

研究解析糖酵解双重降解抑制通路调控牡蛎温度适应的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41651.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！

研究解析糖酵解双重降解抑制通路调控牡蛎温度适应的新机制

。近日，中国科学院海洋研究所团队在后生动物中揭示了一条保守的能量感知级联调控轴（KAT2/HDAC α -PGK-ALDO），阐明了细胞在能量危机下通过“双重降解抑制”协同锁定并放大糖酵解产能的分子机制。该成果破译了潮间带牡蛎耐热适应分化的代谢演化基础，为解析人类肺癌恶性增殖机制及靶向干预提供了新视角。

糖酵解是生命体系中最古老、最核心的产能途径之一。当细胞遭遇能量匮乏等逆境胁迫时，代谢酶的翻译后修饰（PTM）在重塑代谢网络中发挥关键作用。然而，细胞如何在能量危机时协调不同类型的PTM互作、避免关键代谢酶被降解并维持持续高效产能，其分子机制研究相对薄弱。固着生活于潮间带的牡蛎常年经历剧烈的高温、干露和低氧等极端胁迫，具备在逆境下主动开启类似肿瘤“瓦伯格效应”的有氧糖酵解重编程特征，是解析能量感知与代谢演化的理想非典型模式生物。

科研团队以我国南北沿海适应不同温度生境的近缘牡蛎（福建牡蛎与长牡蛎）为比较模型开展研究。结果发现，在热胁迫能量匮乏状态下，乙酰转移酶KAT2与去乙酰化酶HDAC α 的动态平衡，促进磷酸甘油酸激酶PGK保守赖氨酸位点（牡蛎K73/人类K75）的乙酰化修饰。该修饰竞争性拮抗泛素化连接，阻断PGK经由泛素—蛋白酶体途径的降解，同时增强其与果糖二磷酸醛缩酶ALDO的互作结合。稳定表达的PGK表现出非经典蛋白激酶活性，直接靶向磷酸化ALDO高度保守的Ser272位点。ALDO Ser272磷酸化通过增强与底物FBP结合能力提升催化酶活，并特异性阻断分子伴侣HSC70的招募识别，抑制了ALDO通过分子伴侣介导的自噬—溶酶体途径降解。

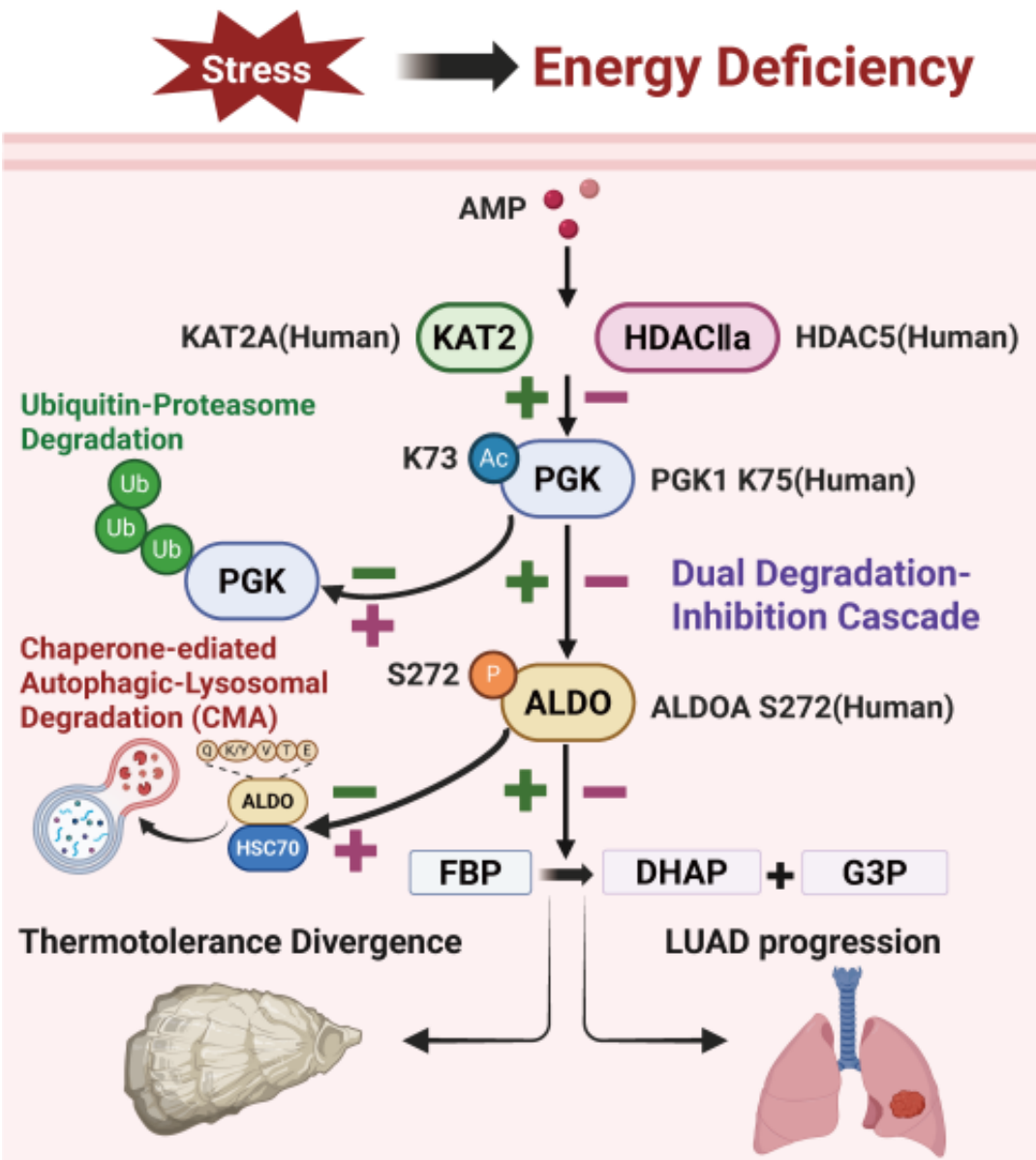
该级联通路通过乙酰化与磷酸化的Cross-talk，关闭了泛素—蛋白酶体与自噬—溶酶体两大细胞蛋白质降解系统，使细胞内的关键代谢酶实现“双重稳定与持续激活”，放大了极端条件下的糖酵解产能通量。研究证实，耐热的福建牡蛎正是通过维持PGK与ALDO的高水平修饰与稳定活化实现高温损伤下的能量保障，进而介导其高耐热性。据此，团队正在解析相关分子靶标的遗传变异，以期为牡蛎耐热性遗传改良提供育种分子模块。

基于潮间带牡蛎与人类肿瘤在“有氧糖酵解重编程”上的高度相似性，团队将视野拓展至人类恶性肿瘤。研究证实，这一古老的应激防御轴在人类肺腺癌中被肿瘤细胞恶意“劫持”——肿瘤微环境中的能量匮乏促使KAT2A上调而HDAC5下调，诱发PGK1-K75超乙酰化和ALDOA-S272超磷酸化，将原本用于正常细胞应激修复的代谢引擎锁定在“常开”状态，从而支撑肿瘤的恶性增殖

与侵袭转移。临床队列和荷瘤小鼠实验表明，阻断该信号轴或突变S272位点可抑制肺癌的恶性进展，表明该调控轴能够作为肺腺癌临床预后评估的新型生物标志物组合及潜在治疗靶点。

相关研究成果在线发表在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上。研究工作得到国家重点研发计划、中国博士后科学基金等的支持。

[论文链接](#)



KAT2/HDAC α-PGK-ALDO调控轴通过“双重降解抑制”级联增强糖酵解机制图

研究团队单位：海洋研究所

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