

蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号的分子互动^{*}

周 顺 李 胜^{**}

(中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所 上海 200032)

摘 要 蜕皮激素信号主导调控昆虫的蜕皮和变态, 决定昆虫的发育时间; IIS-TORC1 信号整合生长因子、激素、营养和能量信号, 决定昆虫的生长速率。蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号之间发生 3 种分子互动: (1) IIS-TORC1 信号促进前胸腺和卵巢合成蜕皮激素前体。(2) 在蜕皮和变态期间, 蜕皮激素抑制脂肪体细胞内 IIS-TORC1 信号、*Myc* 的转录、细胞生长及其内分泌功能, 导致脑神经分泌细胞分泌胰岛素样肽的功能减弱, 从而降低昆虫全身性的 IIS-TORC1 信号。(3) 在幼虫摄食期间, 胰岛素信号抑制 FOXO 的转录活性, 降低了蜕皮激素受体 EcR 的转录共激活因子 DOR 编码基因的转录水平, 从而阻碍了蜕皮激素信号传导。蜕皮激素信号和 IIS-TORC1 信号协同调控发育时间和生长速率共同决定昆虫的个体大小。

关键词 蜕皮激素, 胰岛素, TORC1, 变态发育, 生长时间, 生长速率, 个体大小

Interplay between 20-hydroxyecdysone and insulin/TORC1 signals

ZHOU Shun LI Sheng^{**}

(Institute of Plant Physiology and Ecology, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract Ecdysone induces molting and metamorphosis, as well as regulating the timing of development in insects, whereas the IIS-TORC1 signaling pathway integrates growth factors, nutrition and energy to control growth rate. Interplay between these two pathways occurs in three ways: (1) IIS-TORC1 signaling activates ecdysone synthesis in the prothoracic gland; (2) ecdysone inhibits both IIS-TORC1 signaling and transcription of *Myc* in fat bodies. In other words, ecdysone inhibits systemic IIS-TORC1 signaling by inhibiting tissue growth and the endocrine function of fat bodies; (3) activated insulin signaling inhibits ecdysone signaling by inhibiting transcription of DOR, which is regulated by the transcriptional activity of FOXO. Thus, the interplay between ecdysone signaling and IIS-TORC1 signaling allows the coordination of growth rate and developmental timing, thereby determining final body size.

Key words 20-hydroxyecdysone, insulin, TORC1, metamorphic development, developmental timing, growth rate, body size

1 前言

蜕皮激素(20-hydroxyecdysone, 20E, 这里专指具生物活性的蜕皮激素)主导调控昆虫的蜕皮和变态(Riddiford, 1993; 郭恩恩等, 2008), 包括幼虫老旧组织的程序化细胞死亡(programmed cell death, PCD)与成虫干细胞的分裂分化, 并对绝大多数昆虫的生殖功能有促进作用(Wu *et al.*,

2006; Liu *et al.*, 2009; 刘影等, 2009)。此外, 蜕皮激素还抑制昆虫的取食行为和免疫力以及脂肪体细胞的糖酵解(Tian *et al.*, 2010a, 2010b; Wang *et al.*, 2010), 对昆虫的生长发育具有重要的调控意义。昆虫的前胸腺和卵巢合成蜕皮激素前体(ecdysone), 然后分泌到血淋巴中转变成具生物活性的蜕皮激素 20E。蜕皮激素与蜕皮激素受体复合体 EcR-USP 结合, 通过解除共阻遏因子和招募

^{*} 资助项目: 国家自然科学基金项目(30870299, 30870335)、上海市重点项目(10JC1416700)、中国科学院知识创新工程项目(KSCX-EW-J-12)。

^{**} 通讯作者, E-mail: shengli@ sippe. ac. cn

收稿日期: 2011-05-09, 接受日期: 2012-10-25

共激活因子,激活蜕皮激素受体的转录活性,诱导 *E74*、*E75*、*E93* 和 *BR-C* 等初级应答基因的转录(李康等,2011)。蜕皮激素初级应答基因的表达促进一系列蜕皮激素次级应答基因的表达,从而诱发蜕皮和变态等生理事件。

胰岛素/胰岛素样生长因子信号(insulin and insulin-like growth factor signaling, IIS)途径是多细胞动物体内非常保守的信号途径,具有调控物质代谢、生长发育和寿命等重要功能。Target of Rapamycin(TOR)具有调控细胞生长、细胞分裂、细胞自噬和细胞内吞以及细胞极性等功能,是调控细胞生长的中心因子。在哺乳动物细胞中,TOR 与不同的蛋白分子结合形成 2 种不同的蛋白复合体,TORC1 和 TORC2,这 2 种复合体分别调控下游各自特异的底物分子的活性。TORC1 具有调控细胞生长、细胞分裂、细胞自噬和细胞内吞等功能,而 TORC2 与细胞的极性有关(Wullschleger *et al.*, 2006; Bhaskar and Hay, 2007)。

胰岛素/胰岛素样生长因子(Insulin/Insulin-like growth factors)结合其受体 InR 的 α 亚基,引起其 β 亚基上的酪氨酸残基自我磷酸化并激活 β 亚基的酪氨酸激酶活性,招募并磷酸化胰岛素受体底物 IRS,磷酸化的 IRS 招募并激活 PI3K 的活性,PI3K 促使细胞膜上的 4,5-二磷酸磷脂肌醇(PIP_2)磷酸化转变成 3,4,5-三磷酸磷脂肌醇(PIP_3),细胞膜上的 PIP_3 招募 PDK1 和 AKT,促使 PDK1 激活 AKT 的活性(Saltiel and Kahn, 2001; Kozma and Thomas, 2002; Lizcano and Alessi, 2002)(图 3)。AKT 也属于丝氨酸/苏氨酸激酶,是生长因子、细胞因子和其它细胞激活因子下游的关键节点,调控细胞的生长和代谢等多种生理功能(Manning and Cantley, 2007)。一方面,AKT 磷酸化 TSC2 降低 TSC 蛋白复合体的稳定性(Inoki *et al.*, 2002; Potter *et al.*, 2002)。TSC 是 TSC1 和 TSC2 相互结合形成的异源二聚体,TSC 抑制 Rheb(一种 small GTPase)的活性,而 Rheb 与 TOR 结合激活 TORC1 的活性(Wullschleger *et al.*, 2006; Bhaskar and Hay, 2007)。另一方面,在哺乳动物细胞中,PRAS40 结合 TORC1 阻止 TORC1 磷酸化其底物 S6K 和 4EBP;AKT 磷酸化 PRAS40 能够阻碍其与 TORC1 的结合,从而促进 TORC1 对 S6K 和 4EBP 的磷酸化(Wang *et al.*, 2007)。再次,AKT 能够通过调控 AMPK 的活性调控 TORC1 的活性。AMPK

磷酸化 TSC2 促进 TSC 的活性(Inoki *et al.*, 2003),AKT 通过维持细胞内 ATP 的水平抑制 AMPK 的活性(Kovacac *et al.*, 2003; Hahn-Windgassen *et al.*, 2005),AKT 能够通过抑制 AMPK 的活性从而促进 TORC1 的活性。因此,胰岛素/胰岛素样生长因子与其受体结合引起下游因子的磷酸化级联反应促进了 TORC1 的活性(Inoki *et al.*, 2005; De Virgilio and Loewith, 2006),并且该信号传导途径在昆虫细胞中也高度保守(Grewal, 2009)。

近些年来,蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号协同调控昆虫的生长和发育成为研究的热点,本文将概述近年来蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号之间分子互作机制的研究进展。

2 IIS-TORC1 信号促进昆虫中蜕皮激素前体的合成

Graf 等(1997)发现猪胰岛素和牛胰岛素均能显著促进埃及伊蚊 *Aedes aegypti* (L.) 的卵巢合成蜕皮激素前体。随后,Riehle 和 Brown(1999)在埃及伊蚊中再次证明胰岛素信号激活剂促进卵巢合成蜕皮激素前体,而胰岛素信号抑制剂能够阻断胰岛素的诱导作用。Maniere 等(2004)报道牛胰岛素也能促进伏蝇 *Phormia regina* Meigen 的卵巢合成蜕皮激素前体。并且,胰岛素受体 *InR* 纯合突变的果蝇 *Drosophila melanogaster* Meigen 的卵巢几乎丧失了合成蜕皮激素前体的功能(Tu *et al.*, 2002)。以上研究表明,IIS 信号对双翅目昆虫卵巢合成蜕皮激素前体具有重要的促进作用。

Caldwell 等(2005)利用 *UAS/Gal4* 遗传学操作方法组织特异性地改变果蝇前胸腺中 Ras 信号,发现 Ras 及其下游因子 Raf 和 PI3K 增强果蝇体内的蜕皮激素信号。在前胸腺中超表达 Ras 的活性形式促进蜕皮激素前体的合成,提高血淋巴中蜕皮激素滴度和促进全身蜕皮激素信号传导,导致果蝇 3 龄幼虫变态时间提前,形成的蛹和成虫个体变小;而在前胸腺中超表达 Ras 的显性失活形式的结果完全相反(Caldwell *et al.*, 2005)。但是,PI3K 和 Raf 分别通过不同的机制促进前胸腺中蜕皮激素前体的合成。增强前胸腺中 PI3K 的活性促进前胸腺的生长,而失活前胸腺中 PI3K 抑制前胸腺的生长,表明 PI3K 信号促进前胸腺中蜕皮激素前体的合成可能主要与前胸腺的生长有

关(Caldwell *et al.*, 2005)。在昆虫蜕皮和变态时期,促前胸腺激素 PTTH 结合其受体 Torso 激活下游 Ras/Raf/Erk 信号,促进前胸腺合成蜕皮激素前体(Rewitz *et al.*, 2009),因此 Raf 信号促进前胸腺中蜕皮激素前体合成的机制应该与 PTTH 相一致。

在前胸腺中特异性地增强 IIS 信号促进蜕皮激素前体的合成,抑制 IIS 信号则抑制蜕皮激素前体的合成(Colombani *et al.*, 2005; Mirth *et al.*, 2005)。在前胸腺中特异性超表达 PI3K 促进参与蜕皮激素前体合成必需的 2 个基因 *phantom* (*phm*) 和 *disembodied* (*dib*) 的转录,从而促进蜕皮激素前体的合成(Colombani *et al.*, 2005)。而在前胸腺中特异性超表达 PI3K 的显性失活形式或者 PI3K 信号的抑制因子 PTEN,结果完全相反(Mirth *et al.*, 2005)。这些研究结果显示,IIS 信号不仅促进前胸腺细胞生长,并且和 Raf 途径一样,还具有促进前胸腺合成蜕皮激素前体的功能。此外,在鳞翅目昆虫家蚕 *Bombyx mori* (L.) 中,IIS 信号也对前胸腺合成蜕皮激素前体具有重要的作用(Gu *et al.*, 2009)。

TORC1 信号整合 IIS 和营养信号调控前胸腺合成蜕皮激素前体。Layalle 等(2008)在果蝇前胸腺中特异性超表达 TORC1 活性的抑制因子 TSC1/2,与超表达 *PI3K* 的显性失活形式和 PI3K 信号的抑制因子 *PTEN* 的表型相似,前胸腺的生长受到抑制,幼虫体内的蜕皮激素信号降低,个体变大,表明 IIS-TORC1 信号对前胸腺合成蜕皮激素前体具有重要的促进作用。此外,以上研究还表明:在营养条件受限制的条件下,IIS 信号和 TORC1 信号对前胸腺中蜕皮激素前体合成的促进作用更为重要(Colombani *et al.*, 2005; Mirth *et al.*, 2005)。TORC1 除受胰岛素信号的调控,同时也受氨基酸信号的促进和 AMPK 的抑制。AMPK 是能量水平感应分子,受高水平的 AMP/ATP 比例所激活。在营养充足的条件下,细胞内氨基酸水平较高,AMPK 的活性较低,TORC1 的活性处于完全激活的状态,此时 TORC1 信号受 IIS 信号激活的空间很小;而在营养条件受限的条件下,TORC1 的活性处于未完全激活的状态,IIS 信号能够有效地激活 TORC1 的活性(Layalle *et al.*, 2008)。

PTTH 信号和 IIS-TORC1 信号能够协同调控前胸腺中蜕皮激素前体的合成(图 1)。PTTH 是昆虫蜕皮和变态时期诱导前胸腺合成蜕皮激素前

体的主要神经肽激素。PTTH 通过激活前胸腺中 Ras/Raf/Erk 信号促进蜕皮激素前体的合成(Rybczynski *et al.*, 2001; Caldwell *et al.*, 2005; Lin and Gu, 2007)。同时,PTTH 也能激活前胸腺中 PI3K 信号和 S6K 的活性(Song and Gilbert, 1997; Gu *et al.*, 2011)。PTTH 和 IIS-TORC1 信号均能促进调控蜕皮激素前体合成基因(Halloween 基因)的表达(Colombani *et al.*, 2005; Niwa *et al.*, 2005; McBrayer *et al.*, 2007; Layalle *et al.*, 2008),但是促进 Halloween 基因表达的机制还不清楚。PTTH 促进的 PI3K 信号,一方面维持昆虫前胸腺的快速生长,另一方面促进 Halloween 基因的表达,使蜕皮和变态前昆虫体内蜕皮激素的水平快速上升。McBrayer 等(2007)在果蝇中的研究表明果蝇体内 PTTH 的缺失导致果蝇幼虫发育延迟,但是部分幼虫仍然能够发育为成虫,表明 PTTH 对果蝇体内蜕皮激素前体的合成具有重要的调控作用,但不是必要的,很可能 IIS-TORC1 信号补充了 PTTH 的功能,促进蜕皮激素前体的合成导致部分 PTTH 缺失的幼虫仍然能够发育为成虫。PTTH 和胰岛素促进前胸腺合成蜕皮激素前体的主要差别是:PTTH 专一性作用于前胸腺,而胰岛素的作用靶点是全身细胞。

在昆虫幼虫的生长时期,幼虫脑神经分泌细胞分泌的胰岛素样肽促进前胸腺中 IIS-TORC1 信号,促进前胸腺的快速生长。在蜕皮和变态发生时,由于血淋巴中胰岛素样肽和营养水平(葡萄糖和氨基酸水平)相应降低,前胸腺中 IIS-TORC1 信号减弱,前胸腺的生长受到抑制(Caldwell *et al.*, 2005; Colombani *et al.*, 2005; Layalle *et al.*, 2008)。但此时血淋巴中 PTTH 的水平上升,促进前胸腺合成大量的蜕皮激素前体,从而导致蜕皮和变态发生。

尽管 IIS-TORC1 信号对蜕皮激素前体合成的调控已经开展了大量的研究,但是对于 IIS-TORC1 信号促进蜕皮激素前体合成的机制并不完全了解。后续的研究也许能够从 Halloween 基因的调控机制上找到 PTTH 和 IIS-TORC1 信号调控蜕皮激素前体合成机制的突破口(图 1)。

3 蜕皮激素抑制昆虫 IIS-TORC1 信号

细胞自噬发生的机制在酵母和果蝇中开展了较为深入的研究,研究发现 IIS-TORC1 信号抑制

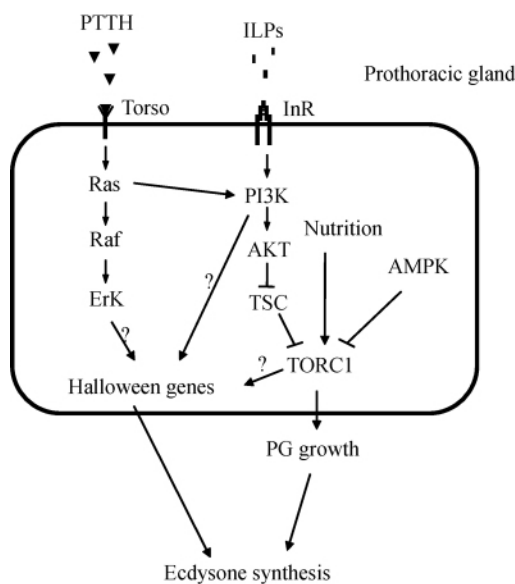


图1 PTTH 和 IIS-TORC1 信号促进前胸腺合成蜕皮激素前体的分子机制

Fig.1 PTTH and IIS-TORC1 signaling increase the synthesis of ecdysone precursor

细胞自噬的发生 (Kamada *et al.*, 2000; Scott *et al.*, 2004)。Sass 和 Kovacs (1975, 1977) 研究发现蜕皮激素具有促进鳞翅目昆虫甘蓝夜蛾 *Mamestra brassicae* (L.) 脂肪体细胞自噬的作用。Komuves 等 (1985) 发现蜕皮激素同样促进鳞翅目昆虫大菜粉蝶 *Pieris brassicae* L. 中肠细胞自噬。Colombani 等 (2005) 在果蝇前胸腺中超表达 PI3K 的显性失活形式, 果蝇体内蜕皮激素水平降低, 全身的 IIS-TORC1 信号升高: 包括 AKT 的磷酸化水平上调、FOXO 集中在细胞质中、细胞自噬减少等。而在前胸腺中超表达 PI3K, 结果相反。利用 mosaic 技术在脂肪体细胞中超表达蜕皮激素受体 EcR 的显性失活形式或者 *EcR* dsRNA, 细胞内 IIS 信号上升 (Rusten *et al.*, 2004; Colombani *et al.*, 2005; Delanoue *et al.*, 2010), 证明蜕皮激素具有直接作用于脂肪体细胞而抑制 IIS 信号的功能 (图 2), 但分子机理仍未知。

蜕皮激素信号与 IIS-TORC1 信号相互作用决定昆虫最终的个体大小。Colombani 等 (2005) 研究发现增强果蝇前胸腺合成蜕皮激素的功能, 果蝇体内的 IIS 信号强度降低, 果蝇的个体变小, 但是在脂肪体中特异地抑制蜕皮激素信号则导致果蝇的个体变大, 暗示蜕皮激素信号通过影响脂肪体的功能调控果蝇的个体生长。脂肪体不仅是合成和储存蛋白、脂肪和糖原的器官, 同时也是营养

感受器官和重要的内分泌器官 (Liu *et al.*, 2009)。Geminard 等 (2009) 研究发现脂肪体中的 TORC1 是传递营养信号调控果蝇个体生长的关键因子, 在食物充足的条件下, 食物中氨基酸激活脂肪体的内分泌功能, 促使脂肪体释放一种未知的信号因子到血淋巴中促进果蝇脑胰岛素分泌细胞 (IPCs) 分泌胰岛素样肽的功能, 从而增强全身性的 IIS 信号强度, 促进果蝇个体的快速生长。Delanoue 和 Leopold (2010) 在果蝇中研究发现蜕皮激素信号组织特异性地抑制脂肪体中 *Myc* 基因的表达, 从而抑制果蝇幼虫的生长。同时, TORC1 是促进 *Myc* 蛋白翻译的调控因子, 因此氨基酸通过激活脂肪体中 TORC1 活性促进 *Myc* 蛋白的翻译, 对昆虫幼虫的生长具有重要的调控作用 (Teleman *et al.*, 2008) (图 2)。此外, 蜕皮激素还可能通过降低昆虫体内的营养水平间接抑制昆虫体内 IIS-TORC1 信号。家蚕体内高水平的蜕皮激素抑制家蚕的取食行为引起饥饿, 诱导脂肪体中脂酶 *Brummer* 的表达和脂肪的快速降解 (Wang *et al.*, 2010)。在蜕皮和变态时期, 昆虫体内营养水平降低很可能导致脂肪体中 TORC1 活性降低、*Myc* 蛋白水平下调以及脂肪体的内分泌功能减弱, 从而抑制胰岛素样肽的分泌。因此, 脂肪体 *Myc* 是整合和传递营养和蜕皮激素信号调控脂肪体内分泌功能从而调控昆虫幼虫生长的关键因子

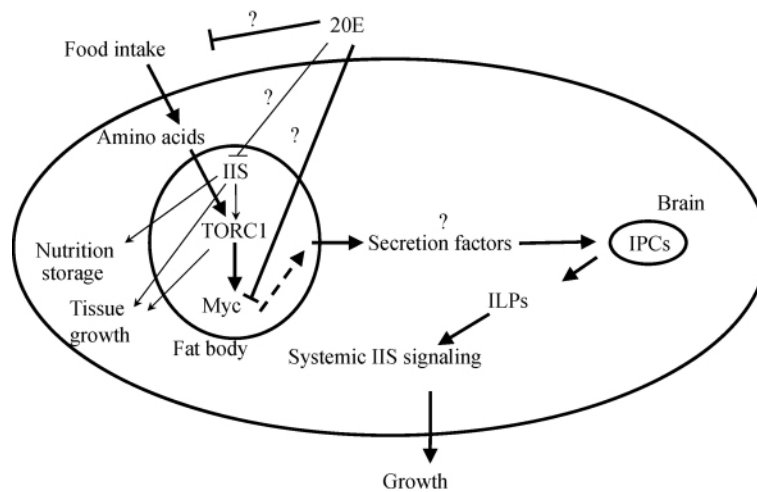


图 2 蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号相互作用调控个体生长的分子机制

Fig. 2 Crosstalk between ecdysone and IIS-TORC1 signaling to regulate the systemic growth

(图 2), 但是蜕皮激素抑制昆虫摄食和抑制 *Myc* 表达的分子机理未知。

在脂肪体中超表达 TORC1 活性的抑制因子 TSC1/2 和氨基酸转运蛋白 Slimfast 的反义 RNA 均抑制胰岛素样肽的分泌, 但是超表达 PI3K 信号的抑制因子 PTEN 则不能抑制胰岛素样肽的分泌, 表明 TORC1 是传递营养信号调控脂肪体内分泌功能的中心因子, 而 TORC1 的活性和脂肪体的内分泌功能并不依赖于 IIS 信号 (Geminard *et al.*, 2009)。IIS 信号对脂肪体细胞的生长和代谢具有重要的调控作用 (Britton *et al.*, 2002), 因此, 20E 抑制脂肪体中 IIS 信号很可能抑制脂肪体组织生长和合成储存物质 (如糖原和脂肪) 的功能 (图 2)。

虽然蜕皮激素信号既直接又间接地抑制昆虫体内 IIS-TORC1 信号, 但是蜕皮激素能够促进 IIS-TORC1 信号途径大部分基因的转录。蜕皮激素促进昆虫脂肪体 IIS 信号途径中 *InR*、*IRS* 和 *PI3KPI10* 以及 TORC1 信号途径中的 *Tor1*、*Tor2* 和 *4ebp* 的转录 (Colombani *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2010)。这是由于胰岛素信号途径中存在一个反馈调控的机制, FOXO 促进 *InR* 和 *IRS* 的转录, 而 IIS 信号抑制 FOXO 的转录活性, 在营养丰富的条件下能够抑制器官的过度生长, 而在营养缺乏的条件下能够促进细胞对营养的敏感性以帮助细胞随时从饥饿状态快速地恢复 (Puig *et al.*, 2003; Puig and Tjian, 2005)。蜕皮激素激活

FOXO 的转录活性而促进 *InR* 等基因的转录, 可能对刚刚蜕皮之后的昆虫体内的 IIS-TORC1 信号快速升高从而促进幼虫的快速生长具有重要的意义。

综上所述, 在蜕皮和变态期间, 一方面高水平的蜕皮激素通过结合蜕皮激素受体复合体 EcR-USP 抑制脂肪体中 *Myc* 的表达, 抑制脂肪体的内分泌功能继而抑制全身性的 IIS 水平; 另一方面, 高水平的蜕皮激素抑制昆虫的摄食, 降低昆虫体内的营养水平, 导致脂肪体中 TORC1 活性降低从而抑制昆虫体内全身性的 IIS 信号; 再次, 蜕皮激素直接抑制脂肪体中 IIS 信号, 在蜕皮和变态时抑制脂肪体的生长及合成储存物质的功能, 对于维持蜕皮和变态时期昆虫体内的能量平衡具有重要意义 (图 2)。尽管蜕皮激素对 IIS-TORC1 信号的调控已经进行了大量的研究, 但是蜕皮激素如何直接抑制脂肪体细胞中 IIS 信号以及脂肪体如何调控脑神经细胞分泌胰岛素样多肽还有待进一步研究。

4 IIS 信号抑制蜕皮激素信号

最近在果蝇中的研究发现 DOR 是连接 IIS 信号和蜕皮激素信号参与调控昆虫变态发育时期的代谢平衡的蛋白因子 (Delanoue and Leopold, 2010; Francis *et al.*, 2010)。在哺乳动物细胞中, DOR 是甲状腺激素受体 TR 的辅激活蛋白 (Baumgartner *et al.*, 2007)。昆虫中的蜕皮激素受

体 EcR 与脊椎动物中甲状腺激素受体 TR 属于同一核受体亚家族,并且具有相似的分子功能(Flatt *et al.*, 2006)。果蝇 DOR 具有 3 个不同选择性剪切产物, $dDOR_{long}$ 、 $dDOR_{short}$ 和 $dDOR_{FENLL}$ 。Francis 等(2010)利用果蝇基因敲除技术获得 *DOR* 基因敲除的果蝇,其幼虫至蛹的生长发育与对照没有明显地差异,但是在变态过程中大约 40% 不能羽化成成虫,其它表型与蛹期蜕皮激素信号缺失的表型相似,蜕皮激素下游初级反应基因 *E75A*、*E75B*、*E74* 和 *BR-C* 转录水平降低。通过 co-IP 和 GST-Pulldown 实验证明 DOR_{FENLL} 能够与 EcR 结合并促进蜕皮激素受体复合体 EcR-USP 的转录活性,遗传学互补实验 DOR_{FENLL} 能够恢复 *DOR* 基因敲除的表型,充分表明 DOR 是 EcR 的转录共激活因子。另外,Francis 等(2010)还发现 FOXO 促进

DOR 的转录, IIS 信号抑制 *DOR* 的转录,蜕皮激素促进 *DOR* 的转录。因此, DOR 是昆虫变态发育过程中连接 IIS-TORC1 信号和蜕皮激素信号的蛋白因子。

蜕皮激素信号和 IIS 信号之间的分子互作在昆虫不同发育时期具有不同的生物学意义(Delanoue and Leopold, 2010)(图 3)。当 IIS 水平较高时, FOXO 的活性较低, *DOR* 的表达水平低,蜕皮激素信号强度降低, IIS 信号增强,在昆虫幼虫取食时期可能对幼虫的快速生长具有重要的促进作用(图 3:A)。当蜕皮激素水平较高时,蜕皮激素抑制 IIS 信号激活 FOXO 的转录活性,促进 *DOR* 的表达, *DOR* 与 EcR 结合增强蜕皮激素信号,在变态发育的过程中对蜕皮激素信号强度快速上升可能具有重要的作用(图 3:B)。

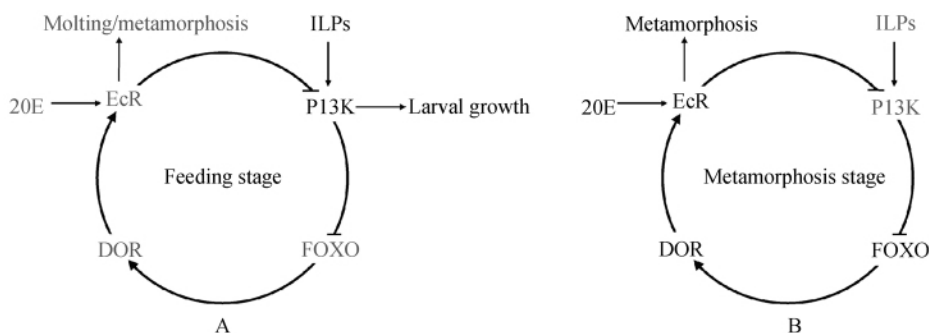


图 3 IIS 信号与蜕皮激素信号相互抑制的分子机制

Fig. 3 The mechanism of the mutual interaction between IIS and ecdysone signaling

5 总结与展望

生长和发育是多细胞动物胚后发育的全部内容,生长为发育提供物质基础,生长和发育受营养、激素和遗传等多种因素协调控制。近些年来,固醇类激素与生长因子和营养之间相互作用调控多细胞动物的生长发育成为研究的热点。蜕皮激素作为昆虫中的固醇类激素促进昆虫从幼虫期进入成虫期,而保守的 IIS-TORC1 信号整合生长因子、营养和能量信号调控细胞和个体的生长。

未来的研究从以下两个方面开展将帮助人们更加了解蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号的分子互作对昆虫生长发育的意义。(1) 蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号在不同发育时期的分子互作。目前对于二者在幼虫和变态时期的分子互作已经有所研

究,但是对于胚胎和成虫时期二者是否存在分子互作? 如果存在互作,二者对于生长发育或者代谢具有怎样的协调功能?(2) 蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号在不同组织中的分子互作。目前对于二者在脂肪体和前胸腺中的分子互作已经进行了较多的研究,但是对于其它组织如神经细胞、成虫盘细胞等是否存在分子互作? 如果存在互作,二者对于这些组织的生长发育具有怎样的协调功能?

研究蜕皮激素和 IIS-TORC1 信号之间的分子互作,对于了解蜕皮激素调控昆虫的生长以及昆虫的蜕皮和变态发育的分子机制具有重要的意义,同时对于哺乳动物体内固醇类激素和胰岛素-TORC1 信号协同调控生长发育和代谢的研究能够提供借鉴。

参考文献 (References)

- Baumgartner BG, Orpinell M, Duran J, Ribas V, Burghardt HE, Bach D, Villar AV, Paz JC, Gonzalez M, Camps M, Oriola J, Rivera F, Palacin M, Zorzano A, 2007. Identification of a novel modulator of thyroid hormone receptor-mediated action. *PLoS ONE*, 2(11):e1183.
- Bhaskar PT, Hay N, 2007. The two TORCs and Akt. *Dev. Cell*, 12(4):487—502.
- Britton JS, Lockwood WK, Li L, Cohen SM, Edgar BA, 2002. *Drosophila*'s insulin/P13-kinase pathway coordinates cellular metabolism with nutritional conditions. *Dev. Cell*, 2:239—249.
- Caldwell PE, Walkiewicz M, Stern M, 2005. Ras activity in the *Drosophila* prothoracic gland regulates body size and developmental rate via ecdysone release. *Curr. Biol.*, 15(20):1785—1795.
- Colombani J, Bianchini L, Layalle S, Pondeville E, Dauphin-Villemant C, Antoniewski C, Carre C, Noselli S, Leopold P, 2005. Antagonistic actions of ecdysone and insulins determine final size in *Drosophila*. *Science*, 310(5748):667—670.
- De Virgilio C, Loewith R, 2006. The TOR signalling network from yeast to man. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 38(9):1476—1481.
- Delanoue R, Leopold P, 2010. Developmental biology: a DOR connecting growth and clocks. *Curr. Biol.*, 20(20):R884—886.
- Delanoue R, Slaidina M, Leopold P, 2010. The steroid hormone ecdysone controls systemic growth by repressing dMyc function in *Drosophila* fat cells. *Dev. Cell*, 18(6):1012—1021.
- Flatt T, Moroz LL, Tatar M, Heyland A, 2006. Comparing thyroid and insect hormone signaling. *Integr. Comp. Biol.*, 46(6):777—794.
- Francis VA, Zorzano A, Teleman AA, 2010. dDOR is an EcR coactivator that forms a feed-forward loop connecting insulin and ecdysone signaling. *Curr. Biol.*, 20(20):1799—1808.
- Geminard C, Rulifson EJ, Leopold P, 2009. Remote control of insulin secretion by fat cells in *Drosophila*. *Cell Metabolism*, 10(3):199—207.
- Graf R, Neuenschwander S, Brown MR, Ackermann U, 1997. Insulin-mediated secretion of ecdysteroids from mosquito ovaries and molecular cloning of the insulin receptor homologue from ovaries of bloodfed *Aedes aegypti*. *Insect Mol. Biol.*, 6(2):151—163.
- Grewal SS, 2009. Insulin/TOR signaling in growth and homeostasis: a view from the fly world. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 41(5):1006—1010.
- Gu SH, Lin JL, Lin PL, Chen CH, 2009. Insulin stimulates ecdysteroidogenesis by prothoracic glands in the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 39(3):171—179.
- Gu SH, Young SC, Lin JL, Lin PL, 2011. Involvement of PI3K/Akt signaling in PTTH-stimulated ecdysteroidogenesis by prothoracic glands of the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 41(3):197—202.
- Hahn-Windgassen A, Nogueira V, Chen CC, Skeen JE, Sonenberg N, Hay N, 2005. Akt activates the mammalian target of rapamycin by regulating cellular ATP level and AMPK activity. *J. Biol. Chem.*, 280:32081—32089.
- Inoki K, Li Y, Zhu TQ, Wu J, Guan KL, 2002. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat. Cell Biol.*, 4:648—657.
- Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan KL, 2005. Signaling by target of rapamycin proteins in cell growth control. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 69(1):79—100.
- Inoki K, Zhu T, Guan KL, 2003. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 115:577—590.
- Kamada Y, Funakoshi T, Shintani T, Nagano K, Ohsumi M, Ohsumi Y, 2000. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex. *J. Cell Biol.*, 150(6):1507—1513.
- Komuves LG, Sass M, Kovacs J, 1985. Autophagocytosis in the larval midgut cells of pieris-brassicae during metamorphosis-induction by 20-hydroxyecdysone and the effect of puromycin and cycloheximide. *Cell Tissue Res.*, 240(1):215—221.
- Kovacic S, Soltys CL, Barr AJ, Shiojima I, Walsh K, Dyck JR, 2003. Akt activity negatively regulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase in the heart. *J. Biol. Chem.*, 278:39422—39427.
- Kozma SC, Thomas G, 2002. Regulation of cell size in growth, development and human disease: PI3K, PKB and S6K. *Bioessays*, 24:65—71.
- Layalle S, Arquier N, Leopold P, 2008. The TOR pathway couples nutrition and developmental timing in *Drosophila*. *Dev. Cell*, 15(4):568—577.
- Lin JL, Gu SH, 2007. In vitro and in vivo stimulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) by the prothoracicotropic hormone in prothoracic gland cells and its developmental regulation in the silkworm, *Bombyx mori*. *J.*

- Insect Physiol.*, 53 (6) :622—631.
- Liu Y, Liu HH, Liu SM, Wang S, Jiang RJ, Li S, 2009. Hormonal and nutritional regulation of insect fat body development and function. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 71 (1) :16—30.
- Liu Y, Zhou S, Ma L, Tian L, Wang S, Sheng Z, Jiang RJ, Bendena WG, Li S, 2010. Transcriptional regulation of the insulin signaling pathway genes by starvation and 20-hydroxyecdysone in the *Bombyx* fat body. *J. Insect Physiol.*, 56 (10) :1436—1444.
- Lizcano JM, Alessi DR, 2002. The insulin signalling pathway. *Curr. Biol.*, 12:R236—238.
- Maniere G, Rondot I, Bullesbach EE, Gautron F, Vanhems E, Delbecq JP, 2004. Control of ovarian steroidogenesis by insulin-like peptides in the blowfly (*Phormia regina*). *J. Endocrinol.*, 181 (1) :147—156.
- Manning BD, Cantley LC, 2007. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 129:1261—1274.
- McBrayer Z, Ono H, Shimell M, Parvy JP, Beckstead RB, Warren JT, Thummel CS, Dauphin-Villemant C, Gilbert LI, O' Connor MB, 2007. Prothoracicotropic hormone regulates developmental timing and body size in *Drosophila*. *Dev. Cell*, 13 (6) :857—871.
- Mirth C, Truman JW, Riddiford LM, 2005. The role of the prothoracic gland in determining critical weight to metamorphosis in *Drosophila melanogaster*. *Curr. Biol.*, 15 (20) :1796—1807.
- Niwa R, Sakudoh T, Namiki T, Saida K, Fujimoto Y, Kataoka H, 2005. The ecdysteroidogenic P450 Cyp302a1 / disembodied from the silkworm, *Bombyx mori*, is transcriptionally regulated by prothoracicotropic hormone. *Insect. Mol. Biol.*, 14 (5) :563—571.
- Potter CJ, Pedraza LG, Xu T, 2002. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2. *Nat. Cell Biol.*, 4: 658—665.
- Puig O, Tjian R, 2005. Transcriptional feedback control of insulin receptor by dFOXO/FOXO1. *Genes Dev.*, 19 (20) : 2435—2446.
- Puig O, Marr MT, Ruhf ML, Tjian R, 2003. Control of cell number by *Drosophila* FOXO: downstream and feedback regulation of the insulin receptor pathway. *Genes Dev.*, 17 (16) :2006—2020.
- Rewitz KF, Yamanaka N, Gilbert LI, O' Connor MB, 2009. The insect neuropeptide PTTH activates receptor tyrosine kinase torso to initiate metamorphosis. *Science*, 326 (5958) :1403—1405.
- Riddiford LM, 1993. Hormone receptors and the regulation of insect metamorphosis. *Receptor*, 3 (3) :203—209.
- Riehle MA, Brown MR, 1999. Insulin stimulates ecdysteroid production through a conserved signaling cascade in the mosquito *Aedes aegypti*. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 29 (10) :855—860.
- Rusten TE, Lindmo K, Juhasz G, Sass M, Seglen PO, Brech A, Stenmark H, 2004. Programmed autophagy in the *Drosophila* fat body is induced by ecdysone through regulation of the PI3K pathway. *Dev. Cell*, 7 (2) :179—192.
- Rybczynski R, Bell SC, Gilbert LI, 2001. Activation of an extracellular signal-regulated kinase (ERK) by the insect prothoracicotropic hormone. *Mol. Cell Endocrinol.*, 184 (1/2) :1—11.
- Saltiel AR, Kahn CR, 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414 (6865) :799—806.
- Sass M, Kovacs J, 1975. Ecdysterone and an analogue of juvenile hormone on the autophagy in the cells of fat body of *Mamestra brassicae*. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.*, 26 (3/4) :189—196.
- Sass M, Kovacs J, 1977. The effect of ecdysone on the fat body cells of the penultimate larvae of *Mamestra brassicae*. *Cell Tissue Res.*, 180 (3) :403—409.
- Scott RC, Schuldiner O, Neufeld TP, 2004. Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body. *Dev. Cell*, 7 (2) :167—178.
- Song Q, Gilbert LI, 1997. Molecular cloning, developmental expression, and phosphorylation of ribosomal protein S6 in the endocrine gland responsible for insect molting. *J. Biol. Chem.*, 272 (7) :4429—4435.
- Teleman AA, Hietakangas V, Sayadian AC, Cohen SM, 2008. Nutritional control of protein biosynthetic capacity by insulin via Myc in *Drosophila*. *Cell Metab.*, 7 (1) :21—32.
- Tian L, Guo E, Diao Y, Zhou S, Peng Q, Cao Y, Ling E, Li S, 2010a. Genome-wide regulation of innate immunity by juvenile hormone and 20-hydroxyecdysone in the *Bombyx* fat body. *BMC Genomics*, 11:549.
- Tian L, Guo E, Wang S, Liu S, Jiang RJ, Cao Y, Ling E, Li S, 2010b. Developmental regulation of glycolysis by 20-hydroxyecdysone and juvenile hormone in fat body tissues of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Mol. Cell Biol.*, 2 (5) : 255—263.
- Tu MP, Yin CM, Tatar M, 2002. Impaired ovarian ecdysone synthesis of *Drosophila melanogaster* insulin receptor mutants. *Aging Cell*, 1 (2) :158—160.
- Wang L, Harris TE, Roth RA, Lawrence JC Jr, 2007.

- PRAS40 regulates mTORC1 kinase activity by functioning as a direct inhibitor of substrate binding. *J. Biol. Chem.*, 282:20036—20044.
- Wang S, Liu S, Liu H, Wang J, Zhou S, Jiang R, Bendena W, Li S, 2010. 20-hydroxyecdysone reduces insect food consumption resulting in fat body lipolysis during molting and pupation. *J. Mol. Cell Biol.*, 2(3):128.
- Wu Y, Parthasarathy R, Bai H, Palli SR, 2006. Mechanisms of midgut remodeling: juvenile hormone analog methoprene blocks midgut metamorphosis by modulating ecdysone action. *Mech. Dev.*, 123(7):530—547.
- Wullschleger S, Loewith R, Hall MN, 2006. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 124(3):471—484.
- Zhou S, Zhou Q, Liu Y, Wang S, Wen D, He Q, Wang W, Bendena WG, Li S, 2010. Two Tor genes in the silkworm *Bombyx mori*. *Insect Mol. Biol.*, 19(6):727—735.
- 郭恩恩, 李胜, 曹阳, 2008. 昆虫蜕皮的激素网络调控. 昆虫学报, 34(2):370—374.
- 李康, 李胜, 曹阳, 2011. 蜕皮激素与其受体 EcR-USP 的转录调控机制. 昆虫学报, 54(8):933—937.
- 刘影, 刘韩菡, 李胜, 2009. 果蝇变态过程中的细胞凋亡和细胞自噬. 昆虫知识, 46(5):673—677.