中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 6 期: 1431 ~ 1440
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 溶酶体生物学专辑

核糖体自噬的研究进展与展望

董淑玲[1], 易聪[2*]

1. 湖州师范学院生命科学学院, 湖州 313000
2. 浙江大学医学院, 杭州 330058
* 联系人, E-mail: yiconglab@zju.edu.cn

收稿日期: 2025-12-18; 接受日期: 2026-02-24; 网络版发表日期: 2026-05-29
国家自然科学基金(批准号: 32570868)资助

摘要 核糖体是细胞蛋白质合成的核心机器. 在快速生长的细胞中, 核糖体蛋白和rRNA分别约占细胞总蛋白的50%和总RNA的80%, 因此核糖体稳态对细胞能量代谢、蛋白质合成能力及细胞稳态的维持至关重要. 在营养充足条件下, 通过高水平的核糖体生物发生来支持细胞生长与增殖; 而在营养匮乏、环境应激或翻译受阻等条件下, 核糖体的选择性降解成为回收物质与能量、减轻翻译负荷的重要适应性机制. 近年来研究表明, 自噬在核糖体降解过程中发挥核心作用, 并呈现出高度的选择性. 核糖体自噬(ribophagy)作为选择性自噬的重要类型, 其发生受到精细的分子网络调控, 包括核糖体蛋白的泛素化与磷酸化修饰、核糖体自噬受体与Atg8(autophagy-related protein 8)/LC3(microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3)的结合, 以及rRNA降解调控因子的参与. 通过这些机制, 细胞能够在不同的生理与应激状态下精确调控核糖体的命运. 功能上, 核糖体自噬在营养适应、翻译体系重塑、蛋白质稳态维持及细胞应激保护中发挥重要作用, 并与衰老进程以及肿瘤代谢重编程等病理状态密切相关. 本文系统总结了核糖体自噬的发现历程、分子机制、调控网络、检测方法及其生理与病理功能, 并对该领域未来的研究方向进行了展望和讨论.

关键词 核糖体, 核糖体自噬, 溶酶体, 细胞稳态, 应激适应

核糖体是细胞中含量非常丰富的大分子复合体, 承担着蛋白质合成这一核心生命过程. 为了维持生长与增殖, 细胞在营养充足条件下持续进行高水平的核糖体生物发生; 然而, 这一过程同时消耗大量氨基酸、核苷酸和能量. 因此, 核糖体稳态调控是细胞代谢调控与蛋白质稳态维持的关键节点. 当细胞处于营养匮乏、环境应激或翻译受阻等不利条件时, 如何高效且精确地调控核糖体数量与质量, 以实现资源再分配和翻译体系重塑, 成为细胞适应性应答中的重要科学问题[1~5]. 核糖体自噬在核糖体降解中发挥着主动且高度选择性的调控作用[6~8]. 核糖体自噬是选择性自噬的重要类型, 依赖特定的分子识别机制, 在不同生理和应激条件下选择性地清除核糖体, 从而实现核糖体稳态的精细调控. 功能上, 核糖体自噬在营养适应、翻译系统重塑、蛋白质稳态维护及细胞应激保护中发挥重要作用, 并参与衰老及肿瘤代谢重编程等生理病理过程[6~8]. 然而, 该领域在核糖体选择性识别的分子基础以及其在疾病发生发展中的具体作用等方面仍存

引用格式: 董淑玲, 易聪. 核糖体自噬的研究进展与展望. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1431–1440
Dong S L, Yi C. Advances and perspectives in ribophagy research (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1431–1440, doi: 10.1360/SSV-2025-0409

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

在诸多未解之谜. 基于此, 本文系统综述了核糖体自噬的研究进展, 重点总结其发现历程、分子机制、调控网络及检测方法, 并结合最新研究成果, 对核糖体自噬的生理功能及潜在病理意义进行讨论.

1 自噬的发现与发展历史

1963年, 比利时科学家Christian de Duve(溶酶体发现者)在系统总结溶酶体功能时, 根据前人的研究结果, 首次提出“autophagy(自我吞噬)”这一术语, 用以描述细胞将自身成分运送至溶酶体进行降解的过程[9~14]. 1992年, 日本学者大隅良典(Yoshinori Ohsumi)团队[15]利用液泡蛋白酶活性缺失的酵母突变株, 观察到在饥饿条件下的酵母液泡中积累大量的自噬体. 随后, 通过系统性的遗传筛选, 该团队鉴定出一系列对自噬发生至关重要的ATG(autophagy-related)基因, 并证明自噬是一条在进化过程中高度保守的生物学通路[16~18]. 这一发现奠定了现代自噬研究的分子基础, 也促使自噬研究迅速扩展至发育、免疫、神经退行性疾病、肿瘤和代谢调控等领域[19]. 2016年, 大隅良典因“系统阐明自噬发生的分子调控机制”获得诺贝尔生理学或医学奖[20], 标志着自噬从最初的形态学现象, 发展为当代细胞生物学的核心研究领域之一.

2 核糖体是细胞重要的生物大分子复合体

核糖体是细胞蛋白质合成的核心分子机器, 由rRNA与核糖体蛋白组成, 形成的小亚基(40S)负责mRNA解码, 大亚基(60S)负责肽链延伸. 核糖体在细胞中含量丰富, 其合成和维持需要大量氨基酸、核苷酸及能量. 因此, 核糖体的数量和质量对蛋白质翻译精确性、蛋白质稳态及细胞的生长增殖至关重要[1~5].

在营养充足情况下, mTOR(mechanistic target of rapamycin)信号促进核糖体生物合成以满足快速增殖需求; 而在营养缺乏或其他应激条件下, 蛋白质合成被抑制, 同时通过选择性降解多余或功能受损的核糖体实现资源回收. 这种动态调控既保证了细胞的能量效率, 又防止细胞中异常核糖体累积所导致的错误翻译. 核糖体数量直接影响翻译负荷和生长速率, 核糖体的自噬降解等方式可以灵活调节核糖体池, 使细胞在不断变化的环境中维持稳态, 实现生长、代谢与蛋白质质量的动态平衡[21~23]. 因此, 核糖体不仅是蛋白质合成的执行者, 也是能量管理、翻译质量控制及自噬调控的核心枢纽, 其数量与质量的精确调控对细胞稳态和应激适应非常关键.

3 核糖体自噬

核糖体自噬(ribophagy)的发现源于对经典自噬模型的重新审视. 早期研究认为, 自噬是在营养缺乏条件下随机吞噬细胞质成分以维持能量稳态的过程. 核糖体作为细胞中含量丰富的生物大分子复合体, 被视为仅在巨自噬(macroautophagy)过程中被动降解的底物. 然而, 在酿酒酵母中进行的动力学分析表明, 在氮源饥饿或mTOR抑制剂雷帕霉素(rapamycin)处理情况下, 核糖体蛋白的降解速度显著快于整体细胞质蛋白的降解速率[8]. 这一现象暗示核糖体并非仅作为随机自噬货物被降解, 而可能是一种高度选择性的主动过程.

真正确立核糖体自噬作为一种选择性自噬途径的关键突破, 来自2008年对酵母细胞核糖体自噬调控因子的遗传学筛选. 研究发现, 去泛素化酶Ubp3(ubiquitin-specific protease 3)及其辅助因子Bre5对氮源饥饿诱导的核糖体降解非常关键: 在缺失*UBP3*或*BRE5*的细胞中, 核糖体的自噬降解受到明显抑制, 而细胞整体的巨自噬(macroautophagy)水平不受影响. 不过需要注意的是, Ubp3和Bre5只参与核糖体大亚基的自噬降解, 其敲除对核糖体小亚基的自噬降解抑制并不明显. 实际上, 核糖体的小亚基在饥饿情况下也会发生自噬依赖性降解, 表明存在其他蛋白因子调控了核糖体小亚基的自噬降解. 这一发现首次明确核糖体的降解并非自噬通量增加的被动结果, 而是依赖特定调控因子的主动过程[8]. 基于这一发现, 研究者正式提出并命名了“核糖体自噬(ribophagy)”这一概念, 将核糖体确立为一种受调控的选择性自噬底物. 该发现不仅扩展了选择性自噬的底物谱, 也首次将核糖体稳态、泛素调控与自噬选择性直接联系起来, 为后续解析核糖体自噬发生的分子调控机制奠定了理论基础.

4 核糖体自噬发生的分子机制

4.1 泛素化-去泛素化调控

在确定去泛素化酶Ubp3及其辅助因子Bre5为氮

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

源饥饿诱导的核糖体降解所需后，研究人员鉴定到两个Ubp3的新型功能因子Cdc48(cell division cycle protein 48)和Ufd3(ubiquitin fusion degradation protein 3)，三者在饥饿诱导的核糖体自噬过程中发挥协同作用. 在*Cdc48*温度敏感型或*UFD3*敲除的酵母细胞中，饥饿条件下核糖体的自噬降解显著受阻，而整体自噬通量并未下降，说明Cdc48-Ufd3并非巨自噬(macroautophagy)的调控因子，而是特异调控了核糖体自噬的发生. 进一步研究发现，Cdc48蛋白的ATPase活性在识别特定的核糖体蛋白过程中起到重要作用，从而为Ubp3的去泛素化作用创造条件，使核糖体获得进入自噬途径的许可. 基于这些发现, 研究人员提出了一种机制模型：Ubp3-Bre5负责去除核糖体蛋白上的泛素修饰，而Cdc48-Ufd3协助识别并处理这些被泛素化的核糖体[24].

随后，研究人员发现，E3泛素连接酶Ltn1介导了60S核糖体大亚基的泛素化. 在酵母细胞中，研究人员观察到在氮源饥饿或雷帕霉素处理下，核糖体会被送入到液泡中进行降解，而这一过程在 *ltn1*Δ细胞中显著增强. 机制上，Ltn1介导了60S核糖体大亚基上特定核糖体蛋白的泛素化，从而阻止其被自噬系统识别和包裹. 进一步的研究表明，Ltn1的作用与Ubp3-Bre5去泛素化复合物形成拮抗关系：Ltn1介导的核糖体蛋白泛素化抑制核糖体自噬，而Ubp3-Bre5的核糖体蛋白去泛素化则解除这一抑制，从而允许核糖体在饥饿等应激反应时进入自噬途径[25]. 该研究由此提出一个概念: 核糖体是否被自噬, 由泛素化与去泛素化之间的动态平衡所决定.

值得注意的是, 40S小亚基除了可以作为核糖体的一部分被自噬降解外，还发现可以通过蛋白酶体降解. 在饥饿条件下，核糖体翻译停滞，40S核糖体蛋白uS5和uS3能够被E3泛素连接酶RNF10(ring finger protein 10)泛素化，启动核糖体降解[26,27]；进一步研究发现，RNF10的过表达或去泛素化酶USP10的缺失均可引发40S小亚基的降解[28]. 最近研究发现，蛋白激酶RIOK3 (RIO kinase 3)作为“reader”特异性识别被RNF10泛素化的40S核糖体小亚基, 并作为新的核糖体降解因子介导40S核糖体小亚基的降解[29].

4.2　核糖体自噬受体

4.2.1　Rsa1/NUFIP1

David Sabatini课题组[6]于2018年在*Science*发表的研究论文首次在哺乳动物细胞中鉴定到核糖体自噬的特异性受体NUFIP1(nuclear fragile X mental retardation-interacting protein 1), 解决了长期以来哺乳动物核糖体是否通过选择性自噬降解及其分子机制不清的问题. 作者结合溶酶体免疫纯化技术(lysosome Immunoprecipitation，LysoIP)与定量蛋白质组学分析发现，在营养缺乏或mTOR受到抑制的情况下，NUFIP1显著富集于溶酶体. 进一步研究表明，mTOR抑制促使NUFIP1从细胞核转位至核糖体上, 并通过其LC3-interacting region(LIR)基序结合LC3B(microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B), 从而作为受体介导核糖体的自噬降解. 功能上, NUFIP1 缺失能够抑制饥饿诱导的核糖体蛋白和rRNA降解, 并降低细胞在营养匮乏条件下的存活能力. 该研究首次建立了mTOR信号与核糖体自噬之间的分子联系，为理解翻译调控与代谢适应提供了新视角. 研究发现，NUFIP1在酵母中的同源物Rsa1(ribosome synthesis assembly 1)也参与了核糖体自噬发生[30]. 不过, 最近有两个研究表明, 在哺乳动物中NUFIP1的敲除并不影响饥饿情况下核糖体蛋白的降解[31,32]. 出现这种差异的原因可能是使用了不同的细胞类型或者饥饿条件所致. 因此，NUFIP1作为一个核糖体自噬的受体还存在着一定的争议.

4.2.2　Rpl12

本课题组[7]针对这一争议，运用多种生物学手段，鉴定出核糖体大亚基蛋白Rpl12(ribosomal protein L12)是一个在进化过程中高度保守的核糖体自噬受体，对酵母、线虫、果蝇和哺乳动物细胞中的核糖体自噬发生均发挥关键作用. 研究发现，在氮源饥饿情况下，Rpl12通过其P3和E21两个位点直接与Atg8/LC3家族蛋白结合. 这一相互作用使核糖体被有效招募到自噬体中，从而实现对核糖体的选择性降解. 在功能层面，Rpl12敲低或Rpl12与Atg8/LC3互作的缺失会特异性阻断核糖体进入液泡和溶酶体，但对巨自噬(macroautophagy)和其他选择性自噬的发生没有影响. 更重要的是, 我们证明这一机制在进化上高度保守: 线虫、果蝇和哺乳动物细胞中RPL12 同样介导核糖体的自噬降解，确立了一个以核糖体蛋白本身充当自噬受体的全新概念[7](图1). 该工作为理解核糖体稳态调控、核糖体自噬选择性以及营养应激下翻译系统的重塑提供了坚实基础.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

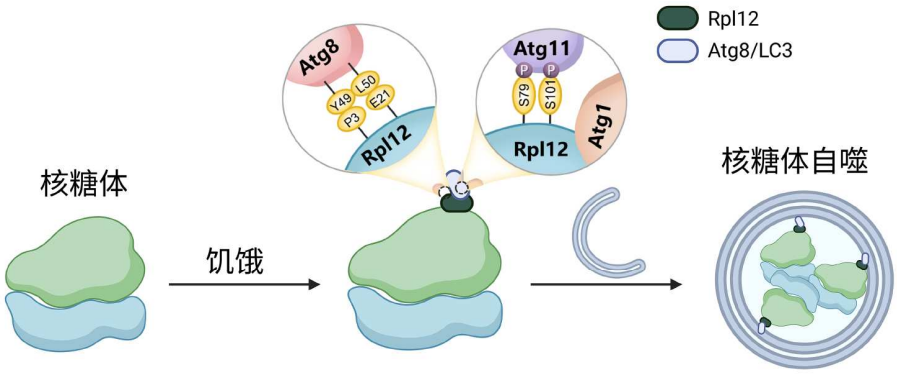


图 1 Rpl12介导的核糖体自噬模式图. 当细胞处于饥饿时, 蛋白激酶Atg1通过磷酸化Rpl12的S79和S101位点, 促进Rpl12与自噬蛋白Atg11的结合; 同时Rpl12的P3和E21两个氨基酸残基介导与Atg8/LC3的结合, 进而将核糖体靶向至自噬体, 启动核糖体自噬降解. 模式图由BioRender.com软件绘制

Figure 1 Schematic model of Rpl12-mediated ribophagy. Upon starvation, the protein kinase Atg1 phosphorylates Rpl12 at residues S79 and S101, promoting its interaction with the autophagy adaptor protein Atg11. Concurrently, two amino acid residues of Rpl12, P3 and E21, mediate its direct binding to Atg8/LC3 family proteins, thereby targeting ribosomes to autophagosomes for ribophagic degradation. The schematic diagram was created using BioRender.com

4.3 核糖核酸酶Rny1介导rRNA的降解

RNase T2是一种高度保守的核糖核酸酶. 在酿酒酵母中, 编码RNase T2的基因为*RNY1*, Rny1是一种应激响应蛋白, 主要定位于液泡. 在核糖体自噬诱导的情况下, 核糖体通过自噬途径进入液泡中进行降解, 其中Rny1p负责rRNA的降解. 缺失*RNY1*将导致rRNA在液泡中积累, 使核糖体自噬活性下降, 使得酵母细胞适应饥饿环境的能力显著降低[30,33].

4.4 Atg1依赖的Rpl12磷酸化调控

Atg1(autophagy-related protein 1)是细胞自噬蛋白中唯一的磷酸激酶, 其激酶活性对于所有类型的自噬都是必需的[18]. 研究发现, 核糖体自噬受体Rpl12是Atg1的磷酸化底物. 在氮源饥饿情况下, Atg1被激活, 通过磷酸化Rpl12的S79和S101位点, 促进Rpl12与自噬蛋白Atg11互作, 进而启动核糖体自噬. 如果将Atg1介导的Rpl12磷酸化位点进行突变, 核糖体自噬的发生将会受到明显抑制, 其在饥饿条件下细胞的存活能力也将显著下降[7](图1).

5 核糖体自噬的生理与病理功能

核糖体自噬作为选择性自噬的重要形式, 近年来已在酵母、线虫、果蝇和哺乳动物细胞中得到明确证实, 其生理与病理意义正逐步被揭示. 核糖体是细胞内最为丰富的生物大分子复合体之一, 其合成、装配与维持不仅消耗大量氨基酸、核苷酸和能量, 而且直接决定细胞的翻译能力与蛋白质合成的精确性[1~5]. 因此, 核糖体数量与质量的精细调控对于翻译系统稳态和细胞功能的维持至关重要. 在此背景下, 核糖体自噬不仅作为一种营养与能量回收的机制存在, 还深度参与翻译调控、应激适应以及多种疾病相关过程.

5.1 饥饿状态下的营养再利用与代谢适应

核糖体自噬最早被鉴定到的生理功能是其在营养匮乏条件下对细胞资源的回收作用. 核糖体由大量核糖体蛋白和rRNA构成, 其生物合成与维持具有极高的代谢成本. 在酵母和哺乳动物细胞中, 饥饿导致的mTOR信号抑制能够诱导核糖体自噬发生, 促使冗余或者功能受损的核糖体被靶向输送至液泡或溶酶体中降解, 从而释放氨基酸和核苷酸前体, 用以支持基本代谢活动、关键蛋白合成以及能量稳态的维持. 遗传学研究表明, 在饥饿条件下, 核糖体自噬受损的突变体表现出存活能力的显著下降[6~8], 提示核糖体自噬并非被动的自噬副产物, 而是一种主动、具有选择性的代谢适应策略.

5.2 翻译系统重塑与细胞生长速率调控

核糖体自噬在翻译系统重塑和细胞生长速率调控中发挥重要作用. 核糖体数量直接决定细胞的总体翻

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

译负载, 而核糖体自噬为细胞提供了一种相对快速且可逆的方式, 用以动态调节核糖体数量. 通过选择性降解部分核糖体, 细胞能够在能量受限或不利环境条件下有效降低翻译水平, 从而抑制细胞生长、减少代谢消耗. 自噬介导的核糖体降解可以在较长时间尺度上重塑翻译能力, 使细胞在环境改善时快速恢复正常翻译活动. 这一过程与mTOR/AMPK(AMP-activated protein kinase)信号通路协同作用, 共同实现对细胞生长速率与翻译负荷的精细调控[1~8].

5.3 核糖体质量控制与蛋白稳态维护

核糖体自噬也是核糖体质量控制体系的重要组成部分[22]. 在翻译过程中, 核糖体可能由于mRNA损伤、翻译停滞或核糖体碰撞等原因发生功能异常. 如果这些受损或失效的核糖体不能被及时清除, 其积累可能导致错误翻译增加, 并引发蛋白毒性压力. 核糖体自噬为细胞提供了一种“整体性清除”失效核糖体的途径, 与核糖体相关质量控制(RQC)等局部修复机制形成互补. 通过这一调控机制, 细胞能够在修复与清除之间做出权衡, 从而维持翻译准确性和蛋白稳态.

5.4 应激适应与细胞存活保护

在营养缺乏、蛋白毒性应激或氧化应激等多种不利条件下, 核糖体自噬对细胞存活具有重要的保护作用[6~8]. 通过降低翻译负荷并回收核糖体组成成分, 细胞不仅能够减少错误蛋白的生成, 还可缓解因翻译系统失衡所引发的细胞应激反应. 实验研究显示, 核糖体自噬受损的细胞在饥饿等多种应激条件下更易导致死亡, 提示核糖体自噬在应激耐受性中发挥积极作用.

5.5 衰老和寿命调控

研究证实, 核糖体自噬参与生物体的衰老与寿命调控[7]. 衰老过程中, 细胞常伴随翻译调控失衡、蛋白质稳态破坏以及异常或低效核糖体的积累[34,35]. 通过选择性清除老化、受损或功能低下的核糖体, 核糖体自噬有助于维持翻译系统的功能完整性, 从而延缓蛋白稳态的逐步恶化. 在模式生物如线虫和果蝇中, 核糖体自噬功能受损与寿命缩短相关, 而增强核糖体自噬则显著延长寿命[7]. 然而, 目前关于核糖体自噬在多细胞生物衰老调控中的分子机制、组织特异性及其与其他衰老通路的关系仍有待进一步阐明.

5.6 肿瘤代谢重编程中的潜在作用

肿瘤微环境营养匮乏与缺氧常激活自噬以支持存活, 自噬可为肿瘤提供代谢底物并参与应激适应[36]. 核糖体自噬可能通过降解核糖体提供氨基酸/核苷酸并调节翻译能力, 从而影响肿瘤细胞生长速率与耐受性[36~38]. 但目前关于“核糖体自噬是否在肿瘤发生发展中具有必需性”的直接证据仍不足. 未来需要在肿瘤模型中针对核糖体自噬关键因子(如受体互作位点突变)进行遗传学验证, 探究核糖体自噬特异效应在肿瘤发生发展中的作用.

6 核糖体自噬的检测方法

目前, 核糖体自噬的检测方法主要有三种: 荧光显微镜检测核糖体蛋白的液泡/溶酶体定位、生化方法检测核糖体蛋白和rRNA的降解, 以及电子显微镜检测核糖体在液泡/溶酶体中的定位.

6.1 荧光标记观察核糖体蛋白的液泡/溶酶体定位

在酵母细胞中, 由于GFP在液泡酸性环境中相对稳定, 并且液泡定位的磷脂酶*ATG15*(autophagy-related protein 15)基因敲除会导致液泡内的自噬体无法破裂, 这两个特性可用于检测酵母细胞中核糖体自噬的发生. 通常在核糖体大亚基和小亚基的代表性蛋白的C端加上GFP荧光标签, 并在液泡膜蛋白Vph1的C端添加mCherry荧光标签. 通过荧光显微镜观察在*ATG15*敲除的酵母细胞中核糖体蛋白的液泡定位[7]. 在哺乳动物脑细胞中, 检测核糖体自噬发生的荧光标记系统主要是Keima荧光报告系统. Keima是一种pH敏感的荧光蛋白, 能够在不同pH环境下表现出不同的荧光特性. 在溶酶体的酸性环境下发射红色荧光, 而在中性或碱性环境下则发射绿色荧光. 这一特性使得Keima成为理想的检测核糖体自噬发生的荧光标记蛋白, 能够实时监测核糖体自噬底物在溶酶体中的定位[39].

6.2 生化方法检测核糖体蛋白和rRNA的降解

在酵母细胞中, 由于缺乏相应的核糖体蛋白抗体, 通常会在核糖体蛋白的C端加上GFP标签. 鉴于GFP在液泡中较为稳定, 可以通过免疫印迹的方法检测游离

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

GFP的产生量, 产生的游离GFP越多, 表明核糖体自噬发生得越剧烈[7,8]. 在哺乳动物脑细胞中, 由于有针对不同核糖体蛋白的抗体产品, 通常采用免疫印迹的方法检测核糖体蛋白的减少量, 以判断核糖体自噬的发生程度[6,7]. 对于rRNA的降解检测, 无论是在酵母还是在哺乳动物细胞中, 都是通过抽提细胞的总RNA并检测rRNA的含量来评估其降解情况[6,7].

6.3 电子显微镜检测核糖体的液泡/溶酶体定位

在酵母细胞中, 可以通过在核糖体蛋白的C端加上APEX2标签, 并在液泡天冬氨酸蛋白酶基因*PEP4*敲除的情况下, 利用电子显微镜观察核糖体蛋白在液泡中的定位[7]. 在哺乳动物细胞中, 通常需要使用V-ATPase抑制剂concanamycin A抑制溶酶体的功能, 从而阻止进入溶酶体的核糖体发生降解. 由于哺乳动物细胞中的核糖体呈颗粒状, 通常不需要加标签, 通过电子显微镜即可观察核糖体在溶酶体的分布[6,7].

7 核糖体自噬与其他核糖体质量控制途径的关系

在真核细胞中, 核糖体稳态的维持不仅依赖于核糖体自噬, 还需要其他核糖体质量控制途径的参与, 包括核糖体质量控制(ribosome quality control, RQC)、翻译停滞降解(no-go decay, NGD)和核糖体碰撞(ribosome collision)等. 这些机制共同作用, 确保核糖体功能的正确运行[40]. 尽管它们各自具有一定的独立性, 但在核糖体质量控制过程中, 这些途径通过相互协作为细胞提供了多层次的质量保障, 帮助细胞应对翻译过程中出现的各种困难, 确保蛋白质合成的高效性和准确性.

7.1 RQC与核糖体自噬

RQC是一个用于处理翻译过程中核糖体出现停滞或翻译障碍时的机制途径. 当核糖体在mRNA的某些区域停滞或碰撞时, RQC机制会通过识别这些停滞的核糖体, 进行修复或引导其进入降解途径. RQC与核糖体自噬之间的关系非常紧密. RQC首先会识别并标记受损的核糖体, 而自噬机制则负责这些受损核糖体的降解. 两者通过协同作用确保受损核糖体不会在细胞内积累, 从而避免对细胞造成翻译毒性[41~43].

7.2 NGD与核糖体自噬

NGD是一个在翻译过程中识别停滞核糖体的质量控制机制. 当核糖体停滞在mRNA的某个区域, NGD机制会通过切割mRNA并释放核糖体. 这一过程避免了不完全的翻译产物和受损的核糖体在细胞内的积累. NGD的作用不仅限于清除停滞的mRNA, 还通过自噬途径处理细胞中受损的核糖体[44,45].

7.3 核糖体碰撞与核糖体自噬

核糖体碰撞是指在翻译过程中多个核糖体发生物理碰撞, 这种碰撞往往会导致翻译错误或核糖体停滞. 核糖体碰撞的结果能够激活RQC、NGD以及自噬途径. 通过核糖体自噬, 细胞能够清除那些因碰撞或停滞产生的受损核糖体, 恢复翻译系统的准确性[46,47].

由此可见, 这些核糖体质量控制途径与核糖体自噬之间密切相关, 在翻译过程中相辅相成, 共同维持细胞内核糖体的稳态. 机制上, 当核糖体在翻译过程中遭遇障碍时, RQC、NGD和核糖体碰撞等机制会通过修复或识别受损的核糖体, 而核糖体自噬则作为主要的核糖体清除途径, 帮助细胞高效地清除这些核糖体, 避免它们对细胞造成翻译毒性.

8 未来研究方向与挑战

尽管近年来对核糖体自噬的研究取得了重要进展(图2), 但该领域在自噬底物识别及分子调控机制方面仍存在诸多关键问题尚待解决. 目前, 核糖体大亚基蛋白Rpl12是被普遍接受的核糖体自噬受体, 其通过与Atg8/LC3直接互作介导核糖体与自噬体膜的连接, 并在酵母、线虫、果蝇以及哺乳动物细胞中表现出高度的进化保守性. 然而, 这一发现也引发了一个问题: 核糖体自噬是否仅依赖单一受体, 在不同生理或应激条件下是否存在尚未被鉴定的核糖体自噬受体? 如果存在, 它的生理病理意义是什么?

另一个核心未解问题在于核糖体如何被选择性地标记为自噬底物. 核糖体在细胞内数量极为丰富且结构高度保守, 但在饥饿等应激条件下, 仅有部分核糖体进入自噬途径, 这表明核糖体自噬具有严格的选择性调控. 当前的证据提示, 翻译状态改变、核糖体碰撞、新生肽链停滞或核糖体相关蛋白的翻译后修饰, 可能共同构成核糖体“许可进入自噬”的信号. 然而, 这

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

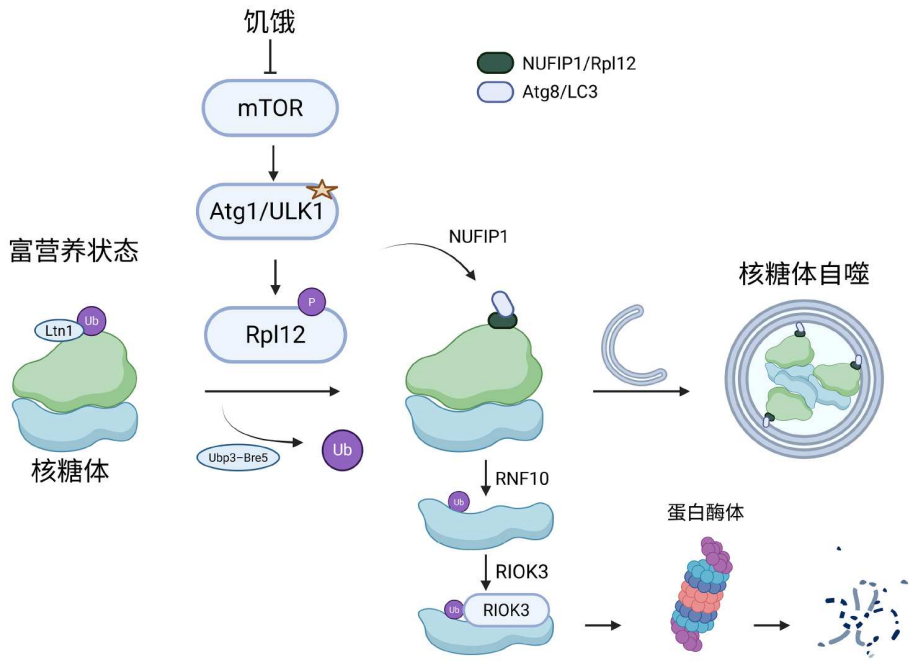


图 2　核糖体自噬发生模式图. 当细胞处于富营养状态时, 核糖体大亚基被E3连接酶Ltn1泛素化修饰, 核糖体自噬被抑制; 当细胞处于饥饿等应激状态时, mTOR失活, 导致核糖体自噬受体NUFIP1从细胞核转运至核糖体上; 同时激活自噬蛋白激酶Atg1/ULK1, 进而磷酸化核糖体自噬受体Rpl12; 此外, 去泛素化酶Ubp3-Bre5将泛素化的核糖体大亚基去泛素化; 这些因素导致核糖体自噬受体Rpl12及NUFIP1与Atg8/LC3家族成员直接互作, 启动核糖体自噬发生, 进而将核糖体降解. 此外, 部分核糖体小亚基被E3泛素连接酶RNF10泛素化. 随后, 蛋白激酶RIOK3识别泛素化修饰的核糖体小亚基, 启动核糖体小亚基的蛋白酶体降解. 模式图由BioRender.com软件绘制

Figure 2　Schematic model of ribophagy regulation. Under nutrient-rich conditions, ubiquitination of the large ribosomal subunit by the E3 ligase Ltn1 suppresses ribophagy. Upon stress conditions such as starvation, mTOR inactivation leads to the translocation of the ribophagy receptor NUFIP1 from the nucleus to ribosomes and concurrent activation of the autophagy-related protein kinase Atg1/ULK1, which subsequently phosphorylates the ribophagy receptor Rpl12. Additionally, the deubiquitinase complex Ubp3-Bre5 removes ubiquitin from the large ribosomal subunit. These events facilitate the direct interaction of the ribophagy receptors Rpl12 and NUFIP1 with Atg8/LC3 family members, thereby initiating ribophagy and leading to ribosomal degradation. Meanwhile, a subset of small ribosomal subunits undergoes ubiquitination by the E3 ligase RNF10, followed by recognition by the protein kinase RIOK3, which targets them for proteasomal degradation. The schematic diagram was created using BioRender.com

些特征如何在分子层面被整合并转化为自噬受体的有效招募, 特别是是否通过调控Rpl12与Atg8/LC3的结合能力实现, 仍亟待解决.

此外, 泛素系统与核糖体自噬受体之间的功能关系尚未得到充分阐明. 已有研究表明, E3泛素连接酶Ltn1通过泛素化作用抑制核糖体自噬, 而去泛素化复合物Ubp3-Bre5及其协同因子Cdc48则促进核糖体进入自噬通路. 然而, 泛素化究竟是通过哪种方式(如空间阻碍、构象调控, 还是通过影响自噬受体与Atg8/LC3的相互作用)来发挥作用, 目前尚不清楚. 因此, 阐明泛素修饰与核糖体自噬受体识别之间的因果关系, 是解析核糖体自噬发生调控机制的关键一步.

值得关注的是, 技术发展也将为核糖体自噬发生的分子机制和功能的解析提供强大支持, 应重点关注以下几个技术: (ⅰ) 高分辨率成像与原位结构学——超分辨成像、冷冻电子显微镜与原位结构方法有望捕捉核糖体装载到自噬体膜的关键中间态结构, 解析到核糖体自噬的选择性识别界面. (ⅱ) 单细胞水平的核糖体自噬分析——单细胞蛋白质组与转录组结合通量报告(如mKeima)揭示细胞间异质性, 尤其适用于探究肿瘤与神经系统的核糖体自噬. (ⅲ) 溶酶体组学与邻近标记——LysoIP与近邻标记(如TurboID)结合可系统描绘进入溶酶体的核糖体亚群, 推动核糖体底物谱与调控网络的阐明.

最后, 核糖体自噬受体在生理和病理过程中的功能意义仍有待深入探索. 尽管Rpl12介导的核糖体自噬在进化上具有保守性, 但其在生物体生长发育、衰老、

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

肿瘤代谢重编程以及在神经退行性疾病中的功能及其作用机制尚缺乏系统研究. 未来, 通过鉴定新的核糖体自噬受体或调控因子、解析其上游信号模块, 并在不同细胞类型和疾病模型中阐明其功能, 将有助于全面理解细胞如何借助核糖体自噬动态调控其翻译能力、蛋白稳态与细胞命运.

参考文献

1 Shore D, Albert B. Ribosome biogenesis and the cellular energy economy. Curr Biol, 2022, 32: R611–R617
2 Woolford J L, Baserga S J. Ribosome biogenesis in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics, 2013, 195: 643–681
3 Wilson D N, Doudna Cate J H. The structure and function of the eukaryotic ribosome. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4: a011536
4 Fox G E. Origin and evolution of the ribosome. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2: a003483
5 Lafontaine D L J, Tollervey D. The function and synthesis of ribosomes. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2: 514–520
6 Wyant G A, Abu-Remaileh M, Frenkel E M, et al. NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy. Science, 2018, 360: 751–758
7 Chen Y, Hu J, Zhao P, et al. Rpl12 is a conserved ribophagy receptor. Nat Cell Biol, 2025, 27: 477–492
8 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. Nat Cell Biol, 2008, 10: 602–610
9 Rahman Y E. Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat thymus isolated by density-gradient centrifugation before and after whole-body X-irradiation. J Cell Biol, 1962, 13: 253–260
10 de Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. Annu Rev Physiol, 1966, 28: 435–492
11 Sam L, Clark J. Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studies with the electron microscope. Cell Biol, 1956, 11: 119–125
12 Ashford T P, Porter K R. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. J Cell Biol, 1962, 12: 198–202
13 Arstila A U, Trump, B F. Studies on cellular autophagocytosis. The formation of autophagic vacuoles in the liver after glucagon administration. Am J Pathol, 1968, 5: 687–773
14 Cohlan S Q. Lysosomes: ciba foundation symposium. Arch Pediatr Adolesc Med, 1964, 108: 114
15 Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. J Cell Biol, 1992, 119: 301–311
16 Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. FEBS Lett, 2001, 333: 169–174
17 Noda T, Matsuura A, Wada Y, et al. Novel system for monitoring autophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 210: 126–132
18 Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*. Gene, 1997, 192: 245–250
19 Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. Cell Res, 2014, 24: 9–23
20 Levine B, Klionsky D J. Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine: breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 114: 201–205
21 Heinrichs A. Ribophagy: selective ribosome 'eating'. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9: 349
22 Kazibwe Z, Liu A Y, MacIntosh G C, et al. The ins and outs of autophagic ribosome turnover. Cells, 2019, 8: 1603
23 Tutak K, Karbstein K. Ribophagy relies on Rpl12. Nat Cell Biol, 2025, 27: 377–378
24 Ossareh-Nazari B, Bonizec M, Cohen M, et al. Cdc48 and Ufd3, new partners of the ubiquitin protease Ubp3, are required for ribophagy. EMBO Rep, 2010, 11: 548–554
25 Ossareh-Nazari B, Niño C A, Bengtson M H, et al. Ubiquitylation by the Ltn1 E3 ligase protects 60S ribosomes from starvation-induced selective autophagy. J Cell Biol, 2014, 204: 909–917
26 Garshott D M, An H, Sundaramoorthy E, et al. iRQC, a surveillance pathway for 40S ribosomal quality control during mRNA translation initiation. Cell Rep, 2021, 36: 109642
27 Garzia A, Meyer C, Tuschl T. The E3 ubiquitin ligase RNF10 modifies 40S ribosomal subunits of ribosomes compromised in translation. Cell Rep, 2021, 36: 109468

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

28 Meyer C, Garzia A, Morozov P, et al. The G3BP1-family-USP10 deubiquitinase complex rescues ubiquitinated 40S subunits of ribosomes stalled in translation from lysosomal degradation. Mol Cell, 2020, 77: 1193–1205.e5

29 Huang Z, Diehl F F, Wang M, et al. RIOK3 mediates the degradation of 40S ribosomes. Mol Cell, 2025, 85: 802–814.e12

30 Minami A, Nishi K, Yamada R, et al. The ribonuclease RNase T2 mediates selective autophagy of ribosomes induced by starvation in *Saccharomyces cerevisiae*. J Biol Chem, 2025, 301: 108554

31 Yuan M, Tu B, Li H, et al. Cancer-associated fibroblasts employ NUFIP1-dependent autophagy to secrete nucleosides and support pancreatic tumor growth. Nat Cancer, 2022, 3: 945–960

32 An H, Ordureau A, Körner M, et al. Systematic quantitative analysis of ribosome inventory during nutrient stress. Nature, 2020, 583: 303–309

33 Huang H, Kawamata T, Horie T, et al. Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast. EMBO J, 2014, 34: 154–168

34 Stein K C, Morales-Polanco F, van der Lienden J, et al. Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt cotranslational proteostasis. Nature, 2022, 601: 637–642

35 Steffen K K, Dillin A. A ribosomal perspective on proteostasis and aging. Cell Metab, 2016, 23: 1004–1012

36 Chen N, Karantza-Wadsworth V. Role and regulation of autophagy in cancer. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793: 1516–1523

37 Pelletier J, Thomas G, Volarević S. Ribosome biogenesis in cancer: new players and therapeutic avenues. Nat Rev Cancer, 2017, 18: 51–63

38 López A R, Jørgensen M H, Havelund J F, et al. Autophagy-mediated control of ribosome homeostasis in oncogene-induced senescence. Cell Rep, 2023, 42: 113381

39 An H, Harper J W. Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy. Nat Cell Biol, 2017, 20: 135–143

40 Yan L L, Zaher H S. Ribosome quality control antagonizes the activation of the integrated stress response on colliding ribosomes. Mol Cell, 2021, 81: 614–628.e4

41 Gao Y, Zhu Y, Sun Q, et al. Ribosome-associated protein quality control: implications for neurodegenerative diseases and therapeutic potential. Sci Bull, 2024, 69: 1165–1169

42 Brandman O, Hegde R S. Ribosome-associated protein quality control. Nat Struct Mol Biol, 2016, 23: 7–15

43 Joazeiro C A P. Mechanisms and functions of ribosome-associated protein quality control. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20: 368–383

44 Harigaya Y, Parker R. No-go decay: a quality control mechanism for RNA in translation. WIREs RNA, 2010, 1: 132–141

45 Shoemaker C J, Eyler D E, Green R. Dom34: Hbs1 promotes subunit dissociation and peptidyl-tRNA drop-off to initiate no-go decay. Science, 2010, 330: 369–372

46 Simms C L, Yan L L, Zaher H S. Ribosome collision is critical for quality control during no-go decay. Mol Cell, 2017, 68: 361–373.e5

47 Wu C C C, Peterson A, Zinshteyn B, et al. Ribosome collisions trigger general stress responses to regulate cell fate. Cell, 2020, 182: 404–416.e14

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409

Advances and perspectives in ribophagy research

DONG ShuLing[1] & YI Cong[2*]

[1] *School of Life Sciences, Huzhou University, Huzhou 313000, China*
[2] *School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 330058, China*
* *Corresponding author, E-mail: yiconglab@zju.edu.cn*

Ribosomes are the core machinery for protein synthesis in cells. In rapidly growing cells, ribosomal proteins and rRNA account for approximately 50% of total cellular proteins and 80% of total RNA, respectively. Therefore, maintaining ribosome homeostasis is crucial for cellular energy metabolism, protein synthesis capacity, and overall cellular stability. Under nutrient-rich conditions, cells support growth and proliferation through high levels of ribosome biogenesis. However, under conditions of nutrient deprivation, environmental stress, or translation inhibition, selective degradation of ribosomes becomes an important adaptive mechanism for recycling materials and energy, as well as alleviating translation load. Recent studies have shown that autophagy plays a central role in ribosome degradation, exhibiting a high degree of selectivity. Ribophagy, as a key type of selective autophagy, is regulated by a finely tuned molecular network, including the ubiquitination and phosphorylation modifications of ribosomal proteins, the interaction between ribophagy receptors and Atg8 (autophagy-related protein 8)/LC3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3), and the involvement of rRNA degradation regulatory factors such as Rny1. Through these mechanisms, cells can precisely control the fate of ribosomes under different physiological and stress conditions. Functionally, ribophagy plays a significant role in nutrient adaptation, translation system remodeling, protein homeostasis maintenance, and cellular stress protection. It is also closely associated with pathological states such as aging processes and tumor metabolic reprogramming. This review systematically summarizes the discovery history, molecular mechanisms, regulatory networks, detection methods, and physiological and pathological functions of ribophagy, and discusses the future research directions in this field.

ribosome, ribophagy, lysosome, cellular homeostasis, stress adaptation

doi: 10.1360/SSV-2025-0409

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0409