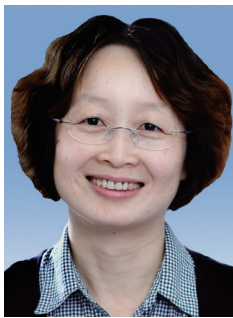


王义平, 复旦大学生物医学研究院和附属肿瘤医院肿瘤研究所, 青年研究员, 肿瘤代谢研究室Co-PI, 研究方向为代谢物感受与肿瘤发生发展。近五年围绕肿瘤代谢和肿瘤表观遗传学的研究工作以第一作者、通讯作者/共同通讯作者发表于*Mol Cell*(2015、2016)、*Cell Rep*(2018)、*EMBO Rep*(2018)、*EMBO J*(2014)等杂志。作为项目负责人获得国家自然科学基金面上项目和青年科学基金、中国科协青年人才托举工程、上海市晨光计划、上海高校青年教师培养资助计划等资助; 作为项目骨干获基金委重大项目资助。

<http://www.cancermetabolism.fudan.edu.cn/Teacher.aspx?infolb=63&flag=3>



雷群英, 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所和生物医学研究院, 教授, 肿瘤代谢研究室PI, 研究方向为肿瘤代谢。长江特聘教授, “万人计划”入选者, 享受政府特殊津贴专家。获得国家杰出青年基金、科技部重大科学研究计划和国家自然科学基金委重大等项目支持, 研究成果以通讯作者/共同通讯作者在*Cancer Cell*、*Cell Metabolism*、*Molecular Cell*、*Journal of Clinical Investigation*和*Nature Communications*等杂志上发表。目前担任中国细胞生物学协会细胞代谢分会主委, 全国医学生物化学与分子生物学协会副理事长和上海市生物化学与分子生物学协会副理事长兼秘书长。

<http://ibs.fudan.edu.cn/peoplemore.php?id=230&tid=1>

<http://www.cancermetabolism.fudan.edu.cn/Teacher.aspx?infolb=33&flag=3>

代谢物感受与信号传递

王义平* 雷群英*

(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所和生物医学研究院肿瘤代谢实验室, 上海 200032)

摘要 代谢物感受及信号传递是最基本的生命活动之一。细胞在生物进化过程中产生了多种多样的机制感受内外环境中的代谢物波动, 以协调细胞代谢本身以及代谢与其他生物学过程。虽然经过几十年的研究, 细胞代谢网络已被清楚地解析和绘制, 但人们对细胞感受代谢物波动的机制及其生理功能仍缺乏足够认识。除了经典的感受能量和氨基酸营养状态的AMPK和mTOR通路外, 对于新的代谢物感受器分子以及代谢物感受机制了解甚少。根据目前对代谢物感受的认识, 代谢物感受通路由感受器、信号转导蛋白和效应蛋白构成。代谢物的浓度变化可通过代谢物感受器、代谢物感受模块或代谢物分子对靶蛋白的化学修饰三种不同方式被细胞感受, 并调控相应生理活动。细胞采取多种机制感受糖类、脂类、氨基酸、代谢中间体等代谢物的变化, 整合细胞的营养和代谢状态, 作出相应决策, 协调生命活动的正常进行。代谢物感受异常是肿瘤代谢重塑的重要组成部分, 因此代谢物感受也成为极具潜力的肿瘤代谢靶点。

关键词 代谢物感受; 代谢物感受器; 代谢物感受模块; 代谢中间体; 信号传导

国家科技部基金(批准号: 2015CB910401)和国家自然科学基金(批准号: 81790253, 81790251)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54237935, E-mail: yiping_wang@fudan.edu.cn; qllei@fudan.edu.cn

This work was supported by Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2015CB910401) and the National Natural Foundation of China (Grant No.81790253, 81790251)

*Corresponding authors. Tel: +86-21-54237935, E-mail: yiping_wang@fudan.edu.cn; qllei@fudan.edu.cn

网络出版时间: 2019-08-06 16:27:01

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190806.1626.006.html>

Metabolite Sensing and Signaling

Wang Yiping*, Lei Qunying*

(Fudan University Shanghai Cancer Center and Cancer Metabolism Laboratory, Institutes of Biomedical Sciences;
Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Metabolite sensing and signaling is one of the fundamental biological processes. During evolution, a spectrum of metabolite-sensing mechanism has been developed to perceive fluctuation in extracellular and intercellular metabolites, and to coordinate cellular metabolism with other biological events. Although the metabolic network has been clearly illustrated after decades of study, the molecular mechanism of how cells sense metabolite and the physiological role of metabolite-sensing remain poorly understood. Other than AMPK signaling and mTOR signaling pathways, we still lack an understanding of sensor proteins for different metabolites and the underlying sensing mechanism. Based on current knowledge, a metabolite-sensing pathway comprises metabolite sensor, signal transducer, and effector molecules. Dynamic changes in metabolites can be sensed by cells with the help of metabolite sensor, metabolite-sensing module, and chemical modification of target proteins by metabolites, and mediate physiological responses. Cell employs multiple types of machinery to sense the abundance of sugar, lipid, amino acids, and metabolic intermediates, to collect the metabolic information from the environment and fulfill the metabolic decision-making process and to coordinate the activity of the biologic network. Aberrant metabolite sensing is critical for metabolic reprogramming of cancer, which makes metabolite sensing a promising therapeutic target in cancer metabolism.

Keywords metabolite sensing; metabolite sensor; metabolite sensing module; metabolite intermediates; signal transduction

1 代谢物的感受是最基本的生命活动之一

细胞代谢是最基础的生命活动之一。细胞代谢状态与其他生命过程息息相关。为了实现细胞内生物大分子网络的正常运行,细胞需要实时获知自身的代谢和营养状态^[1]。代谢物是细胞代谢的关键组成部分。代谢物浓度变化,包括营养物质的可利用度,可以直接表征细胞的代谢状态。因此,细胞需要及时感受内外环境中的代谢物浓度变化。细胞生长、细胞命运决定、细胞迁移和应激反应等几乎所有生命活动均与细胞的代谢和营养状态紧密相连^[2]。代谢物感受帮助细胞协调细胞代谢水平和其他生命活动的正常进行。代谢物感受是实现生命网络与其所处环境物质、能量和信息交流的重要机制,对生命体维持正常功能是不可或缺的^[3]。

生物进化历程中发展出了多层次的代谢物感受和信号传递机制^[4]。例如,细菌细胞中的乳糖操纵子能够根据细菌生长环境中碳源充足与否启动或关闭葡萄糖和乳糖代谢相关代谢酶和转运蛋白的表达^[5];高等生物的细胞中则有着更加复杂的代谢物

感受机制。与低等生物相比,人体细胞的代谢网络更为庞杂,代谢组更为丰富。相应地,人体细胞的代谢物感受机制更为多样化^[2]。近几十年的研究发现,AMPK(5' adenosine monophosphate-activated protein kinase)和mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1)通路是最为基础的能量和营养物质感受机制^[6]。AMPK和mTORC1分别感受细胞内的能量状态和氨基酸可利用度,进而调节细胞代谢、能量供应及生物合成,维持生命系统的稳态^[7]。

AMPK全名为AMP依赖的蛋白激酶,是调节细胞能量代谢平衡的关键蛋白。AMPK为异源复合体,由三个亚基(α 、 β 、 γ)构成^[8]。 γ 亚基作为感受器赋予AMPK感受细胞中AMP、ADP和ATP比例(即能量供给状态)的能力^[9]。细胞处在饥饿状态时,AMP水平上升,进而激活AMPK,通过LKB1(liver kinase B1)-AMPK信号通路调控多种生物大分子(脂类等)和细胞器(如线粒体等)的生物合成^[10]。近期研究发现,架构蛋白AXIN募集激酶LKB1至AMPK复合体处,进而介导AMPK的磷酸化修饰并提高AMPK的

活性^[11-12]。值得注意的是, PI3K-AKT-mTORC1同样是一条重要的代谢物感受通路。mTORC1也是以蛋白复合物的形式感受不同的代谢物^[13]。mTORC1中的氨基酸感受器(SAMTOR、Sestrin2、CASTOR1等)感受细胞内甲硫氨酸、亮氨酸和精氨酸等氨基酸的可利用浓度,进而调节复合体中激酶亚基的活性,改变下游靶蛋白的磷酸化水平^[14-15]。此外,mTORC1信号通路会对生长因子、葡萄糖、激素等刺激产生应答,进而调控细胞的生长、分化、凋亡等生物学过程^[16]。

代谢物感受器(sensor)是代谢物感受的物质基础(图1)。代谢物感受器位于细胞代谢及生命活动网络与内外环境的交界面^[1]。代谢物感受器能够特异性地读取细胞所处环境的代谢和压力状态;进一步,代谢物感受器将探测到的代谢物浓度变化转换为自身构象或活性的变化,即将化学信号转变为生物信号,进而将信息传输至生物大分子网络中,从而调节细胞的生命活动^[1]。某些膜受体蛋白(receptor)也可以感受代谢物浓度变化,介导代谢物感受及信号传递^[17]。代谢物感受器在感受代谢物信号后通过信号转导蛋白介导一系列信号转导反应,进而调节效应蛋白的活性,产生具体的生物学效应(图1)。在代谢感受过程中,代谢物感受通路能够在多层次对代谢酶、代谢物转运蛋白、代谢调控蛋白进行精细的调节。不同代谢物感受通路能够整合细胞的营养、能量和代谢状态,通过信号传递实现代谢决策,维持细胞功能的正常运转,从而帮助细胞迅速适应环境^[18]。值得注意的是,在个体发育和细胞分化过程中,代谢

物的感受和信号传递受到严密的调控^[19]。代谢物感受失调能够引起细胞代谢异常并参与到肿瘤、糖尿病、肥胖等疾病的进程中^[20-21]。

以肿瘤细胞为例,肿瘤组织内部的营养和应激状态具有高度异质性^[22-23]。与正常细胞相比,肿瘤细胞攫取环境中的多种营养物质,特别是葡萄糖,以维持自身的增殖和生长^[24]。基于AMPK和mTORC1的研究表明,肿瘤细胞改变自身的代谢物感受行为以重塑细胞代谢,促进肿瘤发展。mTORC1信号通路的异常活化显著提升蛋白合成速率。有趣的是,肿瘤细胞能够调节氨基酸感受和蛋白合成机器,特异性地增强细胞生长和迁移相关mRNA分子的翻译速率,提高肿瘤细胞的迁移能力,促进肿瘤转移^[25];另一方面,由于AMPK感受到细胞能量匮乏时会启动分解代谢、减弱生物合成以保证细胞内能量平衡,肿瘤细胞选择性高表达泛素连接酶TRIM28,介导AMPK降解,解除对生物合成的抑制,从而加速细胞转化和肿瘤发生^[26];亦有研究发现,代谢物感受异常可增强肿瘤细胞在营养匮乏和压力状态下的代谢竞争力,提高肿瘤细胞的应激水平,从而增强肿瘤细胞对放化疗的抵抗^[27-28]。总之,代谢物感受失调是肿瘤进程的重要一环。代谢物感受也因此成为近年来肿瘤生物学的热点领域。

2 代谢物感受的分子机制

细胞采取多种方式对代谢物的浓度变化进行感受。根据目前对代谢物感受机制的认识,可将代谢物感受分为以下三类。

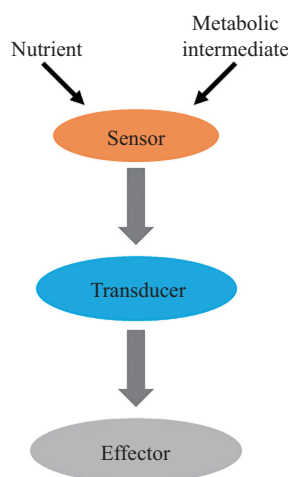


图1 代谢物感受与信号传递
Fig.1 Metabolite sensing and signaling

2.1 代谢物感受器介导的代谢物感受

细胞内特定的代谢物可被相应的感受蛋白识别并与其结合。感受蛋白可将代谢物的结合状态传递给下游分子,从而介导感受信号的传递。例如,AMPK复合体中的 γ 亚基作为感受器可以结合并感受AMP、ADP和ATP比例,进而通过构象变化调控AMPK复合体的激酶活性^[29]。除了这种经典的能量感受方式外,AMPK还可以与醛缩酶(aldolase)结合,利用醛缩酶结合并感受糖酵解中间产物果糖-1,6-二磷酸(fructose-1,6-biophosphate, FBP)的浓度变化。FBP的浓度变化通过醛缩酶改变AMPK与能量感受通路中相关蛋白的结合,介导能量感受信号的传递^[30]。细胞对代谢物的感受不仅仅依赖于AMPK和mTORC1通路,近年的研究不断揭示了新的代谢物感受蛋白。例如,辅酶NAD⁺在细胞中的水平可被DBC1(deleted in breast cancer 1)蛋白感受,进而调节着细胞衰老的进程。DBC1蛋白的NHD(nudix homology domain)结构域可感应细胞内NAD⁺水平的变化,进而调节DBC1蛋白与DNA修复相关蛋白PARP1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1)的结合。DBC1作为NAD⁺的感受器可根据细胞内NAD⁺的可利用度调节细胞的基因组损伤修复活力^[31]。

2.2 代谢物感受模块

并非所有的代谢物感受通路都具有特定的代谢物感受器。代谢物的感受也可以通过若干蛋白相互作用协同完成。因此,我们将这种多蛋白协同感受特定代谢物的方式定义为“代谢物感受模块”^[1]。在低氧应激、肿瘤代谢以及肿瘤免疫过程中均可发现代谢物感受模块的身影。低氧诱导蛋白(hypoxia-inducible factors, HIF)的活性与细胞内氧含量密切相关。低氧状态下细胞会累积大量的乳酸,指征细胞处于低氧环境。NDRG3(N-Myc downstream-regulated gene 3)和VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor)蛋白形成的复合体以模块的形式协同感受乳酸含量的变化。乳酸可以导致NDRG3-VHL复合体的解聚和NDRG3的累积,进而介导低氧信号转导^[32]。此外,AMPK也可以以模块化的方式感受代谢中间产物。磷酸戊糖途径能够为细胞内的生物合成提供还原力和戊糖^[33-34]。磷酸戊糖途径的中间代谢产物5-磷酸核酮糖(ribulose-5-phosphate, Ru5P)的浓度变化可被LKB1-AMPK复合体感受。Ru5P导致该复合体解聚,进而抑制AMPK的活性,促进合成代

谢的进行并促进肿瘤增殖^[35]。此外,糖酵解中间代谢物磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)可被SERCA蛋白[sarcoendoplasmic reticulum (SR) calcium transport ATPase]-内质网协同感受。PEP的累积可抑制SERCA的活性,进而增加胞质钙离子浓度,激活NFAT(nuclear factor of activated T-cells)信号通路^[36]。

2.3 代谢物直接修饰蛋白介导代谢物感受

得益于蛋白质谱技术的飞速发展,多种多样的代谢物被发现可以直接和蛋白进行共价连接。细胞内代谢物浓度的变化可以直接反映为靶蛋白的被修饰比例,进而调控靶蛋白的活性,产生代谢物感受效应^[37]。目前已知的可以修饰蛋白的代谢物包括但不限于糖类、脂类、氨基酸、代谢中间产物等^[1]。被修饰的蛋白定位于多个亚细胞区室。有趣的是,三羧酸循环中的许多代谢物均被发现可共价修饰蛋白^[38]。这些现象均提示,代谢物感受调控着线粒体代谢和细胞其他区室的生命活动。

3 代谢物感受具有多层次的调控方式

在生物进化过程中,细胞感受代谢物的广度和感受机制的多样性得到了极大的发展和扩充^[1]。对应地,代谢物感受蛋白的种类、感受通路的信号传递方式以及不同感受通路的相互作用模式也得到极大的丰富。在高等生物中,代谢物感受的调控机理也更加复杂精细。

单细胞生物感受代谢物的方式较为简单。碳源(如葡萄糖和乳糖)的可利用度通过较为直接的转录调节机制与相关基因的表达相偶联。这种方式使细胞能够高效感受可利用的营养物质,并发出信号改变代谢相关基因的转录和细胞代谢模式^[39]。在真核生物中,由于核膜隔离了转录和翻译,代谢物的感受及其调控呈现层次化和区室化的态势。

人体细胞中代谢物感受在基因转录、RNA加工、蛋白合成、翻译后修饰、蛋白稳定性等多个水平发挥调控作用^[4]。随着不同代谢物浓度的动态变化,细胞生物大分子网络通过相应的代谢物感受蛋白来整合代谢状态信息,进而改变信号转导强度、调整细胞代谢方式、调整自噬等过程,最终应对代谢变化^[2]。目前已知的大部分代谢物感受方式在基因转录调控、蛋白合成和翻译后修饰三个层面发挥调控作用(图2)。

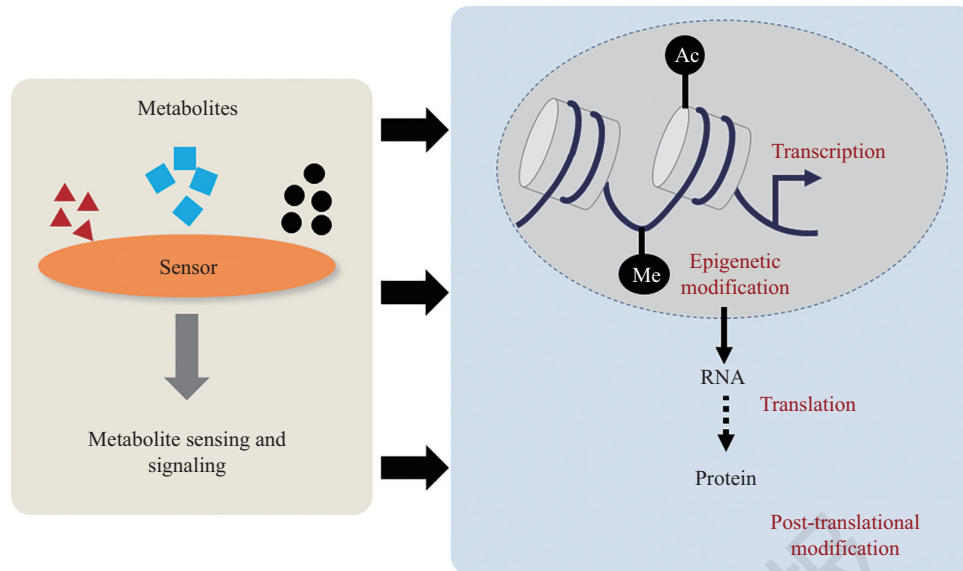


图2 代谢物感受具有多层次的调控机制

Fig.2 Multi-layered regulatory mechanism of metabolite sensing

3.1 细胞感受代谢物进而改变表观遗传修饰调控基因转录

进化过程中组蛋白的出现显著丰富了代谢物感受的方式。组蛋白和DNA的表观遗传修饰的存在使得细胞感受代谢和营养状态调控基因转录成为可能。因此,表观遗传修饰类型的多样化作为代谢物感受介导的表观遗传调控提供了丰富的物质基础^[37]。目前已知的表观遗传修饰酶大多以代谢物作为底物,故而表观修饰反应中代谢物浓度波动可以改变表观修饰酶的活性进而特异性地调节组蛋白和DNA的表观修饰水平,控制靶基因的表达^[37]。通过这种方式,细胞可感受特定营养物质并对代谢物的浓度变化作出针对性地响应。

以细胞感受碳源为例,人体细胞主要能量来源之一为葡萄糖。细胞所处环境中葡萄糖的浓度不断发生着动态变化,因此细胞需实时感受葡萄糖的水平,根据碳源充足与否相应调整生命活动。在感受葡萄糖众多机制中,代谢酶柠檬酸裂酶(ATP citrate lyase, ACLY)是重要的感受蛋白之一^[40]。ACLY是维持细胞内乙酰辅酶A生成的重要代谢酶。ACLY可感受细胞内葡萄糖可利用度进而改变自身活性,调节乙酰辅酶A的形成。更重要的是,由于组蛋白乙酰化修饰以乙酰辅酶A作为乙酰基团供体,细胞内乙酰辅酶A的水平与组蛋白的乙酰化修饰水平密切相关^[37]。故此,ACLY可将葡萄糖水平的波动偶联至组蛋白乙酰化修饰,进而调控相应基因的转录

和表达水平^[41]。因此,ACLY可以帮助细胞感受葡萄糖^[41],并通过改变组蛋白乙酰化调控细胞在不同葡萄糖浓度下的基因表达状态。此外,乙酸作为碳源之一也能被细胞感受。由于肿瘤组织内部存在营养匮乏,肝癌细胞可选择性地利用乙酸作为葡萄糖的替代碳源^[42],乙酰辅酶A合成酶(ACSS)可感受外界环境中的乙酸,促进乙酰辅酶A的合成^[43],进而提高脂从头合成相关基因启动子区域的组蛋白乙酰化,增强脂合成相关基因的转录和表达,为肿瘤细胞的快速生长提供更多的脂类物质^[44]。我们的工作也发现,AMPK可以调控组蛋白H3K18去乙酰化酶SIRT7的甲基化水平,进而调节线粒体生成相关基因启动子区域的H3K18乙酰化水平,改变线粒体的生物合成^[45]。另外,AMPK感受葡萄糖水平变化后可调控DNA去甲基化相关蛋白TET2(Tet methylcytosine dioxygenase 2)的磷酸化,进而调节基因组DNA甲基化修饰水平,调控靶基因表达^[46]。这些证据充分说明,代谢物感受在表观遗传修饰水平具有关键的调控功能。

细胞感受代谢物浓度变化后也可以通过直接调节转录相关蛋白活性的方式改变靶基因的转录水平。例如,AMPK在细胞缺乏能量时可感受升高的AMP/ATP比例,进一步调节转录因子PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)的活性,增强脂肪酸氧化相关基因的转录,从而增强脂肪酸氧化分解以产生更多的ATP,恢复细胞的能量

稳态^[47]。值得一提的是, 作为最为重要的能量感受蛋白之一, AMPK在转录、蛋白合成等多个层面调控能量感受和信号传递^[29]。

3.2 代谢物感受调控蛋白的表达水平

代谢物感受也在蛋白水平进行多方位的调控, 如蛋白的合成和降解等。氨基酸是蛋白翻译过程中不可或缺的底物。充足的氨基酸供应是细胞大量合成蛋白的必要条件, 细胞可利用的氨基酸浓度与蛋白翻译速率密切相关^[13]。mTORC1复合体可以通过不同的感受蛋白结合并感受细胞内氨基酸, 并相应调控核糖体的活性和新生蛋白的翻译速率。mTORC1感受通路中, 目前感受器已知的氨基酸有甲硫氨酸、精氨酸、亮氨酸和谷氨酰胺^[2,13-14,48-49]。这提示, 有更多的氨基酸感受蛋白有待进一步的发现。蛋白合成需要消耗大量能量。因此作为能量感受器, AMPK复合物根据细胞的产能状态对蛋白合成进行着精细的控制^[50]。

代谢物的波动, 特别是营养物质供应的变化, 也会直接调控代谢相关蛋白的表达水平。供氧不足的细胞主要依赖糖酵解进行产能。由于氧气缺乏, 葡萄糖被不完全分解, 因此该过程导致乳酸显著累积。乳酸浓度的升高被低氧信号通路的NDRG3蛋白所感受并介导低氧应激反应, 维持细胞在低氧状态的存活^[32]。当处于饥饿状态时, 细胞亦可通过能量和营养物质感受器激活自噬过程, 选择性地回收和降解细胞内的蛋白, 以节约能量并维持必需的代谢活动^[50]。

3.3 代谢物感受调控蛋白翻译后修饰

与基因转录和蛋白翻译相比, 蛋白翻译后修饰是一种高效节能的调控方式^[51]。代谢物水平的波动可以直接影响蛋白的翻译后修饰水平。蛋白翻译后修饰调控在经典的代谢物感受通路中也非常常见。经典的AMPK和mTORC1通路在感应营养和能量状态后, 感受器蛋白可直接调节与其相互作用的蛋白激酶的催化活力, 进而改变位于感受通路下游的靶蛋白的磷酸化水平^[2], 介导调控功能的发挥。

代谢物, 特别是代谢中间产物可直接参与翻译后修饰调控^[52]。磷酸化修饰和乙酰化修饰是细胞内丰度最高的翻译后修饰类型。以乙酰化修饰为例, 在蛋白乙酰化修饰过程中, 乙酰基团来源于乙酰辅酶A。乙酰基团在蛋白乙酰基转移酶的作用下被共价连接至被修饰蛋白的赖氨酸残基, 进而调节蛋白

功能。乙酰化修饰为动态可逆的反应, 可由去乙酰化酶移除^[51]。在葡萄糖供应充足时, 细胞能够维持高水平的乙酰辅酶A供给, 进而为脂肪酸等分子的生物合成提供充足的前体物质。与之对应, 乙酰辅酶A供给不足则指征细胞正在经历碳源匮乏, 由于底物和能量供给不足, 细胞不宜进行高速率的生物合成。因此, 细胞需实时感受乙酰辅酶A的变化, 并介导相应信号传递, 调整生物大分子合成^[10]。

当细胞具有充足的葡萄糖供应时, 细胞内乙酰辅酶A的水平相应升高。乙酰基转移酶(lysine acetyl-transferase, KAT)可作为乙酰辅酶A的感应蛋白探知乙酰辅酶A供给充足的信号, 通过其乙酰基转移酶的活性对代谢酶PKM2(pyruvate kinase muscle isozyme M2)和ACLY在翻译后修饰水平进行乙酰化修饰, 进而改变细胞的糖酵解和脂类合成的活力^[53]。Sirtuin(SIRT)蛋白是细胞内一类重要的去乙酰化酶。SIRT蛋白的活性依赖于NAD⁺。由于细胞内NAD⁺和NADH的比例代表细胞能量代谢的活跃程度, NAD⁺的水平能够将能量供给的状态信息通过SIRT蛋白的去乙酰化酶活性传递给下游被乙酰化修饰的蛋白。细胞在饥饿状态下其NAD⁺水平显著增加, 进而增强细胞内SIRT蛋白, 特别是SIRT2蛋白的活性。SIRT2具有重要的代谢调节功能, 可介导糖酵解代谢中PGAM和LDHA的乙酰化水平下调, 并相应增加这些代谢酶的活力, 提高糖酵解速率以维持NADH和ATP的合成, 保持细胞内能量的稳态^[54-55]。综上, 乙酰化酶和SIRT家族去乙酰化酶可以感受碳源充盈度和细胞能量状态, 并通过对下游靶蛋白的修饰传递代谢物水平高低的信号。

重要的是, 蛋白组学技术发掘到的酰基化修饰并不局限于乙酰化修饰。许多种代谢中间产物均可共价修饰于蛋白, 例如琥珀酰化、丁酰化、豆蔻酰化、长链脂酰化等^[56-57]。故此可以推测, 介导这些酰基化修饰的酶(包括相应的转移酶和去修饰酶)是潜在的代谢物感受蛋白。这些潜在的代谢物感受器可以通过其酶活性高效地改变靶蛋白酰基化修饰, 进而调节靶蛋白的生物学活性、传递代谢物信号, 最终帮助细胞及时响应于特定代谢物的波动。令人瞩目的是, 目前已知的翻译后修饰类型不下三百种。在这些纷杂的翻译后修饰中, 几乎所有的修饰类型都与小分子代谢物直接相关, 如甲基化、羟基化、ADP-核糖基化、AMP化等^[58-59]。由于小分子

代谢物可在相关酶类的作用下与被修饰蛋白共价相连,如糖分子和糖基化、氨基酸和氨基酰化,调节代谢小分子修饰的酶类均有可能作为相应的感受蛋白介导代谢物感应和信号转导^[60]。

4 代谢物感受与肿瘤发生发展

代谢物感受异常是肿瘤代谢重塑的重要组成部分^[37]。代谢物感受失调在肿瘤发生发展中发挥着重要的功能。由于肿瘤组织内部不同细胞竞争营养物质,肿瘤细胞常处于营养压力状态。抑癌基因 *LKB1* 可以通过改变 AMPK 介导的感受信号调节压力应激和细胞凋亡等生物学活动^[61]; 抑癌基因的突变是肿瘤发生中的重要步骤。研究表明,许多不同的抑癌基因的失活均可导致 AMPK 失调,使细胞对能量和营养物质的感受失调,进而重塑糖类、脂类和氨基酸代谢,以及自噬等过程,增强肿瘤细胞中能量供应和生物大分子的合成^[62]。此外,调控 mTORC1 的多个基因,如 *TSC1/2*、*LKB1* 等,在肿瘤发生过程中也产生突变^[13]。这些突变可以激活 mTORC1 通路,增强蛋白合成等生物合成过程。值得注意的是,经典的抑癌基因 *p53* 的失活对 AMPK 和 mTORC1 均具有调控作用^[63]。mTORC1 信号通路在细胞内具有广泛的调控功能。mTORC1 被活化后可改变蛋白翻译速率、自噬和溶酶体生成、以及细胞对化疗药物的抵抗,促进肿瘤细胞的压力应激并加速细胞增殖,促进肿瘤进程。

细胞具有丰富多样的工具进行代谢物感受^[1]。近年肿瘤代谢研究揭示了许多新型的代谢物感受机制,这些特殊的代谢物感受方式对肿瘤发展异常重要。例如,肿瘤细胞利用 NDRG3 感受细胞内乳酸水平,进而通过活化低氧应激通路,促进肿瘤组织内部的血管生成过程,增强营养物质和氧气输入,满足肿瘤增殖的需要^[32]。与此同时, Hippo 信号通路参与胆固醇合成的感受。香叶酯焦磷酸(geranylgeranylpyrophosphate)是胆固醇合成通路中重要的前体代谢物。香叶酯焦磷酸的浓度变化可被 Rho GTPase 感受。Rho GTPase 可作为胆固醇合成的感受器降低 Hippo 信号通路的活性,最终刺激肿瘤细胞的自我更新和快速复制^[64]。这些工作表明,除了经典的代谢物感受通路外,细胞采用多层次、多水平的代谢物感受蛋白和感受通路整合代谢物的丰度信息^[1]。不同的代谢物感受及信号转导通路相互交织构成代谢

物感受调控网络,整合细胞内外的代谢变化对不同的生命活动发出信号指令,从而在生理或病理状态下产生相应的生物学效应。

代谢物感受对肿瘤的发生发展至关重要。首先,肿瘤细胞的重要特点之一为代谢重编程,因此肿瘤细胞内的代谢物水平处于异常状态^[65];第二,肿瘤组织中存在微环境异质性,这种异质性的营养供给给肿瘤细胞内的代谢网络增加了复杂度,使得肿瘤细胞处在高度可变的代谢状态^[66];最后,肿瘤组织中肿瘤细胞与其他细胞种类进行代谢、信号转导、压力应激的交互作用,故而肿瘤内的代谢物感受并不是孤立的存在,而是与其他基质细胞、炎症免疫细胞处在不断的交互状态^[67]。综合以上原因,肿瘤细胞内的代谢物感受系统不仅对肿瘤代谢重塑异常关键,而且在肿瘤炎症免疫反应、放疗化疗抵抗、肿瘤转移等许多病理过程中均扮演重要角色。然而,人们目前对肿瘤细胞的代谢物感受机制认识极为局限和模糊。系统发掘肿瘤感受代谢物的机制将为新型诊断治疗手段的开发提供极大的助力。

参考文献 (References)

- 1 Wang YP, Lei QY. Metabolite sensing and signaling in cell metabolism. *Signal Transduct Target Ther* 2018; 3: 30.
- 2 Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature* 2015; 517(7534): 302-10.
- 3 Dibble CC, Manning BD. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. *Nat Cell Biol* 2013; 15(6): 555-64.
- 4 Chantranupong L, Wolfson RL, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms across evolution. *Cell* 2015; 161(1): 67-83.
- 5 Fried M, Crothers DM. Equilibria and kinetics of lac repressor-operator interactions by polyacrylamide gel electrophoresis. *Nucleic Acids Res* 1981; 9(23): 6505-25.
- 6 Hardie DG. AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metab* 2014; 20(6): 939-52.
- 7 Jewell JL, Guan KL. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. *Trends Biochem Sci* 2013; 38(5): 233-42.
- 8 Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1(1): 15-25.
- 9 Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, Heath R, Mayer FV, Carmona D, *et al.* Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature* 2011; 472(7342): 230-3.
- 10 Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, *et al.* AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 2009; 458(7241): 1056-60.
- 11 Zhang YL, Guo H, Zhang CS, Lin SY, Yin Z, Peng Y, *et al.* AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of

- AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation. *Cell Metab* 2013; 18(4): 546-55.
- 12 Zhang CS, Jiang B, Li M, Zhu M, Peng Y, Zhang YL, *et al.* The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism. *Cell Metab* 2014; 20(3): 526-40.
- 13 Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18(16): 1926-45.
- 14 Chantranupong L, Scaria SM, Saxton RA, Gygi MP, Shen K, Wyant GA, *et al.* The CASTOR proteins are arginine sensors for the mTORC1 pathway. *Cell* 2016; 165(1): 153-64.
- 15 Saxton RA, Chantranupong L, Knockenauer KE, Schwartz TU, Sabatini DM. Mechanism of arginine sensing by CASTOR1 upstream of mTORC1. *Nature* 2016; 536(7615): 229-33.
- 16 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149(2): 274-93.
- 17 Looger LL, Dwyer MA, Smith JJ, Hellinga HW. Computational design of receptor and sensor proteins with novel functions. *Nature* 2003; 423(6936): 185-90.
- 18 Russell RC, Yuan HX, Guan KL. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res* 2014; 24(1): 42-57.
- 19 Pehmoller C, Treebak JT, Birk JB, Chen S, Mackintosh C, Hardie DG, *et al.* Genetic disruption of AMPK signaling abolishes both contraction- and insulin-stimulated TBC1D1 phosphorylation and 14-3-3 binding in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(3): E665-75.
- 20 Goberdhan DC, Wilson C, Harris AL. Amino acid sensing by mTORC1: intracellular transporters mark the spot. *Cell Metab* 2016; 23(4): 580-9.
- 21 Gonzalez A, Hall MN. Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals. *EMBO J* 2017; 36(4): 397-408.
- 22 Rankin EB, Giaccia AJ. Hypoxic control of metastasis. *Science* 2016; 352(6282): 175-80.
- 23 LaGory EL, Giaccia AJ. The ever-expanding role of HIF in tumour and stromal biology. *Nat Cell Biol* 2016; 18(4): 356-65.
- 24 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
- 25 Hsieh AC, Liu Y, Edlind MP, Ingolia NT, Janes MR, Sher A, *et al.* The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature* 2012; 485(7396): 55-61.
- 26 Pineda CT, Ramanathan S, Fon Tacer K, Weon JL, Potts MB, Ou YH, *et al.* Degradation of AMPK by a cancer-specific ubiquitin ligase. *Cell* 2015; 160(4): 715-28.
- 27 Gui DY, Sullivan LB, Luengo A, Hosios AM, Bush LN, Gitego N, *et al.* Environment dictates dependence on mitochondrial complex I for NAD⁺ and aspartate production and determines cancer cell sensitivity to metformin. *Cell Metab* 2016; 24(5): 716-27.
- 28 Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, *et al.* LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell* 2013; 23(2): 143-58.
- 29 Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(4): 251-62.
- 30 Zhang CS, Hawley SA, Zong Y, Li M, Wang Z, Gray A, *et al.* Fructose-1,6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature* 2017; 548(7665): 112-6.
- 31 Li J, Bonkowski MS, Moniot S, Zhang D, Hubbard BP, Ling AJ, *et al.* A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging. *Science* 2017; 355(6331): 1312-7.
- 32 Lee DC, Sohn HA, Park ZY, Oh S, Kang YK, Lee KM, *et al.* A lactate-induced response to hypoxia. *Cell* 2015; 161(3): 595-609.
- 33 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.
- 34 Xu SN, Wang TS, Li X, Wang YP. SIRT2 activates G6PD to enhance NADPH production and promote leukaemia cell proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 32734.
- 35 Lin R, Elf S, Shan C, Kang HB, Ji Q, Zhou L, *et al.* 6-Phosphogluconate dehydrogenase links oxidative PPP, lipogenesis and tumour growth by inhibiting LKB1-AMPK signalling. *Nat Cell Biol* 2015; 17(11): 1484-96.
- 36 Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, Staron M, Liu X, Amezcuita R, *et al.* Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses. *Cell* 2015; 162(6): 1217-28.
- 37 Wang YP, Lei QY. Metabolic recoding of epigenetics in cancer. *Cancer Commun* 2018; 38(1): 25.
- 38 Tan M, Luo H, Lee S, Jin F, Yang JS, Montellier E, *et al.* Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell* 2011; 146(6): 1016-28.
- 39 Vilar JM, Guet CC, Leibler S. Modeling network dynamics: the lac operon, a case study. *J Cell Biol* 2003; 161(3): 471-6.
- 40 Zhao S, Torres A, Henry RA, Trefely S, Wallace M, Lee JV, *et al.* ATP-citrate lyase controls a glucose-to-acetate metabolic switch. *Cell Rep* 2016; 17(4): 1037-52.
- 41 Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science* 2009; 324(5930): 1076-80.
- 42 Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, Hatanpaa KJ, Singh DK, Sirasanagandla S, *et al.* Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell* 2014; 159(7): 1603-14.
- 43 Schug ZT, Peck B, Jones DT, Zhang Q, Grosskurth S, Alam IS, *et al.* Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress. *Cancer Cell* 2015; 27(1): 57-71.
- 44 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.
- 45 Yan WW, Liang YL, Zhang QX, Wang D, Lei MZ, Qu J, *et al.* Arginine methylation of SIRT7 couples glucose sensing with mitochondria biogenesis. *EMBO Rep* 2018 19(12): e46377.
- 46 Wu D, Hu D, Chen H, Shi G, Fetahu IS, Wu F, *et al.* Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature* 2018; 559(7715): 637-41.
- 47 Jager S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(29): 12017-22.
- 48 Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, *et al.* Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* 2016; 351(6268): 43-8.

- 49 Gu X, Orozco JM, Saxton RA, Condon KJ, Liu GY, Krawczyk PA, *et al.* SAMTOR is an S-adenosylmethionine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* 2017; 358(6364): 813-8.
- 50 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biol* 2011; 13(2): 132-41.
- 51 Monsanto MM, Wang BYJ, Sussman MA. Synthetic MSC? Nothing Beats the Real Thing. *Circ Res* 2017; 120(11): 1694-5.
- 52 Moellering RE, Cravatt BF. Functional lysine modification by an intrinsically reactive primary glycolytic metabolite. *Science* 2013; 341(6145): 549-53.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 Xu Y, Li F, Lü L, Li T, Zhou X, Deng CX, *et al.* Oxidative stress activates SIRT2 to deacetylate and stimulate phosphoglycerate mutase. *Cancer Res* 2014; 74(13): 3630-42.
- 56 Sabari BR, Zhang D, Allis CD, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(2): 90-101.
- 57 Choudhary C, Weinert BT, Nishida Y, Verdin E, Mann M. The growing landscape of lysine acetylation links metabolism and cell signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(8): 536-50.
- 58 Gut P, Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. *Nature* 2013; 502(7472): 489-98.
- 59 Sreelatha A, Yee SS, Lopez VA, Park BC, Kinch LN, Pilch S, *et al.* Protein AMPylation by an Evolutionarily Conserved Pseudokinase. *Cell* 2018; 175(3): 809-21, e19.
- 60 Wang YC, Peterson SE, Loring JF. Protein post-translational modifications and regulation of pluripotency in human stem cells. *Cell Res* 2014; 24(2): 143-60.
- 61 Gan B, Hu J, Jiang S, Liu Y, Sahin E, Zhuang L, *et al.* Lkb1 regulates quiescence and metabolic homeostasis of haematopoietic stem cells. *Nature* 2010; 468(7324): 701-4.
- 62 Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 563-75.
- 63 Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9): 729-34.
- 64 Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, Cordenonsi M, Mano M, Dupont S, *et al.* Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nat Cell Biol* 2014; 16(4): 357-66.
- 65 Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(2): 85-95.
- 66 DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv* 2016; 2(5): e1600200.
- 67 Wang YP, Lei QY. Perspectives of reprogramming breast cancer metabolism. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1026: 217-32.