

ULK1/2 所构成的信号节点 除控制细胞自噬外还控制葡萄糖代谢通路

ULK1/2 Constitute a Bifurcate Node Controlling Glucose Metabolic Fluxes in Addition to Autophagy

Terytty Yang Li, Yu Sun, Yu Liang, Qing Liu, Yuzhe Shi, Chen-Song Zhang, Cixiong Zhang, Lintao Song, Pu Zhang, Xianzhong Zhang, Xiaotong Li, Tao Chen, Hui-Ying Huang, Xiadi He, Yi Wang, Yu-Qing Wu, Shaoyuan Chen, Ming Jiang, Canhe Chen, Changchuan Xie, James Y. Yang, Yan Lin, Shimin Zhao, Zhiyun Ye, Shu-Yong Lin, Daniel Tsun-ye Chiu, Sheng-Cai Lin*



林圣彩，厦门大学生命科学学院院长，教授，博士生导师。

美国得克萨斯大学西南医学中心生物化学博士。2001年起任厦门大学教授、“长江学者”，获得国家杰出青年基金；2003年底至今任生命科学学院院长。入选国家百千万工程人才，“万人计划”领军人才。长期致力于细胞生长和代谢稳态相关的信号转导通路的研究，在 *Nature*、*Science*、*Cell*、*Nature Cell Biology*、*Cell Metabolism* 等发表 SCI 论文 90 余篇。

文章简介

在细胞感受到环境中营养物质和生长因子的提供量发生改变后，代谢通路的重编程对于维持此时胞内的稳态是非常重要的过程。ULK1 和 ULK2 是传递外界应激信号至自噬发生的重要整合因子。

本项研究发现，在缺少氨基酸和生长因子时，ULK1/2 能直接磷酸化多个糖酵解相关的酶，包括己糖激酶 (HK)、磷酸果糖激酶 1 (PFK1)、烯醇酶 (ENO1)；以及糖异生途径中的限速酶，果糖-1,6-二磷酸酶 (FBP1)。研究发现，ULK1 对以上几个酶的磷酸化可以一方面增强己糖激酶的活

性以维持细胞对于葡萄糖的摄取；另一方面，也能通过降低果糖-1,6-二磷酸酶的活性抑制细胞的糖异生途径。而磷酸果糖激酶和烯醇酶被 ULK1 磷酸化后，活性的降低又能够缓解葡萄糖-6-磷酸的减少，从而确保有足够的碳源流向磷酸戊糖途径 (PPP) 并在细胞水平和有机体水平维持细胞的能量和氧化还原稳态。

以上的结果表明，ULK1/2 除了可以通过诱发细胞自噬来帮助细胞应对营养匮乏的情况外，还是一个重要的维持葡萄糖代谢通路的信号节点。

工作与资助

该论文的第一完成单位是厦门大学生命科学学院细胞应激生物学国家重点实验室和细胞信号网络协同创新中心。研究获得国家自然科学基金重点项目、国家科技部 (973 课题)、国家基础科学人才培养基金等的经费支持。

从细菌到人类，葡萄糖是几乎所有生物体最重要的提供能源的营养物质，以它为核心的多条新陈代谢通路，如糖酵解途径、磷酸戊糖途径、三羧酸循环、糖异生途径构成了细胞内部所有生物化学反应网络的主干。然而，对于这些葡萄糖代谢相关途径的调控方式的了解目前还十分有限。

本论文的工作揭示了在外界能量供应缺乏时，细胞通过激活 ULK1 来介导葡萄糖分解代谢重编程以维持胞内的能量与氧化还原稳态的详细机制，并创新地发现了 ULK1 独立于自噬的关键功能。基于自噬和糖代谢与人类健康的重要相关性，该研究将很可能为预防和治疗各类代谢疾病提供新的思路和药物靶点。