

# mTOR 信号通路在营养环境能量代谢方面的研究进展

黄永杰, 谢林森

郑州大学附属郑州中心医院检验科, 河南 郑州 450007

**摘要:** mTOR 信号通路广泛存在于多种细胞中,可改善机体能量状态,通过整合细胞内外营养、能量、氧分压、氨基酸及生长因子的信号作用于下游分子,发挥调控细胞 mRNA 翻译、核糖体合成、细胞凋亡等多种生物学功能,从而影响细胞的周期、能量代谢、细胞的存活、离子的转运及细胞骨架构建等生物活动。慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致原发性肝癌的重要原因之一。HBx 蛋白是 HBV 编码的 7 个蛋白质之一。研究表明,HBx 调节相关癌基因和抑癌基因的表达诱导肝癌的发生。本文就近年来关于 mTOR 信号通路在机体营养环境能力代谢和 HBx 诱导肝癌的发生机制的研究进展作一综述。

**关键词:** mTOR 信号通路; 营养环境; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒 X 蛋白

**中图分类号:** R 34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0244-03

mTOR 信号通路通过整合细胞内外的各种信号,主要是细胞面临的营养环境和“压力”条件,从而在控制细胞代谢、生长、增殖和生存过程中处于中心地位。mTOR 通过整合三种主要的信号——生长因子、氨基酸和葡萄糖来实现对细胞功能多方面的控制。过去十年来的研究发现,mTOR 信号通路在多种生命活动中被激活:肿瘤生成、血管形成、胰岛素抵抗、脂肪发生和 T 细胞活化;在肿瘤和 2 型糖尿病中,mTOR 信号通路常常异常。在临床应用中,mTOR 的抑制剂常用于器官移植、治疗肿瘤、冠状动脉狭窄及风湿性关节炎<sup>[1-3]</sup>。

## 1 mTOR 蛋白特征

mTOR 蛋白是一个 289 kDa 的丝氨酸/苏氨酸激酶,在进化上高度保守,属于 PI3K 相关的蛋白激酶家族。mTOR 可以与其他蛋白形成 mTORC1 及 mTORC2 两个复合物。mTORC1 有五个亚基:Raptor、mTOR、GβL(mLST8)、PRAS40、Deptor。其中,mTOR 是具有催化功能的亚基,其他亚基的具体功能还不清楚。有学者认为 Raptor 可能起到招募其他亚基并活化 mTOR 的功能;GβL 的缺失并不影响 mTOR 的功能;PRAS40 和 Deptor 可能负调控 mTORC1 的功能。mTORC1 活性降低的时候,PRAS40 和 Deptor 被招募到 mTORC1 复合体上。有观点认为,PRAS40 可能通过直接阻止底物的结合而影响 mTORC1 的活性。mTORC1 活化时,可以磷酸化 PRAS40 和 Deptor,从而阻止 PRAS40 和 Deptor 与 mTORC1 的结合,进一步增强 mTORC1 的活性。mTORC2 有六种亚基:mTOR、mSINI、GβL(mLST8)、Protor-1、Deptor 及 Rictor。有证据显示,Rictor 和 mSINI 的结合使两者更加稳定,从而为 mTORC2 的功能奠定结构基础。Deptor 是目前唯一已知的抑制 mTORC2 的蛋白。GβL 的缺失,严重影响 mTORC2 的活性和稳定性。mTORC1 功能研究的深入主要依赖于药物 rapamycin 的使用。rapamycin 进入细胞后,可以与 FKBP12 结合并进一步结合 mTOR 而

阻止 mTORC1 的活化,然而,Rapamycin-FKBP12 不能结合 mTORC2,因此不能迅速的抑制 mTORC2 的活性。据此,mTORC1 被认为是 rapamycin 敏感型,mTORC2 被认为是 rapamycin 不敏感型。也有报道认为:长时间的 rapamycin 处理可以影响 mTORC2 的聚合。实际上,Rapamycin 也只是抑制 mTORC1 的部分功能,mTORC1 的主要功能不受 rapamycin 的影响<sup>[2,4]</sup>。

## 2 营养环境与 mTOR

正常培养条件下,细胞内 mTOR 保持很高的活性。mTOR 的活性依赖于生长因子和氨基酸。生长因子或氨基酸单独存在时即能活化 mTOR,但此时 mTOR 的活性比较弱,生长因子或氨基酸的共同作用导致 mTOR 的活化。生长因子通过其受体作用于 AKT,AKT 活化后,磷酸化 TSC1 和 TSC2 并抑制其功能,被 TSC1 和 TSC2 抑制的 RheB 得以活化,从而导致 mTOR 的构象发生变化而被激活。氨基酸介导 mTOR 活化的信号通路还不清楚。有研究认为,氨基酸通过作用于 Rag 蛋白与 Regulator,SLC38A9、v-ATPase 等形成的复合物,促使 mTOR 定位于溶酶体上,进而在生长因子介导的信号通路的作用下,活化 mTOR。也有研究认为,氨基酸可以诱导细胞外的钙离子进入细胞内,从而导致钙调蛋白 CaM 因结合钙离子发生构象变化,并进而结合 PI3KC3。Ca<sup>2+</sup>/CaM-PI3KC3 复合物的形成激活 PI3KC3 通过产生 PI3P 招募 mTOR,并导致 mTOR 构象的变化,在生长因子介导的信号信号的进一步作用下,mTOR 最终活化<sup>[5-9]</sup>。

mTORC1 是控制细胞生长和代谢的主要调节者:一方面,mTORC1 可以促进细胞的合成代谢途径,包括蛋白、脂类和细胞器的生成;另一方面,mTORC1 可以抑制细胞的分解代谢途径,如自噬吞噬。mTORC1 通过磷酸化 4E-BP1 和 S6K1 来促进蛋白合成。磷酸化的 4E-BP1 不能与 eIF4E 结合,从而促使

eIF4E 的翻译功能。磷酸化的 S6K1 可以通过底物 S6 促进 mRNA 的生成、翻译的起始和延伸以及核糖体蛋白的合成。mTORC1 还可以通过刺激核糖体 RNA 的转录促进核糖体的产生。mTORC1 可以磷酸化 ATG13 从而阻止自体吞噬的起始。mTORC1 还能通过增强 SREBP1 和 PPAR 的活性调控脂类和胆固醇的合成。mTORC1 通过控制转录因子 PGC1- $\alpha$  和 YY1 影响线粒体的代谢<sup>[4-5]</sup>。因此,营养物质(生长因子、氨基酸和葡萄糖)存在情况下,mTOR 被激活,细胞启动上述的一系列信号实现生长、增殖和迁移。

在饥饿情况下,生长因氨基酸和葡萄糖被去除。不仅生长因子和氨基酸介导的活化 mTOR 的信号消失,细胞还会启动一条抑制 mTOR 活性的信号通路。由于胰岛素缺失导致葡萄糖不能被细胞吸收,细胞内 AMP 的浓度升高 ATP 的浓度降低。AMP 可以结合 AMPK,从而使 AMPK 被 LKB1 磷酸化。磷酸化的 AMPK 进一步磷酸化 TSC1 及 TSC2 并增强 TSC1/TSC2 的活性,从而抑制 mTOR 的活性<sup>[10]</sup>。抑制 mTOR 的信号往往通过活化 AMPK 发挥作用。有报道,钙离子能够通过增强 CaMKKB 的活性,进而激活 AMPK,抑制 mTOR 的活性<sup>[11]</sup>。

mTOR 失活后,细胞会产生自体吞噬。细胞自体吞噬是指细胞利用溶酶体来降解自身的物质成分的过程,与降解蛋白的泛素化系统不同的是,自体吞噬主要降解的是一些半衰期长的蛋白以及某些细胞器,是唯一已知降解细胞器的通路。它是真核细胞所特有的,且在进化过程中高度保守<sup>[12]</sup>。在正常的生长条件下,细胞维持很低的“本底”水平的自体吞噬,起到保持细胞内环境稳态的作用。细胞的自体吞噬能在某些环境诱因(如营养物质的缺乏或者有发育转变发生)或细胞内压力(细胞器受损、变异蛋白质聚集、氧化负担过高和病原体感染)的情况下被激活而大量产生,其中饥饿是诱发自体吞噬的常用方法之一。自体吞噬是细胞的一种自我保护机制,通过自体吞噬,细胞一方面可以清除凋亡细胞,降解错误折叠的蛋白质去除多余的或受损的细胞器,从而保持细胞内部的稳定平衡;另一方面可以降解细胞内的各种成分为细胞提供氨基酸和 ATP,从而保证细胞在营养缺失情况下的存活。如果自体吞噬基因失活,自体吞噬过程就会受阻,那么在“压力”环境下,细胞的生存就大受影响<sup>[13-15]</sup>。在细胞自体吞噬产生的过程中,有两个激酶复合物发挥了至关重要的作用。一是 mTORC1 复合物,起到“开关”的作用。二是 PI3KC3/Beclin1 复合物,能够促进自噬小体膜的产生并招募下游的蛋白。细胞自体吞噬是一个复杂的过程有多条信号通路参与了细胞自体吞噬过程。目前研究较多的信号通路有:(1) I 型磷脂酰乙醇三磷酸激酶(class I PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR (Target of Rapamycin)信号转导通路;(2) III 型磷脂酰乙醇三磷酸激酶(PI3KC3)信号转导途径;(3) AMP 激活的蛋白激酶 AMPK-mTOR 信号转导途径<sup>[3,12,16]</sup>。

### 3 乙型肝炎病毒(HBV)X 蛋白与 mTOR 活性关系

HBV 编码的蛋白主要有 X 蛋白、表面抗原、聚合酶、e 抗原和核心抗原。越来越多的证据提示,HBV X 蛋白(HBx)在参与慢性乙型肝炎病理过程和诱发肝癌发生的过程中起着十

分重要的作用。由于在肝癌患者的癌组织中,可以检测到野生型或者突变型 X 基因片段;HBx 转基因小鼠肝癌的发生率明显高于对照组,提示其可能参与肝癌的发生发展,具体机制尚不清楚。HBx 可以影响病毒的复制以及影响宿主细胞的多项生命活动,是 HBV 编码的蛋白中功能最广泛的一个,故 HBx 在肝癌发生发展中的作用以及相关的作用机制成为目前肝炎相关性肝癌领域的研究热点。

HBx 能够通过细胞的信号转导通路等方式,来调控宿主细胞的许多生物学功能。不同的营养环境下,HBx 如何通过影响控制细胞能量代谢的 mTOR 来调控细胞的功能,是深入认识 HBV 病理的一个新的重要方向。钙离子是细胞内的重要信使,通过钙调蛋白介导的级联信号,调控细胞内许多蛋白参与了多条信号通路。近来又发现了钙离子信号新的作用蛋白 mTOR。根据相关研究,钙离子对 mTOR 的调控有双重作用,这是 mTOR 活化的基本机制,对于细胞的生长、增殖和能量代谢不可或缺;另一方面,钙离子能够通过 CaMKKB 抑制 mTOR 的活性。这说明,细胞内 mTOR 的活性可能受到了钙离子的精密调控。钙离子调控 mTOR 活性的过程中,这两条信号通路起到了怎样的作用,不同的营养环境下,又扮演了怎样的角色? HBx 能够引起细胞中钙离子浓度的升高,HBx 的这种作用对于 HBV 的复制起到了重要的调控作用。HBx 的这种作用对于细胞功能有什么样的影响,还没有详细的研究。当细胞面临的外界环境不同时,HBV/HBx 的这种作用在生理病理条件下是否存在,有什么意义? 有研究认为,不同营养环境下,HBx 可能通过钙离子调控细胞内 mTOR 的活性,进而导致细胞转化或者促进细胞存活<sup>[17-20]</sup>。

### 参考文献

- [1] Xie LS, Huang YJ. Antagonism of RIP1 using necrostatin-1 (Nec-1) ameliorated damage and inflammation of HBV X protein (HBx) in human normal hepatocytes [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1194-1199.
- [2] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [3] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [4] Laplante M, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 8): 1713.
- [5] Durán RV, Hall MN. Regulation of Tor by small GTPases [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(2): 121-128.
- [6] Jewell JL, Kim YC, Russell RC, et al. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine [J]. *Science*, 2015, 347(6218): 194-198.
- [7] Wang SY, Tsun ZY, Wolfson RL, et al. Metabolism. Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1 [J]. *Science*, 2015, 347(6218): 188-194.
- [8] Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szymiarowski P, et al. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2 [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(2): 193-205.

- neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration? [J]. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(6):378.
- [8] Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, et al. Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: focus on aggressive histotypes [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2016, 150(3/4):194-207.
- [9] Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Can intraoperative frozen section influence the extension of central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(3):383.
- [10] Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al. FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(12):5255-5257.
- [11] Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy [J]. *Endocr Pract*, 2000, 6(6):469.
- [12] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients [J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):28-35.
- [13] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [14] Pacini F, Castagna MG. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2):369.
- [15] Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, et al. Differentiated thyroid cancer-treatment: state of the art [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):E1292.
- [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版) [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1):1-15.
- [17] Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8,676 patients at a single institution [J]. *Surgery*, 2017, 161(2):485.
- [18] Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(2):117-122.
- [19] Miccoli P, Bakkar S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview [J]. *Updates Surg*, 2017, 69(2):145-150.
- [20] Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2):457-480.
- [21] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10):1941-1959.
- [22] Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):124-127.
- [23] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2610.
- [24] Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b) [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2):167-172.
- [25] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167-1214.

收稿日期:2019-05-02 修回日期:2019-06-20 编辑:石嘉莹

(上接第 245 页)

- [9] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1):27-42.
- [10] Han XB, Kou JY, Zheng YH, et al. ROS generated by upconversion nanoparticle-mediated photodynamic therapy induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in M1 peritoneal macrophage [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6):1325-1338.
- [11] Huang D, Shen SL, Cai M, et al. Role of mTOR complex in IGF-1 induced neural differentiation of DPSCs [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(3):273-283.
- [12] Wang Y, Zhang JH, Bo JS, et al. Hydrogen-rich saline ameliorated LPS-induced acute lung injury via autophagy inhibition through the ROS/AMPK/mTOR pathway in mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(9):721-727.
- [13] Yang HQ, Wang H, Liu YB, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway plays a role in regulating aconitine-induced autophagy in mouse liver [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 124:317-320.
- [14] Xia H, Dufour CR, Giguère V. ERR $\alpha$  as a bridge between transcription and function: role in liver metabolism and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:206.
- [15] Lin Y, Deng WY, Pang JK, et al. The microRNA-99 family modulates hepatitis B virus replication by promoting IGF-1R/PI3K/Akt/mTOR/ULK1 signaling-induced autophagy [J]. *Cell Microbiol*, 2017, 19(5). [Epub ahead of print]
- [16] Liu XL, Hu XT, Kuang YY, et al. BCLB, methylated in hepatocellular carcinoma, is a starvation stress sensor that induces apoptosis and autophagy through the AMPK-mTOR signaling cascade [J]. *Cancer Lett*, 2017, 395:63-71.
- [17] Xiang KL, Wang B. Role of the PI3K-AKT-mTOR pathway in hepatitis B virus infection and replication [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4713-4719.
- [18] Wang X, Huo BN, Liu J, et al. Hepatitis B virus X reduces hepatocyte apoptosis and promotes cell cycle progression through the Akt/mTOR pathway in vivo [J]. *Gene*, 2019, 691:87-95.
- [19] Zhu MY, Guo JL, Li W, et al. Hepatitis B virus X protein induces expression of alpha-fetoprotein and activates PI3K/mTOR signaling pathway in liver cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14):12196-12208.
- [20] Kim HY, Jhun JY, Cho ML, et al. Interleukin-6 upregulates Th17 response via mTOR/STAT3 pathway in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(8):1264-1273.

收稿日期:2019-05-26 修回日期:2019-06-20 编辑:王国品