PKM2在肿瘤形成中的作用及其活性调节

周澄蓓 王竞颜 李 雅 裴芸琨 蔡 蓉*

(上海交通大学医学院, 生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 肿瘤细胞利用有氧糖酵解将葡萄糖转变为细胞代谢及增殖所需的物质, 如核苷酸、氨基酸和脂质等, 并产生ATP。丙酮酸激酶是糖酵解途径中的限速酶, 催化磷酸烯醇式丙酮酸生成丙酮酸。其四种同工酶之一PKM2(pyruvate kinase M2), 由四个亚基组成, 有单体、二聚体及四聚体等多种存在形式。其中, PKM2四聚体活性最强, 能促进葡萄糖通过氧化磷酸化彻底氧化分解生成ATP, 而其二聚体则促进Warburg效应, 即葡萄糖的有氧酵解。两者之间的平衡在肿瘤形成中起到了很重要的作用, 同时也受到一系列因子的调控。该文就PKM2在肿瘤代谢中的作用及其活性调节作一介绍。

关键词 PKM2; Warburg效应; 肿瘤代谢; 肿瘤形成; 酶的活性调节

The Function of PKM2 in Tumorigenesis and Its Activity Regulation

Zhou Chengbei, Wang Jingyan, Li Ya, Pei Yunkun, Cai Rong*

(*Department of Biochemistry & Molecular Cell Biology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*)

Abstract The tumor cells can transfer glucose to metabolites required for cell metabolism and proliferation through aerobic glycolysis, such as nucleotides, amino acids, lipids, as well as adenosine triphosphate (ATP). Pyruvate kinase, one of the rate-limiting enzymes in the glycolytic pathway, catalyzes the substrate phosphoenolpyruvicacid to be transformed into pyruvate. One of its four isozymes, pyruvate kinase M2 (PKM2), is consisted of four subunits. It can exist in forms of monomer, dimer, trimer or tetramer. PKM2 tetramer is the most active form which motivates glucose to be totally oxidized, producing ATP through oxidative phosphorylation. Nevertheless PKM2 dimer prones to promote the glucose aerobic glycolysis, which is commonly observed in tumor cells named the Warburg effect. The balance between PKM2 dimer and tetramer, which is modulated by a series of regulating factors, plays an important role in tumorigenesis. In this review, we briefly introduce the function of PKM2 in tumorigenesis and its activity regulation.

Keywords PKM2; Warburg effect; tumor metabolism; tumorigenesis; regulation of enzyme activity

近年来, 代谢调控逐渐成为肿瘤发生发展机制研究的重点之一。80多年前, Otto Warburg发现, 即使在氧气充足的条件下, 肿瘤细胞仍会消耗比正常细胞更多的葡萄糖并生成大量乳酸, 但产生的ATP却很少, 这一现象就是著名的Warburg效应, 也被称为“有氧糖酵解”, 具体的机制至今仍未阐明[1]。已有多项研究表明, PI3K-AKT-mTOR通路的激活及低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)和转录因子c-Myc表达的上调均可促进癌细胞中有氧糖酵解代谢的活跃, 其合成代谢及肿瘤细胞增殖所需的

收稿日期: 2014-09-24 接受日期: 2015-01-16

上海交通大学医学院临床医学八年制RBL项目和上海市自然科学基金(批准号: 13ZR1422900)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-63846590-778026, Fax: 021-64661525, E-mail: ccairong@126.com

Received: September 24, 2014 Accepted: January 16, 2015

This work was supported by the Shanghai Jiaotong University School of Medicine Eight-Year Clinical Medicine RBL Program and the Natural Science Foundation of Shanghai (Grant No.13ZR1422900)

*Corresponding author. Tel: +86-21-63846590-778026, Fax: +86-21-64661525, E-mail: ccairong@126.com

网络出版时间: 2015-03-30 14:08 URL: http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150330.1408.001.html

中国细胞生物学学报

营养物质如核苷酸、氨基酸和脂质等, 由糖分解的中间产物转变而来[2]。

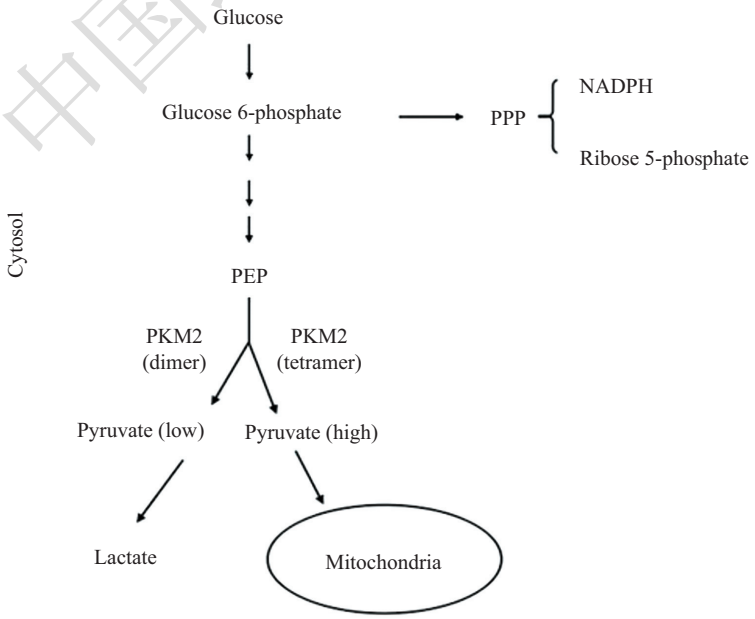
丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是一种分子量约为250 kDa的蛋白质, 催化磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvicacid, PEP)生成丙酮酸, 是糖酵解途径中的主要限速酶之一。如果抑制PKM2(pyruvate kinase M2)的活性, 不仅减少丙酮酸的生成, 还能使其上游的中间产物不断堆积, 促进核苷酸、氨基酸和脂质的合成。迄今为止, 在哺乳动物中发现PK有四种同工酶: L、R、M1、M2, 其中PKL和PKR分别存在于肝细胞和血细胞中, 均由*PKLR*(1q22)基因编码; 而PKM1和PKM2则由*PKM2*(15q23)基因编码。生理状态下, PKM1在大多数成体组织中表达, 而PKM2则主要在胚胎发育的过程中表达[3]。近年来, 已有大量证据表明, PKM2在各类肿瘤组织中表达增强, 是肿瘤发生中的关键分子之一, 说明PK同工酶的表达在肿瘤形成的过程中发生了变化。PKM2促使肿瘤细胞摄取大量葡萄糖, 并遏制氧化磷酸化, 生成大量乳酸, 为肿瘤细胞提供有利的生长环境[4]。PKM2的活性受到转录和翻译等多个层次的调控。本文就近年来PKM2在肿瘤代谢中的作用及其活性调节的研究进展作一综述。

1 PKM2的结构与功能特点

PKM2由四个亚基构成, 四聚体是其最具活性的存在形式, 促进丙酮酸进入三羧酸循环彻底氧化分解, 生成大量ATP。但由于*PKM2*基因突变, PKM2倾向形成二聚体, 其Km值比四聚体大, 证明其催化PEP转变为丙酮酸的活性较低, 促进有氧糖酵解, 在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)存在的情况下使丙酮酸生成乳酸, 并协助将糖分解中间产物转变为合成核酸、脂质和蛋白质所需的生物当量(biomass), 以满足肿瘤细胞增殖的需求, 故在肿瘤形成的过程中发挥了重要作用(图1)。正常情况下, 两者处于动态平衡, 受到变构效应因子如三碘甲腺原氨酸(3,5,3′-triiodothyronine, T3)、苯丙氨酸(phenylalanine, F)和1,6-二磷酸果糖(fructose-l,6-bisphosphate, F-1,6-BP)的调节。平衡一旦打破, 便为肿瘤细胞的增殖提供了有利条件[5]。

2 PKM2的表达与肿瘤形成

PKM2在成体组织的表达, 最初是在肝癌病例中被发现的, 并存在PKL转换成PKM2的现象, 具有一定的特异性。已有研究证实, PKM2在多种类型的肿瘤病例中都可以检测到, 如结直肠癌[6]、肾细胞癌[7]和肺癌[8]等, 在直肠、乳房[9]、肺和胃肠道癌症患者血清中的浓度明显升高, 且在胃和结直肠癌症患者的粪便中也检测到阳性[10]。也有研究表明, 其可用作肾细胞癌和睾丸癌的肿瘤标记物[11]。近来有研究表明, PKM2表达水平的高低会影响肿瘤患者手术的



PEP: 磷酸烯醇式丙酮酸; PPP: 磷酸戊糖途径; NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。

PEP: phosphoenolpyruvate; PPP: phosphate pentose pathway; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate.

图1 PKM2二聚体与四聚体在糖分解代谢谢途径中的作用(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 The different catalytic roles of PKM2 dimer and tetramer in glucose catabolic pathways (modified from reference [4])

中国细胞生物学学报

预后情况, 例如高表达的PKM2会导致间皮瘤、印戒细胞瘤、食管鳞状上皮癌、乳腺癌、小细胞癌、胆囊癌和头颈部肿瘤[4]等患者出现不良预后。在食管鳞状上皮癌中, 高表达的PKM2与多种临床特征和预后密切相关, 同时这一发现也在体外实验中得到了证实, 且根据体外实验得到的数据可知, PKM2可能成为确定患者存活率的有效指示剂[12]。而在胆囊癌中, 研究者通过使用免疫组织化学技术检测46位鳞癌/腺鳞癌和80位腺癌患者体内的PKM2水平, 得出的结论是, PKM2的过表达是胆囊癌转移、浸润和预后不良的标志[13]。

3 PKM2活性的调节与肿瘤形成

3.1 PKM2的转录调控与肿瘤形成的关系

PKM1和PKM2由*PKM2*(15q23)基因编码, 是转录过程中前体mRNA分子选择性剪切的不同产物。*PKM2*保留外显子10, 使PKM2获得独有特性, 主要表达在肿瘤组织中, 在肿瘤代谢中发挥重要作用(图2)。

PKM2是人雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)激酶下游的一个重要靶分子, mTOR的过度活化将促进PKM2的表达。该过程是通过HIF-1α介导的*PKM*基因转录以及c-Myc、核内不均一核蛋白颗粒(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNPs)所介导的*PKM*前体mRNA的选择性剪切来达到的, 故下调PKM2表达可降低mTOR活化细胞的成瘤能力[15]。此外, 肿瘤抑制蛋白PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)可通过拮抗酪氨酸激酶的活性而抑制PKM2的表达。陈昆仑等[16]发现, 与正常宫颈上皮细胞相比, PTEN在四种宫颈癌细胞系中低表达, 且过表达PTEN能明显抑制肿瘤细胞的增殖速率, 这一结果也与其细胞培养液中显著升高的葡萄糖和谷氨酰胺含量以及减少的乳酸含量保持一致性。同时还发现, PTEN过表达抑制了AKT(丝/苏氨酸蛋白激酶)的磷酸化并使PKM2、6-磷酸果糖激酶-2/果糖双磷酸酶-2同工酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3)及谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLS)的表达水平降低, 从而调节宫颈癌细胞的增殖。杨军等[17]测定了*PKM2*和多聚嘧啶串结合蛋白(polypyrimidine tract binding protein, *PTB*)基因的mRNA在不同分级的膀胱移行细胞癌组织中表达水平的变化, 发现其中*PKM2*与多聚嘧啶串结合蛋白(phenacylthiazolium bromide, *PTB*)呈高表达, 且两者的表达呈正相关, 提示*PTB*可能通过对*PKM2*的选择性剪切以调控膀胱癌细胞的能量代谢。

3.2 PKM2的翻译后修饰与肿瘤形成的关系

PKM2存在多种形式的翻译后修饰方式, 对其活性进行调节, 其中磷酸化最为普遍。如FGFR1(fibroblast growth factor receptor 1)催化的酪氨酸残基Y105位点磷酸化抑制了PKM2四聚体结构的形成, 促进了Warburg效应[18]。v-Src(virus-sarcoma)对PKM2的Y105进行磷酸化, 从而降低PKM2对底物PEP的亲和力[4,19]。PIM2(Pim Serine/threonine kinase 2)催化的T545位点磷酸化促进了有氧糖酵解[20], 而ERK2(extracellular regulated kinase 2)催化的S37位点磷酸化能诱导PKM2核内易位从而发挥作用。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活ERK后, 后者直接结合于PKM2 Ile429(异亮氨酸429)/Leu431(亮氨酸431), 并对Ser37(丝氨酸37)进行磷酸化, 有利于其结合PIN1(peptidyl-prolyl cis/trans isomerase 1), 后者对PKM2 Ser37/Pro38(脯氨酸38)进行顺反异构化, 促进PKM2与核转运蛋白α5的结合, 发生核内易位。

由p300乙酰转移酶催化的K433乙酰化引发PKM2形成二聚体, 而PCAF(P300/CBP-associated factor)催化的K305乙酰化引起分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA), 诱导溶酶体降解PKM2以抑制其活性[18], 在异种移植引发的肿瘤中起到关键作用。活性氧也可通过氧化C358使PKM2四聚体处于非稳定状态, 降低PKM2的活性[4]。

3.3 蛋白质相互作用对PKM2活性的调节

可与PKM2直接结合的蛋白质种类很多, 其结

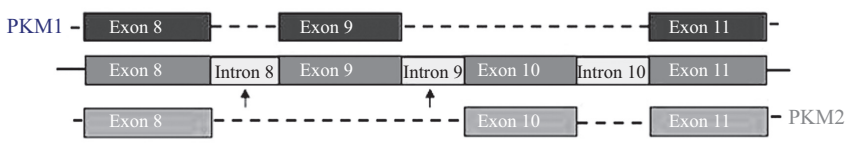


图2 PKM1和PKM2的选择性剪切(根据参考文献[14]修改)

Fig.2 Alternative splicing of PKM1 and PKM2 (modified from reference [14])

中国细胞生物学学报

合位点与作用机制也相差较大[21]。一些病毒蛋白质, 如HPV-16(human papilloma virus-16)的E7蛋白可直接结合到PKM2上, 促进其二聚体形式的产生, 在细胞恶性转化过程中发挥关键作用[22]。酵母双杂交技术显示, 在HEK-293T细胞中, HERC1[homologous to the E6-AP(UBE3A) carboxyl terminus]的HECT (homologous to E6-AP COOH terminus)域也可以与PKM2结合, 但这种结合并未影响PKM2的酶活性。因此, HERC1和PKM2之间相互作用的生理功能仍不清楚[23]。

此外, Spoden等[24]在研究生长抑素诱导细胞凋亡的机制时发现, 新型生长抑素类似物TT-232能与PKM2相结合, 刺激细胞使PKM2进入细胞核。Yang等[25]证实了ERK2通过其富含酸性氨基酸的结构域和谷氨酸天冬氨酸口袋组成的对接槽, 与PKM2 Ile429/Leu431组成的结构特异性结合, 促进ERK2对PKM2 Ser37磷酸化, 并最终运输PKM2进入细胞核, 在上文中已作阐述。

3.4 氨基酸及其他小分子对PKM2活性的调节

大量研究发现, PKM2的活性受到多种氨基酸的调节, 其中丝氨酸是至今为止被证实唯一能激活PKM2的氨基酸, 是糖酵解过程中的重要调节物。Chaneton等[5]的研究表明, 丝氨酸可结合并激活PKM2, 提高其在细胞内的活性, 促进有氧糖酵解, 生成大量乳酸, 对癌细胞的生长与存活起到了重要作用。丝氨酸还能降低PKM2的Km值, 提高PKM2对PEP的亲和力, 这一点与F-1,6-BP颇为相似。丝氨酸足量时PKM2活性较高, 而在外源性丝氨酸缺乏时, PKM2表达有助于内源性丝氨酸的合成与mTORC1的活性, 后者对细胞生长繁殖有着重要作用[3]。与丝氨酸使PKM2稳定于R型活性四聚体状态相反, 苯丙氨酸可以使PKM2四聚体以无活性的T型稳定存在, 足量的苯丙氨酸通过抑制PKM2的活性调节生物合成。而T3由于含有苯丙氨酸的亚结构, 可抑制甲状腺激素结合蛋白p58在人类上皮癌细胞中发现的PKM2突变体的活性[26]。

Keller等[3]报道, 嘌呤核苷酸从头合成途径的中间产物SAICAR(succinylamino-imidazolecarboxamideribose-5′-phosphate), 能够介导PKM2变构从而提高细胞内PKM2的活性。在缺乏葡萄糖的情况下, SAICAR浓度将显著升高, 与PKM2结合增加, 促进其与底物PEP的亲和力, 提高其四聚体结构的稳定性, 大幅改变细胞的能量水平、葡萄糖摄取量以及乳酸生成量, 促进肿瘤细胞的存活。

3.5 PKM2在细胞核内的作用与肿瘤形成

近年来研究发现, PKM2除了在胞质中发挥激酶活性外, 还可以定位于细胞核, 参与转录调控蛋白的翻译后修饰等过程, 调控特定基因的转录。其在细胞核内的表达水平与细胞增殖速度有关, 如PKM2二聚体具有蛋白质激酶活性, 在细胞核内通过磷酸化转录因子Stat3, 使其靶向基因得以表达, 促进包括MEK5(mitogen/extracellular signal-regulated kinase 5)等基因的转录激活, 在肿瘤细胞增殖与代谢过程中发挥重要作用[27-30]。

PKM2如何转移至细胞内的机制尚在研究中。2007年, Hoshino等[31]用酵母双杂交技术寻找小鼠原B细胞系BB13在IL-3刺激下进入细胞核的蛋白质, 发现IL-3刺激使PKM2转入细胞核, 随后用细胞核蛋白的Western blot实验验证了这一点。Stetak等[32]通过免疫荧光、Western blot等技术检测PKM2在细胞内的分布, 证实生长抑素及其类似物能刺激细胞促使PKM2进入细胞核。

EGFR能直接激活PKM2与组蛋白之间的相互作用。Yang等[22]发现, 在高度增殖的肿瘤细胞核内, PKM2可直接结合组蛋白H3, 磷酸化组蛋白H3-T11位, 从而转录激活EGFR的表达。这种磷酸化也是HDAC3(histone deacetylase 3)从*CCND1*和*MYC*激动子上解离以及随后的组蛋白H3-K9位乙酰化所必需的。依赖PKM2的组蛋白H3在表皮生长因子诱导的细胞周期蛋白D1和c-Myc的表达中是一个很重要的调控工具。因此, 细胞核中由PKM2调控的组蛋白磷酸化水平可以影响细胞周期和肿瘤细胞的增殖, 乃至肿瘤分级、预后等。这也是PKM2通过发挥蛋白激酶的作用, 在表观遗传学水平调控基因表达和肿瘤细胞增殖的一个明证[33]。上文也已提到, EGFR还会影响PKM2在细胞核内的表达水平。在肿瘤细胞内, EGFR的激活促进了ERK1/2依赖的PKM2从细胞质向细胞核内的易位。核内的PKM2可作为β-链蛋白的共激活因子, 通过诱导转录因子c-Myc的表达, 最终上调糖酵解调控相关基因*GLUT1*(glucose transporter 1)、*LDHA*(lactate dehydrogenase A)、*PTB*的表达, 并对自身的表达形成一种正反馈式的调控[22]。

另外, 新近发现双加氧酶JMJD5(jumonji C domain-containing dioxygenase 5)在缺氧时葡萄糖代

中国细胞生物学学报

谢的重编程中发挥了作用, 通过调控PKM2的核转位, 促进HIF-1α所依赖的肿瘤细胞增殖。JMJD5与PKM2的C-端结合, 通过与其相互作用以阻碍PKM2四聚体化, 调节PMM2的核内易位。两者被共同招募至乳糖脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, *LDHA*)、*PKM2*等基因的HRE(hypoxia-inducible-factor-responsive element)部位, 促进HIF-1α介导的反式激活。由此, JMJD5与PKM2协同促进HIF-1α在乳腺癌细胞MCF-7内的转录活性, 调控肿瘤细胞的代谢和增殖[34]。

4 总结

PKM2在肿瘤细胞代谢中发挥了重要作用, 这一作用与其二聚体、四聚体间的结构转变密切相关。近十年来, 已有大量证据揭示二聚体和四聚体间的转变受到一系列癌基因和抑癌基因的调节。同时, PKM2也可作为共转录因子和蛋白质激酶通过调节基因转录促进Warburg效应, 加速肿瘤形成和肿瘤细胞增殖。目前, 以PKM2为靶向的干扰肿瘤代谢的治疗方案正在积极地探索过程之中。然而, 仅敲除*PKM2*基因并不能完全抑制肿瘤细胞的增殖。三羧酸循环中一些酶的突变, 如异柠檬酸脱氢酶1/2、琥珀酸脱氢酶等, 与Warburg效应和肿瘤代谢的关系也陆续有研究报道, 这为针对肿瘤代谢为方向的肿瘤治疗提供了靶点, 但也是肿瘤代谢研究的复杂性所在。

参考文献 (References)

1 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009; 324(5930): 1029-33.

2 Gordan JD, Thompson CB, Simon MC. HIF and c-Myc: Sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation. Cancer Cell 2007; 12(2): 108-13.

3 Keller KE, Tan IS, Lee YS. SAICAR stimulates pyruvate kinase isoform M2 and promotes cancer cell survival in glucose-limited conditions. Science 2012; 338(6110): 1069-72.

4 Wong N, Ojo D, Yan J, Tang D. PKM2 contributes to cancer metabolism. Cancer Lett 2015; 356(2 Pt A): 184-91.

5 Chaneton B, Hillmann P, Zheng L, Martin AC, Maddocks OD, Chokkathukalam A, *et al*. Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2. Nature 2012; 491(7424): 458-62.

6 Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, *et al*. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. Nature 2008; 452(7184): 230-3.

7 Brinck U, Eigenbrodt E, Oehmke M, Mazurek S, Fischer G. L- and M2-pyruvate kinase expression in renal cell carcinomas and their metastases. Virchows Arch 1994; 424(2): 177-85.

8 Schneider J, Neu K, Grimm H, Velcovsky HG, Weisse G, Eigenbrodt E. Tumor M2-pyruvate kinase in lung cancer patients: Immunohistochemical detection and disease monitoring. Anticancer Res 2002; 22(1A): 311-8.

9 Luftner D, Mesterharm J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE, Wernecke KD, *et al*. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer. Anticancer Res 2000; 20(6D): 5077-82.

10 Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. Anticancer Res 2003; 23(2A): 851-3.

11 Oremek GM, Teigelkamp S, Kramer W, Eigenbrodt E, Usadel KH. The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma. Anticancer Res 1999; 19(4A): 2599-601.

12 詹 成, 时 雨, 马 军, 王 琳, 王 群. 丙酮酸激酶M2型(PKM2)入核机制和核内作用的研究进展. 复旦学报(医学版)(Zhan Cheng, Shi Yu, Ma Jun, Wang Lin, Wang Qun. A review of the mechanism of pyruvate kinase M2′s nuclear translocation and its function in nucleus. Fudan Univ J Med Sci) 2014; 41(1): 133-7.

13 Li J, Yang Z, Zou Q, Yuan Y, Li J, Liang L, *et al*. PKM2 and ACVR 1C are prognostic markers for poor prognosis of gallbladder cancer. Clin Transl Oncol 2014; 16(2): 200-7.

14 Wong N, de Melo J, Tang D. PKM2, a central point of regulation in cancer metabolism. Int J Cell Biol 2013; 2013: 242513.

15 Sun Q, Chen X, Ma J, Peng H, Wang F, Zha X, *et al*. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(10): 4129-34.

16 陈昆仑, 刘 莹, 李明利, 高艳娥, 高 庆. PTEN通过AKT介导的细胞代谢途径抑制宫颈癌细胞的增殖. 西安交通大学学报(医学版)(Chen Kunlun, Liu Ying, Li Mingli, Gao Yan'e, Gao Qing. PTEN inhibits proliferation of cervical cancer cells by AKT mediated cell metabolism. Journal of Xi'an Jiaotong University, Medical Sciences) 2013; 34(5): 563-7.

17 杨 军, 王智宇, 蒋国松, 吕 磊, 肖行远, 朱朝辉, 等. 膀胱移行细胞癌中PKM2与多聚嘧啶串结合蛋白的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志(Yang Jun, Wang Zhiyu, Jiang Guosong, Lü, Lei, Xiao Xingyuan, Zhu Chaohui, *et al*. Expressions of PKM2 and PTB and their clinical significance in human bladder transitional cell carcinoma. Chin J Exp Surg) 2010; 27(9): 1302-4.

18 Lü L, Li D, Zhao D, Lin R, Chu Y, Zhang H, *et al*. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. Mol Cell 2011; 42(6): 719-30.

19 Hitosugi T, Kang S, Vander Heiden MG, Chung TW, Elf S, Lythgoe K, *et al*. Tyrosine phosphorylation inhibits PKM2 to promote the Warburg effect and tumor growth. Sci Signal 2009; 2(97): ra73.

20 Israelsen WJ, Dayton TL, Davidson SM, Fiske BP, Hosios AM, Bellinger G, *et al*. PKM2 isoform-specific deletion reveals a differential requirement for pyruvate kinase in tumor cells. Cell

中国细胞生物学学报

2013; 155(2): 397-409.
21 Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: A key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. Int J Biochem Cell Biol 2011; 43(7): 969-80.
22 Zwerschke W, Mazurek S, Massimi P, Banks L, Eigenbrodt E, Jansen-Durr P. Modulation of type M2 pyruvate kinase activity by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(4): 1291-6.
23 Garcia-Gonzalo FR, Cruz C, Muñoz P, Mazurek S, Eigenbrodt E, Ventura F, *et al*. Interaction between HERC1 and M2-type pyruvate kinase. FEBS Lett 2003; 539(1/2/3): 78-84.
24 Spoden GA, Morandell D, Ehehalt D, Fiedler M, Jansen-Durr P, Hermann M, *et al*. The SUMO-E3 ligase PIAS3 targets pyruvate kinase M2. J Cell Biochem 2009; 107(2): 293-302.
25 Yang W, Zheng Y, Xia Y, Ji H, Chen X, Guo F, *et al*. ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect. Nat Cell Biol 2012; 14(12): 1295-304.
26 Morgan HP, O'Reilly FJ, Wear MA, O'Neill JR, Fothergill-Gilmore LA, Hupp T, *et al*. M2 pyruvate kinase provides a mechanism for nutrient sensing and regulation of cell proliferation. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110(15): 5881-6.
27 Gao X, Wang H, Yang JJ, Liu X, Liu ZR. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase. Mol Cell 2012; 45(5): 598-609.
28 Frank DA. STAT3 as a central mediator of neoplastic cellular transformation. Cancer Lett 2007; 251(2): 199-210.
29 Semenova G, Chernoff J. PKM2 enters the morpheein academy. Mol Cell 2012; 45(5): 583-4.
30 Huang S. Regulation of metastases by signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway: Clinical implications. Clin Cancer Res 2007; 13(5): 1362-6.
31 Hoshino A, Hirst JA, Fujii H. Regulation of cell proliferation by interleukin-3-induced nuclear translocation of pyruvate kinase. J Biol Chem 2007; 282(24): 17706-11.
32 Stetak A, Veress R, Ovadi J, Csermely P, Keri G, Ullrich A. Nuclear translocation of the tumor marker pyruvate kinase M2 induces programmed cell death. Cancer Res 2007; 67(4): 1602-8.
33 Yang W, Xia Y, Hawke D, Li X, Liang J, Xing D, *et al*. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis. Cell 2012; 150(4): 685-96.
34 Wang HJ, Hsieh YJ, Cheng WC, Lin CP, Lin YS, Yang SF, *et al*. JMJD5 regulates PKM2 nuclear translocation and reprograms HIF-1alpha-mediated glucose metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111(1): 279-84.

(上接546页)

参考文献 (References)

1 孙宝志. 世界高等医学教育改革100年后的新呐喊. 中华医学教育探索杂志(Sun Baozhi. New battle cry of medical education reform in the world in 100 years. Chin J of Med Edu Res) 2011; 10(1): 1-5.
2 于双成, 金祥雷, 于雅琴. 美国医学教育改革三次浪潮的文化背景及本质特征. 医学与哲学(人文社会医学版)(Yu Shuangcheng, Jin Xianglei, Yu Yaqin. Analyzing the cultural background and basic characteristics of three genenerations of medical education reforms in USA. Medicine and Philosophy, Humanistic & Social Medicine Edition) 2011; 32(12): 11-4.
3 中华人民共和国教育部高教司. 中国高等医药教育改革与发展. 北京: 人民卫生出版社(Higher Education Bureau, Ministry of Education of the People's Republic of China. Reform and development of China higher medical education. Beijing: People's Medical Publishing House Co., ltd) 2004.
4 卜友泉, 汪长东, 易发平, 宋方洲. 生物化学与分子生物学教学内容的优化整合. 山西医科大学学报(基础医学教育版)(Bu Youquan, Wang Changdong, Yi Faping, Song Fangzhou. Optimization and integration of teaching content for Biochemistry and Molecular Biology. Journal of Shanxi Medical University, Preclinical Medical Education Edition) 2009; 11(6): 660-3.
5 乔 敏, 路振富, 孙宝志, 张 云, 赵 阳. 学习哈佛经验建立基础医学整合课程体系的实践. 中国高等教育(Qiao Min, Lu Zhenfu, Sun Baozhi, Zhang Yun, Zhao Yang. The practice of establishing a system of integrated courses of basic medicine in studying Harvard experiences. China Higher Medical Education) 2002; (4): 44-6.
6 屈 伸, 冯友梅. 医学生物化学与分子生物学(普通高等教育十一五国家级规划教材), 第2版. 北京: 科学出版社(Qu Shen, Feng Youmei. Medical Biochemistry and Molecular Biology, 2nd ed. Beijing: Science Press) 2009.
7 孙黎光, 方 瑾, 于 敏. 细胞的化学与生物学. 北京: 人民军医出版社(Sun Liguang, Fang Jin, Yu Min. Chemistry and Biology of the Cell. Beijing: People's Military Medical Press) 2008.
8 邱广蓉, 李晓明, 陈芳杰, 李春义, 刘 洪, 李福才, 等. 人类发育与遗传学整合课程教学体会. 遗传(Qiu Guangrong, Li Xiaoming, Chen Fangjie, Li Chunyi, Liu Hong, Li Fucai, *et al*. Teaching experience in integrated course of human development and genetics. Hereditas) 2010; 32(4): 397-403.
9 孙黎光, 于秉治, 方 谨, 乔 敏, 张 云, 孙宝志. 生物化学与细胞生物学课程整合的探讨. 医学教育探索(Sun Liguang, Yu Bingzhi, Fang Jin, Qiao Min, Zhang Yun, Sun Baozhi. Exploration of integration of Biochemistry and Cell Biology. Researches in Medical Education) 2003; 2(2): 35-7.
10 宋方洲. 生物化学与分子生物学(普通高等教育十二五规划教材). 北京: 科学出版社(Song Fangzhou. Biochemistry and Molecular Biology. Beijing: Science Press) 2014.
11 杨抚华. 医学细胞生物学(普通高等教育十一五国家级规划教材), 第6版. 北京: 科学出版社(Yang Fuhua. Medical Cell Biology, 6th ed. Beijing: Science Press) 2011.
12 左 伋. 医学遗传学(普通高等教育十二五国家级规划教材), 第6版. 北京: 人民卫生出版社(Zuo Ji. Medical Genetics, 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House Co., ltd.) 2013.

细胞生物学学报