

氨基酸介导的 TOR 信号传导通路研究进展

邓会玲 刘国华* 刘 宁

(中国农业科学院饲料研究所, 北京 100081)

摘要: TOR (target of rapamycin) 是一种进化上十分保守的丝氨酸 (Ser)/苏氨酸 (Thr) 蛋白激酶, 可以感知营养状况、能量、生长因子等信号, 进而调节细胞的生长、增殖和凋亡等生理进程。本文综述了 TOR 的上、下游信号传导通路及各种氨基酸对 TOR 信号传导通路的影响, 为探讨氨基酸调控蛋白质合成的作用机制及建立精确的营养供给技术提供了开创性思路。

关键词: 氨基酸; TOR; 信号传导通路

中图分类号: Q55

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2011)04-0529-07

TOR (target of rapamycin) 是一种进化上十分保守的丝氨酸 (Ser)/苏氨酸 (Thr) 蛋白激酶, 属于磷酸肌醇相关激酶 (phosphatidylinositol kinase-related kinases, PIKKs) 家族成员, 广泛存在于各种生物细胞中^[1]。TOR 首先在酵母中被发现, 随后在哺乳动物中也发现了酵母 TOR 的同源物, 分别命名为 FRAP (FKBP-rapamycin-associated protein)、RAFT (rapamycin and FKBP target) 和 RAPT (rapamycin target)^[2], 现统称为 mTOR (mammalian target of rapamycin)。

TOR 是既一种蛋白激酶, 也是一种重要的信号传导分子, 在调节细胞生长和细胞周期中起中枢作用。它能够激活下游信号传导通路, 通过 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1)、S6K (p70 ribosomal protein S6 kinase) 等翻译调节因子的磷酸化作用来传递外界营养状况、生长因子等信号, 从而调节细胞内核糖体的发生、蛋白质的合成等生理过程, 进而综合调控细胞生长、增殖、凋亡和自噬^[3]。TOR 信号传导通路是营养、化学和运动等因素导致细胞生长和分化的一个关键信号传导通路^[4]。

生长因子、营养素、能量以及应激等因素可调控 TOR 信号传导通路。生长因子 [如胰岛素或胰岛素样生长因子 (IGFs)] 可通过与其受体结合经

磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 途径作用于 TOR 信号传导通路; TOR 可通过 AMP 激酶 (AMPK) 途径感知细胞所处的能量状态, 低能量状态可以活化 AMPK, 活化的 AMPK 会直接磷酸化 TSC2 (tuberous sclerosis complex 2), 从而提高 GTP 活化蛋白 (GTPase activating protein, GAP) 的活性, 抑制 TOR 信号传导通路; TOR 在细胞抗应激过程中起重要作用, 如细胞缺氧时会抑制 TOR 信号传导通路; 营养素, 特别是氨基酸可以调节 TOR 信号传导通路。本文将重点阐述作为蛋白质合成和细胞生长的功能性营养素的氨基酸对 TOR 信号传导通路的影响及其研究进展。

1 TOR 的分子结构

雷帕霉素 (rapamycin, RAPA) 是一种亲脂性的抗生素, 20 世纪 70 年代中期从生长于复活节岛的链球菌属的微生物中提取得到, 它能抑制细胞的过度增殖^[5]。RAPA 在所有真核细胞内的受体是一个 12 ku 的小分子蛋白质, 称为 FK506 结合蛋白 12 (FK506-binding protein 12, FKBP12), 而 TOR 则是 FKBP12-RAPA 复合物结合的靶点^[6]。

TOR 分子结构复杂, 目前对人类 TOR 分子结构研究较为清楚, 它是由 2 549 个氨基酸残基组成, 分子中有多个各自独立而保守的结构域。

收稿日期: 2010-10-26

基金项目: 国家肉鸡产业技术体系建设专项 (nycytx-42-G4-03)

作者简介: 邓会玲 (1987—), 女, 湖北仙桃人, 硕士研究生, 从事单胃动物营养与饲料科学研究。E-mail: denghuijing1020@163.com

* 通讯作者: 刘国华, 研究员, 硕士生导师, E-mail: liuguohua@mail.caas.net.cn

TOR 的一级结构含有多个结构域,从氨基端起依次为 HEAT 串联重复序列、FAT 域 (focal adhesion targeting domain)、FRB 域 (FKBP12-rapamycin binding domain)、催化域和 FATC 域 (focal adhesion targeting domain of C-terminal domain) (图 1)^[7]。其中,氨基端存在 20 个串联的 HEAT 重复序列,每一个 HEAT 包含 2 个大约由 40 个氨基酸残基组成的 α 螺旋。这种重复结构介导了蛋白质之间的相互作用^[8],并有利于 TOR 定位于细胞膜表面。TOR 羧基端的中部是激酶催化域,其结构和 PI3K 激酶的催化域相似。激酶催化域的上游是 FRB 域,为 FKBP12-RAPA 复合物与 TOR 相互作用的区域,当 FKBP12-RAPA 复合物与 FRB 域

相结合后,抑制 TOR 的活性。FRB 域发生突变后可以完全阻止 RAPA 对 TOR 的抑制作用。FRB 域上游大约 500 个氨基酸残基处为 FAT 域,其作用可能是与 TOR 分子末端的 FATC 域形成 1 个空间结构,从而暴露 TOR 分子的催化域^[9]。FATC 域和 NRD 域 (negative regulatory domain) 位于 TOR 分子羧基端,其中,NRD 域在 FATC 域和激酶催化域之间,是 TOR 的负性调节域,而 FATC 域对 TOR 的活性有至关重要的作用,FATC 域中的任何一个氨基酸残基的缺失都能使 TOR 丧失催化能力。由于 TOR 包含的几个相对独立的结构域都能够和其他蛋白质发生作用,因而它能结合不同的蛋白质。

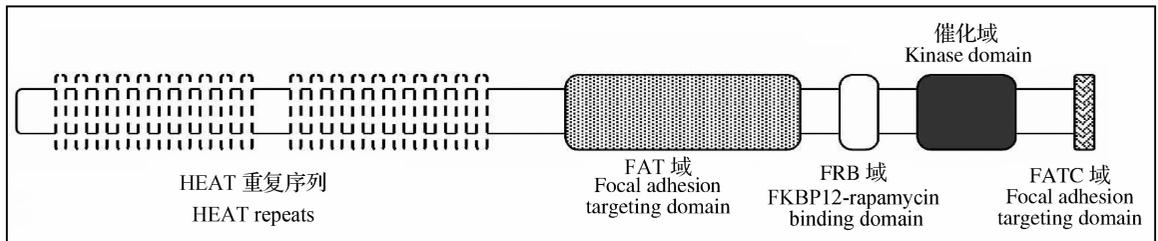


图 1 TOR 的一级结构

Fig. 1 The primary structure of TOR^[7]

TOR 以 2 种复合物的形式存在,其结构在细胞中都是相对保守的,它们分别是 TOR-Raptor 复合物 (TORC1) 和 TOR-Rictor 复合物 (TORC2)^[10]。TORC1 是由 LST8 (lethal with SEC13 protein 8, 也称 G β L)、Raptor (regulatory associated protein of TOR) 和 TOR 组成,对 RAPA 敏感,它主要调控细胞代谢和生长^[11]。LST8 相对分子质量为 36,特异性地作用于 TOR 分子中的激酶催化域,起到激活并稳定 TOR 的作用。Raptor 分子结构保守,相对分子质量为 150,能够同时和 TOR 下游的效应蛋白相结合,如 S6K1 和 4E-BP1,因而 Raptor 可能是 TOR 的 1 个调节蛋白,能够将 TOR 的激酶域和底物连接起来。FKBP12-RAPA 复合物能结合在 TOR 的 FRB 域中,破坏 TOR 和 Raptor 间的相互作用,使得 TOR 的激酶催化域失去接近并磷酸化下游靶蛋白的能力,从而抑制 TORC1 的活性。而 TORC2 是由 LST8、Rictor 和 TOR 组成,且对 RAPA 不敏感,它主要的功能是参与肌动蛋白细胞骨架的构建^[2,12]。

2 TOR 的信号传导通路

TOR 信号传导通路主要包括上游信号传导通路和下游信号传导通路。TOR 上游信号传导通路主要有 2 条,分别为 PI3K/Akt 和 TSC1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2)。TOR 下游信号传导通路主要有 4E-BP1 和 S6K。

2.1 TOR 上游信号传导通路

哺乳动物细胞中,调控 TOR 活性的上游信号因子主要包括生长因子、营养因子、能量及环境压力^[11]。其中,生长因子调控 TOR 信号传导通路是通过 PI3K/Akt/TOR 通路实现的;营养因子特别是氨基酸进入细胞后直接作用于 TOR 信号传导通路中的效应分子,或通过间接途径对 TOR 信号传导通路起作用;能量和环境压力(如缺氧)是细胞内的刺激因子,可通过多种方式作用于 TOR 信号传导通路^[13]。

PI3K/Akt/TOR 是 TOR 的一条上游信号传导通路,它与细胞生长、增殖密切相关。生长因子通过与其受体结合激活细胞内的突变胰岛素受体酶

解物(IRS1),进而活化 PI3K,从而进一步激活 Akt(又称为 PKB),活化的 Akt 可以直接磷酸化 TOR,活化的 TOR 作用于下游的底物。其中 PI3K 可催化细胞膜磷脂产生磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3),从而招募激活更多的 Akt/PKB^[14]。当 FKBP12-RAPA 复合物结合于 TOR 的 FRB 域,则抑制 TOR 的活性,可使这种信号不能下传。

TSC1/2 是 TOR 的另一条上游信号传导通路,TSC1 与 TSC2 形成复合物而对 TOR 及其下游信号发生作用。Rheb(ras homolog enriches in brain)作为 TSC1-TSC2 复合物和 TOR 之间的“桥梁蛋白”,其作用是结合 GTP 或 GDP,Rheb 与 GTP 结合时 TOR 被激活,Rheb 与 GDP 结合时 TOR 被抑制。TSC2 通过调控 Rheb 与 GTP 或 GDP 的结合来调控 TOR 的活性。TSC2 是 GAP,它可使 Rheb 与 GTP 的结合程度降低而呈 Rheb-GDP 状态,是 TOR 信号的负调节物^[2]。磷酸化的 Akt 可抑制 TSC2 的活性,导致 Rheb 与 GTP 结合从而激活 TOR,增强其信号传导通路。TSC1-TSC2 复合物可接受来自上游多个激酶的调节而对生长因子、能量、环境压力和氨基酸等其他营养因子做出反应,从而调控细胞的存活和生长^[13]。综上所述,Rheb 和 TSC1-TSC2 复合物是 TOR 直接的上游调节物,TOR 信号传导通路感受营养信号一般要通过它们介导。

调节 TOR 信号传导的还有一条通路,即 LKB1/AMPK/TOR。LKB1 磷酸化激活 AMPK 相关激酶家族蛋白,其中 AMPK 是细胞重要的能量感受器,在调节代谢和能量平衡等方面起着重要的作用^[15]。

2.2 TOR 下游信号传导通路

TOR 调节的下游信号因子主要是激酶。活化后的 TOR 可调节 2 条不同的下游信号传导通路:4E-BP1 和 S6K,二者形成了 2 条平行的调节 mRNA 转译的信号传导通路。TOR 通过改变 4E-BP1 的磷酸化状态而调控翻译起始复合物的功能,通过影响 S6K1 的活性而调控核糖体蛋白以及翻译调节蛋白的合成。TOR 还可以通过对 eEF2K(eukaryotic elongation factor 2 kinase)的调节来调控翻译过程中肽链的延伸^[16]。

4E-BP1 是一个低分子蛋白质,通过与真核细胞翻译起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)的结合而抑制翻译的起始。

eIF4E 与 mRNA 的 5'端的帽子结构(cap)7-甲基鸟嘌呤残基(7mG)的直接结合能启动翻译,而 eIF4E 结合于 mRNA 的 5'端的帽子结构,其中与 eIF4E 结合的是 eIF4G(真核细胞翻译起始因子 4G),二者的结合受到 4E-BP1 的调节。低磷酸化的 4E-BP1 与 eIF4E 具有较高的亲和力,处于较高磷酸化状态的 4E-BP1 则可释放出 eIF4E,使 eIF4G 与 eIF4E 结合,从而启动 5'端 mRNA 的翻译^[17]。

哺乳动物细胞中有 2 种 S6K 蛋白,其在组成、结构和功能等方面都很相近。S6K 是属于 AGC 激酶家族的 Ser/Thr 激酶。S6K1 是分子量为 70 ku 的蛋白激酶,被胰岛素激活后发生磷酸化。活化的 S6K1 能刺激核糖体蛋白 S6 的磷酸化,S6 蛋白的磷酸化能刺激一类拥有 5'多嘧啶结构的 mRNA 的翻译,这些 mRNA 通常编码一些核糖体蛋白和其他翻译调节蛋白。S6K2 是与 S6K1 密切相关的酶,同样受 TOR 信号传导通路的调控。

3 氨基酸与 TOR 信号传导通路

氨基酸可通过 TORC1 信号传导通路调节 S6K1 和 4E-BP1 的磷酸化,进而从翻译水平调节基因表达。同时,RAPA 处理的哺乳动物细胞的基因芯片试验证明,哺乳动物 TORC1(mTORC1)信号传导通路可以在转录水平调控许多基因的表达,特别是代谢和生物合成途径中基因的表达^[18]。TOR 依赖的转录过程受 URI(unconventional pre-foldin RPB5 interactor)的调控^[19],其中 URI 参与酵母和哺乳动物中对营养素敏感的 TORC1 控制的转录水平的调控。因此,氨基酸通过 TOR 信号传导通路可在转录和翻译 2 个水平上调节基因的表达。

尽管大量研究已经表明氨基酸可以影响 TOR 信号传导通路,但迄今为止,对氨基酸影响 TOR 信号传导通路的作用机制仍存在争议。氨基酸的刺激作用主要有以下 4 种可能的作用机制:1)氨基酸直接或间接地刺激 TSC1-TSC2 复合物,或影响 Rheb 与 TOR 的结合,从而作用于 TOR 信号传导通路^[20-21];2)PI3K 家族中最老的成员 hVps34 可以通过 FYVE 和/或 PX 结构域包含蛋白直接或间接地激活 TORC1 信号传导通路^[22];3)eIF4G 的磷酸化和 tRNA 的氨酰化也参与到氨基酸对 TOR 信号传导通路的调控中^[23-24];4)MAP4K3(mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 3)

也称为生发中心样激酶 (GLK), 是 TORC1 信号传导通路的上游氨基酸的调节器, 是 S6K/4E-BP1 磷酸化所必需的^[25]。但是 MAP4K3 激活 TORC1 的机制目前仍不清楚, 此外, 有研究显示 TORC1 作用底物 S6K1 的活化会反馈抑制 IRS-1 和 PI3K 的活化^[12]。

目前, 氨基酸介导的 TOR 信号传导通路的研究主要集中在酵母、大鼠和猪等生物上^[26-28], 还有一部分研究是在鱼上进行的^[29-30], 而且相关研究的氨基酸主要是支链氨基酸特别是亮氨酸 (Leu)、精氨酸 (Arg) 和谷氨酰胺 (Gln), 其他氨基酸对 TOR 信号传导通路影响的研究较少。以下将分别介绍 Leu、Arg 和 Gln 及其他氨基酸作用于 TOR 信号传导通路的研究进展。

3.1 Leu 与 TOR 信号传导通路

支链氨基酸是肌肉蛋白质合成的原型刺激物, 在刺激骨骼肌蛋白质的合成中起着调控作用, 尤其是 Leu, 它在翻译起始和刺激蛋白质的合成中起着独特的作用。Leu 启动 mRNA 翻译的一些因子来刺激蛋白质的合成, 主要是激活 TOR 信号传导通路, 包括 S6K 和 4E-BP1。

Leu 调节 TOR 信号传导通路的作用机制目前仍未完全研究清楚, 但是, 它可影响 2 种与激酶直接作用的蛋白质: Raptor 和 Rheb。Raptor 可与 TOR 结合形成对营养敏感的 TORC1, 而且还能与 4E-BP1 和 S6K1 结合。TOR 与 Raptor 间的相互作用部分受到氨基酸利用率改变的影响^[20]。氨基酸调节 Rheb 的功能是通过调节 Rheb 与 TOR 的结合来实现的, 移走所有氨基酸或只移走 Leu 影响 Rheb 与 TOR 的结合, 但并不影响 Rheb 与 GTP 的结合^[20-21]。Douglas 等^[23]研究表明, Leu 刺激了 eIF4E · eIF4G 结合物的组装以及骨骼肌中蛋白质的合成, 这可能是由于提高了 eIF4G 的磷酸化作用。Layne 等^[27]研究表明, 大鼠采食富含 Leu 饲料后血浆 Leu 含量升高, 血浆 Leu 含量升高可刺激肌肉蛋白质的合成, 但血浆 Leu 含量升高并不能使肌肉蛋白质的合成持续升高; 饲料中 Leu 含量升高时, S6K 和 4E-BP1 的磷酸化程度也升高。

Leu 还可通过刺激真核细胞翻译起始因子 4F (eIF4F) 形成的增加来诱导蛋白质的合成, eIF4F 可调控 mRNA 使其结合到核糖体上^[31], 并起始翻译^[32], 而 eIF4F 的形成是由对 RAPA 敏感的

TORC1 所调控的。Fiona 等^[28]研究表明长期静脉注射 Leu 可激活新生动物骨骼肌 TOR 及其下游信号, 如 TOR、eIF4E-BP1、核糖体蛋白 S6K 以及 eIF4E · eIF4G 结合物的磷酸化作用均增加, 但其对蛋白质合成的激活作用依赖于其他氨基酸的有效性。

此外, Leu 还可以通过 TORC1 作用于中枢神经系统来调节采食量。Daniela 等^[33]直接向大鼠下丘脑弓状核区附近注射 L-Leu 刺激了下丘脑的 TOR 信号传导通路, 导致大鼠采食量降低, 体重显著下降。而 Leu 诱导的采食量降低可被 RAPA 所抑制, 因此此过程需要 TOR 信号传导通路的参与。Cecilia 等^[34]研究表明, 通过 TOR 信号传导途径, Leu 还可以在翻译水平上激活脂肪细胞中瘦素的表达。由此可见, Leu 通过对 TOR 信号传导通路的影响, 在肌肉蛋白质的合成、翻译的起始、采食量的调节以及瘦素的合成等方面发挥着重要作用。

3.2 Arg 与 TOR 信号传导通路

Arg 是新生仔猪最大化生长的必需氨基酸。许多研究已经证明增加氨基酸的利用率可以通过提高翻译起始因子的正调节因子来提高骨骼肌和肝脏蛋白质的合成^[35-36], 随后很多研究表明 Arg 也能提高刺激翻译起始因子和蛋白质的合成。Yao 等^[37]研究表明, 在新生仔猪的饲料中补充 Arg 刺激了骨骼肌中 4E-BP1 的磷酸化, 提高了骨骼肌而非肝脏中 mTOR 信号传导的活性, 这为从分子水平上解释补充 Arg 刺激新生仔猪骨骼肌蛋白质合成和提高日增重的效应提供了证据。L-Arg 也能以 RAPA 敏感途径来活化大鼠肠上皮细胞中的 mTOR 信号传导通路^[38]。L-Arg 通过 mTOR 信号传导通路来诱导 S6K 的活化和 4E-BP1 的磷酸化, 其中 L-Arg 作为一氧化氮合成的底物, 其诱导的 S6K 的活化被一氧化氮合成酶 (NOS) 的抑制剂 NMMA 和 NIO 所抑制, NOS 抑制剂可以阻碍阳离子氨基酸转运系统。因此, L-Arg 可通过 mTOR 信号传导通路调节 S6K 的活性及 4E-BP1 的磷酸化, 但它涉及到阳离子氨基酸转运系统^[38]。

蛋白质的合成对肠细胞迁移是必需的, PI3K/mTOR 的抑制调节途径也可以抑制细胞迁移, 而 Arg 可提高肠上皮修复过程中肠细胞的迁移。Rhoads 等^[39]研究表明, mTOR/S6K 信号传导通路对肠细胞迁移是必需的, Arg 可增强细胞迁移并活

化小肠上皮细胞 TOR 下游信号 S6K,可能在肠道细胞修复中起作用。总之,Arg 主要是活化 TOR 信号传导通路的下游信号因子 S6K 和 4E-BP1,但其具体的作用机制仍不清楚。

3.3 Gln 及其他氨基酸与 TOR 信号传导通路

TOR 信号传导通路还参与细胞应对氮源和碳源改变的反应^[40-41],在检测氮源和调控基因表达的信号传导通路中起作用^[42]。谷氨酰胺合成酶可将氨转化为 Gln,在氮代谢中起到中心作用^[43]。Crespo 等^[44]研究发现,在酵母氮代谢中,Gln 作为一种首选氮源和重要的中间体可能调控 TOR 信号传导通路。研究表明 Gln 损耗会影响 TOR 抑制的转录因子的核定位和活性,TOR 可以感受 Gln 的变化,然后根据不同的营养条件作出适宜的反应。姜俊^[29]研究表明鲤鱼肠道中存在原代肠上皮细胞(IECs)蛋白质合成的信号调控分子 TOR,Gln 提高了前中肠 IECs 蛋白质的合成能力,而 Gln 提高其蛋白质合成的能力受 TOR 的调控。但是,Gln 影响 TOR 信号传导通路的具体作用机制仍不清楚,有待进一步的研究。

关于其他氨基酸影响 TOR 信号传导通路的研究极少。姜俊等^[30]研究表明,饲料中色氨酸(Trp)缺乏或过量均可提高幼建鲤前、中、后肠和肌肉中的 TOR 基因的表达。

4 小 结

目前对氨基酸影响 TOR 信号传导通路的研究已经相当广泛及深入,让我们对氨基酸影响 TOR 信号传导通路的作用机制有了更深入的了解,但是仍然还有很多问题有待解决。例如,氨基酸是否需要发生代谢反应来传导信号?如果是,那么它的代谢产物是什么?在氨基酸影响 TOR 信号传导通路过程中,氨基酸作用的受体是什么?是胞内受体还是膜受体?氨基酸调节 TSC1-TSC2 复合物的具体机制是什么?等等。在全面了解氨基酸,特别是 Leu 对蛋白质合成的作用机制时,这些问题以及其他很多问题亟待解决。对氨基酸与 TOR 信号传导通路更深入的研究和对其作用机制的全面了解,不仅能完善氨基酸对蛋白质合成的作用机制,也能为探讨营养调控蛋白质合成的机制以及建立精确的营养供给技术提供理论基础和开创性思路。

参考文献:

- [1] 刘宁,刘国华,蔡辉益,等.营养介导的 TOR 信号传导研究进展[J].中国畜牧兽医,2010,37(6):25-29.
- [2] HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR[J]. Genes & Development, 2004, 18:1926-1945.
- [3] AURUCH J, HARA K, LIN Y, et al. Insulin and amino-acid regulation of mTOR signaling and kinase activity through the Rheb GTPase[J]. Oncogene, 2006, 25(48):6361-6372.
- [4] TOBIAS S, MICHAEL N H. TOR, a central controller of cell growth[J]. Cell, 2000, 103:253-262.
- [5] VEZINA C, KUDELSKI A, SEHGAL S N. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic[J]. The Journal of Antibiotics, 1975, 28(10):721-726.
- [6] MATTHEW W H, ANDRZEJ G, DAVID E U, et al. A receptor for the immuno-suppressant FK506 is a *cis-trans* peptidyl-prolyl isomerase [J]. Nature, 1989, 341:758-760.
- [7] DAMES S A, MULET J M, KLARA R S, et al. The solution structure of the FATC domain of the protein kinase target of rapamycin suggests a role for redox-dependent structural and cellular stability[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(21):20558-20564.
- [8] MIGUEL A A, PEER B. HEAT repeats in the Huntingtons' disease protein[J]. Nature Genetics, 1995, 11(2):115-116.
- [9] 蔡松智,吴登俊,张中显. mTOR 对信号通路调控的研究进展[J]. 中国畜牧杂志,2010,46(1):57-60.
- [10] OSHIRO N, YOSHINO K, HIDAYAT S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function[J]. Genes Cells, 2004, 9(4):359-366.
- [11] LOEWITH R, JACINTO E, WULLSCHLEGER S, et al. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in growth control[J]. Molecular Cell, 2002, 10(3):457-468.
- [12] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism[J]. Cell, 2006, 124:471-484.
- [13] 王志钢,吴应积,旭日干. mTOR 信号通路与细胞生长调控[J]. 生物物理学报,2007,23(5):333-341.
- [14] INOKI K, CORRADETTI M N, GUAN K L. Dys-

- regulation of the TSC-mTOR pathway in human disease[J]. *Nature Genetics*, 2005, 37:19-24.
- [15] MARTIN D E, HALL M N. The expanding TOR signaling network[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2005, 17:158-166.
- [16] 付剑江,陈晓光. TOR(target of rapamycin)介导的翻译调控[J]. *哈尔滨商业大学学报*, 2005, 21(4): 399-404.
- [17] CHRISTOPHER G P, RICHARD M D. Molecular mechanisms for the control of translation by insulin[J]. *Biochemistry Journal*, 1997, 328:329-341.
- [18] PENG T, GOLUB T R, SABATINI D M. The immunosuppressant rapamycin mimics a starvation-like signal distinct from amino acid and glucose deprivation[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22: 5575-5584.
- [19] GATAIGER M, LUKE B, HESS D, et al. Control of nutrient-sensitive transcription programs by the unconventional prefoldin URI[J]. *Science*, 2003, 302: 1208-1212.
- [20] KIMBALL S R, JEFFERSON L S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis[J]. *The Journal of Nutrition*, 2006, 136:227S-231S.
- [21] LONG X M, SARA O V, LIN Y S, et al. Rheb binding to mammalian target of rapamycin (mTOR) is regulated by amino acid sufficiency[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(25): 23433-23436.
- [22] TAKAHIRO N, SARA C K, GEORGE T. Hvps34, an ancient player, enters a growing game: mTOR Complex1/S6K1 signaling[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2007, 19:135-141.
- [23] DOUGLAS R B, THOMAS C V, SCOT R K, et al. Leucine regulates translation initiation in rat skeletal muscle via enhanced eif4g phosphorylation[J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134:1704-1710.
- [24] YASUHIKO I, PHILIP J P, HIDEKI K, et al. Amino acid-dependent control of p70^{s6k} involvement of tRNA aminoacylation in the regulation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274:1092-1099.
- [25] GREG M F, YAN L J, JULIA P, et al. A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signaling[J]. *Biochemistry Journal*, 2007, 403:13-20.
- [26] RONIT W, IRINA R, TAL N, et al. Regulation of leucine uptake by TOR1 in *Schizosaccharomyces pombe* is sensitive to rapamycin[J]. *Genetics*, 2005, 169:539-550.
- [27] LAYNE E N, DONALD K L, PIYAWAN B, et al. The leucine content of a complete meal directs peak activation but not duration of skeletal muscle protein synthesis and mammalian target of rapamycin signaling in rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, 139: 1103-1109.
- [28] FIONA A W, AGUS S, MARIA C G, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by prolonged parenteral infusion of leucine is dependent on amino acid availability in neonatal pigs[J]. *The Journal of Nutrition*, 2010, 140:264-270.
- [29] 姜俊. 鲤鱼 IECs GLS 和 TOR 基因 cDNA 克隆及 Gln 对 IECs 蛋白合成的影响和机理研究[D]. 博士学位论文. 雅安:四川农业大学, 2009.
- [30] 姜俊,唐凌,冯琳,等. Trp 对幼建鲤肝胰脏和肠道生长发育、消化酶活力和肠道刷状缘相关酶活力及组织中 TOR 基因表达的影响[C]. 中国畜牧兽医学学会. 第六次全国饲料营养学术研讨会论文集, [出版地不详]: [出版者不详], 2010.
- [31] KIMBALL S R, JEFFERSON L S. Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 313:423-427.
- [32] STIPANUK M H. Leucine and protein synthesis: mTOR and beyond[J]. *Nutrition Reviews*, 2007, 65:122-129.
- [33] DANIELA C, KARINE P, KATHI A, et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake[J]. *Science*, 2006, 312:927-930.
- [34] CECILIA R, HAN J R, ALEXANDROS T, et al. Nutrient-sensing mTOR-mediated pathway regulates leptin production in isolated rat adipocytes[J]. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 2003, 284:322-330.
- [35] WATFORD M, WU G. Glutamine metabolism in uricotelic species: variations in skeletal muscle glutamine synthetase, glutaminase, glutamine levels and rates of protein synthesis[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology: Biochemistry & Molecular Biology*, 2005, 140:607-614.
- [36] O'CONNOR P M, BUSH J A, SURYAWAN A, et al. Insulin and amino acids independently stimulate skeletal muscle protein synthesis in neonatal pigs[J].

- American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 2003, 284:110 – 119.
- [37] YAO K, YIN Y L, CHU W Y, et al. Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs[J]. The Journal of Nutrition, 2008, 138:867 – 872.
- [38] BAN H, SHIGEMITSU K, YAMATSUJI T, et al. Arginine and leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2004, 13 (4) : 537 – 543.
- [39] RHOADS J M, NIU X M, JACK O, et al. Role of mTOR signaling in intestinal cell migration [J]. American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology, 2006, 291(3):G510 – G517.
- [40] CRESPO J L, HALL M N. Elucidating TOR signaling and rapamycin action: lessons from *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2002, 66:579 – 591.
- [41] KURUVILLA F G, SHAMJI A F, SCHREIBER S L. Carbon- and nitrogen-quality signaling to translation are mediated by distinct GATA-type transcription factors[J]. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98: 7283 – 7288.
- [42] MARIA E C, CUTLER N S, MICHAEL C L, et al. The TOR signaling cascade regulates gene expression in response to nutrients[J]. Genes & Development, 1999, 13:3271 – 3279.
- [43] MITCHELL A P, MAGASANIK B. Purification and properties of glutamine synthetase from *Saccharomyces cerevisiae*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1983, 258:119 – 124.
- [44] CRESPO J L, TED P, BRAIN F, et al. The TOR-controlled transcription activators GLN3, RTG1, and RTG3 are regulated in response to intracellular levels of glutamine [J]. Cell Biology, 2002, 99 (10) : 6784 – 6789.

Recent Advances on TOR Signaling Transduction Pathways Medicated by Amino Acids

DENG Huiling LIU Guohua* LIU Ning

(Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

Abstract: The target of rapamycin (TOR), an evolutionarily conservative Ser/Thr protein kinase, can perceive signals such as nutritional status, energy and growth factors to regulate cell growth, proliferation and apoptosis and other physiological processes. The upstream and downstream signaling pathways of TOR and the effects of various amino acids on signaling transduction pathways were reviewed in this paper, which provides a theoretical basis and innovative ideas for discussing amino acid regulation of protein synthesis and the establishment of the precise mechanism of nutrient supply technology. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23(4):529-535]

Key words: amino acids; TOR; signaling transduction pathways

* Corresponding author, professor, E-mail: liuguohua@mail.caas.net.cn