

## 尹慧勇研究组发现果糖-1,6-二磷酸醛缩酶B调控肝癌Akt信号通路新机制

2020-12-07

【放大 缩小】

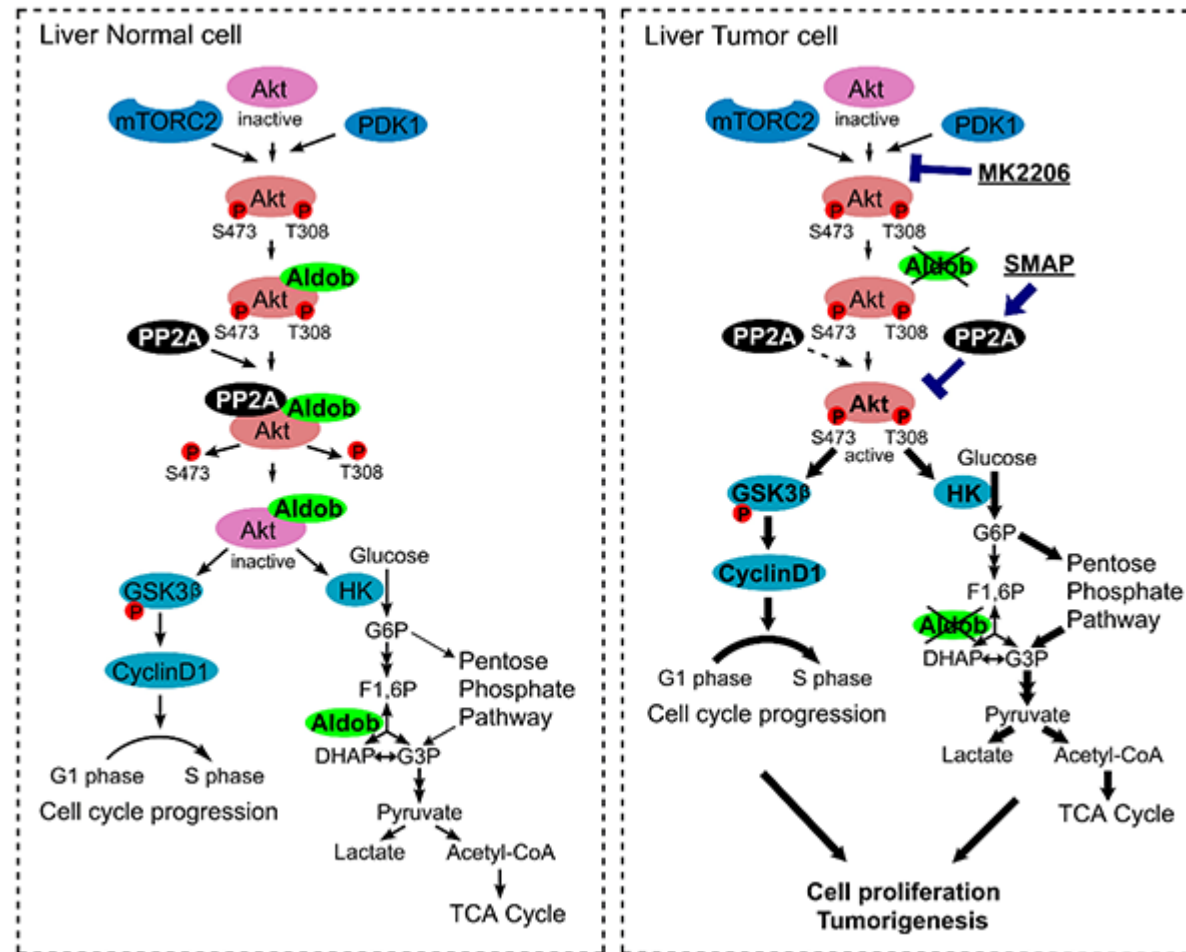
2020年12月4日，国际学术期刊*PLOS Biology*在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所尹慧勇课题组题为“Loss of hepatic aldolase B activates Akt and promotes hepatocellular carcinogenesis by destabilizing the Aldob/Akt/PP2A protein complex”的最新研究成果。该研究揭示了糖酵解酶果糖-1,6-二磷酸醛缩酶B (Fructose-1,6-bisphosphate aldolase B, Aldob) 通过蛋白相互作用在Akt (Protein kinase B) 磷酸化和去磷酸化的平衡中发挥重要的负调节作用。PI3K-Akt信号通路在多种肿瘤中高度激活，其调控机制受到广泛关注；同时，抑制Akt的活性被认为是一种抗肿瘤的重要策略，多种小分子化合物已经进入临床试验。

Aldob是催化糖酵解途径第四步反应的关键酶，催化果糖-1,6-二磷酸 (FBP) 生成二羟丙酮磷酸 (Dihydroxyacetone Phosphate, DHAP) 和3-磷酸甘油醛 (Glyceraldehyde-3-phosphate, GAP)，以及糖异生中由DHAP与GAP生成FBP的逆反应。该课题组前期研究发现Aldob通过结合磷酸戊糖途径中限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 并抑制其酶活，在调控肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 代谢重构中发挥重要作用 (Li et al, *Nature Cancer*, 2020, 1: 735-747)。然而，调控肝癌代谢重构的上游信号通路尚未明确。

在本研究中，研究人员在全身和肝特异敲除ALDOB的小鼠肿瘤组织中观察到Akt及其下游信号通路的激活。在体外细胞实验中发现Aldob显著降低Akt磷酸化及其激酶活性，抑制细胞增殖、葡萄糖摄取与代谢。进一步的机制研究发现，Aldob通过直接结合Akt来抑制其激酶活性。而且，Aldob优先与磷酸化的Akt (p-Akt) 相互作用，招募蛋白磷酸酶2A (Protein phosphatase 2A, PP2A) 去磷酸化p-Akt，从而使Akt维持在失活状态。本研究表明Aldob与Akt相互作用，通过调节底物Akt与其蛋白激酶和磷酸酶的相互作用，参与调控Akt磷酸化和去磷酸化的平衡。而在HCC细胞中，Aldob的表达下调解除其对Akt活性的负调控，引起致癌Akt信号传导通路异常活化，从而促进细胞增殖、葡萄糖摄取和代谢 (如图一所示)。与上述机制一致，在临床HCC病人肿瘤样本中Aldob和p-Akt的蛋白表达水平呈负相关，并且Aldob低表达、p-Akt高表达与HCC患者预后不良显著相关。此外，研究人员利用一种新型PP2A小分子激活剂SMAP，在体外和体内实验中均能

有效激活PP2A磷酸酶活性，抑制Akt信号通路及肿瘤细胞生长。综上，本研究发现了Aldob在肝癌发生过程发挥非代谢酶功能的新机制，同时为激活PP2A磷酸酶活性作为新型靶向治疗HCC策略提供了初步证据。有趣的是，实验室前期的一项研究发现花生红衣多酚原花青素B2可以直接结合Akt并抑制其活性，在肝癌模型中发挥抗癌作用（Liu et al, *Redox Biology*, 2020; 37: 101701）。

中国科学院上海营养与健康研究所尹慧勇研究员、陶用珍助理研究员与海军军医大学第三附属医院程树群主任为该论文通讯作者，中国科学院上海营养与健康研究所博士研究生何栩晓、李敏为该论文共同第一作者。该项工作得到了美国密西根大学Goutham Narla教授的大力支持。此课题研究得到了国家自然科学基金委、科技部和中国科学院的资助。（科技处）



**图一. 醛缩酶B调控肝癌Akt信号通路新机制。**在正常肝细胞中, Aldob除了发挥代谢酶功能外还与Akt结合, 招募蛋白磷酸酶PP2A去磷酸化p-Akt, 防止其过度激活。在肝癌肿瘤细胞中, Aldob的丢失造成Akt的激活, 促进肿瘤细胞增殖与葡萄糖代谢。利用Akt的别构抑制剂MK2206抑制Akt的酶活, 或者PP2A的激活剂SMAP激活的PP2A活性均可以抑制由于Aldob丢失引起的肝癌。

论文链接: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000803>  
 (https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000803)

中国科学院上海营养与健康研究所 版权所有 Copyright © 2014-2021

地址：上海岳阳路320号 邮编：200031

电话：86-21-54920000 传真：86-21-54920078 邮箱：webmaster@sibs.ac.cn  
(mailto:webmaster@sibs.ac.cn)

 沪公网安备 31010402008663号  
([http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?  
recordcode=31010402008663](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010402008663))



官方微信