PHGDH非典型代谢活性调控肿瘤机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16315.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！

PHGDH非典型代谢活性调控肿瘤机制获揭示。

近日，华东理工大学药学院赵玉政教授团队与上海交通大学医学院附属仁济医院蒋玉辉研究员团队合作研究，深入解析了营养缺失条件下3-磷酸甘油酸脱氢酶（PHGDH）通过核易位以及酶活转变调控细胞核NAD+和肿瘤细胞生长的分子机制。该研究成果发表于《自然—代谢》。

许多研究表明，在不同的营养状态下代谢酶表达水平、亚细胞定位以及酶活的改变，能够使代谢酶以精确而有效的方式调控细胞信号传导和基因表达等生理活动。然而，代谢酶相关的生理调节作用基本上可以归因于代谢产物的生成，其中，代谢产物可以为蛋白质或染色质修饰反应提供燃料。PHGDH是丝氨酸合成途径的第一个限速酶，主要负责将糖酵解中间产物3-磷酸甘油酸（3-PG）转化为3-磷酸羟基丙酮酸（3-PHP），最终进入一碳循环，从而维持相应的物质稳态。

研究人员发现，在葡萄糖正常或缺失培养条件下，向细胞补充外源性的丝氨酸也都不能有效回补PHGDH缺失对细胞生长造成的损伤，这表明PHGDH具有更广泛而未知的生理作用。研究人员进一步研究发现，葡萄糖缺失条件下，PHGDH Ser371被p38 MAPK磷酸化，促使胞质定位的PHGDH转位到细胞核，而阻碍PHGDH的入核抑制了该条件下肿瘤细胞的生长。蛋白质谱分析结果表明，葡萄糖缺失条件下AMPK介导了PHGDH Ser55磷酸化，而此磷酸化显著增强了PHGDH对底物malate而不是3-PG及2-HG氧化的催化活性，促进了NAD+向NADH的还原生成。

针对细胞内核心代谢物NAD(P)(H)等，近几年，赵玉政和华理药学院杨弋教授团队合作研发了系列原创性、高性能的遗传编码荧光探针，如NADH探针SoNar/Frex、NAD+探针FiNad和NADPH探针iNap等，并建立了高通量与全景式活细胞代谢监测分析方法，被国际同行称赞为颠覆性技术，系列研究成果9次发表在国际权威学术期刊上。

为了检测活细胞内NAD+/NADH 比率和NAD+水平，研究人员将SoNar和FiNad探针标记细胞核特异性信号肽，以便更好地探究NAD+或NADH在哺乳动物细胞中的核分布，他们发现，葡萄糖缺

失条件下，阻碍PHGDH的细胞核转运也导致了细胞核内NAD+水平的上升。

在临床胰腺癌样本中，PHGDHSer371和Ser55磷酸化水平分别与p38和AMPK激酶活性呈正相关。在生理功能方面，营养应激下细胞核内的PHGDH通过其介导苹果酸氧化催化功能调控c-Jun转录活性从而维持了肿瘤细胞生长和肿瘤发展。

这项研究阐明了PHGDH非典型代谢活性调控肿瘤生长的分子机制，并阐释了其酶活的改变在肿瘤发生中的功能意义，这将为肿瘤治疗新策略的开发提供新思路。（来源：中国科学报姚雪黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s42255-021-00456-x

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：赵玉政等 来源：《自然—代谢》

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