

mTOR 信号通路与衰老及衰老相关重大疾病

贺洁宇 刘 峰*

(中南大学湘雅二医院代谢综合征研究中心, 长沙 410011)

摘要 衰老引起多器官功能衰减, 导致各种衰老相关代谢、心血管重大疾病发生和发展。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 / 雷帕霉素机能靶蛋白(mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路作为生长、发育、代谢、免疫、癌症等生理活动的主要调控者, 通过影响细胞自噬、内质网应激、线粒体等形成复杂调控网络, 在衰老与长寿中发挥关键作用。mTOR 信号通路与许多衰老相关重大疾病(如代谢综合征、心血管疾病、神经退行性病变、肿瘤等)的发生发展密切相关, 故以 mTOR 为靶点的药物开发与应用是未来延缓衰老及治疗衰老相关疾病的热点之一。

关键词 衰老, 年龄相关性疾病, mTOR, 自噬, 内质网应激

学科分类号 Q255

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00007

衰老是多器官功能减退的生理过程, 是生命过程的必然规律。但衰老可诱引重大疾病发生发展, 故也被当做一种疾病状态。衰老重大相关疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、骨质疏松等年龄相关退行性疾病以及代谢综合征、中风等代谢性疾病对老年人的生活质量造成严重影响, 给社会和家庭带来沉重经济负担。近年来对衰老调控机理的研究集中于环境伤害、遗传及细胞自噬等方面, 在此基础上对老年相关疾病学发生分子机制进行研究将有助于延缓衰老及改善衰老相关疾病的发生发展。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 / 雷帕霉素机能靶蛋白 (mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR)是细胞内一类丝 / 苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶。近年来的大量研究表明, mTOR 在衰老以及 2 型糖尿病、癌症、神经退行性疾病等多种重大疾病的发生和发展过程中都起着重要作用。mTOR 是能量代谢调控的中枢传感器, 其活性受到营养分子、生物钟、能量状态以及生长激素等多种上游信号的调节, 其介导的信号通路在生长、发育、衰老、代谢、免疫、癌症等不同生物活动中都起着极其重要的作用。本文就 mTOR 与衰老及衰老相关疾病进行综述和探讨, 为进一步深入研究及临床应用提出

一些建议和思索。

1 mTOR 信号通路

1.1 mTOR 的结构与功能

mTOR 分子质量为 289 ku, 在进化中高度保守。因其 C 端与磷脂酰肌醇激酶(PI3K)催化域有同源性, 属于 PI3K 相关蛋白激酶家族, 但 mTOR 本身不具有酯激酶活性, 而具有 Ser/Thr 蛋白激酶活性, 能磷酸化蛋白底物的 Ser/Thr 残基。细胞内存在 mTORC1 和 mTORC2 两种不同的复合体, 其中 mTORC1 复合体由 mTOR 蛋白和分别对复合体起正负调节作用的 Raptor 和 Deptor 等附属蛋白组成。mTORC2 构成包括 rictor 及 mSin1: 雷帕霉素通过与 FK506 结合蛋白 FKBP12 的相互作用而抑制 mTORC1 信号通路。长期雷帕霉素刺激也可影响到 mTOR 的组装而对 mTORC1 产生间接抑制作用^[1]。这两种复合物的功能也有差异: mTORC1 受应于氨基酸、氧、能量水平及生长因子, 主要促进

* 通讯联系人。

Tel: 0731-85295888, E-mail: liuf@hotmail.com

收稿日期: 2014-01-07, 接受日期: 2014-01-17

蛋白质合成、脂肪生成、能量代谢、抑制自噬作用和溶酶体形成；而 mTORC2 则在肌动蛋白细胞骨

架、细胞存活及代谢等方面发挥重要作用(图 1)^[2]。

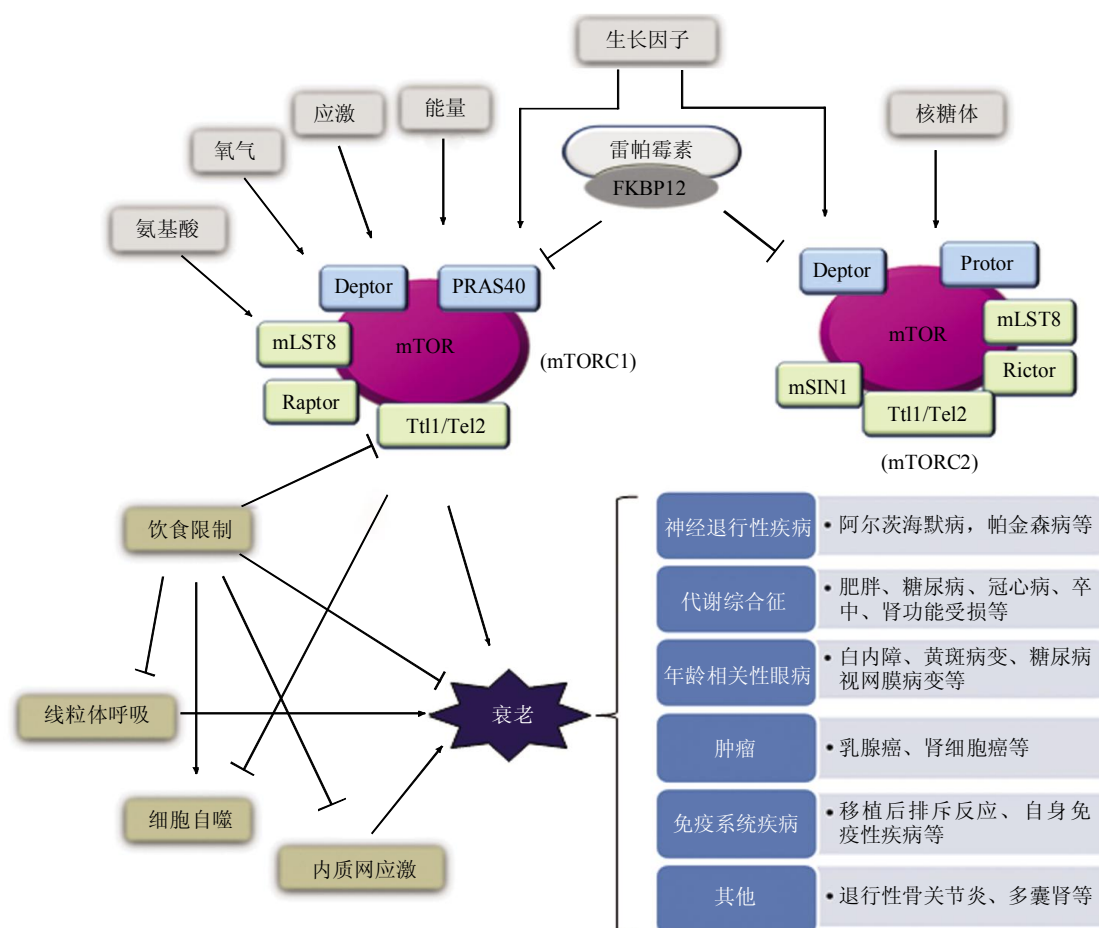


Fig. 1 mTOR signaling and function

图 1 mTOR 信号通路与功能

1.2 mTOR 的信号通路与调控

1.2.1 上游信号转导及调节.

mTORC1 受多种外源因子如胰岛素及胰岛素样生长因子(IGF1)等有丝分裂原、氨基酸(如亮氨酸)、葡萄糖等的刺激而活化. 胰岛素与 IGF1 通过激活 PI3K/Akt/PKB、ERK1/2 或 RSK1 等信号通路, 使结节性硬化复合物 1 和 2(TSC1/2)解聚而活化 mTORC1 的上游调控蛋白 Rheb, 导致 mTORC1 的激活^[3-5], 或磷酸化 pras40 而提高 mTORC1 活性^[6]. 另外, TNF- α 等炎症因子可通过 IKK β , Wnt 信号通路可通过 GSK3 β 引起 TSC1/2 类似的解聚从而激活 mTORC1^[7-8]. 低氧、低能量等应激原可提高 AMPK 活性, 通过改变 TSC1/2 聚合状

态、磷酸化 TSC2 和 / 或直接磷酸化 raptor 调节 mTORC1 活性^[9-10].

亮氨酸、精氨酸等近来被证实通过活化 Rag GTP 酶而调节 mTORC1 活性^[11-13]. 4 种 Rag 蛋白可形成 RagA/B 及 RagC/D 二聚体, 并分别与 GTP 及 GDP 结合. 氨基酸能促进 Rag 与 GTP 结合, 而与 GTP 结合的 Rag 通过与 raptor 相互作用, 促使 mTOR 从胞浆转移至溶酶体表面, 与存在于内膜系统的 Rheb 作用导致其进一步发生活化. 在这个 mTOR 溶酶体表面锚定的过程中有 Rag GTP 酶的调节因子 Ragulator 的参与, 但 Rag/Ragulator 调节机理尚不明确^[13-14]. 近来发现, 空泡氢离子 - 三磷酸腺苷 ATP 酶(v-ATPase)^[15]、MAP4k3^[16]、Hvps34^[17]、

IPMK^[18]等蛋白可能参与 Rag/Ragulator 调节通路. 一方面, v-ATPase 可促进氨基酸诱导的 mTOR 在溶酶体表面的募集; 另一方面, v-ATPase 可直接作用于 Ragulator, 但具体作用机制不明确. 此外, mTORC1 可调节 v-ATPase 的表达, 提示 mTORC1 与溶酶体功能相互反馈机制的存在^[19].

磷脂酸(phosphatidic acid or PA)是胞膜甘油磷脂等成分合成的必需物, 同时参与调节 mTOR 复合体结构的稳定性及活性, 该作用主要依赖于磷脂酶 D1(PLD1)与 PLD2^[2, 20-22]. 目前发现并推测 PA 可通过 mTOR 在细胞生长及分裂前发挥促进胞膜生物合成的作用^[23]. 另一方面, 胰岛素和氨基酸等营养物质作用可活化 PLD, 进一步促进 PA 生成^[24-25], 提示 PLD 可能参与 mTORC1 相关营养代谢调控通路. mTOR 是否受应于外源性 PA, 以及 PA 是如何调节 mTOR 复合体的功能等是该领域亟待解决的问题.

与 mTORC1 相比, 对 mTORC2 相关信号通路及功能的了解甚少. mTORC2 依赖于 PI3K 受生长因子的调控, 活化机制可能与核糖体有关^[26].

1.2.2 下游信号转导与调节.

在调控蛋白质合成方面, mTORC1 的下游效应因子主要是核糖体 p70 S6 激酶蛋白(SK61)和真核起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1). 激活的 mTORC1 磷酸化并活化 S6K1, 后者接着磷酸化核糖体 40S 蛋白 S6, 最终启动 mRNA 5'端的翻译以及能刺激蛋白质合成的核糖体蛋白和 / 或延长因子的编码^[27]. 另外, mTORC1 活化并磷酸化 4E-BP1, 参与形成 eIF4F 复合物, 启动翻译并编码细胞周期调节蛋白^[28].

mTORC1 可调控与膜类相关的脂质生成而进一步促进细胞增殖. 其主要效应因子为胆固醇调控元件结合蛋白 1/2(SREBP1/2)及 PPAR γ . mTORC1 可促进 SREBP1/2 从内质网转移至细胞核, 并提高 PPAR γ 表达及活性, 进一步调控与脂质代谢相关的基因表达^[29-30].

另外, mTORC1 活化后可通过提高 HIF-1 α 的翻译及转录水平、增加线粒体 DNA 含量、促进有氧代谢相关的基因表达等途径调控细胞代谢及 ATP 产生^[31]. mTORC1/S6K1 还可上调 rRNA 多聚酶 RNA 多聚酶 I (RNAP1)的转录活性, 从而促进核糖体 RNA 及蛋白质的合成^[32].

mTORC1 通过抑制自噬作用相关激酶复合物 ULK1/Atg13/FIP200 的活性, 促进自噬作用抑制因

子死亡相关蛋白(DAP1)的表达, 以及调控与自噬小体早期形成密切相关的 WIPI2, 对自噬作用发挥负调控作用. 同时, mTORC1 还可作用于转录因子 EB(TFEB), 抑制其入核而负调控溶酶体形成及功能. 这些作用与细胞所处的低营养环境及能量缺乏状态有关^[2].

生长因子受体结合蛋白 10(Grb10)首先被报道为胰岛素信号通路的负调控因子^[33]. 最近 Grb10 被证实为 mTOR 的直接作用底物, 其磷酸活化后可抑制 PI3K、ERK1/2 等信号通路, 而负反馈调节胰岛素及胰岛素样生长因子(IGF1)信号通路^[34-35]. Grb10 在胰腺、脂肪组织及脑部表达丰富, 组织特异性敲除 Grb10 的研究相继发现该印记基因影响胚胎发育、成年社交行为等生理功能^[36]. 进一步研究发现, 胰腺特异性敲除 Grb10 后可改善胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗状态, 提示其可作为糖尿病治疗的理想靶点之一^[37]. 然而 Grb10 在其他组织的功能以及其磷酸化的作用仍有待进一步证实.

mTORC2 下游效应因子为一系列细胞骨架调控因子, 主要与部分 AGC 亚家族激酶有关, 如 Akt、血清 / 糖皮质激素诱导型蛋白激酶 1(SGK1)、蛋白激酶 C α (PKC α)等, 还有 Rho1 GDP-GTP 交换蛋白 2(Rom2)及 Ras 蛋白等. 作为生长因子的感受器, 在胰岛素等刺激下 mTORC2 通过磷酸化 Akt 的 C 端丝氨酸(Ser⁴⁷³)而激活 Akt 信号通路^[38], 致下游信号分子 FoxO1/3a 的磷酸化, 而不影响 TSC2 和 GSK3 β 的活性^[39]. mTORC2 还可直接活化 SGK1 及 PKC- α 调节离子转运、细胞骨架形态及细胞生长^[40-41].

1.2.3 mTOR 信号通路相关抑制剂.

早期发现, 雷帕霉素(又名西罗莫司)为吸水链霉菌产生的一种具有广泛抑制增殖作用的大环内酯类抗生素, 进一步用雷帕霉素和 FK506(他克莫司)处理酵母细胞后确定 mTOR 为雷帕霉素的作用靶点, 雷帕霉素通过与细胞内 12 ku 的受体 FKBP12 (FKB506 结合蛋白)结合形成 FKBP- 雷帕霉素复合物, 再与 mTOR 的 FRB 区相结合, 从而抑制 mTOR 的激酶活性^[42]. 雷帕霉素于 1999 年和 2006 年被 FDA 批准分别用于肾移植和药物洗脱支架.

基于雷帕霉素溶解性和稳定性差的缺点, 其更高效、高特异性的相关衍生物研究进展及其临床应用有不俗的表现. 如替西罗莫司(temsirolimus)和依维莫司(everolimus)已投入临床. 其他如佐他莫司(zotarolimus)等已进入临床试验阶段, 适用于肾细

胞癌、胃食管癌、乳腺癌等肿瘤、血管狭窄及肾、心脏移植手术后排斥反应等治疗^[43-44]，常见的不良反应有口腔炎、血脂紊乱及高血糖等。另外，已有报道表明，某些与 ATP 竞争 mTOR 的催化靶位并同时抑制 mTOR 通路其他相关分子的双重或多重抑制剂(如 PI-103 及其衍生物^[45]、NVP-BEZ235^[46]、Torin1^[47]等)在抑制肿瘤方面有独特的治疗优势，因而设计并开发这些功能小分子抑制剂是今后药物化学研究的重点之一。

2 mTOR 与衰老的关系

近年来，在多种生物模型如酵母、蠕虫、果蝇以及小鼠的研究均表明，通过基因敲除、雷帕霉素处理或饮食限制等手段抑制 mTOR/S6K 信号通路可延缓衰老，饮食限制(dietary restriction)还可增加线粒体产生及改善呼吸链活性，减轻内质网应激(ER stress)，促进自噬作用清除细胞内的受损结构^[48]。相反，增加 mTORC1 的活性，可抑制胰岛素的敏感性，导致胰岛素抵抗。此外，研究也表明通过雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路对胰岛素抵抗、记忆降低以及老年痴呆等都具有重要的保护和改善作用^[49]。

2.1 mTOR 与饮食限制

从酵母等低等生物到哺乳动物等的研究发现，通过调节机体的营养代谢及应激应答可改变机体寿命。促进生长加速了代谢副产物的产生并减缓了这些副产物的清除速率，故进一步加速衰老。反之通过基因调控、雷帕霉素药物干预、摄食抑制生长可激活相应通路保留细胞及组织功能以延长寿命^[49-52]。基因手段抑制 mRNA 转录可降低对蛋白质修饰的需求，减少错误合成蛋白质等副产物的产生，故此手段干预下的酵母、蠕虫等生物寿命可延长^[53]。相似的是雷帕霉素长期治疗亨廷顿舞蹈病小鼠后可减少毒性物质“亨廷顿小体”在脑部的聚集^[54]。饮食限制可致寿命延长^[49]。进一步研究发现，能量摄入减少 10%~50%，mTORC1 通路受到直接抑制，相应基因谱表达的改变与敲除 S6K1 后的表达改变相似，诸如转录因子 Gis1 调控的应激应答基因被活化^[55-56]。mTOR 将有可能成为长寿和衰老的关键调控因子。

2.2 mTOR 与细胞自噬

自噬作用通过清除细胞内受损细胞器、DNA、错误折叠蛋白等结构实现自我保护及维持稳态的功能，在能量剥夺、缺氧及内质网应激等恶劣环境中

可有助于储存细胞能量，与代谢性疾病和衰老密切相关^[57]。随衰老进程，协助自噬作用的溶酶体相关膜糖蛋白(LAMP2A)表达逐渐下降，该种改变可导致肝细胞的衰老病变。同样，神经元^[58-59]、破骨细胞^[60]、视网膜上皮细胞^[61-63]等如前所述，mTOR 对细胞自噬有负调控作用。饮食限制或雷帕霉素干预均可显著增强自噬相关信号通路。另外 mTORC1 受到抑制后，自噬作用增强，清除代谢副产物能力随之增强，最终致寿命延长。

2.3 mTOR 与内质网应激

内质网在蛋白质翻译、折叠、修饰及转运过程中发挥关键作用。营养过剩等环境因子改变可诱发 ER 错误折叠蛋白增加，目前已证实与代谢性疾病、年龄相关性神经病变及血管病变关系紧密^[64]。近来研究发现 mTOR 可同时调控内质网应激的上下游信号分子。反过来，一方面，内质网应激可通过 ATF6a 活化 PI3K 通路，从而增加 rheb 活性进而激活 mTORC1，另一方面，长期内质网应激可致 mTORC2 的 rictor 磷酸化，进而抑制 Akt 活性与糖代谢^[65]。mTORC1 持续活化在促进细胞生长的同时也可引起 ER stress，进一步诱导细胞凋亡^[66]；内质网应激则可通过上调 mTOR 抑制剂 Redd1 表达抑制 mTOR 活性^[67]。

2.4 mTOR 与线粒体

线粒体在细胞能量稳态中发挥至关重要的作用。线粒体功能紊乱致氧自由基生成增加的氧自由基学说是衰老调控机制之一。线粒体功能受损与数量减少与诸多年龄相关疾病密切相关^[68]。mTOR 是线粒体氧化呼吸功能的维护者，通过上调 PPAR α 及 PGC1 水平促进线粒体相关基因表达、线粒体生成及增加组织氧耗^[69]。mTORC1 受抑制后可致发挥保护功能的基因群活化，通过限制线粒体呼吸减少氧自由基造成的损伤，从而致机体寿命延长^[69-71]。饮食限制可活化果蝇体内的 4EBP1，进一步促进线粒体电子传递链组分的转录，最终改善线粒体呼吸功能，并有利于减少活性氧对细胞的损伤^[72]。线粒体自噬是细胞内受损线粒体清除避免细胞死亡的保护行为，该功能受损与 PINK1、Park 等基因突变引起的帕金森病(PD)及阿尔茨海默病(AD)等神经退行性病变发病机制有关^[73]。

3 mTOR 与衰老相关疾病

鉴于 mTOR，尤其是 mTORC1，在衰老的发生发展中有重要作用，开展其与衰老相关疾病关系

的研究有助于延缓疾病发生及改善疾病状态。在模式生物甚至是临床试验中应用雷帕霉素及其衍生物等抑制 mTORC1 的药物可有一定积极作用。

3.1 神经退行性疾病

LRRK2 突变引起的帕金森病(PD)发病过程中, 4E-BP 的活性受到抑制。反之, 4E-BP 过表达则能从阻断 RTP801/REDD1/Ddit4 翻译致抑制多巴胺能神经元变性死亡等方面改善 PD 的发生发展。雷帕霉素不仅致 4E-BP 活化, 还可改善 Pink1 及 park 等基因突变引起的线粒体受损等病理表现^[74-75]。雷帕霉素可增强细胞自噬进而促进阿尔茨海默病的淀粉样斑块及 tau 蛋白缠结的清除, 改善患鼠的认知功能^[58-59]。相似的保护性作用还体现在延缓额颞叶受损引起的痴呆等疾病的进展^[76]。另外, 雷帕霉素可有助于改善老年鼠的空间学习和记忆力, 产生抗焦虑及抗抑郁样作用, 这可能与部分单胺代谢途径有关^[75]。这些发现为治疗衰老相关的神经退行性病变提供了新的靶点。

3.2 退行性骨关节炎

退行性骨关节炎是由细胞外基质降解及软骨细胞死亡所致的慢性关节软骨退行性病变, 疼痛与行动不便与年龄及疾病发生发展正相关。中老年骨关节炎患者外周血的 mTOR 及下游分子 S6K1 表达明显下调, 终末期尤甚, 提示 mTOR 与疾病活动程度有一定的关系^[77]。进一步研究发现, PI3K/Akt/NF- κ B 轴参与细胞外基质降解过程, 而 PI3K/Akt/mTOR 轴通过抑制自噬参与软骨细胞死亡过程, 雷帕霉素局部注射可抑制软骨降解及滑膜炎发生, 对 PI3K 及 mTOR 的双抑制手段可能会更有效地治疗骨关节炎^[60, 78]。

3.3 代谢综合征

代谢综合征是多种代谢成分聚集引起的代谢紊乱症候群, 相关的肥胖、高血压及脂代谢紊乱提高了糖尿病、冠心病、卒中等及其他器官损害的患病风险, 是老年人常见疾病的主要危险因素。雷帕霉素长期使用一方面可改善饮食诱导的年龄相关性肥胖, 另一方面也可通过增加肝脏糖原异生诱发胰岛素抵抗及高脂血症^[79]。

另外, 雷帕霉素及其衍生物药物洗脱支架已被广泛应用于血管成形术后的血管再狭窄预防^[80], 并发挥改善心肌肥大及其引起的心衰、延缓心肌病发生发展等心肌保护作用, 其机制可能与自噬作用等有关^[81-82]。

雷帕霉素及其衍生物可减少肾移植的排斥反应

及肾癌药物治疗的神经毒性副作用, 并能显著延缓多囊肾及糖尿病肾病的进程^[83]。

海马区雷帕霉素预处理后可减轻脑缺血及再灌注损伤, 提高存活率^[84], 提示可能改善脑卒中的预后。

3.4 老年相关眼病

作为老年致盲的常见病因, 年龄相关的黄斑退变是类神经退行性和血管视网膜病变。雷帕霉素可减弱原代视网膜色素上皮细胞的衰老改变。应用于年龄相关的自发性视网膜病变大鼠模型, 雷帕霉素可明显减少视网膜病发生率, 改善疾病症状及视网膜色素上皮细胞、光感受细胞以及神经节细胞等组织的异常表现, 同时对正常对照大鼠的视网膜无明显副作用^[61-63]。提示 mTOR 信号通路的重塑可成为治疗糖尿病视网膜病变的方式^[85]。人晶状体上皮细胞向间质细胞转化时可活化 mTOR, 提示 mTOR 可能参与白内障后囊浑浊的病理改变^[86]。

3.5 肿瘤

雷帕霉素可抑制实质肿瘤细胞株的生长, 但在大部分肿瘤相关的临床试验中疗效不佳。针对抑制 mTOR 信号通路的其他药物如替西罗莫司、依维莫司等衍生物在临床试验以及临床应用中, 对乳腺癌(特别是绝经期雌激素受体阳性的乳腺癌)^[43-44]、小细胞肺癌^[87]、肾细胞癌^[88]、胰腺神经内分泌瘤^[89-90]、胃食管癌^[91]、肝细胞癌^[92]、T 细胞淋巴瘤^[93]等肿瘤有理想的疗效, 增加生存率, 联用并能减少部分肿瘤化疗药物的毒性, 但随之带来口腔炎、血小板减少、贫血、间质性肺炎、血脂紊乱及高血糖等不良反应^[94]。以 mTOR 通路信号为靶点的特异性抗肿瘤药物开发是今后抗肿瘤治疗的一大趋势。

4 未来展望

mTOR 信号通路从诸多方面参与衰老及年龄相关疾病的发生发展, 但具体机制仍不明确。在低等生物和小鼠中抑制 mTORC1 信号通路已被证实能够延缓衰老过程。但在人体中雷帕霉素及其类似物等药物应用于老年相关疾病治疗或延长寿命的剂量及疗程仍需要进一步研究。已有证据表明, 抑制 mTORC1 信号通路的药物应用后造成某些副作用如胰岛功能受损、血脂紊乱以及慢性白内障发展等不良效应^[95]。因此组织特异性而不是整体抑制 mTORC1 信号通路可能为研发抗肿瘤、衰老及相关疾病的关键。在动物实验中, 通过组织特异性敲除等功能获得或缺失研究方法(gain and loss of

function)有能够深入了解 mTOR 通路的组织特异性功能, 为发展高效低毒的抗肿瘤和抗衰老相关药物提供有效靶点. 总而言之, 深入对 mTORC1 调控网络的研究将增强我们对肿瘤、代谢性疾病和心血管疾病发病机制的了解, 为研发控制衰老及衰老相关疾病、增加健康长寿新药提供有用信息.

参 考 文 献

- [1] Sarbassov D D, Ali S M, Sabatini D M. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**(6): 596–603
- [2] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, **149**(2): 274–293
- [3] Ma L, Chen Z, Erdjument-Bromage H, *et al.* Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell*, 2005, **121**(2): 179–193
- [4] Roux P P, Ballif B A, Anjum R, *et al.* Tumor-promoting phorbol esters and activated Ras inactivate the tuberous sclerosis tumor suppressor complex *via* p90 ribosomal S6 kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(37): 13489–13494
- [5] Inoki K, Li Y, Zhu T, *et al.* TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*, 2002, **4**(9): 648–657
- [6] Sancak Y, Thoreen C C, Peterson T R, *et al.* PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell*, 2007, **25**(6): 903–915
- [7] Lee D F, Kuo H P, Chen C T, *et al.* IKK beta suppression of TSC1 links inflammation and tumor angiogenesis *via* the mTOR pathway. *Cell*, 2007, **130**(3): 440–455
- [8] Inoki K, Ouyang H, Zhu T, *et al.* TSC2 integrates Wnt and energy signals *via* a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell*, 2006, **126**(5): 955–968
- [9] Inoki K, Zhu T, Guan K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003, **115**(5): 577–590
- [10] Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, *et al.* AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, **30**(2): 214–226
- [11] Blommaert E F, Luiken J J, Blommaert P J, *et al.* Phosphorylation of ribosomal protein S6 is inhibitory for autophagy in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem*, 1995, **270**(5): 2320–2326
- [12] Hara K, Yonezawa K, Weng Q P, *et al.* Amino acid sufficiency and mTOR regulate p70 S6 kinase and eIF-4E BP1 through a common effector mechanism. *J Biol Chem*, 1998, **273**(23): 14484–14494
- [13] Sancak Y, Peterson T R, Shaul Y D, *et al.* The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 2008, **320**(5882): 1496–1501
- [14] 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*, 2010, **141**(2): 290–303
- [15] 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**(6056): 678–683
- [16] Findlay G M, Yan L, Procter J, *et al.* A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signalling. *Biochem J*, 2007, **403**(1): 13–20
- [17] Nobukuni T, Joaquin M, Roccio M, *et al.* Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(40): 14238–14243
- [18] Kim S, Kim S F, Maag D, *et al.* Amino acid signaling to mTOR mediated by inositol polyphosphate multikinase. *Cell Metab*, 2011, **13**(2): 215–221
- [19] Pena-Llopis S, Vega-Rubin-de-Celis S, Schwartz J C, *et al.* Regulation of TFEB and V-ATPases by mTORC1. *Embo J*, 2011, **30**(16): 3242–3258
- [20] Fang Y, Vilella-Bach M, Bachmann R, *et al.* Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling. *Science*, 2001, **294**(5548): 1942–1945
- [21] Sun Y, Chen J. mTOR signaling: PLD takes center stage. *Cell Cycle*, 2008, **7**(20): 3118–3123
- [22] Toschi A, Lee E, Xu L, *et al.* Regulation of mTORC1 and mTORC2 complex assembly by phosphatidic acid: competition with rapamycin. *Mol Cell Biol*, 2009, **29**(6): 1411–1420
- [23] Foster D A. Phosphatidic acid and lipid-sensing by mTOR. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, **24**(6): 272–278
- [24] Xu L, Salloum D, Medlin P S, *et al.* Phospholipase D mediates nutrient input to mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *J Biol Chem*, 2011, **286**(29): 25477–25486
- [25] Yoon M S, Du G, Backer J M, *et al.* Class III PI-3-kinase activates phospholipase D in an amino acid-sensing mTORC1 pathway. *J Cell Biol*, 2011, **195**(3): 435–447
- [26] Zinzalla V, Stracka D, Oppliger W, *et al.* Activation of mTORC2 by association with the ribosome. *Cell*, 2011, **144**(5): 757–768
- [27] Tang H, Hornstein E, Stolovich M, *et al.* Amino acid-induced translation of TOP mRNAs is fully dependent on phosphatidylinositol 3-kinase-mediated signaling, is partially inhibited by rapamycin, and is independent of S6K1 and rpS6 phosphorylation. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**(24): 8671–8683
- [28] Fingar D C, Salama S, Tsou C, *et al.* Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E. *Genes Dev*, 2002, **16**(12): 1472–1487
- [29] Wang B T, Ducker G S, Barczak A J, *et al.* The mammalian target of rapamycin regulates cholesterol biosynthetic gene expression and exhibits a rapamycin-resistant transcriptional profile. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(37): 15201–15206
- [30] Zhang H H, Huang J, Duvel K, *et al.* Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *PLoS One*, 2009, **4**(7): e6189
- [31] Hudson C C, Liu M, Chiang G G, *et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**(20): 7004–7014
- [32] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(1): 21–35

- [33] Liu F, Roth R A. Grb-IR: a SH2-domain-containing protein that binds to the insulin receptor and inhibits its function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(22): 10287–10291
- [34] Hsu P P, Kang S A, Rameseder J, *et al.* The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. *Science*, 2011, **332** (6035): 1317–1322
- [35] Yu Y, Yoon S O, Poulogiannis G, *et al.* Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. *Science*, 2011, **332**(6035): 1322–1326
- [36] Garfield A S, Cowley M, Smith F M, *et al.* Distinct physiological and behavioural functions for parental alleles of imprinted Grb10. *Nature*, 2011, **469**(7331): 534–538
- [37] Zhang J, Zhang N, Liu M, *et al.* Disruption of growth factor receptor-binding protein 10 in the pancreas enhances beta-cell proliferation and protects mice from streptozotocin-induced beta-cell apoptosis. *Diabetes*, 2012, **61**(12): 3189–3198
- [38] Sarbassov D D, Guertin D A, Ali S M, *et al.* Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*, 2005, **307**(5712): 1098–1101
- [39] Guertin D A, Stevens D M, Thoreen C C, *et al.* Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1. *Dev Cell*, 2006, **11**(6): 859–871
- [40] Garcia-Martinez J M, Alessi D R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*, 2008, **416**(3): 375–385
- [41] Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, *et al.* Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*, 2004, **6**(11): 1122–1128
- [42] Sabatini D M, Erdjument-Bromage H, Lui M, *et al.* RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell*, 1994, **78**(1): 35–43
- [43] Westin G F, Perez C A, Wang E, *et al.* Biologic impact and clinical implication of mTOR inhibition in metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers*, 2013, **28**(3): 233–241
- [44] Palmieri C, Patten D K, Januszewski A, *et al.* Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, **382**(1): 695–723
- [45] Fan Q W, Cheng C K, Nicolaides T P, *et al.* A dual phosphoinositide-3-kinase alpha/mTOR inhibitor cooperates with blockade of epidermal growth factor receptor in PTEN-mutant glioma. *Cancer Res*, 2007, **67**(17): 7960–7965
- [46] Serra V, Markman B, Scaltriti M, *et al.* NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Res*, 2008, **68**(19): 8022–8030
- [47] Liu Q, Chang J W, Wang J, *et al.* Discovery of 1-(4-(4-propionylpiperazin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-9-(quinolin-3-yl) benz o[h][1, 6]naphthyridin-2(1H)-one as a highly potent, selective mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2010, **53**(19): 7146–7155
- [48] Kapahi P, Chen D, Rogers A N, *et al.* With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab*, 2010, **11**(6): 453–465
- [49] Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*, 2010, **328**(5976): 321–326
- [50] Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, **460**(7253): 392–395
- [51] Miller R A, Harrison D E, Astle C M, *et al.* Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011, **66**(2): 191–201
- [52] Blagosklonny M V. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle*, 2006, **5**(18): 2087–2102
- [53] Thoreen C C, Chantranupong L, Keys H R, *et al.* A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature*, 2012, **485**(7396): 109–113
- [54] Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, *et al.* Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet*, 2004, **36**(5): 585–595
- [55] Kaeblerlein M, Kennedy B K. Hot topics in aging research: protein translation and TOR signaling, 2010. *Aging Cell*, 2010, **10** (2): 185–190
- [56] Wei M, Fabrizio P, Hu J, *et al.* Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet*, 2008, **4**(1): e13
- [57] Cuervo A M. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet*, 2008, **24**(12): 604–612
- [58] Majumder S, Richardson A, Strong R, *et al.* Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS One*, 2011, **6** (9): e25416
- [59] Spilman P, Podlutska N, Hart M J, *et al.* Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2010, **5**(4): e9979
- [60] Chen J, Crawford R, Xiao Y. Vertical inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of osteoarthritis. *J Cell Biochem*, 2013, **114**(2): 245–249
- [61] Kolosova N G, Muraleva N A, Zhdankina A A, *et al.* Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats. *Am J Pathol*, 2012, **181**(2): 472–477
- [62] Li C P, Yao J, Tao Z F, *et al.* Epigallocatechin-gallate (EGCG) regulates autophagy in human retinal pigment epithelial cells: A potential role for reducing UVB light-induced retinal damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **438**(4): 739–745
- [63] Cai N, Dai S D, Liu N N, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in proliferation of retinal pigment epithelial

- cells. *Int J Ophthalmol*, 2012, **5**(6): 675–680
- [64] Yoshida H. ER stress and diseases. *Febs J*, 2007, **274**(3): 630–658
- [65] Appenzeller-Herzog C, Hall M N. Bidirectional crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mTOR signaling. *Trends Cell Biol*, 2012, **22**(5): 274–282
- [66] Kato H, Nakajima S, Saito Y, *et al.* mTORC1 serves ER stress-triggered apoptosis *via* selective activation of the IRE1-JNK pathway. *Cell Death Differ*, 2012, **19**(2): 310–320
- [67] Jin H O, Seo S K, Woo S H, *et al.* Activating transcription factor 4 and CCAAT/enhancer-binding protein-beta negatively regulate the mammalian target of rapamycin *via* Redd1 expression in response to oxidative and endoplasmic reticulum stress. *Free Radic Biol Med*, 2009, **46**(8): 1158–1167
- [68] Wallace D C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*, 2005, **39**: 359–407
- [69] 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**(7170): 736–740
- [70] Bonawitz N D, Chatenay-Lapointe M, Pan Y, *et al.* Reduced TOR signaling extends chronological life span *via* increased respiration and upregulation of mitochondrial gene expression. *Cell Metab*, 2007, **5**(4): 265–277
- [71] Hwang A B, Jeong D E, Lee S J. Mitochondria and organismal longevity. *Curr Genomics*, 2011, **13**(7): 519–532
- [72] Pan Y, Schroeder E A, Ocampo A, *et al.* Regulation of yeast chronological life span by TORC1 *via* adaptive mitochondrial ROS signaling. *Cell Metab*, 2011, **13**(6): 668–678
- [73] Youle R J, Narendra D P. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(1): 9–14
- [74] Malagelada C, Jin Z H, Jackson-Lewis V, *et al.* Rapamycin protects against neuron death in *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2010, **30**(3): 1166–1175
- [75] Tain L S, Mortiboys H, Tao R N, *et al.* Rapamycin activation of 4E-BP prevents parkinsonian dopaminergic neuron loss. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(9): 1129–1135
- [76] Wang I F, Guo B S, Liu Y C, *et al.* Autophagy activators rescue and alleviate pathogenesis of a mouse model with proteinopathies of the TAR DNA-binding protein 43. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(37): 15024–15029
- [77] Tchétina E V, Poole A R, Zaitseva E M, *et al.* Differences in Mammalian target of rapamycin gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*, 2013, **2013**: 461486
- [78] Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, *et al.* Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012, **71**(4): 575–581
- [79] Lamming D W, Ye L, Katajisto P, *et al.* Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science*, 2012, **335**(6076): 1638–1643
- [80] Ferrarello S, Costopoulos C, Latib A, *et al.* The role of everolimus-eluting and resolute zotarolimus-eluting stents in the treatment of coronary bifurcations. *J Invasive Cardiol*, 2013, **25**(9): 436–440
- [81] Ding Y, Sun X, Huang W, *et al.* Haploinsufficiency of target of rapamycin attenuates cardiomyopathies in adult zebrafish. *Circ Res*, 2011, **109**(6): 658–669
- [82] Ramos F J, Chen S C, Garelick M G, *et al.* Rapamycin reverses elevated mTORC1 signaling in lamin A/C-deficient mice, rescues cardiac and skeletal muscle function, and extends survival. *Sci Transl Med*, 2012, **4**(144): 144ra03
- [83] Lieberthal W, Levine J S. Mammalian target of rapamycin and the kidney. II. Pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **303**(2): F180–F191
- [84] Yin L, Ye S, Chen Z, *et al.* Rapamycin preconditioning attenuates transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Int J Neurosci*, 2012, **122**(12): 748–756
- [85] Fox T E, Young M M, Pedersen M M, *et al.* Diabetes diminishes phosphatidic acid in the retina: a putative mediator for reduced mTOR signaling and increased neuronal cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, **53**(11): 7257–7267
- [86] Meng Q, Guo H, Xiao L, *et al.* mTOR regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, **251**(10): 2363–2370
- [87] Sun J M, Kim J R, Do I G, *et al.* A phase-Ib study of everolimus plus paclitaxel in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2013, **109**(6): 1482–1487
- [88] Porta C, Osanto S, Ravaud A, *et al.* Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2011, **47**(9): 1287–1298
- [89] Cuesta Hernandez M, Gomez Hoyos E, Marcuello Foncillas C, *et al.* Advanced malignant insulinoma. Everolimus response and toxicity. *Endocrinol Nutr*, 2013, **61**(1): e1–e3
- [90] Liu E, Marincola P, Oberg K. Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest findings and interpretations. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, **6**(5): 412–419
- [91] Werner D, Atmaca A, Pauligk C, *et al.* Phase I study of everolimus and mitomycin C for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma. *Cancer Med*, 2013, **2**(3): 325–333
- [92] Finn R S, Poon R T, Yau T, *et al.* Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2013, **59**(5): 1271–1277
- [93] Kim S J, Kang H J, Kim J S, *et al.* A phase I study of everolimus and CHOP in newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Invest New Drugs*, 2013, **31**(6): 1514–1521
- [94] Nozawa M, Nonomura N, Ueda T, *et al.* Adverse event profile and dose modification of everolimus for advanced renal cell carcinoma in Real-world Japanese Clinical Practice. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, **43**(11): 1132–1138
- [95] Wilkinson J E, Burmeister L, Brooks S V, *et al.* Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell*, 2012, **11**(4): 675–682

mTOR Signaling in Aging and Aging-associated Diseases

HE Jie-Yu, LIU Feng*

(Metabolic Syndrome Research Center, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract Aging causes a general decline in physiological function that leads to various metabolic and cardiovascular diseases. The links between aging and aging-associated diseases remain to be fully established, but recent studies demonstrate that suppressing the mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling pathway extends longevity and delays aging-associated metabolic and neurodegenerative diseases. As a key regulator of metabolism and aging, the mTOR signaling pathway has now become a hot spot for the development of effective therapeutic treatment for aging and aging-related diseases.

Key words aging, aging-related diseases, mTOR, autophagy, ER stress

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00007

*Corresponding author.

Tel: 86-731-85295888, E-mail: liuf@hotmail.com

Received: January 7, 2014 Accepted: January 17, 2014