



## TOR 信号调控真菌细胞的生长与代谢

宋晓丹, 张园, 邹祥\*

西南大学药学院, 重庆药物过程与质量控制工程技术中心, 重庆 400715

**摘要:** TOR (target of rapamycin)是一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶,是真核细胞响应环境信号调控生长和代谢的关键因子。真菌 TOR 信号途径在营养、压力环境等刺激下,通过核糖体生物合成、营养物质摄入及代谢等过程调节维持胞内稳态。本文主要综述了酵母细胞 TOR 及 TOR 复合物的结构,以及近年来真菌 TORC1 蛋白在不同营养环境、压力等条件下对细胞生长与自噬、代谢以及胁迫生理响应等生命活动的调控机制进展及未来发展方向,为真菌 TOR 调控生长和代谢产物提供新思路。

**关键词:** TOR, 真菌, 细胞生长, 代谢

雷帕霉素靶(target of rapamycin, TOR)蛋白是真核细胞生长的关键调控因子,是一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇相关激酶(phosphatidylinositol kinase-related kinases, PIKKs)家族。Rapamycin(Rap)是来源于吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)的一种大环内酯类免疫抑制剂,用于同种异体移植排斥反应的临床治疗<sup>[1]</sup>。在酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)细胞作用的深入研究发现 Rap 可结合并抑制 FKBP (FK506-binding protein)蛋白,不可逆地抑制细胞周期的 G1 时期而控制细胞生长<sup>[2]</sup>。Michael 等在具有 Rap 抗性的 FKBP 蛋白功能缺陷

型酿酒酵母中发现 TOR1 或 TOR2 基因也被改变,而敲除 TOR1 或 TOR2 基因与 Rap 处理均抑制细胞生长,因此认为 TOR1 和 TOR2 是 FKBP-Rap 复合物的靶位,而 FKBP-Rap 复合物抑制 TOR 活性<sup>[3]</sup>,并由此获得 2017 年拉斯克基础医学研究奖(2017 Albert Lasker Basic Medical Research Award)。自 TOR 蛋白在酵母细胞发现后,在其他真菌、果蝇、植物以及哺乳动物等真核生物中也相继被发现,且 TOR 信号通路功能保守,对自身生长和发展非常重要<sup>[4]</sup>。在植物、蠕虫、果蝇以及哺乳动物细胞等中有一个 TOR 编码基因,而酿酒酵母中存在两个 TOR 编码基因(70%同源性)<sup>[5]</sup>。真

基金项目: 国家自然科学基金(31571816); 国家“863 计划”(2015AA021005); 重庆市社会事业与民生保障专项(cstc2016shmszx80075); 中央高校基本业务费专项资金(XDJK2018AC002)

\*通信作者。Tel: +86-23-68251225; Fax: +86-23-68251048; E-mail: zhx1030@swu.edu.cn

收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-01-24; 网络出版日期: 2018-03-08

菌细胞中, TOR 蛋白复合物多样性产生不同分支功能的信号通路, 是细胞 TOR 作为生命活动调节的重要因素。因此, 本文综述近几年真菌 TOR 信号途径对细胞生长和代谢的研究进展。

## 1 TOR 的结构

真菌细胞 TOR 蛋白是一类分子量较大的蛋白质(约 280 kDa), 所有 TOR 蛋白有相似的结构域(图 1)。TOR 蛋白从 N 端到 C 端整齐地排列着 HEAT 重复序列、FAT、FRB、激酶以及 FATC 等结构域。整个结构域 N 端的一半是由 2 个 HEAT 重复基序组成。HEAT 能够形成一对相互作用的反向平行  $\alpha$ -螺旋, HEAT repeats 是 TOR 复合物亚基结合的区域<sup>[6]</sup>。中心部位的 FAT 结构域、C 端末尾的 FATC 结构域是 PIKK 的家族成员, 2 个结构域的互作可能参与调控激酶活性<sup>[7]</sup>。FRB 结构域是 FKBP-Rap 复合物结合区域, 所有 TOR 突变引起的 Rap 抗性, 都是 FRB 结构域破坏引起<sup>[5]</sup>。Rap 仅仅对 TOR Complex 1 (TORC1) 有抑制作用, Rap 首先和细胞内的 FKBP 结合, 再与 TOR1/2 的 FRB 结构域结合, 从而抑制 TOR 激酶的活性<sup>[8]</sup>。

TOR 能够和多种蛋白结合形成复合物如 TORC1 和 TOR Complex 2 (TORC2), 在酵母细胞 TORC1 中 TOR1 或 TOR2 能够和 KOG1、TCO89、LST8 结合形成 TORC1 (图 2-A), 其中 KOG1 与



图 1. TOR 结构域

Figure 1. The structure domain of the TOR in yeast.

HEAT 结合, 有助于底物进入 TOR 激酶的催化区域<sup>[9]</sup>, TCO89 接收来自 EGO 复合物(Ego1、Ego2、Ego3)信号, 而 LST8 与 TOR 激酶结合稳定激酶结构<sup>[5]</sup>。TOR2 与 AVO1、AVO2、AVO3、LST8 以及 BIT61 (与 BIT2 同源)形成复合物 TORC2, 其中 AVO1 和 AVO3 结合于 TOR2 的 HEAT 区域, 加强 TOR2 的稳定性, LST8 与 TOR2 激酶结合, 稳定并促进激酶活性, AVO2 和 BIT61 的功能还不清楚<sup>[10-12]</sup> (图 2-B)。TORC1 能感知环境中的营养物质、生长因子、压力等信号, 来参与调节蛋白质翻译、核糖体合成、基因转录、蛋白质降解以及自噬等信号通路。此外酵母细胞可通过固定在液泡/溶酶体膜上的 EGO 复合物与 Gtr1/2 相互作用激活 TORC1 活性, 为亮氨酸或其他氨基酸依赖的 Gtr 激活机制<sup>[13]</sup>, 近期发现谷氨酰胺(Glutamine, Gln)也能够直接激活 TORC1 而非 Gtr 依赖型<sup>[14]</sup>。TORC1 的调控通路中, 主要存在两类调控分支: AGC 激酶 Sch9 (与哺乳动物细胞的 S6K 同源)支路和 Tap42-Ppase 复合物调控支路, 分别调控细胞的生长和代谢<sup>[15]</sup>。

(A)



(B)



图 2. 真菌酵母 TORC1 (A)和 TORC2 (B)结构

Figure 2. The structures of the TORC1 (A) and TORC2 (B) in yeast.



制 Rib1 和 RP 基因合成。Dot6 和 Tod6 调控 Rib1 调节子影响细胞大小, 而 Stb3 影响调控 RP 基因表达而影响细胞增长率。Stb3、Dot6 和 Tod6 蛋白的磷酸化水平影响其抑制活性, TORC1-Sch9 通路抑制 Stb3、Dot6 和 Tod6 磷酸化, 而促进 Rib1 和 RP 的合成和表达<sup>[21]</sup>(图 3)。转录因子 Sfp1 能够促进 Fhl1 和 Ifh1 蛋白与 RP 基因启动子结合而激活 RP 基因(图 3), 影响 Rib1/RP 基因的表达效率, 而 Sfp1 敲除使细胞生长缓慢、Rib1/RP 基因表达抑制以及细胞体积变小<sup>[22-23]</sup>。

Pol III 的抑制因子 Maf1, 通过 Rap 处理或营养限制等环境信号去磷酸化并定位于细胞核对 5S rRNA 和 tRNA 产物进行剪切并抑制产物正常合成。当处于营养充足条件下, 借助 TORC1-Sch9 通路磷酸化调节, 使 Maf1 完成细胞核到细胞质的转换, 增加 Pol III 与转录基因结合, 促进 5S rRNA 和 tRNA 基因的转录<sup>[24-25]</sup>(图 3)。在理想生长状况下, TORC1 能够促进 Pol III 亚基 Rpc82 的类泛素化而促进 Pol III 各亚基的组装从而激发 tRNA 的转录<sup>[26]</sup>。

此外, Pol I 与 Rm3 翻译起始因子结合促进了 Pol I 对 rDNA 的转录, 而 TORC1 的细胞核定位能够促进 35S rRNA 的合成及细胞生长<sup>[27-28]</sup>(图 3), 但 Rm3 因子是否通过 TORC1 的磷酸化而调控 Pol I 对 rDNA 的转录缺乏文献报道, 而 TORC1 对 Pol I 的调控机制仍然不清楚。

## 2.2 TOR 调控细胞自噬

真核细胞自噬是一种蛋白质降解过程, 在饥饿状态下, 细胞内的核糖体、蛋白质以及多余的细胞器通过自噬体转运到溶酶体和液泡, 转化成为营养物质以适应长期的饥饿环境<sup>[16]</sup>。酵母细胞中的自噬相关基因(autophagy-related genes, Atg)

Atg13 是 TORC1 的直接底物, 在营养物质充裕时, 被过度磷酸化, 营养限制或 Rap 处理时, Atg13 去磷酸化, 并加强了与自噬蛋白 Atg17 的相互作用, 与 Atg29、Atg31 形成复合物, 即 Atg13-Atg17-Atg31-Atg29。一个自噬体的前体结构/吞噬泡聚集位点(phagophore assembly site, PAS)如图 3、4 所示。Atg1 激酶与 Atg13 结合时, Atg1 蛋白激酶的活性增强。营养物质丰富时, Atg1 激酶的活性最小, 自噬抑制; 当处于饥饿状态时, Atg1 激酶活性增强, 诱导自噬<sup>[29]</sup>。TORC1 也可直接控制 Atg1 激酶而诱导自噬<sup>[30]</sup>。TOR 与自噬存在双向调控, 在氮限制条件下, TORC1 在一定程度上可被自噬激活, 而在长时间氮限制条件下, Atg13 也可被 Atg1 激酶重新磷酸化<sup>[31]</sup>。在促进自噬方面, PP2A 也发挥着非常重要的作用, 当 TORC1 失活时, 2 个 PP2A 磷酸酶蛋白被激活(PP2A-Cdc55 和 PP2A-Rts1), 并使 Atg13 充分去磷酸化, 并诱导自噬(图 3)。而 PP2A 敲除, Rap 处理后 Atg13 去磷酸化、Atg1 激酶活化、PAS 的形成以及自噬的诱导等机制都会造成损伤<sup>[32]</sup>。在盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*)细胞中, Rap 通过促进

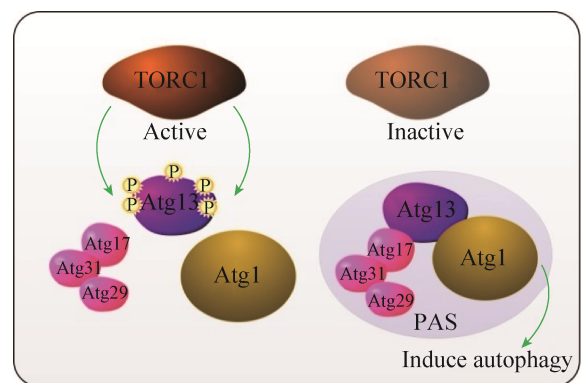


图 4. 酵母细胞 TORC1 调控细胞自噬

Figure 4. Cell autophagy regulated by TORC1 in yeast.

细胞体内的活性氧和胞内钙离子积累而诱导自噬产生<sup>[33]</sup>。酵母细胞生存环境中 Zn 的缺乏, 能抑制 TORC1 活性, 而诱导非选择性自噬产生<sup>[34]</sup>。酵母细胞胞外蛋白 Ecm33 能有效促进细胞吸收葡萄糖并激活 TORC1 信号通路, 而 Ecm33 蛋白缺失时, 即使细胞处于营养丰富条件下, 也能通过影响 Atg13 和 Sch9 去磷酸化而诱导细胞自噬形成<sup>[35]</sup>。

### 3 TORC1 与代谢

已有证据表明, TORC1 介导下游许多信号通路调控细胞代谢过程, 其中氮分解代谢阻遏 (Nitrogen catabolite repression, NCR) 效应最为常见。通过 NCR 通路调控细胞对氮源的吸收与利用, 而 NCR 基因表达易受到胞内氨基酸浓度的影响。当真菌细胞处于氮充足状态, TORC1 下游的 PP2A 分支保持低活性; 在外界压力或氮饥饿状态时, 细胞通过 Sch9 分支抑制蛋白质和核糖体合成; 在不缺乏葡萄糖(能量)情况下, 氮饥饿通过 PP2A 支路对氮源进行同化吸收以及促进氨基酸合成<sup>[15]</sup>。优势氮源铵盐( $\text{NH}_4^+$ )、谷氨酰胺(Glutamine, Gln) 及谷氨酸盐(Glutamate, Glu)是氨基酸合成的主要前体物质, 而 Gln 和 Glu 的合成主要依赖于 TCA 循环  $\alpha$ -酮戊二酸的合成能力<sup>[36]</sup>, TORC1 介导逆行响应(retrograde response, RTG)信号通路参与调控糖酵解和 TCA 循环合成  $\alpha$ -酮戊二酸。细胞在压力胁迫环境中, TORC1 积极调控胁迫应答转录因子 Msn2/4 进行响应, 缓解压力环境带来的细胞损害。

#### 3.1 TORC1 与氮代谢

真菌细胞能够感知环境中含氮营养物质, 并根据其来调整自身的转录、代谢合成等生命过程。通常会利用 Gln、Glu 或者  $\text{NH}_4^+$  等优先利用型氮

源, 然后利用脯氨酸(Proline, Pro)、尿素以及尿囊素等非优先利用型氮源。调控 NCR 基因表达的转录因子主要有激活转录因子如 Gln3 和 Gat1/Nil1/AreA 及抑制转录因子 Gzf3/Nil2/Deh1 和 Dal80/Uga43/AreB 等结合于启动子的 GATA 序列<sup>[37]</sup>。TORC1 主要通过 Gat1 和 Gln3 两个转录因子调控 NCR 基因, 当细胞处在优先利用型氮源环境时, TORC1 以及磷酸酶(Sit4 或 PP2A)被激活, Gln3 和 Gat1 磷酸化并滞留在细胞质中, 抑制 NCR 基因表达, 而 Gln3 在胞质中定位需要与 URE2 形成复合物<sup>[38-39]</sup>。当细胞处于非优先型氮源环境, Gln3 和 Gat1 去磷酸化, 并定位于细胞核, 促进 NCR 基因转录<sup>[40-41]</sup>(图 3)。

光滑念珠菌(*Candida glabrata*)中 Gln3 是氮同化吸收主要的调控者<sup>[42]</sup>。在水稻恶苗病菌(*Fusarium fujikuroi*)中, AreA 和 AreB 不仅仅调控真菌氮代谢, 也参与调控碳代谢、转运以及次级代谢等过程, 如赤霉素、红色比卡菌素、镰红菌素、伏马菌素等的合成<sup>[37]</sup>。*S. cerevisiae* 通过 Ehrlich 通路合成的 2-苯基乙醇, 在 Gat1 和 Gln3 过表达后, 能够大幅度增加 2-苯基乙醇产量<sup>[40]</sup>, 而烟曲霉(*A. fumigatus*)中的 TOR 蛋白不仅能调控线粒体功能, 还可调控鸟氨酸代谢。鸟氨酸代谢可促进铁载体的形成, 而抑制 TOR 蛋白也伴随着铁离子调控功能的缺失<sup>[43]</sup>。

我们前期研究发现, 类酵母真菌出芽短梗霉(*Aureobasidium pullulans*)的氮压力环境影响细胞生长和代谢产物聚苹果酸的合成。氮限制压力可促进聚苹果酸合成, 进一步用 Rap 处理后, 能明显抑制出芽短梗霉细胞生长及聚苹果酸的合成, 并下调 TOR1、聚苹果酸合成相关基因的表达水平。研究表明 TOR 信号通路参与聚苹果酸合成的

代谢调控<sup>[44]</sup>。

近期, Liu 等<sup>[45]</sup>首次发现磷酸是 TOR 信号通路调控的第三种营养物质。除了碳、氮外, 细胞可以通过磷酸转运蛋白感知磷酸浓度变化来调控 TOR 蛋白激酶活性, 调节致病菌白色念珠菌 (*Candida albicans*) 的生长和形态转换, 以适应宿主环境变化得以存活。此外磷酸盐转运蛋白 Pho84 通过 Gtr1 间接激活 TORC1, 参与细胞内的调控磷酸盐稳态, 对 Pho84 突变会使细胞对 Rap 非常敏感及 TORC1 失活, 而 Gtr1 过表达以及持续激活 Gtr1 能够恢复 TORC1 活性。

### 3.2 TORC1 与逆行响应调控

线粒体具有自身可编码的 DNA, 但多数线粒体蛋白(>99%)在核中编码, 因而细胞核和线粒体之间的信息传递非常重要, 特别在线粒体功能失调时与细胞核的信息传递并触发细胞核的补偿响应(线粒体→细胞核), 即逆行响应(retrograde response, RTG), 而机体线粒体功能障碍会激活细胞内的 RTG 信号通路<sup>[46]</sup>。酵母细胞对其他氮源的吸收不同于对谷氨酰胺和谷氨酸, 是通过将其他氮源转变成铵盐, 再通过糖酵解途径和 TCA 循环通路产生的  $\alpha$ -酮戊二酸形成 Gln 或 Glu。而 RTG 通路的意义在于线粒体功能障碍时或氮源贫瘠条件下, 增强 TCA 循环活力对铵盐进行同化吸收<sup>[22]</sup>。RTG 调控通路有正向调控因子 Rtg1、Rtg2、Rtg3 以及 Grr1 和负向调控因子 Mks1、Bmh1、Bmh2 以及 LST8<sup>[47]</sup>。

同 TORC1 对 Gat1 和 Gln3 的调控类似, 当线粒体的功能完整且环境氮源充足时, TORC1 使 Rtg3 和 Mks1 高度磷酸化, Mks1 与 Bmh1/2 形成复合物, 将 Rtg1/3 异质二聚物保留在细胞质中; 当线粒体功能紊乱且处于氮限制条件下, Rtg3 去

磷酸化, Rtg2 与抑制因子 Msk1 结合, 促进 Rtg1/3 进入细胞核并诱导靶基因表达<sup>[22]</sup>(图 3)。Rtg1/3 的定位也通过 Rtg2 感知细胞内部 ATP 变化, 而 ATP 流变化又通过 EGO 复合物介导 TORC1 进行下游调节<sup>[48]</sup>。Rtg2 蛋白有 3 个使 ATP 稳定结合的激活位点, 且能够控制酿酒酵母的寿命<sup>[49]</sup>。

参与调控 TCA 循环的 RTG 靶基因主要调控 TCA 循环通路的前 3 个基因 CIT (柠檬酸合成酶的线粒体同工酶)、ACO1 (顺乌头酸酶)以及 IDH1/2 (NAD<sup>+</sup>依赖型异柠檬酸脱氢酶)(图3), 另外 RTG 调控的 CIT2 (过氧化物酶体柠檬酸合酶)参与调控乙醛酸循环<sup>[50]</sup>。细胞中 Rtg1/3 蛋白调控 TCA 循环中的 4 个基因的表达, 在线粒体功能障碍条件下确保合成代谢过程正常进行, 如谷氨酸等。

RTG 通路通过维持 TCA 循环代谢流调控乙醇依赖型的酵母丝状生长<sup>[51]</sup>。TORC1 调控的 PP2A 支路下游的 Gat1、Gln3 及 Rtg1/3 转录因子, 调控中性脂肪的合成, Gat1、Gln3 的敲除能够破坏脂肪动态平衡<sup>[52]</sup>。酿酒酵母细胞中 Rtg1/2 敲除突变不仅降低了线粒体自噬还提高线粒体活性, 这种突变削弱了细胞移除过氧化氢的能力, 而 RTG 信号能够提高细胞对过氧化氢的抗逆性能力<sup>[53]</sup>。ADR1 (调控过氧化物酶合成、 $\beta$ -氧化及非发酵型碳源利用)和 CAT8 (编码糖异生和乙醛酸循环酶)能够激活 Rtg2, 并在棉子糖条件下与其互作增强了醋酸诱导型细胞程序性死亡的抵抗能力<sup>[54]</sup>。

### 3.3 TORC1 与胁迫响应

细胞面对压力胁迫环境时需要调整胁迫响应基因转录水平, 以快速适应胁迫环境。Msn2 和 Msn4 是调控多数应激反应的 2 个锌指结构转录因子, 可参与多种类型的胁迫响应, 如氧化应激、热激、渗透应激及饥饿等胁迫。胁迫环境中,

Msn2/4 结合于胁迫应答元件 (stress-responsive element, STRE) 并激活大量的胁迫应答基因转录<sup>[55]</sup>。无压力胁迫时, TORC1 促进 Msn2/4 磷酸化并定位于胞质; 压力胁迫时, Msn2/4 快速去磷酸化定位于细胞核, 并结合于 STRE 的 GGGGA 区域, 促进靶基因转录(图 3), 如 Msn2/4 氧化应激响应中, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 Msn2/4 进入细胞核与 Ctt1 (胞质过氧化氢酶) 启动子结合, 促进 Ctt1 表达, 维持氧化还原平衡<sup>[56]</sup>。Msn2/4 不仅对胁迫环境产生应激响应, 还激活相应代谢通路。

糖类物质合成需要 Ugp1 (UDP-G 焦磷酸化酶) 编码的糖基供体 UDP-Glc (尿苷二磷酸-葡萄糖) 参与, 而胁迫应答转录因子 Msn2/4 直接与 Ugp1 启动子结合调控 Ugp1 表达, 在各种压力胁迫状态下, Msn2/4 都能够诱导 Ugp1 的转录<sup>[55]</sup>。Msn2/4 是具有激活糖代谢和压力响应双重作用的转录因子, 在营养物质限制状况下, 乙酰-CoA 能够刺激细胞增长, Msn2/4 可直接结合或刺激激活编码糖酵解酶基因, 当 Msn2/4 缺失时, 普遍抑制糖酵解基因表达、乙酰-CoA 积累并使细胞进入休眠期<sup>[57]</sup>。

## 4 结论和展望

TOR 信号通路是将环境营养信号和代谢过程关联并维持细胞内稳态的中心调控器。当前, TOR 信号通路研究主要集中在哺乳动物细胞和模式菌酿酒酵母中, 哺乳动物细胞中主要围绕 TOR 与疾病发生, 以及对肿瘤、癌症等疾病治疗的分子机制。酿酒酵母是最早发现 TOR 蛋白和研究 Rap 作用机制的模式生物, 哺乳动物 TORC1 (mammalian TOR, mTORC1) 和酵母 TORC1 有很多相似调控机制(如激活机制、调控氨基酸合成等<sup>[58]</sup>), TOR 通路中部分重要调控蛋白也具有较高同源性(如

Sch9 和 S6K1 等), 因此研究真菌酵母细胞 TOR 信号通路在疾病发生机制探索中可发挥更大的作用。

TORC1 感知环境中营养物质和压力信号, 由 Gtr 和 Gln 两种激活机制激活。根据不同信号调节 Sch9 激酶和 Tap42-Ppase 两大支路, 由此分别调控下游核糖体合成、自噬、NCR 通路、RTG 通路以及胁迫响应等细胞生长和代谢的生命过程。相对于 TORC1, TORC2 的细胞功能研究较少, 而 TORC2 对细胞生长的调控可能是因为 TORC2 调控细胞骨架肌动蛋白的极化现象、肌动蛋白驱动的内吞作用以及控制质膜稳态<sup>[59]</sup>, 其深层次的机制还不清楚。TORC1 和 TORC2 有不同的结构和功能, 上下游效应分子一直是研究热点, 但两种 TOR 复合物蛋白之间关联对于细胞生长的调控却鲜有报道。将 TORC1 和 TORC2 相关联, 共同探究 TOR 对细胞生长的调控, 将为 TOR 调控细胞生长提供新思路。

此外, TORC1 对环境营养信号响应目前仅限于对碳、氮利用(如 RTG 和 NCR 通路等), 对其下游代谢产物调控非常少。环境营养信号与代谢产物调控是发酵过程主要关注的科学问题, TOR 作为真菌细胞生长和代谢的调控中心, 通过 TOR 信号介导调控代谢产物合成, 将有助于真菌细胞生长和代谢产物合成机制的理解。

## 参考文献

- [1] Manning BD. Game of TOR - the target of rapamycin rules four kingdoms. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(13): 1297-1299.
- [2] Heitman J, Movva NR, Hiestand PC, Hall MN. FK 506-binding protein proline rotamase is a target for the immunosuppressive agent FK 506 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88(5): 1948-1952.
- [3] Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest

- by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*, 1991, 253(5022): 905–909.
- [4] Lushchak O, Strilbytska O, Piskovatska V, Storey KB, Koliada A, Vaiserman A. The role of the TOR pathway in mediating the link between nutrition and longevity. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2017, 164: 127–138.
- [5] Loewith R, Hall MN. Target of rapamycin (TOR) in nutrient signaling and growth control. *Genetics*, 2011, 189(4): 1177–1201.
- [6] Wullschleger S, Loewith R, Oppliger W, Hall MN. Molecular organization of target of rapamycin complex 2. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(35): 30697–30704.
- [7] Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene*, 2004, 23(18): 3151–3171.
- [8] Zheng XF, Florentino D, Chen J, Crabtree GR, Schreiber SL. TOR kinase domains are required for two distinct functions, only one of which is inhibited by rapamycin. *Cell*, 1995, 82(1): 121–130.
- [9] Adami A, García-Álvarez B, Arias-Palomo E, Barford D, Llorca O. Structure of TOR and its complex with KOG1. *Molecular Cell*, 2007, 27(3): 509–516.
- [10] Loewith R, Jacinto E, Wullschleger S, Lorberg A, Crespo JL, Bonenfant D, Oppliger W, Jenoe P, Hall MN. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Molecular Cell*, 2002, 10(3): 457–468.
- [11] Reinke A, Anderson S, McCaffery JM, Yates III J, Aronova S, Chu S, Fairclough S, Iverson C, Wedaman KP, Powers T. TOR complex 1 includes a novel component, Tco89p (YPL180w), and cooperates with Ssd1p to maintain cellular integrity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(15): 14752–14762.
- [12] Wedaman KP, Reinke A, Anderson S, Yates III J, McCaffery JM, Powers T. Tor kinases are in distinct membrane-associated protein complexes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Biology of the Cell*, 2003, 14(3): 1204–1220.
- [13] Kira S, Kumano Y, Ukai H, Takeda E, Matsuura A, Noda T. Dynamic relocation of the TORC1-Gtr1/2-Ego1/2/3 complex is regulated by Gtr1 and Gtr2. *Molecular Biology of the Cell*, 2016, 27(2): 382–396.
- [14] Tanigawa M, Maeda T. An *in vitro* TORC1 kinase assay that recapitulates the Gtr-independent glutamine-responsive TORC1 activation mechanism on yeast vacuoles. *Molecular and Cellular Biology*, 2017, 37(14), doi: 10.1128/MCB.00075–17.
- [15] Hallett JEH, Luo XX, Capaldi AP. State transitions in the TORC1 signaling pathway and information processing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 2014, 198(2): 773–786.
- [16] Wei Y, Zheng XFS. Nutritional control of cell growth via TOR signaling in budding yeast. *Methods in Molecular Biology*, 2011, 759: 307–319.
- [17] Urban J, Soulard A, Huber A, Lippman S, Mukhopadhyay D, Deloche O, Wanke V, Anrather D, Ammerer G, Riezman H, Broach JR, De Virgilio C, Hall MN, Loewith R. Sch9 is a major target of TORC1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Cell*, 2007, 26(5): 663–674.
- [18] González A, Shimobayashi M, Eisenberg T, Merle DA, Pendl T, Hall MN, Moustafa T. TORC1 promotes phosphorylation of ribosomal protein S6 via the AGC kinase Ypk3 in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120250.
- [19] Gu Q, Zhang CQ, Yu FW, Yin YN, Shim WB, Ma ZH. Protein kinase FgSch9 serves as a mediator of the target of rapamycin and high osmolarity glycerol pathways and regulates multiple stress responses and secondary metabolism in *Fusarium graminearum*. *Environmental Microbiology*, 2015, 17(8): 2661–2676.
- [20] Alves de Castro P, Dos Reis TF, Dolan SK, Oliveira Manfiolli A, Brown NA, Jones GW, Doyle S, Riaño-Pachón DM, Squina FM, Caldana C, Singh A, del Poeta M, Hagiwara D, Silva-Rocha R, Goldman GH. The *Aspergillus fumigatus* SchA<sup>SCH9</sup> kinase modulates SakA<sup>HOG1</sup> MAP kinase activity and it is essential for virulence. *Molecular Microbiology*, 2016, 102(4): 642–671.
- [21] Huber A, French SL, Tekotte H, Yerlikaya S, Stahl M, Perepelkina MP, Tyers M, Rougemont J, Beyer AL, Loewith R. Sch9 regulates ribosome biogenesis via Stb3, Dot6 and Tod6 and the histone deacetylase complex RPD3L. *The EMBO Journal*, 2011, 30(15): 3052–3064.
- [22] Broach JR. Nutritional control of growth and development in yeast. *Genetics*, 2012, 192(1): 73–105.
- [23] Jorgensen P, Rupeš I, Sharom JR, Schnepfer L, Broach JR, Tyers M. A dynamic transcriptional network communicates growth potential to ribosome synthesis and critical cell size. *Genes & Development*, 2004, 18(20): 2491–2505.
- [24] Cai Y, Wei YH. Distinct regulation of Maf1 for lifespan extension by Protein kinase A and Sch9. *Ageing*, 2015, 7(2): 133–143.
- [25] Wei YH, Tsang CK, Zheng XFS. Mechanisms of regulation of RNA polymerase III-dependent transcription by TORC1. *The EMBO Journal*, 2009, 28(15): 2220–2230.
- [26] Chymkowitz P, Nguéa PA, Aanes H, Robertson J, Klungland A, Enserink JM. TORC1-dependent sumoylation of Rpc82 promotes RNA polymerase III assembly and activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*



- United States of America*, 2017, 114(5): 1039–1044.
- [27] Li H, Tsang CK, Watkins M, Bertram PG, Zheng XFS. Nutrient regulates Tor1 nuclear localization and association with rDNA promoter. *Nature*, 2006, 442(7106): 1058–1061.
- [28] Torreira E, Louro JA, Pazos I, González-Polo N, Gil-Carton D, Duran AG, Tosi S, Gallego O, Calvo O, Fernández-Tornero C. The dynamic assembly of distinct RNA polymerase I complexes modulates rDNA transcription. *eLife*, 2017, 6: e20832.
- [29] Noda T. Regulation of Autophagy through TORC1 and mTORC1. *Biomolecules*, 2017, 7(3): 52.
- [30] Kamada Y, Yoshino K, Kondo C, Kawamata T, Oshiro N, Yonezawa K, Ohsumi Y. Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Molecular and Cellular Biology*, 2010, 30(4): 1049–1058.
- [31] Shin CS, Huh WK. Bidirectional regulation between TORC1 and autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy*, 2011, 7(8): 854–862.
- [32] Yeasmin AM, Waliullah TM, Kondo A, Kaneko A, Koike N, Ushimaru T. Orchestrated action of PP2A antagonizes Atg13 phosphorylation and promotes autophagy after the inactivation of TORC1. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166636.
- [33] Swer PB, Lohia R, Saran S. Analysis of rapamycin induced autophagy in *Dictyostelium discoideum*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2014, 52(4): 295–304.
- [34] Ding BB, Zhong Q. Zinc deficiency: An unexpected trigger for autophagy. *The Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(20): 8531–8532.
- [35] Umekawa M, Ujihara M, Nakai D, Takematsu H, Wakayama M. Ecm33 is a novel factor involved in efficient glucose uptake for nutrition-responsive TORC1 signaling in yeast. *FEBS Letters*, 2017, 591(22): 3721–3729.
- [36] Conrad M, Schothorst J, Kankipati HN, Van Zeebroeck G, Rubio-Teixeira M, Thevelein JM. Nutrient sensing and signaling in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology Reviews*, 2014, 38(2): 254–299.
- [37] Pfanmüller A, Leufken J, Studt L, Michielse CB, Sieber CMK, Güldener U, Hawat S, Hippler M, Fufezan C, Tudzynski B. Comparative transcriptome and proteome analysis reveals a global impact of the nitrogen regulators AreA and AreB on secondary metabolism in *Fusarium fujikuroi*. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176194.
- [38] Georis I, Tate JJ, Cooper TG, Dubois E. Nitrogen-responsive regulation of GATA protein family activators Gln3 and Gat1 occurs by two distinct pathways, one inhibited by rapamycin and the other by methionine sulfoximine. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(52): 44897–44912.
- [39] Georis I, Tate JJ, Cooper TG, Dubois E. Tor pathway control of the nitrogen-responsive *DAL5* gene bifurcates at the level of Gln3 and Gat1 regulation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(14): 8919–8929.
- [40] Chen XR, Wang ZY, Guo XN, Liu S, He XP. Regulation of general amino acid permeases Gap1p, GATA transcription factors Gln3p and Gat1p on 2-phenylethanol biosynthesis via Ehrlich pathway. *Journal of Biotechnology*, 2017, 242: 83–91.
- [41] Numamoto M, Tagami S, Ueda Y, Imabeppu Y, Sasano Y, Sugiyama M, Maekawa H, Harashima S. Nuclear localization domains of GATA activator Gln3 are required for transcription of target genes through dephosphorylation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2015, 120(2): 121–127.
- [42] Pérez-Delos Santos FJ, Riego-Ruiz L. Gln3 is a main regulator of nitrogen assimilation in *Candida glabrata*. *Microbiology*, 2016, 162(8): 1490–1499.
- [43] Baldin C, Valiante V, Krüger T, Schafferer L, Haas H, Kniemeyer O, Brakhage AA. Comparative proteomics of a tor inducible *Aspergillus fumigatus* mutant reveals involvement of the Tor kinase in iron regulation. *Proteomics*, 2015, 15(13): 2230–2243.
- [44] Wang YK, Song XD, Zhang YJ, Wang BC, Zou X. Effects of nitrogen availability on polymalic acid biosynthesis in the yeast-like fungus *Aureobasidium pullulans*. *Microbial Cell Factories*, 2016, 15(1): 146.
- [45] Liu NN, Flanagan PR, Zeng JM, Jani NM, Cardenas ME, Moran GP, Köhler JR. Phosphate is the third nutrient monitored by TOR in *Candida albicans* and provides a target for fungal-specific indirect TOR inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(24): 6346–6351.
- [46] da Cunha FM, Torelli NQ, Kowaltowski AJ. Mitochondrial retrograde signaling: triggers, pathways, and outcomes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 2015: 482582.
- [47] Liu ZC, Butow RA. Mitochondrial retrograde signaling. *Annual Review of Genetics*, 2006, 40: 159–185.
- [48] Peters TW, Miller AW, Tourette C, Agren H, Hubbard A, Hughes RE. Genomic analysis of ATP efflux in *Saccharomyces cerevisiae*. *G3-Genes Genomes Genetics*, 2016, 6(1): 161–170.
- [49] Rios-Anjos RM, de Lima Camandona V, Bleicher L, Ferreira-Junior JR. Structural and functional mapping of Rtg2p determinants involved in retrograde signaling and aging of *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177090.
- [50] Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Ground control to major TOM: mitochondria-nucleus communication. *FEBS Journal*, 2017, 284(2): 196–210.
- [51] González B, Mas A, Beltran G, Cullen PJ, Torija MJ. Role of

- mitochondrial retrograde pathway in regulating ethanol-inducible filamentous growth in yeast. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 148.
- [52] Madeira JB, Masuda CA, Maya-Monteiro CM, Matos GS, Montero-Lomeli M, Bozaquel-Morais BL. TORC1 inhibition induces lipid droplet replenishment in yeast. *Molecular and Cellular Biology*, 2015, 35(4): 737–746.
- [53] Torelli NQ, Ferreira-Júnior JR, Kowaltowski AJ, da Cunha FM. RTG1- and RTG2-dependent retrograde signaling controls mitochondrial activity and stress resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 81: 30–37.
- [54] Laera L, Guaragnella N, Ždralević M, Marzulli D, Liu ZC, Giannattasio S. The transcription factors ADR1 or CAT8 are required for RTG pathway activation and evasion from yeast acetic acid-induced programmed cell death in raffinose. *Microbial Cell*, 2016, 3(12): 621–631.
- [55] Yi DG, Huh WK. PKA, PHO and stress response pathways regulate the expression of UDP-glucose pyrophosphorylase through Msn2/4 in budding yeast. *FEBS Letters*, 2015, 589(18): 2409–2416.
- [56] Morano KA, Grant CM, Moye-Rowley WS. The response to heat shock and oxidative stress in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 2012, 190(4): 1157–1195.
- [57] Kuang Z, Pinglay S, Ji HK, Boeke JD. Msn2/4 regulate expression of glycolytic enzymes and control transition from quiescence to growth. *eLife*, 2017, 6: e29938.
- [58] González A, Hall MN. Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals. *The EMBO Journal*, 2017, 36(4): 397–408.
- [59] Roelants FM, Leskoske KL, Martinez Marshall MN, Locke MN, Thorner J. The TORC2-dependent signaling network in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biomolecules*, 2017, 7(3): 66.

## Fungal cell growth and metabolism regulated by the TOR signal pathway

Xiaodan Song, Yuan Zhang, Xiang Zou\*

College of Pharmaceutical Sciences, Chongqing Engineering Research Center for Pharmaceutical Process and Quality Control, Southwest University, Chongqing 400715, China

**Abstract:** Target of rapamycin (TOR) is an evolutionary conservative Ser/Thr kinase that is regarded as a key regulator in cell growth and metabolism responding to environmental stresses in eukaryotic cells. The fungal TOR signaling pathways regulate intracellular homeostasis through ribosome biogenesis, nutrient intake and C or/and N source metabolism under the stimulation of extracellular nutrition and stress. This review summarizes the fungal TOR and its structure, the regulatory mechanism and future perspectives in cell growth, autophagy, metabolism and stress physiological response under different nutritional conditions and stresses, to provide new ideas for the regulating the cell growth and metabolism through the fungal TOR pathway.

**Keywords:** TOR, fungus, cell growth, metabolism

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31571816), by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (2015AA021005), by the Chongqing Social and People's Livelihood Guarantee Special Program (cstc2016shmszx80075) and by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (XDJK2018AC002)

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68251225; Fax: +86-23-68251048; E-mail: zhx1030@swu.edu.cn

Received: 20 November 2017; Revised: 24 January 2018; Published online: 8 March 2018