

Crescer ou não crescer? O gene *TOR* responde

Fernando Moreira Simabuco, Isadora Carolina Betim Pavan

Laboratório Multidisciplinar em Alimentos e Saúde, Faculdade de Ciências Aplicadas,
Universidade Estadual de Campinas, Limeira, SP

Autor para correspondência - simabuco@gmail.com

Palavras-chave: TOR, rapamicina, crescimento celular, síntese protéica, câncer, obesidade

O metabolismo celular é controlado por uma série de genes. Tais genes são importantes por coordenar processos de acúmulo de nutrientes e gasto energético. A proteína mTOR em mamíferos é codificada por um dos genes importantes para o controle fino do equilíbrio energético da célula, reconhecendo a oferta de nutrientes e sinalizando para o armazenamento ou gasto de energia. O gene *TOR* é um gene muito conservado evolutivamente. Em leveduras, esse gene controla o crescimento das células. Em abelhas, a proteína amTOR está relacionada ao maior tamanho da rainha. Em plantas, o mesmo gene controla o crescimento em resposta a hormônios vegetais e em relação à luz. Em mamíferos, hormônios como a insulina regulam a via da mTOR e desequilíbrios nessa via estão associados a doenças e disfunções, como câncer, diabetes e obesidade. As informações contidas neste trabalho mostram como esse gene é capaz de controlar processos metabólicos celulares e como sua origem foi importante para a evolução da vida na Terra desde os primeiros organismos.



A descoberta da proteína TOR em leveduras

Em 1964, uma equipe de farmacêuticos dos Laboratórios de Pesquisa Ayerst isolou de uma bactéria do solo da ilha de Rapa Nui, também chamada de Ilha de Páscoa (Figura 1), um potente agente antifúngico. O composto, produzido pela bactéria *Streptomyces hygroscopicus*,

foi denominado de rapamicina, em referência à Rapa Nui. Estudos seguintes mostraram que a rapamicina é um importante imunossupressor, tendo também atividades antitumoral e neuroprotetora. Seu exato mecanismo de ação, no entanto, permaneceu oculto por mais de 20 anos até uma série de estudos no início dos anos 90 quebrarem o mistério da rapamicina e descobrirem uma das mais importantes redes de **sinalização intracelular** na biologia, associada com diversos processos biológicos como obesidade, câncer e envelhecimento.

Sinalização intracelular

- mecanismos celulares, geralmente mediados por interações entre proteínas e ácidos nucleicos, que permitem que as células coordenem processos biológicos, comuniquem-se e respondam a sinais externos, como hormônios.

Figura 1.

Placa na ilha de Rapa Nui (Ilha de Páscoa), Chile, onde se lê: "Neste local foram obtidas em janeiro de 1965 as amostras de solo que permitiram obter a rapamicina, substância que inaugurou uma nova era para os pacientes submetidos a transplantes de órgãos. Homenagem dos investigadores brasileiros, novembro de 2000." Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Sirolimus#/media/Ficheiro:Rapamycin_plaque_on_Easter_Island.JPG (Anypodetos), domínio público.



A descoberta da proteína TOR (*Target of Rapamycin*, do inglês, Alvo da Rapamicina) iniciou o entendimento dessa via de sinalização intracelular. Seu nome, do inglês, deriva dos primeiros estudos que mostraram que a rapamicina perde seus efeitos antifúngicos quando se inativa o gene da proteína TOR em leveduras. Portanto, a proteína ganhou o nome de Alvo da Rapamicina ou Target of Rapamycin, em inglês. Anos depois, o mesmo gene foi descoberto em outras espécies, incluindo plantas, invertebrados e vertebrados. De fato, o gene da proteína TOR é um dos ótimos exemplos conhecidos em biologia do que chamamos de **ortólogos**, genes que compartilham funções e uma origem em comum em diferentes espécies, tendo sido separados evolutivamente pelo processo de

especiação. De leveduras até mamíferos, a proteína TOR consegue controlar o crescimento das células e dos organismos, em diferentes níveis, dependendo da complexidade das espécies.

Quando olhamos para os eucariotos de forma geral, a proteína TOR é um controlador chave do processo de crescimento das células. Em leveduras, por exemplo, a TOR controla seu crescimento em placas de Petri ou caldos, e a adição da rapamicina inibe esse crescimento. A falta de glicose ou aminoácidos para a levedura leva à inibição da TOR e, consequentemente, de seu crescimento. É como se a TOR sinalizasse para a levedura: *não temos nutrientes, então não cresça!*. Ou se, como em um canteiro de obras, a TOR,

Ortólogos - genes que possuem a mesma função e uma origem em comum, em espécies distintas, tendo se separado durante o processo de especiação. Genes parálogos, por outro lado, podem ter funções distintas e surgem dentro de uma mesma espécie quando ocorre uma duplicação no genoma.

Quinases – enzimas proteicas nas células que realizam a fosforilação de outras proteínas ou substratos, ou seja, adicionam grupos fosfato que modificam seus alvos em termos da estrutura tridimensional, ativando-os ou inibindo os mesmos. As fosfatases por outro lado fazem a reação reversa, ou seja, desfosforilam substratos, tirando o grupo fosfato. O balanço da atividade de quinases e fosfatases muitas vezes controla a atividade de vias de sinalização celular.

Penicilina – é um antibiótico que foi descoberto acidentalmente em 1928, pelo bacteriologista escocês, Alexander Fleming, ao descobrir o fungo do gênero *Penicillium* e demonstrar que este fungo produzia uma substância responsável pelo efeito bactericida, à qual foi dado o nome de penicilina.

Auxina – é uma classe de hormônios vegetais que regulam o crescimento. As auxinas desempenham um papel fundamental na coordenação de muitos processos comportamentais e de crescimento nos ciclos de vida das plantas, como o fototropismo, o geotropismo e o hidrotropismo. A auxina estimula fatores de afrouxamento das paredes celulares das células vegetais, como elastinas, permitindo seu crescimento, ramificações e enraizamento.

como o mestre de obras, dissesse aos operários: *acabaram os tijolos, parem de levantar as paredes.*

A levedura pode tentar compensar, produzindo ela mesma alguns aminoácidos ou buscando outras fontes de energia, mas se a oferta de nutrientes não mudar no meio de cultura, a levedura eventualmente morrerá. Freando o crescimento da levedura quando não há nutrientes, a TOR dá tempo para que as condições no ambiente eventualmente mudem, e a levedura possa crescer de novo. A TOR, portanto, economiza recursos quando há pouco e gasta esses recursos quando há bastante deles.

E, por que a rapamicina afinal é produzida pela bactéria *Streptomyces hygroscopicus*? Temos que lembrar que no solo, onde essa bactéria foi encontrada, existem vários outros microrganismos, incluindo leveduras e fungos, e que a rapamicina, portanto, pode ser usada como uma arma biológica pela bactéria para inibir o crescimento de outros microrganismos e assim favorecer o próprio crescimento. É como se fosse o outro lado da moeda da história da **penicilina**, que é produzida por um fungo e tem ação antibacteriana.

O gene TOR

Em humanos, a proteína mTOR tem 2549 aminoácidos e 288,9 kDa e é codificada pelo gene *MTOR*. O gene de 156.017 nucleotídeos está presente no cromossomo 1, na localização 1p36.22, e contém 58 éxons e 7 variantes de *splicing*. É um gene muito conservado, tendo até o momento 315 ortólogos descritos em outras espécies. São associados ao gene *MTOR* 162 fenótipos, dentre eles diversos tipos de câncer, diabetes, hipertensão, distrofia muscular, sepses, anormalidades imunológicas e neurológicas, tamanho diminuído de órgãos e alterações no índice de massa corpórea (IMC). Mutações patogênicas no gene *MTOR* estão associadas a doenças hereditárias humanas como a síndrome Smith-Kingsmore, caracterizada por deficiência intelectual, macrocefalia, convulsões e características faciais dismórficas, e a forma severa da displasia cortical focal, caracterizada pela malformação do desenvolvi-

mento cortical que resulta em epilepsia refratária a medicamentos em crianças e adultos.

A proteína TOR é uma **quinase** encontrada em 2 complexos de proteínas estrutural e funcionalmente distintos: o complexo-1 de TOR (TORC1) e TORC2. TORC1 é um regulador chave do crescimento e proliferação celular e tradução de RNAm, enquanto TORC2 promove rearranjo do citoesqueleto de actina, sobrevivência celular e progressão do ciclo celular. O primeiro complexo é caracterizado pela sensibilidade aguda à rapamicina, que se liga na proteína FKBP12 e atua no processo de inibição de TOR. Além disso, o complexo 1 caracteriza-se pela localização em lisossomos uma vez ativado por aminoácidos. A atividade da proteína TOR é regulada ao nível pós-traducional por outras vias de sinalização celular, de forma específica em diferentes classes de organismos, reflexo da importância do gene na evolução das espécies.

TOR e árvore da vida

O gene da proteína TOR uma vez que surgiu nos primeiros eucariotos passou a estar presente em organismos de diversos reinos e filos, preservando suas funções originais e adquirindo novas funções. Microalgas, por exemplo, como a *Chlamydomonas reinhardtii*, apresentam particular sensibilidade à rapamicina, como as leveduras. Já em plantas, a TOR, apesar de não responder tão bem à rapamicina, responde também à oferta de nutrientes e em particular à luz. Quando a TOR de plantas é inibida, a resposta à luz fica prejudicada. Além disso, a TOR parece responder também à **auxina**, um hormônio das plantas que promove o crescimento e desenvolvimento de brotos e folhas. Evolutivamente, a resposta à auxina mediada por TOR, que ativa outras vias de crescimento da planta, parece ter sido uma aquisição posterior da via da TOR em plantas, como se um *upgrade* evolutivo tivesse sido adquirido. Ou seja, nas plantas toda a maquinaria da TOR, que surgiu nos primeiros eucariotos, também controla o crescimento, adicionando a auxina como uma nova peça nesse quebra-cabeça.

Em abelhas, a **geleia real**, um alimento consumido pelas rainhas, promove o desenvolvimento delas ativando, entre outras vias, a via da amTOR (*Apis mellifera* TOR). Ao mesmo tempo, a depleção de amTOR em modelos genéticos, onde foram gerados insetos mutantes, causa uma completa alteração do desenvolvimento das rainhas. Ao se inibir a via

da amTOR em larvas destinadas a se tornarem rainhas, pesquisadores descobriram que os insetos adquiriram aspectos de operárias, tornando-se menores e menos pigmentadas (Figura 2). Por outro lado, quando as larvas desenvolvem-se normalmente em rainhas, ocorre grande atividade da via da amTOR.

Geleia real - é uma secreção produzida pelas glândulas hipofaríngeas das jovens abelhas operárias, durante um breve período de suas vidas. A continuidade da produção é obtida pelo nascimento das novas jovens operárias da colmeia. A função da geleia real é alimentar a rainha, permitindo que ela mantenha a postura de milhares de ovos, além de alimentar as larvas por 3 dias aproximadamente.



Figura 2.

À esquerda, uma larva que daria origem a uma abelha rainha sofreu depleção da amTOR, o que resultou em fenótipos de operária, como tamanho do corpo menor, abdômen mais curto e presença de corbícula (cesta de pólen na perna traseira da abelha). À direita uma larva controle que deu origem a uma rainha com as características esperadas. Reproduzido e adaptado com permissão do Journal of Experimental Biology. Fonte: Mutti NS, Dolezal AG, Wolschin F, Mutti JS, Gill KS, Amdam GV. IRS and TOR nutrient-signaling pathways act via juvenile hormone to influence honey bee caste fate. *J Exp Biol.* 2011;214(Pt 23):3977-3984. <https://doi.org/10.1242/jeb.061499>.

Em mamíferos, a proteína mTOR (*mammalian* TOR) também tem um papel central para que as células respondam à oferta de nutrientes, cresçam e proliferem. Alguns aminoácidos, que estão em altas quantidades no sangue após uma refeição, por exemplo, conseguem ativar a mTOR. Por outro lado, o equilíbrio energético das células, dada pela razão entre a quantidade de **AMP** e **ATP**, ou seja, que indica se a célula tem falta de energia ou energia disponível, também regula a via da mTOR. E, por fim, fatores de crescimento como a insulina, um hormônio indicador da oferta de nutrientes no corpo, liberada pelo pâncreas após uma boa refeição, também ativam a mTOR. São várias vias de sinalização celular que de uma forma ou outra modulam a atividade da mTOR para que então ela sinalize se a célula deve ou não crescer e, consequentemente, dividir-se.

No caso particular da insulina, assim como no exemplo da auxina, essa também parece ter sido uma aquisição recente, porém, em vertebrados. Mesmo em invertebrados há mecanismos de sinalização parecidos com o da insulina, ou seja, evolutivamente, quando os organismos começaram a se tornar complexos, com órgãos especializados e hormônios para comunicação celular, as células eucariotas através de um eficiente mecanismo de regulação do crescimento já existente, a via da TOR, passou a ter novos componentes, novas peças, e assim a insulina passou também a regular a mTOR (Figura 3).

E, existem exceções? Sim, como quase tudo em biologia. Curiosamente, no protozoário *Plasmodium falciparum*, causador da malária, parece ter ocorrido a perda do gene TOR e de parte de sua via de sinalização, conservan-

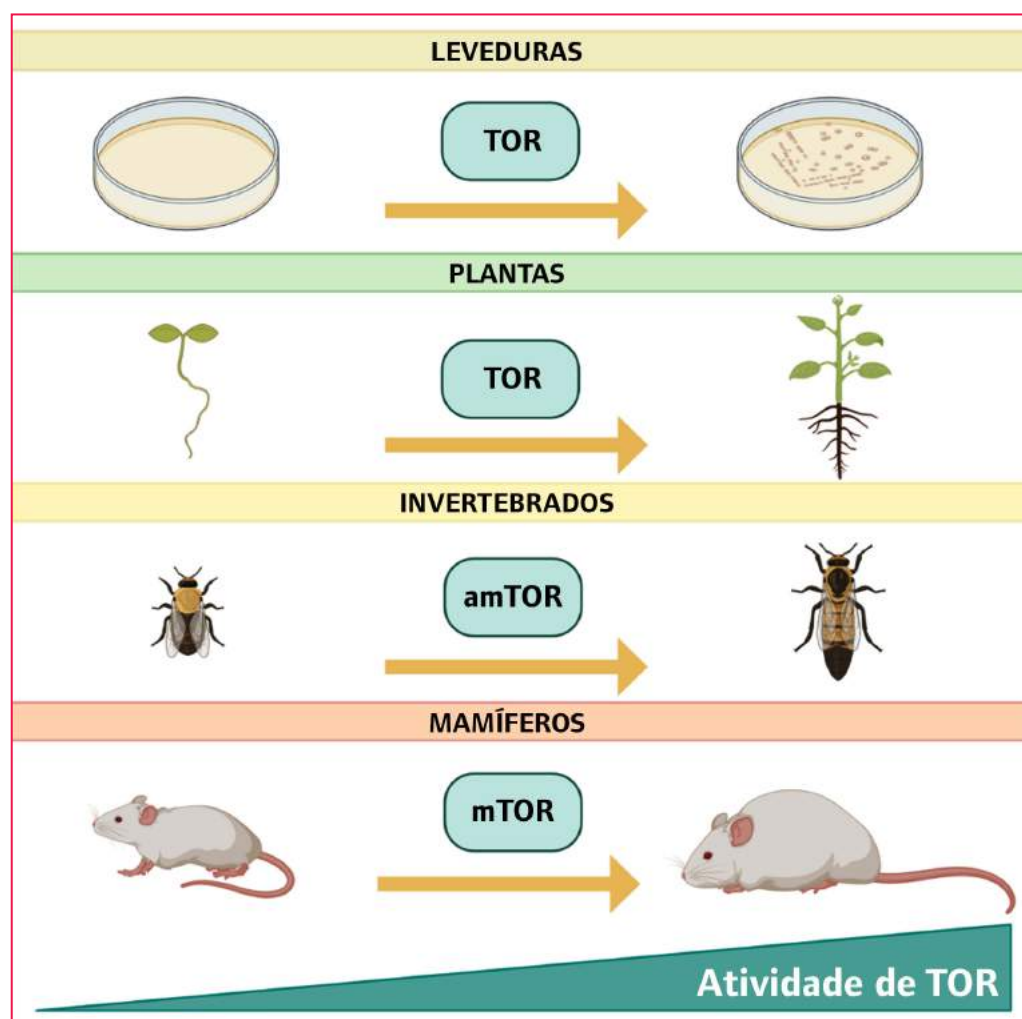
AMP e ATP - adenosina monofosfato e adenosina trifosfato são, respectivamente, moléculas produzidas e consumidas em processos biológicos de catálise, como reações enzimáticas diversas. ATP é um composto de alta energia que é convertido em AMP nessas reações, garantindo energia para que processos bioquímicos aconteçam nas células.

do-se, entretanto, alguns elementos antes regulados por TOR. Essa perda aparentemente passou a ser vantajosa para o parasita, já que garante a ele crescimento independente da presença ou ausência de aminoácidos que, como já vimos, são importantes reguladores da via da TOR. Considerando que esse para-

sita é encontrado no sangue de humanos, seu crescimento poderia depender grandemente das oscilações nos níveis de aminoácidos que ocorrem entre as refeições e, portanto, não ter seu crescimento inibido pela falta de aminoácidos parece ser benéfico para o protozoário.

Figura 3.

Efeitos da ativação da via de sinalização da TOR em diferentes espécies. Em leveduras, TOR está relacionado ao crescimento das culturas. Em plantas, TOR relaciona-se com o crescimento de raízes, a ramificação de galhos e o crescimento das folhas. Em abelhas, amTOR está relacionada com o desenvolvimento das rainhas. Em mamíferos, mTOR sinaliza o crescimento do corpo e sua super-ativação está relacionada com obesidade. Imagem de própria autoria.



Síntese proteica ou tradução – é um processo que ocorre em todos os organismos e através do qual as células geram novas proteínas. Baseia-se na leitura do RNA mensageiro e na união de aminoácidos correspondentes à sequência de códons (sequência de três bases nitrogenadas) presentes nesse RNA.

TOR e o controle do metabolismo

Mas, o que de fato TOR sinaliza nas células? Se de um lado nós temos sinais de oferta de nutrientes ativando a TOR ou de falta de nutrientes inibindo a TOR, o que a TOR controla? Como já dissemos, a TOR controla o crescimento celular, mas mais especificamente,

a TOR controla a **síntese proteica ou tradução**, dentre outras coisas. A TOR está nesse processo na maior parte dos casos sinalizando para outras proteínas e o faz quando há a ativação da quinase. A TOR, por exemplo, ativa as quinases chamadas de S6Ks (*S6 kinases*, do inglês), que ativam diretamente a subunidade menor dos ribossomos. A TOR também é ativada por outras quinases, sendo a via da TOR o que chamamos de uma cascata de quinases.

Assim, desde as leveduras até os mamíferos, a TOR, quando ativada, age sobre as células que estimulam a maquinaria de síntese proteica (os ribossomos) e assim novas proteínas são produzidas. Quando pensamos no contexto dos aminoácidos, isso parece fazer muito sentido. Se há aminoácidos disponíveis no meio de cultura das leveduras ou no sangue dos mamíferos, as células têm a TOR ativada e esses aminoácidos, que são os tijolos das proteínas, passam a ser usados na construção dessas proteínas. No contexto da insulina ou da auxina, esse aspecto vai mais além, já que esses hormônios passam também a induzir, via TOR, outros processos anabólicos, como síntese de lipídeos e ácidos nucleicos.

A ativação da TOR significa ativação do **anabolismo**. Nesse sentido, várias pesquisas mostraram que a mTOR em mamíferos está associada com obesidade e, ao mesmo tempo, com o ganho de massa muscular (Figura 4). Apesar de parecer contraditório, o mes-

mo gene controla o ganho de gordura ou de massa magra. Tudo depende, na verdade, da qualidade do alimento que é ingerido. Vamos considerar primeiro o caso da gordura. A insulina é um sinal de oferta de nutrientes, pois grandes quantidades são liberadas no pâncreas após uma boa refeição. O corpo armazena essa energia, já que não a toda ela é usada logo após a refeição. A partir daí, a insulina sinaliza para a via da mTOR e outras vias, em diferentes células, o que fazer. No fígado, por exemplo, a insulina age, via mTOR, na produção de proteínas e na transformação de açúcares em ácidos graxos, que são secretados no sangue. No tecido adiposo, a insulina sinaliza à mTOR a transformação dos ácidos graxos em moléculas maiores, como os triacilgliceróis e a gordura é armazenada. No sistema nervoso central, a insulina via mTOR age no cérebro e tem-se a sensação de saciedade. Portanto, se a oferta de nutrientes é muito rica em açúcares e ácidos graxos, por exemplo, a mTOR transforma-os em gordura.



Anabolismo – fase do metabolismo que se baseia em reações de biossíntese de moléculas maiores, sendo dependente da energia derivada de componentes celulares e de moléculas precursoras menores e mais simples. Catabolismo é fase inversa, em que ocorre a degradação de macromoléculas obtidas ou armazenadas pelo organismo, com liberação de energia.



Figura 4. Depleção da atividade de mTOR no tecido adiposo torna camundongos resistentes à obesidade induzida por dieta (direita). Camundongos-controle ficam obesos quando alimentados com a mesma dieta (esquerda). Reproduzido com permissão do Prof. Michael Hall. Fonte: <https://www.biozentrum.unibas.ch/de/forschung/forschungsgruppen/eigene-seiten/unit/hall/miscellaneous/projects-592/>



IGF - *Insulin-like growth factor* ou Fator de crescimento semelhante à insulina são polipeptídeos com sequências de aminoácidos similares à da insulina, constituindo uma importante via de sinalização celular anabólica. O eixo de sinalização do IGF desempenha papéis na promoção da proliferação celular e na inibição da morte celular. Está relacionado com a hipertrofia muscular, o desenvolvimento neuronal, proteção e crescimento de ossos e cartilagens entre outros efeitos biológicos.

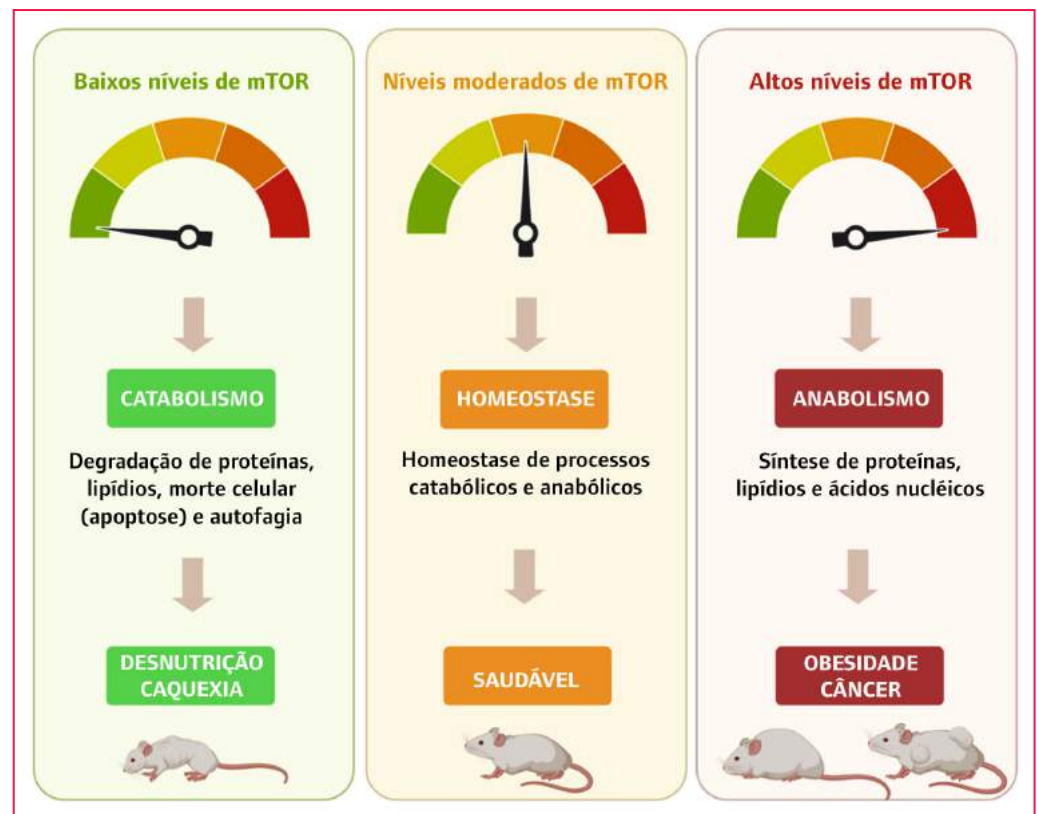
Figura 5.

A proteína mTOR em mamíferos faz um controle fino do metabolismo, contrapondo anabolismo e catabolismo. Sua super-ativação causa a síntese descontrolada de proteínas e lipídeos, associados com obesidade e câncer. Por outro lado, inibição crônica da via está relacionada à desnutrição e caquexia. Imagem de própria autoria.

Por outro lado, se a dieta é equilibrada em termos de açúcar, ácidos graxos e aminoácidos, o armazenamento de gordura diminui e pode passar a ocorrer o armazenamento também de proteínas, ocorrendo a hipertrofia do músculo esquelético, por exemplo. Nesse caso, outro fator passa a ser importante: o exercício físico. Os músculos são usados para locomoção entre outras funções, portanto, faz sentido que quanto mais os usamos, mais precisamos deles. Assim, **após** a prática de exercício físico (e é importante enfatizar esse **após**, pois **durante** o exercício, as células musculares não armazenam energia através de mTOR, elas precisam dessa energia), não só a insulina estimula a mTOR a construir as proteínas do músculo, mas fatores de crescimento como o **IGF**, o próprio estímulo mecânico do exercício e aminoácidos também o fazem. Ou seja, tendo menos açúcares e ácidos graxos para o tecido adiposo armazenar e tendo o estímulo do exercício físico para

produzir proteínas no músculo, ganhamos massa magra sem ganhar massa gorda. Tudo isso devido às propriedades da mTOR.

Nesse sentido, trabalhos científicos têm demonstrado que a mTOR está aumentada na obesidade, quando há uma oferta exacerbada de nutrientes e o acúmulo de gordura passa a ser estimulado pela mTOR, entre outras vias. Ao mesmo tempo, a mTOR é necessária também para o ganho de massa magra e hipertrofia dos músculos (Figura 5). E, a que mais a mTOR está relacionada? Várias doenças têm relação com a mTOR. Para começar, a rapamicina atualmente é usada como imunossupressor em transplantados, portanto, a mTOR é necessária para a ativação de células do sistema imune. Em vários tipos de câncer, que têm suas células com crescimento e proliferação aumentados, a via da mTOR está mais ativa. Assim, alguns estudos têm tentado usar a rapamicina como um possível agente anti-tumoral.



TOR e autofagia

Além de todos esses processos, a proteína TOR conversa com outro importante processo biológico, a autofagia. Também conservada desde os primeiros eucariotos, a autofagia vem do grego e significa *auto* – próprio, *fagia* – comer. A descoberta desse processo rendeu o prêmio Nobel em 2016 ao Dr. Yoshinori Ohsumi, pelas suas contribuições ao estudo. Entre várias outras proteínas, a TOR regula a autofagia, inibindo-a quando há oferta de nutrientes (Figura 6). Nesse sentido, a autofagia é mais um dos processos nas células que controlam a oferta de nutrientes. Como uma usina de reciclagem, quando há baixa oferta de nutrientes, a TOR torna-se inibida e a autofagia aumenta, permitindo a reciclagem de moléculas e organelas. Assim, a célula quebra as próprias proteínas e lipídeos, entre outras moléculas, para reciclar partes menores desses compostos, como aminoácidos e ácidos graxos, respectivamente. Ao mesmo tempo, diminui a quantidade de mitocôndrias, por exemplo, degradando-as, já que em um momento de escassez não faz sentido ter tantas mitocôndrias para produzir energia. É momento de economizar energia. Afinal, não adianta ter várias usinas de geração de energia se falta a matéria-prima para se produzir tal energia. Por outro lado, se as condições de ambiente mudarem e a célula passar a ter alta oferta de nutrientes, a TOR torna-se ativa, as proteínas e lipídeos voltam a ser sintetizados, mitocôndrias voltam a ser produzidas e a autofagia – essa reciclagem de moléculas e organelas – passa a ser inibida. É como se os operários voltassem a trabalhar incansavelmente nas diferentes maquinarias das células.

TOR e envelhecimento

Todos esses processos parecem estar ainda conectados de alguma forma com o envelhecimento, considerando que metabolismo, autofagia e crescimento celular impactam no tempo de vida dos organismos. Sendo assim, várias vias de senescência são controladas

pela TOR em diferentes espécies. Em *Drosophila*, por exemplo, o tempo de vida das moscas foi aumentado com a administração de rapamicina e no verme *C. elegans*, a proteína LET-363, nome dado à TOR desses vermes, também está relacionada com o aumento do tempo de vida desses animais. Em camundongos, estudos têm mostrado que a administração de rapamicina parece aumentar o tempo médio de vida em até 60 %. É como se um carro se conservasse mais ao longo dos anos se fosse menos usado e se o reparo das suas peças, ao quebrarem, fosse feito periodicamente.

E, seria vantajoso tomarmos rapamicina para vivermos mais? Muitos estudos indicam que não. Considerando o papel central da mTOR no controle do crescimento das células, incluindo o sistema imune, não parece ser promissor tomarmos rapamicina para retardarmos o envelhecimento. De fato, as únicas aplicações aprovadas para o uso da rapamicina é como imunossupressor para pacientes transplantados, o que pode gerar uma série de problemas, como maior susceptibilidade a infecções, e para o tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), condição genética rara caracterizada pela proliferação anormal de células de músculo liso nos pulmões devido ao aumento da atividade da via da mTOR.

De qualquer forma, ninguém pode negar a importância da proteína TOR nos organismos. O gene que codifica essa proteína é um ótimo exemplo em biologia de como certas características e processos biológicos podem ser herdados por milhões de anos de evolução. Ao que tudo indica, um ancestral comum de todos os eucariotos vivos nos dias de hoje parece ter adquirido um gene capaz de controlar o crescimento, afetando a história da vida na Terra e do processo evolutivo. De leveduras até humanos, passando por plantas, vermes e insetos, essa proteína parece ser um regulador-chave do crescimento celular. Então, sempre que pensar no pão crescendo no forno, na cerveja fermentando graças às leveduras ou que comer muito pão e tomar muita cerveja engordam, lembre-se de que a proteína TOR está no comando.

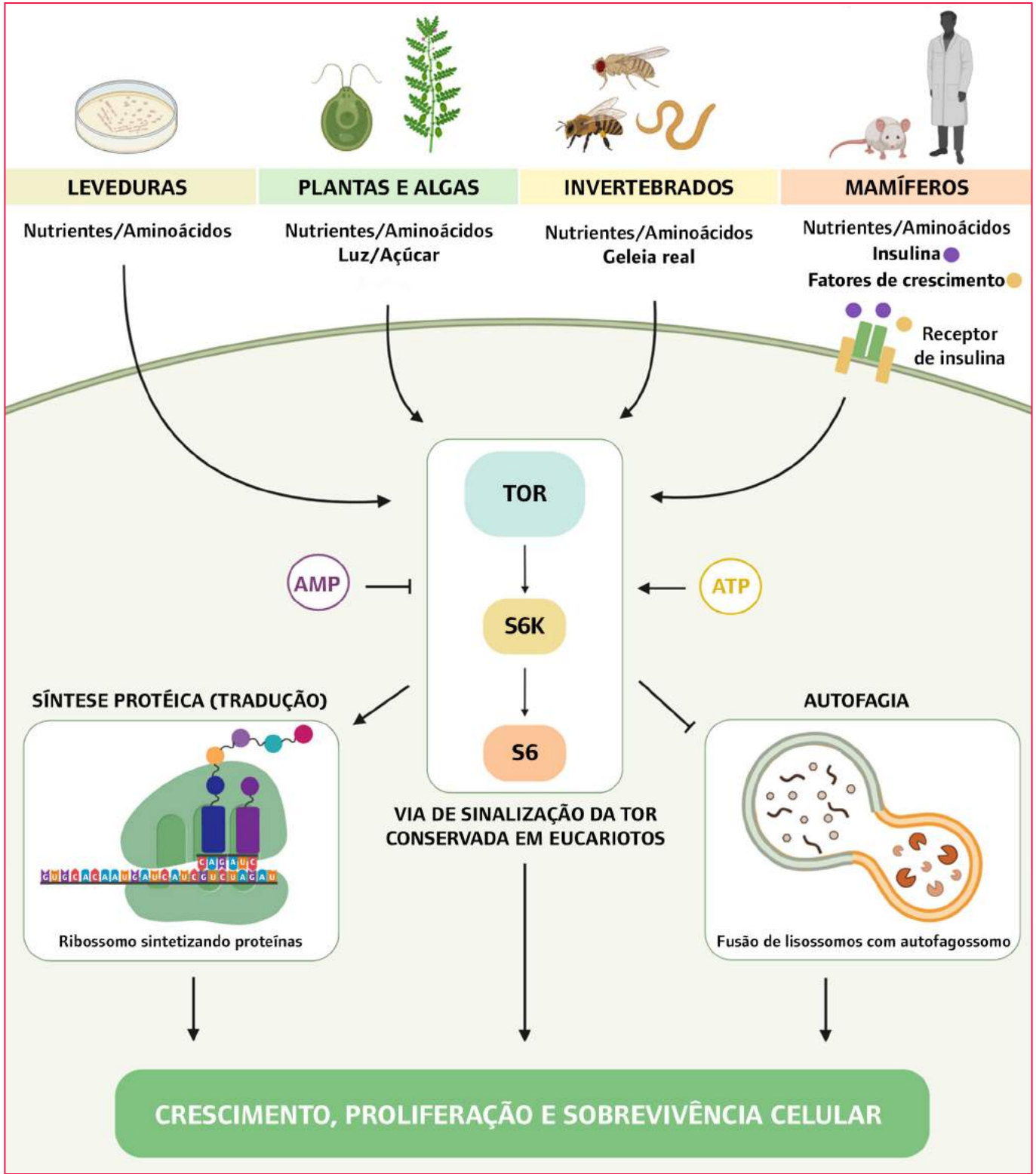


Figura 6.

TOR controla em diferentes espécies processos biológicos comuns, como estímulo da síntese proteica e inibição da autofagia. Sinais como oferta de nutrientes como aminoácidos, a razão ATP/AMP e fatores de crescimento em vertebrados ativam a via da TOR. Imagem de própria autoria.

Para saber mais

BITTO A, ITO TK, PINEDA VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife*, v. 5, p. e16351, 2016.

HENRIQUES R, BÖGRE L, HORVÁTH B, MAGYAR Z. Balancing act: matching growth with environment by the TOR signalling pathway. *J Exp Bot*, v. 65, n. 10, p. 2691-2701, 2014.

GONZÁLEZ A, HALL MN. Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals. *EMBO J*, v.36, n. 4, p. 397-408, 2017.