



评述

mTOR 信号通路调节细胞能量代谢的机制

肖昊^{①②}, 谭碧娥^{①④*}, 吴苗苗^③, 邵方元^①, 印遇龙^{①*}

① 中国科学院亚热带农业生态研究所, 中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室, 湖南省畜禽健康养殖工程技术中心, 农业部中南动物营养与饲料科学观测实验站, 长沙 410125;

② 中国科学院大学, 北京 100049;

③ Diagnostic Medicine/Pathobiology, College of Veterinary, Manhattan KS 66506, USA;

④ 湖南植物功能成分利用协同创新中心, 长沙 410000

* 联系人, E-mail: bietan@isa.ac.cn; yinyulong@isa.ac.cn

收稿日期: 2015-07-17; 接受日期: 2015-07-31; 网络版发表日期: 2015-10-29

国家自然科学基金(批准号: 31330075, 31372326, 31301989)和国家基础研究发展计划(2013CB127302)资助

doi: 10.1360/N052015-00132

摘要 细胞正常代谢过程需要持续的能量供给, 而线粒体是细胞内氧化磷酸化和合成 ATP 的主要场所. mTOR 作为细胞营养感应和能量调节因子, 调控细胞的新陈代谢以及细胞周期进程和细胞生长. 本文综述了 mTOR 对细胞线粒体功能的调控机制, mTOR 与 AMPK 在细胞内交互调控能量平衡以及 mTOR 整合氨基酸和能量感应通路, 以期为营养学或药理学中对癌症以及肥胖和糖尿病等代谢性疾病的干预和治疗提供指导.

关键词mTOR 信号通路
线粒体
能量代谢
AMPK
氨基酸

线粒体是细胞中产生能量的主要细胞器, 是真核生物进行有氧代谢的重要部位, 是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所^[1]. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)包括 mTOR 复合物 1(mTOR complex 1, mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTOR complex 2, mTORC2), 是细胞营养感应和生长的中心调控子, 通过调控 mRNA 的翻译调节很多生理过程, 包括自噬作用、核糖体生物合成、细胞骨架的重组和代谢相关基因的表达等^[2,3]. 近年来研究表明, mTOR 也是细胞能量感应分子, 能感知能量状态, 并调控其下游的信号通路, 从而调节细胞的新陈代谢以及细胞周期进程和细胞生长, 因此成为肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病治疗的新靶点.

1 mTORC1 对线粒体功能的调节

1.1 mTORC1 通过调控 RNA 翻译控制线粒体活性和生物合成

翻译是细胞中最耗能的过程之一, 平均消耗大约总三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的 20%~30%^[4]. 而线粒体是 ATP 的主要生产者, 维持着机体的能量平衡^[5]. 癌症等疾病都会引起 mRNA 翻译和细胞能量代谢机制的失调. 抑制 mTOR 能降低细胞内 ATP 水平, 造成线粒体功能损伤, 使糖酵解功能紊乱, 目前认为 mTOR 被抑制后通过从分子水平上优先抑制细胞内编码必需核编码蛋白(包括复合物 V 和线粒体转录因子(mitochondrial transcription factor A, TFAM))mRNA 的翻译来调控上述代谢过

引用格式: 肖昊, 谭碧娥, 吴苗苗, 等. mTOR 信号通路调节细胞能量代谢的机制. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1124–1131

Xiao H, Wu M M, Shao F Y, et al. Regulatory mechanism of mTOR signaling pathway on cell energy metabolism. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 1124–1131, doi: 10.1360/N052015-00132

程^[6]. 研究表明, mTORC1 能刺激 mRNA 的翻译和其他合成代谢过程, 从而调控线粒体的活性及其生物发生^[7]. mTORC1 能磷酸化其下游的靶蛋白包括真核翻译起始因子 4E 结合蛋白(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding proteins, 4E-BPs)和核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinases, S6Ks). 磷酸化的 4E-BPs 与 eIF4E 分离, 分离出的 eIF4E 与 eIF4G 结合, 在 mRNA 5'末端装配成 eIF4F 翻译起始复合物. Morita 等人^[6]研究表明, 4E-BPs 是 mTORC1 影响线粒体生物合成和功能主要的调节因子. 在 4E-BP1/2 缺乏的细胞中, 抑制 TOR 能够增强对 mRNA 翻译抑制. 抑制 TOR 降低了正常细胞中 ATP5O 和 TFAM 的蛋白水平, 也减少了葡萄糖生成丙酮酸和乳酸过程中碳的流出; 而在 4E-BP1/2 缺乏的细胞中, ATP5O(ATP synthase, H⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, O subunit)和 TFAM 的蛋白水平未因 TOR 的抑制而降低, 且减弱了由于 TOR 的抑制对线粒体 DNA 含量、线粒体质量和细胞内 ATP 水平的影响^[6]. mTOR 下游的另一个靶蛋白 S6Ks, 其磷酸化涉及翻译机制的组件和关联因子, 如核糖体蛋白 S6, eIF4B 和 PDCD4(programmed cell death protein 4)^[8,9]. Morita 等人^[6]发现, 敲除 S6K 减弱了由于 TOR 的抑制对柠檬酸盐产生的抑制作用, 从而影响了脂肪酸合成. mTORC1 通过 S6K1 激活 SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1), 其中 SREBP1 能提高细胞中的脂质合成^[10]. 在肥胖和糖尿病小鼠(*Mus musculus*)模型中, mTOR 的过度激活导致脂合成代谢的增强. S6Ks 是 mTOR 影响细胞脂质生成的主调控因子^[10], 但不是 mTORC1 影响线粒体生物合成和其活性的主要调控因子(图 1)^[6]. 除了通过 4EBP 依赖的翻译调控来抑制线粒体相关 mRNAs 的表达外, mTORC1 还能通过抑制自噬来抑制线粒体的降解, 揭示了翻译和自噬程序的协调作用.

1.2 mTORC1 调控线粒体基因转录

mTORC1 活性对线粒体生物合成相关基因转录的激活非常重要, 研究证明 mTORC1 可通过刺激 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α), SREBP1/2 和 HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α)等转录调控因子活性而控制能量代谢(图 1)^[10-12]. 但是, Morita 等人^[6]研究发现, 抑制 mTOR 12 h 后并未发现 PGC-1 α 和 HIF-1 α 损害线粒体功能, 同样线粒体相关基因的 mRNA 稳态水平也未

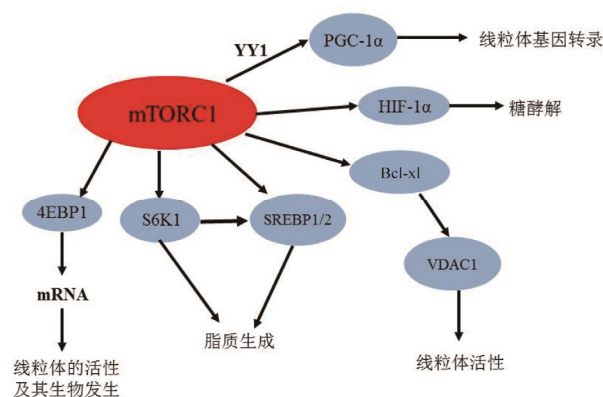


图 1 mTORC1 对线粒体功能的调节

mTORC1 通过调控 4EBP1 调节 mRNA 翻译从而控制线粒体的活性及其生物发生; mTORC1 通过调控 S6K1 或 SREBP1/2 调节细胞脂质生成; mTORC1 磷酸化 Bcl-xl, 刺激 VDAC1 的渗透性使 TCA 的底物进入线粒体, 调控线粒体活性; mTORC1 通过 HIF1 α 介导的糖酵解基因转录提高糖酵解通量; mTORC1 通过直接调控 YY1-PGC-1 α 的活性来控制线粒体基因的表达

见明显改变, 提示 mTORC1 依赖的线粒体相关 mRNA 翻译变化先于转录水平调控. 在成肌细胞中, 至少抑制 mTORC1 16 h 后, PGC-1 α 依赖的线粒体相关基因 mRNA 翻译才发生变化^[13]. 而雷帕霉素长时间抑制肌肉细胞的 mTORC1 后发现, PGC-1 α 介导的基因转录下调, 同时线粒体 DNA 含量和耗氧量也降低^[11,14].

PGC-1 α 通过与相应的转录因子相互作用来调控线粒体的功能, 其中包括雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR- α)和核内呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRFs)^[15]. Chaveroux 等人^[16]证实 mTOR 直接控制 ERR- α 靶基因的转录, 而 ERR- α 靶基因包括三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环和脂质合成的能量代谢相关基因. Cunningham 等人^[11]也发现, 雷帕霉素抑制 mTOR 后, 编码 PGC-1 α , ERR- α 和 NRF-1 的 mRNA 的表达量降低, 同时也下调了 PGC-1 α 的线粒体基因靶标的表达量, 其中包括氧化磷酸化、TCA 和解偶联呼吸代谢的相关基因; 但是, mTORC1 并没有直接调控 ERR-1 α 等转录因子的活性. 转录因子 YY1(yin-yang 1)作为 mTOR 和 PGC-1 α 共有靶标, 抑制 YY1 表达导致线粒体基因表达和呼吸代谢的显著降低^[11]. mTORC1 是通过直接调控 YY1-PGC-1 α 的活性来控制线粒体基因的表达(图 1). YY1 通过与 Raptor 蛋白结合, 磷酸化 mTORC1, 以此

提高 YY1 和 PGC-1 α 的相互作用刺激线粒体基因的表达. mTOR 和 Raptor 与 YY1 相互作用, 抑制 mTOR 导致 YY1 不能与 PGC-1 α 共同作用被共激活^[11]. 在肌肉组织中过量表达 PGC-1 α 会提高氧化磷酸化, 同时提高其胰岛素的敏感性^[17], 而过量表达 YY1 提高其线粒体基因的表达量^[11], 这进一步验证了 PGC-1 α /YY1 对线粒体功能的重要性. 然而, mTOR 通过 PGC-1 α /YY1 影响线粒体生物合成具有组织特异性, 而且涉及更复杂的相互作用^[18]. 小鼠成熟脂肪细胞敲除 Raptor, 导致脂肪细胞大小和数量减少, 但是对其他组织作用不显著^[19]. 在体外培养的细胞系中, mTORC1 的靶基因 *S6K1* 与 *PGC-1 α /YY1* 诱导的线粒体基因转录无关^[20]; 而在小鼠的研究中, 敲除全身的 *S6K1* 导致了骨骼肌和脂肪细胞线粒体含量以及 *PGC-1 α* 和线粒体基因(*UCP1(uncoupling protein 1)*, *UCP3*)表达的显著增加^[21].

1.3 mTORC1 通过磷酸化线粒体蛋白调控线粒体活性

mTOR 为细胞内氧化磷酸化过程所必需, 可以直接调控线粒体蛋白从而影响线粒体的功能. Schieke 等人^[20]在 Jurkat 细胞中发现, mTORC1 的活性与线粒体膜电位、最大氧化能力和细胞内的 ATP 含量成正相关. 通过下调 TSC2(tuberous sclerosis complex 2), *S6K*, Raptor 和 Rictor 的表达量后发现, 只有下调 Raptor 后细胞的耗氧量才降低, 所以认为 mTOR 是通过 mTOR-Raptor 复合体直接调控线粒体代谢的. 雷帕霉素抑制 mTORC1 12 h 后, 细胞膜电位和最大氧化能力降低, 但对线粒体质量没有显著影响; 处理后细胞中很多线粒体蛋白的磷酸化水平是降低的, 但至今并不清楚它们的功能^[20]. Ram-anathan 和 Schreiber^[22]利用雷帕霉素处理更短时间排除转录水平的影响, 发现细胞线粒体的呼吸代谢和耗氧量显著降低, 同时诱导氧化磷酸化转入糖酵解. 这可能是通过 mTOR 与电压依赖阴离子选择性通道 1(voltage-dependent anion-selective channel, VDAC1)和抗凋亡线粒体转膜蛋白 B 细胞淋巴瘤-extra large, Bcl-x1(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-x1)的相互作用来调控的. VDAC1 位于线粒体外膜被认为是基质转运到线粒体的关键调控子. mTOR 磷酸化 Bcl-x1 的丝氨酸 62 位点, 磷酸化的 Bcl-x1 能刺激 VDAC1 的渗透性使 TCA

的底物进入线粒体. 雷帕霉素处理导致 mTOR 从 Bcl-x1 解离, 抑制 Bcl 蛋白产生了与雷帕霉素同样的效果, 导致线粒体呼吸代谢的迅速降低, 而过表达 Bcl-x1 蛋白降低了雷帕霉素诱导的呼吸代谢抑制的敏感性(图 1)^[22].

1.4 mTORC1 参与糖酵解通量和线粒体呼吸平衡

mTORC1 通过调控碳水化合物的摄入和利用来影响线粒体功能以满足细胞生长. 通过 PI3K/Akt (phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B)信号通路, mTORC1 能够通过提高葡萄糖转运载体 GLUT1 (glucose transporter 1)的活性刺激葡萄糖的吸收. 增殖细胞利用葡萄糖产生 ATP, 也为脂质和核苷酸的合成提供中间物质. 因而, 快速增殖的细胞需氧糖酵解增强, 而氧化磷酸化减少, 这就是在肿瘤细胞中的瓦伯格效应(Warburg effect), 意味着细胞阻止了线粒体中来自糖酵解的丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化^[23]. Duvel 等人^[10]利用基因芯片和代谢组学分析发现, mTORC1 可以通过 HIF1 α 介导的糖酵解基因转录提高糖酵解通量(图 1). 其中丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDHK1)磷酸化线粒体丙酮酸脱氢酶, 使丙酮酸脱氢酶复合体失活, 从而使丙酮酸而不是乙酰辅酶 A 被代谢成乳酸^[24]. PDHK1 和丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase-M2, PKM2)的磷酸化以及 PKM2 的羟基化也能促进丙酮酸向乳酸转变. 因葡萄糖的摄入或糖酵解基因表达增加引起的糖酵解通量提高对 mTORC1 活性具有前馈效应^[25-27]. 研究表明, 糖酵解酶甘油醛-3-脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)能够绑定 Rheb 从而使其不能与 mTORC1 结合; 而当糖酵解通量高的时候, 3-磷酸甘油醛能释放与 GAPDH 结合的 Rheb, 从而激活 mTORC1. 由于脂肪酸合成需要从线粒体中输出柠檬酸, 细胞在瓦伯格效应下需要补充 TCA 的中间物质. 谷氨酰胺是增殖细胞中 TCA 中间物质的主要来源. 它通过谷氨酰胺代谢形成 α -酮戊二酸, α -酮戊二酸转变成草酰乙酸来恢复柠檬酸的水平. 谷氨酰胺代谢过程通过 Rag GTPases 激活 mTORC1, 这也解释了肿瘤细胞对谷氨酰胺的钟爱^[28,29].

2 mTORC2 对能量平衡的调节

mTORC2 主要由 mTOR, Rictor, mSIN1 和

mLST8 组成. 其中 Rictor 是 mTORC2 中关键的调控和结构亚单位, 磷酸化 Akt 丝氨酸 473 的疏水位点. Kumar 等人^[30]发现, 在脂肪细胞中 Rictor/mTORC2 通路对于机体整体能量平衡非常重要, 介导调节葡萄糖及类脂代谢必要的信号通路. 敲除脂肪细胞中 Rictor, 阻断了胰岛素刺激的 Akt S473 的磷酸化, 从而影响下游靶蛋白 FoxO3a 和 AS160 的磷酸化, GLUT4 的转位减少从而导致葡萄糖转运减少; Rictor 缺失的细胞不能响应胰岛素抑制脂类分解, 导致循环的游离脂肪酸和甘油升高. Kocalis 等人通过敲除小鼠神经巢蛋白阳性细胞或者表达 POMC/AgRP (proopiomelanocortin/agouti-related protein) 的神经元中的 Rictor(NRic-KO)研究 mTORC2 在能量和葡萄糖稳态平衡中的调节作用, 发现在断奶期 NRic-KO 小鼠比对照组小鼠体重轻, 而在成熟期时, NRic-KO 小鼠由于能量利用的减少, 出现体重快速增长, 且肌肉重量减少而脂肪重量增加, 有产生肥胖的趋势^[31]. NRic-KO 小鼠出现了外周胰岛素耐受性, 能量分配改变, 同时在应激情况下增加了皮质酮的分泌, 糖皮质激素的过量分泌也验证了脂肪沉积、肌肉重量减少和代谢紊乱的结果^[31]. 以上结果揭示了 Rictor 和适宜的 mTORC2 活性在中枢神经系统调控能量平衡中的重要作用, 但是没有证明是在 mTORC2 的控制下导致的以上代谢变化^[32]. 长期抑制 mTORC1 造成小鼠的糖耐受降低^[33], 而短期阻断 mTORC1 大约 2 周后, 小鼠出现了胰岛素抵抗, 这就可能是通过激活 mTORC2 造成的结果^[34]. 已证实 PI3K/Akt 通路对调节下丘脑神经元细胞瘦蛋白和胰岛素的活动起着重要作用, 而 mTORC2 在 PI3K/Akt 通路中起着重要调节作用, 但是 PI3K 和 Akt 也是 mTORC1 的上游信号, 那么 mTORC1 与 mTORC2 在能量平衡和葡萄糖代谢中是怎么相互作用的呢, 目前还不是很清楚, 有待进一步研究.

3 mTOR 与 AMPK 交互调控细胞能量平衡

能量代谢平衡调控是由多个与之相关的信号通路所介导, 其中腺苷酸活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路和 mTOR 信号通路在细胞内共同构成一个合成代谢和分解代谢过程的开关^[35]. 在营养充足的情况下, ATP 的合成增加, mTOR 被激活, 磷酸化一系列蛋白底物, 刺激细

胞摄入利用营养物质, 从而保障蛋白质、脂肪的合成^[36]. 缺糖损伤、添加 2-去氧-D-葡萄糖干扰糖酵解或者线粒体抑制剂鱼藤酮等条件下, 都会导致细胞内 ATP 的下降, 随之导致细胞内 AMP 水平的升高, AMPK 被激活变构, 磷酸化 AMPK 催化亚基 α 亚基的 Thr-172 位点, AMPK 被激活; 从而激活分解代谢过程如促进葡萄糖和脂肪酸的吸收和代谢, 同时抑制合成代谢过程如脂肪酸、糖原胆固醇和蛋白质的合成, 维持细胞内 ATP 水平^[37]. AMPK 被激活后, 向 mTORC1 发出碳水化合物不足的信号, 抑制 mTORC1 的活性^[38]. AMPK 可通过 3 种途径来抑制 mTOR: (i) AMPK 被激活后能磷酸化 TSC2 蛋白, 从而调节 GTPase 活性, 下调 Rheb-GTP, 从而抑制 mTORC1 的活性^[39]; (ii) AMPK 磷酸化接头蛋白 Raptor, 增加 14-3-3 蛋白的结合, 从而阻碍 Raptor 与 mTOR 或 mTOR 与底物的结合; (iii) AMPK 可以通过直接磷酸化 mTOR 并导致 AMPK 自身磷酸化下降, 这可能代表一种新的调节途径^[23]. 最新研究发现了控制分解代谢和合成代谢的开关——内涵体/溶酶体蛋白复合体 v-ATPase-Ragulator, v-ATPase-Ragulator 是调节 mTORC1 和 AMPK 的共同激活剂^[7]. 当能量水平降低如葡萄糖缺乏的条件下, v-ATPase-Ragulator 接近 AXIN/LKB1(axin/liver kinase B1)从而激活 AMPK. 同时, AXIN 抑制朝向 RAG 的调节因子的鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)的活性, 从而导致胞内体的分离, 抑制 mTORC1 的活性. 当细胞内能量水平较高时, mTORC1 与之结合并被激活, 开启合成代谢通路(图 2)^[40,41].

AMPK 通过抑制 mTORC1 活性降低细胞内的 ATP 需求来维持细胞正常生理活性, 但是, 一旦能量平衡没有修复, 就会导致细胞自噬. AMPK 激活和 mTOR 抑制的相互作用下激活了自噬启动激酶 Ulk1(serine/threonine-protein kinase 1)^[42,43]. 营养充足时, mTORC1 磷酸化 Ulk1 的 Ser758, 阻止 Ulk1 与 AMPK 的相互作用^[44], 抑制自噬反应, 这个磷酸化位点能被 Rheb 激活而被雷帕霉素抑制. 在能量缺乏或应激时, mTORC1 被抑制, AMPK 与 Ulk1 相互作用, 刺激 Ulk1 的磷酸化, 导致细胞自噬^[45]; 而 mTOR 受到抑制的机制主要是通过 AMPK 的激活^[46], LKB1 通过激活 AMPK-TSC2, 抑制 mTOR, 抑制 S6K 和 4E-BP1 的磷酸化^[39]. 但是 Shang 等人^[47]认为 Ulk1 和

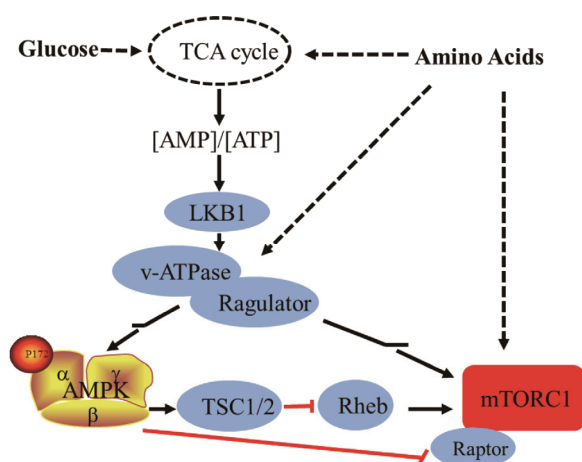


图2 mTOR 与 AMPK 交互调控细胞能量平衡

内涵体/溶酶体蛋白复合体 v-ATPase-Ragulator 是分解代谢和合成代谢的开关。葡萄糖和氨基酸等能量底物通过三羧酸循环改变细胞内 AMP 和 ATP 的比例, 能量水平降低时, v-ATPase-Ragulator 接近 AXIN/LKB1 从而激活 AMPK; 能量水平较高时, mTORC1 与之结合并被激活, 开启合成代谢通路。同时, AMPK 是 mTOR 通路上游主要的激酶, 被激活后能磷酸化 TSC2 蛋白, 下调 Rheb-GTP, 从而抑制 mTORC1 活性; 也可磷酸化接头蛋白 Raptor 从而阻碍 Raptor 与 mTOR 的结合。Glucose: 葡萄糖; TCA cycle: 三羧酸循环; Amino acids: 氨基酸; Ragulator: 调节因子

AMPK 的关联仅在营养充足的条件下, 在饥饿条件下是 Ulk1 的 Ser758 的去磷酸化导致了 AMPK 与 Ulk1 的分离, 从而导致细胞自噬。mTOR 因其对自噬的重要调节作用而成为肿瘤治疗靶标, 阻断 mTOR 能降低很多癌症的发病率。mTORC1 在癌症中的调节作用主要是与多层次的代谢调控网络相关, 这些代谢网络通过增强丙酮酸激酶从而激活糖酵解^[48]。

4 mTOR 整合氨基酸和能量感应通路

研究已证实 mTOR 可通过汇聚和整合来自于营养、生长因子、能量和环境胁迫对细胞的刺激信号, mTOR 感应细胞的营养与能量状态, 进而调控细胞存活与代谢以应对环境变化^[49]。最新的研究发现, 细

胞还能通过 mTOR-MDM2-Drosha 信号通路调控抑制细胞凋亡的 miRNA 的生物合成, 维持细胞存活。

在 mTORC1 上游多种调控因子中, 氨基酸作为蛋白质合成的基本结构且提供能量产生的底物而倍受关注。氨基酸通过代谢生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, AKG)或直接进入 TCA, 改变细胞内 AMP 和 ATP 水平, 通过 AMPK 和 mTORC1 的交互作用调控能量代谢。亮氨酸是激活 mTORC1 信号通路最有效的氨基酸。亮氨酸通过 mTOR 通路刺激 p70S6K 的磷酸化某种程度上是通过氧化脱羧提供线粒体能量和谷氨酸脱氢酶的变构激活^[50], 这也证实了亮氨酸部分通过影响线粒体功能和 AMPK 而调控 mTOR 功能的假说。雷帕霉素处理后, 细胞内的部分氨基酸含量显著增加, 其中精氨酸就增加了 42.2%, 这可能是通过提高了氨基酸转运载体的表达量来提高氨基酸的摄入, 从而对 mTOR 抑制后作出反馈来补偿 TCA 消耗的中间产物^[22]。关于氨基酸激活 mTORC1 的作用机制在前文中已有综述^[51], 近年来的研究主要关注在细胞代谢的关键细胞器——溶酶体, 氨基酸会使 mTORC1 转移到溶酶体并活化^[52]。氨基酸的这种激活作用依赖于 Rag GTPase, Ragulator 复合体和 v-ATPase(vacuolar H⁺-adenosine triphosphatase)^[41,53~55]。但是, 不同氨基酸对 mTORC1 呈现差异性调控, 亮氨酸对 mTORC1 的激活依赖于 Rag GTPase, 但谷氨酰胺的激活作用并不需要调节因子, 但需要 v-ATPase 和 Arf1 GTPase 起作用^[53]。

综上所述, mTOR 能够通过调控 RNA 翻译、线粒体基因转录或者磷酸化线粒体蛋白来调控线粒体功能, 还参与糖酵解通量与线粒体呼吸平衡。mTOR 与 AMPK 在细胞内交互调控能量平衡, 维持细胞的正常生理活动。由于 mTORC1 对营养物质和能量感应以及细胞生长的调节作用, 在癌症以及肥胖和糖尿病等疾病中已有较深入的研究, 进一步解析 mTORC1 信号感应途径、明确感应机制, 对寻找代谢性疾病治疗的新靶点具有重要的意义。

参考文献

- 1 Fogg V C, Lanning N J, Mackeigan J P. Mitochondria in cancer: at the crossroads of life and death. *Chin J Cancer*, 2011, 30: 526-539
- 2 Schmelzle T, Hall M N. TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 2000, 103: 253-262
- 3 Sarbassov D D, Ali S M, Sabatini D M. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17: 596-603
- 4 Buttgerit F, Brand M D. A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells. *Biochem J*, 1995, 312: 163-167
- 5 Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.

- Science, 2009, 324: 1029–1033
- 6 Morita M, Gravel S P, Chenard V, et al. mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation. *Cell Metab*, 2013, 18: 698–711
 - 7 Roux P P, Topisirovic I. Regulation of mRNA translation by signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a012252
 - 8 Banerjee P, Ahmad M F, Grove J R, et al. Molecular structure of a major insulin/mitogen-activated 70-kDa S6 protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 8550–8554
 - 9 Dorrello N V, Peschiaroli A, Guardavaccaro D, et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*, 2006, 314: 467–471
 - 10 Duvel K, Yecies J L, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell*, 2010, 39: 171–183
 - 11 Cunningham J T, Rodgers J T, Arlow D H, et al. mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 α transcriptional complex. *Nature*, 2007, 450: 736–740
 - 12 Porstmann T, Santos C R, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab*, 2008, 8: 224–236
 - 13 Blattler S M, Verdegue F, Liesa M, et al. Defective mitochondrial morphology and bioenergetic function in mice lacking the transcription factor Yin Yang 1 in skeletal muscle. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 3333–3346
 - 14 Lin J, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*, 2005, 1: 361–370
 - 15 Mootha V K, Handschin C, Arlow D, et al. Erralpha and Gabpa/b specify PGC-1 α -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 6570–6575
 - 16 Chaveroux C, Eichner L J, Dufour C R, et al. Molecular and genetic crosstalks between mTOR and Erralpha are key determinants of rapamycin-induced nonalcoholic fatty liver. *Cell Metab*, 2013, 17: 586–598
 - 17 Wenz T, Rossi S G, Rotundo R L, et al. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 20405–20410
 - 18 Groenewoud M J, Zwartkruis F J. Rheb and mammalian target of rapamycin in mitochondrial homeostasis. *Open Biol*, 2013, 3: 130185
 - 19 Polak P, Cybulski N, Feige J N, et al. Adipose-specific knockout of raptor results in lean mice with enhanced mitochondrial respiration. *Cell Metab*, 2008, 8: 399–410
 - 20 Schieke S M, Phillips D, McCoy J P Jr, et al. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway regulates mitochondrial oxygen consumption and oxidative capacity. *J Biol Chem*, 2006, 281: 27643–27652
 - 21 Um S H, Frigerio F, Watanabe M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature*, 2004, 431: 200–205
 - 22 Ramanathan A, Schreiber S L. Direct control of mitochondrial function by mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 22229–22232
 - 23 Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, 145: 732–744
 - 24 Hitosugi T, Kang S, Vander Heiden M G, et al. Tyrosine phosphorylation inhibits PKM2 to promote the Warburg effect and tumor growth. *Sci Signal*, 2009, 2: ra73
 - 25 Hitosugi T, Fan J, Chung T W, et al. Tyrosine phosphorylation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase 1 is important for cancer metabolism. *Mol Cell*, 2011, 44: 864–877
 - 26 Duran R V, Oppliger W, Robitaille A M, et al. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling. *Mol Cell*, 2012, 47: 349–358
 - 27 Lorin S, Tol M J, Bauvy C, et al. Glutamate dehydrogenase contributes to leucine sensing in the regulation of autophagy. *Autophagy*, 2013, 9: 850–860
 - 28 Hardie D G, Carling D, Carlson M. The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 821–855
 - 29 Kemp B E, Mitchelhill K I, Stapleton D, et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24: 22–25
 - 30 Kumar A, Lawrence J C Jr, Jung D Y, et al. Fat cell-specific ablation of rictor in mice impairs insulin-regulated fat cell and whole-body glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 2010, 59: 1397–1406
 - 31 Kocalis H E, Hagan S L, George L, et al. Rictor/mTORC2 facilitates central regulation of energy and glucose homeostasis. *Mol Metab*, 2014, 3: 394–407
 - 32 Hardie D G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 774–785

- 33 Chang G R, Wu Y Y, Chiu Y S, et al. Long-term administration of rapamycin reduces adiposity, but impairs glucose tolerance in high-fat diet-fed KK/HIJ mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105: 188–198
- 34 Houde V P, Brule S, Festuccia W T, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*, 2010, 59: 1338–1348
- 35 Ng T L, Leprivier G, Robertson M D, et al. The AMPK stress response pathway mediates anoikis resistance through inhibition of mTOR and suppression of protein synthesis. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 501–510
- 36 Zoncu R, Efeyan A, Sabatini D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12: 21–35
- 37 Mihaylova M M, Shaw R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 1016–1023
- 38 Liu L, Cash T P, Jones R G, et al. Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. *Mol Cell*, 2006, 21: 521–531
- 39 Shaw R J, Bardeesy N, Manning B D, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell*, 2004, 6: 91–99
- 40 Zhang C S, Jiang B, Li M, et al. The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism. *Cell Metab*, 2014, 20: 526–540
- 41 Zoncu R, Bar-Peled L, Efeyan A, et al. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar H⁺-ATPase. *Science*, 2011, 334: 678–683
- 42 Hardie D G. AMPK and autophagy get connected. *EMBO J*, 2011, 30: 634–635
- 43 Moscat J, Diaz-Meco M T. Feedback on fat: P62-mTORC1-autophagy connections. *Cell*, 2011, 147: 724–727
- 44 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
- 45 Dunlop E A, Tee A R. The kinase triad, AMPK, mTORC1 and ULK1, maintains energy and nutrient homeostasis. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41: 939–943
- 46 Zid B M, Rogers A N, Katewa S D, et al. 4E-BP extends lifespan upon dietary restriction by enhancing mitochondrial activity in *Drosophila*. *Cell*, 2009, 139: 149–160
- 47 Shang L, Chen S, Du F, 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: 4788–4793
- 48 Sun Q, Chen X, Ma J, et al. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 4129–4134
- 49 Tokunaga C, Yoshino K, Yonezawa K. mTOR integrates amino acid- and energy-sensing pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313: 443–446
- 50 Xu G, Kwon G, Cruz W S, et al. Metabolic regulation by leucine of translation initiation through the mTOR-signaling pathway by pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2001, 50: 353–360
- 51 曾黎明, 谭碧娥, 肖昊, 等. 氨基酸转运载体介导的氨基酸感应信号研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2012, 42: 699–708
- 52 Efeyan A, Zoncu R, Sabatini D M. Amino acids and mTORC1: from lysosomes to disease. *Trends Mol Med*, 2012, 18: 524–533
- 53 Jewell J L, Kim Y C, Russell R C, et al. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science*, 2015, 347: 194–198
- 54 Rebsamen M, Pochini L, Stasyk T, et al. SLC38A9 is a component of the lysosomal amino acid sensing machinery that controls mTORC1. *Nature*, 2015, 519: 477–481
- 55 Wang S, Tsun Z Y, Wolfson R L, et al. Metabolism. Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1. *Science*, 2015, 347: 188–194

Regulatory Mechanism of mTOR Signaling Pathway on Cell Energy Metabolism

XIAO Hao^{1,2}, TAN BiE^{1,4}, WU MiaoMiao³, SHAO FangYuan¹ & YIN YuLong¹

1 Observation and Experiment Station of Animal Nutrition and Feed Science in South-Central China, Ministry of Agriculture; Hunan Provincial Engineering Research Center for Healthy Livestock and Poultry Production; Key Laboratory of Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China;

2 University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 Diagnostic Medicine/Pathobiology, College of Veterinary, Manhattan KS 66506, USA;

4 Hunan Collaborative Innovation Center for Utilization of Botanical Functional Ingredients, Changsha 410000, China

Normal metabolic processes require the continuous energy supply and oxidative phosphorylation and ATP synthesis occurs in the mitochondria of cells. As cellular nutrients sensor and energy regulator, the mTOR regulates cell metabolism, cell cycle progression, and cell growth. Thus, this review summarizes the regulatory mechanisms of mTOR on mitochondrial function, the interactive effects of mTORC1 and AMPK on mitochondrial energy homeostasis, and the role of mTOR in integrating amino acid- and energy-sensing pathways, which would be possible to provide a support for prevention and treatment of cancers and metabolic diseases such as obesity and diabetes in the nutrition and pharmacology.

mTOR signaling pathway, mitochondria, energy metabolism, AMPK, amino acid

doi: 10.1360/N052015-00132