

生物物理所揭示ATF4依赖的果糖代谢促进胶质瘤的恶性进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20428.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！

生物物理所揭示ATF4依赖的果糖代

谢促进胶质瘤的恶性进展。多形性胶质母细胞瘤（Glioblastoma multiforme，GBM）是一种恶性程度极高的脑部肿瘤。在正常生理条件下，GBM利用葡萄糖作为主要能量物质来源支持肿瘤细胞的快速增殖，此外，其他营养物质如果糖、氨基酸和脂肪酸等也可作为GBM的能量来源。流行病学研究表明，果糖的过量摄取与肿瘤恶性进展密切相关。哺乳动物细胞中，果糖代谢通路与葡萄糖代谢通路的起始阶段不同，GLUT5（由SLC2A5基因编码）负责把果糖转运进入细胞，在细胞中果糖被keto-hexokinase磷酸化转化成1-磷酸果糖，随后aldolase B将一分子1-磷酸果糖裂解为一分子甘油醛和一分子磷酸二羟丙酮，两者分别通过被triokinase磷酸化和异构化转化为3-磷酸甘油醛，进入糖酵解代谢途径。

在哺乳动物中，整合应激反应（Integrate Stress Response，ISR）分为内质网应激、氨基酸缺乏应激、病毒感染应激和血红素缺陷应激，对应激活四种蛋白激酶——PERK、GCN2、PKR和HRI。已有研究表明，这四种蛋白激酶可通过磷酸化蛋白翻译起始因子eIF2 选择性激活转录因子ATF4的翻译，随后ATF4激活其下游靶基因的表达完成细胞应激反应程序。

10月16日，中国科学院生物物理研究所李新建研究团队在《自然-通讯》（Nature Communications）上，在线发表了题为ATF4-dependent fructolysis fuels growth of glioblastoma multiforme

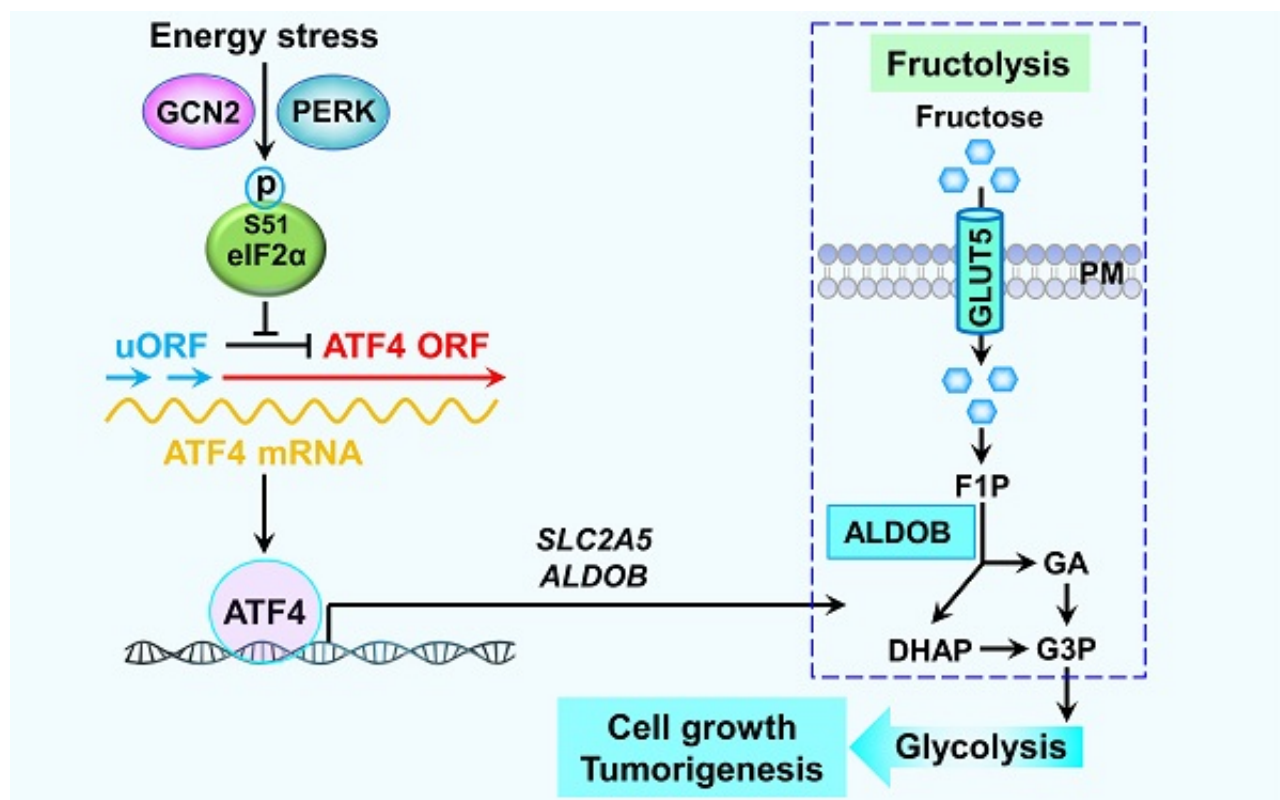
的研究论文。该研究揭示了GBM在葡萄糖缺乏条件下激活细胞ISR，通过针对ATF4染色质免疫共沉淀的高通量测序（ATF4 ChIP-Seq），发现ATF4能够结合在果糖代谢通路中的两个关键蛋白（

SLC2A5和ALDOB

启动子区域与ATF4结合的DNA序列能有效抑制ISR诱导的果糖代谢。进一步，功能研究发现，从基因水平以及小分子抑制剂水平阻断ISR诱导的果糖代谢能够显著抑制GBM以果糖（非葡萄糖）为供能物质条件下的细胞增殖和克隆形成能力。在裸鼠移植瘤模型中，研究发现GBM组织中广泛存在由葡萄糖缺乏导致的ISR，阻断ISR诱导的果糖代谢能有效延缓GBM的进展。上述研究提示果糖是GBM在葡萄糖缺乏条件下的替代供能营养物质，以及GBM病人应警惕高果糖饮食，因此，设计小分子药物靶向果糖代谢是潜在的GBM治疗手段。

研究工作得到国家自然科学基金、中科院和国家重点研发计划的支持。

论文连接



ATF4介导的果糖代谢促进胶质瘤的恶性进展。在能量应激（葡萄糖缺乏）条件下蛋白激酶GCN2和PERK通过磷酸化蛋白翻译起始因子eIF2 选择性激活转录因子ATF4的翻译，ATF4结合在果糖代谢通路中的两个关键基因SLC2A5和ALDOB的启动子区域并激活这两个基因的表达诱导的果糖代谢，为葡萄糖缺乏的GBM细胞提供能量来源并维持肿瘤恶性进展。

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](https://www.iikx.com)转发