

江鹏, 清华大学生命学院研究员, 博士生导师。2008年获得中国科技大学博士学位。2008~2014年在美国宾夕法尼亚大学医学院从事博士后研究。2015年入选中组部“青年千人计划”。2017年获得国家自然科学基金委员会“优秀青年基金”支持。实验室主要研究肿瘤细胞中代谢异常发生的调控机制, 以及细胞感知微环境中营养物质改变的分子机制和生理功能。部分研究成果发表于*Nature*、*Nature Cell Biology*和*Nature Communications*等杂志上。

http://life.tsinghua.edu.cn/publish/smkx/11230/2018/20180102015115734651032/20180102015115734651032_.html

肿瘤代谢研究进展

赵孟甲[#] 毛优翔[#] 徐畅[#] 姚朋波[#] 江鹏^{*}

(清华大学生命科学学院, 北京 100084)

摘要 肿瘤的发生发展不仅与基因的突变或缺失有关。近年来研究发现, 与正常组织细胞相比, 肿瘤细胞内存在着代谢的重塑或异常改变。这种代谢的异常改变与肿瘤细胞的命运决定过程密切相关。探究二者之间的相互调控关系以及临床应用的可能性已成为近年来肿瘤研究领域的热点之一。该文对重要的细胞代谢过程, 包括糖代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢、脂质代谢, 以及相关代谢物在肿瘤中的异常改变的调控机制, 及其对癌症发生的作用进行深入阐述, 以期帮助人们初步了解该领域的总体研究状况。

关键词 肿瘤代谢异常; 葡萄糖代谢; 氨基酸代谢; 脂质代谢; 核苷酸代谢; 癌基因; 肿瘤抑制因子

Metabolic Remodeling in Cancer

Zhao Mengjia[#], Mao Youxiang[#], Xu Chang[#], Yao Pengbo[#], Jiang Peng^{*}

(School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract Oncogenic mutation has been thought to be tightly associated with the onset and development of cancer. Emerging evidences suggest that cancer cells frequently reprogram metabolic pathways to meet their high demands of biogenesis and rapid proliferation. Metabolic remodeling is connected with oncogenic alterations and affects epigenetic modification and gene expression. Dysregulation of metabolism ultimately influences cancer cell fate decision. Thus, understanding how key metabolic pathways, such as glucose catabolism, amino acid, nucleotide biosynthesis, and lipid metabolism, are aberrantly regulated, and what advantages these metabolic changes confer to cancer cells are of great interest and may benefit the follow-up research and therapeutic targeting.

Keywords abnormal of tumor metabolism; glucose metabolism; amino acid metabolism; lipid metabolism; nucleotide metabolism; oncogene; tumor suppressor

中组部青年千人计划项目、清华-北大生命联合中心和清华大学自主科研计划、国家自然科学基金(批准号: 31571470、81722035)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 010-62786079, E-mail: pengjiang@tsinghua.edu.cn

This work was supported by the 1000 Talents Program for Young Scholars, the Tsinghua University Initiative Scientific Research Program, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31571470, 81722035)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-10-62786079, E-mail: pengjiang@tsinghua.edu.cn

网络出版时间: 2019-08-12 15:52:44

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190812.1552.038.html>

肿瘤发生过程中一系列生物化学改变使其拥有无限增殖能力、抵抗细胞死亡、诱导血管生成、激活组织浸润和转移以及回避生长抑制等几大特点。而葡萄糖、氨基酸、核酸以及脂质等代谢物的重编程是生化改变中的重要组成部分。上个世纪30年代末,德国生物化学家Otto Warburg课题组^[1]发现,与正常组织细胞相比,即使在有氧情况下,肿瘤组织仍然倾向于将葡萄糖代谢为乳酸而不进入三羧酸循环,即瓦博格效应(Warburg effect),这一现象的发现开启了从代谢角度研究肿瘤发生发展的时代。深入研究发现,相比三羧酸循环,糖酵解途径能够更快提供ATP,为了满足癌细胞增殖对能量的需求,糖酵解成为癌细胞获取能量的重要方式。糖酵解途径中产生的葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate, G6P)作为前体代谢物还可以进入磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP),产生的核苷酸用于细胞增殖, NADPH用于维持细胞内部氧化还原稳态和还原性的生物合成。

很多肿瘤细胞中糖代谢相关代谢酶的表达量以及活性有显著增强,进而加速代谢流。研究发现,这种改变归因于原癌基因的激活或者抑癌基因的突变,如Shim等^[2]发现,癌细胞中高表达的原癌基因*c-Myc*转录调控乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase A, LDHA)的表达; Rankin等^[3]发现HIF1被激活后,会调控磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)等的表达从而影响糖酵解。

20世纪中叶, Eagle等^[4]发现,在谷氨酰胺缺失下多种癌细胞生存能力减弱,说明除了糖代谢,氨基酸代谢也具有不可替代的作用。Sancak等^[5]发现肿瘤细胞摄入的氨基酸在转运蛋白协助下进入细胞内结合小GTP蛋白家族中Rag蛋白,激活mTOR信号通路,随后刺激蛋白等生物大分子的合成。

肿瘤发生发展过程中,氨基酸代谢也有异常改变。例如,丝氨酸的合成可促进乳腺癌的发生和发展^[6];丝氨酸合成途径中关键酶磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)在很多肿瘤中高表达,从而加快葡萄糖来源的碳单位进入丝氨酸和甘氨酸中,促使癌细胞增殖^[7]。此外急性淋巴细胞白血病细胞缺少天冬酰胺合成酶,需要大量摄入天冬酰胺,因此L型天冬酰胺酶成为治疗这种癌症的重要药物^[8]。氨基酸代谢酶的改变很大程度上也是由于基因突变导致。*c-Myc*活化上调谷氨酸和谷

氨酰胺合成酶的表达,进而影响代谢过程^[9];激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)可以调控丝氨酸合成途径中代谢酶的活性,增强丝氨酸代谢^[10];此外,突变的KRAS转录调控天冬氨酸转氨酶的表达,影响了天冬氨酸代谢^[11];肿瘤抑制蛋白p53可通过诱导脯氨酸脱氢酶改变脯氨酸的合成等^[12]。

在肿瘤细胞中,核苷酸从头合成途径异常活跃, Manning等^[13]发现, mTORC1信号通路可通过多种转录和翻译后机制调控嘌呤和嘧啶的从头合成途径; Dang等^[14]发现, *c-Myc*直接调控核苷酸代谢相关基因。上世纪50年代, Medes等^[15]发现,肿瘤细胞中脂质从头合成明显升高,而且在肿瘤细胞中脂质从头合成中的酶如ATP-柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)以及脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)等也表现出相似的表达上调和活性升高,而这些代谢酶大部分又受到固醇调控原件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)的调控。

总体而言,肿瘤发生发展是个复杂的过程,也正是这些重要代谢途径的非正常激活才保证癌细胞的无限增殖潜能。所以从这些代谢物角度出发,深入研究其调控机制对未来治疗肿瘤有重要意义。

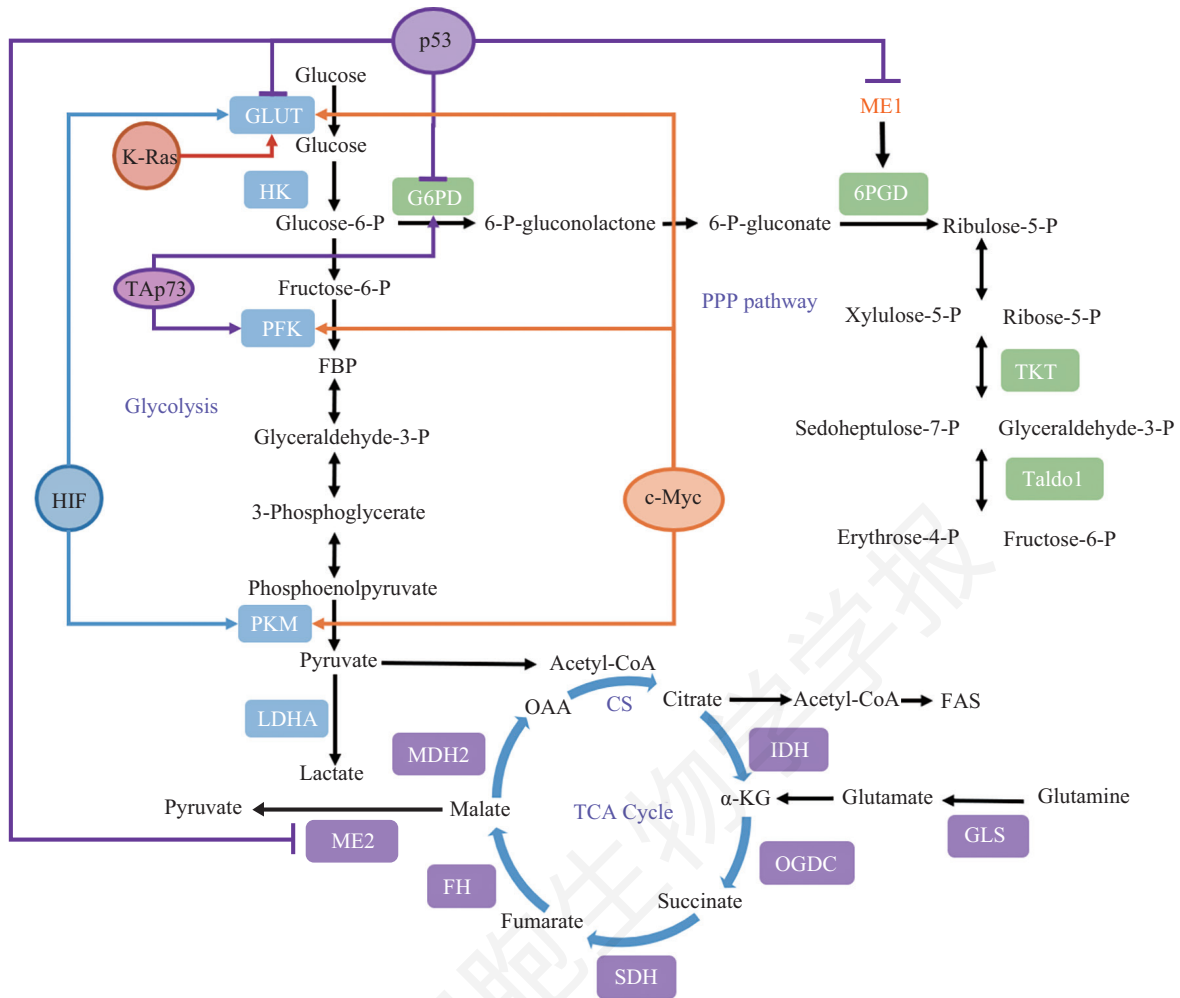
1 糖代谢

葡萄糖是肿瘤细胞最重要的能量和物质来源,在绝大多数正常组织或细胞中葡萄糖的摄取以及代谢被精密调控。然而,肿瘤细胞可以逃逸代谢系统的监管,从而改变细胞的增殖、衰老以及细胞周期阻滞等命运决定过程^[16]。如图1所示,葡萄糖代谢主要包括糖酵解(glycolysis)、三羧酸循环(the citric acid cycle, TCA cycle)和磷酸戊糖代谢途径^[17]。

1.1 糖酵解途径

糖酵解途径包括10步反应,其中有3步不可逆的反应,分别是己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)和丙酮酸激酶1/2(pyruvate kinase M 1/2, PKM1/2)催化的反应^[16]。研究表明,靶向抑制糖酵解代谢过程中的关键酶可以抑制糖酵解途径,从而阻碍肿瘤细胞的生长^[18]。

HK是糖酵解的第一个限速酶,葡萄糖在转运蛋白(glucose transporter, GLUT)作用下进入细胞后,可以被HK磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸。研究发现,在肿瘤细胞中, miR-143通过HK2的3'UTR来调控HK2



GLUT: 葡萄糖转运蛋白; HK: 己糖激酶; PFK: 磷酸果糖激酶; PKM: 丙酮酸激酶肌同工酶; LDHA: 乳酸脱氢酶A; HIF: 低氧诱导因子; MDH2: 苹果酸脱氢酶2; FH: 延胡索酸酯酶; SDH: 琥珀酸脱氢酶; OGDH: α -酮戊二酸脱氢酶; IDH: 异柠檬酸脱氢酶; GLS: 谷氨酰胺酶; CS: 柠檬酸合成酶; G6PD: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 6PGD: 6-磷酸葡萄糖脱氢酶; TKT: 转酮醇酶。

GLUT: glucose transporters; HK: hexokinase; PFK: phosphofructokinase; PKM: pyruvate kinase muscle isozyme; LDHA: lactate dehydrogenase A; HIF: hypoxia-inducible factor; MDH2: malate dehydrogenase 2; FH: fumarate hydratase; SDH: succinate dehydrogenase; OGDH: alpha-ketoglutarate dehydrogenase; IDH: isocitrate dehydrogenase; GLS: glutaminase; CS: citrate synthase; G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase; 6PGD: 6-phosphogluconate dehydrogenase; TKT: transketolase.

图1 葡萄糖酵解、磷酸戊糖途径和TCA循环途径,及其受到重要肿瘤相关蛋白的调节示意图

Fig.1 Oncogenic modulation of glycolysis, pentose phosphate pathway and TCA cycle

的表达^[19]。在缺失p53/PTEN的前列腺癌细胞中, HK2的表达有升高的现象^[20]。此外, HIF-1 α 、K-Ras、c-Myc等调控GLUT1的表达^[21]; AKT激活可以促进GLUT1定位于细胞表面以利于细胞吸收葡萄糖^[22-23], 而miR-22、p53和PTEN抑制GLUT1的表达和葡萄糖吸收^[24]。

PFK是第二个限速酶, 其催化的反应是葡萄糖氧化过程中最重要的限速反应, 主要有三种形式的PFK: 血小板PFKP、肌肉PFKM和肝脏PFKL^[25]。研究发现, TAp73可以转录调控PFKL表达, 促进肿瘤细胞糖酵解活性和乳酸释放, 加速瓦博格效应。PFK的激活导致ATP大量合成, 增强肿瘤的抗氧化能力,

而且在体内, PFK激活后可以恢复TAp73缺失情况下的成瘤能力^[26]。另外, PI3K/AKT信号通路调节PFK酶活性从而调控糖酵解过程^[27]; O-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-glcNAc transferase, OGT)作为蛋白质翻译后修饰酶可催化PFK第529位丝氨酸发生糖基化, 抑制PFK的酶活, 促使葡萄糖代谢流向PPP代谢途径, 从而赋予肿瘤细胞有选择性的生长优势^[28]。

PKM可以把磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)转化为丙酮酸, 同时生成ATP, 也是糖酵解途径中的限速酶^[29]。在肿瘤细胞中PKM2酶活较低, 导致PEP和其他中间代谢物的积累, 从而进入其他代

谢途径比如己糖胺途径(hexosamine pathway)、UDP-葡萄糖合成、甘油合成和PPP途径产生生物大分子和NADPH来支持细胞的快速增殖^[17,30-31]。

另外, LDHA催化丙酮酸向乳酸转变, 在肿瘤细胞中的表达水平较高^[32]。研究发现, 敲低LDHA显著抑制肿瘤细胞增殖^[33]和能量供应, 从而降低肿瘤侵袭的能力^[34]。转录因子Kruppel样因子4(kruppel-like factor 4, KLF4)负调控LDHA的表达^[35]; 而叉头盒蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)可以促进LDHA的表达, 从而促进胰腺癌细胞的生长和转移^[36]。在乳腺癌细胞中人类表皮生长因子2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src, Src)可以磷酸化并激活LDHA, 导致细胞产生抗凋亡、侵袭或转移信号^[37]。LDHA的第5位赖氨酸发生乙酰化修饰导致其酶活性降低, 乙酰化的LDHA被转运至溶酶体后降解^[28]。目前对于糖酵解的研究已经非常深入, 不仅仅肿瘤细胞内存在明显的糖酵解异常改变, 在免疫细胞, 如T细胞和巨噬细胞内, 糖代谢改变都会影响到免疫应答过程。

1.2 PPP代谢途径

G6P除了进入糖酵解代谢途径, 还可以进入PPP代谢途径。进入PPP代谢途径的G6P可以被葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)脱氢生成6-磷酸葡萄糖酸(6-phosphogluconic acid, 6PG); 6PG在6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6-phosphogluconate dehydrogenase, 6PGD)的催化下生成核酮糖-5-磷酸(ribulose-5-phosphate, R5P)。在PPP代谢途径的氧化阶段NADP⁺作为电子受体接受氢离子生成NADPH, 为细胞提供还原力, 清除ROS。R5P可以被转羟乙醛酶(transketolase, TKT)转变为甘油醛-3-磷酸(glyceraldehyde-3-phosphate, G3P)和果糖-6-磷酸(fructose-6-phosphate, F6P), 其中F6P可以通过糖异生途径生成G6P^[16]。在PPP代谢途径中, G6PD和6PGD是两个重要的氧化还原酶。对PPP代谢途径的调控研究主要集中于这两个酶的调控, 其中G6PD是该途径中的限速酶, 发挥着至关重要的作用。

1.2.1 G6PD的调控作用 保护生物有机体免受氧化损伤主要依赖细胞内产生的还原力NADPH, NADPH的产生方式包括PPP途径的G6PD和6PGD、TCA循环的苹果酸酶(malic enzyme, ME)以及叶酸代谢途径的亚甲基四氢叶酸脱氢酶^[39]。G6PD酶活性

的适度增高可以增加NADPH水平和避免ROS的有害影响^[40]。组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase ELP3 family protein, KAT9)通过乙酰化G6PD, 使之不能形成二聚体从而导致G6PD酶活性降低; 相反地, 去乙酰化酶Sirt2可以诱导G6PD发生去乙酰化, 使其被激活, 从而活化PPP代谢途径以及产生NADPH^[41]。Sirt5作为调节因子催化G6PD发生去乙酰化来增强其酶活性, 敲低或者敲除Sirt5会导致G6PD酶活性降低, 从而降低NADPH和GSH水平, 最终导致细胞对氧化应激的敏感性增加^[42]。p53作为肿瘤抑制因子与G6PD相互作用, 通过抑制G6PD二聚体的形成来抑制其酶活性, 从而抑制PPP代谢途径^[43]; 此外TAp73能激活G6PD的转录, 导致PPP代谢途径活性增加, 引导葡萄糖产生核糖和NADPH^[44]。

1.2.2 6PGD的调控机制 6PGD是PPP代谢途径中的另一个产生NADPH的氧化还原酶, 它催化6PG脱羧生成R5P的同时生成NADPH。6PGD在许多肿瘤中高表达, 比如结直肠癌、宫颈上皮内瘤^[45]、甲状腺肿瘤^[45]和肺癌^[46], 说明6PGD在肿瘤生长过程中发挥着重要作用。6PGD的同源二聚体具有酶活性^[47], 近期研究发现, ME1可以与6PGD相互作用形成异源二聚体来模拟6PGD来发挥作用^[39]。

二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶(dihydrolipoyl trans-acetylase, DLAT)和乙酰辅酶A乙酰转移酶(acetyl-CoA acetyltransferase, ACAT2)作为乙酰转移酶, 催化6PGD发生乙酰化, 从而使6PGD酶活性升高; 乙酰化的6PGD在肿瘤细胞增殖和肿瘤生长过程中发挥着重要作用, 而过表达不能被乙酰化的6PGD显著减弱肿瘤细胞增殖和肿瘤生长^[48]。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)可催化6PGD发生去乙酰化而降低6PGD酶活。另外, 在裸鼠移植瘤中大黄素-甲醚及其衍生物S3能显著抑制6PGD活性、癌细胞增殖和肿瘤生长, 而且无明显毒副作用^[49]。

1.3 TCA循环

TCA循环过程中产生的细胞代谢中间体可作为前体物质合成脂肪、蛋白质和核酸。由于脂肪、蛋白质和核酸是细胞增殖所必需的, 因此TCA循环在细胞增殖过程中发挥着重要作用。葡萄糖经过糖酵解生成的丙酮酸进入线粒体被丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)转变为乙酰辅酶A(acetyl-CoA), acetyl-CoA和草酰乙酸(oxaloacetate, OAA)在柠檬酸合成酶(citrate Synthase, CS)作用下

转变为柠檬酸(citrate)。异柠檬酸在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)的催化下转变为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)。 α -酮戊二酸在 α -酮戊二酸脱氢酶(α -ketoglutarate dehydrogenase, OGDH)的催化下生成琥珀酰辅酶A。琥珀酸(succinate)在琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的催化下生成延胡索酸。延胡索酸在延胡索酸酶(fumarate hydratase, FH)的催化下生成苹果酸。苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH)可以催化苹果酸生成草酰乙酸^[50]。

苹果酸酶将苹果酸转变为丙酮酸,同时产生NADPH维持氧化还原平衡和生物大分子的合成^[51]。在缺乏葡萄糖的情况下,肿瘤细胞对ME1缺失的敏感性更高,此时肿瘤细胞的糖酵解和PPP代谢途径减弱,在这种情况下肿瘤细胞更多地依赖ME1途径来产生细胞增殖所需要的NADPH和丙酮酸,因此ME1可以作为肿瘤治疗的潜在靶点^[52]。p53抑制ME1和ME2的表达来调控细胞代谢和细胞增殖;反之敲低ME1和ME2的表达可以通过MDM2和AMPK介导的正反馈方式调节来激活p53^[53]。

代谢酶IDH1/IDH2催化异柠檬酸生成 α -酮戊二酸,研究发现,在胶质瘤、急性髓性白血病以及肉瘤中IDH发生突变,突变后的IDH不产生 α -酮戊二酸,而产生2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)^[53]。2-HG的形成会抑制脯氨酰羟化酶活性从而激活HIF1^[54]。2-HG还是 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶如组蛋白去甲基化酶和TET家族的5-甲基胞嘧啶(5mC)羟化酶的竞争性抑制剂,从而调控组蛋白和DNA的甲基化^[55],进而影响一系列的生物过程如细胞分化^[56]。另外,2-HG可以抑制琥珀酸脱氢酶SDH,导致线粒体内琥珀酰化的特异升高,损伤线粒体的氧化磷酸化并诱导细胞抵抗凋亡^[57]。目前,已经研发出靶向突变的IDH1和IDH2的抑制剂,AG5198以及AG6780,这两种抑制剂能很好地抑制癌细胞的增殖^[58]。

蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase 4, PRMT4/CARM1)催化MDH1发生甲基化,通过抑制其形成二聚体来抑制其酶活性,而抑制胰腺导管腺癌的谷氨酰胺代谢^[59]。研究发现,在缺失FH或者SDH的条件下,肿瘤细胞会出现低氧环境,进而诱导HIF1和HIF2的高表达^[60]。SDH在家族性癌症综合征中扮演着肿瘤抑制因子的角色,在家族性癌症综合征中患者遗传了一个功能缺失的

等位基因,而另一个等位基因则在肿瘤中缺失^[61]。HIF1 α 可以通过激活PDK1抑制TCA循环以及氧化磷酸化,此外Myc也可以通过上调PDK1促进瓦伯格效应^[62]。

2 氨基酸代谢

2.1 代谢循环中的氨基酸

氨基酸是细胞内部仅次于葡萄糖的重要能量和营养来源,而且也是连接糖、脂质以及核苷酸的中间物质。谷氨酸和天冬氨酸中间代谢产物可以进入TCA循环,从而保证糖缺乏条件下对TCA的回补作用。丝氨酸来源于糖酵解,产生甘氨酸,贡献甲基,保证一碳循环的进行;而脯氨酸和精氨酸参与尿素循环,保证代谢废物运出细胞外来维持机体稳态,所以氨基酸代谢对维持肿瘤增殖和机体稳态有重要作用。在肿瘤细胞中,除了必需氨基酸,很多非必需氨基酸以及半必需氨基酸也同样需要外源补给。早期研究发现,氨基酸可以通过刺激一系列信号从而激活mTOR,进而保证蛋白、核酸以及脂质的合成^[63]。把20种氨基酸混合后在体外能够激活mTOR,但由所有氨基酸还是其中一种或者是氨基酸副产物导致的这种激活目前仍然未知,目前明确的是亮氨酸和精氨酸可以激活mTOR;此外,很多氨基酸的转运蛋白也参与到mTOR的信号转导,使得氨基酸和mTOR的关系更加复杂^[63]。

研究发现,氨基酸的存在与否可以影响mTOR的细胞定位^[5]。在细胞缺乏氨基酸的情况下,mTOR在细胞质中弥散分布。但是补充氨基酸后,mTOR快速定位在溶酶体的表面并与小G蛋白Rheb结合^[5]。但是Rheb敲除的小鼠mTOR仍能保持对氨基酸的敏感性,说明除了Rheb之外,氨基酸仍然可以通过其他途径来刺激下游的mTOR信号^[64]。通过生物化学和遗传学手段筛选发现小GTP蛋白Rag也是氨基激活mTOR的重要中介蛋白,Rag缺失的条件下mTOR不能定位在溶酶体上^[63](图2)。

2.2 谷氨酰胺和谷氨酸代谢

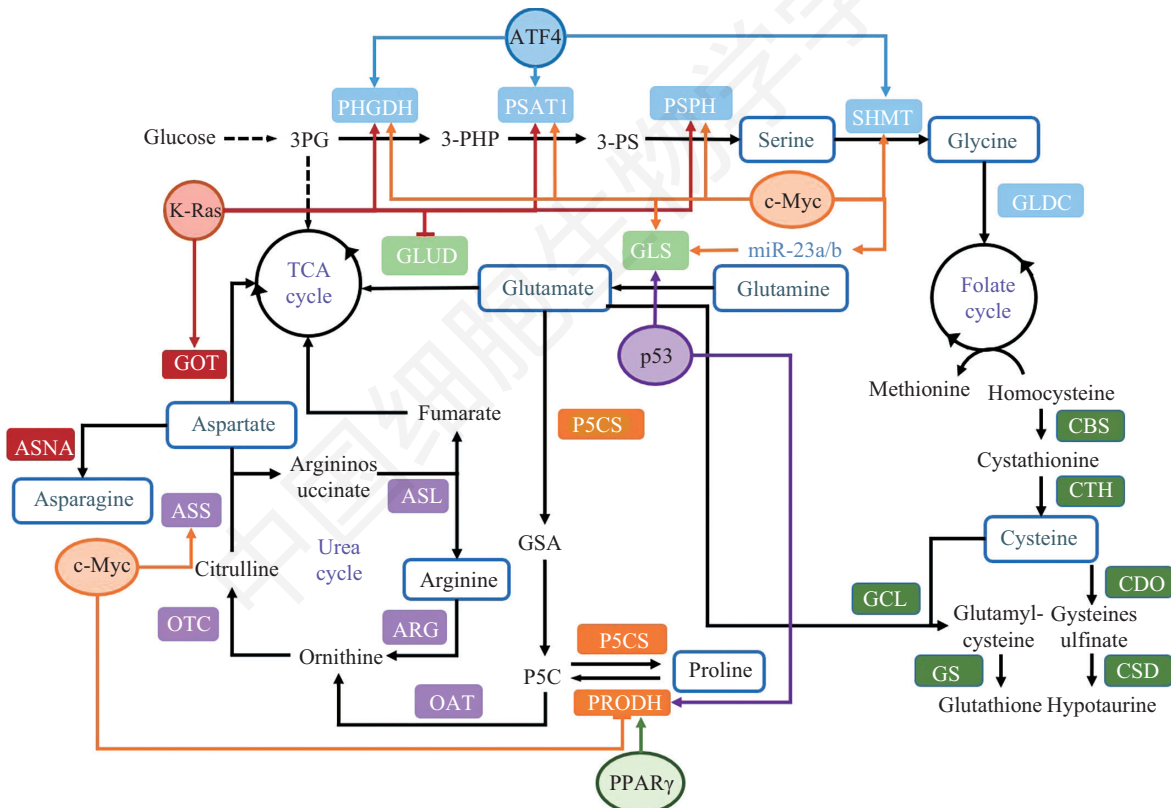
谷氨酰胺是被机体摄取最多的氨基酸,参与一系列的生物反应包括能量生成、大分子合成以及信号转导,在癌症发生发展中的地位可能仅次于葡萄糖。谷氨酰胺虽然是非必需氨基酸,但是很多癌细胞都需要外源补给来维持增殖,即“谷氨酰胺依赖”^[4]。通过食物获得的谷氨酰胺进入细胞依赖于谷氨酰胺

转运蛋白SLC1A5和SLC38A2^[65]。进入细胞内的谷氨酰胺通过谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)脱氨形成谷氨酸, 谷氨酸经过谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLUD)形成 α -酮戊二酸和NADH/NADPH从而进入TCA循环并且调控细胞内氧化还原稳态^[66]。研究发现, c-Myc可以转录上调谷氨酰胺酶的表达和谷氨酸代谢流, 因此c-Myc高表达的癌细胞对外源谷氨酰胺的摄入量明显增加。此外, c-Myc通过调控miR-23a/b来增强谷氨酰胺回补TCA; 而且p53可以诱导GLS2的表达来调控谷氨酸代谢^[67]。在胰腺癌细胞中突变的KRAS也会通过转录调控GLUD1重编程谷氨酰胺代谢^[10]。抑制GLUD1会增加癌细胞对糖酵解和AKT信号途径的依赖^[67]。利用¹³C/¹⁵N标记示踪法发现在葡萄糖缺失条件下, 谷氨酰胺来源的延胡索酸、

苹果酸和柠檬酸显著增加, 说明谷氨酰胺是不依赖于葡萄糖TCA循环的重要补偿^[68]。

2.3 天冬氨酸和天冬酰胺代谢

天冬氨酸与天冬酰胺属于非必需氨基酸, 但其穿透细胞膜的能力差, 所以依赖于体内生物合成。天冬氨酸以草酰乙酸为底物, 利用谷氨酸生成 α -酮戊二酸过程中产生的氨基作为辅助因子, 在转氨酶(aspartate transaminase, GOT)的作用下形成; 而天冬酰胺则是以天冬氨酸作为底物, 利用谷氨酰胺形成谷氨酸过程中产生的氨基作为辅助因子, 在天冬酰胺合成酶(asparaginase, ASNS)作用下形成, 所以天冬氨酸和天冬酰胺在体内的合成依赖于谷氨酰胺和谷氨酸代谢^[67]。研究发现, 突变的KRAS可以转录上调GOT1进而促进天冬氨酸脱氨转变为草酰乙



PHGDH: 磷酸甘油酸脱氢酶; PSAT: 磷酸丝氨酸转氨酶; PSPH: 丝氨酸去磷酸酶; SHMT: 丝氨酸羟甲基转移酶; GLDC: 甘氨酸脱羧酶; CBS: 胱硫醚合成酶; CTH: 胱硫醚分解酶; GCL: 谷胱甘肽半胱氨酸连接酶; CDO: 半胱氨酸双加氧酶; GS: 谷胱甘肽合成酶; CSD: 半胱氨酸亚磺酸盐脱羧酶; P5CS: 吡咯啉-5-羧酸合成酶; P5CR: 吡咯啉-5-羧酸还原酶; PRODH: 脯氨酸脱氢酶; GLUD: 谷氨酸脱氢酶; OAT: 鸟氨酸转氨酶; ARG: 精氨酸酶; OTC: 鸟氨酸转氨甲酰酶; ASS: 精氨琥珀酸合成酶; ASL: 精氨琥珀酸裂解酶; GOT: 天冬氨酸转氨酶; ASNS: 天冬酰胺合成酶。

PHGDH: phosphoglycerate dehydrogenase; PSAT: phosphoserine aminotransferase; PSPH: phosphoserine phosphatase; SHMT: serine hydroxymethyltransferase; GLDC: glycine decarboxylase; CBS: cystathionine-synthase; CTH: cystathionine-lyase; GCL: glutamylcysteine ligase; CDO: cysteine dioxygenase; GS: glutathione synthetase; CSD: cysteine sulfinate decarboxylase; P5CS: pyrroline-5-carboxylate synthase; P5CR: pyrroline-5-carboxylate reductase; PRODH: proline dehydrogenase; GLUD: glutamate dehydrogenase; OAT: ornithine aminotransferase; ARG: arginase; OTC: ornithine transcarboxylase; ASS: argininosuccinate synthase; ASL: argininosuccinate lyase; GOT: aspartate transaminase; ASNS: asparaginase.

图2 氨基酸代谢的调节

Fig.2 Regulation of amino acid metabolism

酸,从而改变谷氨酸代谢流^[11]。有趣的是,天冬酰胺可以抑制肿瘤细胞凋亡。因此,天冬酰胺合成酶在体内的表达量与癌症发生发展有密切关系^[69]。急性粒细胞型白血病人的肿瘤细胞不能合成天冬酰胺,但正常细胞中可以正常合成。所以,L-天冬酰胺酶作为服用药物降解循环系统中的天冬酰胺来杀死癌细胞^[8]。

2.4 丝氨酸代谢

丝氨酸属于非必需氨基酸,用于合成生物分子包括蛋白、核酸和脂质等。代谢组学证明癌细胞需要大量摄入丝氨酸来维持自身的生存,外源丝氨酸饥饿应激会抑制多种癌细胞的增殖^[70]。除了外源补给,丝氨酸在体内通过丝氨酸合成途径(*serine synthesis pathway, SSP*)产生。糖酵解途径的中间产物三磷酸甘油酸,在磷酸甘油酸脱氢酶PHGDH以及辅酶NAD(P)H作用下生成磷酸羟丙酮酸^[67];随后被磷酸丝氨酸转氨酶(*phosphoserine aminotransferase, PSAT*)催化为磷酸丝氨酸,这个过程需要谷氨酸贡献氨基;磷酸丝氨酸在去磷酸酶(*phosphoserine phosphatase, PSPH*)作用下产生丝氨酸^[67]。

丝氨酸在很多肿瘤细胞中大量合成,包括黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌以及非小细胞肺癌等。研究发现,PHGDH是丝氨酸合成的限速步骤,在三阴性乳腺癌以及黑色素瘤细胞中过量表达,而敲低PHGDH显著影响细胞生长^[6]。除了表达量外,PHGDH在直肠癌细胞以及肉瘤模型中的酶活水平也显著上升^[67]。SSP的其他酶PSAT1和PSPH在高转移的乳腺癌中表达量上调,这些代谢酶的高表达保证在丝氨酸缺乏条件下仍能维持癌细胞的增殖能力^[67]。

许多转录因子参与SSP相关酶的调控,如激活转录因子ATF4可以直接结合并且激活PHGDH和PSAT1的启动子区域^[71];突变的KRAS可以促进这些酶的表达来促进丝氨酸的合成^[72]。而MDM2在丝氨酸和谷氨酸缺乏条件下,促进SSP基因表达保证癌细胞的生长。另外c-Myc和TGF- β 可以调控PHGDH的表达从而影响丝氨酸代谢流;在黑色素瘤细胞中p53可以抑制PHGDH的表达从而调控丝氨酸的合成。此外,表观遗传的修饰也会影响到SSP基因的表达,如组蛋白甲基转移酶G9A^[67]。

2.5 甘氨酸代谢

甘氨酸是非必需氨基酸,占有所有氨基酸的12%

左右,而且20%的蛋白中氮素来源于甘氨酸。甘氨酸主要用于蛋白质的合成,也是重要的神经递质,控制食物摄取、行为以及整个肢体协调等。另外,甘氨酸通过改变细胞内部的钙离子浓度来调控免疫系统的功能以及细胞因子的合成,所以缺乏甘氨酸会导致体内免疫系统失调、抑制生长以及营养代谢失常等^[73]。

甘氨酸的合成有多种方式。(1)丝氨酸来源的甘氨酸:在丝氨酸羟甲基转移酶(*serine hydroxymethyltransferase, SHMT*)和辅酶四氢叶酸的作用下催化丝氨酸形成甘氨酸,并且产生5,10-亚甲基四氢叶酸。后者是叶酸循环重要中间产物。5,10-亚甲基四氢叶酸在甲基四氢叶酸脱氢酶(*methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase, MTFHD*)的作用下生成5,10-甲基四氢叶酸^[74]。研究发现,哺乳动物以及酵母的细胞质和线粒体中都有MTFHD,但是细胞质中的一碳单位来源于线粒体,说明线粒体MTFHD在一碳循环中的重要地位^[75]。SHMT在乳腺癌等肿瘤中高表达,c-Myc和ATF4可以转录调控SHMT^[67]。此外在肺癌细胞中发现,SHMT2的激活可以促进丝氨酸向一碳循环的进程^[76]。(2)苏氨酸来源的甘氨酸:苏氨酸形成甘氨酸途径分两步,在苏氨酸脱氢酶(*threonine 3-dehydrogenase, TDH*)作用下形成2-氨基-3-丁酸丁酯AKB,而NAD⁺被还原为NADH;AKB在甘氨酸C-乙酰转移酶(*glycine C-acetyltransferase*)的作用下形成甘氨酸和乙酰辅酶A。通过Northern杂交方法发现,甘氨酸C-乙酰转移酶mRNA在心脏、大脑、肝脏以及胰腺中表达量非常高^[77]。(3)胆碱来源的甘氨酸:胆碱在胆碱氧化酶作用下形成甜菜碱醛,在NAD⁺辅助下经甜菜碱醛脱氢酶催化形成甜菜碱;而甜菜碱在甲基转移酶作用下形成二甲基甘氨酸,并且产生游离的甲基基团。随后在二甲基甘氨酸氧化酶和肌氨酸氧化酶的作用下形成甘氨酸。研究发现,在成年大鼠中40%~45%被吸收的胆碱转变为甘氨酸,说明胆碱在整个甘氨酸合成中有重要地位^[77]。

甘氨酸的降解也有很多途径,除了合成途径的逆向反应外,还可以通过甘氨酸剪切酶系统生成5,10-亚甲基四氢叶酸,从而为叶酸循环提供中间产物。研究发现,甘氨酸剪切酶系统中的甘氨酸脱羧酶(*glycine decarboxylase, GLDC*)对癌细胞干性维持有重要作用。在细胞中敲除SHMT会抑制GLDC,从

而导致细胞内部甘氨酸大量累积,破坏细胞稳态^[67]。

此外,研究发现,在缺乏甘氨酸和丝氨酸或者单独缺乏丝氨酸情况下会阻碍癌细胞增殖,而单独缺乏甘氨酸时并不影响细胞增殖,说明丝氨酸是甘氨酸合成的重要来源。在丝氨酸饥饿条件下,p53可以通过促进SSP中代谢酶的表达促进丝氨酸的合成从而保证癌细胞的存活,但是在p53和丝氨酸都缺乏条件下,细胞的生长受到明显抑制^[78]。

2.6 半胱氨酸代谢

半胱氨酸是一类半必需氨基酸。把人乳腺癌细胞植入小鼠体内发现,肿瘤的生长增殖与半胱氨酸和同型半胱氨酸的量呈正相关,尤其在PIK3CA突变型乳腺癌细胞中半胱氨酸的量上升了13%^[66]。半胱氨酸在体内的合成开始于甲硫氨酸,甲硫氨酸在甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)作用下形成S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM),去甲基形成S-腺苷-L-同型半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine, SAH),在腺苷同型半胱氨酸酶的作用下形成同型半胱氨酸,同型半胱氨酸在胱硫醚 β 合成酶(cystathionine β -synthase, CBS)和胱硫醚分解酶(cystathionine-lyase, CTH)的作用下形成半胱氨酸^[79]。其中SAM是重要的甲基供体,而SAM/SAH比例也是细胞甲基化能力的重要指标^[80]。

半胱氨酸有两种代谢去向,在半胱氨酸双加氧酶(cysteine dioxygenase, CDO)的作用下可以生成亚磺酸半胱氨酸,随后进入亚牛磺酸合成途径;也可以通过谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamylcysteine ligase, GCL)作用形成谷氨酰半胱氨酸,而后者是谷胱甘肽合成途径中的重要中间物质。

2.7 精氨酸代谢

精氨酸是一种半必需氨基酸,内源合成主要在肠肾系统。有报道指出肝脏也可以生成精氨酸,而且精氨酸对精子形成、胚胎发育、免疫系统应答、心血管以及肝肾系统正常功能等有重要作用^[81]。精氨酸在体内的合成主要有两步,首先瓜氨酸在精氨琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthase, ASS)的作用下形成精氨琥珀酸,再由分解酶(argininosuccinate lyase, ASL)形成精氨酸和琥珀酸。其中ASS在精氨酸合成中是限速步骤,而且很多肿瘤细胞不含有ASS故呈现出外源精氨酸依赖性,这也成为治疗癌症的重要靶点^[81]。研究发现,c-Myc和HIF1 α 可以转录调控ASS1的表达^[82]。

很多实体瘤如恶性黑色素瘤、肝癌、前列腺癌和急性淋巴瘤细胞不能合成精氨酸,所以促进体内精氨酸的降解成为治疗癌症的重要理论基础。精氨酸的降解途径有很多种,精氨酸在精氨酸脱氨酶(arginine deiminase, ADI)的作用下形成瓜氨酸和氨基,但ADI不稳定,容易被机体清除。目前已经研发出一种更加稳定的ADI类似物ADI-聚乙二醇20(ADI-PEG20)被用于部分癌症的治疗,包括肺癌、胰腺癌、淋巴瘤以及乳腺癌等。此外ADI还可以诱导细胞凋亡和自噬的发生,也能通过抑制一氧化氮的合成来阻碍血管形成^[66]。

精氨酸在精氨酸酶的作用下可以形成鸟氨酸和尿素,其中I型精氨酸酶已经被用于癌症治疗。但是精氨酸酶半衰期较短,而且其酶活受到pH值的影响,所以目前研发出聚乙二醇重组型rhArg-PEG。此外,精氨酸还可以在精氨酸脱羧酶(arginine decarboxylase, ADC)的作用下形成胍丁胺,但是胍丁胺在体内的大量积累会产生毒性,所以ADC没有被用于癌症治疗。精氨酸也可以在一氧化氮合成酶作用下产生一氧化氮,进而影响细胞增殖以及肿瘤微环境等^[83]。

2.8 脯氨酸代谢

脯氨酸的体内合成来源于谷氨酸。从谷氨酸到脯氨酸的合成有两步:谷氨酸在吡咯琳-5-羧酸合成酶(pyrroline-5-carboxylate synthase, P5CS)催化形成谷氨酸半醛,谷氨酸半醛自发环化为吡咯琳-5-羧酸(pyrroline-5-carboxylate, P5C),最后在吡咯琳-5-羧酸还原酶(pyrroline-5-carboxylate reductase, P5CR)作用下形成脯氨酸,该过程依赖NADH/NADPH的参与^[84]。研究发现,脯氨酸在胶原蛋白中占有25%左右,因此在生长和伤口修复中有重要作用^[85]。

脯氨酸的降解类似于其合成的逆反应。以FAD为辅酶,在脯氨酸脱氢酶/脯氨酸氧化酶(proline dehydrogenase/proline oxidase, PRODH/POX)催化下生成P5C,随后在谷氨酸半醛脱氢酶(glutamic- γ -semialdehydedehydrogenase, GSADH)的作用下形成谷氨酸。研究发现,敲低PRODH后会致乳腺癌细胞的生长和转移;此外p53和PPAR γ 可以转录上调PRODH,而miR-23b和c-Myc会转录抑制PRODH^[11]。P5C是重要的中间产物,在鸟氨酸转氨酶(ornithine aminotransferase, OAT)的作用下可以形成鸟氨酸从而进入尿素循环。

3 核苷酸代谢

在细胞内,核苷酸参与诸多重要的生物过程,包括RNA产生和DNA复制从而保证细胞周期不同阶段合成蛋白质的需要。核苷酸合成需要各种代谢途径的中间产物或终产物为其提供所需的碳和氮前体,其合成的相关代谢酶受到包括转录调控、变构调节和反馈调节在内的多种方式的调控。在生物体内,核苷酸合成主要有两种途径:从头合成(*de novo synthesis*)及核苷酸补救途径(*nucleotide salvage*)。在肿瘤细胞等增值细胞中,核苷酸的从头合成途径被强烈激活^[86](图3)。

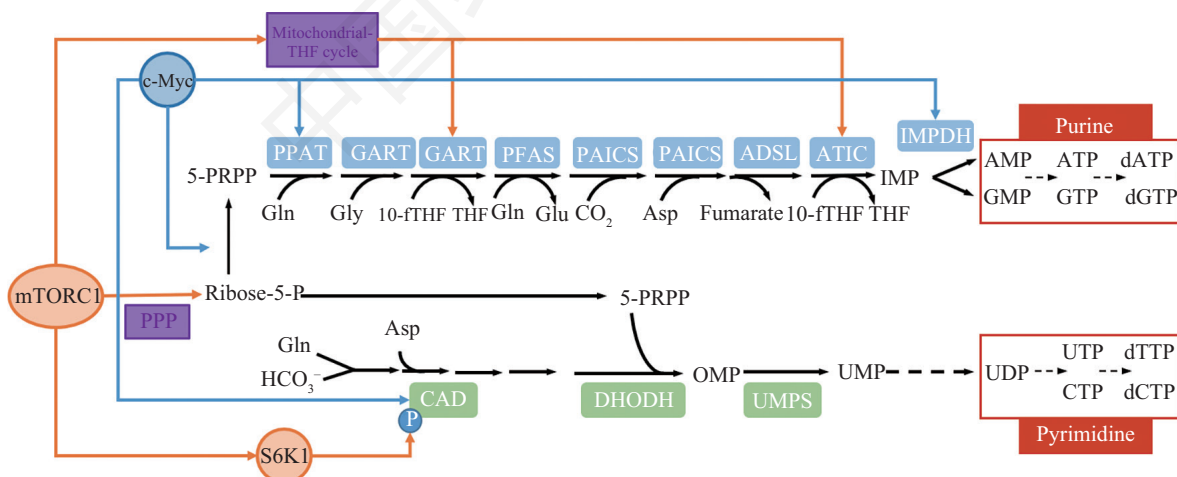
3.1 核苷酸合成途径

核苷酸由嘌呤碱或嘧啶碱、核糖或脱氧核糖以及磷酸三种物质组成。无论是嘌呤核苷酸还是嘧啶核苷酸的合成,均需先经磷酸戊糖途径合成核糖5-磷酸(*ribose 5-phosphate*),它是葡萄糖衍生核糖的唯一来源。*Ribose-5-phosphate*可在5磷酸核糖合成酶(*5-phosphoribosyl synthetase, PRPS*)的作用下转换成磷酸核糖焦磷酸(*phosphoribosyl pyrophosphate, PRPP*)从而用于核酸合成,然而核苷酸碱基的合成途径存在一定的差异^[87]。

嘧啶核苷酸的形成以天冬氨酸、谷氨酰胺、碳酸氢盐作为底物,在氨甲酰磷酸合成酶(*carbamoyl-phosphate synthetase, CAD*)的作用下合成嘧啶环,在

双氢乳清酸酯脱氢酶(*dihydroorotate dehydrogenase, DHODH*)的催化下与5-PRPP形成乳清酸核苷酸(*orotidine 5'-monophosphate, OMP*),继后经尿苷酸合成酶(*uridine monophosphate synthase, UMPS*)催化合成尿苷酸。而UMP又可进一步被转换为UDP,随后生成UTP和CTP,进一步脱氧形成dTTP和dCTP^[88]。

与嘧啶不同,嘌呤合成过程中碱基直接构建在活化的PRPP上,经一系列的反应转变为次黄嘌呤核苷酸(*inosine monophosphate, IMP*),该过程以CO₂、THF、谷氨酰胺、甘氨酸和天冬氨酸为底物,依次在磷酸核糖焦磷酸酯氨基转移酶(*phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase, PPAT*)、磷酸核糖基甘氨酸酰胺甲酰转移酶(*phosphoribosylglycinamide formyltransferase, GART*)、磷酸核糖基甘氨酸酰胺甲酰转移酶(*formylglycinamide ribonucleotide amidotransferase, PFAS*)、双功能磷酸核糖基氨基咪唑羧化酶(*bifunctional phosphoribosyl aminoimidazole carboxylase, PAICS*)、腺苷酸琥珀酸裂解酶(*adenylosuccinate lyase, ADSL*)与甲酰转移酶/IMP环化水解酶(*formyltransferase/IMP Cyclohydrolase, ATIC*)等代谢酶的催化下完成。生成的IMP在脱氢酶(*IMP dehydrogenase, IMPDH*)的催化下转化为AMP和GMP^[87],在核酸激酶的作用下成为ATP和GTP,最后经核糖核酸还原酶脱氧转换为dATPs和dGTPs^[87]。该过程中所需的NAPDH



ribose-5-P: 核糖5-磷酸; OMP: 乳清酸核苷5'-单磷酸; PPAT: 磷酸核糖焦磷酸酯氨基转移酶; GART: 磷酸核糖基甘氨酸酰胺甲酰转移酶; PFAS: 磷酸核糖基甘氨酸酰胺甲酰转移酶; PAICS: 双功能磷酸核糖基氨基咪唑羧化酶; ADSL: 腺苷酸琥珀酸裂解酶; ATIC: 甲酰转移酶/IMP环化水解酶。ribose-5-P: ribose-5-phosphate; OMP: orotidine 5'-monophosphate; PPAT: phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase; GART: phosphoribosylglycinamide formyltransferase; PFAS: formylglycinamide ribonucleotide amidotransferase; PAICS: bifunctional phosphoribosyl aminoimidazole carboxylase; ADSL: adenylosuccinate lyase; ATIC: formyltransferase/IMP cyclohydrolase.

图3 肿瘤细胞内核苷酸代谢异常改变的分子调控

Fig.3 Cancer-associated alteration of nucleotide metabolism

主要源自PPP的氧化分支^[89]。

核苷酸补救途径是指核苷酸经由降解途径的中间产物,例如碱基和核苷,进而合成核苷酸的过程。该过程可以节省从头合成的能量消耗,而且在缺乏从头合成核苷酸的代谢酶体系的部分组织器官中补救途径显得尤为重要。嘌呤核苷酸的补救途径的主要酶包括腺嘌呤磷酸核糖转移酶(adenine phosphoribosyltransferase, APRT)和次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HGPRT),它们可将活化的PRPP与碱基直接结合,从而产生核苷酸^[88]。嘧啶核苷酸的补救途径是在嘧啶磷酸核糖转移酶的作用下,利用尿嘧啶、胸腺嘧啶及乳氨酸合成相应核苷酸的过程。有研究发现,多种癌症组织中的HGPRT的表达量比正常组织高33%~35%^[90],但是其对肿瘤的影响机制还不清楚。嘧啶补救途径中的另一重要激酶——胸苷激酶1(thymidine kinases 1, TK1)也在肿瘤细胞中高度表达,被视为重要的肿瘤标志物之一^[91]。

3.2 mTORC1对核苷酸合成的调控

嘧啶和嘌呤合成受到mTORC1信号通路的多种转录和翻译后修饰机制的调控。例如, mTORC1的激活可促进嘧啶的从头合成,该过程中CAD被S6K1磷酸化,从而催化了嘧啶合成的前三个步骤^[92-94]。重要的是, S6K1介导的CAD磷酸化不是该代谢途径的基础活性所必需的,但可用于增加通路活性以响应刺激mTORC1的生长信号^[93]。此外, mTORC1下游的代谢不稳定性受到核苷酸合成代谢失衡的影响。2017年, Manning等^[13]发现,肿瘤抑制因子结节性硬化复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)的缺失会导致mTORC1的活化并引起肿瘤综合征结节性硬化症的发展。他们在小鼠模型中发现, IMPDH的抑制剂具有抑制肿瘤的效果,该过程需要mTORC1的参与。mTORC1的激活还调控多种糖和蛋白质的代谢酶转录以产生嘌呤合成所需的底物,进而促进嘌呤合成途径^[95]。MTHFD2为嘌呤合成提供所需的胞质一碳单元,感知mTORC1的活化。2016年, Manning等^[95]发现,在正常细胞和癌细胞中, MTHFD2的表达与mTORC1信号传导密切相关;此外mTORC1可激活ATF4进而刺激MTHFD2表达和嘌呤合成,而且mTORC1下游的转录因子Myc和SREBP也可促进嘌呤合成;此外PRPP的合成也可受到mTORC1的影响。有研究表明, mTORC1可优先激活PPP途径中产

生NAPDH的氧化分支的代谢流变化,从而提供了驱动核苷酸合成代谢的还原能力^[13]。

3.3 转录因子对核苷酸合成的调控

核酸代谢途径受转录因子c-Myc的调节, c-Myc可与核苷酸代谢途径中的多个重要基因结合从而直接调控这些代谢酶,如CAD^[14,96]。SHMT1和SHMT2将一碳单元提供给四氢叶酸,通过胸苷酸合成酶将dUMP甲基化为dTMP^[97],其中SHMT2是参与一碳代谢的酶,对dNTP合成至关重要^[98],而Myc可直接激活SHMT1和SHMT2表达,从而导致核苷酸代谢的异常^[96]。最近的一项研究发现,过表达Myc可增强eIF4E驱动的PPRS2翻译以促进核苷酸合成^[99]。

3.4 核苷酸代谢底物的调控

核苷酸生物合成过程中的底物来自于糖酵解、PPP、丝氨酸-甘氨酸途径、TCA循环以及谷氨酰胺转氨酶反应提供的碳和氮前体,包括天冬氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸以及CO₂。因此在肿瘤细胞中,对这些代谢通路的调节往往也会引起核苷酸代谢通路的变化。例如,代谢流中碳流的变化会引起核苷酸代谢的异常。调节碳源流入一碳代谢的机制是丝氨酸介导的丙酮酸激酶2(PKM2)的变构激活^[100-101]。在增殖细胞中表达量较高的PKM2具有比PKM1更低的酶活,从而导致PEP转化率降低,这有助于提高PPP水平和丝氨酸合成^[102]。而丝氨酸水平的增加又通过诱导酶的变构改变来促进PKM2的活性,这使得进入丝氨酸生物合成途径的碳通量减少,进而导致进入核苷酸合成途径的碳量减少,最终影响了核苷酸代谢^[100-101]。另外,在肿瘤细胞中,尿素循环中的重要代谢酶ASS1的活性降低或缺失可导致嘧啶合成中的重要底物天冬氨酸的积累,从而使CAD的活性增强,导致嘧啶合成的增多,最终促进了肿瘤细胞的增殖^[103]。

4 脂质代谢

脂质合成也是肿瘤异常代谢的重要指标。脂质主要包括脂肪和类脂,脂肪即甘油三酯,是机体内能量供应和能量储存的能源物质;类脂主要包括磷脂、糖脂、胆固醇及其酯等,主要参与细胞的识别和信息的传递。甘油三酯、磷脂和糖脂均可以由游离脂肪酸转化合成。这里我们主要从脂肪酸代谢和胆固醇代谢两部分来综述关于脂质合成和分解的代谢调控(图4)。

4.1 脂肪酸合成与分解代谢的调控

细胞中的脂肪酸来源于食物摄入或从头合成,研究发现,肿瘤细胞及肿瘤组织中脂肪酸的从头合成较正常细胞有明显升高,以满足细胞快速生长和扩增的需求;此外癌细胞还会以脂滴形式大量积累脂质^[104]。

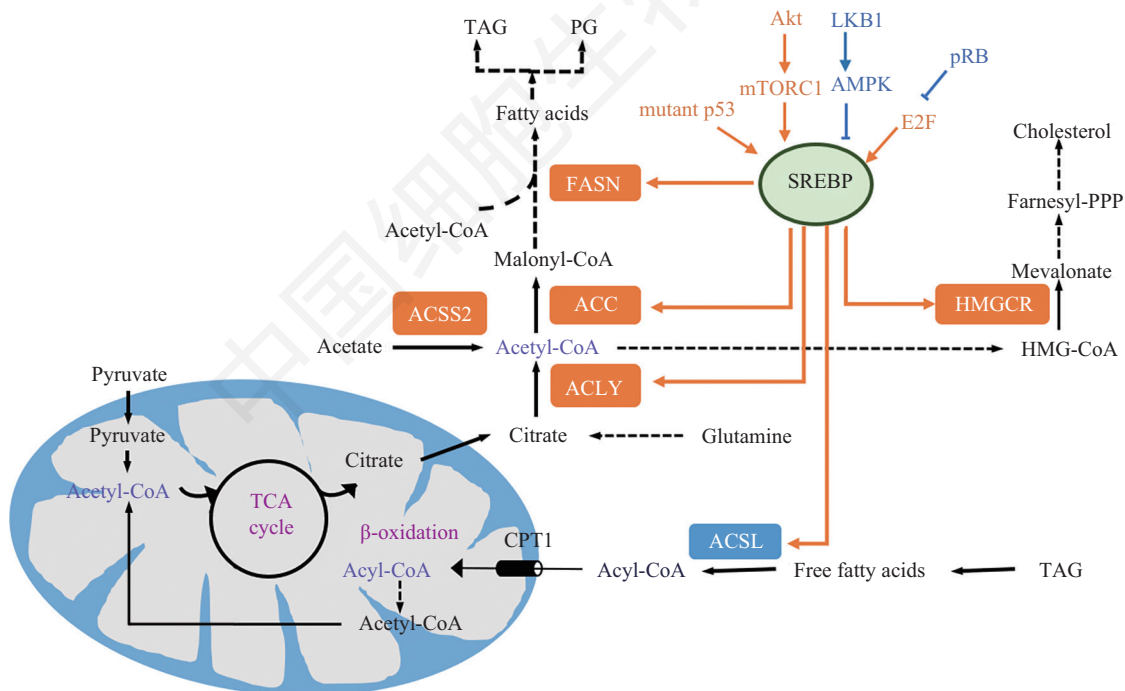
4.1.1 脂肪酸合成代谢 脂肪酸合成的代谢前体是乙酰辅酶A,糖酵解产生的丙酮酸进入TCA循环,中间产物柠檬酸可以穿透线粒体膜进入细胞质内,在ACLY的作用下裂解成草酰乙酸和乙酰辅酶A。乙酰辅酶A经ACC催化合成丙二酰辅酶A,七个丙二酰辅酶A分子与一个起始的乙酰辅酶A分子在FASN的催化下经多次聚合生成软脂酸,一种16碳的饱和脂肪酸,再经过延长和去饱和化从而衍生出各种不同长度和饱和度的脂肪酸分子。

脂肪酸可以通过糖酵解经磷酸甘油转化生成二酰基甘油酯(diacylglycerol, DAG)和三酰基甘油酯(triacylglycerol, TAG),而TAG转变为脂滴用以储存

能量。同时,脂肪酸可以经这一过程转化为多种磷酸甘油酯,如磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)等,这些也是生物膜的主要成分^[105]。

脂肪酸从头合成的第一个限速酶是ATP柠檬酸裂解酶。研究发现,多种肿瘤细胞中ACLY表达上调,包括结肠癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤和卵巢癌等。过表达ACLY促进肿瘤细胞生长^[14]。ACLY的乙酰化可以抑制它的泛素化降解,促进脂质从头合成和肿瘤细胞增殖。去乙酰化酶Sirt2将ACLY乙酰化后会导致其不稳定^[106]。

脂肪酸合成中另一个关键限速酶是乙酰辅酶A羧化酶,受到磷酸化和别构作用的高度调控。ACC主要包括ACC1和ACC2两种,ACC1是脂肪酸从头合成的限速酶,定位于细胞质中,其催化产生的丙二酰辅酶A主要用于脂肪酸的合成,抑制ACC1会减慢肿瘤细胞的增殖^[105]。此外,在多种癌症中存在FASN水平升高导致的脂肪酸合成的增加,并且常与癌症



HMG-CoA: 3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶A; farnesyl-PPP: 法尼基焦磷酸; Acyl-CoA: 酰基辅酶A; TAG: 三酰甘油; PG: 磷脂酰甘油; malonyl-CoA: 丙二酰辅酶A; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶; ACSL: 酰基辅酶A合成酶; CPT1: 肉碱棕榈酰转移酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; FASN: 脂肪酸合酶; HMGCR: HMG-CoA还原酶; ACSS2: 酰基辅酶A合成酶2。

HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A; farnesyl-PPP: farnesyl pyrophosphate; Acyl-CoA: acyl coenzyme A; TAG: triacylglycerol; PG: phosphatidyl glycerol; Malonyl-CoA: malonyl coenzyme A; ACLY: ATP citrate lyase; ACSL: Acyl-CoA synthetase; CPT1: carnitine palmitoyltransferase 1; ACC: acetyl-CoA carboxylase; FASN: fatty acid synthase; HMGCR: HMG-CoA reductase; ACSS2: acyl-CoA synthetase 2.

图4 脂质代谢的调节

Fig.4. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells

的不良预后有很强的相关性。报道称FASN的化学抑制剂优先杀死癌细胞,因此FASN是潜在的癌症治疗靶点^[105]。

转录因子SREBP1通过转录激活ACLY、ACC1和FASN等脂质生成过程中的代谢酶来促进脂质合成和积累。NAD⁺依赖的去乙酰化酶SIRT6能够抑制SREBP1的表达和活性,从而调控其下游代谢酶的表达,导致肝脏中三酰甘油的水平下降。SIRT1则可以激活SREBP1和脂质生成,促进子宫内膜瘤生成^[14]。mTORC可以调控SREBP1活性从而调节脂质生成^[107]。

除了TCA来源的乙酰辅酶A之外,一些肿瘤细胞可以通过谷氨酰胺的还原代谢来合成柠檬酸,进而生成乙酰辅酶A^[105]。另外在高度依赖糖酵解或缺氧的癌细胞中,乙酸也可以被捕获并作为一种乙酰辅酶A的前体物质^[108],酰基辅酶A合成酶2(acyl-CoA synthetase 2, ACSS2)是催化乙酸合成乙酰辅酶A的关键酶^[109],将乙酸与脂质合成联系起来,从而促进肿瘤生长和存活。研究表明,ACSS2介导的乙酸摄入在营养有限条件下,仍能支持肿瘤细胞生存,而且多种肿瘤对ACSS2介导的乙酸摄取有较强依赖,这表明ACSS2有潜力成为重要靶点^[15]。

4.1.2 脂肪酸分解代谢 脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO),也被称作 β -氧化(β -oxidation)主要发生在线粒体中,有研究显示,脂肪酸也可以通过自噬在细胞质中被氧化^[15]。脂肪酸进行氧化分解需要先经酰基辅酶A合成酶(acyl-CoA synthetase, fatty acid-CoA ligase, ACSL)催化成酰基辅酶A,再经肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)介导转运进入线粒体,通过重复多轮酶促脱氢、水合、脱氢和硫解,发生 β -氧化,每一轮都会产生乙酰辅酶A、NADH和FADH₂,从而进入TCA循环或者维持细胞内稳态。

ACSL定位于内质网和线粒体外膜,它在ATP、辅酶A和Mg²⁺存在的条件下催化脂肪酸向脂酰辅酶A(FA-CoA)的转化。ACSL4是ACSL家族的一个成员,有报道称其表达量与肿瘤生成有正相关^[15]。另外ACC2可以通过生成丙二酰辅酶A抑制CPT1转运酰基辅酶A进线粒体从而抑制 β -氧化。在缺氧条件下癌细胞中的HIF1 α 可以通过抑制中长和长链脂酰辅酶A脱氢酶(medium-and long-chain acyl-CoA dehydrogenases, MCAD and LCAD)的表达来抑制脂肪

酸的 β -氧化^[105]。

4.2 胆固醇代谢

胆固醇是一种重要的膜组分,在维持脂双层的流动性、构成脂筏以及参与信号转导中发挥着重要作用。甲羟戊酸途径(mevalonate pathway, MP)是合成胆固醇的重要方式。研究发现,前列腺癌中有胆固醇的过度积累,甲羟戊酸途径的失调也被认为与肿瘤发生相关^[107]。此外,这条通路中产生的代谢物还可作为蛋白异戊烯化的异戊烯基供体,多种具有信号功能的蛋白例如Ras、Rho、cdc42等的活性都依赖于异戊烯化^[105]。

甲羟戊酸途径的第一步是乙酰辅酶A和乙酰乙酰辅酶A缩合形成3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)。HMG-CoA进一步被HMG-CoA还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)还原形成甲羟戊酸,这是固醇合成途径中的关键限速步骤。AMPK能够通过磷酸化HMG-CoA还原酶使之失活。SREBP能够激活MP途径中的大部分关键酶^[15]。

肿瘤抑制因子pRb可以转录调控SREBP,从而调控MP途径中基因的表达,这在甲状腺癌发生中起重要作用^[110]。另外,突变的p53与SREBP相互作用并被募集到甲羟戊酸途径中代谢酶(包括HMG-CoA还原酶)基因的启动子上,增加甲羟戊酸途径基因的表达^[111]。

5 展望

肿瘤代谢研究经历70多年的发展有实质性的进步,但仍有很多重要问题没有解决。目前对于肿瘤中糖代谢的研究虽然已经相对成熟,但是糖代谢中的很多酶会调控基因表达以及亚细胞定位也不仅仅局限于细胞器内,所以这些酶作为转录因子抑或通过代谢产物间接影响基因表达仍然未知。目前的研究集中在代谢酶,代谢中间产物对癌症发生发展的研究相对较少。NAD(P)H是细胞中重要的抗氧化剂,但是除了调控细胞稳态外,是否还有其他功能仍然未知。

氨基酸代谢中丝氨酸、甘氨酸和谷氨酸研究较多,其他氨基酸的研究非常少,比如半胱氨酸连接一碳循环,而且降解产物用于合成牛磺酸和谷胱甘肽,对细胞内生物合成以及稳态有重要作用,但这些途径中相关代谢酶的研究仍然是空白;尿素循环是机体排除氨基等毒性物质的重要方式,癌细胞增殖过

程需要代谢废物及时排除,该途径相关代谢酶的研究也是空白。脂质与核酸在癌症中的研究较少,虽然相关代谢酶在肿瘤细胞中高表达,但作用机制仍然未知。

此外,代谢研究到现在,实际应用于临床的药物很少,这也归因于肿瘤的异质性与其复杂的调控机制。除了癌症治疗外,癌症预防及体外诊断也是市场热点,虽然很多代谢酶在肿瘤中高表达,目前很少把代谢酶或者某种癌症中间产物的变化作为癌症的标志物,如何实现临床转化也是一个重要问题。

参考文献 (References)

- Vazquez A, Kamphorst JJ, Markert EK, Schug ZT, Tardito S, Gottlieb E. Cancer metabolism at a glance. *J Cell Sci* 2016; 129(18): 3367-73.
- Shim H, Dolde C, Lewis BC, Wu CS, Dang G, Jungmann RA, *et al.* c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(13): 6658-63.
- Rankin EB, Biju MP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Johnson RS, *et al.* Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin *in vivo*. *J Clin Invest* 2007; 117(4): 1068-77.
- Lukey MJ, Katt WP, Cerione RA. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy. *Drug Discov Today* 2017; 22(5): 796-804.
- Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, Lindquist RA, Thoreen CC, Bar-Peled L, *et al.* The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science* 2008; 320(5882): 1496.
- Possemato R, Marks KM, Shaul YD, Pacold ME, Kim D, Birsoy K, *et al.* Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature* 2011; 476(7360): 346-50.
- Locasale JW, Grassian AR, Melman T, Lyssiotis CA, Mattaini KR, Bass AJ, *et al.* Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. *Nat Genet* 2011; 43(9): 869-74.
- Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, *et al.* Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *New Eng J Med* 1986; 315(11): 657-63.
- Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang XY, Pfeiffer HK, *et al.* Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(48): 18782-7.
- Ye J, Mancuso A, Tong X, Ward PS, Fan J, Rabinowitz JD, *et al.* Pyruvate kinase M2 promotes de novo serine synthesis to sustain mTORC1 activity and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(18): 6904.
- Son J, Lyssiotis CA, Ying H, Wang X, Hua S, Ligorio M, *et al.* Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature* 2013; 496(7443): 101-5.
- Phang JM, Liu W, Zabinryk O. Proline metabolism and environmental stress. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 441-63.
- Valvezan AJ, Turner M, Belaid A, Lam HC, Miller SK, McNamara MC, *et al.* mTORC1 couples nucleotide synthesis to nucleotide demand resulting in a targetable metabolic vulnerability. *Cancer Cell* 2017; 32(5): 624-38, e5.
- Liu YC, Li F, Handler J, Huang CR, Xiang Y, Neretti N, *et al.* Global regulation of nucleotide biosynthetic genes by c-Myc. *PLoS One* 2008; 3(7): e2722.
- Li Z, Zhang H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(2): 377-92.
- Jiang P, Du W, Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell* 2014; 5(8): 592-602.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324(5930): 1029-33.
- Gyorffy B, Surowiak P, Budczies J, Lanczky A. Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS One* 2013; 8(12): e82241.
- Peschiaroli A, Giacobbe A, Formosa A, Markert EK, Bongiorno-Borbone L, Levine AJ, *et al.* miR-143 regulates hexokinase 2 expression in cancer cells. *Oncogene* 2013; 32(6): 797-802.
- Morani F, Phadngam S, Follo C, Titone R, Aimaretti G, Galetto A, *et al.* PTEN regulates plasma membrane expression of glucose transporter 1 and glucose uptake in thyroid cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2014; 53(2): 247-58.
- Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat Cell Biol* 2015; 17(4): 351-9.
- Rathmell JC, Fox CJ, Plas DR, Hammerman PS, Cinalli RM, Thompson CB. Akt-Directed Glucose metabolism can prevent bax conformation change and promote growth factor-independent survival. *Mol Cell Biol* 2003; 23(20): 7315-28.
- Wieman HL, Wofford JA, Rathmell JC. Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Mol Biol Cell* 2007; 18(4): 1437-46.
- Chen B, Tang H, Liu X, Liu P, Yang L, Xie X, *et al.* miR-22 as a prognostic factor targets glucose transporter protein type 1 in breast cancer. *Cancer Letters* 2015; 356(2): 410-7.
- Mor I, Cheung EC, Vousden KH. Control of glycolysis through regulation of PFK1: old friends and recent additions. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 211-6.
- Li L, Li L, Li W, Chen T, Bin Z, Zhao L, *et al.* TAp73-induced phosphofructokinase-1 transcription promotes the Warburg effect and enhances cell proliferation. *Nat Commun* 2018; 9(1): 4683.
- DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008; 7(1): 11-20.
- Yi W, Clark PM, Mason DE, Keenan MC, Hill C, Goddard WA, 3rd, *et al.* Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism. *Science* 2012; 337(6097): 975-80.
- Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol* 2005; 15(4): 300-8.
- Fang M, Shen Z, Huang S, Zhao L, Chen S, Mak TW, *et al.* The

- ER UDPase ENTPD5 promotes protein N-glycosylation, the Warburg effect, and proliferation in the PTEN pathway. *Cell* 2010; 143(5): 711-24.
- 31 Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 1991; 266(8): 4706-12.
- 32 Goldman RD, Kaplan NO, Hall TC. Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. *Cancer Res* 1964; 24: 389-99.
- 33 Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006; 9(6): 425-34.
- 34 Xie H, Hanai J, Ren JG, Kats L, Burgess K, Bhargava P, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase: a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells. *Cell Metab* 2014; 19(5): 795-809.
- 35 Shi M, Cui J, Du J, Wei D, Jia Z, Zhang J, *et al.* A novel KLF4/LDHA signaling pathway regulates aerobic glycolysis in and progression of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(16): 4370-80.
- 36 Cui J, Shi M, Xie D, Wei D, Jia Z, Zheng S, *et al.* FOXM1 promotes the warburg effect and pancreatic cancer progression via transactivation of LDHA expression. *Clin Cancer Res* 2014; 20(10): 2595-606.
- 37 Jin L, Chun J, Pan C, Alesi GN, Li D, Magliocca KR, *et al.* Phosphorylation-mediated activation of LDHA promotes cancer cell invasion and tumour metastasis. *Oncogene* 2017; 36(27): 3797-806.
- 38 Zhao D, Zou SW, Liu Y, Zhou X, Mo Y, Wang P, *et al.* Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2013; 23(4): 464-76.
- 39 Yao P, Sun H, Xu C, Chen T, Zou B, Jiang P, *et al.* Evidence for a direct cross-talk between malic enzyme and the pentose phosphate pathway via structural interactions. *J Biol Chem* 2017; 292(41): 17113-20.
- 40 Nobrega-Pereira S, Fernandez-Marcos PJ, Brioché T, Gomez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Flores JM, *et al.* G6PD protects from oxidative damage and improves healthspan in mice. *Nat Commun* 2016; 7: 10894.
- 41 Wang YP, Zhou LS, Zhao YZ, Wang SW, Chen LL, Liu LX, *et al.* Regulation of G6PD acetylation by SIRT2 and KAT9 modulates NADPH homeostasis and cell survival during oxidative stress. *EMBO J* 2014; 33(12): 1304-20.
- 42 Zhou L, Wang F, Sun R, Chen X, Zhang M, Xu Q, *et al.* SIRT5 promotes IDH2 desuccinylation and G6PD deglutarylation to enhance cellular antioxidant defense. *EMBO Rep* 2016; 17(6): 811-22.
- 43 Jiang P, Du W, Wang X, Mancuso A, Gao X, Wu M, *et al.* p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol* 2011; 13(3): 310-6.
- 44 Du W, Jiang P, Mancuso A, Stonestrom A, Brewer MD, Minn AJ, *et al.* TAp73 enhances the pentose phosphate pathway and supports cell proliferation. *Nat Cell Biol* 2013; 15(8): 991-1000.
- 45 Jonas SK, Benedetto C, Flatman A, Hammond RH, Micheletti L, Riley C, *et al.* Increased activity of 6-phosphogluconate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in purified cell suspensions and single cells from the uterine cervix in cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1992; 66(1): 185-91.
- 46 Giusti L, Iacconi P, Ciregia F, Giannaccini G, Donatini GL, Basolo F, *et al.* Fine-needle aspiration of thyroid nodules: proteomic analysis to identify cancer biomarkers. *J Proteome Res* 2008; 7(9): 4079-88.
- 47 Sukhatme VP, Chan B. Glycolytic cancer cells lacking 6-phosphogluconate dehydrogenase metabolize glucose to induce senescence. *FEBS Lett* 2012; 586(16): 2389-95.
- 48 Shan C, Elf S, Ji Q, Kang HB, Zhou L, Hitosugi T, *et al.* Lysine acetylation activates 6-phosphogluconate dehydrogenase to promote tumor growth. *Mol Cell* 2014; 55(4): 552-65.
- 49 McMillan CT, Russ J, Wood EM, Irwin DJ, Grossman M, McCluskey L, *et al.* C9orf72 promoter hypermethylation is neuroprotective: Neuroimaging and neuropathologic evidence. *Neurology* 2015; 84(16): 1622-30.
- 50 Zhang CS, Li M, Ma T, Zong Y, Cui J, Feng JW, *et al.* Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab* 2016; 24(4): 521-2.
- 51 Jiang P, Du W, Mancuso A, Wellen KE, Yang X. Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence. *Nature* 2013; 493(7434): 689-93.
- 52 Murai S, Ando A, Ebara S, Hirayama M, Satomi Y, Hara T. Inhibition of malic enzyme 1 disrupts cellular metabolism and leads to vulnerability in cancer cells in glucose-restricted conditions. *Oncogenesis* 2017; 6(5): e329.
- 53 Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, *et al.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462(7274): 739-44.
- 54 Burr SP, Costa AS, Grice GL, Timms RT, Lobb IT, Freisinger P, *et al.* Mitochondrial protein lipoylation and the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex controls HIF1alpha stability in aerobic conditions. *Cell Metab* 2016; 24(5): 740-52.
- 55 Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011; 19(1): 17-30.
- 56 Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012; 483(7390): 474-8.
- 57 Li F, He X, Ye D, Lin Y, Yu H, Yao C, *et al.* NADP⁺-IDH Mutations Promote Hypersuccinylation that impairs mitochondria respiration and induces apoptosis resistance. *Mol Cell* 2015; 60(4): 661-75.
- 58 Wang F, Travins J, DeLaBarre B, Penard-Lacronique V, Schalm S, Hansen E, *et al.* Targeted inhibition of mutant IDH2 in Leukemia cells induces cellular differentiation. *Science* 2013; 340(6132): 622.
- 59 Wang YP, Zhou W, Wang J, Huang X, Zuo Y, Wang TS, *et al.* Arginine methylation of MDH1 by CARM1 inhibits glutamine metabolism and suppresses pancreatic cancer. *Mol Cell* 2016; 64(4): 673-87.
- 60 Dahia PLM, Ross KN, Wright ME, Hayashida CY, Santagata S, Barontini M, *et al.* A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS genetics* 2005; 1(1): 72-80.
- 61 Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Mys-

- siorek D, Bosch A, *et al.* Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287(5454): 848.
- 62 Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006; 3(3): 177-85.
- 63 Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signalling upstream of mTOR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(3): 133-9.
- 64 Rocco M, Bos JL, Zwartkruis FJ. Regulation of the small GTPase Rheb by amino acids. *Oncogene* 2006; 25(5): 657-64.
- 65 Jeon YJ, Khelifa S, Ratnikov B, Scott DA, Feng Y, Parisi F, *et al.* Regulation of glutamine carrier proteins by RNF5 determines breast cancer response to ER stress-inducing chemotherapies. *Cancer Cell* 2015; 27(3): 354-69.
- 66 Geck RC, Toker A. Nonessential amino acid metabolism in breast cancer. *Adv Biol Regul* 2016; 62: 11-7.
- 67 Tsun ZY, Possemato R. Amino acid management in cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 43: 22-32.
- 68 Le A, Lane AN, Hamaker M, Bose S, Gouw A, Barbi J, *et al.* Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* 2012; 15(1): 110-21.
- 69 Zhang J, Fan J, Venneti S, Cross JR, Takagi T, Bhinder B, *et al.* Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion. *Mol Cell* 2014; 56(2): 205-18.
- 70 Labuschagne CF, van den Broek NJ, Mackay GM, Vousden KH, Maddocks OD. Serine, but not glycine, supports one-carbon metabolism and proliferation of cancer cells. *Cell Rep* 2014; 7(4): 1248-58.
- 71 Zhao E, Ding J, Xia Y, Liu M, Ye B, Choi J-H, *et al.* KDM4C and ATF4 cooperate in transcriptional control of amino acid metabolism. *Cell Rep* 2016; 14(3): 506-19.
- 72 Maddocks ODK, Athineos D, Cheung EC, Lee P, Zhang T, van den Broek NJF, *et al.* Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. *Nature* 2017; 544(7650): 372-6.
- 73 Razak MA, Begum PS, Viswanath B, Rajagopal S. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1716701.
- 74 Wang W, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang J, Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids* 2013; 45(3): 463-77.
- 75 Tibbetts AS, Appling DR. Compartmentalization of Mammalian folate-mediated one-carbon metabolism. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 57-81.
- 76 Kim D, Fiske BP, Birsoy K, Freinkman E, Kami K, Possemato RL, *et al.* SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. *Nature* 2015; 520(7547): 363-7.
- 77 Adeva-Andany M, Souto-Adeva G, Ameneiros-Rodriguez E, Fernandez-Fernandez C, Donapetry-Garcia C, Dominguez-Montero A. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. *Amino Acids* 2018; 50(1): 11-27.
- 78 Maddocks OD, Berkers CR, Mason SM, Zheng L, Blyth K, Gottlieb E, *et al.* Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature* 2013; 493(7433): 542-6.
- 79 Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, *et al.* L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(1): 134-46.
- 80 Wang WM, Jin HZ. Homocysteine: A Potential common route for cardiovascular risk and DNA methylation in psoriasis. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(16): 1980-6.
- 81 Haines RJ, Pendleton LC, Eichler DC. Argininosuccinate synthase: at the center of arginine metabolism. *Int J Biochem Mol Biol* 2011; 2(1): 8-23.
- 82 Long Y, Tsai WB, Chang JT, Estecio M, Wangpaichitr M, Savaraj N, *et al.* Cisplatin-induced synthetic lethality to arginine-starvation therapy by transcriptional suppression of ASS1 is regulated by DEC1, HIF-1alpha, and c-Myc transcription network and is independent of ASS1 promoter DNA methylation. *Oncotarget* 2016; 7(50): 82658-70.
- 83 Jahani M, Noroznezhad F, Mansouri K. Arginine: Challenges and opportunities of this two-faced molecule in cancer therapy. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 594-601.
- 84 Phang JM, Liu W, Hancock CN, Fischer JW. Proline metabolism and cancer: emerging links to glutamine and collagen. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(1): 71-7.
- 85 Watford M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation. *J Nutr* 2008; 138(10): 2003S-7S.
- 86 Traut TW. Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Mol Cell Biochem* 1994; 140(1): 1-22.
- 87 Cory JG, Sato A. Regulation of ribonucleotide reductase activity in mammalian cells. *Mol Cell Biochem* 1983; 53/54(1/2): 257-66.
- 88 Lane AN, Fan TW. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(4): 2466-85.
- 89 Frederiks WM, Vizan P, Bosch KS, Vreeling-Sindelarova H, Boren J, Cascante M. Elevated activity of the oxidative and non-oxidative pentose phosphate pathway in (pre)neoplastic lesions in rat liver. *Int J Exp Pathol* 2008; 89(4): 232-40.
- 90 Townsend MH, Felsted AM, Ence ZE, Piccolo SR, Robison RA, O'Neill KL. Elevated expression of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase within malignant tissue. *Cancer Clin Oncol* 2017; 6(2): 19.
- 91 He E, Xu XH, Guan H, Chen Y, Chen ZH, Pan ZL, *et al.* Thymidine kinase 1 is a potential marker for prognosis and monitoring the response to treatment of patients with breast, lung, and esophageal cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010; 29(4/5/6): 352-8.
- 92 Howell JJ, Ricoult SJ, Ben-Sahra I, Manning BD. A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem Soc Trans* 2013; 41(4): 906-12.
- 93 Ben-Sahra I, Howell JJ, Asara JM, Manning BD. Stimulation of de novo pyrimidine synthesis by growth signaling through mTOR and S6K1. *2013; 339(6125): 1323-8.*
- 94 Robitaille AM, Christen S, Shimobayashi M, Cornu M, Fava LL, Moes S, *et al.* Quantitative phosphoproteomics reveal mTORC1 activates de novo pyrimidine synthesis. *Science* 2013; 339(6125): 1320.
- 95 Ben-Sahra I, Hoxhaj G, Ricoult SJH, Asara JM, Manning BD.

- mTORC1 induces purine synthesis through control of the mitochondrial tetrahydrofolate cycle. *Science* 2016; 351(6274): 728.
- 96 Boyd KE, Farnham PJ. Myc versus USF: discrimination at the cad gene is determined by core promoter elements. *Mol Cell Biol* 1997; 17(5): 2529.
- 97 Mao DY, Watson JD, Yan PS, Barsyte-Lovejoy D, Khosravi F, Wong WW-L, *et al.* Analysis of Myc bound loci identified by CpG island arrays shows that Max is essential for Myc-dependent repression. *Curr Biol* 2003; 13(10): 882-6.
- 98 Nikiforov MA, Chandriani S, O'Connell B, Petrenko O, Kotenko I, Beavis A, *et al.* A Functional screen for Myc-responsive genes reveals serine hydroxymethyltransferase, a major source of the one-carbon unit for cell metabolism. *Mol Cell Biol* 2002; 22(16): 5793-800.
- 99 Cunningham JT, Moreno MV, Lodi A, Ronen SM, Ruggero D. Protein and nucleotide biosynthesis are coupled by a single rate-limiting enzyme, PRPS2, to drive cancer. *Cell* 2014; 157(5): 1088-103.
- 100 Chaneton B, Hillmann P, Zheng L, Martin ACL, Maddocks ODK, Chokkathukalam A, *et al.* Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2. *Nature* 2012; 491(7424): 458-62.
- 101 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.
- 102 Ye J, Mancuso A, Tong X, Ward PS, Fan J, Rabinowitz JD, Thompson CB. Pyruvate kinase M2 promotes *de novo* serine synthesis to sustain mTORC1 activity and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(18): 6904-9.
- 103 Rabinovich S, Adler L, Yizhak K, Sarver A, Silberman A, Agron S, *et al.* Diversion of aspartate in ASS1-deficient tumours fosters *de novo* pyrimidine synthesis. *Nature* 2015; 527(7578): 379-83.
- 104 Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(10): 763-77.
- 105 Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV, Jr. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab* 2013; 18(2): 153-61.
- 106 Lin R, Tao R, Gao X, Li T, Zhou X, Guan KL, *et al.* Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth. *Mol Cell* 2013; 51(4): 506-18.
- 107 Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J* 2012; 279(15): 2610-23.
- 108 Comerford SA, Huang Z, Du X, Wang Y, Cai L, Witkiewicz AK, *et al.* Acetate dependence of tumors. *Cell* 2014; 159(7): 1591-602.
- 109 Lyssiotis CA, Cantley LC. Acetate fuels the cancer engine. *Cell* 2014; 159(7): 1492-4.
- 110 Shamma A, Takegami Y, Miki T, Kitajima S, Noda M, Obara T, *et al.* Rb Regulates DNA damage response and cellular senescence through E2F-dependent suppression of N-ras isoprenylation. *Cancer Cell* 2009; 15(4): 255-69.
- 111 Freed-Pastor WA, Mizuno H, Zhao X, Langerod A, Moon SH, Rodriguez-Barrueco R, *et al.* Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway. *Cell* 2012; 148(1/2): 244-58.