

# 内质网应激与细胞自噬的分子互作: 机制、信号网络及其在细胞稳态调控中的意义

马云鹤<sup>1,2</sup> 顾跃西<sup>2</sup> 张自钰<sup>3</sup> 王若冰<sup>1</sup> 张涛<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>佳木斯大学基础医学院, 佳木斯 154007; <sup>2</sup>国际遗传工程和生物技术中心泰州区域研究中心, 泰州 225300;

<sup>3</sup>浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

**摘要** 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)是细胞在应对缺氧、营养缺乏等应激条件下产生的保护性反应, 依赖于未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)的三条支路: IRE1 $\alpha$ -XBP1、PERK-eIF2 $\alpha$ 与ATF6 $\alpha$ , 这些支路可抑制总蛋白合成, 从而减轻内质网压力并维持细胞稳态。内质网应激还能够激活细胞自噬(autophagy), 以清除未折叠或错误折叠蛋白质。内质网应激与细胞自噬在多层级相互调控: 例如, IRE1 $\alpha$ -TRAF2-JNK轴经JNK磷酸化Bcl-2释放Beclin-1, 从而激活ATG14-VPS34-Beclin-1复合物, 促进磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)合成并启动自噬。应激诱导的钙稳态失调(calcium dyshomeostasis)能够通过钙库操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)激活AMPK, 从而抑制mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)并诱导自噬发生。此外, AMPK与mTORC1整合能量与营养信号, 协同调控细胞自噬。该过程以选择性自噬为主, 尤其以内质网自噬(ER-phagy)为主, 从而降解未折叠蛋白质及内质网膜, 维持细胞稳态。然而, 过度或持续激活的内质网应激会破坏溶酶体活性与功能, 阻滞自噬过程的顺利进行, 从而对细胞造成病理性损伤。该文将详细阐述内质网应激诱导细胞自噬的分子机制与互作, 其调控紊乱与衰老、神经退行性疾病和肿瘤等发生的关系, 为相关疾病的防治提供潜在新策略。

**关键词** 内质网应激; 未折叠蛋白质反应; 细胞自噬; 细胞稳态性

## Molecular Interaction of Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy: Mechanisms, Signaling Pathways, and Implications for Cellular Homeostasis

MA Yunhe<sup>1,2</sup>, GU Yuexi<sup>2</sup>, ZHANG Ziyu<sup>3</sup>, WANG Ruobing<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China;

<sup>2</sup>International Center for Genetic Engineering and Biotechnology Taizhou Regional Research Center, Taizhou 225300, China;

<sup>3</sup>the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**Abstract** ER stress (endoplasmic reticulum stress) is a protective response elicited by certain cellular stresses, including hypoxia, and nutrient deprivation. This response relies on three branches of the UPR (unfolded protein response): IRE1 $\alpha$ -XBP1, PERK-eIF2 $\alpha$  and ATF6 $\alpha$ , which collectively inhibit total protein synthesis, thereby alleviating ER burden and preserving cellular homeostasis. ER stress can also induce autophagy to clear unfolded or misfolded proteins. The UPR and autophagy interact at multiple levels: for example, the IRE1 $\alpha$ -TRAF2-JNK axis can release Beclin-1 via JNK-mediated phosphorylation of Bcl-2, thereby activating the ATG14-VPS34-Beclin-1

收稿日期: 2025-11-28 接受日期: 2026-01-27

黑龙江省自然科学基金联合基金培育项目(批准号: PL2024H020)资助的课题

\*通信作者。Tel: 15694543311, E-mail: ztlzy1971@163.com

Received: November 28, 2025

Accepted: January 27, 2026

This work was supported by the Joint Fund Cultivation Project of the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (Grant No.PL2024H020)

\*Corresponding author. Tel: +86-15694543311, E-mail: ztlzy1971@163.com

complex to synthesize PI3P for autophagy initiation. Calcium dyshomeostasis induced by ER stress can activate AMPK through SOCE (store-operated calcium entry), thereby inhibiting mTORC1 to induce autophagy. Moreover, AMPK and mTORC1 together integrate energy and nutritional status to synergistically regulate autophagy activity. ER stress preferentially induces selective autophagy, especially ER-phagy, which aids in the destruction of misfolded proteins and surplus ER membranes, thereby maintaining cellular homeostasis. However, excessive or prolonged stress can hinder lysosomal function, thereby inhibiting the proper progression of the autophagy process, resulting in pathological cellular damage. This review will delineate the molecular mechanisms of autophagy induced by ER stress, as well as their interactions, along with the implications of dysregulated ER stress and autophagy in aging, neurodegenerative diseases and cancer, which will provide potential innovative strategies for the prevention and treatment of these diseases.

**Keywords** ER stress; unfolded protein response; autophagy; cellular homeostasis

## 1 内质网应激与未折叠蛋白质反应: 从稳态维持到信号枢纽

### 1.1 内质网的生理功能与稳态调控

在真核细胞内, 约三分之一的蛋白质合成发生在内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜表面, 随后进入内质网腔进行折叠与修饰并被转运至相应的目的地。内质网在分泌蛋白和膜蛋白的合成、折叠与修饰的过程中处于核心地位。内质网腔内富集多种分子伴侣(chaperones)与蛋白质折叠修饰酶, 它们处于高氧化活性状态, 共同维持腔内蛋白质折叠与修饰的稳态环境<sup>[1]</sup>。

内质网还是细胞内主要的脂质(lipids)合成与代谢的场所。研究表明, 脂滴(lipid droplets)和自噬小体(autophagosomes)最初均在ER上生成<sup>[2]</sup>。ER与几乎所有的细胞器都有着动态联系(dynamic interactions), 并同时调控部分信号通路活性。除此之外, 内质网腔还储存了细胞内大部分钙离子(calcium ions,  $\text{Ca}^{2+}$ )(浓度可达100  $\mu\text{mol/L}$ 至1  $\text{mmol/L}$ , 而胞质内钙离子浓度约为100~200  $\text{nmol/L}$ )<sup>[3]</sup>, 内质网还通过与胞质和其他细胞器之间的流动参与调控多种细胞生物学过程<sup>[2]</sup>。

### 1.2 内质网应激诱导的未折叠蛋白质反应与细胞命运决定

为了维持其正常生理功能, 内质网拥有一套复杂而精密的ER质量控制系统(ER quality control, ERQC), 以保证新生蛋白质正确折叠并清除异常产物。内质网正常功能受到破坏, 便会致内质网应激, 并激活细胞内特定信号通路, 这种现象被称为内质网应激反应(ER stress response, ERSR), 又被称为未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR), 旨在恢复

内质网稳态、维持细胞存活; 若稳态仍无法恢复, 则会启动细胞凋亡, 以避免异常细胞积累引发疾病<sup>[4]</sup>。

诱导内质网应激的因素包括未折叠或错误折叠蛋白质(unfolded or misfolded proteins)积累、钙稳态失调(calcium dyshomeostasis)、细胞内氧化应激(oxidative stress)、能量代谢失调(energy dyshomeostasis)、炎症反应(inflammatory reaction)、感染、毒性物质或者低氧(hypoxia)等<sup>[5-6]</sup>。在此条件下, UPR通过抑制蛋白质合成以减轻内质网输入负荷、促进分子伴侣表达并促进折叠、加速降解未折叠或错误折叠蛋白质, 同时重塑内质网的生物合成能力, 防止蛋白毒性积累与细胞功能受损, 进而恢复内质网稳态, 维持细胞存活。持续或过于强烈的UPR则会诱导细胞凋亡, 清除受损细胞, 避免疾病发生(图1)<sup>[1,5]</sup>。

### 1.3 内质网应激调控的未折叠蛋白质反应通路

参与调控内质网应激的主要通路包括UPR、内质网超负荷反应和固醇调节元件结合蛋白通路。其中UPR最为核心, 通过内质网膜上的三个“感受器(sensors)”蛋白来启动, 包括IRE1 $\alpha$ 、PERK和ATF6 $\alpha$ 。正常条件下, 这些感受器的腔内结构域与分子伴侣蛋白葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78, 也被称为BiP)结合, 从而处于非激活状态<sup>[5]</sup>; 当内质网应激发生时, BiP与未折叠蛋白质结合后从感受器解离, 从而解除其负向调控并激活感受器蛋白<sup>[6]</sup>。

IRE1 $\alpha$ [inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , 也被称为ERN1(ER to nucleus signaling 1)]是定位于内质网膜的I型跨膜蛋白(type I transmembrane protein)激酶, 且具有核酸内切酶(endoribonuclease)活性<sup>[7-8]</sup>。酵母中唯一的内质网应激感受器为IRE1 $\alpha$ 的同源蛋白Ire1p, 提示该通路在进化上高度保守。当内质网应激时,

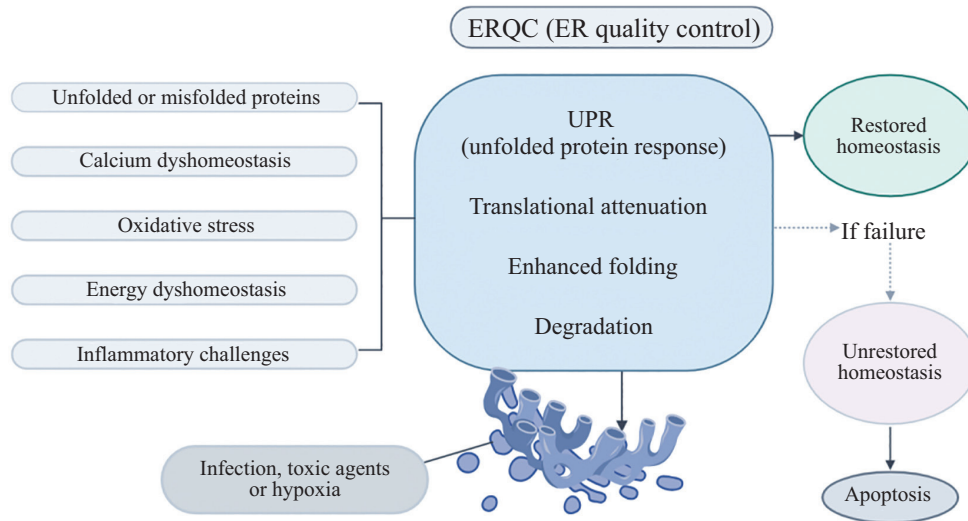


图1 内质网应激诱导的未折叠蛋白质反应(UPR)决定细胞命运

Fig.1 ER (endoplasmic reticulum) stress-activated UPR (unfolded protein response) determines cell fate

积累的未折叠和错误折叠蛋白质竞争性结合 BiP, 从而释放 IRE1 $\alpha$ , 导致其聚合并发生自身磷酸化 (autophosphorylation) 而被激活<sup>[9-10]</sup>。激活后的 IRE1 $\alpha$  利用其核酸内切酶活性剪切转录因子 *XBPI* (X-box-binding protein 1) mRNA 的一段 26 nt 序列, 生成具有更高转录活性的剪切型 *XBPI* (spliced *XBPI*, *XBPI*s)<sup>[11]</sup>。YANAGITANI 等<sup>[12]</sup> 和 KANDA 等<sup>[13]</sup> 的研究表明, 非剪切型 *XBPI* 在核糖体翻译开始后, 其 N-端的疏水性序列被信号识别颗粒 (signal recognition particle, SRP) 识别, 进而将 mRNA 引导至位于内质网膜的易位子 (translocon) 上, 从而靠近 IRE1 $\alpha$  并被剪切<sup>[7]</sup>。XBPIs 随后进入细胞核, 促进与蛋白质转运、折叠及降解相关基因的转录表达<sup>[14-15]</sup>。此外, IRE1 $\alpha$  还能够通过 RIDD (regulated IRE1-dependent decay) 通路降解特定 mRNA 和小 RNA (microRNA, miRNA) 前体, 从而降低总蛋白合成量以减轻内质网负荷<sup>[7,16-17]</sup>。IRE1 $\alpha$  不仅在内质网应激反应中承担核心作用, 还可与应激颗粒 (stress granules) 共同聚集并协同富集 UPR 核心成分。LIU 等<sup>[18]</sup> 的研究阐明了 IRE1 $\alpha$  与应激颗粒的互作偶联 (coupling) 机制, 为解释 IRE1 $\alpha$  介导 ER 应激凋亡信号的机制提供了全新实验依据。应激颗粒作为细胞应激应答中心, 其与 IRE1 $\alpha$  的结合可能是细胞调节应激反应并决定细胞命运的全新切入点。

PERK (protein kinase RNA-like ER kinase) 同样是 I 型内质网跨膜蛋白激酶, 在内质网应激时, PERK 从 BiP 上释放后发生同源聚合并自身磷酸化, 进而被激活<sup>[19]</sup>。激活的 PERK 磷酸化翻译起始因子

eIF2 $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ ) 的 51 位丝氨酸 (Ser51), 使其活性受到抑制, 进而抑制总蛋白合成以减轻内质网压力<sup>[20-21]</sup>。同时, 磷酸化 eIF2 $\alpha$  可以特异性激活 *ATF4* (activating transcription factor 4) 的 mRNA 翻译, 进而调控 UPR 及细胞自噬、凋亡、抗氧化反应等相关基因的表达, 并最终决定细胞对内质网应激的适应性 (adaptive response) 或凋亡结局<sup>[22-23]</sup>。

*ATF4* 还能上调 *GADD34* (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34) 的表达, 增强蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PPI) 复合物的活性并去磷酸化 eIF2 $\alpha$ , 形成负反馈环路 (negative feedback loop); 因此, *GADD34* 也被称为蛋白磷酸酶调节因子亚基 15A (protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A, PPP1R15A)<sup>[24]</sup>。MAGG 等<sup>[25]</sup> 的研究发现, *PPP1R15A* mRNA 本身的快速转录与降解受应激依赖性的精细调控, 其 3' UTR 所含 AU 富集元件可被 ZFP36 家族识别并介导快速周转, 使 *GADD34* 呈现短暂、可塑的脉冲式表达, 从而在时间维度上设定 eIF2 $\alpha$  磷酸化响应阈值, 调控整合应激反应的强度与适应性。此外, PERK 还能够磷酸化参与调控氧化应激的核心转录因子核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2), 增强其稳定性, 并通过转录激活调控细胞应激状态下的氧化还原代谢<sup>[26-27]</sup>。

ATF6 $\alpha$  为 II 型跨膜蛋白 (type II transmembrane protein)。当内质网应激时, ATF6 $\alpha$  从 BiP 上解离, 经 COPII (coat protein complex II) 包裹囊泡转运至高尔基体 (Golgi apparatus) 后, *ATF6* 被 S1P/S2P 蛋白酶 (site-1

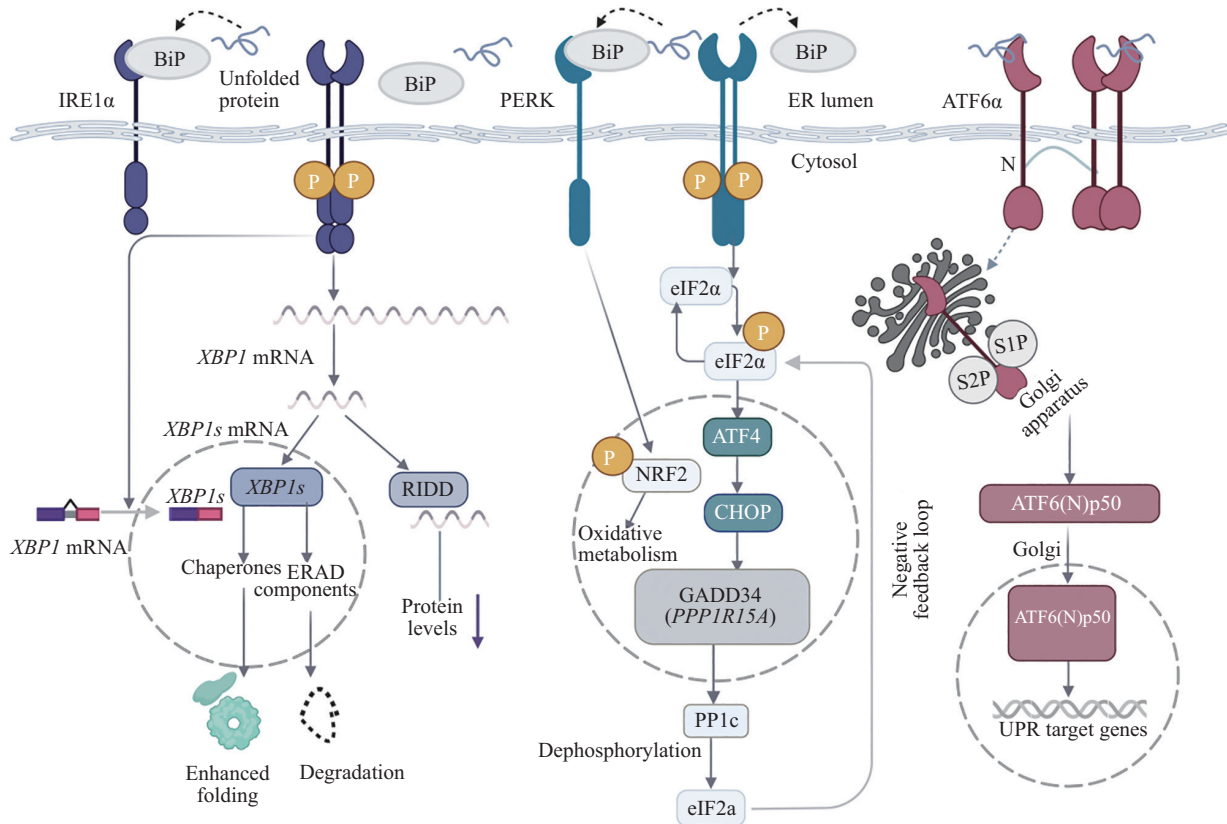
protease/site-2 protease)剪切, 释放其N-端部分, 被称为 ATF6(N)p50<sup>[28]</sup>; ATF6(N)p50含有 CREB/bZIP(cAMP response element-binding protein/basic leucine zipper)类转录因子活性, 入核后促进靶基因转录<sup>[29]</sup>。与 IRE1 $\alpha$ 和 PERK 不同的是, ATF6(N)p50主要调控内质网质控相关基因表达, 包括伴侣蛋白编码基因 *BiP*、*GRP94*及折叠辅助蛋白编码基因 *PDIA4*等<sup>[29-30]</sup>。其部分基因与 *XBPIs*的靶基因重合, 并能促进 *XBPIs* 基因转录<sup>[11,29]</sup>; 更加有趣的是, ATF6(N)p50还能够与 *XBPIs*形成异源二聚体(heterodimer), 进一步促进部分内质网质控相关基因表达<sup>[11,31]</sup>。这些结果进一步表明, UPR通过下游三条通路协同作用恢复内质网功能并维持细胞稳态性, 以避免疾病发生<sup>[32]</sup>(图2)。

### 1.4 内质网应激与细胞凋亡

内质网应激诱导 UPR 的首要目的在于恢复 ER 功能以维持细胞存活, 因此 UPR 是一种适应性应激反应(adaptive stress response); 但持续的或过于剧烈的内质网应激则会造成 ER 不可逆转的损伤, 使其无法恢复正常功能, 此时 UPR 则会启动细胞凋亡

程序来清除受损细胞, 从而避免组织损伤和疾病发生。研究表明, PERK和 IRE1 $\alpha$ 通路均可诱导细胞凋亡。PERK-eIF2 $\alpha$ 通路诱导的转录因子 C/EBP同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)在持续激活条件下, 能够提高凋亡相关基因 *DR5*、*TRB3*、*BIM*和 *PUMA*等表达水平, 并抑制凋亡抑制蛋白 Bcl-2的表达<sup>[33]</sup>。IRE1 $\alpha$ 可通过降解 caspase-2的负向调控 miRNA, 从而提高其蛋白水平<sup>[5]</sup>; 亦可通过招募 TRAF2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2)激活 JNK(JUN N-terminal kinase)并增强 caspase-2、caspase-8和 BAX/BAD 活性, 进而诱导细胞凋亡; IRE1 $\alpha$ 还可以通过 RIDD 途径上调硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的表达来诱发无菌性炎症(aseptic inflammation), 以促进细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

此外, 内质网应激还会造成过多的钙离子通过肌醇1,4,5-三磷酸受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)从内质网腔中释放出来, 即钙离子泄漏(Ca<sup>2+</sup> leakage)。大量 Ca<sup>2+</sup>进入线粒体, 诱发活性氧(re-



PP1c: 蛋白磷酸酶1。

PP1c: protein phosphatase 1 complex.

图2 内质网应激诱导IRE1 $\alpha$ 、PERK与ATF6 $\alpha$ 三条未折叠蛋白质反应(UPR)通路

Fig.2 ER stress triggers three signaling branches of the UPR: IRE1 $\alpha$ , PERK, and ATF6 $\alpha$

active oxygen species, ROS)生成,进而启动BAX/BAK介导的细胞凋亡<sup>[3,34]</sup>。

## 2 细胞自噬的调控机制及其作用

细胞自噬 (autophagy) 是细胞在应对特定不利的生存条件 (如饥饿) 时激发的自我保护性机制, 通过生成双层膜包裹部分细胞质形成自噬小体 (autophagosome), 然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体 (autolysosome) 进而降解自噬小体内底物, 释放氨基酸等物质, 为细胞提供营养以暂时维持细胞存活<sup>[35]</sup>。自噬可分为非选择性自噬 (bulk autophagy) 和多种选择性自噬 (selective autophagy)。内质网应激同样能够激活自噬以降解积累的未折叠或错误折叠蛋白质和内质网的部分结构, 这一选择性自噬被称为内质网自噬 (endoplasmic reticulum autophagy, ER-phagy)<sup>[36]</sup>。深入解析自噬的核心机制, 有助于理解内质网应激诱导 ER-phagy 的分子机制和功能意义。

### 2.1 诱导细胞自噬的原因和过程

细胞如何感知内外环境变化并启动自噬, 是该领域的核心科学问题; 目前的研究展示了一个复杂而敏感的调控网络。mTOR (mechanistic target of rapamycin) 是感受细胞内营养 (nutrients) 的关键激酶, 而 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 则主要负责感受和调控细胞内的能量代谢 (energy metabolism)。二者相互拮抗与协同, 共同整合营养与能量信号, 在自噬起始过程中发挥重要作用。

在营养充足时, mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 定位于溶酶体膜并处于激活状态, 可磷酸化 ULK 蛋白的 Ser637 和 Ser757 位点, 从而抑制其活性<sup>[37]</sup>; 同时磷酸化 ATG13 的 Ser258 位点, 使其处于活性抑制状态<sup>[38]</sup>。在氨基酸饥饿 (amino acid starvation) 时, mTORC1 失活并从溶酶体膜上解离, 导致 ULK1 和 ATG13 迅速去磷酸化激活, 进而组装形成 ATG13-ULK1-FIP200-ATG101 复合物 (ULK 复合物), 从而诱导自噬发生。研究表明, ULK 复合物能够定位到 ER 上磷脂酰肌醇合酶 (phosphatidylinositol synthase, PIS) 富集的区域, 诱导自噬小体 (autophagosome) 形成<sup>[39]</sup>。当能量缺乏 (glucose starvation) 时, 较高比例的 AMP/ATP 激活 AMPK; AMPK 能够磷酸化 ULK1 的重要活化位点, 包括 Ser317、Ser555 和 Ser777, 同时 AMPK 磷酸化 ATG13 的 Ser224 位点, 从

而使其激活。因此, AMPK 同样能够诱导 ULK1 和 ATG13 形成细胞自噬的起始复合物<sup>[37]</sup>。

AMPK 一方面直接磷酸化 ULK1 和 ATG13, 以激活自噬起始复合物; 另一方面可以通过两个途径抑制 mTORC1 的表达, 从而维持自噬激活。结节性硬化症 (tuberous sclerosis, TSC) 是一种常染色体显性遗传病, 由抑癌基因 *TSC1* 或 *TSC2* 突变引起, 导致全身多器官和组织如脑、皮肤、肾脏等出现良性肿瘤或结节<sup>[40]</sup>。*TSC1* 和 *TSC2* 蛋白质可形成异源二聚体 *TSC1/2* 复合物 (*TSC1/2* complex), 通过抑制小 G 蛋白 RheB 的表达, 从而调节 mTORC1 活性; 因此 *TSC1/2* 突变会导致 mTORC1 活性不受控制, 从而导致细胞生长发育异常<sup>[41]</sup>。活性的 AMPK 可直接磷酸化 *TSC2* 蛋白的 T1227 和 S1345 两个位点, 从而提高其活性, 进而激活 *TSC1/2* 复合物并抑制 mTORC1 的活性<sup>[42]</sup>。此外, GWINN 等<sup>[43]</sup> 在通过短肽文库 (peptide library) 寻找新的 AMPK 底物时, 发现一个新的蛋白 Raptor (regulatory-associated protein of mTOR) 也能够被 AMPK 磷酸化<sup>[43]</sup>; 而 Raptor 则是 mTORC1 复合物的一个核心亚基, 且对维持复合物活性是必需的, 这也是 Raptor 名称的由来<sup>[44-45]</sup>。由此, AMPK 可通过磷酸化 Raptor 的 S792 位点, 从而抑制 mTORC1 活性。相反, mTORC1 也可直接磷酸化 AMPK 催化亚基  $\alpha 1$  的 Ser347 或  $\alpha 2$  的 Ser345 位点, 导致其活化环 (activation loop) 结构域的 Thr172 位点磷酸化水平降低, 从而抑制 AMPK 活性<sup>[46-47]</sup>。因此, mTORC1 和 AMPK 能够相互调控抑制活性, 增强细胞对内环境变化的感知精度, 从而精准调控能量代谢及细胞自噬活性<sup>[37,48-49]</sup>。

### 2.2 自噬体形成的关键分子事件

细胞自噬的发现源于饥饿状态下细胞降解自身的部分成分以为自身存活提供能量, 这一方式是经典的宏自噬 (macroautophagy), 为非选择性自噬, 由约 40 个自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATGs) 联合调控<sup>[50]</sup>。

自噬起始于活化的 ULK 复合物被转运至内质网膜附近的自噬起始位点 (autophagy initiation sites)<sup>[39]</sup>。继而 ULK 复合物招募 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶复合物 (class III PI3K complex, 由 VPS34-VPS15-Becn1-ATG14L 构成, 因此也被称为 VPS34 复合物), 催化磷脂酰肌醇 3-磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P) 生成, 并在内质网膜特定部分形成最初的膜结构, 该结构被称为隔离膜 (isolation membrane)<sup>[39]</sup>; 隔离膜逐渐

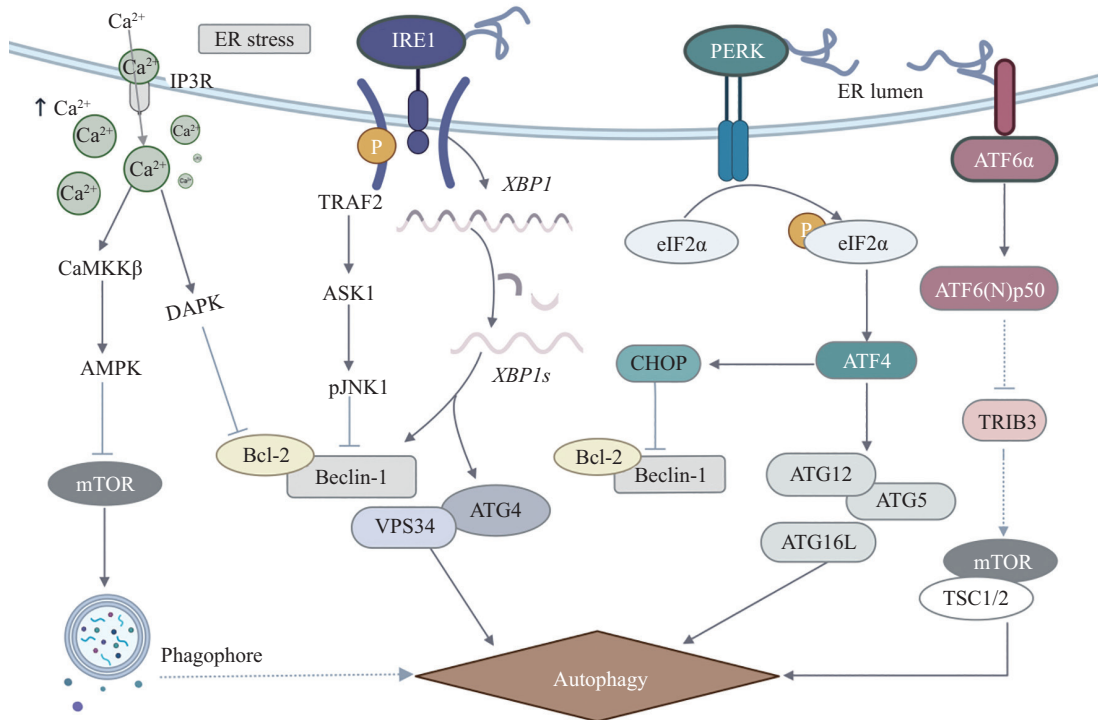


图3 mTORC1-AMPK调控的ULK1-VPS34轴介导自噬起始与成熟

Fig.3 The mTORC1-AMPK-regulated ULK1-VPS34 axis mediates autophagy initiation and maturation

增长扩大形成类似于Ω形状的结构, 被称为 omegasome<sup>[51]</sup>。PI3P随后招募效应蛋白 (effectors), 包括DFCP1(double FYVE-containing protein 1)和WIPI(WD-repeat domain phosphoinositide-interacting)家族蛋白; DFPC1常被认为是 omegasome的标志物, WIPI家族蛋白可与ATG2协同将脂质转运到 omegasome上, 进而使其不断扩大并形成早期自噬小体<sup>[52]</sup>。

分离膜形成后, ATG12-ATG5-ATG16L1复合物被招募到新生膜上, 发挥类泛素E3酶(E3 ubiquitin ligase-like)的作用, 催化磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)修饰ATG8家族蛋白LC3(microtubule-associated protein 1 light chain 3)和GABARAP(gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein), 即LC3脂化(LC3 lipidation)过程<sup>[53]</sup>。脂化LC3插入分离膜内外表面, 形成显微镜下可见的点状结构, 被称为LC3 puncta, 常被视为自噬标志物(autophagy marker)<sup>[53]</sup>。在膜延伸阶段, 由ATG9包裹的囊泡协同WIPI-ATG2复合物向分离膜输送脂质, 使自噬小体不断扩大<sup>[52]</sup>。

在自噬小体闭合前, 大部分ATG蛋白会从膜上解离, 但LC3蛋白一直与膜结合并在膜扩大和闭合的过程中发挥重要作用。LC3可以与众多选择性自噬受体(autophagy receptor)结合进而招募底物到

自噬小体<sup>[54]</sup>。最后, 自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体 (autolysosome), 包裹的底物被酸性水解酶 (acid hydrolases)降解, 释放氨基酸、脂质等供细胞循环利用<sup>[55-56]</sup>(图3)。

在选择性自噬中, 不同的被降解底物通常由多个不同自噬受体识别, 并与LC3结合进而被自噬小体包裹。常见的选择性自噬形式包括聚集体自噬 (aggrephagy)、线粒体自噬 (mitophagy)、内质网自噬 (ER-phagy)等, 这些自噬负责特异性降解相应有害或多余底物<sup>[54]</sup>。

### 3 内质网应激诱导细胞自噬的分子机制

内质网应激在激活UPR以试图恢复其稳态的同时, 也可通过激活细胞自噬来清除积累的未折叠和错误折叠蛋白质及受损的内质网结构。现有研究表明, UPR的三条信号分支都可以诱导细胞自噬激活, 并且呈现差异化调控方式。与营养缺乏诱导的经典自噬不同, 内质网应激诱导的自噬具有显著的情境依赖性和通路特异性<sup>[36]</sup>。

#### 3.1 IRE1α信号通路介导的细胞自噬调控

2006年, OGATA等<sup>[57]</sup>通过小鼠胚胎成纤维细胞 (murine embryonic fibroblasts, MEFs)实验发现,

诱导内质网应激的常用药物衣霉素 (tunicamycin, Tm) 和毒胡萝卜素 (thapsigargin, Tg) 能够诱导 LC3 点状聚集 (LC3 puncta) 的形成, 表明细胞自噬的激活。同时, Tm 和 Tg 诱导的细胞自噬依赖于下游的 IRE1 $\alpha$  而非 PERK 或者 ATF6 $\alpha$ , 敲低 TRAF2 或药物抑制 JNK 均可显著抑制 LC3 puncta 形成, 表明该体系中 IRE1 $\alpha$ -TRAF2-JNK 通路介导了内质网应激诱导的细胞自噬。其潜在机制是, JNK 磷酸化 Bcl-2 后释放 Beclin-1, 使其激活<sup>[57-58]</sup>。此外, IRE1 $\alpha$  激活的转录因子 XBP1s 可激活 Beclin-1 和调控溶酶体生成的转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB), 从而提高自噬活性, 同时, 其介导的内质网扩增能够为内质网自噬提供结构支持<sup>[59]</sup>。

### 3.2 PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4/CHOP 通路对自噬相关基因的转录调控作用

PERK-eIF2 $\alpha$  通路是内质网应激诱导自噬研究中最系统的一条信号轴。在内质网应激条件下, PERK 介导的 eIF2 $\alpha$  磷酸化选择性促进 ATF4 的 mRNA 翻译, 提高其蛋白表达水平; ATF4 可直接或间接促进多个与自噬相关基因的转录表达, 包括 LC3、ATG5、ATG7 以及自噬-溶酶体系统相关因子, 从而提高自噬活性。此外, ATF4 的下游靶基因 CHOP 同样可以诱导自噬相关基因转录, 进一步提高内质网应激诱导的细胞自噬活性<sup>[60]</sup>。

与 IRE1 $\alpha$  通路相比, PERK 通路更侧重通过全局转录重构来调节自噬, 且这一通路更加侧重于激活 ER-phagy 受体及调控因子的表达, 进而精细调节内质网质控系统的活动。例如, polyQ72 聚合物 (expanded polyglutamine 72 repeat aggregates) 可诱发神经退行性疾病, 并且已知其能够激活自噬; KOUROKU 等<sup>[61]</sup> 的研究发现 polyQ72 聚合物可激活 PERK-eIF2 $\alpha$  通路, 从而诱导自噬发生。类似地, 突变的 dysferlin 蛋白聚合物也是通过 PERK-eIF2 $\alpha$  通路介导内质网应激诱导自噬的<sup>[62]</sup>。因此, PERK-eIF2 $\alpha$  通路可能是病理性蛋白聚集诱导内质网应激与自噬的共同关键通路。

值得注意的是, ATF4 依据应激强度在自噬与 mTOR 信号间实现模式切换。ZHENG 等<sup>[63]</sup> 在 Cr(VI) 诱导的 ER 应激模型中发现: 在中等强度应激下, ATF4 同时结合 ATG4B 和 AKT1 启动子, 上调自噬相关蛋白 ATG4B 表达, 同步增强自噬与 mTOR 活性以促进细胞存活和迁移; 在强应激下, mTOR 活性被抑制

而自噬持续增强, 转而抑制迁移并导致细胞死亡。该研究从转录组和 ChIP 层面证实, ATF4 通过重塑自噬与 mTOR 互动模式参与 ER 应激下的细胞命运调控。

### 3.3 钙离子信号与 AMPK-mTOR 轴在内质网应激诱导细胞自噬中的作用

由于内质网是细胞内最重要的钙离子储存库, 内质网应激常伴随钙稳态紊乱, 导致 Ca<sup>2+</sup> 从内质网释放至胞质内, 由此激活钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶激酶  $\beta$  (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase  $\beta$ , CaMKK $\beta$ ), 进而激活 AMPK。AMPK 是细胞内的能量感受器, 可通过抑制 mTORC1 或直接磷酸化激活 ULK1 来促进自噬起始<sup>[64]</sup>; AMPK 还经钙调神经磷酸酶 (calcineurin) 介导 TFEB 去磷酸化并激活, 促进 TFEB 入核, 驱动自噬与溶酶体生物发生<sup>[65]</sup>。由此, 内质网应激可通过 Ca<sup>2+</sup>-CaMKK $\beta$ -AMPK 轴以非营养依赖方式激活自噬<sup>[66-67]</sup>(表1)。

## 4 内质网自噬(ER-phagy): 内质网应激诱导的选择性自噬

内质网应激发生时, 细胞需要在较短时间内清除未折叠和错误折叠蛋白质并重塑内质网结构, 以恢复内质网功能与细胞稳态 (cellular homeostasis), 自噬激活在这一过程中发挥重要作用。越来越多的研究表明, 内质网应激更倾向于诱导以内质网为特异性底物的选择性自噬形式, 即内质网自噬 (ER-phagy)。ER-phagy 由特定受体蛋白介导, 可靶向受损或过度扩增的内质网区域, 进而被自噬小体包裹并最终经溶酶体降解, 是应激条件下维持内质网质量控制和细胞稳态的重要适应性保护机制<sup>[36]</sup>。

### 4.1 ER-phagy 的基本特征

ER-phagy 是一种由特异性受体介导的选择性自噬, 其核心在于: 特定内质网膜蛋白作为自噬受体, 通过 LC3 结合基序 (LC3-interacting region, LIR) 将内质网特定片段招募至自噬小体, 最终经溶酶体降解<sup>[36]</sup>。因此, ER-phagy 具有以下显著特点。首先, 底物特异性明确, 通常是靶向结构紊乱或富集错误折叠蛋白质的特定内质网亚区 (ER subdomain)。其次, ER-phagy 诱导条件高度依赖内质网功能状态; 常在内质网应激、分泌负荷增加或折叠障碍背景下被激活, 而非单纯营养缺乏。最后, 介导 ER-phagy 的信号通路与经典自噬通路部分解偶联 (uncoupling); 其发生并不完全依赖 mTOR 活性抑制或整体自噬通量

表1 ER应激条件下Ca<sup>2+</sup>信号与AMPK-mTOR-ULK1/LC3轴相关自噬关键分子变化

Table 1 ER stress-induced modulation of key autophagy regulators in the Ca <sup>2+</sup> and AMPK-mTOR-ULK1/LC3 signaling axes					
应激条件	Ca <sup>2+</sup> 变化	AMPK活性 (p-AMPK)	ULK1活性 (p-ULK1)	LC3 (II/I或puncta)	结论
Stress condition	Ca <sup>2+</sup> dynamics	AMPK activity (p-AMPK)	ULK1 activity (p-ULK1)	LC3 (II/I or puncta)	Conclusion
ER stress-induced Ca <sup>2+</sup> release [68]	ER stressors (Tm/Tg) increase cytosolic Ca <sup>2+</sup> levels	↑	↑	↑	ER stress triggers Ca <sup>2+</sup> release, which subsequently activates AMPK to initiate autophagy
ER surface Ca <sup>2+</sup> transients [69]	Local Ca <sup>2+</sup> transients occur during autophagy induction	—	—	↑ altered FIP200 localization	Rapid ER surface Ca <sup>2+</sup> signaling determines the initiation of autophagy
Activation of the Ca <sup>2+</sup> -CaMKKβ-AMPK pathway [64,66]	Mechanical stimulation alters intracellular Ca <sup>2+</sup> levels	↑	↑	↑	Ca <sup>2+</sup> activates the CaMKKβ-AMPK axis to inhibit mTOR, thereby promoting autophagy initiation
σ1R-mutant neuronal model [70]	Elevation of intracellular Ca <sup>2+</sup> levels	↑ p-AMPK	↑ p-ULK1	↑ LC3B, ↓ p62	The AMPK/ULK1 pathway mediates autophagy regulation

↑: 升高或激活; ↓: 降低或抑制; —: 未提及。

↑: increase/activation; ↓: decrease/inhibition; —: not reported.

增加,这也解释了在内质网应激下常出现LC3 puncta增多而p62等底物降解不明显的特有现象<sup>[71-72]</sup>。

#### 4.2 ER-phagy受体蛋白及其功能分工

目前已鉴定多种ER-phagy受体,分别调控不同内质网亚结构稳态。研究最为深入的包括FAM134B(family with sequence similarity 134 member B)、RTN3L(reticulon 3-like)和SEC62<sup>[36]</sup>。

FAM134B是最早被系统鉴定的ER-phagy受体,主要定位于片层内质网膜(ER sheets)上<sup>[73]</sup>。其胞质侧含典型LIR基序,可与LC3/GABARAP家族蛋白直接结合,介导内质网片段被自噬小体识别和包裹。FAM134B缺失会导致片层异常扩张及错误折叠蛋白质积累;其功能障碍与感觉神经元变性直接相关,提示该受体对高分泌功能细胞的稳态维持至关重要<sup>[73]</sup>。

RTN3L是属于reticulon蛋白家族的膜整合蛋白,富集于管状内质网(ER tubules),主要负责调控内质网结构及跨膜运输。在内质网应激条件下,RTN3L能够发挥ER-phagy受体功能,介导管状内质网的选择性自噬降解<sup>[74]</sup>。在神经系统中,RTN3L介导的ER-phagy对维持轴突内质网稳定至关重要;RTN3L缺失会导致管状内质网过度积聚与蛋白聚集,与神经退行性病理过程相关。

SEC62是易位子的亚基,可在内质网应激缓解后的恢复阶段被激活。其功能是选择性回收应激期间代偿性扩增的内质网膜,从而保障细胞结构

的动态平衡<sup>[36]</sup>。SEC62含有LIR基序,应激解除后可与LC3结合并启动恢复性内质网自噬(recovER-phagy)。在多种肿瘤中,SEC62高表达与ER-phagy能力、细胞迁移能力和侵袭能力增强密切相关,提示SEC62介导的ER-phagy可能为肿瘤细胞适应慢性内质网应激提供生存优势<sup>[75]</sup>。

#### 4.3 未折叠蛋白质反应对ER-phagy的特异性调控

ER-phagy的发生受UPR多条通路精细调控,与经典自噬相比,其调控更偏向转录层面的调节和内质网结构的重塑<sup>[36]</sup>。例如,IRE1α-XBP1s轴通过扩增内质网膜以提供ER-phagy底物,并在应激阶段协助降解过度扩张的膜结构以维持稳态。相比之下,PERK-eIF2α通路更侧重于转录调控自噬与溶酶体相关基因表达,维持ER-phagy的推进。上述机制提示,ER-phagy是UPR适应性反应的重要环节,而非UPR的简单下游结果<sup>[63]</sup>。

近年研究表明,ER-phagy受体LIR邻近区是调控其与ATG8家族蛋白亲和力的关键整合节点。TEX264的LIR上游Ser271/272残基可被酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2/CSNK2)磷酸化,从而增强TEX264与LC3/GABARAP结合能力并促进ER-phagy<sup>[76]</sup>,提示该“磷酸化增强型LIR”为独立调控模式。FAM134B/C的RHD及LIR邻近序列经CK2磷酸化后,会启动泛素化、膜上高密度聚簇并高效招募LC3/GABARAP,构成磷酸化标记+泛素化驱动聚簇的双重开关模型<sup>[77-78]</sup>。由此,CK2介导的LIR邻近残基磷酸化联

合泛素化修饰,可调节ER-phagy受体与ATG8的结合亲和力及其膜上聚簇与重塑,控制ER-phagy的激活阈值和时空选择性。

#### 4.4 ER-phagy与mTOR信号调控的复杂关系

在经典自噬中,氨基酸或葡萄糖饥饿抑制mTORC1活性,从而诱导自噬发生<sup>[37-38]</sup>,这一分子机制已有深入研究并被广泛接受。但有趣的是,在内质网应激发生的初期(通常6 h内),mTOR复合物活性明显提高<sup>[79-80]</sup>,这可以理解为细胞需要消耗一定的能量来扩增内质网膜、降解错误折叠蛋白质,从而恢复内质网功能。因此,这里的一个很重要的问题是:内质网应激如何在增强mTOR活性的条件下依然诱导自噬发生?

OGATA等<sup>[57]</sup>的研究发现,Tm和Tg所诱导的LC3 puncta与饥饿诱导的LC3 puncta形态并不相同。因此,内质网应激诱导的自噬小体可能只是对ER结构的包裹,体现其特殊性<sup>[81]</sup>。SONG等<sup>[82]</sup>也提到,很少有研究展示内质网应激诱导的细胞自噬所产生的标志性双层膜囊泡结构。因此,内质网应激同时激活mTOR和细胞自噬的原因,可能是通过特定的ER-phagy降解受损的部分内质网结构。

p62蛋白(也被称为Sequestosome 1,由SQSTM1基因编码)是选择性自噬的关键受体,在饥饿诱导的非选择性自噬中也会被包裹并随自噬溶酶体降解。部分研究观察到,在内质网应激的条件下,p62水平没有明显下降;这同样指向内质网应激所诱导的细胞自噬与经典自噬不同,也就可以从这一表型中了解为什么内质网应激能够在激活mTOR的情况下诱导细胞自噬发生,但其中明确的分子机制依然需要进一步发现和探索<sup>[36]</sup>。其中可能的原因是,在内质网应激的条件下,溶酶体的活性与功能下降或数量减少,还伴随自噬体-溶酶体融合环节受限,因此无法有效降解p62等经典自噬底物<sup>[71-72]</sup>。

## 5 内质网应激诱导细胞自噬的病理生理学意义

UPR是细胞内外剧烈变化对内质网功能造成破坏时所产生的应激反应,核心在于暂时抑制总蛋白合成并激活特定信号通路,以清除内质网应激诱导因素;细胞自噬的作用是通过自噬溶酶体包裹并降解无用或有害底物以维持细胞稳态<sup>[83]</sup>。因此可以设想,内质网应激激活自噬的目的在于清除未折叠和

错误折叠蛋白质,并在应激结束后降解过度扩增的内质网膜,从而维持细胞稳态和生理健康<sup>[84]</sup>。

当内质网应激的强度或者时间超过自噬所能降解的阈值时,细胞会启动凋亡程序,以避免非正常细胞积累;但若未折叠或错误折叠蛋白质清除失败且其强度无法诱导凋亡,这些“垃圾”的积累则会造成细胞病变,从而导致特定疾病如神经退行性疾病、糖尿病和肿瘤等疾病发生<sup>[83-85]</sup>。研究表明,内质网应激和自噬两者在衰老和衰老相关疾病发生的过程中均产生变化<sup>[83]</sup>。随年龄增长,两通路关键组分逐渐减少且活性降低,使老龄个体对应激源的防御力下降。由此产生的内质网应激与自噬功能障碍,不仅是神经元退化和脑损伤的诱因,也构成了慢性炎症及多种与蛋白质非稳态相关肿瘤的共性病理基础。

### 5.1 神经退行性疾病

神经元对蛋白质稳态与细胞器膜完整性高度敏感,因此内质网应激与细胞自噬功能障碍被认为是多种神经退行性疾病的共同病理基础<sup>[85]</sup>。在阿尔茨海默病与帕金森病模型中,ER-phagy功能受损常与病理性蛋白聚集相关。在机制层面,FAM134B、RTN3L等受体介导的ER-phagy参与异常蛋白清除与内质网结构更新:增强FAM134B相关ER-phagy活性可促进定位于内质网的 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)清除并减轻多巴胺能神经元损伤;帕金森病相关PINK1不仅可以通过调控线粒体自噬维持神经元存活,还可调控RTN3L介导的ER-phagy,从而影响错误折叠蛋白质的溶酶体递送效率<sup>[74]</sup>。此外,神经发生与轴突分化高度依赖ER-phagy驱动的内质网亚区更新,因此其受体功能受损直接关联轴突异常<sup>[73]</sup>。

### 5.2 肿瘤发生与进展

肿瘤组织具有生长过快、蛋白质合成增加、微环境缺氧等特征,使肿瘤细胞长期处于慢性内质网应激状态,因此UPR与自噬网络偶联成为其适应性生存的重要组成<sup>[84]</sup>。研究表明,肿瘤细胞更倾向动员选择性自噬(包括ER-phagy)以维持活力、提高应激耐受能力,并促进组织迁移与侵袭<sup>[86]</sup>。例如,ER-phagy受体SEC62能够通过介导ER回收提高营养获得效率,从而增强细胞应激耐受能力:在临床上,SEC62高表达是头颈鳞癌等多种癌症不良预后的独立指标<sup>[87]</sup>。需要指出的是,ER-phagy在肿瘤发生发展中具有阶段性与情境依赖性,在肿瘤发生前期阶段,蛋白稳态缺陷也可能抑制细胞生长,提示ER-

phagy可能兼具促肿瘤生存与抑肿瘤的双重作用。

### 5.3 衰老及慢性疾病

随着机体衰老, 细胞内蛋白质稳态调控网络整体效率降低, 内质网应激在衰老组织中呈现慢性激活状态<sup>[83]</sup>。在代谢综合征、2型糖尿病及慢性炎症等衰老相关疾病中, 内质网应激与自噬功能异常被认为是这类疾病的共同病理基础<sup>[88-89]</sup>。持续内质网应激可诱导自噬启动, 但溶酶体功能受损往往限制自噬完成, 导致内质网应激-自噬轴陷入恶性循环。同时, ER-phagy功能下降进一步加剧内质网结构和功能异常, 推动疾病进展。因此, 提高内质网应激诱导的自噬清除效率, 尤其增强ER-phagy活性, 对延缓衰老及缓解慢性疾病具有重要意义。一方面, 体内实验研究显示, 上调神经系统ER-phagy活性可减轻年龄相关神经退行程度并降低蛋白质毒性<sup>[88]</sup>。另一方面, UBAC2(ubiquitin-associated domain containing 2)介导的ER-phagy可抑制炎症、缓解结肠炎等, 这提示ER-phagy可能是连接衰老、慢性炎症与代谢性疾病的关键节点<sup>[90]</sup>。

## 6 结论与展望

近年研究表明, 自噬系统不仅是内质网应激的下游效应器, 还能反向调控UPR信号。例如, IRE1 $\alpha$ 和ATF6 $\alpha$ 等关键蛋白可被自噬系统降解<sup>[51]</sup>, 形成负反馈回路, 避免应激信号被过度激活。未来研究应重点解析ER-phagy受体的组织特异性功能、其与溶酶体功能障碍的因果关系, 以及其作为疾病治疗靶点的潜在价值。

尽管内质网应激诱导自噬的机制研究已取得长足进步, 但受真核细胞系统复杂性影响, 二者互作过程与结局具有显著情境依赖性。未来仍需明确地解析以下三个关键问题, 以推动基础研究成果向临床转化。

其一, 深入探讨ER-phagy受体的组织特异性与功能分工, 包括各类受体的表达谱、细胞亚定位及底物偏好, 从而明确清除异常信号的自噬方式。其二, 应激造成溶酶体功能障碍, 最终导致ER-phagy活性受阻的因果关系与机制尚未阐明。内质网应激可能通过影响溶酶体酸性、膜融合或水解功能, 阐明不同应激强度与时长下的关键限速步骤, 将有助于解释病理性蛋白聚集与内质网质控失败的根源, 并为内质网应激诱导的细胞自噬恢复提供干预

靶点。其三, 靶向UPR和ER-phagy节点的小分子干预策略仍处于早期探索阶段。一方面, 可以通过增强受体与自噬蛋白LC3/GABARAP的相互作用, 以提高底物递送效率; 另一方面, 可以利用靶向蛋白降解策略如蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimera, PROTAC)对应激通路中的关键分子进行受控清除, 以提高应激信号缓解效率。以上策略的成功有望为神经退行性疾病、代谢性疾病及肿瘤提供更加有效的预防和治疗思路。

### 参考文献 (References)

- [1] WISEMAN R L, MESGARZADEH J S, HENDERSHOT L M. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1477-91.
- [2] MATHIOWETZ A J, OLZMANN J A. Lipid droplets and cellular lipid flux [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(3): 331-45.
- [3] SCHULTE A, BLUM R. Shaped by leaky ER: homeostatic Ca<sup>2+</sup> fluxes [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 972104.
- [4] CHEN G F, WEI T Y, JU F R, et al. Protein quality control and aggregation in the endoplasmic reticulum: from basic to bedside [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1156152.
- [5] ACOSTA-ALVEAR D, HARNOSS J M, WALTER P, et al. Homeostasis control in health and disease by the unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(3): 193-212.
- [6] KETTEL P, KARAGÖZ G E. Endoplasmic reticulum: monitoring and maintaining protein and membrane homeostasis in the endoplasmic reticulum by the unfolded protein response [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 172: 106598.
- [7] LE GOUPIL S, LAPRADE H, AUBRY M, et al. Exploring the IRE1 interactome: from canonical signaling functions to unexpected roles [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(4): 107169.
- [8] TIRASOPHON W, WELIHINDA A A, KAUFMAN R J. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(12): 1812-24.
- [9] KIMATA Y, OIKAWA D, SHIMIZU Y, et al. A role for BiP as an adjustor for the endoplasmic reticulum stress-sensing protein Ire1 [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(3): 445-56.
- [10] DAWES S, HURST N, GREY G, et al. Chaperone BiP controls ER stress sensor Ire1 through interactions with its oligomers [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(10): e202402702.
- [11] YOSHIDA H, MATSUI T, YAMAMOTO A, et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 881-91.
- [12] YANAGITANI K, KIMATA Y, KADOKURA H, et al. Translational pausing ensures membrane targeting and cytoplasmic splicing of XBP1u mRNA [J]. *Science*, 2011, 331(6017): 586-9.
- [13] KANDA S, YANAGITANI K, YOKOTA Y, et al. Autonomous translational pausing is required for XBP1u mRNA recruitment to the ER via the SRP pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(40): E5886-e95.

- [14] LEE A H, IWAKOSHI N N, GLIMCHER L H. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(21): 7448-59.
- [15] MOLINARI M. ER-phagy responses in yeast, plants, and mammalian cells and their crosstalk with UPR and ERAD [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 949-66.
- [16] HOLLIE J, WEISSMAN J S. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response [J]. *Science*, 2006, 313(5783): 104-7.
- [17] QUWAIDER D, CORCHETE L A, MARTÍN-IZQUIERDO M, et al. RNA sequencing identifies novel regulated IRE1-dependent decay targets that affect multiple myeloma survival and proliferation [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 18.
- [18] LIU S Z, ZHANG X G, YAO X, et al. Mammalian IRE1 $\alpha$  dynamically and functionally coalesces with stress granules [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(6): 917-31.
- [19] BERTELOTTI A, ZHANG Y, HENDERSHOT L M, et al. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(6): 326-32.
- [20] HARDING H P, ZHANG Y, RON D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase [J]. *Nature*, 1999, 397(6716): 271-4.
- [21] WEK R C. Role of eIF2 $\alpha$  kinases in translational control and adaptation to cellular stress [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(7): a032870.
- [22] HETZ C, ZHANG K, KAUFMAN R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-38.
- [23] WU D, LIANG J. Activating transcription factor 4: a regulator of stress response in human cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1370012.
- [24] NOVOA I, ZENG H, HARDING H P, et al. Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2 $\alpha$  [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(5): 1011-22.
- [25] MAGG V, MANETTO A, KOPP K, et al. Turnover of PPP1R15A mRNA encoding GADD34 controls responsiveness and adaptation to cellular stress [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114069.
- [26] CULLINAN S B, ZHANG D, HANNINK M, et al. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(20): 7198-209.
- [27] HE F, RU X L, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [28] YE J, RAWSON R B, KOMURO R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(6): 1355-64.
- [29] LEI Y Y, YU H, DING S X, et al. Molecular mechanism of ATF6 in unfolded protein response and its role in disease [J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e25937.
- [30] ADACHI Y, YAMAMOTO K, OKADA T, et al. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum [J]. *Cell Struct Funct*, 2008, 33(1): 75-89.
- [31] YAMAMOTO K, SATO T, MATSUI T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 $\alpha$  and XBP1 [J]. *Dev Cell*, 2007, 13(3): 365-76.
- [32] VIDAL R L, SEPULVEDA D, TRONCOSO-ESCUADERO P, et al. Enforced dimerization between XBPs and ATF6f enhances the protective effects of the UPR in models of neurodegeneration [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1862-82.
- [33] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-35.
- [34] CHAI H Y, HU Q, YAO S, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated programmed cell death in the tumor microenvironment [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 559.
- [35] MIZUSHIMA N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 521-7.
- [36] GUBAS A, DIKIC I. ER remodeling via ER-phagy [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1492-500.
- [37] 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.
- [38] PUENTE C, HENDRICKSON R C, JIANG X. Nutrient-regulated phosphorylation of ATG13 inhibits starvation-induced autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(11): 6026-35.
- [39] NISHIMURA T, TAMURA N, KONO N, et al. Autophagosome formation is initiated at phosphatidylinositol synthase-enriched ER subdomains [J]. *EMBO J*, 2017, 36(12): 1719-35.
- [40] 张福翼, 蒋莉. 结节性硬化症相关癫痫的分子病理学机制及治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*(ZHANG F Y, JIANG L. Molecular pathological mechanism and treatment progress of tuberous sclerosis complex-related epilepsy [J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*), 2023, 29(9): 52-7.
- [41] WANG S, MA R, GAO C, et al. Unraveling the function of TSC1-TSC2 complex: implications for stem cell fate [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 38.
- [42] INOKI K, ZHU T, GUAN K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 577-90.
- [43] GWINN D M, SHACKELFORD D B, EGAN D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 214-26.
- [44] KIM D H, SARBASSOV D D, ALI S M, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery [J]. *Cell*, 2002, 110(2): 163-75.
- [45] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203.
- [46] LING N X Y, KACZMAREK A, HOQUE A, et al. mTORC1 directly inhibits AMPK to promote cell proliferation under nutrient stress [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(1): 41-9.
- [47] SMILES W J, OVENS A J, KEMP B E, et al. New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk [J]. *Essays Biochem*, 2024, 68(3): 321-36.
- [48] GONZÁLEZ A, HALL M N, LIN S C, et al. AMPK and TOR: the Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 472-92.
- [49] GE Y C, ZHOU M, CHEN C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging [J]. *Biochimie*, 2022, 195: 100-13.
- [50] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, OHSUMI Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 107-32.

- [51] NÄHSE V, STENMARK H, SCHINK K O. Omegasomes control formation, expansion, and closure of autophagosomes [J]. *Bioessays*, 2024, 46(6): e2400038.
- [52] BROADBENT D G, BARNABA C, PEREZ G I, et al. Quantitative analysis of autophagy reveals the role of ATG9 and ATG2 in autophagosome formation [J]. *J Cell Biol*, 2023, 222(7): e202210078.
- [53] IRIONDO M N, ETXANIZ A, VARELA Y R, et al. Effect of ATG12-ATG5-ATG16L1 autophagy E3-like complex on the ability of LC3/GABARAP proteins to induce vesicle tethering and fusion [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2): 56.
- [54] VARGAS J N S, HAMASAKI M, KAWABATA T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-85.
- [55] NIETO-TORRES J L, ZARETSKI S, LIU T, et al. Post-translational modifications of ATG8 proteins: an emerging mechanism of autophagy control [J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(16): jcs259725.
- [56] BALLESTEROS U, ETXANIZ A, IRIONDO M N, et al. The role of LC3C N-terminus in autophagosome expansion [J]. *Biophys J*, 2024, doi: 10.1016/j.bpj.2023.11.679.
- [57] OGATA M, HINO S I, SAITO A, et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(24): 9220-31.
- [58] CORAZZARI M, RAPINO F, CICCOSANTI F, et al. Oncogenic BRAF induces chronic ER stress condition resulting in increased basal autophagy and apoptotic resistance of cutaneous melanoma [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(6): 946-58.
- [59] MARGARITI A, LI H L, CHEN T, et al. XBPI mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through BECLIN-1 transcriptional activation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 859-72.
- [60] NEILL G, MASSON G R. A stay of execution: ATF4 regulation and potential outcomes for the integrated stress response [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1112253.
- [61] KOUROKU Y, FUJITA E, TANIDA I, et al. ER stress (PERK/eIF2 $\alpha$  phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 230-9.
- [62] FUJITA E, KOUROKU Y, ISOAI A, et al. Two endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) systems for the novel variant of the mutant dysferlin: ubiquitin/proteasome ERAD(I) and autophagy/lysosome ERAD(II) [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(6): 618-29.
- [63] ZHENG X, PANG Y X, HASENBILIGE, et al. ATF4-mediated different mode of interaction between autophagy and mTOR determines cell fate dependent on the level of ER stress induced by Cr(VI) [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 281: 116639.
- [64] SAIKIA R, JOSEPH J. AMPK: a key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(11): 1539-51.
- [65] MEDINA D L, DI PAOLA S, PELUSO I, et al. Lysosomal calcium signalling regulates autophagy through calcineurin and TFEB [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(3): 288-99.
- [66] LAI Y S, HSIEH M R, NGUYEN T M H, et al. Optogenetically engineered calcium oscillations promote autophagy-mediated cell death via AMPK activation [J]. *Open Biol*, 2024, 14(4): 240001.
- [67] LEONI V, CACCIA C. Potential diagnostic applications of side chain oxysterols analysis in plasma and cerebrospinal fluid [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(1): 26-36.
- [68] XI H, BARREDO J C, MERCHAN J R, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by 2-deoxyglucose but not glucose starvation activates AMPK through CaMKK $\beta$  leading to autophagy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(10): 1463-77.
- [69] ZHENG Q X, ZHANG H, ZHAO H Y, et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II  $\beta$  decodes ER Ca<sup>2+</sup> transients to trigger autophagosome formation [J]. *Mol Cell*, 2025, 85(3): 620-37, e6.
- [70] KONG M, CHEN Z, LIN Z, et al. SIGMAR1 targets AMPK/ULK1 pathway to inhibit SH-SY5Y cell apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(4): 134.
- [71] GALLAGHER E R, HOLZBAUR E L F. The selective autophagy adaptor p62/SQSTM1 forms phase condensates regulated by HSP27 that facilitate the clearance of damaged lysosomes via lysophagy [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112037.
- [72] VIETRI M, MIRANDA M R, AMODIO G, et al. The link between endoplasmic reticulum stress and lysosomal dysfunction under oxidative stress in cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(7): 930.
- [73] CHEN N, YANG J Q, TONG S, et al. FAM134B in cellular homeostasis: bridging endoplasmic reticulum-phagy to human diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(12): 5514-30.
- [74] CHIDAMBARAM R, KUMAR K, PARASHAR S, et al. PINK1 controls RTN3L-mediated ER autophagy by regulating peripheral tubule junctions [J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(12): e202407193.
- [75] FUMAGALLI F, NOACK J, BERGMANN T J, et al. Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(11): 1173-84.
- [76] CHINO H, YAMASAKI A, ODE K L, et al. Phosphorylation by casein kinase 2 enhances the interaction between ER-phagy receptor TEX264 and ATG8 proteins [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(6): e54801.
- [77] BERKANE R, HO-XUAN H, GLOGGER M, et al. The function of ER-phagy receptors is regulated through phosphorylation-dependent ubiquitination pathways [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8364.
- [78] STOLZ A. CSNK2/CK2 regulates selective autophagy of the endoplasmic reticulum [J]. *Autophagy*, 2024, 20(7): 1694-5.
- [79] VERFAILLIE T, SALAZAR M, VELASCO G, et al. Linking ER stress to autophagy: potential implications for cancer therapy [J]. *Int J Cell Biol*, 2010, 2010: 930509.
- [80] NAKAJIMA S, HIRAMATSU N, HAYAKAWA K, et al. Selective abrogation of BiP/GRP78 blunts activation of NF- $\kappa$ B through the ATF6 branch of the UPR: involvement of C/EBP $\beta$  and mTOR-dependent dephosphorylation of Akt [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(8): 1710-8.
- [81] SCHUCK S, GALLAGHER C M, WALTER P. ER-phagy mediates selective degradation of endoplasmic reticulum independently of the core autophagy machinery [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 18): 4078-88.
- [82] SONG S L, TAN J, MIAO Y M, et al. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: involvement of UPR and the core autophagy machinery [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 3867-74.
- [83] MA C G, LIU Y, FU Z L. Implications of endoplasmic reticulum

- stress and autophagy in aging and cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1413853.
- [84] ALAM R, KABIR M F, KIM H R, et al. Canonical and non-canonical er stress-mediated autophagy is a bite the bullet in view of cancer therapy [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3773.
- [85] AJOLABADY A, LINDHOLM D, REN J, et al. ER stress and UPR in Alzheimer's disease: mechanisms, pathogenesis, treatments [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 706.
- [86] SU S, SHI Y T, CHU Y, et al. Sec62 promotes gastric cancer metastasis through mediating UPR-induced autophagy activation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 133.
- [87] ZIMMERMANN J S M, LINXWEILER J, RADOSA J C, et al. The endoplasmic reticulum membrane protein Sec62 as potential therapeutic target in SEC62 overexpressing tumors [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1014271.
- [88] MOU W Q, TANG Y L, HUANG Y P, et al. Upregulation of neuronal ER-phagy improves organismal fitness and alleviates APP toxicity [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5): 114255.
- [89] 丰梅, 付凌玲, 张伟华. 内质网应激调控细胞自噬和凋亡[J]. *中国细胞生物学学报*(FENG M, FU L L, ZHANG W H. Endoplasmic reticulum stress regulates cell autophagy and apoptosis [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2018, 40(3): 455-62.
- [90] HE X, HE H W, HOU Z T, et al. ER-phagy restrains inflammatory responses through its receptor UBAC2 [J]. *EMBO J*, 2024, 43(21): 5057-84.