

文章编号: 1004-0374(2011)08-0730-06

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路与细胞自噬

钱帅伟, 漆正堂, 丁树哲*

(华东师范大学体育与健康学院 线粒体氧化还原应激实验室, 上海 200241)

摘要: 细胞自噬作为真核生物中最基本的生命现象, 广泛参与机体的多种生理和病理过程, 其发生的分子机制复杂且高度保守。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路和 Beclin1 及相关因子发挥了最直接的调控作用。mTOR 可通过上游各信号因子的调节引起自身活性的变化, 并通过调节下游复合物 Atg1/ULK 的生成诱导细胞自噬。弄清 mTOR 通路及其对自噬复合物的作用机制将有助于从分子水平上对各种肿瘤疾病进行分析和治疗。

关键词: 细胞自噬; mTOR; 信号通路; 复合物; 肿瘤

中图分类号: Q25; R730.239

文献标志码: A

mTOR signaling pathway and autophagy

QIAN Shuai-Wei, QI Zheng-Tang, DING Shu-Zhe*

(Laboratory of Mitochondria and Redox Stress, College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: Autophagy is a vital basic phenomenon, which widely exists in eukaryotic cells and is involved in many physiological and pathological processes. Its molecular mechanisms are highly complex and conserved, among which mammalian target of rapamycin(mTOR) signaling pathway and the complex of Beclin1 play a direct role in the regulation of autophagy. mTOR can be regulated by every upstream factor, as well as modulate the formation of downstream complex Atg1/ULK and eventually induce autophagy. Understanding of mTOR signaling pathway and its function on autophagic complexes will help to analyze and treat various tumors from the molecular perspective.

Key words: autophagy; mTOR; signaling pathway; complexes; tumors

细胞自噬是真核生物中相对保守的一种亚细胞代谢途径, 其分子诱导机制非常复杂且高度保守, 其中 mTOR 通路和 Beclin1 及其相关因子在诱导细胞自噬的发生方面发挥了最直接的调控作用。mTOR 作为氨基酸、能量及营养状态的感受器, 能够及时感受和传递外界刺激信号, 并通过调节 Atg1/ULK 等细胞自噬复合物之间的关系, 发挥对细胞自噬的调控作用。据此, 本文将 mTOR 通路与细胞自噬的最新研究进展作一综述。

1 细胞自噬

细胞自噬是细胞在受到营养缺乏、氧化应激、高温、损伤等刺激信号时, 由来源不明的游离双层膜包裹胞液或受损的细胞器形成自噬体, 并与溶酶

体结合形成自噬溶酶体, 将内容物降解为氨基酸、核苷酸、游离脂肪酸, 而后, 合成新的大分子和 ATP, 从而维持细胞自身稳态效益的过程^[1]。根据底物进入溶酶体途径的不同, 可将细胞自噬分为三种: 大自噬 (macroautophagy)、小自噬 (microautophagy)、分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)。大自噬即我们通常所谓的自噬, 指细胞质中老化或损伤的蛋白质或细胞器以小泡形式转运到溶酶体中消化降解的过程。小自噬指溶酶体直接将细

收稿日期: 2011-02-23; 修回日期: 2011-05-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871212); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(790013p8)

*通信作者: E-mail: szding@tyxx.ecnu.edu.cn

胞物质包裹并降解的过程。CMA 指胞液内蛋白质结合到分子伴侣, 如热休克蛋白 70(heat shock cognate protein 70, HSC70) 上形成复合物, 识别并结合溶酶体膜上蛋白 2(lysosome associated membrane protein type2, lamp2), 而后转运到溶酶体腔中被溶酶体酶消化的过程^[2]。

细胞自噬作为生物体中相当保守且非常重要的代谢途径, 可作为细胞保持稳定状态的管家机制, 调控过氧化物酶体、线粒体和内质网的不断更新, 还能清除胞质内受损的细胞器和代谢产物, 进行亚细胞水平的重构, 保护受损细胞。然而, 细胞自噬的过度激活则会导致细胞程序性死亡, 即 II 型程序性细胞凋亡, 从而引起一系列疾病过程。

2 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)

mTOR 是一种在进化上较为保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是磷脂酰肌醇激酶相关蛋白激酶(phosphatidylinositol kinase-related kinase, PIKK)的家族成员。mTOR 存在两种不同的复合物形式: 对雷帕霉素敏感的 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和对雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合物 2 (mTOR complex 2, mTORC2)。mTORC1 包括 mTOR、raptor (regulatory-associated protein of mTOR)、mLST8 (mammalian ortholog of LST8)、PRAS40 (proline-rich Akt substrate of 40 kDa); mTORC2 包括 mTOR、mLST8、rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR)、mSIN1 (mitogen-activated protein kinase-associated protein 1)。前者主要调节细胞生长、细胞凋亡、能量代谢和细胞自噬^[3]; 后者主要与细胞骨架重组和细胞存活有关。

mTOR 作为细胞内的中心信号调节因子, 可接受激素、能量、营养、氧化应激、生长因子等多种信号的刺激, 在调节细胞生长、增殖、凋亡、自噬、蛋白质翻译、免疫抑制等方面发挥了重要作用。mTOR 介导的信号通路还与多种疾病有关, 包括肿瘤疾病、心血管疾病、糖尿病和衰老等, 这使得 mTOR 越来越成为人们关注和研究的对象。

3 mTOR与细胞自噬

3.1 mTOR上游信号通路

虽然 mTORC1 对雷帕霉素敏感, mTORC2 对雷帕霉素不敏感, 但它们都可发挥对细胞自噬的诱导作用。Garcia-Martinez 和 Alessi^[4] 研究表明, 骨

骼肌中一部分 mTORC2 能够在雷帕霉素的刺激下激活, mTORC2 激活后, 又可激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 同时磷酸化激活 Akt。由于激活的 Akt 能够使 mTORC1 活性增加, 故推测 mTORC2 也可抑制细胞自噬, 但这种作用机制主要是通过 Akt 抑制下游一个转录因子 Foxo3 来实现的, 并且还可能有一些 Atg 蛋白的参与^[4]。由于 mTORC1 与细胞自噬发生的关系最为密切, 故以下主要阐述 mTORC1 与细胞自噬诱导的关系。

细胞对氨基酸, 尤其是支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)的摄入水平能影响 mTORC1 的活性, 这主要通过 RagA 家族成员 GTPases 和 Ste 家族蛋白 MAP4K3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3) 来介导。研究显示, 亮氨酸浓度的变化能调节 GTPases 和 MAP4K3 的活性, 这说明两者均是 mTORC1 上游的作用因子^[5]。当细胞内亮氨酸浓度升高时, 可通过上调 GTPases 和 MAP4K3 的活性激活 mTORC1, 抑制细胞自噬; 反之, 当亮氨酸浓度降低时, 则会抑制 mTORC1, 上调细胞自噬。然而, 亮氨酸上游调节 GTPases 和 MAP4K3 的作用机制目前尚未明晰, 但有研究认为, 细胞膜的表面可能存在一些膜转运蛋白, 如 SLC (solute-linked carrier) 家族蛋白 SLC7A5/SLC3A2, 这种蛋白能对亮氨酸的转运起调控作用, 当 SLC7A5 发生功能障碍时, 亮氨酸转运入细胞内的量则会降低, 从而抑制细胞生长, 上调细胞自噬^[5]。此外, Vps34 作为 PI3KC3 (class III phosphatidylinositol 3-kinase complex) 的一种, 除了可通过与 Beclin1 的进化保守结构域结合从而上调细胞自噬外, 其自身的缺失也能抑制亮氨酸激活的 mTORC1 通路, 这说明 Vps34 也是 mTORC1 上游重要的调节因子^[6]。

细胞的能量状态对 mTORC1 也具有调控作用。当细胞发生葡萄糖饥饿时, ATP/AMP 比值降低, AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 被激活, 激活的 AMPK 又能磷酸化激活结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) TSC1/2 复合物。该复合物是一种具有 GTP 酶活性的异二聚体, TSC1 具有稳定该复合物的作用, 而 TSC2 具有 GTP 酶活性, 能对小 GTP 酶 Rheb (Ras homolog enriched in brain) 起抑制作用, 而 Rheb 又是激活 mTORC1 所必需的, 当 TSC2 磷酸化激活后, TSC2 通过加强对 mTORC1 的抑制性作用, 从而上调细胞自噬^[7]。最近研究发现, AMPK 也可直接磷酸化 raptor Ser722 位点和 Ser792 位点, 并引起 14-3-3 蛋

白结合到磷酸化的 raptor 上,从而抑制 mTORC1, 激活细胞自噬^[8]。另外,糖酵解过程中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)也可直接通过抑制 Rheb-mTORC1 通路抑制 mTORC1。以上可知,葡萄糖调节 mTORC1 主要通过三种途径,前两种主要与能量状态和细胞压力有关,而第三种则与糖酵解有关。

生长因子信号的变化也能通过调节 mTORC1 调节细胞自噬,生长因子信号调节 mTORC1 主要通过 IGF1 (insulin/insulin-like growth factor)-PI3K phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt 通路来实现的,该信号通路主要涉及 PDK1(phosphoinositol dependent kinase)、Rheb、PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10)、TSC2 等作用因子。前两者可激活 mTORC1; 后两者具有抑制 mTORC1 的作用。PRAS40 作为 Akt 的底物在此通路中发挥了重要作用。Akt 可通过直接磷酸化 PRAS40, 使其与 mTORC1 的抑制作用消除,从而激活 mTOR 信号通路。

另外,当细胞缺氧或内质网(endoplasmic reticulum, ER)压力刺激时,可通过 REDD1(regulated in development and DNA damage 1)及其相关蛋白激活 TSC1/2 复合物^[9],从而抑制 mTORC1, 激活细胞自噬,但具体机制目前尚不清楚。线粒体的功能与 mTORC1 也存在密切的关系,线粒体氧化磷酸化可产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS 对 mTORC1 通路具有双向调控作用,小剂量的 ROS 可通过激活 Ras-PI3K-Akt 通路激活 mTORC1。但当线粒体发生功能障碍产生大量 ROS 时,ROS 可通过减弱 AMPK 与 TSC1/2 复合物之间作用,并磷酸化 AMPK 和 raptor,同时经过与 TSC1/2-Rheb 无关而与 AMPK 相关的通路直接抑制 mTORC1 活性,引起线粒体自噬(mitophagy)^[10]。虽然线粒体信号刺激可直接作用于 mTORC1,但氧化应激时 LKB1-AMPK-TSC1/2 可能是抑制 mTORC1 的主要通路,此通路中的 LKB1,即丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine/threonine kinase, STK11),是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。当细胞氧化应激时,LKB1 可直接将 AMPK 磷酸化,磷酸化的 AMPK 通过对 TSC2 的正向调控作用,达到负性调节 mTORC1 通路,促进细胞自噬发生的目的^[11]。此外,细胞核里的 p53 也可通过转录依赖途径激活 mTORC1 上游一些调节因子,这些因子主要包括 AMPK、TSC2、sestrin1/2 等。AMPK 被

p53 反式激活后可磷酸化激活 TSC1/TSC2 复合物,后者通过加强对 mTORC1 的抑制作用上调细胞自噬。sestrin1/2 作为 p53 的激活因子可直接激活 AMPK,后者通过磷酸化激活 TSC2 抑制 mTOR 信号通路。p53 也可直接反式激活 TSC2,并通过抑制 mTORC1 上调细胞自噬(图 1)。

3.2 mTOR与下游Atg1/ULK复合物

自噬相关基因 (autophagy related gene, *Atg*) 是细胞自噬发生过程中的特异性基因。迄今为止,人们已从酵母中鉴定出约 34 种 *Atg* 基因,这些基因绝大多数都能在哺乳动物中找到同源基因。它们编码的蛋白在自噬的诱导小泡的成核、伸展延长、成熟及溶酶体的融合等阶段发挥了重要作用。

细胞自噬的诱导机制最早是在酵母中发现的。在酵母中,与哺乳动物 mTOR 结构和功能都很相似的是 TOR(target of rapamycin),两者基因序列均十分保守,并在氨基酸水平上具有 95% 的同源性。酵母中的 TOR 也可形成两种复合物:对雷帕霉素敏感的 TORC1 和对雷帕霉素不敏感的 TORC2。其中 TORC1 可感受细胞外的营养条件,是细胞自噬的主要调节因子。酵母中 TORC1 介导的细胞自噬主要通过 Atg1 激酶复合物的相互作用来实现。Atg1 激酶复合物主要包括 Atg1、Atg13、Atg17、Atg29、Atg31 等。目前研究最清楚的是 Atg1-Atg13-Atg17 复合物对细胞自噬发生的作用。Atg1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是该阶段最关键的蛋白,它通过与 Atg13 和 Atg17 的相互作用增强自身酶活性,诱导细胞自噬; Atg13 是 TORC1 的底物,当营养充裕时, TORC1 被激活,从而磷酸化 Atg13 的多个位点, Atg13 由于磷酸化,从而减弱与 Atg1 及其他蛋白的结合能力,这时 Atg1 激酶活性比较低,细胞自噬处于基础水平^[12]。Atg17 也是该阶段一个非常重要的蛋白, Atg17 突变或活性受抑制时,自噬体的生成能力降低。当营养缺乏或雷帕霉素刺激时, TORC1 活性受抑制, Atg13 迅速去磷酸化,通过增强与 Atg1 和 Atg17 之间的相互作用,从而增强 Atg1 的活性,诱导细胞自噬的发生。另外, Atg13-Atg17 复合物的作用对 Atg1 激酶活性和自噬体的形成也非常重要,这说明 Atg13-Atg17 复合物的形成是该阶段必不可少的因素^[13]。

哺乳动物中 Atg1 的同系物是 ULK(UNC-51 like kinase)家族蛋白 ULK1 和 ULK2。哺乳动物中 Atg17 的同系物 FIP200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa)能与 ULK1 和 ULK2 相互作用,

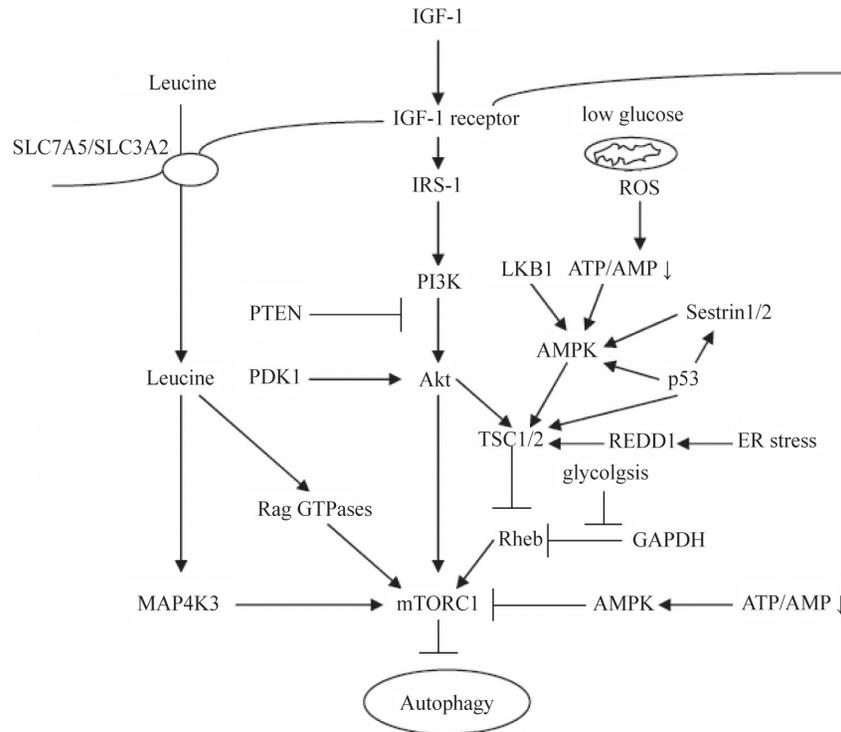


图1 mTOR上游信号通路对细胞自噬的调控^[3](部分修改)

这在自噬体形成过程中具有重要作用^[14]。哺乳动物中 Atg13 的同系物 mAtg13 也能与 ULK1 和 ULK2 相互作用, 但 mAtg13 具有优先结合 ULK1 的特性, 而 mAtg13 与 ULK2 的结合却高度依赖于 FIP200。mAtg13 还能作为 FIP200 与 ULK1/2 的中介因子, 调节两者之间的相互作用^[14]。最近研究发现一种蛋白 Atg101, 它能与 mAtg13 结合并防止 mAtg13 的降解, 还能以一种依赖于 mAtg13 的方式与 ULK1 相互作用, 这也在自噬体形成过程中具有重要作用^[15]。FIP200-mAtg13 的相互作用对于 ULK1 的酶活性、稳定性及自噬体膜定位具有重要的意义。目前在哺乳动物中尚未发现酵母中 Atg29、Atg31 的同源基因。

在哺乳动物中, mTORC1 也同样能磷酸化 mAtg13, 但与酵母中作用不同的是, mTORC1 还能磷酸化 ULK1 和 ULK2。营养缺乏或雷帕霉素刺激能引起 mAtg13、ULK1、ULK2 的去磷酸化, 从而诱导细胞自噬的发生^[16]。这说明 mAtg13、ULK1 和 ULK2 都是 mTORC1 的直接作用因子。mTORC1 可通过 raptor 与 ULK1 的作用磷酸化 ULK1 和 mAtg13, 抑制 ULK1 的活性, 下调细胞自噬^[17]。

当细胞受到营养刺激时, mTORC1 活性受抑制, mAtg13、ULK1、ULK2 迅速去磷酸化, mAtg13 通过 FIP200 非依赖性途径与 ULK1 结合, 通过 FIP200

依赖性途径与 ULK2 结合, 而 mAtg13-ULK1/2 的形成又稳定且活化了 ULK1/2, 同时促进 ULK1/2 对 FIP200 的磷酸化, FIP200 又能调节 mAtg13 与 ULK1/2 的相互作用。而后, 形成 ULK1/2-mAtg13-FIP200 复合物, 最终促使细胞自噬的发生^[3,14](图 2)。

最近有研究表明, AMPK 可通过直接磷酸化 ULK1 Ser317 位点和 Ser777 位点激活 ULK1。当敲除小鼠胚胎成纤维细胞中 AMPK 基因或 AMPK 活性受抑制时, 则不存在这些位点的磷酸化^[18]。而 mTORC1 可通过直接磷酸化 ULK1 Ser757 位点抑制 ULK1 的活性, 从而抑制 ULK1-AMPK 的相互作用和 AMPK 引起的 ULK1 磷酸化激活^[18]。当葡萄糖饥饿时, AMPK 激活, mTORC1 活性受抑制, 后者对 ULK1 Ser757 位点的磷酸化减弱。AMPK 通过增强对 ULK1 Ser317 位点和 Ser777 位点的磷酸化, 激活 ULK1, 诱导细胞自噬^[18]。由于人体细胞 ULK1 中不存在小鼠细胞 ULK1 Ser777 位点, 故推测 AMPK 也可能通过磷酸化 ULK1 的其他位点激活 ULK1^[19]。但也有研究表明, mTORC1 可使人骨肉瘤 U2OS 细胞中 ULK1 Ser638 位点和 Ser758 位点磷酸化, 而 AMPK 只能使 Ser638 位点磷酸化。Ser638 位点的磷酸化能促进 Ser758 位点的磷酸化和 ULK1-AMPK 的相互作用。

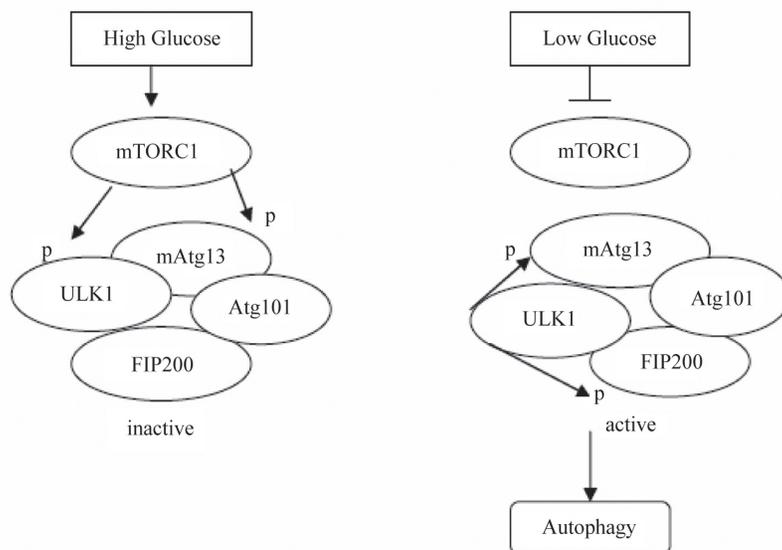


图2 mTORC1对ULK复合物的调控作用

当细胞营养充足时, ULK1 Ser638 位点和 Ser758 位点高度磷酸化, 虽然此时 AMPK 活性较低, 但 AMPK 可通过维持 Ser638 位点的磷酸化, 加强 AMPK-ULK1 的相互作用^[20], 抑制 ULK1 与其他蛋白的作用, 使细胞自噬处于基础水平。当细胞营养缺乏时, Ser638 首先去磷酸化, 之后 Ser758 去磷酸化。Ser758 的去磷酸化能解除 ULK1 与 AMPK 的相互作用, 增强 ULK1 的活性, 激活细胞自噬。当细胞重新载入营养时, mTORC1 重新被激活, 磷酸化 Ser638 位点和 Ser758 位点^[20]。ULK1 Ser758 位点的磷酸化能促使 ULK1 与 AMPK 的重新结合。另外, 细胞营养缺乏时, AMPK 还可通过磷酸化 raptor、抑制 mTORC1 的方式激活 ULK1 复合物, 上调细胞自噬^[8,21]。

2010 年 Lee 等^[22] 研究认为, FIP200 也可与 TSC1/2 复合物相互作用, 但 TSC1/2 是否也存在于 ULK1 复合物中以及如果存在的话 AMPK 能否磷酸化 ULK1-mTORC1 中的 TSC2 还有待进一步研究。

总之, 有关 mTORC1 与下游 ULK 复合物之间的作用机制仍存在许多未研究清楚的地方, 甚至部分研究结果存在一定的不一致性, 需要以后进一步探析。

4 总结

细胞自噬作为一种最基本的生命现象, 能广泛参与机体的多种生理和病理过程, 除了参与神经退行性变、心血管系统疾病、微生物感染、衰老等过

程外, 还与各种肿瘤疾病密切相关^[23]。而 mTOR 作为氨基酸、能量和营养状态的感受器, 可通过上游各种信号因子的激活或抑制引起自身活性的变化, 同时通过调节下游自噬复合物的生成, 发挥对细胞自噬的直接调控作用。因此, 弄清 mTOR 与上游信号通路的关系和下游细胞自噬复合物的作用机制将有助于人类从分子水平上对各种肿瘤疾病进行分析和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Hussey S, Terebiznik MR, Jones NL. Autophagy: healthy eating and selfdigestion for gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(5): 496-506
- [2] Kon M, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy in health and disease. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1399-404
- [3] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett*, 2010, 584 (7): 1287-95
- [4] Garcia-Martinez JM, Alessi DR. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1(SGK1). *Biochem J*, 2008, 416(3): 375-85
- [5] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mtor and autophagy. *Cell*, 2009, 136(3): 521-34
- [6] Suryawan A, Davis TA. The abundance and activation of mTORC1 regulators in skeletal muscle of neonatal pigs are modulated by insulin, amino acids, and age. *J Appl Physiol*, 2010, 109(5): 1448-54
- [7] Li M, Jiang X, Liu D, et al. Autophagy protects LNCaP cells under androgen deprivation conditions. *Autophagy*, 2008, 4(1): 54-60
- [8] Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK

- phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 214-26
- [9] Whitney ML, Jefferson LS, Kimball SR. ATF4 is necessary and sufficient for ER stress-induced upregulation of REDD1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 451-5
- [10] Li M, Zhao L, Liu J, et al. Multi-mechanisms are involved in reactive oxygen species regulation of mTORC1 signaling. *Cell Signal*, 2010, 22(10): 1469-76
- [11] Wang X, Sun SY. Enhancing mTOR-targeted cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(10): 1193-203
- [12] Kawamata T, Kamada Y, Kabeya Y, et al. Organization of the pre-autophagosomal structure responsible for autophagosome formation. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(5): 2039-50
- [13] Kamada Y, Yoshino K, Kondao C, et al. Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(4): 1049-58
- [14] Jung CH, Jun CB, Ro SH, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1992-2003
- [15] Hosokawa N, Sasaki T, Iemura S, et al. Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13. *Autophagy*, 2009, 5(7): 973-9
- [16] Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1-ATG13-FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12297-305
- [17] Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1981-91
- [18] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-41
- [19] Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, et al. Network organization of the human autophagy system. *Nature*, 2010, 466(7031): 68-76
- [20] Shang LB, Chen S, Du FH, et al. Nutrient starvation elicits an acute autophagic response mediated by Ulk1 dephosphorylation and its subsequent dissociation from AMPK. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(12): 4788-93
- [21] Shang LB, Wang XD. AMPK and mTOR coordinate the regulation of Ulk1 and mammalian autophagy initiation. *Autophagy*, 2011, 7(8): 924-6
- [22] Lee JW, Park S, Takahashi Y, et al. The association of AMPK with ULK1 regulates autophagy. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15394
- [23] Liang C, Jung JU. Autophagy genes as tumor suppressors. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 226-33