
研究开发赖氨酸乙酰乙酰化修饰鉴定与功能解析新技术

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38412.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！

研究开发赖氨酸乙酰乙酰化修饰鉴定与功能解析新技术。

赖氨酸

乙酰乙酰化（K

acac）是一种由酮体代谢物乙

酰乙酸驱动的新型蛋白质翻译后修饰

，广泛存在于哺乳动物组蛋白及非组蛋白中。然而，由于缺乏高特异性、高灵敏度的检测及功能研究工具，Kacac的底物全景图谱与生物学功能仍缺乏系统阐释。

2月21日，中国科学院上海药物研究所等研究团队，构建了融合化学探针标记富集与遗传密码扩展技术的整合平台，实现了对Kacac修饰的系统性鉴定与精确位点功能解析。

研究团队利用Kacac修饰特有的酮羰基反应活性，设计并合成了新型化学探针Aca-Bio。该探针可与Kacac侧链形成pH响应性可逆胍键，从而实现对Kacac修饰肽段的高选择性标记、富集与可控释放。团队利用该策略对禁食小鼠肝脏进行化学蛋白质组学分析，共鉴定出分布于125个蛋白质上的260个Kacac修饰位点，大幅拓展了已知Kacac底物谱，并揭示了该修饰在三羧酸循环、酮体生成等核心代谢通路中呈现明显富集特征。

为深入探究特定位点Kacac修饰的功能意义，研究团队建立了遗传密码扩展系统，并首次在哺乳动物细胞中实现了Kacac的位点特异性精准整合。基于该系统，团队针对酮体代谢关键酶——羟甲戊二酰辅酶A合成酶2（HMGCS2）开展了定点功能研究，发现其第310位赖氨酸的高丰度Kacac修饰，可通过空间位阻效应削弱底物结合，进而明显降低酶活性，这提示Kacac或作为代谢通路中的“分子刹车”参与负反馈调节。

该研究开发了从全局性修饰发现到位点特异性功能阐释的分子工具，为深入探讨代谢物驱动蛋白质翻译后修饰在生理病理过程中的作用提供了新方法。

相关研究成果发表在《科学进展》（Science

Advances）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)

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