干细胞命运中的糖代谢:聚焦于糖酵解与氧化磷酸化

石辽辽 陈菲* (福州大学生物科学与工程学院,福州 350108)

摘要 干细胞在增殖和分化等命运选择过程中,其代谢模式也发生显著变化,这种变化对于 调控干细胞的分化潜力和增殖状态至关重要。在此背景下,该文聚焦于胚胎干细胞以及神经干细 胞、造血干细胞和间充质干细胞等成体组织特异性干细胞,探讨它们在静息、增殖和分化状态下 的糖酵解与氧化磷酸化途径的代谢重塑。深入理解糖酵解和氧化磷酸化这两条主要供能代谢途径 与干细胞命运之间的复杂关系,不仅揭示了代谢在干细胞生物学中的重要性,也为基于代谢调控或 药理干预的干细胞治疗策略提供了新视角。

关键词 干细胞; 糖酵解; 氧化磷酸化; 增殖; 分化; 糖代谢重塑

Glucose Metabolism in Stem Cell Fate: Focusing on Glycolysis and Oxidative Phosphorylation

SHI Liaoliao, CHEN Fei*

(College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract The metabolic mode of stem cells also undergoes significant changes in the process of fate selection such as proliferation and differentiation, which is crucial for regulating the differentiation potential and proliferation status of stem cells. In this context, this article focuses on embryonic stem cells, neural stem cells, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, and other adult tissue-specific stem cells, and explores their metabolic remodeling of glycolysis and oxidative phosphorylation pathways in resting, proliferating, and differentiation states. An in-depth understanding of the complex relationship between glycolysis and oxidative phosphorylation, two major energy-contributing metabolic pathways, and stem cell fate not only reveals the importance of metabolism in stem cell biology, but also provides a new perspective for stem cell therapy strategies based on metabolic regulation or pharmacological intervention.

Keywords stem cells; glycolysis; oxidative phosphorylation; proliferation; differentiation; glucose metabolism reprogramming

干细胞(stem cell)是一种未分化的细胞,具有自 我更新能力和多向分化的潜能^[1],是生物体内各类 细胞的来源。干细胞在细胞发育和组织稳态中发挥 重要作用,长期以来一直是生物学研究的重点。其 中,胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)能分化 为任何细胞类型,是研究细胞分化、发育及代谢调控的理想模型。成体组织特异性干细胞存在于特定组织,负责维持并修复该组织的细胞更新^[2]。通常,干细胞维持在静息状态(quiescent state),它们只有在激活后才会增殖和分化,动态地参与组织重塑

*通信作者。Tel: 15960181575, E-mail: sandyfeichen@fzu.edu.cn

Received: November 26, 2024 Accepted: February 24, 2025

收稿日期: 2024-11-26 接受日期: 2025-02-24

福建省自然科学基金(批准号: 2021J01604)和国家自然科学基金(批准号: 32100586)资助的课题

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2021J01604) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32100586)

^{*}Corresponding author. Tel: +86-15960181575, E-mail: sandyfeichen@fzu.edu.cn

以应对细胞更新、损伤和疾病。因此,干细胞在自 我更新和增殖分化之间的命运选择对于组织生长 和稳态至关重要^[3]。

在过去的10年里,细胞代谢在细胞命运决定中 的作用受到了广泛关注。干细胞在增殖、分化或面 对挑战时,其代谢特征会发生变化,代谢网络的灵活 性使干细胞能够根据外部环境和内在需求调整代谢 策略,从而影响其命运。生成ATP以满足细胞能量 需求是代谢网络发挥作用的关键部分,这其中,糖酵 解和氧化磷酸化被认为是ATP生成的两个主要代谢 途径[4]。干细胞代谢稳态的调节机制表明了其在能 量需求上的代谢灵活性,但如何根据不同命运状态 选择糖酵解或氧化磷酸化途径仍不明确。本综述聚 焦于胚胎干细胞及成体干细胞(间充质干细胞、造 血干细胞和神经干细胞),探讨它们如何在不同命运 状态下调整能量代谢途径,以满足特定的生理需求。 深入理解这一机制不仅有助于加深我们对干细胞功 能的认识,也为干细胞治疗和组织再生提供了新的 思路和策略。

1 干细胞不同命运状态概述

干细胞在生命周期中经历静息、增殖、分化等 状态,能够灵活转换,持续产生自我更新和分化的细 胞^[5]。

静息状态(或休眠状态)是干细胞的一种特性, 处于这种状态时,干细胞不进行分裂,通过降低代谢 水平减轻分子损伤,从而保护自身的代谢稳态,维持 长期的自我更新和分化能力^[6-7]。当受到外界刺激时, 干细胞会重新启动分裂程序,进入有丝分裂的G₁期, 以满足机体需求。这种灵活性使干细胞在维持稳态 和修复损伤中发挥重要作用^[8]。

干细胞增殖是维持生命、修复组织和适应环 境变化的重要机制,尤其在器官和组织的自我更新 与修复过程中发挥关键作用。干细胞能够在特定 条件下分裂和生长,依据外部信号决定是进行自 我更新还是进入分化阶段^[5]。在增殖过程中,干细 胞主要通过对称分裂和不对称分裂来维持稳定性。 对称分裂产生两个相同的干细胞,而不对称分裂则 产生一个干细胞和一个分化子细胞^[9]。通常,干细 胞先通过对称分裂扩增干细胞池,再通过不对称分 裂生成具有特定功能的子代细胞,从而平衡自我更 新和分化^[10]。 在特定环境或信号刺激下,干细胞开始分化, 逐渐转变为具有特定功能的成熟细胞。这个过程中, 干细胞的基因表达发生显著变化,表明其逐渐丧失 多能性,并开始特异性地表达某些细胞特有的基因。 最终,干细胞分化为功能成熟的细胞^[11]。

2 糖酵解和氧化磷酸化途径概述

代谢是生命活动的基础,在干细胞的命运选择 和微环境适应中起着核心作用^[12]。糖代谢途径,特 别是糖酵解和氧化磷酸化,可能是干细胞代谢与命 运决定的关键"阀门"^[11,13]。在不同的生理条件下,干 细胞的代谢模式会发生变化,这些能量代谢过程通 过影响关键转录因子和信号转导途径,调控干细胞 的增殖和分化^[14-15]。

2.1 糖酵解

糖酵解(glycolysis)是生命活动中重要的能量获 取途径,能够高效地将葡萄糖转化为丙酮酸,促进葡 萄糖的摄取和丙酮酸的后续利用。丙酮酸可以用于 合成代谢或支持细胞大分子的生物合成。在糖酵解 过程中,丙酮酸有两种代谢途径:一种是转化为乳 酸并排出细胞,另一种是转运至线粒体,在那里氧化 为乙酰辅酶A,进一步参与三羧酸循环,驱动氧化磷 酸化生成ATP。糖酵解途径包含三个不可逆步骤, 由己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)和丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)催化。这些限速酶决定了糖酵解的速率,从而影 响其整体水平^[16]。

2.2 氧化磷酸化

氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OX-PHOS)是一个复杂且重要的生化过程,发生在真核 细胞的线粒体内膜或原核生物的细胞质中,是维持 干细胞等生命活动所需能量的核心途径。在这一过 程中,糖、脂肪和氨基酸等物质分解时释放的能量 被高效转化为ATP。简言之,该过程利用物质氧化 时释放的能量,驱动ADP与无机磷酸结合形成ATP。 ATP作为生物体内的"能量货币",约95%的ATP通过 氧化磷酸化生成,并参与几乎所有生命活动^[17]。氧 化磷酸化涉及多个复合体的协同作用,这些复合体 在内膜上形成呼吸链,负责电子传递、质子(H⁺)的 转运和氧的利用,最终生成H₂O和ATP。这一系列反 应确保了能量的高效产生与传递,为生命活动提供 了稳定的能量来源^[18]。

3 干细胞命运决定的关键糖代谢机制

在复杂组织中,不同类型的细胞根据底物可用性,通过动态调整代谢特征以适应微环境的变化。特别是干细胞与非干细胞在糖酵解与氧化磷酸化这两条关键能量代谢途径的调控上具有明显差异性(表1)^[19]。其中,干细胞的基本特性及其生命周期中不同的命运状态,依赖于其独特的代谢适应性,具有高度代谢可塑性(表1)^[20]。这种代谢适应性与细胞命运的紧密耦合,对维护细胞稳态至关重要^[7,21]。

3.1 静息状态下的干细胞主要依赖糖酵解代谢途径

通常在未受损伤的组织中,细胞大多生活在细胞周期的停滞状态,虽然静止的细胞不发生分裂,但却保留了重新进入细胞周期的能力^[25]。处于静息状态的干细胞主要依赖糖酵解供能,其中约80%的葡萄糖直接参与此过程,优先以此方式生成能量。

ESCs静息状态下倾向于经糖酵解途径产生能量,这一代谢偏好即使在有氧环境中也持续存在^[26]。 糖酵解的活性受到多种因素调节,例如发育因子 LIN28(Lin-28 homolog)通过调节丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)的活性影响 糖酵解,同时可能通过翻译后机制调控OXPHOS途径 的基因表达,从而调节ESCs的代谢平衡(图1A)^[27-30]。 糖酵解的活跃不仅满足了胚胎干细胞对能量的需 求,还与其多能性、基因组灵活性以及特定发育阶段和细胞命运密切相关^[31]。这一代谢偏好部分源于 ESCs线粒体的相对不成熟和较低的线粒体活性,这 可能间接影响干细胞功能。ESCs利用葡萄糖和谷 氨酸维持高水平的α-酮戊二酸(α-ketoglutaric acid, α-KG),促进组蛋白和DNA的去甲基化,保持基因组 的灵活性^[32-33]。这些机制使得ESCs能够灵活应对 内外环境变化,通过维持糖酵解和基因组的灵活性, ESCs在发育过程中保持多能性,并根据需要向不同 细胞类型分化^[34]。

静息状态下的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)通常处于低氧环境中,这限制了线粒体的氧化磷酸化效率^[35]。为了适应这一环境,转录因子SRY相关HMG盒基因2(SRY-box transcription factor 2, Sox2)和八聚体结合转录因子(octamerbinding transcription factor, Oct4)增强了MSCs的代谢适应性,使MSCs主要依赖糖酵解途径(图1A)。糖酵解产物(如乳酸和丙酮酸)能激活转录核因子Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2)调控超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,维持活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成与清除平衡,避免氧化损伤或细胞死亡^[35-37]。当ROS水平过高时,其他信号通路被激活,促使MSCs退出静息

Table 1 Comparison of stem cen and non-stem cen metabolism			
代谢特征	干细胞(如胚胎干细胞、成体干细胞)	非干细胞(终末分化细胞,如神经元、肝细胞)	参考文献
Metabolic characteristics	Stem cells (e.g., embryonic stem cells,	Non-stem cells (terminally differentiated cells, such	References
	adult stem cells)	as neurons, hepatocytes)	
Glycolysis-dominant	Low-efficiency but rapid energy supply	Reliant on OXPHOS (oxidative phosphorylation),	[10,20-24]
		highly efficient ATP generation	
		ATP	
Key metabolic enzymes	HK2, PKM2, LDHA	Citrate synthase, succinate dehydrogenase, cyto-	[10,14-16,24]
		chrome c oxidase	
ATP source	Primarily glycolysis, low OXPHOS activ-	Primarily reliant on OXPHOS, with active mito-	[20-24]
	ity	chondrial function	
Function of metabolic	Lactate: maintains a hypoxic microenvi-	ATP: supports high-energy consuming functions	[15-17,20-22]
products	ronment, promotes stem cell self-renewal.	(e.g., ion pumps, contraction)	
	Acetyl-CoA: regulates histone acetylation	ROS: strictly regulated by antioxidant systems to	
	(epigenetics)	avoid damage	
Metabolic plasticity	High plasticity, capable of switching meta-	Fixed metabolic mode, adapted to specific functional	[20-24]
	bolic modes based on microenvironmental	demands	
	signals (e.g., glycolysis activation by HIF-		
	1α)		
Representative cell types	Embryonic stem cells, mesenchymal stem	Neurons, hepatocytes, mature red blood cells, car-	[1-4,19-23]
	cells, hematopoietic stem cells	diomyocytes	

表1 干细胞与非干细胞代谢差异对比



- - - Activation - - - Inhibition

A:当干细胞处于静息状态时,糖酵解是其主要的能量供给途径。B:当干细胞处于增殖状态时,糖酵解仍是主要的能量供给途径,并且它们保持 较低的氧化磷酸化活性。C:当干细胞处于分化状态时,代谢途径逐渐转变为以氧化磷酸化为主要的能量供给途径。

A: when stem cells are in a resting state, glycolysis is the main energy supply pathway; B: when stem cells are in a proliferative state, glycolysis is the main energy supply pathway, and they maintain low oxidative phosphorylation activity; C: when stem cells are in a state of differentiation, the metabolic pathway gradually shifts to oxidative phosphorylation as the main energy supply pathway.

图1 干细胞不同命运状态下的糖代谢网络调控图(本图由Adobe Illustrator绘制) Fig.1 Regulation of glucose metabolism network in stem cells under different fate states (this image was illustrated by Adobe Illustrator)

状态并启动分化^[36]。糖酵解与抗氧化机制的协同作 用对MSCs在低氧环境中的功能维持和长期存活至 关重要。

造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs) 是存在于骨髓中的多能干细胞^[38]。在静息状态下, HSCs的代谢率相对较低。它们通过结合糖酵解途 径的靶基因增强子或启动子来激活转录,从而上调 关键糖酵解酶HK和丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)的表达水平(图1A)^[39]。同时,通过抑制 电子传递链活性,降低线粒体相关酶的表达水平,依 赖以糖酵解为主的能量代谢途径。这种代谢模式 奠定了HSCs在静息状态下保持未分化状态的基础, 使其能够随时响应增殖或分化信号,并且对于保护 HSCs免受损伤、维持其长期功能至关重要^[40-41]。

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)作为大脑 细胞的重要组成部分, 在静息状态下主要依赖糖酵 解进行能量代谢。在这一过程中糖酵解加速, 产生 的丙酮酸在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 的催化下转化为乳酸。乳酸不仅满足了NSCs的即 时能量需求, 还在细胞内积累, 调节细胞外基质的微 环境, 减少氧自由基的生成, 从而减轻氧化应激对细 胞的潜在损害^[42-43]。这种代谢模式对于维持神经干 细胞的静息稳态及对外界刺激的敏感性至关重要。 尽管糖酵解产生的ATP较少,但足以支持NSCs的基 本需求,并为其快速响应生长刺激和加速生长周期 提供基础^[4445]。

3.2 增殖状态下干细胞偏好糖酵解途径

干细胞接收到激活信号并响应此信号进入增 殖状态时,其显著倾向于糖酵解途径,同时保持相对 较低的OXPHOS水平^[46]。与OXPHOS相比,糖酵解 的能量生产效率较低;然而,如果葡萄糖代谢通量足 够高,糖酵解可以比氧化磷酸化更快速地产生足够 的ATP,从而有效满足干细胞快速增殖所需的能量 需求^[15]。

当ESC从静息状态转变为增殖状态时,主要依赖糖酵解获取能量,同时OXPHOS也发挥重要作用。ESC通过重编程Oct4及其相关因子调节代谢,以维持增殖状态。这些因子通过抑制甲基化CpG结合结构域蛋白2基因(methyl-CpG binding domain 2, MBD2),调控关键转录因子 c-Myc(cellular myelocy-tomatosis oncogene)表达,从而影响细胞的糖酵解活性^[47-50](图1B)。随着ESC能量需求的增加,转录因子Nrf2的活性上调,促进线粒体呼吸及相关基因的表达,进一步增强线粒体功能^[51]。此阶段糖酵解仍然



Fig.2 Regulatory diagram of glycolysis and oxidative phosphorylation metabolic networks (this image was illustrated by Adobe Illustrator)

活跃,以提供必要的能量和代谢中间产物,线粒体 代谢的变化也促进了氧化磷酸化的活性,其逐渐成 为主要的能量来源^[52]。氧化磷酸化利用丙酮酸等底 物,通过复杂的酶促反应释放能量,并高效生成大量 ATP,这些ATP为ESC的快速分裂和持续生长提供了 坚实的能量基础。增强的氧化磷酸化会增加ROS的 生成,Nrf2则促进抗氧化酶的表达,以应对ROS的积 累和增殖过程中核苷酸合成的需求,从而维持相对 较低的ROS水平^[53-54]。同时,Nrf2通过将葡萄糖分流 到磷酸戊糖途径,满足ESC的生物合成需求,确保其 稳定的增殖状态。

MSCs的快速生长和分裂导致能量需求显著增加。这时,MSCs主要依赖糖酵解途径快速生成ATP以满足需求^[55]。激活的AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通过磷酸化和降解葡萄糖摄取硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP),使其失活从而解除对葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, GLUT1)的抑制^[15]。AMPK还促进相关基因的转录,增加细胞表面GLUT1的表达水

平, 增强葡萄糖的摄取(图2)。随着葡萄糖摄取量的增 加, MSCs提高HK和PFK的活性, 迅速生成ATP, 满足 生长和分裂的需求。此外, MSCs还积极摄取氨基酸、 糖类和脂类等营养物质,通过转运蛋白进入细胞,参 与合成和分解代谢,进一步促进ATP的生成^[19,56-67]。随 着增殖的深入, MSCs开始表达糖酵解代谢调控因 子, 如乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA) 和PDK, 尤其是PDK2和PDK4^[58-59]。这些因子的表 达在缺氧诱导因子HIFs的调控下得到稳定,提高了 糖酵解的效率,以满足高增殖状态下的能量需求(图 1B)。通过乳酸的外排等机制,这些变化帮助维持 MSCs的代谢稳态^[60-62]。当MSCs面临代谢变化和对 更高能量效率的需求时,它们不仅维持糖酵解途径, 还开始利用OXPHOS作为主要能量来源^[63-64]。在氧 气充足的条件下,OXPHOS能够生成更多ATP,支持 MSCs的长期存活和持续增殖,以适应不断变化的能 量需求[65]。

HSCs在增殖状态下,其代谢模式灵活,主要依赖增强的糖酵解以满足增殖需求,同时保持低水平

的氧化磷酸化。葡萄糖经过糖酵解转化为丙酮酸, 丙酮酸进入线粒体,在丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)催化下生成乙酰 辅酶A、NADH和CO₂^[66]。乙酰辅酶A被转运至细胞 质,作为乙酰基供体进行组蛋白的乙酰化,维持开放 的染色质结构,为缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1a)等调控蛋白提供结合位点, 启 动一系列转录过程,促进糖酵解关键酶的表达,确 保高效糖酵解。HIF-1α诱导PDK1表达, PDK1通过 磷酸化PDH抑制其活性,同时促进GLUT1和LDHA 的表达, 增强葡萄糖摄取和乳酸生成, 减少NADH进 入电子传递链,降低氧化磷酸化活性,以满足HSCs 在快速增殖时的能量需求(图2)[46,61,67]。此外,特定 代谢酶活性的变化也调控HSC的代谢。哺乳动物雷 帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)通过磷酸化翻译起始因子 eIF4E结合蛋白1(4E-binding protein 1, 4E-BP1)和核 糖体S6激酶1(S6 kinase 1, S6K1), 激活真核起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E), 提升PFK等糖酵解酶的表达水平^[68-69]。这些糖酵解 酶的上调加速了葡萄糖分解,提升了糖酵解通量(图 1B)。通常情况下, PDK2和PDK4抑制PDC的活性, 限制丙酮酸进入TCA,维持HSC对糖酵解的偏好^[32]。 但PDK2和PDK4缺失或活性降低时,PDC的抑制作 用解除,导致丙酮酸更多进入TCA循环进行有氧氧 化。mTORC1通过上调线粒体电子传递链中的关键 复合物, 增强OXPHOS功能, 促进NADH和FADH2的 氧化, 增加质子梯度和ATP合成^[68-69]。这一过程为 HSC增殖提供高效能量,影响细胞的氧化还原状态 和代谢中间产物积累,维持氧化还原平衡并重塑细 胞新陈代谢模式[70]。

在NSCs的增殖调控中,胰岛素生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)通过激活mTORC2间 接调控糖酵解代谢。IGF-1与NSCs表面的特定受体 结合后,启动一系列信号通路,促使mTORC2与细胞 内特定蛋白及细胞器相互作用,导致其激活^[71-72]。激 活的mTORC2磷酸化下游关键底物,激活AKT^[73]。 AKT的激活增强PFK和HK的活性,加速糖酵解,提 高代谢通量,为NSCs提供充足的能量和代谢中间产 物,支持细胞增殖^[74-76]。同时,mTORC2通过AKT通 路影响细胞周期蛋白D1和依赖性激酶,促进NSCs 进入增殖周期,从而维持神经系统的稳态和发展^[26]。 随着NSC的增殖,ATP水平消耗加速。当ATP水平下降、AMP/ATP值升高时,能量传感器AMPK被激活,AMP结合到其γ亚单位上,促使AMPK构象改变^[77-78]。 AMPK启动一系列代谢调整以维持OXPHOS功能,它促使糖酵解的产物丙酮酸从乳酸生产转向线粒体 氧化(图1B)^[77,79]。这一变化增加了线粒体丙酮酸载 体(mitochondrial pyruvate carrier, MPC)的表达水平, 促进了丙酮酸进入线粒体,参与了OXPHOS过程,从 而满足细胞对能量供应的需求^[80]。这种调节不仅提 高了ATP的产生效率,还维持了细胞内的能量平衡。

3.3 分化状态下的干细胞转变为氧化磷酸化途径

当组织受损时,一些干细胞会被激活并开始分 化以修复损伤的组织,这一过程中,干细胞的代谢途 径发生显著转变。在干细胞未分化时,糖酵解途径 占据主导地位为干细胞提供必要的能量和代谢中间 产物,维持其自我更新能力。随着干细胞开始转向 特定谱系进行分化,其对能量的需求逐渐增大,代谢 模式随之调整过度为OXPHOS。

ESCs的分化初期,细胞可能进入一个"初级"分 化阶段,此时ATP的生产方式主要依赖糖酵解,而与 氧化磷酸化途径暂时分离。这一代谢转变使细胞能 够迅速生成所需的能量和物质,有效支持初步的分 化过程^[81]。这个复杂的代谢转换受到RNA结合蛋 白LIN28和烯醇化酶1(enolase 1, ENO1)的调控, 它们 通过影响酶活性来调节糖酵解^[82-83]。随着分化的深 入, ESCs的线粒体结构变得更加成熟, 电子传递链的 转录组水平也提升,标志着氧化磷酸化能力的增强。 这一过程是渐进的,随着分化超越"初级"阶段,氧化 磷酸化重新成为主要的能量来源,提供更加稳定且 高效的能量来源,支持细胞生命活动^[27,84]。在ESCs 的分化与自我更新过程中,α-KG通过调节组蛋白甲 基化状态影响转录活性^[85]。α-KG能够改变组蛋白 H3上特定赖氨酸的甲基化模式,其中组蛋白H3第4 位赖氨酸三甲基化(tri-methylation of lysine 4 on histone H3, H3K4me3)作为重要的表观遗传标记, 激活 染色质结构并促进基因转录^[86]。mTORC1转录因子 结合到特定DNA序列,招募染色质修饰复合物,如组 蛋白甲基转移酶 SET1B(SET domain containing 1B), 催化H3K4me3的形成^[87-88](图1C)。随着H3K4me3水 平的升高和染色质结构的开放,mTORC1的转录活 性增强,促进与线粒体氧化磷酸化相关基因的表达, 显著提升ESCs的分化潜力和自我更新能力^[89]。

MSC进入分化过程,特别是在向成骨、软骨或 脂肪等特定方向分化时,细胞的能量需求增加,此时 OXPHOS逐渐成为主要的能量来源。MSC的分化通 常伴随着PPARγ共激活因子1α(peroxisome proliferatoractivated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1α)调 控的线粒体生物发生^[90-91]。PGC-1α是线粒体生物合 成的调控因子,它通过调节c-Myc,平衡糖酵解与氧化 磷酸化的关系。在分化过程中, PGC-1α通过调控c-Myc 的表达,激活Nrf1、Nrf2和雌激素相关受体α(estrogenrelated receptor alpha, ERR-α)等转录因子,促进氧化磷 酸化相关酶复合物(ETC复合物III-V亚基)的表达,从 而推动代谢转变(图1C)^[91-93]。这一转变不仅帮助细胞 产生更多ATP,还促进线粒体生物发生,提高能量生产 效率,以满足分化过程中增加的代谢需求。

HSC通过分化产生不同类型的血液细胞。在这 一过程中,HIF-丙酮酸脱氢酶激酶途径调控HSC退 出静息状态,去乙酰化酶SIRT7(sirtuin 7, SIRT7)作 为依赖NAD⁺的去乙酰化酶,通过调节线粒体蛋白质 的去乙酰化状态,影响线粒体功能^[94]。当SIRT7活性 降低时,线粒体应激加剧,导致线粒体生物发生和呼 吸活性的增强,从而促进HSC从静止状态向分化状 态转变。随着分化的推进,线粒体糖酵解代谢增加, 以满足细胞不断增加的能量需求^[95]。在此过程中, NADH与NAD⁺之间的转化至关重要,NAD⁺/NADH 比率的变化会影响呼吸链复合物和ATP合成酶的活 性,从而促进ATP生成,支持分化过程^[96]。HSC的分 化不仅依赖于代谢途径的切换,还需要代谢产物和 调节因子的精确控制,以确保细胞获得足够的能量, 维持生命活动和机体稳态。

在大脑早期发育阶段,NSCs的活跃分化对脑组 织的生长和功能至关重要。当NSCs进入分化阶段时, 它们经历代谢模式的转换:初期维持高糖酵解状态, 随后迅速转向以OXPHOS为主的模式^[97-98]。在发育初 期,AMPK通过磷酸化多个关键酶如LDH、PDK和6-磷酸果糖-2-激酶(6-phosphofructo-2-kinase, PFKFB3), 直接作用于糖酵解途径,加速葡萄糖转化为乳酸, 提高糖酵解的整体效率(图2)^[99]。PFKFB3在合成 和分解果糖-2,6-二磷酸(fructose-2,6-bisphosphate, F-2,6-BP)中起关键作用,该分子能够激活磷酸果糖 激酶-1(phosphofructokinase-1, PFK-1)。PFKFB3的 表达水平上升显著增强F-2,6-BP的活性,进一步增 强PFK1的活性,从而加速糖酵解(图1C)^[100]。在发 育后期,通过激活线粒体功能调节酶蛋白酪氨酸磷 酸酶(protein tyrosine phosphatase, mitochondrial 1, PTPMT1)提高呼吸链复合物的活性,促进代谢向 OXPHOS模式过渡。如果线粒体蛋白受损,代谢转 移将受阻,NSCs将持续依赖糖酵解,干扰细胞代谢 平衡,损害其分化潜能,从而影响大脑的正常发育和 功能^[101]。这一代谢模式转换受到线粒体蛋白的严 格调控,确保NSCs在自我更新和增殖过程中获得足 够的能量,以满足其高代谢需求。

4 糖代谢重编程作为干细胞治疗靶点的 潜力

糖代谢重编程是一种通过调整糖酵解与OX-PHOS的平衡来适应细胞命运变化的机制。这一过 程与干细胞的生命活动密切相关,抑制OXPHOS或 刺激糖酵解可能会影响干细胞的功能^[23]。在正常情 况下,细胞通过糖代谢将糖转化为能量。然而,在缺 氧或肿瘤环境中,糖代谢发生重编程,细胞更倾向于 通过糖酵解将糖转化为乳酸,以支持其生存和生长。 这种代谢重编程在肿瘤发展中至关重要,肿瘤细胞 即使在氧气充足的情况下也倾向于通过糖酵解快速 产生ATP,这一现象被称为"Warburg效应"^[102-103]。

一些组织干细胞可能作为肿瘤起始细胞,其代 谢变化可能增加癌症风险^[104]。例如,在结直肠癌中, 依赖好氧糖酵解产生的乳酸能够刺激血管生成^[104-105]; 而在肝细胞癌中,癌细胞通过激活巨噬细胞的糖酵 解代谢,抑制巨噬细胞的抗肿瘤活性^[102,106]。尽管癌 细胞的糖酵解增强,但这并不意味着OXPHOS功能 的受损^[80]。白血病干细胞对OXPHOS抑制较为敏感, 靶向呼吸链超复合物或线粒体蛋白可以有效抑制其 存活。调节OXPHOS活性能够提高干细胞向受损组 织的迁移、分化和整合能力,从而加速组织修复和再 生进程^[107]。在心肌再生中,激活糖酵解途径则有助于 干细胞向神经元分化,促进神经修复^[108]。因此,通过 调控糖代谢重编程或靶向呼吸链超复合物,可能成为 促进组织再生和抑制肿瘤生长的潜在策略^[109-110]。

近年来,单细胞代谢组学的进步为干细胞代谢 异质性的研究提供了新视角。同一干细胞群体的不 同亚群在静息、增殖和分化过程中表现出显著的代 谢差异^[111]。单细胞质谱分析发现,HSCs中糖酵解 酶(如HK2、LDHA)高表达的亚群对氧化应激敏感, 而OXPHOS活性较高的亚群则具备更强的再生能 力^[112]。MSCs向成骨细胞分化过程中,一部分细胞 维持糖酵解优势,另一部分转向OXPHOS主导模式, 这种代谢异质性可能影响分化效率和组织再生^[113]。 此外,干细胞代谢与免疫微环境密切相关^[114]。静息 态NSCs依赖糖酵解产生乳酸,招募调节性T细胞抑 制炎症,维持休眠状态^[115]。而激活的NSCs分泌丙酮 酸,促进巨噬细胞M2极化,推动神经修复^[116]。相反, 免疫细胞也能影响干细胞代谢,例如,肿瘤相关巨噬 细胞释放IL-6,增强白血病干细胞糖酵解,提高化疗 抵抗能力^[117]。

综上所述,结合糖代谢重编程与干细胞治疗技 术是未来发展的重要方向,胚胎干细胞和成体组织 特异性干细胞在干细胞治疗、精准医学以及再生医 学领域具有广泛的应用前景和重要的研究价值。通 过优化糖代谢途径、调控干细胞代谢的免疫微环 境,并结合单细胞代谢组学技术解析代谢异质性,可 显著提高干细胞的增殖能力和分化效率,为乳腺癌、 结直肠癌等疾病的治疗提供更有效的手段。此外, 利用基因编辑技术靶向修饰糖代谢途径中的关键基 因,能够实现对干细胞命运的精准调控,为个性化治 疗开辟新的可能性。未来,深入研究干细胞代谢的 调控机制及其应用潜力,有望开发出更为精准的代 谢干预策略,为干细胞治疗和肿瘤治疗提供创新性 思路和理论依据。

5 结论与展望

干细胞命运的转变与代谢途径之间的复杂联 系已成为代谢领域的研究焦点,其中糖代谢重塑对 于干细胞命运状态的影响在近年来的发展中已经得 到了进一步的深入研究,越来越多的人关注到糖酵 解和氧化磷酸化代谢途径的相互作用对于干细胞命 运变化的影响(图3)。静息状态下,干细胞主要依赖 糖酵解提供能量;在增殖状态下,糖酵解仍占主导地 位并保持较低OXPHOS水平;随着干细胞向分化状 态转变,代谢途径逐渐调整,糖酵解途径被氧化磷酸 化途径所替代,特别是在干细胞向特定谱系分化时, OXPHOS的依赖性显著增加,以支持更高的能量需 求(图3)。然而,代谢过程不是一成不变的,不同组



图3 细胞代谢途径与细胞命运决定的调控网络(本图由Adobe Illustrator绘制) Fig.3 Regulatory network of cellular metabolic pathways and cell fate determination (this image was illustrated by Adobe Illustrator)

织以及不同生理状态下,代谢模式会进行调整以适 应复杂的生命功能,比如体细胞在重编程为诱导多 能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)时,体 细胞代谢途径会从氧化磷酸化逐渐转变为更倾向于 糖酵解的途径^[111],而在自我更新状态下,iPSCs更加 依赖OXPHOS途径为细胞提供更为稳定且持久的能 量来源[112]。由于干细胞的糖代谢途径具有高度的 灵活性和多样性,因此,更加精确和全面地阐明糖酵 解和氧化磷酸化途径的变化以及这两种代谢途径影 响干细胞命运的具体下游机制,仍然是一个充满探 索空间的研究方向。除了糖酵解和氧化磷酸化途径 对干细胞命运状态改变的影响外,其他代谢途径如 TCA循环、磷酸戊糖途径、脂质代谢和氨基酸代谢 等代谢途径如何与糖酵解和氧化磷酸化途径相互作 用共同影响干细胞的命运稳态同样备受关注。深入 研究糖代谢尤其是糖酵解和氧化磷酸化途径如何影 响干细胞的命运状态,将有助于我们更全面地理解 干细胞代谢稳态的复杂调控网络,并为靶向糖代谢 途径的干细胞治疗提供理论基础。

参考文献 (References)

- FUCHS E, CHEN T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells [J]. EMBO Rep, 2013, 14(1): 39-48.
- [2] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 1-22.
- [3] ALVARADO A S, YAMANAKA S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity [J]. Cell, 2014, 157(1): 110-9.
- [4] LY C H, LYNCH G S, RYALL J G. A metabolic roadmap for somatic stem cell fate [J]. Cell Metab, 2020, 31(6): 1052-67.
- [5] GRATWOHL A, PASQUINI M C, ALJURF M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(3): e91-100.
- [6] CHO I J, LUI P P, OBAJDIN J, et al. Mechanisms, hallmarks, and implications of stem cell quiescence [J]. Stem Cell Rep, 2019, 12(6): 1190-200.
- [7] CHEN J, SUN T, YOU Y, et al. Proteoglycans and glycosaminoglycans in stem cell homeostasis and bone tissue regeneration [J].
 Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 760532.
- [8] ABU-DAWUD R, GRAFFMANN N, FERBER S, et al. Pluripotent stem cells: induction and self-renewal [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1750): 20170213.
- [9] CHEN G, GUO Y, LI C, et al. Small molecules that promote selfrenewal of stem cells and somatic cell reprogramming [J]. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(3): 511-23.
- [10] FOLMES C D, DZEJA P P, NELSON T J, et al.Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation [J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(5): 596-606.

- [11] SHYH-CHANG N, NG H H. The metabolic programming of stem cells [J]. Genes Dev, 2017, 31(4): 336-46.
- [12] JACKSON B T, FINLEY L W S. Metabolic regulation of the hallmarks of stem cell biology [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(2): 161-80.
- [13] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 68.
- [14] WANET A, ARNOULD T, NAJIMI M, et al. Connecting mitochondria, metabolism, and stem cell fate [J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(17): 1957-71.
- [15] GU W, GAETA X, SAHAKYAN A, et al. Glycolytic metabolism plays a functional role in regulating human pluripotent stem cell state [J]. Cell stem cell, 2016, 19(4): 476-90.
- [16] BURGESS R J, AGATHOCLEOUS M, MORRISON S J. Metabolic regulation of stem cell function [J]. J Intern Med, 2014, 276(1): 12-24.
- [17] VAN DER BLIEK A M, SEDENSKY M M, MORGAN P G. Cell biology of the mitochondrion [J]. Genetics, 2017, 207(3): 843-71.
- [18] PETRELLI F, SCANDELLA V, MONTESSUIT S, et al. Mitochondrial pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells [J]. Sci Adv, 2023, 9(9): eadd5220.
- [19] ANGELOPOULOS I, GAKIS G, BIRMPAS K, et al. Metabolic regulation of the neural stem cell fate: unraveling new connections, establishing new concepts [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1009125.
- [20] ITO K. Metabolism and the control of cell fate decisions and stem cell renewal [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2016, 32(1): 399-409.
- [21] BENNETT C F, LATORRE-MURO P, PUIGSERVER P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(12): 817-35.
- [22] SHYH-CHANG N, DALEY G Q, CANTLEY L C. Stem cell metabolism in tissue development and aging [J]. Development, 2013, 140(12): 2535-47.
- [23] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-33.
- [24] LU C, THOMPSON C B. Metabolic regulation of epigenetics [J]. Cell Metab, 2012, 16(1): 9-17.
- [25] CHANDEL N S, JASPER H, HO T T, et al. Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing [J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(8): 823-32.
- [26] KAWANO I, BAZILA B, JEŽEK P, et al. Mitochondrial dynamics and cristae shape changes during metabolic reprogramming [J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 39(10/11/12): 684-707.
- [27] KIM K T, OH J Y, PARK S, et al. Live isolation of naïve ESCs via distinct glucose metabolism and stored glycogen [J]. Metab Eng, 2022, 72: 97-106.
- [28] NYSTROM T, GUSTAVSSON N. Maintenance energy requirement: what is required for stasis survival of *Escherichia coli* [J]? Biochim Biophys Acta, 1998, 1365(1/2): 225-31.
- [29] LIN Z, RADAEVA M, CHERKASOV A, et al. Lin28 regulates cancer cell stemness for tumour progression [J]. Cancers, 2022, 14(19): 4640.
- [30] ZHANG J, RATANASIRINTRAWOOT S, CHANDRASEK-

ARAN S, et al. Lin28 regulates stem cell metabolism and conversion to primed pluripotency [J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(1): 66-80.

- [31] RAFALSKI V A, MANCINI E, BRUNET A. Energy metabolism and energy-sensing pathways in mammalian embryonic and adult stem cell fate [J]. J Cell Sci, 2012, 125(23): 5597-608.
- [32] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts [J]. Science, 1998, 282(5391): 1145-7.
- [33] TRAN K A, DILLINGHAM C M, SRIDHARAN R. The role of α-ketoglutarate-dependent proteins in pluripotency acquisition and maintenance [J]. J Biol Chem, 2019, 294(14): 5408-19.
- [34] SINENKO S A, TOMILIN A N. Metabolic control of induced pluripotency [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1328522.
- [35] YAN W, DIAO S, FAN Z. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12: 1-17.
- [36] JACKSON B T, FINLEY L W. Metabolic regulation of the hallmarks of stem cell biology [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(2): 161-80.
- [37] LIANG A, WU F, LI C, et al. Aspirin inhibits stem cell proliferation during freshwater *Dugesia japonica* regeneration by STAT3/ SOX2/OCT4 signaling pathway [J]. Aquat Toxicol, 2022, 247: 106158.
- [38] SUDA T, TAKUBO K, SEMENZA G L. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche [J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(4): 298-310.
- [39] SIMSEK T, KOCABAS F, ZHENG J, et al. The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche [J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(3): 380-90.
- [40] SNOECK H. Mitochondrial regulation of hematopoietic stem cells [J]. Curr Opin Cell Biol, 2017, 49: 91-8.
- [41] POLLARD P J, KRANC K R. Hypoxia signaling in hematopoietic stem cells: a double-edged sword [J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(3): 276-8.
- [42] PACHNIS P, WU Z, FAUBERT B, et al. *In vivo* isotope tracing reveals a requirement for the electron transport chain in glucose and glutamine metabolism by tumors [J]. Sci Adv, 2022, 8(35): eabn9550.
- [43] WU A, LEE D, XIONG W. Lactate metabolism, signaling, and function in brain development, synaptic plasticity, angiogenesis, and neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13398.
- [44] KHACHO M, HARRIS R, SLACK R. Mitochondria as central regulators of neural stem cell fate and cognitive function [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(1): 34-48.
- [45] ZHENG X, BOYER L, JIN M, et al. Metabolic reprogramming during neuronal differentiation from aerobic glycolysis to neuronal oxidative phosphorylation [J]. eLife, 2016, 5: e13374.
- [46] CLIFF T S, DALTON S. Metabolic switching and cell fate decisions: implications for pluripotency, reprogramming and development [J]. Curr Opin Genet Dev, 2017, 46: 44-9.
- [47] WANG S, WANG M, ICHINO L, et al. MBD2 couples DNA methylation to transposable element silencing during male gametogenesis [J]. Nat Plants, 2024, 10(1): 13-24.
- [48] SHEN Z, WU Y, MANNA A, et al. Oct4 redox sensitivity poten-

tiates reprogramming and differentiation [J]. Genes Dev, 2024, 38(7/8): 308-21.

- [49] PRIETO J, GARCÍA-CAÑAVERAS J C, LEÓN M, et al. c-MYC triggers lipid remodelling during early somatic cell reprogramming to pluripotency [J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(6): 2245-61.
- [50] XIE Y, LIU B, PAN J, et al. MBD2 mediates septic AKI through sctivation of PKCη/p38MAPK and the ERK1/2 axis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23: 76-88.
- [51] HE F, RU X, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4777.
- [52] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(17): 1727-45.
- [53] SAJADIMAJD S, KHAZAEI M. Oxidative stress and cancer: the role of Nrf2 [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2018, 18(6): 538-57.
- [54] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-50.
- [55] PATTAPPA G, HEYWOOD H K, DE BRUIJN J D, et al. The metabolism of human mesenchymal stem cells during proliferation and differentiation [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(10): 2562-70.
- [56] KHOLODENKO I V, KHOLODENKO R V, YARYGIN K N. The crosstalk between mesenchymal stromal/stem cells and hepatocytes in homeostasis and under stress [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15212.
- [57] ESTRADA J, ALBO C, BENGURIA A, et al. Culture of human mesenchymal stem cells at low oxygen tension improves growth and genetic stability by activating glycolysis [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(5): 743-55.
- [58] FILLMORE N, HUQI A, JASWAL J S, et al. Effect of fatty acids on human bone marrow mesenchymal stem cell energy metabolism and survival [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120257.
- [59] YAN W, DIAO S, FAN Z. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 140.
- [60] SHUM L C, WHITE N S, MILLS B N, et al. Energy metabolism in mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation [J]. Stem Cells Dev, 2016, 25(2): 114-22.
- [61] PAPANDREOU I, CAIRNS R A, FONTANA L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption [J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 187-97.
- [62] NUSCHKE A, RODRIGUES M, WELLS A W, et al. Mesenchymal stem cells/multipotent stromal cells (MSCs) are glycolytic and thus glucose is a limiting factor of *in vitro* models of MSC starvation [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7: 1-9.
- [63] CHEN C T, SHIH Y R, KUO T K, et al. Coordinated changes of mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. Stem Cells, 2008, 26(4): 960-8.
- [64] RAVERA S, PODESTÅ M, SABATINI F, et al. Mesenchymal stem cells from preterm to term newborns undergo a significant switch from anaerobic glycolysis to the oxidative phosphorylation [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75: 889-903.

- [65] PATTAPPA G, HEYWOOD H K, DE BRUIJN J D, et al. The metabolism of human mesenchymal stem cells during proliferation and differentiation [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(10): 2562-70.
- [66] FILIPPI M D, GHAFFARI S. Mitochondria in the maintenance of hematopoietic stem cells: new perspectives and opportunities [J]. Blood, 2019, 133(18): 1943-52.
- [67] PAPANDREOU I, CAIRNS R A, FONTANA L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption [J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 187-97.
- [68] PALANIAPPAN M, MENON B, MENON K M. Stimulatory effect of insulin on theca-interstitial cell proliferation and cell cycle regulatory proteins through MTORC1 dependent pathway [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 366(1): 81-9.
- [69] YOSHIDA S, HONG S, SUZUKI T, et al. Redox regulates mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) activity by modulating the TSC1/TSC2-Rheb GTPase pathway [J]. J Biol Chem, 2011, 286(37): 32651-60.
- [70] MORGANTI C, CABEZAS-WALLSCHEID N, ITO K. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells [J]. Hemasphere, 2022, 6(7): e740.
- [71] XU F, TAKAHASHI H, TANAKA Y, et al. KIF1Bbeta mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth [J]. J Cell Biol, 2018, 217(10): 3480-96.
- [72] ZHENG H, YU W M, SHEN J, et al. Mitochondrial oxidation of the carbohydrate fuel is required for neural precursor/stem cell function and postnatal cerebellar development [J]. Sci Adv, 2018, 4(10): eaat2681.
- [73] YANG C, SUDDERTH J, DANG T, et al. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling [J]. Cancer Res, 2009, 69(20): 7986-93.
- [74] PERUZZOTTI-JAMETTI L, BERNSTOCK J D, WILLIS C M, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles [J]. PLoS Biol, 2021, 19(4): e3001166.
- [75] YU J S, CUI W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination [J]. Development, 2016, 143(17): 3050-60.
- [76] HAGIWARA A, CORNU M, CYBULSKI N, et al. Hepatic mTORC2 activates glycolysis and lipogenesis through Akt, glucokinase, and SREBP1c [J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 725-38.
- [77] TREFTS E, SHAW R J. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time [J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3677-90.
- [78] THERET M, GSAIER L, SCHAFFER B, et al. AMPKalphal-LDH pathway regulates muscle stem cell self-renewal by controlling metabolic homeostasis [J]. EMBO J, 2017, 36(13): 1946-62.
- [79] CHAUBE B, MALVI P, SINGH S V, et al. AMPK maintains energy homeostasis and survival in cancer cells via regulating p38/ PGC-1alpha-mediated mitochondrial biogenesis [J]. Cell Death Discov, 2015, 1: 15063.
- [80] PETRELLI F, SCANDELLA V, MONTESSUIT S, et al. Mitochondrial pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells [J]. Sci Adv, 2023, 9(9): eadd5220.
- [81] HAO K, CHEN F, ZHAO L, et al. Nicotinamide ameliorates mitochondria-related neuronal apoptosis and cognitive impairment

via the NAD⁺/Sirt3 pathway [J]. Schizophrenia, 2023, 9(1): 32.

- [82] WANG H, SUN Y, PI C, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation improves mitochondrial dysfunction and rescues cellular senescence by NAD⁺/Sirt3 pathway in mesenchymal stem cells [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14739.
- [83] RIZWANI W. Enolase: a common factor to cancer cells and stem cells, yet with divergent function in response to ROS [M]. Handb Oxid. Stress Cancer: mechanistic aspects, 2022: 2473-91.
- [84] HU C, FAN L, CEN P, et al. Energy metabolism plays a critical role in stem cell maintenance and differentiation [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2): 253
- [85] TESLAA T, CHAIKOVSKY A C, LIPCHINA I, et al. α-ketoglutarate accelerates the initial differentiation of primed human pluripotent stem cells [J]. Cell Metab, 2016, 24(3): 485-93.
- [86] RYALL J G, CLIFF T, DALTON S, et al. Metabolic reprogramming of stem cell epigenetics [J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(6): 651-62.
- [87] WANG L, CHEN Y G. Signaling control of differentiation of embryonic stem cells toward mesendoderm [J]. J Mol Biol, 2016, 428(7): 1409-22.
- [88] KIM H, LEBEAU B, PAPADOPOLI D, et al. MTOR modulation induces selective perturbations in histone methylation which influence the anti-proliferative effects of mTOR inhibitors [J]. iScience, 2024, 27(3): 109188
- [89] VALVEZAN A J, MANNING B D. Molecular logic of mTORC1 signalling as a metabolic rheostat [J]. Nat Metab, 2019, 1(3): 321-33.
- [90] WANG J, WEI L, TIAN K, et al. NRG1/ErbB2 axis regulated mitochondrial function and antioxidant enzymes of neural stem cells in the cochlear nucleus partially through PGC-1α [J]. Neurosci Lett, 2023, 792: 136942.
- [91] SART S, SONG L, LI Y. Controlling redox status for stem cell survival, expansion, and differentiation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015(1): 105135.
- [92] NOVOSELETSKAYA E S, EVDOKIMOV P V, EFIMENKO A Y. Extracellular matrix-induced signaling pathways in mesenchymal stem/stromal cells [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 244.
- [93] PANIERI E, PINHO S A, AFONSO G J, et al. NRF2 and mitochondrial function in cancer and cancer stem cells [J]. Cells, 2022, 11(15): 2401.
- [94] SONG Z, PARK S H, MU W C, et al. An NAD⁺-dependent metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell activation and aging [J]. Nat Aging, 2024: 1-10.
- [95] NOWICKI M, WIERZBOWSKA A, STEC-MARTYNA E, et al. SIRT1-SIRT7 expression in patients with lymphoproliferative disorders undergoing hematopoietic stem cell mobilization [J]. Cancers, 2022, 14(5): 1213.
- [96] JI X, ZHENG M, YU T, et al. NAD⁺-consuming enzymes in stem cell homeostasis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023(1): 4985726.
- [97] ZHENG X, BOYER L, JIN M, et al. Metabolic reprogramming during neuronal differentiation from aerobic glycolysis to neuronal oxidative phosphorylation [J]. eLife, 2016, 5: e13374.
- [98] AGOSTINI M, ROMEO F, INOUE S, et al. Metabolic reprogramming during neuronal differentiation [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(9): 1502-14.

- [99] LAAPER M, JAHANI-ASL A. Regulation of neural stem cell fate decisions by mitochondrial dynamics [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(9): 1548-9.
- [100] CRUZ E, BESSIÈRES B, MAGISTRETTI P, et al. Differential role of neuronal glucose and PFKFB3 in memory formation during development [J]. Glia, 2022, 70(11): 2207-31.
- [101] CABELLO-RIVERA D, SARMIENTO-SOTO H, LÓPEZ-BARNEO J, et al. Mitochondrial complex I function is essential for neural stem/progenitor cells proliferation and differentiation [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 664.
- [102] YE H, ZHOU Q, ZHENG S, et al. Tumor-associated macrophages promote progression and the Warburg effect via CCL18/ NF-kB/VCAM-1 pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 453.
- [103] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression [J]. Int J Radiat Biol, 2019, 95(7): 912-9.
- [104] ZHOU D, DUAN Z, LI Z, et al. The significance of glycolysis in tumor progression and its relationship with the tumor microenvironment [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1091779.
- [105] ZHENG X, CHEN J, SUN B, et al. Mitochondria in cancer stem cells: Achilles heel or hard armor [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 708-27.
- [106] ZU X L, GUPPY M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(3): 459-65.
- [107] NONG S, HAN X, XIANG Y, et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics [J]. MedComm, 2023, 4(2): e218.
- [108] NAVARRO C, ORTEGA Á, SANTELIZ R, et al. Metabolic reprogramming in cancer cells: emerging molecular mechanisms and novel therapeutic approaches [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(6): 1303.

- [109] BARTOLACCI C, ANDREANI C, EL-GAMMAL Y, et al. Lipid metabolism regulates oxidative stress and ferroptosis in RASdriven cancers: a perspective on cancer progression and therapy [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 706650.
- [110] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.
- [111] LIU C, SHEN M, LIU Y, et al. CRISPRi/a screens in human iP-SC-cardiomyocytes identify glycolytic activation as a druggable target for doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(12): 1760-76,e9.
- [112] WANG Q, XIONG Y, ZHANG S, et al. The dynamics of metabolic characterization in iPSC-derived kidney organoid differentiation via a comparative omics approach [J]. Front Genet, 2021, 12: 632810.
- [113] LI X, JIANG O, WANG S. Molecular mechanisms of cellular metabolic homeostasis in stem cells [J]. Int J Oral Sci, 2023, 15(1): 52.
- [114] AHMED N, ESCALONA R, LEUNG D, et al. Tumour microenvironment and metabolic plasticity in cancer and cancer stem cells: perspectives on metabolic and immune regulatory signatures in chemoresistant ovarian cancer stem cells [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 53: 265-81.
- [115] KHALAF K, HANA D, CHOU J T T, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance [J]. Front Immunol, 2021, 12: 656364.
- [116] PERUZZOTTI-JAMETTI L, BERNSTOCK J D, VICARIO N, et al. Macrophage-derived extracellular succinate licenses neural stem cells to suppress chronic neuroinflammation [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3): 355-68,e13.
- [117] RAGGI C, MOUSA H, CORRENTI M, et al. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: a roadmap for multitargeting strategies [J]. Oncogene, 2016, 35(6): 671-82.