

瓦氏效应——哺乳动物生殖过程中的有氧糖酵解*

左茹娟¹⁾ 杨增明^{1, 2)**}

(¹⁾ 厦门大学生命科学学院, 厦门 361005; (²⁾ 华南农业大学兽医学院, 广州 510642)

摘要 糖代谢是生物体赖以生存的基本生化过程之一。哺乳动物体内不同细胞对葡萄糖的利用方式不同。摄氧充足时, 细胞通过氧化磷酸化在线粒体中进行有氧呼吸; 缺氧的细胞则选择抑制氧化磷酸化, 通过糖酵解产生乳酸。但有些细胞在有氧条件下也能进行糖酵解, 从而产生大量的乳酸, 这种糖酵解途径称为瓦氏效应。以前认为瓦氏效应主要存在于肿瘤细胞中, 但近来发现在哺乳动物的生殖过程中也存在瓦氏效应。本文综述了哺乳动物生殖发育过程的瓦氏效应及其与一些生殖疾病的关系。

关键词 瓦氏效应, 糖酵解, 生殖

学科分类号 Q2, Q5, R71

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0174

作为一种重要的碳水化合物, 葡萄糖不仅是细胞能量的主要来源, 也是生物物质合成中重要的碳源前体。在常氧环境下, 大部分哺乳动物细胞吸收的葡萄糖通过胞质中一系列糖代谢酶催化生成丙酮酸, 丙酮酸进入线粒体并产生大量能量, 这一过程称为氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)。Otto Warburg发现, 在常氧环境下, 肿瘤细胞能够大量摄取葡萄糖, 但所产生的丙酮酸并不经过氧化磷酸化, 而是在胞质中酵解形成大量乳酸。这一发酵型糖代谢现象称为瓦氏效应(Warburg effect), 也称有氧糖酵解(aerobic glycolysis)^[1]。瓦氏效应作为一种特有的糖酵解现象, 不仅涉及多种糖代谢相关酶表达模式的改变, 调节细胞内整个物质和能量代谢的平衡, 还影响基因的转录及甲基化过程, 并参与多种信号通路的调节, 最终导致细胞生理功能的变化^[2-3]。不仅在肿瘤细胞中, 在哺乳动物的生殖发育过程中也存在类似瓦氏效应的现象^[2, 4-5]。本文简要介绍了瓦氏效应及其与哺乳动物生殖的关系。

1 瓦氏效应

1.1 糖代谢过程中的瓦氏效应

在哺乳动物的氧化磷酸化过程中, 线粒体摄取的丙酮酸和氧气通过丙酮酸脱氢酶(pyruvate

dehydrogenase, Pdh)催化形成乙酰辅酶A(AcCoA)及二氧化碳, AcCoA参与三羧酸循环, 最终以ATP的形式产生能量。作为正常细胞最主要的产能方式, 氧化磷酸化消耗每个葡萄糖分子可以产生36个ATP^[1]。然而通过有氧糖酵解, 每个葡萄糖只能产生4个ATP。因此, 具有瓦氏效应的细胞往往大量摄取葡萄糖并加速糖酵解来保证自身增殖分化所需的能量^[1]。相比于其他葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, Glut)家族中的成员, Glut1能够快速摄取葡萄糖, 因此在瓦氏效应中常被显著诱导^[3]。葡萄糖进入细胞后, 通过己糖激酶(hexokinase, Hk)获得来源于ATP的磷酸基团, 形成葡萄糖6磷酸(glucose-6-phosphate, G6P), 这是糖代谢的第一个限速步骤。能够与线粒体外膜上的电压门离子通道相互结合的Hk2, 既可以优先获得线粒体上新生成的ATP, 又能防止G6P的负反馈抑制, 是完成有氧糖酵解的必要条件^[6]。M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, Pkm2)是瓦氏效应中一个标志

* 国家自然科学基金资助项目(31272263)。

** 通讯联系人。

Tel: 020-85282010, E-mail: zmyang@scau.edu.cn

收稿日期: 2014-06-17, 接受日期: 2014-08-13

性的代谢酶, 可以催化磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)生成丙酮酸并释放ATP. Pkm2和Pkm1是Pkm基因发生可变剪接的两个产物. Pkm1能够稳定地形成具有高催化活性的四聚体, 而Pkm2需要糖代谢中间物的异构调节才能从低活性的二聚体形成四聚体^[7]. 在具有瓦氏效应的细胞中, Pkm2维持低活性状态, 有助于细胞在激活的糖酵解过程中积累糖代谢中间物, 是细胞进入瓦氏效应的一个重要开关^[8]. 比如Pkm2有助于G6P的累积, 使得一部分G6P能够通过葡萄糖6磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6pdh)催化进入戊糖磷酸通路(pentose phosphate pathway), 为核酸合成提供原料^[9]. 由于G6pdh是戊糖磷酸通路的限速酶, 因此G6pdh的活性对具有瓦氏效应的细胞生存至关重要^[9]. 丙酮酸的去向

是细胞选择糖代谢类型的关键, 主要由丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, Pdk)调控^[10]. Pdk1能够在多个位点磷酸化Pdh从而使其失活, 抑制丙酮酸在线粒体中的氧化^[11]. 此外, 由二聚体形式的Pkm2催化产生的丙酮酸通常大部分也不进入线粒体^[7]. 正常情况下, 丙酮酸向乳酸的转化是一个可逆的反应, 由乳酸脱氢酶的不同亚基催化. 在肿瘤细胞中, 乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, Ldha)的表达增强使得这一双向反应向生成乳酸的方向进行, 最终导致具有瓦氏效应的细胞内产生大量的乳酸^[11]. 细胞膜对乳酸的转运需要单羧酸转运蛋白(monocarboxylic acid transporter, Mct)的参与, 具有瓦氏效应的细胞通过诱导Mct4的表达来输出乳酸^[12]. 图1显示瓦氏效应中的糖代谢途径.

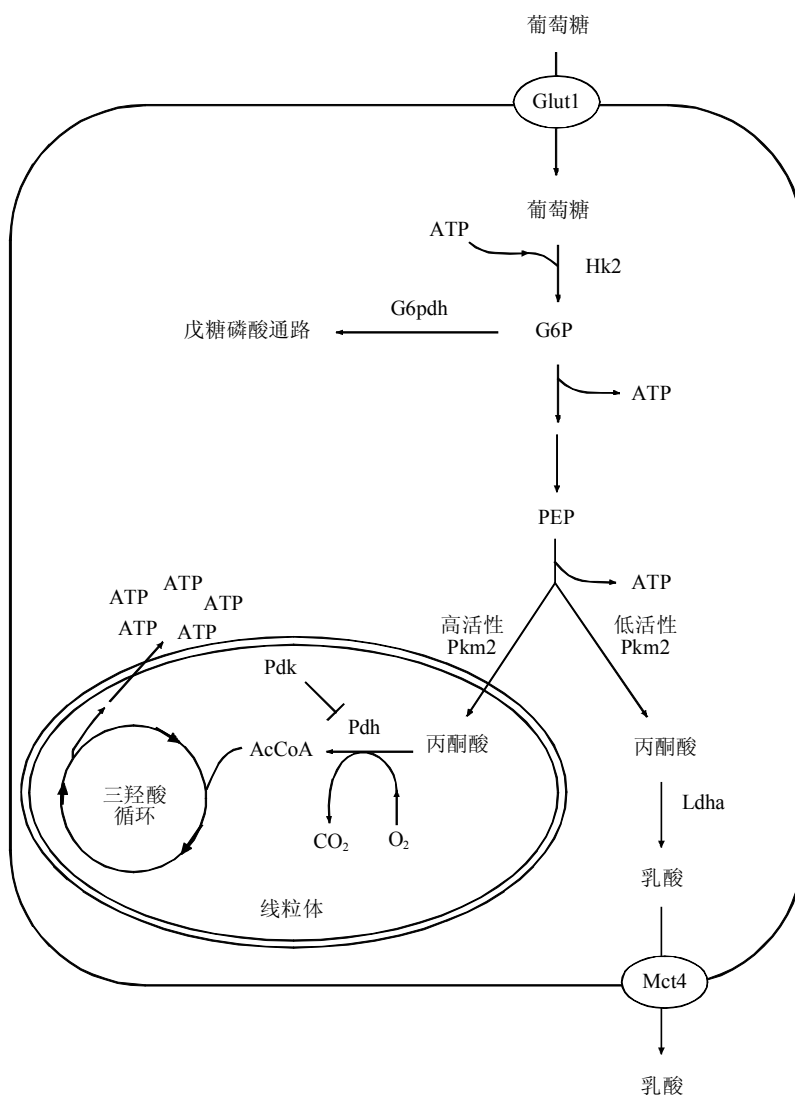


Fig. 1 A diagram depicted the glucose metabolic cascade in Warburg effect

图1 瓦氏效应中糖代谢简图

1.2 瓦氏效应的转录调节

缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , Hif1 α)能在转录水平上诱导 Glut1、Pkm2、Pdk1、Ldha 和 Mct4 等多种糖酵解相关基因的表达,但在常氧条件下 Hif1 α 通常会快速降解^[13]. 瓦氏效应通过激活细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, Pi3k)和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)信号通路稳定 Hif1 α 的表达,因此细胞在有氧条件下仍能激活糖酵解^[13]. 此外,具有瓦氏效应的细胞胞质中的丙酮酸可以抑制细胞内 Hif1 α 的降解^[11]. 而二聚体形式的 Pkm2 也能够入核增强 Hif1 α 的转录活性,进一步促进糖酵解相关基因的表达^[14]. 处于 Akt 信号通路下游的另一个转录因子 c-Myc 也可以直接调控多种糖酵解相关基因的表达,并通过诱导 Pkm 基因的可变剪接向 Pkm2 偏移引发瓦氏效应^[15].

1.3 乳酸代谢流

肿瘤周围的血管内皮细胞常高表达能吸收乳酸的膜转运蛋白 Mct1. 因此肿瘤细胞产生的乳酸可以被血管内皮细胞吸收,在胞内参与一些信号通路的调节^[12]. 分子伴侣膜蛋白 Cd147 能够结合 Mct1 和 Mct4 并影响其功能,从而调控乳酸在细胞间的转运^[16]. 乳酸代谢流的形成不仅可以防止肿瘤细胞发生酸中毒,还有利于血管发生和肿瘤迁移,对于具有瓦氏效应细胞的生存至关重要^[11].

尽管大部分肿瘤细胞具有瓦氏效应,但也有一些肿瘤细胞选择氧化磷酸化的糖代谢方式. 这些肿瘤细胞能够诱导附近的肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts)高表达 Hif1 α ,使成纤维细胞中糖酵解增强^[12]. 肿瘤细胞由于高表达 Mct1,与周围 Mct4 阳性的成纤维细胞形成乳酸代谢流^[17]. 大量的乳酸被肿瘤细胞吸收,在 Ldha 作用下形成丙酮酸,通过氧化磷酸化获得能源物质. 肿瘤细胞中这种特殊的代谢方式被称为反式瓦氏效应^[12].

总之,瓦氏效应通过特有的糖代谢酶表达模式及其信号调节网络,维持着细胞内能量与物质的代谢平衡. 具有瓦氏效应的细胞通过与不同代谢类型的细胞建立乳酸代谢流,完成能源物质的交流. 扰乱细胞内的瓦氏效应或细胞间的乳酸代谢流将会造成能量代谢异常,影响细胞的生理功能.

2 生殖过程中的瓦氏效应

2.1 生殖细胞

精子在尾部纤维鞘上高表达糖酵解相关代谢酶,然而精子的中段含有丰富的线粒体,这表明精子能利用不同的代谢底物同时进行有氧糖酵解和氧化磷酸化^[4]. 多种葡萄糖转运蛋白在精子中的表达存在物种差异性,这与不同物种的精子对糖代谢的需求不同有关^[4, 18]. 在体外培养过程中,豚鼠、牛和狗的精子需要在不含有葡萄糖的培养液中才能激活,而葡萄糖对于小鼠和人的精子获能至关重要^[4]. 在小鼠精子中,条件敲除细胞色素 c 导致的线粒体缺陷并未导致精子功能受损,但糖酵解关键酶的缺失能够降低精子的运动能力,并且抑制精子获能过程中的糖酵解会造成异常的顶体反应,不利于精卵的结合^[4]. 与小鼠相似,在人精子体外培养过程中,外源性的丙酮酸并不进入线粒体参与氧化磷酸化,而是通过乳酸脱氢酶形成乳酸,通过糖酵解的方式提高精子内的 ATP 含量,从而增强精子的运动能力,有助于精子的超活化和精卵的结合^[19]. 由此可见,人和小鼠的精子获能过程依赖于精子内的有氧糖酵解.

卵泡在发育过程中对糖的摄取以及乳酸的排出显著增加^[20]. 在有腔卵泡中,由于壁颗粒细胞中 Hk2 等糖代谢相关酶的表达下调,对葡萄糖的利用降低,因此卵泡吸收的葡萄糖主要由卵丘复合物吸收^[21]. 然而,卵母细胞和卵丘细胞有着不同的糖代谢方式^[22]. 小鼠卵丘细胞高表达 Pkm2 和 Ldha 等糖酵解相关基因. 剥离卵母细胞后,卵丘细胞中这些糖酵解相关基因的表达明显减弱,来自于成熟卵子的旁分泌因子能够恢复卵丘细胞中糖酵解相关基因的表达^[22]. 由于卵母细胞中一些关键的糖代谢相关基因低表达,卵母细胞没有直接利用葡萄糖的能力^[22]. 但卵丘细胞糖酵解产生的丙酮酸可以被卵母细胞吸收,通过氧化磷酸化为卵子供能,并防止排卵后卵子的衰老^[23]. 与具有反式瓦氏效应的细胞相似,卵子通过旁分泌诱导卵丘细胞进行糖酵解,为卵子的生长提供能源物质,从而保证卵子的正常发育^[22]. 此外,在体外培养的卵子中, Akt、Glut1 及其他瓦氏效应相关基因表达水平较高的卵子通常更优质^[24]. 因此了解不同状态下的精子和卵子对糖

代谢物等能源物质的利用情况, 可以优化这些细胞的体外培养方法, 并有助于筛选优质的生殖细胞^[5].

2.2 早期胚胎发育

受精卵在卵裂期经过若干次分裂增加细胞的数量和核物质, 但是胚胎内所有的胞质内含物和线粒体总数并没有显著增加, 只是分配到各子细胞中. 因此每次分裂后整个胚胎的大小基本没有变化, 胚胎对生物物质合成的需求不多, 能量来源主要依赖于氧化磷酸化^[9]. 卵裂期后, 各卵裂球的界限不再分明, 细胞致密化形成桑葚胚. 在体外, 抑制致密化时期胚胎线粒体内 ATP 的合成将有助于囊胚的形成^[25]. 这说明此时的胚胎开始依赖于糖酵解获取能量. 进入囊胚期的胚胎才开始真正的生长, 囊胚快速增殖并开始分化, 形成滋养外胚层和内细胞团(inner cell mass). 处于卵裂期的胚胎, 葡萄糖代谢流只有 7% 通过戊糖磷酸通路被用于核酸的合成, 到囊胚期这一比例增加到 20%, 这说明囊胚需要更多的代谢中间物来满足自身增殖与分化的需求^[5, 26]. 囊胚增加对葡萄糖的摄取, 并释放大量的乳酸^[27]. 通过深度测序可在囊胚中检测到 Hk2、Pkm2、Pdk1 和 Ldha 等瓦氏效应的几个标志转录本, 并且常氧环境和缺氧环境下, 囊胚中绝大部分糖酵解相关基因的表达并无差异, 表明囊胚中存在瓦氏效应^[5, 25]. 此外, 通过葡萄糖碳示踪实验发现, 囊胚中糖酵解产生的碳源物质主要进入戊糖磷酸通路而非三羧酸循环^[25]. 因此, 哺乳动物中瓦氏效应的激活能够为囊胚的生长提供更多的代谢中间物, 而瓦氏效应产生的乳酸也可能通过与肿瘤细胞相似的机制帮助胚胎在母体子宫中着床^[5].

胚胎着床后, 内细胞团向三个胚层分化为体细胞, 但一些细胞仍维持干细胞特性. 相比于体细胞, 干细胞中通常高表达 Ldha, 线粒体数量少, 细胞主要依赖于糖酵解^[28]. 在体细胞向诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell)转化的过程中, 细胞通过抑制线粒体的活性诱导瓦氏效应. 诱导性多能干细胞一旦分化, 糖代谢又开始向氧化磷酸化转变^[29]. 同样, 胚胎干细胞(embryonic stem cell)中线粒体活性的降低也有利于全能性的维持^[30]. 与体细胞相比, 人胚胎干细胞与诱导性多能干细胞中 Hk2 和 Pdk1 表达增强, Pdh 的磷酸化增加, ATP 含量降低, 乳酸产生增多^[31]. 人胚胎干细胞中线粒体活性很低, 即使通过抑制 Ldha 来增加细胞内的丙酮酸含量, 也检测不到丙酮酸进入三羧酸循环^[32]. 在小鼠中, 可以分化形成生殖嵴细胞的表胚

层干细胞(epiblast stem cell)的糖代谢与人胚胎干细胞相似, 而小鼠胚胎干细胞的糖代谢却更接近于体细胞^[32]. 在体外, 小鼠胚胎干细胞向表胚层干细胞的分化过程中, Hif1 α 一方面诱导 Pdk1 和 Ldha 等糖酵解相关酶高表达, 另一方面抑制线粒体活性, 从而促进细胞糖代谢向瓦氏效应转变. 使用糖酵解的抑制剂能减缓小鼠胚胎干细胞的分化, 并显著降低表胚层干细胞和人胚胎干细胞的存活率, 这说明瓦氏效应在干细胞维持和分化过程中的重要性. 此外, 由于 Pkm2 可以入核调节 Oct4 和 Hif1 α , 因此干细胞中激活的瓦氏效应还有可能在转录水平上参与对干细胞的调节^[5, 14]. 胚胎发育过程中胚胎干细胞的维持需要瓦氏效应, 而趋向分化的细胞选择氧化磷酸化, 因此着床后的胚胎具有嵌合式的糖代谢表型.

2.3 子宫基质细胞

胚胎着床时, 母体子宫内膜基质细胞的蜕膜化对妊娠的维持至关重要^[33]. 在啮齿类动物的蜕膜化过程中, 子宫内膜中耗氧量下降, 葡萄糖摄取增多, 多种糖酵解相关酶的表达上调, 乳酸含量显著上升, 并且蜕膜区高表达 Glut1、磷酸化 Akt 及 c-Myc^[33-34]. 在人子宫内膜基质细胞蜕膜化过程中, Pdk4 表达显著增高^[35]. 在原代小鼠子宫基质细胞中, 孕酮能够诱导调控瓦氏效应的 Pi3k-Akt 信号通路和 c-Myc^[33]. 另一方面, 雌激素也可以通过诱导 c-Myc 来增强人子宫内膜基质细胞中 Pkm2 的表达, 并促进细胞糖代谢向瓦氏效应转变^[36]. 这些结果说明蜕膜化能够引发子宫基质细胞的瓦氏效应.

妊娠早期的蜕膜化依赖于子宫内膜基质细胞的瓦氏效应^[37]. 降低培养液中葡萄糖的含量或干涉 Glut1 的表达, 都能抑制蜕膜化标志分子的表达^[34]. 在人子宫内膜基质细胞中, 敲低 Pkm2 的表达或破坏 Pkm2 的作用会显著抑制雌激素诱导的细胞增殖^[36]. 而抑制糖酵解相关代谢酶的活性能够明显阻碍蜕膜化过程^[37]. 此外, 核酸合成相关酶的表达也在小鼠蜕膜化过程中增强^[33]. 抑制 G6pdh 的酶活性将会导致蜕膜化受损, 而外源性核酸物质的补充可以挽救这一表型^[38]. 这说明瓦氏效应有助于子宫基质细胞戊糖磷酸通路的激活, 对于蜕膜化的进行是至关重要的.

2.4 胎盘

在人妊娠的前 3 个月, 子宫腔内的缺氧环境可以诱导 Hif1 α . Hif1 α 的激活有助于胎盘内的细胞增殖和血管发生, 并导致滋养层细胞中糖酵解相关

基因的表达及乳酸的产生^[39]。妊娠3个月后,虽然胎盘周围的氧气变得充足,但滋养层细胞线粒体中氧化磷酸化相关酶的活性显著降低,胎盘选择糖酵解来减少自身线粒体对氧的利用,从而保证胎儿能够获得充足的氧来满足自身的能量代谢^[39]。这可能是由于此时的胎盘开始大量分泌雌激素,而雌激素能够诱导滋养层细胞的有氧糖酵解^[40]。相比于妊娠前3个月,妊娠末期胎盘中氧化磷酸化相关酶的活性显著降低^[41]。

然而,在细胞滋养层向合体滋养层的分化过程中,原本活跃的有氧糖酵解逐渐减弱,合体滋养层主要依赖于氧化磷酸化获得能量^[42]。在小鼠胎盘中,虽然 Glut1 和 Cd147 在滋养层细胞中广泛表达,但母体面滋养层细胞高表达 Mct1,胎儿面滋养层细胞则高表达 Mct4,这表明胎盘内部两侧滋养层细胞中具有不同的糖代谢表型^[43]。在人体中,靠近母体面的滋养层细胞由于表达更高水平的 Glut1,因此能更快地吸收葡萄糖,而胎儿面的滋养层细胞则能更快地排出乳酸^[44]。由此看来,靠近母体的滋养层细胞可以吸收母体的乳酸通过氧化磷酸化为自身供能,而靠近胎儿的滋养层细胞则可能保持瓦氏效应,产生乳酸等能源物质并为胚胎供能^[43]。因此,胎盘内的糖代谢模式显然具有时空差异性,这不仅有利于胎儿适应母体子宫内环境的变化,还能满足胎儿在发育不同时期对能源物质多样性的需求,对胎儿的正常生长至关重要^[39]。

3 瓦氏效应与生殖疾病

目前临床上利用具有瓦氏效应的细胞大量摄取葡萄糖的特点,对体内摄取的葡萄糖类似物如氟代脱氧葡萄糖(FDG)进行放射性标记,通过正电子放射扫描(PET)可以监测肿瘤的发生和转移情况^[1]。而那些靶向糖酵解和乳酸代谢流的药物已成为极具潜力的抗肿瘤药物^[12, 45]。同样,瓦氏效应也与一些生殖异常疾病紧密相关。了解瓦氏效应有助于揭示一些生殖疾病的代谢异常及其调控机制。

子宫内膜异位症(endometriosis)是指子宫内腺体组织的组织(腺体或者基质)在子宫腔外的其他部位(如卵巢、输卵管、腹膜和子宫肌层等)植入并生长,从而引发一种慢性炎症反应并可能导致患者不孕^[46]。其中,腹膜型子宫内膜异位症可能是由于腹膜间皮细胞(peritoneal mesothelial cells)分化所引起^[47]。临床上腹膜型子宫内膜异位症患者的 TGF- β 1 和乳酸水平显著高于正常女性,并且病灶区高表达

Hif1 α 、Glut1、Pdk1 及 Ldha 等糖酵解相关基因^[47]。与 TGF- β 1 在肿瘤中的作用一致, TGF- β 1 能够诱导体外培养的腹膜间皮细胞中 Hif1 α 、Glut1、Pdk1 以及 Ldha 等糖酵解相关基因的表达,导致异位内膜的糖代谢向瓦氏效应转变^[47]。

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome)是一种内分泌系统紊乱引起的育龄妇女常见疾病,通常伴随有雄激素过量、月经稀少、持续性无排卵和胰岛素抵抗等现象^[48]。其中,糖代谢异常是导致多囊卵巢综合征的众多因素之一^[48]。多囊卵巢综合征患者血浆中葡萄糖的水平明显低于正常水平,并且患者的子宫内膜中 Pkm2 和 Ldha 等糖酵解相关基因的表达下调^[48-49]。由于多囊卵巢综合征患者的血浆通常含有较高水平的脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone),而脱氢表雄酮能够通过抑制 G6pde 的活性干扰子宫内膜基质细胞的糖酵解^[38, 49]。因此,多囊卵巢综合征患者中高水平的脱氢表雄酮破坏子宫基质细胞的瓦氏效应,阻碍子宫内膜基质细胞的增殖并最终导致子宫机能受损^[49]。

在一些胎盘缺陷相关的疾病中,也经常伴随糖酵解的异常^[39]。虽然胎盘早期发育过程中存在瓦氏效应,但妊娠中后期过度的有氧糖酵解会造成母体供给的葡萄糖被胎盘消耗过多,引起胎儿低血糖症并导致胎儿发育受阻^[39]。子痫前期(preeclampsia)是一种在妊娠20周后的妇女中高发的疾病,孕妇常伴随有高血压和蛋白尿的现象^[50]。由于胎盘发生的异常,子痫前期通常导致胎儿体重过轻等现象^[50]。子痫前期患者的胎盘中往往高表达 Hif1 α ,诱导 Ldha 和 Mct4 在胎盘中高表达,最终导致子痫前期患者血浆中的乳酸含量过高^[39]。此外,宫内胎儿生长受限(intrauterine growth restriction)是造成围产期胎儿死亡的主要病症之一。除了母体营养缺乏和胎儿自身遗传缺陷等因素外,胎盘异常也是造成胎儿生长受限的主要原因^[51]。患有胎儿生长受限的人和小鼠的胎盘通常处于缺氧状态, Hif1 α 的表达持续激活,导致子宫腔内乳酸过度累积^[39, 51]。

虽然近年来已在一些生殖疾病的分子机理方面取得一定进展,但是对于很多不孕不育病症的发病机制目前仍不明确。在生殖过程中瓦氏效应的异常往往和不孕不育密切相关,因此在不孕不育病症中对瓦氏效应的研究有助于了解这些疾病的发病机制。此外,作为肿瘤的一个标志,瓦氏效应对于子宫内膜癌、卵巢癌和前列腺癌等生殖系统肿瘤的治疗和研究也非常重要。总之,了解生殖过程中的瓦

氏效应有助于揭示在生殖发育过程中母体和胎儿的能量代谢需求, 对代谢紊乱相关的生殖病症的研究及防治具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, **324**(5930): 1029–1033
- [2] Metallo C M, Vander Heiden M G. Understanding metabolic regulation and its influence on cell physiology. *Mol Cell*, 2013, **49**(3): 388–398
- [3] Ward P S, Thompson C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*, 2012, **21**(3): 297–308
- [4] Ferramosca A, Zara V. Bioenergetics of mammalian sperm capacitation. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**: 902953
- [5] Smith D G, Sturmey R G. Parallels between embryo and cancer cell metabolism. *Biochem Soc Trans*, 2013, **41**(2): 664–669
- [6] Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, *et al.* Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme. *J Exp Med*, 2011, **208**(2): 313–326
- [7] Christofk H R, Vander Heiden M G, Wu N, *et al.* Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature*, 2008, **452**(7184): 181–186
- [8] Harris I, McCracken S, Mak T W. Pkm2: a gatekeeper between growth and survival. *Cell Res*, 2012, **22**(3): 447–449
- [9] Jiang P, Du W, Wang X, *et al.* p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol*, 2011, **13**(3): 310–316
- [10] Kaplon J, Zheng L, Meissl K, *et al.* A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence. *Nature*, 2013, **498**(7452): 109–112
- [11] Hirschhaeuser F, Sattler U G, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. *Cancer Res*, 2011, **71**(22): 6921–6925
- [12] Doherty J R, Cleveland J L. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest*, 2013, **123**(9): 3685–3692
- [13] Semenza G L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, **20**(1): 51–56
- [14] Luo W, Hu H, Chang R, *et al.* Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, **145**(5): 732–744
- [15] David C J, Chen M, Assanah M, *et al.* HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer. *Nature*, 2010, **463**(7279): 364–368
- [16] Le Floch R, Chiche J, Marchiq I, *et al.* CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(40): 16663–16668
- [17] Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn U E, Lin Z, *et al.* Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle*, 2011, **10**(11): 1772–1783
- [18] Bucci D, Rodriguez-Gil J E, Vallorani C, *et al.* GLUTs and mammalian sperm metabolism. *J Androl*, 2011, **32**(4): 348–355
- [19] Hereng T H, Elgstoen K B, Cedervist F H, *et al.* Exogenous pyruvate accelerates glycolysis and promotes capacitation in human spermatozoa. *Hum Reprod*, 2011, **26**(12): 3249–3263
- [20] Harris S E, Adriaens I, Leese H J, *et al.* Carbohydrate metabolism by murine ovarian follicles and oocytes grown *in vitro*. *Reproduction*, 2007, **134**(3): 415–424
- [21] Brogan R S, MacGibeny M, Mix S, *et al.* Dynamics of intra-follicular glucose during luteinization of macaque ovarian follicles. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, **332**(1–2): 189–195
- [22] Su Y Q, Sugiura K, Eppig J J. Mouse oocyte control of granulosa cell development and function: paracrine regulation of cumulus cell metabolism. *Semin Reprod Med*, 2009, **27**(1): 32–42
- [23] Li Q, Miao D Q, Zhou P, *et al.* Glucose metabolism in mouse cumulus cells prevents oocyte aging by maintaining both energy supply and the intracellular redox potential. *Biol Reprod*, 2011, **84**(6): 1111–1118
- [24] Krisher R L, Prather R S. A role for the Warburg effect in preimplantation embryo development: metabolic modification to support rapid cell proliferation. *Mol Reprod Dev*, 2012, **79**(5): 311–320
- [25] Redel B K, Brown A N, Spate L D, *et al.* Glycolysis in preimplantation development is partially controlled by the Warburg Effect. *Mol Reprod Dev*, 2012, **79**(4): 262–271
- [26] Javed M H, Wright R W, Jr. Determination of pentose phosphate and Embden-Meyerhof pathway activities in bovine embryos. *Theriogenology*, 1991, **35**(5): 1029–1037
- [27] Leese H J. Metabolism of the preimplantation embryo: 40 years on. *Reproduction*, 2012, **143**(4): 417–427
- [28] Trosko J E. Induction of iPS cells and of cancer stem cells: the stem cell or reprogramming hypothesis of cancer?. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, **297**(1): 161–173
- [29] Vazquez-Martin A, Corominas-Faja B, Cufi S, *et al.* The mitochondrial H(+)-ATP synthase and the lipogenic switch: new core components of metabolic reprogramming in induced pluripotent stem(iPS) cells. *Cell Cycle*, 2013, **12**(2): 207–218
- [30] Ramalho-Santos J, Varum S, Amaral S, *et al.* Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum Reprod Update*, 2009, **15**(5): 553–572
- [31] Varum S, Rodrigues A S, Moura M B, *et al.* Energy metabolism in human pluripotent stem cells and their differentiated counterparts. *PLoS One*, 2011, **6**(6): e20914
- [32] Zhou W, Choi M, Margineantu D, *et al.* HIF1alpha induced switch from bivalent to exclusively glycolytic metabolism during ESC-to-EpiSC/hESC transition. *EMBO J*, 2012, **31**(9): 2103–2116
- [33] Lei W, Feng X H, Deng W B, *et al.* Progesterone and DNA damage encourage uterine cell proliferation and decidualization through up-regulating ribonucleotide reductase 2 expression during early

- pregnancy in mice. *J Biol Chem*, 2012, **287**(19): 15174–15192
- [34] Frolova A I, Moley K H. Glucose transporters in the uterus: an analysis of tissue distribution and proposed physiological roles. *Reproduction*, 2011, **142**(2): 211–220
- [35] Bombail V, Gibson D A, Collins F, *et al.* A Role for the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha in endometrial stromal cell decidualization and expression of genes implicated in energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95** (10): E224–228
- [36] Salama S A, Mohammad M A, Diaz-Arrastia C R, *et al.* Estradiol-17beta upregulates Pyruvate kinase M2 expression to co-activate estrogen receptor-alpha and to integrate metabolic reprogramming with the mitogenic response in endometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, jc20132639
- [37] Kommagani R, Szwarc M M, Kovanci E, *et al.* Acceleration of the glycolytic flux by steroid receptor coactivator-2 is essential for endometrial decidualization. *PLoS Genet*, 2013, **9**(10): e1003900
- [38] Frolova A I, O'Neill K, Moley K H. Dehydroepiandrosterone inhibits glucose flux through the pentose phosphate pathway in human and mouse endometrial stromal cells, preventing decidualization and implantation. *Mol Endocrinol*, 2011, **25** (8): 1444–1455
- [39] Illsley N P, Caniggia I, Zamudio S. Placental metabolic reprogramming: do changes in the mix of energy-generating substrates modulate fetal growth?. *Int J Dev Biol*, 2010, **54**(2–3): 409–419
- [40] Nagy P, Csaba I F. Action of oestrogens on *in vitro* metabolism of trophoblast from human early pregnancy(author's transl). *Zentralbl Gynakol*, 1982, **104**(2): 111–116
- [41] Jones C J, Fox H. An ultrahistochemical study of the placental content of respiratory enzymes in normal and prolonged pregnancies. *Invest Cell Pathol*, 1978, **1**(3): 217–225
- [42] Bax B E, Bloxam D L. Energy metabolism and glycolysis in human placental trophoblast cells during differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1319**(2–3): 283–292
- [43] Nagai A, Takebe K, Nio-Kobayashi J, *et al.* Cellular expression of the monocarboxylate transporter(MCT) family in the placenta of mice. *Placenta*, 2010, **31**(2): 126–133
- [44] Carter A M. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. *Physiol Rev*, 2012, **92**(4): 1543–1576
- [45] Mathupala S P, Ko Y H, Pedersen P L. Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy. *Semin Cancer Biol*, 2009, **19**(1): 17–24
- [46] Bulletti C, Coccia M E, Battistoni S, *et al.* Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2010, **27**(8): 441–447
- [47] Young V J, Brown J K, Maybin J, *et al.* Transforming growth factor-beta induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, jc20141026
- [48] Zhao Y, Fu L, Li R, *et al.* Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis. *BMC Med*, 2012, **10**: 153
- [49] Kim J Y, Song H, Kim H, *et al.* Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identifies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**(4): 1416–1426
- [50] Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, *et al.* Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*, 2014, doi: 10.1038/nrneph.2014.102.
- [51] Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol*, 2008, **32**(3): 140–147

Warburg Effect: Aerobic Glycolysis During Mammalian Reproduction*

ZUO Ru-Juan¹⁾, YANG Zeng-Ming^{1,2)**}

¹⁾ School of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China;

²⁾ College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract Glucose metabolism is one of essential biochemical processes for the survival of living species. In mammals, glucose is utilized in different ways among the different types of cells under different situations. The cells under plenty of oxygen can use oxidative phosphorylation during aerobic respiration. Under hypoxic condition, cells repress oxidative phosphorylation and ferment glucose to lactate. However, some cells choose “Warburg effect”, an activated glycolytic flux even under normoxia, as a way to metabolise glucose. It is known that Warburg effect is favored by tumor cells. Recently, accumulating evidences show that Warburg effect is also involved in mammalian reproduction. Here we summarize the advances on Warburg effect in mammalian reproduction and fertility-related diseases.

Key words Warburg effect, glycolysis, reproduction

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0174

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31272263).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-85282010, E-mail: zmyang@scau.edu.cn

Received: June 17, 2014 Accepted: August 13, 2014