

磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶/AKT/雷帕霉素靶蛋白信号通路参与中枢神经损伤保护与修复的研究进展

匡巍,余昌胤

(遵义医学院附属医院神经内科,贵州 遵义 563003)

摘要: 中枢神经细胞对各种损伤刺激耐受差,损伤后神经修复困难。因此促进神经保护增强神经再生能力已成为神经治疗关键。磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶/AKT/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路是调节细胞周期的重要通路,在细胞增殖、生长、分化过程中起中心调控作用,在神经损伤过程中通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可减少神经细胞死亡,促进神经修复。该文对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在中枢神经损伤保护作用、修复机制及可能风险作一综述,探讨将 PI3K/AKT/mTOR 信号通路作为靶点治疗中枢神经疾病。

关键词: 中枢神经系统;损伤;磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶/AKT/雷帕霉素靶蛋白通路

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.006

Progress in the study of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway regulates central nervous damage protection and repair

KUANG Wei, YU Changyin

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

Abstract: The central nerve cells are difficult to tolerate of various kinds of damage, and difficult repair after injury. Therefore, it is crucial to promote neural regeneration to nerve protection. The PI3K/AKT/mTOR pathway is an intracellular signaling pathway important in regulating the cell cycle. It plays a central role in cell proliferation, growth and differentiation. The activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway can reduce the death of nerve cells and promote nerve repair during nerve damage. This paper reviewed PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in central nervous damage protection, repair mechanisms and possible risks as to explore. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a target treatment of central nervous disease.

Keywords: central nervous; damage; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

通信作者:余昌胤,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:神经病学, E-mail:1027329869@qq.com

- [23] AHMAD S, LE V, KAITHA S, et al. Nasogastric tube feedings and gastric residual volume: a regional survey [J]. *South Med J*, 2012, 105(8):394-398.
- [24] BARTLETT ELLIS RJ, FUEHNE J. Examination of accuracy in the assessment of gastric residual volume: a simulated, controlled study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(4):434-440.
- [25] 张荣丽,何伟,李彤,等. B 超检测胃动力指导危重症病人肠内营养的应用[J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18(6):341-343,347.
- [26] 王庆红. B 超监测胃残余量在老年患者肠内营养期间的应用[J]. *护士进修杂志*, 2014, 29(22):2095-2096.
- [27] CLIFFORD ME, BANKS MD, ROSS LJ, et al. A detailed feeding algorithm improves delivery of nutrition support in an intensive care unit [J]. *Crit Care Resusc*, 2010, 12(3):149-155.
- [28] CHANG WK, CHEN MZ, CHAO YC. Use of the refractometer as a tool to monitor dietary formula concentration in gastric juice [J]. *Clin Nutr*, 2002, 21(6):521-525.
- [29] 张力. 白利度计对早期肠内营养的重症脑卒中患者监测胃残余液的初步研究[D]. 广州:南方医科大学, 2015.
- [30] KUPPINGER DD, RITTLER P, HARTL WH, et al. Use of gastric residual volume to guide enteral nutrition in critically ill patients: a brief systematic review of clinical studies [J]. *Nutrition*, 2013, 29(9):1075-1079.
- [31] POULARD F, DIMET J, MARTIN-LEFEVRE L, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(2):125-130.
- [32] XU XL, ZHOU JC, PAN KH, et al. Attitudes toward the American nutrition guidelines for the critically ill patients of Chinese intensive care physicians [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(2):347-358.
- [33] 程艳爽. 体位与鼻饲方式对创伤后昏迷病人返流及误吸的影响[D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院, 2005.
- [34] 陈梅芳. 神经内科重症患者肠内营养时机与并发症的分析及护理[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(10):28.
- [35] ACOSTA EJ, HERRERO MI, CONEJERO GR. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient; update. Consensus SEMICYUC-SENPE; neurocritical patient [J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26(Suppl 2):72-75.

(收稿日期:2017-04-27, 修回日期:2017-06-11)

不同原因造成的中枢神经系统损伤都可表现为突触连接中断甚至神经细胞死亡。与周围神经不同,成年哺乳动物中枢神经对缺血、缺氧等损伤刺激耐受差,当损伤后其再生能力弱^[1]。目前对神经损伤后神经功能恢复仍无有效治疗方法,这给患者身心、家庭及社会带来巨大的压力,因而如何促进神经再生成为国内外研究的热点及难点。目前研究发现激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路不仅减少神经损伤,促进突触重塑,还可诱导神经分化,这些作用均有助于对神经疾病治疗。

1 磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶/AKT/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路关键信号分子

1.1 PI3K

为原癌基因编码,是细胞内信号传导相关酶。根据一级结构、调控机制和底物特异性不同可将 PI3K 分为 3 种亚型,其都具有磷酸化磷脂酰肌醇第 3 位羟基的能力^[2]。

(1)PI3K I 型:由催化亚基和调节亚基组成的异二聚体,直接参与细胞表面受体的激活,通过其基因序列又分为 I A 和 I B 两个亚型。PI3K I A 型由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 组成,可以被 RTKs、GPCRs 及某些原癌基因如 Ras 激活。在哺乳动物体内,PIK3R1、PIK3R2 和 PIK3R3 基因编码表达 p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和 p55 γ 调节亚基,其中前三种调节亚基由 PIK3R1 通过不同剪切产生,这五种调节亚基统称为 p85。调节亚基 p85 含有 SH2 结构域,可与含有相应结合位点的靶蛋白相作用,如 SH2 能与胞外激活的生长因子受体上磷酸化的酪氨酸残基结合或与 Ras 结合,促使 p85 及 p110 产生构象变化从而活化 P110。活化后的催化亚基 p110 能催化 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇磷酸化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇。PI3K I B 型由催化亚基 p110 γ 和调节亚基 p101 组成,可以被 G 蛋白偶联受体激活,调节亚基 p101 通过与 G 蛋白 G $\beta\gamma$ 亚基结合活化催化亚基 p110 γ 。

(2)PI3K II 型:由单一催化亚基构成,分为 PI3KC2 α 、PI3KC2 β 和 PI3KC2 γ 三种亚型,可通过酪氨酸激酶受体、细胞因子受体和整合素激活,催化磷脂酰肌醇、4-磷脂酰肌醇磷酸化为 3-磷脂酰肌醇、3,4-磷脂酰肌醇。目前对 PI3K II 型的功能调控及生理作用尚未研究清楚。

(3)PI3K III 型:其结构与 I 型相似,由催化亚基 Vps34 和调节亚基 Vps15/p150 组成,只能将磷脂酰肌醇磷酸化为 3-磷脂酰肌醇。Vps34 在所有真核生物中表达保守,是膜信号转运重要调节蛋白,其活性受到糖、氨基酸等营养物质及 G 蛋白偶联受体调

节,并可通过激活 mTOR1 促进细胞合成,显示其具有潜在的生长调节功能。此外,PI3K III 也参与细胞自噬调控^[3]。

1.2 AKT

又名蛋白激酶 B(PKB),因其能磷酸化丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr),被称为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。AKT 有 3 种结构相似的亚型:AKT1、AKT2 和 AKT3,分别由 PKB α 、PKB β 、PKB γ 基因编码,广泛存在于各种组织。三种亚型均在氨基末端含有一个 PH 结构域,一个中央丝氨酸/苏氨酸催化域和一个碳末端调节域,当 3-磷脂酰肌醇与 AKT 氨基末端的 PH 结构域结合促使 AKT 构象变化,从胞质转移到胞膜上,在 3-磷脂酰肌醇依赖激酶 1(PDK1)的协同作用下,在 Thr308 位点磷酸化 AKT。AKT S473 位点则主要通过 PDK2、整合素链激酶(ILK)、雷帕霉素复合物 2(mTORC2)和 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase,DNA-PK)磷酸化,也可受到 Thr308 磷酸化后的 AKT 自磷酸化影响^[4]。AKT 不同位点磷酸化使其对底物选择及活性上产生差异,从而产生复杂的调控方式^[5],然而目前尚不明确 AKT 在不同位点磷酸化产生的生理功能调控作用差异。

1.3 mTOR

是 PI3K 相关激酶家族成员及 PI3K/AKT 信号通路的下游分子,属于不典型的丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶。mTOR 通过与其结合亚基不同分为 mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 由 mTOR、Deptor、MLST8、PRAS40、Raptor 组成,受胰岛素、生长因子、磷脂酸、氨基酸及其衍生物、机械刺激和氧化应激的调控,调节细胞能量代谢及蛋白合成。mTORC2 由 mTOR、Deptor、MSIN1、G β L、Rictor/TTI1 和 TEL2 组成。目前对 mTORC2 信号知之甚少,mTORC2 通过尚不确定的机制可对生长因子刺激产生反应,其过程同样需要 PI3K 参与。mTORC2 控制 AGC 亚家族成员的几种激酶,如血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶(SGK1)和蛋白激酶 C- α (PKC- α),并在 S473 位点磷酸化 AKT 使其完全激活^[6]。

1.4 PTEN

作为 PI3K 天然抑制剂,参与 PI3K 通路负调节,在体内细胞中广泛表达,参与细胞周期的调控,防止细胞生长和分裂过快。其主要包括一个磷酸酶结构域和 C2 结构域。磷酸酶域为其活性部位,而 C2 结构域促使其与磷脂膜结合,因而 PTEN 通过其磷酸酶结构域和 C2 结构域与磷脂膜结合,将与膜结合的 PIP3 脱去磷酸,从而抑制 AKT 激活^[7]。

2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路保护损伤的神经细胞

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是调节细胞周期的重要通路,该通路可促进细胞增殖、生长,维持细胞存活。研究发现在诱导中枢神经神经损伤时通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可减轻对神经细胞的损伤作用,减少细胞死亡,而抑制该通路后可导致神经损伤加重,这种保护作用主要通过阻止细胞凋亡及抑制自噬产生。

凋亡是细胞主动死亡的过程,多种损伤刺激包括缺血缺氧、药物、代谢废物堆积、持续癫痫发作等均导致中枢神经细胞凋亡。研究发现激活 AKT 后可通过多种途径抑制神经细胞凋亡:P-AKT 可将 Bad 磷酸化,从而抑制 Bad 游离及向线粒体转移,游离态的 Bad 可与 Bax 从 Bcl-X 中置换,Bax 游离后形成二聚体移位到线粒体膜上使细胞色素氧化酶 C 从线粒体中释放,激活 caspase 级联反应,导致细胞凋亡;P-AKT 可直接磷酸化 caspase 9 抑制其活性,阻止细胞凋亡^[8];当转录因子 FOXOs 转移至细胞核中,可促进凋亡因子转录,诱导细胞凋亡,而 P-AKT 可通过磷酸化 FOXOs 使其固定在细胞质中,抑制细胞凋亡^[9];p-AKT 还参与 CREB 激活,活化后的 CREB 可促进一些细胞因子如 BDNF 转录表达,BDNF 通过 PI3K 通路作用,加强对受损神经保护^[10];神经细胞受到伤害刺激后可快速激活 NF- κ B,NF- κ B 可促进抗细胞凋亡蛋白 IAP1/2 合成,p-AKT 则可通过激活 I κ B 激酶促进 NF- κ B 向核内转移启动 IAP1/2 基因转录及蛋白合成,抑制细胞凋亡^[11]。

自噬是细胞自我消化的过程,其对维持细胞存活的作用具有双重性,在正常生理环境中细胞通过自噬作用清除胞内有害物质以及促进细胞器更新,但在病理环境中细胞自身代谢障碍、营养缺乏,在损伤早期可通过有限的自噬作用回收一些大分子蛋白以应对环境压力,促进细胞存活,然而过度的自噬作用将导致维持细胞基本活动的蛋白、细胞器等被消化,细胞则会死亡。自噬可通过多种途径调控,其中 AMPK 及 mTOR1 信号通路占主导作用。mTOR1 激活可抑制自噬,AMPK 激活促进自噬^[12]。自噬在中枢神经损伤中的作用同样具有双重性:一方面,在大部分中枢神经损伤过程中,损伤刺激往往产生严重或快速的自噬反应,导致神经细胞死亡,当激活 mTORC1 可减少神经细胞自噬死亡^[13-14];另一方面在阿茨海默病发生发展过程中自噬作用是有利的,阿茨海默病发生是由于 A β 蛋白堆积导致神经元死亡,A β 蛋白可通过自噬作用清

除,减少毒性物质积累,因此可通过抑制 mTORC1 加强细胞的自噬作用,延缓阿茨海默病的发展^[15]。

3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路保护血脑屏障

血脑屏障(BBB)是在中枢神经系统中将血液与脑细胞外液分割的高选择性半透膜屏障,脑血管内皮细胞间形成的紧密连接是决定 BBB 渗透性的重要因素。BBB 功能及结构完整性维持了神经正常功能活动。脑卒中、创伤及某些系统性疾病往往造成 BBB 破坏,造成神经炎症反应,加重神经损伤^[16]。

通过激活 PI3K/AKT 可缓解 BBB 破坏。Wang 等^[17]发现碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)通过 PI3K/AKT 途径激活 Rac1 抑制 RhoA,上调 p120-连环蛋白、 β -连环蛋白表达,促进紧密连接蛋白合成,保护 BBB。Li 等^[18]发现粒细胞刺激因子(G-CSF)可通过 PI3K/AKT 途径抑制糖原合酶激酶 3 β (GSK-3 β),GSK-3 β 抑制后一方面通过减少血管细胞粘附分子(VCAM)和细胞间粘附分子(ICAM)表达,减轻免疫细胞对毛细血管渗透作用,减轻神经炎症反应,另一方面 GSK-3 β 抑制后也可促进紧密连接蛋白合成,维持 BBB 稳定。

4 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可促进损伤后突触修复

中枢神经细胞间通过复杂的突触连接进行信号传递与信息处理,然而各种神经损伤往往造成髓鞘脱失,突触连接中断,这导致了神经功能缺损。

研究发现通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,可促进神经突触再生。Park 等^[19]最先报道了该通路对中枢神经轴突再生作用,他通过对敲除抑癌因子 Rb、P53、Smad4、Dicer、LKB1 和 PTEN 基因的小鼠视神经(RGCs)进行物理损伤,发现当敲除 PTEN 基因的小鼠 RGCs 在损伤 2 周后再生的神经轴突明显延长,在损伤后第 4 周再生的轴突已延伸到视交叉区,而其他组无此变化。当敲除 PTEN 后发现 PI3K 及其下游分子激活增强,促进了轴突的再生。Miao 等^[20]也通过对视神经 Raptor 敲除后发现受 mTORC1 调控的 4E-BP 和 S6K 磷酸化减少,轴突的再生能力减弱,这说明 mTORC1 可通过磷酸化 4E-BP 和 S6K 促进轴突相关结构蛋白合成。当抑制 mTORC1 上游 AKT 的激活后,轴突再生的抑制作用比抑制 mTORC1 还强,因为 AKT 除了激活 mTORC1,其还可通过磷酸化作用失活 GSK3 β ,从而减弱 GSK3 β 对突触再生的抑制作用。目前对 mTORC2 在神经再生中的作用尚不明确,有研究认为 mTORC2 可在 S473 位点磷酸化 AKT 增强其激活

mTOR1 的能力,从而促进神经再生,然而也有研究认为 S473 位点磷酸化的 AKT 对 GSK3 β 磷酸化作用下降,从而抑制神经再生。

神经髓鞘可以促进神经冲动传递,减少相邻突触间干扰,并营养神经细胞。髓鞘损伤后可导致神经冲动传导异常甚至导致神经细胞死亡,因此神经髓鞘修复对神经纤维再生的意义同样重要。研究发现 PI3K/AKT/mTOR 信号通路除了促进神经突触再生,在神经髓鞘的形成中也起着重要作用。Zou 等^[21]发现当抑制 mTORC1 后,髓鞘前体细胞分化减少,髓鞘无法正常形成。Goebbels 等^[22]通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路后发现在无髓鞘的小脑浦肯野细胞平行纤维上形成了髓鞘结构。

5 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控神经干细胞分化、生长

以前认为神经细胞作为一种永久性细胞,在神经损伤后往往无法恢复,然而目前发现在脑室周围及海马区域还存在部分神经干细胞。虽然这些细胞仍具有向神经分化能力,但在一般情况系这些细胞也很难向神经灶处迁移,分化替代死亡的神经细胞。通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可促进神经干细胞分化及神经细胞成熟。

研究发现 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活可促使并调控神经干细胞分化,尤其在中枢神经发育早期 PI3K/AKT/mTOR 信号通路就处于较强的激活状态。Fishwick 等^[23]发现鸡胚神经管部位的 AKT 及 mTOR 信号活跃,当给予小分子抑制剂 LY294002 (PI3K 抑制剂)或雷帕霉素 (mTOR 抑制剂)后,这些区域分化的神经细胞会减少。此外,在雷帕霉素的作用下,一些表达早期神经元标记的细胞出现在异常的部位。离体实验同样证明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可调控神经分化。Lee 等^[24]发现通过持续激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可促进神经干细胞 (NSCs) 向多巴胺能神经分化,而其分化率与 mTORC1 激活程度呈正相关。Ojeda 等^[25]发现适度抑制激活的 PI3K 可增加诱导的 NSCs 的运动神经元转录因子 HB9 表达,促进 NSCs 向运动神经元分化,但过度抑制 PI3K 则抑制了细胞分化。这些发现表明,PI3K/AKT/mTOR 信号是启动神经元分化的必要条件,并具有调控神经分化的作用。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控分化后神经细胞成熟和突触生长。Cloetta 等^[26]发现 mTORC1 主要调控分化后神经元大小和细胞数量,当敲除胎鼠脑部神经祖细胞的 Raptor 基因,选择性抑制 mTORC1 表达,小鼠出现了严重的小颅畸形,脑内神

经元减少,相对胶质细胞增多了。mTORC2 则在神经发育过程中影响着神经元的大小、形态及神经元功能,当敲除胎鼠神经祖细胞的 rictor 基因后,也表现出小颅畸形,鼠脑内神经元体积减小,细胞形态及突触结构异常^[27]。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在神经发育过程中起着重要作用,但随着中枢神经发育逐渐成熟,该通路作用被逐渐抑制,这可能是造成潜在的神经干细胞处于休眠状态的原因,因此可通过再激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进神经干细胞分化替代缺失神经元来治疗神经系统疾病。

6 激活中枢神经 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可能的风险

激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对损伤后中枢神经保护及神经再生有利,然而该通路是一把双刃剑,可能带来治疗风险。一方面,在神经发育阶段 PI3K/AKT/mTOR 信号通路过度激活会导致如巨脑症、局灶性皮质发育不良、结节性硬化症 (TSC) 等疾病,出现难治性癫痫和智能减退等神经症状^[28]。在神经修复过程中,该通路特别是 mTOR 的激活在促进神经突触重塑的同时,可能导致癫痫发生^[29]。另一方面,在神经 PI3K/AKT/mTOR 信号通路作为细胞主要促活途径在神经肿瘤发生中也起着重要作用,研究发现多种神经肿瘤由于 PTEN 突变导致 PI3K 激活造成^[30]。

7 小结与展望

随着中枢神经疾病治疗技术及检查手段日益成熟,中枢神经系统疾病治疗效果得也到部分提高,然而目前治疗技术对神经功能缺损仍无法完全恢复。PI3K/AKT/mTOR 信号通路被抑制是造成神经损伤修复困难的重要原因,一方面在中枢神经发育过程中为避免神经过度生长及突触错误连接,随着神经成熟 PTEN 表达逐渐增多,另一方面当中枢神经神经损伤后细胞代谢障碍也可进一步抑制该信号通路^[31]。因此,在中枢神经损伤过程中通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可减少神经细胞死亡,促进突触再生甚至通过潜在干细胞分化替代死亡的神经元,让神经功能缺损恢复成为可能。然而在激活 PI3K/AKT/mTOR 通路治疗过程中仍需考虑诱导癫痫、肿瘤等风险。目前发现许多药物及细胞因子可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路保护治疗神经疾病,但该信号通路在神经中枢的调控作用及机制仍不明确。因此,更准确的了解 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在生理、病理环境中如何调控中枢神经细胞功能活动,将有助于我们有目的地利

用该通路相关分子作为靶点对神经疾病进行安全、有效的治疗。

参考文献

- [1] EGAWA N, LOK J, WASHIDA K, et al. Mechanisms of axonal damage and repair after central nervous system injury[J]. *Translational Stroke Research*, 2016, 8(1): 1-8.
- [2] VANHAESEBROECK B, GUILLERMET-GUIBERT J, GRAUPERA M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, 11(5): 329-341.
- [3] PASQUIER B. SAR405, a PIK3C3/Vps34 inhibitor that prevents autophagy and synergizes with MTOR inhibition in tumor cells [J]. *Autophagy*, 2015, 11(4): 725.
- [4] MANNING BD, TOKER A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [5] RISSO G, BLAUSTEIN M, POZZI B, et al. Akt/PKB: one kinase, many modifications [J]. *The Biochemical Journal*, 2015, 468(2): 203-214.
- [6] BETZ C, HALL MN. Where is mTOR and what is it doing there? [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 203(4): 563-574.
- [7] MICHELE M, ITALIA F, FABIANA C, et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors [J]. *Frontiers in Oncology*, 2015, 5: 24.
- [8] FU Z, YANG J, WEI Y, et al. Effects of piceatannol and pterostilbene against β -amyloid-induced apoptosis on the PI3K/Akt/Bad signaling pathway in PC12 cells [J]. *Food & Function*, 2016, 7(2): 1014.
- [9] ZHANG X, TANG N, HADDEN TJ, et al. Akt, FoxO and regulation of apoptosis [J]. *Biochimica et biophysica acta*, 2011, 1813(11): 1978-1986.
- [10] ZUO D, LIN L, LIU Y, et al. Baicalin Attenuates Ketamine-Induced Neurotoxicity in the Developing Rats: Involvement of PI3K/Akt and CREB/BDNF/Bcl-2 Pathways [J]. *Neurotoxicity Research*, 2016, 30(2): 159.
- [11] MO MS, LI HB, WANG BY, et al. PI3K/Akt and NF- κ B activation following intravitreal administration of 17 β -estradiol: neuroprotection of the rat retina from light-induced apoptosis [J]. *Neuroscience*, 2013, 228(1): 1-12.
- [12] RUSSELL R C, YUAN H X, GUAN K L. Autophagy regulation by nutrient signaling [J]. *Cell Research*, 2014, 24(1): 42-57.
- [13] LEE J, TECEDOR L, CHEN Y H, et al. Reinstating aberrant mTORC1 activity in Huntington's disease mice improves disease phenotypes [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 303.
- [14] GAO L, JIANG T, GUO J, et al. Inhibition of autophagy contributes to ischemic postconditioning-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats [J]. *PLoS one*, 2012, 7(9): e46092.
- [15] SHAFEI MA, HARRIS M, CONWAY ME. Divergent metabolic regulation of autophagy and mTORC1-Early events in Alzheimer's disease? [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 173.
- [16] FRIEDMAN A, KAUFER D. Blood-brain barrier in health and disease [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2015, 38(Supplement s6): 1-3.
- [17] WANG ZG, CHENG Y, YU XC, et al. bFGF Protects against blood-brain barrier damage through junction protein regulation via PI3K-Akt-Rac1 Pathway Following Traumatic Brain Injury [J]. *Molecular Neurobiology*, 2015, 53(10): 1-14.
- [18] LI LI, DEVIN W MC, DESISLAVA D, et al. G-CSF attenuates neuroinflammation and stabilizes the blood-brain barrier via the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway following neonatal hypoxia-ischemia in rats [J]. *Experimental Neurology*, 2015, 272: 135-144.
- [19] PARK KK, LIU K, HU Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway [J]. *Science*, 2008, 322(5903): 963-966.
- [20] MIAO L, YANG L, HUANG H, et al. mTORC1 is necessary but mTORC2 and GSK3 β are inhibitory for AKT3-induced axon regeneration in the central nervous system [J]. *eLife*, 2016, 5: e14908.
- [21] ZOU J, ZHOU L, DU XX, et al. Rheb1 is required for mTORC1 and myelination in postnatal brain development [J]. *Developmental Cell*, 2011, 20(1): 97-108.
- [22] GOEBBELS S, WIESER GL, PIEPERA, et al. A neuronal PI(3,4,5)P3-dependent program of oligodendrocyte precursor recruitment and myelination [J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(1): 10-15.
- [23] FISHWICK KJ, LI RA, HALLEY P, et al. Initiation of neuronal differentiation requires PI3-kinase/TOR signalling in the vertebrate neural tube [J]. *Developmental Biology*, 2010, 338(2): 215-225.
- [24] LEE JE, LIM MS, PARK JH, et al. S6K Promotes dopaminergic neuronal differentiation through PI3K/Akt/mTOR-Dependent signaling pathways in human neural stem cells [J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(6): 3771-3782.
- [25] OJEDA L, GAO J, HOOTEN KG, et al. Critical role of PI3K/Akt/GSK3 β in motoneuron specification from human neural stem cells in response to FGF2 and EGF [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23414.
- [26] CLOETTA D, THOMANETZ V, BARANEK C, et al. Inactivation of mTORC1 in the developing brain causes microcephaly and affects gliogenesis [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(18): 7799-7810.
- [27] THOMANETZ V, ANGLIKER N, CLOETTA D, et al. Ablation of the mTORC2 component rictor in brain or Purkinje cells affects size and neuron morphology [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 201(2): 293-308.
- [28] CRINO PB. Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex [J]. *Acta Neuropathologica*, 2013, 125(3): 317-332.
- [29] CITRARO R, LEO A, CONSTANTINI A, et al. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis [J]. *Pharmacological Research*, 2016, 107: 333-343.
- [30] GOSCHZIK T, GESSI M, DENKHAUS D, et al. PTEN mutations and activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in papillary tumors of the pineal region [J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2014, 73(8): 747-751.
- [31] BERRY M, AHMED Z, MORGANWARREN P, et al. Prospects for mTOR-mediated functional repair after central nervous system trauma [J]. *Neurobiology of Disease*, 2016, 85(16): 99.