
中国科大等揭示驱动肿瘤发生的表观遗传调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8758.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！

癌基因cMyc是一个重要的转录因子，调控约15%的人类基因表达，在肿瘤细胞的增殖、凋亡以及代谢重编程等方面发挥重要作用。然而，目前尚不清楚，cMyc是否通过转录以外的机制，来广泛地调控基因的表达以及肿瘤的发生发展。

中国科学技术大学张华凤课题组、高平课题组联合军事医学科学院段小涛课题组研究发现，cMyc能够促使琥珀酸脱氢复合酶（SDH complex）中的重要亚基SDHA乙酰化以及SDH复合酶失活，导致底物琥珀酸（succinate）的积累，进而上调组蛋白H3K4的三甲基化（H3K4Me3）水平以及基因的表达。机制方面，发现cMyc通过泛素连接酶SKP2促进线粒体中SIRT3的蛋白降解，从而导致SDHA的乙酰化上升。通过质谱进一步鉴定出SDHA受调控的乙酰化位点K335，小鼠实验显示SDHA的K335位点乙酰化在cMyc诱导肿瘤过程中起重要作用。进一步分析临床病人弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）样本发现，高表达cMyc的DLBCLs中，SIRT3发挥着抑癌因子的功能，而K335位乙酰化的SDHA发挥着促进肿瘤的作用。这一发现揭示了cMyc驱动的肿瘤发生过程中SDHA乙酰化修饰发挥的重要病理学作用。SDHA被认为是抑癌蛋白，它的失活突变体与多种肿瘤，例如副神经结瘤、乳腺癌、肾癌等，有一定程度的联系。这项研究表明，至少在弥漫性大B细胞淋巴瘤中，SDHA通过乙酰化失活而极大地促进了cMyc异常表达的肿瘤的进展。因此，靶向SDHA的乙酰化将可能为此类肿瘤的临床治疗提供潜在的策略和手段。

该论文以Myc-mediated SDHA acetylation triggers epigenetic regulation of gene expression and tumorigenesis 为题，3月16日在线发表于Nature Metabolism

期刊。中国科大生命学院博士李世庭和黄的为该论文的共同第一作者，张华凤、高平和段小涛为论文的共同通讯作者。这项工作得到安徽医科大学蔡永萍课题组、军事医学科学院李爱玲课题组、中国科大周荣斌课题组和瞿昆课题组的大力帮助。

[论文链接](#)

研究团队单位：中国科学技术大学

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](http://www.iikx.com)转发