



肿瘤细胞代谢异常及其调控机制

魏浩然, 高平*

中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027

联系人, E-mail: pgao2@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-28; 接受日期: 2016-11-30; 网络发表日期: 2017-01-18

国家自然科学基金(批准号: 81530076, 81372148, 31571472)和科技部重大科学研究计划(批准号: 2014CB910600)资助

摘要 肿瘤细胞的异常代谢已成为肿瘤研究领域的共识. 肿瘤细胞代谢重编程的发生是为了维持在恶劣微环境中的存活和无限增殖. 因此, 肿瘤细胞异常的代谢通路、代谢调控蛋白及代谢酶可能是肿瘤治疗的关键靶点. 本文旨在介绍近年来肿瘤代谢的研究进展及肿瘤代谢研究对癌症治疗的意义.

关键词 肿瘤代谢, 代谢酶, Warburg效应

代谢, 广义上指活的生物体内产生和消耗生物能量过程的总和. 从生物体利用的营养物质的不同可将代谢分为糖、脂以及氨基酸的代谢. 从代谢通路特点又可分为: 合成简单小分子或将小分子继续合成生物大分子的合成代谢; 将各类生物分子降解以产生能量的分解代谢; 清除生物体产生的有毒废物的清除代谢. 不同营养物质以及代谢通路互相关联, 构成了复杂的代谢网络. 生物体通过代谢获得所需能量, 并维持体内各类物质间的稳态^[1].

2011年, Hanahan和Weinberg^[2]总结了近10年来肿瘤研究的热点, 将肿瘤的六大特征扩增为十大特征. 他们把肿瘤细胞异常的能量代谢列为新增的特征之一, 可见肿瘤的代谢异常已成为肿瘤学研究的热点. 从德国科学家Warburg最早发现肿瘤细胞存在有氧糖酵解的现象到如今对肿瘤代谢活动的各个方面(糖、脂肪、氨基酸等)的解析和复杂代谢调控网络的发现, 肿瘤代谢的研究进入了更加引人注目的高地. 本文主要关注肿瘤细胞内异常的代谢途径, 如葡萄糖、谷氨

酰胺等代谢途径, 以及肿瘤细胞内异常表达的调节因子、代谢酶和代谢产物之间构成的复杂代谢调控网络. 研究剖析肿瘤细胞的代谢重编程, 对于发现抗肿瘤的潜在靶点和开发抗癌药物都具有重要意义.

1 肿瘤细胞有氧糖酵解与谷氨酰胺代谢

1924, Warburg在实验中观察到肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下依然优先利用糖酵解产能, 这一有别于正常细胞采用氧化磷酸化产能的特殊代谢方式后来被称为“Warburg效应”——即有氧糖酵解^[3,4]. 然而一直困扰科学家的是肿瘤细胞为何采用有氧糖酵解这一相对更为低效的产能方式. 近年来关于肿瘤代谢的研究又让人们重新审视肿瘤细胞的Warburg效应. 其实除了肿瘤细胞, 快速增殖的细胞, 无论是微生物还是淋巴细胞都是采用有氧糖酵解. 近年来研究者提出有氧糖酵解过程产生的许多代谢中间产物可以作为细胞增殖的重要原料, 这方面对细胞增殖的贡献可

引用格式: 魏浩然, 高平. 肿瘤细胞代谢异常及其调控机制. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 132-139
Wei H R, Gao P. Regulation of cancer cell metabolism. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 132-139, doi: [10.1360/N052016-00334](https://doi.org/10.1360/N052016-00334)

能远超过它在发酵产能方面对细胞增殖的贡献. 近年来谷氨酰胺作为肿瘤细胞重要的代谢底物逐渐被人们重视, 肿瘤细胞大量吸收谷氨酰胺, 进入细胞质或线粒体(谷氨酰胺对线粒体的补缺), 维持了TCA循环的稳定运转. 而且谷氨酰胺在为细胞提供碳氮源、能量, 维持细胞氧化还原稳态和脂肪酸合成等生物过程中发挥了重要的作用.

1.1 有氧糖酵解为肿瘤细胞提供了生物大分子合成的原料

亲代细胞分裂产生子代细胞伴随着细胞内遗传物质的复制和生物大分子的合成, 如DNA、RNA、蛋白质和脂质. 葡萄糖通过糖酵解产生的许多中间代谢物作为细胞生命活动的重要原料, 例如, 糖酵解产生的葡萄糖-6-磷酸是核苷酸碳骨架的重要前体; 嘌呤合成中所需的甘氨酸和甲基四氢叶酸也可从糖酵解来源的中间产物获取. 葡萄糖对脂质合成也有很大贡献, 例如, 糖酵解中间产物磷酸二羟丙酮是甘油-3-磷酸的前体, 后者为细胞的结构脂质和膜成分提供了骨架. 另一重要的糖酵解中间产物磷酸甘油酸是细胞内鞘脂的前体, 鞘脂作为质膜表面的重要组分, 它参与到细胞生长分化、衰老、凋亡和癌变的复杂过程中.

增殖细胞中蛋白质占细胞干重很大的比例, 这就对氨基酸的合成有了很大的需求. 葡萄糖有氧糖酵解的中间产物就可以作为细胞非必需氨基酸的碳源, 例如, 甘油酸-3-磷酸为半胱氨酸、甘氨酸和丝氨酸提供碳源, 丙酮酸为丙氨酸提供碳源. 这些氨基酸在胞内均发挥了重要的生理作用.

许多证据均表明糖酵解和生物大分子的合成密切相关, 肿瘤细胞之所以维持高水平的糖酵解不仅是出于产能的需要, 更重要的是为细胞分裂准备必要的物质“砖块”.

1.2 谷氨酰胺在线粒体补缺和ATP产生过程中发挥重要作用

谷氨酰胺作为血液含量最为丰富的氨基酸, 它在肿瘤细胞的糖酵解供能不足时发挥着不可替代的作用. 谷氨酰胺通过细胞膜上的转运体进入到细胞内, 在谷氨酰胺酶催化下转化为谷氨酸, 谷氨酸可以在胞质溶胶或者线粒体中发挥作用. 谷氨酰胺的生物学功能有以下4点: (i) 提供还原力. DeBerardinis等人^[5]在

人神经胶质瘤细胞中发现谷氨酰胺通过氧化分解途径, 在苹果酸脱氢酶催化下产生NADPH, 为细胞脂肪酸的合成提供了还原力; (ii) 提供生物能量. 除了葡萄糖可以氧化分解产生ATP, 谷氨酰胺也为增殖细胞供给ATP, Reitzer等人^[6]发现, 在HeLa细胞培养基中即使存在高浓度的葡萄糖, 超过1/2的ATP也从谷氨酰胺产生; (iii) 提供大分子合成原料. 谷氨酰胺既为核苷酸和氨基酸的合成提供氮源, 也为脂肪酸合成提供碳源. 除了葡萄糖, 谷氨酰胺也是脂肪酸合成原料乙酰辅酶A的重要来源, DeBerardinis等人^[5]用¹³C标记的谷氨酰胺实验发现在恶性神经胶质瘤细胞中柠檬酸从线粒体进入胞浆用于脂肪酸的合成, 造成线粒体中草酰乙酸量的不足, 而标记的谷氨酰胺脱氨后进入TCA循环, 转化成草酰乙酸, 进而维持TCA循环的高效运转, 并且谷氨酰胺在这过程中也为脂肪酸合成提供了部分碳源. 这一结果部分回答了肿瘤细胞如此依赖谷氨酰胺的内在原因. Mullen等人^[7]也发现在电子传递链缺陷的骨肉瘤细胞中谷氨酰胺在胞质中通过还原代谢途径为脂肪酸合成提供了原料——乙酰辅酶A, 进而促进了这类肿瘤细胞的脂肪酸的合成. 另外Metallo等人^[8]也发现在低氧环境下, 胞质中谷氨酰胺还原分解途径对于维持肾癌细胞脂肪酸的合成也至关重要; (iv) 提供胞内谷胱甘肽. 作为谷胱甘肽合成前体, 谷氨酰胺对维持胞内氧化还原稳态具有重要意义.

1.3 肿瘤细胞利用其他物质供给自身能量

肿瘤细胞可以通过改变代谢方式适应环境压力. 除了糖、脂、氨基酸这些细胞中最主要的供能物质, 肿瘤细胞也可以通过利用其他物质获得能量. 例如, 肝癌细胞和神经瘤在ACSS2介导下利用乙酸获取大部分能量^[9]; 在肝脏转移灶中的结肠癌细胞可以促进周围肝细胞生成磷酸肌酸, 再将其运入细胞并加以利用^[10]. Huang等人^[11]近来发现肝癌细胞在血清饥饿时可以利用肝脏产生的酮体维持自身存活. 这一过程是通过活化AKT-SPI信号来激活酮体利用相关酶OXCT1的表达, 从而实现肝癌细胞对酮体的利用. 肝脏是人体产生酮体最主要的器官, 但是肝脏自身不能利用酮体, 而OXCT1所介导的酮体分解有助于肝癌细胞在营养匮乏条件下获得能量, 抵抗饥饿所引起的细胞自噬, 帮助肿瘤细胞存活.

2 关键因子和代谢酶驱动肿瘤细胞的代谢异常

细胞中各种信号通路对于维持细胞的生长、存活、分裂和凋亡都至关重要。调控细胞生长分裂的信号通路在正常细胞和肿瘤细胞中是保守的,但是不同于正常细胞的是肿瘤细胞可以不受外界环境信号的刺激,持续活化细胞增殖的信号通路。细胞内的代谢事件也是受到上游信号调控的,癌细胞异常的信号通路的活化或抑制就会造成代谢重编程,从而使肿瘤细胞更聪明地组织安排自己的生命代谢活动。正如PI3K-AKT通路活化促进了细胞膜表面的葡萄糖转运体GLUT1的表达,进而促进了肿瘤细胞的糖酵解^[12], Elstrom等人^[13]、Gottlob等人^[14]和Deprez等人^[15]也发现AKT通过活化PFK2增强糖酵解流。DeBerardinis等人^[16]也发现当缺乏外界生长信号时,肿瘤细胞内基因突变活化的PI3K信号通路作为糖酵解的主要驱动者。

2.1 调控肿瘤细胞代谢的关键因子

(1) MYC。MYC是经典的癌基因,它作为螺旋-转角-螺旋亮氨酸拉链构型的转录因子,可以和MAX(MYC相关蛋白)形成异源二聚体,结合至DNA上特定的位点(E-boxes)进而活化或抑制基因的转录水平^[17]。作为癌基因,MYC在代谢方面发挥了重要的促癌作用,它通过microRNA介导了肿瘤的发生与发展,如MYC通过抑制*let-7*促进了IGFR, INSR, IRS2从而促进了葡萄糖的吸收^[18]; Gao等人^[19]发现, MYC通过抑制*mir-23a/b*上调了GLS酶的表达,从而促进了肿瘤细胞对谷氨酰胺的利用。MYC还广泛参与对肿瘤细胞糖酵解代谢酶的调控, MYC可以结合并调控几乎所有的糖酵解基因和与线粒体生物合成相关基因的表达^[20,21]。Sun等人^[22]研究发现,葡萄糖或谷氨酰胺缺失的条件下, c-MYC的异常活化可以增强肿瘤细胞的丝氨酸合成途径。这一代谢重编程主要通过c-MYC促进PHGDH, PSPH, PSAT1代谢酶的转录水平实现。这一研究表明c-MYC活化的丝氨酸代谢通路在营养压力条件下对维持肿瘤细胞存活的重要意义。Cao等人^[23]也发现MYC在多能干细胞的代谢重编程过程中也发挥着重要作用。

(2) HIF当氧气供应削弱时,会诱导细胞中低氧诱导因子HIF表达水平升高,以及MYC表达水平的减弱。

HIF诱导了低氧条件下许多基因的表达进而使细胞适应低氧的压力。每个HIF分子均由氧气敏感的 α 亚基和组成型表达的 β 亚基组成。在常氧情况下, HIF α 亚基在胞内组成型的合成后会被脯氨酸羟化酶PHD修饰,进而被VHL蛋白识别从而介导了HIF α 亚基的蛋白酶体降解^[24]。但是在低氧环境下,分子氧浓度的降低伴随着脯氨酸羟化酶PHD活性的减弱,且低氧下线粒体的低能呼吸产生的ROS会进一步抑制PHD对HIF α 亚基的羟化,从而维持了低氧下HIF蛋白水平的稳定性^[25]。稳定的HIF二聚体结合至特定DNA启动子上,反式激活一系列与PH调控、葡萄糖运输、糖酵解及血管生成等相关的基因转录。这些都促进了细胞对低氧微环境压力的适应^[24,26]。

与MYC类似的是, HIF也激活糖酵解过程几乎所有酶的转录水平。但是不同于MYC的是, HIF抑制线粒体的呼吸过程^[21,27,28]。低氧微环境中肿瘤细胞通过活化HIF-1,抑制脂肪酸的氧化磷酸化是肿瘤细胞代谢重编程的一个重要特征,然而脂肪酸氧化磷酸化和癌细胞恶性转变的联系却并不清楚。Huang等人^[29]发现, HIF-1抑制了脂肪酸氧化过程中的两个限速酶: MCAD和LCAD,这一抑制作用有效地清除了胞内脂肪酸氧化产生的活性氧,并促进了葡萄糖的有氧糖酵解。该研究还发现, LCAD的缺失导致的不饱和脂肪酸的累积能够有效抑制PTEN途径,从而促进了低氧微环境中肿瘤的发生发展。

低氧与Warburg效应密切相关,然而二者的内在机制与联系却尚不清楚。近来Yang等人^[30]发现, lincRNA-p21作为一种低氧应答型的长链非编码RNA,有助于低氧下增强的有氧糖酵解过程。低氧/HIF-1 α 诱导的lincRNA-p21能够分别结合HIF-1 α 和VHL,从而破坏了VHL和HIF-1 α 的相互作用。这两个蛋白之间相互作用的解离终止了VHL介导的对HIF-1 α 的蛋白酶体途径的降解,从而稳定了HIF的蛋白水平。这项研究表明, HIF-1 α 与lincRNA-p21之间以正反馈方式促进了肿瘤细胞的有氧糖酵解。该发现暗示了一些非编码RNA如lincRNA-p21也在糖酵解过程中发挥重要作用,而且lincRNA-p21也可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。

(3) 肿瘤细胞中HIF和MYC之间的关系。已有研究表明HIF-1 α 抑制MYC的转录活性^[21,31]。然而在MYC过表达的小鼠(*Mus musculus*)肿瘤模型中过表达HIF-1却促进了肿瘤的发生发展, Gao等人^[32]在P493B淋巴

瘤移植鼠模型中研究发现, MYC诱导产生的活性氧通过抑制PHD活性稳定了HIF蛋白, 用抗氧化剂NAC和维生素C处理荷瘤鼠, 意外发现抗氧化剂有效恢复了PHD活性从而促进了HIF-1蛋白的降解和肿瘤的消减. 在此基础上对肿瘤细胞外源性过表达对氧气不敏感的HIF1突变体, 并没有抑制MYC介导的肿瘤形成, 反而促进了肿瘤的生长, 这表明在癌细胞中HIF-1和MYC更倾向于协同促进肿瘤的发生发展.

在异常表达MYC的癌细胞中, MYC和HIF-1协同促进了肿瘤细胞的Warburg效应. Kim等人^[33]发现低氧下HIF-1活化了PDK1从而抑制了线粒体的呼吸链, 促进了糖酵解反应. 另一项研究中Ma等人^[34]发现, 常氧下肿瘤细胞通过Lin28-let7轴促进PDK1表达, 进而促进肿瘤细胞在常氧下的糖酵解. 这一新发现的Lin28-let7轴对糖酵解的促进是不依赖于HIF-1途径的, 该研究也指出PDK1对Lin28A/B介导的肿瘤体内外增殖是十分重要的.

(4) p53. p53作为转录因子也参与了糖酵解和氧化磷酸化过程的调控^[35]. p53降低了糖酵解速率, 但是肿瘤细胞经常发生p53的突变, 这会导致它功能的失调, 从而促进糖酵解.

p53抑制了GLUT1和GLUT4的表达, 降低了磷酸甘油酸变位酶水平^[36,37], p53也间接通过NF- κ B途径抑制了GLUT3的基因表达. p53也可以通过上调细胞色素C氧化酶2的基因表达增加氧化磷酸化水平^[35]. Jiang等人^[38]研究发现, p53通过蛋白相互作用抑制G6PD的酶活, 从而调控了肿瘤细胞内磷酸戊糖途径及生物合成过程. Du等人^[39]发现, p53家族的另一成员TAp73通过激活G6PD基因的表达, 上调磷酸戊糖代谢流, 增强了细胞生物合成和抗氧化能力, 从而促进了肿瘤细胞的增殖. p53的功能导致糖酵解代谢流减弱并伴随氧化磷酸化的增强. 然而肿瘤细胞中高频突变和功能抑制会导致代谢调控失调, 使之糖酵解过程增强^[40,41].

2.2 肿瘤代谢中关键的代谢酶

(1) 丙酮酸激酶(pyruvate kinase M, PKM). 丙酮酸激酶在糖酵解代谢重编程中发挥重要作用, 这是催化糖酵解最后一步反应的限速酶, 即催化磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸并伴随ATP产生. 正常成年细胞中丙酮酸激酶PKM1以高活性的四聚体形式存在, 而PKM2可以形成四聚体和活性较低的二聚体. 用PKM1

替代肿瘤细胞中PKM2亚型后, 会使肿瘤细胞糖酵解效率降低, 移植后肿瘤的生长速率减缓, 这表明PKM2与Warburg效应密切相关^[42]. 分化的组织和正常增殖的细胞中PKM2以高活性的四聚体形式存在, 它高效亲和底物催化PEP向丙酮酸转化, 肿瘤细胞中发现PKM2更多以二聚体的低活性形式存在, 这造成在丙酮酸激酶上游所有的糖酵解中间物的大量累积, 这些中间物会作为核酸、磷脂、脂质和氨基酸等物质合成的重要原料.

(2) 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH). 异柠檬酸脱氢酶IDH1和IDH2分别在胞质/过氧化物酶体和线粒体里催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸进入TCA循环. 在早期的胶质瘤和二级恶性胶质瘤中存在高达70%的异柠檬酸脱氢酶的突变^[43-45], 并且在人的急性骨髓淋巴瘤中也存在10%的异柠檬酸脱氢酶突变. IDH1在精氨酸132位, IDH2在精氨酸140和172位的杂合体细胞突变是一种功能获得性突变, 这会导致由 α -酮戊二酸衍生的促肿瘤代谢物2-HG的积累. 升高的2-HG竞争性的抑制 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶的活性, 这类活性依赖 α -酮戊二酸的酶与组蛋白和DNA的甲基化修饰^[46-48]、肉毒碱的合成、低氧应答有关. 例如, IDH1突变造成促癌产物2-HG的累积会竞争性结合至依赖 α -酮戊二酸的脯氨酸羟化酶PHD上, 从而抑制了PHD-VHL介导的蛋白酶体途径对HIF1的降解, 进而促进了肿瘤的增殖^[49].

(3) 谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS). 肿瘤细胞相较于正常细胞, 胞内会蓄积更多数量的脂滴. 细胞质的乙酰辅酶A是脂肪酸和胆固醇合成的最初使原料, 一般乙酰辅酶A主要是从葡萄糖来源的丙酮酸获得, 因为线粒体乙酰辅酶A不能直接运输到细胞质中, 乙酰辅酶A需要转化为柠檬酸从线粒体穿梭至胞质, 最终作为长链脂肪酸合成的原料.

低氧环境中肿瘤细胞通过HIF-1促进丙酮酸脱氢酶激酶表达进而抑制丙酮酸脱氢酶的活性^[33], HIF-1同时诱导了乳酸脱氢酶LDHA的表达. 因此糖来源的丙酮酸不能有效地进入TCA循环, 进而生成柠檬酸为胞质脂肪酸合成提供乙酰辅酶A. 面对这种重编程, 已有研究指出肿瘤细胞大量吸收利用的谷氨酰胺可以通过不同途径供给脂肪酸合成所需的乙酰辅酶A. 一种是谷氨酰胺和谷氨酸来源的 α -酮戊二酸在胞质IDH1的作用下通过还原途径生成柠檬酸, 另一途径是谷氨

酰胺来源的 α -酮戊二酸在线粒体IDH2作用下还原羧化最终形成柠檬酸^[50]。许多肿瘤细胞谷氨酰胺代谢受谷氨酰胺酶GLS1的调控。Gao等人^[19]发现, c-MYC通过抑制miR23a/b上调了GLS1的蛋白水平, 促进了肿瘤细胞对于谷氨酰胺的利用。

上述内容围绕近年来肿瘤代谢研究领域的热点展开, 概括介绍了肿瘤细胞内重要的代谢途径(如葡萄糖和谷氨酰胺代谢途径)、关键的调控因子(如cMYC, HIF, p53)和代谢酶(如PKM, IDH, GLS). 详见肿瘤代谢调控简图(图1). 值得一提的是, 中国科学技术大学生命科学研究人员在解析肿瘤细胞异常的代谢通路及调控机制方面取得了系列重要成果. 然而, 肿瘤细胞内的代谢复杂程度远超出人们的想象, 研究与发现肿瘤细胞内新的代谢调控机制及网络, 对于更好地理解

3 展望

肿瘤细胞的代谢重编程提供了药物治疗的潜在靶点^[51,52],许多靶向代谢酶的药物已经在临床使用了数十年. 尽管快速增殖的正常细胞与癌细胞在代谢方面存在着许多相似之处,但针对肿瘤细胞特有的代谢改变设计开发出靶向性的药物,从而用于临床治疗一直是肿瘤代谢研究的目标和追求. 例如,药物抑制HIF-1进而能够在多数肿瘤中抑制糖酵解相关代谢酶和转运体的表达(HK1/2, PDK1, LDHA, GLUT1)从而显著阻止低氧下肿瘤的恶化. 肿瘤细胞代谢异常已经成为肿瘤研究领域的共识,希望通过解析肿瘤细胞代谢改变的重要特征及其分子机制,研制出针对特定代谢通路或特定代谢酶的高效抗肿瘤药物,为肿瘤治疗提供理论依据.

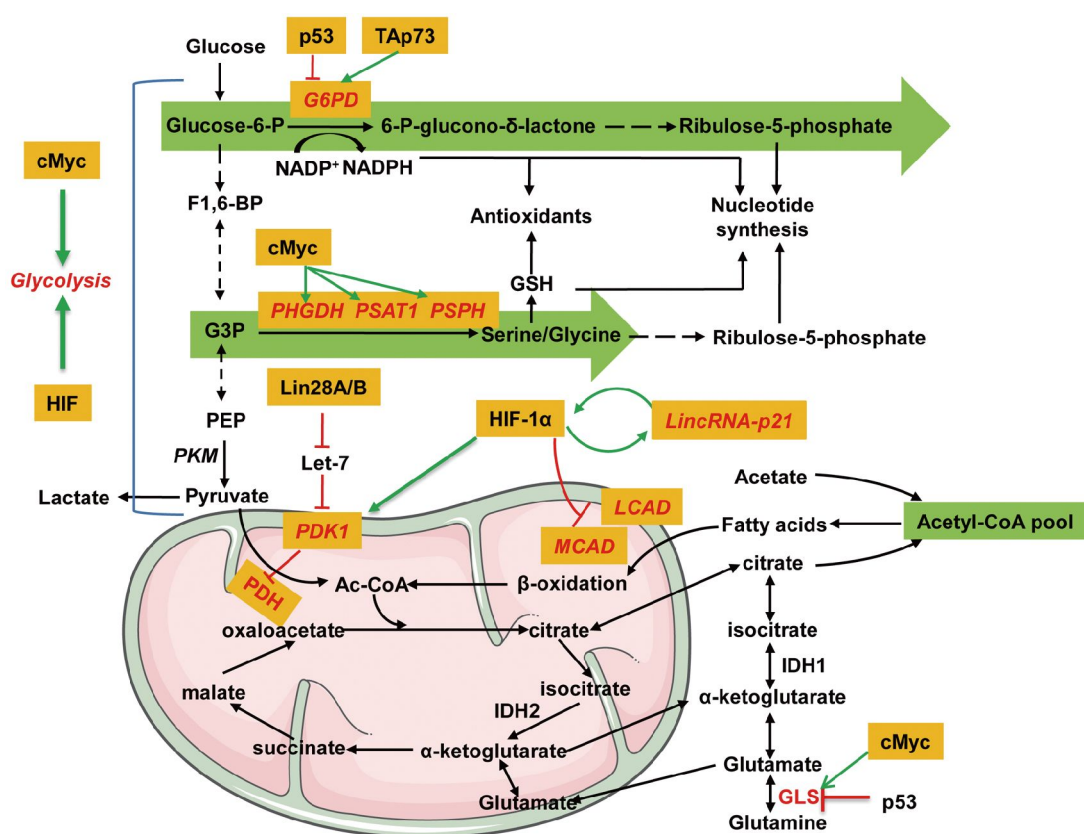


图 1 肿瘤细胞代谢异常调控简图

黄色背景框标注的是中国科学技术大学研究人员所解析的代谢通路及调控机制的部分研究成果

参考文献

- 1 DeBerardinis R J, Thompson C B. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? *Cell*, 2012, 148: 1132–1144
- 2 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 3 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309–314
- 4 Warburg O. The metabolism of carcinoma cells. *J Cancer Res*, 1925, 9: 148–163
- 5 DeBerardinis R J, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 19345–19350
- 6 Reitzer L J, Wice B M, Kennell D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cells. *J Biol Chem*, 1979, 254: 266–2676
- 7 Mullen A R, Wheaton W W, Jin E S, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*, 2011, 481: 385–388
- 8 Metallo C M, Gameiro P A, Bell E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature*, 2011, 481: 380–384
- 9 Comerford S A, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell*, 2014, 159: 1591–1602
- 10 Loo J M, Scherl A, Nguyen A, et al. Extracellular metabolic energetics can promote cancer progression. *Cell*, 2015, 160: 393–406
- 11 Huang D, Li T, Wang L, et al. Hepatocellular carcinoma redirects to ketolysis for progression under nutrition deprivation stress. *Cell Res*, 2016, 26: 1112–1130
- 12 Vander Heiden M G, Plas D R, Rathmell J C, et al. Growth factors can influence cell growth and survival through effects on glucose metabolism. *Mol Cellular Biol*, 2001, 21: 5899–5912
- 13 Elstrom R L, Bauer D E, Buzzai M, et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res*, 2004, 64: 3892–3899
- 14 Gottlob K, Majewski N, Kennedy S, et al. Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase. *Genes Dev*, 2001, 15: 1406–1418
- 15 Deprez J, Vertommen D, Alessi D R, et al. Phosphorylation and activation of heart 6-phosphofructo-2-kinase by protein kinase b and other protein kinases of the insulin signaling cascades. *J Biol Chem*, 1997, 272: 17269–17275
- 16 DeBerardinis R J, Lum J J, Hatzivassiliou G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism*, 2008, 7: 11–20
- 17 Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 635–645
- 18 Chang T C, Zeitels L R, Hwang H W, et al. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3384–3389
- 19 Gao P, Tchernyshyov I, Chang T C, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*, 2009, 458: 762–765
- 20 Li F, Wang Y, Zeller K I, et al. Myc stimulates nuclearly encoded mitochondrial genes and mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 6225–6234
- 21 Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell*, 2007, 11: 407–420
- 22 Sun L, Song L, Wan Q, et al. cMyc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions. *Cell Res*, 2015, 25: 429–444
- 23 Cao Y, Guo W T, Tian S, et al. miR-290/371-Mbd2-Myc circuit regulates glycolytic metabolism to promote pluripotency. *EMBO J*, 2015, 34: 609–623
- 24 Brahimi-Horn M C, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia signalling controls metabolic demand. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19: 223–229
- 25 Lu H, Dalgard C L, Mohyeldin A, et al. Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *J Biol Chem*, 2005, 280: 41928–41939
- 26 Fukuda R, Zhang H, Kim J, et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007, 129: 111–122
- 27 Semenza G L, Jiang B H, Leung S W, et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*, 1996, 271: 32529–32537
- 28 Semenza G L, Roth P H, Fang H M, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic-enzymes by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem*, 1994, 269: 23757–23763
- 29 Huang D, Li T, Li X, et al. HIF-1-mediated suppression of Acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid oxidation is critical for cancer progression.

- [Cell Rep](#), 2014, 8: 1930–1942
- 30 Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and LincRNA-p21 modulates the warburg effect. [Mol Cell](#), 2014, 53: 88–100
- 31 Corn P G, Ricci M S, Scata K A, et al. Mxi1 is induced by hypoxia in a HIF-1-dependent manner and protects cells from c-Myc-induced apoptosis. [Cancer Biol Ther](#), 2005, 4: 1285–1294
- 32 Gao P, Zhang H, Dinavahi R, et al. HIF-dependent antitumorigenic effect of antioxidants *in vivo*. [Cancer Cell](#), 2007, 12: 230–238
- 33 Kim J, Tchernyshyov I, Semenza G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. [Cell Metab](#), 2006, 3: 177–185
- 34 Ma X, Li C, Sun L, et al. Lin28/let-7 axis regulates aerobic glycolysis and cancer progression via PDK1. [Nat Commun](#), 2014, 5: 5212
- 35 Vousden K H, Ryan K M. p53 and metabolism. [Nat Rev Cancer](#), 2009, 9: 691–700
- 36 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
- 37 Kondoh H, Lleonart M E, Gil J, et al. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. [Cancer Res](#), 2005, 65: 177–185
- 38 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
- 39 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
- 40 Johnson R F, Perkins N D. Nuclear factor- κ B, p53, and mitochondria: regulation of cellular metabolism and the Warburg effect. [Trends Biochem Sci](#), 2012, 37: 317–324
- 41 Levine A J, Puzio-Kuter A M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. [Science](#), 2010, 330: 1340–1344
- 42 Christofk H R, Vander Heiden M G, Harris M H, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. [Nature](#), 2008, 452: 230–233
- 43 Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. [Acta Neuropathol](#), 2008, 116: 597–602
- 44 Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. [Am J Pathol](#), 2009, 174: 1149–1153
- 45 Yan H, Parsons D W, Jin G, et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. [N Engl J Med](#), 2009, 360: 765–773
- 46 Lu C, Ward P S, Kapoor G S, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. [Nature](#), 2012, 483: 474–478
- 47 Figueroa M E, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. [Cancer Cell](#), 2010, 18: 553–567
- 48 Guo J U, Su Y, Zhong C, et al. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. [Cell](#), 2011, 145: 423–434
- 49 Dang L, Jin S, Su S M. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. [Trends Mol Med](#), 2010, 16: 387–397
- 50 Wise D R, Ward P S, Shay J E S, et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2011, 108: 19611–19616
- 51 Galluzzi L, Kepp O, Vander Heiden M G, et al. Metabolic targets for cancer therapy. [Nat Rev Drug Discov](#), 2013, 12: 829–846
- 52 Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's achilles' heel. [Cancer Cell](#), 2008, 13: 472–482

Regulation of cancer cell metabolism

WEI HaoRan & GAO Ping

School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Dysregulated cellular energetics are an emerging hallmark of cancer cells. The reprogramming of cellular metabolism is critical to maintain survival and limitless proliferation of cancer cells under severe conditions during development. Thus, disordered metabolic pathways, aberrant regulatory molecules, and metabolic enzymes may be potential targets for cancer therapy. This review aims to summarize research progress in cancer metabolism and further describe the relevance of known and unknown metabolic targets in cancer therapy.

cancer metabolism, metabolic enzymes, Warburg effect

doi: [10.1360/N052016-00334](https://doi.org/10.1360/N052016-00334)