

·论坛·

结节性硬化复合物蛋白 2 ——有氧运动改善机体胰岛素抵抗的潜在作用靶点*

傅力¹ 刘彦辉¹ 牛燕媚¹

肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等代谢性疾病已经成为影响人类健康的主要疾病。深入研究代谢性疾病的发病机制、采取有效的预防措施、开发治疗代谢性疾病的有效药物显得尤为迫切。最新研究发现,结节性硬化复合物蛋白 2(tuberous sclerosis complex-2, TSC2)是细胞蛋白质合成相关信号通路中的一个关键信号分子,与 IR 的发生密切相关。有氧运动可以有效改善 IR,但其作用机制仍不甚明了。相关的研究一直是运动医学界研究的热点课题。从信号传导通路的角度看, TSC2 是众多代谢相关信号通路的共同位点,且这些相关信号通路都与有氧运动密切相关,提示 TSC2 可能作为有氧运动改善 IR 的潜在靶点。因此,本文将就 TSC2 与 IR 以及 TSC2 与代谢相关信号通路关系的研究进展加以综述,同时也将对有氧运动改善 IR 机制的研究近况做一总结,以期对有氧运动改善 IR 的机制研究提供新的视角。

1 TSC2 与 IR

1.1 TSC2 负反馈调节胰岛素受体底物 1(IRS1)的功能

IR 主要表现为胰岛素作用的靶组织对胰岛素反应的敏感性降低。胰岛素发挥其正常生理作用依赖于其完整的信号转导通路,该通路的任何一个环节受损均会发生 IR。胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 是胰岛素信号传导通路中的重要信号分子之一。早期研究显示:持续的胰岛素刺激会造成细胞脱敏现象,其原因涉及胰岛素自身的负反馈调节功能^[1]。研究显示:雷帕霉素靶蛋白/核糖体 S6 激酶 1 (mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1, mTOR/S6K1)通过负反馈调节 TSC1/2 功能复合体^[2-3],从而在正常情况下抑制 mTOR/S6K1 信号通路^[4-5]。目前认为:TSC2 敲除或功能障碍可以抑制胰岛素信号通路的传导,具体机制是由于 TSC2 的功能障碍使其对 mTOR/S6K1 的抑制作用消失,从而增强了该通路对胰岛素信号传导的负反馈调节作用。

TSC2 影响 IRS 的丝/苏氨酸磷酸化。IRS1 和 IRS2 均包

含众多的丝/苏氨酸磷酸化位点,并且大部分都可以抑制胰岛素信号通路。目前研究认为:IRS 上丝/苏氨酸位点发生磷酸化是 IR 发生的重要分子基础^[6-8],其涉及胰岛素信号的负反馈调节作用。许多信号分子可以通过磷酸化 IRS 丝/苏氨酸位点抑制胰岛素信号通路的传导、诱发机体产生 IR^[9]。Harrington 等^[9]研究发现:TSC2 敲除的小鼠胚胎成纤维细胞,其 IRS1 上丝氨酸位点磷酸化程度增高,磷脂酰肌醇激酶 3 (phosphatidylinositol kinase, PI3K) 信号传导通路严重受损。目前可能涉及 TSC2 负反馈调节的丝/苏氨酸磷酸化位点主要包括 Ser307、Ser302、Ser312、Ser616、Ser636/639 位点^[10]。IRS 上丝/苏氨酸磷酸化可以负反馈调节胰岛素信号的机制主要包括两个方面^[11]:一方面,IRS 上丝/苏氨酸的磷酸化阻断了胰岛素受体与其底物之间的结合;IRS 上许多丝/苏氨酸磷酸化位点位于 IRS1 的磷酸化酪氨酸结合 (PTB) 区域,该区域与 IRS 和胰岛素受体之间的结合有关;另一方面,IRS 上丝/苏氨酸的磷酸化可能与 IRS 的降解有关。因此 TSC2/mTOR/S6K1 对胰岛素信号通路的负反馈调节作用可能发生在 IRS 水平。

TSC2 通过 mTOR/S6K1 信号通路调节 IRS1 的 mRNA 表达。Lamb 和 Hunter 等^[10]研究发现 TSC2 敲除的细胞其 IRS1 的 mRNA 表达下降,而 IRS2 的 mRNA 表达未受影响。同时 Harrington 等^[9]也发现了相同的结果,当用腺病毒重新导入 TSC2 后 IRS1 的 mRNA 表达恢复至原水平。Shah 等^[11]报道:TSC 敲除细胞,其 IRS1 和 IRS2 的 mRNA 表达均降低,提示 TSC2 对于维持 IRS1 的 mRNA 表达是必需的。但是对 TSC2 是否影响 IRS2 的 mRNA 表达还存在争议。用雷帕霉素 (mTOR 抑制剂) 处理 TSC2 敲除细胞后 IRS1 的 mRNA 恢复至原有水平^[10]。采用 RNAi 抑制细胞 S6K 的研究显示:TSC2 敲除导致 IRS1 mRNA 下降是由 S6K1 和 S6K2 共同介导的^[11]。这些研究均提示:TSC2 可以影响 IRS1 的 mRNA 表达,并且 TSC2 的这种作用是通过 mTOR/S6K1 信号通路实现的。

TSC1/2 可以通过影响 IRS 的蛋白表达影响胰岛素信号

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.07.026

* 基金项目:国家自然科学基金(30871213);天津市应用基础及前沿技术重点研究计划(09JCZDJC17400)和重大攻关(05YFGDSF02100)

1 天津体育学院运动人体科学系,天津,300381

作者简介:傅力,男,教授;收稿日期:2009-07-13

传导通路的功能。Shah等^[9]研究发现:TSC2或TSC1敲除细胞,IRS1和IRS2的蛋白表达和稳定性均下降。其原因主要包括两个方面:IRS1/2的转录水平下降和IRS1/2降解加速。

1.2 TSC2与细胞糖代谢

糖代谢异常是IR的主要病理特征。早期有关TSC2与IR的研究主要集中在其对胰岛素信号通路的负反馈调节方面,其与糖代谢关系的研究很少。早期Jiang X等^[10]研究发现TSC2参与了微小管依赖式的蛋白转运,而葡萄糖运载体的易位与微小管动力学有密不可分的关系。根据以上发现,Jiang X^[10]等又对TSC2与糖代谢的关系进行了详细的研究,她们的研究证实TSC2可以有效调节机体细胞葡萄糖摄取。其证据有:①TSC2敲除细胞,胰岛素刺激葡萄糖摄取显著减少;采用siRNA抑制TSC2表达和TSC2过表达实验也得出了相同的结论;②TSC2调节葡萄糖转运载体(glucose transporter, GLUT)的易位。正常细胞在胰岛素刺激下, GLUT蛋白从细胞质易位至细胞膜,此过程涉及葡萄糖摄取的调节。Jiang X等人的研究显示,TSC2敲除细胞在胰岛素刺激下, GLUT4和GLUT1向细胞膜移位现象消失^[11];③在体研究显示,TSC2敲除的小鼠,其肝脏葡萄糖摄取能力显著降低,免疫荧光法观察表现出GLUT2向细胞膜的移位减少。以上结果均证实TSC2在调节机体葡萄糖代谢过程中的重要作用。

TSC2影响糖代谢的机制研究显示:TSC2/mTOR通过细胞质连接蛋白-170 (Cytoplasmic Linker Protein-170, CLIP-170)影响了微小管的组织结构和葡萄糖运载体的运输,从而影响机体糖代谢。CLIP170是一种微管调节蛋白,与微小管动力学有密切关系,涉及葡萄糖运载体的易位^[12]。进一步的研究显示:该通路对GLUTs的影响与蛋白激酶B底物蛋白160 (PKB/Akt Substrate 160, AS160)不同。AS160对葡萄糖转运的影响主要涉及Rab依赖式的囊泡停泊和融合^[13],而TSC2/mTOR调节主要通过影响GLUTs的运输。综合研究这两条通路之间的区别和联系,对于从更深层次揭示糖代谢调节的机制具有重要意义。

2 TSC2与细胞内诸多代谢调节的交叉作用位点

2.1 TSC2与Akt信号通路

蛋白激酶B (Protein Kinase B, PKB/Akt), 位于PI3K的下游,对TSC2/mTOR/S6K1信号通路起到关键的调节作用。大量证据证实:Akt是TSC2/mTOR/S6K1信号通路的负调节因子^[14]。但是Akt对该信号通路发挥负调节作用的具体机制仍然存在多种说法。从目前的文献分析:主要涉及三种机制:①Akt直接磷酸化TSC2,抑制其功能。尽管大量证据证明Akt可以直接磷酸化TSC2从而改变它的功能,但是,Akt对TSC2发挥抑制作用的具体机制还存在争议,有待进一步深

入研究。一些研究者认为:Akt对TSC2的磷酸化阻断了TSC1和TSC2的结合、促进了TSC1/2复合体的分解,从而影响了其下游的信号传导功能^[15]。另一些研究者认为,Akt对TSC2的磷酸化可以促使其与14-3-3蛋白家族相结合,从而抑制TSC2的功能^[16];②PI3K-Akt下游的各个信号通路之间可能也存在相互“对话”。近期对人叉头框蛋白01 (Forkhead Box 01, FOXO1)的研究结果显示,FOXO1和TSC2相互作用可以诱导IR^[17],进一步的研究结果显示,FOXO1可以通过负调节TSC2的功能调节胰岛素信号传导通路。FOXO家族是Akt家族下游的一个重要效应器,其生物学效应主要涉及糖酵解的调节。在早期的研究中,FOXO和TSC2是Akt下游的两条并列的信号通路。目前的结果提示:FOXO1和TSC2之间存在着相互“对话”。但这种相互作用的所引发的生物学效应还有待进一步研究;③Akt抑制TSC2的功能可能是AMP激活蛋白激酶 (AMP-Activated Protein Kinase, AMPK) 介导的。Annett等^[18]的研究结果显示:在Akt基因敲除的细胞,其AMP/ATP的比值下降,AMPK活性下降。这提示:Akt可以抑制AMPK的活性。而在正常情况下,AMPK可以磷酸化TSC2并促进TSC2的功能。他们推断:Akt可能通过抑制AMPK控制TSC2。总之,Akt抑制TSC1/2的功能,但其发挥作用的具体信号通路可能有多种,其具体的机制尚需进一步研究证实。

2.2 TSC2与细胞能量反应

AMPK信号通路是细胞内的重要能量感受系统,作为该信号通路的核心因子,AMPK发挥着能量感受器的作用。AMPK可以感受细胞内AMP/ATP比率的变化,调节机体分解代谢和合成代谢之间的配比关系,从而调节机体的能量平衡和内环境稳定。有关AMPK调节能量平衡的机制已有很多文章进行了综述^[19],在此不再赘述。

TSC2/mTOR/S6K1是Akt下游与蛋白质合成密切相关的信号通路。众所周知,蛋白质的合成受多种信号通路的调节,其中包括营养素、生长因子、ATP水平、环境等。因此,目前认为mTOR信号通路是机体另一套重要的能量感受系统^[22, 43, 45]。研究显示,TSC2作为mTOR信号通路重要的负调节因子可以介导细胞内的能量反应,控制细胞的生长、分化,是该信号通路感受细胞能量水平的重要信号分子^[23]。当细胞内AMP/ATP比值升高时,AMPK被激活,其激活可以直接磷酸化TSC2。这提示:TSC2是AMPK下游的效应器之一,其在AMPK调节能量平衡的过程中可能发挥重要作用。但和Akt对TSC2的磷酸化不同,AMPK磷酸化TSC2可以促进其作为GTP酶激活蛋白的功能,从而抑制mTOR信号通路的功能。但是目前AMPK磷酸化TSC2的具体位点还存在不确定性,有待进一步深入研究^[23]。由于AMPK、Akt通路对TSC2的磷酸化所起的作用不同,因此mTOR感受细胞能量的变化决定

于 TSC2 对两条信号通路的整合。总之,TSC2 是两套能量感受系统之间的纽带,对于感受细胞内的能量变化具有举足轻重的作用。

2.3 TSC2 与细胞线粒体能量代谢

线粒体是机体能量代谢的中心,线粒体能量代谢是一个相当复杂的过程,受许多因子的调控。其中,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Coactivator 1 α , PGC-1 α), 是调控线粒体能量代谢的关键核转录辅激活因子,它能与转录因子或其他辅激活因子相互作用通过不同机制增加靶基因转录效率,从而在机体的适应性产热、线粒体生物合成、肝糖原异生及脂肪酸氧化等一系列能量代谢过程中发挥作用^[24]。鉴于 PGC-1 α 在能量代谢中的重要作用,其一直是代谢性疾病研究中的热点。

目前研究认为:TSC2/mTOR 通过 PGC-1 α 控制着线粒体的基因表达和氧消耗。早期有研究显示:TSC2/mTOR/S6K1 信号通路控制着许多基因的转录并且对线粒体活动有积极的调节作用^[25]。近期 Cunningham^[26]等研究显示:TSC2-/- 细胞提高了线粒体代谢相关基因的表达,当用 mTOR 抑制剂处理该细胞后,线粒体代谢基因的表达又得以恢复。进一步研究表明,TSC2/mTOR 影响线粒体代谢是由 mTOR 调节 PGC-1 α 、阴阳 1 (Yin-Yang 1, YY-1) 构成功能复合体而发挥作用。该小组认为:mTOR 对 PGC-1 α 、YY-1 的调节是正性调节作用。TSC2 虽不是直接和 PGC-1 α 、YY-1 相互作用而影响线粒体代谢,但由于 TSC2 是 mTOR 上游的负调节因子,因此 TSC2 对线粒体能量代谢的重要作用是不容忽视的。

2.4 TSC2 与细胞低氧信号反应通路

机体细胞恒定的氧水平是维持机体细胞新陈代谢的基础。所谓低氧是指机体的供氧量不足以满足机体代谢的需氧量。低氧能诱发机体组织细胞产生严重的代谢应激,可导致一系列的应激反应。低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 在低氧引起的代谢应答中起着关键作用^[27]。

TSC2 可能涉及 HIF 对代谢的调节,Brugarolas 等^[28]研究发现:TSC2 敲除引起细胞内 HIF-1 α 以及 HIF-1 α 相关基因表达升高,TSC2 过表达则抑制了 HIF-1 α 基因表达。并且 TSC2 与 HIF-1 α 的相互作用与 mTOR 并无关系。机体细胞葡萄糖代谢主要涉及三个方面:糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化,有关 HIF 信号通路的综述已经述及 HIF 相关信号通路对这三方面均有影响^[27]。目前,有关 TSC2 与低氧信号通路的研究还局限在 TSC2 和 HIF 两者的关系。TSC2 与 HIF 相互作用对葡萄糖代谢的影响还有待进一步研究。总之,TSC2 与 HIF 之间的联系提示 TSC2 可能涉及低氧所引起的一系列代谢改变。

3 TSC2-有氧运动改善机体 IR 的潜在作用靶点

3.1 有氧运动改善 IR 的机制总结

有氧运动可以有效改善 IR 已经得到公认。总体来说,有氧运动之所以改善 IR 是由于运动增加了机体能量物质的代谢,缓解了机体能量过剩所带来的一系列不良影响。目前对有氧运动改善 IR 的研究很多,但最终均归结为对糖代谢和脂代谢的影响。

3.1.1 有氧运动通过改善糖代谢而改善 IR:高血糖症是部分 IR 和糖尿病的主要病理特征。其干预和治疗也以控制血糖、改善胰岛素敏感性为主。骨骼肌是机体利用葡萄糖的重要外周组织,大量研究已经证实,有氧运动可以增加骨骼肌细胞的葡萄糖转运,改善胰岛素的敏感性^[30]。研究认为,有氧运动增加葡萄糖转运最终是通过促进 GLUT 易位来实现^[41]。但是其精确的信号传导机制目前仍不完全明确^[30]。在早期研究中发现,即使不考虑胰岛素的作用,运动也能促进葡萄糖的跨膜转运。因此早期的观点认为:运动增加机体的葡萄糖摄取是通过两条不同的信号转导通路。随着研究的不断深入,目前人们普遍认同的观点是:运动增加葡萄糖摄取是通过胰岛素信号转导通路中的某些信号分子实现的^[30]。根据这一观点,目前运动增加葡萄糖转运的解释主要有两种:一种是代谢依赖式机制,该机制认为葡萄糖转运可能与运动引起的代谢应激有关。涉及该机制的蛋白主要是 AMPK 以及其效应蛋白 AS160、非典型蛋白激酶 C (atypical Protein Kinase C, aPKC)^[31]。目前对于该机制的研究主要集中在 AMPK 和 AS160 之间,而对 AMPK 和 aPKC 之间的研究相对较少^[30-31]。第二种机制是:钙离子依赖式的机制^[30,32-33]。该机制认为葡萄糖转运的增加可能与钙离子介导的第二信使所引发的内质网膜和 T-管膜的去极化有关。该机制主要涉及钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase, CaMK) 和蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC)^[34-35]。AS160 可能在此机制中也发挥着作用。两种不同的机制目前均有未解之处,但两种不同机制对葡萄糖转运的影响最后均归结到 GLUT 在细胞内的易位。

3.1.2 有氧运动通过改善脂代谢而改善 IR:脂代谢紊乱是 IR 的另一主要特征。脂质代谢紊乱对肝脏和骨骼肌的胰岛素信号传导有严重的负调节作用。大量研究结果表明:有氧运动可以有效改善机体的脂质代谢状况,从而改善 IR^[42-44]。其原因主要是:有氧运动时,机体以自由脂肪酸作为主要的能量来源,伴随着自由脂肪酸的不断消耗,使脂质代谢紊乱带来的一系列不良影响得以缓解,使机体能量代谢状况向良性方向发展。更进一步说,有氧运动改善脂质代谢主要是线粒体功能改善的结果。有氧运动主要通过两个方面影响线粒体的功能^[36]:一方面,有氧运动可以增加一系列脂肪酸代谢相关基因的表达^[37,46];另一方面,有氧运动可以促进线粒体的生物合成,产生更多线粒体参与机体能量代谢^[38]。PGC-1 α 是调控线粒体能量代谢的关键核转录辅激活因子,其功能几乎涉及

线粒体功能的全部,其中包括适应性产热、线粒体生物合成、肝糖原异生及脂肪酸氧化等一系列能量代谢过程^[24]。PGC-1 α 在机体对有氧运动的适应过程中发挥着重要的调节作用。

总之,有氧运动改善 IR 是一个不争的事实,但由于机体信号转导通路的复杂性,所以时至今日有氧运动改善 IR 的具体细节仍有待我们进一步研究,一些可能在运动改善 IR 中起作用的细胞因子仍有待进一步挖掘。

3.2 TSC2 与有氧运动改善 IR 的潜在联系

上文对 TSC2 与代谢相关蛋白的关系、对有氧运动改善 IR 的研究现状做了论述。通过分析我们推测 TSC2 可能和有氧运动改善 IR 密切相关。其原因如下:首先,TSC2 分别通过 GLUT 和 PGC-1 α 参与糖、脂代谢的调节。有氧运动改善 IR 是通过调节机体的糖、脂代谢,同时 GLUT 和 PGC-1 α 均是有氧运动改善糖、脂代谢的重要调节位点。有关有氧运动对 GLUT 和 PGC-1 α 影响的研究报道较多,且结果也较明确,但其具体调节机制仍需要再进行系统的研究^[30,36-38]。其次,TSC2 与运动敏感的 AMPK 有密切联系^[25]。AMPK 是细胞感受能量变化的重要激酶。运动可以激活细胞 AMPK 及其下游效应因子对细胞能量代谢产生广泛的影响^[30],而 TSC2 即是 AMPK 下游的效应器之一。根据以上两点原因,推测 TSC2 可能和有氧运动改善 IR 有潜在联系。把 TSC2 作为有氧运动改善 IR 机制研究的切入点可能对目前该领域的研究有所促进。

首先,TSC2 为有氧运动改善糖代谢的研究提供新的思路。根据目前普遍认同的学术观点:运动增加葡萄糖转运需要胰岛素信号通路相关分子的参与。目前这些信号分子包括:AS160、aPKC。最新的研究认为 TSC2/mTOR/CLIP170 参与了胰岛素所介导的葡萄糖代谢。该信号级联反应涉及微管动力学,与 GLUT 的易位有密切关系。并且该通路对葡萄糖代谢的调节是独立于 AS160 通路的^[12]。通过对比发现,AS160 与 TSC2 有很多相似之处:①在结构上 AS160 与 TSC2 都是一种 GAP 激活蛋白,并且在胰岛素信号传导网络中是并列的两个信号分子;②AS160 和 TSC2 均与 AMPK 有密切联系,同时它们又均涉及糖代谢,种种迹象表明,TSC2 很可能是胰岛素信号传导通路中涉及糖代谢调节的又一重要的信号分子,可能为有氧运动改善糖代谢方面的研究提供一个新的靶点。

其次,TSC2/mTOR/S6K1 通过 IRS 参与了胰岛素信号通路的负反馈调节。而在运动医学研究领域,有氧运动是否可以通过调节胰岛素信号通路中的早期信号分子(IRS、PI3K、Akt)改善的 IR 始终存在争议。其中有关 IRS 的研究,人们过于关注运动对 IRS 基因、蛋白表达的影响,但 IRS 发挥生物学效应是通过其磷酸化来实现的,酪氨酸磷酸化促进该通路的功能,丝/苏氨酸磷酸化则发挥着负反馈调节作用。但目前有关有氧运动对 IRS 磷酸化影响的研究鲜见报道。鉴于 TSC2 和 IRS 的丝/苏氨酸磷酸化有密切联系,同时又是

AMPK 下游的重要感受器,TSC2 可能为开展有氧运动对胰岛素信号通路早期信号分子影响的研究提供新的思路。

再次,TSC2/mTOR 也涉及线粒体代谢的调节。线粒体代谢与代谢性疾病的关系也是运动医学领域研究的一个热点。但是以往的研究相对比较单一、局限。主要集中在有氧运动对线粒体相关代谢基因的影响。Cunningham 等^[26]的报道为我们研究代谢性疾病与线粒体代谢提供了新的研究思路。我们可以把运动、细胞能量感受系统和线粒体代谢联系起来进行综合研究,这样无疑拓宽了我们的研究思路。

通过以上的分析,我们认为 TSC2 可能在运动医学领域有广阔的研究前景。但是目前的研究也存在很多疑问。上文提到,Jiang X 等^[15]报道 TSC2-/-细胞,葡萄糖摄取显著降低。而 Cunningham 等^[26]报道在 TSC2-/-细胞中发现线粒体脂代谢相关基因的表达水平升高。如果上述研究结果可信的话,也就是说 TSC2/mTOR 对糖代谢和脂代谢的影响是相反的。目前对这一结论还没有合理的解释。我们知道在早期认为,TSC2/mTOR 主要涉及蛋白质合成的调节。如果从这一角度出发,TSC2-/-可以促进蛋白质合成,而蛋白质合成增加需要细胞增加能量供应,Cunningham^[26]的研究正好解释了这一现象,但 Jiang X 等^[15]的报道似乎与这一事实不符。我们换一个角度思考,Cunningham^[26]发现 TSC2/mTOR 与线粒体代谢的关系后,用雷帕霉素注射小鼠体内,发现小鼠表现出高血糖,高甘油三酯和胆固醇。但目前普遍认为,mTOR 活性降低,会降低其对胰岛素信号通路的负反馈调节作用,增加胰岛素的敏感性。该观点和 Cunningham^[26]相反,但这一观点似乎和 Jiang X^[15]的观点相吻合。由此看来,有关 TSC2/mTOR 和代谢的关系仍然存在很多疑问,仍有待进一步研究。

3.3 有氧运动对 TSC2/mTOR 通路的影响

将 TSC2/mTOR 与它们相关的代谢因子联系起来研究 TSC2 在有氧运动改善 IR 中作用目前未见报道。我们仅就现有的几篇文献对有氧运动对 TSC2/mTOR 的影响做一简单分析。普遍认为:有氧运动选择性激活 AMPK 信号通路,从而抑制 mTOR 信号通路。有研究认为:AMPK 直接抑制 mTOR 的 Thr2446 位点,从而抑制 mTOR 的活性^[38]。另有研究显示:AMPK 通过激活 TSC2 而间接抑制 mTOR。Atherton^[39]等人用电刺激模拟运动发现,高频电刺激(模拟抗阻运动)选择性激活 PKB-TSC2-mTOR;而低频电刺激(模拟有氧运动)选择性激活 AMPK-PGC-1 α 信号通路,抑制了 PKB-TSC2-mTOR 通路,并且这一过程是通过 AMPK 磷酸化 TSC2 实现的。这一现象和我们上文的假设较为接近。最近,有人研究了长期有氧运动对 Akt/TSC2/mTOR 信号通路的关系,结果发现有氧运动可以缓解衰老导致的蛋白质合成下降,也就是说有氧运动可以增强蛋白质合成通路的活性,但是该研究的对象是老龄小鼠^[40]。

因此,目前有关有氧运动对 TSC2/mTOR 信号通路的影响目前尚无定论,普遍认同的观点其证据主要来源于电刺激研究,与其相反的结论研究对象是老龄小鼠,且仅有一篇。因此,我们认为有关对该问题的研究亟须进一步深入。

4 小结

TSC2 涉及 IR 等代谢相关疾病的发生、发展,可能是开发治疗代谢性疾病药物的潜在靶点。鉴于有氧运动在预防和治疗代谢性疾病中的重要作用,以及 TSC2 相关的代谢因子均和有氧运动改善 IR 之间的密切关系,我们针对 TSC2 在有氧运动改善 IR 过程中的可能作用提出了假设。虽然目前有关有氧运动对 TSC2 的影响目前尚无定论。

参考文献

- [1] Shah OJ, Hunter T. Tuberous sclerosis and insulin resistance[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(1):46—51.
- [2] Um SH, Frigerio F, Watanabe M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2004, 431(3):200—205.
- [3] Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase1, S6K1 [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(6): 393—402.
- [4] Li Y, Corradetti MN, Inoki K, et al. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway [J]. *Trends Biochem.Sci*, 2004, 29 (1):32—38.
- [5] Tremblay F, Marette A. Amino Acid and Insulin Signaling via the mTOR/p70 S6 Kinase Pathway [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (2):52—60.
- [6] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin resistance [J]. *Nature*, 2006, 7 (2): 85—96.
- [7] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance [J]. *Nature*, 2002, 420(3): 333—336.
- [8] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J]. *Nature*, 2002, 414(2):799—806.
- [9] Harrington LS, Findlay GM, Gray A, et al. The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins [J]. *Cell*, 2004, 166(2): 313—223.
- [10] Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies [J]. *Current Biology*, 2004, 14(4): 1650—1656.
- [11] Shah OJ, Hunter T. Critical role of T-loop and H-motif phosphorylation in the regulation of S6 kinase 1 by the tuberous sclerosis complex [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (2): 200816—200820.
- [12] Jiang X, Yeung RS. Regulation of microtubule-dependent protein transport by the TSC2/mammalian target of rapamycin pathway[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (4): 5258—5269.
- [13] Jiang X, Kenerson H, Aicher L, et al. The tuberous sclerosis complex regulates trafficking of glucose transporters and glucose uptake [J]. *The American Journal of Pathology*, 2008, 172 (6):1748—1756.
- [14] Choi JH, Bertram PG, Drenan R, et al. The FKBP12-rapamycin-associated protein (FRAP) is a CLIP-170 kinase[J]. *EMBO Rep*, 2002, 3(1):988—994.
- [15] Ishiki M, Kip A. Minireview: Recent developments in the regulation of glucose transporters—4 traffic: new signal locations, and partners [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2):5071—5078.
- [16] Protter CJ, Pedraza LG, Xu T. Akt regulates growth by directly phosphorylation TSC2 [J]. *Nature Cell Biol*, 2002, 4(1): 151—162.
- [17] Inoki K, Li Y, Zhu T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signaling [J]. *Nature Cell Bio*, 2002, 4(3): 648—657.
- [18] Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways [J]. *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(2): R251—R258.
- [19] Cao Y, Kamioka Y, Yokoi N. Interaction of FoxO1 and TSC2 Induces Insulin Resistance through Activation of the Mammalian Target of Rapamycin/p70 S6K Pathway [J]. *The Journal Of Biological Chemistry* 2006, 281(52): 40242—40251.
- [20] Annett HW, Nogueira V, Chen CC, Akt Activates the Mammalian Target of Rapamycin by Regulating Cellular ATP Level and AMPK Activity [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280 (37):32081—32089.
- [21] Hardie DG, Sakamoto K. AMPK: A Key Sensor of Fuel and Energy Status in skeletal muscle [J]. *Physiology*, 2006, 21(2): 48—60.
- [22] Marshall S. Role of Insulin, Adipocyte Hormones, and Nutrient-Sensing Pathways in Regulating Fuel Metabolism and Energy Homeostasis: A Nutritional Perspective of Diabetes, Obesity, and Cancer [J]. *Science STKE*, 2006, 346(7): 1—10.
- [23] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115(3): 577—590.
- [24] Rohas LM, St-Pierre J, Uldry M, et al. A fundamental system of cellular energy homeostasis regulated by PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (19): 7933—7938.
- [25] Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and Metabolism [J]. *Cell*, 2006, 124 (3):471—484.
- [26] Cunningham JT, Rodgers JT, Arlow DH, et al. mTOR controls

- mitochondrial oxidative function through a YY1 -PGC -1 α transcriptional complex [J]. Nature, 2007, 450(10):736—740.
- [27] Taylor CT. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway [J]. Biochem J, 2008, 409(2):19—26.
- [28] Brugarolas JB, Vazquez F, Reddy A et al. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and -independent pathways [J]. Cell, 2003, 4(2):147—158.
- [29] Santos JM, Ribeiro SB, Gaya AR et al. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake [J]. Sports Med, 2008, 29(10): 785—794.
- [30] Jørgensen SB, Richter EA, Wojtaszewski JF, et al. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise [J]. J Physiol, 2006, 574 (1):17—31.
- [31] Bruss MD, Arias EB, Lienhard GE, et al. Increased phosphorylation of Akt substrate of 160kDa (AS160) in rat skeletal muscle in response to insulin or contractile activity [J]. Diabetes, 2002, 51(2):2199—2206.
- [32] Haasch D, Berg C, Clampit JE, et al. PKC θ is a key player in the development of insulin resistance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(3):361—368.
- [33] Jensen TE, Rose AJ, Jørgensen SB, et al. Possible CaMKK-dependent regulation of AMPK phosphorylation and glucose uptake at the onset of mild titanic skeletal muscle contraction [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(5):E1308—E1317.
- [34] Jensen TE, Rose AJ, Jørgensen, et al. Caffeine-induced Ca²⁺-release increases AMPK-dependent glucose uptake in rodent soleus muscle [J]. Am J Physiol, 2007, 293(3):E286—E292.
- [35] Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation [J]. Sports Med, 2007, 37(9):737—763.
- [36] Mahoney DJ, Parise G, Melov S, et al. Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise [J]. FASEB J, 2005, 19(11):1498—1500.
- [37] Irrcher I, Adhihetty PJ, Joseph AM, et al. Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise [J]. Sports Med, 2003, 33(11):783—793.
- [38] Atherton PJ, Babraj J, Smith K, et al. Selective activation of AMPK-PGC-1 α or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance exercise training-like electrical muscle stimulation [J]. FASEB J, 2005, 19(7):786—788.
- [39] Williamson DL, Kubica N, Kimball SR, et al. Exercise-induced alterations in extracellular signal-regulated kinase 1/2 and mammalian target of rapamycin signaling to regulatory mechanisms of mRNA translation in mouse muscle [J]. J. Physiol, 2006, 573(2):497—510.
- [40] Reynolds TH 4th, Reid P, Larkin LM, et al. Effects of aerobic exercise training on the protein kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway in aged skeletal muscle [J]. Exp Gerontol, 2004, 39(3):379—385.
- [41] 刘传道,江钟立,朱红军,等.不同强度的耐力运动对糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 mRNA 表达的影响[J].中国康复医学杂志,2005, 20(4):244—247.
- [42] 牛燕媚,苑红,刘彦辉,等.有氧运动对胰岛素抵抗小鼠骨骼肌球形脂联素及腺苷酸活化蛋白激酶的影响[J].中国运动医学杂志,2009, 28(1):36—40.
- [43] 苑红,牛燕媚,刘彦辉,等. mTOR/S6K1 信号通路与有氧运动改善小鼠高脂饮食诱导胰岛素抵抗间的关系[J].中国康复医学杂志,2009, 24(4): 297—302.
- [44] 张玥,姜宁,苏丽,等. PPAR α 与运动改善脂质代谢的关系[J].中国康复医学杂志,2008, 23(6): 495—498.
- [45] 曹师承,孙黎光,赵刚,等. 有氧运动对大鼠骨骼肌 mTOR 活性与蛋白表达的影响[J].中国康复医学杂志,2008, 23(1): 34—36.
- [46] 焦广发,何玉秀,陈玉娟. 长期有氧游泳运动对大鼠脂肪组织 TNF- α 含量和 PPAR γ 蛋白表达量的影响[J].中国康复医学杂志,2007, 22 (9):779—781.

神经训导康复治疗系列技术专项第四届培训班招生通知

培训内容:神经训导康复技术理论和方法,中医导引术现代化发展和在康复医学中的应用,人体潜能开发、运动程序重建、运动模式重塑、预防和矫正异常运动模式的三阶段治疗方法,以及运动中枢、吞咽、面瘫、括约肌失禁、言语和认知训导等治疗技术(国家级继续医学教育项目编号: 2010-16-00-164)。

培训对象:康复医师、体疗师、神经内外科、骨科及中医师等。

培训方法:采用课堂和实践相结合方式,由民政部国家康复辅具研究中心附属康复医院(国康)赵文汝教授及赵海红副教授等著名康复专家授课。

培训时间:2010年 09月 11日至2010年 09月 15日;培训费 980元(含学费、材料费、午餐费),住宿、差旅费自理。经考试合格授予国家级继续医学教育 I 类 10 学分和国康结业证书。报名截止日期:2010年 9月 5日。联系人:曹效、王峥。咨询电话:010-87690705, 传真:010-67879872;联系地址:北京市经济技术开发区荣华西路 1 号, 邮编:100176;E-mail: caoxiao3000@163.com & zpy_1210@sina.com