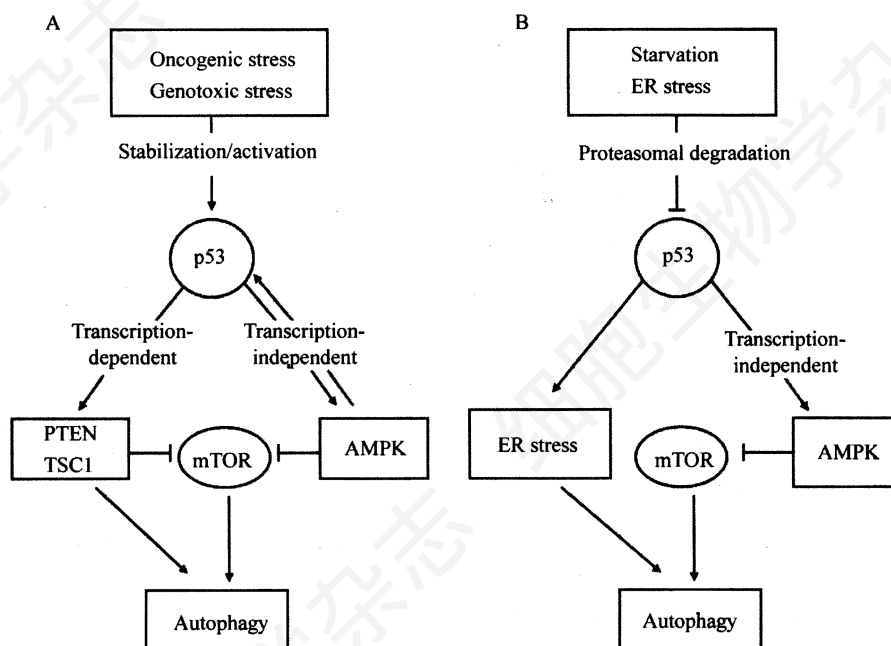


Fig.2 Regulation of autophagy by P53^[28]

养、药物损伤和电离辐射等所诱导的应激反应, 对肿瘤细胞而言是一种保护机制^[38]。在 *cmyc* 诱导的淋巴瘤中, *P53* 介导的自噬可促进细胞的存活, 而阻断自噬体的成熟将导致肿瘤的退化及肿瘤细胞的死亡^[33,34]。另一方面自噬也能抑制肿瘤的发生、发展^[3]。在某些情况下, *P53* 诱导的自噬作用能导致细胞死亡, 而 siRNA 靶向沉默 *DRAM* 基因能阻止这一现象的发生^[32]。抑制自噬能刺激肿瘤的发生和发展, 关于其机制有两种不确定的说法: ①自噬机制的失效可引起坏死性细胞死亡或影响死细胞的清除, 使局部炎症加剧, 促进肿瘤的生长^[39]; ②自噬的抑制可能导致基因组不稳定性^[40]。由于自噬在肿瘤的发生、发展中起促进和抑制双重作用, 因此深入了解其机制有助于我们找到抑制肿瘤生长的有效途径。

4 展望

P53 调控的自噬性细胞死亡在肿瘤的发生发展中占有重要地位。然而, *P53* 在自噬产生过程中究竟扮演了什么样的角色? 可否通过对 *P53* 与细胞自噬相互关系的深入研究, 应用于肿瘤的基因治疗? 尚有待于进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword, *Science*, 2004, 306(5698): 990-995
- [2] Mizushima N, Ohsumi Y, Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells, *Cell Struct Funct*, 2002, 27(6): 421-429
- [3] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease, *Cell*, 2008, 132(1): 27-42
- [4] Cebollero E, Gonzalez R. Autophagy: from basic research to its application in food biotechnology, *Biotechnol Adv*, 2007, 25(4): 396-409
- [5] Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth, *Cell*, 2000, 103(2): 253-262
- [6] Noda T, Ohsumi Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast, *J Biol Chem*, 1998, 273(7): 3963-3966
- [7] Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*, *Gene*, 1997, 192(2): 245-250
- [8] Abeliovich H, Zhang C, Dunn Jr WA, et al. Chemical genetic analysis of Apg1 reveals a non-kinase role in the induction of autophagy, *Mol Biol Cell*, 2003, 14(2): 477-490
- [9] Cheong H, Yorimitsu T, Reggiori F, et al. Atg17 regulates the magnitude of the autophagic response, *Mol Biol Cell*, 2005, 16(7): 3438-3453
- [10] Scott SV, Nice DC, Nau JJ, et al. Apg13p and Vac8p are part of a complex of phosphoproteins that are required for cytoplasm to vacuole targeting, *J Biol Chem*, 2000, 275(33): 25840-25849
- [11] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Atg11 links cargo to the vesicle-forming machinery in the cytoplasm to vacuole targeting pathway, *Mol Biol Cell*, 2005, 16(4): 1593-1605
- [12] Xie Z, Nair U, Klionsky DJ, et al. Atg8 controls phagophore expansion during autophagosome formation, *Mol Biol Cell*, 2008, 19(8): 3290-3298
- [13] Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism, *Oncogene*, 2004, 23(16): 2891-2906
- [14] Suzuki K, Kirisako T, Kamada Y. The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation, *EMBO J*, 2001, 20(21): 5971-5981
- [15] Tanida I, Mizushima N, Kiyooka M, et al. Apg7p/Cvt2p: a novel protein-activating enzyme essential for autophagy, *Mol Biol Cell*, 1999, 10(5): 1367-1379
- [16] Kametaka S, Matsuura A, Wada Y, et al. Structural and functional analyses of APG5, a gene involved in autophagy in yeast, *Gene*, 1996, 178(1-2): 139-143
- [17] Kuma A, Mizushima N, Ishihara N, et al. Formation of the 350-kDa Apg12-Apg5-Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast, *J Biol Chem*, 2002, 277(21): 18619-18625
- [18] Kim J, Huang WP, Stromhaug PE, et al. Convergence of multiple autophagy and cytoplasm to vacuole targeting components to a perivacuolar membrane compartment prior to *de novo* vesicle formation, *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 763-773
- [19] Stromhaug PE, Reggiori F, Guan J, et al. Atg21 is a phosphoinositide binding protein required for efficient lipidation and localization of Atg8 during uptake of aminopeptidase I by selective autophagy, *Mol Biol Cell*, 2004, 15(8): 3553-3566
- [20] Epple UD, Eskelinen EL, Thumm M. Intravacuolar membrane lysis in *Saccharomyces cerevisiae*. Does vacuolar targeting of Cvt17/Aut5p affect its function?, *J Biol Chem*, 2003, 278(10): 7810-7821
- [21] Yang Z, Huang J, Geng J, et al. Atg22 recycles amino acids to link the degradative and recycling functions of Autophagy, *Mol Biol Cell*, 2006, 17(12): 5094-5104
- [22] 宁厚法, 王 滨. 肝癌细胞凋亡调控基因的研究进展, *国外医学: 临床放射学分册*, 2003, 26(4): 235-238
- [23] Stiewe T. The p53 family in differentiation and tumorigenesis, *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(3): 165-168
- [24] Kataoka M, Okabayashi T, Johira H, et al. Aberration of p53 and DCC in gastric and colorectal cancer, *Oncol Rep*, 2000, 7(1): 99-103
- [25] Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4): 275-283
- [26] 李晓东, 王小菁. 肿瘤抑制基因 p53 的研究进展, *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2002, 3: 112-119
- [27] Gu ZM, Flemington C, Chittenden T, et al. ei24, a p53 response gene involved in growth suppression and apoptosis, *Mol Cell Biol*, 2000, 20(1): 233-241
- [28] Levine B, Abrams J. p53: the Janus of autophagy? *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 637-639
- [29] Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(23): 8204-8209

- [30] Zeng X, Yan T, Schupp JE *et al.* DNA mismatch repair initiates 6-thioguanine — induced autophagy through p53 activation in human tumor cells, *Cancer Res*, 2007, 13(4): 1315-1321
- [31] Abida WM, Gu W, *et al.* p53-Dependent and p53-independent activation of autophagy by ARF, *Cancer Res*, 2008, 68(2): 352-357
- [32] Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, *et al.* DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis, *Cell*, 2006, 126(1): 121-134
- [33] Amaravadi RK, Yu D, Lum JJ, *et al.* Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma, *J Clin Invest*, 2007, 117(2): 326-336
- [34] Maclean KH, Dorsey FC, Cleveland JL, *et al.* Targeting lysosomal degradation induces p53-dependent cell death and prevents cancer in mouse models of lymphomagenesis, *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 79-88
- [35] Tabancay AP Jr, Gau CL, Machado IM, *et al.* Identification of dominant negative mutants of Rheb GTPase and their use to implicate the involvement of human Rheb in the activation of p70S6K, *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 39921-39930
- [36] Scott RC, Schuldiner O, Neufeld TP. Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body, *Dev Cell*, 2004, 7(2): 167-178
- [37] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, *et al.* Regulation of autophagy by cytoplasmic p53, *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 676-687
- [38] Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, *et al.* Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752
- [39] Qu X, Zou Z, Sun Q, *et al.* Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development, *Cell*, 2007, 128(5): 931-946
- [40] Matthew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer, *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 961-967

Autophagy and Tumor Suppressor Gene P53

Fei Chen, Cui-Ping Liu, Meng Li, Ji-Cheng Li*

(Institute of Cell Biology, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Autophagy is a dynamic process of protein degradation, which is typically observed during nutrient deprivation. Autophagic cell death is considered programmed cell death type II, whereas apoptosis is programmed cell death type I. Previous studies indicated that autophagy is compromised in various cancers. Recent research revealed that autophagy is regulated by P53, a critical tumor suppressor that is involved in most tumorigenesis. This review focused on the correlation between autophagy and P53.

Key words autophagy; P53; tumor

Received: July 18, 2008 Accepted: October 31, 2008

This project was supported by the National Fund for Fostering Talents of Basic Science of China (No.J0730856, J0830833)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88208088, Fax: 86-571-88208094, E-mail: lijichen@zju.edu.cn