靶向丝氨酸代谢的肿瘤治疗有了新思路

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27848.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！

靶向丝氨酸代谢的肿瘤治疗有了新思路。
近日，四川大学华西基础医学与法医学院研究员王魁团队揭示了E3泛素连接酶FBXO7通过促进PRMT1泛素化降解抑制丝氨酸代谢和肝癌生长的分子机制，为靶向丝氨酸代谢的肿瘤治疗策略提供新思路。相关成果发表于《自然—通讯》。

代谢异常是肿瘤细胞的重要特征之一，与肿瘤发生发展密切相关，是肿瘤治疗的潜在靶点。其中，丝氨酸从头合成途径是糖酵解代谢的关键代谢旁路，通过PHGDH等数个代谢酶的催化作用将糖酵解中间产物3-磷酸甘油酸转化为丝氨酸和甘氨酸，进而介导一碳代谢，为肿瘤细胞快速增殖提供物质和能量基础，同时产生还原力维持肿瘤细胞内氧化还原稳态。前期研究发现，PHGDH在肝癌中显著下调，但其酶活却由于PRMT1介导的精氨酸甲基化而代偿性增强，通过加速丝氨酸代谢缓解氧化应激压力，促进肝癌生长。然而，PRMT1在肝癌中表达上调的机制仍不清楚。

为了探究PRMT1在肝癌中表达上调的分子机制，本研究利用生信分析结合相互作用蛋白质组学研究，发现E3泛素连接酶FBXO7是PRMT1的潜在互作蛋白。通过免疫共沉淀和GST pulldown实验发现FBXO7可与PRMT1直接互作，并通过构建截短突变明确了各自互作的关键结构域。

研究人员进一步发现，FBXO7可介导PRMT1第37位赖氨酸泛素化修饰和蛋白酶体降解，从而降低PHGDH的精氨酸甲基化水平，抑制丝氨酸合成，诱导氧化应激，在体内外抑制肝癌细胞生长。通过分析临床肝癌和癌旁组织样本，研究人员发现FBXO7在肝癌中低表达，且与PRMT1蛋白水平以及PHGDH精氨酸甲基化水平显著负相关。（来源：中国科学报 杨晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-49087-2

作者：王魁等 来源：《自然—通讯》

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