

综述

mTORC2调节细胞骨架的信号通路

陈银涛¹ 于秉治² 武迪迪^{2*}¹中国医科大学临床医学院, 沈阳 110001; ²中国医科大学基础医学院生化与分子生物学教研室, 沈阳 110001)

摘要 近几年来, 关于哺乳动物雷帕霉素靶(mammalian target of rapamycin, mTOR)在各种哺乳动物细胞中调节肌动蛋白微丝极化及肌球蛋白微丝网形成的研究一直在不断地取得新的进展。尽管到目前为止, 包括mTORC2上游和下游在内的相关的调控路径还未明确, 但是因为mTORC2的生物学多样性, 使其成为了当今生物学的研究焦点之一。基于长久以来特别是近五年对mTORC2的研究, 在涉及细胞运动迁移、增殖分化、蛋白质合成、凋亡及自噬等生物学功能的研究中, 一些重要的下游相关调控分子和蛋白相继被发现, 比如P-Rex1/2、Rho家族GTPases、PKC、cAMP、p27^{Kip1}等。该综述着重总结了mTORC2实现这些生物学功能所可能通过的四条路径。当然, 仍然需要大量的实验数据和研究证据进一步地证实和完善这些已经发现的可能存在的途径。

关键词 mTORC2; 细胞骨架; 微丝; 肌动蛋白; 信号通路

1 引言

哺乳动物雷帕霉素靶(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种相对保守的丝/苏氨酸蛋白激酶^[1]。由于它在细胞中与细胞分裂分化、凋亡及自噬、迁移黏附、细胞骨架调节等多种生物学功能的相关性, 尤其是它调控着肿瘤细胞的增殖和凋亡, 得到了国际生化界的持续关注。mTOR可以整合氨基酸、能量、生长因子所激发的信号通路, 是细胞生长的核心调节因子。雷帕霉素靶(the target of rapamycin, TOR)从多个不同层次调控与细胞生长相关的过程, 通过下游分子可以调节细胞转录、翻译合成多种蛋白质。其中很多蛋白是细胞生长、细胞增殖、细胞周期调控所必需的。这种保守激酶不是通过简单的线性途径来调控生长, 而是呈辐射状作用于各个信号转导途径, 并加以整合, 实现多种生物学功能, 使细胞均衡生长(图1)。

mTOR有两种不同的多蛋白复合体, 即mTORC1和mTORC2^[2]。mTORC1对雷帕霉素敏感, 利用这一特点的相关技术已逐渐应用于临床治疗^[3]。相反地, mTORC2一直都被认为对雷帕霉素耐受, 对于营养及能量的信号刺激也不敏感^[3-4]。但是最近有研究发现, 长期给予雷帕霉素干预能抑制mTORC2的组装合成^[5]。

mTORC2由mTOR、rictor、mLST8、mSin1以

及后来发现的Protor、Hsp70和DEPTOR几个亚基组成^[3,6-9]。Rictor是mTORC相关性蛋白, 也是mTORC2特异蛋白^[3,6], 与mTORC2对雷帕霉素不敏感性有一定联系^[6,10-11]。DEPTOR对mTORC1和mTORC2都是负性调控因子^[3]。

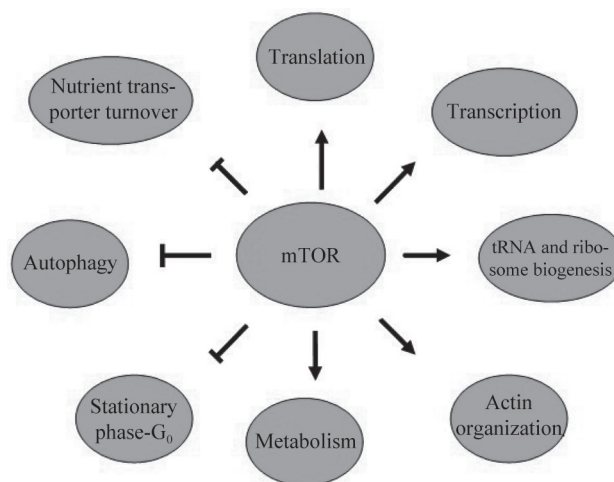


图1 mTOR的功能多样性

Fig.1 Functional diversity of mTOR

收稿日期: 2012-05-09 接受日期: 2012-07-05

国家自然科学基金(No.81070489)资助项目

*通讯作者。Tel: 024-23256666-5477, E-mail: wddanddds@yahoo.

com.cn

因为mTORC1和mTORC2在结构上的相似性,除了共同拥有重要的mTORC蛋白之外,还拥有相同的DEPTOR和mLST8亚基。因此两者在功能上和分子调控机制上经常被拿来作比较分析。先前的研究大多集中于mTORC1上、下游分子的调控机制,其研究成果自然多于mTORC2。在哺乳动物的细胞中mTORC1的调节功能障碍导致的生理变化,提示了mTORC的抑制剂可能对癌症、心血管疾病、自身免疫性疾病、代谢紊乱有一定的治疗效果。

mTORC2是细胞信号传导过程中十分重要的蛋

白复合体,很多研究室对其研究多年,但是关于它的上游、下游的相关调控及传递因子仍然未能明确。多种细胞内或细胞外的因素会通过mTORC调节细胞的生长,主要有四种因素——生长因子、营养素、能量、应激。所有的路径最后都汇集到TSC1和TSC2上,通过其对Rheb的负性调节作用实现对mTORC1的调控(图2)^[12]。有的研究人员对对酵母菌中TORC和对mTORC1大量研究得出的结果中,预测生长因子和氨基酸也可以通过TSC1/2、Rheb路径激活mTORC2^[3,10,13]。

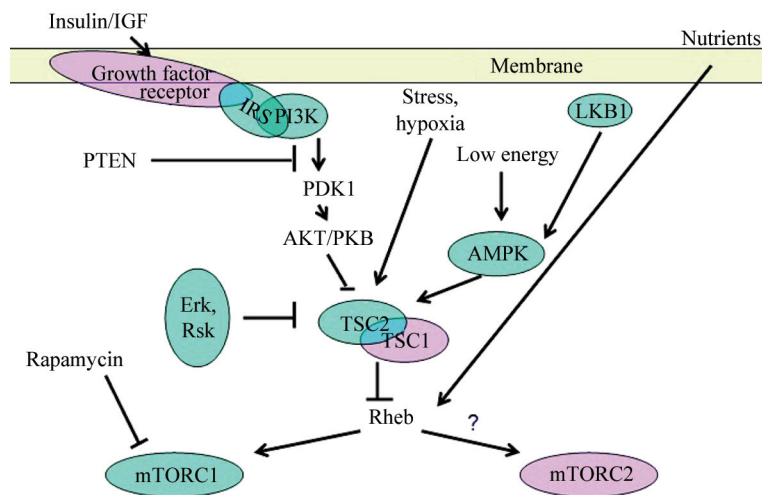


图2 mTOR上游信号网路模式图(根据参考文献[12]改编)

Fig.2 Model of the mTOR signaling network in mammalian cells(modified from reference [12])

当胰岛素或胰岛素样生长因子与生长因子受体结合后,聚集并磷酸化受体底物IRS,随后引起PI3K在细胞膜的集聚。PI3K与IRS结合后可以把PIP2(phosphatidylinositol-4,5-phosphate)转化为PIP3(phosphatidylinositol-3,4,5-phosphate)。这一在细胞膜上完成的转化过程可以被类脂磷酸酯酶(PTEN)所拮抗。PIP3需要通过PDK1磷酸化并激活Akt。而最终要实现对mTORC1的调控还需要结节性硬化症的蛋白质TSC1(错构瘤蛋白hamartin)和TSC2(马铃薯球蛋白tuberin)在其间的连接。异种二聚体TSC1、TSC2具有GAP(GTPase-activating protein)活性,在此过程中是负性调节作用。在胰岛素的刺激下,Akt磷酸化TSC2使其失活,因后者对Rheb的作用,诱导mTORC1构型改变,从而激活或磷酸化下游分子^[12]。

营养素,尤其是氨基酸,明显地调控着mTORC1。如果必需氨基酸中的亮氨酸缺乏,会导致mTORC1

的效应分子S6K1和4E-BP1去磷酸化。研究表明,营养素除了可以通过TSC1、TSC2路径,还可以直接刺激Rheb。也有研究发现,氨基酸的缺乏影响了Raptor亚基与mTORC的结合,这个发现似乎暗示着氨基酸可以越过TSC2、Rheb,直接实现对mTORC1调节。不过氨基酸的作用还不甚明朗。

细胞的生长、细胞团的形成需要高速率的蛋白质合成,这就需要高水平的能量支持。而mTORC1感知能量状态的变化是通过AMP相关蛋白激酶(AMPK)实现的。低水平能量状态下AMPK被活化,一方面下调如蛋白质合成过程的能量需要,一方面刺激如脂肪酸氧化过程ATP的释放。活化的AMPK直接磷酸化TSC2,增强它的GAP活性,负性调控mTORC1。肿瘤抑制分子LKB1已经被证实是AMPK上游调节因子,表明了LKB1与TSC-mTORC1信号通路的紧密联系。而LKB1的突变引起mTORC1的高

度活性也佐证了mTORC1与肿瘤调控的密不可分。

细胞在环境压力下,如缺氧、低能量,会下调需能生理过程或停止生长。mTORC1在这过程中也起着重要的作用。缺氧状态下,在转录因子HIF1影响下,REDD的表达上调。缺氧信号正是通过同源蛋白REDD1和REDD2传递给mTORC1的。REDD在Akt的下游、TSC1-TSC2的上游发挥下调mTORC1信号的作用,并且独立于LKB1-AMPK信号传导支路。当然两者之间还是有相互关联的,长期缺氧状态下,能量的缺乏就会导致AMPK的激活。其他的压力刺激传导如因DNA损伤引起的p53活化、抑制mTOR的活性也是通过AMPK-TSC2信号传导通路的^[12]。

总之,几个上游的信号(生长因子、能量、应激、氨基酸)都是通过TSC1-TSC2实现对mTORC1的调控。值得引起注意的是,这些对mTOR信号影响的上游分子都是针对mTORC1的。那么mTORC2的上游调控路径是否也与之相似呢?已有研究发现,TSC1-TSC2可以调节细胞黏附和细胞迁移。mTORC2引起人们关注的除了它可以磷酸化Akt/PKB的Ser473位点、激活Akt/PKB,就是它对肌动蛋白的调节了^[10,14-15,17]。可以预测,mTORC2对细胞骨架调节的上游信号通路也有通过TSC1-TSC2实现的。而如前所述,Akt/PKB在mTORC1的上游信号传导中有着重要作用,这不禁让人猜想是否mTORC2可以经由Akt/PKB的磷酸化间接调节mTORC1,并实现功能互调,就能把三者关系紧密连接在一起了。然而这两处的Akt/PKB是否为同一水平,现在的研究还莫衷一是,但仍有不少研究人员对此表现出极大的兴趣。

更重要的发现,也是本篇综述试图总结的,mTORC2与细胞骨架建立有很大的相关性^[3-4,16]。尽管现在,还无法确定它是怎样通过一个个具体的路径去调节激活下游的底物,实现局部移动、分裂增殖、凋亡修复等一系列生物学功能的。我们还是可以通过已有的研究数据大致预测和描绘出它的下游调节路径图(图3)。

研究发现,mTORC2可以影响到GTPases(RhoA、Cdc42、Rac1),而后者正是调控细胞骨架组织和细胞运动的关键蛋白^[2,10,18]。在不同的细胞里,RhoA、Cdc42和Rac1也起到不同的作用,比如膜皱褶、板状伪足、压力纤维的形成以及细胞迁移^[2,19-24]。目

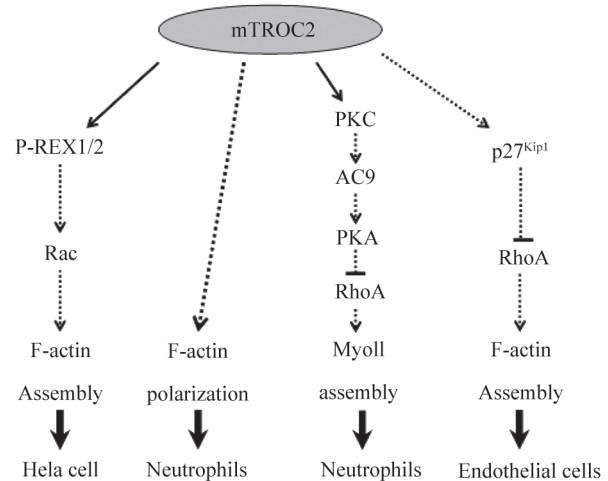


图3 mTORC2调节细胞骨架构建的四条路径

(根据参考文献[11]改编)

Fig.3 Pathways of mTORC2 regulate actin cytoskeleton (modified from reference [11])

前,常见的用于细胞骨架研究的实验细胞有肿瘤细胞、内皮细胞、中性细胞、鼠胚纤维母细胞。在不同细胞里发现了mTORC2最终所起的作用有一定的差异。

2 mTORC2通过P-REX1/2和Rac调节F-actin组装

在HeLa细胞(cervical cancer)中,mTORC2可以经Rho家族GTPases改变细胞骨架的形成^[11]。PtdIns(2,4,5)P₃依赖的Rac(P-Rex)交换蛋白因子(P-Rex1、P-Rex2、P-Rex2b)都属于Rac-GEFs家族^[18]。P-Rex1是Rac1鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF),也是由mTORC2介导的细胞迁移所必需的因子^[10,18]。P-Rex1具有包括N末端催化DH域(Dbl-homology)在内的多个结合域。它包含有可以激活RAC的GEF催化序列,下游紧跟着可以结合PtdIns(2,4,5)P₃的pleckstrin homology(PH)域和DEP(Dishevelled, EGL-10, pleckstrin homology)域。最近的研究显示,DEP可与mTOR复合体相互反应^[18,25-26]。在表现出显性负相结构的细胞中,或者是在由shRNA介导的特异性敲除了P-Rex1的细胞中,mTORC2依赖的亮氨酸诱导激活Rac有明显下降趋势。这表明P-Rex1具有把mTORC2信号传递给Rac的作用^[10,25]。

Rac1、Rac2和Rac3都是Rac的亚家族成员,每个都有各自不同的功能^[27]。对于mTORC1和mTORC2,Rac1都是关键的调控因子,可以直接和mTORC结

合^[27]。进一步的数据显示Rac1不仅在mTORC2下游调控着肌动蛋白的构建,甚至在其上游也有着调控功能^[7,27]。生长因子的刺激可以激活Rac1而引起肌动蛋白聚合,板状伪足形成,这更加佐证了Rac1辅助mTORC2间接调节肌动蛋白聚合的猜想^[27]。Rac1的肌动蛋白聚合效应需要GTP的结合,这一过程由GEFs催化。而P-Rex1 GEF在结合mTOR2后就能激活Rac1。

3 mTORC2调节二型肌红蛋白(MyoII)组装

在对酵母和哺乳生物系统的实验中都得出一致结论, mTORC2效应的发挥需要PKC的介导, 调节腺苷酸环化酶及其产物的活性^[10]。然后, cAMP再通过RhoA/ROCK的路径影响MyoII组装^[10,28]。mTORC2在G-蛋白偶联受体的配体作用下,表现出特异性地调节中性细胞的趋化运动^[10,28-29]。也有一些科学家猜测mTORC2在调节细胞运动和F-actin重组在某种程度上与小GTPases的表达和活性有关。mTORC2磷酸化Akt和PKC,把信号传递给小GTPases(RhoA、Rac1),从而实现控制肌动蛋白的组建^[2]。RhoA、Rac1和Cdc42是Rho家族的小GTPases,介于活性的GTP形式和非活性的GDP形式之间,也早已被认定为肌动蛋白细胞骨架动力学和细胞运动的关键调节分子,各自有着不同的调节功能。RhoA诱导肌动蛋白压力纤维的形成以及局部黏附,最近还发现, RhoA可以诱导细胞尾支和板状伪足的形成^[2,7]。Rac1刺激形成板状伪足和膜皱褶,而Cdc42则促进形成丝状伪足和肌动蛋白微刺突^[2,23-24,30]。Cdc42可以通过两条途径协调肌动蛋白和微管骨架的极化^[23-24]。一是直接与Par6相互反应引起相关的非典型PKC活化以及微管的极化;另外可以直接与Pak相互反应,活化相关激酶,使活化的 β PIX/Rac受限,并极化肌动蛋白的聚合。需要强调的是,不同RhoA、Cdc42和Rac1的活性程度都有可能影响细胞的极化、突起、黏附、去黏附等生物学改变^[2]。

mTORC2依赖的MyoII调控主要通过cAMP/RhoA信号传递轴实现,不依赖于中性细胞趋化过程中的肌动蛋白重组。Liu等^[10]的研究也表明,在中性细胞中mTORC2调节肌动蛋白骨架是不依赖于Akt的。在化学引诱物受体激活的下游有两条相互拮抗的路径可以调节MyoII磷酸化/去磷酸化的状态。它的激活路径即结合G12/13后,通过PDZ-

RhoAGEF活化RhoA^[28,31-32]。与此相对应的抑制途径即在mTORC2依赖的形势下通过AC9结合了Gi。因此,不少研究人员预想cAMP经由PKA的活化,磷酸化RhoA,从而将抑制信号传递给RhoA/MyoII^[28,32]。

在中性细胞里,化学引诱物介导的cAMP聚集依赖于AC9通过Gi结合的信号传导。AC9的化学引诱物激活又依赖于cPKC,而不是Akt。cPKC已经被认为受mTORC2控制^[6,28],所以可以预测mTORC2可能是通过PKC调控AC9的。

4 mTORC2经由p27^{Kip1}和RhoA调节F-actin组装

mTORC2一直被认为是对雷帕霉素治疗耐受的。但是近来的研究出人意料地发现,长期雷帕霉素干预会通过细胞周期调节蛋白依赖的激酶抑制物(p27^{Kip1}),抑制内皮细胞和肾小球系膜细胞的迁移^[10,33]。当siRNA敲除Rictor后,p27^{Kip1}的水平会上升,这会抑制RhoA的活性以及VEGF介导的内皮细胞趋化运动^[11]。这表明的p27^{Kip1}与内皮细胞F-actin组装相关的可能性。

若内皮细胞长久暴露在雷帕霉素的作用下,会增高p27^{Kip1}的水平,进而抑制RhoA的活性,阻碍细胞的迁移和分化。有资料阐释了在雷帕霉素作用下,p27^{Kip1}蛋白质调节和细胞迁移的分子调节机制^[33]。当mTOR受到抑制,可以同时通过对血管内皮生长因子(VEGF)的合成抑制和信号传导抑制,阻碍血管发生的关键调节分子的生成、内皮细胞的迁移及VEGF的作用^[33-35]。mTORC2的抑制是由于内皮细胞长期受雷帕霉素作用后p27^{Kip1}增加,其抑制导致VEGF介导的内皮细胞趋化和分化受到不同程度抑制^[33]。一旦p27^{Kip1}的特殊位点Thr¹⁸⁷磷酸化,就会靶向降解p27^{Kip1}蛋白而降低其水平。p27^{Kip1}蛋白水平的增高就是上述磷酸化过程受到抑制,继而p27^{Kip1}下游的小Rho GTPase RhoA的活性受到抑制,细胞骨架构建也受到影响^[10,33,36]。

5 mTORC2调节纤维型肌动蛋白的极化

mTORC2可以独立地调节纤维型肌动蛋白(F-actin)极化,这在中性粒细胞趋化运动中起着重要作用^[10]。与在真菌实验中得到的结果不一样的是,mTORC2并没有通过Akt/PKB路径进行相关调节。很明显,这与以前一部分研究人员的猜测是不相符

合的^[10]。当然,这只是最初结论,也许还有某些中间调控分子未被发现。

6 总结

有关mTORC2调控肌动蛋白细胞骨架路径的研究是复杂而长久的,短时间内不会描绘出准确而清晰的路径图。但是mTORC2在细胞信号转导、分裂分化、凋亡修复和细胞骨架建立中的重要作用已经被广泛接受,也正在吸引着越来越多关注的目光。目前的研究,仅仅发现了其下游的几个重要蛋白或分子,如P-Rex1/2、Rho家族GTPases、PKC、cAMP和p27^{Kip1}等等。尽管mTORC2下游的另一个效应分子AKT/PKB已被发现在中性细胞中与细胞骨架没有关联,也许是因为相关中间调控分子未能被发现。由于AKT/PKB与mTORC2密切相关性,它仍然有直接或间接地一些细胞中通过其他一些途径实现对细胞骨架控制的可能。因此,研究前景仍然十分广大。

参考文献 (References)

- Chiang GG, Abraham RT. Targeting the mTOR signaling network in cancer. *Trends Mol Med* 2007; 13(10): 433-42.
- Liu L, Luo Y, Chen L, Shen T, Xu B, Chen W, *et al.* Rapamycin inhibits cytoskeleton reorganization and cell motility by suppressing RhoA expression and activity. *J Biol Chem* 2010; 285(49): 38362-73.
- Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13(2): 1886-918.
- Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin S, Ruegg MA, Hall A, *et al.* Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004; 6(11): 1122-8.
- Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, *et al.* Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006; 22(2): 159-68.
- Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, *et al.* Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004; 14(14): 1296-302.
- Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin S, Ruegg MA, Hall A, *et al.* Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004; 6(11): 1122-8.
- Frias MA, Thoreen CC, Jaffe JD, Schroder W, Sculley T, Carr SA, *et al.* mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s. *Curr Biol* 2006; 16(18): 1865-70.
- Pearce LR, Huang X, Boudeau J, Pawłowski R, Wullschlegel S, Deak M, *et al.* Identification of protor as a novel rictor-binding component of mTOR complex-2. *Biochem J* 2007; 405(3): 513-22.
- Liu L, Parent CA. TOR kinase complexes and cell migration. *J Cell Biol* 2011; 194(6): 815-24.
- Masri J, Bernath A, Martin J, Jo OD, Vartanian R, Funk A, *et al.* mTORC2 activity is elevated in gliomas and promotes growth and cell motility via overexpression of rictor. *Cancer Res* 2007; 67(24): 11712-20.
- Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124(3): 471-84.
- Manning BD, Cantley LC. Rheb fills a GAP between TSC and TOR. *Trends Biochem Sci* 2003; 28(11): 573-6.
- Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-101.
- García-Martínez JM, Alessi DR. mTOR complex 2(mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase I(SGK1). *Biochem J* 2008; 416(3): 375-85.
- Vollenbröker B, George B, Wolfgart M, Saleem MA, Pavenstädt H, Weide T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(2): F418-26.
- Hresko RC, Mueckler M. mTOR.RICTOR is the Ser473 kinase for Akt/protein kinase B in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280(49): 40406-16.
- Waters JE, Astle MV, Ooms LM, Balamatsias D, Gurung R, Mitchell CA. P-Rex1—a multidomain protein that regulates neurite differentiation. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 17): 2892-903.
- Heasman SJ, Ridley AJ. Mammalian Rho GTPases: New insights into their functions from *in vivo* studies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(9): 690-701.
- Tzima E. Role of small GTPases in endothelial cytoskeletal dynamics and the shear stress response. *Circ Res* 2006; 98(2): 176-85.
- Kurokawa K, Matsuda M. Localized RhoA activation as a requirement for the induction of membrane ruffling. *Mol Biol Cell* 2005; 16(9): 4294-303.
- Pertz O, Hodgson L, Klemke RL, Hahn KM. Spatiotemporal dynamics of RhoA activity in migrating cells. *Nature* 2006; 440(7087): 1069-72.
- Cau J, Hall A. Cdc42 controls the polarity of the actin and microtubule cytoskeletons through two distinct signal transduction pathways. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 12): 2579-87.
- Osmani N, Peglion F, Chavrier P, Etienne-Manneville S. Cdc42 localization and cell polarity depend on membrane traffic. *J Cell Biol* 2010; 191(7): 1261-9.
- Hernández-Negrete I, Carretero-Ortega J, Rosenfeldt H, Hernández-García R, Calderón-Salinas JV, Reyes-Cruz G, *et al.* P-Rex1 links mammalian target of rapamycin signaling to Rac activation and cell migration. *J Biol Chem* 2007; 282(32): 23708-15.
- Hill K, Krugmann S, Andrews SR, Coadwell WJ, Finan P, Welch HC, *et al.* Regulation of P-Rex1 by phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate and Gβγ subunits. *J Biol Chem* 2005; 280(6): 4166-73.
- Saci A, Cantley LC, Carpenter CL. Rac1 regulates the activity of mTORC1 and mTORC2 and controls cellular size. *Mol Cell* 2011; 42(1): 50-61.
- Liu L, Das S, Losert W, Parent CA. mTORC2 regulates neutrophil chemotaxis in a cAMP- and RhoA-dependent fashion. *Dev Cell* 2010; 19(6): 845-57.
- Kuehn HS, Jung MY, Beaven MA, Metcalfe DD, Gilfillan AM.

- Prostaglandin E2 activates and utilizes mTORC2 as a central signaling locus for the regulation of mast cell chemotaxis and mediator release. *J Biol Chem* 2011; 286(1): 391-402.
- 30 Guo F, Debidda M, Yang L, Williams DA, Zheng Y. Genetic deletion of Rac1 GTPase reveals its critical role in actin stress fiber formation and focal adhesion complex assembly. *J Biol Chem* 2006; 281(27): 18652-9.
- 31 Wong K, van Keymeulen A, Bourne HR. PDZRhoGEF and myosin II localize RhoA activity to the back of polarizing neutrophil-like cells. *J Cell Biol* 2007; 179(6): 1141-8.
- 32 Ellerbroek SM, Wennerberg K, Burridge K. Serine phosphorylation negatively regulates RhoA *in vivo*. *J Biol Chem* 2003; 278(21): 19023-31.
- 33 Moss SC, Lightell DJ Jr, Marx SO, Marks AR, Woods TC. Rapamycin regulates endothelial cell migration through regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1. *J Biol Chem* 2010; 285(16): 11991-7.
- 34 del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuoglio D, Desideri M, Cognetti F, Zupi G, *et al.* Antiangiogenic potential of the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006; 66(11): 5549-54.
- 35 Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, *et al.* Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8(2): 128-35.
- 36 Besson A, Gurian-West M, Schmidt A, Hall A, Roberts JM. p27Kip1 modulates cell migration through the regulation of RhoA activation. *Genes Dev* 2004; 18(8): 862-76.
- 37 陈洪菊, 屈 艺, 母得志. mTOR信号通路的生物学功能. 生命的化学(Chen Hongju, Qu Yi, Mu Dezhi. The progress of study on the biological function of mTOR pathway. *Chemistry of Life*) 2010; 30(4): 555-61.

Signaling Pathways of mTORC2 Regulate Actin Cytoskeleton

Chen Yintao¹, Yu Bingzhi², Wu Didi^{2*}

¹*School of Clinical Medicine, China Medical University, Shenyang 110001, China;*

²*Department of Biochemical and Molecular Biology, China Medical University, Shenyang 110001, China)*

Abstract Researches about the role of the target of rapamycin complex 2 (mTORC2) during various mammalian cells have always been progressing, a process that is mediated through the polarization of actin and myosin filament networks. The concrete routes of upstream and downstream regulatory molecules of mTORC2 are still undetermined. Based on large experiment data upon the filed from recent years, we can roughly conclude four routes by which mTORC2 regulate actin cytoskeleton to fulfill motility, adhesion, fission and some other biological functions. Some important proteins or molecules associated with the process have been found successively. They are P-Rex1/2, Rho family GTPase, PKC, cAMP, p27^{Kip1} and so on. This review will try to draw roughly the routes map with the related proteins or molecules that have been known. But all remain to be identified by more evidences and experiments.

Key words mTORC2; cytoskeleton; microfilament; actin; signaling pathway

Received: May 9, 2012 Accepted: July 5, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81070489)

*Corresponding author. Tel: 86-24-23256666-5477, E-mail: wddanddds@yahoo.com.cn