

c-Myc 调控肿瘤代谢作用机制的研究进展

刘雅惠¹, 高 露¹, 王亚菁², 严 方^{1*}

(¹中国药科大学药物分析系, 南京 210009; ²中国药科大学生理学教研室, 南京 210009)

摘要 转录因子 c-Myc 广泛参与了正常细胞的增殖、分化和代谢等关键进程, 在大多数肿瘤中, MYC 原癌基因异常激活, 过量表达的 c-Myc 蛋白可以直接调控关键代谢酶的表达, 或通过抑制 microRNA 间接调控肿瘤相关的代谢通路, 表现出营养吸收增加、糖酵解和谷氨酰胺代谢增强、脂肪酸和核苷酸合成增加等代谢失调特征。本文从 c-Myc 蛋白调控肿瘤糖酵解、谷氨酰胺代谢、三羧酸循环、脂质代谢及核苷酸代谢等研究进展进行综述, 为研发靶向 c-Myc 的抗肿瘤靶点及药物提供理论参考。

关键词 c-Myc; 抗肿瘤; 糖酵解; 谷氨酰胺代谢; 三羧酸循环; 脂质代谢; 核苷酸代谢

中图分类号 R730.23 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2021)03-0379-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210316

引用本文 刘雅惠, 高露, 王亚菁, 等. c-Myc 调控肿瘤代谢作用机制的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(3):379-386.

Cite this article as: LIU Yahui, GAO Lu, WANG Yajing, et al. Advances in the research on mechanism of tumor metabolism regulated by c-Myc[J]. J China Pharm Univ, 2021, 52(3):379-386.

Advances in the research on mechanism of tumor metabolism regulated by c-Myc

LIU Yahui¹, GAO Lu¹, WANG Yajing², YAN Fang^{1*}

¹Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Department of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The transcription factor c-Myc regulates the proliferation, differentiation, metabolism and other key processes of normal cells extensively. The unleashed MYC oncogene frequently produces abundant c-Myc protein, which directly regulates the gene expression of key metabolic enzymes, or tumor-related metabolic pathways by inhibiting microRNA, leading to abnormal metabolism characterized by heightened nutrients uptake, enhanced glycolysis and glutaminolysis, and elevated fatty acid and nucleotide synthesis. This paper briefly summarizes how c-Myc regulated metabolism on glycolysis, glutamine metabolism, tricarboxylic acid cycle, lipid metabolism and nucleotide synthesis in cancer cell, which provides some theoretical reference for the development of antitumor targets and drugs involving c-Myc.

Key words c-Myc; antitumor; glycolysis; glutamine metabolism; tricarboxylic acid cycle; lipid metabolism; nucleotide metabolism

致癌转录因子 c-Myc(也称 Myc)可直接结合基因启动子区的 E-box 调控多种基因的表达, 通过调节多达 15% 的人类基因参与细胞周期以及细胞生长、凋亡、分化和代谢等关键进程^[1], 其表达水平在正常细胞中受到生长因子依赖信号的严格控制, 在肿瘤细胞中通过多种机制解除调控并增强活

性。许多研究结果证实, c-Myc 过表达与肿瘤的发生发展有密切联系。例如, c-Myc 的表达水平升高可促进原癌基因 RAS 突变引发的胶质瘤生长^[2], 并参与了人类恶性肿瘤基因表达的表观遗传调控^[3]。

大量研究表明, 肿瘤发病风险增加与代谢异常密切相关, 恶性肿瘤可发生代谢重编程^[4]。肿瘤

代谢重编程是由于肿瘤细胞内一些基因结构与功能改变导致的一系列代谢改变,这些代谢改变将利于肿瘤恶性增殖和适应不利生存环境。在一些肿瘤组织培养和转基因模型中可以观察到c-Myc蛋白参与代谢重编程,其表达失调促进了细胞的增殖和生长,影响中间代谢通路的关键酶,如己糖激酶2、磷酸果糖激酶1、烯醇化酶1^[5-6]、脂肪酸合成酶^[7]等,以适应不断生长的肿瘤细胞对合成代谢产物的需求增长^[8]。此外,c-Myc对肿瘤细胞代谢的影响既与癌基因活性、肿瘤组织有关,也依赖于与微环境成分的相互作用^[9-10],c-Myc失调所引起的代谢变化在不同类型的肿瘤中也会有所不同,这显示了c-Myc在肿瘤细胞代谢调控中的复杂作用机制。本文分析了c-Myc蛋白及其下游因子在

肿瘤发生发展中的效应机制,综述了c-Myc蛋白在整体上对肿瘤细胞代谢的调控作用。

1 转录因子c-Myc

c-Myc转录因子由MYC基因编码,该基因属于MYC原癌基因家族(除MYC基因外还包括编码N-Myc的MYCN基因和编码L-Myc的MYCL基因)。该转录因子可与另一种螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链蛋白MAX进行二聚化,从而结合DNA并调控基因表达^[11]。在没有形成二聚体的情况下c-Myc蛋白是无序的,特别是其bHLH-LZ结构域,但与MAX蛋白结合时可形成螺旋结构的异源二聚体,并与基因启动E-box区结合,从而使下游基因激活或抑制,如图1所示^[12]。

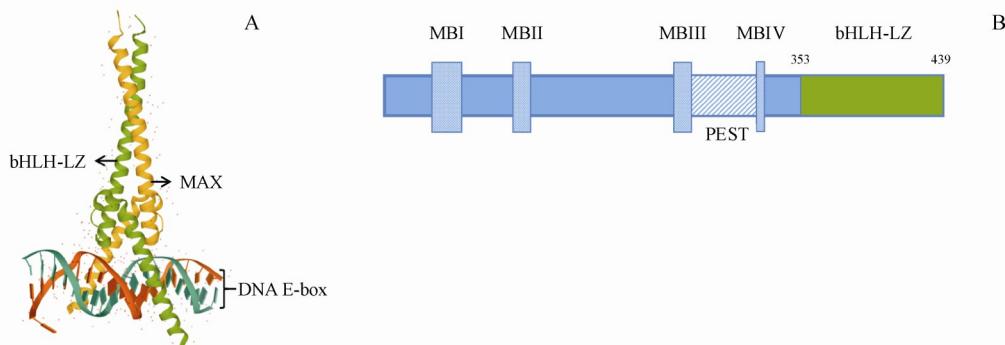


图1 c-Myc蛋白相关结构

A:c-Myc的bHLH-LZ结构域和MAX组成的异源二聚体与DNA的E-box形成复合物的晶体结构(Protein Data Bank, PDB code:1NKP);B:c-Myc蛋白结构域 MAX: Myc 相关因子 X; MB I 、 MB II 、 MB III 、 MB IV: c-Myc 蛋白高度保守的 4 个 Myc box(MB) 结构域; PEST: c-Myc 蛋白富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)和苏氨酸(T)的肽序列; bHLH-LZ: c-Myc 蛋白无序的 bHLH-LZ 结构域,与 MAX 蛋白结合可形成螺旋结构

c-Myc作为一种转录因子,激活或抑制参与细胞过程(包括转录、翻译、染色质修饰和蛋白质降解等)的基因,在维持细胞稳态中发挥了关键作用。近年研究表明,c-Myc蛋白可与几乎所有的活性启动子和大多增强子结合,从而调控细胞生长进程中关键基因的表达^[13-15]。由于其具有致癌可能性,正常情况下,MYC基因在转录过程中、转录后和翻译后都受到严格调控,一旦其通过染色体易位、插入突变和基因扩增等机制解除调控,c-Myc蛋白将积累至致癌水平,引发细胞代谢重编程,以维持肿瘤细胞的高速增殖,导致肿瘤的发生与发展^[16]。

2 肿瘤的代谢重编程

代谢重编程是恶性肿瘤的一个标志,异常的

代谢变化在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。早在1920年研究发现肿瘤细胞存在能量代谢异常,表现为氧气充足的条件下糖酵解过度活跃、葡萄糖摄取率高、无氧代谢产物乳酸含量高,被称为有氧糖酵解或“瓦伯格效应(Warburg effect)”^[17]。

近年研究发现,乙肝相关肝癌与癌旁组织比较的特异性代谢差异,包括糖酵解、脂代谢和谷氨酰胺代谢途径的异常增高^[18]。随着人们对肿瘤生物学及肿瘤代谢的了解深入,发现肿瘤组织中的代谢异常远比之前认知复杂^[4]。除了能量代谢异常外,肿瘤组织中还存在氨基酸代谢^[19]、碳代谢异常^[20]等;与正常组织相比,不同的肿瘤细胞与肿瘤组织存在代谢异质性;非原发部位的局部肿瘤在肿瘤转移过程中也体现了对代谢重编程的依赖^[4]。肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞的代谢十分活跃,

生命活动所需的基本物质、营养成分等在代谢网络中的流向和流量被重新定义, 在平衡细胞能量需求和合成代谢的基础上, 向利于生物大分子合成的方向发展, 促进肿瘤细胞的倍增及侵袭转移。

3 c-Myc 与肿瘤异常代谢的关系

3.1 c-Myc 调控肿瘤细胞的糖酵解通路

瓦伯格效应中, 肿瘤细胞摄取大量的葡萄糖进行有氧糖酵解, 以满足细胞快速生长和侵袭转移对 ATP 的高需求^[6]。如图 2 所示, c-Myc 可以通过增加葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)的表达或是上调糖酵解通路中关键酶^[21], 包括己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)^[22]、磷酸果糖激酶 1(phosphofructokinase 1, PFK1)和烯醇化酶 1(enolase 1, ENO1)等来辅助人乳腺上皮细胞摄取葡萄糖进行有氧糖酵解, 促进上皮细胞间质化, 增强细胞迁移侵袭能力。乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)可以将糖酵解和谷氨酰胺分解途径产生的丙酮酸作为底物, 在将其转化为乳酸的过程中同时产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD), 以弥补糖酵解过程对这种递氢体的消耗。c-Myc 过表达可促进 LDHA 表达(图 2), 维持糖酵解通量, 并产生过量乳酸导致细胞外基质酸化, 降低 T 细胞输出乳酸的能力, 从而降低 T 细胞的活性, 在促肿瘤免疫逃逸方面发挥积极作用^[23-24]。除了直接调节糖酵解通路中的关键酶表达, c-Myc 还可以通过阻断转录因子 MondoA 的功能, 抑制三阴性乳腺癌中糖酵解负调节因子的转录, 间接促进葡萄糖进入有氧糖酵解过程^[25]。此外, c-Myc 还可以通过促进一些剪接因子的表达上调成熟型丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)(图 2), 从而促进胶质瘤的有氧糖酵解^[26]。

在肿瘤细胞糖酵解通路中, 丙酮酸激酶的米氏常数较高, 其与底物磷酸烯醇式丙酮酸具有较低的亲和力, 导致糖酵解中间体 6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate)和 3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate)的浓度升高, 从而引发两条生物合成分支: 戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP)和丝氨酸合成途径(serine synthesis pathway, SSP)^[26]。

戊糖磷酸途径(PPP)包括两个阶段: 第一阶段利用 6-磷酸葡萄糖氧化生成 5-磷酸核酮糖, 可用

于核苷酸生物合成; 第二阶段中 5-磷酸核酮糖经过一系列转酮基及转醛基反应, 最后生成 3-磷酸甘油醛及 6-磷酸果糖, 二者还可重新进入糖酵解途径进行代谢^[27]。针对不同细胞模型进行研究, 发现 c-Myc 对于这两个阶段都有促进作用。Morrish 等^[28]发现, 经血清诱导的大鼠成纤维细胞中 c-Myc 异常激活, 葡萄糖向核糖转化的通量增加。在活化的 T 细胞中, c-Myc 增加了葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)和转酮醇酶(transketolase, TKT)的表达(图 2), 两者分别参与了戊糖磷酸途径的氧化和非氧化阶段^[29]。

丝氨酸合成途径(SSP)是糖酵解通路的第 2 个重要分支, 通常在肿瘤细胞中上调。糖酵解途径中的 3-磷酸甘油酸经磷酸甘油酸脱氢酶催化, 再途经中间产物后合成丝氨酸, 在丝氨酸羟甲基转移酶(serine hydroxymethyltransferase, SHMT)催化下转化为甘氨酸, 从而为一碳代谢(one-carbon metabolism)提供中间体, 一碳代谢可以将氨基酸代谢与核苷酸及一些重要物质的生物合成联系起来^[30]。在肝细胞癌细胞系及 c-Myc 驱动的肝肿瘤中均发现 c-Myc 可上调 SHMT(图 2), 最终导致甘氨酸合成增加, 促进肿瘤细胞中的生物大分子合成^[31-32]。以上研究均表明致癌转录因子 c-Myc 直接或间接地参与调控肿瘤代谢中的糖酵解途径, 影响底物葡萄糖摄取和代谢物乳酸的产生, 同时也参与调节糖酵解通路的两个重要生物合分支。

3.2 c-Myc 调控肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺是一种带有氨基基团的人体非必需氨基酸, 在血液中含量最为丰富, 几乎参与增殖细胞中的每个生物合成途径。在恶性肿瘤中, 谷氨酰胺的一个重要作用是在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的催化下水解生成谷氨酸, 通过谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)催化的直接脱氨作用以 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的形式进入三羧酸循环, 为细胞的恶性增殖提供能量, 这种情况称之为“谷氨酰胺成癌”^[33]。为满足肿瘤细胞对谷氨酰胺需求的增加, 细胞膜上谷氨酰胺转运体在不同肿瘤细胞中均有上调^[34]。Qing 等^[35]研究表明, 在神经母细胞瘤细胞中, c-Myc 可上调溶质载体家族蛋白(solute carrier family 1 member 5, SLC1A5)的表达(图 2), 促进肿瘤细胞对谷氨酰

胺的摄取。此外, c-Myc 可以直接或间接地上调 GLS 表达(图 2), 例如 c-Myc 介导的 miR-23 表达抑制可以反向促进人淋巴瘤细胞和前列腺癌细胞中 GLS 的翻译合成^[36]; 除此之外, 也有研究显示, 胰腺癌中过表达的 c-Myc 会以 mTOR 依赖的方式控制 GLS 水平^[37]。而在肾癌体内研究中, c-Myc 则主要通过增强 GLS1 的表达来促进谷氨酰胺降解^[38]。

由谷氨酰胺降解产生的谷氨酸除了以 α -KG 的形式进入三羧酸循环外, 还可以在转氨酶的作用下, 催化氨基转移到草酰乙酸或丙酮酸上, 同时产生非必需氨基酸天冬氨酸和丙氨酸。在 c-Myc 失调引发的肾癌中可以检测到天冬氨酸和丙氨酸水平的升高^[38]。乳腺癌中细胞对谷氨酸脱氢酶或转氨酶活性的依赖都与 c-Myc 的高水平相关^[39]。此外, 谷氨酸还可以生物转化为脯氨酸。阻断脯氨酸的生物合成, 可抑制肿瘤细胞生长。尽管这两种氨基酸之间的转化是可逆的, 但在淋巴癌、肺癌、黑色素瘤及前列腺癌等细胞系中, c-Myc 可间接抑制脯氨酸氧化酶的翻译合成, 促进反应向脯氨酸生成的方向进行; 同时, c-Myc 可上调参与脯氨酸生物合成的 1-吡咯啉-5-羧酸(1-pyrroline-5-carboxylate, P5C)合成酶(P5CS)和还原酶(PYCR)的表达(图 2), 促进谷氨酸转化为脯氨酸^[40]。

值得注意的是, 不同肿瘤的谷氨酰胺代谢特征具有显著的异质性。例如在肝癌等依赖于谷氨酰胺代谢的肿瘤细胞中, 外源性的谷氨酰胺的缺乏会导致细胞的死亡^[33], 而肺癌^[41]、乳腺癌细胞系^[42]内可产生内源性谷氨酰胺。这种差异主要是由于谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达异质性造成的。GS 可以在胞质中催化谷氨酸和氨生成谷氨酰胺^[41], 使肿瘤细胞的快速代谢增殖不受限于外源的谷氨酰胺供应。致癌水平的 c-Myc 可以驱动和上调 GS 的表达(图 2)。Bott 等^[42]对小鼠的乳腺癌模型进行研究, 结果显示 c-Myc 可上调肿瘤细胞中的胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶, 导致编码 GS 的基因启动子去甲基化, 从而增强 GS 表达并进一步促进细胞增殖和异种移植瘤的生长。从以上研究可以发现, 肿瘤的环境和代谢需求不同, c-Myc 可能通过各种途径促进谷氨酰胺合成或降解, 并且由于与肿瘤微环境的相互作用和完整的器官结构都会影响代谢依赖性, 在体内研究 c-Myc 对谷氨酰胺代谢的调控更为重要^[43]。

3.3 c-Myc 调控肿瘤细胞的三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)代谢物

TCA 循环是糖酵解、谷氨酰胺代谢及脂质代谢等重要代谢通路的枢纽, 能够产生用于生物大分子合成的前体物质, 维持细胞增殖的需求。TCA 循环中的主要代谢物乙酰辅酶 A(acetyl-CoA)是脂质代谢中的重要前体成分。随着脂质组学技术的发展。有研究表明, 从头合成脂质可以为增殖的肿瘤细胞提供合成子细胞质膜和细胞器膜的磷脂成分从而为肿瘤细胞的恶性增殖创造条件^[44]。脂肪酸的从头合成以乙酰辅酶 A 为底物。乙酰辅酶 A 来源于葡萄糖或谷氨酰胺, 可通过 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)催化反应得到。在细胞质中, 乙酰辅酶 A 被乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)转化为丙二酰辅酶 A, 随后在脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)催化下生物合成棕榈酸酯。研究表明 c-Myc 可以通过上调上述 3 种酶的表达促进大鼠成纤维细胞中脂肪酸的生物合成(图 2), 加速肿瘤细胞的脂质合成^[7]。除了乙酰辅酶 A, c-Myc 也可以调控 TCA 循环中的其他关键代谢产物。琥珀酸脱氢酶复合体亚基 A(succinate dehydrogenase complex subunit A, SDHA)是线粒体-内膜结合酶复合物, 可催化 TCA 循环中的琥珀酸氧化为富马酸(图 2)。最近的研究表明, 人纤维肉瘤细胞中高表达的 c-Myc 可通过激活其协同转录因子, 介导线粒体 SIRT3 去乙酰化酶降解, 使 SDHA 维持乙酰化修饰状态并失去催化活性, 从而导致细胞内琥珀酸积累, 促进肿瘤特异性基因表达^[3]。上述研究显示 c-Myc 可以通过调控 TCA 循环中的关键酶影响代谢产物的合成与转化, 促进肿瘤进展。

3.4 c-Myc 调控肿瘤细胞的脂质代谢

细胞脂质代谢的重编程有助于肿瘤细胞的恶性转化和进展^[45]。研究表明, 脂质代谢与肿瘤细胞的转移、化学耐药性以及细胞的分化均有关^[46–48]。在快速增殖的肿瘤细胞中, 脂质合成为细胞各种膜结构的形成提供了原料, 线粒体内脂肪酸氧化可以为肿瘤细胞提供能量和氧化还原稳态^[49]。前文提到, c-Myc 可以通过三羧酸循环中的乙酰辅酶 A 参与从头合成脂肪酸, 除此之外, 在小鼠成纤维细胞及人伯基特淋巴瘤细胞系中, 过表达的 c-Myc 可以通过与转录因子 MondoA 相互作用

促进脂肪酸合成^[11]。Gouw 等^[50]研究发现, c-Myc 可以诱导肝癌细胞系中胆固醇调节元件结合蛋白 1 的表达, 并与其协同激活脂肪酸合成基因的转录。而在人类乳腺上皮细胞中, 致癌水平的 c-Myc 则会上调细胞膜上脂肪酸转运蛋白及线粒体内膜上肉毒碱棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)的表达, 加速脂肪酸进入线粒体中发生氧化分解, 从而为肿瘤细胞的增殖和迁移提供能量^[51]。除脂肪酸外, c-Myc 还可以上调胆固醇合成过程的关键酶, 造成胆固醇代谢异常, 促进食管鳞状细胞癌的恶性转化^[52]。以上研究表明, 在不同的肿瘤背景下, c-Myc 在刺激肿瘤细胞脂肪酸合成或氧化及胆固醇合成方面都发挥了关键作用。

3.5 c-Myc 调控肿瘤细胞的己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)

在 HBP 通路中, 葡萄糖和谷氨酰胺可通过代谢产生乙酰氨基葡萄糖尿苷二磷酸(uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc), 经 O-GlcNAc 糖基转移酶(O-GlcNAc transferase,

OGT)催化完成蛋白质丝氨酸或苏氨酸残基上的 O-GlcNAc 修饰^[53]。肿瘤细胞中葡萄糖摄取增多, HBP 通量增加, 高葡萄糖浓度下, 有 2%~5% 的葡萄糖被用来生成 UDP-GlcNAc, 而 OGT 的整体催化活性受其供体底物 UDP-GlcNAc 浓度的控制, 因此 UDP-GlcNAc 浓度升高能够刺激细胞中靶蛋白发生 O-GlcNAc 修饰。蛋白的 O-GlcNAc 修饰可以促进葡萄糖和谷氨酰胺的摄取, 参与调控了多种致癌过程^[54]。在乳腺癌细胞中^[55], c-Myc 通过上调伴侣蛋白 HSP90 的表达来稳定 OGT, 从而促进下游靶蛋白发生 O-GlcNAc 修饰(图 2)。c-Myc 的 Thr58 位可以发生磷酸化修饰, 促进 c-Myc 自身降解, 在同一位点上发生 O-GlcNAc 修饰可以竞争性抑制磷酸化修饰, 增强 c-Myc 稳定性, 从而大大增加了乳头瘤病毒的致癌风险^[56]。目前针对 c-Myc 与 HBP 之间的调控关系研究较少, 但经由 HBP 途径完成的靶蛋白 O-GlcNAc 修饰与肿瘤发生发展密切相关, 近年来受到研究人员的广泛关注。深入研究致癌转录因子 c-Myc 与 HBP 及 O-GlcNAc 修饰之间

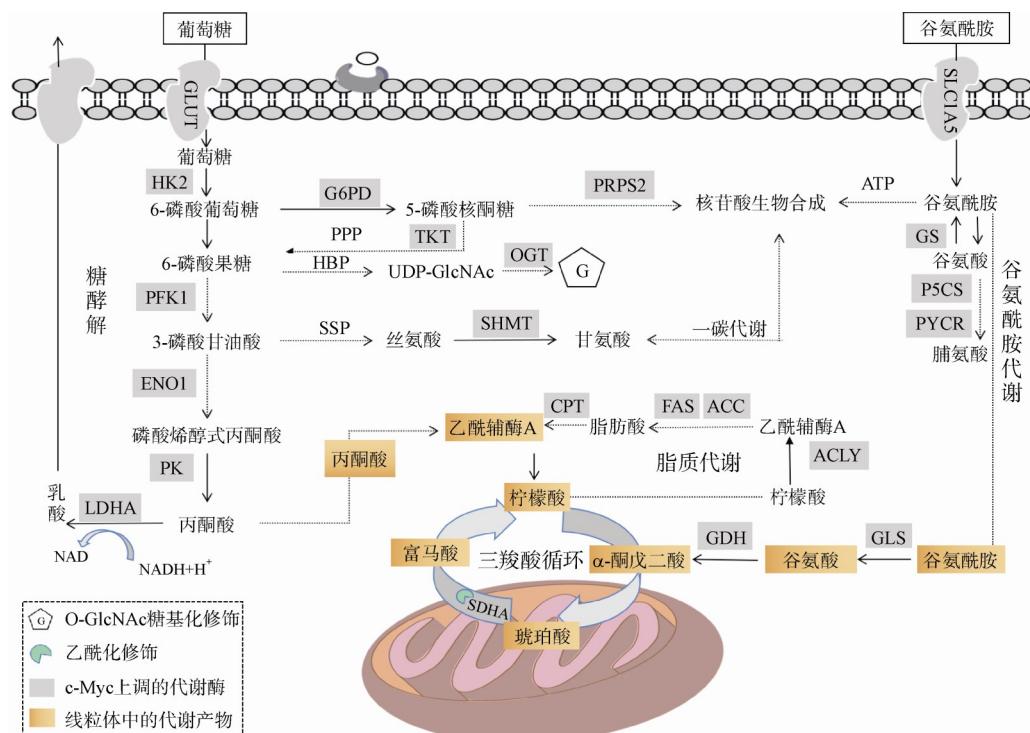


图 2 c-Myc 参与调控肿瘤糖酵解、谷氨酰胺代谢、三羧酸循环、脂质代谢、己糖胺及核苷酸生物合成等代谢进程

GLUT1: 葡萄糖转运体 1; HK2: 己糖激酶 2; PFK1: 磷酸果糖激酶 1; ENO1: 烯醇化酶 1; PK: 丙酮酸激酶; LDHA: 乳酸脱氢酶 A; NAD: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; G6PD: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; TKT: 转酮醇酶; OGT: O-GlcNAc 糖基转移酶; SHMT: 丝氨酸羟甲基转移酶; CPT: 肉毒碱棕榈酰基转移酶; FAS: 脂肪酸合成酶; ACC: 乙酰辅酶 A 羧化酶; ACY: ATP 柠檬酸裂解酶; SDHA: 琥珀酸脱氢酶复合体亚基 A; GDH: 谷氨酸脱氢酶; GLS: 谷氨酰胺酶; GS: 谷氨酰胺合成酶; P5CS: 1-吡咯啉-5-羧酸合成酶; PYCR: 1-吡咯啉-5-羧酸还原酶; SLC1A5: 溶质载体家族蛋白; PRPS2: 磷酸核糖焦磷酸合成酶 2; PPP: 戊糖磷酸途径; HBP: 己糖胺生物合成途径; SSP: 丝氨酸合成途径

的关系将为抗肿瘤研究提供新的思路和方向。

3.6 c-Myc 增强肿瘤细胞中核苷酸的生物合成

核苷酸是生物体内核酸的重要组成,参与了多种代谢和调节活动。在无限增殖的肿瘤细胞中,转录和复制活动更加频繁,核苷酸的生物合成也随之增强;c-Myc作为转录因子,在核苷酸生物合成方面同样具有协调促进作用。研究表明^[43],嘌呤和嘧啶核苷酸的生物合成中需要的底物——天冬氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、磷酸核糖等,其代谢可以受c-Myc调控。其中,c-Myc对天冬氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺的代谢调控已在前文中说明,不再赘述。磷酸核糖焦磷酸是嘌呤和嘧啶补救合成的关键底物,c-Myc可以上调磷酸核糖焦磷酸合成酶2(phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2, PRPS2)促进伯基特淋巴瘤细胞内核苷酸的生物合成^[57]。此外,c-Myc还可以通过上调核糖核苷酸还原酶亚单位M2,促进核糖核苷酸还原为脱氧核苷酸,在侵袭性B细胞淋巴瘤中协同发挥促癌作用^[58]。然而目前关于c-Myc如何对关键酶的活性和功能产生调控的研究仍未清晰,因此,深入研究c-Myc在肿瘤中协同调控核苷酸代谢的机制,对开发以核苷酸代谢干预为基础的新药具有重要的指导作用。

4 总 结

在正常细胞生长和分裂过程中,代谢是精确协调的过程,包含了许多种代谢反应以及代谢物,在体内与微环境相互作用形成功能性代谢网络,而代谢失调往往与多种肿瘤的发生发展有关。近年来,越来越多的科研工作者开始关注肿瘤中异常代谢的特征,发掘肿瘤发生发展过程中与代谢依赖性密切相关的靶点蛋白。c-Myc在正常细胞中受到严格调控,以响应营养供应和代谢应激,维持细胞的正常生理功能,一旦其编码基因发生突变,c-Myc蛋白持续积累,将促进包括肿瘤特异性基因在内的多种基因表达,参与肿瘤的发生与发展。致癌水平的c-Myc蛋白可与几乎所有的活性启动子结合,驱动葡萄糖代谢、谷氨酰胺代谢、脂肪酸合成、核苷酸合成及O-GlcNAc修饰等进程。大量研究证实c-Myc蛋白可以通过调控代谢通路中的关键酶,如G6PD、SHMT、FAS和GLS等,广泛参与到肿瘤细胞的代谢调控中。从此角度出发,可以考虑通过调节机体的c-Myc相关代谢酶水平

来调控机体的异常代谢,改善机体的肿瘤微环境从而达到抑制肿瘤细胞生长的效果。此外,c-Myc本身是否在不同时间及不同的肿瘤内选择性激活也将是一个重要的探索领域。因此,深度挖掘c-Myc介导的肿瘤代谢改变中的激活和调控作用将为肿瘤的治疗及新型抗肿瘤药物的开发提供思路。

References

- [1] Dang CV. MYC on the path to cancer[J]. *Cell*, 2012, **149**(1): 22-35.
- [2] Annibali D, Whitfield JR, Favuzzi E, et al. Myc inhibition is effective against glioma and reveals a role for Myc in proficient mitosis[J]. *Nat Commun*, 2014, **5**:4632.
- [3] Li ST, Huang, Shen S, et al. Myc-mediated SDHA acetylation triggers epigenetic regulation of gene expression and tumorigenesis[J]. *Nat Metab*, 2020, **2**(3):256-269.
- [4] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, **368**(6487):5473.
- [5] Kim JW, Zeller KI, Wang YY, et al. Evaluation of myc E-box phylogenetic footprints in glycolytic genes by chromatin immunoprecipitation assays[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(13): 5923-5936.
- [6] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells [J]? *Trends Biochem Sci*, 2016, **41** (3): 211-218.
- [7] Edmunds LR, Sharma L, Kang A, et al. C-Myc programs fatty acid metabolism and dictates acetyl-CoA abundance and fate [J]. *J Biol Chem*, 2015, **290**(33):20100.
- [8] Cunningham JT, Moreno MV, Lodi A, et al. Protein and nucleotide biosynthesis are coupled by a single rate-limiting enzyme, PRPS2, to drive cancer[J]. *Cell*, 2014, **157**(5):1088-1103.
- [9] Davidson SM, Papagiannopoulos T, Olenchock BA, et al. Environment impacts the metabolic dependencies of ras-driven non-small cell lung cancer [J]. *Cell Metab*, 2016, **23** (3): 517-528.
- [10] Mayers JR, Vander Heiden MG. Nature and nurture: what determines tumor metabolic phenotypes[J]? *Cancer Res*, 2017, **77** (12):3131-3134.
- [11] Carroll PA, Diolaiti D, McFerrin L, et al. Deregulated Myc requires MondoA/MLX for metabolic reprogramming and tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2015, **27**(2):271-285.
- [12] Nair SK, Burley SK. X-ray structures of myc-max and mad-max recognizing DNA - molecular bases of regulation by proto-oncogenic transcription factors[J]. *Cell*, 2003, **112**(2):193-205.
- [13] Dang CV. Gene regulation: fine-tuned amplification in cells[J]. *Nature*, 2014, **511**(7510):417-418.
- [14] Sabò A, Kress TR, Pelizzola M, et al. Selective transcriptional

- regulation by Myc in cellular growth control and lymphomagenesis[J]. *Nature*, 2014, **511**(7510):488-492.
- [15] Walz S, Lorenzin F, Morton J, et al. Activation and repression by oncogenic MYC shape tumour-specific gene expression profiles[J]. *Nature*, 2014, **511**(7510):483-487.
- [16] Macek P, Cliff MJ, Embrey KJ, et al. Myc phosphorylation in its basic helix-loop-helix region destabilizes transient α -helical structures, disrupting Max and DNA binding[J]. *J Biol Chem*, 2018, **293**(24):9301-9310.
- [17] Zhou W, Liotta LA, Petricoin EF. The Warburg effect and mass spectrometry-based proteomic analysis[J]. *Cancer Genom Proteom*, 2017, **14**(4):211-218.
- [18] Gao Q, Zhu HW, Dong LQ, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2019, **179**(2):561-577.
- [19] Ananieva E. Targeting amino acid metabolism in cancer growth and anti-tumor immune response[J]. *World J Biol Chem*, 2015, **6**(4):281-289.
- [20] Gentric G, Mieulet V, Mechta-Grigoriou F. Heterogeneity in cancer metabolism: new concepts in an old field[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, **26**(9):462-485.
- [21] Coller HA. MYC sets a tumour-stroma metabolic loop[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(5):506-507.
- [22] Yan W, Wu X, Zhou W, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(5):597-609.
- [23] San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect[J]. *Carcinogenesis*, 2017, **38**(2):119-133.
- [24] Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, **105**(48):18782-18787.
- [25] Shen LL, O'Shea JM, Kaadige MR, et al. Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer through Myc suppression of TXNIP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112**(17):5425-5430.
- [26] Israelsen WJ, Vander Heiden MG. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, **43**:43-51.
- [27] Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, **39**(8):347-354.
- [28] Morrish F, Noonan J, Perez-Olsen C, et al. Myc-dependent mitochondrial generation of acetyl-CoA contributes to fatty acid biosynthesis and histone acetylation during cell cycle entry[J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(47):36267-36274.
- [29] Wang RN, Dillon CP, Shi LZ, et al. The transcription factor myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation [J]. *Immunity*, 2011, **35**(6):871-882.
- [30] Yang M, Vousden KH. Serine and one-carbon metabolism in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(10):650-662.
- [31] Anderton B, Camarda R, Balakrishnan S, et al. MYC-driven inhibition of the glutamate-cysteine ligase promotes glutathione depletion in liver cancer [J]. *EMBO Rep*, 2017, **18** (4) : 569-585.
- [32] Sun LC, Song LB, Wan QF, et al. cMyc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions [J]. *Cell Res*, 2015, **25** (4):429-444.
- [33] Still ER, Yuneva MO. Hopefully devoted to Q: targeting glutamine addiction in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2017, **116** (11) : 1375-1381.
- [34] Bhutia YD, Ganapathy V. Glutamine transporters in mammalian cells and their functions in physiology and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1863**(10):2531-2539.
- [35] Qing GL, Li B, Vu A, et al. ATF₄ regulates MYC-mediated neuroblastoma cell death upon glutamine deprivation [J]. *Cancer Cell*, 2012, **22**(5):631-644.
- [36] Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. C-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism[J]. *Nature*, 2009, **458**(7239):762-765.
- [37] Csibi A, Lee G, Yoon SO, et al. The mTORC1/S6K1 pathway regulates glutamine metabolism through the eIF4B-dependent control of c-Myc translation[J]. *Curr Biol*, 2014, **24**(19):2274-2280.
- [38] Shroff EH, Eberlin LS, Dang VM, et al. MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112** (21):6539-6544.
- [39] Korangath P, Teo WW, Sadik H, et al. Targeting glutamine metabolism in breast cancer with aminoxyacetate [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(14):3263-3273.
- [40] Liu W, Hancock CN, Fischer JW, et al. Proline biosynthesis augments tumor cell growth and aerobic glycolysis: involvement of pyridine nucleotides[J]. *Sci Rep*, 2015, **5**:17206.
- [41] Yuneva MO, Fan TW, Allen TD, et al. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type[J]. *Cell Metab*, 2012, **15**(2):157-170.
- [42] Bott AJ, Peng IC, Fan YJ, et al. Oncogenic myc induces expression of glutamine synthetase through promoter demethylation [J]. *Cell Metab*, 2015, **22**(6):1068-1077.
- [43] Dejure FR, Eilers M. MYC and tumor metabolism: chicken and egg[J]. *EMBO J*, 2017, **36**(23):3409-3420.
- [44] Ma XX, Chong L, Tian R, et al. Identification and quantitation of lipid C=C location isomers: a shotgun lipidomics approach enabled by photochemical reaction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, **113**(10):2573-2578.
- [45] DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabo-

- lism[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5):e1600200.
- [46] Keckesova Z, Donaher JL, de Cock J, et al. LACTB is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state [J]. *Nature*, 2017, 543(7647):681-686.
- [47] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. *Nature*, 2017, 541(7635):41-45.
- [48] Tadros S, Shukla SK, King RJ, et al. *De novo* lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic *Reticulum* stress in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20):5503-5517.
- [49] Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress [J]. *Nature*, 2012, 485(7400):661-665.
- [50] Gouw AM, Margulis K, Liu NS, et al. The MYC oncogene cooperates with sterol-regulated element-binding protein to regulate lipogenesis essential for neoplastic growth [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3):556-572.
- [51] Casciano JC, Perry C, Cohen-Nowak AJ, et al. MYC regulates fatty acid metabolism through a multigenic program in claudin-low triple negative breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(6):868-884.
- [52] Zhong CX, Fan LM, Yao F, et al. HMGCR is necessary for the tumorigenecity of esophageal squamous cell carcinoma and is regulated by Myc [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4123-4129.
- [53] Leone RD, Powell JD. Metabolism of immune cells in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9):516-531.
- [54] Ferrer CM, Sodi VL, Reginato MJ. O-GlcNAcylation in cancer biology: linking metabolism and signaling [J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(16):3282-3294.
- [55] Sodi VL, Khaku S, Krutilina R, et al. mTOR/MYC axis regulates O-GlcNAc transferase expression and O-GlcNAcylation in breast cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(5):923-933.
- [56] Zeng Q, Zhao RX, Chen J, et al. O-linked GlcNAcylation elevated by HPV E6 mediates viral oncogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(33):9333-9338.
- [57] Li T, Song L, Zhang Y, et al. Molecular mechanism of c-Myc and PRPS1/2 against thiourine resistance in Burkitt's lymphoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12):6704-6715.
- [58] Restelli V, Lupi M, Chilà R, et al. DNA damage response inhibitor combinations exert synergistic antitumor activity in aggressive B-cell lymphomas [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(7):1255-1264.



中国药科大学学报

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号：28-115, 欢迎订阅, 欢迎投稿！