

Atg11的功能研究进展*

单友田¹⁾ 顾泽玮¹⁾ 孔 真¹⁾ 周 叶¹⁾

李 冰¹⁾ 阎明芳¹⁾ 王莹莹¹⁾ 陈怡然¹⁾ 景红娟^{1,2)**}

(¹⁾ 河南工业大学生物工程学院, 郑州 450001; (²⁾ 省部共建小麦玉米作物学国家重点实验室, 郑州 450001)

摘要 Atg11利用自身众多螺旋结构域作为支架蛋白, 主要介导选择性自噬过程中自噬体的形成. 选择性自噬可特异性清除损坏的生物大分子和细胞器, 在真核生物的胞内物质周转及细胞器质量控制中起重要作用. 本文首先介绍了Atg11的结构特点, 其次重点介绍了Atg11在3种选择性自噬(细胞质到液泡靶向(Cvt)途径、过氧化物酶体自噬和线粒体自噬)中的作用, 最后概括了Atg11的其他功能. 本文系统总结了近几年关于Atg11的研究进展, 以期自噬体形成机制研究及Atg11在自噬体形成过程中的功能研究提供参考.

关键词 Atg11, 选择性自噬, Cvt途径, 过氧化物酶体自噬, 线粒体自噬

中图分类号 Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0278

巨自噬(macroautophagy, 下文中均称自噬)是真核细胞降解受损细胞器和生物大分子, 以维持细胞稳态的保守途径^[1-3]. 胞质组分和细胞器包裹在一个称之为自噬体(autophagosome)的双层膜结构中, 被转运到动物细胞溶酶体或植物细胞液泡中进行后续的降解和消化^[3]. 而选择性自噬专一降解某些生物大分子和细胞器, 对需要降解的靶蛋白和分子有选择性, 一般需要待降解底物的受体介导. 目前已发现30多种自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)^[4], 这些基因编码的蛋白质在选择性自噬和非选择性自噬中均起关键作用. 与非选择性自噬不同, 选择性自噬的发生需要特异性识别、标记的待降解底物结合在新生自噬体膜上, 从而排除非选择性底物^[5]. Atg11在选择性自噬中主要扮演支架蛋白的角色. Atg11与待降解底物受体相互作用, 促进自噬体的形成, 并与其他生物大分子/复合物互作, 介导自噬体前膜囊泡(phagophore/isolation membrane)靶向自噬小泡组装位点(phagophore assembly site, PAS). Atg11的功能是由自身大量螺旋卷曲结构域(coiled-coil domain)决定的, 该结构可帮助Atg11与其他蛋白质相互作用^[6-9]. 因此, 本文首先介绍Atg11结构的研究进展.

1 Atg11结构的研究进展

Atg11由1 178个氨基酸组成, 分子质量为135 ku, 有4个螺旋卷曲结构域^[7](图1a). Atg11在溶液中易被蛋白酶水解为两个主要的结构: N端序列(N-terminal region of Atg11, Atg11N)和C端序列(C-terminal region of Atg11, Atg11C). Atg11N的氨基酸序列为1~646, 分子质量为75 ku, 含有螺旋卷曲结构域1和2. Atg11C的氨基酸序列为700~1 178, 分子质量为55 ku, 含有螺旋卷曲结构域3和4. 位于Atg11中间的647~699位氨基酸残基, 生物信息学软件预测缺乏典型的二级结构. Atg11、Atg11N和Atg11C都以同型二聚体形式存在于溶液中, 说明Atg11是同源平行二聚体^[7]. Atg11一般作为支架蛋白, 只参与正常生长条件下的选择性自噬. 在选择性自噬PAS上需要大量的载

* 河南省科技厅自然科学基金项目(162300410175), 河南工业大学小麦和玉米深加工国家工程实验室项目(NL2016011)和河南工业大学“省属高校基本科研业务费专项资金”(2016QNJH20)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0371-67756513, E-mail: hjjing@haut.edu.cn

收稿日期: 2019-04-09, 接受日期: 2019-07-12

体和受体, 用来完成自噬体组装. Atg11 具有的多个细长的平行二聚体螺旋卷曲结构域, 使其不再需要其他蛋白质参与, 仅靠自身的结构特点就能通过受体与底物表面结合, 完成支架功能 (图 1b) [7, 9]. 而在非选择性自噬中, Atg17 代替 Atg11 行使功能, 向 PAS 招募 Atg9 完成支架功能 [8, 10]. 但是

Atg17 作为反向平行二聚体 (图 1b) 在介导底物降解时, 需要与 Atg13 形成高级结构, 共同完成招募 Atg9 的功能 (图 1c) [7]. Atg11 与 Atg17 之间结构差异, 可能反映了 PAS 组织在选择性和非选择性自噬之间的差异, 不过目前该论点还有待进一步验证 [7].

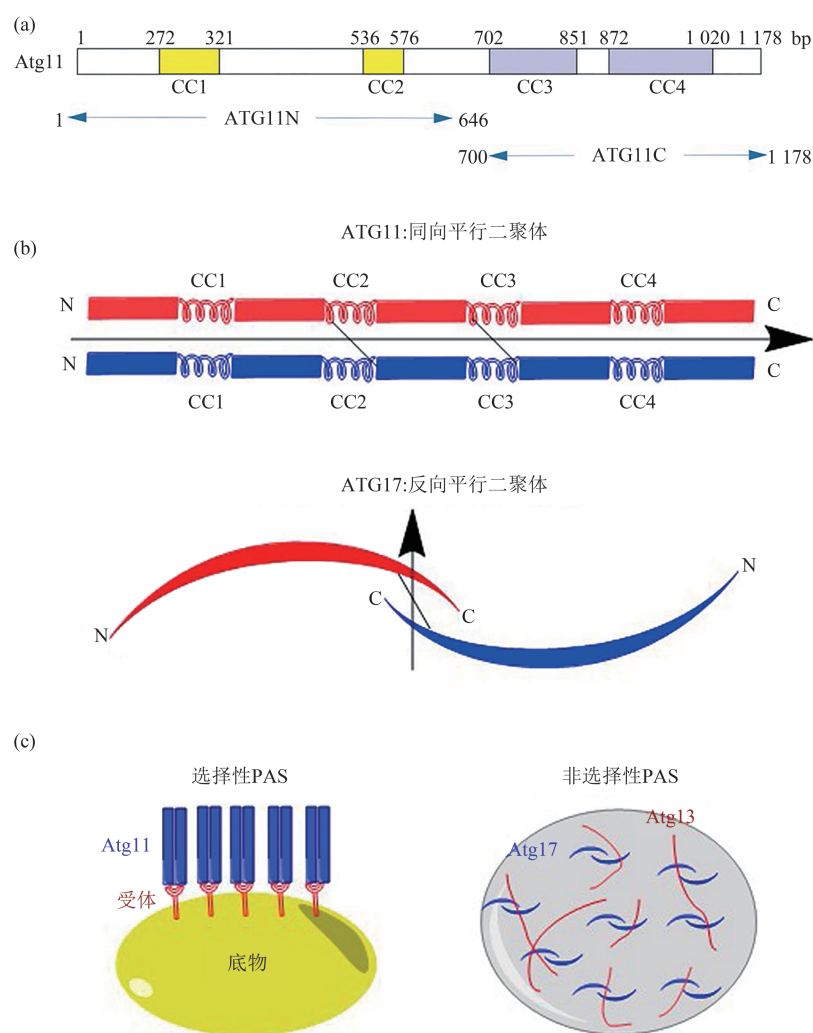


Fig. 1 Schematic diagram of Atg11 structure

图1 Atg11结构示意图

(a) Atg11已知功能位点的总结, CC1~4代表推测的螺旋卷曲结构域, 也是结合其他组分的位点; (b) Atg11二聚体和Atg17二聚体的结构示意图, 两个假象的对称轴用黑色的箭头表示; (c) 选择性PAS和饥饿诱导的PAS假设模型, 简便起见, 省略了PAS的其他组分。

2 Atg11在选择性自噬中的功能研究进展

2.1 Atg11对选择性自噬的调节作用研究

Atg11通过调节Atg1激酶活性, 调控自噬和选择性自噬. Atg1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 可与Atg13结合形成Atg1-Atg13复合物, 招募和激活下

游自噬组分 [11-13]. 在酵母和高等生物选择性自噬中, 待降解底物作为靶标与自噬受体相结合, 然后自噬受体与Atg11相互作用激活Atg1 [11, 14-16]. Atg11在细胞质到液泡靶向 (cytoplasm to vacuole targeting, Cvt) 途径和过氧化物酶体自噬中作为形成Atg1激酶复合物的支架蛋白, 必不可少 [17-19].

Atg1 激酶在该过程中招募自噬组分, 并通过待降解过氧化物酶体、Atg36、Atg11, 激活过氧化物酶体自噬^[20].

2.2 Atg11作为支架蛋白在选择性自噬中的作用研究

Atg17在饥饿诱导的非选择性自噬中, 作为支架蛋白已经被广泛研究, 但是选择性自噬中的支架蛋白却鲜有报道^[21-24]. 越来越多的研究表明:

Atg11在多种选择性自噬中, 代替Atg17作为必需的支架蛋白行使功能^[7-9]. 它通过受体与待降解底物连接, 并募集自噬体膜生物发生所必需的核心Atg蛋白^[17]. 近年来的研究表明, Atg11参与了Cvt途径、过氧化物酶体自噬、线粒体自噬以及其他选择性自噬途径. 图2显示了Atg11在酵母选择性自噬过程中的支架蛋白功能.

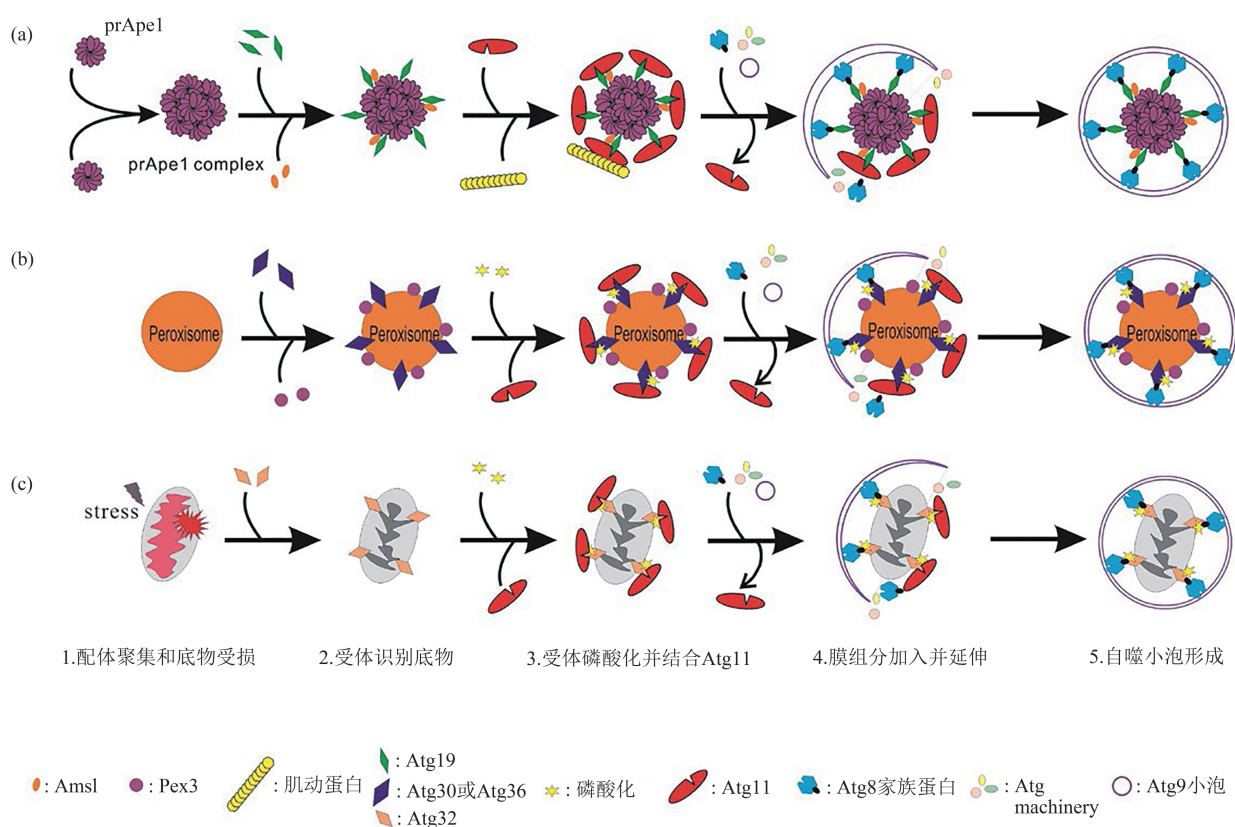


Fig. 2 Schematic diagram of autophagosome formation during partial selective autophagy in yeast

图2 酵母部分选择性自噬过程中自噬体形成示意图

(a) Cvt途径; (b) 过氧化物酶体自噬; (c) 线粒体自噬.

2.2.1 Cvt途径

Cvt途径是研究较为深入的选择性自噬途径, 而且是自噬途径中唯一进行生物合成的途径^[25]. Cvt囊泡是特殊类型的自噬体, 尺寸约150 nm, 远小于饥饿诱导的自噬体(约500 nm). Cvt囊泡膜与底物紧密连接, 防止不相关的物质被吞噬^[18, 26]. 其内部包裹着氨基肽酶(Ape1)和甘露糖酶(Ams1)无活性前体, 运输至液泡后在相关酶作用下变为有活性的Ape1和Ams1. Cvt途径成功地利用自噬过程, 完成Ape1和Ams1生物合成的

最后一步^[25].

在芽殖酵母自噬过程中, 18个Atg蛋白是形成自噬体必需的, 称为自噬核心蛋白, 最终共同定位于PAS位点完成自噬体组装^[18-19, 21]. Cvt途径作为非选择性自噬的一种, 其囊泡形成也需要上述Atg蛋白. Atg11在Cvt囊泡形成及转运过程中起连接和靶向作用, 将各种选择性底物(包括Ape1复合物)募集到PAS位点^[20, 27-29]. 在营养丰富条件下, Atg11表达情况与Cvt途径水平直接相关^[25]. 在Atg11突变体中, Atg11缺失导致其他Atg分子不能

定位到PAS, 最终使Cvt途径不能正常进行^[18]。

Atg19作为Cvt途径的受体, 通过卷曲螺旋结构域特异性结合Ape1/Ams1前体, 从而将其包裹在Cvt复合物中^[30]。随后, Atg19通过与Atg11相互作用介导Cvt复合物向PAS募集(图2a)。Atg11通过其C端超螺旋结构与Atg19结合, 而Atg11的N端超螺旋结构负责与肌动蛋白连接, 随后在肌动蛋白和Atg11的共同作用下, 将与Atg19结合的Cvt复合体定位到PAS位点上^[31](图2a)。Atg9是自噬的必需蛋白质, 可往返于外周和PAS位点。具有螺旋卷曲结构域的Atg11直接与Atg9相互作用, 将Atg9靶送至PAS^[8, 32-33](图2a)。可能由于其支架特性, Atg11过度表达导致招募到PAS的Atg8和Atg9增加, 最终导致在营养丰富条件下形成更多Cvt囊泡^[30]。酵母双杂交分析显示, Atg11可自身或与Atg20等相互作用形成低聚物, 在运输Cvt囊泡中起作用^[2]。所有这些证据表明Atg11在PAS组织和Cvt囊泡形成中起关键作用。

2.2.2 过氧化物酶体自噬

过氧化物酶体是真核细胞中一种广泛存在的细胞器, 参与维持细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的动态平衡。过氧化物酶体自噬可调控过氧化物酶体的增殖, 并降解氧化损伤的过氧化物酶体基质蛋白, 维持细胞稳态^[34-35]。在对毕赤酵母(*Pichia pastoris*)和多形汉逊氏酵母(*Hansenula polymorpha*)的研究中, 已经证明有两种过氧化物酶体降解途径, 其形态学上与巨自噬和微自噬相关^[36]。

Atg11在过氧化物酶体自噬中依旧发挥支架蛋白功能, 其与待降解过氧化物酶体受体Atg30相互作用, 在过氧化物酶体自噬过程中起关键作用(图2b)。过氧化物酶体自噬中, Atg30需要被磷酸化。然后, Atg11与磷酸化的Atg30相互作用, 形成Atg11-Atg30复合物降解过氧化物酶体^[37](图2b)。Nazarko等^[35]的研究表明, Atg11-Atg30相互作用如果被破坏, 将强烈抑制过氧化物酶体降解。

已经证明, 在毕赤酵母中Atg30是过氧化物酶体自噬的衔接蛋白, 它具有衔接各种自噬组分的功能。ATG30不仅与Atg11相互作用, 还可以与Atg17、Atg8以及过氧化物酶体膜上的结合伴侣Pex3和Pex14相互作用, 帮助形成包裹过氧化物酶体的自噬体^[36, 38](图2b)。Atg30需要Atg37和Pex3结合来招募Atg8和Atg11到过氧化物酶体自

噬受体蛋白复合体, Atg30中部的Atg37和Pex3结合位点极为贴近。因此, 它们与Atg30的结合相互排斥^[39]。不同的是, 在酿酒酵母(*S. cerevisiae*)中过氧化物酶体的受体是Atg36而非Atg30。同样的, Atg11与磷酸化的Atg36相互作用, Atg36结合Atg8和Pex3形成复合物, 介导过氧化物酶体自噬体的形成^[20](图2b)。

过氧化物酶体自噬在几种真菌致病机制中也起重要作用。光滑假丝酵母(*Candida glabrata*)是哺乳动物致病菌, 其被吞噬到宿主的巨噬细胞后, 立刻诱导过氧化物酶体组装。然后, 光滑假丝酵母通过Atg11依赖的过氧化物酶体自噬减少细胞器数量, 达到在宿主细胞内存活和增殖的目的^[40]。另外, Atg11以及非选择性自噬所需Atg17同时缺失, 导致光滑念珠菌在巨噬细胞中存活率降低^[41]。

2.2.3 线粒体自噬

线粒体是细胞的动力工厂, 为了维持线粒体适当的质量和数量, 需要线粒体可控的降解和分裂, 而线粒体自噬可以选择性清除一些受损或多余的线粒体。线粒体自噬在酵母中主要由Atg32介导。Atg32是线粒体外膜上的跨膜蛋白质, 通过位于胞质的N端与Atg8和Atg11相互作用, 募集其他核心Atg蛋白^[42]。Atg32含有一个PsR结构域(pseudo-receiver domain), 是线粒体自噬起始必需的, 也是Atg32 C端水解和招募Atg11必需的^[43]。Atg32被酪蛋白激酶CK2(casein kinase 2)磷酸化, 通过与支架蛋白Atg11结合诱导线粒体自噬^[44]。CK2是组成型激活, 线粒体自噬必须精确调控以防止线粒体自噬程度过高。因此, Ppg1(protein phosphatase 2A-like protein phosphatase)是Atg32去磷酸化所必需的, Far复合体蛋白作为ppg1结合蛋白, 在此过程中也起作用^[44]。Atg11与磷酸化的Atg32相互作用, 形成Atg11-Atg32复合物, 募集线粒体到PAS位点, 开始降解线粒体^[42-45](图2c)。

此外, Atg11-Atg32复合物还可募集与线粒体分裂有关动力蛋白Dnm1(dynamin)。根据Mao等^[8]最新研究, 线粒体分裂对线粒体自噬有重要影响。当Dnm1不再与Atg11或Atg11-Atg32复合物相互作用时, 线粒体降解被严重阻断。该研究表明线粒体分裂机制参与线粒体自噬早期阶段。并且Atg11作为一种支架蛋白, 除了在酵母线粒体自噬中起作用外, 还参与了线粒体分裂^[8]。另外, Atg11参与的线粒体自噬也与线粒体融合有关。线粒体融合基因Fzo1在酵母分裂时, 可帮助子代细

胞得到一个完全功能线粒体,从而使子代细胞具有自我更新能力.Fzo1失活引起MDARR (dynamics-associated retrograde response),而MDARR会促进Atg32-Atg11-Dnm1复合体在线粒体上聚集^[46].

另外,呼吸链高速运转使电子传递链复合体I和Ⅲ亚基被线粒体蛋白酶优先降解. Atg11以及线粒体分裂和融合装置参与该选择性蛋白质降解,但是与线粒体自噬受体Atg32无关^[45].甚至在缺乏Atg32的条件下,过量表达Atg11就能够实现.缬氨霉素引起线粒体进一步损伤,启动了清除复合体I和Ⅲ的线粒体自噬.另外,各种各样Atg11通过C端螺旋卷曲结构域特异而迅速地应对线粒体损伤,因此能够更早地开启线粒体自噬^[45].

对拟南芥研究发现,线粒体在衰老过程中需要Atg11和其他Atg成分通过自噬途径降解. Li等^[47]研究表明,在缺失Atg11和其他Atg组分突变体中,线粒体自噬被显著抑制.此外,在Atg11和其他Atg突变体中,多种线粒体驻留蛋白的衰老诱导转化率显著降低.在哺乳动物中,Atg11的直系同源基因RB1CC1也参与了线粒体自噬^[16].

2.2.4 其他选择性自噬

除上述选择性自噬外,Atg11还参与内质网自噬(endoplasmic reticulum-phagy, ER-phagy)、核糖体自噬(ribophagy)和基因毒素诱导的靶向自噬(genotoxin-induced targeted autophagy, GTA)^[48-50].雷帕霉素诱导位于ER外表面的ER自噬受体Atg40表达,推动ER与Atg11相连,而ER另外一种膜蛋白Lnp1也参与上述过程^[48].TORC1(target of rapamycin complex, TORC)失活后诱导的核糖体自噬,要求选择性自噬蛋白Atg11参与,Rim15蛋白激酶上调核糖体自噬^[49].全遗传毒性损伤甚至是单次未修复双链断裂诱导的选择性自噬途径,我们称为GTA. GTA与饥饿诱导的自噬不同,需要一种选择性自噬关键组分Atg11参与^[50].

3 Atg11的其他功能研究进展

Lipatova等^[51]的研究表明,Atg11也与Rab家族GTP酶Ypt1(Yeast Protein Two)以GTP依赖性方式相互作用.Ypt1在酵母中介导了内质网-高尔基体转运,并在自噬中发挥作用^[51-52].Atg11部分螺旋卷曲结构与Ypt1相互作用,并且是Ypt1的下游效应器^[8, 53].在选择性自噬中,PAS组装需要Atg11-Ypt1相互作用^[54].Atg11在酵母和真菌中是

保守的,但是在人类中还没有发现明确的同源物^[7].

Atg11也参与核微自噬(piecemeal microautophagy of the nucleus, PMN)^[55].在酵母细胞面临营养胁迫时,部分核膜和核质内陷进入液泡并降解,这一过程称为PMN. PMN发生需要细胞核-液泡连接(nucleus-vacuole junction, NVJ)^[56].细胞核向液泡突出,突出部分会逐渐被液泡膜包被,形成自噬体,随后完全进入液泡被降解^[55].PMN需要Atg11和其他自噬核心Atg蛋白参与,Atg17也必不可少^[55].Atg11与Atg17是否依旧作为支架蛋白,还是其他目前仍不清楚的功能参与PMN,还有待实验的进一步研究.

AcAtg11既参与选择性自噬,也参与非选择性自噬,并影响产黄头孢霉(*Acremonium chrysogenum*)形态分化和头孢菌素产生^[57].缺磷可使Atg13磷酸化并使TORC1复合体缓慢失活,诱导的自噬水平较缺氮低.缺磷诱导的自噬也需要Atg11参与,但是不需要Atg1识别靶标结构域.因此,Atg11不作为支架蛋白,而是以其他身份在缺磷诱导的低水平非选择性自噬中起作用^[58].

4 总结与展望

Atg11作为支架蛋白,是很多选择性自噬途径所必需的.通过直接与受体相互作用组装自噬体前膜囊泡并运送至PAS位点完成自噬体组装,该过程需要与自身或其他几种蛋白质如Atg1、Atg9和Atg8相互作用来完成^[8].待降解底物的选择性由受体决定,在酵母中已经描述了4种受体:Cvt途径受体Atg19^[30],过氧化物酶体自噬受体Atg30^[37]或Atg36^[20],线粒体自噬受体Atg32^[27]和ER自噬受体Atg40^[48].此外,Atg11是Atg1-Atg13复合物的辅助蛋白,可作为支架将复合物与自噬膜连接,并可能通过与Atg8的相互作用将自噬泡特异性导入液泡^[49].在调控选择性自噬过程中,Atg11与Ypt1和Trs85相互作用发挥功能^[51].Atg11与其他核心Atg参与调控核微自噬,但调控机制还鲜有报道^[55].虽然对Atg11在选择性自噬中的功能已有许多详实报道,但Atg11参与了哪些选择性自噬途径以及与其他Atg相互作用的分子机制仍有争议,是今后研究的主要方向.另外,Atg11通过Atg1对非选择性自噬和选择性自噬的调控,也是Atg11功能研究的一个方向.

参 考 文 献

- [1] Reumann S, Voitsekhevskaja O, Lillo C. From signal transduction to autophagy of plant cell organelles: lessons from yeast and mammals and plant-specific features. *Protoplasma*, 2010, **247**(3-4):233-256
- [2] Popelk H, Klionsky D J, Ragusa M J. An atypical BAR domain protein in autophagy. *Autophagy*, 2018, **14**(7):1155-1156
- [3] Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, *et al.* Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2009, **10**(7):458-467
- [4] Klionsky D J, Cregg J M, Jr Dunn W A, *et al.* A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev Cell*, 2003, **5**(4):539-545
- [5] Zaffagnini G, Martens S. Mechanisms of selective autophagy. *J Mol Bio*, 2016, **428**(9):1714-1724
- [6] 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
- [7] Suzuki H, Noda N N. Biophysical characterization of Atg11, a scaffold protein essential for selective autophagy in yeast. *Febs Open Bio*, 2018, **8**(1):110-116
- [8] Mao K, Wang K, Liu X, *et al.* The scaffold protein Atg11 recruits fission machinery to drive selective mitochondria degradation by autophagy. *Dev Cell*, 2013, **26**(1):9-18
- [9] Yamamoto H, Fujioka Y, Suzuki S W, *et al.* The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes. *Dev Cell*, 2016, **38**(1):86-99
- [10] Xu L, Klionsky D J. The Atg17-Atg31-Atg29 complex and Atg11 regulate autophagosome-vacuole fusion. *Autophagy*, 2016, **12**(5):894-895
- [11] Kamber R, Shoemaker C, Denic V. Receptor-bound targets of selective autophagy use a scaffold protein to activate the Atg1 kinase. *Mol Cell*, 2015, **59**(3):372-381
- [12] Delormeauxford E, Guimaraes R S, Reggiori F, *et al.* The yeast *Saccharomyces cerevisiae*: an overview of methods to study autophagy progression. *Methods*, 2015, **75**(3):3-12
- [13] Noda N N, Fujioka Y. Atg1 family kinases in autophagy initiation. *Cell Mol Life Sci*, 2015, **72**(16):3083-3096
- [14] Rui Y N, Xu Z, Patel B, *et al.* Huntingtin functions as a scaffold for selective macroautophagy. *Nat Cell Bio*, 2015, **17**(3):262-275
- [15] Lin L, Yang P, Huang X, *et al.* The scaffold protein EPG-7 links cargo-receptor complexes with the autophagic assembly machinery. *J Cell Bio*, 2013, **201**(1):113-129
- [16] Noda N N, Mizushima N. Atg101: not just an accessory subunit in the autophagy-initiation complex. *Cell Struct Funct*, 2016, **41**(1):13-20
- [17] Kuninori S. Selective autophagy in budding yeast[J]. *Cell Death Differ*, 2013, **20**(1):43-48
- [18] Yamasaki A, Noda N N. Structural biology of the Cvt pathway. *J Mol Bio*, 2017, **429**(4):531-542
- [19] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, **27**(1):107-132
- [20] Motley A M, Nuttall J M, Hettema E H. Pex3-anchored Atg36 tags peroxisomes for degradation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy*, 2012, **31**(13):2852-2868
- [21] Noda N N, Inagaki F. Mechanisms of autophagy. *Ann Rev Biophys*, 2015, **44**(1):101-122
- [22] Fujioka Y, Suzuki S W, Yamamoto H, *et al.* Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex. *Nat Struct Mol Bio*, 2014, **21**(6):513-521
- [23] Köfinger J, Ragusa M J, Lee I H, *et al.* Solution structure of the Atg1 complex: implications for the architecture of the phagophore assembly site. *Structure*, 2015, **23**(5):809-818
- [24] Pfaffenwimmer T, Reiter W, Brach T, *et al.* Hrr25 kinase promotes selective autophagy by phosphorylating the cargo receptor Atg19. *Embo Reports*, 2014, **15**(8):862-870
- [25] Lynch-Day M A, Klionsky D J. The Cvt pathway as a model for selective autophagy. *Febs Letters*, 2010, **584**(7):1359-1366
- [26] Sawamakarska J, Abert C, Romanov J, *et al.* Cargo binding to Atg19 unmasks further Atg18 binding sites to mediate membrane-cargo apposition during selective autophagy. *Nat Cell Bio*, 2014, **16**(5):425-433
- [27] Kanki T, Wang K, Cao Y, *et al.* Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy. *Dev Cell*, 2009, **17**(1):98-109
- [28] 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
- [29] Ragusa M, Stanley R, Hurley J. Architecture of the Atg17 complex as a scaffold for autophagosome biogenesis. *Cell*, 2012, **151**(7):1501-1512
- [30] Suzuki K, Kondo C, Morimoto M, *et al.* Selective transport of alpha-mannosidase by autophagic pathways: identification of a novel receptor, Atg34p. *J Biol Chem*, 2010, **285**(39):30019-30025
- [31] Chang C Y, Huang W P. Atg19 mediates a dual interaction cargo sorting mechanism in selective autophagy. *Mol Bio Cell*, 2007, **18**(3):919-929
- [32] Mari M, Griffith J, Rieter E, *et al.* An Atg9-containing compartment that functions in the early steps of autophagosome biogenesis. *J Cell Bio*, 2010, **190**(8):1005-1022
- [33] Kang S, Shin K D, Kim J H, Chung T. Autophagy-related (ATG) 11, ATG9 and the phosphatidylinositol3-kinase control ATG2-mediated formation of autophagosomes in *Arabidopsis*. *Plant Cell Reports*, 2018, **37**(4):653-664
- [34] Islinger M, Grille S, Fahimi H D, *et al.* The peroxisome: an update on mysteries. *Histochem Cell Bio*, 2012, **137**(5):547-574
- [35] Nordgren M, Fransen M. Peroxisomal metabolism and oxidative stress. *Biochimie*, 2014, **98**(3):56-62
- [36] Manjithaya R, Nazarko T Y, Farré J C, *et al.* Molecular mechanism and physiological role of pexophagy. *Febs Letters*, 2010, **584**(7):1367-1373

- [37] Burnett SF, Farré J C, Nazarko T Y, *et al.* Peroxisomal Pex3 activates selective autophagy of peroxisomes *via* interaction with the pexophagyreceptor Atg30. *J BiolChem*, 2015, **290**(13): 8623-8631
- [38] Farré J C, Burkenroad A, Burnett S F, *et al.* Phosphorylation of mitophagy and pexophagy receptors coordinates their interaction with Atg8 and Atg11. *Embo Reports*, 2013, **14**(5):441-449
- [39] Zientara-Rytter K, Ozeki K, Nazarko T Y, *et al.* Pex3 and Atg37 compete to regulate the interaction between the pexophagy receptor, Atg30, and the Hrr25 kinase. *Autophagy*, 2018, **14**(3): 368-384
- [40] Oku M, Sakai Y. Pexophagy in yeasts. *BBA Mol Cell Res*, 2015, **1863**(5):992-998
- [41] Roetzer A, Gratz N, Kovarik P, *et al.* Autophagy supports *Candida glabrata* survival during phagocytosis. *Cell Microbio*, 2010, **12**(2):199-216
- [42] Kondookamoto N, Noda N N, Suzuki S W, *et al.* Autophagy-related protein 32 acts as autophagicdegron and directly initiates mitophagy. *JBio Chem*, 2012, **287**(13):10631-10638
- [43] Xia X, Katzenell S, Reinhart E F, *et al.* A pseudo-receiver domain in Atg32 is required for mitophagy. *Autophagy*, 2018, **14**(9): 1620-1628
- [44] Furukawa K, Fukuda T, Yamashita S, *et al.* The PP2A-like protein phosphatase Ppg1 and the Far complex cooperatively counteract CK2-mediated phosphorylation of Atg32 to inhibit mitophagy. *Cell Reports*, 2018, **23**(12): 3579-3590
- [45] Aoki Y, Kanki T, Hirota Y, *et al.* Phosphorylation of serine 114 on Atg32 mediates mitophagy. *Mol Bio Cell*, 2011, **22**(17):3206-3217
- [46] Jiang J C, Stumpferl S W, Jazwinski S M. Dual roles of mitochondrial fusion gene FZO1 in yeast ageasymmetry and in longevity mediated by a novel ATG32-dependent retrograde response. *Biogerontology*, 2019, **20**(1): 93-107
- [47] Li F, Vierstra R D. Arabidopsis ATG11, a scaffold that links the ATG1-ATG13 kinase complex to general autophagy and selective mitophagy. *Autophagy*, 2014, **10**(8):1466-1467
- [48] Chen S, Cui Y, Parashar S, Novick P J, *et al.* ER-phagy requires Lnp1, a protein that stabilizes rearrangements of the ER network. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, **115**(27): E6237-E6244
- [49] Waliullah T M, Yeasmin A M S T, Kaneko A. Rim15 and Sch9 kinases are involved in induction of autophagic degradation of ribosomes in budding yeast. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2017, **81**(2): 307-310
- [50] Eapena V V, Waterman D P, Bernard A, *et al.* A pathway of targeted autophagy is induced by DNA damage in budding yeast. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(7): E1158-E1167
- [51] Lipatova Z, Belogortseva N, Zhang X Q, *et al.* Regulation of selective autophagy onset by a Ypt/RabGTPase module. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(8):6981-6986
- [52] Segev N, Botstein D. The ras-like yeast YPT1 gene is itself essential for growth, sporulation, and starvation response. *Mol Cell Bio*, 1987, **7**(7):2367-2377
- [53] Geng J, Nair U, Yasumura-Yorimitsu K, *et al.* Post-Golgi Sec proteins are required for autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Bio Cell*, 2010, **21**(13):2257-2269
- [54] Timón-Gómez A, Sanfeliu-Redondo D, Pascual-Ahuir A, *et al.* Regulation of the stress-activated degradation of mitochondrial respiratory complexes in yeast. *Frontier in Microbiology*. 2018, **9**: 106
- [55] Krick R, Muehe Y, Prick T, *et al.* Piecemeal microautophagy of the nucleus requires the core macroautophagygenes. *Mol Bio Cell*, 2008, **19**(10):4492-4505
- [56] Jeong H, Park J, Kim H, *et al.* Mechanistic insight into the nucleus – vacuole junctionbased on the Vac8p – Nvj1p crystal structure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(23): E4539-E4548
- [57] Liu J, Hao T, Hu P, *et al.* Functional analysis of the selective autophagy related gene Acatg11 in *Acremonium chrysogenum*. *Fungal Genetics and Biology*, 2017, **107**(10): 67-76
- [58] Yokota H, Gomi K, Shintani T. Induction of autophagy by phosphate starvation in anAtg11-dependent mannerin *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **483**(1): 522-527

Progress on Function of Atg11*

SHAN You-Tian¹⁾, GU Ze-Wei¹⁾, KONG Zhen¹⁾, ZHOU Ye¹⁾, LI Bing¹⁾, YAN Ming-Fang¹⁾,
WANG Ying-Ying¹⁾, CHEN Yi-Ran¹⁾, JING Hong-Juan^{1,2)**}

¹⁾College of Biological Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China;

²⁾National Key Laboratory of Wheat and Maize Crop Science, Zhengzhou 450001, China)

Abstract Atg11, as scaffold proteins, mainly mediated the formation of autophagosome in selective autophagy through its many helical domains. Selective autophagy could specifically remove damaged biomolecules and organelles and played an important role in the intracellular material turnover of eukaryotes. Firstly, the structural features of Atg11 were briefly introduced. Secondly, the roles of Atg11 in three kinds of selective autophagy including Cvt pathway, peroxidase autophagy and mitochondrial autophagy were introduced. Finally, the other features of Atg11 were briefly summarized. This review systematically summarized the research progress of Atg11 in recent years, so as to provide references for the formation of autophagosomes and the function of Atg11 in this process.

Key words selective autophagy, Cvt pathway, peroxisome autophagy, mitochondrial autophagy

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0278

* This work was supported by grants from Natural Science Project of Henan Science and Technology Department (162300410175), National Engineering Laboratory for Wheat & Corn Further Processing, Henan University of Technology (NL2016011) and Fundamental Research Funds for the Henan Provincial Colleges and Universities in Henan University of Technology (2016QNJH20).

** Corresponding author.

Tel: 86-371-67756513, E-mail: hjjing@haut.edu.cn

Received: April 9, 2019 Accepted: July 12, 2019