

◇综述◇

# AMPK/mTOR 信号通路在肿瘤中的研究现状

李娟,俞松

(遵义医学院附属医院,贵州 遵义 563000)

**摘要:**肿瘤是信号传递过程中发生紊乱,导致细胞无限增生而形成的恶性结果。针对异常传递通路的深入研究,以发现可用的高效作用靶点是目前关于肿瘤治疗的研究热点。单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在细胞和个体水平维持能量及氧化还原平衡方面起着举足轻重的作用,信号传递异常可能打破这种平衡而引发肿瘤。该文将对 AMPK/mTOR 信号通路及其激动剂在肿瘤中的研究现状进行综述。

**关键词:**单磷酸腺苷活化蛋白激酶;雷帕霉素靶蛋白;信号通路;肿瘤;二甲双胍

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.001

## Research status of AMPK/mTOR signaling pathway in cancer

LI Juan, YU Song

(Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**Abstract:** Tumor is a malignant result of unlimited proliferation of cells which led by the disorder of signal transfer process. The in-depth study of the abnormal transfer pathways to discover available targets is a hot topic in the current research of tumor therapy. The balance of AMPK/mTOR signaling pathway plays a pivotal role in maintaining energy and redox balance at the level of cell and individual, breaking which may lead to cancer. This review summarized the current research status of AMPK/mTOR signaling pathway and its activator metformin in cancer.

**Key words:** AMPK; mTOR; Signal pathway; Tumor; Metformin

肿瘤是一种复杂的、多系统性的疾病,其特点是由不同的原癌基因和抑癌基因突变控制着细胞生长、增殖及凋亡。这些突变主要促进细胞不可控复制、增长信号的自给自足、避免细胞程序性死亡、血管生成、组织浸润和转移等肿瘤存在和进展过程<sup>[1]</sup>。细胞增殖信号代谢活动的重组,使得惰性细胞开始分裂增殖。分裂期细胞代谢不同于静止期细胞,其具有较高的糖酵解率、乳酸生产率以及脂质等大分子的生物合成率,且可通过有氧糖酵解过程产生三磷酸腺苷(ATP)而非线粒体氧化磷酸化,尽管糖酵解过程中 ATP 产量较低,但肿瘤细胞对葡萄糖的摄取率仍高于正常细胞<sup>[2]</sup>,此即为肿瘤细胞和正常细胞间的基础代谢差异,也被称为 Warburg 效应。单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是生物能量代谢调节及生物合成的关键分子,其负性调控关系可导致细胞凋亡<sup>[3]</sup>。细胞凋亡是细胞死亡的主要来源,诱导细胞死亡可能是最有前途的癌症治疗方案<sup>[4]</sup>。本文

拟对 AMPK/mTOR 信号通路的结构、在肿瘤中的作用机制及其激动剂二甲双胍的应用最新进展等方面综述如下。

### 1 AMPK

AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(STK),以异源三聚体形式高度保守的广泛存在于真核细胞中。能敏锐地感知多种应力变化并作出应答,在能量代谢过程中起到关键作用,故被称为“能量感受器”或“能量调节器”<sup>[5]</sup>。

在大部分真核细胞中,AMPK 由三个亚基( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )按 1:1:1 的比例组成,是一种多亚基蛋白。 $\alpha$  亚基为催化亚基,决定蛋白激酶复合物的活性,而调节亚基  $\beta$  和  $\gamma$  只在一定程度上参与该过程。 $\alpha$  亚基亚型  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  分别表达于 STK 激酶位点 Thr<sup>174</sup> 和 Thr<sup>172</sup>, 可因 Thr<sup>172</sup> 位点磷酸化、蛋白磷酸酶 2C $\alpha$  受抑制或蛋白磷酸酶 2A 对 Thr<sup>172</sup> 的去磷酸化使得 AMPK 被激活,但 Thr<sup>174</sup> 位点不参与此过程<sup>[6]</sup>。 $\beta$  亚基为 AMPK 的结构核心,存在  $\beta_1$  和  $\beta_2$  两个亚型。糖原大量储备时,AMPK $\beta_1$  糖原结构域与糖原结合,以抑制 AMPK 活性<sup>[7]</sup>。AMP 或 ATP 通过与 AMPK 的  $\gamma$  亚基 Bateman 域结合,以激活或抑制 Thr<sup>172</sup> 位

基金项目:国家自然科学基金项目(81460476)

通信作者:俞松,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:小儿血管瘤、血管畸形及小儿矫形外科,E-mail:yusongabc@163.com

STK 残基位点的去磷酸化以激活 AMPK<sup>[6]</sup>。故而, AMPK 存在 3 种激活方式:  $\alpha$  亚基受上游激酶作用而被磷酸化、降低  $\alpha$  亚基 Thr<sup>172</sup> 位苏氨酸去磷酸化程度及与  $\gamma$  亚基 Bateman 域结合后变构激活。磷酸化 Thr<sup>172</sup> 位点的上游激酶主要有: 肝激酶 B1 (LKB1)、转化生长因子  $\beta$  激活的蛋白激酶 1 (TAK1) 及钙/钙调蛋白依赖蛋白激酶- $\beta$  (CaMKK- $\beta$ )<sup>[6]</sup>。

## 2 mTOR

mTOR 是一种进化上保守的 STK, 作为多条信号通路汇聚的交点, 整合各通路传递的信息并对细胞生长、增殖、存活及自噬等过程作出相应调节, 故被称为各细胞过程的“中央调控器”<sup>[8]</sup>。

mTOR 存在两种复合物形式, 即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 和雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2), 是整合多种生物信号的关键, 包括生长和能量状态。其中, mTORC1 由 mTOR、raptor 及 mLST8 相互结合形成, 通过促进或抑制蛋白质合成以调控细胞生长及增殖, 而影响细胞及个体的生命过程<sup>[9]</sup>。mTORC2 由 mTOR、rictor、protor 及 mSin1 相互结合而成, 可感知能量和生长因子变化、参与糖代谢以调控肿瘤演变过程<sup>[10]</sup>。两种复合物活性受不同信号通路调节, 使 mTOR 成为多条信号通路汇合的枢纽, 信号在此整合后作用于下游分子, 完成对细胞及个体生长和能量代谢的调控。

## 3 AMPK/mTOR 信号通路在肿瘤中的作用机制

mTOR 是多条信号通路汇合的枢纽, 主要分为经典的磷脂酰肌醇 3-羟基激酶 (PI3K)/磷酸化蛋白激酶 B (AKT) 依赖性途径和非依赖性途径, 上游信号传递至此经过整合。AMPK 是 PI3K/AKT 非依赖性途径调控 mTOR 的关键分子。与受生长因子和胰岛素刺激实现调控作用的 PI3K/AKT 依赖途径不同的是, 此路径通过 AMPK 敏锐地感知因细胞迅速大量增殖导致的 AMP/ATP 比值变化而被激活<sup>[6]</sup>。活化的 AMPK 可通过两条途径激活下游的 mTOR: (1) 直接磷酸化 raptor 以抑制 mTORC1 活性, 且此过程中 raptor 作为 AMPK 的直接下游分子, 而 TSC2 并未参与<sup>[11-12]</sup>; (2) 激活 TSC1/2 复合体, 抑制 mTORC1 活性<sup>[6]</sup>。mTOR 活性抑制直接导致肝内葡萄糖及蛋白质的合成障碍, 进而影响细胞内能量和营养的生物利用度降低, 如葡萄糖和氨基酸, 最终导致肿瘤细胞的生长及增殖受到抑制<sup>[13]</sup>。总之, 被不同方式激活的 AMPK 能直接或间接抑制 mTORC1 活性, 并导致其下游分子 S6K1、4E-BP1 及 caspase-3 磷酸化过程受阻, 阻碍蛋白质合成, 使细胞周期阻滞于 G0/G1 期, 细胞生长、增殖停滞, 且诱导细胞凋亡, 使肿瘤生长停滞或消退<sup>[14]</sup>。

## 4 AMPK/mTOR 信号通路激动剂二甲双胍在肿瘤中的应用

联合索拉非尼和二甲双胍作用于多种体外培养非小细胞肺癌细胞, 如 A549、H460、H358、H838 等。多种癌细胞增殖周期阻滞且凋亡细胞较空白对照组明显增多, 组间差异有统计学意义。其可能通过激活 AMPK/mTOR 通路降低能量利用率以在短期内抵抗肿瘤, 通过改变基因、负性调控下游分子活性抑制蛋白质合成, 进而阻断细胞周期进程并诱导凋亡, 致使血管生成抑制并阻断瘤体生长的长期能量供给, 实现肿瘤远期抵抗及肿瘤复发。前瞻性临床实验证实, 二甲双胍可预防和治疗烟草致癌物诱导的肺癌<sup>[15]</sup>。

二甲双胍可将乳腺癌 MCF-7 细胞置于营养剥夺和长期缺氧状态, 致使细胞增殖抑制并诱导凋亡, 该过程中可能直接激活 AMPK/mTOR 信号通路并间接激活 PI3K/AKT/mTOR 通路<sup>[16]</sup>, 两通路传递的信息经 mTOR 整合后, 协调作用于其下游分子进而抵抗肿瘤。临床研究发现, 服用二甲双胍的乳腺癌病人预后较未用者好<sup>[17]</sup>。子宫内膜癌体外应用二甲双胍可阻滞细胞周期及抑制端粒酶活性, 实现肿瘤抑制, 也可能与激活 AMPK/mTOR 通路有关, 且联合醋酸甲羟孕酮 (MPA) 方案治疗效果更加显著<sup>[18]</sup>。临床实验证实, 上述机制亦存在于其它妇科肿瘤中, 如乳腺癌、宫颈癌及卵巢癌等, 且具有疗效好、毒副作用少、花费小等优点<sup>[18]</sup>, 可能成为临床应用的首选。

消化系统肿瘤中, 二甲双胍可选择性诱导胃癌细胞株凋亡, 如 MKN-28、SGC-7901、BGC-823, 但对正常胃黏膜细胞 GES-1 无影响, 二甲双胍通过调控 AMPK/mTOR 通路介导的蛋白诱导胃癌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。LKB1 通过直接磷酸化 AMPK- $\alpha$  激活 AMPK, 下调脂肪酸合成酶 (ACC) 及 mTOR 的表达, 进而阻碍肝癌细胞增殖和转化并促进凋亡<sup>[20]</sup>。联合二甲双胍及 X 射线放疗治疗人结直肠癌能激活磷酸化 AMPK/mTOR 通路, 并增强放疗敏感性, 使得抗肿瘤效应扩大<sup>[21]</sup>。活化 AMPK 通过抑制结肠癌细胞中线粒体功能, 激活 AMPK/mTOR 信号通路功能, 使结肠癌生长停滞或肿瘤消退<sup>[22]</sup>。

肾细胞癌 (RCC) 病人服用 8-氯腺苷是利用 ATP 合酶将 ATP 转化为 8-氯-ATP 而使 ATP 减少, AMP/ATP 比值增大, 以激活 AMPK/mTOR 通路的功能, 使肿瘤治疗达到显著疗效<sup>[23]</sup>。其中, 应用二甲双胍作用于体内或离体 786-O 或 OS-RC-2 肾癌细胞, 可见细胞增殖抑制, 其可能使活化 AMPK 通过自身磷酸化或激活下游 TSC 复合物, 以抑制

mTOR 活性,其下游介质磷酸化过程受阻,下调 cyclin D1 的表达且使细胞周期被迫停滞于 G0/G1 期,进而阻碍细胞生长和血管生成,肿瘤被抑制<sup>[24]</sup>。AMPK 激动剂 AICAR 使激活的 AMPK 通过作用于 mTORC1 直接抑制 mTOR 活性或作用于 TSC2 或 mTORC2 间接抑制 mTOR 活性,致使 S6K、4EBP1 及 Erk1 等下游分子合成受阻,进而阻碍细胞周期进展并诱导细胞凋亡,以治疗肾细胞癌<sup>[25]</sup>。临床研究发现,应用二甲双胍或 AICAR 使 mTOR 活性降低,他汀类药物对 RCC 细胞的细胞毒性明显增强<sup>[26]</sup>。二甲双胍对肿瘤抑制效果较 mTOR 抑制剂雷帕霉素明显,且单药抗肾细胞癌是最温和的,故二甲双胍已成为临床治疗 RCC 的重要方案<sup>[27]</sup>。

## 5 AMPK/mTOR 信号通路与血管瘤的关系

婴幼儿血管瘤(IHS)是自出生即出现毛细血管内皮细胞(HemECs)及周细胞迅速增殖,且于7~10年内增殖活性减弱直至HemECs被纤维细胞或脂肪细胞代替最终消退的良性肿瘤,是最常见的婴幼儿肿瘤。虽然针对其演变机制的研究不在少数,且已将其自然过程归纳为增殖期、消退期及消退完全期,但具体病理生理机制仍不十分清楚。研究证实 Ras/MEK/ERK<sup>[28-29]</sup> 及 PI3K/AKT/mTOR<sup>[14,30]</sup> 等信号通路参与婴幼儿血管瘤演变过程,它们通过调控 HemECs 及周细胞的增殖或凋亡过程中相关蛋白合成或分解以促进 IHS 增殖或消退。故而通过调控上述靶点以阻碍肿瘤血管生成、组织缺氧或营养缺乏促使肿瘤消退,并能达到疗效好且毒副作用少为目的研究,已成为血管瘤治疗的研究热点。如上所述,AMPK/mTOR 信号通路激动剂二甲双胍可通过临时或长期作用于 AMPK,调控肿瘤细胞能量或负性调控 mTOR 活性,抑制肿瘤细胞生长、存活及增殖,实现肿瘤的治疗及预防复发的目的,且毒副作用较小。前期实验证实,婴幼儿血管瘤增殖时 AMPK 呈低表达, mTOR 呈高表达,而消退期时 AMPK 呈高表达, mTOR 呈低表达。体外培养婴幼儿血管瘤内皮细胞中 mTOR 表达受到抑制时, G0/G1期比例增大,细胞增殖受阻<sup>[14]</sup>。由此可推测,二甲双胍对婴幼儿血管瘤治疗可能具有研究意义。

## 6 结语

肿瘤的形成是一个复杂的系统性变化,肿瘤细胞不受控制的生长需要营养及能量代谢的支持。mTOR 是细胞营养指标和细胞生长调控的关键分子,PI3K/AKT/mTOR 信号通路及 AMPK/mTOR 信号通路交汇于此,共同参与肿瘤细胞增殖及凋亡过程,因而调控 mTOR 及其上游靶点已成为预防和治

疗肿瘤的关键。PI3K/AKT/mTOR 信号通路双重抑制剂 NVP-BEZ235 目前已进入 II 期临床研究, AMPK/mTOR 信号通路激活剂二甲双胍也用于肿瘤研究,更有少量已进入临床应用,且毒副作用小,肿瘤复发率低。血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,故而将疗效显著、毒副作用少且价格低廉的二甲双胍引入血管瘤的基础及临床研究应属必要。

## 参考文献

- [1] SHEHZAD A, KHAN S, SUPLEE Y. Curcumin molecular targets in obesity and obesity-related cancers[J]. Future Oncol, 2012, 8(2):179-190.
- [2] LUNT SY, VANDER HEIDEN MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27:441-464.
- [3] INOKI K, KIM J, GUAN KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2012, 52:381-400.
- [4] SHEHZAD A, LEE J, LEE YS. Curcumin in various cancers[J]. Biofactors, 2013, 39(1):56-68.
- [5] GRAHAME HARDIE D. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease[J]. J Intern Med, 2014, 276(6):543-559.
- [6] RAJAMOHAN F, REYES AR, FRISBIE RK, et al. Probing the enzyme kinetics, allosteric modulation and activation of 1- and 2-subunit-containing AMP-activated protein kinase (AMPK) heterotrimeric complexes by pharmacological and physiological activators[J]. Biochemical Journal, 2015, 473(5):581-592.
- [7] HA J, GUAN KL, KIM J. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism[J]. Mol Aspects Med, 2015, 46:46-62.
- [8] DUNLOP EA, TEE AR. mTOR and autophagy: a dynamic relationship governed by nutrients and energy[J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 36:121-129.
- [9] ZHAO J, GARCIA GA, GOLDBERG AL. Control of proteasomal proteolysis by mTOR[J]. Nature, 2016, 529(7586):E1-E2.
- [10] HAGIWARA A, CORNU M, CYBULSKI N, et al. Hepatic mTORC2 activates glycolysis and lipogenesis through Akt, glucokinase, and SREBP1c[J]. Cell Metab, 2012, 15(5):725-738.
- [11] CHEN MB, ZHANG Y, WEI MX, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates plumbagin-induced apoptosis and growth inhibition in cultured human colon cancer cells[J]. Cell Signal, 2013, 25(10):1993-2002.
- [12] XU Y, LIU C, CHEN S, et al. Activation of AMPK and inactivation of Akt result in suppression of mTOR-mediated S6K1 and 4E-BP1 pathways leading to neuronal cell death in in vitro models of Parkinson's disease[J]. Cell Signal, 2014, 26(8):1680-1689.
- [13] BAO B, AZMI AS, ALI S, et al. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(6):59.
- [14] 吕欣, 俞松, 刘远梅, 等. mTOR/p70S6K 在体外培养血管瘤内皮细胞中的表达及意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(2):85-87.