

自噬与代谢及代谢性疾病

陈燕锋 曾群力*

(浙江大学医学院, 浙江省生物电磁学重点研究实验室, 杭州 310058)

摘要 细胞自噬是真核生物中一种高度保守的代谢过程, 可以清除受损的细胞器, 降解糖原、脂类、蛋白质等生物大分子物质供细胞重新利用, 对维持细胞内代谢平衡有重要意义。自噬障碍常被发现与代谢性疾病相关, 如酸性麦芽糖酶缺乏症、肥胖和神经退行性疾病等。该文就近年来关于自噬与代谢及代谢性疾病的研究作一综述。

关键词 自噬; 代谢; 代谢性疾病

Autophagy, Metabolism and Metabolic Diseases

Chen Yanfeng, Zeng Qunli*

(Bioelectromagnetics Laboratory of Zhejiang Province, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Autophagy is a highly-conserved metabolic process in eukaryotes. It serves to clear damaged organelles, degrade glycogen, lipids and protein for cellular metabolic reuse, and it plays an important role in the homeostasis of cellular metabolism. Autophagic dysfunctions are often found to be involved in metabolic diseases, such as Pompe disease, obesity and neurodegenerative diseases. Here we reviewed the studies on the relationship about autophagy, metabolism and metabolic diseases in recent years.

Keywords autophagy; metabolism; metabolic diseases

代谢性疾病是由于营养摄入水平改变, 能量存储、释放或耗散异常, 细胞信号调节障碍, 激素水平紊乱或基因突变等导致代谢失调而引起的疾病^[1]。现代社会生活节奏过快, 人们饮食不规律, 糖尿病、肥胖等代谢性疾病发病率日趋升高, 严重地危害了人类健康。研究发现, 代谢性疾病均与生化代谢紊乱有关, 但这些疾病的发病过程和机理尚未探究清楚^[2-3]。近年来, 研究人员发现, 自噬(autophagy)与代谢联系密切, 自噬障碍与多种代谢性疾病相关^[4-5]。

1 自噬概述

1.1 自噬的分类及形成过程

1962年, Ashford和Porter发现细胞内存在“self-

eating”(细胞内的物质成分利用溶酶体被降解)的现象后将其命名为自噬, 为真核细胞所特有^[6-7]。根据细胞内底物运送到溶酶体腔方式的不同, 自噬可分为三类: 巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。我们通常所说的自噬即指巨自噬^[8-9]。通常情况下, 细胞存在一个基础的自噬水平。在营养缺乏^[10-11]、电离辐射^[12-13]或氧化应激^[14-15]等作用下, 自噬被诱导, 细胞内出现大量双层膜, 包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分, 形成自噬体(autophagosome), 随后与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosome), 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[10,16]。

收稿日期: 2014-08-06 接受日期: 2014-10-13

国家自然科学基金(批准号: 31170799)和国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2011CB503702)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88208168, E-mail: zengql@zju.edu.cn

Received: August 6, 2014 Accepted: October 13, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31170799) and the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2011CB503702)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208168, E-mail: zengql@zju.edu.cn

网络出版时间: 2015-01-30 16:28 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150130.1628.006.html>

1.2 自噬的分子机制

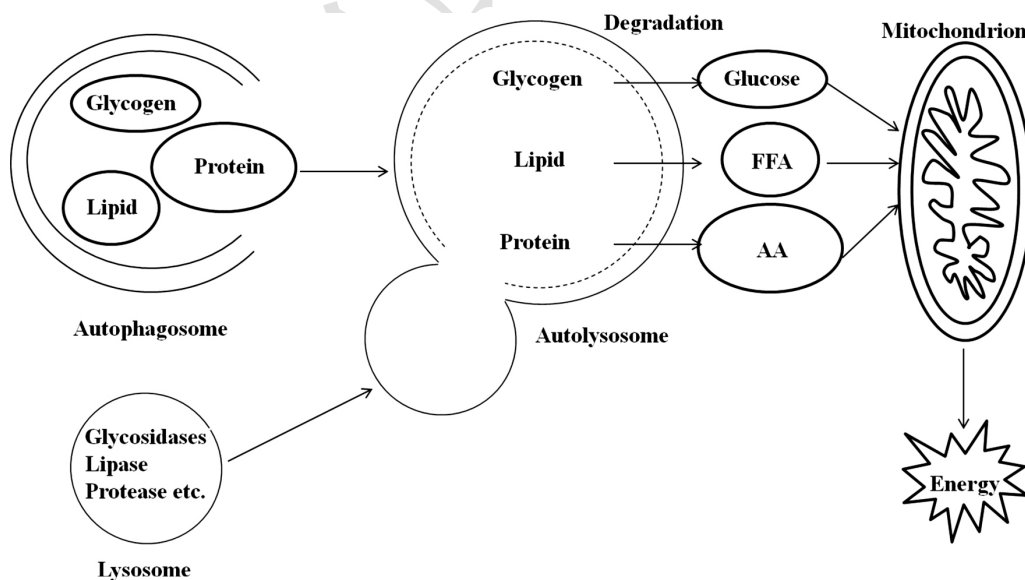
自噬受到30多种自噬相关基因(*autophagy related gene*, Atg)及其他分子的调控。在自噬体的形成过程中, Atg1/ULK1蛋白激酶复合体、Vps34-Atg6/Beclin-1和III型PI3K复合体、Atg9/mAtg9、Atg5-Atg12-Atg16连接系统和Atg8/LC3连接系统发挥了重要的作用^[2]。LC3也参与选择性自噬降解,其可通过与p62或NBR1(*Next to BRCA1 gene 1 protein*)结合而识别待降解的泛素化蛋白^[17-18]。在自噬体与溶酶体的结合及后期降解内容物阶段, LAMP1(*lysosomal-associated membrane protein*)、LAMP2等20多种溶酶体膜蛋白及V-ATPases维持着溶酶体的酸化状态,以保证溶酶体内的糖苷酶、脂肪酶及蛋白酶的活性,降解生物大分子,为细胞提供能量^[19]。AMP依赖的蛋白激酶(*adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase*, AMPK),是细胞感受能量变化调节的一个重要蛋白激酶,其可通过mTOR(*mammalian target of rapamycin*)等途径来调控细胞自噬,降解胞内物质产生能量^[20-22]。mTOR是进化上十分保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在感受营养信号、生长因子、环境压力以及在调节细胞生长中起着关键性的作用。自噬一般可分为mTOR依赖型与非mTOR依赖型^[23]。哺乳动物中, mTOR处于活化状态,磷酸化将抑制自噬起始分子ULK1的功能,抑制自噬的发生^[3]。

1.3 自噬的生理功能

自噬在机体的生理和病理过程中都能见到,但自噬究竟是导致疾病还是防止疾病目前尚不清楚^[25-26],已成为继凋亡后的研究热点。自噬有相当重要的生理功能,如在动物的变态发育、分化和老化过程中,自噬负责降解蛋白以重新组建细胞^[4]。在某些病理或应激条件下,自噬能选择性地隔离某些细胞器,如线粒体、过氧化物酶体等,以维持细胞器的质量和功能^[28-30]。另外,在小鼠或培养的细胞中,氨基酸的匮乏会诱导细胞产生自噬,从而分解生物大分子,生成在分解代谢和合成代谢过程中所必需的中间代谢物^[31-32]。近几年来,研究人员在自噬与营养代谢及代谢性疾病方面做了大量的研究。

2 自噬与代谢及相关疾病

自噬有利于营养物质的代谢分解,对调控营养和维持细胞内平衡十分关键(图1)。生物大分子物质可通过自噬溶酶体途径降解为葡萄糖、游离脂肪酸及氨基酸供细胞重新利用,并提供能量。当摄入丰富的葡萄糖和脂类时,自噬会发生以降解细胞的能源贮存物;而缺乏营养时,细胞可利用自噬来调动细胞内糖原和脂肪以产生能量,自噬也可促进细胞内蛋白质的降解以提供氨基酸来维持蛋白质合成^[10,33]。虽然自噬降解蛋白产生的氨基酸可以被利用来产生ATP以补充柠檬酸循环所需能量,但这



FFA: 自由脂肪酸; AA: 氨基酸。

FFA: free fatty acids; AA: amino acids.

图1 自噬与营养代谢的关系(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 Autophagy and nutrient metabolism (modified from reference [10])

样转换的能量平衡是相对薄弱的。相对而言, 脂类才是更好的能量来源^[5]。自噬有利于降解脂类以产生游离脂肪酸, 离开溶酶体腔后可通过线粒体 β 氧化产生能量^[35-36]。细胞利用这样的机理来控制细胞内能源贮存物的含量并防止它们大量积聚。由于自噬溶酶体途径在营养代谢中发挥重要作用, 其进程若发生障碍则会导致一系列代谢性疾病, 表1列出了自噬与多种代谢性疾病的关系。

2.1 自噬与糖类代谢及相关疾病

自噬调控在糖类代谢中发挥重要作用, 尤其是肝糖分解。糖原在糖原磷酸化酶作用下分解一个葡萄糖残基, 生成1-磷酸葡萄糖, 再转变为6-磷酸葡萄糖, 由肝脏中的葡萄糖-6-磷酸酶水解成游离的葡萄糖。作为调控糖原降解重要激素之一的胰高血糖素, 最早被发现可以激活自噬^[6]。胰高血糖素通过增加包裹糖原的自噬体的数量、大小和体积及溶酶体酸性糖苷酶的活性以增强糖原的降解^[7]。细胞发生糖原自噬是一种选择性、激素控制和高度调节的过程。AMPK是一种广泛参与细胞调节代谢的激酶, 可增强葡萄糖摄取和利用, 抑制葡萄糖异生及糖原合成, 减少能量消耗, 保持细胞能量代谢平衡^[8]。细胞内的葡萄糖限制会增加AMP/ATP水平, 激活AMPK, 磷酸化肿瘤抑制蛋白结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis 2, TSC2), 抑制mTORC1活性, 诱导细胞自噬的发生。而且, 有研究者在人成纤维细胞中发现, 葡萄糖限制会激活其AMPK/p53通路, 根据能量应激水平, 细胞经历自噬或死亡^[56-57]。另外, 溶酶体内钙水平、6-磷酸甘露糖和6-磷酸葡萄糖活力能影响其磷酸化反应, 改变溶酶体内磷酸化和非磷酸化葡萄糖复合物组分, 促进游离葡萄糖穿出溶酶体膜, 以保证葡萄糖平衡^[9]。

溶酶体内的糖苷酶有利于糖原降解, 人体内骨骼和心肌的特异性溶酶体对肝糖分解的重要性是非常突出的。溶酶体相关膜蛋白2(LAMP2)在自噬体成熟过程中发挥重要作用, LAMP2突变将导致糖原积聚在无法与溶酶体融合的自噬体上, 引起Danon's病, 临床表现为心脏肥大、心肌衰弱和心肌张力减退。与Danon's病有相同临床表现的酸性麦芽糖酶缺乏症(pompe disease), 其发病原因则是糖原在溶酶体内积聚。然而, 这两种疾病均未出现低血糖, 这增加了自噬在肝糖分解起始阶段中发挥重要作用的可能性^[37,45]。

在糖类代谢疾病中, 糖尿病以高血糖为特征, 患者体内葡萄糖不能从血液进入肌肉组织进行利用变成能量。胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素, 由胰岛 β 细胞分泌产生, 人体分泌适量胰岛素以克服外周胰岛素抵抗的能力取决于胰岛 β 细胞的功能和数量。2型糖尿病的特征是细胞功能受损和外周器官胰岛素抵抗。研究人员在Atg7缺陷的小鼠胰岛 β 细胞中能观察到更多异常的细胞器, 如肿胀的线粒体、内质网及高尔基体, 这可能会降低细胞产生胰岛素的能力。另外, 诱导自噬可挽救由于高糖导致的正常小鼠胰岛 β 细胞的死亡, 抑制自噬会增强caspase-3的激活。研究表明, 自噬在维持胰岛 β 细胞的结构、数量和功能中是必需的, 且其在应激条件下能保护胰岛 β 细胞^[39-40]。另外, 线粒体功能紊乱与胰岛素抵抗相关, 自噬通过降解和回收异常的线粒体等细胞器来维持细胞平衡, 自噬途径若发生障碍, 可能导致胰岛功能下降^[10]。

2.2 自噬与脂类代谢及相关疾病

对于体内的脂滴, 细胞存在两种降解脂肪的方式, 一种是通过胞浆脂酶介导, 另一种是通过自噬溶酶体途径, 两种方式可能分别针对不同类型的脂肪, 其脂解的最终产物可能也不一样。小脂滴被自噬体完全吞没, 而大脂滴可能先被自噬分解成小脂滴, 有利于其进一步被隔离, 增加网状脂滴表面, 以获得高效的中性脂肪酶活性^[35,59]。最近, 研究者在肠上皮细胞中揭示了自噬在脂类代谢过程中的作用。进食后, 肠上皮细胞需要处理大量食物中的脂类, 迅速诱导自噬发生, 其过程为: 内质网形成初期自噬结构, 包裹新形成的脂滴, 将其输送到溶酶体^[11]。作为人体含量最多的脂类, 甘油三酯被脂解为游离脂肪酸, 再通过线粒体 β 氧化, 为细胞提供ATP^[12]。另外, 脂质若过氧化, 其衍生的乙醛会刺激自噬, 自噬可以清除因乙醛变性的蛋白, 使细胞在脂质过氧化情况下存活^[13]。

自噬与脂类代谢的关系表明, 自噬功能的变化可能在人体病理生理中发挥重要作用, 自噬障碍导致细胞脂类积聚, 引起肥胖、血脂异常和脂肪肝等疾病^[12]。肥胖是一种脂肪代谢异常、体内脂肪尤其是甘油三酯蓄积过多使人体超重的病理状态。脂肪细胞分为白色脂肪细胞和褐色脂肪细胞, 白色脂肪细胞主要用于存储脂肪, 而褐色脂肪细胞可以将脂质分解产热, 调节体内脂质比例。Sanford-Burnham

表1 自噬与代谢性疾病关系

Table 1 The relationship between autophagy and metabolic diseases

代谢类别	代谢疾病	病因或与自噬关系
Metabolic type	Metabolic disease	Pathogenesis/the relationship with autophagy
Carbohydrate	Danon's disease	Accumulation of glycogen in autophagosomes ^[4,25,37]
	Pompe disease	Accumulation of glycogen in lysosomes ^[4,37]
	Type 2 diabetes	Autophagy is essential to maintain structure, mass and function of pancreatic β -cells ^[4,38-40]
Lipid	Obesity	Autophagy regulates body lipid accumulation by controlling adipocyte differentiation ^[4,41]
	Nonalcoholic fatty liver disease	Accumulation of triglyceride in the liver and lipid metabolism disorders ^[42-43]
	Niemann-Pick disease	Loss of function mutations of <i>NPC1</i> leads to the accumulation of sphingolipids and cholesterol in late endosomes and lysosomes ^[44-45]
Protein	Huntington's disease	Mutation of <i>Htt</i> leads to the expansion of polyglutamine ^[25,46-47]
	Alzheimer's disease	Mutation of <i>APP</i> leads to the accumulation of $A\beta$ ^[25,46-49]
	Parkinson's disease	Mutation of <i>α-synuclein</i> makes the mutant protein more inclined to aggregate, and the mutation of <i>parkin</i> or <i>PINK1</i> leads to the restriction of autophagy ^[25,46-47,50-52]

医学研究所的研究人员利用 *p62* 缺陷小鼠发现, *p62* 蛋白的缺失会使小鼠代谢平衡发生变化, 褐色脂肪细胞被抑制, 不能将脂肪分解, 因而脂肪都堆积在白色脂肪细胞中, 最终导致小鼠肥胖^[63]。细胞自噬可能在脂肪细胞的代谢平衡及分化中发挥重要作用。研究人员发现, 可以通过脂肪细胞自噬将白色脂肪细胞转化为褐色脂肪细胞, 这可能是治疗肥胖的一个新方向^[41]。非酒精性脂肪肝以肝脏甘油三酯积聚和脂类代谢紊乱为特征^[12]。持续的饥饿将导致肝脏发生自噬以调节脂滴的生长, 若在此条件下无法上调自噬水平, 将会导致脂肪肝^[14]。增强自噬可以阻止脂肪变性为脂肪肝的进程, 并防止其发展为肝癌^[15]。

在脂类代谢疾病中, 尼曼匹克症 (Niemann-Pick disease, NPC) 是一种鞘脂类储存紊乱或血糖胆固醇代谢、运输障碍疾病。正常情况下, 鞘脂和胆固醇通过核内体划分从质膜转运到内质网和高尔基体。NPC1 (Niemann-Pick type C1) 是一种脂质和胆固醇转运的多通道转膜蛋白, NPC1 的功能性变异将导致鞘脂类及胆固醇积聚于晚期核内体和溶酶体上。NPC1 缺陷细胞通过增加 Beclin-1 的表达激活自噬, 这可能是一种维持细胞存活的补偿机制, 因此, 自噬通路是尼曼匹克症的潜在治疗靶标^[44-45]。

2.3 自噬与蛋白质代谢及相关疾病

细胞内蛋白质分为两类, 短寿蛋白(半衰期 10~20 min)和长寿蛋白。通常认为, 大多数短寿蛋白通过泛素蛋白酶系统降解, 而长寿蛋白通过自噬在溶酶体中被降解^[17]。自噬介导细胞降解蛋白质为氨基酸以供重新合成蛋白质, 并为糖原异生及酮生成

提供底物^[65-66]。错误折叠蛋白聚合物的有效管理是细胞生存所必需的, 涉及三个相关的部分, 即帮助蛋白折叠的分子伴侣系统、降解错误折叠蛋白的蛋白酶体通路和隔绝并输送毒性蛋白复合物到自噬体最终将其清除的聚集体通路。分子伴侣与错误折叠蛋白结合以促进其重新折叠, 特异的泛素连接蛋白 *p62* 和 HDAC6 (histone deacetylase 6) 引导蛋白聚合物到达自噬体, 最终自噬体与溶酶体融合后将错误折叠蛋白降解^[67-68]。

自噬在长寿蛋白的降解过程中发挥重要作用, 一旦其进程受阻, 将导致一些蛋白质代谢性疾病, 其中研究较多的是神经退行性疾病。神经退行性疾病有一个共同的病理症状, 即大脑特定区域神经元中积聚错误折叠的突变蛋白^[18]。比如, 亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 中致病基因 *Htt* 发生了突变, 使一部分 DNA 发生异常扩张, 蛋白多出好几个谷氨酰胺残基; 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 中 *APP* 基因突变导致 β -淀粉样蛋白 (beta-amyloid, $A\beta$) 变性聚集; 一些帕金森综合症 (Parkinson's disease, PD) 人群中 α -突触核蛋白 (*α -synuclein*) 点突变使得突变蛋白更倾向形成聚集体^[46-48]。研究发现, 这些聚集体大多含有泛素和 *p62* 蛋白, 且细胞自噬活性下降。如果 *p62* 发生突变或自噬途径发生障碍, 泛素化的靶蛋白与 *p62* 结合后不能通过自噬降解, 反而在胞浆中聚集, 将导致细胞功能紊乱^[17,69-71]。神经退行性疾病患者 *p62* 启动子普遍发生氧化损伤, 使其转录活性减少, 导致 *p62* 表达下降, 扰乱 Nrf2、cAMP 和 NF- κ B 信号通路, 增加氧化应激, 损伤神经元^[69,72]。自噬缺陷

模型动物其毒性蛋白聚集体堆积愈加严重^[19], 而增强自噬可以增加突变的亨廷顿蛋白、 β -淀粉样蛋白的清除, 减少毒性蛋白聚集体的数量^[73-74]。

目前, 关于PD与自噬的关系研究较多。许多基因的突变与该病的发生相关联, 如*parkin*、*PINK1*^[51-52,75]等。*Parkin*是一种E3泛素连接酶, 介导底物蛋白的泛素化, 从而调控蛋白降解。线粒体因氧化应激等因素受损而致线粒体膜电位去极化后, 会使线粒体上的PINK1激活*parkin*。*Parkin*从细胞质特异性地转移到受损的线粒体外膜上, 催化线粒体外膜上相关的蛋白被多聚泛素链泛素化, 在p62等自噬调节蛋白的协助下, 形成线粒体聚集体, 最后被自噬-溶酶体通路降解^[20]。而且, *PINK1*参与自噬的调控, 正常的全长PINK1蛋白与Beclin-1相互作用, 促进自噬的发生, 而突变的PINK1蛋白与Beclin-1结合, 对自噬产生限制作用^[50]。若*parkin*或*PINK1*发生突变, 受损的线粒体通过自噬清除受到抑制, 将引起细胞代谢紊乱, 导致PD的发生^[77-78]。

3 展望

综上所述, 自噬在个体生理中发挥重要作用, 自噬或调节自噬的某一环节出了问题均可能导致疾病发生。目前, 研究人员已经通过诱导自噬来清除积聚的毒性蛋白以对抗退行性神经病变等某些疾病, 如在亨廷顿病模式细胞、果蝇及小鼠中, 雷帕霉素可以通过诱导自噬, 降低可溶性亨廷顿变性蛋白水平并减少细胞内蛋白聚集体的形成^[46,79-80]。然而, 由于mTOR通路在调节核糖体合成及蛋白质翻译等方面的功能, 病人长期使用雷帕霉素可能会损害自身免疫力。因此, 研究者也在筛选一些非依赖mTOR的自噬诱导剂以期减少副作用, 如钙蛋白酶抑素在神经退行性疾病中有潜在的治疗应用^[81-83]。另外, 由于自噬在营养供应、生长因子及能量变化时对维持细胞内代谢平衡具有重要作用, 因此可以通过长时间调控饮食及热量摄入来增强基础自噬, 从而防止糖尿病及肥胖等代谢综合征^[21]。随着对自噬更广泛、更深入的研究, 或许能以自噬为切入点找到预防及治疗代谢性疾病的方法。

参考文献 (References)

- 1 Dugail I, Kalopissis A, Miquel M, Rainteau D, Zachowski A, Forest C. Lipids in metabolic diseases. *Biochimie* 2014; 96: 1-2.
- 2 Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S,

- Petrangeli E, *et al.* Obesity and metabolic comorbidities: Environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 640673.
- 3 Lamari F, Mochel F, Sedel F, Saudubray JM. Disorders of phospholipids, sphingolipids and fatty acids biosynthesis: Toward a new category of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(3): 411-25.
- 4 Ryter SW, Koo JK, Choi AM. Molecular regulation of autophagy and its implications for metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(4): 329-37.
- 5 Murthy A, Li Y, Peng I, Reichelt M, Katakam AK, Noubade R, *et al.* A Crohn's disease variant in Atg16l1 enhances its degradation by caspase 3. *Nature* 2014; 506(7489): 456-62.
- 6 Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol* 1962; 12: 198-202.
- 7 Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: A history of macroautophagy. *Nat Cell Biol* 2010; 12(9): 814-22.
- 8 Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: Un-answered questions. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 1): 7-18.
- 9 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147(4): 728-41.
- 10 Kuma A, Mizushima N. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(7): 683-90.
- 11 Liu K, Tang Q, Fu C, Peng J, Yang H, Li Y, *et al.* Influence of glucose starvation on the pathway of death in insect cell line S1: Apoptosis follows autophagy. *Cytotechnology* 2007; 54(2): 97-105.
- 12 Reiners JJ Jr, Agostinis P, Berg K, Oleinick NL, Kessel D. Assessing autophagy in the context of photodynamic therapy. *Autophagy* 2010; 6(1): 7-18.
- 13 Szumiel I. Radiation hormesis: Autophagy and other cellular mechanisms. *Int J Radiat Biol* 2012; 88(9): 619-28.
- 14 Czaja MJ. Two types of autophagy are better than one during hepatocyte oxidative stress. *Autophagy* 2011; 7(1): 96-7.
- 15 Dewaele M, Maes H, Agostinis P. ROS-mediated mechanisms of autophagy stimulation and their relevance in cancer therapy. *Autophagy* 2010; 6(7): 838-54.
- 16 Mizushima N. Autophagy in protein and organelle turnover. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 397-402.
- 17 Ichimura Y, Kominami E, Tanaka K, Komatsu M. Selective turnover of p62/A170/SQSTM1 by autophagy. *Autophagy* 2008; 4(8): 1063-6.
- 18 Kirkin V, Lamark T, Sou YS, Bjorkoy G, Nunn JL, Bruun JA, *et al.* A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates. *Mol Cell* 2009; 33(4): 505-16.
- 19 Shen HM, Mizushima N. At the end of the autophagic road: An emerging understanding of lysosomal functions in autophagy. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(2): 61-71.
- 20 Dunlop EA, Tee AR. mTOR and autophagy: A dynamic relationship governed by nutrients and energy. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36C: 121-9.
- 21 Shang L, Wang X. AMPK and mTOR coordinate the regulation of Ulk1 and mammalian autophagy initiation. *Autophagy* 2011; 7(8): 924-6.
- 22 Jing K, Song KS, Shin S, Kim N, Jeong S, Oh HR, *et al.* Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53. *Autophagy* 2011; 7(11): 1348-58.

- 23 Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M, Green-Thompson ZW, *et al.* Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2010; 90(4): 1383-435.
- 24 Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett* 2010; 584(7): 1287-95.
- 25 Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: A double-edged sword. *Science* 2004; 306(5698): 990-5.
- 26 Apel A, Zentgraf H, Buchler MW, Herr I. Autophagy—a double-edged sword in oncology. *Int J Cancer* 2009; 125(5): 991-5.
- 27 Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol* 2010; 12(9): 823-30.
- 28 Iwata J, Ezaki J, Komatsu M, Yokota S, Ueno T, Tanida I, *et al.* Excess peroxisomes are degraded by autophagic machinery in mammals. *J Biol Chem* 2006; 281(7): 4035-41.
- 29 Zhang Y, Qi H, Taylor R, Xu W, Liu LF, Jin S. The role of autophagy in mitochondria maintenance: Characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient *S. cerevisiae* strains. *Autophagy* 2007; 3(4): 337-46.
- 30 Suzuki SW, Onodera J, Ohsumi Y. Starvation induced cell death in autophagy-defective yeast mutants is caused by mitochondria dysfunction. *PLoS One* 2011; 6(2): e17412.
- 31 Onodera J, Ohsumi Y. Autophagy is required for maintenance of amino acid levels and protein synthesis under nitrogen starvation. *J Biol Chem* 2005; 280(36): 31582-6.
- 32 Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, *et al.* The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004; 432(7020): 1032-6.
- 33 Cuervo AM, Macian F. Autophagy, nutrition and immunology. *Mol Aspects Med* 2011; 33(1): 2-13.
- 34 Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the cellular energetic balance. *Cell Metab* 2011; 13(5): 495-504.
- 35 Singh R. Autophagy and regulation of lipid metabolism. *Results Probl Cell Differ* 2010; 52: 35-46.
- 36 Dong H, Czaja MJ. Regulation of lipid droplets by autophagy. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22(6): 234-40.
- 37 Kovsan J, Bashan N, Greenberg AS, Rudich A. Potential role of autophagy in modulation of lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(1): E1-7.
- 38 Jung HS, Lee MS. Role of autophagy in diabetes and mitochondria. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1201: 79-83.
- 39 Han D, Yang B, Olson LK, Greenstein A, Baek SH, Claycombe KJ, *et al.* Activation of autophagy through modulation of 5'-AMP-activated protein kinase protects pancreatic beta-cells from high glucose. *Biochem J* 2010; 425(3): 541-51.
- 40 Jung HS, Chung KW, Won Kim J, Kim J, Komatsu M, Tanaka K, *et al.* Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia. *Cell Metab* 2008; 8(4): 318-24.
- 41 Singh R, Xiang Y, Wang Y, Baikati K, Cuervo AM, Luu YK, *et al.* Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(11): 3329-39.
- 42 Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: Connecting autophagy and lipid metabolism. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 282041.
- 43 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831(4): 819-24.
- 44 Pacheco CD, Lieberman AP. Lipid trafficking defects increase Beclin-1 and activate autophagy in Niemann-Pick type C disease. *Autophagy* 2007; 3(5): 487-9.
- 45 Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, *et al.* Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301(12): 1253-9.
- 46 Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med* 2013; 19(8): 983-97.
- 47 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132(1): 27-42.
- 48 Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, Kaushik S, Kumar A, Ohno M, *et al.* Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits. *Brain* 2011; 134(Pt 1): 258-77.
- 49 Pedersen JT, Heegaard NH. Analysis of protein aggregation in neurodegenerative disease. *Anal Chem* 2013; 85(9): 4215-27.
- 50 Michiorri S, Gelmetti V, Giarda E, Lombardi F, Romano F, Marongiu R, *et al.* The Parkinson-associated protein PINK1 interacts with Beclin1 and promotes autophagy. *Cell Death Differ* 2010; 17(6): 962-74.
- 51 Romani-Aumedes J, Canal M, Martin-Flores N, Sun X, Perez-Fernandez V, Wewering S, *et al.* Parkin loss of function contributes to RTP801 elevation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1364.
- 52 Hattori N, Mizuno Y. Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364(9435): 722-4.
- 53 Schworer CM, Cox JR, Mortimore GE. Alteration of lysosomal density by sequestered glycogen during deprivation-induced autophagy in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 87(1): 163-70.
- 54 Kotoulas OB, Kalamidas SA, Kondomerkos DJ. Glycogen autophagy. *Microsc Res Tech* 2004; 64(1): 10-20.
- 55 Steinberg GR. AMPK and the endocrine control of energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 366(2): 125-6.
- 56 Duan X, Ponomareva L, Veeranki S, Choubey D. IFI16 induction by glucose restriction in human fibroblasts contributes to autophagy through activation of the ATM/AMPK/p53 pathway. *PLoS One* 2011; 6(5): e19532.
- 57 Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* 2011; 13(9): 1016-23.
- 58 Kotoulas OB, Kalamidas SA, Kondomerkos DJ. Glycogen autophagy in glucose homeostasis. *Pathol Res Pract* 2006; 202(9): 631-8.
- 59 Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, *et al.* Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458(7242): 1131-5.
- 60 Khaldoun SA, Emond-Boisjoly MA, Chateau D, Carriere V, Lacasa M, Rousset M, *et al.* Autophagosomes contribute to intracellular lipid distribution in enterocytes. *Mol Biol Cell* 2014; 25(1): 118-32.
- 61 Czaja MJ. Autophagy in health and disease. 2. Regulation of lipid metabolism and storage by autophagy: Pathophysiological implications. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(5): C973-8.
- 62 Kissova I, Deffieu M, Samokhvalov V, Velours G, Bessoule JJ, Manon S, *et al.* Lipid oxidation and autophagy in yeast. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(11): 1655-61.
- 63 Muller TD, Lee SJ, Jastroch M, Kabra D, Stemmer K, Aichler M, *et al.* p62 links beta-adrenergic input to mitochondrial function

- and thermogenesis. *J Clin Invest* 2013; 123(1): 469-78.
- 64 Mizushima N, Klionsky DJ. Protein turnover via autophagy: Implications for metabolism. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 19-40.
- 65 Papackova Z, Cahova M. Important role of autophagy in regulation of metabolic processes in health, disease and aging. *Physiol Res* 2014; 63(4): 409-20.
- 66 Uchiyama Y. Protein degradation by autophagy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35(1): 25-9.
- 67 Yao TP. The role of ubiquitin in autophagy-dependent protein aggregate processing. *Genes Cancer* 2010; 1(7): 779-86.
- 68 Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, *et al.* p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282(33): 24131-45.
- 69 Du Y, Wooten MC, Wooten MW. Oxidative damage to the promoter region of SQSTM1/p62 is common to neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis* 2009; 35(2): 302-10.
- 70 Rue L, Lopez-Soop G, Gelpi E, Martinez-Vicente M, Alberch J, Perez-Navarro E. Brain region- and age-dependent dysregulation of p62 and NBR1 in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 52: 219-28.
- 71 Ahmed Z, Tabrizi SJ, Li A, Houlden H, Sailer A, Lees AJ, *et al.* A Huntington's disease phenocopy characterized by pallidoni-gro-luysian degeneration with brain iron accumulation and p62-positive glial inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010; 36(6): 551-7.
- 72 Tanji K, Miki Y, Ozaki T, Maruyama A, Yoshida H, Mimura J, *et al.* Phosphorylation of serine 349 of p62 in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 50.
- 73 Knaevelsrud H, Simonsen A. Fighting disease by selective autophagy of aggregate-prone proteins. *FEBS Lett* 2010; 584(12): 2635-45.
- 74 Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase beta-amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy* 2014; 10(1): 32-44.
- 75 Marongiu R, Spencer B, Crews L, Adame A, Patrick C, Trejo M, *et al.* Mutant Pink1 induces mitochondrial dysfunction in a neuronal cell model of Parkinson's disease by disturbing calcium flux. *J Neurochem* 2009; 108(6): 1561-74.
- 76 Vives-Bauza C, de Vries RL, Tocilescu M, Przedborski S. PINK1/Parkin direct mitochondria to autophagy. *Autophagy* 2010; 6(2): 315-6.
- 77 Gegg ME, Schapira AH, PINK1-parkin-dependent mitophagy involves ubiquitination of mitofusins 1 and 2: Implications for Parkinson disease pathogenesis. *Autophagy* 2011; 7(2): 243-5.
- 78 Yang Q, Mao Z. Parkinson disease: A role for autophagy? *Neuroscientist* 2010; 16(4): 335-41.
- 79 Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(2): 108-17.
- 80 Shoji-Kawata S, Sumpter R, Leveno M, Campbell GR, Zou Z, Kinch L, *et al.* Identification of a candidate therapeutic autophagy-inducing peptide. *Nature* 2013; 494(7436): 201-6.
- 81 Sarkar S. Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: Autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochem Soc Trans* 2013; 41(5): 1103-30.
- 82 Zhang L, Yu J, Pan H, Hu P, Hao Y, Cai W, *et al.* Small molecule regulators of autophagy identified by an image-based high-throughput screen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(48): 19023-8.
- 83 Williams A, Sarkar S, Cuddon P, Tofi EK, Saiki S, Siddiqi FH, *et al.* Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway. *Nat Chem Biol* 2008; 4(5): 295-305.