

睾丸细胞自噬及相关信号通路研究进展

刘晨笑 许亚辉 刘殿龙 郭 健

摘 要 自噬是促进细胞存活和维持细胞稳态的重要机制,睾丸组织中的自噬活动非常活跃,并涉及多条信号通路,其中抑制自噬的有 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路;促进自噬的有 AMPK、PRR、CAMP/PKA 和 ER stress 信号通路;双向调节自噬的有 MAPK、p53/mTOR 信号通路。睾丸作为男性的主要生殖器官,又是精力发生的主要部位,其细胞自噬活动的发生机制至关重要。现就睾丸细胞自噬及相关信号通路进行综述,以期为临床研究和治疗男性相关疾病提供新思路、新方法。

关键词 睾丸 自噬 信号通路

中图分类号 R363

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.037

自噬是一种高度保守的细胞分解代谢机制,是指胞质中受损的蛋白或细胞器被溶酶体降解、再利用的过程,这是胞质成分降解和回收的基本形式,也是应对外界环境压力时重要的细胞反应,对于维持细胞存活和稳态至关重要。自噬具有双面性,正常情况下,绝大多数细胞都存在利于生长存活的基础水平的自噬,但当细胞长期处于饥饿、氧化应激或炎症状态时,自噬就会被异常激活,引起细胞结构、功能紊乱和毒性反应,从而加速细胞的程序性死亡,即“自噬性死亡”^[1]。

睾丸是男性的主要性器官,由曲细精管和间质细胞组成,其中曲细精管又包括支持细胞(sertoli cells, SCs)和生精细胞。SCs 是构成血-睾屏障的重要结构,紧邻生精细胞,为生精提供稳定的环境和营养支持;间质细胞可分泌睾酮,缺乏会造成生精细胞大量死亡。自噬活动在睾丸中非常活跃,尤其是 SCs 和间质细胞,自噬过度或不及均会影响睾丸功能和精子的正常发生,甚至影响生殖。目前,自噬作为一个热门方向在各类疾病中被广泛研究,现就睾丸细胞自噬及相关信号通路进行综述。

一、自噬概述

自噬根据胞质中底物降解途径的不同分为巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬。其中巨自噬是生物体内最普遍、研究最广泛的自噬方式,是指胞质内受损的蛋白或细胞器被源于高尔基体的双层膜结构包裹形成自噬小体,随后与溶酶体融合并被其降解

的过程。本文所指的自噬均为巨自噬。

1. 自噬活动中重要的结点蛋白;ULK1 是酵母自噬相关基因 1 (autophagy-related gene1, ATG1) 的哺乳动物同源基因,与 ATG13、FIP200 和 ATG101 结合形成 ULK 复合体来启动自噬,ULK1 基因缺失可严重抑制自噬。ULK1 上有多个磷酸化位点,其上游的多种信号分子,如 AMPK、mTOR、ROS 等,可通过相应位点激活或抑制 ULK1,从而启动或抑制自噬^[2]。

Beclin-1 是 ATG6/Vps30 的哺乳动物同源基因,是 ULK1 的直接靶点,被激活后介导其他自噬蛋白定位到自噬前体,参与自噬小体双层膜结构的形成。人类 Beclin-1 包含 3 个结构域,即 Bcl-2 结合部位(Bcl-2-homology-3, BH3)、螺旋-螺旋结构域(coiled-coil domain, CCD)和进化保守结构域(evolutionarily conserved domain, ECD),自噬调控蛋白可与 Beclin-1 的不同结构域结合,从而促进或抑制自噬^[3]。

LC3 是 ATG8 的哺乳动物同源基因,位于自噬体膜,与 PE 结合后参与自噬体膜的形成^[4]。其在细胞中有两种存在形式,自噬发生时,pro-LC3 被 ATG4 切掉 C 端 120 个氨基酸形成胞质型 LC3(LC3-I),随后被 APG7L/ATG7 激活,并与 PE 结合形成 LC3-PE(LC3-II),附着于自噬体膜上^[4];自噬过程中,LC3-II 与泛素化的目标底物结合并被自噬体包裹;自噬完成后,自噬体外的 LC3-II 被 ATG4B 脂化重新形成 LC3-I,并回收、利用,自噬体内者则随内容物一起降解。LC3-II 是自噬成熟的标志,LC3-II/LC3-I 用以评估自噬通量的高低^[5]。

自噬相关蛋白 (autophagy related genes, ATG) 是一类调控自噬起始、自噬体形成以及自噬体与溶酶体

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81973584)

作者单位:100029 北京中医药大学中医学院

通信作者:郭健,教授,博士生导师,电子信箱:guojian323@sina.

com

融合过程的功能蛋白质,如 ATG13 参与自噬启动,ATG14 参与双层膜结构的形成,ATG12、ATG16 促进自噬体双层膜结构的延伸,ATG5 促进双层膜结构闭合等^[6]。

2. 自噬的过程:自噬是由前自噬体的双层膜结构隔离细胞质成分、蛋白聚集物或细胞器,最终闭合形成自噬小体。其过程大概分为 5 个阶段:(1)启动:在应激情况下,ULK1 发生去磷酸化,招募 ULK2、ATG13、FIP200 等前体蛋白形成 ULK1 复合体,启动自噬。(2)双层膜结构的形成:活化的 ULK1 复合体激活下游 Beclin - 1, p - Beclin - 1 激活脂酶 Vps34,同时 Beclin - 1 与 III 型 PI₃K 结合,并募集 Vps15、ATG14 形成 Vps34 - Vps15 - Beclin - 1 复合物,诱导双层膜结构形成。(3)双层膜结构的延伸:ATG12、ATG5、ATG16 募集更多的自噬相关蛋白定位于前自噬体,同时 LC3 - I 与 PE 结合形成 LC3 - II,定位于双层膜的内外两侧,促进双层膜结构的延伸^[7]。(4)自噬小体的形成:泛素化底物(目标废弃物)与 LC3 - II 特异性结合,双层膜结构不断延伸,最终将底物彻底包裹形成自噬小体。(5)自噬小体的降解:自噬小体与溶酶体融合,溶酶体释放大量蛋白水解酶将其降解,完成自噬。

二、睾丸内的自噬通路

自噬在睾丸中十分活跃,该过程涉及多个分子和信号通路,根据对自噬的调控方向,分为正向调控和负向调控,分别对自噬起到促进和抑制的作用。在睾丸内涉及的主要通路有以下几种。

1. 抑制睾丸细胞自噬的信号通路:PI₃K/Akt/mTOR 信号通路是研究最为广泛的一条自噬通路,其经典过程为细胞信号分子与细胞膜受体及受体底物结合后激活 PI₃K,使得 PIP 和 PIP₂ 磷酸化,形成 PIP₂ 和 PIP₃,PIP₃ 磷酸化 Akt,p - Akt 可激活 mTORC1,进而磷酸化 ULK1、ATG13、ATG14 等蛋白以阻止 ULK 复合体和 Beclin - 1 复合体的形成,从而抑制自噬的启动。另外,I 型 PI₃K 的 p110 α 亚基还可以通过 Nrf2 - ARE 依赖的途径促进细胞的抗氧化系统,调控 ROS 的水平,从而激活 Akt,起到抑制自噬的作用^[8]。Huang 等^[9] 研究发现,黄曲霉素 B1 可抑制 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路,诱导睾丸组织过度自噬,造成睾丸损伤和精子质量下降。Wang 等^[10] 研究发现,ZEA 可通过抑制该信号通路来诱发自噬来逆转 ZEA 引发的细胞周期停滞。Zhu 等^[11] 研究发现,ROS 积累可抑制该信号通路来诱导间质细胞过度自噬,促进

死亡。目前在生精细胞中尚无相关研究。

2. 促进睾丸细胞自噬的信号通路

(1)腺苷酸激活蛋白激酶信号通路:腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase,AMPK)是触发自噬的关键上游调控因子,它主要受细胞能量水平调控,当细胞缺氧或 ATP 消耗过量时,AMP 可催化 2 个 ADP 形成 1 个 AMP 和 1 个 ATP,使得胞内 AMP/ATP 比值增高,进而激活 AMPK,AMPK 通过磷酸化 TSC2 和 Raptor 来抑制 mTORC1 的活化,同时激活下游的 ULK1 来诱发自噬^[12]。此外,AMPK 还可以直接激活 ULK1 的多个位点(如 S317、S555 和 S777 等)来引发自噬^[13]。既往研究发现,在 SCs、间质细胞、生精细胞中,激活 AMPK 信号通路可促进自噬发生,防止有害刺激致细胞进一步受损,减轻生殖损伤^[14-16]。

(2)PRR 信号通路:自噬在控制细菌感染和促进天然免疫反应中发挥着重要作用,启动免疫的信号分子又可以通过一系列途径来激活自噬,自噬与免疫相互调节,共同抵御病原微生物的入侵。PRR 信号通路与自噬相关,但目前在睾丸中的作用机制研究甚少,可作为今后的一个研究方向。TLR 是第一个被证明参与自噬的 PRR。TLR4 可以启动天然免疫反应,TRAF6 是 TLR4 信号通路中的关键分子,能够通过招募 Beclin - 1 来诱发自噬。TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 能识别病毒核酸,其下游的信号转接分子 MyD88 也能与 Beclin - 1 结合来介导自噬。Marina 等^[17] 研究证实了 TLR 在 SCs 中的存在,但未阐明其与自噬的相互作用,在间质细胞和生精细胞中的作用尚无研究。

NOD1 可在大鼠 SCs 中表达,Hayrabedian 等^[18] 提出,NOD1 可促进 IL - 1 β 前抑制和自噬体成熟阻滞,NOD2 可促进 caspase - 1 激活、IL - 1 β 分泌和自噬成熟,但具体机制仍有待于深入研究。Hayrabedian 等^[18] 还指出,SCs 能够利用 NALP3 炎性小体和 caspase - 1 在生理环境中产生 IL - 1 β ,IL - 1 β 能够靶向与溶酶体结合并降解,引发自噬。其在间质细胞和生精细胞中与自噬活动的相互作用尚无明确说法。

NF - κ B 对自噬活动具有双向调节作用。一方面,TNF - α 诱导 NF - κ B 的激活可抑制细胞自噬,如在 NF - κ B 缺乏的细胞中,TNF - α 可导致 ROS 积累诱导自噬的发生。另一方面,NF - κ B 又可以诱导自噬,如 NF - κ B 可与 Beclin - 1 基因启动子的相应

结合位点结合而引发自噬。Wang 等^[19]研究发现, ANKRD49 蛋白在各级生精细胞的核中大量表达, 可通过激活 NF- κ B 来增强自噬, 提供能量, 对饥饿状态的细胞具有保护作用。目前该通路在 SCs 和间质细胞中的自噬作用还有待于进一步研究。

(3) CAMP/PKA 信号通路: CAMP/PKA 信号通路是一种由 G 蛋白偶联受体介导的从胞外到核内的经典转导通路, 是细胞代谢的主要调节通路, 可在能量危机期间维持细胞存活。其调控自噬的方式为: 胞外信号与 G 蛋白受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 将胞外信号传递至胞内, 进而产生第二信使 cAMP。cAMP 能够与 PKA 的两个催化亚基 (PKA-c) 结合, 使得两个调节亚基 (PKA-r) 解离并进入细胞核, 进而激活下游靶蛋白 CREB, 活化的 CREB 在 CBP 的协助下激活自噬相关基因的转录。Bhattacharya 等^[20] 研究发现了睾丸 SCs 中 cAMP 的大量存在, 但并未说明该信号通路与自噬的关系。目前在间质细胞和生精细胞中尚无明确研究。

(4) 内质网应激信号通路: 内质网应激 (ER stress) 是诱导自噬的一条重要途径, 一些生理、病理应激, 如聚集倾向蛋白、缺氧和内质网外排等, 均可导致蛋白质折叠障碍, 从而引起 ER stress, 而 ER stress 正是通过未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 来激活自噬, UPR 负责内质网膜的信号转导, 由 3 种跨膜蛋白调控, 即 IRE1 α 、PERK 和 ATF-6, 其中 ATF-6 可直接诱导 DAPK1 表达, 进而启动多种途径增加自噬通量^[21]。既往研究发现, 环境刺激可激活 ER stress, 进而直接或间接地引起 SCs、间质细胞及生精细胞的自噬活动, 介导对细胞的保护作用, 防止细胞过度凋亡, 维持男性生殖能力^[22-24]。

3. 双向调节睾丸细胞自噬的信号通路

(1) 丝裂原活化蛋白激酶信号通路: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一组进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 介导胞内外信号转导。该通路包含一组三级磷酸化依赖的激酶, 即 MAPK、MAPK 激酶 (MEK 或者 MKK)、MAPK 激酶的激酶 (MEKK 或者 MKKK), 其激活顺序为 MKKKs 磷酸化并激活 MEKs, 进而激活 MAPK, 完成胞内外信号的传递。经典的 MAPK 通路主要包括 ERK、JNK 及 p38 激酶, 其诱发睾丸自噬的机制如下: ERK 可被生长因子、激素及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等刺激激活, 其激活途径为 Ras \rightarrow Raf \rightarrow MEK1/2 激酶 \rightarrow ERK1/2。活化

的 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路不仅能通过 Ras 或 ERK 激活自噬, 而且能通过上调自噬相关蛋白 (如 LC3、p62) 的表达, 直接诱导自噬发生^[25]。JNK 是 MAPK 中的应激活化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 可被环境应激、炎性细胞因子、G 蛋白偶联受体和生长因子等刺激所激活, 随后从胞质转移至核内, 并通过多种途径诱发自噬: 一方面, 它能够磷酸化 Bcl-2d 的多个位点, 促使 Bcl-2 竞争性结合 Bcl-2/Bcl-xL, 破坏 Bcl-2/Beclin-1 复合物, 释放出 Beclin-1, 游离的 Beclin-1 能有效诱导自噬^[26]; JNK 又可以磷酸化 c-Jun N 端的第 63 和 73 位点, 增加 c-Jun 转录活性, 促进 Beclin-1 的表达, 提高自噬水平; 另一方面, JNK 能上调调控损伤的自噬调节剂 DRAM, 调控自噬溶酶体融合成为自噬体并在细胞内积聚, 从而促进自噬^[27]。

p38 是一类酪氨酸激酶, 具有 4 种不同的亚型: p38 α (MAPK14)、p38 β (MAPK11)、p38 γ (MAPK12)、p38 δ (MAPK13)。p38 信号通路对自噬具有促进和抑制的双重调控作用。其中 p38 α 亚型能够通过磷酸化 ATG5, 抑制自噬泡延伸, 阻止 LC3-I 转化为 LC3-II, 同时下调 ERK 活性, 从而起到显著降低细胞自噬水平的作用。

Duan 等^[28,29] 研究发现, 氧化应激反应可激活 JNK 通路来促进 SCs 自噬, 这种自噬机制可防止后续有害因素进一步损伤细胞, 然而自噬过度也会损伤生精细胞结构和功能, 影响生殖。Ma 等^[30] 研究发现, 激活 p38 MAPK 信号通路可显著降低 SCs 的自噬水平, 导致 BTB 功能受损, 影响生育能力。目前在间质细胞中尚无明确的研究。

(2) p53/mTOR 信号通路: p53/mTOR 信号通路是介导自噬反应的常见通路。在细胞核中, p53 主要通过激活 DRAM 和 AMPK 来诱导自噬。其中 DRAM 是 p53 的靶基因, 可编码溶酶体蛋白, 表达后可诱导自噬体聚集, 而 p53 可以直接激活 DRAM 的转录表达^[31]。p53 激活 AMPK 通过两种方式, 一则通过激活 AMPK 的 β 1 和 β 2 亚单位从而活化 AMPK, 二则诱导 Sestrin1/Sestrin2 表达并与 AMPK 的 α 亚基相互作用来磷酸化 AMPK 的 Thr172, 从而激活 AMPK, 之后抑制 mTOR, 启动自噬^[32]。在细胞质中, 基础水平的 p53 即可起到抑制作用, 这种作用是通过抑制 AMPK 活性和激活 mTOR 来实现的, 但是 p53 抑制 AMPK 活性的作用机制仍未明确。Tian 等^[33] 研究发现, p53 磷酸化可引起生精细胞自噬, 但 Wei 等^[34] 却在

busulfan 干预精原祖细胞的实验中发现 p53 缺失可导致 mTOR 信号通路被抑制,诱发自噬,也说明了 p53 信号通路的双重调控作用。目前在 SCs 和间质细胞中的作用还鲜有报道。

三、展 望

自噬活动在睾丸中非常活跃,并且调控机制十分复杂,虽然启动自噬体形成的分子机制已经明确,但诱发睾丸细胞自噬的相关信号通路的研究仍存在漏洞,例如 $PI_3K/Akt/mTOR$ 信号通路是否在生精细胞中发挥抑制自噬的作用、cAMP/PKA 和 p53 信号通路是否在间质细胞和生精细胞中发挥促进自噬的作用、RLR 和 DNA 感受器是否与各睾丸细胞自噬活动存在相互关系等问题还尚不明确,并且除前文中提到的通路外,可能还存在更多未知的信号通路或调控机制,例如男性雌激素升高是否会引起睾丸细胞自噬等,这都是今后探索的方向。

此外,睾丸是男性的主要生殖器官,也是精子产生的部位,自然与生殖能力的强弱密切相关,睾丸中正常或异常的自噬活动都可能对生殖功能产生有利或不良的影响。据了解,正常范围的自噬可作为一种细胞存活机制,调控睾丸功能,而自噬过度则会导致 II 型程序性细胞死亡或自噬性细胞死亡,引起 SCs、间质细胞或生精细胞损伤,影响睾丸功能,最终影响生殖,如饥饿、营养缺乏等刺激会促进睾丸自噬来提供能量,氧化应激、激素紊乱等刺激会促进睾丸自噬来稳定内环境,从而维持 SCs、间质细胞或生精细胞的正常功能,促进精子的正常发生,从而维持相对正常的生殖能力;如果有害刺激过量,如 ROS 积累过多,则会导致过度自噬,引发睾丸细胞程序性死亡,造成睾丸功能障碍,从而影响生殖;反之,若自噬不及则会造成睾丸细胞周期停滞,影响细胞增殖,也会造成睾丸功能障碍,影响生殖。由此可见,睾丸中的自噬水平对男性生殖功能具有重要意义,但目前对于两者之间的关系尚无明确报道,需要进一步探索。

综上所述,自噬是研究睾丸组织生理病理机制的一条重要思路,随着未来对自噬及其信号通路的深入研究,靶向干预自噬调控分子有望成为预防和治疗睾丸功能异常的新策略,从而为临床治疗男性生殖障碍等相关疾病提供新方法。

参考文献

- Hwang SH, Han BI, Lee M. Knockout of ATG5 leads to malignant cell transformation resistance to Src family kinase inhibitor PP2[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 506 - 515
- Holczler M, Hajdú B, Lőrincz T, et al. Fine - tuning of AMPK -

- ULK1 - mTORC1 regulatory triangle is crucial for autophagy oscillation[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 17803
- Cao Y, Klionsky DJ. Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy - related protein[J]. *Cell Res*, 2007, 17 (10): 839 - 849
- 倪志华, 刘阿显, 杨会然, 等. 自噬标志分子 ATG8 同源蛋白的生物信息[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(5): 1949 - 1956
- Lee YK, Lee JA. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy[J]. *BMB Reports*, 2016, 49(8): 424 - 430
- Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(7): 651 - 652
- Zhu MT, Deng GT, Xing CS, et al. BECN2 (beclin 2) - mediated non - canonical autophagy in innate immune signaling and tumor development[J]. *Autophagy*, 2020, 16(12): 2310 - 2312
- Singh P, Dar MS, Dar MJ. p110 α and p110 β isoforms of PI3K signaling: are they two sides of the same coin[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(18): 3071 - 3082
- Huang WY, Cao Z, Zhang J, et al. Aflatoxin B1 promotes autophagy associated with oxidative stress - related $PI_3K/Akt/mTOR$ signaling pathway in mice testis [J]. *Environ Pollut*, 2019, 255 (Pt 2): 113317
- Wang BJ, Zheng WL, Feng NN, et al. The effects of autophagy and $PI_3K/Akt/mTOR$ signaling pathway on the cell - cycle arrest of rats primary sertoli cells induced by zearalenone [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(10): 398
- Zhu SS, Zhou J, Sun XY, et al. ROS accumulation contributes to abamectin - induced apoptosis and autophagy via the inactivation of $PI_3K/Akt/mTOR$ pathway in TM3 Leydig cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(8): e22505
- Zheng J, Hu SS, Wang JX, et al. Icaritin improves brain function decline in aging rats by enhancing neuronal autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59 (1): 183 - 191
- 宋嘉宁, Muhammad Tahir, 张文婷, 等. 自噬相关蛋白激酶的研究进展[J]. *河北师范大学学报: 自然科学版*, 2021, 45(6): 612 - 619
- Duan P, Hu CH, Quan C, et al. 4 - Nonylphenol induces autophagy and attenuates mTOR - p70S6K/4EBP1 signaling by modulating AMPK activation in Sertoli cells [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267: 21 - 31
- Li MY, Zhu XL, Zhao BX, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS - AMPK - mTOR axis [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(7): 489
- Li RY, Ma MF, Li LB, et al. The protective effect of autophagy on DNA damage in mouse spermatocyte - derived cells exposed to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 29 - 41
- Yefimova MG, Ravel C, Rolland AD, et al. MERTK - Mediated

- LC3 - Associated Phagocytosis (LAP) of apoptotic substrates in blood - separated tissues; Retina, Testis, Ovarian Follicles [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1443
- 18 Hayrabedian S, Todorova K, Jabeen A, *et al.* Sertoli cells have a functional NALP3 inflammasome that can modulate autophagy and cytokine production[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18896
- 19 Wang HL, Fan SS, Pang M, *et al.* The ankyrin repeat domain 49 (ANKRD49) augments autophagy of serum - starved GC - 1 cells through the NF - κ B pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128551
- 20 Bhattacharya I, Sharma SS, Sarkar H, *et al.* FSH mediated cAMP signalling upregulates the expression of α subunits in pubertal rat Sertoli cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 569: 100 - 105
- 21 Ivanovska J, Mahadevan V, Schneider - Stock R. DAPK and cytoskeleton - associated functions [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(2): 329 - 338
- 22 Li HY, Wang B, Zhang H, *et al.* Apoptosis induction by iron radiation via inhibition of autophagy in Trp53^{+/+} mouse testes: is chronic restraint - induced stress a modifying factor? [J] *Int J Biol Sci*, 2018, 14(9): 1109 - 1121
- 23 Ham JY, Lim WS, Song GH. Pendimethalin induces apoptosis in testicular cells via hampering ER - mitochondrial function and autophagy [J]. *Environ Pollut*, 2021, 278: 116835
- 24 Zhang GW, Liu KJ, Ling X, *et al.* DBP - induced endoplasmic reticulum stress in male germ cells causes autophagy, which has a cytoprotective role against apoptosis in vitro and in vivo [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 245: 86 - 98
- 25 王雪, 张评洪. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2017, 48(1): 110 - 116
- 26 Erlich S, Mizrachy L, Segev O, *et al.* Differential interactions between beclin 1 and Bcl - 2 family members [J]. *Autophagy*, 2014, 3(6): 561 - 568
- 27 Sui XB, Kong N, Ye L, *et al.* p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 174 - 179
- 28 Duan P, Hu CH, Quan C, *et al.* 4 - Nonylphenol induces apoptosis, autophagy and necrosis in Sertoli cells: involvement of ROS - mediated AMPK/AKT - mTOR and JNK pathways [J]. *Toxicology*, 2016, 341 - 343: 28 - 40
- 29 Yang Y, Feng YJ, Huang H, *et al.* PM2. 5 exposure induces reproductive injury through IRE1/JNK/autophagy signaling in male rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 211: 111924
- 30 Ma QY, You X, Zhu KL, *et al.* Changes in the tight junctions of the testis during aging: role of the p38 MAPK/MMP9 pathway and autophagy in sertoli cells [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 161: 111729
- 31 Msrchtik M, Ryan KM. Another DRAM involved in autophagy and cell death [J]. *Autophagy*, 2016, 12(3): 603 - 605
- 32 Villanueva - Paz M, Cotán D, Garrido - Maraver J, *et al.* AMPK regulation of cell growth, apoptosis, autophagy, and bioenergetics [J]. *Exp Suppl*, 2016, 107: 45 - 71
- 33 Tian ZH, Liu HH, Chen XH, *et al.* The activated ATM/p53 pathway promotes autophagy in response to oxidative stress - mediated DNA damage induced by Microcystin - LR in male germ cells [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 227: 112919
- 34 Wei R, Zhang XY, Cai YH, *et al.* Busulfan suppresses autophagy in mouse spermatogonial progenitor cells via mTOR of Akt and p53 signaling pathways [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(6): 1242 - 1255

(收稿日期: 2022 - 02 - 28)

(修回日期: 2022 - 03 - 14)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为博士生导师或者硕士生导师。文章内容为所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数 5000 字左右,并附 200 字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:xyjz@imicams.ac.cn,请注明“专家论坛栏目约稿”及第一作者联系方式。

《医学研究杂志》编辑部