



p53调控肿瘤代谢的研究进展

张仙宏, 李乐*

宁夏大学生命科学学院, 西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室, 银川 750021

* 联系人, E-mail: leli@nxu.edu.cn

收稿日期: 2022-03-21; 接受日期: 2022-04-26; 网络版发表日期: 2022-08-01

宁夏自然科学基金(批准号: 2020AAC02013)和国家自然科学基金(批准号: 32100625)资助

摘要 p53作为人类肿瘤中最频繁突变的基因, 能够诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞和细胞衰老, 在抑制肿瘤方面发挥着重要作用. 越来越多的研究发现, p53不仅能够维持细胞氧化还原平衡和代谢稳定, 还有效调控细胞内铁死亡过程, 进而影响癌细胞生长. 另外, p53通过参与肿瘤细胞代谢重编程活动, 可显著增强肿瘤抑制能力. 然而, 突变型p53会失去抑瘤能力, 并表现出与野生型p53不同的代谢调控功能. 本文首先围绕p53对肿瘤细胞不同代谢途径的调控及其参与的氧化应激反应和自噬过程进行总结, 然后详细梳理了肿瘤细胞中p53翻译后修饰和突变型p53的功能变化, 最后对p53在调控肿瘤代谢方面的重要作用进行展望. 期望该工作为研究者深入了解p53对肿瘤代谢的调控功能及其抗癌机制提供参考.

关键词 p53, 肿瘤代谢异常, 肿瘤代谢调控, 自噬, 活性氧

当正常细胞逐渐发展成为肿瘤细胞或者组织时, 会获得一系列标志性的能力. 其中, 能量代谢异常改变是恶性肿瘤的重要标志之一^[1]. 研究表明, 肿瘤细胞能够以代谢重编程的方式进行大量的生物合成过程和代谢活动, 提供能量和多种底物, 用以支持自身快速增殖和生存^[2]. 而癌基因的激活或肿瘤抑制因子的失活会驱动癌细胞发生代谢重编程, 且其中的代谢通路会受到致癌信号和基因网络的精确控制.

p53作为一种转录因子, 虽然能以调节其下游靶基因表达的方式参与许多重要的生物学过程, 如细胞周期阻滞、细胞凋亡等一系列抗增殖过程^[3]. 但是有研究发现, 缺乏p53上调细胞凋亡调控因子Puma(p53 up-regulated modulator of apoptosis)、促凋亡分子Noxa和p21这三个p53靶基因的小鼠(*Mus musculus*)在早期不

会发生肿瘤^[4]. 实验进一步证实, 乙酰化缺陷的p53突变小鼠不能有效地诱导细胞周期停滞、细胞凋亡或衰老, 但其保留了调节代谢的能力, 可以在很大程度上阻止自发性肿瘤的形成^[5]. 随着进一步研究, 发现糖酵解和凋亡调节剂(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)能够被p53诱导表达, 而TIGAR表达量的升高则会降低细胞中2,6-二磷酸果糖的水平, 从而降低糖酵解和细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的水平. 如果敲低细胞内的TIGAR基因, 则会使得肿瘤细胞对于p53诱导的肿瘤细胞死亡更加敏感^[6]. 与之类似的是, 在氧化应激或DNA损伤的刺激下, p53可以直接与谷氨酰胺酶(glutaminase 2, GLS2)的启动子区域结合, 并诱导GLS2的表达. 由于GLS2是谷氨酰胺代谢的关键酶, 其能将谷氨酰胺转化为谷氨

引用格式: 张仙宏, 李乐. p53调控肿瘤代谢的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 431–448

Zhang X H, Li L. p53 and cancer metabolism (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 431–448, doi: 10.1360/SSV-2022-0009

酸并介导谷胱甘肽(L-glutathione, GSH)的产生. 因此p53诱导GSL2的表达能调控肿瘤细胞内ROS水平和肿瘤细胞的生长^[7]. 值得注意的是, 肿瘤细胞的异常增殖依赖于外源丝氨酸的补给, 丝氨酸的剥夺会导致p53-p21的激活并将存储的丝氨酸用于GSH合成, 从而保持细胞的抗氧化能力. 缺乏p53的细胞由于不能完成对丝氨酸消耗的反应, 导致肿瘤细胞的活力降低和增殖严重受损^[8]. 这些研究表明p53介导的代谢调节在抑制肿瘤方面作用显著. 因此, 了解p53如何调节细胞代谢对于肿瘤的预防和治疗意义重大.

1 p53概述

p53基因于1979年被发现是最重要的肿瘤抑制因子之一. p53基因具有复杂的结构域, 其全长结构域包括N端反式激活结构域(trans-activation domain, TAD)、脯氨酸富集区(proline-rich region, PRR)、中央DNA结合结构域(central DNA-binding domain, DBD)、四聚化结构域(tetramerization domain, TD)和羧基末端结构域(carboxyl-terminal domain, CTD). 其中, CTD是大多数癌症相关p53突变发生的区域. 研究发现, 野生型p53虽然能够抑制肿瘤细胞生长和致癌转化, 但容易在人类肿瘤中出现失活和突变^[9,10]. 随着对p53基因和功能的深入研究, 越来越多的证据揭示了转录因子p53在调控细胞周期和抑制肿瘤发生发展方面的重要功能.

研究表明, p53通过泛素介导的途径被降解. 在正常的非应激细胞中, MDM2-p53结合蛋白同源物(Mdm2-p53 binding protein homolog, MDM2)、泛素连接酶COP1和Pirh2作为p53的E3泛素连接酶, 通过蛋白酶体降解途径降解p53^[11,12]. 然而, 一旦细胞响应包括DNA损伤、营养剥夺、缺氧和癌基因激活等内外各种应激信号, p53会被级联的磷酸化和翻译后修饰激活. 被激活的p53诱导各种涉及细胞凋亡和细胞周期阻滞的基因上调或下调, 从而间接调控肿瘤细胞的发生发展过程(图1).

最新研究发现, p53具有参与肿瘤代谢调节的新功能. 其中, 野生型p53不仅通过参与包括糖酵解、线粒体氧化磷酸化、戊糖磷酸途径、脂肪酸合成和氧化等多种肿瘤代谢途径, 以维持细胞代谢的稳态, 从而发挥其肿瘤抑制功能; 还通过及时响应肿瘤微环境中的条

件变化, 与胞内其他代谢信号通路关联, 共同参与肿瘤细胞代谢.

2 p53与肿瘤代谢途径

2.1 葡萄糖代谢

(1) 糖酵解途径. 研究表明, 癌细胞中最显著的代谢变化是糖酵解的增强. 早在1920年, Warburg等人^[13]就已提出, 相较于正常细胞, 大多数癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成显著增加. 虽然糖酵解的产能效率较线粒体氧化磷酸化低很多, 但是一旦葡萄糖过量, 糖酵解能够以更快的速度产生更多的ATP^[14]. 此外, 糖酵解还能产生代谢中间体, 为大分子生物合成提供前体, 这对肿瘤细胞的快速增殖极为重要.

葡萄糖穿过细胞质膜的转运是葡萄糖代谢的第一个限速步骤, 由葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)介导(图2). 研究发现, p53一方面可以直接抑制GLUT1和GLUT4的表达, 或者抑制GLUT1向细胞质膜的易位来抑制葡萄糖摄取^[15,16]. 另一方面p53能够在多个水平上调节糖酵解. 例如, 通过诱导TIGAR的表达, 从而降解1,6-二磷酸果糖的磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase, PFK1)的变构激活剂果糖-2,6-二磷酸, 进而间接导致负责6-磷酸果糖转化为PFK1的酶活性降低, 糖酵解速率降低^[17]. 另外, 在糖酵解的中间阶段, 磷酸甘油酸变位酶(phosphoglycerate mutase, PGM)能够将3-磷酸甘油酸转化为2-磷酸甘油酸, 而p53可以降低PGM的活性^[18], 从而抑制糖酵解. 有趣的是, 有研究发现p53在葡萄糖缺乏的应激条件下具有保护癌细胞的功能. 葡萄糖饥饿条件下, p53直接上调人类肿瘤细胞中名为p53调节的葡萄糖饥饿下坏死抑制剂(Tp53-regulated inhibitor of necrosis under glucose starvation, TRINGS)的水平, 并介导TRINGS与丝氨酸/苏氨酸激酶受体关联蛋白(serine/threonine kinase receptor associated protein, STRAP)结合来抑制癌细胞中 κ 基因结合核因子(nuclear factor κ -gene binding, NF- κ B)坏死信号的传导, 从而保护肿瘤细胞^[19]. 与p53响应低葡萄糖水平变化类似的是, 高葡萄糖水平也会损害PUMA和下游调控元件拮抗分子(downstream regulatory element antagonist modulator, DREAM)基因之间的平衡^[20]. 这些研究表明, p53能够对肿瘤细胞的糖酵解产生调控, 并及时响应肿瘤细胞内的葡萄糖水平变化.

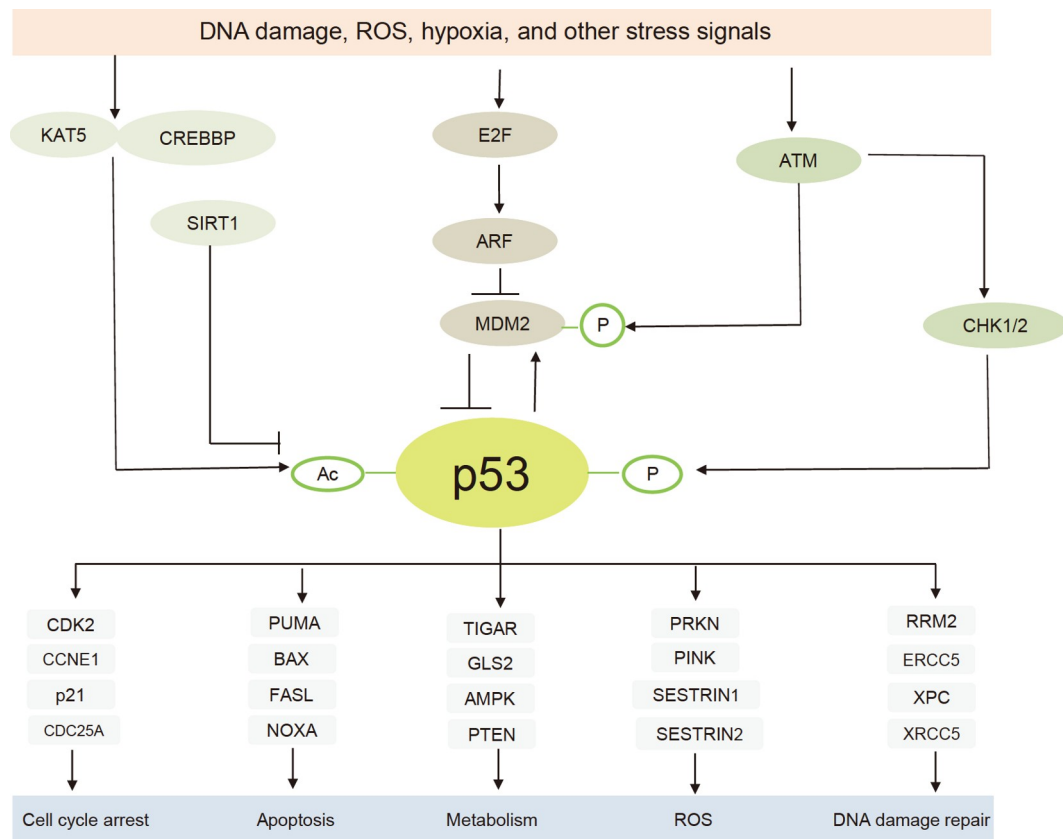


图 1 p53响应不同类型的应激反应. ROS: 活性氧; KAT5: 组蛋白乙酰转移酶; CREBBP: CREB结合蛋白; SIRT1: NAD依赖的组蛋白去乙酰化酶; ARF: 肿瘤抑制因子p14; ATM: 共济失调毛细血管扩张突变基因; CHK: 检查点激酶; CDK2: 细胞周期依赖性蛋白激酶2; CCNE1: 细胞周期蛋白E1; CDC25A: 细胞分裂周期蛋白25A; PUMA: p53上调促凋亡蛋白; BAX: 凋亡调节因子; FASL: 凋亡相关因子配体; NOXA: NADPH氧化酶; TIGAR: TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子; GLS2: 谷氨酰胺酶2; PTEN: 磷酸酶与张力蛋白同源物基因; PRKN: parkin基因; PINK: PTEN诱导假定激酶1; SESTRIN: 应激诱导蛋白; RRM2: 核糖核苷酸还原酶m2亚基; ERCC5: 切除修复交叉互补基因5; XPC: DNA补充修复XPC细胞蛋白; XRCC5: X射线修复交叉互补蛋白5

Figure 1 p53 responses to different types of stress. ROS: reactive oxygen species; KAT5: histone acetyltransferase; CREBBP: CREB-binding protein; SIRT1: NAD-dependent protein deacetylase sirtuin 1; ARF: tumor suppressor p14; ATM: ataxia telangiectasia mutate; CHK: checkpoint kinases; CDK2: cyclin-dependent kinase 2; CCNE1: cyclin E1; CDC25A: cell division cycle 25A; PUMA: p53 upregulated modulator of apoptosis; BAX: apoptosis regulator; FASL: related apoptosis ligand; NOXA: superoxide-generating NADPH oxidase; TIGAR: TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator; GLS2: glutaminase 2; PTEN: phosphatase and tensin homologue; PRKN: parkin; PINK: PTEN induced putative kinase 1; RRM2: ribonucleoside-diphosphate reductase subunit M2; ERCC5: complementation group 5; XPC: DNA repair protein complementing XP-C cell; XRCC5: X-ray repair cross-complementing protein 5

(2) 磷酸戊糖途径. 磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)是葡萄糖代谢的另一重要途径. PPP有两个阶段, 包括产生细胞内重要还原剂烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的氧化阶段和产生5-磷酸核糖(ribose-5-phosphate, R5P)的非氧化阶段^[21]. 为满足肿瘤细胞生长所需的核酸生成和抗氧化能力, PPP常以不同机制被激活, 如丙酮酸激酶M2(M2-type pyruvate kinase, PKM2)在各种类型肿瘤中的过表达均会激活PPP^[22], 从而加速肿瘤细胞的增殖.

在氧化过程中, PPP的速度由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)决定, 该酶是PPP途径的第一个酶. 而研究发现p53可以直接结合G6PD, 并阻止活性G6PD二聚体的形成, 从而抑制PPP途径. 但在p53缺失的肿瘤细胞中, p53会失去抑制G6PD的能力, 导致PPP途径加速进行, 大量消耗葡萄糖. 值得注意的是, 该研究还首次发现, p53不仅具有转录活性, 还能通过与底物瞬时结合, 间接降低G6PD的酶活性^[23]. 另外, 当细胞发生DNA损伤时, p53的激活对于肿瘤抑制也很重要. 研究发现, p53可以通过抑

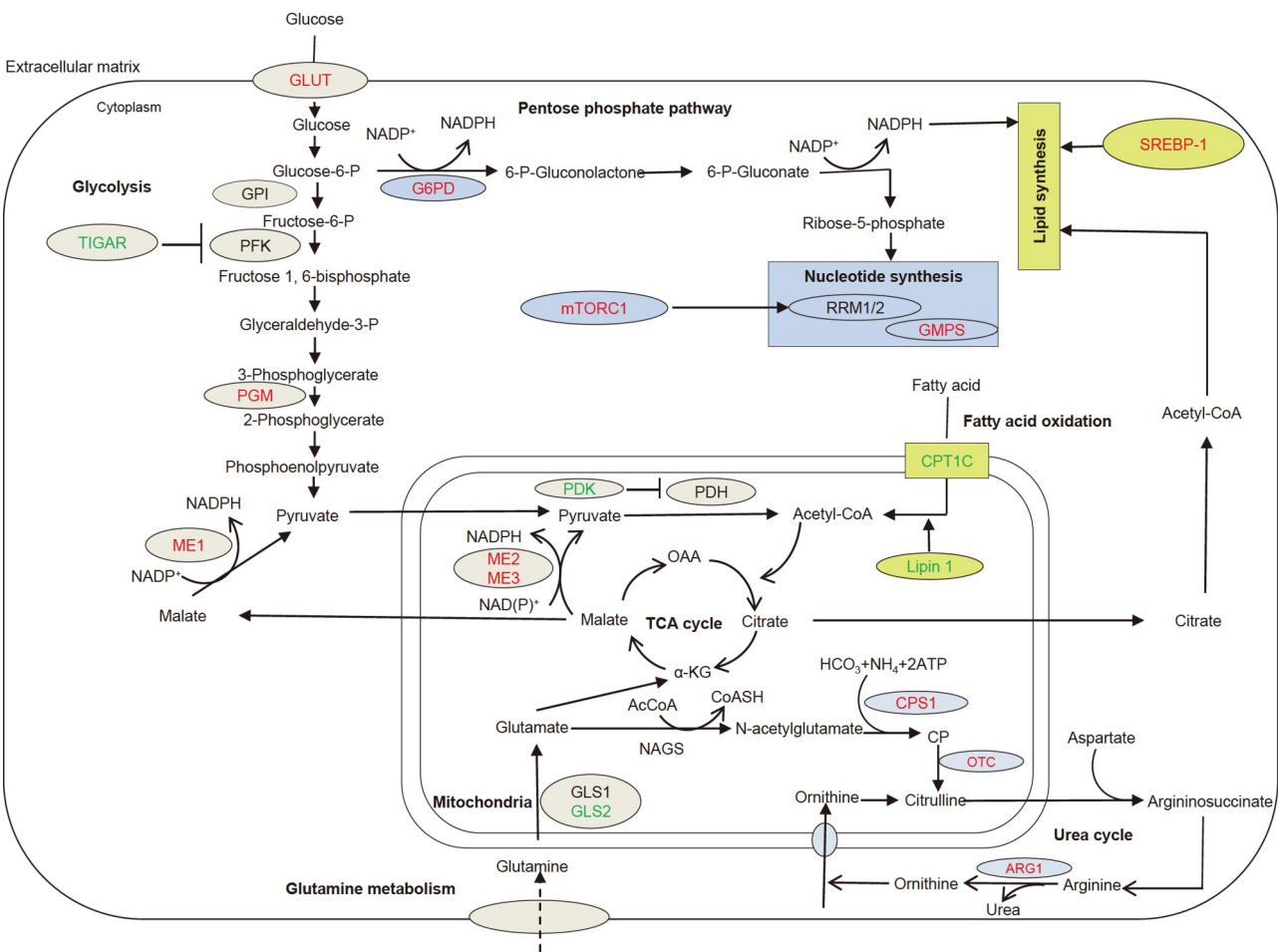


图 2 p53对能量代谢的调节示意图. 被p53激活的蛋白质用绿色表示, 被p53抑制的蛋白质用红色表示
Figure 2 Regulation of p53 on energy metabolism. Proteins activated by p53 are represented in green and proteins inhibited by p53 are represented in red

制磷酸果糖激酶2/果糖-2,6-二磷酸酶3(phosphofructokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)的表达来响应DNA损伤。PFKFB3的抑制会增加葡萄糖流向PPP, 并进一步增加核苷酸的生成量, 从而更有效地修复DNA损伤和增加细胞存活率^[24]。也有研究报道, p53的结构同源物TAp73可以直接刺激G6PD基因的表达, 从而加速肿瘤细胞的增殖^[25]。这进一步突出了p53与PPP及肿瘤细胞生长之间的联系。

2.2 TCA循环

TCA循环是生物能量(通过其与电子传递链和氧化磷酸化的连接)和生物合成(通过提供生产脂质、核苷酸和氨基酸的前体)的中心代谢枢纽。研究表明, 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxy

kinase, PEPCK)是TCA循环通量的调节剂, 能够促进癌细胞摄取葡萄糖和谷氨酰胺, 并有利于合成代谢^[26], 而这种代谢转变能够持续供应前体以合成癌细胞所需的脂质、蛋白质和核酸^[27]。因此, TCA循环与癌症代谢紧密相关。

葡萄糖和谷氨酰胺衍生的丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)复合物的催化, 生成底物乙酰辅酶A(acetoacetyl coenzyme A, Acetyl-CoA), Acetyl-CoA再与草酰乙酸缩合成为TCA的中间体柠檬酸盐。研究发现, p53不仅可以转录抑制丙酮酸脱氢酶同工酶2(pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 2, PDK2)加速丙酮酸进入TCA循环^[28], 还可以诱导催化谷氨酰胺水解成谷氨酸的GLS2表达, 增加谷氨酸转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG)的速率^[29],

增加TCA循环底物. 其中 α -KG不仅是TCA循环的重要底物, 还是p53介导肿瘤抑制的效应物. α -KG在p53缺陷肿瘤中的积累可以驱动肿瘤细胞分化并拮抗癌细胞的恶性发展. 而且琥珀酸是 α -KG依赖性双加氧酶的竞争性抑制剂, 通过增加癌细胞内的琥珀酸水平会减弱p53驱动的肿瘤抑制作用^[30].

2.3 脂质代谢

(1) 脂质合成. 脂类是所有生物膜的基本成分, 是能量代谢的重要底物, 可用于细胞的翻译后修饰. 研究表明, 大多数正常组织优先使用循环脂质, 而许多癌症细胞显示出很高的从头脂质合成率, 即合成新的脂质^[31]. 且胆固醇或脂滴的含量在多种类型的肿瘤中均显著增高, 脂肪酸合成途径中关键酶的表达, 如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和ATP柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)等在不同肿瘤中被重新激活, 有助于细胞转化和肿瘤发生^[32].

最新研究表明, p53在调节脂肪酸氧化中发挥重要作用. 研究人员将小鼠胚胎成纤维细胞诱导分化成脂肪细胞, 作为后续研究的模型. 在该模型系统中, p53的激活可以抑制脂肪细胞发生分化^[33], 发挥其脂肪生成负调控因子的作用, 而p53的敲除则能够增强脂质积累^[34]. 且越来越多的证据表明p53可以通过多种途径抑制脂质合成. 首先, p53能够直接调节参与脂肪生成的基因或酶. 例如, p53可以抑制固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory elements binding proteins, SREBP1c)的表达, 降低其下游FASN和ACLY的表达, 进而抑制脂肪酸的合成. 与之类似的是, 甲羟戊酸途径负责胆固醇和非甾醇类异戊二烯的生物合成, 而p53能够通过转录诱导三磷酸腺苷转运结合子A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)来阻断固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element binding protein 2, SREBP-2)的激活. 进一步表明p53介导的SREBP-2的抑制会阻断甲羟戊酸途径, 并减少胆固醇的合成^[35]. 其次, NADPH是脂肪酸从头合成的重要辅助因子, p53能够通过与G6PD直接结合来抑制G6PD活性, 从而导致NADPH水平降低^[23], 进而间接导致脂肪生成减少.

(2) 脂肪酸氧化. 脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)是细胞脂质代谢的主要方式之一, 可以维持脂肪

酸代谢的平衡. 而p53已被证明可以促进FAO进程^[36]. 一方面, p53通过调节参与该过程的关键蛋白质来调节脂肪酸氧化. 例如, Acetyl-CoA是许多FAO反应中的关键分子, 对脂肪酸氧化非常重要. p53可以通过直接上调丙二酰辅酶A脱羧酶(malonyl-CoA decarboxylase, MLYCD)的表达水平, 将丙二酰辅酶A转化为Acetyl-CoA来促进FAO^[37-39], 也可以通过激活泛酸激酶-1(pantothenate kinase 1, PANK1)间接提高细胞内Acetyl-CoA的含量, 从而促进脂肪酸的氧化^[40]. 另一方面, p53可以通过与其他的中间体相互作用, 间接调控脂肪酸氧化. 例如, p53可以通过诱导磷脂酸磷酸酶Lipin1表达, 增强与转录因子含有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 γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的相互作用, 从而诱导脂肪酸氧化相关基因的表达, 增强脂肪酸氧化^[41].

2.4 氨基酸代谢

(1) 谷氨酰胺代谢. 肿瘤细胞异常增殖导致其对能量和细胞生物合成的营养需求增加, 而氨基酸代谢的改变是满足该需求的一种方式. 氨基酸不仅是蛋白质的组成部分, 也是促进多种生物合成途径的中间代谢物. 其中, 谷氨酰胺与葡萄糖为肿瘤细胞提供了生长和增殖所需的大部分自由能、生物合成前体以及氧化还原物质^[42]. 通过代谢组学分析和稳定同位素示踪的方法发现, 在缺氧条件下, 肿瘤细胞内的谷氨酰胺可以通过形成二氢乳清酸将氨排出体外, 从而促进肿瘤细胞的生长^[43]. 这表明谷氨酰胺在细胞生长和增殖中起着关键作用, 抑制谷氨酰胺代谢或者靶向基质中的谷氨酰胺合成酶和癌细胞中的谷氨酰胺酶可减少肿瘤细胞的增殖和转移^[44,45]. 在谷氨酰胺代谢过程中, GLS是代谢的第一个关键酶, 与癌症的恶性程度和细胞的增殖速度呈正相关^[46]. 研究发现, GLS2是p53的靶基因, p53能够上调GLS2表达, 增加GSH水平并降低ROS水平, 进而抑制肿瘤发生^[7]. 谷氨酰胺代谢的另外一个关键步骤是在苹果酸酶的催化下将苹果酸转化为丙酮酸, 同时生成NADPH或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)^[47](图2). 在哺乳动物细胞中有三种苹果酸酶(malic enzyme, ME)同种型, 分别是ME1, ME2和ME3, 研究发现, p53通过与这些基因的共有响应元件结合来抑制所有ME同种型的表达, 从而调节谷氨酰胺代谢、NADPH产生、氧化还原状

态和生物合成^[48]。值得一提的是, p53除了直接调控谷氨酰胺代谢重编程外, 还参与感应细胞内谷氨酰胺的水平并介导细胞的生长过程。其中蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)及其结合蛋白质磷酸酶2A调节亚单位(type 2A associated protein-42kD, TAP42)在谷氨酰胺感应中发挥作用。TAP42在谷氨酰胺剥夺时通过提供催化亚基来促进PP2A复合物的组装, 并以ROS依赖性方式特异性激活p53促进细胞存活。这进一步强调了p53在调控肿瘤细胞谷氨酰胺代谢过程中的重要功能^[49]。

(2) 天冬酰胺代谢。天冬酰胺(asparagine, Asn)是一类能在人体细胞内合成的非必需氨基酸。研究发现, 天冬酰胺能够抑制谷氨酰胺阻断诱导的细胞凋亡。在完全培养基中, 当谷氨酰胺依赖性天冬酰胺合成被抑制时, 表现出高谷氨酰胺消耗率的肿瘤细胞能够快速凋亡。另外, 天冬酰胺合成酶(asparagine synthetase, ASNS)催化天冬氨酸向天冬酰胺的ATP依赖性转化, 在表达低水平或缺乏ASNS的白血病和淋巴瘤中, Asn饥饿是诱导癌细胞凋亡的潜在策略, 且ASNS的表达与人类肿瘤的不良预后具有统计学相关性, 这表明天冬酰胺能够抑制肿瘤细胞凋亡并在调节细胞对谷氨酰胺消耗的适应中起着关键作用^[50,51]。而最近的研究发现, p53可以在转录水平上下调ASNS表达从而抑制天冬酰胺合成, 并破坏天冬酰胺-天冬氨酸稳态, 进而抑制体内和体外淋巴瘤及结肠肿瘤的生长。而且消耗癌细胞中天冬酰胺的水平会释放肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)激活单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-p53信号, 从而触发p21依赖的细胞周期阻滞并促进癌细胞在天冬酰胺缺乏的条件下生存^[52]。

(3) 氮代谢。肿瘤细胞在氨基酸代谢过程中会产生大量的氨。例如, 在胶质母细胞瘤细胞中, 氨分泌到细胞外的速率约为细胞利用谷氨酰胺速率的75%, 因而肿瘤细胞必须具备快速处理氨的能力, 否则会导致细胞内的氨在短时间内大量累积^[53]。值得注意的是, 细胞内的氨一方面能为生物大分子合成提供所需的碳和氮, 另一方面又能协调细胞信号促进肿瘤生长。例如, 乳腺癌细胞累积的氨在肿瘤微环境中可作为重要的氮源供体。研究者通过靶向抑制乳腺癌的谷氨酰胺脱氢酶, 阻断乳腺癌微环境氮代谢循环并抑制了乳腺癌细胞的生长^[54]。最近的研究表明, p53能够通过转录抑

制尿素循环关键酶氨基甲酰磷酸合成酶1(carbamoyl phosphate synthetase I, CPS1)、鸟氨酸氨基甲酰转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)和精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)的表达, 抑制尿素生成和氨的消除, 从而抑制肿瘤生长。同时这些基因表达水平的下调, 又可以通过鼠双微体2(murine double minute 2, MDM2)介导的机制激活p53。而且氨的积累会导致多胺生物合成限速酶鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的表达显著下降, 从而抑制多胺的合成和细胞增殖^[55]。还有研究发现, 二甲双胍治疗结直肠癌细胞系后会增加AMPK和p53的表达, 并降低尿素循环酶CPS1, ARG1, OTC和ODC的表达, 从而抑制结直肠癌细胞增殖^[56]。这些发现揭示了肿瘤抑制因子p53调控尿素循环和氨代谢的重要功能, 表明p53可以通过调控氨代谢和多胺的生物合成, 进一步调控肿瘤细胞的增殖。

2.5 核苷酸代谢

快速增殖的癌细胞高度依赖核苷酸生物合成来完成DNA复制和RNA生产^[57]。而p53是细胞中核苷酸代谢的重要调控因子(图2)。研究发现, p53通过转录抑制嘌呤从头合成途径的关键酶鸟苷酸合成酶(Guanosine monophosphate synthase, GMPS)来抑制嘌呤合成和细胞增殖^[58]。在核苷酸合成过程中, p53通过抑制PPP并减少重要前体5-磷酸核糖(5-phosphate ribose, R5P)的产生, 导致核酸生成减少^[23]。核糖核苷酸还原酶M1/M2(ribonucleotide reductase M1/M2, RRM1/2)催化核糖核苷酸向脱氧核糖核苷酸的转化, 也是核苷酸合成的必要步骤, 而p53通过抑制雷帕霉素靶基因复合物1(mechanistic target of rapamycin complex, mTORC1), 间接抑制RRM1/2, 进而抑制核酸合成^[59]。除此之外, 最新研究表明线粒体亚甲基四氢叶酸脱氢酶2(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, MTHFD2)同样能被p53转录抑制。如果肿瘤细胞中的p53失活将会导致MTHFD2上调, 加速叶酸代谢、嘌呤从头合成和体内外肿瘤生长^[60]。这一系列研究揭示了p53调控肿瘤细胞核苷酸代谢的重要功能。

2.6 铁代谢

铁是所有生物体的必需元素, 对各种重要的细胞过程而言必不可少, 包括氧气运输、能量生产和DNA合成, 同时也是调节细胞生长、炎症和细胞死亡所必

需的元素^[61]. 为满足生长需要, 癌细胞通常会出现铁输入增加和铁输出减少的现象. 例如, 铁转运蛋白(ferroportin, FPN)在乳腺癌中的表达降低, 会出现铁代谢水平增加和肿瘤生长增强的现象^[62]. 与之类似的是, FPN在前列腺癌和卵巢癌中的表达也降低^[63,64]. 另外, 铁摄入量与癌症风险增加有关, 包括肝癌、结直肠癌和乳腺癌^[65]. 这表明铁代谢稳态的建立肿瘤细胞的发生发展过程中具有重要作用. 研究表明, 肿瘤细胞中积累过量的活性铁会导致细胞发生铁死亡^[66]. 因此癌细胞需要通过特定的机制来维持铁稳态并避免铁死亡的发生(图3). 随着研究的深入, 发现铁死亡是一种由脂质过氧化介导的铁依赖性细胞氧化死亡. 其中各种抗氧化系统, 尤其是胱氨酸/谷氨酸反向转运系统xCT(cystine/glutamate antiporter xCT, 或SLC7A11)-GSH-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)轴, 在防止脂质过氧化介导的铁死亡中起重要作用^[67]. 值得注意的是, 肿瘤细胞中的GSH不仅是细胞中最丰富的还原剂, 还是GSH和谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)的辅助因子. 癌细胞会通过中性氨基酸转运体或xCT系统摄取半胱氨酸用于GSH的合成^[68]. 这表明谷胱甘肽过氧化物酶和xCT在肿瘤细胞铁死亡过程中具有重要的生理功能. 此外, 越来越多的证据表明脂质过氧化诱导的铁死亡过程受癌基因和细胞信号的调控, 并在抑制肿瘤方面发挥重要的作用.

如前所述, 乙酰化缺陷的p53突变体虽然缺失了促凋亡和阻滞细胞周期的经典抑癌功能, 但仍保留了调节代谢和抑癌的能力. 其中突变p53上3个赖氨酸位点(K117R, K161R, K162R)的p53^{3KR}不仅保留了抑癌功能, 还能促进细胞发生铁死亡^[69]. 而突变体p53^{4KR}(K98R, K117R, K161R, K162R)则不能诱导铁死亡, 并失去了在异种移植模型中的肿瘤抑制功能. 这在很大程度上是由于突变体p53^{4KR}失去了抑制溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)的能力, 因此损害了其诱导铁死亡和抑癌的功能^[70]. 进一步研究发现, SLC7A11是xCT系统的关键组成部分, 其介导细胞进行胱氨酸和谷氨酸的交换过程. 而p53可以通过转录抑制SLC7A11的表达来抑制癌细胞对胱氨酸的摄取, 并进一步影响胱氨酸代谢下游GSH的生物合成, 从而降低GPX4拮抗铁中毒的能力, 最终导致细胞发生铁死亡^[69]. 这不仅表明p53能通过调节

铁代谢增强其抑癌功能, 还进一步揭示了乙酰化修饰对于p53功能的重要性. 值得注意的是, p53也可以通过不依赖其转录活性的机制来抑制SLC7A11介导的铁死亡过程. 例如, p53能将去泛素酶泛素特异性肽酶7(ubiquitin specific peptidase 7, USP7)募集到SLC7A11的启动子区域, 使单泛素化组蛋白H2B赖氨酸120(mono ubiquitination of histone H2B on lysine 120, H2Bub1)去泛素化, 并进一步降低SLC7A11的水平, 从而进一步增强铁死亡激活剂(erastin)诱导的铁死亡^[71]. 这进一步强调了p53调控SLC7A11介导铁死亡过程的复杂性. 在铁死亡过程中, GPX4是铁死亡的中心调节剂, 其能通过中和细胞代谢副产物的脂质过氧化物来保护细胞并避免铁死亡的发生^[72]. 这一系列的研究逐渐揭示了xCT-GSH-GPX4轴参与的铁死亡是诱导细胞发生铁死亡的经典通路. 其中GSH在活性氧诱导的经典铁死亡过程中具有重要作用, 消耗GSH或抑制GSH的合成通路均可导致肿瘤细胞发生铁死亡. 研究发现, 谷氨酰胺酶能调节癌症中GSH和氧化应激的生成, 其能通过催化线粒体中的谷氨酰胺分解, 调节氧化磷酸化、氧化还原状态和细胞代谢以促进肿瘤生长. 同时谷氨酰胺和谷氨酸可以分别作为信号分子调节癌症中的氧化还原和生物能量通路, 这使得谷氨酰胺对于肿瘤细胞内GSH的生成和氧化应激具有重要的调控功能^[73]. 而p53可以通过增强GLS2的表达来破坏细胞氧化应激平衡和GSH的合成, 从而调控肿瘤细胞的生长^[74]. p53除了下调SLC7A11和破坏GSH的生物生成外, 还通过调节其他代谢途径来促进铁死亡. 研究发现, 亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1(spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1, SAT1)是多胺分解代谢中的限速酶, 而p53能转录激活SAT1, 然后增加花生四烯酸15-脂氧合酶(arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)的表达水平, 从而介导肿瘤细胞发生脂质过氧化后导致细胞在ROS诱导的应激下发生铁死亡, 最终减缓异种移植瘤的生长^[75].

然而, 也有研究发现p53能够独立于GPX4诱导的经典铁死亡通路来诱导癌细胞发生铁死亡. 例如, p53诱导的铁死亡反应依赖ALOX12的功能, 但不依赖于GPX4介导的铁死亡功能. 并且ALOX12的失活会减少活性氧应激诱导和p53介导的铁死亡, 并消除异种移植模型中p53对肿瘤生长的抑制^[76]. 与之类似的是, 即使是在GPX4缺失的癌细胞中, 钙非依赖性磷脂酶A2 β

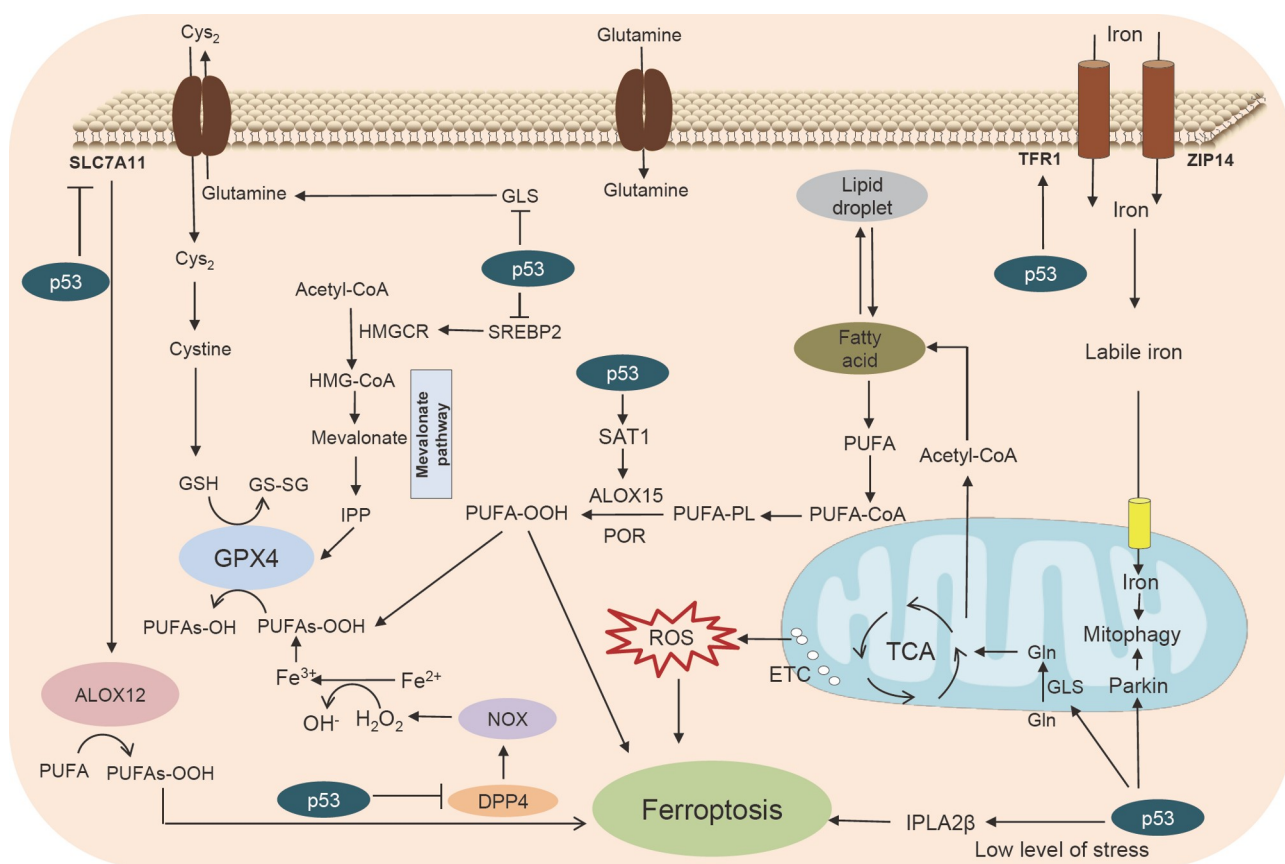


图 3 p53对细胞铁稳态的调节示意图。CyS2: 胱氨酸; SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; TFR1: 转铁蛋白受体1; ZIP14: 锌转运蛋白; ALOX12: 花生四烯酸-12-脂加氧酶; PUFA: 多不饱和脂肪酸; GSH: 谷胱甘肽; GS-SG: 氧化谷胱甘肽; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; HMG-CoA: 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶; HMGCR: HMG-CoA还原酶; SREBP2: 胆固醇调节元件结合蛋白2; NOX: 氮氧化合物; DPP4: 二肽基肽酶4; SAT1: 精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1; ALOX15: 花生四烯酸-15-脂加氧酶; POR: 细胞色素P450氧化还原酶; PUFA-CoA: 含有多不饱和脂肪酸链的辅酶A; PUFA-PL: 含有多不饱和脂肪酸链的磷脂; ETC: 电子传递链; IPLA2B: 钙非依赖性磷脂酶A2B; Gln: 谷氨酰胺; GLS: 谷氨酰胺酶

Figure 3 Regulation of p53 on cellular iron homeostasis. CyS2: cystine; SLC7A11: solute carrier family 7, member 11; TFR1: transferrin receptor 1; ZIP14: zinc-regulated transporters and iron-regulated transporter-like protein 14; ALOX12: arachidonate-12-lipoxygenase; PUFA: polyunsaturated fatty acids; GSH: glutathione; GS-SG: oxidized glutathione; GPX4: glutathione peroxidase 4; HMG-CoA: hydroxy methylglutaryl coenzyme A; HMGCR: HMG-CoA reductase; SREBP2: sterol regulatory element binding protein-2; NOX: nitrogen oxide; DPP4: dipeptidyl peptidase 4; SAT1: spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1; ALOX15: arachidonate-15-lipoxygenase; POR: cytochrome P450 oxidoreductase; PUFA-CoA: coenzyme A containing polyunsaturated fatty acid chain; PUFA-PL: phospholipid containing polyunsaturated fatty acid chain; ETC: electron transport chain; IPLA2β: calcium-independent phospholipase A2β; Gln: glutamine; GLS: glutaminase

(calcium-independent phospholipase A2 β , iPLA2 β)介导的过氧化脂质解毒也能够抑制ROS诱导的应激和p53驱动的铁死亡。而且抑制异种移植小鼠模型中内源性iPLA2 β 会导致肿瘤细胞对p53驱动的铁死亡更敏感,并促进p53依赖性的肿瘤抑制作用^[77]。有趣的是,肿瘤细胞的铁死亡对p53也存在负调控作用,这与p53调节肿瘤的其他代谢途径类似。例如,研究发现,p53与脂质代谢之间存在关联并能阻断铁死亡,其中p53通过不依赖于转录的方式抑制二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4,

DPP4)的活性来限制erastin诱导的铁死亡。一旦p53发生缺失则会阻止DPP4的核积累,并促进质膜相关的DPP4依赖性脂质过氧化,最终导致铁死亡的发生^[78]。

最新研究表明, p53对于维持细胞中的铁稳态很重要, 其中铁氧还蛋白还原酶(ferredoxin reductase, FDXR)是p53的作用靶点。FDXR通过线粒体中的铁氧还蛋白将电子从NADPH转移到细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)^[79], p53则通过调控FDXR进而调节铁代谢^[80]; 也有研究表明, p53通过调控关键铁传

传感器的表达在铁稳态中发挥作用, 如p53通过增加铁硫簇(iron-sulfur clusters, ISCU)的表达保护细胞免受铁超载^[81]. 这些研究表明, p53对肿瘤细胞中铁代谢调控和对铁稳态的维持极其重要, 这一功能可能增加了人们对p53肿瘤抑制作用的认识.

2.7 活性氧代谢

ROS的产生对肿瘤细胞的生存具有双重影响. 适度的ROS能促进癌细胞内信号转导和细胞增殖. 过量的ROS可能引起DNA损伤、基因组不稳定和细胞死亡^[82]. 在此过程中, ROS产生系统或抗ROS系统的失调都会导致ROS水平的失调. 因此癌细胞为限制ROS的积累, 相应地发展了多种抗氧化机制. 这不仅有利于细胞稳态的建立, 还能创造利于肿瘤细胞生长的肿瘤微环境^[83]. 值得注意的是, 肿瘤抑制因子p53诱导*Puma*, *Noxa*和*Bax*这三个促凋亡靶基因的表达介导细胞发生凋亡, 这是p53发挥肿瘤抑制功能的重要原因. 而这三个靶基因的部分功能则是通过触发细胞ROS的产生来实现^[84].

肿瘤抑制因子p53可以激活过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPX1)、锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)等抗氧化蛋白的表达, 从而导致细胞内的ROS失衡, 最后导致细胞凋亡^[85]. 中性粒细胞胞质因子2(neutrophil chemotactic factor, NCF2)是NADPH氧化酶复合物的胞质亚基, p53可以直接结合NCF2的启动子, 从而激活其下游基因的转录, 并进一步增强细胞NADPH氧化酶2型(NADPH oxidase type 2, Nox2)产生的ROS^[86]. 与之类似的是, p53还通过抑制其下游靶基因, 例如SLC7A11, NAD(P)H醌脱氢酶1(NAD(P)H quinone oxidoreductase, NQO1)和谷胱甘肽S-转移酶 α 1(glutathione S transferase α 1, GST- α 1)的表达, 从而拮抗NRF2的功能, 最终导致ROS的积累^[87]. 研究发现, 癌细胞为维持氧化还原平衡和肿瘤微环境的稳定性, 会通过代谢重编程机制导致丝氨酸代谢失调, 从而为核苷酸合成提供碳并维持细胞的抗氧化能力^[88]. 例如, 丝氨酸的缺乏会诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达增加, 并进一步增强内源性衍生的circMYH9表达. 最终增加肿瘤细胞的丝氨酸/甘氨酸代谢、NAD⁺/NADH比率和GSH循环, 并以p53依赖性方式抑制ROS, 影响肿瘤细胞的生长^[89]. 值

得一提的是, 有研究发现细胞内的ROS可以修饰p53蛋白的半胱氨酸残基, 并直接影响p53蛋白的结构和功能^[90]. 这些研究揭示了p53在调控肿瘤细胞活性氧代谢方面的重要生理功能, 进一步强调了p53参与的氧化应激反应是其发挥抑癌功能的重要组成部分.

3 p53调控自噬

自噬会通过降解蛋白质、细胞器和膜等物质参与肿瘤细胞代谢重编程过程中的代谢应激反应^[91]. 自噬的发生和程度对于肿瘤细胞的发生发展具有重要的功能, 其不仅可以通过限制肿瘤坏死和炎症的程度来支持癌细胞的发展, 也可以通过消除功能受损的细胞器和蛋白质来抑制癌症的发生; 并且过度自噬可能导致癌细胞发生死亡^[92]. 研究发现, 组织蛋白酶D(cathepsin D, CTSD)在多种类型的癌细胞中都可以诱导自噬的发生, 而p53能通过激活CTSD来诱导自噬, 并进一步增强p53介导的肿瘤抑制作用^[93,94]. 研究发现, 转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TGM2)是一种具有转酰胺和GTP酶活性的多功能酶, 其在细胞中的表达与活性与不同类型癌症的发展有关. p53可以激活TGM2的表达来促进自噬和肿瘤抑制功能, 并且TGM2有助于p53诱导自噬程序的发生和其肿瘤抑制功能^[95]. 此外, 精胺可以通过增加磷酸p53和乙酰p53的活性来激活p53, 从而在人纤维肉瘤细胞中诱导自噬^[96]. 其他研究表明, 自噬在消除异常线粒体的过程中也受到p53的调节. 在抗辐射癌细胞中, p53通过提高BCL2相互作用蛋白3(BCL2 interacting protein 3, BNIP3)的水平来诱导线粒体自噬, 从而清除异常线粒体以维持线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)并抑制糖酵解途径^[97]. p53除了具有激活自噬的功能外, 还具有抑制自噬的双重调控作用. 例如, p53直接与高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein 1, HMGB1)结合并将其隔离在细胞核中, 从而限制其诱导自噬的能力. 反过来, HMGB1也将p53隔离在细胞核中, 从而削弱细胞质p53介导的细胞凋亡功能^[98]. 有趣的是, 自噬也能通过调控p53的活性来发挥作用. 最新研究发现, 发生在肺癌干细胞的自噬会通过降解泛素化p53来增强其自我更新的能力. 并且肺癌干细胞可以利用自噬-p53-锌指E盒结合蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, Zeb1)轴维持肿瘤的发生和发展^[99]. 与之类似的研究也

表明, 自噬能通过抑制p53和氧化应激反应来促进小鼠的存活. 上述的研究不仅表明p53能调控肿瘤细胞的自噬, 还揭示了自噬功能的发挥依赖于p53对各种应激反应的响应能力^[100].

4 p53与肿瘤代谢信号通路的关联

在某些类型的癌症中, 肿瘤代谢重编程的发生与癌基因*c-Myc*和*HIF-1α*的激活有关. 这两个关键因子负责多个基因的转录, 并通过反馈机制调节细胞代谢^[101]. 有证据表明肿瘤微环境的缺氧状态与HIF-1α的激活和积累有关^[102], HIF-1α通过上调GLUT1/3、糖酵解酶(hexokinase 2, HK2)和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)来提高糖酵解速率^[103]. 同时, HIF-1α也上调PKM2, 并负责NADPH水平和细胞氧化还原状态的维持^[104]. 在轻度缺氧的正常细胞中, HIF-1α能够下调p53的表达水平, 进而通过竞争p300转录辅因子来减弱HIF-1α的转录水平. 然而, p53失活的肿瘤会丧失对HIF-1α和*c-Myc*的抑制功能^[105,106], 导致*c-Myc*和HIF-1α的表达水平增加并协同促进Warburg效应^[107], 这表明在肿瘤细胞的代谢过程中, p53能通过HIF-1α和*c-Myc*响应细胞缺氧因子信号, 并参与调控肿瘤细胞的代谢.

其他信号通路在癌症代谢重编程中也发挥关键作用, 如PI3K/Akt/mTOR和LKB1/AMPK, 它们通过影响HIF-1α和*c-Myc*与p53相互关联^[108,109]. Akt能通过MDM2抑制p53^[110], 反之, p53也可以通过PTEN抑制Akt/mTORC1通路^[111]. 有研究发现, PTEN和p53同时缺失时, 能够通过激活AKT-mTORC1和抑制miR143导致己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)表达量增多, 从而促进糖酵解^[112]. 细胞内葡萄糖水平的降低和AMP/ATP含量的增加会激活LKB1/AMPK通路, 导致p53的活性增强并抑制mTORC1通路^[113]. 值得注意的是, 在肿瘤代谢过程中, p53还通过天冬酰胺-天冬氨酸介导的LKB1-AMPK信号传导来调节天冬酰胺代谢并决定细胞存活^[52]. 并且被激活的AMPK和PI3K/Akt信号通路也可以增加6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶3的表达, 从而促进糖酵解通量的增强^[114]. p53还负向调节蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)/mTOR和IκB蛋白激酶(IκB kinase, IKK)/NF-κB信号通路以抑制糖酵解^[115-117] (图4). 除此之外, p53能通过影响其他途径

来调节脂质合成. 例如, mTORC1可以通过SREBP介导的转录程序增强脂肪生成^[118], 而p53可诱导包括PTEN、结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)、激活的单磷酸腺苷蛋白激酶β1(5'-AMP activated protein kinase beta 1, AMPKβ1)等靶基因的表达, 以响应应激信号并负向调控胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)介导的PKB-mTOR通路^[111,119], 从而导致脂肪生成减少.

5 p53的翻译后修饰对肿瘤代谢的调控

翻译后修饰(protein translational modifications, PTMs)是一种能够高效且精密调控p53功能的分子机制, 癌细胞内被修饰的p53蛋白会通过改变结构的稳定性、构象或定位来改变自身功能^[120]. 这意味着PTMs能通过影响p53的功能间接参与p53介导的肿瘤细胞代谢调控活动. 研究发现, p53的磷酸化是其诱导细胞发生凋亡的关键修饰. 例如, 通过在高葡萄糖浓度条件下用化学治疗的不同癌细胞系进行生化分析, 发现药物诱导p53的丝氨酸(serine)46位点磷酸化会因葡萄糖水平的上升而降低. 因此高葡萄糖条件下会导致p53去磷酸化而失去诱导细胞凋亡的能力^[121]. 然而, 并非所有的磷酸化p53都能诱导细胞凋亡. 当癌细胞缺乏谷氨酰胺的时候, IκB激酶β(IκB kinase β, IKKβ)会独立于NF-κB通路来磷酸化p53的丝氨酸392位点, 从而使得癌细胞适应缺乏谷氨酰胺的环境^[122]. 同时, 泛素化在p53的调控中也起着至关重要的作用. MDM2是主要的E3泛素连接酶和p53的负调节剂, 能够与p53结合并形成稳定的复合物来调节其活性. 有研究发现, 星型胶质瘤中的小脑变性相关蛋白1反义转录物(cerebellar degeneration-related protein 1 antisense, CDR1as)会通过破坏p53/MDM2复合物来抑制胶质瘤的发生. 其他的研究也表明, 丝/苏氨酸蛋白激酶Akt对MDM2的磷酸化调节会改变p53对肿瘤细胞活性氧的代谢, 从而促进癌细胞的增殖和肿瘤发生^[123]. 与之类似的是, 敲除HIF-1α的胰腺癌细胞会增加蛋白磷酸酶1调节亚基1B(protein phosphatase 1 regulatory subunit 1B, PPP1R1B)的表达并稳定MDM2的磷酸化, 进一步促进p53的泛素化降解, 最终促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[124]. 有趣的是, 新发现的UFMylation类泛素化修饰会拮抗MDM2介导p53的泛素化和蛋白酶体降解来稳

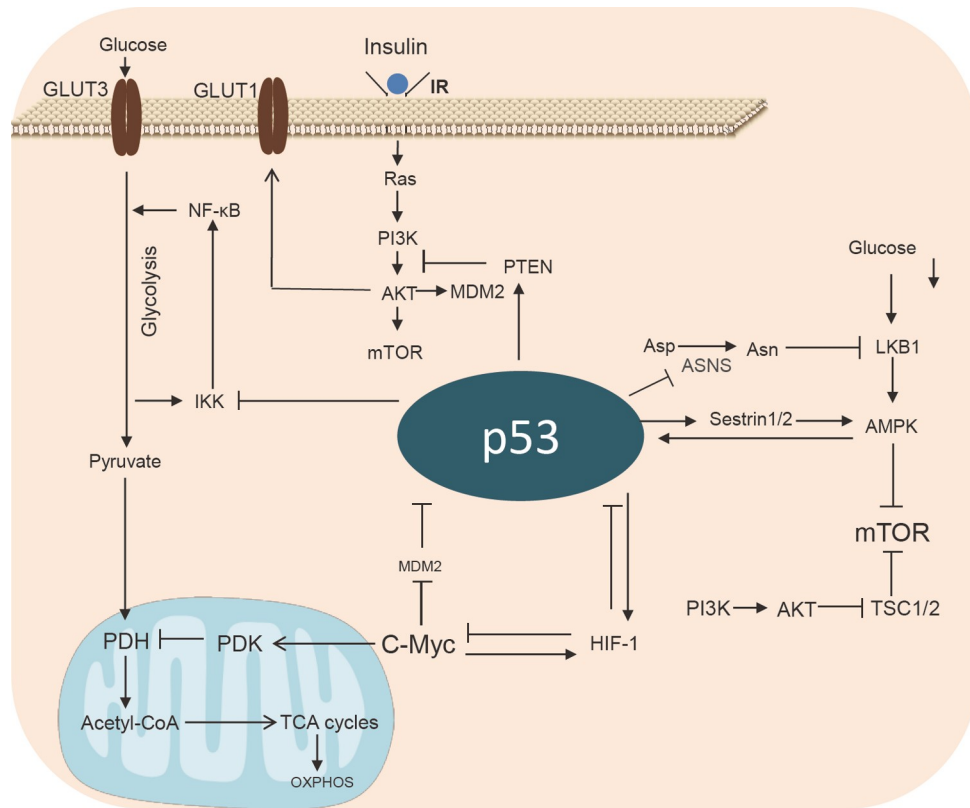


图 4 p53通过IKK/NF-κB信号通路抑制糖酵解示意图

Figure 4 p53 regulates glucose metabolism through IKK-NF-κB pathway

定p53, 从而维持蛋白的稳定性及肿瘤抑制功能^[125]。除磷酸化和泛素化修饰外, 其他的PTMs也通过调控p53的功能来参与肿瘤代谢过程。如前面所述的p53^{4KR}不仅会丧失调节细胞铁死亡的能力, 还会显著破坏p53对其代谢靶点TIGAR和GLS2的转录调控功能^[70]。这揭示了乙酰化位点对于维持p53功能的重要性。上述研究表明PTMs通过调控p53功能参与肿瘤的生长及代谢过程。

6 p53缺失或突变对肿瘤代谢的调控

与许多其他肿瘤抑制因子不同, p53是人类肿瘤中最常见的突变基因^[126]。而肿瘤相关的突变型p53蛋白不仅失去了野生型p53的抑癌功能, 还获得了独立于野生型p53之外的新的致癌功能^[127]。发生突变的p53不仅能促进细胞增殖、迁移、转移和化疗耐药性, 还能改变肿瘤代谢来促进肿瘤的发展^[128]。其中, Rho激酶A (rho-associated kinase A, RhoA)/Rho激酶(rho-asso-

ciated kinase, ROCK)信号通路的激活导致突变型p53获得功能活性, 并促进GLUT1易位到质膜从而增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取。研究发现, 在小鼠模型中通过抑制RhoA/ROCK/GLUT1信号通路能抑制肿瘤细胞中的糖酵解, 并破坏突变型p53在促进肿瘤生长中的功能^[129]。同时, 突变体p53可以诱导糖酵解酶己糖激酶II的表达, 从而促进糖酵解^[130]。另外, 突变型p53在调控脂质代谢方面也发挥功能, 一方面AMPK通过磷酸化SREBP1/2和ACC抑制脂质合成和脂肪酸氧化, 而突变型p53通过结合并激活转录因子SREBPs, 诱导甲羟戊酸途径中多个代谢基因的表达从而调节脂质代谢, 进而促进乳腺癌的发生和发展^[131]。另一方面, 突变型p53通过与AMPKα结合, 抑制AMPK活性, 从而促进脂质合成和肿瘤发生^[132]。除此之外, 突变型p53也被报道通过与转录因子ETS2合作, 转录激活核糖核苷酸还原酶亚基M2(ribonucleotide reductase regulatory subunit M2, RRM2)和胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)等核苷酸代谢基因, 促进核苷酸合成(图5)。通过实验进一

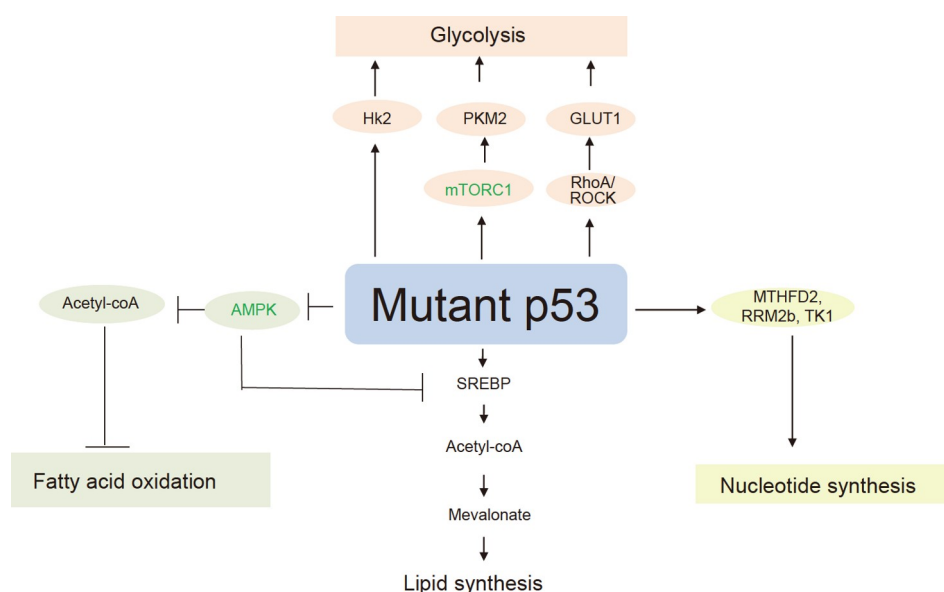


图5 突变体p53对代谢的调控

Figure 5 The regulation of metabolism by mutant p53

步证实, 敲低p53突变体会降低这些基因的表达, 从而上调核苷酸的生物合成并促进肿瘤的发生^[133]。有趣的是, 虽然具有致癌特性的p53突变体在多种类型的癌症中均被发现, 并且突变型的p53基因与野生型基因均能参与肿瘤代谢的调控。但是关于突变型p53的致癌活性是否受细胞代谢状态影响的研究报道较少。最近的研究揭示了苹果酸酶2的代谢产物2-羟基戊二酸能直接与突变型p53结合, 从而减少MDM2介导的突变体p53泛素化降解并促进肿瘤生长。实验进一步证实, 在肿瘤细胞培养基中添加2-羟基戊二酸补充剂能够维持苹果酸酶2缺乏细胞中突变p53蛋白的稳定性。这表明突变型p53不仅能够通过调控肿瘤代谢, 还能感应细胞代谢过程中的物质能量变化^[134]。这些发现共同表明突变型p53在介导癌症代谢变化中具有重要作用。

7 总结与展望

从缺乏营养的环境中获取必要的营养, 并利用这些营养维持生存能力和生物活动是肿瘤细胞代谢的一个共同特征。因此, 正常细胞发展成为肿瘤细胞的过程中, 一方面, 肿瘤细胞为满足自身增殖需求经常出现能量代谢的异常改变和代谢重编程现象; 另一方面, 肿瘤相关代谢重编程产生的代谢产物对基因表达、细胞分

化和肿瘤微环境有深远的影响。而肿瘤抑制基因p53除了能够诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞, 还能调控肿瘤细胞的各种代谢活动, 维持代谢稳态并发挥其肿瘤抑制功能。同时肿瘤细胞异常改变的新陈代谢不仅会导致多种细胞内信号通路的改变, 还会负反馈调节包括p53在内的肿瘤抑制因子, 导致癌基因和抑癌基因的表达出现异常。

值得注意的是, 突变型p53介导的肿瘤代谢变化对肿瘤细胞的生长和发展及其重要。如前所述, 野生型p53可以调控肿瘤代谢的许多方面, 并参与肿瘤细胞代谢重编程的发生发展过程。然而突变型的p53不仅会改变对肿瘤细胞的糖酵解、脂肪酸氧化、脂质和核酸合成的代谢调控, 还会导致其诱导癌细胞的铁死亡方式发生改变。越来越多的证据表明, p53突变蛋白在多种类型的癌症中高度表达, 并表现出与野生型p53相反的功能。但关于突变型p53在肿瘤代谢调控中的机制和不同形式的p53突变体对代谢产生的不同影响目前还不太清楚。而研究突变型p53的失活或突变型p53蛋白野生型功能的重新激活对p53介导的肿瘤代谢调节具有重要意义。因此突变型p53与野生型p53一样成为肿瘤治疗过程中极具吸引力的治疗靶点。未来的研究将大大提高对p53及其突变体在代谢调节中的功能和机制的认识, 以及对肿瘤

等疾病的影响。

肿瘤细胞的代谢重编程不仅涉及细胞本身对物质和能量的代谢途径, 还涉及肿瘤微环境中各种刺激因子对肿瘤细胞内部信号的逐级调控。因此, 肿瘤代谢变化是一个动态的、高度复杂的通路网络。而p53的代谢调控一直是p53研究的一个高度动态和快速发展

的领域。未来研究关于p53的激活和p53响应代谢压力变化的机制, 不仅会促进人们对p53在调控肿瘤代谢方面的重要功能的理解, 还将大大提高人们对p53突变的原因及其突变体在代谢调节中的功能机制, 以及对肿瘤发生、转移和治疗抗性事件的认识。这将使得p53有潜力为癌症治疗开辟新的途径。

参考文献

- 1 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 2 Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23: 27–47
- 3 Levine A J, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 749–758
- 4 Valente L J, Gray D H D, Michalak E M, et al. p53 efficiently suppresses tumor development in the complete absence of its cell-cycle inhibitory and proapoptotic effectors p21, Puma, and Noxa. *Cell Rep*, 2013, 3: 1339–1345
- 5 Li T, Kon N, Jiang L, et al. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell*, 2012, 149: 1269–1283
- 6 Bensaad K, Tsuruta A, Selak M A, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006, 126: 107–120
- 7 Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky M V, et al. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7461–7466
- 8 Maddocks O D K, Berkers C R, Mason S M, et al. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature*, 2013, 493: 542–546
- 9 Baker S J, Preisinger A C, Jessup J M, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*, 1990, 50: 7717–7722
- 10 Finlay C A, Hinds P W, Levine A J. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*, 1989, 57: 1083–1093
- 11 Momand J, Wu H H, Dasgupta G. MDM2—master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene*, 2000, 242: 15–29
- 12 Harris S L, Levine A J. The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 2005, 24: 2899–2908
- 13 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8: 519–530
- 14 Guppy M, Greiner E, Brand K. The role of the Crabtree effect and an endogenous fuel in the energy metabolism of resting and proliferating thymocytes. *Eur J Biochem*, 1993, 212: 95–99
- 15 Zhang C, Liu J, Wu R, et al. Tumor suppressor p53 negatively regulates glycolysis stimulated by hypoxia through its target RRAD. *Oncotarget*, 2014, 5: 5535–5546
- 16 Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters *GLUT1* and *GLUT4* gene expression. *Cancer Res*, 2004, 64: 2627–2633
- 17 Li H, Jögl G. Structural and biochemical studies of TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator). *J Biol Chem*, 2009, 284: 1748–1754
- 18 Kondoh H, Lleonart M E, Gil J, et al. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res*, 2005, 65: 177–185
- 19 Khan M R, Xiang S, Song Z, et al. The p53-inducible long noncoding RNA TRINGS protects cancer cells from necrosis under glucose starvation. *EMBO J*, 2017, 36: 3483–3500
- 20 Garufi A, Pistrutto G, Baldari S, et al. p53-Dependent PUMA to DRAM antagonistic interplay as a key molecular switch in cell-fate decision in normal/high glucose conditions. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 126
- 21 Wamelink M M C, Struys E A, Jakobs C. The biochemistry, metabolism and inherited defects of the pentose phosphate pathway: a review. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31: 703–717
- 22 Luo W, Semenza G L. Emerging roles of PKM2 in cell metabolism and cancer progression. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 560–566
- 23 Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 310–316

- 24 Franklin D A, He Y, Leslie P L, et al. p53 coordinates DNA repair with nucleotide synthesis by suppressing PFKFB3 expression and promoting the pentose phosphate pathway. *Sci Rep*, 2016, 6: 38067
- 25 Du W, Jiang P, Mancuso A, et al. TAp73 enhances the pentose phosphate pathway and supports cell proliferation. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 991–1000
- 26 Montal E D, Dewi R, Bhalla K, et al. PEPCK coordinates the regulation of central carbon metabolism to promote cancer cell growth. *Mol Cell*, 2015, 60: 571–583
- 27 Desideri E, Vegliante R, Ciriolo M R. Mitochondrial dysfunctions in cancer: genetic defects and oncogenic signaling impinging on TCA cycle activity. *Cancer Lett*, 2015, 356: 217–223
- 28 Contractor T, Harris C R. p53 negatively regulates transcription of the pyruvate dehydrogenase kinase Pdk2. *Cancer Res*, 2012, 72: 560–567
- 29 Hu W, Zhang C, Wu R, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7455–7460
- 30 Morris J P Iv, Yashinskii J J, Koche R, et al. α -Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression. *Nature*, 2019, 573: 595–599
- 31 Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 732–749
- 32 Swinnen J V, Brusselmans K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, 9: 358–365
- 33 Hallenborg P, Feddersen S, Madsen L, et al. The tumor suppressors pRB and p53 as regulators of adipocyte differentiation and function. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13: 235–246
- 34 Wang X, Zhao X, Gao X, et al. A new role of p53 in regulating lipid metabolism. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5: 147–150
- 35 Moon S H, Huang C H, Houlihan S L, et al. p53 represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression. *Cell*, 2019, 176: 564–580.e19
- 36 Parrales A, Iwakuma T. p53 as a regulator of lipid metabolism in cancer. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 2074
- 37 Liu Y, He Y, Jin A, et al. Ribosomal protein-Mdm2-p53 pathway coordinates nutrient stress with lipid metabolism by regulating MCD and promoting fatty acid oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E2414–E2422
- 38 Leonardi R, Zhang Y M, Rock C O, et al. Coenzyme A: back in action. *Prog Lipid Res*, 2005, 44: 125–153
- 39 Foster D W. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann New York Acad Sci*, 2004, 1033: 1–16
- 40 Wang S J, Yu G, Jiang L, et al. p53-Dependent regulation of metabolic function through transcriptional activation of pantothenate kinase-1 gene. *Cell Cycle*, 2013, 12: 753–761
- 41 Assaily W, Rubinger D A, Wheaton K, et al. ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress. *Mol Cell*, 2011, 44: 491–501
- 42 DeBerardinis R J, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene*, 2010, 29: 313–324
- 43 Wang Y, Bai C, Ruan Y, et al. Coordinative metabolism of glutamine carbon and nitrogen in proliferating cancer cells under hypoxia. *Nat Commun*, 2019, 10: 201
- 44 Yang L, Achreja A, Yeung T L, et al. Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth. *Cell Metab*, 2016, 24: 685–700
- 45 Fuchs B C, Bode B P. Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator. *J Surg Res*, 2006, 131: 26–40
- 46 Lora J, Alonso F J, Segura J A, et al. Antisense glutaminase inhibition decreases glutathione antioxidant capacity and increases apoptosis in Ehrlich ascitic tumour cells. *Eur J Biochem*, 2004, 271: 4298–4306
- 47 Chang G G, Tong L. Structure and function of malic enzymes, a new class of oxidative decarboxylases. *Biochemistry*, 2003, 42: 12721–12733
- 48 Jiang P, Du W, Mancuso A, et al. Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence. *Nature*, 2013, 493: 689–693
- 49 Reid M A, Wang W I, Rosales K R, et al. The B55 α subunit of PP2A drives a p53-dependent metabolic adaptation to glutamine deprivation. *Mol Cell*, 2013, 50: 200–211
- 50 Zhang J, Fan J, Venneti S, et al. Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion. *Mol Cell*, 2014, 56: 205–218
- 51 Story M D, Voehringer D W, Stephens L C, et al. L-asparaginase kills lymphoma cells by apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1993, 32: 129–133
- 52 Deng L, Yao P, Li L, et al. p53-mediated control of aspartate-asparagine homeostasis dictates LKB1 activity and modulates cell survival. *Nat*

- [Commun](#), 2020, 11: 1755
- 53 Bodega G, Segura B, Ciordia S, et al. Ammonia affects astroglial proliferation in culture. [PLoS ONE](#), 2015, 10: e0139619
 - 54 Spinelli J B, Yoon H, Ringel A E, et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. [Science](#), 2017, 358: 941–946
 - 55 Li L, Mao Y, Zhao L, et al. p53 regulation of ammonia metabolism through urea cycle controls polyamine biosynthesis. [Nature](#), 2019, 567: 253–256
 - 56 Zhang T, Hu L, Tang J F, et al. Metformin inhibits the urea cycle and reduces putrescine generation in colorectal cancer cell lines. [Molecules](#), 2021, 26: 1990
 - 57 Aird K M, Zhang R. Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer. [Cancer Lett](#), 2015, 356: 204–210
 - 58 Holzer K, Drucker E, Roessler S, et al. Proteomic analysis reveals gmp synthetase as p53 repression target in liver cancer. [Am J Pathol](#), 2017, 187: 228–235
 - 59 He Z, Hu X, Liu W, et al. P53 suppresses ribonucleotide reductase via inhibiting mTORC1. [Oncotarget](#), 2017, 8: 41422–41431
 - 60 Li G, Wu J, Li L, et al. p53 deficiency induces MTHFD2 transcription to promote cell proliferation and restrain DNA damage. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2021, 118
 - 61 Lawen A, Lane D J R. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. [Antioxid Redox Signal](#), 2013, 18: 2473–2507
 - 62 Pinnix Z K, Miller L D, Wang W, et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. [Sci Transl Med](#), 2010, 2: 43ra56
 - 63 Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer. [Oncogene](#), 2017, 36: 4089–4099
 - 64 Tesfay L, Clausen K A, Kim J W, et al. Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. [Cancer Res](#), 2015, 75: 2254–2263
 - 65 Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. [Int J Mol Sci](#), 2016, 17: 130
 - 66 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. [Cell](#), 2012, 149: 1060–1072
 - 67 Chen X, Yu C, Kang R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis. [Cell Death Differ](#), 2021, 28: 1135–1148
 - 68 Bannai S, Kitamura E. Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture. [J Biol Chem](#), 1980, 255: 2372–2376
 - 69 Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. [Nature](#), 2015, 520: 57–62
 - 70 Wang S J, Li D, Ou Y, et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression. [Cell Rep](#), 2016, 17: 366–373
 - 71 Wang Y, Yang L, Zhang X, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis by H₂B monoubiquitination and p53. [EMBO Rep](#), 2019, 20: e47563
 - 72 Wu J, Minikes A M, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling. [Nature](#), 2019, 572: 402–406
 - 73 Matés J M, Campos-Sandoval J A, de Los Santos-Jiménez J, et al. Glutaminases regulate glutathione and oxidative stress in cancer. [Arch Toxicol](#), 2020, 94: 2603–2623
 - 74 Kang R, Kroemer G, Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network. [Free Radical Biol Med](#), 2019, 133: 162–168
 - 75 Ou Y, Wang S J, Li D, et al. Activation of *SAT1* engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2016, 113: E6806–E6812
 - 76 Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. [Nat Cell Biol](#), 2019, 21: 579–591
 - 77 Chen D, Chu B, Yang X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4. [Nat Commun](#), 2021, 12: 3644
 - 78 Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity. [Cell Rep](#), 2017, 20: 1692–1704
 - 79 Hwang P M, Bunz F, Yu J, et al. Ferredoxin reductase affects p53-dependent, 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells. [Nat Med](#), 2001, 7: 1111–1117
 - 80 Zhang Y, Qian Y, Zhang J, et al. Ferredoxin reductase is critical for p53-dependent tumor suppression via iron regulatory protein 2. [Genes Dev](#), 2017, 31: 1243–1256
 - 81 Funaiuchi Y, Tanikawa C, Yi Lo P H, et al. Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway. [Sci Rep](#), 2015, 5: 16497
 - 82 Chio I I C, Tuveson D A. ROS in cancer: the burning question. [Trends Mol Med](#), 2017, 23: 411–429
 - 83 Sarsour E H, Kumar M G, Chaudhuri L, et al. Redox control of the cell cycle in health and disease. [Antioxid Redox Signal](#), 2009, 11: 2985–3011

- 84 He H, Zang L H, Feng Y S, et al. Physalin A induces apoptosis via p53-Noxa-mediated ROS generation, and autophagy plays a protective role against apoptosis through p38-NF- κ B survival pathway in A375-S2 cells. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148: 544–555
- 85 Hussain S P, Amstad P, He P, et al. p53-induced up-regulation of MnSOD and GPx but not catalase increases oxidative stress and apoptosis. *Cancer Res*, 2004, 64: 2350–2356
- 86 Italiano D, Lena A M, Melino G, et al. Identification of NCF2/p67phox as a novel p53 target gene. *Cell Cycle*, 2012, 11: 4589–4596
- 87 Faraonio R, Vergara P, Di Marzo D, et al. p53 suppresses the Nrf2-dependent transcription of antioxidant response genes. *J Biol Chem*, 2006, 281: 39776–39784
- 88 Liou G Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Res*, 2010, 44: 479–496
- 89 Liu X, Liu Y, Liu Z, et al. CircMYH9 drives colorectal cancer growth by regulating serine metabolism and redox homeostasis in a p53-dependent manner. *Mol Cancer*, 2021, 20: 114
- 90 Eriksson S E, Ceder S, Bykov V J N, et al. p53 as a hub in cellular redox regulation and therapeutic target in cancer. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11: 330–341
- 91 Reggiori F, Komatsu M, Finley K, et al. Selective types of autophagy. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012
- 92 Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 961–967
- 93 Zheng W, Chen Q, Wang C, et al. Inhibition of Cathepsin D (CTSD) enhances radiosensitivity of glioblastoma cells by attenuating autophagy. *Mol Carcinog*, 2020, 59: 651–660
- 94 Ikeguchi M, Sakatani T, Ueta T, et al. Correlation between cathepsin D expression and p53 protein nuclear accumulation in oesophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 121–126
- 95 Yeo S Y, Itahana Y, Guo A K, et al. Transglutaminase 2 contributes to a TP53-induced autophagy program to prevent oncogenic transformation. *eLife*, 2016, 5: e07101
- 96 Chae Y B, Kim M M. Activation of p53 by spermine mediates induction of autophagy in HT1080 cells. *Int J Biol Macromol*, 2014, 63: 56–63
- 97 Chang H W, Kim M R, Lee H J, et al. p53/BNIP3-dependent mitophagy limits glycolytic shift in radioresistant cancer. *Oncogene*, 2019, 38: 3729–3742
- 98 Livesey K M, Kang R, Vernon P, et al. p53/HMGB1 complexes regulate autophagy and apoptosis. *Cancer Res*, 2012, 72: 1996–2005
- 99 Wang J, Liu D, Sun Z, et al. Autophagy augments the self-renewal of lung cancer stem cells by the degradation of ubiquitinated p53. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 98
- 100 Yang Y, Karsli-Uzunbas G, Poillet-Perez L, et al. Autophagy promotes mammalian survival by suppressing oxidative stress and p53. *Genes Dev*, 2020, 34: 688–700
- 101 Yeung S J, Pan J, Lee M H. Roles of p53, Myc and HIF-1 in regulating glycolysis—the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 3981–3999
- 102 Lando D, Peet D J, Whelan D A, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch. *Science*, 2002, 295: 858–861
- 103 Denko N C. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 705–713
- 104 Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, 145: 732–744
- 105 Dai M S, Jin Y, Gallegos J R, et al. Balance of Yin and Yang: ubiquitylation-mediated regulation of p53 and c-Myc. *Neoplasia*, 2006, 8: 630–644
- 106 Obacz J, Pastorekova S, Vojtesek B, et al. Cross-talk between HIF and p53 as mediators of molecular responses to physiological and genotoxic stresses. *Mol Cancer*, 2013, 12: 93
- 107 Huang L E. Carrot and stick: HIF- α engages c-Myc in hypoxic adaptation. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 672–677
- 108 Muñoz-Pinedo C, El Mjiyad N, Ricci J E. Cancer metabolism: current perspectives and future directions. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e248
- 109 Ramjaun A R, Downward J. Ras and phosphoinositide 3-kinase: partners in development and tumorigenesis. *Cell Cycle*, 2007, 6: 2902–2905
- 110 Gottlieb T M, Leal J F M, Seger R, et al. Cross-talk between Akt, p53 and Mdm2: possible implications for the regulation of apoptosis. *Oncogene*, 2002, 21: 1299–1303
- 111 Feng Z, Hu W, de Stanchina E, et al. The regulation of AMPK β 1, TSC2, and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue specificity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways. *Cancer Res*, 2007, 67: 3043–3053
- 112 Wang L, Xiong H, Wu F, et al. Hexokinase 2-mediated Warburg effect is required for PTEN- and p53-deficiency-driven prostate cancer growth.

[Cell Rep](#), 2014, 8: 1461–1474

- 113 Feng Z, Zhang H, Levine A J, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2005, 102: 8204–8209
- 114 Rodríguez-García A, Samsó P, Fontova P, et al. TGF- β 1 targets Smad, p38 MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways to induce PFKFB3 gene expression and glycolysis in glioblastoma cells. [FEBS J](#), 2017, 284: 3437–3454
- 115 Cairns R A, Harris I S, Mak T W. Regulation of cancer cell metabolism. [Nat Rev Cancer](#), 2011, 11: 85–95
- 116 Vousden K H, Ryan K M. p53 and metabolism. [Nat Rev Cancer](#), 2009, 9: 691–700
- 117 Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation. [Nat Cell Biol](#), 2008, 10: 611–618
- 118 Soliman G A. The integral role of mTOR in lipid metabolism. [Cell Cycle](#), 2011, 10: 861–862
- 119 Budanov A V, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. [Cell](#), 2008, 134: 451–460
- 120 Liu Y, Tavana O, Gu W. p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. [J Mol Cell Biol](#), 2019, 11: 564–577
- 121 Garufi A, D’Orazi G. High glucose dephosphorylates serine 46 and inhibits p53 apoptotic activity. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2014, 33: 79
- 122 Ishak Gabra M B, Yang Y, Lowman X H, et al. IKK β activates p53 to promote cancer cell adaptation to glutamine deprivation. [Oncogenesis](#), 2018, 7: 93
- 123 Chibaya L, Karim B, Zhang H, et al. Mdm2 phosphorylation by Akt regulates the p53 response to oxidative stress to promote cell proliferation and tumorigenesis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2021, 118
- 124 Tiwari A, Tashiro K, Dixit A, et al. Loss of HIF1A from pancreatic cancer cells increases expression of PPP1R1B and degradation of p53 to promote invasion and metastasis. [Gastroenterology](#), 2020, 159: 1882–1897.e5
- 125 Liu J, Guan D, Dong M, et al. UFMylation maintains tumour suppressor p53 stability by antagonizing its ubiquitination. [Nat Cell Biol](#), 2020, 22: 1056–1063
- 126 Olivier M, Hussain S P, Caron de Fromental C, et al. TP53 mutation spectra and load: a tool for generating hypotheses on the etiology of cancer. [IARC Sci Publ](#), 2004, 157: 247–270
- 127 Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. [Cold Spring Harbor Perspectives Biol](#), 2010, 2: a001107
- 128 Muller P A J, Vousden K H. p53 mutations in cancer. [Nat Cell Biol](#), 2013, 15: 2–8
- 129 Zhang C, Liu J, Liang Y, et al. Tumour-associated mutant p53 drives the Warburg effect. [Nat Commun](#), 2013, 4: 2935
- 130 Goel A, Mathupala S P, Pedersen P L. Glucose metabolism in cancer. [J Biol Chem](#), 2003, 278: 15333–15340
- 131 Freed-Pastor W A, Mizuno H, Zhao X, et al. Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway. [Cell](#), 2012, 148: 244–258
- 132 Zhou G, Wang J, Zhao M, et al. Gain-of-function mutant p53 promotes cell growth and cancer cell metabolism via inhibition of AMPK activation. [Mol Cell](#), 2014, 54: 960–974
- 133 Kollareddy M, Dimitrova E, Vallabhaneni K C, et al. Regulation of nucleotide metabolism by mutant p53 contributes to its gain-of-function activities. [Nat Commun](#), 2015, 6: 7389
- 134 Zhao M, Yao P, Mao Y, et al. Malic enzyme 2 maintains protein stability of mutant p53 through 2-hydroxyglutarate. [Nat Metab](#), 2022, 4: 225–238

p53 and cancer metabolism

ZHANG Xian-Hong & LI Le

Key Lab of Ministry of Education for Protection and Utilization of Special Biological Resources in Western China, School of Life Sciences, Ningxia University, Yinchuan 750021, China

p53 has actions in cell cycle inhibition, induction of cell senescence and apoptosis and plays a role in tumor suppression. p53 has been reported to influence redox homeostasis and metabolic stability and also to mediate intracellular ferroptosis, thereby affecting the growth of cancer cells. Metabolic reprogramming of tumor cells is also modulated by p53 with resultant tumor inhibition. However, mutant p53 has altered metabolic regulatory functions from the wild-type protein and tumor inhibitory activity may be impaired. The current study reviews the metabolic regulatory activity of p53 and its involvement in the oxidative stress response and autophagy process in tumor cells. Post-translational modification of p53 and the functional changes of mutant p53 in tumor cells are discussed. Key roles of p53 in regulation of tumor metabolism are analyzed. The aim was to provide reference materials to aid the understanding of p53 regulatory functions and anticancer roles for research purposes.

p53, tumor metabolism abnormality, tumor metabolic regulation, autophagy, reactive oxygen species

doi: [10.1360/SSV-2022-0009](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0009)