

## 综述

## 自噬调控细胞代谢平衡的研究进展

杜灿灿<sup>1,3</sup> 刘丽珊<sup>1,3</sup> 李文静<sup>1,3</sup> 马慧丽<sup>1,3</sup> 李艳花<sup>1,2,3</sup> 洪薇<sup>1,2,3</sup>  
邓一鸣<sup>1,3</sup> 张朝阳<sup>1,3</sup> 于莉莉<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>新乡医学院基础医学院免疫教研室, 新乡 453003; <sup>2</sup>新乡市肿瘤疫苗及免疫治疗重点实验室, 新乡 453003;

<sup>3</sup>新乡医学院精准医学研究所, 新乡 453003)

**摘要** 自噬是真核生物中一种进化保守的溶酶体或液泡依赖的分解代谢途径。自噬可被分为选择性自噬和非选择性自噬。细胞通过双层或多层膜包裹待降解产物形成自噬体, 然后将其运送至溶酶体形成自噬溶酶体降解细胞内物质, 自噬有利于维持细胞的代谢平衡, 是一种细胞自我保护机制。在营养缺乏时自噬被诱导, 能够促进营养物质和代谢产物的利用, 在细胞代谢调控中起着重要的作用, 而细胞的代谢状态反过来又影响着自噬。这篇综述概述了不同类型的自噬所发挥的功能, 包括脂自噬、铁蛋白自噬、糖自噬、聚合物自噬、线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、内质网自噬和核糖体自噬。

**关键词** 自噬; 大自噬; 微自噬; 线粒体自噬; 代谢平衡

## Advances in Autophagy Regulating Cell Metabolic Balance

DU Cancan<sup>1,3</sup>, LIU Lishan<sup>1,3</sup>, LI Wenjing<sup>1,3</sup>, MA Huili<sup>1,3</sup>, LI Yanhua<sup>1,2,3</sup>, HONG Wei<sup>1,2,3</sup>,  
DENG Yiming<sup>1,3</sup>, ZHANG Chaoyang<sup>1,3</sup>, YU Lili<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China;

<sup>2</sup>Xinxiang Key Laboratory of Tumor Vaccine and Immunotherapy, Xinxiang 453003, China;

<sup>3</sup>Institute of Precision Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

**Abstract** Autophagy is an evolutionarily conserved lysosome- or vacuole-dependent catabolic pathway in eukaryotes. Autophagy can be either selective or non-selective. Cells form autophagosomes by encapsulating the degraded products with double or multi-layer membrane, and then transport them to lysosomes to form autophagy-lysosomes and degrade cytosolic substances by various enzymes. Autophagy contributes to maintaining the metabolic balance of cells, which is a mechanism of cell self-protection. Autophagy can be induced during nutritional deficiency, and can promote the utilization of nutrients and metabolites. It plays a vital role in the regulation of cell metabolism. Meanwhile, the metabolic status of cells affects autophagy in turn. In this review, the functions of different executive types of autophagy were summarized, including lipophagy, ferritinophagy, glycophy, aggrephagy, mitophagy, pexophagy, reticulophagy and ribophagy.

**Keywords** autophagy; macroautophagy; microautophagy; mitophagy; metabolic balance

收稿日期: 2020-04-16 接受日期: 2020-07-06

国家自然科学基金(批准号: 81500675、82070895)、2018年大学生创新创业训练计划项目和2020年大学生创新创业训练计划项目(批准号: S202010472059)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 15736988583, E-mail: merrys222@126.com

Received: April 16, 2020 Accepted: July 6, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81500675, 82070895), the 2018 National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program, and the 2020 National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.S202010472059)

\*Corresponding author. Tel: +86-15736988583, E-mail: merrys222@126.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5386>

自噬通过降解多余的或受损的细胞内物质来维持细胞内代谢平衡,是一个在真核生物进化中高度保守的过程。自噬包括选择性和非选择性两种类型。非选择性自噬是指随机地吞噬和降解细胞质物质如蛋白质和细胞器<sup>[1]</sup>。选择性自噬通过清除功能失调的或多余的代谢物质及细胞器,产生特定的代谢产物以应对环境变化,促进细胞存活,维持机体健康。选择性自噬可以调节细胞代谢,使细胞适应脂质失衡、葡萄糖缺乏、氨基酸缺乏和铁缺乏,促进细胞重构,以应对细胞代谢的重大变化<sup>[2]</sup>。

自噬在维持代谢稳态方面的作用多种多样,在代谢平衡和机体发育中起着重要作用,自噬失衡与多种哺乳动物疾病有关,包括糖尿病<sup>[3]</sup>、神经退行性变<sup>[4]</sup>和癌症<sup>[5]</sup>。自噬缺陷的胚胎在出生后一天内死亡<sup>[6]</sup>;自噬缺陷的成年小鼠在饥饿24 h内会因低血糖而死亡,即使生长在有充足食物的环境中,这些自噬缺陷的成年小鼠也会在三个月内死亡<sup>[7]</sup>;在小鼠下丘脑神经元中,自噬可以调节食物摄入和机体产热<sup>[8]</sup>;自噬通过降解昼夜节律蛋白来调节昼夜节律代谢周期<sup>[9]</sup>;自噬水平上调可使小鼠的中位寿命延长12%,并降低细胞对癌症等年龄相关疾病的易感性<sup>[10]</sup>。这些研究都强调了自噬在代谢维持中的核心作用,这篇综述将描述细胞调节代谢平衡的各种自噬机制,以及这些机制是如何与代谢相互调节的。

## 1 自噬的类型

自噬过程主要是指在溶酶体或液泡中的代谢物被水解酶降解后,产生的分解产物被释放到细胞质基质中的过程,自噬促进细胞实现自我代谢的需要和某些细胞器的更新。非选择性自噬指蛋白质或细胞器等物质的随机吞噬和大量降解。这一过程在较低的基础水平上持续发生,促进细胞质内容物的循环,在营养缺乏的情况下非选择性自噬也会上调<sup>[1]</sup>。当处于饥饿状态时,细胞会启动非选择性自噬,而选择性自噬则涉及清除特定的功能障碍的细胞器、错误折叠或泛素化的蛋白质以及细胞内病原体,自噬受体识别这些成分并运送到溶酶体降解<sup>[11]</sup>。自噬根据代谢物进入溶酶体的机制不同进行分类,主要有三种类型:大自噬、分子伴侣介导的自噬及微自噬。

### 1.1 大自噬(macroautophagy)

大自噬(以下简称自噬)是胞质成分进入溶酶

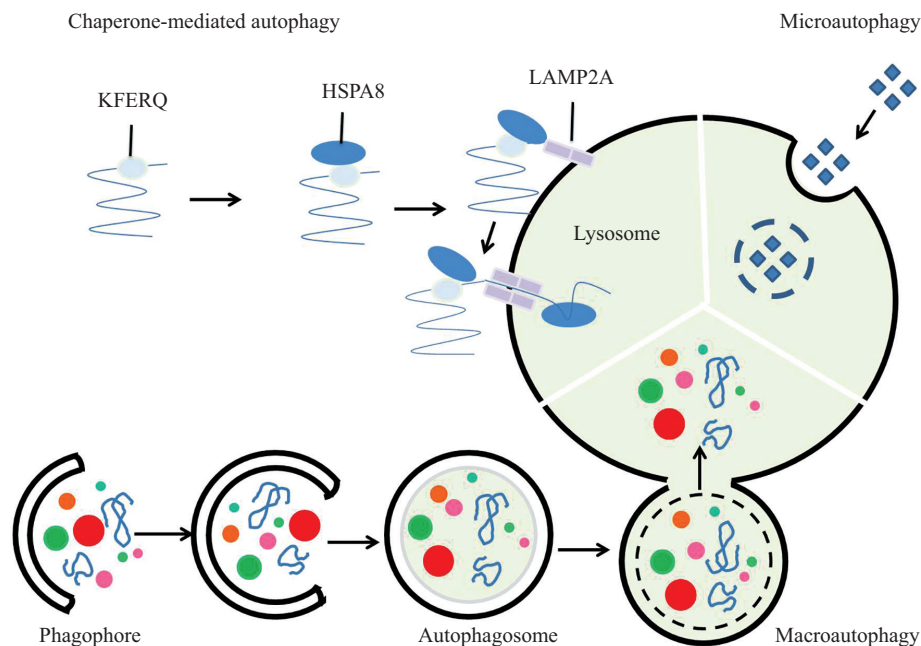
体的主要途径。大自噬由双层或多层膜囊泡形成自噬小泡,这个过程由ULK1(unc-51 like autophagy activating kinase 1)激酶磷酸化Beclin1进而激活脂酶和PIK3C3/VPS34复合物来启动。自噬相关蛋白ATG8(autophagy-related protein 8)家族蛋白LC3是一个在自噬中起关键作用的类泛素蛋白。两个类泛素样蛋白LC3和ATG12分别在泛素样酶(ATG7和ATG10)的作用下与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)和ATG5共价结合,而以LC3-PE和ATG12-ATG5为核心的蛋白会促进自噬前体囊膜的不断延伸,对自噬体的形成起关键作用。自噬启动时,具有蛋白内切酶活性的ATG4剪切掉LC3的一小段多肽形成LC3-I, LC3-I与PE偶联结合转变为脂化的LC3,被称作LC3-II,因此,LC3-II/LC3-I比值的大小可被用于评估自噬水平的高低。LC3-II附着在自噬体的膜上,是自噬体的结构蛋白。半胱氨酸蛋白酶ATG4降解位于自噬溶酶体外膜的LC3-II,而位于内膜的LC3-II则与自噬体包裹的内容物一起,被溶酶体降解。接下来,通过ATG9对膜泡的不断补充以及LC3与吞噬泡膜的结合实现吞噬泡的扩张。吞噬泡在代谢物周围扩张,形成一个包含代谢物的自噬体。自噬体随后在RAB和SNARE蛋白的协同作用下与溶酶体融合形成自噬溶酶体(图1)。溶酶体水解酶降解细胞内组分和亚细胞器,降解产生的氨基酸和脂肪酸,用于补充能量,合成新的蛋白质和亚细胞器,维持细胞正常代谢。

### 1.2 分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)

CMA是一种溶酶体依赖的蛋白降解途径,对胞质伴侣HSPA8/HSC70的底物蛋白进行选择降解。HSPA8识别并结合具有KFERQ基序或KFERQ样暴露基序的蛋白后,位于溶酶体膜上的跨膜蛋白LAMP2A通过多聚作用改变位置并将蛋白运输到溶酶体腔内,溶酶体水解酶快速将底物蛋白降解成氨基酸并释放到细胞质中(图1)。

### 1.3 微自噬(microautophagy)

微自噬是指细胞质中的代谢物通过内陷进入溶酶体(或核内体)以及吞噬泡的过程(图1)。随着自噬溶酶体内容物的降解,运输通道周围形成一个腔内囊泡,液泡水解酶降解这个囊泡,释放出简单的分解产物。微自噬可以非选择性、随机性地降解胞质成分,也可以选择性、特异性地降解脂滴(lipid



分子伴侣介导的自噬: 涉及特定氨基酸序列KFERQ、分子伴侣热休克蛋白A8、溶酶体相关蛋白2A和溶酶体; 大自噬: 吞噬泡、自噬体及吞噬泡中的红、绿圆圈和蓝色曲线等表示待降解的代谢物; 微自噬: 蓝色方块表示脂滴或过氧化物酶体, 胞质成分等。

Chaperone-mediated autophagy: involving specific amino acid sequence KFERQ, molecular chaperone HSPA8 (heat shock protein A8), LAMP2A (lysosomal associated protein 2A) and lysosome; macroautophagy: phagophore, autophagosome, and the red/green circles and blue curves in phagophores represent metabolites to be degraded; microautophagy: blue squares represent lipid droplets, peroxidase bodies, and cytoplasmic components, etc.

图1 大自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬

Fig.1 Macroautophagy, microautophagy and chaperon-mediated autophagy

droplets, LDs)或过氧化物酶体。

## 2 自噬是机体代谢平衡的重要组成部分

### 2.1 饥饿自噬

在细胞中, 饥饿过程(血清或营养物质的撤出)会促进自噬的发生, 从而释放出更多的分解产物。例如, 饥饿自噬促进糖原降解释放葡萄糖, 之后进行糖酵解, 由此产生的丙酮酸转化为乙酰辅酶A, 用于三羧酸循环和氧化磷酸化。自噬还能促进蛋白质分解产生氨基酸, 合成新的蛋白质。饥饿自噬也能促进脂滴中甘油三酯的分解代谢, 释放出游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)和甘油。甘油三酯通过血液进入肝脏, 用于产生葡萄糖, FFAs在脂肪细胞线粒体中通过 $\beta$ -氧化生成乙酰辅酶A。在饥饿时, 非选择性自噬还会降解细胞器<sup>[12]</sup>。

在生物体饥饿时, 自噬的调控更为复杂。肝脏和脂肪, 对营养物质的缺乏极为敏感。在正常饮食条件下, 胰岛素促进肝脏中糖原和脂肪的合成。禁食后, 胰岛素水平降低, 饥饿自噬上调, 促进肝脏中储存物质的降解。饥饿早期, 细胞内蛋白质的降解

和细胞器的自噬占主导地位, 是氨基酸的重要来源。如果营养短缺持续下去, 糖原和脂滴也会被降解。糖代谢和脂代谢提供葡萄糖和游离脂肪酸, 在缺乏营养的情况下维持能量平衡<sup>[13]</sup>。

哺乳动物的发育过程也依赖于饥饿自噬。从四细胞期到囊胚期的发育过程中, 需要快速合成前体蛋白质。然而在这个阶段胚胎并非由母体提供营养, 为了满足胚胎对氨基酸的需求, 自噬在胚胎着床前上调, 促进氨基酸供给。为了给胚胎提供营养, 自噬在发育过程中降解蛋白质提供氨基酸, 维持发育中蛋白质的合成, 补充碳水化合物和提供能量<sup>[14]</sup>。

### 2.2 特定代谢产物的自噬

细胞能够通过自噬利用多种代谢产物, 尤其是选择性自噬, 它动员多种特定代谢产物以调节细胞代谢。选择性自噬通过调节下游代谢信号, 清除功能失调的或多余的代谢产物, 来调节蛋白质和代谢稳态。在选择性自噬过程中, 选择游离的代谢物质和吞噬泡上的受体连接是关键, 这些受体可以是代谢物质定位的蛋白或泛素结合蛋白, 也可以是与LC3-II结合的蛋白。与LC3结合的蛋白质大多包含

表1 选择性自噬  
Table 1 Selective autophagy

自噬 Autophagy	生物体 Organism	自噬相关受体 (Autophagy-associated receptors)	代谢物/细胞器 Cargo/organelles	激活因素 Activation factors
Lipophagy	Yeast Mammal	– –	Lipid droplet	Starvation and lipid overload
Ferritinophagy	Mammal	NCOA4	Ferritin	Iron deficiency
Glycophagy	Mammal	STBD1	Glycogen	Starvation
Aggrephagy	Yeast Mammal	Cue5 SQSTM1, NBR1, OPTN	Protein polymer	Polymer accumulation/ubiquitin
Mitophagy	Yeast Mammal	ATG32 SQSTM1, BNIP3L, FUNDC1, OPTN	Damaged or superfluous mitochondria	Hypoxia/mitochondrial damage
Pexophagy	Yeast Mammal	ATG36 SQSTM1, NBR1	Peroxisome	Excess peroxisome
Reticulophagy	Yeast Mammal	ATG3, ATG40 RETREG1/ FAM134B, CCPG1	Endoplasmic reticulum	Recovery/starvation of endoplasmic reticulum stress
Ribophagy	Yeast Mammal	– NUFIP1	Ribosome	Acid starvation, proteotoxicity and DNA damage

NCOA4: 核受体辅激活剂4; STBD1: 淀粉结合域1; SQSTM1、NBR1和OPTN为泛素结合蛋白; ATG36为线粒体外膜蛋白; ATG3、ATG40为自噬相关蛋白; CCPG1、RETREG1和FAM134B为内质网自噬受体; NUFIP1为核糖体受体。“–”表示目前尚未发现自噬相关受体。

NCOA4: nuclear receptor coactivator 4; STBD1: starch binding domain 1; SQSTM1, NBR1, and OPTN are ubiquitin binding proteins; ATG36 is mitochondrial outer membrane protein; ATG3 and ATG40 are autophagy-related proteins; CCPG1, RETREG1 and FAM134B are endoplasmic reticulum autophagy receptors; NUFIP1 is ribosomal receptor. “–” means that autophagy-associated receptors have not been found yet.

一个短疏水LC3相互作用区域(LC3-interacting region, LIR), 自噬受体一般都具有典型的LIR基序, 不同的蛋白翻译后修饰(如磷酸化或泛素化等)参与调节LIR-LC3的相互作用, 泛素样结合结构域的磷酸化形成了一个通用的机制, 来控制其结合含有泛素样折叠的底物蛋白并调节底物蛋白的转运、亚细胞定位和降解。选择性代谢产物的自噬途径, 主要包括脂自噬、铁蛋白自噬、糖自噬和聚合物自噬(表1)。

2.2.1 脂自噬(lipophagy) 细胞内脂肪以脂滴的形式储存, LDs核心由一层磷脂包裹的中性脂质组成, 并被一层结构蛋白包裹。结构蛋白, 尤其是脂滴包被蛋白(perilipins, PLINs)保护LDs不受细胞质的影响, 调节脂肪生成和降解<sup>[15]</sup>。LDs最重要的功能是提供能量, 其分解代谢可在营养缺乏和摄入过多两种不同刺激下启动。除了脂肪甘油三酯脂酶和激素敏感性脂肪酶E等胞浆脂肪酶可分解LDs外<sup>[16]</sup>, LDs也能通过已知的自噬依赖过程在溶酶体中降解。脂

自噬是真核生物体内大量LDs降解的主要途径。自噬程度低的肝细胞中甘油三酯积累增加, 尤其是在高脂饮食自噬缺陷小鼠的肝细胞中<sup>[17]</sup>。自噬缺陷将导致代谢紊乱, 例如沃尔曼病和胆固醇酯储存疾病。为防止LDs的过度积累, 基础水平的脂自噬会持续发生, 但迄今为止仍未发现一种能与LDs特异性结合的自噬受体<sup>[18]</sup>。

选择性结合机制研究表明, 新生的自噬体可能在LDs表面形成, 随着膜状物延伸包裹LDs, 使其封闭形成成熟的自噬体(图2A)。研究表明, 脂化的LC3存在于LDs表面, 促进自噬体的形成<sup>[19]</sup>。多种RAB蛋白也定位于LDs表面, 在调节脂自噬中发挥作用。由于脂自噬是一个依赖于配体膜转运活动的过程, 一些RAB蛋白被确定为LDs蛋白的一部分。在饥饿诱导的脂质吞噬过程中, RAB7可能通过促进溶酶体的募集调节脂自噬<sup>[20]</sup>; RAB10定位于LDs的表面, 其表达降低导致肝细胞LDs积聚<sup>[21]</sup>。

除了大自噬, LDs的分解作用还依赖CMA。与LDs相关的PLINs, 包括脂滴包被蛋白2(perilipin 2, PLIN2)和脂滴包被蛋白3(perilipin3, PLIN3), PLIN2和PLIN3的降解导致脂解酶降解脂滴。CMA能够利用溶酶体选择性降解细胞质中的一些蛋白质、脂质和细胞器, PLIN2和PLIN3是CMA过程的底物, 细胞在脂解之前, 通过CMA对PLIN2和PLIN3进行降解。研究表明, 饥饿状态会增强CMA介导的PLIN2和PLIN3降解, 而细胞内脂解关键酶甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和脂滴上的自噬相关蛋白表达会增强。ATGL也被称为PNPLA2, 肝脏的PNPLA2还能通过激活SIRT1调节脂自噬<sup>[22]</sup>, 表明促进脂肪分解的因素在激活PNPLA2的同时促进脂自噬。PNPLA2具有一个LIR基序能与LC3结合<sup>[23]</sup>。

**2.2.2 铁自噬(ferritinophagy)** 铁是一种必需的微量营养素, 是多种酶和蛋白质的辅助因子。红细胞中亚铁血红素对哺乳动物氧气的运输至关重要, 亚铁血红素的合成依赖铁元素, 利用铁作为辅助因子。铁蛋白是一种笼状蛋白, 由多个轻链和重链亚基围绕水合铁微团组成<sup>[24]</sup>。铁微团的形成至关重要, 因为游离铁容易发生氧化和还原反应, 产生有害的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。

当生物可利用铁水平较低时, 机体会调节释放出需要的铁, 通过选择性自噬降解来补充铁蛋白<sup>[25]</sup>。然而, 这个选择机制尚不完全清楚。核受体辅激活剂4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)结合铁蛋白, 为选择性自噬提供受体<sup>[26]</sup>, 而抑制自噬会导致NCOA4的积累, 进一步证实了NCOA4是铁蛋白的自噬受体。NCOA4与铁蛋白的FTH1亚基结合<sup>[27]</sup>, 但它不具有与其他自噬受体相同的典型LIR基序。适当维持细胞中NCOA4的水平, 有利于确保铁蛋白自噬的调节。当铁含量丰富时, NCOA4与E3泛素连接酶HERC2相互作用, 促进了NCOA4的泛素化和降解(图2B)。当铁离子浓度下降时, 释放出的NCOA4靶向结合铁蛋白, 并使其降解<sup>[28]</sup>。

**2.2.3 糖自噬(glycophagy)** 糖异生与糖原分解在饥饿条件下协同调节葡萄糖水平。在葡萄糖缺乏时, 激素调节糖原降解释放葡萄糖<sup>[29]</sup>。糖原分解代谢有两种主要途径, 一种是细胞质糖原由糖原磷酸化酶启动的磷酸化途径降解, 另一种是在自噬泡中的糖原由溶酶体中的酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶(glucosidase alpha acid, GAA)水解。

与磷酸化糖原分解不同, 糖自噬产生非磷酸化葡萄糖, 能更快地被机体利用。在小鼠中, 含有较多糖原沉积的快收缩肌肉比糖原供应量较低的慢收缩肌肉更能促进自噬<sup>[30]</sup>。这两种途径在糖原底物方面也可能不同, 糖自噬优先以异常分支的糖原颗粒为降解目标<sup>[31]</sup>。在庞贝氏症(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏症)中, 自噬尤为重要, 其发病的原因是由于缺乏GAA。根据起病年龄、症状严重程度和进展速度的不同, 庞贝氏症可被分为三种类型。婴儿型, 症状比较严重, 一般在出生1个月或3~4个月后发病。首发症状为进食后发绀, 呼吸困难, 全身肌肉无力, 呈弛缓性瘫痪, 且病情进展较快, 常在1岁以内因心肺功能衰竭而死亡。检查可见巨舌、心脏扩大, 少数患儿肝脏肿大、心律失常。儿童型, 病情进展较慢, 除肌无力外, 其他器官受累不一; 常以动作发育迟滞或步态不稳为首发症状, 继而肌力减退、吞咽困难、呼吸肌麻痹, 可伴有腓肠肌肥大; 常因肺部感染致呼吸衰竭而死亡, 但部分患者可存活20年以上。成人型, 因剩余的GAA酶活性较高, 症状比较轻微, 仅表现为肌无力, 缓慢进展的四肢肌肉萎缩, 且近端较远端严重; 以躯干肌、骨盆带肌较明显, 半数以上病人呼吸肌受累。

饥饿时, 糖代谢迅速提供葡萄糖, 以满足代谢需求, 激活糖异生等途径。在细胞水平上, 糖代谢还受cAMP和mTOR通路调控<sup>[32]</sup>。并非所有的糖自噬都是选择性的, 在选择性自噬中, 淀粉结合域1(starch binding domain 1, STBD1)选择性地以糖原颗粒为降解底物, 是糖自噬的受体。STBD1通过S端聚糖结合域与糖原结合, 通过与GABARAP1(GL1)的N-端LIR相互作用而与糖原连接, 介导糖原与吞噬泡结合(图2C)<sup>[33]</sup>。

**2.2.4 聚合物自噬(aggrephagy)** 一些蛋白质, 如淀粉样蛋白 $\beta$ 和亨廷顿蛋白(huntington, HTT)容易聚集, 促进细胞凋亡或坏死<sup>[34]</sup>, 且聚合物自噬——蛋白聚合物的选择性降解在清除有毒聚合物中起着关键作用。酵母菌中的Cue5蛋白质作为聚合物自噬受体, 可与泛素化聚合体多聚谷氨酰胺(polyglutamine, PolyQ)和LC3蛋白结合, 促进聚合体的清除<sup>[35]</sup>。在真核生物中, 泛素化聚合体蛋白募集自噬受体SQSTM1(sequestosome 1)、NBR1(neighbour of breast cancer 1 gene)和OPTN(optineurin)后依靠自噬途径被清除<sup>[36]</sup>。依赖聚合体SQSTM1的自噬降解需要WDFY3/ALFY, WDFY3/ALFY在自噬体上结合脂

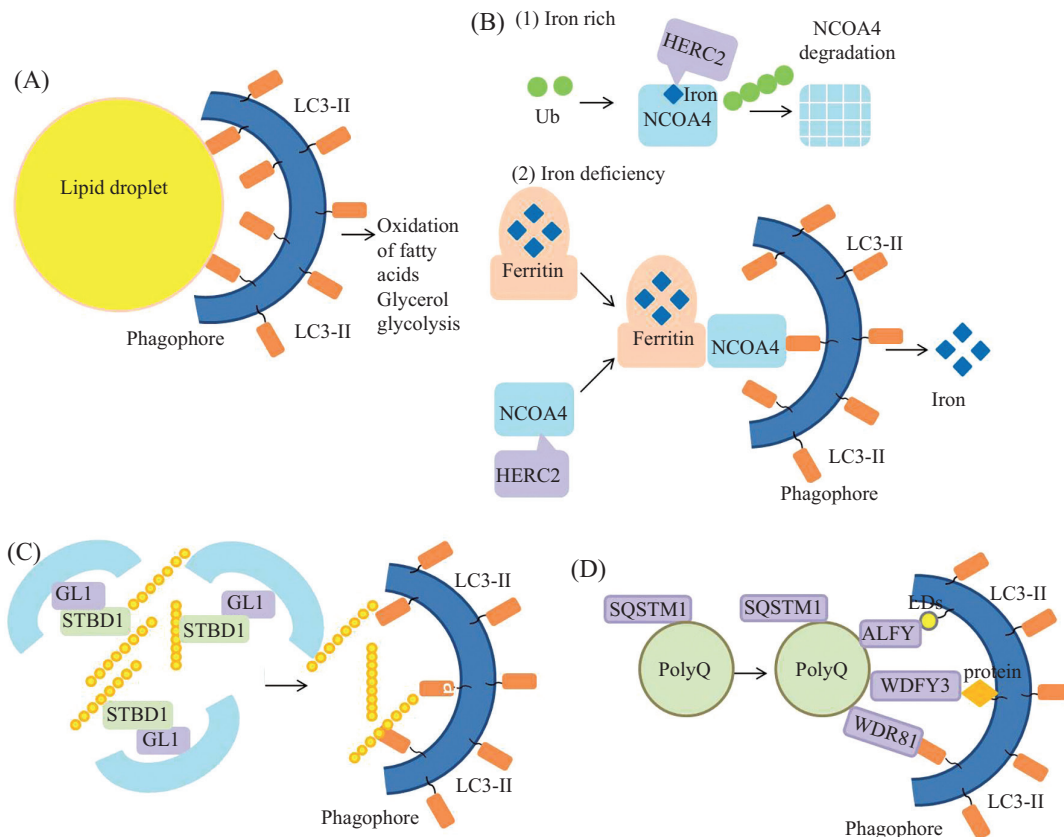
质和蛋白作为聚合物自噬的支架,将聚合物SQSTM1与自噬泡相连接,而自噬泡上的蛋白能降解聚合物(图2D)<sup>[37]</sup>。

### 2.3 细胞器自噬

除了代谢物自噬,选择性自噬调节下游代谢信号,还可通过清除功能失调的或多余的细胞器,来调

节细胞器蛋白质的代谢稳态。重要的细胞器自噬,包括线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、内质网自噬和核糖体自噬(表1)。

2.3.1 线粒体自噬(mitophagy) 线粒体主要通过电子传递链产生ATP为机体提供生存所需的能量,但是在电子传递过程中也伴随着活性氧的产生。功



A: 脂自噬。脂滴的选择性自噬是在脂滴(lipid droplet)表面形成吞噬泡; B: 铁蛋白自噬。铁蛋白的降解具有铁依赖性。NCOA4是作用于贮铁蛋白靶向LC3-II的受体, (1) 在铁充足的条件下, 通过HERC2的铁依赖作用, NCOA4被泛素化, 导致NCOA4降解; (2) 当细胞内游离铁水平下降时, HERC2与NCOA4的相互作用减弱, NCOA4靶向作用于吞噬泡中的铁蛋白, 铁蛋白的降解能释放出游离铁; C: 糖自噬。STBD1通过聚糖结合域与糖原结合, 并通过与GABARAP1(GL1)的N-端LIR相互作用与糖原连接, 靶向介导糖原与吞噬泡结合; D: 聚合物自噬。泛素化聚合物蛋白(PolyQ)募集自噬受体SQSTM1形成聚合物。聚合物SQSTM1依赖的降解需要WDFY3/ALFY, WDFY3/ALFY在自噬体上结合脂质和蛋白作为聚合物自噬的支架, 将聚合物与自噬泡相连接, 促进聚合物降解。其中, 蛋白WDR81与LC3-II特异性相互作用, 进一步促进聚合物自噬。特定代谢产物的自噬是指通过一个含有LC3相互作用区域的受体将特定的代谢物质与LC3-II连接起来, 通过选择性自噬去除多余的代谢产物并为一些代谢过程和途径提供了原料来源。

A: lipid autophagy. Selective autophagy of lipid droplets occurs by the formation of phagocytic vesicles on the surface of lipid droplets; B: ferritin autophagy. The degradation of ferritin is iron-dependent. NCOA4 is a receptor that connects ferritin targeting LC3-II, (1) under the condition of sufficient iron, NCOA4 was ubiquitinated through the iron-dependent action of HERC2, leading to the degradation of NCOA4; (2) under the low levels of intracellular free iron, the interaction between HERC2 and NCOA4 is weak. NCOA4 targets ferritin with LC3-II in phagophore. The degradation of ferritin releases free iron; C: glycoautophagy. STBD1 binds to glycogen through the glycan binding domain, connects with glycogen through the interaction with the N-terminal LIR of GABARAP1 (GL1), and mediate the binding of glycogen to phagophore; D: polymer autophagy. Ubiquitin polymerase protein (PolyQ) recruits autophagy receptor SQSTM1 to form a polymer. The SQSTM1-dependent degradation of the polymer requires WDFY3/ALFY, which binds lipids and proteins on the autophagy body as the scaffold for the autophagy of the polymer, and connects the polymer to the phagophore to promote the polymer degradation. WDR81 interacts specifically with LC3-II to further promote polymer autophagy. Specific metabolites autophagy connects specific metabolites with LC3-II through a receptor containing the LIR (LC3-interacting region), which removes redundant metabolites and provides a raw material source for some metabolic processes and pathways.

图2 特定代谢产物的自噬

Fig.2 The autophagy of specific metabolites

能失调的线粒体产生的活性氧不仅会损害细胞膜和DNA,而且也会导致无用的ATP消耗<sup>[38]</sup>。严重受损的线粒体会释放促凋亡分子而导致细胞死亡<sup>[39]</sup>。因此,适时地清除老化和损伤的线粒体对于细胞的正常生长具有非常重要的作用。线粒体的质量控制是一个严格调控的过程。线粒体的调控涉及线粒体的合成、融合、分裂和清除<sup>[40]</sup>。功能失调的线粒体通过线粒体自噬而最终被清除。线粒体自噬的发生虽然通常处于较低的基础水平,但是一个持续性发生的过程。机体不断取代功能失调的线粒体,而线粒体损伤的增加可引起更强的线粒体自噬反应。活性代谢组织利用线粒体功能来满足能量需求,具有较高的线粒体自噬水平,通过促进线粒体的更新以满足能量需求<sup>[41]</sup>。

关于线粒体自噬的机制已经做了大量研究。在哺乳动物体内,已发现多种信号分子通路参与线粒体自噬,其中以PINK1/Parkin通路调控的线粒体自噬最为经典。PINK1是一个具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的线粒体外膜蛋白,而且是受损线粒体的分子感受器; Parkin是由*PARK2*基因编码的具有E3泛素蛋白连接酶活性的蛋白,主要介导底物泛素化,调节蛋白降解和信号转导等。在生理状态下, PINK1进入线粒体后在内膜上迅速分裂并降解,保持在一个稳定的低水平状态(图3A)。当机体产生氧化应激时, PINK1可迅速感应线粒体膜电位的下降。研究表明, PINK1在识别损伤线粒体时稳定聚集于外膜表面,发挥生物传感器作用,其激酶活性及结构完整性是诱导Parkin转移到受损线粒体继而激发线粒体自噬的首要条件。PINK1被激活后,其结构中特有的激酶域,充分磷酸化激活并募集Parkin至受损的线粒体外膜,并促进线粒体大规模泛素化,主要是通过使镶嵌在外膜上的电压门控阴离子通道蛋白1(voltage dependent anion channel 1, VDAC1)等底物泛素化,进一步调控线粒体分裂融合的动态变化。泛素化的线粒体在多种自噬受体调节蛋白的协助下,与泛素结合的自噬受体(如SQSTM1和OPTN)和LC3-II结合,而线粒体与吞噬泡连接后,聚集至吞噬泡,被包裹后形成线粒体自噬体,之后与溶酶体融合为线粒体自噬溶酶体,最终被水解酶降解(图3A)<sup>[42]</sup>。

在酵母菌中,线粒体外膜蛋白ATG32是线粒体清除的自噬受体<sup>[43]</sup>。在哺乳动物中, BNIP3是

一种线粒体外膜蛋白,在红细胞成熟过程中作为线粒体自噬受体,是线粒体清除所必需的<sup>[44]</sup>。线粒体外膜蛋白FUNDC1在线粒体自噬中起重要作用,该蛋白通过与BNIP3相互作用来调控线粒体自噬<sup>[45]</sup>。

这里需要强调一下,线粒体中的ATPase( $H^+$ -ATPase)与吞噬小体上的ATPase都属于质子泵,但其作用机制并不相同。ATPase是将质子跨膜转运与ATP合成或水解偶联的转移酶。根据功能和来源不同,这个蛋白复合物可被分为F型、V型和A型ATP酶三种亚型。真核生物中有V-ATPase和F-ATPase,这两种ATPase在生理功能上具有高度特异性。F-ATPase是利用质子电化学梯度转移产生的能量来合成ATP<sup>[46]</sup>。F-ATPase存在于线粒体内膜中,是线粒体氧化磷酸化的关键酶,其主要功能是合成ATP为细胞提供能量,同时也可以水解ATP,这取决于跨膜电化学梯度。因此, F-ATPase对细胞ATP水平有双向调节作用<sup>[47]</sup>。而V-ATPase则是依赖ATP的质子泵,利用ATP水解产生的能量通过膜主动泵入质子,在真核生物细胞溶酶体、突触小泡、囊泡、内体、高尔基体等内膜系统中均有分布。已有研究表明, V-ATPase在细胞内吞、分泌蛋白存储、蛋白降解、胞内膜性细胞器的物质转运及膜融合等细胞生物学过程中发挥重要功能<sup>[48]</sup>。在自噬过程中,自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,使溶酶体水解酶分解该细胞器内的内容物,而溶酶体水解酶发挥作用需要酸性环境,这种酸性环境由吞噬小体上V-ATPase的质子泵提供。V-ATPase维持真核细胞溶酶体系统的酸性环境,当溶酶体与自噬体或者内体融合时,溶酶体会出现重塑过程,此时将引起腔内pH值上升,溶酶体依赖V-ATPase的强烈酸化作用控制内部相应水解酶的表达及活化程序来降解底物<sup>[49]</sup>。V-ATPase在自噬溶酶体形成中发挥作用,使其能够有效地清除受损的细胞器。当V-ATPase基因缺失时,小鼠体内巨噬细胞释放炎症介质,使得受损线粒体积聚<sup>[50]</sup>。

**2.3.2 过氧化物酶体自噬(pexophagy)** 过氧化物酶体主要参与嘌呤分解代谢和脂肪酸氧化,是氧化代谢的重要组成部分。长链FAs和支链FAs的 $\beta$ 氧化和植烷酸的 $\alpha$ 氧化只发生在过氧化物酶体中<sup>[51]</sup>。另外,过氧化物酶体产生活性氧和活性氮(如一氧化氮),它们是细胞信号转导途径的重要调控因子。转录调节

因子过氧化物酶体增植物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )通过增加过氧化物酶体蛋白合成来增强过氧化物酶体的活性<sup>[52]</sup>。当过氧化物酶体不再有益时,自噬溶酶体选择性地通过吞噬清除它们。

在酵母菌中,过氧化物酶体的选择性自噬机制部分已阐明。ATG36是连接过氧化物酶体膜蛋白吞噬泡上LC3的自噬受体<sup>[53]</sup>。在哺乳动物中,过氧化物酶体自噬发生在过氧化物酶体膜蛋白泛素化之后<sup>[54]</sup>。过氧化物酶体的形成涉及膜蛋白的整合和基质蛋白的输入。过氧化物酶体不含遗传物质,其基质蛋白和膜蛋白均由核基因编码,在细胞质中合成,依据自身的定位信号(peroxisome targeting signal, PTS)被识别转运至过氧化物酶体中。基质蛋白定位信号分为两种(PTS1与PTS2)。过氧化物酶体发生因子5(peroxisomal biogenesis factor 5, PEX5)和PEX7分别编码PTS1与PTS2受体。PTS1与PTS2受体结合细胞质中的基质蛋白并将其转运至过氧化物酶体膜上。

起初认为PEX是一种泛素化底物,是过氧化物酶体自噬的受体,但随后发现并非如此<sup>[55]</sup>。PEX5通过E3泛素化连接酶的机制,在过氧化物酶体自噬中发挥重要作用<sup>[56]</sup>。研究发现, SQSTM1和NBR1识别泛素化蛋白,连接过氧化物酶体和吞噬泡(图3B-1)。SQSTM1/NBR1的缺失会抑制过氧化物酶体自噬,而其外源性表达会强烈刺激这一过程,因此,其是过氧化物酶体的自噬受体<sup>[57]</sup>。在饥饿条件下, PEX14直接与LC3相互结合,与NBR1形成复合物,促进过氧化物酶体的游离,介导过氧化物酶体自噬(图3B-2)<sup>[58]</sup>。

**2.3.3 内质网自噬(reticulophagy)** 自噬与蛋白质稳态有关。内质网是主要的细胞钙储存库,促进固醇合成。此外,内质网能合成和分泌蛋白,在蛋白修饰过程中起重要作用。内质网中的分子伴侣,促进二硫键的形成<sup>[59]</sup>。内质网中未折叠蛋白的积累会导致内质网应激的发生。在造血细胞中,衣霉素诱导的内质网应激会改变细胞代谢,包括葡萄糖的摄取和利用,随后线粒体被激活,增加了细胞耗氧量和整体ATP合成<sup>[60]</sup>。内质网应激与肥胖有关,尤其是在代谢炎症诱导的脂肪组织功能障碍中<sup>[61]</sup>。蛋白质分泌减少是内质网应激的另一个体现,能够改变循环中激素和酶的浓度。未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)使内质网应激得到缓解,这种反应降

低了蛋白的翻译,促进了蛋白酶的降解,增加了分子伴侣的合成,增强了内质网的扩张<sup>[62]</sup>。通过选择性自噬过程去除扩张的内质网区域,能够使得内质网从应激中恢复<sup>[63]</sup>。

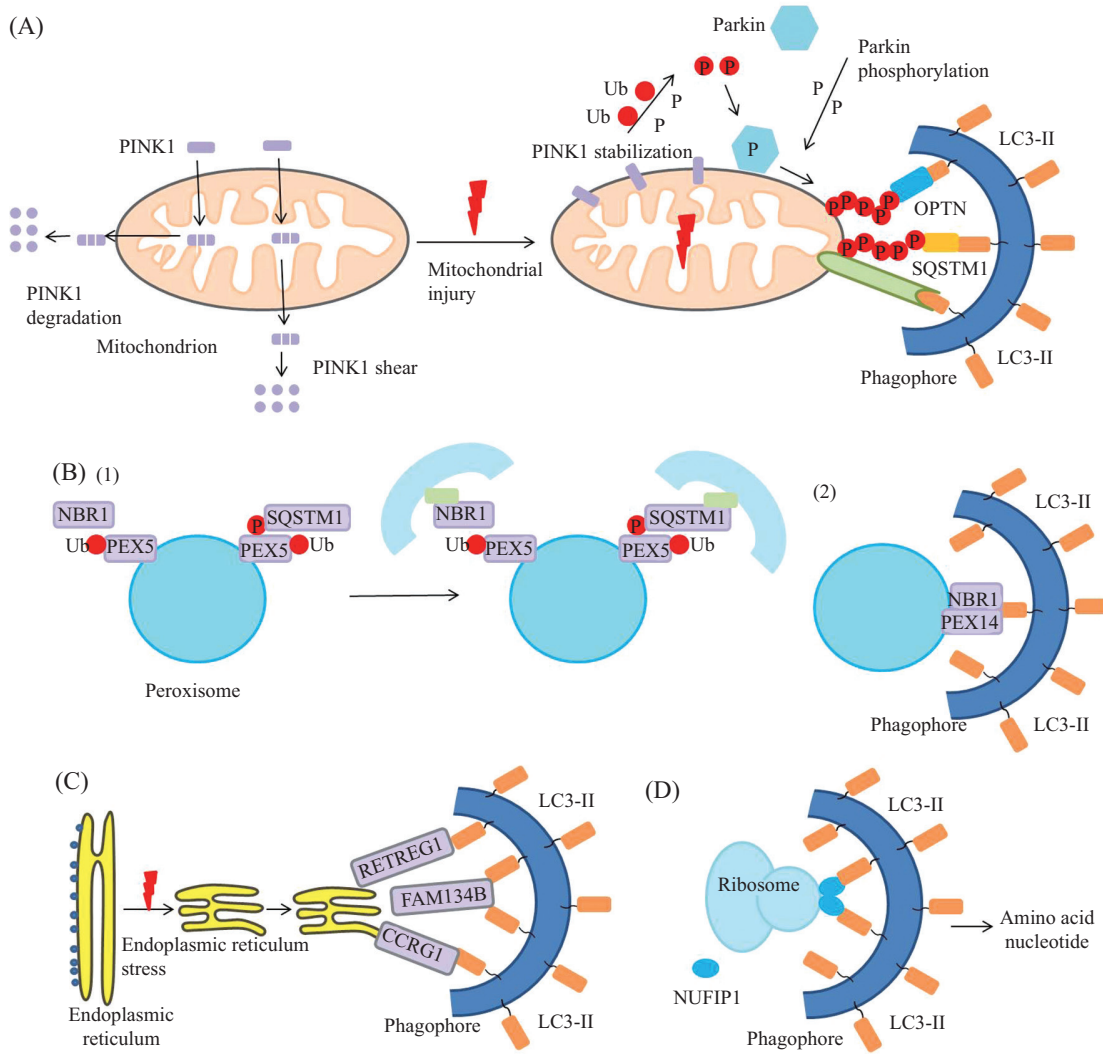
在酵母菌中, ATG39和ATG40是内质网自噬的受体<sup>[64]</sup>。在哺乳动物中, RETREG1/FAM134B是最先被鉴定的内质网自噬受体<sup>[65]</sup>,这些内质网受体蛋白的功能与已知的自噬受体相似,能够与LC3蛋白相互作用(图3C)。除了RETREG1依赖的内质网自噬维持内质网的体积和结构外,另一种内质网自噬受体细胞周期进展蛋白1(cell cycle progression protein 1, CCPG1)也是一种重要的内质网自噬受体(图3C),内质网自噬在内质网应激恢复中起到了相当重要的作用。RETREG1的缺失导致小鼠感觉神经病变,CCPG1基因小鼠表现为胰腺蛋白稳态受损,胰腺外分泌部细胞极化丧失,这些都说明内质网自噬相当重要。

**2.3.4 核糖体自噬(ribophagy)** 核糖体作为合成蛋白质的细胞器,能回收多余的蛋白质。核糖体选择性自噬首次在酵母菌中被发现<sup>[66]</sup>,后来在哺乳动物中也发现了相同的现象。核糖体的自噬降解是其他选择性自噬(如线粒体自噬和溶酶体自噬)的一部分<sup>[67]</sup>。核糖体可由选择性自噬和非选择性自噬降解,核糖体自噬指的是选择性降解模式。细胞在正常状态下,核糖体非选择性自噬降解可用来维持适当数量的核糖体。在饥饿状态下,细胞需要氨基酸,可以通过核糖体选择性自噬来维持细胞的生存(图3D)。研究发现,哺乳动物细胞中的核糖体受体NUFIP1是一种能同时结合核糖体和LC3的自噬受体<sup>[68]</sup>。NUFIP1的缺失将阻止饥饿或mTORC1抑制条件下核糖体的正常自噬衰退,缺乏功能性NUFIP1的细胞更容易产生饥饿诱导的应激反应。核糖体水平的大幅度波动与小鼠每日生长的昼夜周期性一致,这表明在哺乳动物代谢中,核糖体的靶向降解作用易被忽视<sup>[69]</sup>。

### 3 结论和展望

大自噬、微自噬和CMA通过调节代谢和能量流通,使自噬成为细胞能量学的一个重要组成部分。细胞自噬是十分重要的生物学现象,参与机体的生长发育等多种过程。全面地认识自噬在生理稳态中的普遍作用,以及自噬相关蛋白的自噬作用是非常重要的。细胞自噬的异常会导致疾病的发生,自噬过程与帕金森病、2型糖尿病和其他疾病都紧密相关。最新





A: 线粒体自噬。PINK1(PTEN-induced putative kinase 1)激酶作为线粒体外膜蛋白,生理状态下会进入线粒体中被切割降解。当线粒体发生损伤后, PINK1在线粒体外膜上稳定聚集, PINK1磷酸化泛素蛋白E3泛素连接酶Parkin, 促进线粒体外膜蛋白的大规模泛素化。泛素化蛋白被泛素结合的自噬受体(如OPTN和SQSTM1)识别,并同时结合LC3-II, 促进线粒体降解; B: 过氧化物酶体自噬。(1)在过氧化物酶体自噬中, SQSTM1和NBR1识别泛素化蛋白PEX5, 连接过氧化物酶体和吞噬泡;(2)在饥饿条件下, PEX14直接与LC3相互作用, 与NBR1形成复合物, 促进过氧化物酶体的游离降解; C: 内质网自噬。RETREG1/FAM134B依赖的内质网自噬维持了内质网的体积和结构, 内质网自噬受体CCPG1介导的自噬在内质网应激恢复中也起到了关键作用; D: 核糖体自噬。核糖体自噬受体NUFIP1选择性靶向吞噬泡, 促进核糖体自噬。

A: mitochondrial autophagy. As mitochondrial outer membrane protein, PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) kinase enters into mitochondria, which is cleaved and degraded under physiological state. Once the mitochondrial injury, PINK1 stabilizes on mitochondrial outer membrane. PINK1 phosphorylates ubiquitin protein E3 ubiquitin ligase Parkin, which promotes large-scale ubiquitination of mitochondrial outer membrane protein. Ubiquitination proteins are recognized by ubiquitin-bound autophagy receptors such as OPTN and SQSTM1, and simultaneously bind LC3-II to promote mitochondrial degradation; B: peroxisomal autophagy. (1) SQSTM1 and NBR1 recognize ubiquitinated proteins, connect peroxisomes and phagocytic vesicles in peroxisomal autophagy; (2) PEX14 directly interacts with LC3 and forms a complex with NBR1 to promote the degradation of peroxisomes under starvation; C: endoplasmic reticulum autophagy. The RETREG1/FAM134B-dependent endoplasmic reticulum autophagy maintains the volume and structure of endoplasmic reticulum. Another endoplasmic reticulum autophagy receptor, CCPG1, also plays a key role in the recovery of endoplasmic reticulum during stress; D: ribosomal autophagy. Ribosomal autophagy receptor NUFIP1 selectively targets phagocytic vesicles to promote ribosomal autophagy.

图3 细胞器自噬

Fig.3 Organelle autophagy

的研究表明, 自噬在肾脏慢性疾病和神经退行性疾病中有重大作用<sup>[70-71]</sup>。因此, 开发作用于自噬代谢途径的药物非常重要, 以期纠正与代谢改变直接或间接相

关的病理状态。理想的治疗方法是通过专门研究这些自噬组分的相关功能, 使自噬发生可控的变化, 这将需要进一步探索基本的自噬机制。更准确地阐明

自噬机制, 进一步认识代谢性疾病, 有助于自噬调节作为代谢相关疾病治疗干预手段的成功应用<sup>[72]</sup>。

### 参考文献 (References)

- [1] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-64.
- [2] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY D J, et al. Cargo recognition and degradation by selective autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 233-42.
- [3] MARASCO M R, LINNEMANN A K.  $\beta$ -cell autophagy in diabetes pathogenesis [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5): 2127-41.
- [4] FRAKE R A, RICKETTS T, MENZIES F M, et al. Autophagy and neurodegeneration [J]. *Clin Invest*, 2015, 125: 65-74.
- [5] ZHOU C, WANG M, YANG J, et al. Integral membrane protein 2A inhibits cell growth in human breast cancer via enhancing autophagy induction [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 105.
- [6] KUMA A, HATANO M, MATSUI M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period [J]. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-6.
- [7] KARSLI-UZUNBAS G, GUO J Y, PRICE S, et al. Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 914-27.
- [8] KAUSHIK S, RODRIGUEZ-NAVARRO J A, ARIAS E, et al. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(2): 173-83.
- [9] TOLEDO M, BATISTA-GONZALEZ A, MERHEB E, et al. Autophagy regulates the liver clock and glucose metabolism by degrading CRY1 [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(2): 268-81.
- [10] FERNANDEZ A F, SEBTI S, WEI Y, et al. Disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice [J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 136-40.
- [11] BYEONG-WON K, DO HOON K, HYUN KYU S. Structure biology of selective autophagy receptors [J]. *BMB Rep*, 2016, 49(2): 73-80.
- [12] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, LEVINE B, et al. Metabolic control of autophagy [J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1263-76.
- [13] MADRIGAL-MATUTE J, CUERVO A M. Regulation of liver metabolism by autophagy [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2): 328-39.
- [14] TSUKAMOTO S, KUMA A, MURAKAMI M, et al. Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos [J]. *Science*, 2008, 321(5885): 117-20.
- [15] SINGH R, CUERVO A M. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism [J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 282041.
- [16] ZIMMERMANN R, STRAUSS J G, HAEMMERLE G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase [J]. *Science*, 2004, 306(5700): 1383-6.
- [17] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-5.
- [18] LIM Y M, LIM H, HUR K Y, et al. Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4934.
- [19] SHIBATA M, YOSHIMURA K, FURUYA N, et al. The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(2): 419-23.
- [20] SCHROEDER B, SCHULZE R J, WELLER S G, et al. The small GTPase Rab7 as a central regulator of hepatocellular lipophagy [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1896-907.
- [21] LI Z, SCHULZE R J, WELLER S G, et al. A novel Rab10-EHBP1-EHD2 complex essential for the autophagic engulfment of lipid droplets [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(12): e1601470.
- [22] LEE I H, CAO L, MOSTOSLAVSKY R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3374-9.
- [23] MARTINEZ-LOPEZ N, GARCIA-MACIA M, SAHU S, et al. Autophagy in the CNS and periphery coordinate lipophagy and lipolysis in the brown adipose tissue and liver [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 113-27.
- [24] LAWSON D M, ARTYMIUK P J, YEWDALL S J, et al. Solving the structure of human H ferritin by genetically engineering intermolecular crystal contacts [J]. *Nature*, 1991, 349(6309): 541-4.
- [25] SANTANA-CODINA N, MANCIAS J D. The role of ncoa4-mediated ferritinophagy in health and disease [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 114.
- [26] MANCIAS J D, WANG X, GYGI S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-9.
- [27] MANCIAS J D, PONTANO VAITES L, NISSIM S, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis [J]. *ELife*, 2015, 4: e10308.
- [28] DOWDLE W E, NYFELER B, NAGEL J, et al. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis *in vivo* [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(11): 1069-79.
- [29] ADEVA-ANDANY M M, GONZÁLEZ-LUCÁN M, DONAPETRY-GARCÍA C, et al. Glycogen metabolism in humans [J]. *Biochem Biophys Acta Clin*, 2016, 5: 85-100.
- [30] KAUR J, DEBNATH J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(8): 461-72.
- [31] MANDL J, BANHEGYI G. The ER-glycogen particle-phagophore triangle: a hub connecting glycogenolysis and glycophyagy [J]? *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(4): 821-6.
- [32] ZHAO H, TANG M, LIU M, et al. Glycophagy: an emerging target in pathology [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 298-303.
- [33] JIANG S, WELLS C D, ROACH P J. Starch-binding domain-containing-protein1 (Stbd1) and glycogen metabolism: identification of the Atg8 family interacting motif (AIM) in Stbd1 required for interaction with GABARAPL1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(3): 420-5.
- [34] STEFANI M, DOBSON C M. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(11): 678-99.
- [35] LU K, PSAKHYE I, JENTSCH S. A new class of ubiquitin-Atg8 receptors involved in selective autophagy and polyQ protein clearance [J]. *Autophagy*, 2014, 10(12): 2381-2.
- [36] KIRKIN V, LAMARK T, SOU Y S, et al. A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates [J]. *Mol*

- Cell, 2009, 33(4): 505-16.
- [37] CLAUSEN T H, LAMARK T, ISAKSON P, et al. p62/SQSTM1 and ALFY interact to facilitate the formation of p62 bodies/ALIS and their degradation by autophagy [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 330-44.
- [38] LEMASTERS J J. Variants of mitochondrial autophagy: types 1 and 2 mitophagy and micromitophagy (type 3) [J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 749-54.
- [39] WANG C, YOULE R J. The role of mitochondria in apoptosis [J]. *BMB Rep*, 2009, 43: 95-118.
- [40] MISHRA P, CHAN D C. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics [J]. *Cell Biol*, 2016, 212(4): 379-87.
- [41] MCWILLIAMS T G, PRESCOTT A R, MONTAVA-GARRIGA L, et al. Basal mitophagy occurs independently of PINK1 in mouse tissues of high metabolic demand [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 439-49.
- [42] PICKRELL A M, YOULE R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-73.
- [43] KANKI T, WANG K, CAO Y, et al. Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 98-109.
- [44] LAMPERT M A, OROGO A M, NAJOR R H, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1182-98.
- [45] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177-85.
- [46] YOSHIDA M, MUNHEYUKI E, HISABORI T. ATP synthase-A marvellous rotary engine of the cell [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(9): 669-77.
- [47] EI-ICHIRO S, RYOTA I, TOSHIHARU S, et al. Activation and stiffness of the inhibited states of F1-ATPase probed by single-molecule manipulation [J]. *Biol Chem*, 2010, 285(15): 11411-7.
- [48] FORGAC M. Vacuolar ATPases: rotary proton pumps in physiology and pathophysiology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 917-29.
- [49] SANDRA K, PAUL S, ALBERT H. Vacuolar ATPase in phago(lyso)some biology [J]. *Int J Med Microbiol*, 2018, 308(1): 58-67.
- [50] XIA Y, LIU N, XIE X, et al. The macrophage-specific V-ATPase subunit ATP6V0D2 restricts inflammasome activation and bacterial infection by facilitating autophagosome-lysosome fusion [J]. *Autophagy*, 2019, 15(6): 960-75.
- [51] CHO D H, KIM Y S, JO D S, et al. Pexophagy: molecular mechanisms and implications for health and diseases [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(1): 55-64.
- [52] PAWLAK M, LEFEBVRE P, STAELS B. Molecular mechanism of PPAR alpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2015, 62(3): 720-33.
- [53] MOTLEY A M, NUTTALL J M, HETTEMA E H. Pex3-anchored Atg36 tags peroxisomes for degradation in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *EMBO J*, 2012, 31(13): 2852-68.
- [54] KIM P K, HAILEY D W, MULLEN R T, et al. Ubiquitin signals auto-phagic degradation of cytosolic proteins and peroxisomes [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(52): 20567-74.
- [55] YAMASHITA S, ABE K, TATEMACHI Y, et al. The membrane peroxin PEX3 induces peroxisome-ubiquitination-linked pexophagy [J]. *Autophagy*, 2014, 10(9): 1549-64.
- [56] SARGENT G, VAN ZUTPHEN T, SHATSEVA T, et al. PEX2 is the E3 ubiquitin ligase required for pexophagy during starvation [J]. *Cell Biol*, 2016, 214(6): 677-90.
- [57] DEOSARAN E, LARSEN K B, HUA R, et al. NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes [J]. *Cell Sci*, 2013, 126(Pt 4): 939-52.
- [58] JIANG L, HARA-KUGE S, YAMASHITA S, et al. Peroxin pex14p is the key component for coordinated autophagic degradation of mammalian peroxisomes by direct binding to LC3-II [J]. *Genes Cells*, 2015, 20(1): 36-49.
- [59] BRAVO R, PARRA V, GATICA D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 301: 215-90.
- [60] WANG X, ENO C O, ALTMAN B J, et al. ER stress modulates cellular metabolism [J]. *Biochem J*, 2011, 435(1): 285-96.
- [61] SHAN B, WANG X, WU Y, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1alpha suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(5): 519-29.
- [62] ARAKI K, NAGATA K. Protein folding and quality control in the ER [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(11): a007526.
- [63] SMITH M D, HARLEY M E, KEMP A J, et al. CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-phagy and pancreaticer proteostasis [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(2): 217-32.
- [64] MOCHIDA K, OIKAWA Y, KIMURA Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 359-62.
- [65] KHAMINETS A, HEINRICH T, MARI M, et al. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 354-8.
- [66] KRAFT C, DEPLAZES A, SOHRMANN M, et al. Mature ribosomes are selectively degraded upon starvation by an autophagy pathway requiring the Ubp3p/Bre5p ubiquitin protease [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 602-10.
- [67] AN H, HARPER J W. Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(2): 135-43.
- [68] WYANT G A, ABU-REMAILEH M, FRENKEL E M, et al. NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy [J]. *Science*, 2018, 360(6390): 751-8.
- [69] SINTUREL F, GERBER A, MAUVOISIN D, et al. Diurnal oscillations in liver mass and cell size accompany ribosome assembly cycles [J]. *Cell*, 2017, 169(4): 651-63.
- [70] KAUSHAL G P, CHANDRASHEKAR K, JUNCOS L A, et al. Autophagy function and regulation in kidney disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1): 100.
- [71] NESIBE P, DEVRIM G. Autophagy as a cellular stress response mechanism in the nervous system [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2560-88.
- [72] VIKRAMJIT L, WAYNE D H, DANIEL J K, et al. Watch what you (self-) eat: autophagic mechanisms that modulate metabolism [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 29(4): 803-26.