

УДК 616-092
DOI 10.19110/1994-5655-2021-5-104-115

**Д.О. КОРНИЛОВ*, М.А. ТРЯПИЦЫН*,
Д.Ю. ГРЕБНЕВ**,****

mTOR: СИГНАЛИЗАЦИЯ, РЕГУЛЯЦИЯ, ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ, РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

** Уральский государственный
медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
г. Екатеринбург*

*** Институт медицинских
клеточных технологий,
г. Екатеринбург*

*danilovkornil@gmail.com,
misha.tryapitsyn@yandex.ru*

**D.O. KORNILOV*, M.A. TRYAPITSYN*,
D.YU. GREBNEV**,****

mTOR: SIGNALING, REGULATION, EFFECT ON METABOLISM, ROLE IN THE REGULATION OF LIFE EXPECTANCY AND TUMOR GROWTH

** Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education "Ural State
Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation",
Ekaterinburg*

*** State Autonomous Healthcare Institution
of the Sverdlovsk Region Institute of Medical
Cell Technologies,
Ekaterinburg*

Аннотация

mTOR – механическая мишень рапамицина. Путь mTOR имеет множество механизмов регуляции: гуморальный, энергетическим статусом, цитокинами и сигнальными путями MAPK. mTOR участвует в синтезе белка, в обмене глюкозы, инсулина и липидов, в метаболизме глутамина. Является важным регулятором множества неврологических и иммунных процессов. Передача сигналов mTOR вовлечена в процесс старения, в инициацию развития многих видов опухолевого роста.

Ключевые слова:

mTOR, mTORC1, mTORC2, сигнализация, регуляция, метаболизм, старение, опухолевый рост

Abstract

mTOR is a mechanical target of rapamycin, consisting of a subunit of two catalytic complexes mTORC1 and mTORC2. mTORC1 regulates cell growth and metabolism, mTORC2 controls proliferation and survival. The mTOR pathway has multiple regulatory mechanisms: humoral, energy status, cytokines, and MAPK signaling pathways. mTOR is involved in protein synthesis through phosphorylation and activation of several substrates that promote initiation, translation of mRNA and increase the efficiency of translation of spliced mRNAs, suppresses protein catabolism, primarily autophagy, participates in glucose and insulin metabolism, activating pancreatic β -cell hyperplasia and stimulating gluconeogenesis, participates in the metabolism of glutamine. It activates adipocyte proliferation and lipid synthesis. It is an important regulator of many neurological and immune processes. The transmission of mTOR signals is involved in the aging process. mTOR is also involved in the initiation of the development of many types of tumor growth.

Keywords:

mTOR, mTORC1, mTORC2, signaling, regulation, metabolism, aging, tumor growth

Введение

mTOR – механическая мишень рапамицина (выделенного в 1970-х гг. из почвенной бактерии на Рапа-Нуи (острове Пасхи)). Рапамицин, также известный как сиролимус, образует комплекс с FK506-связывающим белком 12 (FKBP12) и в этой форме подавляет активность mTOR, представляет собой эволюционно консервативную серин-треонин киназу, которая воспринимает и интегрирует разнообразный набор внешних и внутриклеточных сигналов, таких как факторы роста и питательные вещества для управления клеточными и организменными ответами. mTOR кодируется одноименным геном в 1p36.22 локусе первой хромосомы человека

и относится к семейству PI3K. Протеинкиназа mTOR создает ядро основной эукариотической сигнальной сети, которая координирует рост клеток с условиями окружающей среды и играет фундаментальную роль в физиологии клеток и организма. Роль mTOR выходит далеко за рамки пролиферации и координирует индивидуальную метаболическую программу для контроля роста клеток и многих биологических процессов, включая клеточное старение и продолжительность жизни. Многие аспекты функции и регулирования mTOR были выяснены совсем недавно, а многие другие вопросы в данный момент остаются без ответа.

Сигнализация mTOR

mTOR образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов, известных как комплекс mTOR 1 (mTORC1) и 2 (mTORC2). mTORC1 характеризуется тремя основными компонентами: mTOR, Raptor (регуляторный белок, связанный с mTOR) и mLST8 (летальный для млекопитающих с белком Sec13 протеин 8, также известный как GβL). Raptor способствует привлечению субстрата к mTORC1 посредством связывания с каскадом передачи сигналов TOR (TOS), обнаруженным на нескольких стандартных субстратах mTORC1, и необходим для правильной субклеточной локализации mTORC1. mLST8, напротив, связывается с каталитическим доменом mTORC1 и может стабилизировать петлю активации киназы, хотя генетические исследования показывают, что он не обязателен для реализации основных функций mTORC1 (рис. 1) [1]. В дополнение к этим трем основным компонентам mTORC1 также содержит две ингибирующие субъединицы PRAS40 (богатый пролином субстрат АКТ 40 кДа) и DEPTOR (DEP домен, содержащий взаимодействующий белок mTOR)[2].

Многочисленные рецепторы факторов роста, такие как рецептор инсулина или рецептор эпидермального фактора роста (EGF), активируют адаптерные молекулы тирозинкиназы на клеточной мембране, что приводит к привлечению семейства PI3K класса I к рецепторному комплексу [3]. После взаимодействия с рецептором PI3K фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат [PI(3,4,5)P₂] с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата [PI(3,4,5)P₃], который накапливается и активирует серин/треонинкиназу АКТ (также известную как протеинкиназа B) посредством фосфорилирования треонина 308 с помощью фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы 1 (PDK1). mTORC2 также активируется PI3K через [PI(3,4,5)P₃] и фосфорилирует АКТ по серину 473, что важно для полной активации и субстратной специфичности АКТ. Основная цель АКТ – туберин (TSC2). TSC2 (вероятно, является шапероном для гамартина) образует гетеродимерный комплекс с гамартином (TSC1) и ингибирует mTORC1 [4]. Фосфорилирование TSC2 по треонину 1462 (Thr1462) с помощью АКТ подавляет актив-

ность его белка, активирующего ГТФазу (GAP) в отношении малого гомолога ГТФазы RAS, присутствующего в большом количестве в мозге (Rheb), который, таким образом, остается в ГТФ-связанном состоянии и активирует mTORC1. Следовательно, активация PI3K класса I в конечном итоге приводит к активации mTORC1 через ингибирование TSC2. Интересно, что PI3K β класса II (PI3KC2β) синтезирует фосфатидилинозитол-3,4-бисфосфат [PI(3,4)P₂] в условиях, лишенных фактора роста, чтобы ингибировать mTORC1 на лизосомах [3, 5].

Активация mTORC1 происходит на клеточных органеллах, таких как пероксисомы или лизосомы. Активация mTOR на лизосомах наиболее изучена: mTORC1 связывается с комплексом, состоящим из v-АТФазы, Ragulator-Rag и SLC38A9 (лизосомальный сенсор аргинина, который при активации стимулирует активность mTORC1) [3]. Комплексы Rag являются облигатными гетеродимерами: RagA или RagB с RagC или RagD и привязаны к лизосомальной мембране при помощи связи с пентамерным комплексом Ragulator, состоящим из MP1, p14, p18, HBXIP и cTORF59. Аминокислотная стимуляция переводит Rags в их активное состояние, связанное с

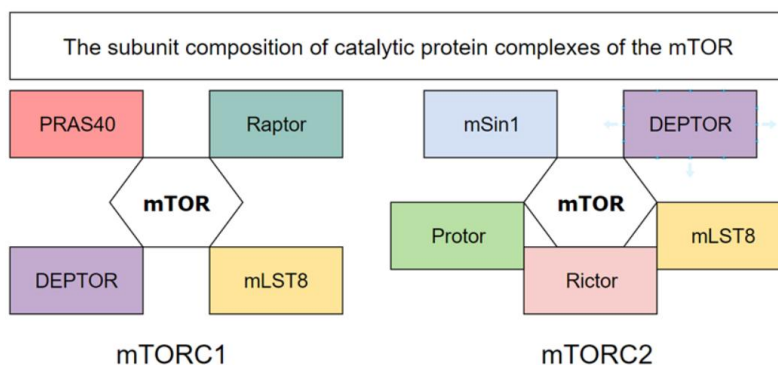


Рис. 1. Состав белковых комплексов каталитической субъединицы mTOR [1].

Fig.1. The composition of protein complexes of the mTOR catalytic subunit [1].

нуклеотидами, что позволяет им связывать Raptor и перемещать mTORC1 на поверхность лизосомы, где также находится Rheb. Значит, данная совокупность белковых комплексов образует «И-шлюз», посредством чего передача сигналов mTORC1 включается только тогда, когда активированы и Rags, и Rheb. mTORC1 воспринимает как внутри лизосомальные, так и цитозольные аминокислоты посредством различных механизмов. Аминокислоты внутри просвета лизосомы изменяют состояние нуклеотидов Rag посредством механизма, зависящего от лизосомальной v-АТФазы, которая взаимодействует с комплексом Ragulator-Rag, способствуя активности фактора обмена гуанин-нуклеотид (GEF), а Ragulator в отношении комплекса RagA / B. Лизосомальный переносчик аминокислот SLC38A9 взаимодействует с комплексом Rag-Ragulator-v-АТФазой и необходим аргинину для активации mTORC1, что делает его многообещающим кандидатом на роль сенсора лизосомных аминокислот [6].

Полная активация mTORC1 требует наличия основных питательных веществ и источников энер-

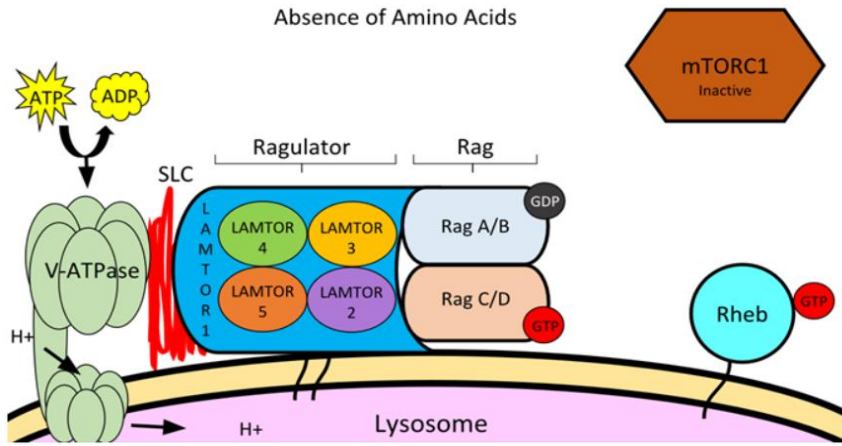


Рис. 2. Активация пути mTOR при аминокислотном голодании [2].
Fig. 2. Activation of the mTOR pathway in absence of amino acids [2].

гии: аминокислот, глюкозы, липидов, кислорода и высокого отношения АТФ / АМФ.

mTORC2 содержит mTOR, rictor, mLST8, mSin1 и недавно идентифицированные компоненты Protor, Hsp70 и DEPTOR. Rictor – это белок, ассоциированный с mTOR, который не является его функциональной составляющей, он действует параллельно и сходно mTORC2, фосфорилируя mTORC1 [4]. mSin1 является важной субъединицей для целостности mTORC2 и активности mTOR в отношении фосфорилирования АКТ по Ser473. Protor-1 связывается с Rictor, поэтому не является частью

mTORC2. Hsp70 – белок теплового шока, необходим для правильной сборки и киназной активности mTORC2 в базовых условиях и в условиях теплового шока. mTORC2 активируется факторами роста, фосфорилирует протеинкиназу С-α (PKC-α), АКТ (по Ser473) и паксиллин (адаптерный белок, связанный с фокальной адгезией) и регулирует активность малых ГТФаз Ras и Rho, связанных с выживанием клеток, миграцией и регуляцией актина, цитоскелета. Следовательно, mTORC2 и mTORC1 имеют разные физиологические функции [5]. В то время как mTORC1 регулирует рост и метаболизм клеток, mTORC2 контролирует пролиферацию и выживаемость, прежде всего путем фосфорилирования нескольких членов семейства протеинкиназ AGC (PKA / PKG / PKC). Первым субстратом mTORC2, который идентифицирован, был PKCα, регулятор актинового цитоскелета. Совсем недавно показано, что mTORC2 фосфорилирует несколько других членов семейства PKC, включая PKCδ, PKCζ, а также PKCγ и PKCε, все из которых регулируют различные аспекты изменения цитоскелета и миграции клеток. Однако наиболее важную ролью mTORC2, вероятно, является фос-

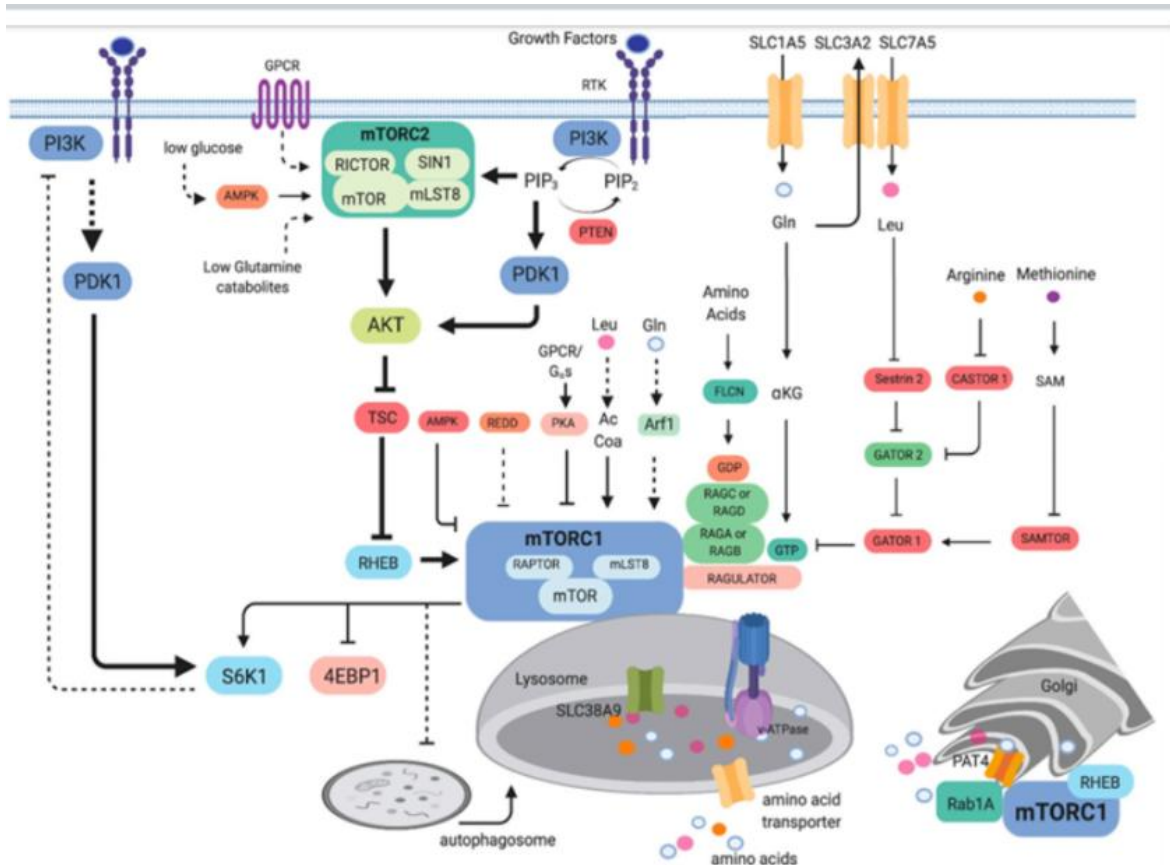


Рис. 3. Схема пути активации mTOR [6].
Fig. 3. Diagram of the mTOR signaling pathway [6].

форилирование и активация АКТ, ключевого эффектора передачи сигналов инсулина – PI3K. Будучи активным, АКТ способствует выживанию, пролиферации и росту клеток через фосфорилирование и ингибирование нескольких ключевых субстратов, включая факторы транскрипции FoxO1 / 3a, метаболический регулятор GSK3 β и ингибитор mTORC1 TSC2. Наконец, mTORC2 также фосфорилирует и активирует SGK1, другую AGC-киназу, которая регулирует перенос ионов, а также выживание клеток [1].

Регуляция mTOR

Путь mTOR объединяет многочисленные сигналы окружающей среды, которые указывают, являются ли условия благоприятными для анаболических процессов. Клетки в многоклеточном организме должны объединять информацию как о локальной доступности питательных веществ и ресурсов, которые могут служить строительными материалами, так и о потребностях всего организма. Об этом свидетельствуют циркулирующие факторы, такие как гормоны. Путь передачи сигналов mTOR реагирует на стимулы, включая факторы роста, инсулин и IGF-1, уровни аминокислот и глюкозы, энергетический статус клеток и уровень кислорода [7]. Факторы роста и гормоны, такие как инсулин, регулируют передачу сигналов mTORC1 путем активации PI3K класса I и его нижележащего эффектора АКТ, который направляет ингибирующее действие комплекса TSC1 / TSC2 и PRAS40 на передачу сигналов mTORC1. Стимуляция PI3K класса I инициирует несколько каскадов селективной передачи сигналов, которые приводят к усилению роста и пролиферации клеток [8] (полное описание сигнализации данных каскадов изложено выше).

mTORC1 также может активироваться питательными веществами. Было описано, что индукция фосфорилирования S6K1 (рибосомальная киназа) и 4EBP1 (белок репрессор трансляции) аминокислотами зависит от mTORC1. Также доказано, что удаление аминокислот приводит к быстрому дефосфорилированию S6K1 и 4EBP1, тогда как добавление аминокислот защищает этот ответ чувствительным к рапамицину образом [8, 9]. Также существует предположение, что для регуляции mTORC1 с помощью аминокислот комплекс TSC1 / TSC2 не требуется, хотя Rheb-ГТФ в данном случае необходим. Другой механизм, с помощью которого аминокислоты могут влиять на активность mTORC1, связан с PI3K класса III, hVps34 (сортировка вакуолярного белка человека-34) [6]. hVps34 активируется аминокислотами и участвует в направлении действия аминокислот на mTORC1. Неизвестно, передает ли hVps34 сигнал через Rheb или влияет непосредственно на mTORC1. Цитозольный лейцин и аргинин передают сигнал на mTORC1 через отдельный путь, состоящий из комплексов GATOR1 и GATOR2. GATOR1 состоит из DEPDC5 (5, содержащий домен DEP), Npr12 (регулятор азотной пермеазы – подобный белок 2) и Npr13 (регулятор азотной пермеазы – подобный белок 3) и ингибирует передачу сигналов mTORC1, действуя как GAP для RagA / B (см. рис. 2). Недавно идентифицированный комплекс KICSTOR

(состоящий из Kaptin, ITFG2, c12orf66 и SZT2) связывает GATOR1 с лизосомной поверхностью и необходим для соответствующего контроля пути mTORC1 питательными веществами. GATOR2, напротив, представляет собой пентамерный комплекс, состоящий из Mios, WDR24, WDR59, Seh1L и Sec13, и является положительным регулятором передачи сигналов mTORC1, который взаимодействует с GATOR1 на лизосомальной мембране. Важное понимание механизма цитозольного восприятия аминокислот пришло с идентификацией Sestrin2 как белка, взаимодействующего с GATOR2, который ингибирует передачу сигналов mTORC1 при аминокислотной депривации. Последующие биохимические и структурные анализы установили, что Sestrin2 является прямым сенсором лейцина перед mTORC1, который связывает и ингибирует функцию GATOR2 в отсутствие лейцина и диссоциирует от него при связывании лейцина. Кроме того, сродство Sestrin2 к лейцину определяет чувствительность передачи сигналов mTORC1 к лейцину, демонстрируя, что Sestrin2 является основным сенсором лейцина для mTORC1 в данном случае. Еще неизвестно, будут ли и в каких тканях колебаться концентрации лейцина в пределах соответствующего диапазона, который будет идентифицироваться Sestrin2 *in vivo*, поскольку уровни интерстициального или цитозольного лейцина неизвестны.

Интересно, что в другом недавнем исследовании обнаружено, что Sestrin2 транскрипционно индуцируется при длительном аминокислотном голодании через фактор транскрипции ATF4, чувствительный к стрессу, предполагая, что Sestrin2 действует как сенсор острого лейцина, а также как косвенный медиатор длительного аминокислотного голодания. Цитозольный аргинин также активирует mTORC1 через путь GATOR1 / 2-Rag, напрямую связывая недавно обнаруженный сенсор аргинина CASTOR1 (клеточный сенсор аргинина для mTORC1) [10]. Подобно Sestrin2, CASTOR1 связывает и ингибирует GATOR2 в отсутствие аргинина и диссоциирует при связывании аргинина, что позволяет активировать mTORC1. Таким образом, и лейцин, и аргинин стимулируют активность mTORC1, по крайней мере, частично, высвобождая ингибиторы GATOR2, устанавливая его в качестве центрального узла в передаче сигналов аминокислот к mTORC1 (рис. 3).

Другое исследование показало, что аминокислота глутамин, которая используется в качестве источника азота и энергии пролиферирующими клетками, активирует mTORC1 независимо от Rag ГТФазы через родственные семейства ГТФаз Arf [7]. Энергетический статус клетки также влияет на mTOR. В ответ на энергетическое голодание (низкий уровень АТФ) активность mTORC1 ингибируется за счет фосфорилирования TSC2 при помощи AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа). AMPK активируется LKB1 (киназа печени В1), которая непосредственно фосфорилирует активационную петлю и увеличивает активность AMPK. Существует предположение, что АКТ противодействует этому эффекту, поддерживая анаболизм, что сохраняет высокий уровень АТФ и низкий уровень активности

АМПК и приводит к ингибированию TSC2 и активации mTORC1. В ответ на энергетическое голодание клетки также увеличивают трансляционный уровень индуцируемого гипоксией гена REDD1 (регулятор ответа на образование и повреждение ДНК 1), который активирует TSC2 и ингибирует Rheb. Гипоксия также оказывает ингибирующее действие на активность mTORC1, частично опосредованное индукцией REDD1. Повышение транскрипции REDD1 во время гипоксии зависит от индуцируемого гипоксией фактора транскрипции HIF-1. Гипоксия также может ингибировать mTORC1 независимо от REDD1 и HIF-1 посредством индукции энергетического стресса. Путь AMPK – TSC2 – Rheb активируется при низких уровнях кислорода, что приводит к ингибированию mTORC1 [8].

Помимо активации с помощью PI3K и AMPK, передача сигналов RAS - MAPK также запускает активацию передачи сигналов mTORC1. Белки RAS (H-, K- и N-RAS) действуют как регулируемый ГДФ – ГТФ переключатель и могут играть важную роль как онкобелки. В нормальных покоящихся клетках RAS связан с ГДФ и неактивен. При стимуляции факторами роста, гормонами или цитокинами активированная ГТФ-связанная форма RAS активирует киназу RAF. После активации RAF фосфорилирует и активирует MEK, который активирует путь ERK - RSK. ERK фосфорилирует как цитозольные, так и ядерные субстраты, что приводит к регуляции экспрессии генов, цитоскелета и метаболического ремоделирования. ERK и RSK индуцируют ингибирующее фосфорилирование TSC2 по Ser664 и Ser1798, что способствует диссоциации TSC1 / TSC2, что, в свою очередь, приводит к активации mTORC1. Недавно было описано, что RSK также напрямую действует на комплекс mTORC1 путем фосфорилирования Raptor и тем самым способствует активации mTORC1 [11]. Поскольку промотирующие опухоль сложные эфиры фторбола и некоторые факторы роста активируют mTORC1 независимо от АКТ, фосфорилирование Raptor с помощью RSK может обеспечить механизм преодоления ингибирующих эффектов PRAS40. Кроме того, ERK-активированные протеинкиназы MNK1 и MNK2 (MAPK-взаимодействующие протеинкиназы 1 и 2) непосредственно фосфорилируют eIF4E (фактор инициации трансляции эукариот 4E). Это может указывать на то, что митогены, активирующие передачу сигналов RAS-ERK-RSK, параллельно с путем PI3K-АКТ, содержат несколько путей стимуляции передачи сигналов mTORC1 [8, 12]. Цитокины, такие как TNF α (фактор некроза опухоли α), также могут активировать mTORC1. Было описано, что IKK β (ингибитор киназы ядерного фактора κ B (NF κ B) β), основная нижестоящая киназа в сигнальном пути TNF α , фосфорилирует TSC1 по Ser487 и Ser511, что приводит к ингибированию образования комплекса TSC1 / TSC2 и активации mTORC1. Более того, TNF α также сигнализирует о АКТ. Активированный АКТ индуцирует IKK α , другую основную нижестоящую киназу в сигнальном пути TNF α . Было описано, что IKK α связывается с mTORC1 АКТ-зависимым образом. Важно отметить, что IKK α необходим для эффективной индукции активности mTORC1 с помощью АКТ в клеточных линиях [8].

Хотя активность mTORC1 подвержена мультифакторной положительной и отрицательной регуляции, управляемой внеклеточными факторами роста и стрессовыми стимулами, механизмы регуляции mTORC2 остаются в значительной степени неизвестными. В клетках млекопитающих mTORC2 фосфорилирует АКТ при стимуляции сывороткой, а именно факторами роста, такими как инсулин и IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1), предполагая, что mTORC2 регулируется путем PI3K. Тем не менее механизм, с помощью которого инсулин или другие факторы роста активируют mTORC2, неясен. Недавнее исследование доказывает, что факторы роста могут передавать сигнал mTORC2 через комплекс TSC1 / TSC2. Существует предположение, что комплекс TSC1 / TSC2, вышестоящий негативный регулятор mTORC1, также может связываться и регулировать активность mTORC2 путем прямого связывания с mTORC2. В отличие от негативной регуляции mTORC1, TSC1 / TSC2, по-видимому, регулирует позитивно активность mTORC2 GAP-независимым образом. ГТФаза Rheb, которая является нижестоящей по отношению к TSC1 / TSC2 и активирует mTORC1, по-видимому, не проявляет активности к mTORC2. Поскольку активность TSC1 / TSC2 GAP не требуется для активации mTORC2, она не зависит от активации mTORC1 и от петли отрицательной обратной связи mTORC1 и S6K1 к вышестоящему IRS [11].

Таким образом, путь mTOR может быть активирован различными экзогенными стимулами, такими как факторы роста, питательные вещества, сигналы энергии и стресса, а также важные сигнальные пути, такие как PI3K, MAPK и AMPK, чтобы регулировать несколько физиологических процессов.

Роль в метаболизме

Чтобы расти и делиться, клетки должны увеличивать производство белков, липидов и нуклеотидов, а также подавлять катаболические пути, такие как аутофагия. mTORC1 играет центральную роль в регулировании всех этих процессов и, следовательно, контролирует баланс между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды.

Одной из ведущих ролей mTOR является участие в синтезе белка. mTORC1 способствует синтезу в основном за счет фосфорилирования двух ключевых эффекторов, p70S6 киназы 1 (S6K1) и связывающего белка eIF4E (4EBP). mTORC1 непосредственно фосфорилирует S6K1 по его сайту гидрофобного участка, Thr389, делая возможным его последующее фосфорилирование и активацию PDK1(3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа-1). S6K1 фосфорилирует и активирует несколько субстратов, которые способствуют инициации трансляции мРНК, включая eIF4B, позитивный регулятор 5'кэп-связывающего комплекса eIF4F (фактор инициации трансляции эукариот 4F) [13]. S6K1 также фосфорилирует и способствует деградации PDCD4, ингибитора eIF4B (фактор инициации трансляции эукариот 4B), и повышает эффективность трансляции сплайсированных мРНК за счет взаимодейст-

вия с SKAR, компонентом комплексов соединения экзонов [14].

Субстрат mTORC1 4EBP не связан с S6K1 и ингибирует трансляцию путем связывания и секвестирования eIF4E для предотвращения сборки комплекса eIF4F. mTORC1 фосфорилирует 4EBP по множеству сайтов, чтобы запустить его сепарацию от eIF4E, позволяя происходить 5'кэп-зависимой трансляции Mrnk [15]. Хотя давно известно, что передача сигналов mTORC1 регулирует трансляцию mPHK, вопрос о том, влияет ли она на определенные классы транскриптов mPHK и каким образом, остается открытым.

mTORC1 также способствует росту клеток, подавляя катаболизм белков, в первую очередь аутофагию. Важным ранним шагом в аутофагии является активация ULK1 (киназа, участвующая в аутофагии), киназа, которая образует комплекс с ATG13, FIP2000 и ATG101 и управляет образованием аутофагосом. В условиях избытка питательных веществ mTORC1 фосфорилирует ULK1, тем самым предотвращая его активацию с помощью AMPK, ключевого активатора или аутофагии [16]. Относительная активность mTORC1 и AMPK в разных клеточных контекстах во многом определяет степень индукции аутофагии. mTORC1 также частично регулирует аутофагию путем фосфорилирования и ингибирования ядерной транслокации транскрипционного фактора TFEB, который управляет экспрессией генов лизосомного биогенеза и аппарата аутофагии.

Второй основной путь, отвечающий за оборот белков, – это убиквитин-протеасомная система (UPS), посредством которой белки избирательно нацелены на деградацию протеасомой 20S после ковалентной модификации убиквитином. Два недавних исследования показали, что острое ингибирование mTORC1 быстро увеличивает протеасомно-зависимый протеолиз либо за счет общего увеличения убиквитилирования белка, либо за счет увеличения количества протеасомных шаперонов за счет ингибирования Erk5. Однако другое исследование обнаружило, что генетическая гиперактивация передачи сигналов mTORC1 также увеличивает протеасомную активность за счет повышенной экспрессии протеасомных субъединиц ниже Nrf1 (Ядерный респираторный фактор 1) [17]. Одно из возможных объяснений этого несоответствия заключается в том, что, хотя острое ингибирование mTORC1 способствует протеолизу для восстановления пулов свободных аминокислот, продолжительная активация mTORC1 также запускает компенсаторное увеличение оборота белка, чтобы сбалансировать повышенную скорость синтеза белка. Кроме того, mTOR участвует в обмене глюкозы и инсулина. mTORC1 стимулирует рост, способствуя сдвигу метаболизма глюкозы от окислительного фосфорилирования к гликолизу, что, вероятно, способствует включению питательных веществ в новую биомассу. mTORC1 увеличивает трансляцию фактора транскрипции HIF1 α , который управляет экспрессией нескольких гликолитических ферментов, таких как фосфофруктокиназа (PFK). Кроме того, mTORC1-зависимая активация SREBP приводит к

увеличению потока через окислительный пентозо-фосфатный путь (PPP), который использует углерод из глюкозы для выработки NADPH и других промежуточных метаболитов, необходимых для пролиферации и роста [17]. Когда уровень глюкозы в крови падает, печень активирует компенсаторную реакцию, включающую индукцию аутофагии, глюконеогенез и высвобождение альтернативных источников энергии в виде кетоновых тел. Например, мышцы с печеночно-специфической делецией гамартина (TSC1), у которых постоянно активировалась передача сигналов mTORC1, не могли генерировать кетоновые тела во время голодания из-за устойчивого mTORC1-зависимого подавления PPAR α , активатора транскрипции кетогенных генов. Важность ингибирования mTORC1 в печени во время голодания также наблюдалась у мышей поколения с «нокаутом» конститутивно активного аллеля RagA (RagAGTP) телом. Однако эти мыши быстро умирали после рождения из-за неспособности поддерживать уровень глюкозы в крови. Дальнейший анализ показал, что устойчивая активность mTORC1 в течение периода голодания предотвращает индукцию аутофагии в печени, которая имеет решающее значение для обеспечения свободных аминокислот для глюконеогенеза. В результате мыши RagAGTP обнаруживают фатальную гипогликемию в ответ на голодание, что согласуется со сходным фенотипом у мышей с дефицитом аутофагии [18]. Этот двухфазный эффект передачи сигналов mTORC1 напоминает индуцированное диетой (тип 2) прогрессирование диабета, при котором β -клетки поджелудочной железы сначала разрастаются и производят больше инсулина, чтобы компенсировать повышенную гликемическую нагрузку, но в конечном итоге истощаются [19]. То, что гиперактивация mTORC1 в результате генетических или диетических манипуляций приводит к инсулинорезистентности, заставило многих предположить, что ингибиторы mTORC1 могут улучшить толерантность к глюкозе и защитить от диабета 2 типа. Однако, как ни парадоксально, хроническое фармакологическое ингибирование mTORC1 с помощью рапамицина имеет противоположный эффект, вызывая инсулинорезистентность и нарушение гомеостаза глюкозы. Этот результат частично объясняется тем фактом, что длительное лечение рапамицином также ингибирует передачу сигналов и mTORC2. Поскольку mTORC2 непосредственно активирует Akt ниже передачи сигналов инсулина-PI3K, неудивительно, что ингибирование mTORC2 нарушает физиологический ответ на инсулин [19]. В соответствии с этим, мыши с нокаутом Rictor, специфичным для печени, имеют тяжелую инсулинорезистентность и непереносимость глюкозы, как и мыши, у которых отсутствует Rictor в мышцах или жировой ткани. В отличие от mTORC1, mTORC2 в первую очередь функционирует как эффектор передачи сигналов инсулин-PI3K. Подобно большинству белков, регулируемых PI3K, субъединица mTORC2 mSin1 содержит фосфоинозитид-связывающий домен PH, который является критическим для инсулинозависимой регуляции активности mTORC2. PH домен mSin1 ингибирует каталитическую активность mTORC2 в отсутствие инсулина, и это аутоин-

гибирование снимается при связывании с PI3K-генерируемым PIP3 на плазматической мембране. mSin1 также может подвергаться фосфорилированию с помощью АКТ, подтверждая существование петли положительной обратной связи, посредством которой частичная активация Akt способствует активации mTORC2, который, в свою очередь, фосфорилирует и полностью активирует АКТ. Другое исследование обнаружило, что PI3K способствует ассоциации mTORC2 с рибосомами, чтобы активировать его киназную активность.

Помимо глюкозозависимого высвобождения инсулина, кормление также приводит к повышению уровня аминокислот в сыворотке крови из-за переваривания пищевых белков. Поскольку аминокислоты являются не только незаменимыми строительными блоками белков, но также источниками энергии и углерода для многих других метаболических путей, активация mTORC1 тесно связана с изменениями концентраций аминокислот, вызванными диетой. Как и в случае метаболизма глюкозы, передача сигналов mTOR влияет на многие аспекты метаболизма глутамина. С другой стороны, mTOR также чувствителен к колебаниям глутамина, и на его активность влияют нарушения метаболизма аминокислоты, которая поступает из окружающей среды через транспортеры, включая Slc1A5 (ASCT2), Slc38A1, Slc38A2 или Slc38A5. Экспрессия этих транспортеров повышается при многих типах рака. Slc1A5 является основным переносчиком глутамина в большинстве клеток. Нокаунт ASCT2 снижает активность mTORC1 и рост опухоли [20]. Хотя отсутствие Slc1A5 существенно не снижает внутриклеточные уровни Gln или Glu, оно нарушает приток лейцина и снижает уровни других аминокислот, критических для окислительно-восстановительного гомеостаза. Лейцин, незаменимая аминокислота, попадает в клетку посредством встречного транспорта с Gln. Экспрессия гетеродимерного антипортера глутамина Slc7A5 / Slc3A2 (LAT / CD98) связана с повышенной активностью mTORC1 при раке. Еще одну важную роль mTOR оказывает метаболизм липидов. Раковые клетки подвергаются усиленному синтезу липидов. Повышается производство жирных кислот и холестерина для биосинтеза мембран и сигнальных молекул. Липиды клеточных мембран, включая фосфолипиды, стерин, сфинголипиды и лизофосфолипиды, частично являются производными ацетил-КоА. Основным регулятором транскрипции генов, связанных с метаболизмом липидов, является семейство факторов транскрипции белков, связывающих регуляторный элемент стерола (SREBP). Среди генов-мишеней SREBP есть АТФ-цитратлиаза (ACLY), ацетил-КоА-карбоксилаза 1 (ACC1), синтаза жирных кислот (FASN), стеароил-КоА-десатураза 1 (SCD) и переносчики жирных кислот. SREBP перемещается в ядро, чтобы вызвать транскрипцию его генов-мишеней. mTOR модулирует SREBP и другие регуляторы и эффекторы липидного обмена [21]. Рапамицин блокирует экспрессию генов, участвующих в липогенезе, и предотвращает накопление SREBP в ядре. SREBP синтезируются как неактивные предшественники, которые находятся в эндоплазматическом

ретикулуме и перемещаются в ядро после обработки аппарата Гольджи. Эта активная процессированная форма индуцирует транскрипцию SRE-содержащих генов.

Таким образом, этап обработки чувствителен к уровням стерола и контролируется сигнализацией mTORC1. Усиление процессированных форм SREBP1 происходит в TSC-дефицитных клетках. S6K1 также регулирует обработку SREBP. mTORC1 может также регулировать SREBP посредством негативной регуляции липина 1, фосфатазы фосфатидной кислоты, которая подавляет активность SREBP. При фосфорилировании липина 1 накапливается в ядре и подавляет транскрипцию SREBP-зависимого гена. Передача сигналов mTORC1 необходима для активации SREBP 1 и синтеза липидов в печени. mTORC2 также необходим для активации и липогенеза SREBP1c, но может способствовать усиленному синтезу сфинголипидов и глицерофосфолипидов, что приводит к стеатозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

mTOR оказывает стимулирующее пролиферации адипоцитов и синтеза липидов в ответ на питание и инсулин. mTORC1 способствует адипогенезу и усилению липогенеза в культуре клеток и, что соответствует адипоцит-специфическим мышам с нокаутом хищников (Ad-Rap KO), демонстрирующим липодистрофию и стеатоз печени. Однако роль mTORC1 в жировой ткани осложняется тем фактом, что мыши Ad-Rap KO также устойчивы к ожирению, вызванному диетой, из-за снижения адипогенеза. Потеря активности mTORC2 в адипоцитах в первую очередь приводит к инсулинорезистентности из-за снижения активности АКТ, но также и к меньшему синтезу липидов, отчасти из-за снижения экспрессии ChREBP β , основного фактора транскрипции для липогенных генов. Было также показано, что mTORC2 способствует липогенезу в печени, что предполагает общую роль mTORC2 в синтезе липидов [19].

Третьей, но не менее важной ролью mTOR является воздействие на иммунную систему. Механически mTORC1 способствует переключению в сторону анаболического метаболизма, необходимого для активации и размножения Т-клеток, и находится ниже нескольких активирующих сигналов, присутствующих в иммунном микроокружении, включая IL-2, костимуляторный рецептор CD28, а также аминокислоты. Интересно, что ингибирование mTORC1 во время презентации антигена приводит к анергии Т-клеток, в результате чего клетки не могут активироваться при последующем воздействии антигена [20]. Поскольку индукция анергии Т-клеток посредством истощения питательных веществ или других ингибирующих сигналов является механизмом, используемым опухолями для уклонения от иммунитета, эти данные предполагают, что стимулирование активации mTORC1 в иммунных клетках может участвовать в иммунотерапии рака. Недавние исследования также обнаружили роль mTORC1 во влиянии на созревание Т-клеток, поскольку рапамицин способствует дифференцировке и размножению регуляторных Т-клеток CD4 + FoxP3 + и Т-клеток памяти CD8 +, подавляя популяции эф-

факторных Т-клеток CD8 + и CD4 +, что согласуется с метаболическими профилями типов этих клеток. Во время асимметричного деления активированных CD8 + Т-клеток высокая активность mTORC1 высока в «эффакторно-подобной» дочерней клетке, но низкая в «подобной памяти» дочерней клетки из-за асимметричного разделения переносчиков аминокислот [22]. Учитывая текущее клиническое использование ингибиторов mTOR как при иммуносупрессии, так и при раке, более полное понимание того, как передача сигналов mTOR влияет на общие иммунные ответы *in vivo*, будет важной целью в будущем.

mTOR также стал важным регулятором множества неврологических процессов, включая нервное развитие, формирование цепей и нервную регуляцию питания. Делеция Raptor или Rictor в нейронах вызывает уменьшение размера нейронов и раннюю смерть, предполагая, что передача сигналов как mTORC1, так и mTORC2 важна для правильного развития мозга. И наоборот, влияние гиперактивной передачи сигналов mTORC1 в головном мозге лучше всего наблюдается у людей с комплексом туберозного склероза (TSC), у которых проявляется ряд изнурительных неврологических расстройств, включая эпилепсию, аутизм и наличие доброкачественных опухолей головного мозга. Тот факт, что гиперактивация mTORC1 у пациентов с TSC коррелирует с высокой частотой эпилептических приступов (90 % пациентов с TSC) и аутистическими особенностями (50 %), предполагает, что нарушение регуляции передачи сигналов mTORC1 также может быть вовлечено в эпилепсию и аутизм в целом. Гиперактивация mTORC1 у мышей из-за нервной потери *Tsc1* или *Tsc2* приводит к тяжелым эпилептическим приступам, которые предотвращаются лечением рапамицином [23].

Важность mTORC1 в этой ткани частично проистекает из его роли в обеспечении зависимой от активности трансляции мРНК вблизи синапсов, что является критическим шагом в формировании нейронной цепи. В соответствии с этим антагонист рецепторов NMDA кетамин резко активирует передачу сигналов mTORC1 в нейронах мышей, что совпадает с повышенной трансляцией синаптических белков. Роль mTORC1 в регуляции аутофагии, вероятно, также важна, поскольку дисфункция аутофагии сильно вовлечена в патогенез нейродегенеративных расстройств, включая болезни Паркинсона и Альцгеймера (AD) [24]. Ингибирование передачи сигналов mTOR оказывает благотворное влияние на мышечные модели AD.

Роль в регуляции продолжительности жизни

Передача сигналов mTOR глубоко вовлечена в процесс старения. Впервые это наблюдалось в ходе исследований на нематоде *C. elegans*, при этом было обнаружено, что снижение экспрессии гомологов mTOR (*ceTOR*, ранее *let-363*) или Raptor (*daf-15*) увеличивает продолжительность жизни. Последующие генетические исследования показали, что снижение передачи сигналов TOR также способствует долголетию у *Drosophila*, у мышей [25]. В соответствии с этим ингибитор mTOR рапамицин в настоящее время является единственным

фармакологическим препаратом, который, как доказано, продлевает продолжительность жизни у всех этих модельных организмов.

Передача сигналов mTORC1 увеличивается при многих возрастных заболеваниях и патологиях, включая рак, и может быть связана с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), который связан с доминантной мутацией сайта сплайсинга в гене LMNA и напоминает преждевременное старение. Cao et al. продемонстрировали, что обработка рапамицином фибробластов пациентов с HGPS приводит к восстановлению ядерной структуры, уменьшению токсичных агрегатов прогерина и усилению аутофагии. У мышей с прогерией Хатчинсона-Гилфорда, у которых развивается ряд патологий, включая мышечную дистрофию, липодистрофию, дилатационную кардиомиопатию и периферическую невропатию, передача сигналов mTORC1 повышена в определенных тканях, а рапамицин может частично спасти патологию болезни, по крайней мере, в сердце и скелетных мышцах [26]. Хотя вклад повышенной передачи сигналов mTORC1 в фенотипы HGPS у людей еще предстоит определить, эти захватывающие результаты послужили толчком к началу клинических испытаний аналога рапамицина эверолимуса для лечения HGPS. Интересен вопрос, усиливается ли передача сигналов mTORC1 при здоровом старении. В то время как ряд исследований выявили, что фосфорилирование субстрата mTORC1 увеличивается с возрастом в отдельных тканях грызунов, более всесторонние исследования показали, что старение увеличивает передачу сигналов mTORC1 только в некоторых тканях, а в каких-то тканях передача сигналов mTORC1 даже снижается с возрастом [27]. Человеческие данные ограничены, но профили транскрипции крови человека предполагают возрастное снижение передачи сигналов mTOR, в то время как фосфопротеомные данные о скелетных мышцах неоднозначны. В совокупности эти данные предполагают, что, хотя передача сигналов mTORC1 может быть повышена в избранных тканях молодых старых животных, передача сигналов mTORC1 обычно не становится гиперактивной с возрастом. Сильный эффект рапамицина на продолжительность жизни предполагает, что даже нормальные уровни передачи сигналов mTORC1 могут быть неадекватно высокими для поддержания здоровья стареющих клеток и тканей.

Вмешательство, показанное для увеличения продолжительности жизни у такого широкого круга организмов, – это ограничение калорийности (CR), определяемое как сокращение потребления питательных веществ. Учитывая критическую роль mTORC1 в обнаружении питательных веществ и инсулина, это позволило задуматься, что положительное влияние CR на продолжительность жизни также связано с уменьшением передачи сигналов mTORC1. Действительно, CR-подобные схемы не увеличивают продолжительность жизни с пониженной передачей сигналов mTOR, что предполагает перекрывающийся механизм. Хотя сейчас существует общий консенсус, что передача сигналов mTOR играет ключевую роль в старении млекопитающих,

однако механизм, посредством которого это происходит, все еще неясен. Несколько линий доказательств предполагают, что общее снижение трансляции мРНК во время ингибирования mTORC1 замедляет старение за счет уменьшения накопления протеотоксического и окислительного стресса, что согласуется с наблюдением, что потеря субстрата mTORC1 S6K1 также увеличивает продолжительность жизни у млекопитающих. Связанная с этим возможность заключается в том, что ингибирование mTORC1 замедляет старение за счет увеличения аутофагии, которая помогает очистить поврежденные белки и органеллы, такие как митохондрии, накопление которых также связано со старением и связанными со старением заболеваниями. Другая модель предполагает, что ослабление взрослых стволовых клеток в различных тканях играет центральную роль в старении организма. Снижение количества и функции стволовых клеток может быть критической причиной возрастной дисфункции тканевого гомеостаза. Следовательно, рапамицин восстанавливает самообновление и гемопоэз HSC, что позволяет эффективно вакцинировать старых мышей против летального заражения вирусом гриппа [26]. Таким образом, хотя ингибирование mTORC1 явно увеличивает общую продолжительность жизни, оно может оказывать положительные и отрицательные эффекты на стволовые и иммунные клетки, что может по-разному влиять на старение.

Наблюдение за тем, что ингибирование mTOR увеличивает продолжительность жизни и задерживает начало возрастных заболеваний у млекопитающих, привело многих исследователей к предположениям о том, что ингибиторы mTOR могут использоваться для увеличения продолжительности жизни у людей. Однако основным недостатком длительного лечения рапамицином у людей является возможность побочных эффектов, таких как иммуносупрессия и непереносимость глюкозы. Учитывая, что многие негативные метаболические побочные эффекты, связанные с ингибиторами mTOR, связаны с ингибированием mTORC2, в то время как эффекты против старения обусловлены ингибированием mTORC1, разработка специфических ингибиторов mTORC1 была бы особенно полезной.

Однако не стоит и забывать про секрецию провоспалительных медиаторов стареющими клетками, что способствует старению – секреторный фенотип, связанный со старением (SASP). Недавние данные идентифицировали главную роль mTORC1 в продвижении SASP. Рапамицин притупляет провоспалительный фенотип стареющих клеток, специфически подавляя трансляцию мембрано-связанного цитокина IL1A. Это уменьшение IL1A снижает транскрипцию воспалительных генов, регулируемых провоспалительными факторами транскрипции NF-κB. Параллельно mTOR контролирует трансляцию MK2, который, в свою очередь, фосфорилирует РНК-связывающий белок ZFP36L1 во время старения. Это фосфорилирование ZFP36L1 подавляет его способность расщеплять транскрипты многих компонентов SASP. Таким образом, рапамицин активирует ZFP36L1, чтобы вызвать деградацию компонента SASP [28]. Причина актива-

ции mTORC1 в стареющих клетках может быть связана с дефектами восприятия аминокислот и факторов роста. Стареющие фибробласты человека, вызванные стрессом, репликативным истощением или активацией онкогенов, демонстрируют конститутивную активацию mTORC1, которая устойчива к сывороточному и аминокислотному голоданию. Это частично опосредовано деполаризацией плазматической мембраны, приводящей к неспособности отменить передачу сигналов фактора роста. Более того, усиление аутофагии обеспечивает высокий уровень аминокислот для поддержки активации mTORC1. Кроме того, два белка, важные для репарации повреждений ДНК, O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) и нижестоящий регулируемый N-тис ген 1 (NDRG1), негативно регулируются mTORC1 у стареющих мышей и клеток [21]. Эти результаты в целом указывают на то, что ингибиторы mTORC1 ингибируют SASP посредством различных взаимоисключающих механизмов.

Можно сделать вывод, что несмотря на сохранение не делящегося состояния, стареющие клетки демонстрируют высокую скорость метаболизма. Метаболические изменения, характерные для репликативного старения, часто показывают сдвиг в сторону гликолитического метаболизма, в сторону от окислительного фосфорилирования (что также наблюдается в пролиферативных клетках), несмотря на заметное увеличение митохондриальной массы и маркеров митохондриальной активности. Это может быть связано с повышением рН лизосом в результате отказа протонной помпы, что приводит к неспособности избавляться от поврежденных органелл, таких как митохондрии, из-за отказа аутофагии. Дисфункциональные митохондрии, не очищенные аутофагией в стареющих клетках, производят активные формы кислорода (АФК), которые вызывают повреждение клеток, включая повреждение ДНК. mTORC1 был постулирован как главный двигатель этих метаболических изменений. Следовательно, лечение рапамицином предотвращает метаболический стресс и замедляет клеточное старение.

Роль в онкологии

Учитывая ключевую роль mTOR в росте и метаболизме клеток, вполне предсказуемо существование связи между активностью пути mTOR и патологическими состояниями, включая рак.

Активация передачи сигналов mTOR участвует в формировании некоторых видов рака. В ряде клеточных линий *in vitro* и моделей ксенотрансплантатов мышей *in vivo* аберрантная активация пути mTOR посредством стимуляции онкогенов или потери опухолевых супрессоров способствует росту опухоли, ангиогенезу и метастазированию. Мутации в гене mTOR, которые обеспечивают конститутивную активацию передачи сигналов mTOR, даже в условиях нехватки питательных веществ, были идентифицированы в нескольких случаях рака человека, хотя явно не связаны с развитием опухоли. mTORC1 действует как нижестоящий эффектор для многих часто мутирующих онкогенных путей, включая путь PI3K - AKT, а также путь Ras - Raf - Mek - Erk

(MAPK), что приводит к гиперактивации mTORC1 в большом проценте случаев рака человека. Кроме того, обычные опухолевые супрессоры TP53 и LKB1 являются негативными регуляторами mTORC1 выше TSC1 и TSC2, которые также являются опухолевыми супрессорами, первоначально идентифицированными посредством генетического анализа TSC синдрома семейного рака. Некоторые компоненты входящего в mTORC1 восприятия питательных веществ также участвуют в прогрессировании рака, которые мутируют с низкой частотой в глиобластоме [29], а также RagC, который недавно был обнаружен с высокой частотой (~ 18 %) мутациями при фолликулярной лимфоме. Кроме того, мутации в гене, кодирующем фолликулин (FLCN), являются причиной повреждения синдрома наследственного рака Бирта-Хогга-Дьюба, проявляющегося аналогично TSC. Наконец, мутации самого mTOR могут обнаруживаться во множестве подтипов рака, что согласуется с ролью mTOR в онкогенезе.

Передача сигналов mTORC2 также участвует в развитии рака в значительной степени из-за его роли в активации AKT, которая управляет пролиферативными процессами, такими как поглощение глюкозы и гликолиз, а также ингибирует апоптоз. Действительно, по крайней мере, некоторые опухоли, управляемые PI3K / AKT, по-видимому, зависят от активности mTORC2, поскольку Rictor важен в мышечных моделях рака простаты, вызванного потерей PTEN, а также в клеточных линиях рака простаты человека, в которых отсутствует PTEN [30]. Передача сигналов PI3K - AKT нарушается посредством различных механизмов, включая сверхэкспрессию или активацию рецепторов фактора роста, таких как HER-2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) и IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), мутации в PI3K и мутации / амплификации AKT.

PTEN, негативный регулятор передачи сигналов PI3K, снижает его экспрессию при многих раковых заболеваниях и может подавляться с помощью нескольких механизмов, включая мутации, потерю гетерозиготности, метилирование, аберрантную экспрессию регуляторных микроРНК и нестабильность белка. Кроме того, активация сигнальных путей AKT / mTOR играет роль в инициации опухолей меланоцитов, модулируя внеклеточные сигналы, которые контролируют рост, пролиферацию и апоптоз клеток.

Утрата PTEN, негативного регулятора пути PI3K, была описана у 30–50 % пациентов с меланомой и коррелирует с прогрессированием меланомы и более короткой 5-летней выживаемостью. Исследования клеточных линий меланомы и первичных или метастатических меланом показали, что нарушение PTEN за счет аллельной потери или мутации вносит вклад в патогенез злокачественной меланомы. Потеря активации PTEN и RAS кажется сопоставимой по их способности увеличивать онкогенную передачу сигналов через путь PI3K из-за сосуществования соматических мутаций PTEN в меланоме, несущей мутации BRAF, но не с NRAS [11]. Амплификация гена AKT, обусловленная увеличением числа копий в длинном плече хромосомы

1 и активирующей мутацией, также была описана при кожных меланоммах. Иммуногистохимические исследования описали сверхэкспрессию AKT в 60 % меланом, в отличие от обычных и диспластических невусов, которые не проявляют значительной экспрессии AKT. Среди трех изоформ AKT, AKT3 является изоформой, чаще нарушаемой в клетках меланомы. При меланоме повышенная экспрессия pAKT ассоциируется с прогрессированием опухоли и сокращением выживаемости пациентов. Примечательно, что активность AKT кооперируется в BRAFV600E-опосредованной модели развития меланомы [31]. Было описано, что PRAS40, субстрат AKT, подавляется при меланоме. Есть также доказательства того, что путь AKT - mTOR изменен при развитии увеальной меланомы. PTEN демонстрирует сниженную экспрессию в агрессивных опухолях, а экспрессия AKT, фосфорилированной по Ser473, была предложена как маркер худшего прогноза. Кроме того, результаты указывают на то, что путь mTOR активируется при меланоме глаза и связан с активацией пути MAPK [8]. В целом, изменения в основных компонентах MAPK, таких как мутации BRAF и NRAS, а также пути mTOR, потеря PTEN и избыточная экспрессия AKT, по-видимому, оказывают существенное влияние на прогрессирование меланомы, поскольку оба пути связаны с выживаемостью и сохранением химиотерапии при меланоме.

Последующие эффекторы mTOR S6K1, 4EBP1 и eIF4E вовлечены в клеточную трансформацию, и с их избыточной экспрессией связан негативный прогноз рака. Активированная передача сигналов mTOR также связана с развитием синдромов, включая синдром Каудена (мутации PTEN), синдром Пейтца-Егерса (мутации LKB1) и комплекс туберозного склероза (мутации TSC1 / 2). Эти синдромы, при которых у пациентов развиваются доброкачественные опухоли, содержащие архитектурно дезорганизованные, но хорошо дифференцированные клетки, влияют на широкий спектр тканей, включая мозг, кожу, почки, сердце, легкие и ЖКТ [12]. Стоит учитывать, что эти синдромы могут прогрессировать до злокачественных новообразований. Таким образом, передача сигналов mTOR активируется в условиях нарушения регуляции пролиферации и при многих типах рака. Сообщалось о нарушении регуляции нескольких элементов пути mTOR (амплификация / мутация PI3K, потеря функции PTEN, сверхэкспрессия AKT и сверхэкспрессия S6K1, 4EBP1 и eIF4E) при раке, таком как рак груди, яичников, почек, толстой кишки, головы и шеи. Взятые вместе, эти данные подчеркивают важность передачи сигналов mTOR в онкологии.

Выводы

mTOR оказывает влияние на все виды метаболизма, а также определяет продолжительность жизни клеток и пути их дифференцировки. Сейчас перед нами открываются перспективы создания препаратов, влияющих на продолжительность жизни, так как влияние на экспрессию mTOR остается единственным фармакологическим вмешательством, которое проявляет эффективность в организ-

мах всех протестированных лабораторных животных. Определение точных механизмов, при которых ингибирование mTOR способствует долголетию и сокращает возрастные заболевания, имеет не только научное, но также социально-экономическое значение.

Открытие пути mTOR позволяет понять природу того, как опухолевые клетки перепрограммируют свой метаболизм, чтобы получать питательные вещества, необходимые для их роста и размножения. На сегодняшний день исследования показывают, что опухолевые клетки обладают и гетерогенной метаболической уязвимостью, что открывает новый путь для эффективной и специфической терапии.

Литература – References

1. The mammalian target of rapamycin (mTOR) partner, raptor, binds the mTOR substrates p70 S6 kinase and 4E-BP1 through their TOR signaling (TOS) motif / *H. Nojima, C. Tokunaga, S. Eguchi, N. Oshiro et al* // *J. Biol. Chem.* 2003. № 278(18). P.15461–15465.
2. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival / *T. Peterson, M. Laplante, C. Thoreen, Y. Sancak et al* // *Cell.* 2009. № 137(5). P. 873–888.
3. *Saxton R., Sabatini D.* mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // *Cell.* 2017. № 168(6). P.960–976.
4. *Weichhart T.* mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review // *Gerontology.* 2017. № 84(2). P. 127–134.
5. *Populo H., Soares P., Faustino A., Rocha A. et al.* mTOR pathway activation in cutaneous melanoma is associated with poorer prognosis characteristics // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011. № 24. P.254–257.
6. Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase / *T. Nobukuni, M. Joaquin, M. Rocco, S. Dann et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. № 102(40). P.14238–14243.
7. *Kennedy B., Lamming D.* The Mechanistic Target of Rapamycin: The Grand Conductor of Metabolism and Aging // *Cell Metab.* 2016. № 23(6). P.990–1003.
8. *Pypulo H., Lopes J., Soares P.* The mTOR signalling pathway in human cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. № 13(2). P.1886–1918.
9. *Kimball S., Jefferson L.* Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis // *J. Nutr.* 2006. № 136(1 Suppl). P.227–231.
10. GCN2 sustains mTORC1 suppression upon amino acid deprivation by inducing Sestrin2 / *J. Ye, W. Palm, M. Peng, B. King, T. Lindsten, M. Li* // *Genes Dev.* 2015. № 29(22). P.2331–2336.
11. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2 / *J. Huang, C. Dibble, M. Matsuzaki, B. Manning* // *Mol. Cell. Biol.* 2008. № 28(12). P.4104–4115.
12. 2016. "Sex- and tissue-specific changes in mTOR signaling with age in C57BL/6J mice" / *E. Baar, K. Carbajal, I. Ong, D. Lamming* // *Aging Cell.* 2016. № 15(1). P.155–166.
13. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events / *M. Holz, B. Ballif, S. Gygi, J. Blenis* // *Cell.* 2005. № 123. P.569–580.
14. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs / *X. Ma, S. Yoon, C. Richardson, K. Julich, J. Blenis* // *Cell.* 2008. № 133. P.303–313.
15. The translational landscape of mTOR signaling steers cancer initiation and metastasis / *A. Hsieh, Y. Liu, M. Edlind, N. Ingolia et al.* // *Nature.* 2012. № 485. P.55–61.
16. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 / *J. Kim, M. Kundu, B. Viollet, K. Guan* // *Nature Cell Biology.* 2011. № 13. P.132–141.
17. Coordinated regulation of protein synthesis and degradation by mTORC1 / *Y. Zhang, J. Nicholatos, J. Dreier, S. Ricoult et al.* // *Nature.* 2014. № 513. P.440–443.
18. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1 / *K. Duvel, J. Yecies, S. Menon, P. Raman et al.* // *Molecular cell.* 2010. № 39. P.171–183.
19. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance / *L. Khamzina, A. Veilleux, S. Bergeron, A. Marette* // *Endocrinology.* 2005. 146. P.1473–1481.
20. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy / *Y. Zheng, S. Collins, M. Lutz, A. Allen et al.* // *J. of Immunology (Baltimore, Md: 1950).* 2007. № 178. P.2163–2170.
21. Persistent mTORC1 signaling in cell senescence results from defects in amino acid and growth factor sensing / *B. Carroll, G. Nelson, Y. Rabanal-Ruiz, O. Kucheryavenko et al* // *J. Cell Biol.* 2017. № 216. P.1949–1957.
22. Metabolic maintenance of cell asymmetry following division in activated T lymphocytes / *K. Verbist, C. Guy, S. Milasta, S. Liedmann et al.* // *Nature.* 2016. № 532. P.389–393.
23. *Daye D., Wellen K.* Metabolic reprogramming in cancer: Unraveling the role of glutamine in tumorigenesis // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012. № 23. P.362–369.
24. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease / *P. Spilman, N. Podlutskaya, M. Hart, J. Debnath et al.* // *PloS one.* 2010. № 5. P.9979–9987.
25. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity / *D. Lamming, P. Katajisto, M. Goncalves, M. Saitoh et al.* // *Science.* 2012. № 335. P.1638–1643.

26. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells / *C. Chen, Y. Liu, Y. Liu, P. Zheng* // *Sci. Signal.* 2009. № 2(98). P. 75–82.
27. *Schreiber K., Kennedy B.* When lamins go bad: nuclear structure and disease // *Cell.* 2013. № 152. P.1365–1375.
28. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype / *N. Herranz, S. Gallage, M. Mel-lone, T. Wuest-efeld et al* // *Nat. Cell Biol.* 2015. № 17. P.1205–1217.
29. A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1 / *L. Bar-Peled, L. Chantranupong, A. Cherniack, W. Chen et al* // *Science.* 2013. № 340. P.1100–1106.
30. *Magaway C., Kim E., Jacinto E.* Targeting mTOR and Metabolism in Cancer: Lessons and Innovations // *Cells.* 2019. № 8(12). P.1584–1635.
31. Akt3 and mutant V600E-B-Raf cooperate to promote early melanoma development / *M. Cheung, A. Sharma, S. Madhunapantula, G. Robertson* // *Cancer Res.* 2008. № 68. P. 3429–3439.

Статья поступила в редакцию 10.09.2021.