

# mTOR 信号传导通路及运动对其影响的分子机制综述

赵贤, 李世昌, 李小英

(华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200241)

**摘 要:** 从 mTOR 的分子结构着手, 综述了以 mTOR 为中心的 4 条信号传导通路(2 条 mTOR 上游信号通路、2 条 mTOR 下游信号通路)。这些信号通路在运动影响骨骼肌的信号传导过程当中发挥着举足轻重的作用。所有这些引起骨骼肌质量变化的信号系统, 都是以 mTOR 为中心的, 交互联系, 构成一个统一的信号传导网络。一方面, 运动引起骨骼肌肥大受到 PI3K/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt/TSC12/mTOR 两条通路影响; 另一方面, 运动引起骨骼肌萎缩受到 AMPK/TSC2/mTOR 信号传导通路影响。

**关 键 词:** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 信号传导; 骨骼肌; 分子机制; 综述

**中图分类号:** G804.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2008)06-0108-05

## mTOR signal conduction paths and their motion affecting molecular mechanism

ZHAO Xian, LI Shi-chang, LI Xiao-ying

(School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

**Abstract:** By working on the molecular structure of mTOR, the authors gave an overview of 4 signal conduction paths (2 mTOR upstream signal paths and 2 mTOR downstream signal paths) that base their center on mTOR. These signal paths play a critical role in the process of signal conduction of motion affecting the skeletal muscle. All these signal systems that cause the change of quality of the skeletal muscle are basing their center on mTOR, and interactively connected to form a unified signal conduction network. On the one hand, kinetic skeletal muscle hypertrophy is affected by such two paths as PI3K/Akt/mTOR and PI3K/Akt/TSC12/mTOR; on the other hand, kinetic skeletal muscle atrophy is affected by such a signal conduction path as AMPK/TSC2/mTOR.

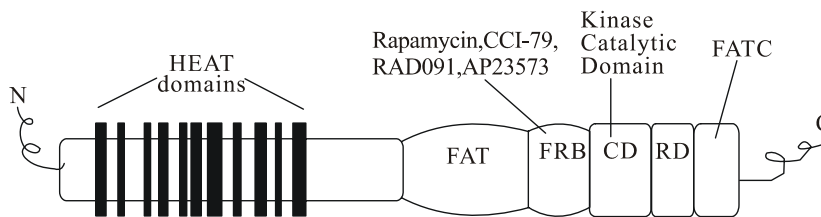
**Key words:** mTOR; signal conduction; skeletal muscle; molecule mechanism; overview

骨骼肌是人体内最主要的器官之一, 骨骼肌的生长受到多种因素的影响和制约, 目前对影响骨骼肌生长的各个方面了解还不是很透彻, 但是关于骨骼肌内信号传导的研究已是当今研究热门之一。细胞内信号传导通路在骨骼肌的生长发育当中特别是运动引起骨骼肌肥大或者萎缩当中发挥着举足轻重的作用。高度保守的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导通路在骨骼肌代谢中发挥了关键性的作用。

因定位于 1 号染色体短臂(1p36.2), 编码蛋白由 2 549 个氨基酸组成, 分子质量 289 ku。mTOR 在细胞生长中处于核心地位, 可在多种因素的活化下具有基因转录、蛋白质翻译起始、核糖体生物合成、细胞凋亡等多种生物学功能。mTOR 的主要结构域由氨基端到羧基端依次为 HEAT 结构域、FAT 结构域、FRB 结构域、激酶结构域、抑制性结构域和 FATC 结构域。HEAT 结构域含有 20 个 HEAT 串联重复序列, 形成超螺旋结构, 为 mTOR 提供若干蛋白与蛋白相互作用的界面<sup>[1-2]</sup>。mTOR 详细结构见图 1。

## 1 mTOR 的分子结构

mTOR 是一种保守的丝/苏氨酸蛋白激酶, 人类基



蛋白激酶催化区域 CD(catalytic domain)和 FRB(FKBP12-rapamycin binding)雷帕霉素结合域；N 末端有 20 个串联重复的 HEAT 区域；C 末端是 FATC(FATC-terminal)结构域参与催化活性的调节；最后还有 FAT(FRAP-ATM-TRRAP)结构域

图 1 mTOR 分子结构

## 2 mTOR 的信号传导通路

### 2.1 mTOR 上游信号通路

mTOR 上游信号通路有两条，分别为 PI3K/Akt 通路和 TSC1/2 通路(见图 2)。

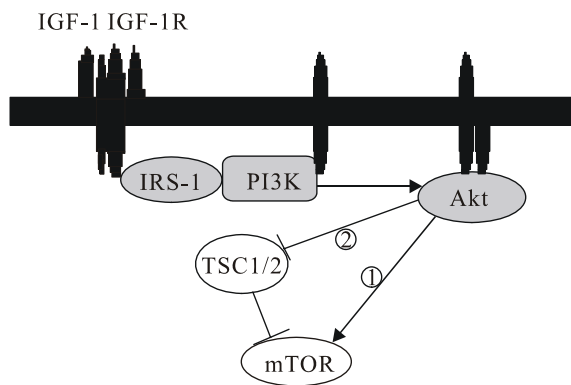


图 2 mTOR 上游信号通路

1)IGF/PI3K/Akt 信号传导通路：该途径为，IGF-1 与其受体 IGF-1R 结合形成配基受体复合物后，其受体残基被自磷酸化而激活，激活后的 IGF-1R 依次激活胰岛素受体底物 1(IRS-1)，IRS-1 的磷酸化募集了另一信号分子 PI3K，活化后的 PI3K 导致其下游靶蛋白 Akt(PKB)磷酸化，Akt 再通过使 mTOR 磷酸化过程激活其活性。该过程具体步骤见图 2 中 ① 路径。很多研究表明，抗阻运动能激活 IGF/PI3K/Akt 通路，从而使得骨骼肌蛋白合成增加<sup>[3]</sup>，但是，Sakamoto<sup>[4]</sup>在研究后发现，运动后虽然 mTOR 被激活，但是并没有出现 Akt 磷酸化或活性的提高。这提示运动导致的 mTOR 激活可能具有不依赖于 Akt 的信号途径，即存在运动诱导的肌肉肥大的非 Akt/mTOR 信号途径。

2)TSC1/2 信号传导通路：mTOR 另一条上游信号通路为 TSC1/2 通路(图 2 中 ② 路径)，该路径主要通过 TSC1/2 与 mTOR 复合物来实现。mTOR 复合物包括 Raptor、GβL、Rheb 三部分(如图 3)<sup>[5]</sup>。Raptor 是 mTOR

的一个调节性蛋白，作为一个分子桥梁使得 mTOR 与其他底物结合，GβL 同样可增强 mTOR 信号通路，但其具体作用机制还不清楚。Rheb 的作用是结合 GDP 或 GTP，当 Rheb 与 GTP 结合时 mTOR 被激活，当与 GDP 结合则抑制 mTOR 活性。进一步研究发现，在 TSC1 的参与下，TSC2 可调节 Rheb 与 GTP 结合向与 GDP 结合转化，促使 Rheb 与 GDP 结合从而使 mTOR 失活，而磷酸化的 Akt 可抑制 TSC2 的活性，导致 Rheb 与 GTP 结合从而激活 mTOR，增强其信号通路。Herbert<sup>[6]</sup>的研究表明，在哺乳动物细胞中，Rheb 的过量表达可以增加其下游 S6K1 和 4E-BP1 磷酸化。

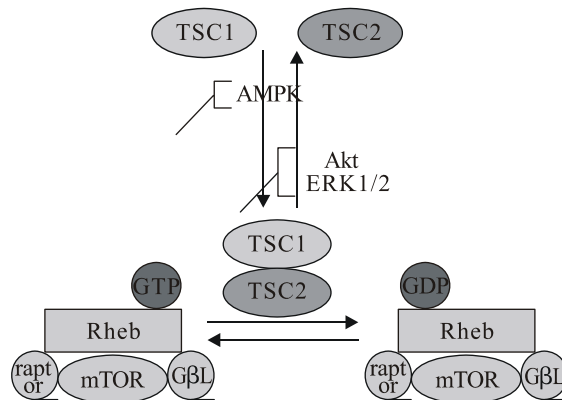


图 3 Akt 对 mTOR 调控机制<sup>[5]</sup>

另一种说法认为 mTOR 的活性与 AMP、ATP、AMPK 和能量有密切关系。在机体消耗能量时，AMP 与 ATP 比值增加，会抑制 mTOR 的活性；机体处于恢复期时，AMP 与 ATP 比值下降，促进 mTOR 的活性。mTOR 对能量状态的感受正好与 AMP 激活 AMPK 的变化相反。AMPK 是由 AMP 直接激活的，而 AMP 如何引起 mTOR 活性变化不太清楚。AMPK 是一种能量感受器，调节 AMP 与 ATP 的比值保持在一定的范围。当 AMP 增加时激活 AMPK，AMPK 通过各种途径加速

组织对糖的吸收和脂肪的分解速率,进而增加 ATP 的合成,最终使 AMP 与 ATP 比值恢复正常。有报道认为 AMPK 被激活后能够直接使 mTOR 的 2 446 位上的苏氨酸磷酸化而抑制其活性<sup>[7]</sup>。但更多的人认为是 AMPK 使 TSC2 磷酸化而间接抑制 mTOR 的活性<sup>[8]</sup>。

## 2.2 mTOR 下游信号传导通路

真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(the eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1)和核糖体蛋白 S6 激酶 1(ribosomal protein S6 kinases, S6K1)是 mTOR 下游最具特色的效应器,因此形成了两条平行调节 mRNA 转译的信号通路<sup>[9]</sup>。

1)4E-BP1 信号传导通路 eIF4E 是翻译起始因子,4E-BP1 是 eIF4E 的结合蛋白,也是 eIF4E 的抑制因子。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。因此,当 4E-BP1 不被 mTOR 磷酸化时,4E-BP1 就与 eIF4E 结合;当 4E-BP1 被 mTOR 磷酸化后,降低了它与 eIF4E 的亲和力,使 eIF4E 能与 eIF4G、eIF4B、eIF4A 结合形成多亚单位的 eIF4F 复合物,从而启动 mRNA 的翻译。Bodine<sup>[10]</sup>的研究表明,在成年鼠骨骼肌中通过基因转染表达活性形式的 Akt,显著增加了 4E-BP1 和 S6K1 磷酸化水平和肌肉肥大程度,且没有出现任何骨骼肌损伤现象。

2)S6K1 信号传导通路:S6K1 的 Thr389 位点很容易被 mTOR 磷酸化,磷酸化为 PDK1 的作用产生了一个停泊位点,继而引起 PDK1 磷酸化 S6K1 的 T229。而 S6K1 可以磷酸化调节 mRNA 翻译过程中的至少 3 种蛋白,包括 eIF4B、核糖体蛋白 S6(RPS6)和真核翻译延伸 2(eEF-2)。因此,mTOR 磷酸化 S6K1 可以调节 mRNA 翻译的起始和延伸阶段。Bodine<sup>[11]</sup>使用 mTOR 专一抑制剂 rapamycin 后,肌肉肥大受阻,发现 mTOR 以及下游的靶蛋白 S6K1 是肌肉肥大的相关调节子。

## 3 运动对骨骼肌影响的分子机制

从现有的研究调查来看,运动对骨骼肌的影响有一种普遍认同。这些研究认为,运动对骨骼肌的影响是受到一系列以 mTOR 为中心的信号传导网络影响。一方面,力量训练使得 PI3K/Akt/mTOR(如图 4 中 方向路径)、PI3K/Akt/TSC12/mTOR(如图 4 中 方向路径)两条通路增强。在 PI3K/Akt/mTOR 通路中,mTOR 活性增强,磷酸化 4E-BP1,使得 4E-BP1 从 eIF4E 解离,eIF4E 最后形成 eIF-4F 复合物从而启动 mRNA 的翻译。在 PI3K/Akt/TSC12/mTOR 通路中 TSC2 抑制 mTOR,而 Akt 可抑制 TSC2 的活性,从而激活 mTOR,增强其信号通路。另一方面,耐力训练引起 AMP 含量

升高,激活 AMPK,AMPK 被激活后能够直接磷酸化 mTOR 或者通过磷酸化 TSC2,使其激活,间接抑制 mTOR 的活性,从而阻止 mTOR 下游信号传递,引起肌肉萎缩。值得注意的是,力量训练和耐力训练中,Akt 和 MPK 对 TSC2 的磷酸化原理不同,他们的磷酸化位点不同<sup>[12-13]</sup>。运动对骨骼肌的影响机制详细过程见图 4。

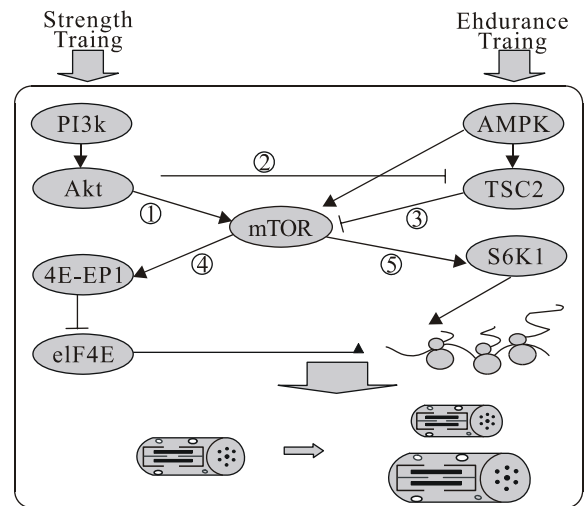


图 4 运动对骨骼肌的影响机制

### 3.1 电刺激模拟运动影响骨骼肌的分子机制

Baar 和 Esser<sup>[14]</sup>首次利用电刺激模拟抗阻运动来研究运动后骨骼肌内 S6K1 磷酸化变化。该研究发现在刺激后即刻与对照组比较,趾长伸肌和胫骨前肌中 S6K1 没有显著改变,而在 3~6 h 之间,其磷酸化水平达到高峰(胫骨前肌中 S6K1 磷酸化水平是对照组的 363.2%,趾长伸肌中 S6K1 磷酸化水平是对照组的 353%)。提示电刺激模拟抗阻运动可以提高肌肉中 S6K1 磷酸化水平,为肌肉肥大提供有利保证。还有研究指出,高频刺激和低频刺激对骨骼肌的信号通路略微不同<sup>[15]</sup>。刺激右侧坐骨神经,高频电刺激引起胫骨前肌中 Akt 磷酸化水平高出对照组 266%,6 h 后 S6K1 磷酸化水平增加了 380%;单次低频电刺激后即刻胫骨前肌 Akt 磷酸化只增加 157%,S6K1 至 6 h 即恢复到刺激前的水平。从以上可以看出,不同强度的电刺激模拟运动对骨骼肌作用不同。高频率电刺激可以激活 Akt/mTOR 通道,引起肌肉肥大。低频率电刺激只对 mTOR 信号传导通路中的部分起作用。

### 3.2 力量训练影响骨骼肌的分子机制

Del<sup>[16]</sup>报道显示,一次力量训练可导致骨骼肌肥大,并能够在训练 24 h 后引起蛋白质合成率持续性增加,这种蛋白质合成的增加与 PI3K 活性、Akt、mTOR、

和 S6K1/70S6K 密切相关。LegerB 等人<sup>[17]</sup>进行人体实验研究长期力量训练后 Akt/mTOR 信号通路的变化, 他们发现, 力量训练 8 周后 Akt 和 mTOR 磷酸化水平分别显著增加 1.4 倍和 44%, 而在停止运动 8 周后, Akt 磷酸化和运动后相比, 水平降低 33%, mTOR 磷酸化水平保持在与运动后相似的较高水平。但也有研究发现, 力量训练后 mTOR 信号通路抑制<sup>[18]</sup>。Dreyer 等人<sup>[18]</sup>观察了人体运动后 mTOR 信号通路的变化情况, 他们认为, 力量训练虽然是有效的肌肉生长刺激因素, 在运动结束 2~3 h 直至 48 h 都可以检测到蛋白质合成增加, 但在运动过程中, 蛋白质合成是抑制的。他们在训练后即刻及运动后 1 h 针刺活检发现, AMPK 活性显著升高, 4E-BP1 磷酸化水平降低。提示 AMPK 的激活抑制 mTOR 通路和 4E-BP1 磷酸化水平降低可能是蛋白质合成降低的原因。

### 3.3 耐力训练影响骨骼肌的分子机制

2006 年 Williamson 等人<sup>[19]</sup>的研究比较全面地观察了急性耐力运动后蛋白质合成和信号变化情况。他们发现, 急性耐力运动后骨骼肌总蛋白合成率降低, 可能与 mTOR 信号通路受到抑制有关, 而 AMPK 的激活可能是 mTOR 信号抑制的原因之一。这一结果与 2005 年 Bolster<sup>[20]</sup>进行的电刺激模拟运动的实验得出的结论较为吻合。Thomson D 和 Gordon S<sup>[21]</sup>也观察到肌肉质量与 AMPK 信号系统呈现负相关的关系, 提示一旦使这种激酶发挥作用, 那么骨骼肌质量信号系统会发生负向调控。

由此可见, mTOR 通过 PI3K/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt/TSC12/mTOR 两条通路促进骨骼肌肥大, 同时 AMPK/TSC2 使骨骼肌萎缩, mTOR 在骨骼肌的信号传导当中发挥着重要作用。但是还有许多值得研究证实的东西, 比如 mTOR 信号通路的变化是否存在肌纤维类型特异性, 运动是如何介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活的等等。因此对于 mTOR 活性与运动之间的机制还有待进一步研究和探讨。

### 参考文献:

[1] Sarbassov D D, Guertin D A, Ali S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.  
 [2] Perry J, Kleckner N. The ATRs ATMs and TORs are giant HEAT repeat proteins[J]. *Cell*, 2003, 112(2): 151-155.  
 [3] Kubica N, Bolster D R, Farrell P A, et al. Resistance

exercise increases muscle protein synthesis and translation of eukaryotic initiation factor 2 Bepsilon mRNA in a mammalian target of rapamycin-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9): 7570-7580.

[4] Sakamoto K, Hirshaman M F, Aschenbach W G, et al. Contraction regulation of Akt in rat skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 11910-11917.

[5] Scot R. Interaction between the AMP-activated protein kinase and mTOR signaling Pathways[J]. *J Med Sci Sports & Exerc*, 2006, 38(11): 1958-1964.

[6] Herbert T P, Tee A R, Proud C G. The extracellular signal regulated kinase pathway regulates the phosphorylation of 4E2-BP1 at multiple sites[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 11591-11596.

[7] Cheng S W, Fryer L G, Carling D, et al. Thr 2446 is a novel mammalian target of rapamycin (mTOR) phosphorylation site regulated by nutrient status[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 15719-15722.

[8] Inoki K, Zhu T, Guan K L. TSC mediates cellular energy response to control cell growth and survival[J]. *Cell*, 2003, 115: 577-590.

[9] Fingar D C, Richardson C J, Tee A R, et al. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/Eukaryotic translation initiation factor 4E [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(1): 200-216.

[10] Bodine S C, Stitt T N, Gonzal E Z M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 1014-1019.

[11] Bodine S C, Stitt T N, Gonzalez M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 1014-1019.

[12] Hahn-Windgassen A, Nogueira V, Chen C C, et al. Akt activates the mammalian target of rapamycin by regulating cellular ATP level and AMPK activity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 32081-32089.

[13] Cheng S W, Fryer L G, Carling D, et al. Thr 2446 is a novel mammalian target of rapamycin(mTOR) phosphorylation site regulated by nutrient status[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 15719-15722.

[14] Baar K, Esser K A. Phosphorylation of p70S6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276: C120-127.

- [15] Nader G A , Esser K A. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise[J]. J Appl Physiol , 2001 , 90 : 1936-1942.
- [16] Delcicq L , Francaux M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle[J]. J Appl Physiol , 2005 , 94 : 1-10.
- [17] Leger B , Cartoni R. Akt signaling through GSK23 $\beta$  , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy[J]. J Physiol , 2006 , 576(3) : 923-933.
- [18] Dreyer H C , Fujita S , Cadenas J G , et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E2BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle[J]. J Physiol , 2006 , 576(2) : 613-624.
- [19] Williamson D L , Kubica N , Kimball S R , et al.

- Exercise-induced alterations in intracellular signaling-regulated kinase1/2 and mammalian target of rapamycin(mTOR) signalling to regulatory mechanisms of mRNA translation in mouse muscle[J]. J Physiol , 2006 , 573(2) : 497-510.
- [20] Bolster D R , Kubica N , Crozier S J , et al. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle[J]. J Physiol , 2003 , 553(1) : 213-220.
- [21] Thomson D , Gordon S. Diminished overload-induced hypertrophy in aged fast-twitch skeletal muscle is associated with AMPK hyperphosphorylation[J]. J Appl Physiol , 2005 , 98 : 557-564.

[编辑: 郑植友]

## 网络教研魅力无限

——记“体育在线”论坛首次教学研讨会

2008年6月9日,在“体育在线”论坛即将步入2周年的时候,进行了一次大胆而又富有创造性的尝试,论坛开展了以“体育有效教学”为主题的网络教研。经过长达半个月的策划和宣传,6月9日20时准时在“中小学体育课程改革园地”板块“小学体育教研”(http://bbs.tiyuol.com/forum-60-1.html)专区拉开了网络教研的帷幕,“体育在线”论坛的人气,一时之间变得异常火爆。这次活动由来自黑龙江的黄胜江老师和广西的谢卓锋老师一同主持。广大网友针对如何开展有效教学,进行了激烈而富有针对性的讨论,充分体现了网络平台不限地域、资历、时空的优势。

这次“体育有效教学”专题讨论,从4个层面9个命题分步骤逐层展开。主持人开宗明义,抛出了有效教学的概念,指出做好课堂有效教学的前期准备是提高有效教学的序曲。各位坛友引经据典,从不同视角界定了“有效”、“无效”的内涵与区分。以学校体育理论和教学实际方法,从不同的角度对教材资源选择合理的教学目标、了解学生基本情况、提高教育教学技能等前期的活动层面进行了分析,认为课堂是实

施有效教学的主阵地,并围绕着规范制度、严密组织;沟通情感、建立和谐课堂氛围;教学手段的多样性;设立合理的课堂密度、强度,缩小个体差异;改变评价方法、构建评价体系;课堂升华等6个命题进行了激烈的讨论,各位网友直抒己见,带来了目前的研究动态和最新的理论观念。“如何进行反思”、“反思是提高有效体育教学的增长点”成为本次讨论的焦点问题,引起了更多网友的关注,也把这次网络教研推向了高潮。

在活动中,各位版主紧密协同,顺势引导,使本次专题讨论既有纵向的深度,又有横向的广度,充分调动了不同文化层次网友讨论的热情,在3个小时的讨论中,该主题帖浏览量达2700多人次,跟帖次数达380次,正如版主覃立所说:“这就是传说中的‘用论坛聊天’”。此次活动是一次有益的尝试,为今后“体育在线”论坛网络教研活动的开展奠定了良好的基础。

(黄胜江 黑龙江省哈尔滨市阿城区南城小学)