

植物化学物诱导肿瘤细胞自噬性死亡及对核受体调节作用研究进展

徐玉英¹, 沈汉明², 朱心强^{1*}

(1. 浙江大学营养与食品安全研究所, 浙江 杭州 310058; 2. Department of COFM, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117597)

摘要: 自噬性细胞死亡是一种非依赖性细胞程序性死亡。核受体可以调控下游基因的转录和翻译, 影响自噬相关基因的表达, 调节肿瘤细胞的自噬。目前研究发现, 一些植物化学物, 如异硫氰酸盐、黄酮类化合物、皂苷、植物雌激素、蒽醌类和生物碱等, 可诱导特定的肿瘤细胞自噬性死亡。异硫氰酸盐、黄酮类化合物和植物雌激素等植物化学物与核受体结合可使核受体活化。除此之外, 一些通过核受体发挥抗肿瘤作用的药物如他莫昔芬、15-脱氧 $\Delta^{12,14}$ -前列腺素 J_2 、维生素D类似物EB1089、倍半萜烯紫杉醇类似物AGS 115和EFDAC也可以诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡。上述研究为了解植物化学物、核受体和自噬三者之间的联系提供了线索。

关键词: 植物化学物; 核受体; 自噬; 肿瘤

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2008)02-0151-05

自噬性细胞死亡, 即II型程序性细胞死亡, 是一种非半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)依赖性细胞程序性死亡, 与神经退行性疾病、肌病、肿瘤和衰老等多种病理生理过程有关^[1], 其中自噬(autophagy)与肿瘤的关系越来越受到重视。研究发现, 肿瘤相关基因改变、营养缺乏、肿瘤放疗、化疗及生物学治疗等都可以不同机制引起肿瘤细胞发生自噬。通过不同手段诱导肿瘤细胞自噬可能是新的治疗肿瘤的途径, 当凋亡基因发生突变、细胞失去凋亡能力时, 自噬可能显得尤为重要。

自噬主要分为大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)和分子伴侣介导自噬(chaperone-mediated autophagy)3种类型。在饥饿、外源化学物等因素的刺激下, 细胞把胞外信号传到细胞浆中的自噬体产生装置——前自噬体结构(pre-autophagosomal structure, PAS), PAS富集自噬相关蛋白(autophagy-related protein, Atg), 组装形成隔离膜(isolation membrane, IM)^[2]。在Atg12-Atg5-Atg16L复合物

与IM结合后, IM开始延伸, 并募集Atg8/微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1-LC3)。该IM包被细胞质中的线粒体等细胞器, 最终形成双层膜结构, 即自噬体。然后Atg5复合物便从膜上脱离下来, 只留下膜结合形式的MAP1-LC3定位于自噬体膜上^[3]。接着自噬体与溶酶体融合, 溶酶体酸化以激活溶酶体内的水解酶, 使囊泡中所含的蛋白质等内含物在封闭的场所内被溶酶体酶降解。

植物化学物(phytochemicals)是植物的次级代谢产物中除维生素外的非营养素成分。近年来研究发现, 植物化学物可以通过多种机制, 包括诱导肿瘤细胞发生自噬, 发挥抗肿瘤作用。核受体可以调控下游基因的转录和翻译, 影响自噬相关基因的表达, 调节肿瘤细胞的自噬。本文就目前有关植物化学物、自噬和核受体三者之间关系的有关研究进行综述。

1 核受体与自噬

研究发现, 线虫和果蝇中的一些类固醇激素并不是通过凋亡而是通过核受体影响自噬相关基因的表达, 使果蝇幼虫蜕变成为成虫^[4-5]。还有研究发现, 过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、孤核受体、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)等核受体在人体中都涉及非caspase依赖性细胞程序性死亡。

核受体是一种配体诱导的转录因子, 从氨基端到羧基端共分成6个功能区:A、B、C、D、E和F, 它们分别或协同担任一定的功能。其中,E区即配体结合域(ligand-binding domain, LBD), 介导配体的结合, 受体二聚化, 核转位以及靶基因表达的转录活化(transactivation)。LBD隐藏了配体依赖性激活功能元件2(activation function 2, AF-2), 这是一个复杂的区域, 其结构和功能受到配体连接的控制。配体依赖的转录激活由核受体中位于E区的AF-2介导, 即由H3、H4和H12形成的疏水表面与共活化因子家族的LXXLL(L代表亮氨酸,X代表任意氨基酸)模序之间的相互作用完成, 如类固醇激素受体共活化因子1(steroid receptor co-activator-1, SRC-1)通过第196个氨基酸C端的LXXLL模序与孕酮受体相互作用^[6-7]。

色氨酸-天冬氨酸序列重复蛋白(WD40)是指一类含有WD40结构域的蛋白, 提供一个 β 折叠层平台, 通过调节多蛋白复合体的组装而影响蛋白质-蛋白质相互作用^[8]。每个WD40结构域通常以色氨酸-天冬氨酸结尾, 都含有40个氨

收稿日期: 2007-03-06 **接受日期:** 2007-10-28

作者简介: 徐玉英(1982-), 女, 浙江省缙云县人, 在读硕士研究生, 研究方向为食品毒理学; 朱心强(1957-), 男, 浙江省武义县人, 医学博士, 教授, 主要研究方向为生殖毒理学。

* 联系作者 E-mail: zhuxq@zju.edu.cn Tel: (0571)88208143

基酸的保守中心。最近研究发现,酿酒酵母和秀丽隐杆线虫中与磷酸肌醇相互作用 WD40 重复蛋白 (WD40-repeat protein interacting with phosphoinositides, WIPI) 的一个新成员 WIPI-1 α /Atg18 具有自噬能力,可以在体外结合雄激素受体 (androgen receptor, AR)、ER、维 A 酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 以及视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR),并且是激素非依赖性的^[9]。对 WIPI-1 进行氨基酸序列分析,发现其含有很多蛋白质-蛋白质相互作用的模序,包括与核受体相互作用的 LXXLL 模序^[10]。在果蝇中发现类固醇激素蜕皮素直接作用于 β FTZ-F1, BR-C 和 E74A 等核受体,与含有 LXXLL 模序的核受体共活化因子 E93 形成复合物,下调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K),从而大量活化下游的自噬死亡基因^[4-5],引发果蝇脂质体的程序性自噬。同时自噬特异性复合物 (包括 Beclin-1, Vps15 和 hVps34) 受到 I 型和 III 型 PI3K 的调控。I 型 PI3K 通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 和哺乳动物的西罗莫司 (雷帕霉素) 靶蛋白 [mammalian target of sirolimus (Rapamycin), mTOR] 抑制自噬,而 III 型 PI3K 通过产生磷脂酰肌醇 3 磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P) 诱导自噬^[11]。还有研究表明,果蝇体内蜕皮素调控的 BR-C, E74A 和 E93 是唾液腺细胞死亡所必需, E93 和 β FTZ-F1 调控早期自噬, BR-C 和 E74A 调控不完全破坏细胞的自噬^[4]。

除酿酒酵母、秀丽隐杆线虫和果蝇外,人 WIPI-1 (hWIPI-1) 和人 WIPI-3 (hWIPI-3) 也含有 LXXLL 模序,分别定位于 17q24.3 和 17q25.3,而人第 17 号染色体的这一片段等位基因在乳癌、卵巢癌和前列腺癌中失去调控。有研究发现,50% 皮肤癌患者的 hWIPI-1 和 70% 子宫癌患者的 hWIPI-3 表达明显增强,60% 卵巢癌患者的 hWIPI-3 表达增强。而 hWIPI-1 属于 WD40,其两个重要的残基 R227 和 R226 与磷脂结合后连接自噬空泡^[12]。糖皮质激素、性激素和维生素 D₃ 等类固醇激素或者一些外源化学物可以与核受体结合,诱导核受体发生变构,募集 Atg 等共活化因子并与共活化因子的 LXXLL 模序结合。核受体-共活化因子复合体活化下游早期反应基因的转录表达。早期反应基因编码的蛋白可以调控晚期反应基因的转录,最终导致细胞自噬性死亡 (图 1)。

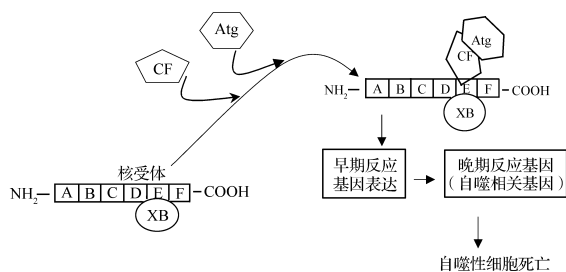


图 1. 核受体和自噬。A, B, C, D, E 和 F: 核受体功能域; XB: 外源化学物; Atg: 自噬相关蛋白; CF: 其他共活化因子。

2 植物化学物和肿瘤细胞自噬性死亡

一些植物化学物如异硫氰酸盐、黄酮类化合物、皂苷、植

物雌激素、蒽醌类和生物碱等通过凋亡抑制蛋白 Bcl-2、Ras、胞外信号调控蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, Akt)、PI3K、mTOR 和 P-糖蛋白等蛋白诱导特定的肿瘤细胞产生自噬性死亡,但其机制尚未完全阐明。

2.1 异硫氰酸盐

研究表明, Bcl-2 与 Atg6/Beclin 1 结合,降低细胞的自噬能力^[13]。莱菔硫烷 (sulforaphane) 直接与 PXR 结合后,抑制募集 PXR 的共活化因子^[14],降低人前列腺癌细胞 PC-3/LNCaP 中的凋亡抑制蛋白 Bcl-2 水平,阻碍 Bcl-2 与 Atg6/Beclin 1 相互作用^[15],抑制线粒体中的细胞色素 c 释放进入细胞浆从而抑制凋亡,增加 MAP1-LC3 表达,并把 MAP1-LC3 的 C 端 5 个氨基酸残基切割下来,暴露出 C 端的甘氨酸残基,形成游离在胞浆中的可溶型 LC3-I。之后, LC3-I 在哺乳动物 E1 泛素样酶 Atg7 和 E2 泛素样酶 Atg3 的催化下,与自噬泡膜表面的磷脂酰乙醇胺结合,从而加工成为自噬体膜表面的膜结合型 LC3-II^[3],引起肿瘤细胞发生自噬^[16]。由此可见,在肿瘤细胞失去凋亡能力时,莱菔硫烷可以诱导某些肿瘤细胞发生自噬性死亡,达到杀死肿瘤细胞的目的。

2.2 黄酮类化合物

染料木黄酮 (genistein) 和槲皮素 (quercetin) 等黄酮类可以诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡^[17-18]。如最常见的类黄酮槲皮素,抑制肿瘤细胞非锚定性生长 (anchorage independent growth),优先降解突变型 Ras 蛋白,并诱导转染 Ha-ras 基因的人结肠细胞自噬^[18]。Psahoulia 等^[18]利用人上皮细胞组成性表达原癌基因 ras 的特殊系统,研究槲皮素是否影响 Ras 蛋白表达水平。ras 基因突变, GTP 酶活化蛋白 (GTPase-activating proteins, GAP) 不能激活 Ras 蛋白的 GTP 酶,从而不能将结合在 Ras 蛋白的 GTP 水解成 GDP,不能成为失活型的 Ras 蛋白-GDP,最终激活组成性 Ras 蛋白表达,使肿瘤细胞具有很强的分裂能力^[19]。槲皮素经翻译后机制选择性地诱导蛋白酶体降解突变型 Ras 蛋白 (不是野生型 Ras 蛋白),诱导结肠癌细胞发生自噬,从而抑制结肠腺癌细胞的增生,降低癌细胞的移动能力^[18]。

2.3 蒽醌类化合物

Ras/ERK 途径是外源化学物诱导肿瘤细胞自噬性死亡的途径之一^[1]。蒽醌类芦荟大黄素 (aloe emodin) 通过诱导神经胶质瘤细胞发生凋亡和自噬而具有抗肿瘤作用。芦荟大黄素作用于鼠神经胶质瘤 C6 和 U251 细胞后,明显抑制 ERK1/2,引起细胞周期阻滞和 caspase 依赖性凋亡,促进胞质内酸性囊泡的形成,发生自噬性死亡。但是,用选择性抑制 ERK 活性的药物 PD98059 处理胶质瘤细胞,虽然其对胶质瘤的细胞形态和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein) 表达水平与芦荟大黄素相类似,但没有诱导胶质瘤细胞发生凋亡和自噬。由此可知,芦荟大黄素并不是通过 ERK 诱导肿瘤细胞发生凋亡和自噬过程^[20]。

2.4 皂苷类化合物

PI3K 和 Akt 表达的增高是人类肿瘤中频发事件。PI3K/Akt 途径的激活使自噬活性下降,相反,抑制 PI3K/Akt 途径可以诱导很高的自噬速率^[1]。人结肠腺癌 HCT-15 细胞暴露

于三萜类化合物B类皂角苷(saponin)6 h后,自噬能力显著增加。进一步研究发现,B类大豆皂角苷不仅抑制细胞周期蛋白依赖激酶2(cyclin-dependent kinase 2),使细胞周期阻滞在S期^[21],而且抑制Akt活性,降低Akt-ser473残基的磷酸化水平,提高ERK1/2活性,从而诱导肿瘤细胞自噬性死亡^[22]。

2.5 植物雌激素

植物化学物先诱导肿瘤细胞发生凋亡,最终通过自噬引起大量肿瘤细胞死亡,一个典型的例子就是植物雌激素白藜芦醇(resveratrol)。白藜芦醇能与AR及ER等一些分子靶标直接结合,从而抑制PI3K/Akt途径^[23],并诱导肿瘤细胞线粒体释放细胞色素c,形成凋亡小体,使caspase 9断裂,最终诱导caspase非依赖性自噬性细胞死亡^[24],该死亡过程并不能被细胞周期蛋白Bcl-2和Bcl-xL所抑制。但有些研究报道,白藜芦醇能抑制西罗莫司诱导的活性氧簇产生和线粒体脂质过氧化,破坏自噬对细胞浆蛋白和线粒体的保护作用,延缓西罗莫司诱导的自噬性细胞死亡^[25]。

2.6 生物碱

长春碱(vinblastine)、喜树碱(camptothecine, CPT)^[26]、十字孢碱(staurosporine)和老刺木胺(voacamine)^[27]等都可诱导肿瘤细胞产生自噬性死亡。如DNA拓扑异构酶I抑制剂CPT(0.15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用于乳腺癌细胞MCF-7,快速活化组织蛋白酶B,1 h后出现凋亡峰,24 h内自噬一直缓慢增强。组织蛋白酶B活化凋亡启动子Bax和Bid,类番木瓜酶半胱氨酸蛋白酶E64d抑制组织蛋白酶B活性而阻止Bax和Bid在线粒体聚集,从而减少细胞发生凋亡,增加细胞自噬性死亡。敲除bid基因可以明显抑制CPT诱导的凋亡,细胞转为自噬性死亡^[26]。又如老刺木胺与药物输出泵P-糖蛋白结合,竞争性地拮抗多柔比星,使多柔比星不被迅速降解,延长多柔比星在细胞中的停留时间,从而能够增强多柔比星对多药耐药肿瘤细胞的细胞毒性,引起肿瘤细胞发生自噬性死亡^[27]。

3 植物化学物与核受体的作用

许多植物化学物通过不同核受体发挥多种生理功能和抗肿瘤等药理作用。比如异硫氰酸盐、黄酮类化合物和植物雌激素等植物化学物能够直接与PXR结合,从而调控细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)等下游基因的表达。拟雌内酯、槲皮素、山奈酚、大豆异黄酮、木犀草素、白藜芦醇、姜黄、丁香和百里香提取物等植物化学物对人PXR都有转录活化作用^[28-29]。PXR与这些植物化学物结合而活化,活化后的受体配体复合物与RXR形成异二聚体,并与类固醇激素受体共活化蛋白1(steroid hormone receptor coactivator-1)、受体相互作用蛋白140(receptor interacting protein 140)和gall抑制子(suppressor for gall)等活化蛋白相互作用,最后与CYP3A4等下游基因启动子上的外源化合物反应元件结合。PXR-RXR异二聚体一旦与下游基因反应元件结合,就可促进CYP3A4等下游基因的转录和表达并引起相应效应。而异硫氰酸盐莱菔硫烷拮抗PXR,抑制募集PXR共活化因子,降低下游基因如bcl-2的表达水平。

黄酮类化合物和植物雌激素除能够直接与PXR结合外,还可以直接作用于核受体ER,从而调控雌激素靶基因。如黄酮类染料木黄酮等可以直接作用于ER,激活PI3K/Akt途径,抑制凋亡^[30]。而植物雌激素白藜芦醇与ER结合后,抑制PI3K/Akt途径^[23],诱导自噬。由此可知,不同植物化学物与ER结合,诱导肿瘤细胞自噬的机制不同。除此之外,其他植物化学物如三萜类化合物^[31]、林氏莲花掌素(lindleyin)^[32]、红葡萄酒的酚类化合物白皮杉醇(piceatannol)和杨梅黄素(myricetin)^[33],都是ER的激动剂。

植物化学物除了作用于PXR和ER之外,还可以直接激活其他类型的核受体,如PPAR γ 。PPAR γ 活化后与RXR异二聚化,调控有关类脂和糖类代谢的基因表达。多酚类化合物姜黄上调PPAR γ ,抑制前炎症因子肿瘤坏死因子 α ,从而具有抗氧化、抗肿瘤和抗炎作用^[34]。

4 应用前景与存在的问题

诱导肿瘤细胞自噬是治疗肿瘤的一条可能途径。临床上用的化疗和放疗等方法的作用之一就是引发肿瘤细胞自噬。例如,体外实验表明,现在一些通过核受体发挥抗肿瘤作用的临床药物ER拮抗剂他莫昔芬(tamoxifen)^[35]、15-脱氧 $\Delta^{12,14}$ -前列腺素 J_2 (15-deoxy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 , 15dPGJ $_2$)^[36]、维生素D类似物EBI089^[37]、倍半萜烯紫杉醇类似物AGS115和EFDAC^[38]作用于癌细胞后,细胞内均有大量自噬小泡积聚,可观察到高尔基体、多核糖体及内质网广泛的自噬降解,发生自噬性死亡。其中15dPGJ $_2$ 作用于前列腺癌细胞系LNCaP, DU145, PC-3和成神经瘤细胞系IMR-32,激活PPAR γ 产生细胞毒性,从而诱导细胞自噬性死亡。溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid)是PPAR γ 的有效配体,通过Gi/PI3K/丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径操纵成神经瘤细胞对15dPGJ $_2$ 的反应。研究植物化学物通过核受体对自噬性相关基因的表达调控,从而针对不同基因型及其变异、植物化学物对基因表达的特异调节,为临床肿瘤治疗的辅助用药和中药治疗提供真实可靠的科学依据,为药物基因组学的发展奠定基础。

但是,对于核受体(尤其是孤核受体)和自噬的研究尚待深入,植物化学物的种类繁多且理化性质不一,这为进一步研究植物化学物、核受体和自噬三者之间的关系造成一定的困难。另外,目前大部分肿瘤自噬性死亡的实验结果多来自于体外细胞培养,至于在体内实验中的结果,还有待研究。

5 参考文献:

- [1] Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2005, **12** (Suppl 2):1509-1518.
- [2] Klionsky DJ, Cuervo AM, Seglen PO. Methods for monitoring autophagy from yeast to human[J]. *Autophagy*, 2007, **3** (3): 181-206.
- [3] Mizushima N. Methods for monitoring autophagy[J]. *Int J Bio-*

- chem Cell Biol*, 2004, **36**(12):2491–2502.
- [4] Baehrecke EH. Autophagic programmed cell death in *Drosophila* [J]. *Cell Death Differ*, 2003, **10**(9):940–945.
 - [5] Thummel CS. Steroid-triggered death by autophagy [J]. *Bioessays*, 2001, **23**(8):677–682.
 - [6] Heery DM, Kalkhoven E, Hoare S, Parker MG. A signature motif in transcriptional co-activators mediates binding to nuclear receptors [J]. *Nature*, 1997, **387**(6634):733–736.
 - [7] Bourguet W, Germain P, Gronemeyer H. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, **21**(10):381–388.
 - [8] van-Nocker S, Ludwig P. The WD-repeat protein superfamily in *Arabidopsis*: conservation and divergence in structure and function [J]. *BMC Genomics*, 2003, **4**(1):50.
 - [9] Proikas-Cezanne T, Waddell S, Gargel A, Frickey T, Lupas A, Nordheim A. WIPI-1 α (WIPI49), a member of the novel 7-bladed WIPI protein family, is aberrantly expressed in human cancer and is linked to starvation-induced autophagy [J]. *Oncogene*, 2004, **23**(58):9314–9325.
 - [10] Puntervoll P, Linding R, Gemund C, Chabanis-Davidson S, Mattingdsdal M, Cameron S, *et al.* ELM server: a new resource for investigating short functional sites in modular eukaryotic proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, **31**(13):3625–3630.
 - [11] Lindmo K, Stenmark H. Regulation of membrane traffic by phosphoinositide 3-kinases [J]. *J Cell Sci*, 2006, **119**(Pt 4):605–614.
 - [12] Dove SK, Piper RC, McEwen RK, Yu JW, King MC, Hughes DC, *et al.* Svp1p defines a family of phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate effectors [J]. *EMBO J*, 2004, **23**(9):1922–1933.
 - [13] Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, *et al.* Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy [J]. *Cell*, 2005, **122**(6):927–939.
 - [14] Zhou C, Poulton EJ, Grun F, Bammler TK, Blumberg B, Thummel KE, *et al.* The dietary isothiocyanate sulforaphane is an antagonist of the human steroid and xenobiotic nuclear receptor [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, **71**(1):220–229.
 - [15] Singh SV, Srivastava SK, Choi S, Lew KL, Antosiewicz J, Xiao D, *et al.* Sulforaphane-induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280**(20):19911–19924.
 - [16] Herman-Antosiewicz A, Johnson DE, Singh SV. Sulforaphane causes autophagy to inhibit release of cytochrome C and apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(11):5828–5835.
 - [17] Gossner G, Choi M, Tan L, Fogoros S, Griffith KA, Kuenker M, *et al.* Genistein-induced apoptosis and autophagocytosis in ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, **105**(1):23–30.
 - [18] Psahoulia FH, Moutmtzi S, Roberts ML, Sasazuki T, Shirasawa S, Pintzas A. Quercetin mediates preferential degradation of oncogenic Ras and causes autophagy in Ha-RAS-transformed human colon cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, **28**(5):1021–1031.
 - [19] Campbell PM, Der CJ. Oncogenic Ras and its role in tumor cell invasion and metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14**(2):105–114.
 - [20] Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Radovic J, Miljkovic Dj, Harhaji Lj, Vuckovic O, *et al.* Anti-glioma action of aloe emodin: the role of ERK inhibition [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, **62**(5):589–598.
 - [21] Ellington AA, Berhow M, Singletary KW. Induction of macroautophagy in human colon cancer cells by soybean B-group triterpenoid saponins [J]. *Carcinogenesis*, 2005, **26**(1):159–167.
 - [22] Ellington AA, Berhow MA, Singletary KW. Inhibition of Akt signaling and enhanced ERK1/2 activity are involved in induction of macroautophagy by triterpenoid B-group soya saponins in colon cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2006, **27**(2):298–306.
 - [23] Benitez DA, Pozo-Guisado E, Clementi M, Castellon E, Fernandez-Salguero PM. Non-genomic action of resveratrol on androgen and oestrogen receptors in prostate cancer: modulation of the phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Br J Cancer*, 2007, **96**(10):1595–1604.
 - [24] Opipari AW Jr, Tan L, Boitano AE, Sorenson DR, Aurora A, Liu JR. Resveratrol-induced autophagocytosis in ovarian cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(2):696–703.
 - [25] Kissova I, Deffieu M, Samokhvalov V, Velours G, Bessoule JJ, Manon S, *et al.* Lipid oxidation and autophagy in yeast [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, **41**(11):1655–1661.
 - [26] Lamparska-Przybysz M, Gajkowska B, Motyl T. Cathepsins and BID are involved in the molecular switch between apoptosis and autophagy in breast cancer MCF-7 cells exposed to camptothecin [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2005, **56**(Suppl 3):159–179.
 - [27] Meschini S, Condello M, Marra M, Formisano G, Federici E, Arancia G. Autophagy-mediated chemosensitizing effect of the plant alkaloid voacamine on multidrug resistant cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2007, **21**(2):197–203.
 - [28] Liu DY, Yang M, Zhu HJ, Zheng YF, Zhu XQ. Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of cytochrome P450 3A4 by some phytochemicals [J]. *J Zhejiang Univ: Med Edi* (浙江大学学报:医学版), 2006, **35**(1):8–13.
 - [29] Kluth D, Banning A, Paur I, Blomhoff R, Brigelius-Flohe R. Modulation of pregnane X receptor- and electrophile responsive element-mediated gene expression by dietary polyphenolic compounds [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, **42**(3):315–325.
 - [30] Tissier R, Waintraub X, Couvreur N, Gervais M, Bruneval P, Mandet C, *et al.* Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, **42**(1):79–87.
 - [31] Mallavadhani UV, Narasimhan K, Sudhakar AV, Mahapatra A, Li W, van-Breemen RB. Three new pentacyclic triterpenes and some flavonoids from the fruits of an Indian Ayurvedic plant *Dendrophthoe falcata* and their estrogen receptor binding activity [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2006, **54**(5):740–744.
 - [32] Usui T, Ikeda Y, Tagami T, Matsuda K, Moriyama K, Yamada K, *et al.* The phytochemical lindleyin, isolated from *Rhizoma Rhei*, mediates hormonal effects through estrogen receptors [J]. *J Endocrinol*, 2002, **175**(2):289–296.
 - [33] Maggiolini M, Recchia AG, Bonfiglio D, Catalano S, Vivacqua A, Carpino A, *et al.* The red wine phenolics piceatannol and

- myricetin act as agonists for estrogen receptor alpha in human breast cancer cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2005, **35**(2):269 – 281.
- [34] Siddiqui AM, Cui X, Wu R, Dong W, Zhou M, Hu M, *et al.* The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. *Crit Care Med*, 2006, **34**(7): 1874 – 1882.
- [35] Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, Torok L, Pandey S, Sikorska M, *et al.* Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy[J]. *Carcinogenesis*, 1996, **17**(8):1595 – 1607.
- [36] Rodway HA, Hunt AN, Kohler JA, Postle AD, Lillycrop KA. Lysophosphatidic acid attenuates the cytotoxic effects and degree of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation induced by 15-deoxy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ in neuroblastoma cells [J]. *Biochem J*, 2004, **382**(Pt 1):83 – 91.
- [37] Hoyer-Hansen M, Bastholm L, Mathiasen IS, Elling F, Jaattela M. Vitamin D analog EB1089 triggers dramatic lysosomal changes and Beclin 1-mediated autophagic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2005, **12**(10):1297 – 1309.
- [38] Gorka M, Daniewski WM, Gajkowska B, Lusakowska E, Godlewski MM, Motyl T. Autophagy is the dominant type of programmed cell death in breast cancer MCF-7 cells exposed to AGS 115 and EFDAC, new sesquiterpene analogs of paclitaxel [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, **16**(7):777 – 788.

Progress in phytochemicals' induction of autophagic cell death in cancer cells and regulation of nuclear receptors

XU Yu-Ying¹, SHEN Han-Ming², ZHU Xin-Qiang^{1*}

(1. *Institute of Nutrition and Food Safety, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;*

2. *Department of COFM, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117597)*

Abstract: Autophagic cell death is a kind of caspase-independent programmed cell death. Nuclear receptors can regulate transcription and translation of the downstream genes, affect expressions of autophagy-related genes, and regulate autophagy in cancer cells. It was found that many phytochemicals, including isothiocyanate, flavonoid, saponin, phytoestrogen, anthraquinones and alkaloid, can induce autophagic cell death in cancer cells. Nuclear receptors can be combined with and activated by phytochemicals, comprising isothiocyanate, flavonoid and phytoestrogen. Some drugs, which exert their functions through directly interacting

with nuclear receptors, such as tamoxifen, 15-deoxy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, EB1089, sesquiterpene analogs of paclitaxel AGS 115 and EFDAC, induce autophagic cell death in special cancer. All this information provides a clue to the relationship among phytochemicals, nuclear receptors and autophagy.

Key words: phytochemicals; receptors, nuclear; autophagy; neoplasms

* Corresponding author.