

知識天地

如何在大海裡造船? 淺談ATG1在細胞自噬體形成的角色

唐弘文(研究生)、廖筱嫻(研究生)、陳光超助研究員(生物化學研究所)

細胞自噬(autophagy)是科學家們在1960年初期利用電子顯微鏡在細胞中所觀察到之特殊現象。他們發現當細胞缺乏養分時，細胞內會形成雙層膜的囊泡，即稱為細胞自噬體(autophagosome)，將衰老胞器或大分子包裹住，運入含多種水解酵素的胞器-溶酶體(lysosome)中分解，回收重新利用水解產生的小分子，維持細胞存活(Fig 1)。除了作為分解機制，細胞自噬也與許多生理功能調控及疾病發生相關，例如個體發育、免疫反應、腫瘤生成、神經退化等。

而在細胞自噬形成的過程中，最吸引人注意的莫過於細胞自噬體形成的過程。設想在一片親水性的細胞質環境中，由高基氏體、內質網或粒線體等不同地方的胞器運送來脂質，要先形成疏水性的前自噬體(phagophore)，再經由不斷的擴張，最後構成完整的細胞自噬體(autophagosome)。此一過程就如同在大海中，先要從各個小島運送來鋼材，最後再由眾多工人建構出完整的一艘大船。工程之浩大，調控之精密莫過於此。而生命之奧秘，就是因此而深深令人著迷。

經過許多實驗室共同的努力，數十個調控細胞自噬的基因已經在酵母菌中被找到，並命名為細胞自噬相關基因ATG1~ATG35。本實驗室這幾年來一直致力於研究ATG1，它是一個蛋白激酶基因。我們之前的研究發現在果蠅中大量表現ATG1，就足以引發細胞自噬。而在細胞的研究中，一旦ATG1的表現量降低，細胞自噬便無法啟動，顯示ATG1在負責啟動細胞自噬的過程裡扮演了舉足輕重的角色。

但是ATG1蛋白激酶是如何調控下游分子而啟動細胞自噬的呢？其他實驗室研究發現ATG1會磷酸化PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) 複合體，讓PI3K複合體到要形成細胞自噬體的地方產生P13P (Phosphatidylinositol 3-phosphate)，募集下游PI3P結合蛋白，例如ATG18等，促進形成細胞自噬體。換言之，ATG1會經由PI3K複合體，徵招許多的工人。但是有了工人，材料又要如何運輸呢？

我們實驗室找到一個全新的類肌凝蛋白輕鏈激酶(MLCK-like protein)為ATG1蛋白激酶的受質，並把它命名為Sqa。我們發現當果蠅或細胞處於飢餓環境的時候，ATG1會磷酸化並活化Sqa，而活化的Sqa會進一步

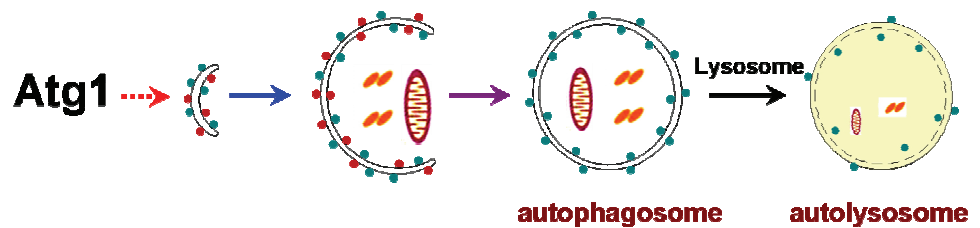


Fig 1 細胞自噬路徑示意圖。細胞受到壓力時，Atg1受到活化，啟動前自噬體形成。前自噬體將衰老的胞器、大分子包覆，形成雙層膜的囊泡，稱為細胞自噬體。最後細胞自噬體與溶酶體融合，形成自噬性溶酶體，藉由溶酶體的酵素將老舊的胞器與大分子降解。

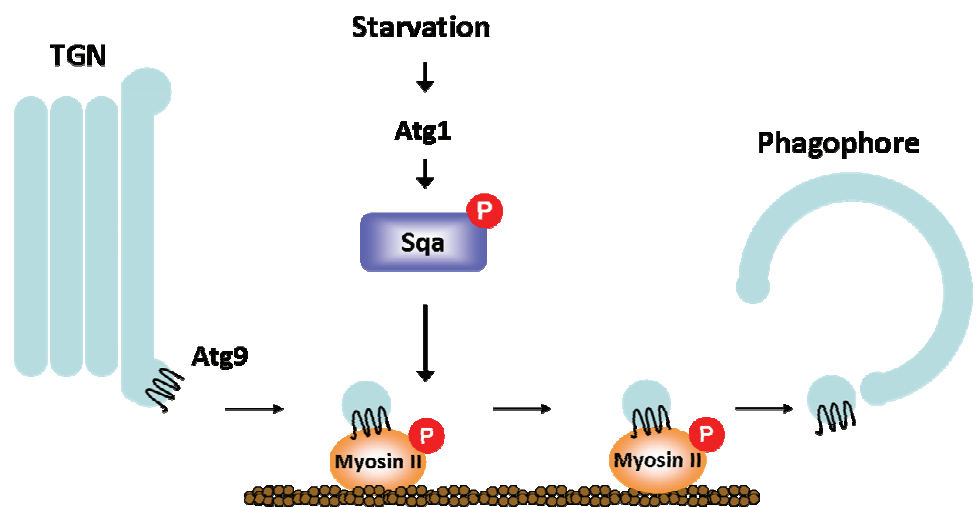


Fig 2 肌凝蛋白-II參與Atg1調控細胞自噬體形成路徑。細胞在飢餓狀態下，Atg1活化肌凝蛋白-II。被活化的肌凝蛋白-II，攜帶著Atg9從高基氏體運送至前自噬體，幫助細胞自噬體的製造。

的去活化肌凝蛋白-II (Myosin-II)。肌凝蛋白-II是一種馬達蛋白(motor protein)，在細胞內主要負責進行運輸或是驅動收縮之功能。當在果蠅或細胞中降低Sqa或肌凝蛋白-II的表現量去抑制肌凝蛋白-II的活化，都能夠抑制細胞自噬體的形成，所以這樣的結果顯示，肌凝蛋白-II的活化對於細胞自噬體的形成是很重要，且這樣的調控路徑從果蠅到人類是都具有高度保留性。我們更進一步發現ATG1對於肌凝蛋白-II的活化，會影響到Atg9嵌膜蛋白在高基氏體和細胞自噬體間來回循環移動。而Atg9嵌膜蛋白被認為會從高基氏體運送著脂質到形成細胞自噬體的地方，提供雙層膜的來源。因此，我們的研究結果發現ATG1會經由活化肌凝蛋白-II去運輸ATG9嵌膜蛋白，以促進細胞自噬體的形成(Fig 2)。

經由許多實驗室共同努力，已逐漸地揭開細胞自噬體形成過程的神秘面紗。相信隨著被找到的基因越來越多，對基因的功能及調控機轉的研究越來越多，對於細胞自噬體形成過程也將會越來越透徹。而未來這些實驗結果也可望為日後治療細胞自噬失調相關疾病帶來新的希望。

Reference

Tang HW, Wang YB, Wang SL, Wu MH, Lin SY, and Chen GC. 2011. Atg1-mediated myosin II activation regulates autophagosome formation during starvation-induced autophagy. *EMBO J*, 30(4): 636-51.