

选择性自噬的研究进展

韩冰, 杨琴, 崔清华* (云南大学生命科学学院, 云南昆明 650091)

摘要 自噬是真核细胞中高度保守的一种亚细胞降解途径。该途径中, 一些损坏、标记的大分子物质(如蛋白质等)或细胞器被自噬体包裹后送入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中降解并重新利用。长期以来, 人们认为自噬在降解大量的细胞质成分时是一种非选择性的过程。然而, 最近几年的研究结果表明, 无论是酵母还是高等的真核生物细胞中均存在许多类型的选择性自噬。该研究主要综述了近几年选择性自噬过程与分子机制的研究进展。

关键词 选择性自噬; Cvt 途径; 线粒体自噬; 内质网自噬; 过氧化物酶体自噬; 核糖体自噬和脂类自噬

中图分类号 S188 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2014)25-08488-04

Research Advance of Selective-Autophagy

HAN Bing, CUI Qing-hua et al (School of Life Sciences, Yunnan University, Kunming, Yunnan 650091)

Abstract Autophagy is a cellular degradation pathway which is highly conserved in eukaryotic cells. Generally, some damaged macromolecules or organelles were wrapped by autophagosomes which will fuse with lysosome (animal) or vacuole (yeast and plant) for degrading and recycling. For a long time, people think that autophagy is a non-selective process. In recent years, many researches show that there are many types of selective autophagy in yeast and higher eukaryotic cells. This paper mainly reviews the molecular mechanism and process in selective-autophagy in recent years.

Key words Selective-autophagy pathway; The Cvt pathway; Mitophagy; Reticulophagy; Pexophagy; lipophagy

细胞自噬(Autophagy)是在维持真核细胞稳态、保持细胞健康过程中起着关键作用的一类亚细胞降解途径^[1-3]。与在真核生物和古细菌中普遍存在的泛素蛋白酶体途径相比, 细胞自噬具有更强的降解能力, 其降解底物既包括可溶性蛋白等生物大分子, 又包括受损细胞器这种较大的细胞结构。细胞自噬在生物体的应激反应、免疫防御、稳态维持、肿瘤抑制、寿命延长等方面起着至关重要的作用^[4-7]。

在真核细胞中, 根据底物进入溶酶体或液泡途径的不同, 可以将自噬分为3种类型: 宏自噬(Macroautophagy)、小自噬(Microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。宏自噬即通常所指的自噬, 胞质被自噬体包裹, 最终自噬体与溶酶体或液泡融合。小自噬是通过溶酶体或液泡自身生物膜的内陷吞没底物。CMA是胞浆蛋白通过分子伴侣运送到溶酶体或液泡中进行降解。

细胞自噬现象最早是在哺乳动物细胞中被发现^[8], 但是参与自噬的细胞组分以及自噬发生的分子机制在酵母中得到了验证^[9]。以酵母(图1)为例, 细胞自噬的发生从概念上可以分为以下几个方面: ①细胞自噬的上游调控; ②自噬体在PAS(Pre-autophagosomal structure/Phagophore assembly site)位点的形成; ③自噬体与液泡的融合。在自噬发生的整个过程中涉及许多自噬相关蛋白, 被称为Atg(Autophagy-related gene)蛋白。到目前为止, 已经在酵母中发现了34种Atg蛋白^[11]。这些Atg蛋白参与形成的不同蛋白体系作用于自噬体形成的不同过程中。主要的自噬蛋白体系包括Atg1复合体、磷脂酰肌醇-3-激酶复合物、泛素样共轭体系、Atg9循环体系。其中, Atg1复合体可以感受外界环境变化来

调节自噬水平的高低; 磷脂酰肌醇-3-激酶可以募集下游重要的Atg蛋白; 2个泛素样共轭体系是自噬体膜不断延伸的直接动力; Atg9循环体系提供自噬体膜延伸所需的膜脂来源。

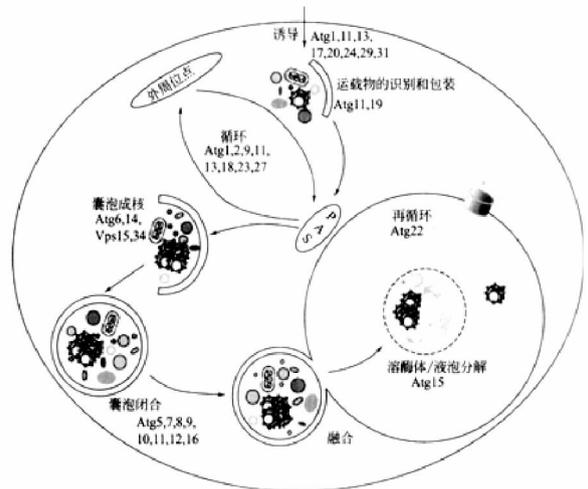


图1 酵母自噬过程^[10]

长期以来, 人们认为自噬对降解底物没有选择性, 但随着对自噬研究的不断深入, 人们发现在特定情况下, 自噬可以专一地降解某类大分子或细胞器, 这种自噬被称为选择性自噬。目前, 有关选择性自噬的研究已经积累了大量的数据。已有的数据证明, 选择性自噬在生物体的许多方面发挥着显著的生理作用。目前研究较多的选择性自噬包括Cvt(cytoplasm-to-vacuole transport)途径、线粒体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、核糖体自噬和脂类自噬。在此, 笔者对这些选择性自噬做了一定的归纳和总结。

1 Cvt 途径

Cvt途径是研究得比较详细的选择性自噬。在细胞质中, 氨基肽酶(Ape1)和甘露糖酶(Ams1)以无活性的前体的形式存在^[12]。Cvt途径的主要作用就是将细胞质中的这2

基金项目 高校学术带头人和优秀人才扶持基金(XT412002)。

作者简介 韩冰(1988-), 男, 山东济宁人, 硕士研究生, 研究方向: 自噬与油脂代谢关系。*通讯作者, 教授, 从事自噬与肿瘤关系方面的研究。

收稿日期 2014-07-17

个前体送到液泡中,在液泡内相关酶的作用下将前体加工成为成熟的 Ape1 和 Ams1。因此,与其他降解性自噬途径不同,Cvt 途径是一种酶合成的选择性自噬,拓宽了人们对自噬的认识。

Cvt 途径自噬体形成的主要机制与非选择性自噬基本相同,但有 2 个自噬相关蛋白 Atg11 和 Atg19 在特性识别 Ape1 前体和 Ams1 前体的机制中发挥重要作用。在细胞质中,Ape1 前体的寡聚体可以与它的受体 Atg19 结合,而 Ams1 前体可以与 Atg19 的另一个位点结合,共同形成一个 Cvt 复合体^[13-14]。Cvt 复合体通过 Atg19 与 Atg11 的 C 端超螺旋结构结合,而 Atg11 的 N 端和中间的超螺旋结构负责与肌动蛋白(actin)的连接,随后在 actin 和 Atg11 的共同作用下 Cvt 复合体被定位到 PAS 位点上^[15]。定位到 PAS 位点后,Atg11 与复合体解离,返回细胞质被重新利用,Atg19 与 Atg8-PE(磷脂酰乙醇胺)相互作用促进特化的自噬体-Cvt 囊泡的形成^[16-17]。最近的研究发现,Atg34 作为 Atg19 的同源物,也可以作为 Ams1 前体的受体介导其进入液泡,进而得到活化^[18]。

虽然 Cvt 囊泡在形态上与自噬体相似,但是它们的体型更小且形成速度更慢。更重要的是,Atg11 和 Atg19 对于 Cvt 途径是必须的,而非选择性自噬并不需要这 2 种蛋白^[13,16]。到目前为止,没有证据证明高等真核生物存在类似 Cvt 途径过程的通路。

2 线粒体自噬

线粒体通过氧化磷酸化为细胞提供能量。然而,线粒体代谢过程中活性氧的积累会引起线粒体的损伤,并且释放促凋亡蛋白。这些蛋白会启动细胞的凋亡程序^[19]。因此,为了维持细胞的稳态,受损伤的线粒体需要及时被清除掉。最近的研究表明,自噬体可以特异地包裹线粒体,并且通过自噬机制将其降解掉。这一选择性降解过程被称为线粒体自噬^[20]。当细胞处于饥饿或缺氧条件时会诱导细胞的线粒体自噬,然而不同条件下引起线粒体自噬的机制并不相同。

通过调节线粒体膜上自噬受体蛋白的磷酸化水平是控制线粒体自噬的重要途径。酵母在饥饿条件下,线粒体自噬受体蛋白 Atg32 的 114 位和 119 位的丝氨酸会发生磷酸化^[21]。磷酸化后的 Atg32 可以与 Atg8 相互作用,并且介导 Atg11 与 Atg32 的相互作用,引起线粒体自噬的发生^[22]。目前的研究发现,蛋白激酶 Hog1 和 Pbs2 可能位于 Atg32 磷酸化调节通路的上游,但是直接磷酸化 Atg32 的关键蛋白激酶仍未被发现^[23]。然而,在哺乳动物细胞中,发挥类似功能的线粒体自噬受体蛋白是 FUNDC1^[24]。在正常情况下,FUNDC1 的 18 位酪氨酸可以被 Src 蛋白激酶磷酸化,从而降低与 LC3(酵母 Atg8 的同源物)的结合能力。而在缺氧条件下,Src 蛋白激酶的活性会受到抑制,使得 FUNDC1 去磷酸化,FUNDC1 和 LC3 相互作用增强,从而介导线粒体自噬的发生。大量的研究证明,Bnip3 和 Nix 与 LC3 同样有直接的相互作用。它们与 FUNDC1 一起在缺氧介导的哺乳动物细胞线粒体自噬中发挥着重要作用^[25-26]。

除了环境因素,线粒体损伤所引起的线粒体膜电位的降

低也可以导致线粒体自噬。最近的研究表明,E3 泛素连接酶 Parkin 和蛋白激酶 Pink1 参与膜电位降低引起的线粒体自噬的发生^[27-28]。当线粒体损伤后,线粒体膜电位下降,引起 Pink1 蛋白在线粒体上积累,Pink1 进而磷酸化 Parkin,使得 Parkin 由胞浆定位到线粒体上^[29]。Parkin 可以泛素化线粒体膜上的很多蛋白,从而募集下游自噬相关蛋白介导线粒体自噬^[28,30]。目前对线粒体自噬的研究刚刚起步,其中的分子机制还不清楚,有待进一步探索。

3 内质网自噬

内质网是折叠和修饰细胞中膜蛋白和分泌性蛋白的重要细胞器。因此,内质网的稳态对于细胞行使正常功能起着关键作用。然而,当内质网的折叠和修饰能力因为某种原因下降(称为折叠应激),就会造成大量的错误蛋白在内质网腔内积累引起内质网损伤,最终破坏内质网的稳态。UPR 是一种保守的内质网与细胞核的信号转导通路,在维持内质网稳态上起着核心作用^[31]。当出现折叠应激时,UPR 通过调控表达 ER 酶,增强内质网的蛋白折叠和蛋白降解,在一定程度上清除 ER 腔内错误折叠的蛋白^[32]。

然而,Bernales 等^[33]研究表明,当 UPR 难以维持内质网稳态时,细胞会通过内质网自噬(ER-phagy)的方式来辅助维持。严重的折叠应激会引起 UPR 长时间的激活,使得关键 Atg 基因转录翻译成 Atg 蛋白^[34]。这些 Atg 蛋白会聚集到部分内质网膜,导致内质网膜内陷形成包含内质网的自噬体(ERAs)。ERAs 在不断吞噬部分受损内质网膜的过程中,通过剔除核糖体和膜折叠将失去稳态的部分内质网与其他内质网隔离开来形成完整的内质网自噬体。内质网自噬体最后与降解性细胞器融合且被分解、利用。目前,对于内质网自噬的诱导机制及作用机制的直接证明尚未完全清楚,还需要对这个模型进行进一步研究。

4 过氧化物酶体自噬

过氧化物酶体是一种异质性细胞器,参与细胞内的脂类代谢和过氧化物的消除。当细胞内过氧化物增加时,细胞会诱导产生大量的过氧化物酶体。然而,当过氧化物酶体含量下降到基底水平或过氧化物酶体受损时,这些过氧化物酶体就会通过过氧化物酶体自噬的方式被降解掉。过氧化物酶体通过 2 种形态学上完全不同的方式(过氧化物酶体大自噬和过氧化物酶体小自噬)进行降解^[35-37]。哺乳动物细胞和酵母主要是通过过氧化物酶体大自噬的方式降解过氧化物酶体。

研究过氧化物酶体自噬的模式生物是 2 种可以产生大量过氧化物酶体的酵母——毕赤酵母(*Pichia pastoris*)和多形汉逊氏酵母(*Hansenula polymorpha*)。它们可以利用甲醇作为唯一碳源进行生长。当两者在甲醇中生长时,细胞会产生大量过氧化物酶体以适应细胞特殊代谢的要求;然而,将两者转入以葡萄糖为碳源的培养基时,大量的过氧化物酶体就会通过过氧化物酶体自噬的方式被选择性地降解^[38]。过氧化物酶体自噬与非选择性自噬共享大部分自噬相关组分。在过氧化物酶体膜上存在的 Pex14 是过氧化物酶体大自噬

体系特异识别该细胞器所必需的^[39]。Atg11 在过氧化物酶体向液泡的特异性运输过程中是必不可少的^[16]。最新的研究认为,Atg30 通过与 Pex3、Pex14、Atg11 和 Atg17 相互作用,介导过氧化物酶体自噬体的形成^[40]。然而,详细的机制还有待进一步确定。

5 核糖体自噬

在哺乳动物中发现自噬现象不久,人们就通过电镜在自噬体中观察到核糖体^[41-42]。然而,长期以来,这种现象被认为是由非选择性自噬的随机性造成的,因为核糖体在细胞质中是大量存在的。随着研究的进一步发展,人们发现一些自噬体中存在着大量的核糖体聚集体^[43];同时,人们在酿酒酵母中发现,核糖体的降解需要 Atg1、Atg7 和 Ccz1(介导自噬体与液泡的融合)^[44]。这些研究暗示着有可能存在特易降解核糖体的选择性自噬通路。通过进一步的遗传筛选,发现饥饿诱导的 60S 核糖体亚基的选择性降解依赖于泛素蛋白酶 Ubp3 和它的辅因子 Bre5 以及泛素连接酶 Rsp5^[45-46],并且 Ubp3 和 Bre5 可以与 Atg19 相互作用^[47]。这些结果表明,泛素参与核糖体的选择性自噬过程,并将该过程定义为核糖体自噬。然而,Rsp5 和 Ubp3/Bre5 作用于核糖体自噬的下游效应因子还不清楚,对核糖体自噬的研究还处于起步阶段。

6 脂类自噬

在过去很长一段时间内,人们并不认为油脂可以作为自噬底物进行选择性降解。然而,2009 年 Singh 等^[48]发现,自噬可以调控小鼠肝细胞脂滴中油脂的代谢,并且通过电镜观察到在油滴内部出现双层膜的结构。通过进一步的研究,发现 LC3(哺乳动物 Atg8 同源物)可以定位到小鼠肝细胞脂滴膜表面。这些结果证明,在小鼠肝细胞中存在自噬特异性降解脂滴中的油脂的过程。这个过程被称为脂类自噬。

脂类自噬的模型认为:当肝细胞在正常营养条件下,脂类自噬保持在基底水平;在肝细胞脂滴油脂适度积累或营养剥夺的条件下,脂类自噬水平明显提高,LC3 等自噬相关蛋白会聚集在脂滴表面,并包裹着部分油脂形成脂类自噬体,脂类自噬体与溶酶体融合被溶酶体内酸性脂肪酶水解且释放脂肪酸,随后脂肪酸通过线粒体的 β -氧化为细胞提供能量;当肝细胞长期处于油脂合成刺激或自噬抑制的条件下,脂类自噬会被抑制^[49]。然而,目前对 LC3 定位到脂滴膜上的机制还不清楚。

7 展望

已有研究证明,自噬的选择性在细胞中很有可能是一个普遍存在的现象。然而,目前对多种选择性自噬的发生机制还不是很清楚。选择性自噬在自噬体形成过程中与非选择性自噬共享大部分形成机制,而造成前者特异性降解的原因是因为一些自噬相关蛋白或其他效应因子可以特异识别细胞器上的受体分子,进而在该细胞器表面起始自噬体的形成。目前的研究发现,Atg8 在多种选择性自噬中发挥着重要的作用^[50],而 Atg8 在高等真核生物中是一个泛素样蛋白家族^[51],不同的 Atg8 蛋白在不同组织中具有表达差异性,因此有可能不同的 Atg8 蛋白特异识别不同的受体蛋白,从而诱

导不同类型的选择性自噬。当然,这种机制还有待证明,因为低等真核生物(如酵母、藻类)都只有一个 Atg8 蛋白。然而,最新的研究表明,一些被称为适配因子(Adaptor)的蛋白(如 Bcl-2 家族的 Nix)可以连接 Atg8 和降解底物,是选择性自噬的关键因子^[50,52-53],然而该关键因子的作用机制仍不清楚。因此,有关选择性自噬的发生机制还有待进一步探索。

参考文献

- REGGIORI F, KLIONSKY D J. Autophagy in the eukaryotic cell[J]. *Eukaryotic Cell*, 2002, 1(1): 11-21.
- XIE Z, KLIONSKY D J. Autophagosome formation: core machinery and adaptations[J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(10): 1102-1109.
- NAKATOGAWA H, SUZUKI K, KAMADA Y, et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lesson from yeast[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 458-467.
- CECCONI F, LEVINE B. The role of autophagy in mammalian development: cell makeover rather than cell death[J]. *Developmental Cell*, 2008, 15(3): 344-357.
- MÜNZ C. Antigen processing via autophagy-not only for MHC class II presentation anymore? [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2010, 22(1): 89-93.
- MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- LAPIERRE L R, GELINO S, MELÉNDEZ A, et al. Autophagy and lipid metabolism coordinately modulate life span in germline-less *C. elegans*[J]. *Current Biology*, 2011, 21(18): 1507-1514.
- DETER R L, BAUDHUIN P, DE DUVE C. Participation of lysosomes in cellular autophagy induced in rat liver by glucagon[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1967, 35(2): 11-16.
- KLIONSKY D J. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(11): 931-937.
- HUANG J, KLIONSKY D J. Autophagy and human disease[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(15): 1837-1849.
- KLIONSKY D J, CREGG J M, DUNN W A, et al. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes[J]. *Developmental Cell*, 2003, 5(4): 539-545.
- KLIONSKY D J, CUEVA R, YAVER D S. Aminopeptidase I of *Saccharomyces cerevisiae* is localized to the vacuole independent of the secretory pathway[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1992, 119(2): 287-299.
- SHINTANI T, HUANG W P, STROMHAUG P E, et al. Mechanism of cargo selection in the cytoplasm to vacuole targeting pathway[J]. *Developmental Cell*, 2002, 3(6): 825-837.
- KIM J, SCOTT S V, ODA M N, et al. Transport of a large oligomeric protein by the cytoplasm to vacuole protein targeting pathway[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1997, 137(3): 609-618.
- YORIMITSU T, KLIONSKY D J. Atg11 links cargo to the vesicle-forming machinery in the cytoplasm to vacuole targeting pathway[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2005, 16(4): 1593-1605.
- KIM J, KAMADA Y, STROMHAUG P E, et al. Cvt9/Gsa9 functions in sequestering selective cytosolic cargo destined for the vacuole[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2001, 153(2): 381-396.
- SCOTT S V, GUAN J, HUTCHINS M U, et al. Cvt19 is a receptor for the cytoplasm-to-vacuole targeting pathway[J]. *Molecular Cell*, 2001, 7(6): 1131-1141.
- SUZUKI K, KONDO C, MORIMOTO M, et al. Selective transport of alpha-mannosidase by autophagic pathways: identification of a novel receptor, ATG34[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 30019-30025.
- WANG X. The expanding role of mitochondria in apoptosis[J]. *Genes & Development*, 2001, 15(22): 2922-2933.
- TOLKOVSKY A M. Mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(9): 1508-1515.
- OKAMOTO K, KONDO-OKAMOTO N, OHSUMI Y. Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(1): 87-97.
- KONDO-OKAMOTO N, NODA N N, SUZUKI S W, et al. Autophagy-related protein 32 acts as autophagic degron and directly initiates mitophagy[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(13): 10631-10638.
- AOKI Y, KANKI T, HIROTA Y, et al. Phosphorylation of Serine 114 on

- Atg32 mediates mitophagy [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2011, 22 (17): 3206–3217.
- [24] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(2): 177–185.
- [25] HANNA R A, QUINSAY M N, OROGO A M, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(23): 19094–19104.
- [26] NOVAK I, KIRKIN V, MCEWAN D G, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance [J]. *EMBO Reports*, 2010, 11(1): 45–51.
- [27] NARENDRA D, TANAKA A, SUEN D F, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2008, 183(5): 795–803.
- [28] NARENDRA D P, JIN S M, TANAKA A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J]. *PLoS Biology*, 2010, 8(1): 1000298.
- [29] KIM Y, PARK J, KIM S, et al. PINK1 controls mitochondrial localization of Parkin through direct phosphorylation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 377(3): 975–980.
- [30] VIVES-BAUZA C, ZHOU C, HUANG Y, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(1): 378–383.
- [31] MISHIBA K, NAGASHIMA Y, SUZUKI E, et al. Defects in IRE1 enhance cell death and fail to degrade mRNAs encoding secretory pathway proteins in the *Arabidopsis* unfolded protein response [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(14): 5713–5718.
- [32] VOLMER R, VAN DER PLOEG K, RON D. Membrane lipid saturation activates endoplasmic reticulum unfolded protein response transducers through their transmembrane domains [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(12): 4628–4633.
- [33] BERNALES S, SCHUCK S, WALTER P. ER-Phagy [J]. *Autophagy*, 2007, 3(3): 285–287.
- [34] KLIONSKY D J, CUERVO A M, DUNN W A, et al. How shall I eat thee? [J]. *Autophagy*, 2007, 3(5): 413.
- [35] GUNKEL K, VAN DER KLEI I J, BARTH G, et al. Selective peroxisome degradation in *Yarrowia lipolytica* after a shift of cells from acetate/oleate/ethylamine into glucose/ammonium sulfate-containing media [J]. *FEBS Letters*, 1999, 451(1): 1–4.
- [36] HUTCHINS M U, KLIONSKY D J. Vacuolar localization of oligomeric α -mannosidase requires the cytoplasm to vacuole targeting and autophagy pathway components in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(23): 20491–20498.
- [37] SAKAI Y, OKU M, VAN DER KLEI I J, et al. Pexophagy: autophagic degradation of peroxisomes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2006, 1763(12): 1767–1775.
- [38] DUNN JR W A, CREGG J M, KIEL J A K W, et al. Pexophagy: the selective autophagy of peroxisomes [J]. *Autophagy*, 2005, 1(2): 75–83.
- [39] BELLU A R, KOMORI M, VAN DER KLEI I J, et al. Peroxisome biogenesis and selective degradation converge at Pex14p [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(48): 44570–44574.
- [40] FARRE J C, MANJITHAYA R, MATHEWSON R D, et al. PpAtg30 tags peroxisomes for turnover by selective autophagy [J]. *Developmental Cell*, 2008, 14(3): 365–376.
- [41] ASHFORD T P, PORTER K R. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes [J]. *The Journal of Cell Biology*, 1962, 12(1): 198–202.
- [42] DE DUVE C, WATTIAUX R. Functions of lysosomes [J]. *Annual Review of Physiology*, 1966, 28(1): 435–492.
- [43] TAKESHIGE K, BABA M, TSHOI S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. *The Journal of Cell Biology*, 1992, 119(2): 301–311.
- [44] KUCHARCZYK R, DUPRE S, AVARO S, et al. The novel protein Cez1p required for vacuolar assembly in *Saccharomyces cerevisiae* functions in the same transport pathway as Ypt7p [J]. *Journal of Cell Science*, 2000, 113(23): 4301–4311.
- [45] 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]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(5): 602–610.
- [46] KRAFT C, PETER M. Is the Rsp5 ubiquitin ligase involved in the regulation of ribophagy [J]. *Autophagy*, 2008, 4(6): 838–840.
- [47] BAXTER B K, ABELIOVICH H, ZHANG X, et al. Atg19p ubiquitination and the cytoplasm to vacuole trafficking pathway in yeast [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(47): 39067–39076.
- [48] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131–1135.
- [49] 韩冰, 杨清, 崔清华. 自噬与油脂代谢关系的研究进展 [J/OL]. (2014-07-07) <http://www.paper.edu.cn/html/releasepaper/2014/07/95/>.
- [50] WEIDBERG H, SHVETS E, ELAZAR Z. Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2011, 80: 125–156.
- [51] SHPILKA T, WEIDBERG H, PIETROKOVSKI S, et al. Atg8: an autophagy-related ubiquitin-like protein family [J]. *Genome Biol*, 2011, 12(22): 6.
- [52] BJØRKRØY G, LAMARK T, BRECH A, et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2005, 171(4): 603–614.
- [53] SHVETS E, FASS E, SCHERZ-SHOVAL R, et al. The N-terminus and Phe52 residue of LC3 recruit p62/SQSTM1 into autophagosomes [J]. *Journal of Cell Science*, 2008, 121(16): 2685–2695.

(上接第 8487 页)

参考文献

- [1] 张晓文. 施农业的发展现状与展望 [J]. *农机推广与安全*, 2006(11): 6–8.
- [2] 陈杰, 杨祥龙, 周胜军. 中国设施园艺研究现状与发展趋势 [J]. *中国农学通报*, 2005, 21(1): 236–238.
- [3] 葛志军, 傅理. 国内外温室产业发展现状与研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(35): 15751–15753.
- [4] 陈国辉, 郭艳玲, 宋文龙. 温室发展现状与我国温室需要解决的主要问题 [J]. *林业机械与木工设备*, 2004(2): 11–12.
- [5] 冯帆, 邱立春, 刘维佳. 模糊控制在温室温湿度控制系统中的应用 [J]. *农机化研究*, 2009, 31(6): 148–150.
- [6] 战美, 刘春红, 位耀光, 等. 基于模糊控制的温室温湿度无线智能监控系统 [J]. *农业工程*, 2013, 3(3): 47–50.
- [7] 兰富军. 基于模糊控制与神经网络的智能温室温度控制研究 [J]. *安徽农业科学*, 2012, 40(7): 4437–4438, 4441.
- [8] 张小娟. 带自调整因子模糊温度控制器的研究 [J]. *机械设计与制造*, 2012(2): 219–221.
- [9] 岳文杰, 谢守勇, 陈筹, 等. 基于模糊 PID 的温室温度控制器设计与仿真 [J]. *农机化研究*, 2014(4): 194–197.
- [10] 杜尚丰, 孙明, 董乔雪. 智能控制理论与应用 [M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2005.