



2015年度浙江大学学术进展

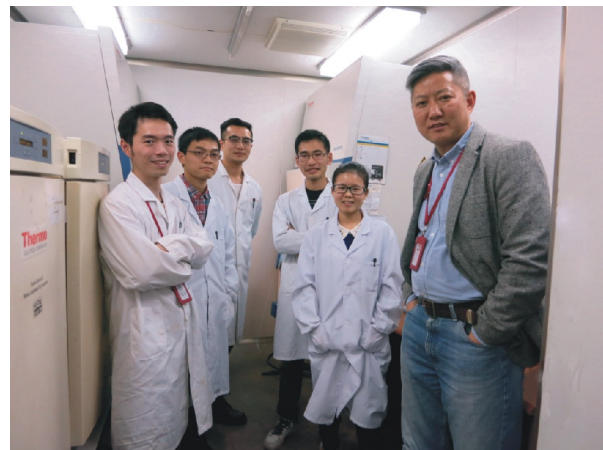
细胞自噬启动的调控机制

★★★★★ (入选年度十大学术进展)

鉴定出细胞自噬启动调控的新途径并阐明了其基本机制，解决了领域研究的关键科学问题，为自噬的分子细胞学机制研究开辟了新方向，对自噬相关疾病的基础和临床研究具有重要的指导意义。

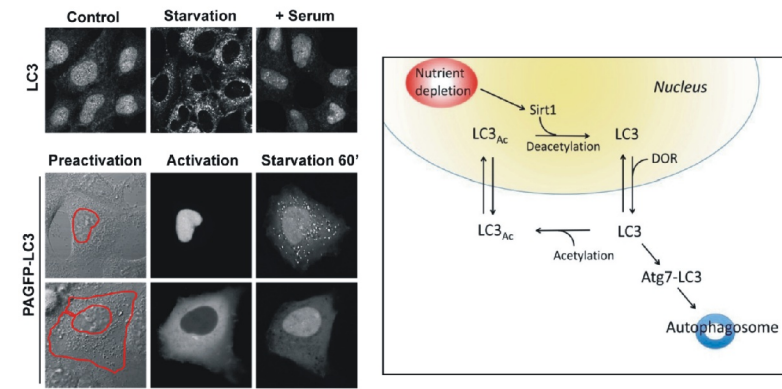
项目负责人：刘伟

细胞自噬是真核生物进化上高度保守的溶酶体依赖的分解代谢过程。通过自噬，细胞将胞内异常蛋白聚集体或受损细胞器运至溶酶体降解，以维持细胞内环境的稳定。在营养缺乏等应激条件下，自噬被激活并通过降解细胞胞质成分，为细胞提供能量和再合成，维持细胞存活。研究表明，细胞自噬参与机体多种生理病理过程，与发育、衰老、免疫、肿瘤发生和神经退行性疾病等密切相关。



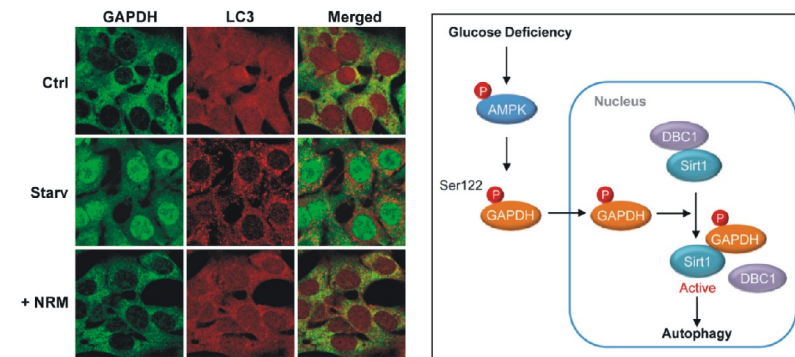
自噬体的形成及其调控是自噬研究的重要内容。LC3蛋白在自噬体膜的延伸和成熟中发挥关键作用。自噬体的形成发生于细胞质中，但长期以来人们发现大量LC3定位在细胞核中，其在核内的作用及意义一直未被解析。本项目发现，正常情况下LC3以乙酰化形式存在于细胞质和细胞核，诱导自噬发生时，细胞核内的LC3被组蛋白脱乙酰化酶Sirt1脱乙酰化，并移位至细胞质。而且，只有脱乙酰化的LC3才能在胞质中与其下游的Atg7等相互作用，完成其泛素化修饰，从而促使自噬体的形成。项目研究进一步解析了诱导自噬发生时Sirt1的激活机制，结果发现，参与真核细胞糖酵解的重要蛋白GAPDH是

LC3 脱乙酰化调控自噬体形成



能量缺乏诱导自噬过程中将胞质信号传输到细胞核启动核内信号的关键分子。葡萄糖缺乏时，细胞内激活的能量感受器分子AMPK激酶能磷酸化定位于胞质的GAPDH，使得GAPDH移位至细胞核。在核内，GAPDH直接作用于Sirt1，造成Sirt1与其抑制蛋白DBC1的分离而得到激活，并继而启动细胞自噬。这些发现明确了LC3定位于细胞核内的意义，揭示了LC3乙酰化-脱乙酰化的时空调节方式和作用，阐明了一条由传统糖酵解酶GAPDH介导的快速激活Sirt1启动自噬的新的信号通路。

GAPDH介导的Sirt1快速激活和自噬启动通路



该项目研究从细胞和分子水平鉴定出调控细胞自噬的新途径并阐明了其基本机制，为自噬的分子细胞学机制研究开辟了新方向，对自噬相关疾病的基础和临床研究具有重要的指导意义。研究结果分别于2015年2月和2015年12月，以原创论文形式发表于Cell子刊Molecular Cell，受到国内外同行的极大关注和一致认可。国际著名学者Jayanta Debnath和国际著名自噬领域专家 Daniel J Klionsky分别在同期Molecular Cell和Autophagy杂志上发表专文述评，对该成果进行了高度评价，认为该研究解决了领域内长期存在的重要科学问题。论文获得了国际著名专业学术评价网站Faculty of 1000的推荐，目前被Web of Science 评为高被引论文，归入学术领域中最优秀的1%之列。

