研究揭示葡萄糖转运蛋白GLUT1促进胶质瘤糖酵解和恶性进展的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16024.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

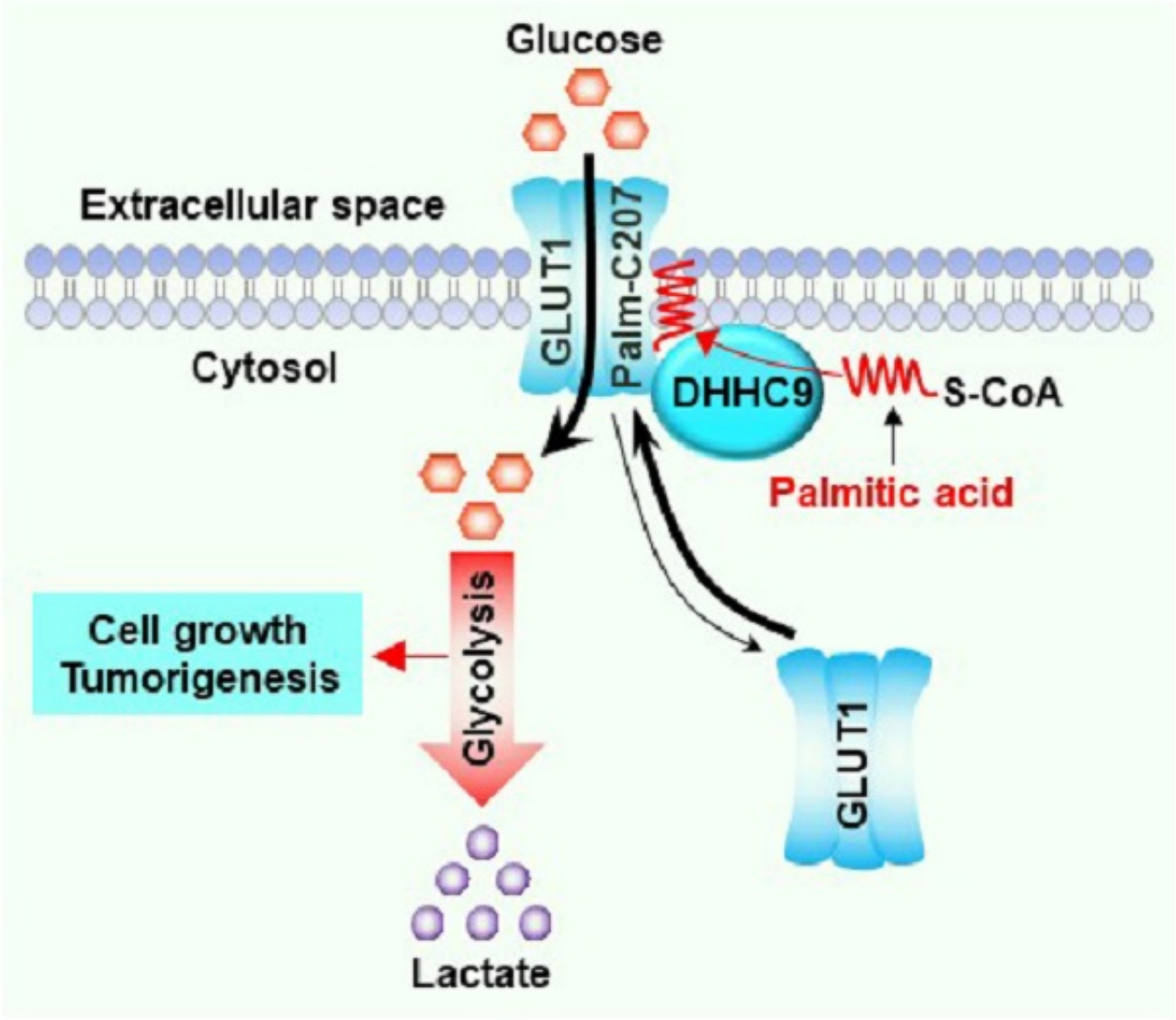
葡萄糖是人体细胞主要的供能物质，哺乳动物细胞通过糖酵解代谢通路将1分子葡萄糖转化为2分子丙酮酸并生成2分子ATP供细胞使用，随后丙酮酸被转运至线粒体，在线粒体基质中丙酮酸通过三羧酸循环以及偶联的电子传递链转化为二氧化碳和水，并产生大量ATP分子。此外，在胞浆中丙酮酸在乳酸脱氢酶的催化下转化为乳酸并排除胞外。有假说认为，健康细胞依靠线粒体中的三羧酸循环途径产生ATP为自身供能，而肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下仍然只使用产能效率相对较低糖酵解为自身供能，此现象被称为Warburg效应。目前大量研究支持Warburg效应是导致肿瘤细胞快速增殖、转移以及获得耐药性的原因之一。葡萄糖依赖膜转运蛋白介导的跨膜扩散进入细胞，葡萄糖膜转运蛋白家族成员数量超过10个，其中GLUT1在人体组织器官中广泛表达，是主要的葡萄糖跨膜转运蛋白。恶性肿瘤的有氧糖酵解异常活跃，消耗大量的葡萄糖，保持葡萄糖的高效跨膜运输是维持恶性肿瘤细胞快速增殖的必要条件。

蛋白S-棕榈酰化修饰发生在半胱氨酸残基，由棕榈酸末端羧基与半胱氨酸的巯基连接而成，有研究表明在酵母中该反应由酰基转移酶催化完成。目前已发现在哺乳动物细胞中表达的酰基转移酶有23种，主要的生物学功能是调控胞内蛋白的膜定位、跨膜蛋白的胞内转运、蛋白之间相互结合以及蛋白稳定性。棕榈酸作为长链脂肪酸具有亲脂特性，能够嵌入真核细胞的磷脂双层膜，导致携带棕榈酰化修饰的蛋白分子更容易锚定在细胞膜，该特性决定了棕榈酰化修饰对依赖于外膜定位发挥功能的蛋白分子（如营养物质/代谢产物的膜转运蛋白、生长因子受体蛋白和G蛋白偶联受体蛋白）具有调控作用。

10月7日，中国科学院生物物理研究所研究员李新建研究团队在*Nature Communications*上在线发表了题为*DHHC9-mediated GLUT1 S-palmitoylation promotes glioblastoma glycolysis and tumorigenesis*的研究论文。研究揭示出葡萄糖转运蛋白GLUT1的半胱氨酸207位点携带棕榈酰化修饰，将该位点（Cys207）突变为丝氨酸能破坏GLUT1的质膜定位，说明GLUT1的质膜定位依赖于Cys207棕榈酰化修饰。进一步的分子机制研究发现，DHHC9是负责GLUT1棕榈酰化修饰的酰基转移酶，敲除DHHC9能够消除GLUT1棕榈酰化修饰，进而破坏GLUT1的质膜定位。恶性胶质瘤依赖DHHC9介导的GLUT1棕榈酰化修饰维持高水平的葡萄糖摄入能力、糖酵解能力、克隆形成能力以及裸鼠移植瘤的细胞增殖能力。与正常的星型胶质细胞比较，胶质瘤细胞更依赖于DHHC9介导的GLUT1棕榈酰化修饰维持高水平的葡萄糖摄入能力，提示DHHC9-GLUT1信号轴是胶质瘤的代谢弱点，设计特异性靶向DHHC9的小分子抑制剂有望实现特异性靶向胶质瘤。此外，通过对胶质瘤手术切除组织标本的免疫组化染色，研究还发现DHHC9的蛋白表达水平与GLUT1的质膜定位呈正相关性，并且DHHC9的高表达和GLUT1的质膜定位均是胶质瘤病人的不良预后指标。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、中科院和国家重点研发计划的支持。

论文链接



GLUT1通过DHHC9介导的棕榈酰化修饰维持自身质膜定位，促进胶质瘤的糖酵解和恶性进展

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发