
科学家发现新乳酰辅酶A合成酶，可影响胶质瘤进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30740.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！

科学家发现新乳酰辅酶A合成酶，可影响胶质瘤进展。芝加哥大学教授赵英明团队与中国科学院上海药物研究所研究员黄河课题组合作发现GTPSCS是乳酰辅酶A合成酶，阐明了GTPSCS利用肿瘤产生的高乳酸操纵其代谢途径以支持肿瘤增殖的特定机制，揭示了胶质瘤治疗干预的潜在靶点。12月5日，相关研究发表于《细胞代谢》。

乳酸是哺乳动物糖酵解代谢中的主要产物，因肿瘤细胞中存在的瓦伯格效应而得到广泛关注。组蛋白赖氨酸乳酰化修饰通路是一种生理和病理相关的表观遗传途径，可以被瓦伯格效应产生的乳酸诱导增强。然而，细胞利用乳酸生成乳酰辅酶A的具体机制以及这一过程如何被调节仍然未知。

研究团队在细胞水平筛选了12个脂肪酰基辅酶A合成酶，发现线粒体合成代谢酶GTPSCS能够显著调节组蛋白乳酰化（Kla）水平，并与胶质瘤的分级和预后相关。系列实验结果表明，GTPSCS可催化乳酸形成乳酰辅酶A，主要通过N308位置氢键与乳酸相互作用结合。

进一步地，研究团队发现GTPSCS能进行核易位，且依赖于其G1亚基的核定位序列，而G2亚基残基K73的乙酰化则介导了GTPSCS与p300的相互作用。此外，H3K18la是核GTPSCS/p300复合体调节的主要组蛋白Kla位点。这些结果表明，GTPSCS核定位以及K73乙酰化修饰是形成活跃的GTPSCS/p300核复合物以进行组蛋白乳酰化反应所必需的。

研究人员同时探索了GTPSCS介导的Kla在胶质瘤细胞中的生物学功能，发现H3K18la在GDF15、SCX和DYNLT4等基因的启动子区域高度富集。其中，GDF15与SCX基因的高表达与胶质母细胞瘤（GBM）患者预后不良有关，而GTPSCS亚基的基因突变降低了GDF15的表达，表明GDF15是GTPSCS/p300/H3K18la轴的重要靶点，在胶质瘤的进展中发挥重要作用。

裸鼠皮下异种移植实验结果表明，G1亚基的核定位信号和G2亚基的K73ac是GTPSCS调节组蛋白Kla水平、促进胶质瘤细胞增殖和肿瘤发展的关键。此外，研究人员检测了170例胶质瘤临床组织中H3K18la与核内GTPSCS的水平，发现两者表达呈正相关。

整体而言，GTPSCS可作为乳酰辅酶A合成酶易位进入细胞核并与p300相互作用调控组蛋白乳酰化，该过程依赖于GTPSCS的G1亚基的核定位信号和G2亚基K73的乙酰化，GTPSCS/p300协同调节组蛋白H3K18la和GDF15的表达，促进胶质瘤进展。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.11.005>

作者：赵英明等 来源：《细胞代谢》

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](https://www.iikx.com)转发