

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.017

癌细胞能量代谢的研究进展

Progress in energy metabolism of cancer cells

刘小军¹, 陈兆峰², 周永宁² (1. 兰州大学第一医院 肿瘤内科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 消化内科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 充足的营养和能量供应是癌细胞得以无限增殖、浸润和转移的基础和前提。癌细胞的葡萄糖、氨基酸和脂肪代谢都与正常细胞不同,存在着普遍的能量代谢异常。葡萄糖是癌细胞能量供给的主要来源,癌细胞的葡萄糖转运载体和一些糖酵解的关键酶活性往往增高,线粒体的氧化磷酸化功能受损。有氧糖酵解是癌细胞能量代谢的最主要特征,即使在有氧环境下,癌细胞也优先进行糖酵解以获得能量,同时生成大量乳酸;与氧化磷酸化相比较,这是一种低效的能量代谢方式。通过优先进行糖酵解,可为癌细胞细胞器的合成提供原料,具有一定的生理意义。一些基因的异常表达和肿瘤内环境低氧状态是癌细胞优先进行糖酵解的主要原因,糖酵解的关键酶或载体有望成为对恶性肿瘤进行分子靶向治疗的重要靶点。

[关键词] 癌;能量代谢;有氧糖酵解

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)06-0678-04

癌症位居人类死因的前三位,全球每年约有700万人死于癌症^[1]。我国癌症病死率位居第一位。恶性肿瘤发病率、病死率均高,对人类的危害极大。研究^[2-3]表明,癌细胞是一群增殖活跃、生长旺盛的特殊细胞,具有一些正常细胞不具有或少有的特征,如生长信号的自给自足、对抗生长信号的不敏感和抵抗细胞死亡、潜力无限的增殖能力、持续的血管生成、组织浸润和转移、可诱发肿瘤相关炎症、基因组不稳定和突变、能量代谢异常等。其中,癌细胞存在着广泛的能量代谢异常,是其最显著的特征之一。根据营养物质的种类不同,癌细胞的能量代谢异常可分为糖代谢异常、脂肪代谢异常和蛋白质代谢异常,并以糖代谢异常最为突出。

1 “有氧糖酵解”是癌细胞能量代谢的主要特征

充足的能量和营养供给是癌细胞生长、增殖、浸润及转移的前提和保证。癌细胞的能量代谢与正常细胞迥异。正常细胞在有氧环境下,胞质中的葡萄糖首先转化为丙酮酸,进而在线粒体内进行氧化磷酸化,最后转化为二氧化碳,同时产生较多的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP);在无氧环境下,细胞优先进行糖酵解,进入线粒体的丙酮酸数量减少,产生较少的ATP。

癌细胞则优先通过糖酵解获得能量。早在1927年,Warburg等^[4]发现了癌细胞的能量代谢异常,即在有氧环境下,癌细胞优先进行糖酵解,并产生大量的乳酸,称之为“有氧糖酵解”,亦称“Warburg效应”,被认为是癌细胞所具有的普遍特征。

通过糖酵解产生的ATP只有氧化磷酸化的1/18,因而是一种低效的能量代谢方式(图1)。

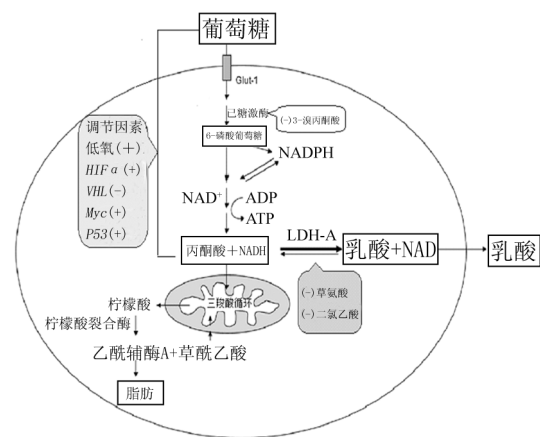


图1 癌细胞能量代谢途径及其重要的调节因子及抑制剂^[5]

2 癌细胞能量代谢异常的实现途径

Warberg效应的理论自诞生之日起一直受到质疑。在后来的几十年中,由于肿瘤分子生物学研究异军突起,Warberg效应的研究被一度忽视。近年来,癌细胞能量代谢异常及其与基因异常表达和微环境改变的关系重新引起科学家们的重视。有氧糖酵解是癌细胞能量代谢异常的最显著特征,癌细

[作者简介] 刘小军(1976-),男,甘肃省通渭县人,博士生,主治医师,主要从事恶性肿瘤分子靶向治疗方面的研究工作。E-mail: xjlhu@lzu.edu.cn

[通信作者] 周永宁(ZHOU Yong-ning, corresponding author), E-mail: yongningzhou@sina.com

胞可通过多种方式实现这种能量代谢的转变,如葡萄糖转运蛋白的活性增强、糖酵解关键酶的活性增强以及相关基因的异常改变等。

2.1 癌细胞的葡萄糖转运载体的活性增高

癌细胞具有很高的能量需求,而糖酵解是一种相对低效的代谢方式,这就要求癌细胞增加葡萄糖的摄取和利用。癌细胞葡萄糖摄取增多,这种特性已被应用于正电子发射体层扫描(positron emission tomography, PET)检查中。葡萄糖只有被摄入到细胞内才能发挥作用,癌细胞可通过细胞膜上的载体将葡萄糖转运到细胞内。研究^[6]表明,癌细胞葡萄糖转运体(glucose transporter, Glut)的表达水平明显高于正常细胞。癌细胞中存在12种Glut亚型,其中Glut-1在癌细胞中过表达,在葡萄糖的转运和对糖酵解的调节中扮演着重要的角色。

Amann等^[7]研究表明,Glut-1在人肝癌组织和肝癌细胞株的表达均明显升高;组织芯片检测发现,进展期、低分化肝癌组织Glut-1的表达与Ki-67标记指数明显相关;RNA干扰技术抑制Glut-1的表达,肝癌细胞的增殖和侵袭性明显受到抑制,同时癌细胞葡萄糖的摄取和乳酸的分泌减少;缺氧可通过缺氧诱导因子1 α (hypoxia induced factor1 α , HIF1 α)诱导肝癌细胞Glut-1的表达。Zhou等^[8]的研究表明,Glut-1在头颈部鳞癌的表达也明显升高,并且为不良预后因素之一。

2.2 糖酵解关键酶的活性升高

研究^[9]表明,癌细胞糖酵解增强的重要原因是一些关键酶的基因表达增强,相应蛋白质的合成增加,活性增高。糖酵解的关键酶有己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase, PFK-1)和丙酮酸激酶等。哺乳动物细胞存在4种HK亚型,各种亚型的组织特异性和亚细胞定位不尽相同^[10]。大部分增殖指数高的癌细胞HK-2起主导作用,神经肿瘤中HK-1占优势^[11]。PFK-1有3种不同亚型(C、L及M),大部分哺乳动物癌细胞细胞以C及L亚型为主^[12]。

研究^[13]表明,大鼠AS-30D肝癌细胞系中几乎所有糖酵解的关键酶活性均增高。在一些啮齿和人类肿瘤细胞系中,PFK-1的活性最多可超出正常细胞56倍之多。人宫颈癌HeLa细胞系糖酵解的关键酶HK、PFK-1的活性较正常宫颈细胞增高2~7倍,人乳腺癌组织中的醛缩酶(aldolase, ALD)、HK和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的活性较正常乳腺组织高出3.7~7倍。肝癌组织中的HK、PFK和丙酮酸激酶活性较正常肝组织高出5~

500倍^[14-15]。另外也有一些不一致的报道^[16],部分人神经肿瘤PFK-1活性与正常细胞相当甚至更低。

3 癌细胞发生有氧糖酵解的原因

癌细胞为什么会发生糖代谢异常,一直存在着多种猜测。一种观点认为,是癌细胞所处的环境因素改变促使癌细胞发生能量代谢的转变。随着肿瘤组织的生长增大和扩散,微环境中无法满足癌细胞的营养需求,造成癌细胞的缺氧和HIF的表达和“稳定化”,使癌细胞对缺氧发生一系列的适应性反应:一些糖酵解的酶和糖转运载体表达增加,线粒体呼吸功能受到抑制,能量代谢从氧化磷酸化向糖酵解“漂移”,糖酵解增强^[9]。由于肿瘤新生血管的功能较差,肿瘤组织缺氧状态不能得到较好地改善,肿瘤组织内部的氧水平波动较大,存在较大的时间和空间差异性,从而促进和维持糖酵解的水平。

除了肿瘤微环境的改变外,基因表达的异常改变也是癌细胞发生糖酵解增加的原因。近期研究^[17]表明,基因改变也会导致Warberg效应。如突变的Ras基因促进糖酵解;还有胰岛素信号通路下游效应器AKT激酶促进癌细胞葡萄糖的摄取和利用;Myc促进多种代谢相关酶的表达。抑癌基因的突变也与糖酵解密切相关,如P53的突变可抑制细胞色素合成酶的表达,进而影响线粒体氧化磷酸化;突变的P53可通过抑制2,6-二磷酸果糖激酶抑制糖酵解。也有研究^[18]表明,P53通过NF- κ B实现对糖酵解的调节作用。

糖酵解关键酶或载体活性或数量的改变也与基因的异常改变密切相关,如原癌基因Ras、Myc等异常活化,或是抑癌基因如P53突变等的失活。除了导致能量代谢异常外,这些基因的改变也与癌细胞的无限增殖和抗凋亡等特性相关。癌组织中普遍存在的缺氧微环境会进一步增加这些基因和酶的活性。缺氧和Ras蛋白也通过增加HIF1 α 和HIF2 α 上调糖酵解^[19]。HIF-1的激活在癌细胞糖酵解相关酶或载体的转录和翻译过程中扮演重要角色。HIF-1是一个转录因子,包括HIF-1 α 和HIF-1 β 2个亚单位。在有氧环境下,HIF-1 α 容易被降解,相反,在无氧环境中HIF-1 α 变得相对稳定,除了缺氧可诱导HIF-1 α 的生成外,一些细胞因子、生长激素、活性氧及能量代谢的中间产物如草酸盐、丙酮酸等也可诱导其生成^[20]。VHL是对肿瘤起抑制作用的重要蛋白质,它可结合HIF-1 α ,促进后者的降解。突变的VHL失去了此作用,从而诱发肿瘤的发生^[21]。高水平HIF-1 α 促进了HK、PFK-1/2、ALD、磷酸甘油酸激

酶、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶等的表达, 促进糖酵解。

4 癌细胞进行有氧糖酵解的生理意义

癌细胞进行有氧糖酵解的生理意义不尽明了。有学者^[22-23]认为, 优先进行糖酵解会产生更多的中间产物, 这些产物有利于核苷酸、氨基酸等的合成, 有利于生物大分子和细胞器的组装, 从而为癌细胞的增殖和生长奠定基础。此外, 快速生长的胚胎组织也通过大量无氧糖酵解进行能量代谢, 似乎也支持这种理论。快速增殖的细胞不仅需要 ATP, 也需要脂肪酸、核酸、脂质及蛋白质等, 也正是糖酵解将三羧酸循环、磷酸戊糖途径等联系起来。

有趣的是, 癌组织中似乎存在两类不同的亚型细胞, 这两种细胞互相帮助、和谐共处。第一类细胞处在缺氧环境下, 以葡萄糖为能量来源, 优先进行糖酵解, 分泌代谢产物乳酸; 而另一类细胞处在有氧环境下, 可摄取和利用前一类细胞分泌的乳酸, 并以此作为能量来源进行氧化磷酸化。一类细胞分泌乳酸, 另一类则利用乳酸, 共同维系肿瘤组织的生长^[24]。

5 癌细胞的氧化磷酸化

癌细胞的线粒体功能低下, 氧化磷酸化功能受损。线粒体氧化磷酸化过程包含一系列的酶或其复合体, 其中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)催化三羧酸循环中异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸的反应, 包含 IDH1 和 IDH2 两种同工酶^[25]。

研究^[26]表明, IDH 的突变可导致 2-羟戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)在人体的积聚, 后者是 α -酮戊二酸依赖性双脱氧酶的竞争性抑制剂, 包括组蛋白去甲基酶和 5-甲基胞嘧啶羟化酶。2-HG 可占据组蛋白去甲基酶中本该由 α -酮戊二酸占据的位置。肿瘤组织中 IDH1 和 IDH2 的异常表达抑制了组蛋白去甲基化酶和 5-甲基胞嘧啶羟化酶的活性。在胶质细胞瘤中, IDH1 的突变与组蛋白甲基化水平的增高和 5-羟甲基胞嘧啶水平的降低相关。总之, IDH1 和 IDH2 的突变使 α -酮戊二酸生成减少, 其拮抗剂 2-HG 的生成增加, 进而导致全基因组 DNA 甲基化水平的改变, 这对神经胶质细胞瘤和慢性髓细胞白血病的发病具有重要的意义。

6 以能量代谢作为靶点进行靶向治疗

有氧糖酵解是癌细胞区别于正常细胞的显著特征, 癌细胞异常的能量代谢有望作为分子靶向治疗的重要靶点。HK-2 是 Myc 和 HIF-1 的重要调节靶

点, 多年前已被作为分子靶向治疗的靶点。葡萄糖被摄入细胞后被 HK-2 磷酸化, 并因带有负电荷而保留在细胞内, 6-磷酸葡萄糖进一步被葡萄糖磷酸异构酶转化为 6-磷酸果糖。多年来, 3-溴丙酮酸被认为是 HK-2 的抑制剂, 而最近的蛋白质组学研究^[27]则表明, 3-溴丙酮酸实为 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)的抑制剂。尽管缺乏特异性, 并具有烷化作用, 但 3-溴丙酮酸在体内具有强大的抗肿瘤效应。

作为另一个 Myc 和 HIF-1 的下游调节位点, LDH-A 在肿瘤形成中扮演关键角色。Xie 等^[28]研究表明, 肾癌细胞 LDH-A 高表达, 使用 LDH-A 抑制剂后癌细胞凋亡增多, 裸鼠移植肿瘤生长减慢。Fiume 等^[29]研究表明, 使用 LDH-A 抑制剂草氨酸可抑制体外培养肝癌细胞生长, 减少癌细胞 ATP 水平, 增加化疗药物敏感性, 但不影响正常细胞的糖代谢。

二氯乙酸(dichloroacetic acid, DCA)用于治疗人乳酸中毒, 因其有抑制丙酮酸脱氢酶激酶活性而用于抗肿瘤研究。Bonnet 等^[30]研究表明, DCA 可通过“正常化”癌细胞异常能量代谢杀伤癌细胞。DCA 可抑制癌细胞糖酵解, 促进氧化磷酸化, 增加线粒体 H_2O_2 , 激活电压门控 K^+ 通道。

糖酵解的其他关键酶如丙酮酸激酶、异柠檬酸脱氢酶、磷酸果糖激酶 I 也可作为肿瘤治疗的潜在靶点^[31]。另外, 癌细胞的氨基酸和脂肪代谢也存在一定程度的异常改变。属于氨基酸的谷氨酰胺也与癌细胞的代谢密切相关, 也可作为治疗靶标。谷氨酰胺转化为 α -酮戊二酸为主要代谢反应。参与谷氨酰胺代谢的关键酶有谷氨酸脱氢酶-1 以及两种转氨酶。绿茶中的没食子儿茶素可能抑制转氨酶的活性, 体内实验证实其可发挥抗肿瘤作用^[32]。

7 结语

癌细胞的能量代谢异常具有相当的普遍性, 也与癌细胞的其他特征相互影响, 是癌细胞最显著的特征之一。癌细胞无氧糖酵解的发生可以是微环境的改变, 特别是缺氧所致; 也可以是基因异常表达的表型改变。未来深入研究癌细胞的能量代谢特点及其与环境及基因表达的关系有助于深入了解癌细胞的生物学特点, 也为以能量代谢的关键酶或载体为靶点进行分子靶向治疗提供了理论基础。然而, 癌细胞的能量代谢存在巨大的异质性, 不仅与所处的微环境、基因表达、信号转导通路等相关, 也与癌细胞的来源有关, 因此以能量代谢为靶点进行靶向治疗也存在一定的挑战。目前, 一些针对糖酵解关键酶或

葡萄糖转运载体的抑制剂被应用于体内或体外研究中,甚至有进行临床试验的报道,让我们拭目以待。

[参 考 文 献]

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer review [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [3] Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [4] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body [J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530.
- [5] Bui T, Thompson CB. Cancer's sweet tooth [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 419-420.
- [6] Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 202(3): 654-662.
- [7] Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1544-1552.
- [8] Zhou S, Wang S, Wu Q, et al. Expression of glucose transporter-1 and-3 in the head and neck carcinoma-the correlation of the expression with the biological behaviors [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70(3): 189-194.
- [9] Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, et al. Energy metabolism in tumor cells [J]. *FEBS J*, 2007, 274(6): 1393-1418.
- [10] Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: Structure, subcellular localization and metabolic function [J]. *J Exp Biol*, 2003, 206(12): 2049-2057.
- [11] Pedersen PL, Mathupala S, Rempel A, et al. Mitochondrial bound type II hexokinase: A key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1555(1/3): 14-20.
- [12] Sánchez-Martínez C, Aragón JJ. Analysis of phosphofructokinase subunits and isozymes in ascites tumor cells and its original tissue, murine mammary gland [J]. *FEBS Letters*, 1997, 409(1): 86-90.
- [13] Nakashima RA, Paggi MG, Scott LJ, et al. Purification and characterization of a bindable form of mitochondrial bound hexokinase from the highly glycolytic AS-30D rat hepatoma cell line [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(4): 913-919.
- [14] Dang CV, Semenza GL. Oncogenic alterations of metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24(2): 68-72.
- [15] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance [J]. *Cancer cell*, 2006, 9(6): 425-434.
- [16] Staal GEJ, Kalf A, Heesbeen EC, et al. Subunit composition, regulatory properties, and phosphorylation of phosphofructokinase from human gliomas [J]. *Cancer Res*, 1987, 47(19): 5047-5051.
- [17] Bensaad K, Vousden KH. p53: New roles in metabolism [J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(6): 286-291.
- [18] Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 611-618.
- [19] DeBerardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, et al. Brick by brick: Metabolism and tumor cell growth [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(1): 54-61.
- [20] Semenza GL. HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(1): 51-56.
- [21] Pereira T, Zheng X, Ruas JL, et al. Identification of residues critical for regulation of protein stability and the transactivation function of the hypoxia-inducible factor-1 α by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 6816-6823.
- [22] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [23] Hardee ME, Dewhirst MW, Agarwal N, et al. Novel imaging provides new insights into mechanisms of oxygen transport in tumors [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(4): 435-441.
- [24] Kennedy KM, Dewhirst MW. Tumor metabolism of lactate: The influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(1): 127-148.
- [25] Brandon M, Baldi P, Wallace D. Mitochondrial mutations in cancer [J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4647-4662.
- [26] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. *Cancer cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- [27] Ganapathy-Kanniappan S, Vali M, Kunjithapatham R, et al. 3-bromopyruvate: A new targeted Antigliolytic agent and a promise for cancer therapy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11(5): 510-517.
- [28] Xie H, Valera VA, Merino MJ, et al. LDH-A inhibition, a therapeutic strategy for treatment of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(3): 626-635.
- [29] Fiume L, Manerba M, Vettraino M, et al. Impairment of aerobic glycolysis by inhibitors of lactic dehydrogenase hinders the growth of human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Pharmacology*, 2010, 86(3): 157-162.
- [30] Michelakis E, Webster L, Mackey J. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(7): 989-994.
- [31] Dang CV, Hamaker M, Sun P, et al. Therapeutic targeting of cancer cell metabolism [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(3): 205-212.
- [32] Yang CS, Wang X, Lu G, et al. Cancer prevention by tea: Animal studies, molecular mechanisms and human relevance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(6): 429-439.

[收稿日期] 2011 - 07 - 18

[修回日期] 2011 - 09 - 26

[本文编辑] 王莹