



mTORC1信号通路调控细胞自噬的研究进展

许银丰¹, 汪倩², 钱楚莹², 万伟^{2*}

1. 湖南第一师范学院基础生物学实验室, 长沙 410205;

2. 浙江大学医学院生物化学系, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: wanwei@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-07-24; 接受日期: 2021-08-16; 网络版发表日期: 2021-11-02

长沙市杰出创新青年培养计划(批准号: kq2009021)、国家自然科学基金(批准号: 31970694)和中国科协青年人才托举工程(批准号: 2019QNRC001)资助

摘要 蛋白激酶mTORC1主要感应细胞内的营养状态和细胞外的压力刺激, 通过磷酸化众多下游底物蛋白, 参与调控细胞的生长、增殖和代谢等过程. 近年来的研究表明, mTORC1信号通路在细胞内的重要分解代谢过程——细胞自噬的调控中发挥主导作用. 在细胞自噬过程的不同阶段发挥作用的多个蛋白陆续被鉴定为mTORC1的直接磷酸化底物, 表明mTORC1在细胞自噬过程的不同阶段均发挥调控作用. 以上作用机制让mTORC1精确而全面地控制细胞自噬的起始、终止和强度, 进而帮助细胞更好地应对细胞内外环境的改变. 本文将围绕mTORC1信号通路在细胞自噬调控中的主导作用综述近年来的相关研究进展.

关键词 mTORC1, 细胞自噬, 细胞代谢, 溶酶体, 细胞稳态

包括哺乳动物细胞在内的真核细胞利用多种信号通路感应细胞内外的营养状态和应激压力, 并参与调控蛋白翻译、脂质合成和细胞自噬等过程, 从而将细胞内外环境与细胞的生长和增殖等生命活动协调起来. mTORC1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路作为细胞内重要的营养感受通路, 最早在酵母中被鉴定为雷帕霉素(rapamycin)的作用靶点, 介导雷帕霉素对细胞增殖的抑制作用^[1,2]. 近年来的大量研究发现, mTORC1信号通路在细胞内重要的降解通路——细胞自噬中也发挥关键调控作用^[3].

1 蛋白激酶mTORC1和mTORC2

mTOR属于PI3K激酶家族的丝氨酸/苏氨酸蛋白

激酶, 通过与不同的蛋白亚基结合组成两类不同的蛋白激酶复合物mTORC1和mTORC2, mTORC1和mTORC2感应细胞内外不同的上游刺激信号, 通过作用不同的下游底物参与调控不同的生物学过程^[4,5]. mTORC1主要由氧气、氨基酸和生长因子等上游刺激因子激活, 而mTORC2则主要由生长因子激活; mTORC1主要调控细胞自噬、核糖体生物发生、蛋白翻译和脂质合成等, 而mTORC2则主要影响细胞存活和细胞骨架重塑(图1).

目前, 在上游调控机制和下游生理病理功能研究方面, 人们对于mTORC1的了解远多于mTORC2. mTORC1定位于溶酶体表面是mTORC1被细胞内外其他信号激活的前提条件^[6]. 作为激活mTORC1主要的

引用格式: 许银丰, 汪倩, 钱楚莹, 等. mTORC1信号通路调控细胞自噬的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 266–272
Xu Y F, Wang Q, Qian C Y, et al. mTORC1, the master regulator of autophagy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 266–272, doi: 10.1360/SSV-2021-0267

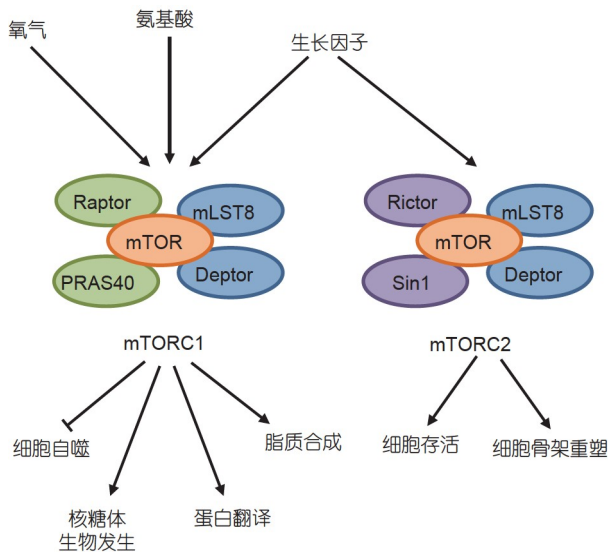


图 1 mTORC1和mTORC2复合物的核心组分、上游调控信号和生物学功能

Figure 1 The core components, upstream signaling, and biological functions of mTORC1 and mTORC2

两类刺激因子, 氨基酸和生长因子通过不同的分子机制介导溶酶体对mTORC1的招募作用, 进而调控mTORC1的活性^[7]. 在功能研究方面, 越来越多mTORC1的磷酸化底物被鉴定, mTORC1也随之被发现在各种不同的生物学过程中发挥调控作用.

2 细胞自噬的基本过程

细胞自噬是真核细胞特有的依赖于溶酶体或液泡(lysosome/vacuole)的细胞内降解过程, 主要包括3种不同的类型, 巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[8]. 其中, 只有巨自噬需要在细胞内形成双层膜结构的自噬小体(autophagosome). 如无特别说明, 本文中细胞自噬指的就是巨自噬.

细胞自噬过程主要分为自噬前体(phagophore)的生成, 自噬前体的延伸, 自噬底物(autophagic substrates)的招募, 自噬小体的形成和自噬溶酶体(autolysosome)的形成等主要阶段(图2)^[9,10]. 自日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi)率先利用酿酒酵母筛选自噬相关(autophagy-related, ATG)基因以来, 目前累计鉴定的ATG基因已经超过40种, 它们均在细胞自噬过程的不同阶段发挥作用^[9,10]. 基于多种不同的自噬基因

敲除动物模型展开的研究表明, 细胞自噬在发育、衰老、免疫、癌症和神经退行性疾病等重大生理病理过程中均发挥关键作用^[9].

在上游自噬信号的刺激下, ULK1(unc-51-like kinase 1)复合物率先被激活, 继而促进VPS34/PIK3C3(phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3)复合物1激活, 在内质网(endoplasmic reticulum, ER)处催化PI3P(phosphatidylinositol 3-phosphate)的生成, 进而诱导自噬前体的生成; 脂质化的LC3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)家族蛋白在自噬前体延伸及招募自噬底物的过程中发挥关键作用; 包裹自噬底物并延伸、闭合的自噬小体在SNARE(soluble N-ethylamide-sensitive factor attachment protein receptor)蛋白, 小GTP酶Rab分子(Rab GTPase)和拴系分子(tethering factor)等的作用下与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体, 最终依靠溶酶体内的各类水解酶降解自噬底物(图2)^[9-11].

3 mTORC1对细胞自噬的调控作用

3.1 mTORC1对自噬前体生成的调控

mTORC1信号通路在细胞自噬中的调控作用研究最早主要集中于细胞自噬的起始阶段. 在哺乳动物细胞中, ULK1复合物的激活是细胞自噬起始的主要上游诱导因素. ULK1复合物由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶ULK1, ATG13, FIP200和ATG101等核心亚基组成. 在营养充足条件下, 激活的mTORC1直接磷酸化ULK1的S757位点和ATG13的S258位点, 抑制ULK1复合物的激酶活性, 从而抑制细胞自噬的起始(图3, 表1)^[12,13]. 而在营养不足等条件下, mTORC1的活性下降, mTORC1介导的ULK1和ATG13的磷酸化水平也随之下降, ULK1复合物进而被激活, 诱导细胞自噬的起始^[12,13]. 有趣的是, mTORC1对VPS34复合物1的亚基AMBRA1(activating molecule in BECN1-regulated autophagy protein 1)的磷酸化也是通过调控ULK1复合物影响细胞自噬的起始(图3)^[14]. 在营养充足条件下, mTORC1磷酸化AMBRA1的S52位点, 抑制AMBRA1与E3泛素连接酶TRAF6(TNF receptor-associated factor 6)的结合, 进而抑制TRAF6泛素化ULK1(表1)^[14]. TRAF6介导的ULK1泛素化通过促进ULK1的自我相互作用(self-association)激活ULK1复合物的活性. 因

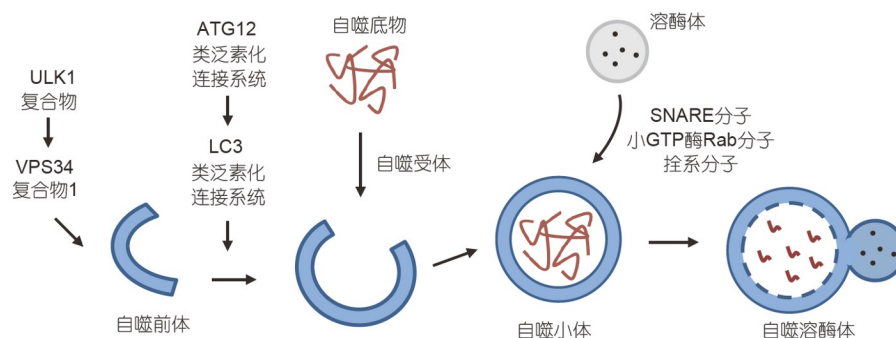


图2 细胞自噬的基本过程

Figure 2 An overview of autophagy process

此, mTORC1-AMBRA1-TRAF6信号轴通过抑制ULK1复合物的活性阻止细胞自噬的起始^[14].

VPS34复合物1是ULK1复合物下游主要的效应因子之一. 在哺乳动物细胞中, 脂激酶VPS34通过与不同的蛋白亚基结合, 组成两类不同的蛋白复合物, VPS34复合物1和VPS34复合物2. 除了二者共有的VPS34, Beclin 1和VPS15蛋白, VPS34复合物1还含有ATG14, NRBF2(nuclear receptor-binding factor 2)和AMBRA1等核心组分, VPS34复合物2则还含有UVRAG(UV radiation resistance-associated gene protein)和SH3GLB1等主要亚基. VPS34复合物1主要通过在内质网处催化生成PI3P在自噬起始阶段发挥作用. 目前, VPS34复合物1的多个组分, 包括ATG14, NRBF2和AMBRA1, 均被鉴定为mTORC1直接的磷酸化底物(图3)^[14~16]. mTORC1直接磷酸化ATG14的S3, S383, S440和T233位点, 抑制VPS34复合物的脂激酶活性(表1)^[16]. 而mTORC1介导的NRBF2磷酸化则主要影响VPS34复合物的组装. 在营养充足条件下, mTORC1磷酸化NRBF2的S113和S120位点, 抑制NRBF2与含有ATG14的VPS34复合物1结合, 进而抑制VPS34复合物的脂激酶活性(表1)^[15].

3.2 mTORC1对自噬前体延伸的调控

VPS34复合物1催化生成的PI3P在自噬前体延伸长大的过程中发挥重要作用. 而且, PI3P的结合蛋白是主要的发挥功能的下游效应因子. 在哺乳动物细胞中, WIPI2(WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2)蛋白(酵母中的同源蛋白为ATG18)被PI3P直接招募至自噬前体处, 然后通过蛋白相互作用介导

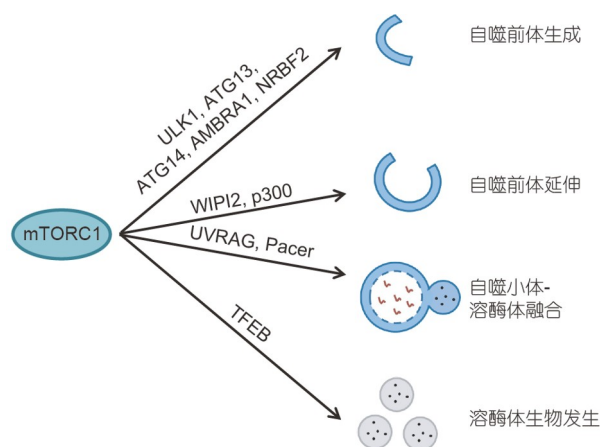


图3 mTORC1信号参与调控细胞自噬的多个阶段

Figure 3 Regulation of autophagy by mTORC1 signaling

ATG12-ATG5-ATG16L1的招募, 促进LC3家族蛋白的脂质化修饰, 进而促进自噬前体的延伸长大^[17,18]. LC3家族蛋白的脂质化修饰主要由细胞内两个类泛素化连接系统(ubiquitin-like conjugation system)介导完成^[11]. 在E1样酶ATG7和E2样酶ATG10的协助下, ATG12共价连接到ATG5上, 然后ATG12-ATG5与ATG16L1相互作用组装为E3样酶ATG12-ATG5-ATG16L1复合物^[11]. 全长的LC3家族蛋白在蛋白酶ATG4的切割下, 暴露出羧基端的甘氨酸残基, 从而转变为活化形式^[11]. 活化形式的LC3家族蛋白在E1样酶ATG7、E2样酶ATG3和E3样酶ATG12-ATG5-ATG16L1复合物的协助下, 共价连接到磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)上, 从而由细胞质水溶形式转为膜结合形式^[11].

作为衔接PI3P生成和LC3家族蛋白脂质化修饰的重要桥梁分子, WIPI2的作用至关重要. 研究表明,

表 1 mTORC1信号通路靶向调控的自噬相关蛋白总结**Table 1** Summary of the autophagy-related proteins targeted by mTORC1 signaling

自噬过程	靶蛋白	磷酸化位点	功能	参考文献
自噬前体生成	ULK1	S757	抑制ULK1活性	[12]
	ATG13	S258	抑制ULK1活性	[13]
	AMBRA1	S52	降低ULK1稳定性和自我相互作用	[14]
	ATG14	S3, S383, S440, T233	抑制VPS34复合物1活性	[16]
	NRBF2	S113, S120	抑制VPS34复合物1活性	[15]
自噬前体延伸	WIPI2	S395	促进WIPI2降解	[19,20]
	p300/CBP	S2271, S2279, S2291, S2375	促进p300/CBP活性	[25]
自噬小体-溶酶体融合	UVRAG	S498	抑制VPS34复合物2活性和 HOPS复合物的招募	[28]
		S550, S571	促进VPS34复合物2活性	[29]
	Pacer	S157	抑制HOPS复合物的招募	[30]
自噬和溶酶体相关基因转录	TFEB	S142, S211	抑制TFEB的细胞核定位	[32~34]
未知	DAPI	S3, S51	促进DAPI对细胞自噬的抑制作用	[35]

WIPI2的蛋白稳定性受到mTORC1信号通路的调控(图3)^[19,20]. mTORC1磷酸化WIPI2的S395位点, 促进WIPI2与E3泛素连接酶HUWE1结合, 进而促进WIPI2发生泛素化并经由蛋白酶体进行降解(表1)^[19,20]. 有趣的是, WIPI2的蛋白含量直接影响基础自噬和诱导自噬的强度^[19,20], 表明mTORC1信号通路不仅调控细胞自噬的起始, 而且决定着细胞自噬的发生强度.

多个介导LC3家族蛋白脂质化修饰的核心组分都受到蛋白乙酰化的调控^[21~23]. 在诱导细胞自噬的时候, ATG5, ATG7, ATG12和LC3的乙酰化水平显著下降^[22,24]. 其中, LC3家族蛋白的去乙酰化是其由细胞核内转位至细胞质中的前提条件^[24]. 而且, 去乙酰化的LC3家族蛋白才能够与E1样酶ATG7结合, 进而完成脂质化修饰^[24]. ATG5, ATG7, ATG12和LC3的乙酰化水平均由乙酰转移酶p300/CBP(E1A binding protein p300/CREB-binding protein)和去乙酰化酶SIRT1共同决定^[21,22]. 研究表明, p300/CBP的活性受到mTORC1的直接调控(图3)^[25]. mTORC1磷酸化p300羧基端的S2271, S2279, S2291和S2375位点, 解除p300的分子内活性自抑制(intra-molecular inhibition), 进而激活p300的乙酰转移酶活性(表1)^[25]. 在诱导细胞自噬时, p300去磷酸化并丧失活性^[25], 进而导致ATG5, ATG7, ATG12和LC3的乙酰化水平下降, 激活它们的自噬活性.

3.3 mTORC1对自噬小体-溶酶体融合的调控

闭合的自噬小体形成后, 需要与溶酶体融合, 从而利用溶酶体来源的各种水解酶降解自噬小体内的物质. 直接介导自噬小体-溶酶体融合的主要是SNARE复合物, 自噬小体定位的SNARE分子STX17(syntaxin 17)招募细胞质可溶的SNARE分子SNAP29, 继而与溶酶体定位的SNARE分子VAMP8组装成为SANRE三元复合物, 促进自噬小体外膜和溶酶体膜的融合, 形成自噬溶酶体^[26]. 此外, 包括HOPS(homotypic fusion and vacuole protein sorting)复合物在内的拴系分子和包括Rab7在内的小GTP酶Rab分子等均参与调控自噬小体-溶酶体融合^[27].

研究表明, VPS34复合物2的核心亚基UVRAG是mTORC1的磷酸化底物(图3)^[28,29]. mTORC1磷酸化UVRAG的S498位点, 一方面抑制VPS34复合物2的脂激酶活性, 抑制自噬小体的成熟; 一方面抑制UVRAG招募HOPS复合物, 抑制自噬小体-溶酶体融合(表1)^[28]. 有趣的是, mTORC1也能够磷酸化UVRAG的S550和S571位点, 提高自噬溶酶体定位的VPS34复合物2的脂激酶活性, 进而促进自噬溶酶体再生(autophagic lysosome reformation, ALR)(表1)^[29].

此外, VPS34复合物2的另一个亚基Pacer/RUBCNL(rubicon like autophagy enhancer)也被鉴定

为mTORC1直接的磷酸化底物(图3)^[30]。Pacer一方面与自噬小体定位的STX17相互作用,一方面与HOPS复合物相互作用,从而介导自噬小体对HOPS的招募^[30]。乙酰转移酶TIP60/KAT5(lysine acetyltransferase 5)介导的Pacer乙酰化能够促进Pacer与STX17以及HOPS之间的相互作用^[30]。有趣的是, mTORC1磷酸化Pacer的S157位点,阻碍TIP60对Pacer的乙酰化,一方面抑制STX17招募Pacer,一方面抑制Pacer继续招募HOPS复合物,从而抑制自噬小体-溶酶体融合(表1)^[30]。

3.4 mTORC1对细胞自噬和溶酶体相关基因的转录调控

短程内,细胞主要通过激活自噬相关信号通路促进细胞自噬的启动;而在长程内,细胞可以通过促进自噬相关基因的转录提高细胞自噬水平。包括TFEB(transcription factor EB)在内的MiTF家族蛋白是最早被鉴定的特异性促进自噬和溶酶体相关基因表达的转录因子蛋白^[31]。

TFEB由细胞质进入细胞核是其发挥转录因子功能的前提条件,也是目前发现的调控TFEB活性的主要模式。研究表明, mTORC1可以通过调控TFEB的核质定位,进而影响自噬和溶酶体相关基因的表达(图3)^[32,33]。营养充足条件下,活化的mTORC1在溶酶体表面磷酸化TFEB的S142和S211位点,促进细胞质定位的14-3-3蛋白与磷酸化的TFEB结合,从而将磷酸化的TFEB滞留于细胞质中(表1)^[32,34]。而在营养不足条件下,TFEB的磷酸化水平下降,并与14-3-3蛋白解离,去

磷酸化的TFEB从而进入细胞核内介导自噬和溶酶体相关基因的表达,在转录水平促进自噬-溶酶体降解通路的激活^[32,34]。

4 展望

mTORC1除了通过靶向上述蛋白调控细胞自噬,还可以通过磷酸化DAPI(death-associated protein 1)蛋白抑制细胞自噬(表1)^[35]。然而,DAPI在细胞自噬的哪个阶段发挥作用,以及潜在的作用机制均不甚明确。因此, mTORC1介导的DAPI磷酸化影响细胞自噬的潜在机制仍然有待阐明。此外,介导细胞核内LC3家族蛋白转运至细胞质中的关键蛋白TP53INP2的核质穿梭也受到mTORC1信号通路的调控^[36],然而潜在的调控机制仍然不明确。自噬受体(autophagy receptor)是自噬小体招募自噬底物的重要媒介。目前的研究发现,包括磷酸化、泛素化和乙酰化等在内的多种蛋白翻译后修饰均可以通过靶向自噬受体调控细胞自噬的降解过程^[37-40]。然而, mTORC1信号通路是否能够调控自噬受体的功能还有待研究。值得注意的是,营养不足条件下,细胞自噬分解产生的营养物质能够反过来激活mTORC1^[41,42]。另外,营养充足条件下,细胞自噬的底物p62可以通过感应细胞内氨基酸的水平,进而介导氨基酸对mTORC1的激活作用^[43]。以上研究表明, mTORC1信号通路不仅是细胞自噬的上游调控信号,同时也是细胞自噬的下游响应通路,二者通过调控彼此的活性,协调细胞更好地应对细胞内外的各种刺激。

参考文献

- 1 Cafferkey R, Young P R, McLaughlin M M, et al. Dominant missense mutations in a novel yeast protein related to mammalian phosphatidylinositol 3-kinase and VPS34 abrogate rapamycin cytotoxicity. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 6012-6023
- 2 Kunz J, Henriquez R, Schneider U, et al. Target of rapamycin in yeast, Tor2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell*, 1993, 73: 585-596
- 3 Dossou A S, Basu A. The emerging roles of mTORC1 in macromanaging autophagy. *Cancers*, 2019, 11: 1422
- 4 Cornu M, Albert V, Hall M N. mTOR in aging, metabolism, and cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23: 53-62
- 5 Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017, 168: 960-976
- 6 Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, et al. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*, 2020, 141: 290-303
- 7 Carroll B. Spatial regulation of mTORC1 signalling: beyond the Rag GTPases. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 107: 103-111
- 8 Juenemann K, Reits E A. Alternative macroautophagic pathways. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 1-8
- 9 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, 147: 728-741

- 10 Yu L, Chen Y, Tooze S A. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. *Autophagy*, 2018, 14: 207–215
- 11 Mizushima N. The ATG conjugation systems in autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 1–10
- 12 Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 132–141
- 13 Puente C, Hendrickson R C, Jiang X. Nutrient-regulated phosphorylation of ATG13 inhibits starvation-induced autophagy. *J Biol Chem*, 2016, 291: 6026–6035
- 14 Nazio F, Strappazzon F, Antonioli M, et al. mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 406–416
- 15 Ma X, Zhang S, He L, et al. MTORC1-mediated NRBF2 phosphorylation functions as a switch for the class III PtdIns3K and autophagy. *Autophagy*, 2017, 13: 592–607
- 16 Yuan H X, Russell R C, Guan K L. Regulation of PIK3C3/VPS34 complexes by MTOR in nutrient stress-induced autophagy. *Autophagy*, 2013, 9: 1983–1995
- 17 Dooley H C, Razi M, Polson H E J, et al. WIPI2 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1. *Mol Cell*, 2014, 55: 238–252
- 18 Polson H E J, de Lartigue J, Rigden D J, et al. Mammalian Atg18 (WIPI2) localizes to omegasome-anchored phagophores and positively regulates LC3 lipidation. *Autophagy*, 2010, 6: 506–522
- 19 Wan W, Liu W. MTORC1 regulates autophagic membrane growth by targeting WIPI2. *Autophagy*, 2019, 15: 742–743
- 20 Wan W, You Z, Zhou L, et al. mTORC1-regulated and HUWE1-mediated WIPI2 degradation controls autophagy flux. *Mol Cell*, 2018, 72: 303–315.e6
- 21 Lee I H, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 3374–3379
- 22 Lee I H, Finkel T. Regulation of autophagy by the p300 acetyltransferase. *J Biol Chem*, 2009, 284: 6322–6328
- 23 Yi C, Ma M, Ran L, et al. Function and molecular mechanism of acetylation in autophagy regulation. *Science*, 2012, 336: 474–477
- 24 Huang R, Xu Y, Wan W, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Mol Cell*, 2015, 57: 456–466
- 25 Wan W, You Z, Xu Y, et al. mTORC1 phosphorylates acetyltransferase p300 to regulate autophagy and lipogenesis. *Mol Cell*, 2017, 68: 323–335.e6
- 26 Itakura E, Kishi-Itakura C, Mizushima N. The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. *Cell*, 2012, 151: 1256–1269
- 27 Lőrincz P, Juhász G. Autophagosome-lysosome fusion. *J Mol Biol*, 2020, 432: 2462–2482
- 28 Kim Y M, Jung C H, Seo M, et al. mTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation. *Mol Cell*, 2015, 57: 207–218
- 29 Munson M J, Allen G F, Toth R, et al. mTOR activates the VPS34-UVRAG complex to regulate autolysosomal tubulation and cell survival. *EMBO J*, 2015, 34: 2272–2290
- 30 Cheng X, Ma X, Zhu Q, et al. Pacer is a mediator of mTORC1 and GSK3-TIP60 signaling in regulation of autophagosome maturation and lipid metabolism. *Mol Cell*, 2019, 73: 788–802.e7
- 31 Settembre C, Di Malta C, Polito V A, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science*, 2011, 332: 1429–1433
- 32 Rocznik-Ferguson A, Petit C S, Froehlich F, et al. The transcription factor TFEB links mTORC1 signaling to transcriptional control of lysosome homeostasis. *Sci Signal*, 2012, 5: ra42
- 33 Settembre C, Zoncu R, Medina D L, et al. A lysosome-to-nucleus signalling mechanism senses and regulates the lysosome via mTOR and TFEB. *EMBO J*, 2012, 31: 1095–1108
- 34 Martina J A, Puertollano R. Rag GTPases mediate amino acid-dependent recruitment of TFEB and MITF to lysosomes. *J Cell Biol*, 2013, 200: 475–491
- 35 Koren I, Reem E, Kimchi A. DAPI, a novel substrate of mTOR, negatively regulates autophagy. *Curr Biol*, 2010, 20: 1093–1098
- 36 Xu Y, Wan W, Shou X, et al. TP53INP2/DOR, a mediator of cell autophagy, promotes rDNA transcription via facilitating the assembly of the POLR1/RNA polymerase I preinitiation complex at rDNA promoters. *Autophagy*, 2016, 12: 1118–1128
- 37 Lim J, Lachenmayer M L, Wu S, et al. Proteotoxic stress induces phosphorylation of p62/SQSTM1 by ULK1 to regulate selective autophagic

- clearance of protein aggregates. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1004987
- 38 Matsumoto G, Wada K, Okuno M, et al. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol Cell*, 2011, 44: 279–289
- 39 Peng H, Yang J, Li G, et al. Ubiquitylation of p62/sequestosome1 activates its autophagy receptor function and controls selective autophagy upon ubiquitin stress. *Cell Res*, 2017, 27: 657–674
- 40 You Z, Jiang W X, Qin L Y, et al. Requirement for p62 acetylation in the aggregation of ubiquitylated proteins under nutrient stress. *Nat Commun*, 2019, 10: 5792
- 41 Chen R, Zou Y, Mao D, et al. The general amino acid control pathway regulates mTOR and autophagy during serum/glutamine starvation. *J Cell Biol*, 2014, 206: 173–182
- 42 Yu L, McPhee C K, Zheng L, et al. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature*, 2010, 465: 942–946
- 43 Duran A, Amanchy R, Linares J F, et al. p62 is a key regulator of nutrient sensing in the mTORC1 pathway. *Mol Cell*, 2011, 44: 134–146

mTORC1, the master regulator of autophagy

XU YinFeng¹, WANG Qian², QIAN ChuYing² & WAN Wei²

*1 Laboratory of Basic Biology, Hunan First Normal University, Changsha 410205, China;
2 Department of Biochemistry, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China*

Protein kinase mTORC1 senses a number of intracellular and environmental cues, and targets to different substrates to participate in the regulation of various cellular processes, including cell growth, cell proliferation and cell metabolism. So far, mTORC1 has emerged as a master regulator of autophagy, an important cellular degradation pathway. Multiple proteins, functioning in different stages of autophagy, have been identified as mTORC1 substrates. All these findings demonstrate that mTORC1 signaling is involved in the regulation of many stages of autophagy, by which mTORC1 signaling seems to control the quick initiation and termination of autophagy, upon the dynamic changes of intracellular nutrient status or environmental stresses. In this paper, we review the recent studies about the role of mTORC1 signaling in the regulation of autophagy.

mTORC1, autophagy, cell metabolism, lysosome, cell homeostasis

doi: 10.1360/SSV-2021-0267