

肿瘤能量代谢机制研究进展*

罗湘建^{1, 2)} 曹 亚^{1, 2)**}

(¹⁾ 中南大学肿瘤研究所, 长沙 410078; (²⁾ 中南大学分子影像研究中心, 长沙 410078)

摘要 细胞的能量主要来自糖酵解和线粒体的有氧氧化。细胞活性和能量状态密切相关, 恶性肿瘤由于其生长迅速, 常常出现葡萄糖摄取量增高、糖酵解增加和乳酸堆积现象。通过介绍肿瘤能量代谢机制研究进展, 结合代谢成像技术, 将会有助于深入揭示肿瘤能量代谢改变与肿瘤进展的因果关联, 为靶向能量代谢的肿瘤治疗策略提供新的视野和契机。

关键词 能量代谢, Warburg 效应, 低氧诱导因子, p53

学科分类号 Q291, Q77

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00611

新陈代谢是机体生命活动的基本特征, 包括物质代谢和与之相伴的能量代谢。有机体在物质代谢过程中能量的释放、转换和利用过程, 称为能量代谢。细胞的能量主要来自糖代谢。葡萄糖在体内氧化分解的途径包括糖酵解和氧化磷酸化。糖酵解依赖分布于胞膜上的葡萄糖转运体将胞外毛细血管内的葡萄糖转运入胞内, 通过己糖激酶(HK)、磷酸葡萄糖异构酶(PGI)、磷酸果糖激酶(PFK)等糖酵解酶分解代谢, 生成终产物丙酮酸。在有氧条件下, 丙酮酸通过转运蛋白, 进入线粒体内氧化脱羧生成乙酰辅酶 A, 后者进入三羧酸循环(TCA), 彻底氧化成 H₂O 和 CO₂。在缺氧条件下, 丙酮酸转化成乳酸, 并通过分布于胞膜的单羧基转运体分泌至胞外, 进入血液循环, 到达肝脏后通过糖异生作用, 转变成肝糖原或血糖, 形成乳酸循环。细胞活性和能量状态密切相关, 恶性肿瘤由于其生长迅速, 常常出现葡萄糖摄取量增高、糖酵解增加和乳酸堆积现象^[1]。

肿瘤具有六大显著特征: 自我增殖能力、凋亡抵抗、无限的复制潜能、对抗生长信号的不敏感性、持续的血管生成能力和组织侵袭转移能力^[2]。关于肿瘤细胞能量代谢特性, 德国生化和生理学家 Otto Warburg 进行了开拓性研究。他在 20 世纪 20 年代提出了著名的“瓦伯格效应”: 即使在氧充足

的条件下, 肿瘤细胞仍偏好于采用糖酵解方式进行葡萄糖代谢, 而不是产生 ATP 效率更高的线粒体氧化磷酸化方式^[1, 3-4]。20 世纪 80 年代, 随着氟化去氧葡萄糖正电子摄影断层扫描(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG- PET)技术的应用, 临床组织样本的葡萄糖摄取量可检测成像, 瓦伯格效应在越来越多的肿瘤类型中得以证实。因此近年来, 许多学者提出“瓦伯格效应”应是肿瘤的第七大特性, 该发现具有划时代的意义^[5-6]。

肿瘤细胞代谢的改变受复杂因素调控, 包括微环境的压力和基因的改变, 一方面引起糖代谢酶类(如细胞色素 c 氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)、PFK-2、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)等)和葡萄糖转运体表达上调及活性增强, 另一方面抑制线粒体有氧氧化, 如丙酮酸利用率降低, 通过线粒体 NADH/NAD⁺ 穿梭通路将胞质 NADH 转运进入线粒体的能力减弱, 三羧酸循环障碍, 或者电子传递链的呼吸损伤等^[7]。

* 国家自然科学基金资助项目(90813028, 30801387, 30930101)。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-84805448, E-mail: ycao98@vip.sina.com

收稿日期: 2011-01-31, 接受日期: 2011-03-04

1 肿瘤微环境与细胞能量代谢的改变

1.1 肿瘤低氧微环境与低氧诱导因子(hypoxia-induced factor, HIF)

在许多实体瘤发展进程中, 由于肿瘤血管构架的紊乱、自我调节能力的缺陷以及血液流变学的变化, 导致肿瘤局部组织缺氧. 与此相应的是, 瘤体组织中 HIF α 水平增高, 促进肿瘤细胞的增殖与侵袭能力^[9]. HIF 可上调多种因子, 如 VEGF, 以促进血管生成. HIF 是肿瘤细胞适应缺氧而表达的一种核转录因子, 广泛参与哺乳动物细胞中缺氧诱导产生的特异应答, 在缺氧诱导的基因表达调节中起着关键作用. HIF 由含 bHLH-PAS 基序碱性蛋白的异源二聚体组成, 包括一个不稳定的 α 亚基(HIF α)和稳定的 β 亚基(HIF β), 可结合到包含核心 DNA 序列 RCGTG 的缺氧响应元件(HREs)上, 启动靶基因的转录. 根据 α 亚基的结构不同, HIF 蛋白有 3 种异构体 HIF1~3^[9].

1.2 HIF 活性的调节

在细胞的缺氧应答信号调节中, 转录因子 HIF 的翻译后羟基化修饰发挥了重要作用^[9]. 羟基化修饰可调节 HIF 的转录活性和稳定性(图 1a). HIF α 的活化, 可诱导糖酵解酶、葡萄糖转运体基因的表达和抑制线粒体代谢. 在供氧充足的条件下, HIF α 位于其转录活化域附近的一或两个高度保守的脯氨酰残基被包含脯氨酰羟基化酶域(PHD)家族成员羟基化, 形成可与肿瘤抑制蛋白 VHL(von Hippel-Lindau)结合的位点. VHL 是泛素连接酶复合物的组成成分, 结合后的 HIF α 被聚泛素化, 进入蛋白酶体降解. PHD 蛋白属于 Fe(II)和 α -酮戊二酸依赖性加氧酶超家族, 其活性完全取决于胞内氧浓度. 有氧条件下, PHD2 采用 O₂ 和 α -酮戊二酸作为底物, 将 HIF-1 α 的 Pro-402 和 / 或 Pro-564 羟基化, 同时生成副产物 CO₂ 和琥珀酸. 而缺氧时, HIF α 的羟基化修饰受到抑制. FIH1, 类似 PHD 家族成员, 是一种 Fe(II)和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶. 供氧充足时, HIF1 α 和 HIF2 α 转录活化域内保守的天冬氨酰残基被 FIH1 羟基化, 形成空间位阻, 抑制了 p300 和 CBP 共活化子的募集及其转录活性. HSP90 抑制子和组蛋白乙酰基转移酶抑制子, 可以 VHL 蛋白非依赖性方式促进 HIF α 降解^[9-10]. 此外, SUMO(small ubiquitin-related modifier)化修饰也可调节 HIF α 的稳定性. SUMO 化的 HIF α 可以通过羟基化非依赖性方式被 VHL

蛋白识别而进入降解程序(图 1a)^[11-12]. NO 合成酶异构体和细胞 NO 水平升高, 可增加 HIF-1 α 蛋白的稳定性(图 1a). 此外, 化学小分子氯化钴(CoCl₂)可诱导缺氧环境, 是通过结合 VHL 蛋白, 阻止 HIF α 降解实现的^[9].

1.3 HIF 与能量代谢相关靶基因

在低氧条件下, 或细胞缺乏功能性 VHL 蛋白时, HIF α 会堆积, 和 HIF β 家族成员发生二聚化, 并移位入核, 转录活化 100~200 个基因, 其中与细胞代谢相关的基因包括 GLUT1、GLUT3、糖酵解酶类、乳酸脱氢酶 A(LDHA)、单羧基转运体 4 (MCT4)、丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK1)、BNIP3 等, 涉及糖酵解、有氧呼吸、线粒体自噬等多方面细胞功能(图 1a)^[10, 13].

葡萄糖转运体蛋白 GLUT 在哺乳动物细胞糖代谢中扮演了重要的角色. 葡萄糖是水溶性物质, 在通过细胞磷脂双分子层时需要借助 GLUT 转运进入胞浆, 这也成为葡萄糖代谢过程中第一个限速步骤. GLUT 家族已鉴定的成员有 13 个, 其中 GLUT1、GLUT3 和 GLUT4 与葡萄糖有较高的亲和力, 在正常生理条件下高效率地转运葡萄糖. 在恶性肿瘤细胞中, 常特征性地过表达 GLUT1 和 / 或 GLUT3^[14]. 研究表明, 在卵巢癌和肺癌细胞中, 缺氧可诱导 FDG 摄入量增加, 以及 GLUT1 蛋白表达上调^[14].

PDK1 的活化, 使丙酮酸脱氢酶 PDH 的催化域磷酸化失活, 阻止丙酮酸进入线粒体参与三羧酸循环, 减少 NADH 和 FADH₂ 等向电子传递链的转运, 这是细胞对缺氧适应的关键性响应之一. 在 HIF-1 α 缺失的鼠胚胎纤维细胞(MEFs)中, 缺氧无法诱导 PDK1 表达, 细胞因过度生成 ROS 而死亡, 当恢复 PDK1 表达后, 缓解了细胞死亡^[15]. MYC 在 40% 的人类肿瘤中异常活化, 它可以和 HIF-1 协同作用, 转录活化 PDK1, 放大细胞的缺氧响应^[16].

BNIP3 是 Bcl-2 家族中含 BH3 结构域的促凋亡蛋白, 可以通过和 Beclin 1 竞争性结合 Bcl-2 蛋白, 选择性诱导线粒体的自噬. HIF-1 α 缺失的 MEFs, 当加入超氧化物或恢复 BNIP3 或 PDK1 表达后, 因缺氧诱导的细胞死亡可获得缓解. 缺氧, 可在野生型但无法在 HIF-1 α 缺失的 MEFs 中, 诱导线粒体自噬. 而沉默 BNIP3、Beclin 1, 或 Atg5 表达的 MEFs, 会因 ROS 过度生成而死亡. 由此证实因细胞自噬触发的 HIF-1 依赖性 BNIP3 表达, 是细胞在持续的缺氧环境中存活所必需的^[17].

2 肿瘤基因改变驱动能量代谢模式的转变

由于 HIF 在肿瘤微环境中表达的异质性, 因此瓦伯格效应不能单纯通过 HIF 上调解释, 还与癌基因的活化以及抑癌基因的失活等一系列分子事件引起的代谢改变密切相关。

2.1 癌基因活化与能量代谢

最近研究证实瓦伯格效应的关键元件: 葡萄糖消耗的增加、氧化磷酸化的减少以及伴随的乳酸生成, 这些同时也是癌基因活化的显著特征。

HIF-1 表达、PI3K/AKT 的活化以及 *c-myc* 癌基因的表达在许多肿瘤中都很常见。癌症相关的基因突变可以促进 HIF α 的积累。最近研究表明, 在多种人类肿瘤中, 癌基因可不依赖于缺氧诱导, 直接活化 HIF-1 和其他葡萄糖代谢通路元件。如 PI3K α 或 AKT1 的活化性突变所致的 mTOR(mammalian target of rapamycin)通路的活化, 会促进 HIF1 α 的转录和翻译(图 1a)^[18]。AKT 可调节的代谢因子包括与线粒体及凋亡抵抗相关的己糖激酶 HK II(hexokinase II)、糖酵解限速环节之一的 PFK-1(phosphofructoinase-1)及分布最为广泛的葡萄糖转运体 GLUT1。由于 AKT 具有显著促进肿瘤细胞的代谢改变, 增强其恶性程度的能力, 新近被命名为“瓦伯格激酶”^[19]。

ras 基因的活化会增加细胞内 ROS 的含量, 并因此抑制 HIF1 α 的羟基化。最近研究表明, 携带突变型 *K-ras* 基因的肿瘤细胞, GLUT1 表达增高, 导致葡萄糖摄入量和糖酵解的增加, 却不影响线粒体氧化磷酸化的功能。因此当葡萄糖缺乏时, *K-ras* 突变会促进细胞对低糖环境的耐受, 而抑制糖代谢的药物会选择性地杀死 *K-ras* 突变细胞。如 HK 抑制子 3-溴代丙酮对携带 *K-ras* 突变的肿瘤细胞具有高毒性, 但对未发生 *K-ras* 突变的细胞系表现为低毒^[20]。

2.2 抑癌基因失活对细胞能量代谢的影响

参与细胞能量代谢调节的不仅仅是癌基因。LKB1、PML、PTEN 和 TSC1/TSC2 4 种肿瘤抑制基因中任一功能性失活, 都可通过 mTOR 信号通路促进 HIF1 α 的转录和翻译、诱导代谢相关的基因表达(图 1a)^[10, 21]。

肿瘤抑制蛋白 p53 在调节线粒体呼吸和与糖酵解方式之间的平衡中发挥着重要作用^[22]。Matoba 等^[23]报道 p53 上调线粒体的活性, 促进 COX2 的合成, 导致糖酵解被抑制。p53 可调节细胞色素 c 氧

化合成酶 2(synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO2)的表达。SCO2 编码铜结合蛋白, 用于细胞色素 c 氧化酶(COX)的组装。COX 是一种多亚基蛋白复合物, 位于线粒体内膜, 其功能为催化电子从细胞色素 c 转移至氧分子, 将质子从线粒体基质泵入膜间质。研究发现, 在 p53 缺失小鼠的肝线粒体中, 氧消耗低于 p53 野生型小鼠。在人 HCT116 p53^{-/-}细胞和 HCT116 p53^{+/+}细胞中也发现了类似现象, 且 p53^{-/-}细胞中乳酸水平(衡量糖酵解的指标之一)增高, 由此提示, p53 的表达缺失导致细胞代谢模式从有氧呼吸转变为糖酵解。进一步通过基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)和蛋白质检测证实, p53 与有氧呼吸之间的联系纽带就是 SCO2 蛋白。在 HCT116 细胞中, 采用 siRNA 策略干扰 p53 表达, 则导致 SCO2 蛋白表达下调和氧消耗降低^[24]。Jones 等^[25]研究表明, 葡萄糖撤除引起的糖酵解抑制, 会诱导 p53 的磷酸化活化。

p53 的效应子 TIGAR(TP53 诱导的糖酵解和凋亡调控子)可以通过降低 2, 6-二磷酸果糖的水平, 抑制糖酵解过程。而后者可以有效地刺激糖酵解, 抑制糖异生作用^[26]。Kawauchi 等^[27]的研究提示 p53 介导的糖代谢调节可能依赖于转录因子 NF κ B。

3 肿瘤细胞能量代谢调控网络

能量代谢不仅可以作为癌基因活化通路的下游效应元件, 也可以作为上游元件影响感知细胞状态信号通路的活性。如先天性琥珀酸盐脱氢酶和延胡索酸盐水合酶基因突变的个体, 易形成高血管化的肿瘤。研究表明, 其机制可能在于 SDH 和 FH 表达缺失, 会分别导致琥珀酸盐和延胡索酸盐的积累, 它们通过与 α -酮戊二酸竞争性结合脯氨酰羟化酶 PHD2 的催化中心, 抑制 PHD2 的功能, 而后者可以标记 HIF-1 α 进入 VHL(von Hippel-Lindau)蛋白介导的降解程序^[28]。线粒体三羧酸循环中异柠檬酸脱氢酶 IDH 的功能性失活, 则会减少 PHD2 的底物 α -酮戊二酸的生成^[29]。在肿瘤中, 多条代谢通路的活化调控着下游促癌因子的活性。

由于扩散受限, 肿瘤细胞的代谢产物无法进入循环系统而堆积, 使其局部浓度高于全身系统水平, 从而介导异于正常组织的自分泌和旁分泌信号通路。如糖酵解的代谢产物乳酸分子, 通过 MCT 转运分泌至胞外, 造成微环境的酸化, 促进肿瘤进展。Sonveaux 等^[30]报道, 由于肿瘤组织存在高氧和

低氧区域, 肿瘤细胞在低氧环境下将葡萄糖转化为乳酸并通过 MCT4 转运至胞外, 而有氧区细胞通过 MCT1 摄入乳酸, 作为有氧呼吸的底物. 当 MCT1 被抑制时, 有氧区肿瘤细胞会摄入葡萄糖替代乳酸, 此时, 缺氧区细胞就会因葡萄糖缺乏而死亡. 临床病理切片证实 MCT1 仅特异性表达于人肿瘤有氧区域, 因此, MCT1 的抑制将成为潜在的新的肿瘤治疗策略. Fukumura 等^[31]的研究显示酸中毒常先于肿瘤血管的生成, 而乳酸可以不依赖于缺氧条件即可诱导 HIF 的表达. 自分泌信号通路通过肿瘤细胞表达的 PDGFR(platelet-derived growth factor receptor)上调 HIF-1 活性, 在缺氧条件下促进细胞存活(图 1b)^[32].

此外, 肿瘤细胞代谢为细胞内生物大分子的合成提供了反应底物. 增殖细胞不仅需要 ATP, 也需要核酸、脂肪酸、膜磷脂和蛋白质. 肿瘤细胞中, 葡萄糖摄入的增加, 通过糖酵解通路产生了大量代谢中间产物, 以满足细胞的增殖需求. 其中, 6-磷酸葡萄糖通过磷酸戊糖通路, 用于核酸的合成, 以满足快速的 DNA 复制. 大量的丙酮酸产物, 可刺激脂类的合成, 这对快速分裂的肿瘤细胞膜的形成至关重要. 研究表明, 磷脂合成的多个环节是肿瘤形成所必需的, 甚至有效促进肿瘤的形成. 脂肪酸合成酶在正常组织中呈低水平表达, 但在肿瘤组织中表达上调, 而且促进肿瘤形成^[1]. 肿

瘤细胞还通过表达肿瘤特异性丙酮酸激酶(PK)异构体 M2-PK, 增强其生物合成能力(图 1b). 丙酮酸激酶催化糖酵解环节中不可逆反应, 即将烯醇丙酮酸磷酸转化为丙酮酸^[33]. Christofk 等^[34]研究发现, M2-PK 激酶发生酪氨酸位点磷酸化结合时, 可促进葡萄糖转化为磷脂, 进一步拓展了生长因子信号通路与肿瘤代谢的联系. DeBerardinis 等^[35]证实, 肿瘤细胞中谷氨酸盐可以通过三羧酸循环代谢, 转换为乳酸, 产生 NADPH 用于磷脂的生物合成, 以及草酰乙酸盐作为三羧酸循环的中间产物.

线粒体是细胞内生物氧化最重要的场所. 线粒体融合蛋白 2(mitofusin-2, Mfn2)属于一类高度保守的线粒体跨膜 GTP 酶类. 在 L6E9 肌细胞中, Mfn2 缺失降低了线粒体对葡萄糖的氧化能力, 葡萄糖转运和乳酸形成显著增强, 而葡萄糖合成糖原能力受到抑制^[36]. 向波等^[37]研究发现, 鼻咽癌下调新基因 NOR1 是一个新的线粒体蛋白, 可能通过结合线粒体 ATP 合成酶亚基 OSCP 蛋白, 调控细胞能量代谢.

由上所述, 在低氧微环境诱导及癌基因活化、抑癌基因失活等因素协同作用下, 驱动肿瘤细胞由氧化磷酸化代谢模式向糖酵解转变, 并使细胞内能量代谢调控网络变构(图 1b), 使肿瘤细胞在独特的微环境中获得存活和增殖的优势.

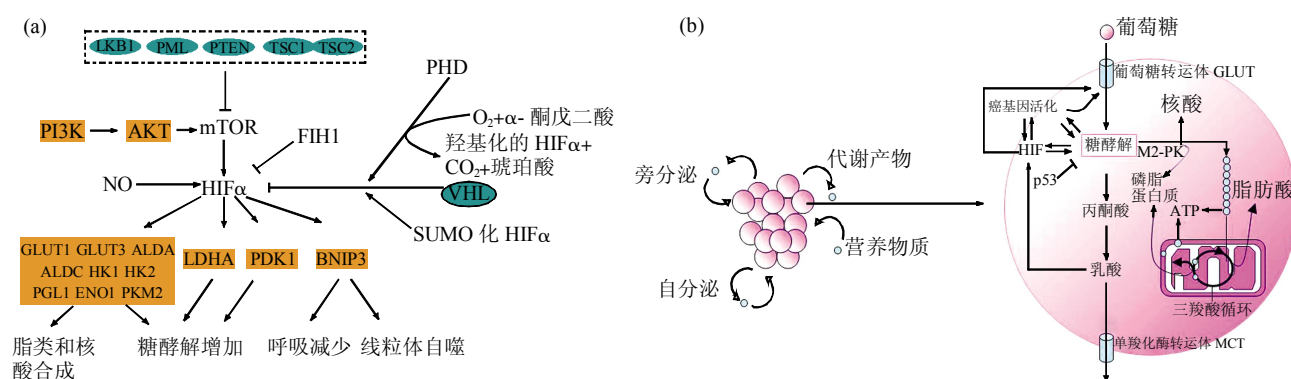


Fig. 1 The altered metabolism of cancer cells

图 1 肿瘤细胞的代谢改变

(a) HIF 调节系统. ALD: 醛缩酶; HK: 己糖激酶; PGK: 磷酸甘油酸激酶; ENO: 烯醇酶; PKM: 丙酮酸激酶 M. (b) 肿瘤细胞能量代谢调控网络.

4 靶向能量代谢的肿瘤治疗

研究显示低氧下肿瘤细胞更容易发生放化疗抵抗, 表现出更强的侵袭转移能力. 最近研究显示, HIF-1 介导了细胞的放化疗抵抗, YC-1(3-(5'-hydroxy-

methyl-2'-furyl)-1-benzylindazole)、拓扑异构酶 I 抑制剂、HSP90 抑制剂 17-AAG、硫氧化还原蛋白 thioredoxin 抑制剂和微管蛋白聚合抑制剂 2ME2 都具有下调 HIF-1α 表达水平, 进而抑制 VEGF 和其他 HIF-1 靶基因表达, 阻碍移植瘤生长和血管形成

的功能, 其中 17-AAG 基于的机制是以 VHL 非依赖性方式诱导 HIF-1 α 的降解. 但以上小分子化合物都不属于 HIF 特异性抑制剂, 缺乏选择性, 因此部分限制了其临床应用(表 1)^[38].

有氧糖酵解是肿瘤进展的必要条件. 抑制乳酸脱氢酶 A (LDH-A)可以抑制瓦伯格效应, 迫使肿瘤细胞重新恢复氧化磷酸化的葡萄糖代谢方式, 重新氧化 NADH, 产生 ATP 供能, 细胞由于呼吸竞争, 呈现为肿瘤生长变缓. 令人关注的是, Bonnet 等^[39]报道采用二氯乙酸(DCA)处理肿瘤细胞, 可以显著地抑制其存活及移植瘤的生长. DCA 是一种小分子丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂, 目前被批准用于先天性乳酸中毒症的治疗. DCA 通过两种机制活化氧化磷酸化代谢方式, 促进细胞凋亡. 其一, DCA 通过增加电子转运呼吸链的流动, 导致线粒体膜电位去极化(Bonnet 等^[39]发现在肿瘤细胞中线粒体膜呈超极化状态), 释放凋亡效应子细胞色素 c. 其二, 通过氧化磷酸化使活性氧含量增加, 上调 K⁺通道电位, 导致 K⁺外流和 caspase 的活化. 以上研究提示, 肿瘤细胞通过采用糖酵解的代谢方式逃避细胞死亡, 而迫使肿瘤细胞需氧呼吸将可以抵消这种改变, 促进细胞凋亡. 基于这一原理, DCA 作为抗癌药物的临床应用与开发将具有一定前景(表 1).

瓦伯格的假说提出, 肿瘤从某种意义上而言,

是线粒体缺陷进而引起细胞代谢异常导致的. Ristow 等^[40]报道一种线粒体蛋白 Frataxin, 可以刺激线粒体氧化磷酸化. Haridas 等^[41]报道一类植物来源的三萜类化合物 Avicins, 通过作用于线粒体外膜, 关闭电压依赖性负离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC), 从整体上降低细胞能量代谢水平, 有望应用于癌症治疗. King 等^[42]研究发现肿瘤中 SDH 和 FH 的活性与线粒体功能失调相关. 因此, 线粒体已成为靶向肿瘤能量代谢治疗策略的重要靶标. 一类新的影响线粒体功能药物“Mitocans”正在研发中^[43](表 1).

此外, 研究发现糖酵解速率的增加导致了肿瘤细胞对化疗药物的抵抗, 主要是通过酸化肿瘤微环境实现的. 许多抗肿瘤药物如 doxorubicin、mitoxantrone 和 vincristine 都属于弱碱性药物, 在弱酸性肿瘤微环境中会发生质子化, 很难扩散进入胞内, 从而导致药物的摄入量降低. 给移植瘤裸鼠喂食添加了碳酸氢钠的饮水, 可以升高胞外 pH 值, 有效促进 doxorubicin 对移植瘤生长的抑制作用. 与此相对的是, 对于弱酸性抗癌药物如 chlorambucil, 当胞外环境的 pH 值降低时效果更显著. 因此, 根据临床抗癌药物的化学特性, 适当调节细胞外环境 pH 值, 可以优化化疗效果^[13](表 1).

Table 1 Novel therapeutic agents that target cancer metabolism
表 1 靶向肿瘤能量代谢的新型治疗药物

药物	分子靶标	目前研发状态
HIF-1 活性的小分子抑制剂		
YC-1	未确定	未投入临床使用
Camptothecin, Topotecan	拓扑异构酶 I	已批准药物
17-AAG	HSP90	进入临床试验
Pleurotin	硫氧化还原蛋白 thioredoxin	未投入临床使用
2ME2	微管蛋白聚合	进入临床试验
靶向线粒体的小分子化合物		
三萜类化合物 Avicins	线粒体外膜电压依赖性负离子通道 VDAC	未投入临床使用
维生素 E 类似物 Mitocans	使线粒体失稳	临床前试验
靶向糖酵解酶类的小分子化合物		
二氯乙酸 DCA	丙酮酸脱氢酶	已批准药物
改善肿瘤酸化微环境		
碳酸氢盐	适用于 doxorubicin, mitoxantrone, vincristine 等弱碱性药物	

5 展 望

肿瘤细胞的恶性增殖是一种能量消耗过程, 需

要通过糖酵解, 维持一定的细胞 ATP 水平. 由于扩散受限导致缺氧和酸化呈梯度分布的肿瘤区域中, 糖酵解代谢通路的上调是细胞对于外界环境持

续压力适应的结果, 细胞的改变包括糖酵解通路元件的组成性上调及抵抗酸化诱导的细胞凋亡. 数学模型以及经验观测^[40]都显示, 癌基因活化及抑癌基因失活共同形成的糖酵解表型, 并因此获得的进化优势, 是肿瘤无限增殖的充要条件, 这也就解释了为什么肿瘤细胞即使在有氧条件下, 仍偏好于采用糖酵解的代谢模式. 当这种表型出现于肿瘤形成早期, 将有望成为肿瘤预防的潜在靶标. 在肿瘤晚期, 基于对糖酵解表型内在分子机理的阐明, 如 HIF 系统等, 将有助于肿瘤的靶向治疗研究.

代谢成像是肿瘤分子影像学的重要分支, 通过同位素标记的代谢显像剂, 可实现对包括葡萄糖、核苷酸、氨基酸、磷脂等生物大分子代谢状态的检测及肿瘤的乏氧成像. 目前研究能量代谢的方法, 主要包括正电子断层扫描(PET)、单光子发射型计算机断层显像、放射自显影和核磁共振成像(MRI)等, 可以测量葡萄糖的初级代谢. 但由于这些方法不能区分标记物以及标记物在复杂的代谢网络中产生的代谢中间产物, 存在一定的局限性. 如 FDG 由 GLUT 摄入细胞, 被 HK 激酶磷酸化后, 无法进一步代谢, 而葡萄糖不同于 FDG, 它会进一步被糖酵解酶类催化生成丙酮酸等中间代谢产物. 因此, FDG-PET 信号仅反映了 FDG 扩散进入组织的量, 以及 GLUT、HK 的表达及活性状态. 基于磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)成像的活体谱技术, 则可以观测标记物在生物大分子各个代谢中间产物的浓度及富集信息, 已成为研究生物大分子及组织、器官活体能量代谢状态的有力工具^[45].

尽管有氧糖酵解是肿瘤最显著的能量代谢特征, 但仍存在许多令人困惑的肿瘤能量代谢现象. 如确实存在一部分肿瘤细胞无法用 FDG-PET 成像, 即所谓“PET 阴性”肿瘤, 是否这群肿瘤细胞并非依赖于糖代谢, 而是其他形式的生物能量? 是否存在肿瘤细胞特异性的能量代谢通路? 随着代谢成像技术的进展, 肿瘤糖酵解基因表型内在分子机制的进一步阐明, 将会有助于深入揭示肿瘤能量代谢改变与肿瘤进展的因果关联, 为靶向能量代谢的肿瘤治疗策略提供新的视野和契机.

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] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, **100**(1): 57-70
- [3] DeBerardinis R J. Is cancer a disease of abnormal cellular metabolism?. New angles on an old idea. *Genet Med*, 2008, **10**(11): 767-777
- [4] Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*, 1956, **124**(3215): 269-270
- [5] Mayevsky A. Mitochondrial function and energy metabolism in cancer cells: past overview and future perspectives. *Mitochondrion*, 2009, **9**(3): 165-179
- [6] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*, 2008, **13**(6): 472-482
- [7] Hsu P P, Sabatini D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 2008, **134**(5): 703-707
- [8] Bartrons R, Caro J. Hypoxia, glucose metabolism and the Warburg's effect. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, **39**(3): 223-229
- [9] Kaelin W G, Ratcliffe Jr P J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*, 2008, **30**(4): 393-402
- [10] Semenza G L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, **20**(1): 51-56
- [11] Carbia-Nagashima A, Gerez J, Perez-Castro C, *et al.* RSUME, a small RWD-containing protein, enhances SUMO conjugation and stabilizes HIF-1 α during hypoxia. *Cell*, 2007, **131**(2): 309-323
- [12] Cheng J, Kang X, Zhang S, *et al.* SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1 α during hypoxia. *Cell*, 2007, **131**(3): 584-595
- [13] Annibaldi A, Widmann C. Glucose metabolism in cancer cells. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, **13**(4): 466-470
- [14] Macheda M L, Rogers S, Best J D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol*, 2005, **202**(3): 654-662
- [15] Kim J W, 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**(3): 177-185
- [16] Kim J W, Gao P, Liu Y C, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(21): 7381-7393
- [17] Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda L A, *et al.* Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem*, 2008, **283**(16): 10892-10903
- [18] Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007, **129**(7): 1261-1274
- [19] Robey R B, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2009, **19**(1): 25-31
- [20] Yun J, Rago C, Cheong I, *et al.* Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*, 2009, **325**(5947): 1555-1559
- [21] Shackelford D B, Vasquez D S, Corbeil J, *et al.* mTOR and HIF-1 α -mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model

- of Peutz-Jeghers syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(27): 11137–11142
- [22] Ma W, Sung H J, Park J Y, *et al.* A pivotal role for p53: balancing aerobic respiration and glycolysis. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, **39**(3): 243–246
- [23] Matoba S, Kang J G, Patino W D, *et al.* p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006, **312**(5780): 1650–1653
- [24] Assaily W, Benchimol S. Differential utilization of two ATP-generating pathways is regulated by p53. *Cancer Cell*, 2006, **10**(1): 4–6
- [25] Jones R G, Plas D R, Kubek S, *et al.* AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2005, **18**(3): 283–293
- [26] Bensaad K, Tsuruta A, Selak M A, *et al.* TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006, **126**(1): 107–120
- [27] Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, *et al.* p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(5): 611–618
- [28] Hewitson K S, Lienard B M, McDonough M A, *et al.* Structural and mechanistic studies on the inhibition of the hypoxia-inducible transcription factor hydroxylases by tricarboxylic acid cycle intermediates. *J Biol Chem*, 2007, **282**(5): 3293–3301
- [29] Zhao S, Lin Y, Xu W, *et al.* Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009, **324**(5924): 261–265
- [30] Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T, *et al.* Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(12): 3930–3942
- [31] Fukumura D, Xu L, Chen Y, *et al.* Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors *in vivo*. *Cancer Res*, 2001, **61**(16): 6020–6024
- [32] Wilkinson S, O' Prey J, Fricker M, *et al.* Hypoxia-selective macroautophagy and cell survival signaled by autocrine PDGFR activity. *Genes Dev*, 2009, **23**(11): 1283–1288
- [33] Mazurek S, Boschek C B, Hugo F, *et al.* Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol*, 2005, **15**(4): 300–308
- [34] 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
- [35] 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**(49): 19345–19350
- [36] 赵光举, 卢中秋, 姚咏明. 线粒体融合蛋白 2 研究新进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(3): 252–260
- Zhao G J, Lu Z Q, Yao Y M. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(3): 252–260
- [37] 向波, 王理, 易梅, 等. 鼻咽癌下调新基因 NOR1 相互作用蛋白的筛选和鉴定. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(6): 709–714
- Xiang B, Wang L, Yi M, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(6): 709–714
- [38] Semenza G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003, **3**(10): 721–732
- [39] Bonnet S, Archer S L, Allalunis-Turner J, *et al.* A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*, 2007, **11**(1): 37–51
- [40] Ristow M, Pfister M F, Yee A J, *et al.* Frataxin activates mitochondrial energy conversion and oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(22): 12239–12243
- [41] Haridas V, Li X, Mizumachi T, *et al.* Avicins, a novel plant-derived metabolite lowers energy metabolism in tumor cells by targeting the outer mitochondrial membrane. *Mitochondrion*, 2007, **7**(3): 234–240
- [42] King A, Selak M A, Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*, 2006, **25**(34): 4675–4682
- [43] Neuzil J, Dong L F, Ramanathapuram L, *et al.* Vitamin E analogues as a novel group of mitocans: anti-cancer agents that act by targeting mitochondria. *Mol Aspects Med*, 2007, **28**(5–6): 607–645
- [44] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis?. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(11): 891–899
- [45] 王杰, 刘青, 姜立红, 等. 大脑能量代谢和神经传递动力学的 NMR 测定方法. *波谱学杂志*, 2010, **27**(3): 341–354
- Wang J, Liu Q, Jiang L H, *et al.* *Chin J Magnetic Resonance*, 2010, **27**(3): 341–354

Research Progress on Bioenergy Metabolic Mechanism of Cancer*

LUO Xiang-Jian^{1,2)}, CAO Ya^{1,2)**}

⁽¹⁾ Cancer Research Institute of Central South University, Changsha 410078, China;

²⁾ The Molecular Imaging Center of Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract The cellular energy derives mainly from glycolysis and mitochondrial oxidation, and cellular activity correlates closely with energy status. Cancer cells have much higher rate of glucose uptake and increased glycolysis, produce high levels of lactate. Current advances in bioenergy metabolic mechanism of cancer were expounded. With intense investigation in this field combined development of metabolic imaging techniques, it will benefit unveiling the causal relationship between metabolic alteration and progress of cancer and be harnessed therapeutically.

Key words energy metabolism, warburg effect, hypoxia-induced factor, p53

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00611

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (90813028, 30801387, 30930101).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-84805448, E-mail: ycao98@vip.sina.com

Received: January 31, 2011 Accepted: March 4, 2011