

磷酸甘油酸激酶 1 与肿瘤

王玉英¹, 戚欣¹, 李静^{1,2*}

(1. 中国海洋大学医药学院, 海洋药物教育部重点实验室, 山东 青岛 266003;
2. 青岛海洋科学与技术国家实验室-海洋药物与生物制品实验室, 山东 青岛 266237)

摘要: 磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1) 是糖酵解过程中一个重要的催化酶, 催化 1,3-二磷酸甘油酸转变成 3-磷酸甘油酸, 产生一分子 ATP。研究表明, PGK1 在多种肿瘤中高表达, 既可以作为蛋白激酶也可以作为代谢酶, 通过影响肿瘤的代谢而影响肿瘤的发生发展过程, 还与多种肿瘤患者的放化疗抵抗和预后不良有关。本文就其功能及与肿瘤的关系进行综述, 旨在为靶向 PGK1 进行药物开发提供理论基础。

关键词: 磷酸甘油酸激酶 1; 糖酵解; 肿瘤

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)06-0978-06

Phosphoglycerate kinase 1 and cancer

WANG Yu-ying¹, QI Xin¹, LI Jing^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Marine Drugs, Chinese Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; 2. Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts of Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266237, China)

Abstract: Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) is a key metabolic enzyme in the glycolysis pathway, which catalyzes the transfer of 1,3-bisphosphoglycerate (1,3-BPG) to 3-phosphoglycerate (3-PG) with ATP production. Over-expression of PGK1 has been observed in many types of malignance. Besides as a metabolic enzyme, PGK1 can also act as a protein kinase, which promotes the development and progression of tumors and correlates with chemoradiotherapy resistance and poor survival of cancer patients by regulating tumor cell metabolism. Functions of PGK1 were summarized in this article to provide theoretical basis for PGK1-targeting drug development.

Key words: phosphoglycerate kinase 1; glycolysis; cancer

肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病。肿瘤的代谢异常现象是肿瘤的一个重要特征, 主要表现为葡萄糖的代谢由氧化磷酸化向有氧糖酵解转变, 使得肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下依然优先利用糖酵解产能, 这一有别于正常细胞的特殊代谢方式被称为“Warburg 效应”。

有氧糖酵解过程中的多种催化酶在肿瘤的代谢过程中发挥了关键作用, 近年来对代谢酶在肿瘤中作用的研究越来越多, 而且结果表明糖酵解过程中的多个催化酶都是肿瘤治疗的潜在靶点。其中磷酸甘油酸激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1) 是糖酵解过程中重要的催化酶, 近年来发现其还具有蛋白激酶的功能, 在肿瘤细胞的增殖和转移以及肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用。

1 PGK1 结构及功能

在人类体内, PGK 存在 2 种不同的亚型, PGK1 和 PGK2, 二者是同工酶, 其中 PGK1 在所有体细胞中都有表达, 而 PGK2 只在精子发生过程的细胞中表达^[1]。

收稿日期: 2018-12-11; 修回日期: 2019-01-11.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673450); NSFC-山东省联合基金 (U1606403); 青岛海洋科学与技术国家实验室鳌山科技创新计划项目 (2015ASKJ02).

*通讯作者 Tel: 86-532-82031980, Fax: 86-532-82032066,

E-mail: ljililac@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-1101

PGK1是由417个氨基酸组成的单体酶,由C-端、N-端和中间的连接结构域组成,其中N-端可以结合底物1,3-二磷酸甘油酸(1,3-BP)或3-磷酸甘油酸(3-PGA),C-端可以结合ADP或ATP,C-端和N-端两个结构域之间可以实现开放(opened)和关闭(closed)两种状态的切换。未结合底物的PGK1处于开放状态,当PGK1与其催化底物结合后由开放构象转变为关闭构象,从而增强与底物的亲和力,转移磷酸基团,发挥催化活性^[2,3]。PGK1在糖酵解的过程中催化1,3-BP和ADP生成3-PGA和1分子的ATP,为生理过程的正常进行提供所需的物质和能量,PGK1催化的这一反应是可逆反应,在体内生成3-PGA和ATP的方向为优势方向^[4]。PGK1不仅是一种重要的代谢酶,还可以作为蛋白激酶磷酸化其底物Beclin1和丙酮酸脱氢酶激酶1(PDHK1),影响肿瘤的发生发展过程^[5]。

2 PGK1与肿瘤的关系

越来越多的研究表明,PGK1除了是糖酵解过程中必不可少的催化酶,还具有其他的功能,在肿瘤的发生发展中发挥了重要的作用。PGK1在多种肿瘤中高表达^[6-12],可以作为肿瘤的一个诊断标记,也是肿瘤治疗的一个潜在靶点。除影响肿瘤细胞代谢外,PGK1对肿瘤的影响还体现在生长增殖、侵袭转移、耐药预后等多个方面。

2.1 PGK1对肿瘤生长增殖的影响

肿瘤细胞的生长和增殖需要充足的物质和能量供应,而糖酵解是肿瘤细胞内葡萄糖代谢的主要方式,是肿瘤赖以生存的能量供应途径,PGK1作为糖酵解过程中必不可少的催化酶,可以通过调节PGK1的活性而影响肿瘤的代谢,从而影响其生长和增殖。Hu等^[6]发现,在肝癌中PCAF和Sirtuin这两个乙酰化酶和去乙酰化酶共同调节PGK1 K323位点的乙酰化,乙酰化修饰后提高PGK1的催化活性,提高肿瘤细胞的代谢水平,促进细胞增殖和肿瘤的形成。张乃文^[10]证明在肾癌细胞中,PGK1发生赖氨酸琥珀酰化修饰,琥珀酰化的PGK1糖酵解活性提高,对肾癌细胞增殖促进作用更加明显。除此之外,PGK1还可以作为蛋白激酶调节肿瘤细胞的Warburg效应。Li等^[13]发现EGFR活化、K-Ras/B-Raf突变以及缺氧引起的ERK的活化会使PGK1 S203位点发生磷酸化,磷酸化后的PGK1在顺反异构酶PIN1和线粒体膜表面的易位酶(TOM)的共同帮助下进入线粒体,线粒体中的PGK1具有蛋白激酶的活性,能与其底物丙酮酸脱氢酶激酶1(PDHK1)直接结合,并将ATP作为磷酸基团的供体,使PDHK1 T338位点磷酸化,蛋白激酶PGK1介导的PDHK1这一位点的磷酸化能抑制线粒体氧化磷酸化过程,增强胞浆中产乳酸的

糖酵解过程,从而促进肿瘤的形成和发展。巨噬细胞是肿瘤微环境中主要的白细胞,对肿瘤的发展有促进作用。Zhang等^[14]通过对恶性胶质瘤研究发现,PGK1在肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤的促进过程中发挥了重要的作用,具体的机制为巨噬细胞分泌的白介素6(IL-6)促进肿瘤细胞中3-磷酸肌苷依赖性蛋白激酶1(PD-PK1)介导的PGK1 T243位点的磷酸化,从而增加PGK1催化的糖酵解,调节恶性胶质瘤细胞的代谢,促进肿瘤生长。

由于肿瘤的快速生长,所以会面临缺血、缺氧以及代谢压力等情况,在这些情况下肿瘤细胞会激活自噬,进行自我调节,提高对应激条件的适应能力,维持细胞稳态和自身的生长、增殖^[15]。PGK1作为蛋白激酶在自噬的发生过程中发挥了重要的作用。在缺氧或谷氨酰胺饥饿的条件下,会抑制mTOR介导的乙酰转移酶ARD1 S228位点磷酸化,增加ARD1与PGK1的结合及PGK1 K388位点乙酰化,乙酰化的PGK1与Beclin1结合使Beclin1 S30位点发生磷酸化,PGK1介导的Beclin1这一位点的乙酰化在细胞自噬的起始阶段发挥着至关重要的作用,增加细胞自噬,促进肿瘤生长和发展^[5,16]。

一些肿瘤相关的转录因子通过调控PGK1的表达来影响肿瘤的生长增殖。供血不足缺氧是实体瘤面临的主要生存环境,在缺氧条件下缺氧诱导因子(HIF-1 α)表达上调,HIF-1 α 作为转录因子,可以上调PGK1的表达,增强肿瘤细胞的糖酵解水平,维持肿瘤细胞在缺氧条件下的能量供应。Ying等^[17]证明在嗜铬细胞瘤中抑制HIF-1 α 的转录活性会抑制PGK1等代谢相关蛋白的表达,从而抑制细胞生长。另外,转录因子MYC也可以通过影响代谢相关蛋白表达,从而影响代谢,进而影响细胞生长。Tang等^[18]发现在透明细胞肾癌细胞中,MYC高活化并上调靶基因PGK1的表达,促进细胞增殖。除此之外,乳腺癌细胞中核内的过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ)也作为转录因子负向调节PGK1的表达,从而抑制糖酵解、减少ATP供应、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖^[19]。在肿瘤细胞中,PGK1除了转录因子的调控,还受17 β -羟类固醇脱氢酶5(17 β -HSD5)的影响。17 β -HSD5与激素相关肿瘤中性类固醇的代谢有关。Xu等^[20]发现在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中敲除17 β -HSD5或抑制其活性可以增强细胞活力、促进细胞增殖,这可能是由于17 β -HSD5负向调控PGK1的表达和分泌,17 β -HSD5抑制后PGK1的表达升高。

此外,PGK1还可以通过调控肿瘤生长相关的因子影响细胞增殖。 β -Catenin是与肿瘤的增殖、生长有

关的癌蛋白,而PGK1是 β -catenin的上游调控因子,所以PGK1可以通过影响 β -catenin影响肿瘤的生长和发展^[8]。脱氢酶5热休克蛋白90(Hsp90)是一种分子伴侣,与多种癌蛋白的正确折叠和稳定有关,对肿瘤具有保护和促进其发展的功能。研究发现,特拉唑嗪可以靶向激活PGK1进而激活Hsp90,抑制细胞凋亡,促进细胞生长和增殖^[4]。

肿瘤微环境中的PGK1对肿瘤的生长也有促进作用。在肿瘤基质中存在着一类纤维细胞,也叫肿瘤活化的或肿瘤相关的纤维细胞,在肿瘤的发生发展过程中发挥了重要的作用。Wang等^[21]发现前列腺癌微环境中的纤维细胞PGK1明显高表达,实验结果表明,将PGK1高表达的纤维细胞和前列腺癌细胞共同接种,可以促进肿瘤细胞在体内的生长。

2.2 PGK1与肿瘤细胞转移、迁移及侵袭的关系 PGK1与转移相关因子相互作用,影响肿瘤细胞的转移、侵袭等瘤性行为。基质细胞衍生因子1(CXCL12)及其受体趋化因子受体(CXCR4)与肿瘤的发展和转移有关,能促进包括前列腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌和食管癌在内的多种恶性肿瘤的发展和转移。CXCR4/CXCL12可以正向调节细胞中PGK1的表达和分泌^[22],同样地,在肿瘤中高表达的PGK1可以上调CXCR4的表达,CXCR4进一步促进其配体CXCL12的表达,PGK1参与的CXCR4/CXCL12-PGK1信号通路对成神经细胞瘤向骨髓的扩散^[23]、前列腺癌的骨骼转移^[24-26]、胃癌的腹膜扩散^[27-29]以及肝癌的转移^[7,30],表现出明显的促进作用。在前列腺癌细胞中,高表达PGK1会抑制黏附相关蛋白E-钙黏素的表达,降低肿瘤细胞间的黏附,促进细胞的转移和侵袭^[22]。另外,PGK1对转移的促进作用还与长链非编码RNA MetaLnc9有关,在非小细胞肺癌中尤其是高转移的非小细胞肺癌细胞中MetaLnc9高表达,促进细胞转移。Yu等^[25]通过对MetaLnc9的作用机制研究发现,在非小细胞肺癌中MetaLnc9与PGK1直接作用,从而抑制PGK1的泛素化降解,为细胞的转移提供充足的物质能量供应;而且PGK1还可以通过参与AKT/mTOR信号通路的活化而促进肿瘤细胞迁移。Ahmad等^[8]发现与未发生转移的结肠癌相比,在发生转移的结肠癌中PGK1明显高表达,进一步研究发现,一方面高表达的PGK1可以上调与转移相关的因子EGR1的表达,促进肿瘤转移;另一方面,转录因子FOS和JUN可以形成异源二聚体,与激活蛋白1(AP-1)结合,调节相关基因的转录,从而促进肿瘤转移,这一过程需要CYR61的诱导,PGK1可以通过正向调控CYR61从而促进结肠癌转移。另外,前列腺癌中的循环肿瘤细胞是一类可以进入血液循环,

易发生扩散和增生的肿瘤细胞,与前列腺癌的扩散和患者预后不良有关,而在这种肿瘤循环细胞中PGK1高表达,增强细胞的糖酵解水平,增加物质和能量供应以维持细胞活力,这也进一步表明PGK1可以作为前列腺癌转移的生物标记分子^[26]。Xu等^[20]发现,与正常的乳腺组织相比,PGK1在侵袭的导管乳腺癌中高表达,但具体机制尚不明确,有待进一步研究。

2.3 PGK1与肿瘤治疗及患者生存期的关系 通过抑制糖酵解减少ATP供应是对抗多种肿瘤耐药的有效方法,也是治疗恶性肿瘤的一个有效的手段。PGK1作为糖酵解的一个关键的催化酶,通过影响肿瘤细胞代谢而影响细胞的分化和细胞的易损性。肿瘤干细胞是恶性肿瘤发展、迁移和复发的主要原因, Schneider等^[31]发现将PGK1 siRNA与传统化疗药物联合使用,是治疗包括胃癌在内的多种实体瘤的有效方法,可以克服胃癌肿瘤干细胞的耐药,减轻化疗抵抗和复发。在对顺铂耐药的卵巢癌细胞中PGK1明显高表达,干扰掉肿瘤细胞的PGK1可以增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,可能是由于干扰PGK1后可以抑制细胞增殖,诱导细胞发生周期阻滞,与顺铂协同作用,增加顺铂的疗效,诱导细胞凋亡^[32]。与正常的乳腺组织相比,PGK1在乳腺癌中mRNA水平和蛋白水平的含量均上调,而且与乳腺癌患者预后不良有关;另外,PGK1还与乳腺癌患者紫杉醇化疗耐药有关,在接受紫杉醇化疗的乳腺癌患者中,癌组织中PGK1的表达量越高患者的生存期越短,因此作者认为PGK1可以预测接受紫杉醇治疗的患者的治疗效果^[30,33]。星形细胞瘤是一种常见的颅内肿瘤,治疗方法通常是手术结合放疗,但是在治疗过程中最大的问题是放疗抵抗。Yan等^[34]将临床上的患者分为放疗抵抗组和非放疗抵抗组,发现PGK1在放疗抵抗的星形细胞瘤样本中明显高表达。这表明PGK1可能可以作为放疗抵抗的生物标记物,靶向它可以提高治疗效果和患者的生存期。此外,PGK1高表达与人脑胶质瘤的放射敏感性降低有关,高表达PGK1的脑胶质瘤患者会有较差的预后,为胶质瘤的治疗及预后评估提供潜在分子靶点^[35]。

Chen等^[36]对肺癌患者样本进行蛋白质谱分析发现,PGK1的表达量与患者的生存期呈负相关,进一步对患者血浆中的PGK1含量进行检测发现,PGK1含量的升高与患者的预后不良有关。同样地,Ameis等^[23]通过研究PGK1与成神经细胞瘤患者的生存期之间的关系发现,与低表达的患者相比,在PGK1高表达的成神经细胞瘤患者中总的预后生存期缩短。同样地,Hu等^[6]发现在肝癌患者中,PGK1在癌组织的表达量明显高于正常肝组织和癌旁组织,而且肝癌组织中PGK1

的表达量与患者的术后无进展生存期和术后总生存期均呈负相关的关系。在子宫内膜癌患者中, PGK1 的表达量与患者的生存期呈反比, 所以通过检测 PGK1 的表达能够更加有效地评估子宫内膜癌患者的预后^[12]。PGK1 对多种实体瘤患者生存期的负调控作用可能是由于 PGK1 参与催化的糖酵解的增加增强了肿瘤对无氧环境的适应能力, 从而降低了患者的生存期, 所以 PGK1 可作为预测患者预后结果的生物标志物。

3 PGK1 的抑癌作用

PGK1 除具有促癌作用以外, 相反的抑癌作用也经常被提到。首先, PGK1 的抑癌作用体现在它对血管生成的抑制作用。一方面肿瘤细胞分泌到胞外的 PGK1 具有二硫化物还原酶的功能, 其能够还原二硫键, 引起结构蛋白水解剪切, 促进血纤维蛋白溶酶向血管抑素的转变, 抑制肿瘤血管形成^[24]; 而且在前列腺癌中高表达的 PGK1 会抑制血管内皮生长因子和白介素 8 的分泌, 增加血管抑素的产生, 从而降低小鼠移植瘤模型中血管的生成^[22]; 此外, PGK1 还可以抑制促血管生成因子(VEGF), 抑制血管形成^[27]。肝癌中, 长链非编码 RNA-MVIH 促进肿瘤新生血管的形成, 从而促进肿瘤的生长和转移, 而 MVIH 对血管生成的促进作用是通过抑制 PGK1 的分泌实现的^[37]。所以 PGK1 通过抑制血管生成抑制肿瘤的发展作用。

环氧合酶-2 (COX-2) 在肺癌中高表达与肺癌患者的预后不良有关, 促进肿瘤血管生成, 增强肿瘤的侵袭能力, 而在肺癌中过表达的 PGK1 的核苷酸结合区可以和 COX-2 的基因结合, 降低基因的转录和稳定性从而抑制 COX-2 的表达, COX-2 被抑制后还影响前列腺素 E₂ (PGE₂) 的表达, 从而发挥抑制肿瘤细胞侵袭和血管生成的作用; 此外, 在肺癌中高表达的 PGK1 还可以通过抑制尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (uPAR) 的表达来抑制肺癌细胞的迁移^[38,39]。

另外, 与多数肿瘤组织中 PGK1 的表达情况不同的是, Lu 等^[40]发现与胆囊黏膜相比, 胆囊癌样本中 PGK1 的表达量明显下调, 而且恶化程度越高, PGK1 的表达量越低, 而且低表达的 PGK1 还与胆囊癌细胞的迁移及患者的预后不良有关。

除此之外, 还有研究表明 PGK1 有增强肿瘤的免疫治疗的作用, 在小鼠肺癌细胞中过表达 PGK1, 促进 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 的同时, 还能够抑制 IL-10 的产生, 增强免疫治疗效果^[39]。Shichijo 等^[41]发现在 HLA-A2+ 阳性的结肠癌中, PGK1 可以作为细胞毒 T 淋巴细胞特异性识别的肿瘤相关抗原, 增加肿瘤中浸润 T 淋巴细胞中 IFN- γ 的表达, 提高 T-淋巴细胞的杀伤作用。所以, PGK1 可以通过抑制肿瘤血管的生成, 增强免疫

细胞对肿瘤的杀伤作用等方式发挥对肿瘤发生发展的抑制作用。

4 小结

糖酵解是肿瘤赖以生存的物质和能量的获取途径, PGK1 是糖酵解过程中的一个关键的催化酶, 其催化的过程伴有 1 分子 ATP 的产生。随着对 PGK1 研究的深入发现, PGK1 在多种肿瘤中高表达, 除了发挥催化的活性, 还参与多种癌蛋白的表达与调控, 影响肿瘤中增殖转移有关的信号通路, 对肿瘤细胞的增殖、生长和转移表现出明显的促进作用。所以, PGK1 是肿瘤治疗的一个潜在靶点, 也是肿瘤治疗研究的一个热点分子。从目前的研究来看, 可优先将抑制 PGK1 应用于星形胶质瘤、肺癌、紫杉醇耐药的乳腺癌等恶性肿瘤患者的治疗中, 这是因为临床研究结果表明, 在这些肿瘤患者中抑制 PGK1 可发挥明显的正向抗肿瘤作用。但是, PGK1 在不同肿瘤中发挥的作用有所不同, 可能与 PGK1 的组织特异性和不同组织中的表达水平有关, 这是针对 PGK1 开发药物和应用于肿瘤治疗时应该考虑的。本文综述的内容为发现、设计及应用靶向 PGK1 的化合物, 开发治疗癌症更有效的候选药物提供了研究基础和理论依据。

References

- [1] Wu D, Wu ZD, Yu XB. Advance in the research of phosphoglycerate kinase [J]. China Trop Med (中国热带医学), 2005, 5: 375-378.
- [2] Fiorillo A, Petrosino M, Ilari A, et al. The phosphoglycerate kinase 1 variants found in carcinoma cells display different catalytic activity and conformational stability compared to the native enzyme [J]. PLoS One, 2018, 13: e0199191.
- [3] Zerrad L, Merli A, Schroder G, et al. A spring-loaded release mechanism regulates domain movement and catalysis in phosphoglycerate kinase [J]. J Biol Chem, 2011, 286: 14040-14048.
- [4] Li XL. Structural Study of Human Lymphocyte Antigen B*5801 and Structural Study of Complex of Phosphoglycerate Kinase with Terazosin (人白细胞抗原分子 B*5801 结构研究及磷酸甘油酸激酶与特拉唑嗪复合物结构研究) [D]. Heifei: University of Science and Technology of China, 2016.
- [5] Lu ZM, Hunter T. Metabolic kinases moonlighting as protein kinases [J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43: 301-310.
- [6] Hu H, Zhu W, Qin J, et al. Acetylation of PGK1 promotes liver cancer cell proliferation and tumorigenesis [J]. Hepatology, 2017, 65: 515-528.
- [7] Ai J, Huang H, Lv X, et al. FLNA and PGK1 are two potential markers for progression in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2011, 27: 207-216.
- [8] Ahmad S, Glatzle J, Bajaeifer K, et al. Phosphoglycerate kinase

- 1 as a promoter of metastasis in colon cancer [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43: 586-590.
- [9] Hwang T, Liang Y, Chien K, et al. Overexpression and elevated serum levels of phosphoglycerate kinase 1 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Proteomics*, 2006, 6: 2259-2272.
- [10] Zhang NW. Study on the Role and the Related Mechanism of PGK1 and Its Lysine Succinylation Modification in Renal Cell Carcinoma (PGK1 及其赖氨酸琥珀酰化修饰在肾细胞癌中的作用及其相关机制研究) [D]. Shenyang: China Medical University, 2018.
- [11] Gao HJ, Zhou YP, Mao YS, et al. Phosphoglycerate kinase 1 as a candidate of tumor associated antigen identified from esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World Chin J Digestol* (世界华人消化杂志), 2008, 16: 1866-1872.
- [12] Lin L, Jiang QP, Lin D, et al. Expression of phosphoglycerate kinase 1 in endometrial carcinoma and its association with patients' outcome [J]. *J South Med Univ* (南方医科大学学报), 2018, 38: 471-476.
- [13] 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 [J]. *Mol Cell*, 2016, 61: 705-719.
- [14] Zhang Y, Yu G, Chu H, et al. Macrophage-associated PGK1 phosphorylation promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis [J]. *Mol Cell*, 2018, 71: 201-215.
- [15] Wang GZ, Qi X, Li J. Eukaryotic elongation factor 2 kinase and cancer [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2015, 50: 808-813.
- [16] Qian X, Li X, Cai Q, et al. Phosphoglycerate kinase 1 phosphorylates Beclin1 to induce autophagy [J]. *Mol Cell*, 2017, 65: 917-931.e6.
- [17] Ying P, Yang C, Schovanek J, et al. Anthracyclines suppress pheochromocytoma cell characteristics, including metastasis, through inhibition of the hypoxia signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 22313-22324.
- [18] Tang SW, Chang WH, Su YT, et al. MYC pathway is activated in clear cell renal cell carcinoma and essential for proliferation of clear cell renal cell carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2009, 273: 35-43.
- [19] Shashni B, Sakharkar K, Nagasaki Y, et al. Glycolytic enzymes PGK1 and PKM2 as novel transcriptional targets of PPAR gamma in breast cancer pathophysiology [J]. *J Drug Target*, 2013, 21: 161-174.
- [20] Xu D, Aka J, Wang R, et al. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 5 is negatively correlated to apoptosis inhibitor GRP78 and tumor-secreted protein PGK1, and modulates breast cancer cell viability and proliferation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 171: 270-280.
- [21] Wang J, Ying G, Wang J, et al. Characterization of phosphoglycerate kinase-1 expression of stromal cells derived from tumor microenvironment in prostate cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 471-480.
- [22] Wang J, Wang J, Dai J, et al. A glycolytic mechanism regulating an angiogenic switch in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 149-159.
- [23] Ameis H, Drenckhan A, Loga KV, et al. PGK1 as predictor of CXCR4 expression, bone marrow metastases and survival in neuroblastoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e83701.
- [24] Jung Y, Shiozawa Y, Wang J, et al. Expression of PGK1 by prostate cancer cells induces bone formation [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7: 1595-1604.
- [25] Yu T, Zhao Y, Hu Z, et al. MetaLnc9 facilitates lung cancer metastasis via a PGK1-activated AKT/mTOR pathway [J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 5782-5794.
- [26] Jing C, Cao S, Bo S, et al. Metabolic reprogramming-based characterization of circulating tumor cells in prostate cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 127-142.
- [27] Zieker D, Koenigsrainer I, Traub F, et al. PGK1 a potential marker for peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21: 429-436.
- [28] Zieker D, Koenigsrainer K, Tritschler I, et al. Phosphoglycerate kinase 1 a promoting enzyme for peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1513-1520.
- [29] Zieker D, Koenigsrainer I, Weinreich J, et al. Phosphoglycerate kinase 1 promoting tumor progression and metastasis in gastric cancer - detected in a tumor mouse model using positron emission tomography/magnetic resonance imaging [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26: 147-154.
- [30] Xie H, Tong G, Zhang Y, et al. PGK1 drives hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing metabolic process [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1630-1641.
- [31] Schneider CC, Archid R, Fischer N, et al. Metabolic alteration-overcoming therapy resistance in gastric cancer via PGK-1 inhibition in a combined therapy with standard chemotherapeutics [J]. *Int J Surgery*, 2015, 22: 92-98.
- [32] Lepleux C, Abeillard-Lemoisson E, Duval M, et al. siPGK1 sensitizes chemoresistant human ovarian cancer cell lines to cisplatin [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32: 4277-4286.
- [33] Sun S, Liang X, Zhang X, et al. Phosphoglycerate kinase-1 is a predictor of poor survival and a novel prognostic biomarker of chemoresistance to paclitaxel treatment in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112: 1332-1339.
- [34] Yan H, Yang K, Xiao H, et al. Over-expression of cofilin-1 and phosphoglycerate kinase 1 in astrocytomas involved in pathogenesis of radioresistance [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 729-736.
- [35] Sun WB. The Relationship between CFL1 and PGK1 and Radio-sensitivity and Prognosis of Human Glioma (CFL1 和 PGK1 与人脑胶质细胞瘤放射敏感性及其预后的关系研究) [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2018.
- [36] Chen G, Gharib T, Wang H, et al. Protein profiles associated

- with survival in lung adenocarcinoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100: 13537-13542.
- [37] Yuan SX. The Role and Clinical Significance of Long Noncoding RNA in Hepatocellular Carcinoma (长链非编码RNA在肝癌发生、发展过程中的作用及临床意义) [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2014.
- [38] Ho MY, Tang SJ, Ng WV, et al. Nucleotide-binding domain of phosphoglycerate kinase 1 reduces tumor growth by suppressing COX-2 expression [J]. Cancer Sci, 2010, 10: 2411-2416.
- [39] Tang SJ, Ho MY, Cho HC, et al. Phosphoglycerate kinase 1-over-expressing lung cancer cells reduce cyclooxygenase 2 expression and promote anti-tumor immunity *in vivo* [J]. Int J Cancer, 2008, 123: 2840-2848.
- [40] Lu W, Gao J, Yang J, et al. Down-regulated phosphoglycerate kinase 1 expression is associated with poor prognosis in patients with gallbladder cancer [J]. Medicine, 2015, 94: e2244.
- [41] Shichijo S, Azuma K, Komatsu N, et al. Two proliferation-related proteins, TYMS and PGK1, could be new cytotoxic T lymphocyte-directed tumor-associated antigens of HLA-A2 + colon cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10: 5828-5836.