

综述

植物细胞内质网自噬研究进展

张璐瑶, 尤荣辉, 李建明*, 刘林川*

(华南农业大学林学与风景园林学院, 亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室,
广东省森林植物种质创新与利用重点实验室, 广州 510642)

摘要: 内质网是真核细胞重要的细胞器, 也是分泌蛋白和膜蛋白折叠和修饰的重要场所。真核生物在进化过程中形成了多种质量监控系统来维持内质网稳态, 以适应复杂多变的内外环境变化。内质网自噬作为一种重要的质量监控机制在选择性降解内质网中蛋白聚集体或受损产生的内质网碎片、维持内质网形态方面发挥着重要作用。本文对植物细胞内质网自噬研究进行了总结, 介绍了内质网自噬的发现历程与基本功能, 综述了植物内质网自噬的分子机制及其在植物生长发育与抵御逆境胁迫中的作用, 为进一步理解内质网稳态调控以及提高植物抗逆性提供参考。

关键词: 内质网; 自噬; 稳态调节; 逆境胁迫

Research progress on endoplasmic reticulum autophagy in plant cells

ZHANG Luyao, YOU Ronghui, LI Jianming*, LIU Linchuan*

(College of Forestry and Landscape Architecture, South China Agricultural University, State Key Laboratory for
Conservation and Utilization of Subtropical Agro-Bioresources, Guangdong Key Laboratory for
Innovative Development and Utilization of Forest Plant Germplasm, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The endoplasmic reticulum (ER) is a vital organelle in eukaryotic cells, serving as the primary site for the folding and modification of secretory and membrane proteins. Throughout evolution, eukaryotes have developed sophisticated quality control networks to maintain ER homeostasis against fluctuations in both internal and external environments. Among these, ER autophagy emerges as a pivotal quality control mechanism, selectively eliminating protein aggregates and damaged ER subdomains to maintain ER homeostasis. This review synthesizes recent advances in ER-phagy in plant cells, elucidating its discovery, fundamental functions and the molecular mechanisms, as well as its role in plant development and stress resistance. Collectively, this paper provides a comprehensive reference for further exploration of the regulatory mechanisms of ER homeostasis and the enhancement of plant stress resistance.

Key Words: endoplasmic reticulum; autophagy; homeostasis regulation; stress

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞
体积最大且分布最广的细胞器, 它内连核膜, 外

连细胞膜, 通过其管腔和片层结构与其他有膜细
胞器紧密联系, 形成由膜组成的网状结构^[1]。根据

收稿日期: 2024-11-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(32370269)

第一作者: E-mail: zhangluyao9876@163.com

*通信作者: 李建明, E-mail: jmlumaa@scau.edu.cn; 刘林川, E-mail: lcliu@scau.edu.cn

表面是否附着核糖体,内质网分为糙面内质网(rough ER, rER)和光面内质网(smooth ER, sER)。rER主要负责膜蛋白和分泌蛋白的合成与加工;而sER主要参与脂类物质代谢和细胞钙离子的储存^[2]。

在细胞生长发育过程中,内质网需要不断更新并维持其形态结构和功能完整性,以保证细胞内稳态(homeostasis)。然而,当植物处于高盐、干旱和高温等不利环境时,内质网中的蛋白质折叠、修饰和组装过程将受到不同程度的影响,极易导致错误折叠蛋白在内质网中积累,从而引发内质网胁迫(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[3]。为了确保内质网中蛋白质折叠的正确性并维持内质网正常的生理功能,真核细胞在长期进化过程中产生了特殊的机制来抵御或降低内质网胁迫给细胞带来的不利影响:一方面细胞可以通过未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)机制将内质网中的胁迫信号传递至细胞核,促进分子伴侣、折叠酶等基因的表达,以提高内质网腔内蛋白质的折叠效率;另一方面则通过内质网相关蛋白质降解(ER-associated protein degradation, ERAD)机制,对内质网中的错误折叠蛋白进行降解^[4]。有研究表明,内质网中一些无法通过ERAD途径降解的蛋白聚集体(aggregates)以及受胁迫产生的内质网碎片可以通过溶酶体或液泡被选择性降解^[5]。由于这一过程与细胞自噬(autophagy)具有一定的相似之处,也被称为内质网自噬(endoplasmic reticulum autophagy, ER-phagy)^[6]。ER-phagy能与ERAD和UPR途径共同维持ER的稳态,从而帮助植物应对生长发育过程中受到的胁迫^[7]。

本文主要从ER-phagy的发现、植物ER-phagy途径及其相关的分子机制进行综述,同时围绕最新的研究进展,总结ER-phagy在植物抵御逆境胁迫中的作用,为深入理解内质网胁迫和植物生长发育提供借鉴和参考。

1 内质网自噬的发现与基本功能

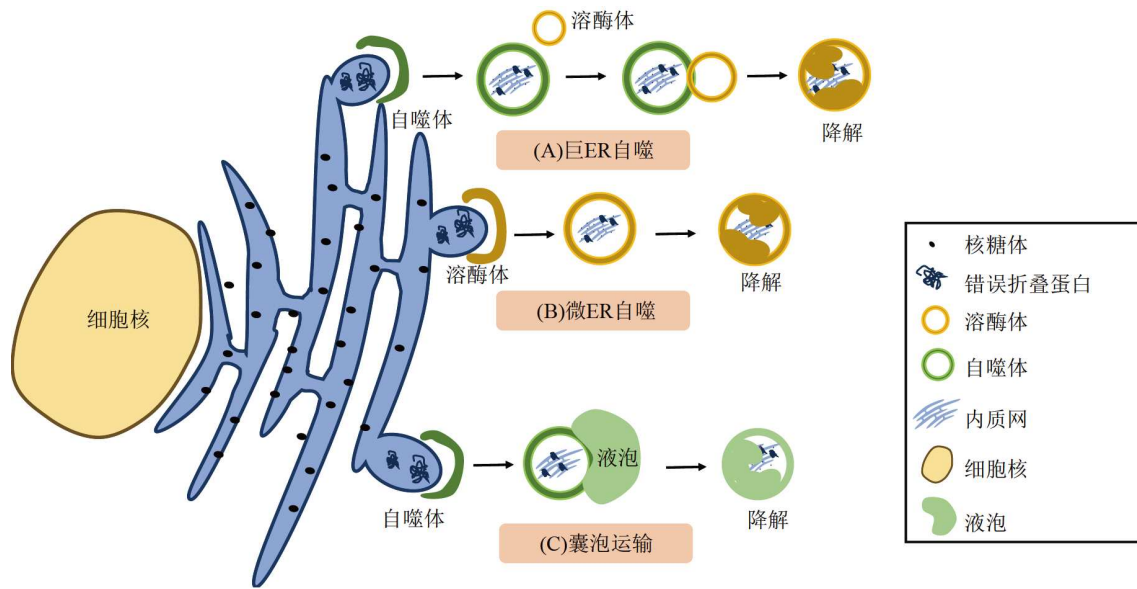
细胞自噬是真核生物根据自身代谢需求进化出的一种用于降解细胞中生物大分子和细胞器组分的保守机制,其主要通过形成自噬泡将底物运送到溶酶体或液泡中降解^[8]。根据底物选择性的不同,可以将自噬分为选择性自噬和非选择性自

噬^[9]。其中,选择性自噬能够针对特定的底物进行降解,而非选择性自噬则对底物没有特异性。

ER-phagy的发现可追溯到1973年, Bolender等^[10]在大鼠的肝脏细胞中用苯巴比妥(phenobarbital, PB)诱导使内质网膜扩张,首次通过电子显微镜观察到ER-phagy清除多余膜结构的过程。1980年, Feldman等^[11]进一步探讨了多余的内质网膜通过自噬途径消除的可能作用机制。直到2006年, Bernales等^[12]在酵母细胞中发现, UPR激活诱导ER-phagy的产生,首次确定了ER可为自噬体提供膜结构。同年, Kruse等^[13]发现, ER-phagy具有降解错误折叠蛋白的功能。随着研究的深入, 2014年, Schuck等^[14]在Bernales等^[12]早期研究的基础上,证明了酵母中由内质网应激诱导产生的内质网螺线(ER whorls)将不通过自噬体而直接被选择性吞噬到液泡中,表明内质网自噬在拓扑学上等同于微自噬过程。2015年, Mochida等^[15]在对酵母的自噬研究中发现了两个内质网自噬受体蛋白Atg39(autophagy-related 39)和Atg40(autophagy-related 40),它们参与了内质网膜易位通道蛋白亚基SEC63(translocation protein SEC63 homolog)的降解。在哺乳动物细胞中,研究人员也发现,内质网自噬受体FAM134B(family with sequence similarity 134 member B)在促进内质网重塑和将损伤的内质网片段通过自噬体靶向运输到溶酶体降解过程中发挥了重要作用^[16],进一步推动了内质网自噬机制的研究。

与自噬参与的其他细胞器的降解过程不同,内质网自噬在细胞营养饥饿、内质网应激及其恢复阶段等多种生理条件下都发挥着调节作用^[17],由不同内质网自噬受体介导的特异性底物识别机制已经成为细胞生物研究的热点。

根据自噬底物从内质网运输到溶酶体或液泡的途径不同,内质网自噬可分为巨ER自噬(macro-ER-phagy)(图1A)、微ER自噬(micro-ER-phagy)(图1B)和囊泡运输(vesicular delivery)(图1C)三种类型^[7]。巨ER自噬是底物降解最主要的途径,蛋白聚集体和内质网碎片等底物被特定的ER-phagy受体识别和“标记”后,细胞会激活自噬体起始复合物并启动隔离膜的组装。随后, Atg8(autophagy-related 8)/LC3(microtubule-associated protein 1 light



A: 通过形成双层膜结构的自噬体, 包裹并降解受损或多余的ER片段(巨ER自噬); B: 通过溶酶体直接吞噬ER片段或膜结构(微ER自噬); C: 将ER片段或错误折叠蛋白通过囊泡转运至液泡降解(囊泡运输)

图1 植物细胞的内质网自噬过程

chain 3)/GABARAP(γ -aminobutyric acid type A receptor-associated protein)被招募到生长隔离膜(growing isolation membrane), 帮助膜的扩增并识别ER-phagy受体, 最终自噬底物和自噬受体被靶向到自噬体中与溶酶体融合并被降解^[18-20]。在酵母中, 研究人员发现, 内质网应激还能诱导不依赖于巨自噬因子(如核心Atg蛋白Atg39和Atg40)而独立进行的微ER自噬, 特别是在UPR响应时, ER的体积逐渐膨胀, 受损的ER形成螺旋状结构, 通过内膜凹陷被吸收到溶酶体中进行降解^[14,21]。此外, 溶酶体还可直接与内质网衍生的囊泡融合, 对其进行降解^[22,23]。

ER-phagy的功能主要体现在降解和恢复两个方面。当机体受到胁迫等刺激时, ER-phagy会被激活以响应内质网应激^[24]。同时, ER通过扩增体积使细胞分离出有毒的蛋白聚合体并将他们聚集到ER的不同区域, 最终由含有ER的自噬体(ER autophagosomes, ERAs)运送到溶酶体或液泡批量降解^[12]。另一方面, 应激消退后ER-phagy能帮助内质网抵消由ERS引起的内质网扩张, 从而调控ER的大小, 恢复其正常比例。因此, ER-phagy不仅能消除由内质网应激引起的毒害作用, 还可以作为一种稳态调节机制, 控制ER的大小^[25,26]。

2 植物细胞内质网自噬

2012年, 人们首次在拟南芥中发现, 在ERS的持续刺激下, ER形态发生变化, 部分ER碎片通过自噬途径被自噬体包裹并运送到液泡中进行降解^[6]。这一发现证明了自噬途径是植物细胞响应ERS并促进内质网片段和错误折叠蛋白降解的重要机制。

2.1 植物细胞内质网自噬的诱发因素

内质网胁迫诱导剂tunicamycin(TM)和dithiothreitol(DTT)处理拟南芥的幼苗可以诱导ER-phagy的产生。研究人员通过共聚焦显微镜观察, 可以清晰地看到ER-phagy产生后, 内质网膜碎片被自噬体吞噬后运送到液泡中进行降解^[6]。2016年, Yang等^[27]的研究进一步表明, 高温和过表达错误折叠蛋白会增加内质网中未折叠蛋白的积累, 从而诱发ERS并触发ER-phagy。然而, 过表达分子伴侣蛋白可以阻断ER-phagy的诱导。这表明内质网中错误折叠蛋白的积累是诱导ER-phagy产生的信号。

值得注意的是, ERS并不是触发ER-phagy的唯一途径。有研究提出, 在细胞饥饿状态下, ATI1(Atg8-interacting protein 1)和ATI2(Atg8-interacting protein 2)可以充当ER-phagy的受体^[28], 其中ATI1

参与了细胞饥饿诱导的ER-phagy过程但不参与ERS诱导的ER-phagy过程^[29]。此外，核糖体停滞也会激活共翻译转运过程中的ER-phagy，使得C53(AT5G06830/C53)复合体上的Ufm1(ubiquitin-fold modifier 1)脱离，暴露出Atg8互作基序，从而发挥其ER-phagy受体功能，介导新生肽链的自噬降解过程^[30]。

2.2 植物中内质网自噬的受体及其功能

ER-phagy过程需要特定的自噬受体参与，这些受体在结构上具有重要的特征。例如，酵母和哺乳动物细胞自噬受体通常含有LC3相互作用区(LC3-interacting region, LIR)、 γ -氨基丁酸受体相关蛋白相互作用基序(GABARAP-interacting motif, GIM)或Atg8相互作用基序(Atg8-interacting motif, AIM)^[31-33]，这些结构有助于自噬受体与自噬相关蛋白(如酵母中的Atg8、哺乳动物中的LC3/GABARAP^[34,35])特异性结合，介导自噬体的形成，最终实现对底物的降解^[36]。

ER-phagy受体的发现极大地推动了真核细胞内质网稳态调节机制的研究，目前已在哺乳动物和酵母中发现了多种ER-phagy受体，包括FAM134B、RTN3L(reticulon-3L)、CCPG1(cell-cycle progression gene 1)、SEC62(SEC62 homolog, preprotein

translocation factor)、TEX264(testis expressed 264)、CALCOCO1(calcium binding and coiled-coil domain 1)、ATL3(atlastin GTPase 3)、Atg39和Atg40等^[15,16,37-43]。其中，酵母Atg39和Atg40能够介导内质网不同区域的降解，而哺乳动物FAM134B、RTN3L、TEX264、CALCOCO1和ATL3主要参与由细胞饥饿引起的ER-phagy^[15,16,37-43]。由此可见，ER-phagy受体在不同生物体中具有功能特异性。

尽管在酵母和哺乳动物中已经鉴定出多种ER-phagy受体，但植物中ER-phagy的受体研究仍处于初步阶段。植物中编码ER-phagy受体的同源蛋白是否具有与哺乳动物和酵母中相似的功能尚待证明。另外，植物中含有独特的自噬类型(如叶绿体自噬)，推测植物中可能存在独特的ER-phagy受体。

2.2.1 ATI1和ATI2受体

植物中首次报道的ER-phagy受体是通过酵母双杂交鉴定出来的拟南芥Atg8的互作蛋白ATI1和ATI2，其广泛存在于单子叶植物和双子叶植物中。与其他ER-phagy相关蛋白不同，ATI1和ATI2是植物中的特有蛋白^[48]。ATI1和ATI2定位于内质网，具有一个跨膜结构域，N端包含一个IDR基序，C端跨膜结构域的上游和下游各含有一个AIM基序^[48]。ATI蛋白介导的ER-phagy具有独特的分子机制：在拟南芥中，ATI1特异性地参与了由碳饥饿诱导的ER-phagy，而不参与内质网应激诱导的ER-phagy。同时，ATI1并不直接与自噬体互作，而是首先形成独特的ATI小体，随后被自噬体融合和吞噬，最终被运送至液泡降解^[28]。

2.2.2 SEC62受体

SEC62是植物和哺乳动物中保守的ER-phagy受体^[41,49]。在酵母中，跨膜蛋白的高效转运主要通过两种机制：共翻译转运和SEC61p复合体与SEC62p-SEC63p亚复合体介导的翻译后转运。相比之下，哺乳动物主要依赖于SEC61-SEC62-SEC63复合体介导的共翻译转运^[50]。研究表明，哺乳动物SEC61、SEC62、SEC63与酵母SEC61p、SEC62p、SEC63具有高度保守性^[50]。SEC62作为ER-phagy受体，能够在内质网应激期间选择性转运受损的内质网碎片至溶酶体，是维持和恢复内质网稳态的关键成分^[41]。

2020年，Hu等^[44]在拟南芥中鉴定了定位于内

表 1 植物、酵母及哺乳动物中发现的ER-phagy受体

物种	定位	ER-phagy受体	参考文献
拟南芥	内质网	ATI1和ATI2	[28]
拟南芥	内质网	AtSEC62	[44]
拟南芥	细胞质	AtC53	[45]
玉米	内质网	RTN1和RTN2	[46]
拟南芥	内质网	RHD3	[47]
酿酒酵母	内质网	Atg39	[15]
酿酒酵母	细胞质	Atg40	[15]
哺乳动物	内质网	FAM134B	[16]
哺乳动物	内质网	SEC62	[41]
哺乳动物	内质网	RTN3L	[42]
哺乳动物	内质网	CCPG1	[37]
哺乳动物	内质网	TEX26	[38]
哺乳动物	内质网	ATL3	[48]
哺乳动物	细胞质	CALCOCO1	[49]
哺乳动物	细胞质	C53	[50]
哺乳动物	内质网	Sequestosome 1/p62	[51,52]
哺乳动物	内质网	NBR1和optineurin	[53]

质网膜的SEC62, 揭示了其作为SEC蛋白转运复合体的重要组分, 在蛋白质ER转运、植物生长发育和内质网胁迫应激响应中的重要作用。拟南芥AtSEC62的C末端具有保守的LIR结构域和TMD结构域, 尽管其与哺乳动物和酵母同源蛋白的序列同源性较低, 但保留了保守的转运结构域^[44], 表明AtSEC62功能保守且在ER-phagy中可能具有与哺乳动物SEC62相似的功能。

AtSEC62是一种具有两个AIM基序的ER膜蛋白。在内质网应激条件下, YFP-AtSEC62能与mCh-Atg8共定位, 并且在亚细胞水平上对ERS产生特异性响应, 证实了其作为植物ER-phagy受体的功能。在TM或DTT诱导的ERS下, AtSEC62通过C末端识别错误折叠蛋白^[51], 利用AIM基序与Atg8相互作用, 最后通过ER-phagy途径将底物转运至液泡降解, 从而维持ER稳态^[44]。

2.2.3 C53受体

Stephani等^[52]通过肽竞争偶联的免疫沉淀-质谱分析(immunoprecipitation-mass spectrometry analysis, IP-MS)技术, 鉴定出植物中参与自噬的特异性受体蛋白C53。该蛋白在植物和哺乳动物细胞中通过非典型的Atg8相互作用基序(shuffled Atg8 interacting motif, sAIM)与Atg8相互作用^[52], 其介导的自噬在共翻译转运过程中核糖体停滞时被激活, 介导特定ER蛋白的降解。

C53形成了一个高度保守的自噬受体复合体, 通过Ufmylation类泛素化系统将自噬途径与内质网质量监控系统密切联系。Ufmylation类泛素化系统由激活酶E1(Uba5)、结合酶E2(Ufc1)、连接酶E3(Ufl1)依次作用, 将类泛素蛋白Ufm1共价连接至底物^[53]。正常情况下, C53与Ufl1类泛素连接酶互作, 二者与ER膜受体DDRKG1(DDRKG domain-containing protein 1)形成稳定且保守的复合体, Ufm1可以阻止C53与ATG8的相互作用。然而, 在内质网应激条件下, Ufm1被解离暴露出C53的sAIM, 使复合体被招募至内质网, C53发挥其自噬受体功能, 降解特定的内质网蛋白^[30]。

2.2.4 RTN1和RTN2受体

内质网必须不断调整其大小、形状以适应细胞稳态和机体生长发育的需求。它的动态结构受多种蛋白质控制, 其中包括RTNs(reticulons)蛋白家

族^[54,55]。全基因组序列分析显示, RTNs基因家族在植物中比在动物和酵母中更加丰富, 拟南芥和水稻的基因组分别含有21和17个RTNs基因, 而在酵母和人类中仅含有2和4个该基因^[55]。RTNs主要定位于内质网, 是一类广泛存在于真菌、植物和动物等真核生物中的膜蛋白, 具有保守的内质网蛋白同源结构域(reticulon homology domain, RHD)^[56]。在酵母和哺乳动物中已鉴定出多种含有RHD结构域的ER-phagy受体, 如酵母Atg40、哺乳动物RTN3L^[42]和FAM134B^[16], 它们均通过AIMs或者GIM结合Atg8/MAP1LC3/GABARAP参与ER-phagy过程。然而在植物中, 目前仅发现含有RHD结构域的受体^[46], 即玉米的胚乳细胞中的RTN1和RTN2。它们在玉米淀粉区和糊粉层细胞中高表达。由于淀粉区和糊粉层中积累了大量淀粉和蛋白质为幼苗发育提供营养^[57], RTNs的高表达有助于维持玉米胚乳糊粉细胞的内质网稳态^[46]。

RTN1和RTN2的C末端有四个AIM基序, 能与Atg8相互作用。对RTN2突变体的研究表明, RTN2对于玉米的生长发育并非必需, 但在ERS条件下RTN2和Atg8的互作增强, 表明玉米RTN1和RTN2可能作为ER-phagy的受体在维持ER稳态和内质网胁迫的抑制中发挥关键作用。

2.2.5 RHD3受体

研究表明, RHD3(root hair defective 3)在ER胁迫下可能作为拟南芥ER-phagy的受体发挥作用。拟南芥RHD3是嵌膜GTP酶atlastin的成员, 在内质网管状网络的形成与融合中起重要作用^[58-60]。在哺乳动物细胞中, atlastin蛋白已被证实可在营养饥饿时作为ER-phagy的受体调节内质网稳态^[61,62]。因此, 人们推测, 拟南芥RHD3可能具有类似功能。

2022年, Sun等^[47]通过实验证明, 拟南芥RHD3能与Atg8相互作用, 且在DTT诱导和盐胁迫的条件下, 这种相互作用显著增强。尽管RHD3突变对TM和DTT诱导的内质网胁迫不敏感, 但在ER应激下其ER-phagy存在缺陷^[47]。这些研究结果表明, RHD3作为拟南芥的ER-phagy受体参与内质网自噬的过程。然而, RHD3在其他环境胁迫(如干旱、高温)中是否也作为ER-phagy的受体参与内质网自噬的过程, 以及其是否具有特异性结合自噬底物的功能还未可知, 这也为未来研究提供了重

要方向。

目前,在植物中已经鉴定出多种ER-phagy的受体。在面对不同类型的生物胁迫和非生物胁迫时,植物可通过不同的调节机制激活ER-phagy,并利用不同的受体协调自噬与其他胁迫响应途径^[63]。因此,受体的多样性对于激活不同应激条件下引发的ER-phagy具有重要意义。

2.3 内质网自噬与植物生长发育/抵御逆境胁迫

ER-phagy是植物在抵御逆境胁迫及病原体感染时维持内质网稳态的重要途径。内质网既能为自噬体的形成提供膜结构,又能在内质网应激或细胞饥饿条件下通过ER-phagy途径降解底物。在各种逆境胁迫下,蛋白质在内质网中错误折叠并大量积累,致使内质网扩张变形。为了维持内质网稳态,ER-phagy将大分子蛋白聚合体或内质网片段运送到溶酶体或液泡降解,以消除错误折叠蛋白的毒害作用,恢复内质网形态。

近年来的研究逐渐揭示了ER-phagy在植物生长发育和逆境胁迫中的复杂性和多样性。自2012年首次在拟南芥中发现ER-phagy以来,人们对植物ER-phagy响应逆境胁迫的机制研究逐渐深入。尽管起步较晚,但是植物ER-phagy响应不同生物

胁迫和非生物胁迫的研究已经取得实质性进展。ER-phagy作为一种基础的防御机制,广泛参与植物生长发育和胁迫应激反应,在内质网蛋白质质量监控和内质网稳态维持中发挥重要作用(图2)。

植物体在面对不同类型的ERS时,可选择不同的ER-phagy受体来参与内质网自噬。例如,拟南芥*AtSEC62*突变体在TM和盐胁迫条件下表现出多种生长缺陷,包括植株矮小、花粉异常发育、营养生长受损以及育性下降。值得注意的是,当ER应激恢复后,*AtSEC62*突变体的矮小表型无法恢复,而*AtSEC62*过表达植株则能恢复到优于野生型的表型,这表明*AtSEC62*在ER-phagy的恢复过程中可能发挥重要作用。当植物体受到外界环境胁迫时,*AtSEC62*作为ER-phagy受体通过与Atg8的相互作用增强,介导错误折叠蛋白或未折叠蛋白运送到自噬体中,并最终运送到液泡中降解^[44]。

2020年,Stephani等^[52]在拟南芥中发现了保守的ER-phagy受体蛋白Atc53,研究发现,拟南芥*Atc53*的缺失突变体在碳和氮饥饿条件下无明显表型变化,但在磷酸盐饥饿条件下则表现出敏感表型。通过TM处理地钱*Mpc53*和拟南芥*Atc53*的缺失突变体以模拟ER应激环境,发现二者均产生敏感

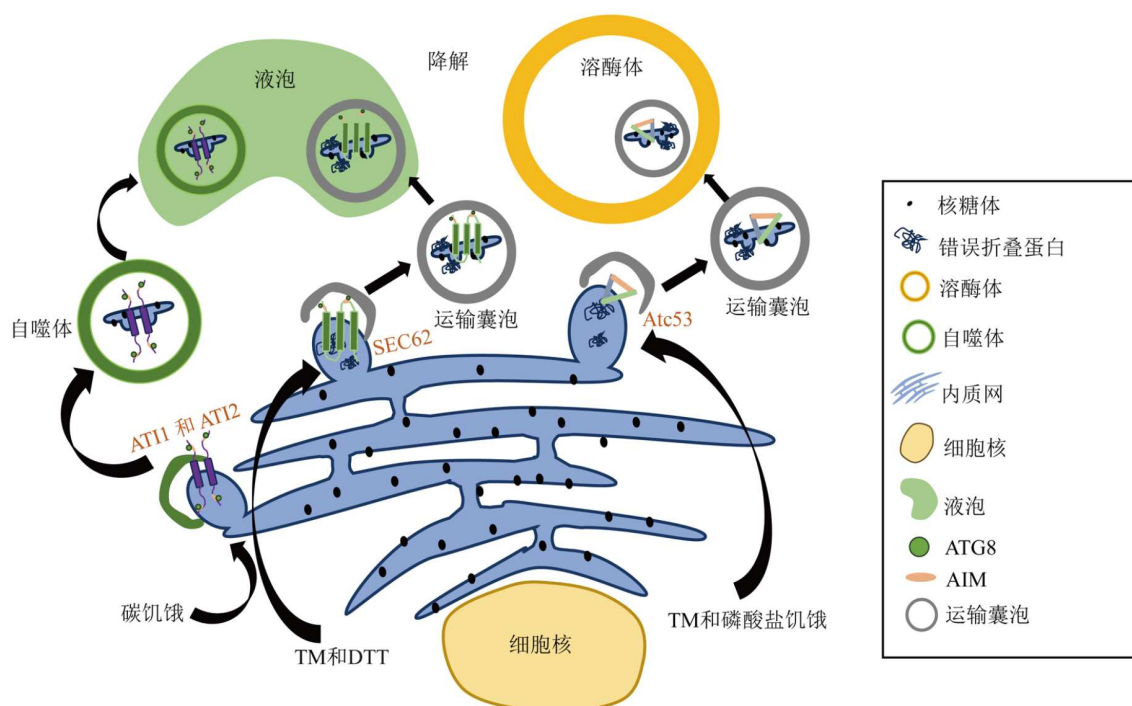


图2 不同胁迫下各ER-phagy受体介导的分子机制

表型。这一结果表明,在地钱和拟南芥中, *Atc53* 缺失突变体对TM诱导的内质网胁迫高度敏感,且 *Atc53* 介导的ER-phagy在植物进化中具有保守性^[52]。

尽管人们在哺乳动物中已经发现RHD3在细胞营养饥饿时可以作为ER-phagy的受体发挥作用,但是RHD3的具体作用机制还有待研究。

Zhu等^[64]在对拟南芥RHD3的研究中发现, *RHD3* 突变体对盐胁迫和DTT诱导的内质网胁迫表现出敏感性,且RHD3与ATG8的互作增强,这促进了ER-phagy受体与底物的选择性互作,并将底物运送到液泡进行降解。

ER-phagy在植物抵御生物胁迫时也发挥了关键作用。拟南芥ER-phagy受体ATI1和ATI2被证明能与ER定位的AGO1(ARGONAUTE 1)相互作用,参与植物的抗病毒过程。RNA沉默是植物和无脊椎动物中一种主要的抗病毒防御机制,AGO (ARGONAUTE)蛋白是RNA干扰(RNA interference, RNAi)通路中RNA诱导的沉默复合体(RNA-induced gene silencing complex, RISC)的核心组分^[65]。AGO蛋白不仅调控植物的生长发育,还参与植物对真菌和细菌病害的抗性^[66],在RNA沉默中起关键作用。萝卜黄化病毒(turnip yellows virus, TuYV)中的P0是一种RNA沉默抑制子,能够通过自噬的过程触发AGO1的降解^[67]。内质网是P0与AGO1互作的主要部位,而ATI1与AGO1也是在内质网上相互作用。在碳饥饿条件下,自噬机制可以将自噬受体ATI1招募到内质网上,将P0与AGO1一起运送到液泡,从而实现植物的抗病毒机制。

基于以上对ER-phagy响应植物逆境胁迫的相关研究,人们对植物在逆境胁迫下维持内质网稳态机制的理解不断深入,ER-phagy在维持内质网稳态、优化细胞功能、增强植物抗逆等方面有多重功能,为植物的适应性进化提供了理论依据。未来的研究有望进一步揭示ER-phagy在植物生命过程中扮演的重要角色,同时也为培育高产高抗作物提供研究基础。

3 总结与展望

植物需要适应外界环境的变化以维持自身稳定,并平衡生长发育与各种应激胁迫。在细胞水

平上,不同细胞器需要协同工作,才能维持细胞的内稳态。ER是真核生物重要的细胞器,在蛋白质的合成、修饰、加工与运输及脂类物质的合成和代谢等方面发挥着重要作用。同时,ER也需要不断调整其大小和结构,以适应植物自身的生长发育^[68]。

当外界环境变化对植物体产生胁迫时,细胞中蛋白质的折叠过程容易出错。真核生物利用进化出的内质网蛋白质质量监控系统(ER quality-control, ERQC),对错误折叠蛋白进行识别和修复。同时,ER内积累的大量非正确折叠蛋白将激发ERS,进而激活UPR途径。UPR通过上调部分分子伴侣和折叠酶的基因表达,帮助错误折叠蛋白恢复形成正常的构象^[21]。但是持续的应激仍会导致错误折叠蛋白的积累和ER的损伤,这就需要通过ERAD和ER-phagy途径将错误折叠蛋白和受损伤的ER碎片清除,以维持ER的稳态。

目前,关于ER-phagy的机制在酵母和哺乳动物的研究中已经取得了许多重要进展。与酵母和哺乳动物不同,植物独特的代谢需求和环境适应性可能需要特定的途径来维持ER的动态平衡。在植物中,已有研究表明,叶绿体和线粒体中蛋白质的动态调节与许多植物特有的适应性特征相关^[69,70]。然而,我们对植物中内质网稳态调节机制的认识仍不全面。ERS下UPR的激活对植物的生长发育是不利的,即使ERS消退,由UPR产生的伤害如何缓解,ER-phagy如何介导内质网恢复应激前的状态仍是值得探索的问题。

内质网中积累的错误折叠蛋白可以通过自噬途径和蛋白酶体途径降解,这两种途径在内质网质量监控中的贡献如何?它们是否存在协同作用?目前的研究尚未给出明确答案。已有研究发现,细胞中许多蛋白质可以通过这两种途径共同降解^[71-73],具体通过哪种途径可能取决于底物蛋白的特性、蛋白质的拓扑结构和错误折叠的位置,以及他们的修饰程度,如糖基化和二硫键的形成等^[22];特别是一些较大的蛋白聚合体在无法通过ERAD途径降解时,会被靶向到ER-phagy途径进行降解^[18]。另外,自噬和蛋白酶体途径是如何协同促进植物细胞ER稳态调节的,哪些条件会激活ER-phagy以及ER-phagy如何感应ER腔中的环境,这些问题仍值得探讨。今后,对植物ER-phagy过程和

分子机制研究的深入,特别是植物逆境胁迫下ER-phagy发挥功能的具体机制,将极大拓展其在植物应对逆境胁迫中的应用。

作者贡献声明:

张璐瑶:设计论文框架,起草论文,绘制图表,论文修改;

尤荣辉:数据收集;

李建明、刘林川:拟定写作思路,指导撰写论文并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Westrate LM, Lee JE, Prinz WA, et al. Form follows function: the importance of endoplasmic reticulum shape. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84(1): 791-811
- [2] Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(1): 79-94
- [3] Reyes-Impellizzeri S, Moreno AA. The endoplasmic reticulum role in the plant response to abiotic stress. *Front Plant Sci*, 2021, 12: 755447
- [4] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438
- [5] Dabsan S, Twito G, Biadys S, et al. Less is better: various means to reduce protein load in the endoplasmic reticulum. *FEBS J*, 2024, 12: 17201
- [6] Liu Y, Burgos JS, Deng Y, et al. Degradation of the endoplasmic reticulum by autophagy during endoplasmic reticulum stress in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2012, 24(11): 4635-4651
- [7] Chino H, Mizushima N. ER-phagy: quality control and turnover of endoplasmic reticulum. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(5): 384-398
- [8] Morishita H, Mizushima N. Diverse cellular roles of autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35(1): 453-475
- [9] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-185
- [10] Bolender RP, Weibel ER. A morphometric study of the removal of phenobarbital-induced membranes from hepatocytes after cessation of treatment. *J Cell Biol*, 1973, 56(3): 746-761
- [11] Feldman D, Swarm RL, Becker J. Elimination of excess smooth endoplasmic reticulum after phenobarbital administration. *J Histochem Cytochem*, 1980, 28(9): 997-1006
- [12] Bernales S, McDonald KL, Walter P, et al. Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol*, 2006, 4(12): e423
- [13] Kruse KB, Brodsky JL, McCracken AA. Autophagy: an ER protein quality control process. *Autophagy*, 2006, 2(2): 135-137
- [14] Schuck S, Gallagher CM, Walter P. ER-phagy mediates selective degradation of endoplasmic reticulum independently of the core autophagy machinery. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt18): 4078-4088
- [15] Mochida K, Oikawa Y, Kimura Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus. *Nature*, 2015, 522(7556): 359-362
- [16] Khaminets A, Heinrich T, Mari M, et al. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*, 2015, 522(7556): 354-358
- [17] Mochida K, Nakatogawa H. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep*, 2022, 23(8): e55192
- [18] De Leonibus C, Cinque L, Settembre C. Emerging lysosomal pathways for quality control at the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett*, 2019, 593(17): 2319-2329
- [19] Stolz A, Grumati P. The various shades of ER - phagy. *FEBS J*, 2019, 286(23): 4642-4649
- [20] He L, Qian X, Cui Y. Advances in ER-phagy and its diseases relevance. *Cells*, 2021, 10(9): 2328
- [21] Duan Z, Chen K, Yang T, et al. Mechanisms of endoplasmic reticulum protein homeostasis in plants. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17599
- [22] Fregno I, Molinari M. Proteasomal and lysosomal clearance of faulty secretory proteins: ER-associated degradation (ERAD) and ER-to-lysosome-associated degradation (ERLAD) pathways. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 153-163
- [23] Fregno I, Fasana E, Bergmann TJ, et al. ER-to-lysosome-associated degradation of proteasome-resistant ATZ polymers occurs via receptor-mediated vesicular transport. *EMBO J*, 2018, 37(17): e99259
- [24] Grumati P, Dikic I, Stolz A. ER-phagy at a glance. *J Cell Sci*, 2018, 131(17): jcs217364
- [25] Molinari M. ER-phagy responses in yeast, plants, and mammalian cells and their crosstalk with UPR and ERAD. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 949-966
- [26] Fasana E, Fregno I, Galli C, et al. ER-to-lysosome-associated degradation acts as failsafe mechanism upon ERAD dysfunction. *EMBO Rep*, 2024, 25(6): 2773-2785
- [27] Yang X, Srivastava R, Howell SH, et al. Activation of

- autophagy by unfolded proteins during endoplasmic reticulum stress. *Plant J*, 2016, 85(1): 83-95
- [28] Wu J, Michaeli S, Picchianti L, et al. ATI1 (ATG8-interacting protein 1) and ATI2 define a plant starvation-induced reticulophagy pathway and serve as MSBP1/MAPR5 cargo receptors. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3375-3388
- [29] Luong AM, Koestel J, Bhati KK, et al. Cargo receptors and adaptors for selective autophagy in plant cells. *FEBS Lett*, 2022, 596(17): 2104-2132
- [30] Wang L, Xu Y, Rogers H, et al. UFMylation of RPL26 links translocation-associated quality control to endoplasmic reticulum protein homeostasis. *Cell Res*, 2020, 30(1): 5-20
- [31] Kirisako T, Baba M, Ishihara N, et al. Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast. *J Cell Biol*, 1999, 147(2): 435-446
- [32] Huang WP, Scott SV, Kim J, et al. The itinerary of a vesicle component, Aut7p/Cvt5p, terminates in the yeast vacuole via the autophagy/cvt pathways. *J Biol Chem*, 2000, 275(8): 5845-5851
- [33] Birgisdottir ÁB, Lamark T, Johansen T. The LIR motif-crucial for selective autophagy. *J Cell Sci*, 2013, 126(15): 3237-3247
- [34] Rogov V, Dötsch V, Johansen T, et al. Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell*, 2014, 53(2): 167-178
- [35] Weidberg H, Shvets E, Elazar Z. Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80(1): 125-156
- [36] Loi M, Fregno I, Guerra C, et al. Eat it right: ER-phagy and reconvER-phagy. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(3): 699-706
- [37] Smith MD, Harley ME, Kemp AJ, et al. CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-Phagy and pancreatic ER proteostasis. *Dev Cell*, 2018, 44(2): 217-232
- [38] Chino H, Hatta T, Natsume T, et al. Intrinsically disordered protein TEX264 mediates ER-phagy. *Mol Cell*, 2019, 74(5): 909-921
- [39] An H, Ordureau A, Paulo JA, et al. TEX264 is an endoplasmic reticulum-resident ATG8-interacting protein critical for ER remodeling during nutrient stress. *Mol Cell*, 2019, 74(5): 891-908
- [40] Chen J, Stefano G, Brandizzi F, et al. *Arabidopsis* RHD3 mediates the generation of the tubular ER network and is required for Golgi distribution and motility in plant cells. *J Cell Sci*, 2011, 124(13): 2241-2252
- [41] Fumagalli F, Noack J, Bergmann TJ, et al. Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(11): 1173-1184
- [42] Grumati P, Morozzi G, Höpfer S, et al. Full length RTN3 regulates turnover of tubular endoplasmic reticulum via selective autophagy. *Elife*, 2017, 6: e25555
- [43] Bhaskara RM, Grumati P, Garcia-Pardo J, et al. Curvature induction and membrane remodeling by FAM134B reticulon homology domain assist selective ER-phagy. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2370
- [44] Hu S, Ye H, Cui Y, et al. AtSec62 is critical for plant development and is involved in ER-phagy in *Arabidopsis thaliana*. *JIPB*, 2020, 62(2): 181-200
- [45] Stephani M, Picchianti L, Dagdas Y. C53 is a cross-kingdom conserved reticulophagy receptor that bridges the gap between selective autophagy and ribosome stalling at the endoplasmic reticulum. *Autophagy*, 2021, 17(2): 586-587
- [46] Zhang X, Ding X, Marshall RS, et al. Reticulon proteins modulate autophagy of the endoplasmic reticulum in maize endosperm. *Elife*, 2020, 9: e51918
- [47] Sun J, Wang W, Zheng H. ROOT HAIR DEFECTIVE3 is a receptor for selective autophagy of the endoplasmic reticulum in *Arabidopsis*. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 817251
- [48] Honig A, Avin-Wittenberg T, Ufaz S, et al. A new type of compartment, defined by plant-specific Atg8-interacting proteins, is induced upon exposure of *Arabidopsis* plants to carbon starvation. *Plant Cell*, 2012, 24(1): 288-303
- [49] Schweiger R, Schwenkert S. AtTPR7 as part of the *Arabidopsis* Sec post-translocon. *Plant Signal Behav*, 2013, 8(8): e25286
- [50] Meyer HA, Grau H, Kraft R, et al. Mammalian Sec61 is associated with Sec62 and Sec63. *J Biol Chem*, 2000, 275(19): 14550-14557
- [51] Mitterreiter MJ, Bosch FA, Brylok T, et al. The ER luminal C-terminus of AtSec62 is critical for male fertility and plant growth in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J*, 2020, 101(1): 5-17
- [52] Stephani M, Picchianti L, Gajic A, et al. A cross-kingdom conserved ER-phagy receptor maintains endoplasmic reticulum homeostasis during stress. *Elife*, 2020, 9: e58396
- [53] Gerakis Y, Quintero M, Li H, et al. The UFMylation system in proteostasis and beyond. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(12): 974-986
- [54] Voeltz GK, Prinz WA, Shibata Y, et al. A class of membrane proteins shaping the tubular endoplasmic reticulum. *Cell*, 2006, 124(3): 573-586
- [55] Nziengui H, Schoefs B. Functions of reticulons in plants:

- What we can learn from animals and yeasts. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(4): 584-595
- [56] Yan R, Shi Q, Hu X, et al. Reticulon proteins: emerging players in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(7-8): 877-889
- [57] Pedrazzini E, Mainieri D, Marrano CA, et al. Where do protein bodies of cereal seeds come from? *Front Plant Sci*, 2016, 7: 1139
- [58] Zhang M, Wu F, Shi J, et al. Root hair defective3 family of dynamin-like gtpases mediates homotypic endoplasmic reticulum fusion and is essential for *Arabidopsis* development. *Plant Physiol*, 2013, 163(2): 713-720
- [59] Hu J, Shibata Y, Zhu PP, et al. A class of dynamin-like GTPases involved in the generation of the tubular ER network. *Cell*, 2009, 138(3): 549-561
- [60] Qi X, Sun J, Zheng H. A GTPase-dependent fine ER is required for localized secretion in polarized growth of root hairs. *Plant Physiol*, 2016, 171(3): 1996-2007
- [61] Liang JR, Lingeman E, Ahmed S, et al. Atlastins remodel the endoplasmic reticulum for selective autophagy. *J Cell Biol*, 2018, 217(10): 3354-3367
- [62] Chen Q, Xiao Y, Chai P, et al. ATL3 is a tubular ER-Phagy receptor for GABARAP-mediated selective autophagy. *Curr Biol*, 2019, 29(5): 846-855.e6
- [63] Bao Y, Bassham DC. ER-Phagy and its role in ER homeostasis in plants. *Plants*, 2020, 9(12): 1771
- [64] Zhu JK. Abiotic stress signaling and responses in plants. *Cell*, 2016, 167(2): 313-324
- [65] Derrien B, Baumberger N, Schepetilnikov M, et al. Degradation of the antiviral component ARGONAUTE1 by the autophagy pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(39): 15942-15946
- [66] Michaeli S, Clavel M, Lechner E, et al. The viral F-box protein P0 induces an ER-derived autophagy degradation pathway for the clearance of membrane-bound AGO1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(45): 22872-22883
- [67] Qu F, Ye X, Morris TJ. *Arabidopsis* DRB4, AGO1, AGO7, and RDR6 participate in a DCL4-initiated antiviral RNA silencing pathway negatively regulated by DCL1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(38): 14732-14737
- [68] Gubas A, Dikic I. ER remodeling via ER-phagy. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1492-1500
- [69] Tábara LC, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 10(1): 00785
- [70] Sun Y, Jarvis RP. Chloroplast proteostasis: import, sorting, ubiquitination, and proteolysis. *Annu Rev Plant Biol*, 2023, 74(1): 259-283
- [71] Sun Z, Brodsky JL. Protein quality control in the secretory pathway. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3171-3187
- [72] Schultz ML, Krus KL, Kaushik S, et al. Coordinate regulation of mutant NPC1 degradation by selective ER autophagy and MARCH6-dependent ERAD. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3671
- [73] Houck SA, Ren HY, Madden VJ, et al. Quality control autophagy degrades soluble ERAD-resistant conformers of the misfolded membrane protein GnRHR. *Mol Cell*, 2014, 54(1): 166-179