



2017年度浙江大学学术进展

蛋白翻译后修饰与自噬调控

★★★★★

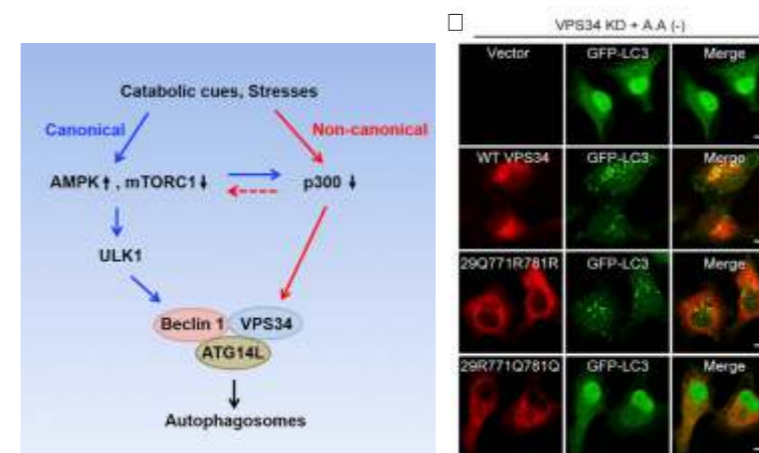
本项目发现了自噬关键蛋白的翻译后修饰调控并阐明其基本机制，解决了领域研究的关键科学问题，对自噬相关的代谢疾病和肿瘤发生等的药物研发和干预提供了靶点和理论依据。

项目负责人：刘伟

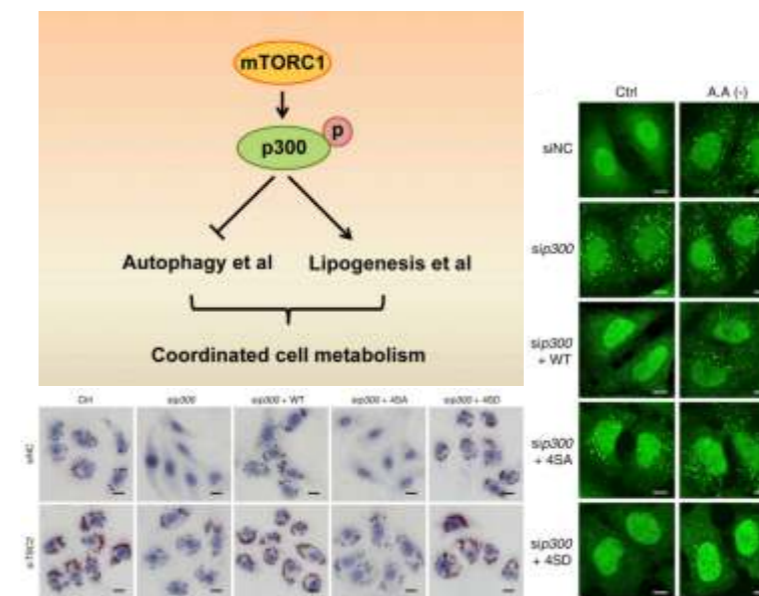
自噬是真核生物进化上高度保守的依赖溶酶体的分解代谢过程，在细胞稳态维持和应激环境的应对中发挥重要作用。自噬参与人类机体的多种生理病理过程，与发育、衰老、代谢综合征和肿瘤等的发生发展密切相关。既往的自噬研究主要利用单细胞酵母为主要研究对象，具有明显的局限性，无法阐释自噬在多细胞生物应对外界环境刺激时的应对机制，无法深入解析自噬的生理功能及其与人类疾病之间的关系。围绕多细胞生物中自噬的发生调控机制和功能等关键科学问题，在国家自然科学基金委、科技部等的资助下，近年来，医学院基础医学系刘伟教授团队系统研究了哺乳动物细胞中自噬的调控及其与肝癌发生发展的关系，取得了具有原创性和重要科学价值的研究成果。



该项目研究的主要特色和创新点，是发现了在哺乳动物细胞主要的分解代谢途径细胞自噬中，关键蛋白的



VPS34脱乙酰化调控自噬启动通路



mTORC1介导的p300磷酸化调控自噬启动和脂肪生成



新的调控机理，建立了围绕这些关键蛋白活性调控的信号通路；并揭示了这些新通路在细胞应对胁迫条件，调节和协调细胞代谢的方式及其细胞学效应。P300-VPS34通路的鉴定，回答了领域内长期存在的非经典自噬的起始机制这一重要科学问题；mTORC-p300通路的阐明，建立了两大细胞内环境感受器间的调控关系，不仅发现了不依赖其辅酶浓度的p300的激活机制，也解释了mTORC1调控众多细胞代谢和生长相关基因表达的潜在机理。这条通路也为研究能量代谢状态影响细胞染色质重塑和基因损伤修复调控等提供了重要提示。结合该项研究在动物组织水平的发现，这些新机制为自噬相关的代谢疾病和肿瘤发生等的新的的小分子化合物的研发和干预提供了靶点和理论依据。

项目研究取得的主要标志性成果为2017年9月和2017年10月发表于Molecular Cell的两篇原创论文，均为刘伟实验室独立完成，实验室博士生苏华和万伟分别为两篇论文的第一作者，刘伟教授为唯一通讯作者。论文发表后，在领域内和社会产生的广泛影响。受Autophagy杂志主编邀请，苏华和刘伟在Autophagy发表专文介绍了研究发现；在国内生命科学界有较大影响的网站BioArt，发文对项目研究成果进行了报道、并对刘伟教授进行了介绍；百度网、搜狐网、生物帮、生物通等网站转载了BioArt的报道并列为推荐阅读；被浙大主页“科学封面”科学封面栏目报道。