

# 牺牲局部、成就整体的细胞自噬

## ——2016年度诺贝尔生理学或医学奖成果简介

杨娇, 胡荣贵

中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 中国科学院分子细胞科学卓越研究中心, 上海 200031

**摘要** 自噬是一种细胞自身成分降解并回收利用的基本过程。日本科学家Yoshinori Ohsumi(大隅良典)因阐明细胞自噬的分子机制和生理功能而获得2016年度诺贝尔生理学或医学奖。这项工作不但为理解机体适应饥饿、感染免疫应答等诸多生化过程打开了一扇窗,也为治疗自噬相关疾病及开发针对自噬的潜在药物靶标奠定了基础。本文解读细胞自噬分子机制的科学背景及内涵,综述自噬相关研究的进展,并探讨其对人类健康的重大意义。

**关键词** 2016年度诺贝尔生理学或医学奖;细胞凋亡;细胞自噬

2016年10月3日,瑞典卡罗琳斯卡医学院宣布2016年诺贝尔生理学或医学奖授予日本科学家Yoshinori Ohsumi(大隅良典)(图1),以表彰他在细胞自噬研究中取得的成就。

自噬是一种普遍存在的生理现象,在真核生物中高度保守,是一种细胞对自身成分进行降解并回收利用的过程。通俗讲,细胞既可以通过降解自身的非必需成分回收利用营养和能量,同时也可通过降解一些毒性成分以阻止细胞损伤,从而维持细胞稳态。在20世纪60年代,研究人员就开始对自噬进行研究。一直以来,人们一度认为溶酶体是细胞内的“垃圾场”,但大隅良典的研究,让人们意识到溶酶体并不是一个简单的“垃圾场”,而是一个拥有着复杂巧妙工作机制的“回收站”。随着对自噬研究的深入,科学家已经认识到细胞自噬不再是一种简单反应,而是与许多生理现象的发生密切相关,譬如病原体的杀灭、细胞内部清理,以及癌细胞的抑制和成熟。自噬对肿瘤来说形同一把双刃剑,如果能恰当地利用它们在细胞异常中的作用,或许可以为人类的疾病治疗谋求新思路。

大隅良典1945年生于日本福冈县,于1967年取得东京大学学士学位,之后进入该校研究生院继续深造,专业是生物学。1974年获得东京大学博士学位后,大隅良典赴美国洛克菲勒大学,师从于1972年度诺贝尔生理学或医学奖得主Gerald Edelman。

当时,Edelman的研究方向开始从免疫学转向发育生物学,而大隅良典一直以来研究的都是大肠杆菌,他对于发育

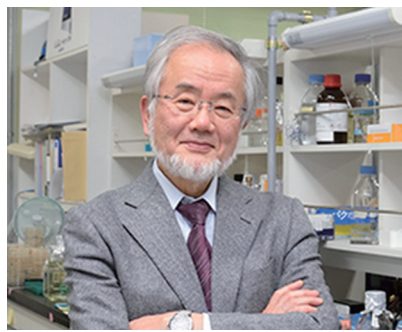


图1 2016年度诺贝尔生理学或医学奖获得者:大隅良典  
Fig. 1 Yoshinori Ohsumi, the winner of 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine  
(图片来源:www.nobelprize.org)

学所知甚少。在经历了1年半的磨合后,Edelman实验室新加入学生Mike Jazwinski的研究方向(酵母细胞内的DNA复制)触动了大隅良典。随后,大隅良典加入Jazwinski研究队伍,自此大隅良典与酵母结缘。博士后出站之后,大隅良典接受东京大学教授安乐泰宏的邀请,返回日本。大隅良典带领他的研究小团队(大隅良典和另外2个学生)开始研究自噬基因。20世纪90年代初,他们筛选了上千种不同的酵母细胞,从中找出了15种与自噬相关的基因。自此之后,与自噬相关的论文呈现爆发式增长。

从事分子生物发育研究多年的大隅良典,其科研成果获

收稿日期:2016-10-23; 修回日期:2016-11-14

作者简介:杨娇,博士研究生,研究方向为蛋白质降解调控,电子信箱:yangjiao@sibcb.ac.cn;胡荣贵(通信作者),研究员,研究方向为蛋白质稳态调控与分子识别,电子信箱:coryhu@sibs.ac.cn

引用格式:杨娇,胡荣贵. 牺牲局部、成就整体的细胞自噬——2016年度诺贝尔生理学或医学奖成果简介[J]. 科技导报, 2016, 34(24): 39-43; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.24.005

奖无数:曾获藤原奖(2005年)、日本学士院奖(2006年)、日本植物学会学术奖(2007年)、朝日奖(2008年)、京都奖基础科学部门(2012年)、汤森路透引文桂冠奖(2013年)、盖尔德纳国际奖(2015年)、国际生物学奖(2015年)、威利奖(2016年)等,并因发现细胞自噬机制获得2016年度诺贝尔生理学或医学奖。此文付梓之际,大隅教授被授予2016年度生命科学基础突破奖。

## 1 细胞自噬的“前世今生”

自噬(autophagy)一词来源于希腊文 auto-(自我)和 phagein(吞噬),所以自噬从字面讲有自我吞噬的意思。这一概念最早在1963年由比利时生物化学和细胞生物学家 Christian De Duve 提出。20世纪50年代中期,科学家发现了一类新的细胞器,它不仅含有消化蛋白的酶、碳水化合物和脂类,甚至还有细胞器。这类细胞器被称为溶酶体,用来降解细胞组分。Christian de Duve 因为发现溶酶体而获得1974年诺贝尔生理学或医学奖。

研究表明,细胞似乎有运输大量物体到溶酶体的运输机制,而进一步的生化和微观分析揭示这些物体是通过囊泡(也叫自噬小泡)运输到溶酶体实现降解。在发现溶酶体之后,Christian de Duve 用“自噬”描述溶酶体降解细胞组分的过程(图2)。虽然对这类现象的研究时间比较早,但由于当时实验手段的制约,自噬研究难以深入,相关的分子机制难以入手,细胞自噬只能处于形态学描述阶段:大多数关于细胞自噬的工作都是描述性的,通常是用电子显微镜下观察不同生理或病理状态下自噬体的产生。

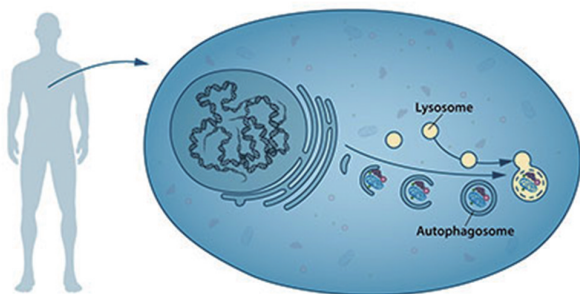


图2 自噬-溶酶体蛋白降解途径

Fig. 2 Autophagy-Lysosome protein degradation pathway  
(图片来源:www.nobelprize.org)

20世纪70—80年代,研究人员集中精力研究降解蛋白的另一个系统:蛋白酶体。在这个研究领域,以色列科学家 Aaron Ciechanover、Avram Hershko 和美国科学家 Irwin Rose 因为发现了泛素介导的蛋白降解获得2004年度诺贝尔化学奖。Ciechanover 等的发现揭示了蛋白酶体可有效降解蛋白质的机制,但该机制没有解释细胞如何清除大蛋白复合物和老的细胞器。20世纪90年代,大隅良典在一系列实验中,巧妙地利用面包酵母(baker's yeast)筛选到细胞自噬过程必需

的关键基因<sup>[1-5]</sup>。通过深入研究,他阐明了酵母细胞内自噬的基本原理,并证明类似的复杂机制也存在于人体细胞内。

## 2 大隅良典与细胞自噬的不解之缘

虽然大隅良典在数个研究领域都很活跃,但直到1988年他才拥有自己独立的实验室,自此才开始聚焦研究液泡中蛋白降解过程。液泡是一个细胞器,相当于人体中的溶酶体。单细胞酵母细胞比较容易研究,因此它们经常被用来作为高等真核细胞生物学的模型,特别是便于鉴定和发现对特定细胞途径重要的基因。但由于酵母细胞非常小,内部结构在分辨显微镜下也不容易看到,因此,很难直接观察确定酵母体内是否存在自噬。

对此,大隅良典的推断是,既然自噬过程是活跃的,那么阻断液泡中相关的降解过程,自噬体就会在液泡中积累,从而在显微镜下变得可见。因此,他培养了液泡降解酶缺乏的突变酵母,同时慢慢地刺激发生自噬,结果发现,在不到1h的反应时间内,液泡中充满了未降解的小囊泡,即自噬体(图3)。他的实验由此证明了酵母中确实存在自噬。1992年,大隅良典在《The Journal of Cell Biology》上发表了这个关键性突破<sup>[5]</sup>。

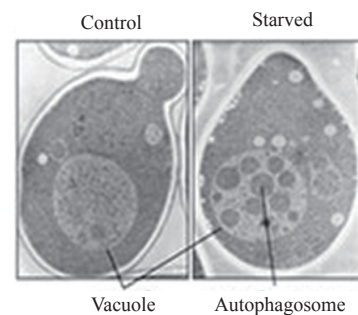


图3 酵母中的自噬现象

Fig. 3 Autophagy induced in yeast  
(图片来源:www.nobelprize.org)

之后,大隅良典饥饿条件培养酵母,目的是筛选出酵母存活所需的必备基因。同时在显微镜下观察自噬体是否形成,并结合酵母液泡是否融合等指标,最后鉴别出了15个对自噬至关重要的基因<sup>[3]</sup>(图4)。1997年第1个 *atg* 基因被克隆<sup>[4]</sup>,到目前为止约有40个 *atg* 基因陆续被克隆和报道。1998年,大隅良典的博士后 Noboru Mizushima 发现了人体中存在的 *Atg12* 同源基因,并阐明了其作用分子机理与酵母存在的相似之处<sup>[6]</sup>。2000年,大隅良典的博士后 Tamotsu Yoshimori 首次发现了鉴定细胞自噬的金标准关键蛋白 *Atg8* 的同源蛋白 LC3,同时还建立了检测哺乳动物中自噬水平的方法即 LC3-I 到 LC3-II 的变化<sup>[7]</sup>,如今从事自噬相关研究的同行均采用 Yoshimori 的方法检测自噬。随后的研究中,大隅良典确立了一套自噬体系<sup>[8-9]</sup>,并且发现了自噬过程是由一系列蛋白质和蛋白质复合物参与调控<sup>[9-11]</sup>(图5)。

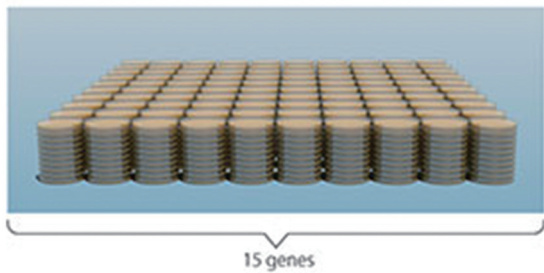


图4 利用变异酵母细胞筛选自噬关键基因

Fig. 4 Screening for genes required for autophagy through mutagenesis analysis in yeast

(图片来源:www.nobelprize.org)

大隅良典的原创性工作对更好理解细胞内的蛋白降解系统有着深远的影响。自噬是继凋亡(apoptosis)后,当前生命科学最热的研究领域之一。作为清除衰老或受损细胞器或蛋白质的重要方式,自噬是真核细胞所特有的通过溶酶体降解细胞内物质成分的过程,对维持细胞内稳态至关重要。研究表明,自噬功能的紊乱往往会导致肿瘤发生、神经退行性疾病、微生物感染,免疫类疾病等,同时与衰老也密切相关。因此,大隅良典的发现可以帮助人们更好地理解细胞回收其组分的过程和机制。他的发现极大地促进了人们对自噬调节诸多生理病理过程的认识,也为进一步发展靶向干预细胞自噬活性的新的治疗手段奠定了基础。

### 3 细胞自噬研究的国际进展

细胞自噬目前已经成为当前生物学及医学研究的重要热点之一。国际上,众多实验室投身细胞自噬领域的各个分支方向,并做出了重要的贡献。其中,日本大阪大学Tamotsu Yoshimori教授2004年在《Science》上首次揭示自噬过程如何对入侵的病原菌起作用的<sup>[12]</sup>。在疾病相关方面,病原入侵或者二氧化硅和尿素钠等矿物晶体的摄入,会造成细胞溶酶体破裂。近期,Yoshimori发现在溶酶体破裂的情况下,失去自噬的功能会抑制溶酶体的生物产生造成急性肾损伤。内涵体能与受伤的溶酶体上的泛素结合,选择性地将它们消除<sup>[13]</sup>。

美国密西根大学教授Daniel Klionsky在研究蛋白从细胞质到溶酶体的定位过程中,发现了一系列调节自噬的基因:报道了Slt2和Hog1蛋白是酵母线粒体自噬所必须的蛋白<sup>[14]</sup>;线粒体自噬发生时,线粒体分离复合物通过ATG11和Dnm1相互作用被招募到待降解线粒体周围<sup>[15]</sup>;SNARE蛋白在自噬小体形成中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

美国德克萨斯西南医学中心Beth Levine实验室报道了自噬的关键基因*beclin1/atg6*是肿瘤的抑制基因,首次将自噬与人类疾病联系在一起<sup>[17]</sup>。此后,Levine研究组一直围绕*beclin1*做了大量重要的细致的工作,在自噬功能与人体疾病的关系的研究中做出了重要贡献<sup>[18]</sup>。

日本东京大学教授Noboru Mizushima发现在小鼠神经细

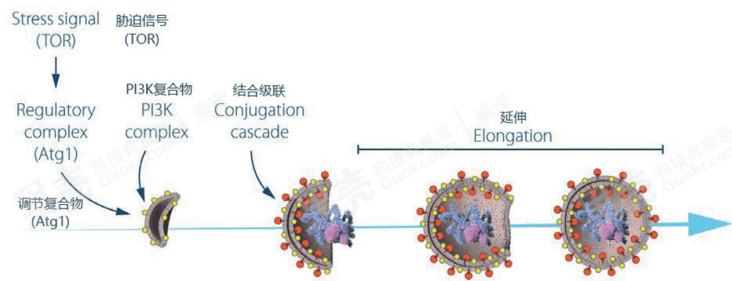


图5 自噬过程由多种蛋白复合物参与调控

Fig. 5 Autophagy is regulated by multiple protein complexes

(图片来源:www.nobelprize.org)

胞中特异性的敲除*Atg5*会导致神经退行性疾病类似的表型<sup>[19]</sup>。克罗地亚医学科学院院士Ivan Dikic发现了自噬受体optineurin发生磷酸化导致自噬水平升高,促进细胞清除沙门氏菌<sup>[20]</sup>,丰富了人们对于异体自噬(xenautophagy)和病原菌逃逸(bacterial avoidance)的认识。

日本新岛大学Masaaki Komatsu实验室构建了自噬基因*Atg7*敲除小鼠,发现基础水平的自噬在维持神经系统功能稳态具有重要作用,同时他们还发现自噬对于肝脏发挥正常功能的关键作用:自噬基因敲除可以引起肝脏异常肿大,肝细胞广泛损伤,晚期还会引发肝脏肿瘤<sup>[21]</sup>。因此,Komatsu实验室对自噬缺陷引起肝脏功能异常的机制进行了深入研究。他们发现Nrf2-Keap1信号通路是引起肝脏损伤中的重要原因。Nrf2-Keap1信号通路可以调控抗氧化反应,代谢途径和天然免疫反应,机体正常状态下,Nrf2与其抑制蛋白Keap1结合形成复合蛋白,并被泛素识别通过蛋白酶体降解,通过这一方式,Nrf2途径处于抑制状态。当自噬缺陷时,自噬底物连接蛋白p62异常累积,p62可与Nrf2竞争与Keap1的结合,导致Nrf2持续活化,活化的Nrf2转位入核,引起大量解毒蛋白的转录表达,最终导致肝细胞肿胀和功能障碍<sup>[22]</sup>。同时,Komatsu实验室研究人员还发现p62的351位丝氨酸磷酸化可以显著加强其与Keap1的结合,并在人类肝细胞癌中发现磷酸化p62大量累积<sup>[23]</sup>,这一累积与肝细胞癌的发展密切相关,这一发现对于治疗肝细胞癌提供了重要的治疗靶点。

### 4 细胞自噬研究的国内进展

由于历史和现实的原因,中国自噬领域的研究队伍,是由一系列以青年学术带头人为首的研究团队组成,他们以多细胞生物或人类疾病为研究对象,在细胞自噬的若干国际前沿已经做出一系列令人瞩目的成就。

中国科学院生物物理研究所的张宏教授建立了秀丽线虫作为多细胞生物自体吞噬的模型,发现了在线虫胚胎发育的过程中,有许多蛋白聚合体是被自噬作用选择性地降解<sup>[24]</sup>,通过遗传筛选,还发现了多细胞生物特异的参与自噬作用的多个基因,*epg-3*,*epg-4*,*epg-5*和*epg-6*<sup>[25]</sup>,丰富了人们对多细

胞生物体中自噬作用机理的认识。人类遗传学分析表明, *Epg5* 基因突变与人类的 Vici syndrome 疾病密切相关<sup>[26]</sup>, 而 *WIPI4/Epg6* 突变则会导致认知功能的缺陷, 并可引发一种叫 SENDA 的神经退行性病症<sup>[27]</sup>。清华大学俞立课题组建立了在不同代谢胁迫条件下自噬的研究模型, 并发现其对于细胞的长时间存活具有重要作用<sup>[28]</sup>; 中国科学院动物研究所的陈佳教授发现了新的哺乳动物细胞线粒体自噬 (mitophagy) 的分子调控机制<sup>[29]</sup>; 北京大学的朱卫国 (现深圳大学)<sup>[30]</sup>、清华大学的陈晔光<sup>[31]</sup>、刘玉乐<sup>[32]</sup>、厦门大学的林圣彩<sup>[33]</sup>、浙江大学的刘伟<sup>[34]</sup>、中国科学院北京动物研究所李卫等领导的课题组近期在自噬及其调控的细胞生物学过程中相关的领域做出很多原创性的发现<sup>[35]</sup>。笔者在中国科学院生物化学与细胞研究所的课题组, 发现了泛素信号调节细胞自噬抑制肿瘤发生的新机制<sup>[36]</sup>。

## 5 结论

2016 年度诺贝尔生理学或医学奖授予大隅良典在自噬研究领域开创性的发现, 是对自噬研究领域的突破性进展及其对人类医学健康促进作用的肯定。然而, 人类对自噬途径的生理病理意义的系统性了解却可谓刚刚开始, 自噬研究领域尚有一系列关键的科学问题亟待解决<sup>[35]</sup>:

- 1) 鉴定参与多细胞生物不同组织中特异的自噬的新基因及自噬活性的新调控因子。
- 2) 探讨不同组织间自噬活性的协同调控机制 (包括组织特异性自噬调控和细胞非自主自噬调控)。
- 3) 揭示多细胞生物发育过程中自噬活性的调控机理。
- 4) 多种代谢胁迫条件下自噬的与能量稳态, 代谢性疾病之间的关系。
- 5) 研究自噬介导的细胞内蛋白质稳态异常参与各种人类疾病的发生发展的机理。

无数证据表明, 自噬异常与神经退行性疾病、糖尿病、肿瘤等多种人类疾病的发生发展密切相关。以雷帕霉素、二甲双胍等为代表的新一代调节细胞自噬活性调节的药物在肿瘤和糖尿病等临床治疗中的突出功效, 也进一步展现了靶向细胞自噬活性发展新型药物的突出的潜力。显然, 只有基于多细胞生物自噬体系在分子、细胞和个体水平上系统阐明自噬调控机制, 才能够全面揭示细胞自噬的关键生理意义, 并显著促进对包括肿瘤在内的多种人类疾病的发生发展机理了解, 使针对性地发展新的疾病诊疗手段成为可能。

目前, 中国在自噬基础及应用研究已经建立了一支很强的研究队伍, 在国际前沿研究领域也取得了相当的领先地位。通过中国基金机构的前瞻性重点支持和研究人员的持续努力, 中国学者在相关领域将大有作为。

**致谢** 本课题组研究受到中国科学院分子细胞科学卓越研究中心、中国科学院战略先导计划 (项目号 XDB19000000)、国家自然科学基金项目 (31270828, 31070678, 81525019 和国家杰出青年基金项目), 科学技术

部项目 (2012CB910800, 2013CB910900), 上海有机化学研究所生物有机化学国家重点实验室开放课题基金及中国科学院重大仪器发展专项基金 (YZ201339) 等资助。

限于视野, 未能在本文中完全列举国内外的研究进展和贡献, 特此致歉。

## 参考文献 (References)

- [1] Baba M, Osumi M, Scott S V, et al. Two distinct pathways for targeting proteins from the cytoplasm to the vacuole/lysosome[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1997, 139(7): 1687-1695.
- [2] Baba M, Takeshige K, Baba N, et al. Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: detection of autophagosomes and their characterization[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1994, 124(6): 903-913.
- [3] Tsukada M, Osumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *FEBS Letters*, 1993(1/2), 333: 169-174.
- [4] Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Gene*, 1997, 192(2): 245-250.
- [5] Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1992, 119(2): 301-311.
- [6] Mizushima N, Sugita H, Yoshimori T, et al. A new protein conjugation system in human. The counterpart of the yeast Apg12p conjugation system essential for autophagy[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(51): 33889-33892.
- [7] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing[J]. *The EMBO Journal*, 2000, 19(21): 5720-5728.
- [8] Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation[J]. *Nature*, 2000, 408(6811): 488-492.
- [9] Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy[J]. *Nature*, 1998, 395(6700): 395-398.
- [10] Noda T, Osumi Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(7): 3963-3966.
- [11] Nakatogawa H, Ishii J, Asai E, et al. Atg4 recycles inappropriately lipidated Atg8 to promote autophagosome biogenesis[J]. *Autophagy*, 2012, 8(2): 177-186.
- [12] Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*[J]. *Science*, 2004, 306(5698): 1037-1040.
- [13] Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2016, 31(6): 890-896.
- [14] Mao K, Wang K, Zhao M, et al. Two MAPK-signaling pathways are required for mitophagy in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2011, 193(4): 755-767.
- [15] Mao K, Wang K, Liu X, et al. The scaffold protein Atg11 recruits fission machinery to drive selective mitochondria degradation by autophagy[J]. *Developmental Cell*, 2013, 26(1): 9-18.
- [16] Nair U, Jotwani A, Geng J, et al. SNARE proteins are required for macroautophagy[J]. *Cell*, 2011, 146(2): 290-302.
- [17] Liang X H, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. *Nature*, 1999, 402: 672-

- 676.
- [18] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [19] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095): 885-889.
- [20] Wild P, Farhan H, McEwan D G, et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth[J]. *Science*, 2011, 333(6039): 228-233.
- [21] Komatsu M, Waguri S, Koike M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice [J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1149-1163.
- [22] Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, et al. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1[J]. *Nature Cell Biology*, 2010, 12(3): 213-223.
- [23] Ichimura Y, Waguri S, Sou Y S, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy[J]. *Molecular Cell*, 2013, 51(5): 618-631.
- [24] Zhang Y, Yan L, Zhou Z, et al. SEPA-1 mediates the specific recognition and degradation of P granule components by autophagy in *C. elegans*[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 308-321.
- [25] Tian Y, Li Z, Hu W, et al. *C. elegans* screen identifies autophagy genes specific to multicellular organisms[J]. *Cell*, 2010, 141(6): 1042-1055.
- [26] Cullup T, Kho A L, Dionisi-Vici C, et al. Recessive mutations in EPG5 cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(1): 83-87.
- [27] Saito H, Nishimura T, Muramatsu K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(4): 445-449.
- [28] Yu L, McPhee C K, Zheng L, et al. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR[J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 942-946.
- [29] Chen G, Han Z, Feng D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy[J]. *Molecular Cell*, 2014, 54(3): 362-377.
- [30] Wang Y, Zhang N, Zhang L, et al. Autophagy regulates chromatin ubiquitination in DNA damage response through elimination of SQSTM1/p62[J]. *Molecular Cell*, 2016, 63(1): 34-48.
- [31] Gao C, Cao W, Bao L, et al. Autophagy negatively regulates Wnt signalling by promoting dishevelled degradation[J]. *Nature Cell Biology*, 2010, 12(8): 781-790.
- [32] Wang Y, Yu B, Zhao J, et al. Autophagy contributes to leaf starch degradation[J]. *Plant Cell*, 2013, 25(4): 1383-1399.
- [33] Zhang C S, Lin S C. AMPK promotes autophagy by facilitating mitochondrial fission[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(3): 399-401.
- [34] Huang R, Xu Y, Wan W, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation[J]. *Molecular Cell*, 2015, 57(7): 456-466.
- [35] Zhao Y G, Zhang H. The Nobel Prize: an appetizer before the feast[J]. *Science Bulletin*, 2016, 61(22): 1711-1714.
- [36] Liu Z, Chen P, Gao H, et al. Ubiquitylation of autophagy receptor Optineurin by HACE1 activates selective autophagy for tumor suppression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1): 106-120.

## Mechanism of autophagy: Commentary on the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine

YANG Jiao, HU Ronggui

Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology; Center for Excellence in Molecular and Cell Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

**Abstract** The 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine honors Japanese scientist, Yoshinori Ohsumi, whose original work has elucidated the mechanism and physiological function of autophagy. His work helped us understand many physiological processes, for example adaptation to starvation and immune response to infection, and opened a new avenue for the development of therapeutic strategies against autophagy-related maladies. Here we briefly introduce his work about autophagy, the significance of his findings to human health, and related research progress at home and abroad.

**Keywords** 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine; apoptosis; autophagy

(责任编辑 祝叶华)