



从糖代谢酶新功能角度重新解读Warburg效应

纪英姿, 孙林冲*

南方医科大学附属广东省人民医院医学研究中心, 广州 510080

* 联系人, E-mail: sunlc@mail.ustc.edu.cn

收稿日期: 2025-07-20; 接受日期: 2025-09-10; 网络版发表日期: 2025-12-25

国家自然科学基金(批准号: 82422057和82273221)、2024年度基础与应用基础研究专题广州市科技菁英“领航”项目(批准号: 2024A04J6493)、南医科技攀峰青年人才培养专项计划(批准号: G623281133)和广东省肺癌转化医学重点实验室(批准号: 2017B030314120)资助

摘要 肿瘤细胞表现出独特的代谢重编程特征, 其中有氧糖酵解/瓦尔堡效应(Warburg effect)是最显著的特征之一. 传统观点认为代谢酶的功能主要局限于催化生化反应; 但近年的研究陆续发现, 除代谢功能外, 代谢酶通过非酶活性在肿瘤发生发展中同样发挥着至关重要的作用. 本文以糖代谢及其相关通路代谢酶为例, 系统综述了己糖激酶2(HK2)、烯醇化酶1(ENO1)、丙酮酸激酶M2(PKM2)等通过转录调控、RNA结合、细胞器易位、分泌及蛋白互作等非酶机制参与肿瘤进程及免疫逃逸的分子机制. 探讨这些发现对肿瘤靶向治疗的启示, 并提出针对这些代谢酶非经典功能的临床干预策略.

关键词 Warburg效应, 肿瘤代谢, 葡萄糖代谢, 代谢酶, 非经典功能

肿瘤细胞的代谢重编程是肿瘤的标志性特征之一. Warburg effect描述肿瘤细胞即使在有氧条件下也倾向于通过糖酵解途径获取能量的现象. 这种代谢改变不仅为快速增殖的肿瘤细胞提供必需的能量及生物大分子前体, 还通过代谢中间产物调节细胞内的多种信号通路^[1]. 传统观点认为代谢酶的功能主要局限于生化酶促反应, 但近年研究发现, 这些酶通过非酶活性在肿瘤发生发展中发挥着更为复杂的作用.

代谢酶的非经典功能(moonlighting function/non-canonical functions)主要包括: 作为转录因子或共激活因子调控基因表达, 作为RNA结合蛋白影响mRNA稳定性或翻译, 通过细胞器易位调节亚细胞定位, 分泌到细胞外参与细胞间通讯, 以及与其他非代谢相关蛋

白相互作用等. 这些非酶功能使得代谢酶成为肿瘤细胞适应微环境、逃避免疫监视和抵抗治疗的重要媒介^[2-4]. 理解这些代谢酶的非酶功能及其机制, 对于开发基于肿瘤代谢酶异常的新型治疗策略具有重要意义.

1 代谢重编程与靶向代谢干预肿瘤

肿瘤代谢研究领域的奠基性理论始于20世纪20年代德国科学家Warburg^[5]提出的代谢异常现象: 实体肿瘤组织在氧气供给充足条件下仍优先通过糖酵解途径生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 这种现象被定义为有氧糖酵解(aerobic glycolysis)或Warburg

引用格式: 纪英姿, 孙林冲. 从糖代谢酶新功能角度重新解读Warburg效应. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 489–502

Ji Y Z, Sun L C. Revisiting the Warburg effect: moonlighting functions of glycolytic-related enzymes in tumorigenesis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 489–502, doi: 10.1360/SSV-2025-0122

effect. 其典型代谢表型特征包括葡萄糖摄取速率异常升高、乳酸过量分泌等. 后续研究表明, 代谢重编程的驱动机制具有多维度特征, 涉及原癌基因激活^[6]、抑癌基因失活、低氧微环境诱导及肿瘤细胞与间质/免疫细胞互作等复杂的调控网络^[7,8]. 随着代谢组学与多组学技术的发展, 现代肿瘤代谢研究已突破传统糖酵解和三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)的知识体系和理论框架. 近年来的研究陆续表明, 肿瘤细胞存在系统性的代谢重编程现象, 涉及脂肪酸合成与氧化、谷氨酰胺代谢、丝氨酸/甘氨酸代谢、胆固醇/胆汁酸代谢及一碳代谢等多个代谢模块的协同重构^[9]. 这种代谢网络重塑不仅为肿瘤细胞增殖提供必需的ATP能量货币, 还可以通过产生核苷酸前体、脂质膜组分及NADPH等生物合成原料, 形成维持并支撑肿瘤恶性表型的代谢供给网络^[10,11].

过去几十年的基础及临床研究促进人们对细胞代谢的理解; 生理和病理条件下细胞增殖的研究又进一步扩展人们对细胞如何获取和利用各种类型的营养物质以促进合成代谢的认知. 随着对代谢认知的不断增长, 人们开始利用代谢干预措施抑制肿瘤的发展. 在肿瘤的临床诊断中, 代谢特征目前被用于许多常见肿瘤的阶段划分和肿瘤分型, 例如, 已经在临床诊断中广泛使用的FDG-PET扫描技术^[12]; 抗代谢物的使用以及以代谢酶为目标的小分子抑制剂的开发改善临床肿瘤的治疗效果, 如异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)野生型及突变体抑制剂沃拉西德尼(Vorasidenib)已被美国Food and Drug Administration(FDA)授予快速通道资格用于临床脑神经胶质瘤治疗^[13], 随后在世界其他国家迅速获批上市; 同时化疗药物吉西他滨^[14]和阿糖胞苷^[15]均是核苷类似物, 被用于治疗各种类型的恶性肿瘤. 代谢干预措施在肿瘤治疗的应用中拥有悠久的历史, 并且这些方法可能会在未来数十年中不断被拓展应用.

但是通过干预代谢靶向肿瘤还存在以下不足和缺陷: (i) 肿瘤异质性. 不同组织来源的肿瘤代谢表型差异显著. 例如, EGFR突变型肺癌呈现谷氨酰胺依赖性增殖^[16], ALK重排肺癌则依赖糖代谢^[17]. 这种代谢异质性导致单一的靶向策略难以覆盖肿瘤的大部分或所有亚型. (ii) 脱靶效应. 例如, T细胞对谷氨酰胺的依赖性, 谷氨酰胺拮抗剂CB-839在抑制肿瘤生长的同时可能损害免疫细胞功能, 导致T细胞耗竭^[18]. (iii) 代谢酶

的生理功能干扰. 糖代谢酶在正常细胞如心肌细胞^[19]、神经元中同样发挥关键作用. 不合理的代谢酶抑制剂使用可能会造成正常组织毒性. (iv) 代谢通路代偿激活. 代谢通路存在交叉影响, 抑制糖酵解可能会诱导线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)代偿性增强; 代谢同工酶的存在也可能导致靶向单一代谢酶会诱导同工酶的代偿激活. (v) 机制复杂性制约精准干预. 代谢酶常兼具非催化功能, 如本文展开的详细综述, 因此单独抑制其代谢酶活性不能完全阻断其肿瘤促进效果. (vi) 临床转化困境. 当前缺乏预测代谢治疗反应的可靠标志物. 较成功的案例是急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中观察到IDH1/2存在基因突变, 且FDA批准有靶向IDH突变的药物用于临床治疗. 但这种突变只占AML的20%左右, 无法指导多数患者的代谢靶向治疗^[20]. 因此, 现阶段研究者亟需针对代谢酶新的功能进行挖掘并开发相应的干预措施和临床治疗手段.

2 代谢酶新功能与肿瘤发生发展

在特定肿瘤的遗传背景下, 代谢酶作为代谢通路的核心组分, 通过整合其代谢功能与肿瘤生物学行为对维持肿瘤进展发挥关键调控作用. 肿瘤细胞中信号通路异常激活、生长因子/细胞因子网络失衡、营养微环境改变及病理应激等要素, 可引发代谢酶的功能状态发生动态调控, 具体表现为表达水平改变、翻译后修饰调控及亚细胞器易位等多维度改变; 多数代谢酶在履行基础代谢功能的同时, 直接参与非代谢性生理调控网络^[2-4,21]. 这种生物学特性主要通过代谢酶与效应分子的直接相互作用, 或代谢产物作为信号分子参与非代谢性调控通路来实现. 因此, 肿瘤细胞中代谢酶的功能状态改变可通过干扰非代谢性生理过程, 显著影响肿瘤生物学行为.

基于上述机制, 代谢酶的非经典功能为解析代谢酶异常参与肿瘤进展的新型调控网络提供重要切入点, 其作用机制主要包括三个维度: (i) 代谢酶亚细胞定位的动态调控使其在不同膜性细胞器中发挥代谢以外的生物学功能; (ii) 介导肿瘤细胞与肿瘤免疫微环境间的双向物质交换与信息传递, 参与转移及获得性免疫逃逸等恶性生物学行为^[22]; (iii) 通过(膜不透性)代谢物的跨膜转运, 为表观遗传修饰提供关键底物^[23].

例如, 参与组蛋白乙酰化修饰的关键代谢物乙酰辅酶A(acetyl-CoA)^[24], 以及组蛋白的乳酰化修饰的L-乳酰辅酶A(L-lactyl-CoA)^[25], 代谢物的亚细胞定位的动态变化直接影响染色质修饰状态及基因表达谱.

代谢酶非经典功能的发现始于1988年Hendriks等人^[26]在鸭眼晶状体中的开创性研究. 该研究揭示 ϵ -crystallin蛋白的结构同源性: 这种晶状体特异性结构蛋白实质上是乳酸脱氢酶B4(lactate dehydrogenase B4, LDHB4)的同源异构体, 证实其为单基因编码的具有双重功能的蛋白产物. 这项里程碑式发现首次确立代谢酶的功能二重性范式, 即同一基因产物可同时满足代谢需求与非代谢功能需求. 这种进化策略使细胞能通过调控基因表达水平实现代谢稳态与非代谢功能的动态平衡, 为理解复杂生命系统的模块化功能组织提供全新范式. 深入解析代谢酶新功能不仅有助于阐明机体在生理(如发育、干细胞分化)和病理(如肿瘤)状态下的微环境适应机制, 更为开发针对代谢酶功能的肿瘤治疗策略提供理论依据和发现新靶点的方向. 接下来, 本文将以葡萄糖代谢及相关通路的酶为例, 系统性阐释这些代谢酶通过直接或间接作为DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、蛋白激酶、磷酸酶、发生空间定位变化如细胞器易位或分泌至微环境、与其他蛋白互作、参与表观遗传修饰等新的非经典功能调控肿瘤发生发展的机制及相应的干预手段(图1, 表1).

2.1 糖代谢酶通过结合转录因子或直接结合DNA调控基因转录

2.1.1 糖代谢酶结合转录因子调控转录

M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase muscle isozyme 2, PKM2)是糖酵解的关键酶之一, 主要表达在细胞质. 但是, 一些刺激条件下定位至细胞核的PKM2可结合Y333位点发生磷酸化的 β -catenin, 促进其招募至 β -catenin-TCF/LEF下游靶基因如*CCND1*/*MYC*等的DNA启动子区域, 以磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)作为磷酸基供体, PKM2可作为蛋白激酶磷酸化组蛋白H3的T11位点, 诱导HDAC3解离并促进H3K9乙酰化, 增强*CCND1*/*MYC*转录, 随后通过调控细胞周期和Warburg effect促进胶质瘤生长^[27]. PKM2通过与低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)直接结合, 增强HIF-1与低氧应答元件(hypoxia-response element, HRE)的结合效率及p300共激活因

子的招募, 从而显著提升HIF-1靶基因的转录活性, 而同工酶PKM1则不具备此调控功能. 机制研究表明, PKM2与脯氨酰羟化酶3(prolyl hydroxylase 3, PHD3)的相互作用能强化其与HIF-1 α 的结合能力及转录激活功能. PKM2可介导PHD3底物蛋白如HIF-1 α 在脯氨酸403/408位点的羟基化修饰. 敲除PHD3不仅显著抑制PKM2的转录激活功能, 还导致肿瘤细胞糖酵解速率降低、乳酸生成减少及线粒体氧耗量增加. 这些发现阐明PKM2通过PHD3介导的正反馈环路促进HIF-1转录活性, 进而驱动肿瘤细胞代谢重编程向有氧糖酵解表型转化^[28]. 这些发现表明糖代谢酶除本身发挥催化功能调控糖代谢外, 还可以通过新功能促进有氧糖酵解或驱动肿瘤细胞代谢重编程向有氧糖酵解表型转化.

在结直肠癌细胞中, 细胞核定位的PKM2可结合TGF- β 诱导转录因子2(TGF- β -induced factor homeobox 2, TGIF2), 通过招募组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)至*CDH1*启动子区抑制其编码的E-cadherin表达, 从而促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤细胞迁移^[29]. 在神经胶质瘤中, PKM2可通过结合转录因子OCT4激活干性相关基因表达; 丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂二氯乙酸(dichloroacetate, DCA)可以增加PKM2/OCT4复合物的数量, 从而抑制OCT4依赖性基因的表达及肿瘤增殖^[30].

甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)可直接结合转录因子OCT1, 在细胞周期S期H2B基因发生转录时易位至其启动子区域^[31]. 与之类似, 限速酶磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase 1, PFK1)也参与基因表达调控, 其通过结合TEAD转录因子稳定YAP-TAZ-TEAD复合体, 驱动乳腺癌细胞增殖相关基因表达^[32]. 而且这一现象在果蝇体系中也是保守存在的^[32]. 肝癌细胞中, 葡萄糖代谢衍生的丝氨酸代谢通路的第一个限速酶磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)可以进入细胞核与转录因子cMyc, p300, AF9等形成转录复合物, 结合靶基因的启动子区并调控趋化因子CXCL1和IL-8的表达, 通过招募中性粒细胞增强肿瘤相关巨噬细胞在肝癌中的浸润促进肝癌进展^[33]. 更多的糖代谢酶作为DNA结合蛋白或辅因子参与基因调控时均会涉及细胞核易位, 详细信息可见本文2.7节“代谢酶通过空间定位变化发挥新功能”.

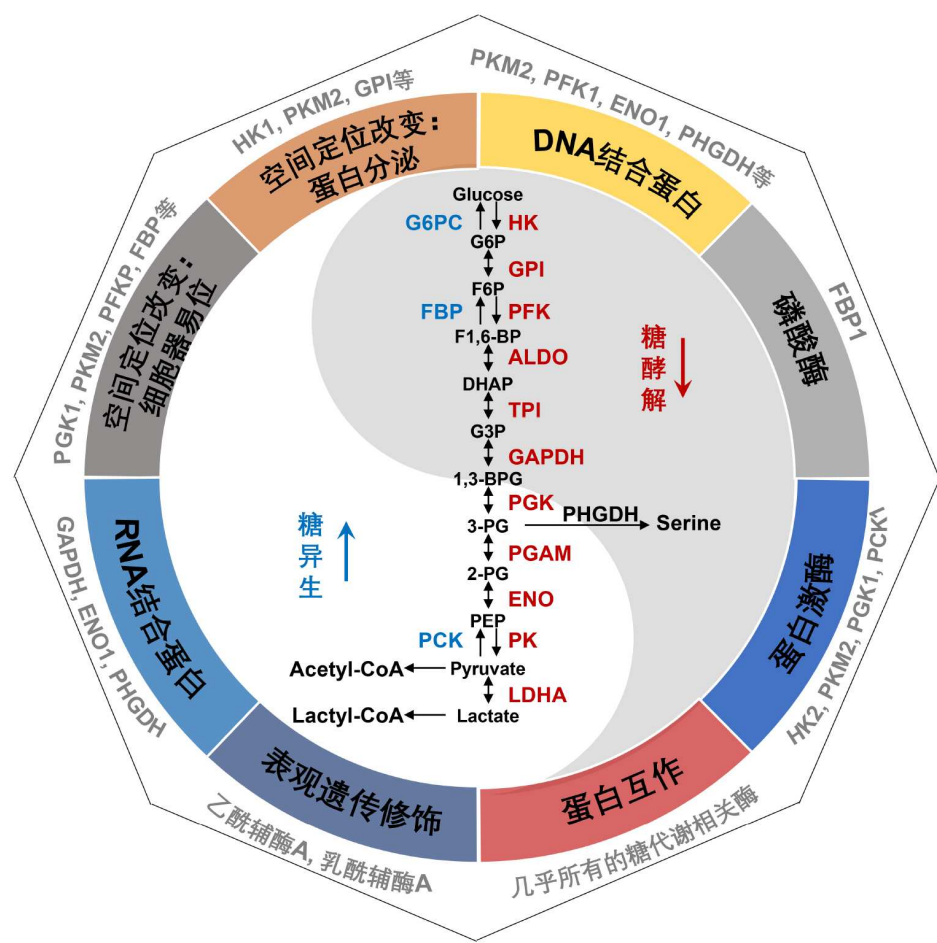


图 1 代谢酶的非经典功能总结. 葡萄糖代谢相关酶通过作为直接或间接的DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、蛋白激酶、磷酸酶, 改变空间定位(细胞器易位或分泌至微环境), 与其他蛋白互作以及参与表观遗传修饰等新的非经典功能参与肿瘤调控

Figure 1 Summary of the non-canonical functions of metabolic enzymes. Glucose metabolism-related enzymes participate in tumor regulation through multiple non-canonical functions, such as acting as direct or indirect DNA-binding proteins, RNA-binding proteins, protein kinases, and phosphatases, changing the spatial localization (organelle translocation or secretion into the microenvironment), interacting with other proteins, and participating in epigenetic modifications

2.1.2 糖代谢酶直接作为DNA结合蛋白

烯醇化酶1(enolase 1, ENO1)是关键的糖酵解酶, 它的几种异构体(48, 37, 31 kD)可以结合DNA; 其中, ENO1的37 kD异构体(Myc promoter-binding protein-1, MBP-1)已被证明在各种体系中可以调节基因表达, MBP-1是一种分子量为37 kD的*cMyc*启动子结合蛋白, 其结合位点位于*cMyc* P2启动子+123至+153区域, 作为*cMyc*表达的负调控因子, MBP-1能与TATA结合蛋白(TATA binding protein, TBP)同时结合在*cMyc* P2启动子的小沟区域^[34-36]. 在调节性T细胞中, ENO1还被发现可以结合*FOXP3*的启动子区并参与其mRNA的选择性剪接过程. ENO1进入细胞核后能直接与*FOXP3*

基因启动子及保守非编码序列2(conserved noncoding sequence 2, CNS2)区域结合, 特异性调控*FOXP3*-exon2剪接变体的产生. 在糖酵解抑制剂2DG处理条件下, ENO1在*FOXP3*启动子和CNS2区域的结合增加诱导*FOXP3*和*FOXP3*-E2表达减少. 在Treg-2DG细胞中抑制ENO1表达后, *FOXP3*和*FOXP3*-exon2表达水平明显得到恢复, 表明ENO1对*FOXP3*和*FOXP3*-E2的调控依赖于其非糖酵解功能^[37].

2.2 糖代谢酶作为RNA结合蛋白

2012年, 欧洲分子生物学实验室的科学家们寻找与RNA结合的酶时, 它们发现许多意想不到的结果:

表 1 糖代谢相关代谢酶通过多种非经典功能参与肿瘤进展
Table 1 Glucose metabolism-related metabolic enzymes participate in tumor progression through multiple non-classical functions

代谢酶	非代谢功能	调控的肿瘤细胞生物学行为	肿瘤类型
HK1	分泌至微环境	肝癌细胞摄取HSCs分泌的HK1增强糖酵解促进肿瘤增殖 ^[103] .	肝癌
HK2	蛋白激酶、定位线粒体	HK2磷酸化IκBα的Thr 291位点, 介导肿瘤免疫逃逸 ^[44] ; HK2和TIGAR结合调节线粒体的ROS水平和肿瘤细胞的存活 ^[56] ; HK2抑制TORC1促进细胞的保护性自噬 ^[57] ; 促进乳酸产生及组蛋白H3K18乙酰化修饰介导的基因表达参与HSCs的激活及肝纤维化 ^[84] ; 结合线粒体外膜蛋白VDAC, 抑制细胞凋亡 ^[89] .	胶质母细胞瘤、结肠癌等
PFK1	DNA结合蛋白、蛋白激酶、定位细胞核	PFK1结合TEAD转录因子驱动乳腺癌细胞增殖 ^[29] ; 结合并激活ERK通路介导的c-Myc的稳定性促进头颈鳞癌的发展 ^[51] ; 核定位PFKP刺激CXCR4的表达促进T-ALL细胞侵袭 ^[94] .	乳腺癌、头颈鳞癌、白血病等
FBP	磷酸酶、定位细胞核	FBP1去磷酸化组蛋白H3诱导细胞凋亡 ^[53] ; 去磷酸化IκBα调控肿瘤免疫 ^[54,55] ; 促进NOTCH1的泛素化和蛋白酶体降解从而抑制乳腺癌 ^[63] ; 在表观遗传修饰水平抑制PRC2介导的肝肾肿瘤进展 ^[65] ; 结合HIF-1, 抑制其转录活性抑制细胞增殖 ^[66,67] .	肝癌、结直肠癌、乳腺癌、肾癌等
GAPDH	DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、定位细胞核	GAPDH与转录因子OCT1结合调控H2B基因转录 ^[28] ; 与tRNA结合促进tRNA的核输出过程 ^[40] ; 促进TRAF2多泛素化激活TNF诱导的NF-κB信号通路 ^[58] ; 核定位的GAPDH促进DNA聚合酶β活性, 提高碱基切除修复效率 ^[92,93] .	宫颈癌、肺癌等
PGK1	蛋白激酶、定位线粒体、定位细胞核	定位至线粒体的PGK1磷酸化并激活PDK1, 抑制丙酮酸进入TCA循环, 促进乳酸产生和肿瘤生长 ^[90] ; 定位至细胞核的PGK1结合CDC7促进肿瘤细胞的DNA复制 ^[91] .	胶质母细胞瘤
ENO1	DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、定位细胞核	ENO1结合 <i>Foxp3</i> 的启动子区并参与其mRNA的选择性剪接 ^[34] ; 作为RNA结合蛋白结合 <i>IPRI/YAPI</i> mRNA通过调控铁死亡或花生四烯酸代谢促进肝癌 ^[36,38] ; 作为RNA结合蛋白参与未分化细胞的分化 ^[39] ; ENO1发挥蛋白(LDLR)切割功能重塑胆固醇代谢促进肝癌 ^[60] .	肝癌、肺癌、头颈癌、结肠癌等
PKM2	DNA结合蛋白、蛋白激酶、定位细胞核、分泌至微环境	细胞核中PKM2磷酸化β-catenin促进胶质瘤生长 ^[24] ; 结合并增强HIF-1的转录活性激活下游靶基因 ^[25] ; 结合TGIF2 ^[26] , OCT4 ^[27] 等转录因子调控基因表达; 作为蛋白激酶参与基因表达、胞质分裂或染色体分离 ^[45-50] ; PKM2外泌参与前列腺癌、肝癌进展 ^[102,103] .	结肠癌、神经胶质瘤、前列腺癌、肝癌、乳腺癌等
PCK1	蛋白激酶	PCK1磷酸化胰岛素诱导基因1/2编码蛋白(INSIG1/2)促进脂质生成基因转录及肝癌生长 ^[52] .	肝癌
PHGDH	DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、定位线粒体、定位细胞核	PHGDH与多个转录因子结合调控肿瘤免疫逃逸促进肝癌进展 ^[30] ; 作为RNA结合蛋白参与胃癌耐药 ^[41] ; 与支架蛋白AXIN互作促进细胞凋亡 ^[64] ; PHGDH定位至线粒体与线粒体内膜蛋白ANT2结合促进线粒体翻译和肝癌细胞增殖 ^[97,98] ; 易位至细胞核中调控细胞核NAD ⁺ 和肿瘤细胞生长 ^[99] .	肝癌、胃癌等

有300种以前未知的与RNA结合的蛋白质, 而且多数是参与细胞代谢活动的代谢酶^[38]. ENO1可作为RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)结合铁调节蛋白*IPRI* mRNA促进其降解, 通过Mfrn1调控肝癌细胞内铁离子在细胞质和线粒体的平衡抑制铁死亡促进肝癌^[39]; 这项研究阐明ENO1结合并降解RNA的新功能, 揭示ENO1在RNA降解功能上的保守性^[40]; 进一步研究发现, ENO1通过结合*YAPI* mRNA促进其翻译, 二者随后共同在转录水平激活花生四烯酸代谢以及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的累积促进肝癌, 而且使用低于正常使用剂量的临床用药阿司匹林可以显著延缓高表达ENO1或YAP1的肝癌生长^[41]. 而在小鼠胚胎干细胞中, RNA可以结合并调控ENO1的功能并参与未分化细胞的分化过程^[42]. GAPDH与

tRNA结合可促进宫颈癌HeLa细胞中这些tRNA的核输出过程^[43]. PHGDH通过与胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1, IGF2BP1)结合以N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰依赖的方式相互作用来稳定*TCF7L2* mRNA, 从而增加*TCF7L2*的表达. *TCF7L2*与*PHGDH*启动子结合进而调控其表达, 形成正反馈回路促进胃癌耐药^[44]. 丝氨酸羟甲基转移酶1(serine hydroxymethyltransferase 1, SHMT1)可作为RBP结合*SHMT2*的5'UTR调控*SHMT2*的表达, 通过维持细胞质/线粒体中丝氨酸和甘氨酸的比例促进肿瘤增殖^[45]. 重要的是, 在恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)中, SHMT同样存在这种RNA结合功能, 表明其在进化上的保守性^[46].

2.3 糖代谢酶作为蛋白激酶

己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)是催化糖酵解过程的第一个限速酶, 可将葡萄糖磷酸化为6-磷酸葡萄糖。当糖酵解活跃时, 过量的6-磷酸葡萄糖促使HK2从线粒体外膜脱落至细胞质, 通过非代谢功能激酶结构域直接磷酸化I κ B α 的Thr 291位点, 招募 μ -calpain介导I κ B α 降解, 释放NF- κ B入核驱动PD-L1表达, 从而介导肿瘤免疫逃逸^[47]。进一步研究发现HK2抑制剂联合PD-1抗体可协同增强抗肿瘤免疫效果。代谢激酶PKM2可作为蛋白激酶磷酸化多种蛋白底物如组蛋白H3^[48], STAT3^[49], MLC2^[50]和BUB3, MLC2^[51]等从而参与基因表达、胞质分裂或染色体分离。例如, PKM2通过特异性结合并磷酸化纺锤体检查点蛋白Bub3, 随后将Bub3-Bub1复合体招募到着丝粒, 通过控制正确的着丝粒-微管附着和染色体分离促进细胞增殖。此外, PKM2还能磷酸化并稳定核转位形式的固醇调节元件结合蛋白1 α (sterol regulatory element-binding protein 1 α , SREBP1 α)与MYC, 分别促进脂肪酸合成相关基因以及凋亡抑制基因survivin的表达, 从而增强肝癌与乳腺癌细胞的增殖能力并抑制其凋亡^[52,53]。

血小板型磷酸果糖激酶(phosphofructokinase(platelet), PFKP)可以结合并激活ERK通路介导的c-Myc的稳定性; 此外, c-Myc在转录水平激活PFKP的表达, 从而在PFKP和c-Myc之间形成正反馈回路促进头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的发展^[54]。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK1)是糖异生途径的限速酶。在肝细胞癌中, 活化的AKT磷酸化胞质PCK1的S90位点, 抑制其糖异生活性的同时促使其向内质网转位。在内质网膜上, PCK1以GTP为磷酸基供体发挥蛋白激酶功能, 磷酸化胰岛素诱导基因1/2编码蛋白(insulin-induced genes, INSIG1/2), 降低固醇与INSIG蛋白的结合能力, 破坏INSIG与SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)的相互作用。该机制促使SCAP-SREBP1/2复合体转位入细胞核, 促进脂质生成基因转录及肝癌生长^[55]。部分糖代谢酶作为蛋白激酶时会涉及细胞器易位, 详细信息可见本文2.7节“代谢酶通过空间定位变化发挥新功能”。

2.4 糖代谢酶作为磷酸酶

蛋白磷酸化作为核心翻译后修饰机制, 通过激酶

与磷酸酶的协同作用动态调控蛋白质活性, 进而维持细胞稳态。值得注意的是, 代谢酶不仅具有催化代谢反应的经典功能, 其非经典功能如上述提到的蛋白激酶活性已被逐步揭示, 但代谢酶是否具有磷酸酶活性尚未被系统阐明。果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatase, FBP1)是糖异生限速酶, 具有FBP1/FBP2两种亚型, 催化果糖-1,6-二磷酸(F-1,6-BP)水解为果糖-6-磷酸。正常肝细胞中, 能量应激激活的PERK1可磷酸化FBP1 S170位点, 使其四聚体解离为单体并易位至细胞核, 在核内通过发挥蛋白磷酸酶功能去磷酸化PPAR α 启动子区域组蛋白H3的T11的磷酸化修饰, 抑制PPAR α 介导的脂肪酸氧化, 诱导能量应激相关的细胞凋亡。但在肝癌细胞中, 糖基转移酶OGT介导FBP1 S124位点发生O-糖基化, 阻止PERK1介导的FBP1磷酸化及入核, 从而解除其抑癌功能, 促进脂肪酸氧化供能支持肿瘤生长^[56]。

除去磷酸化H3外, FBP1还可通过去磷酸化I κ B α S32/36, 下调NF- κ B信号激活, 从而抑制结直肠癌发生。研究证实肿瘤坏死因子- α (TNF α)刺激下FBP1的天冬酰胺N213位点直接结合并去磷酸化I κ B α , 降低NF- κ B活性, 增强肿瘤细胞炎症敏感性并抑制骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)浸润。临床数据显示FBP1表达与NF- κ B活化、肿瘤细胞存活及MDSCs浸润呈负相关。分子模拟显示FBP1对I κ B α 和F-1,6-BP的去磷酸化效率相当, 提示其代谢酶与信号调控双重功能的进化保守性^[57,58]。而糖异生代谢酶FBP1通过去磷酸化组蛋白H3和I κ B α 的最新发现, 也进一步拓展业界对代谢酶具有调控蛋白去磷酸化功能的认知。

2.5 糖代谢酶与其他蛋白互作

在低氧条件下, HK2和TIGAR(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)结合形成复合物, 激活TIGAR的磷酸酶活性并促进NADPH生成, 进而调节线粒体的ROS水平和肿瘤细胞的存活^[59]。HK2还可结合并抑制自噬抑制因子mTOR复合物1(TORC1), 这种结合在葡萄糖缺乏时增加从而促进细胞的保护性自噬^[60]。GAPDH可与肿瘤坏死因子受体相关因子2(TNF receptor associated factor 2, TRAF2)相互作用, 通过促进TRAF2多泛素化激活TNF诱导的NF- κ B信号通路^[61]。醛缩酶A(aldolase A, ALDOA)与IGF2BP1相互

作用, 促进IGF2BP1结合至发生m⁶A修饰的真核起始因子4G(eukaryotic translation initiation factor 4G, eIF4G)的mRNA, 从而参与翻译起始过程^[62].

糖代谢酶ENO1除发挥代谢功能以及上述的RNA结合功能外, 还可发挥蛋白切割功能. 具体而言, ENO1通过结合 β -分泌酶2(BACE2)并抑制其溶酶体途径降解, 促进LDLR的切割抑制外源胆固醇的吸收, 从而负反馈促进胆固醇从头合成通路促进肝癌增殖^[63]. 在细胞核内, PKM2与HIF-1 α 互作促进有氧糖酵解, 促进活化的巨噬细胞释放HMGB1, 还可通过产生IL-1 β 激活M1型巨噬细胞^[28,64,65]. FBP1结合并促进NOTCH1的泛素化和蛋白酶体降解从而抑制乳腺癌^[66]. 低糖状态下, PHGDH会与支架蛋白AXIN和激酶HIPK2复合物相互作用形成多价的p53结合复合物, 使HIPK2能够特异性地磷酸化p53的ser 46位点, 从而促进细胞凋亡^[67].

葡萄糖代谢酶亦可通过蛋白互作发挥转录抑制功能. 例如, FBP1与polycomb抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)中的EZH2亚基相互作用并解离该复合物, 从而在表观遗传修饰水平抑制PRC2介导的肝肾肿瘤进展^[68]. 在VHL突变的透明细胞肾癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中, HIF-1 α /HIF-2 α 是持续激活的. 过表达定位于核内的FBP1可通过抑制HIFs蛋白活性及其下游糖酵解基因表达抑制肿瘤细胞增殖^[69]. 类似地, 定位于细胞核的FBP2也可作为肿瘤抑制因子, 通过结合并抑制MYC依赖的线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)表达, 下调线粒体的生物发生与氧化磷酸化^[70].

2.6 糖代谢酶参与乳酰化等表观遗传修饰

代谢网络的核心是代谢酶和代谢物. 代谢酶除了其蛋白本身发挥功能, 还可以通过产生多种多样的代谢产物参与表观遗传修饰. 比如, PKM2以磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)作为磷酸基供体, 可作为蛋白激酶磷酸化组蛋白H3的T11位点, 诱导HDAC3解离并促进H3K9乙酰化, 增强CCND1/MYC转录. 随后通过调控细胞周期和Warburg effect促进胶质瘤生长^[27]. 组蛋白乙酰化通过提升染色质可及性促进转录, 其乙酰辅酶A主要来源于糖酵解丙酮酸氧化脱羧而非脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)或氨基酸分解, 因为葡萄糖来源的乙酰辅酶A的缺失会显著下调组蛋白乙酰化. 乙酰辅酶A合成酶2(acetyl-CoA

synthetase 2, ACS2)可利用乙酸合成胞质乙酰辅酶A. 乙酰辅酶A浓度通过修饰赖氨酸乙酰化状态调控整体基因的表达. 此外, 酰基辅酶A(如巴豆酰/丁酰辅酶A)通过线粒体TCA循环和 β -氧化生成, 动态调节组蛋白酰基化修饰, 成为细胞代谢状态与染色质可及性的关键整合节点^[71]. 乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)本身可通过许多非经典功能参与肿瘤发生^[72~74], 但本文此部分将主要聚焦近年来研究比较热门的LDHA的代谢物乳酸所介导的乳酰化修饰(lactylation)进行总结和讨论.

长期以来, 乳酸一直以来被认为是代谢废物; 但近年来的研究表明乳酸可以通过重塑肿瘤的酸性微环境、招募免疫细胞等为肿瘤的发生提供有利的条件^[75,76]. 最近发现的乳酸诱导的乳酰化修饰使人们重新审视代谢重编程以及乳酸的产生、循环和利用的促肿瘤机制. 与其他表观遗传修饰一样, 乳酰化可以修饰组蛋白以改变染色质的空间构型, 影响DNA的可及性并调节相应基因的表达^[77~80]. 2019年, Zhang等人^[81]发现乳酸衍生的组蛋白赖氨酸残基的乳酰化作为一种表观遗传修饰, 能够直接激活染色质的基因转录促进巨噬细胞表型转换. 随后, 关于乳酰化修饰的研究如雨后天春笋般爆发. 内源性或外源性L-乳酸可转化为L-lactyl-CoA, 作为底物参与组蛋白或非组蛋白上赖氨酸的乳酰化修饰. 赖氨酸乙酰转移酶(p300、CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)、赖氨酸乙酰转移酶8(lysine acetyltransferase 8, KAT8)、KAT2A、TIP60)和赖氨酸去乙酰化酶(组蛋白去乙酰化酶1~3(HDAC1~3)、sirtuin 2~3(SIRT2~3))分别被确定为潜在的乳酰化修饰的writer和eraser^[78]. 线粒体AARS2首先被鉴定为使用乳酸和ATP催化乳酰化生成的转移酶^[82]; 随后, 细胞质中的AARS1也显示出乳酰转移酶活性^[83~86].

后续研究表明组蛋白乳酰化修饰在调控肿瘤细胞生物学行为过程中发挥着重要作用. 例如, HK2高表达通过促进乳酸产生及组蛋白H3K18乳酰化修饰介导的基因表达参与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活及肝纤维化^[87]; 组蛋白H3K18乳酰化修饰还可促进METTL3上调及其介导的m⁶A修饰从而参与肿瘤浸润的髓系细胞(tumor-infiltrating myeloid cells)的免疫抑制功能^[88]; Glut1介导的葡萄糖吸收及随后的乳酸累积通过介导组蛋白乳酰化修饰促进神经胶质瘤中单核细胞来源的巨噬细胞的免疫抑制功能^[89]. 同时, 一

些非组蛋白如YAP1^[84], p53^[83], MRE11^[90], NBS1^[91], cGAS^[86]等的乳酰化修饰通过调控这些蛋白本身的活性和功能广泛参与肿瘤细胞中的DNA修复, 耐药及免疫逃逸过程。综上, 虽然目前人们对乳酰化及其调控作用的理解仍处于起步阶段, 但新出现的证据强调了其在代谢适应中的重要性, 代谢适应是一个在各种疾病中经常失调的过程。动物模型的研究已经证明乳酰化抑制的治疗潜力, 这些努力将有助于将当前的基础研究成果转化为有效的治疗策略。

2.7 代谢酶通过空间定位变化发挥新功能

2.7.1 糖代谢相关酶的细胞器易位

HK2在多种肿瘤细胞中高表达, 除了发挥分解葡萄糖的经典代谢功能, 还能够直接结合线粒体外膜蛋白VDAC, 通过抑制线粒体释放细胞色素c(cytochrome c)从而抑制细胞凋亡^[92]。另一个在细胞质中广泛表达的磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase, PGK1)在ERK、低氧等刺激时可易位至线粒体, 定位在线粒体中的PGK1通过磷酸化并激活丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK1)抑制丙酮酸进入TCA循环, 促进乳酸产生和肿瘤生长^[93]; 细胞核中的PGK1可通过结合CDC7促进肿瘤细胞的DNA复制^[94]。肾癌细胞中FBP1入核直接结合HIF-1, 通过抑制其转录活性从而逆转糖酵解并抑制细胞增殖^[69]。代谢酶还参与DNA的双链修复过程。当DNA发生损伤时, 酪氨酸激酶Src被激活并在Tyr 41位点对GAPDH进行磷酸化修饰, 该位点的磷酸化对GAPDH的细胞核转位至关重要。当GAPDH入核后会被招募到DNA损伤处; 核定位的GAPDH与DNA聚合酶 β (Pol β)相互作用并促进Pol β 聚合酶活性, 提高碱基切除修复效率^[95,96]。

PFKP是在T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukaemia, T-ALL)中表达的PFK1的主要亚型, 主要在细胞质中表达以实现其糖酵解功能。Gao等人^[97]的研究表明, PFKP还是一种核质穿梭蛋白, Cyclin D3/CDK6通过磷酸化PFKP使其从四聚体形式变为二聚体形式, 并暴露PFKP的核定位序列促进其入核。细胞核定位的PFKP刺激C-X-C趋化因子受体4型(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的表达, 从而促进T-ALL细胞侵袭。氧化应激压力刺激PKM2进入线粒体磷酸化BCL2, 促进BCL2的稳定并抑制细胞凋亡^[98]。PHGDH除通过代谢功能促进肝癌外^[99], 它还

可以特异性定位于线粒体, 线粒体定位的PHGDH与线粒体内膜蛋白ANT2结合招募线粒体翻译因子mtEFG2, 通过增强线粒体内核糖体的再循环效率促进线粒体翻译和肝癌细胞增殖^[100,101]。此外, 营养压力如葡萄糖缺失条件下, PHGDH通过易位至细胞核以及酶活转变调控细胞核NAD⁺和肿瘤细胞生长^[102]。细胞核中定位的ACSS2^[103]和 α -KGDH^[104]等可分别参与组蛋白的乙酰化、琥珀酰化修饰调节基因表达。

2.7.2 糖代谢酶分泌至微环境

代谢酶PKM2^[105,106], HK1^[107]还可分泌至胞外参与肿瘤微环境的重塑从而促进肿瘤发生发展。具体而言, 肿瘤外泌体介导PKM2向骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)转移, 通过HIF-1 α 依赖性上调BMSCs中CXCL12的表达, 促进转移前微环境形成及骨转移。临床样本证实, 患者血清外泌体PKM2水平确实与转移相关; 靶向CXCL12轴可抑制外泌体介导的骨转移。该机制揭示前列腺癌(prostate cancer, PCa)可通过外泌体PKM2重塑骨髓微环境, 提示其作为标志物及治疗靶点的潜力^[106]。肝细胞癌外泌体PKM2通过sumoylation修饰与ARRDC1轴互作介导其靶向细胞膜及随后的分泌, 诱导单核细胞代谢重编程及STAT3磷酸化, 促进单核细胞向巨噬细胞的分化并重塑肿瘤微环境。巨噬细胞分泌的CCL1-CCR8通路反过来进一步增强肝癌细胞PKM2-ARRDC1互作及分泌, 形成正反馈调控通路。临床检测显示肝癌患者血浆外泌体PKM2显著升高, 揭示其可作为潜在的临床诊断用HCC标志物^[105]。此外, 在肝脏纤维化过程中, TGF- β 诱导HSCs中己糖激酶HK1棕榈酰化, 促进其通过外泌体分泌。肝癌细胞摄取HSCs分泌的HK1增强糖酵解促进肿瘤增殖。该研究揭示HK1棕榈酰化-外泌轴介导肝纤维化与肝癌的代谢交互机制^[107]。

3 基质细胞中代谢酶的非经典功能对肿瘤进展的调控

基质细胞和免疫细胞是机体组织和肿瘤组织中的主要细胞群体, 在某些促结缔组织增生型肿瘤中占比甚至高达80%~90%, 但相较于肿瘤细胞的研究, 这些细胞内的代谢研究近年来才日益受到关注; 他们在肿瘤进展中的重要性还需进一步得到审视。这里, 以T细

胞、成纤维细胞、巨噬细胞为例展示基质细胞中糖代谢酶通过非经典功能对肿瘤进展的调控作用^[108]。

除调控肿瘤细胞功能外, 代谢酶还参与免疫细胞中的信号传导。例如, 糖酵解活动受抑制时, 糖酵解酶 GAPDH 可与 *IFN- γ* mRNA 的 3'UTR 中富含 AU 的区域结合, 通过减少 *IFN- γ* 蛋白质表达调节 T 细胞效应功能。因此, 当 GAPDH 不再通过代谢活动产生 ATP 时, 它会从代谢酶的角色转变为 RNA 结合蛋白, 通过参与 mRNA 的表达来控制效应细胞因子的产生, 从而参与 T 细胞功能调控^[109]。NIH-3T3 成纤维细胞高表达 6-磷酸葡萄糖异构酶 (glucose-6-phosphate isomerase, GPI) 可促进其自分泌, 分泌的 GPI 作为一种有效的丝裂原和细胞因子激活 PI3K-AKT 通路和下调 caveolin 1 的表达, 促进肿瘤转化^[110]。在原代巨噬细胞中, 由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 *PD-L1* 表达可以被靶向 PKM2 的化合物 TEPP-46 抑制; 此外, 沉默 PKM2 也能抑制 LPS 诱导的 *PD-L1* 表达。机制研究发现这种调节是通过 PKM2 和 HIF-1 α 直接结合到 *PD-L1* 启动子上的 HRE 位点实现的。通过抑制 PKM2 的活性, 可以降低 *PD-L1* 的表达, 从而增强抗肿瘤免疫反应, 这也为肿瘤免疫治疗提供新靶点和新策略^[111]。

4 靶向糖代谢酶新功能干预肿瘤

今天距 Otto Warburg 教授发现肿瘤代谢异常已过去百年, 距 Sidney Farber 医生将叶酸类似物阻断叶酸代谢革新儿童白血病治疗逾 70 年。直到现在, 抗叶酸类药物仍是多种肿瘤一线化疗的首选。但是过去十年间靶向肿瘤代谢的治疗策略进展有限, 仅有少数代谢靶向药物成功开发, 部分仍处于或推进至临床试验阶段^[112]。近十几年来, 肿瘤代谢领域继续发展的成功标志是 FDA 批准用于治疗 AML 的突变型 IDH1 和 IDH2 抑制剂 (Ivosidenib, Enasidenib); 基于它们靶向 IDH1/2 突变体的能力, 可以逆转 2-羟戊二酸 (2-HG) 的产生, 促进 AML 分化从而使临床患者受益^[112]。现有针对肿瘤细胞固有代谢的策略极易忽视非肿瘤的基质细胞及免疫细胞的代谢变化及这些代谢酶的非经典功能在肿瘤中的作用。因此, 药物设计的理论框架需同时考量肿瘤免疫微环境中非肿瘤细胞与肿瘤细胞的代谢脆弱性以及代谢酶的新功能。

上述提到 HK1 可以分泌至胞外参与肝癌发生。研

究人员进一步发现, 核受体 Nur77 通过激活去棕榈酰化酶 ABHD17B 抑制 TGF- β 诱导的 HK1 棕榈酰化修饰及分泌; 小分子化合物 PDNPA 靶向结合 Nur77 配体结构域阻断 Akt 结合, 上调 Nur77 表达, 通过抑制 HK1 的分泌从而抑制肝纤维化及肝癌进程^[107]。耗竭的 T 细胞高表达单羧酸盐转运体 11 (monocarboxylate transporter 11, MCT11), 这一特性增强了其对乳酸的摄取。而肿瘤微环境中积累的乳酸会导致细胞外 pH 值降低, 进而抑制 T 细胞功能。实验表明, 通过阻断 MCT11 可有效恢复耗竭 T 细胞的活性。在多种小鼠肿瘤模型中, 靶向 MCT11 的单克隆抗体不仅抑制肿瘤生长, 与抗 PD-1 疗法联用时还展现出协同效应, 显著提高肿瘤抑制效果及完全缓解率^[113]。MCT11 几乎只在衰竭的 T 细胞中表达, 因此, 这意味着靶向 MCT11 的毒副作用较小, 是一个非常具有吸引力的治疗靶点。但是, 靶向 MCT11 是否通过改变细胞内的组蛋白乙酰化或其他蛋白质的乙酰化修饰非常值得探讨。综上, 如上面两个案例, 靶向代谢酶的新功能干预肿瘤目前多数采用的是曲线救国的方式, 现阶段真正通过直接靶向代谢酶的新功能进行临床干预的实验屈指可数, 因此亟需社会层面和科研人员进一步加大投入和研发。

5 挑战与展望

尽管人们已发现多种代谢酶的非经典功能, 但其具体分子机制仍不完全清楚。未来的研究需要更深入地解析这些酶的三维结构、相互作用界面和调控网络, 为精准干预提供依据。代谢酶在正常细胞中也发挥重要作用, 因此靶向其非酶功能的干预策略需要考虑特异性和毒性问题。开发组织特异性递送系统或条件激活策略, 如纳米载体或光控技术, 有望提高治疗效果并减少副作用。

虽然许多候选分子在临床前研究中显示出潜力, 但转化为临床应用仍面临挑战。需要开展更多临床试验, 评估靶向代谢酶非经典功能的药物安全性和有效性, 探索最佳给药方案和治疗组合。结合多组学数据, 如基因组、转录组、蛋白质组和代谢组以及目前的空间组学, 能够识别肿瘤特异性代谢酶的非经典功能特征, 指导个性化治疗。液体活检技术的发展有望实时监测代谢酶的非经典功能状态, 及时用于指导和调整

治疗. 本文以糖代谢相关酶的非经典功能为例, 基于它们在肿瘤发生发展中的重要作用, 为临床治疗提供了新的治疗靶点和策略. 通过深入研究这些酶的非经典

功能及其分子机制, 结合多学科交叉的方法, 有望开发出更有效的肿瘤靶向治疗策略, 克服传统治疗的局限性, 改善患者预后.

参考文献

- 1 Boroughs L K, DeBerardinis R J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 351–359
- 2 van der Knaap J A, Verrijzer C P. Moonlighting enzymes at the interface between metabolism and epigenetics. *Annu Rev Biochem*, 2025, 94: 279–303
- 3 Guo D, Meng Y, Zhao G, et al. Moonlighting functions of glucose metabolic enzymes and metabolites in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25: 426–446
- 4 Pan C, Li B, Simon M C. Moonlighting functions of metabolic enzymes and metabolites in cancer. *Mol Cell*, 2021, 81: 3760–3774
- 5 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309–314
- 6 Li Y C, Geng R X, Zhao K, et al. Research progress of transcription factor FoxM1 in malignant tumors (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1239–1246 [李炎宸, 耿瑞璇, 赵珂, 等. 转录因子FoxM1在恶性肿瘤中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1239–1246]
- 7 Dang C V. MYC on the path to cancer. *Cell*, 2012, 149: 22–35
- 8 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 9 Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23: 27–47
- 10 Martínez-Reyes I, Chandel N S. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 669–680
- 11 Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 2020, 368: eaaw5473
- 12 Zhu A, Lee D, Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin Oncol*, 2011, 38: 55–69
- 13 Mellingshoff I K, van den Bent M J, Blumenthal D T, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med*, 2023, 389: 589–601
- 14 Gesto D S, Cerqueira N M, Fernandes P A, et al. Gemcitabine: a critical nucleoside for cancer therapy. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 1076–1087
- 15 Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1027–1036
- 16 Kim S, Jeon J S, Choi Y J, et al. Heterogeneity of glutamine metabolism in acquired-EGFR-TKI-resistant lung cancer. *Life Sci*, 2022, 291: 120274
- 17 Choi H, Paeng J C, Kim D W, et al. Metabolic and metastatic characteristics of ALK-rearranged lung adenocarcinoma on FDG PET/CT. *Lung Cancer*, 2013, 79: 242–247
- 18 Best S A, Gubser P M, Sethumadhavan S, et al. Glutaminase inhibition impairs CD8 T cell activation in STK11-/Lkb1-deficient lung cancer. *Cell Metab*, 2022, 34: 874–887.e6
- 19 Mao Y P, Yu Z, Song A Q, et al. Molecular insights into the glucose transporter GLUT5 (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 456–463 [毛元鹏, 于哲, 宋阿倩, 等. 对葡萄糖转运蛋白GLUT5的分子见解. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 456–463]
- 20 Montalban-Bravo G, DiNardo C D. The role of *IDH* mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol*, 2018, 14: 979–993
- 21 Xu D, Shao F, Bian X, et al. The evolving landscape of noncanonical functions of metabolic enzymes in cancer and other pathologies. *Cell Metab*, 2021, 33: 33–50
- 22 Liu J H, Liu F. Immunity and metabolism: network regulation, trade-offs, and homeostasis (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2024, 54: 2079–2099 [刘娟宏, 刘峰. 免疫与代谢: 网络调控、取舍权衡与机体稳态. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2079–2099]
- 23 Sun L, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein Cell*, 2022, 13: 877–919
- 24 Etchegaray J P, Mostoslavsky R. Interplay between metabolism and epigenetics: a nuclear adaptation to environmental changes. *Mol Cell*, 2016, 62: 695–711
- 25 Li H, Sun L, Gao P, et al. Lactylation in cancer: current understanding and challenges. *Cancer Cell*, 2024, 42: 1803–1807
- 26 Hendriks W, Mulders J W, Bibby M A, et al. Duck lens epsilon-crystallin and lactate dehydrogenase B4 are identical: a single-copy gene product with two distinct functions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 7114–7118

- 27 Yang W, Xia Y, Ji H, et al. Nuclear PKM2 regulates β -catenin transactivation upon EGFR activation. *Nature*, 2011, 480: 118–122
- 28 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
- 29 Hamabe A, Konno M, Tanuma N, et al. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15526–15531
- 30 Morfouace M, Lalier L, Oliver L, et al. Control of glioma cell death and differentiation by PKM2-Oct4 interaction. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1036
- 31 Zheng L, Roeder R G, Luo Y. S phase activation of the histone H2B promoter by OCA-S, a coactivator complex that contains GAPDH as a key component. *Cell*, 2003, 114: 255–266
- 32 Enzo E, Santinon G, Pocaterra A, et al. Aerobic glycolysis tunes YAP/TAZ transcriptional activity. *EMBO J*, 2015, 34: 1349–1370
- 33 Zhu H, Yu H, Zhou H, et al. Elevated nuclear PHGDH synergistically functions with cMyc to reshape the immune microenvironment of liver cancer. *Adv Sci*, 2023, 10: e2205818
- 34 Wang W, Wang L, Endoh A, et al. Identification of α -enolase as a nuclear DNA-binding protein in the zona fasciculata but not the zona reticularis of the human adrenal cortex. *J Endocrinol*, 2005, 184: 85–94
- 35 Hsu K W, Hsieh R H, Lee Y H W, et al. The activated notch1 receptor cooperates with α -enolase and MBP-1 in modulating c-myc activity. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 4829–4842
- 36 Subramanian A, Miller D M. Structural analysis of α -enolase. *J Biol Chem*, 2000, 275: 5958–5965
- 37 De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of *FOXP3* exon 2 splicing variants. *Nat Immunol*, 2015, 16: 1174–1184
- 38 Castello A, Fischer B, Eichelbaum K, et al. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding proteins. *Cell*, 2012, 149: 1393–1406
- 39 Zhang T, Sun L, Hao Y, et al. ENO1 suppresses cancer cell ferroptosis by degrading the mRNA of iron regulatory protein 1. *Nat Cancer*, 2022, 3: 75–89
- 40 Miura G. Cutting the tail. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 117
- 41 Sun L, Suo C, Zhang T, et al. ENO1 promotes liver carcinogenesis through YAP1-dependent arachidonic acid metabolism. *Nat Chem Biol*, 2023, 19: 1492–1503
- 42 Huppertz I, Perez-Perri J I, Mantas P, et al. Riboregulation of Enolase 1 activity controls glycolysis and embryonic stem cell differentiation. *Mol Cell*, 2022, 82: 2666–2680.e11
- 43 Singh R, Green M R. Sequence-specific binding of transfer RNA by glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Science*, 1993, 259: 365–368
- 44 Chen S, Li T, Liu D, et al. Interaction of PHGDH with IGF2BP1 facilitates m⁶A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA to confer multidrug resistance in gastric cancer. *Oncogene*, 2025, 44: 2064–2077
- 45 Guiducci G, Paone A, Tramonti A, et al. The moonlighting RNA-binding activity of cytosolic serine hydroxymethyltransferase contributes to control compartmentalization of serine metabolism. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 4240–4254
- 46 Pang C K T, Hunter J H, Gujjar R, et al. Catalytic and ligand-binding characteristics of *Plasmodium falciparum* serine hydroxymethyltransferase. *Mol Biochem Parasitol*, 2009, 168: 74–83
- 47 Guo D, Tong Y, Jiang X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of I κ B α . *Cell Metab*, 2022, 34: 1312–1324.e6
- 48 Yang W, Xia Y, Hawke D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis. *Cell*, 2012, 150: 685–696
- 49 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
- 50 Jiang Y, Wang Y, Wang T, et al. PKM2 phosphorylates MLC2 and regulates cytokinesis of tumour cells. *Nat Commun*, 2014, 5: 5566
- 51 Jiang Y, Li X, Yang W, et al. PKM2 regulates chromosome segregation and mitosis progression of tumor cells. *Mol Cell*, 2014, 53: 75–87
- 52 Zhao X, Zhao L, Yang H, et al. Pyruvate kinase M2 interacts with nuclear sterol regulatory element-binding protein 1 α and thereby activates lipogenesis and cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *J Biol Chem*, 2018, 293: 6623–6634
- 53 Yu P, Li A, Chen X, et al. PKM2-c-Myc-survivin cascade regulates the cell proliferation, migration, and tamoxifen resistance in breast cancer. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 550469
- 54 Liu W, Ding Z, Tao Y, et al. A positive feedback loop between PFKP and c-Myc drives head and neck squamous cell carcinoma progression.

- Mol Cancer, 2024, 23: 141
- 55 Xu D, Wang Z, Xia Y, et al. The gluconeogenic enzyme PCK1 phosphorylates INSIG1/2 for lipogenesis. *Nature*, 2020, 580: 530–535
- 56 Wang Z, Li M, Jiang H, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase 1 functions as a protein phosphatase to dephosphorylate histone H3 and suppresses PPAR α -regulated gene transcription and tumour growth. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 1655–1665
- 57 Zhu W, Chu H, Zhang Y, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase 1 dephosphorylates I κ B α and suppresses colorectal tumorigenesis. *Cell Res*, 2023, 33: 245–257
- 58 Zhang G, Tao J, Lin L, et al. Repurposing FBP1: dephosphorylating I κ B α to suppress NF κ B. *Cell Res*, 2023, 33: 419–420
- 59 Cheung E C, Ludwig R L, Vousden K H. Mitochondrial localization of TIGAR under hypoxia stimulates HK2 and lowers ROS and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 20491–20496
- 60 Roberts D J, Tan-Sah V P, Ding E Y, et al. Hexokinase-II positively regulates glucose starvation-induced autophagy through TORC1 inhibition. *Mol Cell*, 2014, 53: 521–533
- 61 Gao X, Wang X, Pham T H, et al. NleB, a bacterial effector with glycosyltransferase activity, targets GAPDH function to inhibit NF- κ B activation. *Cell Host Microbe*, 2013, 13: 87–99
- 62 Song J, Li H, Liu Y, et al. Aldolase accelerates cancer progression by modulating mRNA translation and protein biosynthesis via noncanonical mechanisms. *Adv Sci*, 2023, 10: e2302425
- 63 Li Z, Fan K, Suo C, et al. ENO1-BACE2-mediated LDLR cleavage promotes liver cancer progression by remodelling cholesterol metabolism. *J Mol Cell Biol*, 2025, 17: mja001
- 64 Palsson-McDermott E M, Curtis A M, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the Warburg effect in LPS-activated macrophages. *Cell Metab*, 2015, 21: 65–80
- 65 Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis. *Nat Commun*, 2014, 5: 4436
- 66 Lu C, Ren C, Yang T, et al. A noncanonical role of fructose-1,6-bisphosphatase 1 is essential for inhibition of Notch1 in breast cancer. *Mol Cancer Res*, 2020, 18: 787–796
- 67 Wu Y Q, Zhang C S, Xiong J, et al. Low glucose metabolite 3-phosphoglycerate switches PHGDH from serine synthesis to p53 activation to control cell fate. *Cell Res*, 2023, 33: 835–850
- 68 Liao K, Deng S, Xu L, et al. A feedback circuitry between polycomb signaling and fructose-1,6-bisphosphatase enables hepatic and renal tumorigenesis. *Cancer Res*, 2020, 80: 675–688
- 69 Li B, Qiu B, Lee D S M, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature*, 2014, 513: 251–255
- 70 Huangyang P, Li F, Lee P, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase 2 inhibits sarcoma progression by restraining mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*, 2020, 31: 174–188.e7
- 71 Ly C H, Lynch G S, Ryall J G. A metabolic roadmap for somatic stem cell fate. *Cell Metab*, 2020, 31: 1052–1067
- 72 Liu J, Zhang C, Zhang T, et al. Metabolic enzyme LDHA activates Rac1 GTPase as a noncanonical mechanism to promote cancer. *Nat Metab*, 2022, 4: 1830–1846
- 73 Liu Y, Guo J Z, Liu Y, et al. Nuclear lactate dehydrogenase A senses ROS to produce α -hydroxybutyrate for HPV-induced cervical tumor growth. *Nat Commun*, 2018, 9: 4429
- 74 Khan F, Lin Y, Ali H, et al. Lactate dehydrogenase A regulates tumor-macrophage symbiosis to promote glioblastoma progression. *Nat Commun*, 2024, 15: 1987
- 75 Sun L, Suo C, Li S, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: beyond the Warburg effect. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870: 51–66
- 76 Hui S, Ghergurovich J M, Morscher R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*, 2017, 551: 115–118
- 77 Yu X, Yang J, Xu J, et al. Histone lactylation: from tumor lactate metabolism to epigenetic regulation. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 1833–1854
- 78 Iozzo M, Pardella E, Giannoni E, et al. The role of protein lactylation: a kaleidoscopic post-translational modification in cancer. *Mol Cell*, 2025, 85: 1263–1279
- 79 Ren H, Tang Y, Zhang D. The emerging role of protein l-lactylation in metabolic regulation and cell signalling. *Nat Metab*, 2025, 7: 647–664
- 80 Hao Z N, Tan X P, Zhang Q, et al. Lactate and lactylation: dual regulators of T-cell-mediated tumor immunity and immunotherapy. *Biomolecules*, 2024, 14: 1646
- 81 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575–580

- 82 Mao Y, Zhang J, Zhou Q, et al. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. *Cell Res*, 2024, 34: 13–30
- 83 Zong Z, Xie F, Wang S, et al. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis. *Cell*, 2024, 187: 2375–2392.e33
- 84 Ju J, Zhang H, Lin M, et al. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer. *J Clin Invest*, 2024, 134: e174587
- 85 Sun L, Zhang Y, Yang B, et al. Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m⁶A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer. *Nat Commun*, 2023, 14: 6523
- 86 Li H, Liu C, Li R, et al. AARS1 and AARS2 sense l-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases. *Nature*, 2024, 634: 1229–1237
- 87 Rho H, Terry A R, Chronis C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Cell Metab*, 2023, 35: 1406–1423.e8
- 88 Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m⁶A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells. *Mol Cell*, 2022, 82: 1660–1677.e10
- 89 De Leo A, Ugolini A, Yu X, et al. Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma. *Immunity*, 2024, 57: 1105–1123.e8
- 90 Chen Y, Wu J, Zhai L, et al. Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation. *Cell*, 2024, 187: 294–311.e21
- 91 Chen H, Li Y, Li H, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance. *Nature*, 2024, 631: 663–669
- 92 Pastorino J G, Hoek J B. Regulation of hexokinase binding to VDAC. *J Bioenerg Biomembr*, 2008, 40: 171–182
- 93 Li X, Jiang Y, Meisenhelder J, et al. Mitochondria-translocated PGK1 functions as a protein kinase to coordinate glycolysis and the TCA cycle in tumorigenesis. *Mol Cell*, 2016, 61: 705–719
- 94 Li X, Qian X, Jiang H, et al. Nuclear PGK1 alleviates ADP-dependent inhibition of CDC7 to promote DNA replication. *Mol Cell*, 2018, 72: 650–660.e8
- 95 Ci S, Xia W, Liang W, et al. Src-mediated phosphorylation of GAPDH regulates its nuclear localization and cellular response to DNA damage. *FASEB Journal*, 2020, 34: 10443–10461
- 96 Kosova A A, Khodyreva S N, Lavrik O I. Role of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in DNA repair. *Biochem Moscow*, 2017, 82: 643–654
- 97 Gao X, Qin S, Wu Y, et al. Nuclear PFKP promotes CXCR4-dependent infiltration by T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*, 2021, 131: e143119
- 98 Liang J, Cao R, Wang X, et al. Mitochondrial PKM2 regulates oxidative stress-induced apoptosis by stabilizing Bcl2. *Cell Res*, 2017, 27: 329–351
- 99 Sun L, Song L, Wan Q, et al. cMyc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions. *Cell Res*, 2015, 25: 429–444
- 100 Shu Y, Hao Y, Feng J, et al. Non-canonical phosphoglycerate dehydrogenase activity promotes liver cancer growth via mitochondrial translation and respiratory metabolism. *EMBO J*, 2022, 41: e111550
- 101 Sun L, Gao P. An idle PHGDH takes control of cell fate. *Cell Res*, 2023, 33: 894–895
- 102 Ma C, Zheng K, Jiang K, et al. The alternative activity of nuclear PHGDH contributes to tumour growth under nutrient stress. *Nat Metab*, 2021, 3: 1357–1371
- 103 Li X, Yu W, Qian X, et al. Nucleus-translocated ACSS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy. *Mol Cell*, 2017, 66: 684–697.e9
- 104 Wang Y, Guo Y R, Liu K, et al. KAT2A coupled with the α -KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase. *Nature*, 2017, 552: 273–277
- 105 Hou P, Luo L, Chen H, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment. *Mol Cell*, 2020, 78: 1192–1206.e10
- 106 Dai J, Escara-Wilke J, Keller J M, et al. Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis. *J Exp Med*, 2019, 216: 2883–2899
- 107 Chen Q, Zhang Z, Huang Q, et al. HK1 from hepatic stellate cell-derived extracellular vesicles promotes progression of hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2022, 4: 1306–1321

- 108 Ghesquière B, Wong B W, Kuchnio A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature*, 2014, 511: 167–176
- 109 Chang C H, Curtis J D, Maggi Jr. L B, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*, 2013, 153: 1239–1251
- 110 Tsutsumi S, Hogan V, Nabi I R, et al. Overexpression of the autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase induces transformation and survival of NIH-3T3 fibroblasts. *Cancer Res*, 2003, 63: 242–249
- 111 Palsson-McDermott E M, Dyck L, Zaslona Z, et al. Pyruvate kinase M2 is required for the expression of the immune checkpoint PD-L1 in immune cells and tumors. *Front Immunol*, 2017, 8: 1300
- 112 Stine Z E, Schug Z T, Salvino J M, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 141–162
- 113 Peralta R M, Xie B, Lontos K, et al. Dysfunction of exhausted T cells is enforced by MCT11-mediated lactate metabolism. *Nat Immunol*, 2024, 25: 2297–2307

Revisiting the Warburg effect: moonlighting functions of glycolytic-related enzymes in tumorigenesis

JI YingZi & SUN LinChong^{*}

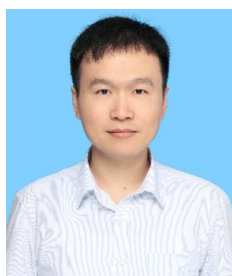
Medical Research Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

** Corresponding author, E-mail: sunlc@mail.usc.edu.cn*

Tumor cells exhibit distinct metabolic reprogramming features, among which aerobic glycolysis (Warburg effect) is one of the most prominent characteristics. Traditionally, metabolic enzymes were considered to function primarily in catalyzing biochemical reactions; however, recent studies have revealed that, beyond their metabolic roles, metabolic enzymes also play critical roles in tumorigenesis and progression through non-enzymatic mechanisms. This review systematically elaborates on the molecular mechanisms by which glycolytic enzymes and related pathway enzymes—such as HK2, ENO1, and PKM2—participate in tumor progression and immune evasion via non-enzymatic activities, including transcriptional regulation, RNA binding, organellar translocation, secretion, and protein-protein interactions. Furthermore, we discuss the implications of these findings for targeted cancer therapy and propose clinical intervention strategies targeting the non-enzymatic functions of these metabolic enzymes.

Warburg effect, tumor metabolism, glucose metabolism, metabolic enzymes, non-canonical functions

doi: [10.1360/SSV-2025-0122](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0122)



孙林冲, 南方医科大学/广东省人民医院, 研究员, 博士生导师. 2016年于中国科学技术大学获得博士学位并荣获“中国科学院院长奖”. 2017~2021年在华南理工大学任副研究员, 2022年至今在南方医科大学附属广东省人民医院任副研究员、研究员. 2023年获广东省医学科学院“优秀青年人才”项目资助. 2024年获国家自然科学基金优秀青年科学基金资助. 长期从事肿瘤代谢研究, 基于多组学分析围绕代谢酶新功能及其在肿瘤免疫、菌群代谢中的作用取得一系列重要进展, 代表性成果发表在*Cell Metabolism*, *Nature Cancer*, *Nature Chemical Biology*, *Cell Research*等高水平学术期刊.