
科学家绘制肝癌组织乳酰化修饰图谱

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21425.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！

科学家绘制肝癌组织乳酰化修饰图谱

乳酸（lactate）是哺乳动物糖酵解代谢中的主要产物，在肿瘤、败血症、自身免疫性疾病等病理状态下显著增多，其生物学功能因肿瘤细胞中存在的“瓦伯格效应”（Warburg effect）而得到关注。2019年，美国芝加哥大学教授Yingming Zhao团队发现哺乳动物细胞内的乳酸可驱动形成新型组蛋白翻译后修饰（PTM）——赖氨酸乳酰化（Kla），进而发挥重要的基因转录调控功能，从而为乳酸的非代谢功能提出了全新见解。

作为糖脂代谢的关键器官之一，肝脏的多种病变与代谢异常密切相关。肝细胞癌（HCC）胞内因瓦伯格效应积聚的大量乳酸已成为临床特征之一。由此产生几个科学问题：肝癌组织中积聚的乳酸是否驱动形成乳酰化修饰？是否存在大量非组蛋白乳酰化修饰？乳酰化修饰如何影响肝癌的发生发展？

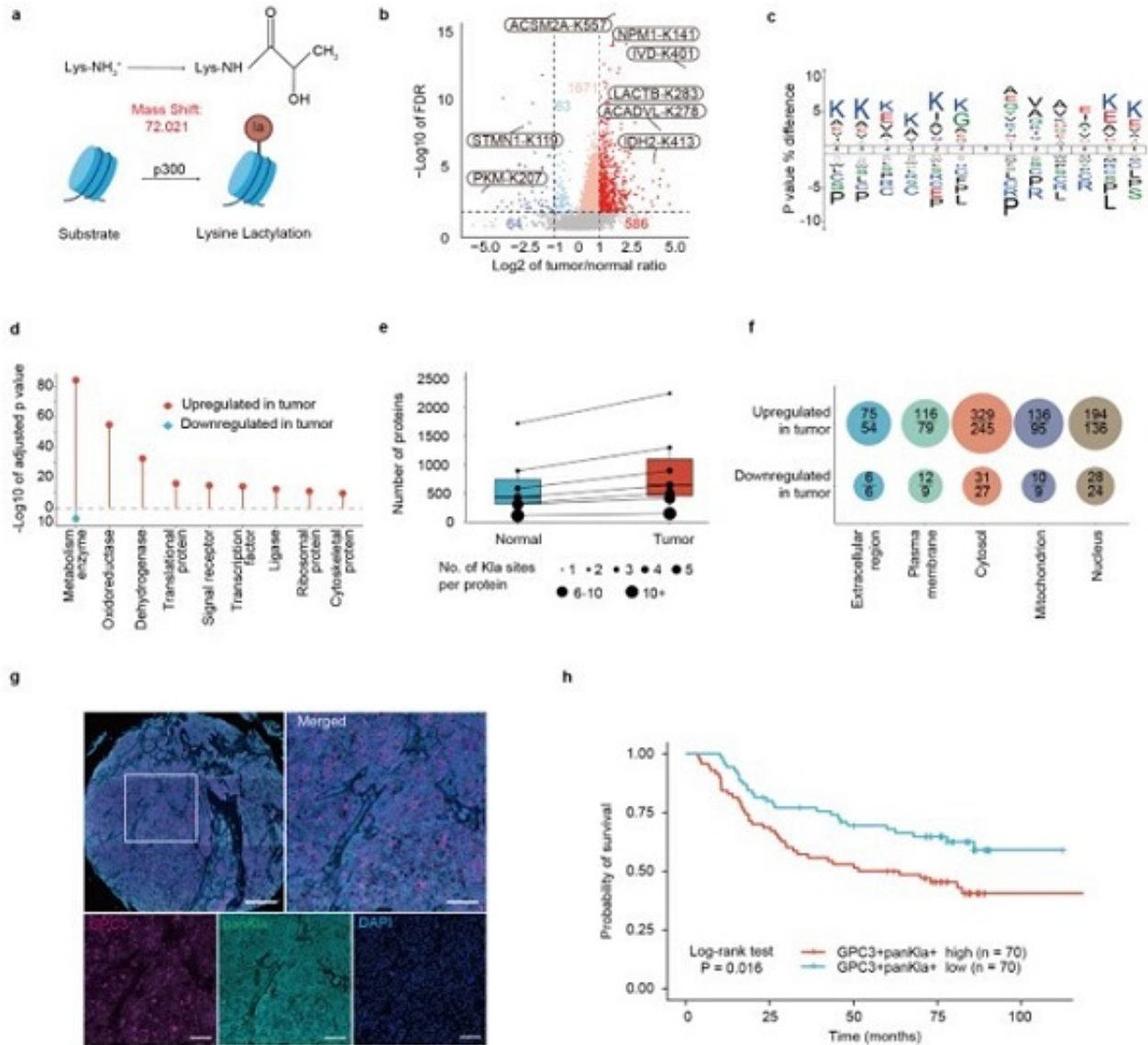
为探索、解决上述问题，中国科学院院士、复旦大学附属中山医院教授樊嘉与教授高强团队，联合中科院上海药物研究所研究员黄河课题组，绘制了肝癌组织乳酰化修饰图谱，并开展了肝癌乳酰化功能研究。1月2日，相关研究成果以*Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma*为题，在线发表在*Nature Metabolism*上。

该研究共收集52位乙型肝炎病毒（HBV）相关HCC患者的癌与癌旁组织，开展了深入的乳酰化修饰组和蛋白质组分析，鉴定了9275个Kla位点和9140个蛋白质（图1）。其中，9256个乳酰化修饰位点位于非组蛋白上，表明该修饰除了转录调控，可能涉及更广泛的生物学功能。重要的是，对Kla修饰底物的分析结果表明该修饰影响参与重要代谢途径中的酶，包括糖代谢、三羧酸（TCA）循环、氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核苷酸代谢，且这些代谢途径中蛋白质上较高的Kla水平与HCC的侵袭性临床特征和驱动突变密切相关。

科研团队结合临床数据，深入挖掘乳酰化修饰组数据发现，在增殖亚型较强患者肿瘤组织中ATP代谢相关腺苷酸激酶2（AK2）的Kla水平较高、预后较差。此外，AK2乳酸化程度较高的患者更易出现肿瘤血栓，且其致癌信号通路上调、与肝脏特异性代谢相关途径和p53抑癌通路的下调，提示了AK2乳酸化与肝癌患者预后较差的潜在机制。为了进一步探究乳酸化AK2影响HCC的具体调控机制，该研究进行了一系列细胞水平实验。实验证实K28处的乳酸化抑制了AK2的激酶活性，导致细胞内能量紊乱，并促进HCC细胞的增殖、侵袭和转移（图2）。上述研究表明，Kla在调节细胞代谢中发挥重要作用，并可能通过异常代谢促进HCC进展。

该研究首次系统全面绘制了肝癌组织Kla底物图谱，揭示了Kla对肝癌细胞代谢具有广泛和关键的

调节作用, 并通过实验验证了Kla调控代谢相关蛋白功能, 为HCC的病程进展和治疗干预提供了新见解。研究工作得到国家自然科学基金、上海市科技重大项目的支持。



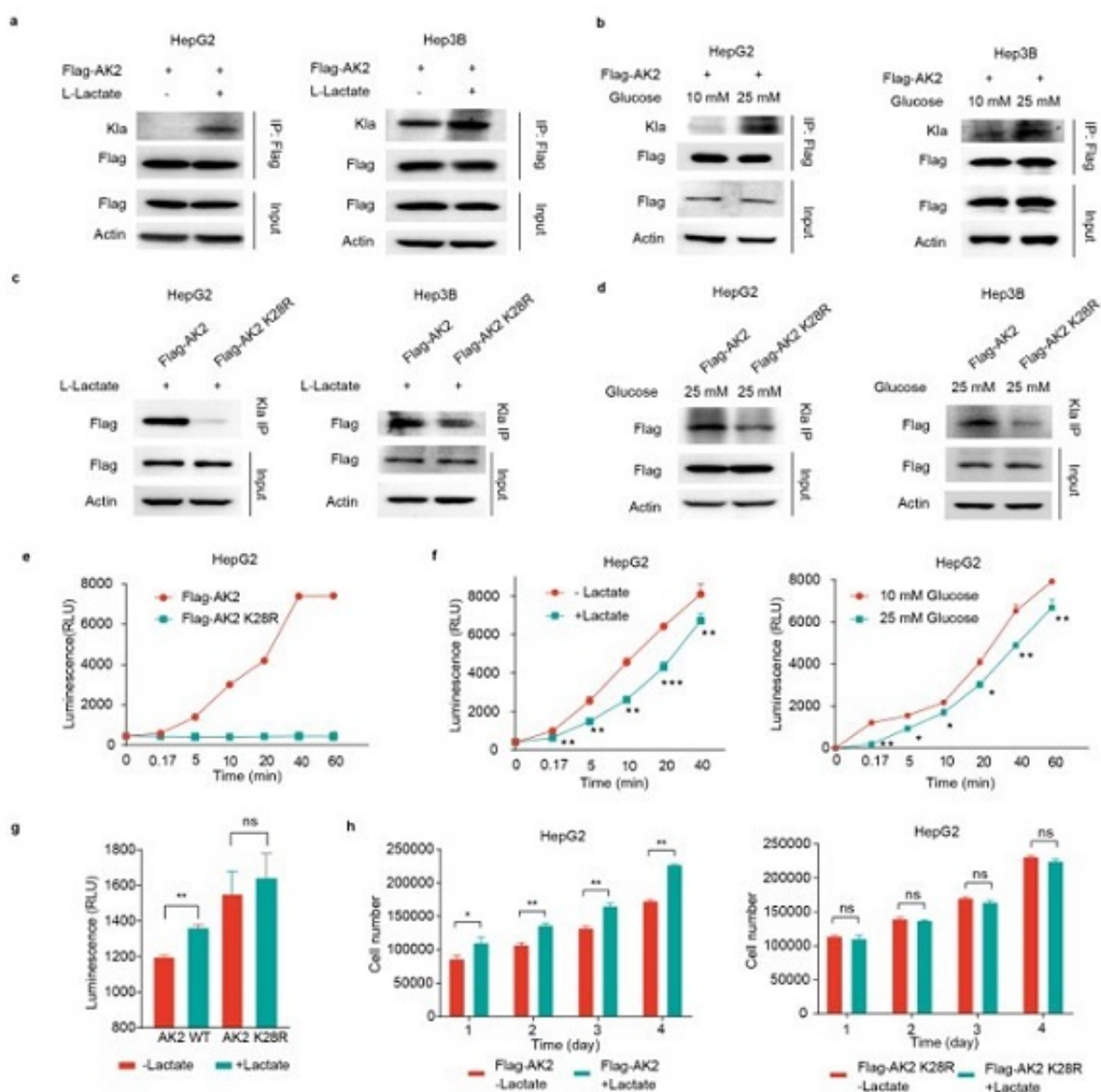


图2.AK2关键乳酰化位点功能研究

研究团队单位：上海药物研究所

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