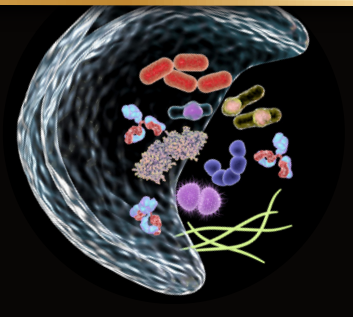
龍騰文化

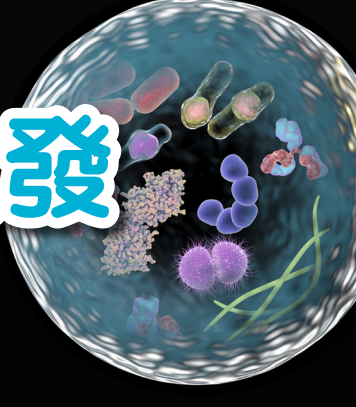
生物 Biology Search 搜查線

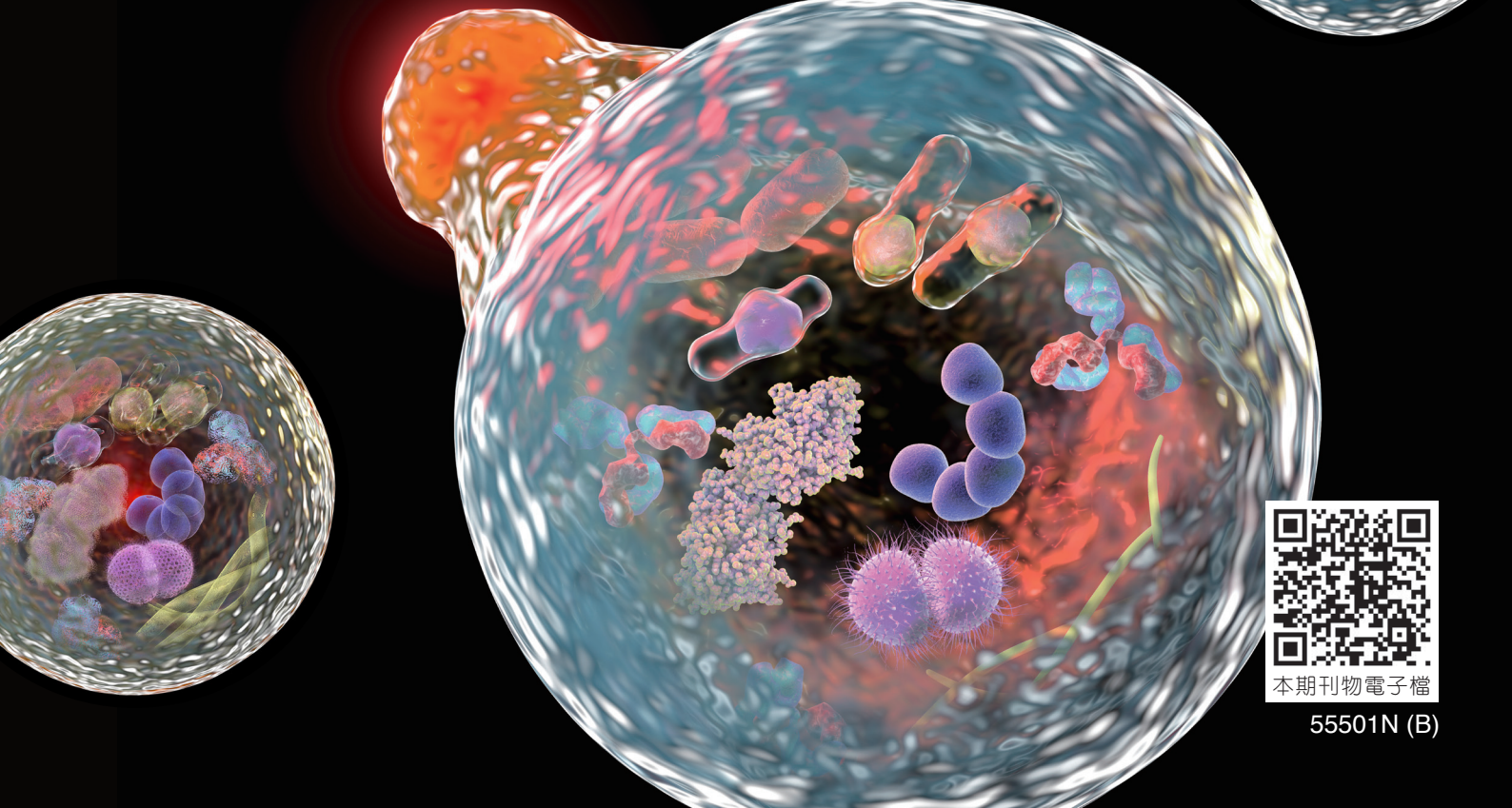
第19期

COVER STORY

不只諾貝爾獎——自噬作用的研究成果對高中生物教學有何啟發







本期刊物電子檔

55501N (B)

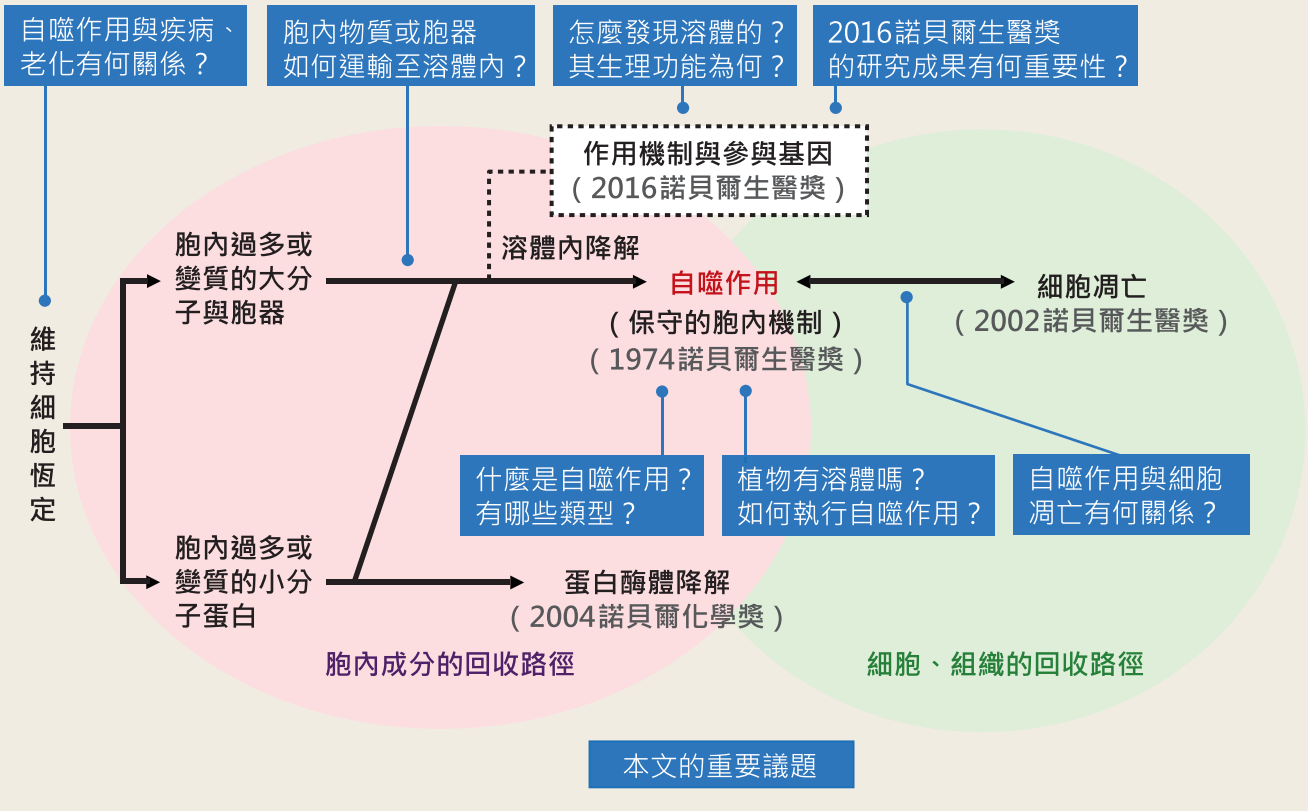
專案特搜

不只諾貝爾獎——自噬作用的研究成果對高中生物教學有何啓發

臺北市立中山女高／教師 蔡任圃

前言

2016年諾貝爾生醫獎由日本東京工業大學的大隅良典（Yoshinori Ohsumi, 1945-）教授單獨獲得，以表彰他在細胞自噬作用研究的重要貢獻。有關大隅良典的研究內容已有許多科普文章或新聞報導介紹，本文由教學者的角度，介紹自噬作用在生物學中的意義，與自噬作用的研究進展對生物學的教學現場有何啓發，另外有些相關的學理謎團，透過對自噬作用的了解亦可一併解碼（圖一）。



圖一　維持細胞恆定的過程中，與回收細胞、胞器或分子的相關機制，與本文探討的相關議題。

一、什麼是自噬作用？

（一）由生理學的核心概念談起

生物學的核心概念是「演化」，誠如演化學家多布然斯基（Dobzhansky，1973）發表在《American Biology Teacher》上的文章標題：缺少演化的洞見，生物學將失去其意義（Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution）。生物學所描述的各種現象、機制，皆是透過生物的演化歷史，才能形成今日的多樣性。在生理學中也有核心概念—「恆定」，各生理系統的運作機制都是爲了維持體內環境的恆定，而在介紹細胞生理時，「胞內的恆定」也是教學時應緊緊扣住的概念主軸，闡述各胞內分子、構造的運作機制亦可維持胞內環境的恆定。但實際在生物課堂上，多爲描述新物質、構造的形成，例如：依DNA轉錄出RNA、依RNA轉譯出蛋白質、粒線體與葉綠體經二分裂法繁殖、內膜系統的形成與運作等；但對過多、失去功能甚至有害的胞內成分，細胞如何進行降解、代謝、回收，教科書中皆著墨甚少，只在介紹溶體時描述「溶體亦有細胞更新的功能，可以分解衰老的構造，產生的小分子可回收利用。溶體一旦破裂釋出水解酶，會使細胞自行分解」、「溶體也能將受損或陳舊的胞器消化成小分子後再回收利用」、或「溶體與動物的胞內消化有關，並有助細胞內物質的更新。溶體也可以誘導細胞凋亡」。這些課文描述延伸出幾個疑問：需降解回收的胞內成分如何進入溶體以進行降解？溶體是細胞凋亡（apoptosis）的自殺袋嗎？植物有溶體嗎？植物又是如何降解、回收胞內成分？

自噬作用（autophagy）是細胞透過溶體，進行降解、回收胞內成分的過程，不但是維持胞內恆定性的重要機制，透過對此機制的了解，也能解謎上述問題。

（二）早期的胞內成分降解概念

雖然舍恩海墨（Schoenheimer）*於1942年提出「蛋白質周轉（protein turnover）」的概念，但當時學者大多相信體內蛋白質的量是穩定的，蛋白質降解在恆定上並無重要角色。直到1970年代，科學家證實每種蛋白質皆有明顯又獨特的半衰期，其範圍從數分鐘至超過100天。現在已知在正常的生理狀態下，人體內的蛋白質每1至2個月替換一次，也證實了即使在正常條件下，體內用於蛋白質合成的胺基酸原料，大多來自細胞內原有蛋白質的降解。若在飢餓狀態下，更需回收蛋白質以提供維持生命所需的原料。科學家也發現地球上的所有生物體都具有蛋白酶，故推測：在生命演化的初期，細胞內應有蛋白質降解的機制。這表明「再循環」是生物的重要特徵，也就是生物課堂上所描述之生命現象的「代謝」，與其所代表的演化與恆定意義。尤其是對於無法經細胞分裂替換老舊細胞的神經細胞等來說，自噬作用是維持其細胞功能的重要機制，例如科學家發現：大腦神經元的自噬作用異常與阿茲海默症與老化有關。另一方面，將細胞內的成分降解，也可消滅入侵的細菌和病毒，例如：克隆氏症（Crohn's disease，一種發炎性腸道疾病）可能是因自噬系統的缺陷，造成無法抑制腸道微生物的失控生長所致。故自噬作用的演化起源，也可能是作爲原始的免疫防禦機制。

二、溶體與自噬作用的發現與自噬作用的類型

（一）溶體與自噬作用的發現

1960年代比利時的德・迪夫（de Duve）在研究大鼠肝細胞時，發現一種包裹酸性磷酸酶與其他各種水解酶的新型胞器，因其裂解（lytic）的功能而命名爲溶體（lysosome）。當時科學家也研究巨噬細胞或淋巴球的胞吞作用

（endocytosis），發現這些細胞含有大量的溶體，胞吞的外來物先進入食泡，再與溶體結合後進行降解。這些研究得知了胞外物質傳送至溶體的路徑，然而胞內物質經溶體降解的路徑卻不易觀察分析。

克拉克（Clark，1957）*更早的觀察發現新生小鼠的腎小管細胞中，含有不規則形狀的液泡，其中包裹了無特定型態的物質，偶爾包裹粒線體。阿什福德與博特（Ashfold and Porter，1962）*接下來證實用升糖素刺激，可增加溶體包裹胞內成分的頻率。阿爾斯蒂拉與川普（Arstila and Trump，1968）*證實溶體降解胞內成分前，細胞內會先形成含有部分細胞質但無水解酶的雙膜結構，稱爲自噬體（autophagosome），自噬體隨後與溶體結合而進入溶體，變爲單膜結構，稱爲自噬溶體（autophagolysosome）。德・迪夫於1963*年將此過程稱爲自噬作用（autophagy），來自希臘文self-eating之意。自噬作用與胞外物質傳送至溶體的路徑（稱爲異噬作用，heterophagy）相對，異噬作用通常又被稱爲胞吞作用（endocytosis）。隨後科學家在不同動物、眞菌、植物組織都發現自噬現象，德・迪夫也因發現了溶體與過氧化物酶體（peroxisome），在1974年與阿爾伯特・克勞德（Albert Claude）及喬治・帕拉德（George Palade）共同獲得諾貝爾生醫獎。

德・迪夫與另兩位同事（1967）*發現升糖素可引發大鼠肝細胞的自噬作用，而胰島素作用恰好相反。普法伊費爾等人（Pfeifer *et al.*, 1981、1983）*也發現進食可抑制大鼠的自噬作用，而禁食可誘導，例如大鼠飢餓48小時後，30－40%的肝臟蛋白質被降解。莫蒂默與華德（Mortimore and Ward，1976）*利用灌流（perfusion）技術，發現減少注入的胺基酸，可增加大鼠肝臟的蛋白質降解；但若增加胺基酸提供，則會抑制1／3的蛋白質降解。

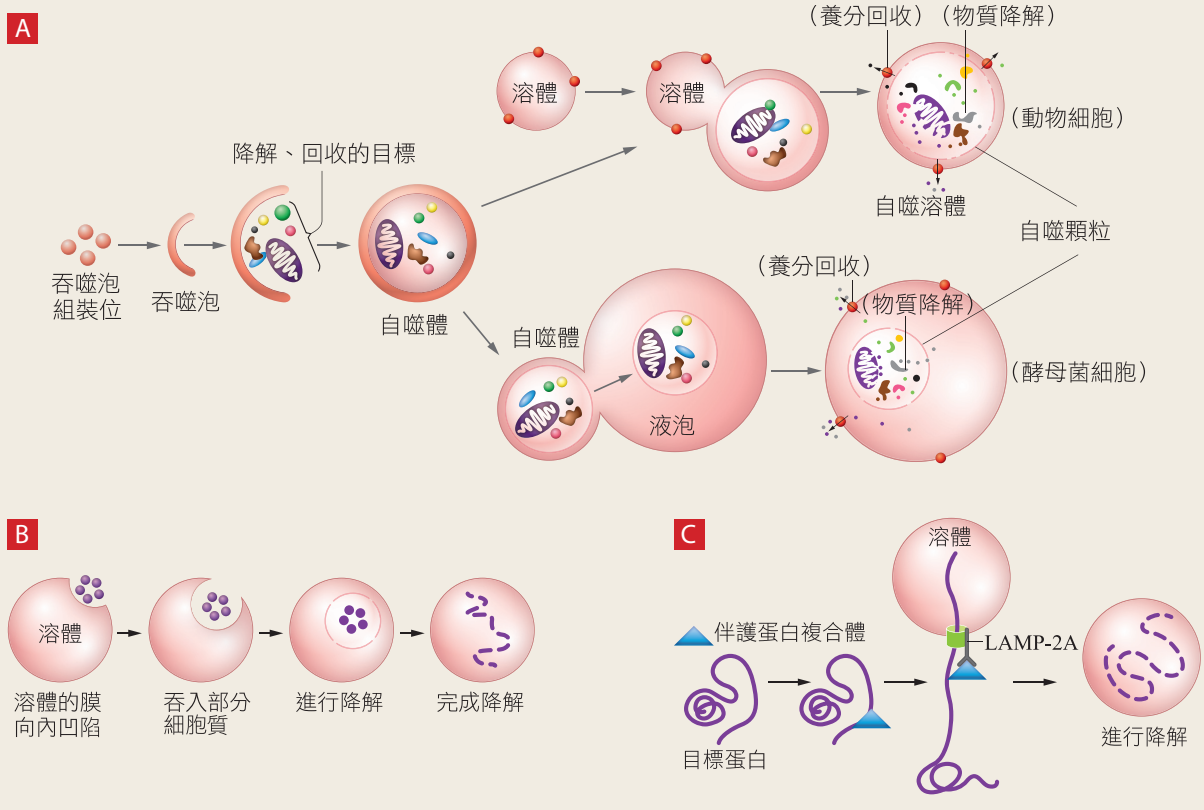
以上研究證實，自噬作用受營養條件調控，尤其是胺基酸的含量。到了1970至1980年代，科學家的研究方向轉至另一套蛋白質降解系統：蛋白酶體（proteasome）。阿龍・切哈諾沃、阿夫拉姆・赫什科與歐文・羅斯（Aaron Ciechanover、Avram Hershko and Irwin Rose）因發現泛素（ubiquitin）媒介的蛋白質降解，而獲得2004年諾貝爾化學獎。雖然蛋白酶體能有效地降解特定蛋白質，但仍無法解釋細胞如何清除大分子和胞器。

（二）自噬作用的類型

隨著科學研究的進展，除了德・迪夫所描述的自噬作用形式外，學者也陸續發現了其他形式的自噬作用，目前自噬作用可分成三種主要形式，德・迪夫所描述的自噬作用屬於巨自噬（macroautophagy），另兩種爲微自噬（microautophagy）與伴護蛋白媒介自噬（chaperone-mediated autophagy, CMA）（圖二）。

巨自噬是目前科學家最爲清楚的自噬形式，在演化上相當保守，所有眞核生物皆會表現此機制。巨自噬的過程可分爲幾個步驟（Mijaljica, et al., 2011）：

1. 誘導：由數種蛋白引發巨自噬的啓動，使得高基氏體部分的膜結構游離形成小囊泡，進而形成吞噬泡組裝位（Phagophore assembly site, PAS），PAS又稱爲前自噬體結構（preautophagosomal structure）。
2. 吞噬泡形成：多種蛋白質與脂質形成雙層膜結構，此結構形成一端有開口的小球體，此結構稱爲吞噬泡（phagophore）。
3. 吞噬泡擴增：吞噬泡逐漸增大。
4. 目標選擇與包裹：吞噬泡將需降解回收之分子，或是過多及病變的胞器進行包裹。



圖二　三種自噬作用的進行過程示意圖。（A）巨自噬。（B）微自噬。（C）伴護蛋白媒介自噬（CMA）。

5. 形成自噬體：吞噬泡的開口端自行黏合成具雙層膜的囊狀構造，將需被降解的胞內成分與其餘細胞質隔離，此構造稱爲自噬體。
6. 自噬體與溶體融合：自噬體的外膜與溶體的膜融合，形成自噬溶體。
7. 胞內物質進行降解：溶體內的水解酶分解自噬溶體內原本自噬體的內膜與內含的物質。
8. 回收：分解後的小分子養分回收至細胞質重新利用。

自噬體的形成可隔離降解目標，然後透過溶體降解，是胞內成分（包含大分子與胞器）送往溶體降解的主要路徑，可用來控制胞內大分子與胞器的質與量。

微自噬的過程較爲單純，溶體的膜向內凹陷，直接吞入部分細胞質，而未經過「將降解目標隔離至自噬體」的過程。科學家對微自噬機制和調節的認識，主要基於對酵母菌的相關研究，對哺乳動物的相關機制仍知之甚少。

伴護蛋白媒介自噬的發現，可追溯到1978年戴斯（Dice）*等人發現了溶體對細胞質蛋白具有選擇性降解的性質，隨後的研究發現溶體選擇性降解的典型受質－核糖核酸酶A（RNase A），其N－端的20個胺基酸序列是選擇性降解所必需，進一步分析後，發現其中五肽基序（KFERQ motif）可透過Hsc70蛋白與其他共同伴護蛋白所形成的複合體進行辨認，再與溶體膜上受體－溶體相關膜蛋白2（lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP-2A）結合，直接穿過溶體膜上的易位蛋白複合物（translocation protein complex）進入溶體腔進行降解（Wirawan, *et al*., 2012）。伴護蛋白媒介自噬也不需要形成隔離目標物的自噬體，而是直接將細胞質的可溶性蛋白質，直接送入溶體腔。目前伴護蛋白媒介自噬僅在哺乳動物細胞中發現。

三、大隅良典的研究成果有何重要性？

（一）大隅良典的研究方法

過去自噬作用的研究只能透過電子顯微鏡觀察動物細胞內的自噬體與溶體，但自噬體是一種與溶體融合前，只存在短於10分鐘的短命胞器，早期缺乏適當的研究方法與材料幫助科學家觀察。酵母菌（*S. cerevisiae*）的液泡可利用相位差光學顯微鏡觀察，其液泡等同於動物細胞中的溶體，爲含有多種水解酶的酸性胞器，並儲存了胺基酸和離子。當酵母菌在缺乏氮元素的情形下，可誘導孢子的形成和減數分裂，代表此時需要大量蛋白質降解以提供細胞分化和重塑過程中所需的胺基酸。

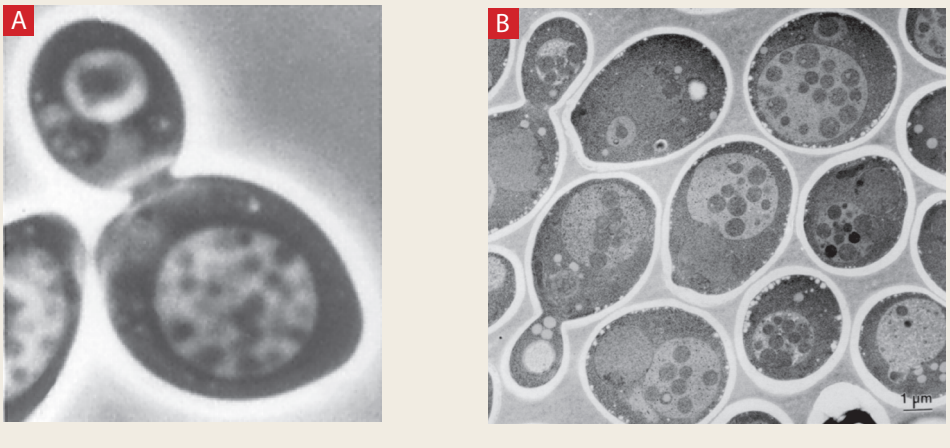
如果酵母菌液泡的水解酶具基因缺陷，同時給予缺乏氮元素的逆境（以下稱爲氮飢餓），則應可觀察到含蛋白質的自噬體，雖進入溶體形成自噬溶體內的自噬顆粒（autophagic bodies），但因水解酶無法發揮降解功能，而產生自噬顆粒堆積的情形。大隅良典的研究團隊用此方法，以10種「多重液泡蛋白酶缺陷」突變株[註一]，在氮飢餓30分鐘後，發現大量自噬顆粒出現在液泡中，且其數量逐漸增加，最終填滿液泡（Takeshige, *et al*., 1992）（圖三）。

事實上，自噬顆粒就是由大隅良典的研究團隊所命名的。自噬顆粒爲直徑500奈米的單膜構造，包裹著部分細胞質，如核糖體或偶爾可見的各種胞器（如粒線體）。大隅良典使用液泡水解酶缺陷的突變株酵母菌，給與氮飢餓逆境，利用光學顯微鏡觀察液泡中自噬顆粒的積累，作爲研究模式，再從這些突變株中尋找同時具有其他基因缺陷的突變株，觀察各種基因的缺陷何者會改變自噬顆粒積累的現象，即可找出與自噬作用有關的基因。

註一：此10種突變株分別為：X2180-1B、BJ926、BJ1991、BJ2168、BJ2407、BJ3501、BJ3505、YPH499、STY99、YW12。

（二）自噬作用的相關基因

在大隅良典的研究獲得進展之前，對自噬作用的了解多半是透過胞器形態與生理學的證據，還未有基因層次的研究成果，而大隅良典團隊利用上述方法，找到在氮飢餓下卻無法積累自噬顆粒的第一個自噬缺陷突變體－apg1（Tsukada and Ohsumi, 1993），apg1隨後常以*Atg1*表示，*Atg*代表「AuTophaGy related」。大隅良典團隊隨後分離出*Atg5*，*Atg6*，*Atg13*等，共找到15個突變株，大大促進自噬作用在基因層次的研究。



圖三　大隅良典所觀察到的「大量自噬顆粒堆積在液泡中」的現象。
（A）BJ2407突變株（以相位差光學顯微鏡觀察）。
（B）BJ3505突變株（以電子顯微鏡觀察）。

另外，大隅良典的研究團隊分析了Atg1蛋白的胺基酸序列，指出其爲絲胺酸／蘇胺酸蛋白激酶（Ser / Thr kinase），也發現Atg6蛋白爲液泡蛋白蛋白派送（vacuolar protein sorting，Vps）途徑所必需的因子，但其他*Atg*基因當時屬未知的基因，代表參與自噬作用的基因很少經其他研究早先發現。由於酵母菌基因組基因體定序於1996年完成（Goffeau, *et al*., 1996），使得研究*Atg*基因的速度一日千里。

目前已鑑定出的35個*Atg*基因中，15個在自噬作用中扮演核心功能，而其他在一種或多種類型的自噬中發揮特定作用，而在哺乳動物中也已鑑定出大約15個*Atg*的同源基因（Mijaljica, *et al*., 2011）。*Atg*基因依功能可分爲6群，其簡述請見表一。

表一　酵母菌與人類的自噬作用相關基因的功能與分類（參考Stanley, et al., 2014）。

功能群	酵母菌基因	人類基因
Atg1／*ULK1*複合體	*Atg1*	*ULK1/2*
	Atg13	*ATG13*
	Atg17	*FIP200*
	Atg29	
	Atg31	
		ATG101
第III型磷脂醯肌醇3激酶複合體	*Vps34*	*VPS34*
	Vps15	*VPS15*
	Vps30/Atg6	*Beclin 1*
	Atg14	*ATG14L/BARKOR*
Atg2－*Atg18* 複合體	*Atg2*	*ATG2*
	Atg18	*WIPI1–4*
*Atg12*共軛（conjugation）	*Atg12*	*ATG12*
	Atg7	*ATG7*
	Atg10	*ATG10*
	Atg5	*ATG5*
	Atg16	*ATG16L1/2*
*Atg8*共軛	*Atg8*	*LC3A/B/C*
		GABARAP
		GABARAPL1/2/3
	Atg4	*ATG4A-D*
	Atg7	*ATG7*
	Atg3	*ATG3*
*Atg9*相關	*Atg9*	*ATG9*
	Atg23	
	Atg27	

四、自噬作用與疾病與老化的關係

自噬作用的缺陷和巴金森氏症、第二型糖尿病、癌症等疾病，與許多因老化所產生的生理功能失調有關。自噬作用幫助細胞降解、回收過多或病變的大分子與胞器，故當自噬作用發生異常，可造成病變的大分子與胞器就有機會存活或累積，自然會造成細胞病變。另一方面，正常運作的自噬作用也可能干擾疾病治療的成效，例如：癌症病患使用放射線與化療欲消滅癌細胞，但癌細胞卻可能利用自噬作用降解受損胞器而自我修復，而放射線與化療所引發的自噬作用，也可能透過降解大分子與胞器而補充營養，讓癌細胞壽命延長。

也有一些微生物會利用寄主的自噬作用。例如：感染$CD4^+$ T細胞的人體免疫缺乏病毒（HIV）進入細胞後，脫掉其蛋白質外殼，這些蛋白質外殼可引發周遭細胞過度的自噬作用，最後造成這些細胞的凋亡，而降低$CD4^+$ T細胞的數量。

另一方面，自噬作用也可幫助防禦病原體。由於類鐸受體（toll-like receptor；TLR）[註二]與病原體的結合方向是在細胞膜上朝向細胞外，或是細胞質胞內體（endosome）的膜朝向囊泡內部，所以若病原體進入細胞質後可避開類鐸受體的偵測，而自噬作用可將病原體包裹進入自噬體內，自噬體再與胞內體溶合，胞內體膜上的類鐸受體偵測到病原體後，使細胞產生干擾素引發非專一性免疫。自噬體也可將病毒蛋白帶到膜上具MHCII的胞內體，最後透過抗原呈現的過程，引發專一性免疫。

老化常見的現象之一，爲在腦細胞的細胞本體累積褐脂質（lipofuscin，一種蛋白與脂質的混合物），此時異常蛋白的累積速度遠大於移除，這代表著自噬作用的效率隨年紀而下降，此現象可能與老化與壽命長短有關。過去許多動物實驗發現，若限制熱量攝取可延長動物的壽命，可能是因爲飢餓狀態會加速自噬作用（降解大分子或胞器以維持細胞養分的提供），延長了老化細胞的降解、回收的效率，同時避免過氧化物（Reactive oxygen species，ROS）引發的受損蛋白累積。

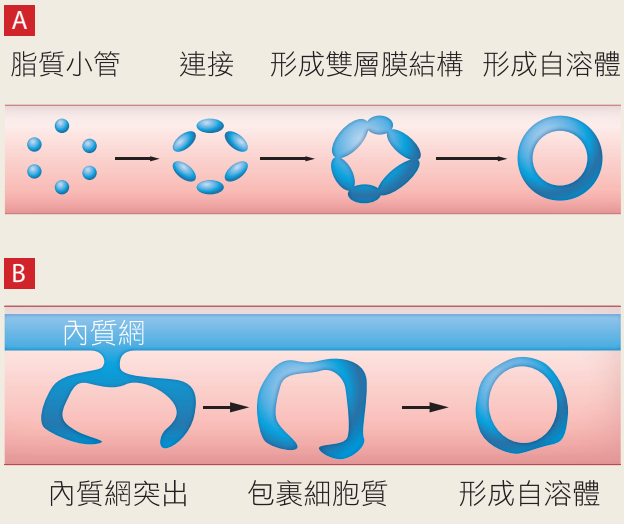
註二：類鐸受體是一類先天性免疫受體，能辨識病菌的特定分子型態，並活化免疫反應。

五、自噬作用與高中生物課程有何關聯？－相關的學理探討

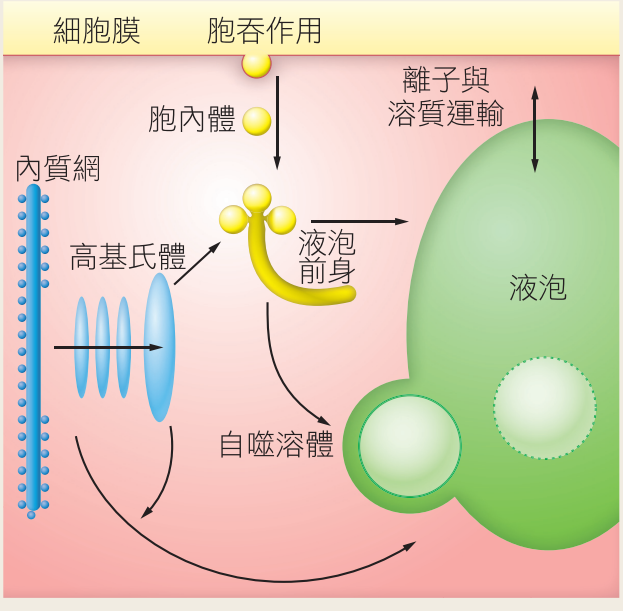
（一）植物有溶體嗎？植物如何降解大分子與胞器？

依上述自噬作用的介紹，可知動物的溶體與酵母菌的液泡內，具有水解酵素以進行胞內物質的降解、回收，酵母菌的液泡在功能上等同於動物的溶體，那植物呢？

植物也是透過液泡進行胞內物質的降解，但其過程與性質與酵母菌卻大爲不同。植物的巨自噬是透過自溶體（autolysosomes）進行，與酵母菌和動物細胞的自噬體不同，植物的自溶體的誕生方式有兩種：其一是在高基氏體與內質網間的細胞質形成脂質小管，而這些小管經連接形成雙層膜結構；其二是由內質網衍生而來的雙層膜結構（圖四），此雙層膜結構即爲自溶體，而自溶體在其形成時即已含水解酶，可直接降解其包裹的胞內物質。自溶體可相互融合，形成大型的液泡。換句話說，動物與酵母菌是由自噬體（不含水解酶）包裹目標物，再與溶體（動物）／液泡（酵母菌）結合，進行目標物的降解；而植物是由包裹目標物的自溶體（含水解酶）直接降解目標物，而含水解酶的自溶體最後癒合成大型液泡。但需注意，自溶體癒合形成液泡只是植物液泡形成的路徑之一。其他路徑可見圖五。



圖四　植物細胞形成自溶體的兩種方式。



圖五　植物細胞形成、維持液泡的方式。

（二）溶體是「自殺袋」嗎？自噬作用與細胞凋亡有何關係？

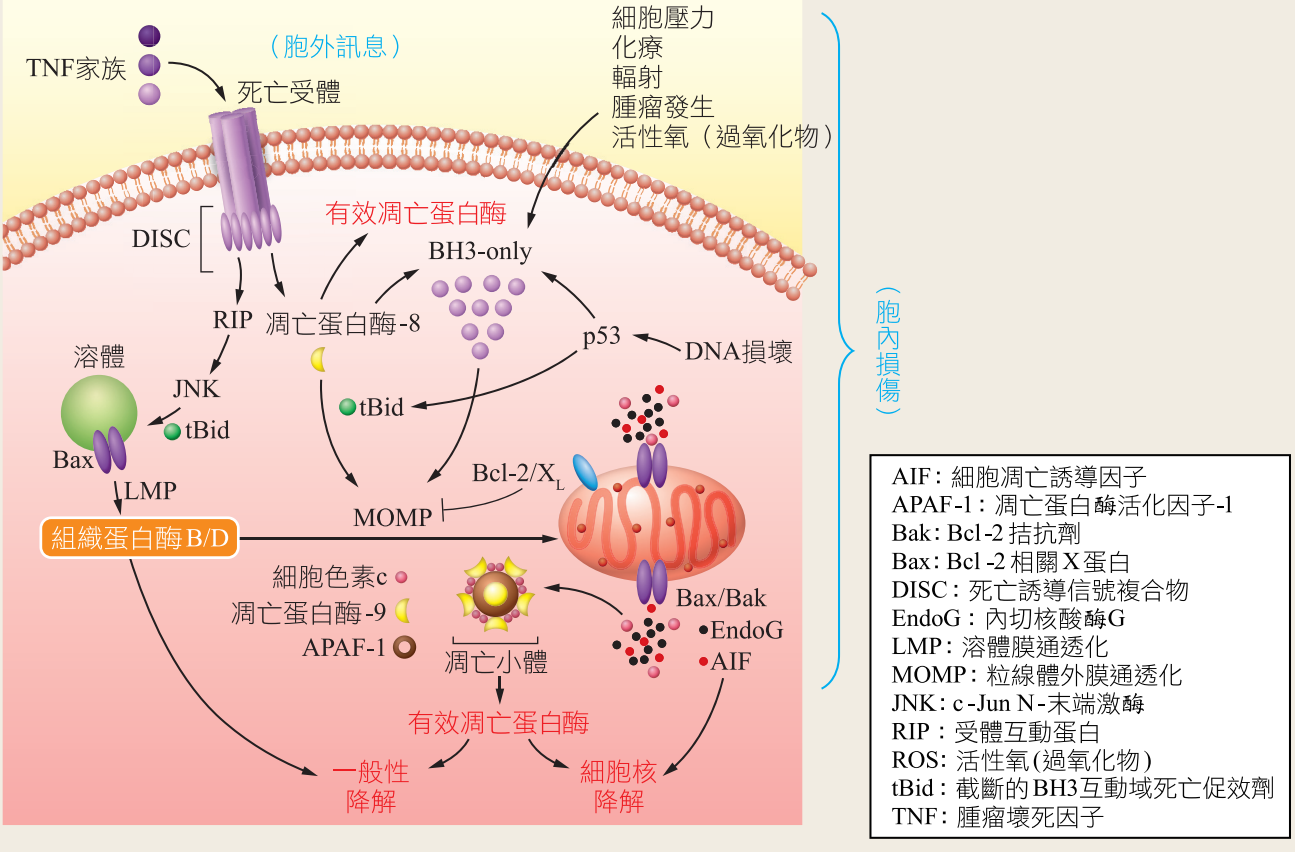
依據部分高中生物教科書的描述，溶體是進行細胞凋亡的重要胞器，溶體的發現者德・迪夫於1959在一本書上以「自殺袋（suicide bags）」描述溶體，這些是正確的描述嗎？

細胞凋亡可由細胞外訊息與胞內的受損胞器（例如粒線體）（圖六），產生可啓動細胞凋亡的訊號到細胞其他部分，啓動程式性死亡過程（Programmed cell death）。若細胞大量死亡常引發疾病，尤其是細胞分裂機率極低的神經系統，故細胞凋亡需嚴格控制。正常運作的粒線體常產生過氧化物（ROS）等副產物，若粒線體和這些不穩定分子作用，使得粒線體通透性增加（膜的結構被破壞），而滲漏出引發細胞凋亡的蛋白質，就可能不小心引發細胞死亡，線粒體是引發細胞凋亡的因素中，最重要的胞器。若受損的粒線體可經自噬作用清除，減緩ROS的產生與破壞，即可避免引發細胞凋亡。

土克與土克（Turk and Turk，2009）認爲溶體中的蛋白酶並不是用來殺死細胞，而是透過回收細胞成分來維持細胞恆定與協助可能的分化。同時他認爲即使溶體發生小規模的損傷，也不足以殺死細胞，而是在溶體出現大規模的損傷時，也許可引發細胞凋亡，但更常是引發細胞壞死（necrosis）。另一方面，透過溶體參與的自噬作用，可維持細胞的存活。因此，土克與土克認爲描述「溶體爲自殺袋」是不準確的描述，另外他們也指出自然殺手細胞與胞毒T細胞分泌的裂解顆粒（Lytic Granules），與嗜中性和嗜酸性白血球的嗜苯胺顆粒（azurophilic granules），屬於分泌性溶體（與一般溶體不同），含有許多溶體水解酶可破壞其他細胞，或引發細胞凋亡，更貼近自殺袋的概念。

雖然許多研究仍未證明自噬作用和細胞凋亡之間的因果關係，但已發現參與自噬作用的許多ATG蛋白質也參與了細胞凋亡。自噬和細胞死亡之間的相互作用是複雜和多樣的，依據細胞類型、環境和刺激，自噬和細胞死亡機制可以具有抑制、加成或甚至協同效應（synergistic effects）。

不過伊萬諾娃等人（Ivanova, *et al*., 2008）的文章指出，溶體在細胞凋亡的進展中發揮重要功能，細胞凋亡需依賴溶體中的蛋白酶，當蛋白酶釋放到細胞質就可引發細胞凋亡。尤其是半胱氨酸組織蛋白酶（cysteine cathepsins）和天冬氨酸蛋白酶組織蛋白酶D（aspartic protease cathepsin D），他們是主要的細胞凋亡介質（圖六中的白色方框）。德瑞提奇與科里安斯基（Deretic and Klionsky, 2008）在《科學人》雜誌中描述細胞凋亡分爲第一型與第二型計畫性細胞死亡，第二型即爲細胞自噬。細胞自噬讓細胞死亡的方式有二：不斷分解細胞質直到細胞死亡，或是引發細胞凋亡。細胞凋亡與細胞自噬彼此作用密切有相互平衡，若胞器受損太嚴重而超過自噬作用的修復能力時，則引發細胞凋亡。



圖六　引發細胞凋亡的訊息路徑，與溶體在細胞凋亡中的角色。

參考資料

內文中有標註*的文獻，皆來自Ohsumi（2014）的回顧性文章，不列於本段。

1 .de Duve, C. 1959. in Subcellular Particles （Hayashi, T., ed） pp. 128–159, The Ronald Press Co., New York.

2 .Dobzhansky, T. 1973. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am. Biol. Teach*. 35（3）: 125–129

3 .Feng, Y., Yao, Z. and Klionsky, D. J. 2015. How to control self-digestion: Transcriptional, post-transcriptional, and post-translational regulation of autophagy. *Trends. Cell Biol*. 25（6）: 354–363.

4 .Goehe, R. W., Bristol, M. L., Wilson, E. N and Gewirtz, D. A. 2013. Autophagy, senescence, and apoptosis. *Methods. Mol. Biol*. 962: 31-48.

5 .Goffeau, A., Barrell, B. G. , Bussey, H., *et al*. 1996. Life with 6000 genes. *Science*. 274: 546-567.

6 .Ivanova, S., Repnik, U., Boji, L., Petelin, A., Turk, V. and Turk, B. 2008. "Chapter nine lysosomes in apoptosis," Methods in Enzymology, 442: 183–199.

7 .Marty, F. 1999. Plant Vacuoles. *Plant Cell*. 11: 587–599.

8 .Mijaljica, D., Rosado, C. and Devenish, R. J. and Prescott, M. 2011. Biosensors for Monitoring Autophagy. In: Serra, P. A. （Ed）, Biosensors - Emerging Materials and Applications. Croatia: InTech, pp. 383-400.

9 .Ohsumi, Y. 2014. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Research*. 24:9-23.

10.Stanley, R. E., Ragusa, M. J. and Hurley, J. H. 2014. The beginning of the end: how scaffolds nucleate autophagosome biogenesis. *Trends. Cell Biol*. 24（1）: 73-81.

11.Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T. and Ohsumi, Y. 1992. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J. Cell Biol*. 119: 301- 311.

12.Tsukada, M. and Ohsumi, Y. 1993. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae. FEBS Lett*. 333:169-174.

13.Turk, B. and Turk, V. 2009. Lysosomes as "suicide bags" in cell death: myth or reality? *J. Biol. Chem*. 284（33）: 21783-7.

14.van Doorn, W. G. and Papini, A. 2013. Ultrastructure of autophagy in plant cells: a review. *Autophagy*. 9（12）: 1922-36.

15.Wirawan, E., Vanden Berghe, T., Lippens, S., Agostinis, P. and Vandenabeele, P. 2012. Autophagy: for better or for worse. *Cell Res*. 22（1）: 43-61.

16.Yang, J., Carra, S., Zhu, W-G. and Kampinga, H. H. 2013. The Regulation of the Autophagic Network and Its Implications for Human Disease. *Int. J. Biol. Sci*. 9（10）: 1121-1133.

17.德瑞提奇（Vojo Deretic）、科里安斯基（Daniel J. Klionsky），2008，細胞如何大掃除。科學人，81，114-122。

圖片來源

圖一、圖二(C)：蔡任圃老師

圖二(A)：參考Feng, Y., Yao, Z. and Klionsky, D. J. 2015. How to control self-digestion: Transcriptional, post-transcriptional, and post-translational regulation of autophagy. *Trends. Cell Biol*. 25（6）: 354–363.

圖二(B)：參考Yang, J., Carra, S., Zhu, W-G. and Kampinga, H. H. 2013. The Regulation of the Autophagic Network and Its Implications for Human Disease. *Int. J. Biol. Sci*. 9（10）: 1121-1133.

圖　三：Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T. and Ohsumi, Y. 1992. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J. Cell Biol*. 119: 301- 311.

圖　四：參考van Doorn, W. G. and Papini, A. 2013. Ultrastructure of autophagy in plant cells: a review. *Autophagy*. 9（12）: 1922-36.

圖　五：參考Marty, F. 1999. Plant Vacuoles. *Plant Cell*. 11: 587–599.

圖　六：參考Goehe, R. W., Bristol, M. L., Wilson, E. N and Gewirtz, D. A. 2013. Autophagy, senescence, and apoptosis. *Methods. Mol. Biol*. 962: 31-48.

林口康橋 登記中

為孩子打開通往世界的大門

林口康橋開學資訊

- 幼兒園預計於106學年度（2017年9月）開學。
- 小學、國中、高中預計於107學年度（2018年9月）開學。

諮詢專線

- 幼兒園（02）8195-8866
- 小學～高中（02）8195-2022、(02) 8195-2033

欲參加課程說明會立即掃描

最新消息都在LINE@

康橋雙語學校 KANG CHIAO BILINGUAL SCHOOL