

收藏本站 设为首页

English 联系我们 网站地图 邮箱 旧版回顾



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

上海生科院发现营养感应调控自噬新机制

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2016-02-17 【字号: 小 中 大】

我要分享

2月1日, 国际学术期刊*EMBO Journal* (《欧洲分子生物学学会会刊》) 在线发表了中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所陈雁研究组的最新研究成果*PAQR3 controls autophagy by integrating AMPK signaling to enhance ATG14L-associated PI3K activity*。该研究发现, 高尔基体膜蛋白PAQR3可以调控营养感应调控细胞自噬的新机制, 揭示在葡萄糖饥饿的情况下, 活化的AMPK可以磷酸化PAQR3的第32位苏氨酸, 进而促进ATG14L相关的三型PI3K的激活以及自噬小体的形成。

自噬, 是指细胞消化自身蛋白质或细胞器的一种自食现象。通过这种防御和应激调控机制, 细胞可以降低、消除和消化受损、变性、衰老和失去功能的细胞器和变性蛋白质等生物大分子, 从而实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。自噬不仅可以帮助细胞一定程度地抵抗病原体入侵或内毒物损伤, 同时也为细胞的重建、再生和修复提供必需原料和能量。然而, 作为一个复杂的生物学过程, 自噬在哺乳动物细胞中具体的分子调控机制, 科学界至今仍在不断探索中。尤其是自噬的各种上游启动信号是如何整合和传递到自噬下游的“效应器”上的, 一直是该领域的核心研究问题之一。

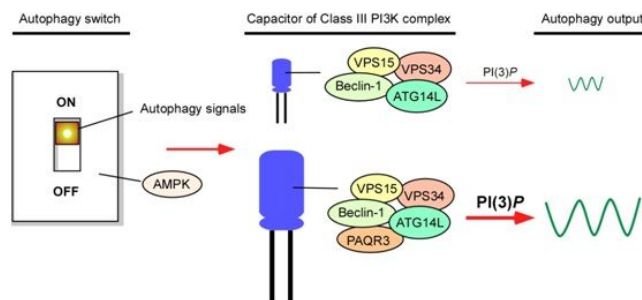
在该研究中, 陈雁研究组博士生许大千等人首先发现在细胞处于葡萄糖饥饿的情况下, 高尔基体的膜蛋白PAQR3会发生点状化, 并与自噬小体共定位。以此作为突破口, PAQR3被证明直接调控了自噬的活性及自噬体的形成。经过对细胞自噬信号通路全过程的逐一分析, 研究人员发现PAQR3对自噬的调控既不影响上游信号AMPK及MTOR活性来实现, 也不由下游溶酶体降解途径所介导。最终, PAQR3调控自噬的靶点被锁定在ATG14L关联的三型PI3K复合体上。

一系列的生化及细胞实验显示, PAQR3可以结合ATG14L关联的三型PI3K复合体的核心组分, 如Beclin1, ATG14L, VPS34等, 而它却不能与三型PI3K的另外一个关键调控蛋白UVRAG相互作用。作为支架蛋白, PAQR3可以组成性地增加Beclin1与ATG14L的相互作用, 进而提高促自噬的三型PI3K复合体的相对丰度及其底物PI(3)P的生成。此外, 体外激酶实验及质谱数据表明, 葡萄糖缺失时, 活化的AMPK磷酸化PAQR3的第32位苏氨酸。而PAQR3的磷酸化又必须依赖于其与ATG14L的相互作用才能实现。值得注意的是, 该位点的磷酸化可以作为PAQR3调控葡萄糖饥饿诱导自噬的开关之一, 介导三型PI3K的激活及PI(3)P的快速生成。“养兵千日, 用兵一时”, PAQR3对于自噬的这种双层调控机制, 一方面可以保证细胞在能量充足时既能提前完成对促自噬的三型PI3K复合体的组装, 使其有能力抵御可能到来的饥饿刺激; 另一方面, 在葡萄糖饥饿的情况下, PAQR3作为自噬的下游感受器之一, 精准接收来自于AMPK的磷酸化信号, 并迅速激活ATG14L相关的三型PI3K复合体及提供自噬体原料PI(3)P。

此外, 动物水平的研究还发现, 由运动模型诱导的肝脏及肌肉组织的自噬在PAQR3全身敲除的小鼠中被明显地削弱, 更为重要的是, 年老的PAQR3敲除的小鼠在平衡、握力等行为学实验中也出现了明显的退化。

综上所述, 该工作不仅揭示了PAQR3参与葡萄糖缺失所诱导的细胞自噬的分子机制, 也为临床治疗和改善神经退行性疾病提供了新的靶点及思路。

该研究得到了华东师范大学教授廖鲁剑、中科院上海生科院营养所研究员刘知学及上海中医药大学教授柯尊记的大力支持和帮助。该课题得到国家自然科学基金、科技部“973”基金及中国博士后科学基金的支持。



PAQR3对于葡萄糖饥饿诱导的细胞自噬双层调控模式图

热点新闻

中科院与香港特区政府签署备忘录

中科院西安科学园暨西安科学城开工建设
中科院2018年第三季度两类亮点工作筛选结...
中科院8人获2018年度何梁何利奖
中科院党组学习贯彻习近平总书记致“一...
中科院A类先导专项“深海/深渊智能技术...

视频推荐

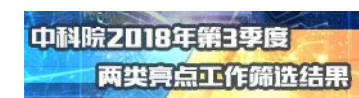


【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【朝闻天下】环形正负电子对撞机概念设计完成

专题推荐



(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864