

综述

Bcl-2蛋白家族调节凋亡和自噬信号通路的研究进展

许国平^{1,2} 杨鹏³ 祁宏^{1,2*}¹山西大学复杂系统研究所, 太原 030006; ²疾病防控的数学技术与大数据分析山西省重点实验室, 太原 030006;³山西大学生物技术研究所, 太原 030006)

摘要 自噬和凋亡是哺乳动物清除体内自身物质的两种重要生理过程, 不同之处在于前者利于细胞生存, 后者促进细胞死亡, 它们在组织稳态、发育和疾病中起主要作用。Bcl-2蛋白家族对自噬和凋亡的信号通路存在交叉调控, 使细胞的生死抉择具有可控性的同时形成复杂的信号转导网络, 导致人们对其机制不甚清楚。该文首先总结了Bcl-2蛋白家族通过调节线粒体外膜通透和钙信号进而调控凋亡的分子机制, 然后讨论了该家族成员的相互作用及其对钙信号的影响在自噬信号通路中的关键作用, 最后提出了Bcl-2蛋白家族通过调节凋亡和自噬决定细胞命运的观点。

关键词 Bcl-2蛋白家族; 凋亡; 自噬; 钙信号

Progresses in the Signaling Pathways of Apoptosis and Autophagy Mediated by Bcl-2 Protein Family

Xu Guoping^{1,2}, Yang Peng³, Qi Hong^{1,2*}

¹Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China; ²Shanxi Key Laboratory of Mathematical Techniques and Big Data Analysis on Disease Control and Prevention, Taiyuan 030006, China; ³Institute of Biotechnology, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract Autophagy and apoptosis are two prominent processes of self-renewal in mammals. Autophagy often prolongs cell survival, while apoptosis promotes cell death. They play a vital role in tissue homeostasis, development and diseases. Autophagy and apoptosis have intersecting signaling pathways mediated by Bcl-2 protein family, which can control the cell fate and form a complex signal transduction network. Thus, the precise mechanisms of Bcl-2 protein family in regulating autophagy and apoptosis still remain elusive. In this review, we first summarized the molecular mechanisms that Bcl-2 family proteins control apoptosis by modulating not only mitochondrial outer membrane permeabilization but also mitochondrial calcium signal. We discussed the pivotal role of the interaction among Bcl-2 family proteins and their involvement in calcium signal in autophagic pathways. Finally, we proposed that Bcl-2 protein family can govern the cell fate by fine-tuning the balance between apoptosis and autophagy.

Keywords Bcl-2 protein family; apoptosis; autophagy; calcium signal

收稿日期: 2018-09-06

接受日期: 2018-10-29

国家自然科学基金(批准号: 11504214、31800657)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0351-7019655, E-mail: hongqi@sxu.edu.cn

Received: September 6, 2018

Accepted: October 29, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.11504214, 31800657)

*Corresponding author. Tel: +86-351-7019655, E-mail: hongqi@sxu.edu.cn

网络出版时间: 2019-03-05 16:28:26

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.q.20190305.1628.002.html>

1 凋亡与自噬

哺乳动物的正常生长和发育需要两个层面的动态平衡:在细胞层面,通过细胞分裂和细胞凋亡维持组织器官中细胞数量的稳定;在亚细胞层面,通过核糖体合成蛋白质和溶酶体降解蛋白质维持细胞内蛋白质含量的稳定。细胞凋亡是细胞死亡最主要的方式,生物体通过该方式清除体内多余、受损或危险的细胞^[1]。溶酶体降解蛋白质的方式被称为细胞自噬^[2],在生理条件下,它可以降解有毒的蛋白质聚集体以及受损或老化的细胞器;在营养物质缺乏的条件下,它可以降解一些非必需物质,产生能量和氨基酸等,维持细胞的基本功能^[1-3]。因此,凋亡和自噬是哺乳动物清除自身物质的两个重要生理过程,不同的是,凋亡促进细胞死亡,而自噬利于细胞生存。虽然有观点认为过度激活自噬会导致细胞死亡^[4],但这种现象在哺乳动物中非常罕见^[5];依据2018年关于细胞死亡类型命名的最新规则:自噬只是伴随这种现象发生,而非导致细胞死亡的直接原因^[6],因此本文所指的自噬是一种细胞的存活机制^[7],而并非依赖自噬的细胞死亡(*autophagy-dependent cell death*)^[6]。

凋亡和自噬不仅在哺乳动物生长和发育过程中发挥关键作用,而且与癌症^[8-9]以及神经退行性疾病^[10-11]等重大疾病的发生和发展密切相关。因此,在过去的20年里,凋亡和自噬先后成为生命科学的热门研究领域,关于其分子机制的研究分别于2002年和2016年获得诺贝尔生理医学奖。一旦弄清楚疾病的分子机制,便可对其信号通路中的关键蛋白实施药物干预甚至基因水平的调节,从而缓解或治愈疾病。

凋亡和自噬虽然拥有各自的信号通路,但两者有共同的刺激因子和调节蛋白^[12],两通路间存在关联^[13],Bcl-2蛋白家族正是其中的关键枢纽^[14]。本文阐述Bcl-2蛋白家族对凋亡和自噬信号通路的调节作用。

2 Bcl-2蛋白家族调控凋亡的信号通路

关于凋亡分子机制的研究已比较透彻,它可通过受体途径和线粒体途径发生。后者由于受Bcl-2蛋白家族的调控,又称为Bcl-2调控途径^[15]。Bcl-2蛋白于1985年首次在B细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma)中发现并因此而得名。随后30年的时间里,研究者

们陆续发现了另外16种与Bcl-2蛋白结构类似(均有BH结构域)、功能相关的蛋白质,统称为Bcl-2蛋白家族^[16]。该家族成员主要通过作用于两个细胞器——线粒体(mitochondria)和内质网(endoplasmic reticulum, ER)来调控凋亡,这便形成了两种不同的作用机制。

2.1 Bcl-2蛋白家族作用于线粒体调控凋亡

在线粒体上,Bcl-2蛋白家族可调节线粒体外膜通透性,通透性高则细胞发生凋亡,因此线粒体外膜通透(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)是否发生常被看成是凋亡的开关。据此可将线粒体凋亡途径分为两个过程(图1):诱发MOMP的Bcl-2蛋白家族成员之间的相互作用和MOMP发生后所引起的caspase级联反应。

MOMP的发生由Bcl-2蛋白家族成员之间的相互作用所控制(图1A)。根据在MOMP中所发挥的作用,Bcl-2蛋白家族成员可以分为3大类^[17]:(1)效应者,如Bak和Bax,可通过寡聚化在线粒体外膜上形成孔道,使线粒体外膜通透;(2)保护者,如Bcl-2和Bcl-X_L,可抑制效应者的活性;(3)起始者,可通过调控效应者或保护者促使线粒体外膜通透。起始者又可进一步细分为:可直接激活效应者的激活者,如Bid和Bim,和间接激活效应者的致敏者,如Bad和Bik,它可以抑制保护者而减弱其对效应者的抑制作用。因此效应者能否被激活成为MOMP是否发生的关键因素^[17-18]。

MOMP发生之后,原本位于线粒体膜间隙的细胞色素c和Smac (second mitochondria-derived activator of caspases)便会释放到细胞质中,引发caspase级联反应(图1B)。一方面,细胞色素c可与Apaf1以及procaspase 9组装成凋亡体,从而激活caspase 3,导致细胞凋亡^[19]。另一方面,胞质内的XIAP(X-linked inhibitor of apoptosis protein)可抑制caspase级联反应,但是它的活性可被Smac抑制^[20]。

2.2 Bcl-2蛋白家族作用于内质网调控凋亡

在内质网上,Bcl-2蛋白家族可通过调节钙信号调控细胞凋亡。钙离子(Ca²⁺)是生物体内最通用的信号分子之一,它以浓度振荡变化的方式控制细胞活动。振荡的钙信号主要由位于内质网上的IP₃R (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor)通道、漏通道和钙泵(sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCA)的综合作用产生^[21-22]。很多研究表明,Bcl-2

蛋白家族成员可作用于IP₃R通道和漏通道来调节钙信号, 但是其机制尚存争议, 主要分为4类(图2): (1) 保护者Bcl-2通过直接^[23]或间接^[24]作用, 抑制IP₃R通道释放Ca²⁺; (2) Bcl-2促进漏通道释放Ca²⁺^[25]; (3) 保护者Bcl-X_L对IP₃R通道释放Ca²⁺有抑制^[26]或双向调

控作用^[27]; (4) 效应者Bak和Bax通过抑制Bcl-2间接调控钙通道^[28-29]。

IP₃R通道释放的Ca²⁺会通过线粒体Ca²⁺单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进入线粒体^[30], 这对于线粒体产生能量以维持细胞生命

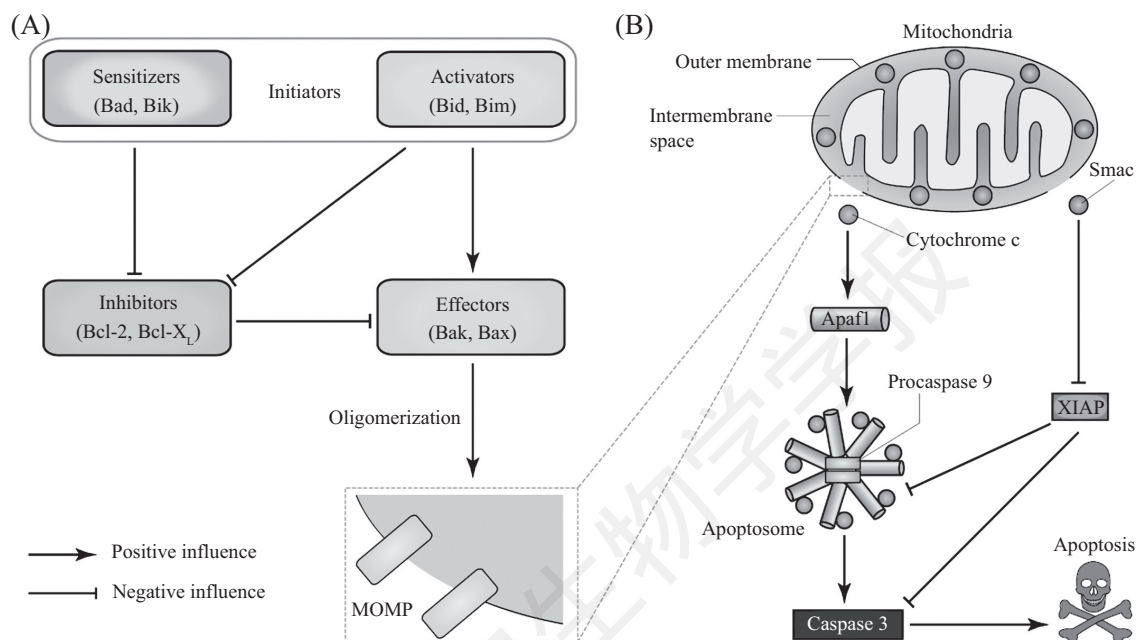


图1 线粒体凋亡途径的两个主要过程
Fig.1 The two processes of mitochondrial apoptosis pathway

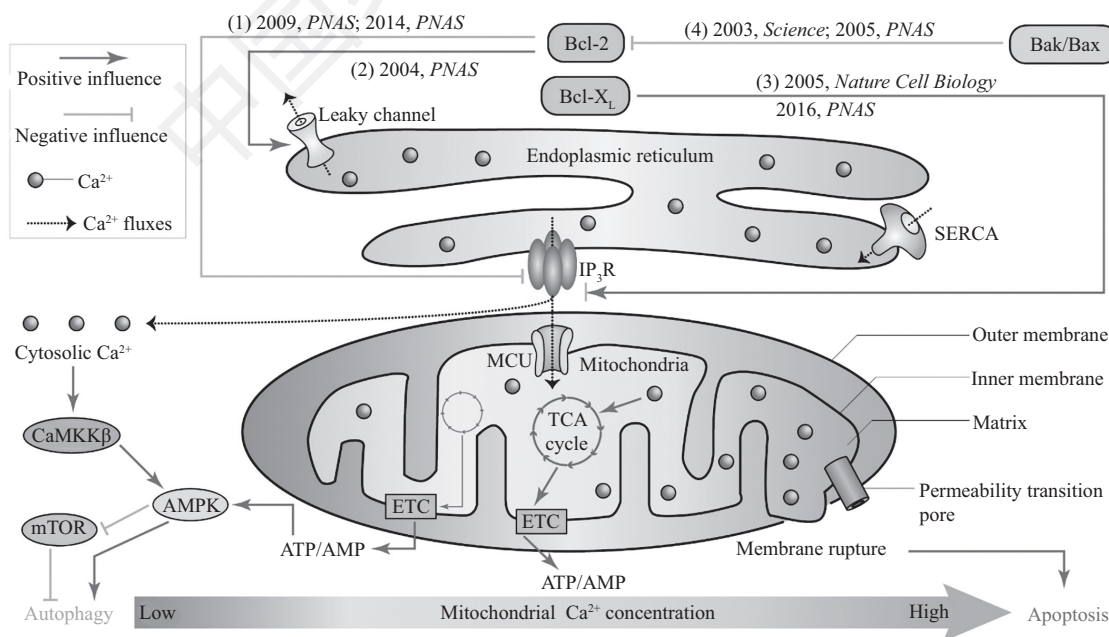


图2 Bcl-2蛋白家族通过调节钙信号决定细胞命运
Fig.2 Bcl-2 family can determine cell fate by regulating Ca²⁺ signal

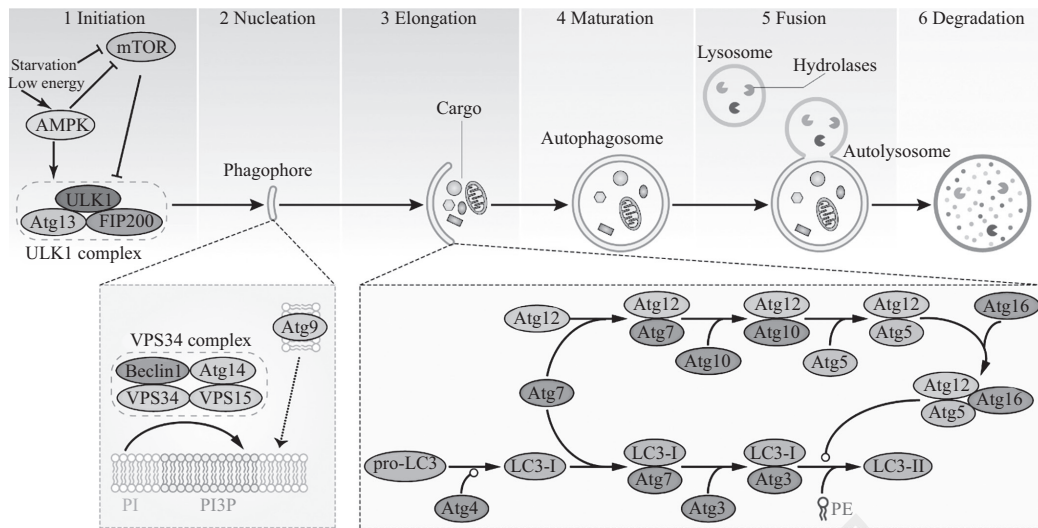


图3 细胞自噬过程及其分子机制

Fig.3 The steps and mechninery of autophagy

活动是必要的。具体来说, 三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA循环)是糖、脂肪和蛋白质等营养物质代谢的必经之路, 该过程有3个关键酶, 其中异柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶复合体的活性均依赖于 Ca^{2+} , TCA循环产生的NADH经过电子传递链(electron transport chain, ETC)后产生ATP^[31]。但线粒体内 Ca^{2+} 浓度的过分提升会导致凋亡^[32], 这是因为线粒体内 Ca^{2+} 超载会引起线粒体通透性转换孔(permeability transition pore)开放, 大量小分子物质非选择性进入基质, 使线粒体内膜膨胀, 撑破外膜。线粒体膜间隙的细胞色素c和Smac便会释放到细胞质中, 引起细胞凋亡^[33-34]。

3 Bcl-2蛋白家族调控自噬的信号通路

相比于凋亡, 自噬分子机制的研究还不够深入^[35]。因此这部分先总结自噬的分子机制, 再阐述Bcl-2蛋白家族在其中所起的作用。

3.1 自噬的分子机制

自噬是一个由自噬相关蛋白(autophagy-related protein, Atg)调控、依赖于溶酶体的蛋白质降解途径^[7], 可分为起始、核化、延伸、成熟、融合、降解6个阶段(图3)。

3.1.1 起始 在营养缺乏时期, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性降低, 其对ULK1复合体的抑制作用消除, 启动自噬; 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)可直接或间接

启动自噬^[36]。

3.1.2 核化 一方面, ULK1复合体激活Atg9, 使其运输膜组分至自噬起始位点^[37-38]; 另一方面, ULK1复合体激活VPS34复合体, 使磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)转化为磷脂酰肌醇 3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)。二者的综合作用产生隔离膜(phagophore)^[39]。

3.1.3 延伸 此过程由两个类泛素系统控制, 分别是Atg12-Atg5-Atg16和LC3-PE^[5,38]。对于Atg12-Atg5-Atg16类泛素系统, 首先Atg7激活Atg12, 使其在与Atg5结合之前, 暂时与Atg10结合, 然后Atg12-Atg5异二聚体与Atg16结合形成Atg12-Atg5-Atg16^[40]。与Atg12-Atg5-Atg16相比, LC3-PE类泛素系统多了前体蛋白proLC3被Atg4加工成LC3-I这一步, 通过Atg7和Atg3的传递, LC3-I与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)形成LC3-II, 而且最后一步需要Atg12-Atg5-Atg16的催化^[41]。LC3-II帮助隔离膜不断扩展, 随着它的延伸, 待降解物质被逐渐包裹。

3.1.4 成熟 隔离膜封闭形成自噬体(autophagosome)。Atg12-Atg5-Atg16复合物从自噬体外膜脱落, 而LC3-II分布在自噬体的双层膜上^[36]。

3.1.5 融合 自噬体的外膜与溶酶体发生融合, 形成自噬溶酶体(autolysosome)。此过程需Atg14参与, 但其调控机制有待进一步研究^[7]。

3.1.6 降解 原本存在于溶酶体中的多种水解酶将自噬溶酶体的内膜和内含物降解为小分子, 供细胞进行重复利用^[36]。

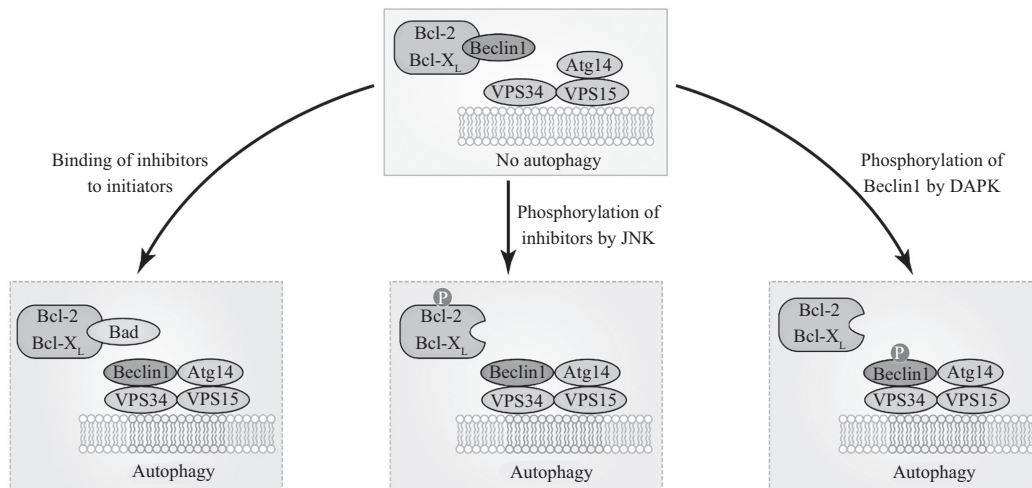

 图4 Beclin1与Bcl-2/Bcl-X_L分离从而启动细胞自噬的3种途径

 Fig.4 Three mechanisms for disrupting the interaction between Beclin1 and Bcl-2/Bcl-X_L, thereby inducing autophagy

3.2 Bcl-2蛋白家族成员间相互作用对自噬的影响

Bcl-2蛋白家族调控自噬的关键节点在于 Beclin1, 它是VPS34复合体的主要组成成分。Beclin1 由于含有BH结构域, 被认为是Bcl-2蛋白家族的成员之一^[42]。在营养充足的环境中, 保护者Bcl-2/Bcl-X_L与Beclin1结合^[43-44], 抑制它形成VPS34复合体从而诱导自噬的功能^[14]。在饥饿或其他压力下, Beclin1可通过3种途径脱离Bcl-2/Bcl-X_L对它的束缚: (1)起始者Bad与Beclin1竞争结合Bcl-2/Bcl-X_L^[45-46], (2)c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号使Bcl-2/Bcl-X_L磷酸化^[47], (3)死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)信号使Beclin1磷酸化^[48]。以上3种途径都可使Beclin1从与Bcl-2/Bcl-X_L的结合中释放, 从而形成VPS34复合体, 发挥自噬功能^[5,49](图4)。

3.3 Bcl-2蛋白家族通过调节钙信号影响自噬

Ca²⁺作为细胞内最通用的信号分子也在自噬中发挥着关键作用, 但其究竟促进还是抑制自噬仍存争议^[50-51]。目前得到广泛认可的两项研究均与IP₃R通道有关(图2), 由它释放的Ca²⁺一部分流入细胞质, 一部分进入线粒体^[30]。细胞质中Ca²⁺可以活化钙调蛋白依赖性激酶的激酶β (CaMKKβ), 使其激活AMPK, AMPK通过抑制mTOR间接启动自噬^[52]。正常浓度的Ca²⁺对于线粒体产生ATP是必需的; 但当IP₃R通道释放到线粒体中的Ca²⁺太少时将引起ATP含量下降而AMP水平上升, 便可激活AMPK从而直接启动自噬^[53]。如2.2部分所讨论, Bcl-2蛋白家族可

以调控IP₃R通道的活性, 其中Bcl-2蛋白可通过影响IP₃R通道释放Ca²⁺进而调节自噬已经被实验验证^[52]。

4 Bcl-2蛋白家族调控自噬与凋亡的分子机制

在阐明Bcl-2蛋白家族分别在自噬和凋亡中的作用之后, 便可总结出Bcl-2蛋白家族如何影响细胞命运抉择的分子机制(图5)。细胞选择自噬还是凋亡, 主要取决于自噬蛋白Beclin1还是凋亡效应者Bak/Bax被激活, Bcl-2蛋白家族的其它成员通过激活或抑制它们间接影响细胞命运。保护者Bcl-2/Bcl-X_L既抑制Bak/Bax又抑制Beclin1, 致敏者Bad抑制Bcl-2/Bcl-X_L, 激活者Bid和Bim不仅抑制Bcl-2/Bcl-X_L而且激活Bak/Bax, 此外Bim还可抑制Beclin1^[54]。这些相互作用受Bcl-2蛋白家族成员的浓度及彼此间亲和力的影响^[55-56], 它们的磷酸化状态会影响亲和力^[57], 其所在的位置(如内质网或线粒体)不但会影响局部浓度, 而且会决定细胞启动自噬或凋亡甚至是采取何种机制启动它们。

5 总结和展望

Bcl-2蛋白家族在自噬和凋亡中所起的平衡作用, 决定了其在细胞命运抉择中的重要地位。然而研究者们多采用定性方法对其进行研究, 利用系统生物学的方法、在分子水平上定量研究这种作用将具有重要的理论和现实意义^[55-56,58]。目前人们对自噬与凋亡的关系不是十分清楚, 通过研究Bcl-2蛋白

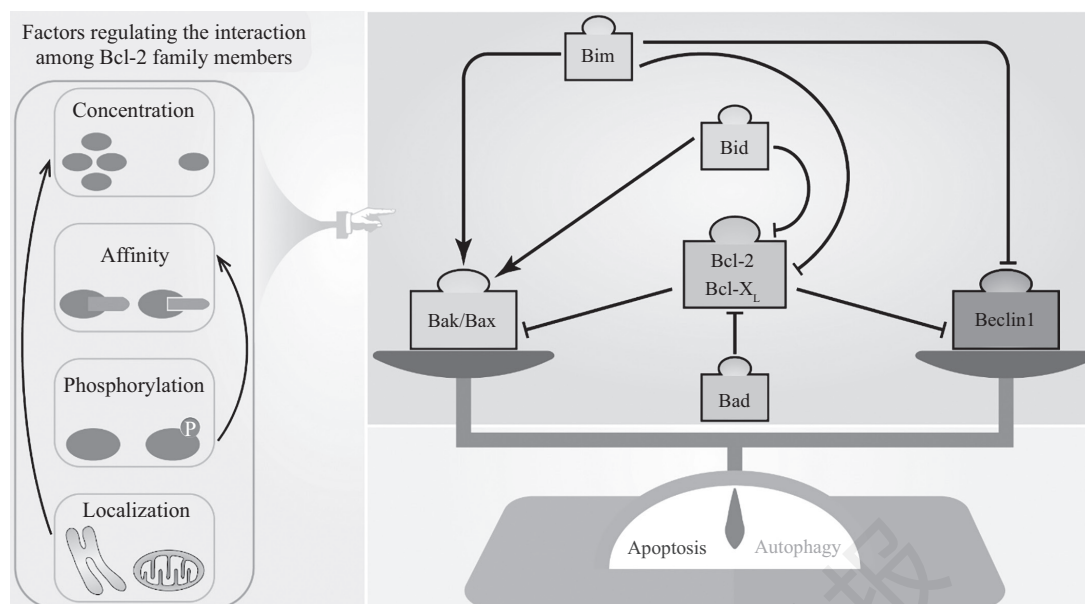


图5 Bcl-2蛋白家族决定细胞发生凋亡或自噬

Fig.5 Bcl-2 family proteins determine apoptosis or autophagy

家族在其中所起的关键作用将有助于理清它们的关系; 精细调节Bcl-2蛋白家族的相互作用使细胞发生自噬或凋亡, 可为治疗癌症和神经退行性疾病相关药物的研发提供理论基础。

参考文献 (References)

- Degterev A, Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2008; 9(5): 378-90.
- Settembre C, Fraldi A, Medina DL, Ballabio A. Signals from the lysosome: A control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2013; 14(5): 283-96.
- Herzig S, Shaw RJ. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2018; 19(2): 121-35.
- 董琳, 童煜, 毛萌. Bcl-2蛋白对自噬和凋亡的调控及其相关机制. *医学研究杂志*(Dong Lin, Tong Yu, Mao Meng. Regulation and related mechanism of Bcl-2 protein on autophagy and apoptosis. *Journal of Medical Research*) 2012; 41(8): 174-7.
- Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2014; 15(2): 81-94.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018; 25(3): 486-541.
- Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2018; 19(6): 349-64.
- Roos WP, Thomas AD, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2015; 16(1): 20-33.
- Ichim G, Tait SWG. A fate worse than death: Apoptosis as an oncogenic process. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(8): 539-48.
- Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *New Engl J Med* 2003; 348(14): 1365-75.
- Menzies FM, Fleming A, Rubinsztein DC. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(6): 345-57.
- 张雨晴, 张丽慧, 魏尔清, 杨怡. Beclin 1在凋亡和自噬中的调节作用. *中国生物化学与分子生物学报*(Zhang Yuqing, Zhang Lihui, Wei Erqing, Yang Yi. Beclin 1 regulates apoptosis and autophagy. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*) 2015; 31(4): 331-8.
- Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, Das DN, Bhutia SK. Autophagy and apoptosis: Where do they meet? *Apoptosis* 2014; 19(4): 555-66.
- Gross A, Katz SG. Non-apoptotic functions of Bcl-2 family proteins. *Cell Death Differ* 2017; 24(8): 1348-58.
- Youle RJ, Strasser A. The Bcl-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Cancer* 2008; 9(1): 47-59.
- Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the Bcl-2 protein family: Implications for physiology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 15(1): 49-63.
- 尹智勇, 杨俊元, 祁宏. Bcl-2蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展. *信阳师范学院学报: 自然科学版*(Yin Zhiyong, Yang Junyuan, Qi Hong. Research progress on the molecular mechanism of apoptosis regulated by Bcl-2 protein families. *Journal of Xinyang Normal University Natural Science Edition*) 2017; 30(2): 340-4.
- Jeng PS, Inoue-Yamauchi A, Hsieh JJ, Cheng EH. BH3-dependent and independent activation of Bax and Bak in mitochondrial apoptosis. *Curr Opin Physiol* 2018; 3: 71-81.
- Qi H, Jiang Y, Yin Z, Jiang K, Li L, Shuai J. Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1·cytochrome c complex into apoptosome.

- tosome. *Phys Chem Chem Phys* 2018; 20(3): 1964-73.
- 20 Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: Outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2010; 11(9): 621-32.
- 21 Qi H, Huang Y, Rüdiger S, Shuai J. Frequency and relative prevalence of calcium blips and puffs in a model of small IP₃R clusters. *Biophys J* 2014; 106(11): 2353-63.
- 22 牛帅, 帅建伟, 祁宏. Bcl-2蛋白抑制钙信号的建模与全局动力学分析. *物理学报*(Niu Shuai, Shuai Jianwei, Qi Hong. Modeling and global dynamic analysis of calcium inhibition by Bcl-2 protein. *Acta Physica Sinica*) 2017; 66: 302-11.
- 23 Rong Y-P, Bultynck G, Aromolaran AS, Zhong F, Parys JB, De Smedt H, *et al.* The BH4 domain of Bcl-2 inhibits ER calcium release and apoptosis by binding the regulatory and coupling domain of the IP₃ receptor. *P Natl Acad Sci USA* 2009; 106(34): 14397-402.
- 24 Chang M-J, Zhong F, Lavik AR, Parys JB, Berridge MJ, Distelhorst CW. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *P Natl Acad Sci USA* 2014; 111(3): 1186-91.
- 25 Palmer AE, Jin C, Reed JC, Tsien RY. Bcl-2-mediated alterations in endoplasmic reticulum Ca²⁺ analyzed with an improved genetically encoded fluorescent sensor. *P Natl Acad Sci USA* 2004; 101(50): 17404-9.
- 26 White C, Li C, Yang J, Petrenko NB, Madesh M, Thompson CB, *et al.* The endoplasmic reticulum gateway to apoptosis by Bcl-X_L modulation of the InsP₃R. *Nat Cell Biol* 2005; 7(10): 1021-8.
- 27 Yang J, Vais H, Gu W, Foskett JK. Biphasic regulation of InsP₃ receptor gating by dual Ca²⁺ release channel BH3-like domains mediates Bcl-X_L control of cell viability. *P Natl Acad Sci USA* 2016; 113(13): E1953-E62.
- 28 Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT, Cheng EH, Sorcinelli MD, Pozzan T, *et al.* Bax and Bak regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺: A control point for apoptosis. *Science* 2003; 300(5616): 135-9.
- 29 Oakes SA, Scorrano L, Opferman JT, Bassik MC, Nishino M, Pozzan T, *et al.* Proapoptotic Bax and Bak regulate the type 1 inositol trisphosphate receptor and calcium leak from the endoplasmic reticulum. *P Natl Acad Sci USA* 2005; 102(1): 105-10.
- 30 Qi H, Li L, Shuai J. Optimal microdomain crosstalk between endoplasmic reticulum and mitochondria for Ca²⁺ oscillations. *Sci Rep* 2015; 5: 7984.
- 31 Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2012; 13(9): 566-78.
- 32 Qi H, Shuai J. Alzheimer's disease via enhanced calcium signaling caused by the decrease of endoplasmic reticulum-mitochondrial distance. *Med Hypotheses* 2016; 89: 28-31.
- 33 Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(7): 481-94.
- 34 Kerkhofs M, Bittremieux M, Morciano G, Giorgi C, Pinton P, Parys JB, *et al.* Emerging molecular mechanisms in chemotherapy: Ca²⁺ signaling at the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes. *Cell Death Dis* 2018; 9(3): 334.
- 35 郑祖国, 张评泚. 细胞自噬形成机制及其功能研究进展. *中国细胞生物学学报*(Zheng Zuguo, Zhang Pinghu. Advances in the molecular mechanism of autophagy formation. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2016; 38(12): 1541-8.
- 36 Green DR, Levine B. To Be or Not to Be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell* 2014; 157(1): 65-75.
- 37 Codogno P, Mehrpour M, Proikas-Cezanne T. Canonical and non-canonical autophagy: Variations on a common theme of self-eating? *Nat Rev Mol Cell Bio* 2011; 13(1): 7-12.
- 38 Füllgrabe J, Klionsky DJ, Joseph B. The return of the nucleus: Transcriptional and epigenetic control of autophagy. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2014; 15(1): 65-74.
- 39 Karanias E, Walker SA, Okkenhaug H, Manifava M, Hummel E, Zimmermann H, *et al.* Autophagy initiation by ULK complex assembly on ER tubulovesicular regions marked by ATG9 vesicles. *Nat Commun* 2016; 7: 12420.
- 40 唐琪, 布文免, 王丹丹, 辛颖, 徐晓薇, 孙宏晨. 自噬与凋亡的相互作用及其对肿瘤发展过程影响的研究进展. *吉林大学学报: 医学版*(Tang Qi, Bu Wenhuan, Wang Dandan, Xin Ying, Xu Xiaowei, Sun Hongchen. Advance research on interaction between autophagy and apoptosis and its influence in development of tumors. *Journal of Jilin University Medicine Edition*) 2015; 41(6): 1303-6.
- 41 方梦蝶, 刘波, 刘伟. 自噬的分子细胞机制研究进展. *中国细胞生物学学报*(Fang Mengdie, Liu Bo, Liu Wei. Advances in molecular and cellular mechanisms of autophagy. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2012; 34(4): 382-90.
- 42 Sinha S, Levine B. The autophagy effector Beclin 1: A novel BH3-only protein. *Oncogene* 2009; 27 Suppl 1: S137-48.
- 43 Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, *et al.* Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005; 122(6): 927-39.
- 44 Oberstein A, Jeffrey PD, Shi Y. Crystal structure of the Bcl-X_L-Beclin 1 peptide complex: Beclin 1 is a novel BH3-only protein. *J Biol Chem* 2007; 282(17): 13123-32.
- 45 Erlich S, Mizrachy L, Segev O, Lindenboim L, Zmira O, Ad-Harel S, *et al.* Differential interactions between Beclin 1 and Bcl-2 family members. *Autophagy* 2007; 3(6): 561-8.
- 46 Maiuri MC, Le Toumelin G, Criollo A, Rain J-C, Gautier F, Juin P, *et al.* Functional and physical interaction between Bcl-X_L and a BH3-like domain in Beclin-1. *EMBO J* 2007; 26(10): 2527-39.
- 47 Wei Y, Pattingre S, Sinha S, Bassik M, Levine B. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell* 2008; 30(6): 678-88.
- 48 Zalckvar E, Berissi H, Mizrachy L, Idelchuk Y, Koren I, Eisenstein M, *et al.* DAP-kinase-mediated phosphorylation on the BH3 domain of Beclin 1 promotes dissociation of Beclin 1 from Bcl-X_L and induction of autophagy. *EMBO Rep* 2009; 10(3): 285-92.
- 49 Levine B, Sinha SC, Kroemer G. Bcl-2 family members: Dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy* 2008; 4(5): 600-6.
- 50 Bootman MD, Chehab T, Bultynck G, Parys JB, Rietdorf K. The regulation of autophagy by calcium signals: Do we have a consensus? *Cell Calcium* 2018; 70: 32-46.
- 51 Kondratskyi A, Kondratska K, Skryma R, Klionsky DJ, Prevarskaya N. Ion channels in the regulation of autophagy. *Autophagy* 2018; 14(1): 3-21.
- 52 Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, Campanella M,

- Szabadkai G, Farkas T, *et al.* Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase- β , and Bcl-2. *Mol Cell* 2007; 25(2): 193-205.
- 53 Cárdenas C, Miller RA, Smith I, Bui T, Molgó J, Müller M, *et al.* Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP₃ receptor Ca²⁺ transfer to mitochondria. *Cell* 2010; 142(2): 270-83.
- 54 Luo S, Garcia-Arencibia M, Zhao R, Puri C, Toh PPC, Sadiq O, *et al.* Bim inhibits autophagy by recruiting Beclin 1 to microtubules. *Mol Cell* 2012; 47(3): 359-70.
- 55 Yin Z, Qi H, Liu L, Jin Z. The optimal regulation mode of Bcl-2 apoptotic switch revealed by bistability analysis. *Biosystems* 2017; 162: 44-52.
- 56 Hantusch A, Rehm M, Brunner T. Counting on death-quantitative aspects of Bcl-2 family regulation. *FEBS J* 2018; 285(22): 4124-38.
- 57 Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. Bcl-2 family proteins: Changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ* 2018; 25(1): 65-80.
- 58 Bleicken S, Hantusch A, Das KK, Frickey T, Garcia-Saez AJ. Quantitative interactome of a membrane Bcl-2 network identifies a hierarchy of complexes for apoptosis regulation. *Nat Commun* 2017; 8(1): 73.

中国细胞生物学学报