

溶酶体：AMPK信号调控的新枢纽

——机制、功能与疾病关联

王世佳, 李丹

浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年3月6日; 录用日期: 2026年5月6日; 发布日期: 2026年5月15日

摘要

溶酶体是真核细胞内负责降解与代谢调控的核心细胞器。近年研究发现, 经典的能量感受器——AMP活化蛋白激酶(AMPK)可定位于溶酶体, 并在此整合多种信号, 从而超越了其传统的能量感知功能。本文聚焦于溶酶体AMPK通路的核心作用, 该通路通过葡萄糖感知、膜损伤感应与钙信号等多条途径被激活, 并与溶酶体mTOR通路相互协同, 构成一个动态、精密的代谢调控网络, 使AMPK升级为全局性的“代谢状态整合器”。这一枢纽地位在多种生理与病理过程中至关重要: 它不仅是二甲双胍、热量限制等干预措施发挥健康益处的共同节点, 也在代谢性疾病、衰老、癌症及神经退行性疾病中发挥核心调控作用。本文旨在系统总结该通路的分子机制、生理病理功能及转化潜力, 以期为理解细胞代谢调控和开发疾病治疗新策略提供理论基础。

关键词

溶酶体, AMP活化蛋白激酶(AMPK), 葡萄糖感知, 疾病治疗

Lysosome: A New Hub for AMPK Signaling Regulation

—Mechanisms, Functions, and Disease Connections

Shijia Wang, Dan Li

Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: March 6, 2026; accepted: May 6, 2026; published: May 15, 2026

Abstract

Lysosomes are core organelles in eukaryotic cells responsible for degradation and metabolic regulation.

文章引用: 王世佳, 李丹. 溶酶体: AMPK 信号调控的新枢纽[J]. 生物医学, 2026, 16(3): 416-423.
DOI: 10.12677/hjbm.2026.163044

Recent studies have revealed that the classic energy sensor—AMP-activated protein kinase (AMPK)—can localize to lysosomes, where it integrates multiple signals, thereby extending its function beyond traditional energy sensing. This review focuses on the central role of the lysosomal AMPK pathway. Activated via multiple routes, including glucose sensing, membrane damage sensing, and calcium signaling, and operating in coordination with the lysosomal mTOR pathway, it forms a dynamic and precise regulatory network that elevates AMPK to the status of a global “integrator of metabolic status”. This pivotal role is crucial in various physiological and pathological processes: it serves as a common node through which interventions such as metformin and caloric restriction exert their health benefits, and it plays a core regulatory role in metabolic diseases, aging, cancer, and neurodegenerative disorders. This article aims to systematically summarize the molecular mechanisms, pathophysiological functions, and translational potential of this pathway, in order to provide a theoretical foundation for understanding cellular metabolic regulation and developing novel therapeutic strategies.

Keywords

Lysosome, AMP-Activated Protein Kinase (AMPK), Glucose Sensing, Disease Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溶酶体是真核细胞中负责降解与代谢调控的核心细胞器。自上世纪 50 年代作为“降解中心”被发现以来,人们对溶酶体的理解已从静态的“回收站”演变为动态的、多功能的“代谢与信号枢纽”[1][2]。这一认知转变的关键,在于溶酶体作为细胞内能量与营养状态核心感知器角色的确立,特别是其与细胞能量代谢主调控因子——AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路的深度整合[3][4]。近年来,位于溶酶体的 AMPK 特异性通路的发现,正是这一范式转变的生动体现[4]。本综述旨在系统阐述溶酶体 AMPK 的亚细胞定位、其独特的激活机制、广泛的生理病理功能,以及作为疾病治疗新靶点的转化潜力。

2. AMPK 概述

为维持能量稳态,细胞需要实时感知并响应能量与营养状态的变化。在这一过程中,AMP 活化蛋白激酶(AMPK)——一个在真核细胞中普遍存在、进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶复合物——扮演着核心“能量感受器”的角色[5]。当细胞处于低能量状态时,AMPK 被激活,进而通过磷酸化下游一系列关键代谢酶与调控蛋白,系统性地促进葡萄糖摄取、脂肪酸氧化等 ATP 生成途径,同时抑制蛋白质、脂质合成等 ATP 消耗过程,从而迅速恢复细胞的能量平衡[6]。

2.1. AMPK 的结构

AMPK 的功能单位是由 α 催化亚基、 β 支架亚基和 γ 调节亚基按 1:1:1 比例构成的异源三聚体[7]。 α 亚基是其催化核心,通过其激酶结构域内 Thr172 位点的磷酸化而被激活,该修饰是开启其激酶活性的关键分子开关[8]; β 亚基充当结构支架,其碳水化合物结合模块(CBM)可结合糖原及变构激活剂,介导亚基组装与定位[9][10]; γ 亚基则包含四个胱硫醚 β -合酶(CBS)重复序列,形成腺苷酸(AMP/ADP/ATP)的结合位点,作为细胞的“能量感受器”感知 AMP/ATP 比值变化[6]。这三个亚基协同工作,使 AMPK 能够整合能量状态信号,并通过磷酸化下游靶点精密调控细胞代谢。

2.2. AMPK 的经典激活机制

AMPK 的经典激活机制始于其 γ 亚基感知细胞内 AMP/ATP 比值的升高。当 AMP 结合在 γ 亚基的 CBS3 位点时, 会引发一系列构象变化: 它促使 α 亚基的连接子区域与 CBS3 相互作用, 从而将 α 亚基的自抑制结构域(AID)从激酶结构域(KD)后方拉开, 实现变构激活[11]。同时, 这种结合使 AMPK 成为上游激酶 LKB1 更优的底物, 促进了催化核心 Thr172 位点的磷酸化; 更重要的是, 它还将催化模块与调节模块紧密拉拢, 物理上遮蔽了已被磷酸化的 Thr172 (pThr172), 保护其免于被磷酸酶去磷酸化。这三种效应(变构、促磷酸化、抑去磷酸化)协同作用, 强力激活 AMPK。反之, 当能量充足时, ATP 会竞争性取代 CBS3 位点的 AMP, 导致 α 连接子从 γ 亚基解离[12]。这使得调节模块能相对于催化模块大幅移动(冷冻电镜显示可旋转约 180° 并平移 100 \AA), 一方面重新建立 AID 的抑制作用, 另一方面暴露出 pThr172 使其被去磷酸化, 从而迅速关闭 AMPK 的活性[13] [14]。

3. AMPK 溶酶体激活途径

3.1. 溶酶体 AMPK 葡萄糖感知通路

随着对 AMPK 研究的深入, 2014 年, Zhang 等发现 AMPK 不只分布在细胞质内, 它还可以定位于溶酶体, 并且与 v-ATPase-Ragulator 复合物结合构成能量感知平台, 为 AMPK 激活提供空间特异性支架[15]。2017 年, 里程碑式研究阐明: 葡萄糖匮乏时, 果糖-1,6-二磷酸(FBP)水平下降导致未结合 FBP 的醛缩酶发生构象改变, 抑制内质网 TRPV 通道介导的钙释放; 该抑制信号传递至溶酶体 v-ATPase, 招募 AXIN:LKB1 复合物, 在 AMP 水平未升高的情况下直接磷酸化并激活 AMPK, 确立了不依赖于能量应激的葡萄糖感应机制(见图 1) [4]。Li 等通过 TRPV1~4 四敲除小鼠证实, TRPV 通道是醛缩酶与 v-ATPase 之间的关键信号中介, 遗传缺失该通道可完全阻断葡萄糖饥饿诱导的 AMPK 激活[16]。不仅如此, 后续研究发现醛缩酶还可感知高葡萄糖状态, 通过 mTORC1 抑制反向调控代谢平衡[17]。这一系列发现确立了溶酶体 AMPK 作为独立的葡萄糖感受器, 拓展了 AMPK 从“能量传感器”到“代谢状态整合器”的功能范畴, 成为代谢研究的新热点。

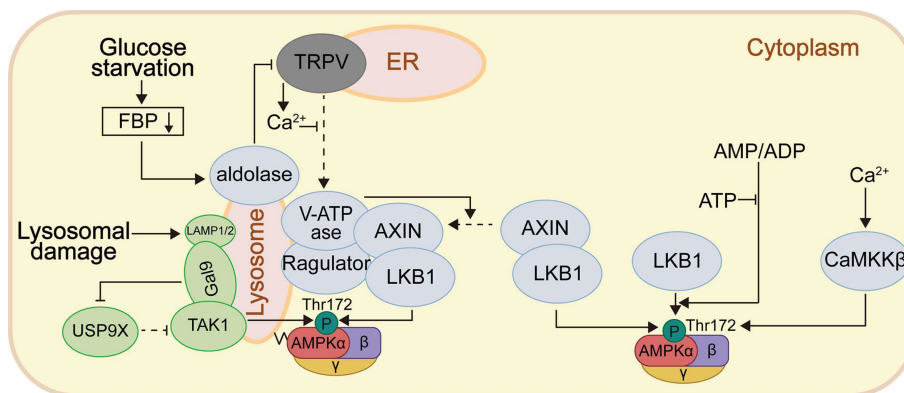


Figure 1. AMPK activation network integrating multiple stress signals via the lysosome
图 1. AMPK 通过溶酶体整合多种应激信号的激活网络

3.2. 溶酶体膜损伤激活 AMPK

除了感知葡萄糖水平, 溶酶体还能作为“损伤传感器”激活 AMPK。2018~2020 年, Jia 等相继揭示: 当溶酶体膜受损时, 腔内糖蛋白 LAMP1/LAMP2 暴露的 β -半乳糖苷聚糖被胞质凝集素 Galectin 9 通过其

碳水化合物识别域(CRD)识别; Galectin 9 随即通过 N 端非 CRD 区域募集 TAK1 激酶至损伤位点, 并竞争性置换 TAK1-USP9X 复合物中的去泛素化酶 USP9X, 解除 USP9X 对 TAK1 的 K63 连接多聚泛素化的抑制作用, 从而促进 TAK1 活化; 活化的 TAK1 进而直接磷酸化 AMPK α 的 Thr172 位点, 启动 AMPK 介导的选择性自噬(lysophagy)以清除受损溶酶体(见图 1) [18]-[20]。该 Galectin 9-TAK1-AMPK 信号轴独立于经典的能量应激-AMP-LKB1 途径, 构成了溶酶体损伤与代谢适应之间的关键分子连接。在维持细胞稳态及抵御病原体入侵中发挥重要作用[20] [21]。

3.3. 溶酶体钙通道-CaMKK β -AMPK 信号轴

近期的研究揭示, 溶酶体不仅是消化和信号中心, 其内部储存的高浓度钙离子(约 0.5~1 mM, 约为胞质的 1000~5000 倍)也是调控细胞代谢的关键信号源[22]。位于溶酶体膜上的两个重要钙离子释放通道——瞬时受体电位粘脂蛋白 1 (TRPML1)和两孔通道 2 (TPC2), 能够响应特定信号开放, 通过释放钙离子激活下游的钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (CaMKK β), 最终磷酸化并激活能量代谢主调控因子 AMPK [22]-[24]。该通路独立于溶酶体葡萄糖感知及损伤感应途径(Galectin 9-TAK1 依赖), 为 AMPK 激活提供了第三条路径, 在营养感知、自噬调控及代谢性疾病治疗中展现出重要潜力。

4. 溶酶体 AMPK 在生理与病理过程中的广泛调控作用

引人注目的是, 溶酶体 AMPK 通路已成为多种生理干预和药物作用的共同枢纽。例如临床一线降糖药二甲双胍通过直接结合溶酶体蛋白 PEN2, 进而与 v-ATPase 亚基 ATP6A1 互作抑制 v-ATPase 活性, 最终激活 AMPK; 该机制解释了二甲双胍为何能在不升高胞质 AMP 水平的情况下发挥降糖作用[25]。当前, 溶酶体 AMPK 调控已成为代谢研究的前沿热点, 其研究范畴从基础能量代谢到衰老、肿瘤及神经退行性疾病等领域都有涉及。

4.1. 代谢性疾病

在代谢性疾病中, 该通路展现出关键的保护作用。在糖尿病及肥胖相关肾病中, 近端肾小管上皮细胞因高代谢率而极易受脂毒性损伤。脂质过载(如棕榈酸暴露)会直接破坏溶酶体的酸化功能, 导致自噬流受阻并激活溶酶体质量控制通路, 最终驱动细胞去分化。研究表明, 激活 AMPK 能够有效维持溶酶体酸化稳态, 从而保护细胞的分化表型, 抵抗脂毒性诱导的损伤。这为相关肾病的治疗提供了明确的分子靶点。在非酒精性脂肪肝(NAFLD/MASLD)的治疗中, 靶向溶酶体 AMPK 的纳米药物策略展现出“一石二鸟”的潜力。一种表面富含胍基和酚羟基的碳点纳米药物(MTCDs)能够特异性富集于肝细胞溶酶体。它一方面通过激活溶酶体 AMPK 信号促进肝脏脂质代谢, 另一方面其抗氧化特性保护溶酶体功能, 进而增强溶酶体相关的脂噬作用, 实现对肝内脂质沉积和氧化应激的双重打击[26]。此外, 聚合胍纳米抑制剂(PGNI)通过靶向溶酶体 v-ATP 酶并抑制其活性, 进而激活 AMPK 通路, 显著改善肝脏脂质积累[27]。

4.2. 衰老与长寿

近年来, 溶酶体 AMPK 通路被证实是连接营养感知(如卡路里限制)与寿命调控的核心桥梁[28]。其激活不仅能延长个体寿命, 甚至可通过表观遗传机制影响后代健康。

“饭吃七分饱”有益健康长寿, 其背后的关键效应分子被鉴定为石胆酸(LCA)——一种由肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸。在卡路里限制后, 小鼠血清中 LCA 水平显著升高。LCA 通过结合其受体 TULP3, 进而激活长寿蛋白家族 Sirtuins (尤其是 SIRT1)。活化的 SIRT1 去乙酰化溶酶体膜上质子泵 v-ATPase 的 V1E1 亚基(关键位点为 K52、K99、K191), 从而抑制 v-ATPase 功能[29]。这一抑制信号最终汇聚到林圣彩团队早前发现的溶酶体葡萄糖感知通路, 通过 AXIN/LKB1 复合物激活 AMPK, 而不依赖于传统的能

量应激(AMP水平升高)。在线虫、果蝇和小鼠模型中,补充LCA能有效模拟节食效果,显著延长寿命并提升运动能力等健康指标,而这些益处均在AMPK被敲除后消失[29][30]。

基于对上述葡萄糖感知通路的理解,研究人员开发了能特异性模拟葡萄糖饥饿的小分子化合物Aldometanib(辟谷精)。它通过抑制糖酵解酶醛缩酶与其底物果糖-1,6-二磷酸(FBP)的结合,精准触发v-ATPase-AMPK通路。在动物实验中,Aldometanib不仅改善了血糖、减轻了肥胖和脂肪肝,还显著延长了线虫和小鼠的寿命,且未观察到传统AMPK激活剂可能引起的心肌肥大等副作用[31]。

最新研究揭示,溶酶体AMPK通路的影响可能超越个体。在线虫模型中,激活肠道溶酶体中的AMPK(或抑制其拮抗信号mTORC1),不仅能延长本体寿命,还能通过调控组蛋白变体HIS-71/H3.3的表达及其H3K79位点的甲基化修饰,将长寿信号传递给后代,实现跨代寿命延长[32]。这为“长寿记忆”的遗传提供了全新的表观遗传学解释。

4.3. 重塑肿瘤免疫微环境

通过调控免疫细胞功能,将“免疫抑制型”的“冷肿瘤”转化为“免疫活化型”的“热肿瘤”,增强抗肿瘤免疫。其一,该通路可调控巨噬细胞极化。研究利用磁性纳米平台在溶酶体水平产生可控机械力,诱导溶酶体膜损伤,从而激活Galectin 9-AMPK-NF- κ B信号轴,促使肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向抗肿瘤的M1表型持续极化[33]。此外,肿瘤微环境中的胆固醇代谢物25-羟基胆固醇(25HC)在溶酶体蓄积,通过竞争性抑制mTORC1并激活AMPK,驱动巨噬细胞向免疫抑制表型分化;靶向生成25HC的酶CH25H,可以削弱巨噬细胞的免疫抑制功能,与抗PD-1疗法协同增强抗肿瘤效果[34]。其二,该通路能显著改善细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的浸润与功能。Aldometanib通过特异性激活肝癌旁正常肝细胞中的AMPK,改善局部代谢状态,从而重塑肿瘤免疫微环境,为CD8⁺T细胞浸润扫清障碍,增强其杀伤肿瘤细胞的能力,最终使肝细胞癌小鼠存活至正常寿命,实现了“代谢免疫治疗”的核心作用[35]。

4.4. 神经退行性疾病

溶酶体功能缺陷是阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等神经退行性疾病的共同病理特征,其清除错误折叠蛋白和受损细胞器的能力下降导致有毒物质累积[36]。溶酶体AMPK通路通过促进自噬-溶酶体途径,在此过程中发挥关键的神经保护作用,成为潜在的治疗干预靶点。

AMPK是细胞自噬的核心激活因子。在神经退行性疾病模型中,激活AMPK可磷酸化并激活自噬启动激酶ULK1,直接启动自噬流程,促进A β 、 α -突触核蛋白、突变亨廷顿蛋白等毒性蛋白聚集体的清除[37]。同时,AMPK还能通过抑制mTORC1,解除其对转录因子TFEB/TFE3的磷酸化抑制,促进其核转位。TFEB/TFE3进入细胞核后,驱动一系列溶酶体生物合成和自噬相关基因的表达,从数量和质量上增强细胞的“清洁”能力,从而缓解蛋白病理负荷[38]。研究表明,激活AMPK/TFEB轴能有效改善AD、PD等模型的病理表型和认知功能[5][39]。

5. 小结与展望

本综述系统阐述了溶酶体从传统的“降解中心”到“代谢与信号枢纽”的范式转变,并聚焦于溶酶体AMPK通路这一核心发现。该通路包含至少三条独立而又相互关联的激活途径:葡萄糖感知途径、膜损伤感应途径和钙信号途径。它们与溶酶体mTOR通路共同构成一个精密的调控网络,使AMPK能够前瞻性地响应营养变化、及时处理细胞器损伤、快速应答第二信使信号,并与合成代谢信号动态拮抗,从而超越了其作为经典“能量传感器”的单一角色,升级为整合多种内外刺激的“代谢状态整合器”。

这一枢纽地位在生理与病理过程中得到了充分体现。它不仅是二甲双胍、卡路里限制、石胆酸等多

种重要干预措施发挥健康益处的共同汇聚点, 更在代谢性疾病、衰老、癌症及神经退行性疾病等重大人类健康问题中扮演着核心调控角色。在肿瘤治疗领域, 该通路通过直接抑制肿瘤代谢和间接重塑抗肿瘤免疫(如调控巨噬细胞极化和改善 T 细胞功能), 为“代谢免疫治疗”提供了新的思路与潜在范式。

总之, 溶酶体 AMPK 通路的发现深刻革新了我们对细胞代谢调控的理解。靶向该通路不仅为揭示生命过程的调控机制提供了新视角, 也为干预一系列与代谢和衰老相关的重大疾病提示了潜在的新策略。未来, 通过深化机制研究与推动临床转化, 该领域有望为人类健康带来新的进展。

6. 争议与挑战

首先, 该领域存在重要的科学争议, 最突出的是 AMPK 功能的“双刃剑”效应及其背景依赖性[40]。在肿瘤研究中, AMPK 在早期或营养良好环境中通常发挥肿瘤抑制作用, 但在已建立的、处于恶劣微环境(如低糖、缺氧)的晚期肿瘤中, 其激活可能反而帮助癌细胞适应代谢压力, 促进存活[41][42]。这表明靶向 AMPK 的治疗策略必须精确考量疾病阶段、细胞类型与代谢背景, 其应用并非普适。

其次, 多个关键科学问题尚未解决。核心在于不同激活途径(葡萄糖感知、膜损伤、钙信号)的信号整合与解码机制: 当多种刺激同时存在时, 细胞如何优先响应并作出特异性决策? 不同途径激活的 AMPK 是否具有差异化的磷酸化组、亚细胞定位及下游效应? 此外, 该通路在不同组织和细胞器(如溶酶体与线粒体)间的功能协同与特异性调控机制, 亦有待阐明。

最后, 靶向该通路面临显著的技术挑战。一是精准调控的难题: 当前多数工具化合物缺乏对特定 AMPK 异源三聚体或激活途径的选择性, 难以实现精准的生物学干预[43][44]。二是递送的特异性瓶颈: 如何实现药物在特定器官(如肝脏、大脑)或亚细胞器(如溶酶体)的特异性富集, 是转化应用的关键[43]。三是疗效与安全性的平衡: 在利用其治疗潜力的同时, 必须避免干扰正常生理功能或产生背景依赖性的不良反应[40]。

未来, 该领域的发展有赖于时空组学、超高分辨率成像与化学遗传学等前沿技术的结合, 以期在动态与全景层面解析 AMPK 调控网络[45]。同时, 通过理性设计开发通路及细胞器特异性的新型调控工具, 将是验证科学假说并最终推动临床转化的核心路径。

参考文献

- [1] de Duve, C. (2005) The Lysosome Turns Fifty. *Nature Cell Biology*, **7**, 847-849. <https://doi.org/10.1038/ncb0905-847>
- [2] Yang, C. and Wang, X. (2021) Lysosome Biogenesis: Regulation and Functions. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202102001. <https://doi.org/10.1083/jcb.202102001>
- [3] Settembre, C., Fraldi, A., Medina, D.L. and Ballabio, A. (2013) Signals from the Lysosome: A Control Centre for Cellular Clearance and Energy Metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14**, 283-296. <https://doi.org/10.1038/nrm3565>
- [4] Zhang, C., Hawley, S.A., Zong, Y., Li, M., Wang, Z., Gray, A., *et al.* (2017) Fructose-1,6-Bisphosphate and Aldolase Mediate Glucose Sensing by AMPK. *Nature*, **548**, 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature23275>
- [5] Herzig, S. and Shaw, R.J. (2018) AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- [6] Lin, S. and Hardie, D.G. (2018) AMPK: Sensing Glucose as Well as Cellular Energy Status. *Cell Metabolism*, **27**, 299-313. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.009>
- [7] González, A., Hall, M.N., Lin, S. and Hardie, D.G. (2020) AMPK and TOR: The Yin and Yang of Cellular Nutrient Sensing and Growth Control. *Cell Metabolism*, **31**, 472-492. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.015>
- [8] Hawley, S.A., Davison, M., Woods, A., Davies, S.P., Beri, R.K., Carling, D., *et al.* (1996) Characterization of the AMP-Activated Protein Kinase Kinase from Rat Liver and Identification of Threonine 172 as the Major Site at Which It Phosphorylates AMP-Activated Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 27879-27887. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.44.27879>
- [9] Hudson, E.R., Pan, D.A., James, J., Lucocq, J.M., Hawley, S.A., Green, K.A., *et al.* (2003) A Novel Domain in AMP-

- Activated Protein Kinase Causes Glycogen Storage Bodies Similar to Those Seen in Hereditary Cardiac Arrhythmias. *Current Biology*, **13**, 861-866. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00249-5](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00249-5)
- [10] Polekhina, G., Gupta, A., Michell, B.J., van Denderen, B., Murthy, S., Feil, S.C., *et al.* (2003) AMPK β Subunit Targets Metabolic Stress Sensing to Glycogen. *Current Biology*, **13**, 867-871. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00292-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00292-6)
- [11] Xin, F., Wang, J., Zhao, R., Wang, Z. and Wu, J. (2013) Coordinated Regulation of AMPK Activity by Multiple Elements in the A-subunit. *Cell Research*, **23**, 1237-1240. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.121>
- [12] Chen, L., Jiao, Z., Zheng, L., Zhang, Y., Xie, S., Wang, Z., *et al.* (2009) Structural Insight into the Autoinhibition Mechanism of AMP-Activated Protein Kinase. *Nature*, **459**, 1146-1149. <https://doi.org/10.1038/nature08075>
- [13] Yan, Y., Mukherjee, S., Harikumar, K.G., Strutzenberg, T.S., Zhou, X.E., Suino-Powell, K., *et al.* (2021) Structure of an AMPK Complex in an Inactive, ATP-Bound State. *Science*, **373**, 413-419. <https://doi.org/10.1126/science.abe7565>
- [14] Li, X., Wang, L., Zhou, X.E., Ke, J., de Waal, P.W., Gu, X., *et al.* (2015) Structural Basis of AMPK Regulation by Adenine Nucleotides and Glycogen. *Cell Research*, **25**, 50-66. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.150>
- [15] Zhang, C., Jiang, B., Li, M., Zhu, M., Peng, Y., Zhang, Y., *et al.* (2014) The Lysosomal V-ATPase-Ragulator Complex Is a Common Activator for AMPK and mTORC1, Acting as a Switch between Catabolism and Anabolism. *Cell Metabolism*, **20**, 526-540. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.014>
- [16] Li, M., Zhang, C., Zong, Y., Feng, J., Ma, T., Hu, M., *et al.* (2019) Transient Receptor Potential V Channels Are Essential for Glucose Sensing by Aldolase and AMPK. *Cell Metabolism*, **30**, 508-524.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.018>
- [17] Li, M., Zhang, C., Feng, J., Wei, X., Zhang, C., Xie, C., *et al.* (2021) Aldolase Is a Sensor for Both Low and High Glucose, Linking to AMPK and Mtorc1. *Cell Research*, **31**, 478-481. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00456-8>
- [18] Jia, J., Abudu, Y.P., Claude-Taupin, A., Gu, Y., Kumar, S., Choi, S.W., *et al.* (2018) Galectins Control mTOR in Response to Endomembrane Damage. *Molecular Cell*, **70**, 120-135.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.03.009>
- [19] Jia, J., Abudu, Y.P., Claude-Taupin, A., Gu, Y., Kumar, S., Choi, S.W., *et al.* (2018) Galectins Control mTOR and AMPK in Response to Lysosomal Damage to Induce Autophagy. *Autophagy*, **15**, 169-171. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1505155>
- [20] Jia, J., Bissa, B., Brecht, L., Allers, L., Choi, S.W., Gu, Y., *et al.* (2020) AMPK, a Regulator of Metabolism and Autophagy, Is Activated by Lysosomal Damage via a Novel Galectin-Directed Ubiquitin Signal Transduction System. *Molecular Cell*, **77**, 951-969.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.12.028>
- [21] Lo, T., Weng, I., Chen, H. and Liu, F. (2024) The Role of Galectins in the Regulation of Autophagy and Inflammation in Host Immunity. *Seminars in Immunopathology*, **46**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01018-5>
- [22] Hu, M., Feng, X., Liu, Q., Liu, S., Huang, F. and Xu, H. (2024) The Ion Channels of Endomembranes. *Physiological Reviews*, **104**, 1335-1385. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2023>
- [23] Gómez-Suaga, P., Luzón-Toro, B., Churamani, D., Zhang, L., Bloor-Young, D., Patel, S., *et al.* (2012) Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Regulates Autophagy through a Calcium-Dependent Pathway Involving NAADP. *Human Molecular Genetics*, **21**, 511-525. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr481>
- [24] Scotto Rosato, A., Montefusco, S., Soldati, C., Di Paola, S., Capuozzo, A., Monfregola, J., *et al.* (2019) TRPML1 Links Lysosomal Calcium to Autophagosome Biogenesis through the Activation of the CaMKK β /VPS34 Pathway. *Nature Communications*, **10**, Article No. 5630. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13572-w>
- [25] Ma, T., Tian, X., Zhang, B., Li, M., Wang, Y., Yang, C., *et al.* (2022) Low-Dose Metformin Targets the Lysosomal AMPK Pathway through Pen2. *Nature*, **603**, 159-165. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04431-8>
- [26] Cai, H., Li, Y., Wu, X., Yang, Y., Tedesco, A.C., Li, Z., *et al.* (2024) Two Birds with One Stone: Guanidyl Carbon Dots with Enhanced Antioxidative and Lipolytic Functions in Metabolic Associated Fatty Liver. *Advanced Functional Materials*, **34**, Article 2406096. <https://doi.org/10.1002/adfm.202406096>
- [27] Zhao, Y., Hu, K., Wang, F., Zhao, L., Su, Y., Chen, J., *et al.* (2025) Guanidine-Derived Polymeric Nanoinhibitors Target the Lysosomal V-ATPase and Activate AMPK Pathway to Ameliorate Liver Lipid Accumulation. *Advanced Science*, **12**, Article 2408906. <https://doi.org/10.1002/advs.202408906>
- [28] Savini, M., Zhao, Q. and Wang, M.C. (2019) Lysosomes: Signaling Hubs for Metabolic Sensing and Longevity. *Trends in Cell Biology*, **29**, 876-887. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.08.008>
- [29] Qu, Q., Chen, Y., Wang, Y., Wang, W., Long, S., Yang, H., *et al.* (2025) Lithocholic Acid Binds TULP3 to Activate Sirtuins and AMPK to Slow down Ageing. *Nature*, **643**, 201-209. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08348-2>
- [30] Qu, Q., Chen, Y., Wang, Y., Long, S., Wang, W., Yang, H., *et al.* (2025) Lithocholic Acid Phenocopies Anti-Ageing Effects of Calorie Restriction. *Nature*, **643**, 192-200. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08329-5>
- [31] Zhang, C., Li, M., Wang, Y., Li, X., Zong, Y., Long, S., *et al.* (2022) The Aldolase Inhibitor Aldometanib Mimics Glucose Starvation to Activate Lysosomal AMPK. *Nature Metabolism*, **4**, 1369-1401.

- <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00640-7>
- [32] Zhang, Q., Dang, W. and Wang, M.C. (2025) Lysosomes Signal through the Epigenome to Regulate Longevity across Generations. *Science*, **389**, 1353-1360. <https://doi.org/10.1126/science.adn8754>
- [33] Li, Y., Zheng, M., Zhu, Z., Zhang, Y., Ning, P., Chen, H., *et al.* (2026) Dynamic Magneto-Mechanical Force in Lysosomes Induces Durable Macrophage Repolarization for Antitumor Immunity. *Cell Research*, **36**, 197-218. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01217-1>
- [34] Xiao, J., Wang, S., Chen, L., Ding, X., Dang, Y., Han, M., *et al.* (2024) 25-Hydroxycholesterol Regulates Lysosome AMP Kinase Activation and Metabolic Reprogramming to Educate Immunosuppressive Macrophages. *Immunity*, **57**, 1087-1104.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.021>
- [35] Hu, H., Wang, X., Lan, B., Cheng, H., Wen, H., Chen, F., *et al.* (2025) Glucose Starvation Mimetic Aldometanib Removes Immune Barriers Permitting Mice with Hepatocellular Carcinoma to Live to Normal Ages. *Cell Research*, **35**, 934-953. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01195-4>
- [36] Quick, J.D., Silva, C., Wong, J.H., Lim, K.L., Reynolds, R., Barron, A.M., *et al.* (2023) Lysosomal Acidification Dysfunction in Microglia: An Emerging Pathogenic Mechanism of Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02866-y>
- [37] Udayar, V., Chen, Y., Sidransky, E. and Jagasia, R. (2022) Lysosomal Dysfunction in Neurodegeneration: Emerging Concepts and Methods. *Trends in Neurosciences*, **45**, 184-199. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.12.004>
- [38] Malik, N., Ferreira, B.I., Hollstein, P.E., Curtis, S.D., Trefts, E., Weiser Novak, S., *et al.* (2023) Induction of Lysosomal and Mitochondrial Biogenesis by AMPK Phosphorylation of FNIP1. *Science*, **380**, eabj5559. <https://doi.org/10.1126/science.abj5559>
- [39] Guan, X., Deng, Z., Liu, J., Su, C., Tong, B.C., Zhu, Z., *et al.* (2024) Corynoxine Promotes TFEB/TFE3-Mediated Autophagy and Alleviates A β Pathology in Alzheimer's Disease Models. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 900-913. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01197-1>
- [40] Hsu, C., Peng, D., Cai, Z. and Lin, H. (2022) AMPK Signaling and Its Targeting in Cancer Progression and Treatment. *Seminars in Cancer Biology*, **85**, 52-68. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.04.006>
- [41] Zadra, G., Batista, J.L. and Loda, M. (2015) Dissecting the Dual Role of AMPK in Cancer: From Experimental to Human Studies. *Molecular Cancer Research*, **13**, 1059-1072. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-15-0068>
- [42] Viollet, B. and Guigas, B. (2024) Fueling Metabolic Adaptation: Lysosomal AMPK Ignites Glutaminolysis. *Cell Research*, **34**, 822-823. <https://doi.org/10.1038/s41422-024-01040-0>
- [43] Hong, M. and Baek, J. (2025) Targeting AMPK for Cancer Therapy: Metabolic Reprogramming as a Therapeutic Strategy. *Oncology Research*, **33**, 2699-2724. <https://doi.org/10.32604/or.2025.067487>
- [44] Strang, J.E., Astridge, D.D., Nguyen, V.T. and Reigan, P. (2025) Small Molecule Modulators of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Activity and Their Potential in Cancer Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 2238-2254. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02354>
- [45] Miyamoto, T., Rho, E., Kim, A. and Inoue, T. (2018) Cellular Application of Genetically Encoded Sensors and Impeders of AMPK. In: Neumann, D. and Viollet, B., Eds., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 255-272. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7598-3_17