

本文引用: 刘惠美, 彭国龙, 欧阳雪倩, 等. 选择性自噬和动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 737-745, 753. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0737-10

· 专家论坛 ·

选择性自噬和动脉粥样硬化

刘惠美, 彭国龙, 欧阳雪倩, 李兰芳

(南华大学药学院药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 李兰芳, 南华大学药学院教授, 博士研究生导师, 湖南省“121 人才”, 南华大学“船山人才”。2010 年毕业于北京协和医学院, 获得博士学位, 先后在美国佛罗里达大学、美国密西西比大学医学中心及美国马里兰大学从事博士后研究。深入研究和探讨了心血管活性小分子多肽 Apelin 及其受体 APJ 在心血管系统中的作用。主持国家自然科学基金项目 3 项、中国博士后基金面上和特别资助、湖南省自然科学基金等多项课题。申报国家发明专利 10 项。2018 年荣获湖南省自然科学奖三等奖 1 项(第二完成人)。在 *Free Radic Biol Med*、*Int J Cardiol*、*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 等期刊发表 Apelin/APJ 系统相关的 SCI 科研论文 70 余篇。主编《血管平滑肌细胞药理与临床》《新受体药理与临床》《细胞信号转导药理与临床》。



[摘要] 选择性自噬对降解的底物蛋白具有专一性, 包括线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、聚集体自噬、核糖体自噬等。动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症性病变, 其主要特征包括脂质堆积、泡沫细胞形成、内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞异常增殖和局部炎症。近年来, 大量研究提示选择性自噬参与 As 的发生发展。文章综述了选择性自噬的调控机制, 以及线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬和过氧化物酶体自噬在 As 中的作用及其分子机制, 以期 As 的防治提供新思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 线粒体自噬; 脂噬; 炎症小体自噬; 内质网自噬; 过氧化物酶体自噬

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Advances in selective autophagy and atherosclerosis

LIU Huimei, PENG Guolong, OUYANG Xueqian, LI Lanfang

(Institute of Pharmaceutical Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Selective autophagy is specific to degraded substrate proteins, including mitophagy, lipophagy, inflammasomophagy, reticulophagy, pexophagy, aggregophagy and ribophagy, etc. Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease mainly characterized by lipid accumulation, foam cell formation, endothelial cell dysfunction, abnormal proliferation of vascular smooth muscle cell, and local inflammation. In recent years, a large number of studies have suggested that selective autophagy is involved in the development of As. This paper reviewed the regulatory mechanisms of selective autophagy, and the potential roles of mitophagy, lipophagy, inflammasomophagy, reticulophagy and pexophagy in As, which can provide new ideas for the treatment of As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; mitophagy; lipophagy; inflammasomophagy; reticulophagy; pexophagy

自噬过程是一种由溶酶体介导, 能降解细胞内受损蛋白质或细胞器, 并维持细胞内环境稳态的一种自我保护机制^[1]。自噬主要分为四个步骤: (1) 诱

导自噬; (2) 自噬体形成; (3) 自噬体与溶酶体的融合; (4) 自噬完成。根据细胞内容物进入溶酶体的方式, 自噬可分为三大类: 微自噬(microautophagy)、伴

[收稿日期] 2022-12-20

[修回日期] 2023-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970431); 湖南省自然科学基金项目(2023JJ50136)

[作者简介] 刘惠美, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病发病机制与防治, E-mail: 1946745389@qq.com。通信作者李兰芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病发病机制与防治, E-mail: 2005001782@usc.edu.cn。

侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)和巨自噬(macroautophagy)^[2]。根据分解物质的不同,自噬亦分为非选择性和选择性自噬。非选择性自噬是指随机地吞噬和降解细胞内物质如受损细胞器和蛋白质。而选择性自噬是通过选择性自噬受体,将特定的细胞内成分诱导到自噬小体、晚期内吞体或溶酶体内降解的过程。选择性自噬对降解的底物蛋白具有专一性,包括线粒体自噬(mitophagy)、脂噬(lipophagy)、炎症小体自噬(inflammasomophagy)、聚集体自噬(aggrephagy)、内质网自噬(reticulophagy)、核糖体自噬(ribophagy)、过氧化物酶体自噬(pexophagy)等^[3]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性病变,其主要特征包括脂质堆积、泡沫细胞形成、内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)异常增殖和局部炎症^[4]。近年来,大量研究提示选择性自噬参与As的发生发展。本文阐述了线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、聚集体自噬和核糖体自噬的发生过程,并进一步总结了线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬和过氧化物酶体自噬在As中的最新研究进展,为防治As提供新的思路。

1 选择性自噬

1.1 线粒体自噬

线粒体自噬是指损伤的线粒体被特异性地包裹进自噬体并与溶酶体融合,完成线粒体的降解,从而控制线粒体的质量和数量^[5]。在酵母细胞中,自噬相关蛋白32(autophagy-related protein 32, Atg32)可特异性地诱导线粒体自噬^[6]。进一步,在真核生物中证实了Bcl-2腺病毒E1B 19 kDa蛋白相互作用蛋白3类似物(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3-like, BNIP3L/NIX)和Atg32有着相似的功能。BNIP3L/NIX蛋白是线粒体外膜蛋白,在网织红细胞向成熟红细胞分化过程中可以清除线粒体^[7]。当线粒体受损时,线粒体内膜去极化,稳定线粒体外膜上的PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)。然后PINK1磷酸化线粒体融合素基因2(mitofusin-2, Mfn-2)和泛素,进而将E3泛素连接酶Parkin招募到线粒体外膜上。Parkin可泛素化特定的底物,并被泛素结合蛋白视神经蛋白(optineurin, OPTN)、隔离体蛋白1(p62/sequestosome-1, p62/SQSTM1)、核

点蛋白52(nuclear dot protein 52 kDa, NDP52)和自噬受体NBR1识别,进而将线粒体招募到自噬体中,促进线粒体自噬的发生^[8]。PINK1还可以在体外哺乳动物细胞中以不依赖于Parkin的方式诱导线粒体自噬。

另外,一些受体也可介导线粒体自噬。一些已知的线粒体自噬受体,比如哺乳动物中的Beclin1调节的自噬激活分子(activating molecule in BECN1-regulated autophagy protein 1, AMBRA1)、FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)和BNIP3L/NIX,均定位于线粒体外膜,与LC3直接相互作用,介导线粒体清除。AMBRA1可与LC3结合,以Parkin依赖或Parkin非依赖的方式诱导线粒体自噬^[9]。FUNDC1是一种线粒体外膜蛋白,在缺氧条件下可通过调节动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)和视神经萎缩基因1(optic atrophy 1, OPA1)诱导线粒体自噬^[10]。

1.2 脂噬

脂噬是溶酶体酸性脂肪酶选择性降解储存在脂滴中的胆固醇和甘油三酯的一种选择性自噬。在脂滴膜蛋白被识别后与LC3B结合,形成自噬体,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体。随后,被吞噬的富含甘油三酯的脂滴降解为游离脂肪酸,通过线粒体中的 β 氧化生成ATP^[11]。

一些蛋白参与调控脂噬的发生,包括Atg14、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和发动蛋白2(dynamin 2, DNM2)。Atg14可以与ULK1和LC3相互作用诱导脂噬,释放游离脂肪酸。二甲双胍或营养限制会诱导内质网应激,激活AMPK,抑制雷帕霉素靶蛋白复合体1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1),诱导自噬起始复合体(如ULK1、Atg13、FIP200和Atg101)的形成,进而触发脂噬。DNM2是一种大型GTPase,由于其在膜小管出芽中的作用,可以调节脂噬^[12]。

脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和PNPLA5/8也可以调节脂噬。ATGL可以促进脂滴分解代谢和氧化游离脂肪酸。LC3可与ATGL的LIR结构域相互作用,促进细胞质ATGL向脂滴移动,并诱导脂噬。在肝脏特异性沉默调节蛋白1(sirtuin 1, SIRT1)^{-/-}小鼠和原代肝细胞中的研究表明ATGL可促进SIRT1活性,促进脂噬,进而调节肝脏中脂滴的分解代谢^[13]。Shpilka等^[14]发现脂滴中的PNPLA5可以识别脂滴,诱导甘油三酯和甾

醇酯的募集,促进自噬体的形成。Kim 等^[15]发现 PNPLA8 可与 LC3 相互作用,并证实固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)/PNPLA8 轴是脂质稳态调节的主要机制。

Rab7 和 Rab10 在脂噬调节中也发挥着重要作用。Rab7 在饥饿刺激的细胞中被显著激活,在脂噬过程中,多泡体和溶酶体运输到脂滴表面都依赖 Rab7 的激活,从而形成脂噬“突触”。Rab7 缺失可导致多泡体、溶酶体和自噬体形态的改变,从而减弱肝细胞的脂噬作用。另外,Rab7 还可与下游效应子 RILP 相互作用,促进脂滴的分解。在饥饿刺激的肝细胞中,Rab10 活性显著增强,同时 Rab10 被招募到脂滴表面新生的自噬膜中。在自噬过程中 Rab10 的激活对 LC3 募集到自噬体是至关重要的,并刺激其与 EH 结构域结合蛋白 1(EH domain-binding protein 1, EHB1)和 EH 结构域蛋白 2(EH domain containing 2, EHD2)的联系增加,这两者共同调节肝细胞脂噬^[16](图 1)。

1.3 炎症小体自噬

炎症小体自噬是指对炎症小体的特异性自噬降解。p62 是参与调节炎症小体成分稳定性的受体。在刺激下,炎症小体传感器如人黑素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)可诱导 G 蛋白 RalB 和自噬体的形成。然后炎症小体的 ASC 亚基上 Lys63 被泛素化,并通过 p62 作为主要的选择性自噬受体靶向自噬小体,协助炎症小体传递到自噬体中进行降解^[17]。TRIM20/MEFV 可直接识别炎症小体成分,然后募集自噬过程中的关键蛋白,比如 ULK1、Atg8 和 Beclin1 对炎症小体进行自噬降解。有研究发现在家族性地中海热患者中与 MEFV 基因常见突变相关的炎症小体自噬清除受损^[18]。另外,E3 连接酶 TRIM11 通过 p62 依赖的选择性自噬降解 AIM2,从而抑制 AIM2 炎症小体。有研究发现免疫相关鸟苷三磷酸酶基因(immunity-related GTPase family M protein, IRGM)可以直接与 NLRP3 和 ASC 相互作用,然后通过 p62 依赖性的选择性自噬来抑制 NLRP3 炎症小体的激活^[19]。与其他选择性自噬相比,对炎症小体自噬的研究仍非常有限(图 1)。

1.4 内质网自噬

内质网自噬是指调节内质网碎片并将其递送到溶酶体进行降解的过程,用于降解多余的内质网

膜,从而维持内质网质量和容量的稳态。内质网自噬具有降解和恢复的双向功能。正常情况下,内质网自噬处于低水平状态。当机体细胞存在饥饿、氧化应激、内质网应激、感染和错误折叠蛋白聚集等情况时,内质网自噬会被显著激活从而降解受损的内质网或被错误折叠的蛋白聚集物^[20]。有研究报道内质网自噬还可被细分成内质网巨自噬(macro-reticulophagy)、内质网微自噬(micro-reticulophagy)和囊泡递送(vesicular delivery)^[21]。

到目前为止,已经在哺乳动物中发现了 7 种内质网自噬受体,分别是 FAM134B、RTN3L、细胞周期进程蛋白 1(cell cycle progression 1,CCPG1)、SEC62、TEX264、ATL3 和钙结合和卷曲螺旋结构域 1(calcium binding and coiled-coil domain 1,CALCOCO1)^[22]。在酵母中发现了两种内质网自噬受体,分别是 Atg39 和 Atg40。这些内质网自噬受体均是内质网膜蛋白,包含至少一个 LC3/GABARAP 相互作用区域(LIR)或 Atg8 相互作用基序,可与哺乳动物中的自噬体 LC3/GABARAP 家族蛋白或酵母中的 Atg8 结合,或是与最上游的自噬启动复合物成分相互作用,比如 Atg1 同源物 ULK1 和 ULK2、Atg13、Atg101 和 FIP200,介导内质网自噬^[23](图 1)。

1.5 过氧化物酶体自噬

过氧化物酶体可以通过自噬选择性降解,这一过程称为过氧化物酶体自噬^[24]。在真核生物中,已经鉴定出参与过氧化物酶体自噬的 6 种受体,包括巴斯德毕赤酵母(*P. pastoris*)中的 Atg30、酿酒酵母(*S. cerevisiae*)中的 Atg37、NBR1、p62、含酰基辅酶 A 结合域 5(acyl-CoA binding domain-containing protein 5, ACBD5)和 MARCH5。在酵母中,Atg37 正向调节噬菌体受体蛋白复合物的形成^[25]。Atg30 通过募集 Atg8 和 Atg11,以 PEX3 和 Atg37 依赖的方式选择性降解过氧化物酶体。另外,PEX3 和 Atg37 分别可以负向调控和正向调控 Atg30 的磷酸化^[26]。有研究发现,mTORC1 介导的蛋白酶体途径可维持 PEX2 的低表达水平。PEX2 过表达促进过氧化物体的泛素化和激活 NBR1 依赖性过氧化物酶体自噬。饥饿诱导 PEX2 表达增加,导致 PEX5 和 ATP 结合盒亚家族 D 成员 3(ATP-binding cassette sub-family D member 3, ABCD3)(PEX2 的底物)的泛素化,进而招募 NBR1,最后靶向泛素化的过氧化物酶体到自噬体中进行降解^[27]。ATM 激酶是过氧化物酶体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的第一反应者。被激活的 ATM 激酶会激活 TSC2 然后抑制

mTORC1^[28]。ATM同时磷酸化PEX5的Ser141位点,触发PEX5在Lys209位点泛素化,然后PEX5和p62/NBR1结合,促进过氧化物酶体自噬。而PEX1和PEX6(通过PEX26锚定在过氧化物体上)可清除过氧化物体膜上泛素化的PEX5。ACBD5是迄今为止已知的唯一的过氧化物酶自噬特异性蛋白,参与过氧化物酶体自噬特异性受体或适配器的招募^[26]。MARCH5是定位于过氧化物酶体和线粒体的双细胞器定位蛋白。PEX19可以结合MARCH5上的跨膜区并将其靶向过氧化物酶体。在过氧化物酶体上,MARCH5结合并介导PMP70的泛素化,进而促进过氧化物酶体自噬^[29](图1)。

1.6 聚集体自噬

聚集体自噬是指一些错误折叠的蛋白形成聚集体后被泛素化,随后被受体蛋白识别,如p62、NBR1、OPTN、Tax1结合蛋白1(Tax1 binding protein 1, TAX1BP1)、Toll相互作用蛋白(Toll-interacting protein, Tollip)和包含TCP1亚基2的伴侣蛋白(chaperonin containing TCP1 subunit 2, CCT2)等。接着受体蛋白通过与LC3/GABARAP家族蛋白结合,将泛素化的蛋白聚集体募集到吞噬泡上进行降解。研究发现靶向聚合的蛋白质不是简单的蛋白聚集体,而是通过相分离,形成不同状态的蛋白聚集体——液态蛋白聚集体和固态蛋白聚集体。p62、NBR1、OPTN、TAX1BP1和Tollip都是含有泛素结合结构域和LC3结合域的胞质蛋白,负责将蛋白聚集体募集到自噬膜中,介导自噬降解液态蛋白聚集体。CCT2是分子伴侣Chaperonin复合体的一个亚基,可以与复合体一起,作为分子伴侣帮助错误折叠的蛋白正确地折叠。最新研究发现,CCT2亦可以单体形式介导聚集体自噬。蛋白聚集体会阻碍Chaperonin复合体的形成,并释放出更多的CCT2单体来促进聚集体降解。CCT2同样可以和LC3结合。不同的是,CCT2是通过其顶端结构域,以非泛素依赖的方式结合蛋白聚集体。CCT2也是目前发现的唯一可以降解固态蛋白聚集体的蛋白^[30](图1)。

1.7 核糖体自噬

核糖体自噬是指核糖体被选择性地吞噬到自噬体中,接着被溶酶体降解的过程^[31]。核糖体含有40S和60S两个亚基,它们被选择性地招募到自噬体中。在酵母中,饥饿诱导下,Rkr1/Ltn1降低,促进核糖体60S亚基泛素化,进而促进核糖体自噬^[32]。在哺乳动物中,饥饿诱导下,促进细胞核脆性X智力低下互作蛋白(nuclear fragile X mental re-

tardation-interacting protein 1, NUFIP1)及其配体ZNHIT3从细胞核重新分布到自噬体、溶酶体和核糖体,进而NUFIP1结合LC3B,将核糖体传递给自噬溶酶体进行降解^[32](图1)。

2 线粒体自噬和动脉粥样硬化

2.1 内皮细胞中的线粒体自噬和动脉粥样硬化

EC凋亡和损伤会导致内皮屏障减弱、脂质积累和黏附分子表达增加,这些都是As的早期事件。线粒体自噬选择性清除受损线粒体,可减少EC中ROS的产生和减弱NLRP3炎性囊泡的激活,从而缓解As的进展^[33]。Li等^[34]研究发现在主动脉EC中,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可导致NR4A1过表达,从而异常激活PINK1-Parkin介导的线粒体自噬,从而加重As。如果EC中线粒体自噬缺陷亦可导致受损线粒体异常积累,产生过量ROS,同样也会促进As^[33]。过表达自噬相关基因LC3B、Atg5和Atg12显著提高线粒体膜电位,增加ATP的产生,增强EC抗氧化应激能力。特异性敲除EC中的Atg5加剧了EC凋亡,并加重ApoE^{-/-}小鼠的As。另外,磷酸酶和PTEN通过抑制线粒体自噬,促进EC凋亡^[35](图2)。

2.2 平滑肌细胞中的线粒体自噬和动脉粥样硬化

线粒体自噬参与调控VSMC的增殖和凋亡。研究发现PINK1-Parkin介导的线粒体自噬可以促进Apelin-13诱导的VSMC增殖,并加重As病变^[36]。另外,PINK1和Parkin过表达可以抑制由ox-LDL诱导的VSMC凋亡,从而延缓As的发展^[37]。褪黑素可以激活AMPK/OPA1途径促进线粒体融合/自噬,从而防止VSMC钙化,抑制As^[38]。PACS-2是线粒体内质网偶联蛋白,干扰PACS-2可以抑制线粒体自噬,促进VSMC凋亡,进而加重As。这些研究提示线粒体自噬可以通过调控VSMC增殖、钙化和凋亡等过程,参与As的发生发展(图2)。

2.3 巨噬细胞中的线粒体自噬和动脉粥样硬化

一般来说,在不同刺激条件下,巨噬细胞主要可分化成两种极化状态,即促炎M1型和抗炎M2型。线粒体自噬损伤导致ROS产生增加,激活巨噬细胞成促炎性M1表型,从而促进As。Zhang等^[39]研究发现高蛋白饮食激活巨噬细胞中的mTORC1,抑制线粒体自噬,增加As的风险。功能障碍的线粒体在巨噬细胞内积聚,大量生成的ROS积聚触发了斑块内巨噬细胞的凋亡,导致As斑块中坏死核心的形成。高蛋白饮食也可以通过阻断线粒体外膜蛋

白 NIX 介导的线粒体自噬,加剧 As 斑块中的巨噬细胞凋亡和焦亡^[40]。有研究表明脂多糖和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 结合,并通过 Stat1 依赖性激活炎性 Caspases-1 和 Caspases-11,抑制巨噬细胞中 PINK1 依赖性的线粒体自噬^[41]。在巨噬细胞中,脂

质激活 eIF2 α , 诱导线粒体蛋白酶 Lonp1, 降解 PINK1, 并阻断 Parkin 介导的线粒体自噬, 导致线粒体氧化应激、炎症激活和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 分泌, 最终促进 As 的进程^[42] (图 2)。

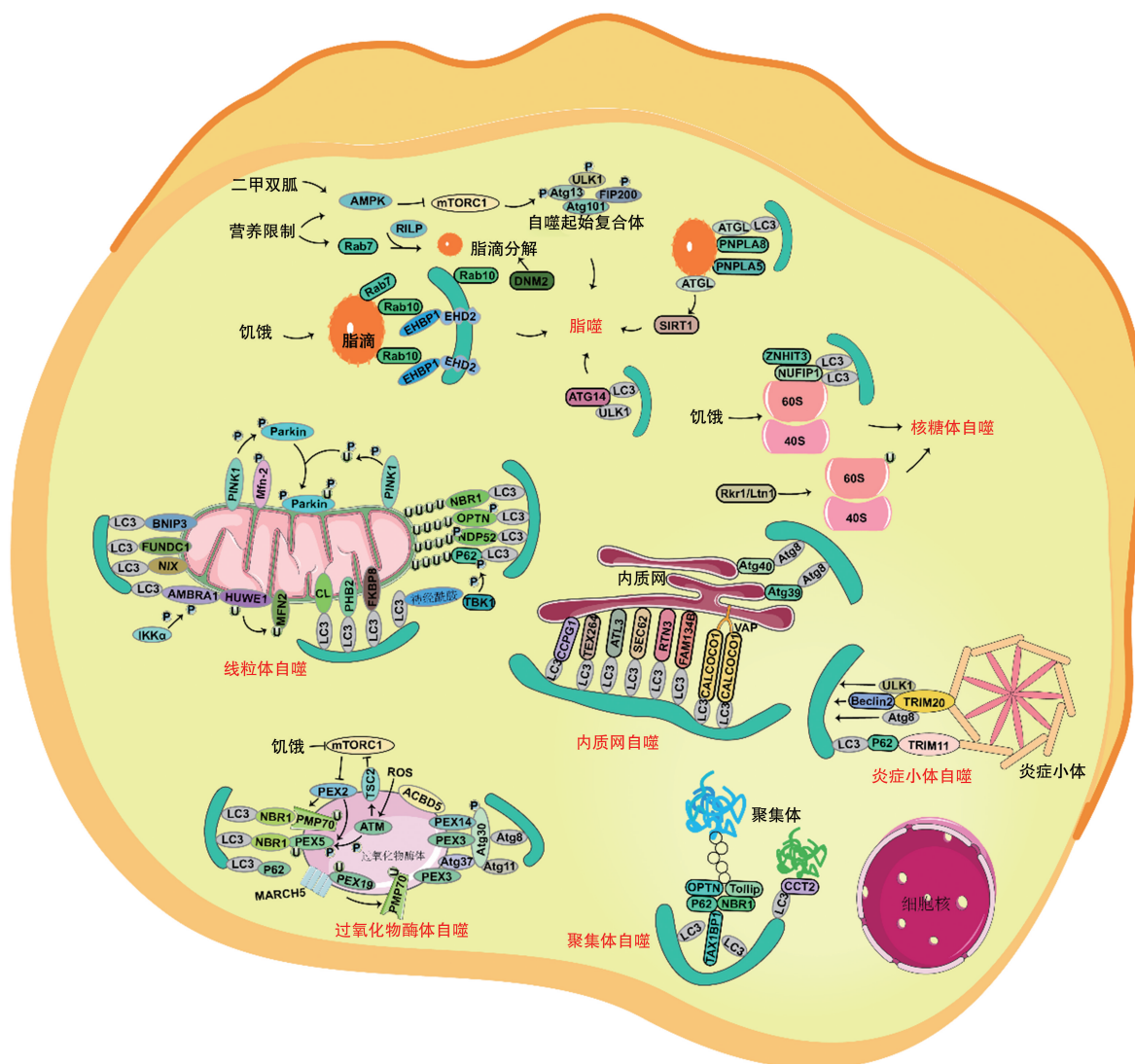


图 1. 线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、聚集体自噬和核糖体自噬的发生过程

Figure 1. The process of mitophagy, lipophagy, inflammasomephagy, reticulophagy, pexophagy, aggrephagy and ribophagy

2.4 血小板中的线粒体自噬和动脉粥样硬化

线粒体自噬在血小板活化过程中具有双重作用。正常生理条件下,线粒体自噬可以通过清除受损的线粒体来维持线粒体质量和功能,从而为血小板提供所需的能量。当血小板微血栓或微血管闭塞形成时,缺氧激活 FUNDC1 介导的线粒体自噬,清除大量线粒体,减少血小板聚集、扩散和黏附分子激活,从而抑制血小板活化^[43]。有研究发现,NIX

可直接与 LC3 相互作用,介导血小板中的线粒体自噬^[44]。另外,依赖 Parkin 的线粒体自噬,降解受损的线粒体,保护血小板免受氧化应激的伤害。当线粒体膜被破坏时,线粒体基质蛋白 MsrB2 从线粒体基质中释放, Parkin 上的甲硫氨酸氧化减少,使得 Parkin 可以泛素化 MsrB2 并与 LC3 相互作用,从而促进线粒体自噬^[45]。诱导线粒体自噬有利于减少血小板聚集、黏附和活化(图 2)。

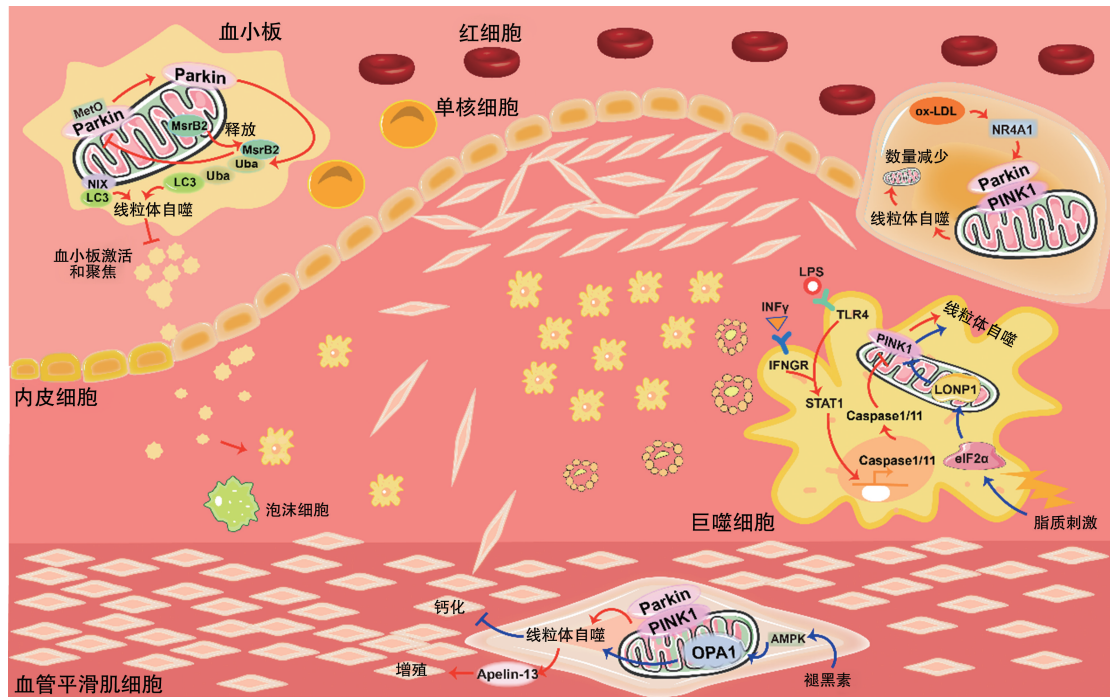


图2. 线粒体自噬参与As的作用机制

Figure 2. Mitophagy is involved in the mechanisms of As

3 脂噬和动脉粥样硬化

3.1 内皮细胞中的脂噬和动脉粥样硬化

游离胆固醇和胆固醇酯组成的脂滴在血管 EC 中过度积累,可引发血管炎症和内质网应激,引起内皮损伤和内皮功能障碍。当 EC 中低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 积累,会上调 LC3B、LAMP1 和下调 p62 蛋白,促进 EC 脂噬。脂噬发生后抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的表达,增加 EC 膜上的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 数量,进而加快 LDL 的代谢,最终抑制 As 的发展^[46]。细胞长期暴露于 ox-LDL 和糖基化终产物 (advanced glycation end product, AGE) 等条件下,可激活 mTOR,抑制 ULK1 复合物,或抑制 ASK/JNK 和 SIRT1/FoxO1 途径从而抑制 Beclin1,最终抑制脂噬。脂噬的抑制会降低对 LDL 的降解,从而促进血管 EC 中的脂质积累,引发炎症和内质网应激,导致内皮功能障碍和损伤,从而促进 As 的发生发展^[47] (图 3)。

3.2 平滑肌细胞中的脂噬和动脉粥样硬化

As 过程中 VSMC 表型从收缩型转变为合成型或巨噬细胞样表型。表型切换 VSMC 激活后可以吞噬大量脂质,导致脂滴积累和泡沫细胞形成,还会

导致 VSMC 迁移和增殖。而脂噬可降解脂滴,在 VSMC 中的脂质代谢和泡沫细胞形成中发挥重要的作用^[48]。有研究发现 ox-LDL 可以抑制脂噬,促进 VSMC 中脂质积累及泡沫细胞的形成和增加^[49]。而激活脂噬可以显著抑制 VSMC 源性泡沫细胞的形成。中等水平的 ox-LDL (10 ~ 40 mg/L) 可以促进 VSMC 中的脂噬,而高浓度 ox-LDL 则导致脂噬受损,从而促进 As 发展。高浓度 ox-LDL 亦可抑制 TRPV1/AMPK 信号通路,从而抑制脂噬^[50]。Pi 等^[51] 研究发现激活 P2RY12 受体,通过激活 ApoE^{-/-} 小鼠 VSMC 中 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制脂噬,促进了脂质积累并促进 VSMC 表型的转变,最终促进 As 发展 (图 3)。

3.3 巨噬细胞中的脂噬和动脉粥样硬化

研究发现脂噬会通过促进脂滴降解和巨噬细胞胆固醇外流在 As 中发挥作用。乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low density lipoprotein, ac-LDL) 和 ox-LDL 可以激活 PI3K/Akt/mTOR 和 PDCD4/Atg5 通路,抑制脂噬。脂噬功能受损会阻碍脂质降解和胆固醇外流,从而导致脂质积累和巨噬细胞源性泡沫细胞形成。另外有研究报道 Tollip 可以通过调节巨噬细胞脂噬,参与 As 的形成。Tollip 缺乏可导致脂噬功能受损,巨噬细胞中脂滴积累增多,促进 As^[52]。综上所述,脂噬可以降解和清除巨噬细胞中

多余的脂质,因此激活巨噬细胞的脂噬,促进胆固醇流出可能是治疗动脉粥样硬化性疾病的新途径(图3)。

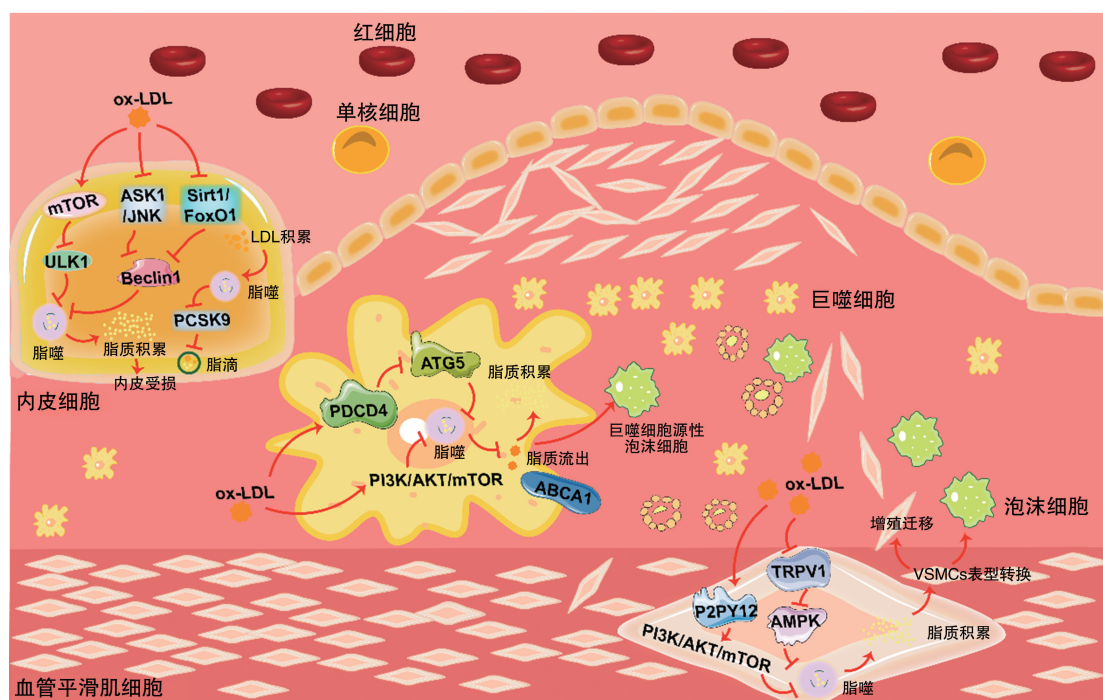


图 3. 脂噬参与 As 的作用机制

Figure 3. Lipophagy is involved in the mechanisms of As

4 炎症小体自噬和动脉粥样硬化

迄今为止,关于炎症小体自噬和 As 的研究仍非常有限。有研究提示 p62 缺乏会导致 As 斑块中巨噬细胞的 NLRP3 炎症小体聚集、炎症小体清除受损和 IL-1 β 分泌增加,加速 As 进程^[53]。在自噬正常的巨噬细胞中,NLRP3 可以通过 LAMP-2a 介导的自噬途径降解,从而防止 NLRP3 炎症小体过度激活。但自噬缺陷时,NLRP3 蛋白不能被有效降解和去除,导致 NLRP3 炎症小体过度激活,继而将 IL-1 β 前体和 IL-18 前体裂解为成熟的 IL-1 β 和 IL-18,促进血管炎症和 As 进展^[54]。因此,NLRP3 炎症小体有望成为 As 的治疗靶点。

5 内质网自噬和动脉粥样硬化

在 As 早期,内质网自噬有一定的保护作用,但过度激活内质网自噬又可能加重细胞损伤,反而加剧 As 的进程。研究表明,NLRP3 炎症小体的过度激活能引发内质网应激,进而激活内质网自噬^[55],影响 As 的发生发展。张森^[56]研究发现内质网自噬

可以降解 NLRP3 炎症小体。当内质网自噬被激活后,NLRP3 炎症小体的 NLRP3 或 ASC 亚单位被泛素化分子标记,随后 p62 蛋白识别泛素化标记并与之形成复合体,最终形成底物-泛素分子-p62 复合物被转入自噬泡,进而抑制 As 的进程。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢产物,研究表明 Hcy 水平升高可引发内质网自噬,进而促进 As 的发生发展^[57]。于克英等^[58]研究发现,中药豁痰解毒通络饮能抑制内质网自噬,降低兔血清中 Hcy 的水平,显著改善兔颈动脉粥样硬化。

6 过氧化物酶体自噬和动脉粥样硬化

饥饿、应激或者缺氧等因素的刺激会影响过氧化物酶体的稳态,ROS 水平升高,触发过氧化物酶体自噬^[59]。周宏^[60]发现 Apelin-13 可以通过 UBL3 类泛素化修饰 MAPK15,促进 PEX5 的 589 S 位点发生磷酸化修饰,进而激活过氧化物酶体自噬,促进 VSMC 增殖,导致动脉粥样硬化性疾病的发生发展。

7 总结和展望

本文综述了众多选择性自噬的调控机制。进一步阐述了线粒体自噬、脂噬、炎症小体自噬、内质网自噬和过氧化物酶体自噬参与 As 的最新研究进展。多种选择性自噬在 As 中发挥着不同的作用,但不同选择性自噬之间可能存在相互调节。同一个蛋白也可能介导不同的选择性自噬,比如 FAM134B 不仅可以调控内质网自噬,还可以参与线粒体自噬^[61];CALCOCO1 既可介导内质网自噬,也可介导高尔基体自噬。在 As 过程中可能也存在一种蛋白调控多种选择性自噬的过程,但相关研究是有限的。关于聚集体自噬和核糖体自噬在 As 过程中的作用目前尚无明确的报道,但有研究发现在 As 斑块上有蛋白聚集体积累,且 p62 与蛋白聚集体共定位^[53]。目前我们对选择性自噬在 As 中的研究已经取得了很大进步,但选择性自噬的种类繁多,在 As 中的作用也较为复杂,通过选择性自噬来调节动脉粥样硬化性疾病的进程还需进一步研究,选择性自噬的分子生物学机制及相关通路的深入研究也必将为人类对抗和治疗 As 产生深远影响。

[参考文献]

- [1] CAO W Y, LI J H, YANG K P, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress [J]. Bull Cancer, 2021, 108(3): 304-322.
- [2] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [3] EVANS T D, SERGIN I, ZHANG X Y, et al. Target acquired; selective autophagy in cardiometabolic disease[J]. Sci Signal, 2017, 10(468): eaag2298.
- [4] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.
XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.
- [5] GUAN R Q, ZOU W, DAI X H, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 87.
- [6] YOULE R J, NARENDRA D P. Mechanisms of mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(1): 9-14.
- [7] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(1): 31-42.
- [8] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. Current Biology, 2018, 28(4): R170-R185.
- [9] STRAPPAZZON F, NAZIO F, CORRADO M, et al. AMBRA1 is able to induce mitophagy via LC3 binding, regardless of PARKIN and p62/SQSTM1[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(3): 517.
- [10] CHEN M, CHEN Z H, WANG Y Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. Autophagy, 2016, 12(4): 689-702.
- [11] SINGH R, CUERVO A M. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism[J]. Int J Cell Biol, 2012, 2012: 282041.
- [12] SCHULZE R J, MCNIVEN M A. A well-oiled machine: DNM2/dynamin 2 helps keep hepatocyte lipophagy running smoothly[J]. Autophagy, 2014, 10(2): 388-389.
- [13] SATHYANARAYAN A, MASHEK M T, MASHEK D G. ATGL promotes autophagy/lipophagy via SIRT1 to control hepatic lipid droplet catabolism[J]. Cell Rep, 2017, 19(1): 1-9.
- [14] SHPILKA T, WELTER E, BOROVSKY N, et al. Lipid droplets and their component triglycerides and steryl esters regulate autophagosome biogenesis[J]. EMBO J, 2015, 34(16): 2117-2131.
- [15] KIM K Y, JANG H J, YANG Y R, et al. SREBP-2/PNPLA8 axis improves non-alcoholic fatty liver disease through activation of autophagy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35732.
- [16] LI Z P, 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.
- [17] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 255-263.
- [18] KIMURA T, JAIN A, CHOI S W, et al. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity[J]. J Cell Biol, 2015, 210(6): 973-989.
- [19] MEHTO S, CHAUHAN S, JENA K K, et al. IRGM restrains NLRP3 inflammasome activation by mediating its SQSTM1/p62-dependent selective autophagy[J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1645-1647.
- [20] GRUMATI P, DIKIC I, STOLZ A. ER-phagy at a glance[J]. J Cell Sci, 2018, 131(17): jcs217364.
- [21] DE LEONIBUS C, CINQUE L, SETTEMBRE C. Emerging lysosomal pathways for quality control at the endoplasmic reticulum[J]. FEBS Lett, 2019, 593(17): 2319-2329.
- [22] NTHIGA T M, JOHANSEN T, KUMAR SHRESTHA B, et al. CALCOCO1 acts with VAMP-associated proteins to mediate ER-phagy[J]. EMBO J, 2020, 39(15): e103649.
- [23] SMITH M D, HARLEY M E, KEMP A J, et al. CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-phagy and pancreatic ER proteostasis [J]. Dev Cell, 2018, 44(2): 217-232. e11.
- [24] SAKAI Y, OKU M, VAN DER KLEI I J, et al. Pexophagy: autophagic degradation of peroxisomes [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1763(12): 1767-1775.
- [25] NAZARKO T Y, OZEKI K, TILL A, et al. Peroxisomal Atg37 binds Atg30 or palmitoyl-CoA to regulate phagophore formation during pexophagy[J]. J Cell Biol, 2014, 204(4): 541-557.
- [26] NAZARKO T Y. Atg37 regulates the assembly of the pexophagic receptor protein complex[J]. Autophagy, 2014, 10(7): 1348-1349.
- [27] SARGENT G, VAN ZUTPHEN T, SHATSEVA T, et al. PEX2 is the E3 ubiquitin ligase required for pexophagy during starvation [J]. J Cell Biol, 2016, 214(6): 677-690.
- [28] ALEXANDER A, CAI S L, KIM J, et al. ATM signals to TSC2 in

- the cytoplasm to regulate mTORC1 in response to ROS[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4153-4158.
- [29] ZHENG J, CHEN X, LIU Q, et al. Ubiquitin ligase March5 localizes to peroxisomes to regulate pexophagy[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(1): e202103156.
- [30] MA X Y, LU C J, CHEN Y T, et al. CCT2 is an aggrephagy receptor for clearance of solid protein aggregates[J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1325-1345.
- [31] DENTON D, KUMAR S. Ribophagy: new receptor discovered[J]. *Cell Res*, 2018, 28(7): 699-700.
- [32] MÜLLER M, KÖTTER P, BEHRENDT C, et al. Synthetic quantitative array technology identifies the Ubp3-Bre5 deubiquitinase complex as a negative regulator of mitophagy[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7): 1215-1225.
- [33] ZHU W Z, YUAN Y J, LIAO G N, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 837.
- [34] LI P, BAI Y Z, ZHAO X, et al. NR4A1 contributes to high-fat associated endothelial dysfunction by promoting CaMK II -Parkin-mitophagy pathways[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(4): 749-761.
- [35] LI P, WANG J, ZHAO X, et al. PTEN inhibition attenuates endothelial cell apoptosis in coronary heart disease via modulating the AMPK-CREB-Mfn2-mitophagy signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4878-4889.
- [36] HE L, ZHOU Q L, HUANG Z, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK α and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8668-8682.
- [37] CHISTIAKOV D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease; a brief review[J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 121-127.
- [38] CHEN W R, ZHOU Y J, YANG J Q, et al. Melatonin attenuates calcium deposition from vascular smooth muscle cells by activating mitochondrial fusion and mitophagy via an AMPK/OPA1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5298483.
- [39] ZHANG X Y, SERGIN I, EVANS T D, et al. High-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(1): 110-125.
- [40] PENG X, CHEN H M, LI Y Y, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1481-1490.
- [41] PATOLI D, MIGNOTTE F, DECKERT V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5858-5874.
- [42] ONAT U I, YILDIRIM A D, TUFANLI Ö, et al. Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1149-1169.
- [43] ZHANG W L, CHEN C Y, WANG J, et al. Mitophagy in cardiomyocytes and in platelets: a major mechanism of cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33(2): 86-98.
- [44] ZHANG W L, MA Q, SIRAJ S, et al. Nix-mediated mitophagy regulates platelet activation and life span[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(15): 2342-2354.
- [45] LEE S H, LEE S, DU J, et al. Mitochondrial MsrB2 serves as a Switch and transducer for mitophagy[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(8): e10409.
- [46] LUQUERO A, BADIMON L, BORRELL-PAGES M. PCSK9 functions in atherosclerosis are not limited to plasmatc LDL-cholesterol regulation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 639727.
- [47] CHO K J, CHOI S H. ASK1 mediates apoptosis and autophagy during oxLDL-CD36 signaling in senescent endothelial cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2840437.
- [48] LIU Q, WANG Y M, GU H F. Lipophagy in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511: 208-214.
- [49] PI H F, WANG Z, LIU M Y, et al. SCD1 activation impedes foam cell formation by inducing lipophagy in oxLDL-treated human vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5259-5269.
- [50] LI B H, YIN Y W, LIU Y, et al. TRPV1 activation impedes foam cell formation by inducing autophagy in oxLDL-treated vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(4): e1182.
- [51] PI S L, MAO L, CHEN J F, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 980-1000.
- [52] CHEN K Q, YUAN R X, ZHANG Y, et al. Tollip deficiency alters atherosclerosis and steatosis by disrupting lipophagy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004078.
- [53] SERGIN I, BHATTACHARYA S, EMANUEL R, et al. Inclusion bodies enriched for p62 and polyubiquitinated proteins in macrophages protect against atherosclerosis[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(409): ra2.
- [54] LI X L, ZHU X J, WEI Y M. Autophagy in atherosclerotic plaque cells: targeting NLRP3 inflammasome for self-rescue[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 15.
- [55] COSIN-ROGER J, SIMMEN S, MELHEM H, et al. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 98.
- [56] 张 森. 基于内质网自噬-NLRP3 炎性小体信号通路探讨豁痰解毒通络方干预动脉粥样硬化易损斑块的作用及机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022: 41-71.
- ZHAO M. Mechanism of action of Huotan Jiedu Tongluo formula to inhibit atherosclerotic vulnerable plaques by regulating endoplasmic reticulum autophagy-NLRP3 inflammasome signaling pathway [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2022: 41-71.
- [57] KIM I, RODRIGUEZ-ENRIQUEZ S, LEMASTERS J J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462(2): 245-253.

(下转第 753 页)

- pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 335-340.
- [16] CHADDA K R, AJIJOLA O A, VASEGHI M, et al. Ageing, the autonomic nervous system and arrhythmia; from brain to heart[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 48: 40-50.
- [17] PINTO A R, ILINYKH A, IVEY M J, et al. Revisiting cardiac cellular composition[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3): 400-409.
- [18] COLLIVA A, BRAGA L, GIACCA M, et al. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease[J]. *J Physiol*, 2020, 598(14): 2923-2939.
- [19] MILANOVIC M, FAN DNY, BELENKI D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness [J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 96-100.
- [20] SHIMIZU I, MINAMINO T. Cellular senescence in cardiac diseases[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4): 313-319.
- [21] JIANG C S, LIU G, LUCKHARDT T, et al. Serpine 1 induces alveolar type II cell senescence through activating p53-p21-Rb pathway in fibrotic lung disease [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 1114-1124.
- [22] CHEN M S, LEE R T, GARBERN J C. Senescence mechanisms and targets in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1173-1187.
- [23] KHAN S S, SHAH S J, KLYACHKO E, et al. A null mutation in SERPINE1 protects against biological aging in humans[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(11): eaal1617.
- [24] SUO R, ZHAO Z Z, TANG Z H, et al. Hydrogen sulfide prevents H₂O₂-induced senescence in human umbilical vein endothelial cells through SIRT1 activation[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1865-1870.
- [25] JU Y, FU M, STOKES E, et al. H₂S-mediated protein S-sulfhydration: a prediction for its formation and regulation[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1334.
- [26] BIBLI S I, HU J, LOOSO M, et al. Mapping the endothelial cell S-sulphydrome highlights the crucial role of integrin sulfhydration in vascular function[J]. *Circulation*, 2021, 143(9): 935-948.
- [27] MENG G, ZHAO S, XIE L, et al. Protein S-sulfhydration by hydrogen sulfide in cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1146-1156.
- [28] LUO S, KONG C, ZHAO S, et al. Endothelial HDAC1-ZEB2-NuRD complex drives aortic aneurysm and dissection through regulation of protein S-sulfhydration [J]. *Circulation*, 2023, 147(18): 1382-1403.
- [29] XIE L P, GU Y, WEN M L, et al. Hydrogen sulfide induces Keap1 S-sulfhydration and suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via Nrf2 activation [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3171-3184.
- [30] HUANG P, SHEN Z, LIU J, et al. Hydrogen sulfide inhibits high-salt diet-induced renal oxidative stress and kidney injury in dahl rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2807490.
- [31] MORTUZA R, CHEN S, FENG B, et al. High glucose induced alteration of SIRT1s in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54514.
- [32] WILHELM K, HAPPEL K, EELEN G, et al. FOXO1 couples metabolic activity and growth state in the vascular endothelium[J]. *Nature*, 2016, 529(7585): 216-220.
- [33] CUI C, LI T, XIE Y, et al. Enhancing Acl4 in absence of mTORC2/Rictor drove beta-cell dedifferentiation via inhibiting FoxO1 and promoting ROS production[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166261.
- [34] LI S T, ZHU Z X, XUE M, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and dysfunction via SIRT1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1241-1252.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 745 页)

- [58] 于克英, 沈娟娟, 张敏, 等. 基于内质网自噬的豁痰解毒通络饮干预兔颈动脉粥样硬化机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 1888-1892.
- YU K Y, SHEN J J, ZHANG M, et al. Mechanism research of Huotan Jiedu Tongluo decoction interventional treatment of rabbit carotid atherosclerosis based on endoplasmic reticulum autophagy [J]. *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2019, 34(5): 1888-1892.
- [59] ZHANG Y, WANG Y, XU J N, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via improving mitochondrial fusion/mitophagy and activating the AMPK-OPA1 signaling pathways [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66(2): e12542.
- [60] 周宏. UBL3 类泛素化修饰 MAPK15 诱导 PEX5 磷酸化增强过氧化物酶体自噬介导 Apelin-13/APJ 促血管平滑肌细胞增殖 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020: 1-161.
- ZHOU H. UBL3 ubiquitinates MAPK15 and induces the phosphorylation of PEX5 enhancing pexophagy that mediates Apelin-13/APJ promoting the proliferation of vascular smooth muscle cells [D]. Hengyang: University of South China, 2020: 1-161.
- [61] MOOKHERJEE D, DAS S, MUKHERJEE R, et al. RETREG1/FAM134B mediated autophagosomal degradation of AMFR/GP78 and OPA1-a dual organellar turnover mechanism[J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1729-1752.
- (此文编辑 许雪梅)