

DOI:10.12113/j.issn.1672-5565.201801005

# 寿命调控同源蛋白 Sch9 与 S6K1 的结构与功能分析

刘雪飞, 范磊, 王楠, 黄新河\*

(西南交通大学 生命科学与工程学院, 成都 610031)

**摘要:** 芽殖酵母 Sch9 与哺乳动物 S6K1 是保守的寿命调控同源蛋白, 利用生物信息学手段比较分析了 Sch9 与 S6K1 的理化性质、亚细胞定位、信号肽和跨膜区、空间结构、蛋白质相互作用网络、序列同源性及进化关系, 以期对 Sch9 与 S6K1 的结构功能的深入研究提供线索和基础。结果表明 Sch9 为酸性稳定性亲水蛋白, 而 S6K1 为酸性不稳定的亲水蛋白, 均无信号肽和跨膜区域, 两者定位于细胞核的可能性最大。Sch9 与 S6K1 的主要二级结构均为无规卷曲, 在进化上相当保守, Sch9 属于 C2 超家族和 PKc\_like 超家族, S6K1 属于 PKc\_like 超家族。Sch9 相互作用蛋白主要有 Cyr1、Tor1、Tor2、Pkh1/2, 而 S6K1 相互作用蛋白主要有 PIK3CA、RHEB、Rps6、RPTOR、mTOR, 显示两者的相互作用蛋白保守性也较强。同时, 分析显示 Sch9 与 S6K1 均具有利于蛋白质间相互作用的结构特点, 为进一步深入研究 Sch9 与 S6K1 的分子功能及调控机制提供了一定的理论参考。

**关键词:** Sch9; S6K1; 生物信息学; 结构; 功能; 相互作用

**中图分类号:** Q255    **文献标志码:** A    **文章编号:** 1672-5565(2018)03-148-08

## Structure and function analysis of lifespan regulation homologous protein Sch9 and S6K1

LIU Xuefei, FAN Lei, WANG Nan, HUANG Xinhe\*

(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

**Abstract:** Budding yeast Sch9 and mammalian S6K1 are important lifespan regulation homologous proteins. Bioinformatics methods were employed to analyze the chemical properties, subcellular localization, signal peptide, trans-membrane region, space structure, protein interaction networks, and hereditary conservation of Sch9 and S6K1, so as to provide clues and basis for further studying structure and function of these two proteins. Results showed that Sch9 was an acidic stable hydrophilic protein, while S6K1 was an acid labile hydrophilic protein. Both of them had no signal peptide and transmembrane regions, and both proteins were most likely located in the nucleus. The main secondary structures of Sch9 and S6K1 are random coil, both are quite conservative in evolution. Sch9 belongs to C2 superfamily and PKc\_like superfamily, while S6K1 belongs to PKc\_like superfamily. The interacting proteins of Sch9 include Cyr1, Tor1, Tor2, Pkh1/2. The interacting proteins of S6K1 are mainly PIK3CA, RHEB, Rps6, RPTOR, and Mtor. These findings indicate the interacting proteins of Sch9 and S6K1 are also conservative. Meanwhile, the analysis showed that both Sch9 and S6K1 had the structural features conducive to protein-protein interactions. This study provides some theoretical references for further research on molecular functions and regulatory mechanisms of Sch9 and S6K1.

**Keywords:** Sch9; S6K1; Bioinformatics; Structure; Function; Interactive proteins

蛋白激酶(Protein Kinase, PK)是生物体内重要的调控蛋白, 对很多重要的生理功能(如生长、代谢、衰老等)起关键调控作用。Sch9 是芽殖酵母中

重要的蛋白激酶, 现已被证实 Sch9 参与调控多种信号途径和细胞过程, 如细胞凋亡<sup>[1]</sup>、细胞自噬<sup>[2]</sup>、染色体重组与基因组稳定性<sup>[3]</sup>及寿命调控<sup>[4-5]</sup>等, 近

收稿日期: 2018-01-28; 修回日期: 2018-03-22.

基金项目: 四川省科技厅应用基础研究项目(No.2016JY0113); 中国大学生科研训练计划项目(No.201710613066).

作者简介: 刘雪飞, 男, 本科生, 研究方向: 生物信息学; E-mail: xfliu2015sh@my.swjtu.edu.cn.

\* 通信作者: 黄新河, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 衰老机制及衰老药理学; E-mail: xinhehuang@swjtu.edu.cn.

年来 Sch9 在寿命调控中的作用正被广泛研究。蛋白激酶 S6K1 是哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mTOR)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的底物,且与很多人类疾病相关,包括肥胖症、糖尿病和癌症<sup>[6]</sup>。研究显示,S6K1 也参与寿命调控,且发现 Sch9 与 S6K1 为同源蛋白<sup>[7]</sup>。

在芽殖酵母中 Pkh1/2 调节下游的 AGC 蛋白激酶家族(包括 Ypk1、Pkc1、Sch9)<sup>[8]</sup>。Pkh1/2 可以磷酸化 Sch9 中活性环位点的苏氨酸(PDK1 位点)来激活 Sch9<sup>[9]</sup>。另外研究表明 Sch9 蛋白激酶 C 末端 737 位苏氨酸为另一个保守的磷酸化位点(PDK2 位点<sup>[10-11]</sup>)。最近系列研究表明 Sch9 与酵母的寿命调控密切相关<sup>[12-13]</sup>,主要机制是 Sch9 是寿命调控重要因子 TORC1(Target of Rapamycin Complex 1)的下游靶标,TORC1 可通过磷酸化 Sch9 C 末端 6 个残基而调控包括寿命调控在内的多种细胞功能<sup>[5,7]</sup>。同时发现 Sch9 参与细胞热胁迫应答<sup>[14]</sup>。在雷帕霉素(Rapamycin,一种 TORC1 的特异抑制剂)的作用下 Sch9 可发生明显去磷酸化,调节核蛋白的产生<sup>[7]</sup>。

mTOR 是哺乳动物中重要的寿命调控蛋白,属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究表明在 mTOR 复合物 1(mTORC1)中 mTOR 与调节蛋白“Raptor”结合,而在 mTOR 复合物 2(mTORC2)中,mTOR 与雷帕霉素不敏感组分“Rictor”结合,雷帕霉素主要作用于 mTORC1 而非 mTORC2<sup>[15]</sup>。mTORC1 激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB / Akt),从而磷酸化下游靶标核糖体蛋白 S6 激酶 1(S6K1, Sch9 的同源蛋白)和真核起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1)而促进蛋白质合成<sup>[16]</sup>。研究显示 mTORC1 特异磷酸化 S6K1 Thr389,从而激活 S6K1,进而磷酸化核糖体蛋白 S6 而促进蛋白合成<sup>[17-18]</sup>。

鉴于 Sch9 及 S6K1 蛋白在生物体内的重要的调控功能,且目前尚缺乏系统的对 Sch9 及 S6K1 进行性质、结构及功能的分析研究,本文利用生物信息学手段较全面分析了 Sch9 与 S6K1 蛋白的理化性质、结构特点及其相互作用蛋白,为进一步深入研究 Sch9 与 S6K1 蛋白分子功能与作用机制提供了思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

Sch9 及 S6K1 蛋白的序列信息来自于 NCBI 数据库,本文选择酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中 Sch9(检索号:CAA40853)与人的 S6K1(检索号:P23443.2)进行研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 Sch9 与 S6K1 理化性质分析

使用 ExPASy 数据分析系统中的 ProtParam(<http://web.expasy.org/protparam/>)工具,对 Sch9 的分子量、分子式、酸碱性和稳定性等理化性质进行分析。使用 ProtScale 工具(<http://web.expasy.org/protscale/>)对 Sch9 与 S6K1 的亲疏水性进行分析。使用 SignalP 4.1(<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>)分析 Sch9 与 S6K1 有无切割位点和信号肽, TMHMM 2.0 工具(<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-M/>)分析 Sch9 与 S6K1 的跨膜区域。

#### 1.2.2 Sch9 与 S6K1 亚细胞定位预测

使用 PSORTII(<https://psort.hgc.jp/>)进行 Sch9 与 S6K1 的亚细胞定位预测。

#### 1.2.3 Sch9 与 S6K1 二级结构和高级结构分析

使用 SOPMA 工具([https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/secpred\\_sopma.pl](https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/secpred_sopma.pl))预测 Sch9 与 S6K1 的二级结构及各成分所占比例。使用 NCBI 的 Conserved Domain 数据库分析 Sch9 与 S6K1 的结构域。

#### 1.2.4 相互作用蛋白分析

使用 STRING 数据库(<http://string-db.org/>),设置高置信度为 0.7,构建 Sch9 与 S6K1 相互作用的蛋白网络。

#### 1.2.5 Sch9 与 S6K1 系统进化树构建

通过 BLASTp 搜索得到 Sch9 在不同种属酵母中的同源蛋白、S6K1 在不同物种中的同源蛋白质序列。使用 Clustal2.1 软件进行 Sch9 与 S6K1 同源蛋白间的多重序列比对。使用 MEGA6 软件,Neighbor-joining 方法,设置 Boot-strap 分析重复数为 1 000,构建分子进化树。

## 2 结果与分析

### 2.1 基因的编码产物分析

S6K1 蛋白有 a、b、c、d、e 五种亚型,其对应的转录产物有:NM\_003161.3、NM\_001272042.1、NM\_001272043.1、NM\_001272044.1、NM\_001272060.1, Sch9 与 S6K1 基因具体基因编码产物分析如表 1。

### 2.2 Sch9 与 S6K1 的理化性质分析

通过 ExPA 数据库中的 ProtParam 在线工具预测,可得到 Sch9 与 S6K1 蛋白相应理化性质,如表 2。

由表 2 可以看出,Sch9 蛋白与 S6K1 蛋白均为酸性蛋白质,Sch9 蛋白与 S6K1 蛋白不同主要表现在:Sch9 蛋白为稳定蛋白质,S6K1 为不稳定蛋白质,二者含量最高的氨基酸不相同。

利用 ExPASy 数据库中的 ProtScale 在线工具预测,确定 Sch9 与 S6K1 亲疏水性(见表 3 及图 1)。由图 1 可知,Sch9 与 S6K1 亲水区域多于疏水区域,均属于亲水蛋白质蛋白。

### 2.3 Sch9 与 S6K1 蛋白亚细胞定位分析

利用 PSORTII 分析 Sch9 与 S6K1 蛋白的亚细胞定位,结果见表 4,可看出 Sch9 与 S6K1 蛋白均最有可能定位在细胞核。

表 1 Sch9 与 S6K1 基因编码产物分析

Table 1 Gene encoding product analysis of Sch9 and S6K1

基因	染色体	外显子数/个	转录产物	全长/bp	包含氨基酸/个
Sch9	八号染色体	1	NM_001179336.1	2 472	824
S6K1	17q23.1	19	NM_001272042.1 等	57 380	525

表 2 Sch9 与 S6K1 蛋白理化性质

Table 2 Chemical properties of Sch9 and S6K1 protein

蛋白	分子式	分子量/ Da	含量最高氨基酸	含量最高氨基酸占比/%	理论等电点
Sch9	C <sub>4006</sub> H <sub>6158</sub> N <sub>1132</sub> O <sub>1294</sub> S <sub>29</sub>	91 811.51	丝氨酸	10.2	5.69
S6K1	C <sub>2632</sub> H <sub>4120</sub> N <sub>724</sub> O <sub>777</sub> S <sub>25</sub>	59 139.55	谷氨酸/亮氨酸	8.8	6.21
蛋白	酸性氨基酸个数	碱性氨基酸个数	不稳定系数	脂肪系数	总的平均亲水性
Sch9	97	73	33.89	64.39	-0.679
S6K1	74	68	51.00	73.39	-0.491

表 3 Sch9 与 S6K1 蛋白亲疏水性分析

Table 3 Hydrophobicity analysis of Sch9 and S6K1 protein

蛋白	亲水最强位点	氨基酸种类	分值	疏水最强位点	氨基酸种类	分值	蛋白质性质
Sch9	231-233	天冬酰胺	-3.500	599	甘氨酸	2.200	亲水性
S6K1	5	精氨酸	-3.222	158	亮氨酸	2.178	亲水性

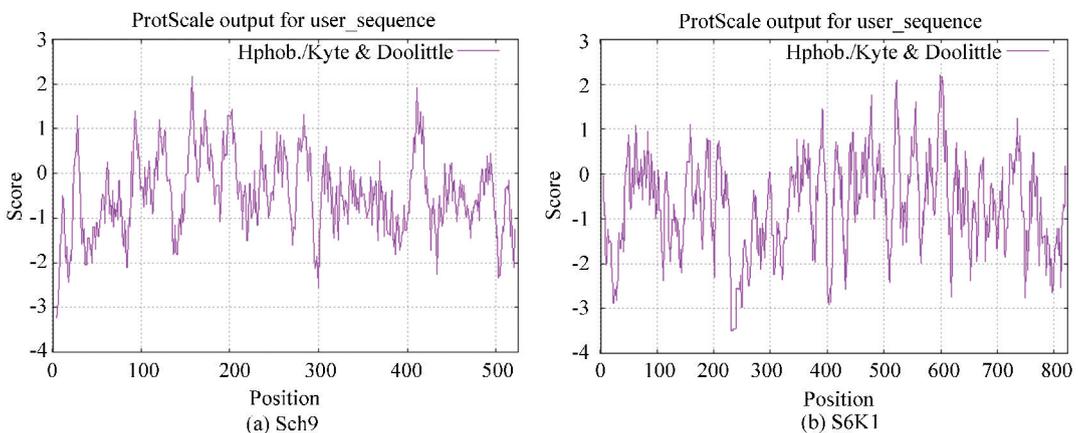


图 1 Sch9 与 S6K1 蛋白的亲疏水性分析

Fig.1 Hydrophilic-hydrophobic analysis of Sch9 and S6K1 protein

表 4 Sch9 与 S6K1 蛋白的亚细胞定位分析

Table 4 Subcellular localization of Sch9 and S6K1 protein

蛋白	第一定位	第二定位	第三定位	第四定位	第五定位	第六定位	%
Sch9	细胞核	细胞质	线粒体	囊泡	高尔基体	细胞骨架	
	65.2	21.7	4.3	4.3	4.3	4.3	
S6K1	细胞核	线粒体	细胞质	过氧化物酶体	液泡	--	
	39.1	30.4	17.4	8.7	4.3	--	

### 2.4 Sch9 与 S6K1 蛋白的信号肽与跨膜结构域分析

SignalP 4.0 预测 Sch9 蛋白与 S6K1 蛋白均无信号肽序列 (见图 2)。不足以形成经典的信号肽区域。信号肽预测结果见表 5。

经 TMHMM 2.0 预测 Sch9 与 S6K1 蛋白均无跨

膜结构域 (见图 3)。二者位于膜外 (粉色细线) 的概率几乎为 100%, 位于膜内 (蓝色细线) 和跨膜区域 (红色细线) 的概率几乎为 0。粉色粗线代表多肽链中跨膜区域所在位置, 因二者没有跨膜区域, 所以在粗线上不显示相应标记。

表 5 Sch9 与 S6K1 蛋白信号肽预测分析

Table 5 Signal peptide analysis of Sch9 and S6K1 protein

蛋白	C 值最高点	分值	Y 值最高点	分值	S 值最高点	分值	平均信号肽分值
Sch9	第 66 位	0.109	第 43 位	0.107	第 25 位	0.126	0.450
S6K1	第 15 位	0.111	第 11 位	0.173	第 1 位	0.173	0.450

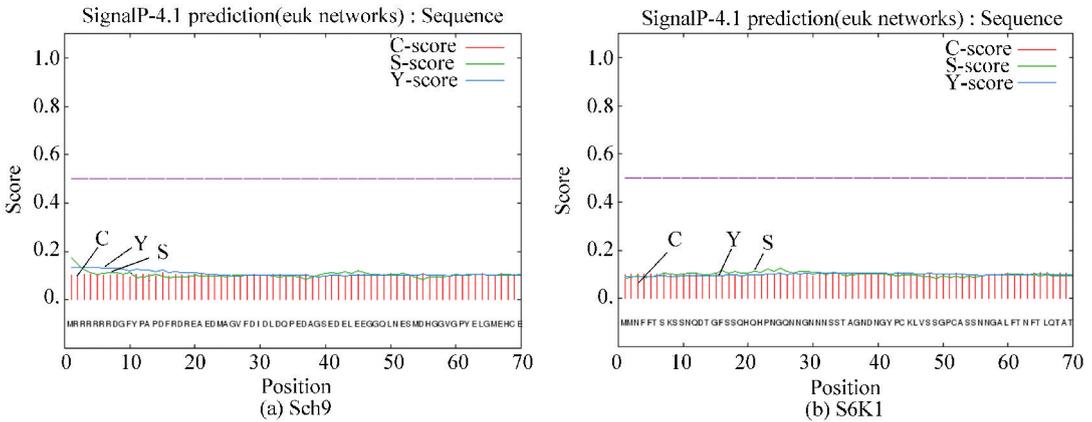


图 2 Sch9 与 S6K1 蛋白信号肽分析

Fig.2 Signal peptides analysis of Sch9 and S6K1 protein

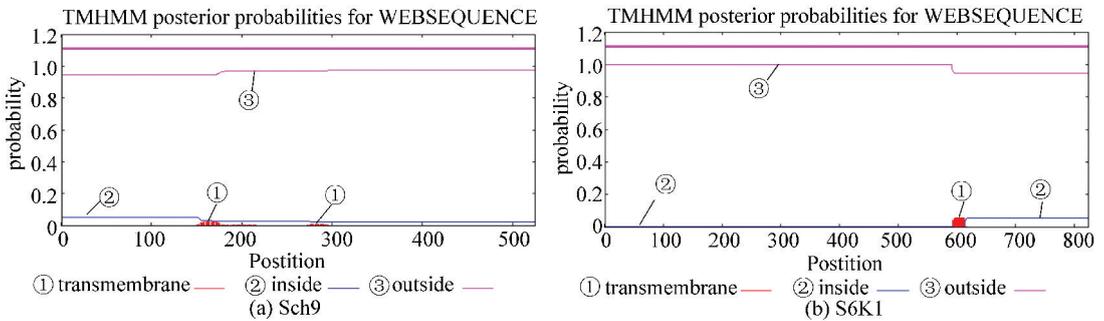


图 3 Sch9 与 S6K1 蛋白跨膜结构分析

Fig.3 Trans-membrane domain analysis of Sch9 and S6K1 protein

### 2.5 Sch9 与 S6K1 蛋白的空间结构分析

利用 SOPMA 分析 Sch9 与 S6K1 蛋白的二级结构 (见图 4), 与相应二级结构占比 (见表 6) 由此可见, Sch9 与 S6K1 蛋白的二级结构非常相似, 各种构象所占百分率很接近。

通过 NCBI 的 Conserved Domain 数据库预测 Sch9 蛋白属于 C2 超家族和 PKc\_like 超家族 (见图 5)。PKc\_like 超家族中的 STKc 结构域能够催化磷酸基团从 ATP 转移到蛋白底物的丝氨酸/苏氨酸残基上, 从而使蛋白底物磷酸化。海藻糖作为碳水化合物储备和应激代谢物, 在酵母对环境变化的响应中起着重要的作用, Sck1 在由葡萄糖和氮源触发

的海藻糖酶活化中起作用。二糖海藻糖在海藻糖酶催化作用下裂解为葡萄糖。C2 结构域首先在 PKC 中被鉴定。许多 C2 结构域是 Ca<sup>2+</sup> 依赖性膜靶向模块, 其结合多种物质, 包括结合磷脂, 肌醇多磷酸酯和细胞内蛋白质等。大多数 C2 结构域蛋白是含有单个 C2 结构域的信号转导酶, 例如蛋白激酶 C, 或含有至少两个 C2 结构域的膜运输蛋白, 如突触结合蛋白 1。然而, 具有钙结合区的 C2 结构域具有带负电荷的残基, 主要是天冬氨酸, 其充当钙离子的配体。Ypk1 是细胞生长所必需的, 在酵母的鞘脂介导的信号传导途径中起着下游激酶的作用, 在高效的胞吞作用和维持细胞壁完整性方面也发挥作用。

S6K1 蛋白也属于 PKc\_like 超家族(见图 5),其位点为丝氨酸/苏氨酸激酶的催化结构域,其属于 70kDa 核糖体蛋白 S6 激酶。STKs 催化  $\gamma$ -磷酸基从 ATP 转移到蛋白质底物上的丝氨酸/苏氨酸残基。它作为 STK mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶标)的下游效应物,在蛋白质合成期间在翻译机制的调节中起作用。其靶标有 S6,翻译起始因子 eIF3 和胰岛素受

体底物 IRS-1 等。

表 6 Sch9 与 S6K1 蛋白的二级结构分析

蛋白	$\alpha$ -螺旋	无规卷曲	延伸链
Sch9	21.84	59.22	18.93
S6K1	28.19	55.81	16.00

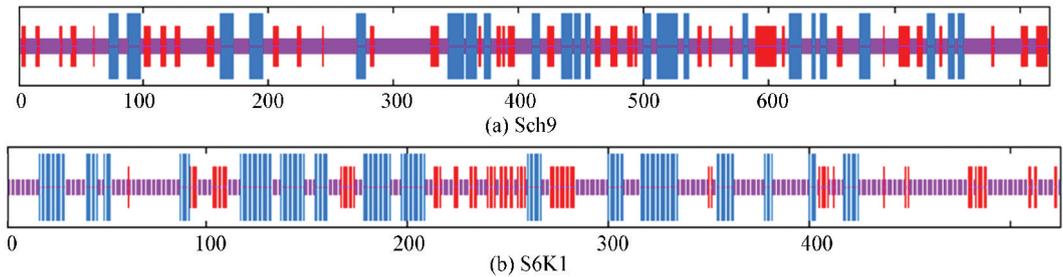


图 4 Sch9 和 S6K1 的二级结构分析

Fig.4 Secondary structure analysis of Sch9 and S6K1 protein

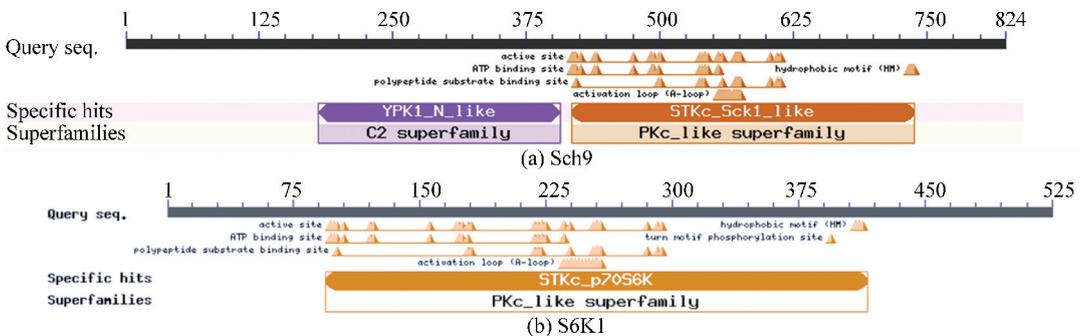


图 5 Sch9 和 S6K1 的功能结构域分析

Fig.5 Functional domains analysis of Sch9 and S6K1 protein

## 2.6 Sch9 与 S6K1 蛋白质相互作用分析

使用 STRING 数据库预测 Sch9 及 S6K1 的相互作用的蛋白质,设置为高置信度 0.7,构建 Sch9 及 S6K1 蛋白相互作用网络(见图 6)。与 Sch9 相互作用的蛋白质主要包括 Cyr1、TOR1 (Target of Rapamycin complex 1)、TOR2 (Target of Rapamycin complex 2)、Pkh1/2 等,该网络涉及到的生物过程有:MAPK 级联反应(GO:0000165MAPK cascade)、细胞内信号转导(GO:0035556intracellular signal transduction)、参与细胞壁组织或生物合成的 MAPK 级联反应(GO:0000196MAPK cascade involved in cell wall organization or biogenesis),涉及到的分子功能有:ATP 结合(GO:0005524ATP binding)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性(GO:0004674protein serine/threonine kinase activity),涉及到的细胞组成有:TORC1 复合体(GO:0031931TORC1 complex)。

与 S6K1 相互作用的蛋白质主要包括 PIK3CA、RHEB、Rps6、RPTOR、mTOR 等。该网络涉及到的生

物过程有:胰岛素受体信号传导途径(GO:0008286insulin receptor signaling pathway)、细胞对胰岛素刺激反应(GO:0032869cellular response to insulin stimulus)、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路(GO:0007169transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway),涉及到的分子功能有:RNA 聚合酶 III 1 型启动子 DNA 结合(GO:0001030RNA polymerase III type 1 promoter DNA binding)、RNA 聚合酶 III 2 型启动子 DNA 结合(GO:0001031RNA polymerase III type 2 promoter DNA binding)、RNA 聚合酶 III 3 型启动子 DNA 结合(GO:0001031RNA polymerase III type 3 promoter DNA binding),涉及到的细胞组成有:TOR 复合体(GO:0038201TOR complex)、细胞质(GO:0005829cytosol),涉及到的信号通路有:mTOR 信号通路(04150mTOR signaling pathway)、胰岛素信号通路(04910Insulin signaling pathway)、PI3K-Akt 信号通路(04151PI3K-Akt signaling pathway)、AMPK 信号

通路(04152AMPK signaling pathway)。

### 2.7 Sch9 与 S6K1 蛋白多序列比对和进化关系分析

对不同物种 Sch9 蛋白进行多重序列比对,并构建分子进化树(见图 7)。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) Sch9 蛋白的氨基酸序列与 *Saccharomyces arboricola*、*Naumovozyma castellii*、*Vanderwaltozyma polyspora*、*Naumovozyma dairenensis*、*Kazachstania naganishii*、*Zygosaccharomyces rouxii*、*Zygosaccharomyces bailii*、*Zygosaccharomyces parabailii*、*Candida* 的相似性分别为 91%、67%、70%、68%、66%、67%、68%、68%、

68%。与物种进化程度相一致,表明 Sch9 蛋白在进化过程中具有保守的分子功能,可以在科级水平上进行归类。

对不同物种 S6K1 蛋白进行多重序列比对,并构建分子进化树(见图 8)。人 S6K1 蛋白的氨基酸序列与家犬、黑猩猩、河狸、牛、抹香鲸、绵羊、大鼠、家猪、鸡和小鼠的相似性分别为 99%、99%、99%、99%、97%、99%、99%、95%、97%、94%,与物种进化程度相一致,表明 S6K1 蛋白在进化过程中具有非常保守的分子功能。

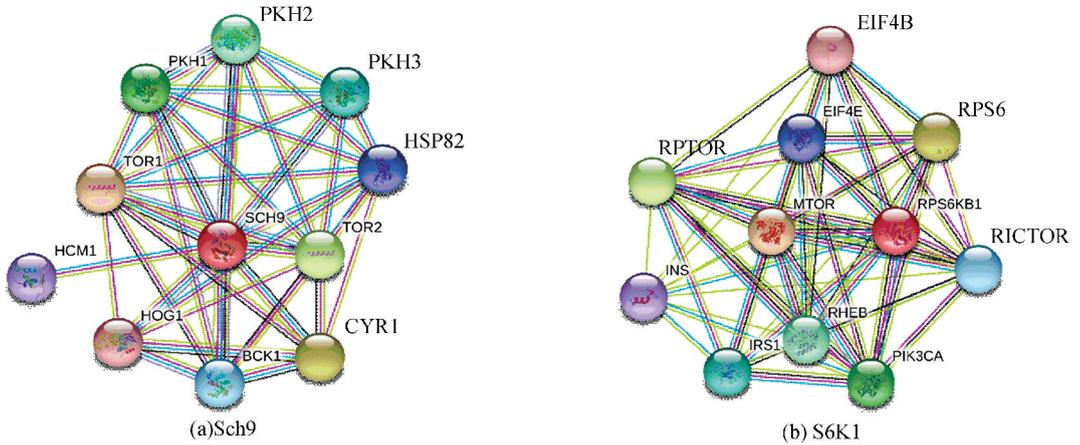


图 6 Sch9 及 S6K1 蛋白相互作用网络

Fig.6 Protein-protein interaction network for Sch9 and S6K1 protein

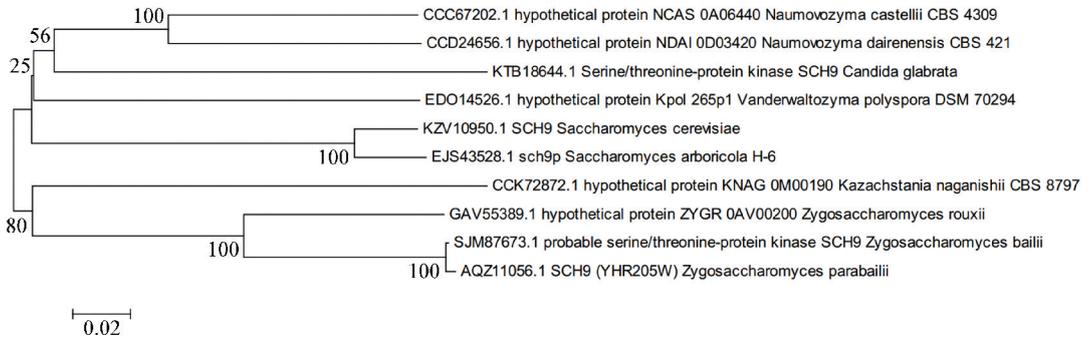


图 7 Sch9 蛋白的分子进化树

Fig.7 Phylogenetic tree of Sch9 protein

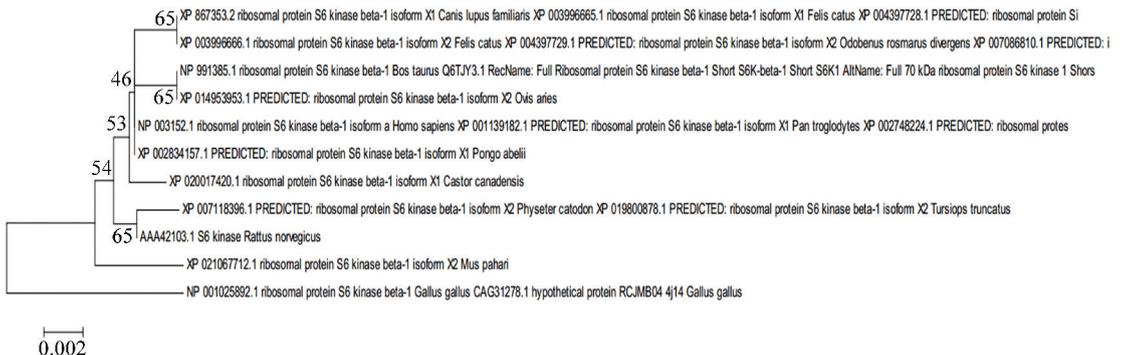


图 8 S6K1 蛋白的分子进化树

Fig.8 Phylogenetic tree of S6K1 protein

### 3 讨论

本研究通过生物信息学方法,分析得到 Sch9 是酸性稳定的亲水蛋白,无信号肽和跨膜区域,定位于细胞核的可能性最大。Sch9 的主要二级结构是无规卷曲,属于 C2 超家族和 PKc\_like 超家族,具有利于蛋白间相互作用的结构信息。S6K1 是酸性不稳定的亲水蛋白,无信号肽和跨膜区域,定位于细胞核的可能性最大。S6K1 的主要二级结构是无规卷曲,属于 PKc\_like 超家族,具有利于蛋白间相互作用的结构信息。可见 Sch9 与 S6K1 在理化性质与结构功能有诸多相同,且两个蛋白在进化上相当保守。

通过 STRING 分析,Sch9 除与已被功能性实验鉴定的 Tor1、Tor2、Pkh1/2 相互作用外,还与 Cyr1 蛋白有相互作用关系。Cyr1 是腺苷酸环化酶,是调控 cAMP 产生和 cAMP 依赖性蛋白激酶信号传导的关键酶,活性受 Ras 蛋白和 Gpr1 的控制。部分研究指出 Sch9 可调节磷酸化酶<sup>[19]</sup>,推测 Sch9 可通过 Cyr1 实现对 Ras 信号通路的反馈抑制。

在哺乳动物细胞中,mTOR1 在上游受到 PI3K/Akt 信号通路调节,并作用于下游靶点 S6K1 与 4EBP1,而 4EBP1 与 eIF4B 可相互作用并且影响翻译过程,营养因子、能量供给等因素会显著影响到此信号通路,然而具体机制尚待深入研究。

由于 Sch9 与 S6K1 理化性质、结构功能相似,Sch9 蛋白已经被证实其 PDK1 位点磷酸化调控与热量限制延长芽殖酵母时序寿命密切相关<sup>[13]</sup>,Selman 等研究发现,敲除 S6K1 基因延长小鼠寿命,其基因表达情况与热量限制的小鼠及其相似,证实 S6K1 对衰老的调控与热量限制有关<sup>[20-21]</sup>,和 Sch9 蛋白在芽殖酵母中相似,进一步研究可从激活其酶活的 C 端自主调控区的多个丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点入手,进一步分析热量限制如何影响 S6K1 的表达和功能。

通过对 Sch9 和 S6K1 理化性质、结构功能及相互作用蛋白网络的全面比较分析,为进一步深入研究 Sch9 与 S6K1 的功能及调控提供理论参考。

### 参考文献(References)

- [1] BURTNER C R, MURAKAMI C J, KENNEDY B K, et al. A molecular mechanism of chronological aging in yeast[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(8): 1256-1270. DOI: 10.4161/cc.8.8.8287.
- [2] YoRIMITSU T, ZAMAN S, BROACH J R, et al. Protein kinase A and Sch9 cooperatively regulate induction of autophagy in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2007, 18(10): 4180. DOI: 10.1091/mbc.E07-05-0485.
- [3] MADIA F, WEI M, YUAN V, et al. Oncogene homologue Sch9 promotes age-dependent mutations by a superoxide and Rev1/Polzeta-dependent mechanism [J]. *Journal of Cell Biology*, 2009, 186(4): 509-523. DOI: 10.1083/jcb.200906011.
- [4] FABRIZIO P, POZZA F, PLETCHER S D, et al. Regulation of Longevity and Stress Resistance by Sch9 in Yeast [J]. *Science*, 2001, 292(5515): 288. DOI: 10.1126/science.1059497.
- [5] KAEBERLEIN M, KENNEDY B K. Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients [J]. *Science*, 2005, 310(5751): 1193-1196. DOI: 10.1126/science.1115535.
- [6] 张会, 梁俊玉, 张继. 激酶 S6K1 研究现状及展望 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2014, (04): 935-938+949. DOI: 10.7507/1001-5515.20140176.  
ZHANG Hui, LIANG Junyu, ZHANG Ji. Research on progress and prospect of kinase S6K1 [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2014, (04): 935-938+949. DOI: 10.7507/1001-5515.20140176.
- [7] URBAN J, SOULARD A, HUBER A, et al. Sch9 is a major target of TORC1 in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Current Biology*, 2007, 26(5): 663-674. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.04.020.
- [8] LIU K, ZHANG X, SUMANASEKERA C, et al. Signalling functions for sphingolipid long-chain bases in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2005, 33(5): 1170-1173. DOI: 10.1042/BST20051170.
- [9] BIONDI R M. Phosphoinositide-dependent protein kinase 1, a sensor of protein conformation [J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2004, 29(3): 136-142. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.12.006.
- [10] KOBAYASHI T, COHEN P. Activation of serum- and glucocorticoid-regulated protein kinase by agonists that activate phosphatidylinositol 3-kinase is mediated by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and PDK2 [J]. *Biochemical Journal*, 1999, 339(Pt 2)(3): 319. DOI: 10.1042/bj3390319.
- [11] ROELANTS F M, TORRANCE P D, THORNER J. Differential roles of PDK1- and PDK2-phosphorylation sites in the yeast AGC kinases Ypk1, Pkc1 and Sch9 [J]. *Microbiology*, 2004, 150(10): 3289-3304. DOI: 10.1099/mic.0.27286-0.
- [12] TROTT A, SHANER L, MORANO K A. The molecular chaperone Sse1 and the growth control protein kinase Sch9 collaborate to regulate protein kinase A activity in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Genetics*, 2005, 170(3): 1009-1021. DOI: 10.1534/genetics.105.043109.

- [13] 刘军, 闫磊, 郅蓓蓓, 等. 环境变化和时序衰老过程中酵母蛋白激酶 Sch9 磷酸化的调控[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, (02): 192-201. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00025.
- LIU Jun, LÜ Lei, QIE Beibei, et al. Regulation of the phosphorylation of yeast protein kinase Sch9 under environmental changes and during chronological aging[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2014, (02): 192-201. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00025.
- [14] 闫磊, 郅蓓蓓, 黄鹏, 等. 酵母蛋白激酶 Sch9 激活环磷酸化状态参与热胁迫应答调控[J]. 应用与环境生物学报, 2012, (03): 369-372. DOI: 103969/j.issn.0490-6756.2009.04.049.
- LÜ Lei, QIE Beibei, HUANG Peng, et al. Phosphorylation of yeast protein kinase Sch9 regulates heat stress response[J]. Chinese Journal of Applied and Environmental Biology, 2012, (03): 369-372. DOI: 103969/j.issn.0490-6756.2009.04.049.
- [15] ZONCU R, SABATINI D M, EFEYAN A. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2011, 12(1): 21. DOI: 10.1038/nrm3025.
- [16] MA M X J, BLENIS J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control[J]. Nature reviews. Molecular cell biology, 2009, 10(5): 307. DOI: 10.1038/nrm2672
- [17] BURNETT P E, BARROW R K, COHEN N A, et al. RAFT1 phosphorylation of the translational regulators p70 S6 kinase and 4E-BP1[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998, 95(4): 1432. DOI: 10.1073/pnas.95.4.1432.
- [18] ISOTANI S, HARA K, TOKUNAGA C, et al. Immunopurified mammalian target of rapamycin phosphorylates and activates p70 S6 kinase alpha in vitro[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(48): 34493-34498. DOI: 10.1074/jbc.274.48.34493.
- [19] ZHANG A, SHEN Y, GAO W, et al. Role of Sch9 in regulating Ras-cAMP signal pathway in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Febs Letters, 2011, 585(19): 3026-3032. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.08.023.
- [20] MAGNUSON B, EKIM B, FINGAR D C. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks[J]. Biochemical Journal, 2012, 441(1): 1. DOI: 10.1042/BJ20110892.
- [21] SELMAN C, TULLET J M A, WIESER D, et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian lifespan[J]. Science, 2009, 326(5949): 140-144. doi: 10.1126/science.1177221.