



## 肿瘤代谢研究进展与临床应用前景

代谢流分析在肿瘤代谢研究中的应用进展 .....	李文杰, 胡泽平
肿瘤代谢重编程与药物耐药性 .....	姚利昂, 胡泽平
肿瘤代谢研究及其临床应用展望 .....	李莉, 寇俊婕, 杜文静
果糖-1, 6-二磷酸酶与肿瘤代谢 .....	廖昆, 杨时雨, 王江煌, 等
糖代谢与抗肿瘤治疗 .....	王欣, 王戈林

# 代谢流分析在肿瘤代谢研究中的应用进展

李文杰<sup>1</sup>, 胡泽平<sup>1,2,3</sup> (1. 清华大学 药学院, 北京 100084; 2. 清华大学 生命科学联合中心, 北京 100084; 3. 北京市结构生物学高精尖创新中心, 北京 100084)

**【摘要】**代谢是生物体进行生命活动的基础, 代谢紊乱与糖尿病、肿瘤、炎症等诸多疾病密切相关。代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征之一, 在正常细胞的癌变、肿瘤的进展和转移中均发挥重要作用。代谢流分析是研究肿瘤代谢的重要手段, 其利用稳定同位素标记重要代谢物, 并追踪其在生物体中的代谢方向和速率, 从而揭示特定代谢途径的活跃程度和动态变化。近年来, 代谢流分析被广泛用于肿瘤代谢的研究中, 是发现肿瘤代谢新途径和代谢重编程新机制的重要工具。本文从肿瘤营养摄取、肿瘤特异性代谢途径等多方面对代谢流分析在肿瘤代谢研究中的应用进展进行综述。

**【关键词】**代谢; 代谢流分析; 肿瘤代谢

### Recent applications of metabolic flux analysis in tumor metabolism

LI Wen-jie<sup>1</sup>, HU Ze-ping<sup>1,2,3</sup> (1. School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. Tsinghua-Peking Joint Center for Life Sciences, Beijing 100084, China; 3. Beijing Advanced Innovation Center for Structural Biology, Beijing 100084, China)

Corresponding author: HU Ze-ping, E-mail: zeping\_hu@tsinghua.edu.cn

**【Abstract】**Metabolism is fundamental for biological process. Metabolic disorders are closely related to many diseases such as diabetes, tumors and inflammation. Metabolic reprogramming plays critical role in the transformation, progression and metastasis of cancer. Metabolic flux analysis is an important tool to study tumor metabolism by using stable isotopes to label important metabolites and traces its metabolism in organisms to learn the activity and dynamic changes of specific metabolic pathways. Recently, metabolic flux analysis has been widely used in the study of tumor metabolism as an important tool for understanding new mechanisms of tumor metabolic reprogramming. This review briefs the recent applications of metabolic flux analysis in tumor metabolism studies such as nutrient sources for tumor growth, tumor-specific metabolic pathways, etc.

**【Key words】**Metabolism; Metabolic flux analysis; Tumor metabolism

肿瘤代谢是肿瘤生物学最早的研究领域之一。早在1924年, Otto Warburg就发现, 相比于正常的终末分化细胞, 肿瘤细胞具有更高的有氧糖酵解水平, 这一现象也被称为Warburg效应<sup>[1,2]</sup>。之后, 越

来越多的研究证实: 肿瘤细胞为了维持自身的恶性特征, 其代谢模式和代谢水平相较于正常细胞均有显著变化, 这种变化被称为代谢重编程<sup>[3-8]</sup>。一般认为, 重编程后的肿瘤代谢增加了对葡萄糖、谷氨

酰胺等营养物质的摄取,并广泛利用糖酵解和三羧酸循环中间体来合成生物大分子<sup>[3,6]</sup>;同时,肿瘤微环境也与肿瘤细胞的代谢相互作用。对于不同类型的肿瘤来说,其代谢重编程的特征也不尽相同<sup>[3]</sup>。目前已知多种因素在肿瘤代谢重编程中发挥作用,包括肿瘤微环境(低氧、氧化应激等)<sup>[8,10]</sup>、致癌基因及其调控的信号通路活化<sup>[8,9]</sup>、代谢酶突变<sup>[8,11]</sup>、转录因子<sup>[12]</sup>、表观遗传修饰等<sup>[13]</sup>。

代谢是生物体进行生命活动的物质和能量基础,研究肿瘤代谢有助于更深入地了解肿瘤的发生发展机制,发现肿瘤诊断和治疗的新方法。在临床上,根据肿瘤摄取葡萄糖增加的原理,设计了氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)技术来监控肿瘤组织对葡萄糖的摄取,目前已成功用于肿瘤的诊断和分期<sup>[14]</sup>。氟同位素标记的谷氨酰胺作为示踪剂对肿瘤成像的研究也已开始进行<sup>[15,16]</sup>。此外,针对肿瘤代谢的抗癌药物如5-氟尿嘧啶和阿糖胞苷等也已应用于临床治疗。2017年, FDA批准了靶向异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH) 2的第一种药物Idhifa,用于治疗带有IDH2突变的急性粒细胞白血病,展现了靶向肿瘤代谢在癌症治疗中的广泛应用前景。

然而,肿瘤代谢调控机制复杂,影响因素繁多,限制了对肿瘤代谢研究的推进。近年来,随着质谱技术的发展,为多种代谢中间体和代谢产物进行定性和定量分析提供了可能,代谢组学随之兴起,成为了肿瘤代谢重要的研究手段之一。代谢组学利用质谱等检测仪器,通过定量检测生物样品的代谢物丰度来反映代谢通路的变化,为进一步的机制研究指明方向。然而,代谢组学反映的是静态的代谢物丰度,而单独某一种代谢物的增加,既可能是因为合成途径的活跃,也可能是由于消耗途径的抑制。因此,对于特定代谢通路和代谢网络的研究,代谢组学往往不足以解释所有问题。作为代谢组学的补充手段,代谢流分析利用稳定同位素标记特定分子,并追踪其在生物体内的代谢过程,从而得到代谢物在代谢通路的动态信息,成为研究肿瘤代谢又一重要工具<sup>[17-21]</sup>。

同位素示踪技术是生物学重要的研究手段之一,早期生物学家利用同位素标记小分子和蛋白质,取得了一系列重大成果。蛋白质磷酸化、泛素化、细胞周期、细胞凋亡等重要生理活动的发现,都离不开同位素标记的贡献。同位素标记与质谱检测相结合,使定量分析代谢物在代谢通路中的流向成为可能,代谢流分析技术随之诞生。其原理是利用稳定同位素标记特定的化合物,通过分析下游代谢产物的同位素标记模式,推算出该化合物在代谢通路中的流向和分布;通过对不同状态的生物体进行代谢流分析,即可得到生物体特定代谢通路的活跃程度,以及该种状态对代谢通路的影响程度。以糖酵解为例,如图1所示,葡萄糖在细胞中除了可以通过糖酵解代谢以外,也可以通过戊糖磷酸途径进行后续的核酸代谢。为了区分两种代谢通路,我们使用1, 2 - <sup>13</sup>C葡萄糖作为示踪剂,掺入细胞或模式生物中,如果葡萄糖通过糖酵解途径进行代谢,则示踪剂中2个<sup>13</sup>C原子均被保留,生成的丙酮酸中有50%含有2个<sup>13</sup>C原子(可以简记为m+2);而如果通过戊糖磷酸途径进行代谢,示踪剂中有1个<sup>13</sup>C原子被代谢为CO<sub>2</sub>而除去,得到的丙酮酸中有50%仅含有1个<sup>13</sup>C原子(可以简记为m+1)。根据质谱检测结果中丙酮酸m+0、m+1、m+2的相对丰度,即可得到糖酵解途径对于葡萄糖的消耗占比。进一步测量生物体中葡萄糖及其代谢产物丙酮酸的总含量,以及丙酮酸m+0、m+1、m+2丰度随时间的变化曲线,甚至可以定量得出糖酵解通路中的代谢通量。由此可见,代谢流分析是一种强大的工具,其不仅可以得到某一种或几种代谢物在代谢通路的动态变化,还可以定量得出代谢通路的活跃程度,这对于生物体代谢的研究无疑具有重要意义。

现如今,代谢流分析已经广泛应用于生物工程、分子生物学、生物化学及细胞生物学等多个生命科学领域,成为研究生物体代谢的有力工具<sup>[19]</sup>。对一些代谢相关疾病如糖尿病、癌症、神经退行性疾病的发病机制研究,也离不开代谢流分析的支持<sup>[19,22]</sup>。近年来,肿瘤代谢领域的几项重大发现几乎均需代谢流分析来获取代谢变化的关键证据<sup>[18]</sup>。本文综述了最近几年代谢流分析在肿瘤代谢领域的

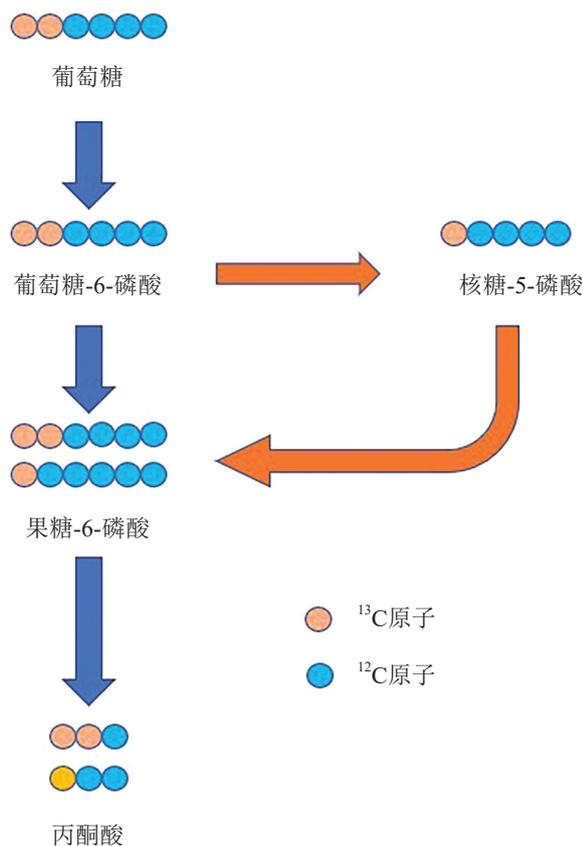


图1 利用1, 2-<sup>13</sup>C葡萄糖研究糖酵解和戊糖磷酸途径的代谢通量

应用情况,并对未来肿瘤代谢研究中代谢流分析的应用前景进行了展望。

### 1 鉴定肿瘤的营养来源

肿瘤的营养需求是肿瘤代谢的基础问题之一。传统的Warburg效应认为,相较于正常细胞,肿瘤细胞更多地摄取葡萄糖,并且即使在有氧条件下,肿瘤细胞也更多地通过糖酵解产生乳酸的方式对葡萄糖进行代谢并生成ATP,满足其能量需求。而DeBerardinis等针对非小细胞肺癌患者进行的代谢流试验对这一传统观念进行了挑战。研究者首先利用FDG-PET及其他成像技术对患者肿瘤组织大小和代谢状况进行了评估,然后在术前3 h内对患者持续输注24 g <sup>13</sup>C全标葡萄糖,随后采集肿瘤组织和癌旁组织进行代谢组分析。研究者发现,相较于正常肺组织,肿瘤组织除糖酵解和葡萄糖氧化水平增强之外,对其他营养素的氧化也增强了,包括乳酸也可能是肿瘤代谢的潜在碳源。并且肿瘤细胞内部之间也存在着代谢异质性,这暗示了微环境对于

肿瘤代谢的潜在影响<sup>[23]</sup>。进一步研究发现,部分肺癌组织更倾向于摄取和代谢乳酸来满足自身的生长需求<sup>[24]</sup>。无独有偶,Davidson等<sup>[25]</sup>在肺癌小鼠模型中进行了同样的代谢流分析实验,得到了类似结果。DeBerardinis等研究发现,乳酸非但不是所谓的代谢废物,其甚至可以作为营养来源之一直接参与肿瘤的生长和侵袭。

除了葡萄糖和乳酸外,谷氨酰胺也是肿瘤细胞重要的碳源和氮源之一。早期研究证实了肿瘤细胞对于谷氨酰胺同样存在过度摄取现象,但肿瘤细胞对于谷氨酰胺的代谢方式仍然存在疑问<sup>[26]</sup>。Mullen等<sup>[27]</sup>分别使用<sup>13</sup>C标记的葡萄糖和谷氨酰胺对线粒体氧化能力缺失的肿瘤细胞进行培养,发现该种细胞更依赖于谷氨酰胺作为营养来源;通过对三羧酸循环中间产物同位素标记模式的分析,发现谷氨酰胺贡献了几乎全部的三羧酸循环通量。上述结果表明谷氨酰胺通过氧化和IDH催化的还原途径进入三羧酸循环中,从而进一步合成脂质等生物大分子。代谢流分析利用同位素标记在不同代谢物之间建立起了联系,使其自身在鉴定肿瘤营养来源方面具有独特的技术优势。

### 2 揭示肿瘤特异性代谢

肿瘤特异性代谢是肿瘤代谢研究的核心话题。近年来代谢流分析在肿瘤代谢研究中的广泛应用,不仅对既往已知的肿瘤特异性代谢途径进行了更深入地挖掘,而且发现了多种新的代谢物和代谢通路调控肿瘤的发生、发展及侵袭。肿瘤需要利用乙酰辅酶A来合成脂肪酸,但在缺氧条件下肿瘤细胞合成乙酰辅酶A的方式尚不明确。Kamphorst等<sup>[28]</sup>利用多种<sup>13</sup>C示踪剂在缺氧条件下培养肿瘤细胞,发现在添加<sup>13</sup>C标记的乙酸盐后,<sup>13</sup>C标记的乙酰辅酶A比率明显增加。这一结果显示了在缺氧条件下,肿瘤细胞中乙酸盐代谢途径开始活跃以合成所需的乙酰辅酶A。一碳代谢也是肿瘤细胞活跃的代谢途径之一,其将丝氨酸的一碳单位通过四氢叶酸转运而进行下游嘌呤和核苷的合成。一般认为线粒体是一碳代谢的主要代谢场所,但Ducker等<sup>[29]</sup>将线粒体的一碳代谢通路阻断后,用[2, 3, 3-<sup>2</sup>H]-丝氨酸培养肿瘤细胞,结果发现在肿瘤细胞的细胞质中,同样

存在活跃的一碳代谢促进肿瘤生长。

IDH突变是近年来肿瘤代谢领域的一项重大发现,该种酶的突变体见于多种类型的肿瘤细胞中,并具有以还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)为底物将 $\alpha$ -酮戊二酸还原为2-羟基戊二酸的能力。2-羟基戊二酸的积累会导致肿瘤的发生和恶性进展。Dang等<sup>[11]</sup>通过代谢流分析确定2-羟基戊二酸的碳源主要来自于谷氨酰胺;Gelman等<sup>[30]</sup>则利用多种<sup>13</sup>C示踪剂研究了这一代谢过程对于NADPH稳态的影响,其结果证实了IDH突变体催化的2-羟基戊二酸代谢对于NADPH的依赖性,为IDH突变型肿瘤的治疗提供了另一种方案。

### 3 发现肿瘤治疗新靶点

寻找治疗肿瘤的新靶点一直是肿瘤代谢研究的主要目的之一,近年来,已经发现了一系列调控肿瘤代谢的关键酶和基因, IDH就是其中的典型代表。寻找新靶点的过程也离不开代谢流分析的贡献。肿瘤可以通过自噬来补充自身需要的营养物质, Poillet-Perez等<sup>[31]</sup>利用同位素标记精氨酸的方法观察移植瘤小鼠模型体内对精氨酸的代谢情况,首次证实了自噬可以通过精氨酸代谢调控肿瘤生长。他们同时发现精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)可以下调精氨酸水平,从而抑制肿瘤生长, ARG1成为肿瘤治疗的潜在靶标之一。Locasale等<sup>[32]</sup>以<sup>13</sup>C标记的葡萄糖培养肿瘤细胞,并在一定时间后观察各类氨基酸的同位素标记情况。结果发现有相当一部分<sup>13</sup>C原子转移至甘氨酸和丝氨酸中。进一步研究发现此过程受磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)的调控,而降低PHGDH的表达会抑制肿瘤生长。Sellers等<sup>[33]</sup>采用同样的方法对早期非小细胞肺癌患者的肺组织切片用<sup>13</sup>C标记的葡萄糖培养后进行代谢流分析,结果发现丙酮酸羧化酶在非小细胞肺癌组织中高表达。笔者与DeBerardinis等合作,对无刚毛鳞甲复合体样1(achaete-scute homolog-1, ASCL1)低表达的小细胞肺癌亚型的代谢重编程机制进行了研究,通过代谢组学和代谢流分析,首次发现嘌呤合成代谢在该肿瘤中表现活跃,并发现次黄嘌呤脱氢酶(inosine-

5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)的高表达引发了这一进程;抑制IMPDH能够降低ASCL1低表达的小细胞肺癌细胞和肿瘤组织的生长速度,提示IMPDH是一个潜在的新型药物靶点<sup>[34]</sup>。上述成果展现了代谢流分析在发现新靶点方面的巨大潜力。预计通过代谢流分析,将来会有更多调控肿瘤代谢的关键酶和关键基因逐渐为人们所认识。

### 4 研究肿瘤耐药及药物敏感性

肿瘤对药物的耐药性和敏感性是肿瘤治疗的核心问题之一,越来越多的证据表明肿瘤代谢与肿瘤耐药及药物敏感性密切相关,多项利用代谢流分析的研究结果进一步证实了这一观点。Liu等<sup>[35]</sup>利用代谢组学和代谢流分析首次系统性鉴定了二甲双胍对于肿瘤代谢重编程的影响,并指出二甲双胍引起肿瘤特异性代谢,为二甲双胍治疗肿瘤提供了代谢层面的依据。Kanarek等<sup>[36]</sup>利用CRISPR-Cas9技术对甲氨蝶呤处理的白血病细胞进行筛选,找到了调控甲氨蝶呤敏感性的FTCD基因,其编码的蛋白参与组氨酸的分解代谢;研究者进一步通过代谢流分析确认了组氨酸分解代谢调控了肿瘤细胞对于甲氨蝶呤的敏感性。Shukla等<sup>[37]</sup>通过代谢流分析技术发现胰腺癌细胞可上调葡萄糖代谢及嘧啶合成代谢,产生高水平的三磷酸脱氧胞苷,后者可通过竞争性抑制降低吉西他滨浓度,从而造成耐药。代谢流分析直接反映代谢通路活跃程度的特点,使其在研究肿瘤耐药及药物敏感性方面具有广泛的应用前景。

### 5 总结与展望

代谢流分析将整个代谢通路作为一个整体进行分析,直接得到代谢通路的动态信息,是研究肿瘤代谢的有力工具。近年来,代谢流分析广泛用于肿瘤代谢研究的各个方面,取得了一系列重大成果,使人们对肿瘤营养利用、代谢特征、代谢调控因子等基础问题的认识更为深入。值得一提的是,现阶段大多数应用代谢流分析的肿瘤代谢研究基本都停留于对代谢途径的定性分析方面,很少做到定量分析,而后者恰好是代谢流分析最主要的技术优势之一。因此,代谢流分析在肿瘤代谢研究中具有更大的应用潜力。

同时,代谢流分析在应用中依然存在一些问题

值得注意和深入研究。肿瘤细胞中有许多代谢变化仅仅发生于单独的细胞区室如线粒体中,如何区分不同细胞区室的代谢差异也是代谢流分析面临的问题之一。在动物体内的代谢流分析,因为组织之间和组织内部不同部位代谢的差异,也存在类似问题。此外,代谢流分析还受到天然同位素和同位素效应的干扰。所幸,有一部分研究者已经开始致力于将亚细胞结构分离出来研究其代谢特征,并尝试建立一系列数学模型来提高代谢流分析的精准度,使其结果更能准确反映代谢途径的活跃程度<sup>[19]</sup>。可以想见,随着代谢流分析技术的进一步发展,使未来对肿瘤代谢的定量分析成为了可能,肿瘤代谢研究势必会迈上一个新台阶。

#### 参考文献

- [1] Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle[J]. *Biochem Z*, 1924, 152:309-344.
- [2] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6):519-530.
- [3] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1):27-47.
- [4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [5] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond[J]. *Cell*, 2008, 134(5):703-707.
- [6] DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5):e1600200.
- [7] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology[J]. *Cell*, 2017, 168(4):657-669.
- [8] Schulze A, Harris AL. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption[J]. *Nature*, 2012, 491(7424):364.
- [9] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2):85-95.
- [10] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6):1229-1241.
- [11] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274):739-744.
- [12] DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(1):11-20.
- [13] Lu C, Thompson CB. Metabolic regulation of epigenetics[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(1):9-17.
- [14] Almuhaideb A, Papatheanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology[J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(1):3-13.
- [15] Lieberman BP, Ploessl K, Wang L, et al. PET imaging of glutaminolysis in tumors by 18F-(2S, 4R) 4-fluoroglutamine[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(12):1947-1955.
- [16] Veneti S, Dunphy MP, Zhang H, et al. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(274):274ra17.
- [17] Crown SB, Antoniewicz MR. Publishing 13C metabolic flux analysis studies: a review and future perspectives[J]. *Metab Eng*, 2013, 20:42-48.
- [18] Bruntz RC, Lane AN, Higashi RM, et al. Exploring cancer metabolism using stable isotope-resolved metabolomics (SIRM)[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(28):11601-11609.
- [19] Jang C, Chen L, Rabinowitz JD. Metabolomics and isotope tracing[J]. *Cell*, 2018, 173(4):822-837.
- [20] Crown SB, Antoniewicz MR. Parallel labeling experiments and metabolic flux analysis: Past, present and future methodologies[J]. *Metab Eng*, 2013, 16:21-32.
- [21] Buescher JM, Antoniewicz MR, Boros LG, et al. A roadmap for interpreting 13C metabolite labeling patterns from cells[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 34:189-201.
- [22] DeBerardinis RJ, Thompson CB. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us?[J]. *Cell*, 2012, 148(6):1132-1144.
- [23] Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, et al. Metabolic heterogeneity in human lung tumors[J]. *Cell*, 2016, 164(4):681-694.
- [24] Faubert B, Li KY, Cai L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors[J]. *Cell*, 2017, 171(2):358-371.
- [25] Davidson SM, Papagiannakopoulos 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.
- [26] Eagle H. The minimum vitamin requirements of the L and HeLa cells in tissue culture, the production of specific vitamin deficiencies, and their cure[J]. *J Exp Med*, 1955, 102:595-600.
- [27] Mullen AR, Wheaton WW, Jin ES, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria[J]. *Nature*, 2012, 481(7381):385-388.
- [28] Kamphorst JJ, Chung MK, Fan J, et al. Quantitative analysis of acetyl-CoA production in hypoxic cancer cells reveals substantial contribution from acetate[J]. *Cancer Metab*, 2014, 2(1):23.
- [29] Ducker GS, Chen L, Morscher RJ, et al. Reversal of cytosolic one-carbon flux compensates for loss of the mitochondrial folate pathway[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6):1140-1153.
- [30] Gelman SJ, Naser F, Mahieu NG, et al. Consumption of NADPH for 2-HG synthesis increases pentose phosphate pathway flux and sensitizes cells to oxidative stress[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(2):512-522.
- [31] Poillet-Perez L, Xie X, Zhan L, et al. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine[J]. *Nature*, 2018, 563(7732):569-573.
- [32] Locasale JW, Grassian AR, Melman T, et al. Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9):869-874.
- [33] Sellers K, Fox MP, Bousamra M, et al. Pyruvate carboxylase is critical for non-small-cell lung cancer proliferation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2):687-698.
- [34] Huang F, Ni M, Chalise MD, et al. Inosine monophosphate dehydrogenase dependence in a subset of small cell lung cancers[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3):369-382.
- [35] Liu X, Romero IL, Litchfield LM, et al. Metformin targets central carbon metabolism and reveals mitochondrial requirements in human cancers[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5):728-739.
- [36] Kanarek N, Keys HR, Cantor JR, et al. Histidine catabolism is a major determinant of methotrexate sensitivity[J]. *Nature*, 2018, 559(7715):632-636.
- [37] Shukla SK, Purohit V, Mehla K, et al. MUC1 and HIF-1 $\alpha$  signaling crosstalk induces anabolic glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(1):71-87.