

转录因子与肿瘤糖代谢

谭哲琼, 曹亚*

教育部瘤变与侵袭原理重点实验室, 卫生部瘤变原理重点实验室, 中南大学肿瘤研究所, 中南大学分子影像研究中心, 长沙 410078

* 联系人, E-mail: ycao98@vip.sina.com

2012-07-25 收稿, 2012-09-17 接受

中国科学院“百人计划”(2006-067)和国家自然科学基金(40872168)资助

摘要 能量代谢重编程是肿瘤的重要特征之一. 快速增殖的肿瘤细胞以高速率的糖酵解为主要的供能方式, 促进肿瘤对缺氧等应激环境的适应, 增加肿瘤的恶性潜能. 转录因子对糖代谢基因的调控是肿瘤能量代谢重编程的重要机制之一. 低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1), c-Myc, p53, NK- κ B 等作为调控糖代谢的主要转录因子影响糖酵解、三羧酸循环中相关基因的表达, 同时糖代谢酶或产物也能反馈调节转录因子的活性. 转录因子与糖代谢的相互作用关系为靶向代谢的抗癌药物的研究提供了新思路.

关键词

肿瘤
转录因子
糖代谢

持续的不受控制的细胞增殖是肿瘤的重要特征. 肿瘤细胞通过维持增殖信号、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡等行为来应对特殊环境, 促进增殖和转移^[1]. 其中, 能量代谢重编程对肿瘤的发生发展具有重要意义. 20 世纪初 Warburg 就提出快速增殖的肿瘤细胞以“有氧糖酵解”为主要产能方式, 目前这一观点已在不同类型的肿瘤中得到证实^[2], 并成为肿瘤糖代谢研究的基础. 癌基因的激活、抑癌基因的失活等使肿瘤细胞对代谢的调控具有自主性, 以此导致的 PI3K/Akt 信号通路的异常活化是肿瘤糖代谢改变的主要机制^[3]. PI3K/Akt 信号通路下游的转录因子调控糖代谢的多个进程. 其中, 低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和 c-Myc 是主要的促进糖酵解的转录因子, p53 是最具代表性的抑制糖酵解、维持线粒体功能的转录因子^[4]. 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), FOXO3A, 信号转导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT 3)等在肿瘤糖代谢中的作用也日益明确^[5-7]. 此外, 糖代谢酶如丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase, PKM2)可入核直接调控转录因子的活性^[8], 糖代谢产物如乙酰辅酶 A 等则可通过表观遗传调控间接影响转录因子^[9]. 本文将对转录因子与肿瘤糖代

谢的相互调节作一综述.

1 肿瘤的能量代谢重编程

肿瘤的能量代谢重编程是指肿瘤细胞中 ATP 的主要生成方式由葡萄糖的有氧氧化偶联线粒体氧化磷酸化转变为有氧糖酵解, 使肿瘤细胞表现出糖酵解速率加快, 葡萄糖摄入量、乳酸产量增加的现象. 目前, 临床上已采用 18F-脱氧葡萄糖-PET/CT 的方法检测肿瘤中葡萄糖的摄取和转化, 以判断肿瘤的恶性程度^[10].

葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)介导细胞对葡萄糖的摄取. 目前证实 GLUT1, GLUT3, GLUT12 在部分肿瘤中高表达, 与肿瘤的分化程度以及临床分级相关^[11]. 能量代谢重编程的重要表现之一是糖酵解酶的过表达. 己糖激酶-2 (hexokinase, HK2)是己糖激酶的同工酶之一, 与多种肿瘤的预后不良密切相关^[12]. 丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase, PKM2)以四聚体构象为其活性形式, 在大部分肿瘤中上调, 但是也有研究表明对 PKM2 的抑制能激活磷酸戊糖途径增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)产量, 有利于肿瘤对抗氧化应激(reactive oxygen stress, ROS)^[13]. 经 PKM2 催化形成的丙酮酸在细胞内过度

堆积能酸化细胞、抑制糖代谢,因此乳酸脱氢酶 A (lactic dehydrogenase A, LDHA)对丙酮酸的快速转化至关重要. LDHA 可被 *myc* 等多种癌基因活化^[14], 其催化速率明显高于线粒体丙酮酸脱氢酶(pyruvic dehydrogenase, PDH), 因此大部分丙酮酸通过 LDHA 代谢为乳酸而避免了中间产物的堆积.

肿瘤细胞中进入线粒体的丙酮酸的减少导致乙酰辅酶 A 含量的下降, 直接抑制了三羧酸循环. 近年研究发现肿瘤的谷氨酰胺代谢可以作为三羧酸循环的补充途径, 为生物合成提供碳源. 谷氨酰胺经谷氨酰胺酶(glutamine lyase, GLS)裂解形成谷氨酸, 再通过谷氨酸脱氢酶(glutamic acid dehydrogenase, GDH)介导的还原性羧化反应转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG). 在线粒体功能损伤或缺氧的情况下, α -KG 一方面可以维持肿瘤细胞三羧酸循环的进行^[15]; 另一方面能在异柠檬酸脱氢酶(isocitric dehydrogenase, IDH)的作用下生成柠檬酸, 经柠檬酸酶裂解形成乙酰辅酶 A 和草酰乙酸用于生物合成, 如脂酸的合成^[16].

磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)从 6-磷酸葡萄糖的氧化开始, 产生的大量 NADPH 不仅为生物合成提供还原力, 还可维持 GSH 的还原态用以抵抗氧化应激. 肿瘤细胞中, 磷酸戊糖途径得到上调, 除了终产物核糖-5-磷酸为核苷酸合成提供原料外, 中间产物还可以转化为果糖-6-磷酸和甘油醛-3-磷酸, 与糖酵解进程相关联^[17].

PI3K/Akt 信号通路的异常活化是肿瘤能量代谢重编程的最核心机制. 肿瘤中 *PTEN* 等抑癌基因的失活、*myc* 等癌基因的活化持续激活 PI3K/Akt 信号途径, 促进 Akt 下游转录因子对糖代谢的调节, 维持糖酵解的高速进行, 抑制三羧酸循环和线粒体功能^[3]. 这种能量代谢重编程作用为肿瘤细胞抗凋亡、逃避生长抑制、诱导血管生成等主要恶性行为提供了有力支持.

2 转录因子对肿瘤细胞糖代谢的调控

2.1 HIF-1 α

HIF-1 α 在肿瘤中过表达, 与肿瘤适应低氧环境以及放化疗抵抗能力密切相关. 希佩尔-林道病肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)与羟基化的 HIF-1 α 结合, 诱导 HIF-1 α 的泛素

化降解; 低氧条件下, HIF-1 α 羟基化被细胞内升高的 ROS 水平抑制, HIF-1 α 与 pVHL 相互作用的减弱, HIF-1 α 蛋白水平增高. 肿瘤中 *VHL*, *p53*, *PTEN* 等基因的突变以及 miRNA 的作用均可抑制 HIF-1 α 的降解而活化 HIF-1 信号通路^[18].

HIF-1 α 可与 *glut1*, *hk2*, *pkm2*, *ldha* 等糖代谢基因启动子区的低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)结合, 在转录水平上调糖酵解酶, 对糖酵解的多步骤均有促进作用; 同时, HIF-1 α 能上调丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK-1)而抑制 PDH, 抑制三羧酸循环^[4]. 除缺氧等条件能上调 HIF-1 α 外, 成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)也能促进其表达并且由此上调 GLUT1, 增加 3T3-L1 细胞中 GLUT1 的膜移位. 在缺氧和 bFGF 共同作用时, 这种改变更加明显^[19].

2.2 c-Myc

c-myc 作为癌基因在多种肿瘤中高表达, 其编码的转录因子 c-Myc 能调控凋亡、细胞周期等多种生物学过程, 并且与肿瘤的糖代谢密切相关. 在 c-Myc 对糖代谢转录调节的研究中, c-Myc 对 LDHA 的调控是最先发现的. 在肿瘤细胞中, c-Myc 能上调 LDHA 导致乳酸生成增加^[20]. 另外, c-Myc 可促进 GLUT1, HK2, 磷酸果糖激酶的转录, 增加细胞对葡萄糖的摄取和丙酮酸的生成; 并与 HIF-1 α 协同促进 PDK-1 的转录, 下调 PDH 而抑制丙酮酸的有氧氧化.

除调节糖酵解外, 有研究表明, 在氧浓度正常时, c-Myc 还可以结合到线粒体转录因子(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、过氧化物酶体启动受体- γ 共刺激因子(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β , PGC-1 β)、核呼吸因子(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)等核编码线粒体基因的启动子区域, 上调其 mRNA 水平, 增加线粒体的质量, 维持线粒体的功能^[21]. 但是在缺氧情况下, c-Myc 在对线粒体的调节仍以和 HIF-1 α 的协同抑制作用为主^[14].

2.3 p53

p53 是由 *TP53* 编码的具有抑癌功能的蛋白, *TP53* 的突变与肿瘤的发生发展密不可分. 基因毒性损伤、缺氧、癌基因的激活等内、外源性应激信号均能激活 p53, 促进 DNA 损伤修复、调控细胞周期、

诱导细胞凋亡。p53 在代谢调节中的作用主要表现在对糖酵解的抑制和对线粒体功能的维持。近年发现, *Parkin* 作为 p53 的下游基因与 p53 协同调节糖代谢并在抵抗氧化应激中发挥作用^[22]。p53 可以直接抑制 GLUT1 和 GLUT4 的表达^[23], 并通过 NK- κ B 信号通路间接抑制 GLUT3。TIGAR 在 p53 调控下催化 2,6-二磷酸果糖(2,6-BFP)的降解, 使磷酸果糖激酶-1 失去 2,6-BFP 的变构激活作用^[24]。

p53 对线粒体功能的稳定作用主要表现在对酶的调节上: p53 对 SCO 细胞色素氧化酶缺陷同源物(SCO cytochrome oxidase dificient homolog 2, SCO2)的活化维持了氧化呼吸链的电子传递^[25], 对核糖核酸还原酶亚基 p52R2 的诱导促进了线粒体 DNA 的稳定。

通常 p53 表现的是对细胞异常增殖的抑制作用, 但是另一方面, p53 也可以通过代谢调节促进特定环境中细胞的生存。例如, 当抑制氧化磷酸化药物作用于细胞时, p53 能促进糖酵解以增强细胞对不利环境的耐受能力^[26]。这说明 p53 在细胞受到基因毒性损伤时, 可促进并借助能量代谢重编程发挥损伤修复的作用, 而当这些损伤无法逆转时, p53 将促进恶性的细胞凋亡^[27]。

2.4 NF- κ B

NF- κ B 是一类与炎症反应、自身免疫性疾病相关的转录因子。NF- κ B 对肿瘤细胞的生长促进作用已明确, 但是它在代谢调节中的作用仍在探索之中^[5]。生理条件下, NF- κ B 激酶 I κ B 与 NF- κ B 结合, 维持 NF- κ B 在胞浆的非活化状态。病毒感染、基因突变等应激条件激活 I κ B 抑制分子(inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs), IKK 能促进 I κ B 的泛素化降解, 从而活化 NF- κ B 并促进其入核发挥转录因子的作用。近年研究表明, IKK β 和 NF- κ B 能分别活化 Akt 信号通路, 增加 GLUT1 的膜移位。其中, IKK β 磷酸化 Akt 丝氨酸 473 位而直接活化 Akt, 而 NF- κ B 则磷酸化 Akt 下游分子 AS160 的 PAS 位点, 共同促进 GLUT1 的膜移位。除了增加葡萄糖的摄取外, NF- κ B 还能促进细胞对谷氨酰胺的利用, 为生物合成提供充足的碳源^[28]。

NF- κ B 除了移位入核调节核基因的转录之外, 还能进入线粒体调控线粒体基因。在 p53 失活的情况下, NF- κ B 家族成员 RelA 能与线粒体蛋白 Mortalin 结合, 经过 Mortalin 这种分子伴侣的修饰和运输进入

线粒体, 转录抑制细胞色素 *b* 氧化酶基因、细胞色素 *c* 氧化酶基因等线粒体基因, 抑制线粒体氧化磷酸化水平及 ATP 的合成, 促进肿瘤的能量代谢重编程^[29]。

2.5 FOXO3A

FOXO 转录因子家族能调控多种生物过程如细胞周期演进、凋亡、DNA 损伤修复、血管生成等。前期研究发现 FOXO3A 可转录活化 TSC1, 抑制 mTORC1 和核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)最终抑制糖酵解^[6]并且能促进肿瘤细胞凋亡, 在肿瘤中主要发挥抑癌基因功能^[30]。

新近研究表明, 在病程晚期肿瘤处于缺氧环境时, FOXO3A 活化并下调核编码线粒体基因, 如 *MRPL12* (mitochondrial ribosomal protein L12)、顺乌头酸酶基因 *ACO2* (aconitase)的转录水平, 降低细胞的氧耗量以及 ROS 水平, 抑制肿瘤细胞凋亡。FOXO3A 对这些基因的转录调控并不依赖于 FOXO3A 与靶基因的 FoxO DNA 识别元件的结合, 而是通过抑制 c-Myc 对这些基因的转录激活作用^[31]。作为 PI3K/Akt 信号通路下游的转录因子, Akt 能磷酸化 FOXO3A 并促进其降解, 而 HIF-1 α 则能上调 FOXO3A 的表达, 以此推断 FOXO3A 在肿瘤糖代谢中的调控作用与疾病的病程、肿瘤微环境、Akt 信号通路活化与否以及转录因子间的相互作用有关。

2.6 STAT3

信号转导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)在细胞因子、癌基因等应激条件下, 酪氨酸 705 位被磷酸化激活, 转录活化 HIF-1 α 而促进糖酵解。在代谢调控中, STAT3 还可以 HIF-1 α 非依赖方式抑制核编码线粒体基因的表达, 阻断氧化呼吸电子传递链。这种抑制作用可能依赖于 STAT3 直接的转录调控作用, 也可能依赖于 STAT3 与 miRNA 相互调节^[7]。但也有研究提示, 丝氨酸 727 位的磷酸化能促进 STAT3 移位入线粒体, 以一种非转录调控作用抑制线粒体的氧化呼吸链^[32]。

线粒体的功能变化与肿瘤能量代谢重编程关系密切, STAT3 和 NF- κ B 一方面作为核转录因子调控代谢相关基因, 一方面可与线粒体结合直接调控线粒体基因, 将线粒体的生物学活动与多种信号通路整合在一起, 有利于肿瘤细胞对能量代谢的有效调

节以及对应激环境的适应.

2.7 Sp1

特异性蛋白(specificity protein, Sp)是 Sp/Kruppel 样因子家族的一员, Sp1 在部分肿瘤中过表达, Sp3 和 Sp4 也被证实与肿瘤相关. Sp1, Sp3 常与 PI3K/Akt 信号通路及其他转录因子相互作用而调控肿瘤糖酵解. 例如, 内皮缩血管肽-1 (endothelin-1, ET-1)和 cAMP 能协同激活 Sp1 促进 GLUT1 转录^[33]. 此外, Sp1 也可上调 HK2, PKM2, LDH 的 mRNA 水平^[34].

3 转录因子对谷氨酸替代途径调节

肿瘤细胞缺氧或线粒体功能受损时, 谷氨酰胺在 GLS 作用下生成谷氨酸, 再经还原羧化反应生成 α -KG 为三羧酸循环提供碳源^[15], 或经 IDH 催化向异柠檬酸的转化参与脂酸合成. 因此, GLS 在应激状态下生物大分子的合成中较为关键.

在 c-Myc 对谷氨酰胺代谢的调控机制的研究中, microRNA 23a 和 microRNA 23b 能下调 GLS 的 mRNA 水平, c-Myc 通过转录抑制这两种 microRNA 而促进 GLS 的表达^[35]. 但是对过表达 *c-myc* 或 *met* 的转基因小鼠的代谢分析发现, 过表达 *c-myc* 的肝癌表现为谷氨酰胺合成酶(glutamine synthase, Glul)受抑而谷氨酰胺裂解酶-1 (glutamine lyase-1, GLS1)增加, 以谷氨酰胺的分解为主; 而过表达 *c-myc* 的肺癌中, 炎症对 Glul 的诱导作用高于 Myc 对谷氨酰胺的调控作用, 以谷氨酰胺合成为主, 这说明在代谢重编程中谷氨酰胺的代谢方式与肿瘤的遗传特性和组织类型相关^[36]. GLS 的另一种同工酶是谷氨酰胺裂解酶-2 (glutamine lyase-2, GLS2), p53 可促进其转录增加 GSH 的合成, 有利于肿瘤细胞抵抗氧化应激^[37].

4 糖代谢对转录因子的调节

4.1 PKM2

在转录因子调节糖代谢的同时, 代谢相关酶或产物对转录因子也有一定的调节作用. 近年发现, PKM2 不仅是重要的糖酵解酶, 还能移位入核与转录因子共同调节基因的转录. 核 PKM2 能结合到 HIF-1 α 的转录激活域促进 HIF-1 α 的转录; 此外, 还能招募组蛋白乙酰转移酶 p300 至靶基因的缺氧反应元件, 促进 H3K9 的乙酰化, 在表观遗传水平增强

HIF-1 与下游基因 HRE 的结合^[8]. 在此过程中, 羟氨酰羟化酶 3 (prolyl hydroxylase 3, PDH3)能羟化 PKM2 的脯氨酸残基, 增强 PKM2 对 HIF-1 的调控作用. PKM2 在胞浆与胞核中的不同作用机制可能来源于其构型的变化, PKM2 的四聚体形式主要在糖酵解酶促反应中发挥作用, 而二聚体 PKM2 主要入核表现出蛋白激酶活性, 磷酸化转录因子调节基因转录^[38].

4.2 延胡索酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶

三羧酸循环中的部分酶能发挥抑癌基因的功能. 延胡索酸脱氢酶(fumaric dehydrogenase, FH)、琥珀酸脱氢酶(succinic dehydrogenase, SDH)基因的突变能增加 HIF 蛋白的稳定性^[39,40]. 肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma, RCCs)中 FH 基因缺失导致的延胡索酸累积, 可抑制 HIF 脯氨酸的羟基化而维持 HIF-2 α 的稳定, 在氧充足时亦可活化 HIF. 另一方面, FH 能抑制 PI3K/Akt 信号通路下调 HIF-2 α , 而此抑制作用并不依赖 VHL 的, 为治疗提供了新的靶点^[41]. 在糖源缺乏的情况下, 三羧酸循环中的苹果酸脱氢酶 1 (malic dehydrogenase, MDH-1)也能结合并激活 p53, 作为 p53 的共调节因子在维持细胞代谢功能、调控凋亡的过程中发挥作用^[42].

4.3 乳酸

高速的糖酵解导致了细胞内乳酸的堆积. 细胞的酸化能诱导钠氢通道蛋白 1 (Na^+/H^+ exchanger1, NHE1)的开放升高细胞内的 PH, 降低细胞外的 pH. 肿瘤微环境的酸化诱导并上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)和 HIF-1 α 的表达, 促进肿瘤的侵袭转移^[43].

4.4 乙酰辅酶 A 和 NAD^+

细胞内的代谢产物乙酰辅酶 A 和 NAD^+ 均能影响 DNA、组蛋白修饰酶的活性, 在表观遗传水平间接调控基因的表达. SIRT6 作为 NAD^+ 依赖的具有组蛋白去乙酰化酶活性或核糖转移酶活性的一类蛋白, 其活性受到细胞内 NAD^+/NADH 的调控. SIRT1 可调节 p53, FOXO, E2F 等转录因子^[44], 而 SIRT4 位于线粒体能下调 GDH, 抑制氨基酸刺激的胰岛素分泌促进糖异生^[45].

此外,细胞内的乙酰辅酶 A 可作为供体为组蛋白乙酰化提供乙酰基^[9]。而胞浆中乙酰辅酶 A 的产生主要依赖于 ATP-柠檬酸酶(ATP-citrate lyase, ACL)对柠檬酸的裂解,现已证明 ACL 与组蛋白的乙酰化密切相关^[46]。

机体的糖代谢水平与饮食密切相关,而膳食中的天然产物如茶多酚等可通过调节细胞的代谢而影响染色质的状态,间接影响转录因子的活性。例如,黄烷醇丰富的饮食能为组蛋白或 DNA 的甲基化提供足量的甲基供体 SAM,糖摄入量的改变能影响体内 NAD⁺含量,对 NAD⁺依赖的 SIRT 的活性具有调节作用,以此影响基因的转录。这种调节模式为从肿瘤化学预防的角度研究靶向代谢的个体化饮食及药物提

供了新思路^[47]。

5 展望

以糖代谢的改变为基础的肿瘤代谢重编程是肿瘤细胞的快速增殖提供重要保证。这一过程的精细和复杂程度主要表现为糖代谢酶的种类繁多、各代谢途径的交叉以及调控机制的错综复杂。自“Warburg effect”提出以来,学者们对肿瘤糖代谢的过程及特征已有了清楚的认识,但对于其发生及调控机制的研究仍有待完善。虽然 HIF, c-Myc, p53 在糖代谢中的功能已各自得到明确,但是其他转录因子对代谢的调控还有待进一步探索,而糖代谢对转录因子的调节更是一个值得研究的课题。

参考文献

- Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- Hsu P P, Sabatini D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 2008, 134: 703–707
- Robey R B, Hay N. Is Akt the “Warburg kinase”? Akt energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19: 25–31
- Yeung S J, Pan J, Lee M H. Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis—The seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 3981–3999
- Perkins N D. The diverse and complex roles of NF-kappaB subunits in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 121–132
- Arden K C. FoxOs in tumor suppression and stem cell maintenance. *Cell*, 2007, 128: 235–237
- Demaria M, Giorgi C, Lebedzinska M, et al. A STAT3-mediated metabolic switch is involved in tumour transformation and STAT3 addiction. *Aging*, 2010, 2: 823–842
- Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, 145: 732–744
- Cai L, Sutter B M, Li B, et al. Acetyl-CoA induces cell growth and proliferation by promoting the acetylation of histones at growth genes. *Mol Cell*, 2011, 42: 426–437
- Lu Y, Yi Y, Liu P, et al. Common human cancer genes discovered by integrated gene-expression analysis. *PLoS One*, 2007, 2: e1149
- Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad P D. Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther*, 2009, 121: 29–40
- Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme. *J Exp Med*, 2011, 208: 313–326
- Anastasiou D, Pouligiannis G, Asara J M, et al. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses. *Science*, 2011, 334: 1278–1283
- Dang C V, Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 6479–6483
- Mullen A R, Wheaton W W, Jin E S, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*, 2012, 481: 385–388
- Metallo C M, Gameiro P A, Bell E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature*, 2012, 481: 380–384
- Kruger N J, von Schaewen A. The oxidative pentose phosphate pathway: Structure and organisation. *Curr Opin Plant Biol*, 2003, 6: 236–246
- Poon E, Harris A L, Ashcroft M. Targeting the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway in cancer. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e26

- 19 Kihira Y, Yamano N, Izawa-Ishizawa Y, et al. Basic fibroblast growth factor regulates glucose metabolism through glucose transporter 1 induced by hypoxia-inducible factor-1 α in adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43: 1602–1611
- 20 Eilers M, Eisenman R N. Myc's broad reach. *Genes Dev*, 2008, 22: 2755–2766
- 21 Kim J, Lee J H, Iyer V R. Global identification of Myc target genes reveals its direct role in mitochondrial biogenesis and its E-box usage *in vivo*. *PLoS One*, 2008, 3: e1798
- 22 Zhang C, Lin M, Wu R, et al. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 16259–16264
- 23 Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res*, 2004, 64: 2627–2633
- 24 Bensaad K, Tsuruta A, Selak M A, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006, 126: 107–120
- 25 Matoba S, Kang J G, Patino W D, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006, 312: 1650–1653
- 26 Buzzai M, Jones R G, Amaravadi R K, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res*, 2007, 67: 6745–6752
- 27 Vousden K H, Ryan K M. p53 and metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 691–700
- 28 Sommermann T G, O'Neill K, Plas D R, et al. IKK β and NF- κ B transcription govern lymphoma cell survival through AKT-induced plasma membrane trafficking of GLUT1. *Cancer Res*, 2011, 71: 7291–7300
- 29 Johnson R F, Witzel I I, Perkins N D. p53-dependent regulation of mitochondrial energy production by the RelA subunit of NF- κ B. *Cancer Res*, 2011, 71: 5588–5597
- 30 Khatri S, Yepiskoposyan H, Gallo C A, et al. FOXO3a regulates glycolysis via transcriptional control of tumor suppressor TSC1. *J Biol Chem*, 2010, 285: 15960–15965
- 31 Jensen K S, Binderup T, Jensen K T, et al. FoxO3A promotes metabolic adaptation to hypoxia by antagonizing Myc function. *EMBO J*, 2011, 30: 4554–4570
- 32 Gough D J, Corlett A, Schlessinger K, et al. Mitochondrial STAT3 supports Ras-dependent oncogenic transformation. *Science*, 2009, 324: 1713–1716
- 33 Kao Y S, Fong J C. A novel cross-talk between endothelin-1 and cyclic AMP signaling pathways in the regulation of GLUT1 transcription in 3T3-L1 adipocytes. *Cell Signal*, 2011, 23: 901–910
- 34 Archer M C. Role of sp transcription factors in the regulation of cancer cell metabolism. *Genes Cancer*, 2011, 2: 712–719
- 35 Gao P, Tchernyshyov I, Chang T C, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*, 2009, 458: 762–765
- 36 Yuneva M O, Fan T W, Allen T D, et al. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type. *Cell Metab*, 2012, 15: 157–170
- 37 Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky M V, et al. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7461–7466
- 38 Gao X, Wang H, Yang J J, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase. *Mol Cell*, 2012, 45: 598–609
- 39 Isaacs J S, Jung Y J, Mole D R, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell*, 2005, 8: 143–153
- 40 Selak M A, Armour S M, MacKenzie E D, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*, 2005, 7: 77–85
- 41 Sudarshan S, Shanmugasundaram K, Naylor S L, et al. Reduced expression of fumarate hydratase in clear cell renal cancer mediates HIF-2 α accumulation and promotes migration and invasion. *PLoS One*, 2011, 6: e21037
- 42 Lee S M, Kim J H, Cho E J, et al. A nucleocytoplasmic malate dehydrogenase regulates p53 transcriptional activity in response to metabolic stress. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 738–748
- 43 Walenta S, Mueller-Klieser W F. Lactate: Mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol*, 2004, 14: 267–274
- 44 Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 417–435
- 45 Haigis M C, Mostoslavsky R, Haigis K M, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell*, 2006, 126: 941–954
- 46 Wellen K E, Hatzivassiliou G, Sachdeva U M, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*, 2009, 324: 1076–1080
- 47 Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: Lifelong remodeling of our epigenomes. *Pharmacol Res*, 2012, 65: 565–576

Transcription factors and tumor glycometabolism

TAN ZheQiong & CAO Ya

Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education; Key Laboratory of Carcinogenesis of Chinese Ministry of Public Health; Cancer Research Institute, Central South University; Molecular Imaging Research Center, Central South University; Changsha 410078, China

Reprogramming of energy metabolism has been established as a hallmark of cancer. Cancer cells demand significant energy to fuel cell proliferation. Moreover, to cope with stress such as hypoxia, cancer cells reprogram glucose metabolism by switching energy production from low-rate to largely high-rate glycolysis. This switch also increases the malignant potential. The key mechanisms underlying the glycometabolic switch involve transcription factors such as hypoxia-inducible factor-1, c-Myc, p53 and NF- κ B. These transcription factors are crucial to regulate genes involved in glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. Furthermore, metabolites and metabolic enzymes can provide feedback on the activity of glycometabolic-associated transcription factors. Therefore, elucidating the interactions between transcription factors and glucose metabolism could support anti-cancer drug development from the aspect of energy metabolism.

cancer, transcription factor, glucose metabolism

doi: 10.1360/972012-1191