

自噬新蛋白Atg101的相关研究进展

马静远 杨颖 韩峻峰*

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海市代谢病临床医学中心, 上海 200233)

摘要 自噬是真核细胞特有的生命现象, 它控制着细胞内蛋白质和细胞器的降解, 并在机体的生长发育和维持能量平衡中起重要的作用。目前在酵母中已被鉴定的自噬相关基因有40余种。Atg101是一种全新的自噬相关蛋白, 近年来, 其分子结构及功能逐步被阐明, 其在疾病发展中的作用也引起了广泛关注。该综述总结了近年来Atg101在分子生物学和病理生理领域的相关研究进展。

关键词 自噬; Atg101; ULK1自噬起始复合体

Research Progress of New Autophagy-Related Protein Atg101

MA Jingyuan, YANG Ying, HAN Junfeng*

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai JiaoTong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Institute for Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes, Shanghai Clinical Medical Centre of Diabetes, Shanghai Key Clinical Centre of Metabolic Diseases, Shanghai 200233, China)

Abstract Autophagy (macroautophagy) is a unique life phenomenon of eukaryotic cells. Autophagy not only controls the degradation of proteins and organelles in cells, but also plays pivotal roles in growth and maintain cellular homeostasis. From yeast genetic studies, more than 40 *ATG* genes have been identified up to now. Atg101 is a new autophagy-related protein which has been recently discovered. Currently, the molecular structure and function of Atg101 have been gradually elucidated, and its role in disease development has also been studied. This review summarizes recent research advances in the structure and function of Atg101.

Keywords autophagy; Atg101; ULK1 autophagy initiation complex

巨自噬(macroautophagy, 以下称自噬)作为胞内组织成分降解的重要途径, 在生物进化、机体稳态以及组织衰老过程中都起到了关键作用^[1-3]。自噬功能的缺失或过度活跃对许多人类疾病, 如肿瘤、心血管疾病、代谢紊乱、神经退变疾病的发生发展等有重要的影响^[4-5]。自噬发生的形态学表现是在自噬相关起始信号的调控下, 细胞胞浆内形成双层膜结构; 双层膜结构在自噬相关蛋白的调控下伸长并封闭, 包裹细胞内大分子物质和细胞器等组分, 与胞

内其它组分相隔离; 接着自噬体(完全封闭的吞噬细胞)与溶酶体融合, 成为自噬溶酶体(autolysosome); 最终自噬溶酶体内膜和内含物被降解^[6]。目前, 在酵母中已经鉴定出超过40种自噬相关蛋白(autophagy-related protein, Atg), 它们在自噬进程的不同步骤中发挥作用^[7-9]。其中, ULK1(unc-51 like kinase 1)复合体在自噬的起始阶段起到了招募下游Atg蛋白, 促进自噬前体形成的作用^[6,10-11]。Atg101作为该复合体主要组分之一, 近年来受到国内外学者的重点关注, 本

收稿日期: 2019-06-28 接受日期: 2019-09-03

国家自然科学基金(批准号: 81471085、81670791)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18930173817, E-mail: tjhjf@163.com

Received: June 28, 2019 Accepted: September 3, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81471085, 81670791)

*Corresponding author. Tel: +86-18930173817, E-mail: tjhjf@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5208>

文将阐述其重要的研究成果。

1 Atg101概述

2009年7月, MERCER等^[12]在BioGrid数据库中分析发现, 果蝇中的Atg13同源物可以与另外两种蛋白质相互作用, 其中一种蛋白CG7053功能未知, 通过对比人类基因组后发现, 蛋白FLJ11773与之同源。在HEK293细胞中使用siRNA将FLJ11773敲低后, 饥饿诱导的自噬明显受损, 说明FLJ11773是自噬必需的。同年10月, HOSOKAWA等^[13]通过质谱(LC-MS/MS)分析, 在HEK293细胞ULK1/ULK2复合物中发现了蛋白FLJ11773; 分别用Atg13和FIP200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa)进行免疫共沉淀-质谱分析, 都可在蛋白复合物中鉴定出FLJ11773, 说明FLJ11773可以与ULK1-Atg13-FIP200复合物相互作用。两组研究人员没有沿用之前的酵母Atg连续命名法, 而是将FLJ11773命名为自噬相关蛋白101(autophagy-related protein 101, Atg101), 来突出这是一种全新的自噬蛋白。

编码Atg101蛋白的基因在位于人类12号染色体上(q13.13), 共657个碱基, 含有5个外显子, 经过转录翻译修饰后的蛋白由218个氨基酸组成, 分子量约为25 kDa。Atg101是一种高度保守的胞质蛋白, 除了芽殖酵母以外, 在几乎所有真核生物中普遍存在^[14]。Atg101作为真核生物ULK1自噬起始复合体的重要组成部分, 通过与ULK1-Atg13-FIP200形成稳定的复合物参与自噬过程。

2 Atg101的结构与功能

Atg101不仅可以通过与Atg13形成异二聚体维持ULK1复合物的稳定性, 同时还在招募自噬下游分子的过程中发挥着重要作用。

2.1 Atg101与Atg13通过HORMA结构域形成稳定复合物

HORMA(the Hop1p, Rev7p and MAD2 proteins)结构域是在真核细胞中发现的高度保守的蛋白-蛋白相互作用结构。两种相互作用蛋白的结合和分离需要HORMA结构域剧烈的构象变化, 且这种变构仅在HORMA的其中一种代表蛋白即Mad2中存在, 研究表明, C-Mad2(闭合的Mad2构象)和O-Mad2(开放的Mad2构象)可以组装成生物学上重要的1:1不对称同源异二聚体, 形成稳定的空间构象^[15]。目前

已发现28种HORMA结构域蛋白的X射线晶体结构, Atg13 HORMA-Atg101 HORMA就是其中之一^[16]。

已知, Atg13 HORMA结构域类似于C-Mad2。2014年, HEGEDŰS等^[17]通过免疫共沉淀分析发现, 果蝇的Atg101-FLAG可以共沉淀含有N末端HORMA结构域的HA-GFP-Atg13片段, 但不能共沉淀Atg13的中间或C末端片段, 结合生物信息学分析预测Atg101可能存在与Atg13的C-Mad2互补的O-Mad2构象, 甚至同时存在O-Mad2-C-Mad2两种可以自身互补的构象。2015年, SUZUKI等^[10]通过研究裂殖酵母的晶体结构, 证实了Atg101-Atg13的HORMA结构域可以形成类似O-Mad2-C-Mad2的异二聚体, 并且Atg101需要Atg13的存在才能被募集至ULK1复合体中。同年, MICHEL等^[14]通过在大肠杆菌中异源表达人的Atg101和Atg13, 进一步证明了人类Atg101-Atg13复合物具有O-Mad2-C-Mad2型相互作用模式。以上不同种属动物的研究都证实, Atg101与Atg13通过HORMA结构域形成稳定的空间构象^[18]。

2.2 Atg101通过Atg13维持ULK1复合物的稳定性

Atg13的存在对于Atg101维持ULK1复合体的稳定性至关重要。在ULK1复合体中, ULK1-FIP200的相互作用高度依赖于Atg13, 而Atg13对雷帕霉素诱导的ULK1和FIP200磷酸化以及自噬激活也是所必需的^[19-20]。SUZUKI等^[10]使用CRISPR-Cas9技术在小鼠胚胎成纤维细胞中构建了5个Atg101突变体, 其中在与Atg13结合区域的L30R H31R突变使Atg101与Atg13的结合能力显著降低。进一步研究发现, Atg101 L30R H31R突变不仅可以导致Atg101与Atg13相互作用的缺失, 还会阻碍ULK1复合体的形成, 提示Atg101被募集到ULK1复合物中需要Atg13的存在^[21]。Atg101还可以通过与Atg13结合维持ULK1复合体的稳定性。HOSOKAWA等^[13]发现, 在Atg101 siRNA处理的HEK293细胞中, Atg13和ULK1的蛋白表达量显著减少, 表明Atg13和ULK1的稳定表达依赖于Atg101的存在。

ULK1作为自噬起始复合体最核心的组成部分, 对于自噬的调节至关重要, 它受营养信号的调控。在饥饿状态下, AMPK通过Ser 317和777磷酸化直接激活ULK1来促进自噬; 而在营养充足的情况下, 高mTOR活性通过ULK1 Ser 757磷酸化阻断ULK1和AMPK之间的相互作用从而抑制ULK1活化^[22]。Atg101不仅可以维持ULK1复合物的稳定性, 还在

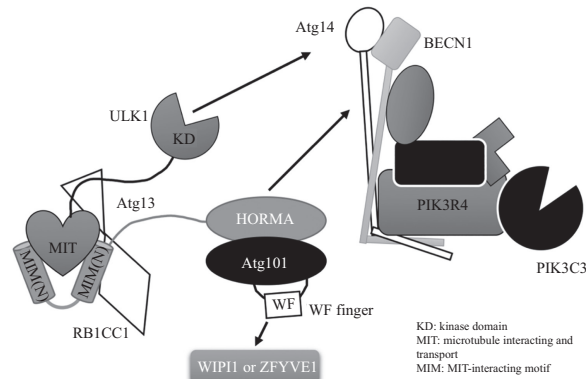


图1 ULK1复合体中Atg101的功能模型

Fig.1 A model of the function of Atg101 in the ULK1 complex

ULK1的磷酸化过程中起重要作用。HOSOKAWA等^[13]发现, Atg101基因敲除后Atg13和ULK1去磷酸化, 细胞自噬受损, 说明Atg101对促进Atg13和ULK1磷酸化, 在维持基本的自噬过程十分关键。因此, Atg13和Atg101之间的相互作用对于自噬体的形成和自噬过程的顺利进行是必需的。

2.3 Atg101通过其他特殊分子结构招募自噬下游分子

Atg101在自噬过程中也起到了招募下游自噬关键分子的作用。2015年, SUZUKI等^[10]发现, Atg101功能障碍会导致自噬体中PtdIns3K(autophagic class III phosphatidylinositol 3-kinase)复合物的下游产物PtdIns3P(autophagic class III phosphatidylinositol 3-phosphate)的数量严重减少, 接下来导致自噬结构下游因子, 如LC3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, Atg8的哺乳动物同源分子)和WIPI1(WD repeat domain, phosphoinositide interacting protein 1, Atg18的哺乳动物同源分子)募集的受损, 但具体作用机制尚不清楚。2018年, KIM等^[23]研究Atg101的空间分子结构推测, Atg101的C末端区域可能与其他分子相互作用。为了验证假设, 他们在293T细胞中检测Atg101或Atg101的C末端缺失构建体(Atg101ΔC)与不同PtdIns3K复合物组分(包括Atg14、UVRAG、BECN1和PIK3C3等)的结合情况。结果显示, 与全长Atg101相比, Atg101ΔC和PtdIns3K复合物组分之间结合效率明显降低甚至没有结合, 表明Atg101的C末端区域在与PtdIns3K复合物的相互结合中起关键作用。

此外有研究显示, Atg101有1个独特的突出环, 位于β4和β5之间。该环含有Atg101同源物中保守的色氨酸和苯丙氨酸残基(Trp-Phe或Trp-Pro-Phe序列), 这

个环形结构被称为WF finger。尽管WF finger突变不影响Atg101与Atg13的相互作用以及ULK1复合物的稳定性, 但Atg101 WF finger对于维持细胞自噬活性是必需的^[10]。Atg101可以通过WF finger将下游自噬蛋白募集到哺乳动物的自噬体中^[10,21]。例如, WF finger在PI3P复合物(phosphatidylinositol 3-phosphate binding complex)关键组成部分WIPI1和ZFYVE1(zinc-finger FYVE domain-containing protein 1)的募集中起重要作用^[23]。因此, Atg101在促进自噬下游PtdIns3K复合物和PI3P复合物的关键组分招募中起到了关键作用。

2.4 Atg101具有特殊的盐桥结构

除了特殊的HORMA结构域外, 人Atg101-Atg13复合物还包含特殊的分子结构——盐桥。盐桥是指蛋白质结构中经常被观察到成对的邻近电荷, 盐桥对于蛋白复合物的贡献取决于多种因素, 例如去溶剂化程度、盐桥的空间结构以及盐桥中的电荷与蛋白质其余部分的相互作用, 因此有研究认为, 盐桥不仅有助于蛋白质结构的稳定性, 更有助于结构的特异性^[24]。盐桥是动物Atg13-Atg101复合物所独有的, 可能对维持复合物的稳定性和特异性有重要贡献^[25]。

因此, 一方面, Atg101通过HORMA结构域与Atg13形成复合物, 两者共同维持ULK1复合体的稳定性, 以保证自噬活动的正常进行; 另一方面, 在整个自噬发生发展过程中, Atg101通过其自身的特殊分子结构如C末端区域、WF finger等起着招募下游自噬分子的关键作用(图1)。

3 Atg101在生理和病理过程的作用研究

Atg101被逐步发现和证实, 在自噬过程中具有承上启下的关键作用。近年来, 动物模型和疾病人

群队列研究也发现, Atg101参与一些疾病发生发展。

3.1 Atg101参与维持神经元的正常功能

神经退行性疾病的最常见病理特征是胞质内蛋白质的错误折叠和聚集, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。自噬作为细胞内清除错误折叠蛋白质和维持蛋白质稳态的主要机制, 越来越被证实大多数神经变性疾病中发挥关键作用^[26-27]。蛋白质聚集体通常是以泛素化的形式存在的, 有研究表明, 自噬相关蛋白如FIP200、Atg7等的缺失会造成大脑内大量积聚泛素化蛋白, 产生细胞毒性, 促进机体出现神经系统退行性病变^[28-29]。目前已有报道, Atg101在消除泛素化蛋白质积累和维持神经元正常功能方面具有重要作用。

研究发现, 9号染色体开放阅读框72(C9ORF72)内含子中的六核苷酸重复序列(GGGGCC)是家族性额颞叶痴呆和ALS最常见的致病位点, 分子机制包括, 含有GGGGCC重复的转录物积累导致RNA毒性、异常表达的蛋白质的积聚等^[30]。2016年, YANG等^[31]通过质谱分析确认, Atg101可以与C9ORF72组成蛋白复合物, 从而调节ULK1的活性和自噬过程的起始, 并且维持ULK1复合体的最佳活性对于神经元发挥正常生理功能至关重要。

Atg101也可能参与神经退行病变的发病过程。2019年, GUO等^[32]通过CRISPR/Cas9技术构建了Atg101敲除的果蝇模型, 发现成年果蝇寿命明显缩短, 纯合子或杂合子在成年后存活概率不到对照组的50%。在对成年果蝇行攀爬能力实验时, 敲击小瓶底部后, 野生型果蝇可以爬到顶部来响应刺激, 而存活下来的突变体果蝇大多只能停留在小瓶底部, 且随年龄增长这种运动功能的受损更加明显。免疫荧光染色可以观察到Atg101缺失果蝇的神经元和神经胶质细胞中泛素化蛋白质聚集体的积累, 这表明, Atg101对于清除大脑中有害的蛋白质聚集体和维持神经元稳态非常重要。

3.2 Atg101基因缺失导致肺动脉内皮细胞功能受损

自噬参与肺血管疾病和肺动脉高压(pulmonary hypertension, PAH)的发病^[33]。缺氧诱导的自噬在促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成中起着关键作用, 而抑制自噬则会促进细胞死亡^[34]。JUAN等^[35]在人肺动脉内皮细胞敲低Atg101基因表达, HPAEC的自噬受损明显, 低氧条件下细胞增殖也受到抑制;

hedgehog途径的关键分子Gli1蛋白水平明显降低, 说明, Atg101介导的自噬和细胞增殖可能受hedgehog-Gli信号传导途径的调节。这些发现提示, Atg101可能是潜在的治疗内皮细胞损伤疾病靶点, 未来可能用于COPD(chronic obstructive pulmonary disease)、PAH和肺心病的治疗。

3.3 Atg101在果蝇中参与肠道稳态的调节

既往的研究证据表明, 多个自噬核心基因参与维持肠道稳态, 在促进肠上皮的营养摄取、控制过度活跃的炎症反应等方面有直接作用^[36-37]。2014年, HEGEDŰS等^[17]在果蝇中用siRNA将Atg101基因敲除后出现了饥饿诱导自噬的缺陷。最近, GUO等^[32]同样发现, 生长发育和饥饿诱导的自噬过程在Atg101敲除的果蝇中都是有缺陷的。除此之外, 与野生型果蝇相比, Atg101突变体果蝇的腹部增大, 说明中肠组织可能存在缺陷。免疫荧光染色发现, Atg101突变体成体的中肠形态异常, 与对照组相比肠体更短、肠壁更厚, 且肠细胞体积增大, 病变肠体的肠干细胞到肠细胞的分化明显受损, 说明Atg101对维持果蝇肠道稳态起着非常重要的作用。

4 结语和展望

正常情况下, 自噬有效清除胞质内受损的细胞器和代谢产物, 保持细胞的自我更新能力, 而细胞在饥饿或受到其他外源性刺激(如低氧、氧化应激、感染等)时, 自噬过程被激活, 为其提供额外的内部营养或清除受损及多余的细胞器以促进细胞生存^[38]。Atg101作为关键的自噬蛋白, 从2009年被发现至今, 它的分子结构和与其他自噬蛋白之间的相互作用逐渐被认识, 然而其在疾病病理生理进程中的作用尚待深入发掘。既往对于自噬的研究主要集中在肿瘤、神经退行性疾病等领域, 自噬与能量代谢的研究较少。近年来有研究显示, 自噬对三大能量物质代谢具有重要的调控作用^[39]。自噬对能量代谢高度敏感, Atg101作为ULK1关键组成部分, 它在营养代谢相关疾病中的作用值得关注。我们相信, 深入研究Atg101可能为多种代谢相关疾病如糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等开辟新的治疗思路 and 提供潜在的有效靶点。

参考文献 (References)

- [1] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of

- disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [2] CHOI A M, RYTER S W, LEVINE B. Autophagy in human health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651-62.
- [3] KIM K H, LEE M S. Autophagy: a key player in cellular and body metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 322-37.
- [4] STANLEY R E, RAGUSA M J, HURLEY J H. The beginning of the end: how scaffolds nucleate autophagosome biogenesis [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(1): 73-81.
- [5] JIANG P, MIZUSHIMA N. Autophagy and human diseases [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 69-79.
- [6] HANSEN M, RUBINSZTEIN D C, WALKER D W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 579-93.
- [7] CHEN Y, KLIONSKY D J. The regulation of autophagy-unanswered questions [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 2): 161-70.
- [8] KLIONSKY D J, ABDELMOHSEN K, ABE A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*, 2016, 12(1): 1-222.
- [9] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, OHSUMI Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 107-32.
- [10] SUZUKI H, KAIZUKA T, MIZUSHIMA N, et al. Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(7): 572-80.
- [11] ZACHARI M, GANLEY I G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 585-96.
- [12] MERCER C, KALIAPPAN A, DENNIS P J A. A novel, human Atg13 binding protein, Atg101, interacts with ULK1 and is essential for macroautophagy [J]. *Autophagy*, 2009, 5(5): 649-62.
- [13] HOSOKAWA N, SASAKI T, IEMURA S, et al. Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13 [J]. *Autophagy* 2009; 5: 973-9.
- [14] MICHEL M, SCHWARTEN M, DECKER C, et al. The mammalian autophagy initiator complex contains 2 HORMA domain proteins [J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2300-8.
- [15] WEST A M V, KOMIVES E A, CORBETT K D. Conformational dynamics of the Hop1 HORMA domain reveal a common mechanism with the spindle checkpoint protein Mad2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(1): 279-92.
- [16] ROSENBERG S C, CORBETT K D. The multifaceted roles of the HORMA domain in cellular signaling [J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(4): 745-55.
- [17] HEGEDUS K, NAGY P, GASPARI Z, et al. The putative HORMA domain protein Atg101 dimerizes and is required for starvation-induced and selective autophagy in *Drosophila* [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 470482.
- [18] SUZUKI H, KAIZUKA T, MIZUSHIMA N, et al. Open and closed HORMAs regulate autophagy initiation [J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 2123-4.
- [19] JUNG C H, JUN C B, RO S H, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1992-2003.
- [20] HOSOKAWA N, HARA T, KAIZUKA T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1981-91.
- [21] NODA N N, MIZUSHIMA N. Atg101: not just an accessory subunit in the autophagy-initiation complex [J]. *Cell Struct Funct*, 2016, 41(1): 13-20.
- [22] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-41.
- [23] KIM B W, JIN Y, KIM J, et al. The C-terminal region of ATG101 bridges ULK1 and PtdIns3K complex in autophagy initiation [J]. *Autophagy* 2018; 14(12): 2104-16.
- [24] HINZMAN M W, ESSEX M E, PARK C. Salt bridge as a gatekeeper against partial unfolding [J]. *Protein Sci*, 2016, 25(5): 999-1009.
- [25] QI S, KIM D J, STJEPANOVIC G, et al. Structure of the human Atg13-Atg101 HORMA Heterodimer: an Interaction Hub within the ULK1 Complex [J]. *Structure*, 2015, 23(10): 1848-57.
- [26] GUO F, LIU X, CAI H, et al. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(1): 3-13.
- [27] MENZIES F M, FLEMING A, RUBINSZTEIN D C. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 345-57.
- [28] KIM M, PARK H L, PARK H W, et al. *Drosophila* Fip200 is an essential regulator of autophagy that attenuates both growth and aging [J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1201-13.
- [29] KOMATSU M, WAGURI S, UENO T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(3): 425-34.
- [30] RENTON A E, MAJOUNIE E, WAITE A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD [J]. *Neuron*, 2011, 72(2): 257-68.
- [31] YANG M, LIANG C, SWAMINATHAN K, et al. A C9ORF72/SMCR8-containing complex regulates ULK1 and plays a dual role in autophagy [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(9): e1601167.
- [32] GUO T, NAN Z, MIAO C, et al. The autophagy-related gene Atg101 in *Drosophila* regulates both neuron and midgut homeostasis [J]. *J Biol Chem* 2019; 294(14): 5666-76.
- [33] MIZUMURA K, CLOONAN S M, HASPEL J A, et al. The emerging importance of autophagy in pulmonary diseases [J]. *Chest*, 2012, 142(5): 1289-99.
- [34] RYTER S W, NAKAHIRA K, HASPEL J A, et al. Autophagy in pulmonary diseases [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 377-401.
- [35] DU J, XU Z, LIU Q, et al. ATG101 single-stranded antisense RNA-loaded triangular DNA nanoparticles control human pulmonary endothelial growth via regulation of cell macroautophagy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(49): 42544-55.
- [36] LASSEN K G, XAVIER R J. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 216-20.
- [37] BAXT L A, XAVIER R J. Role of autophagy in the maintenance of intestinal homeostasis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 553-62.
- [38] RABINOWITZ J D, WHITE E. Autophagy and metabolism [J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1344-8.
- [39] WONG P M, PUENTE C, GANLEY I G, et al. The ULK1 complex: sensing nutrient signals for autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2013, 9(2): 124-37.