



科学研究

科研进展

首页 > 科学研究 > 科研进展

研究领域

科研进展

科研成果

科研项目

科研季刊

生物医学研究院MCB 实验室揭示糖异生通路对肝癌发生的重要影响

发表时间: 2018-01-18 | 阅读次数: 3034次 | 字体大小 [小 中 大]

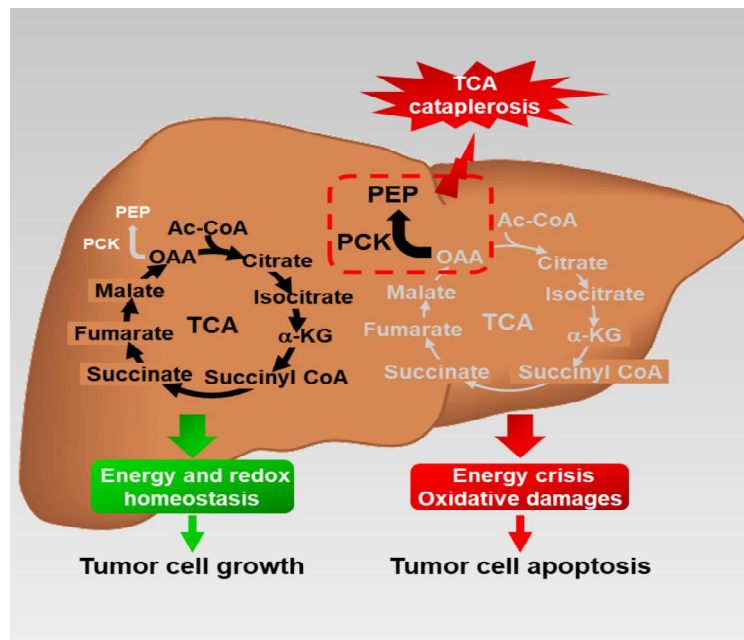
细胞代谢的改变是肿瘤的重要标志之一,其中最显著的代谢变化为有氧糖酵解的上调,也就是我们所熟悉的瓦伯格效应。然而,作为糖酵解的逆反应途径,糖异生对于肿瘤的调控却知之甚少。2018年1月16日,我院MCB实验室在Oncogene杂志在线发表科研论文,题目为“Metabolic reprogramming by PCK1 promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma”,该论文报道了磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶PCK1通过调控能量代谢以及氧化应激对肝癌发生发展的重要作用。

肝脏是人体中最主要的糖异生器官,因此,在肝癌发生发展过程中糖异生途径的调控功能是该论文想要探索的主要问题。磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PCK)是糖异生途径的第一个限速酶,包括位于胞浆中的PCK1以及位于线粒体中的PCK2。PCK催化草酰乙酸(OAA)生成磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)的代谢反应除了是糖异生途径中重要的限速步骤,也是TCA耗竭(cataplerosis)的重要途径之一。

该研究工作发现,与正常组织相比,PCK1和PCK2的表达在人肝癌组织中显著下调。此外,在低糖培养的条件下,PCK1的表达显著促进了肝癌细胞的凋亡。研究进一步揭示了PCK1导致肝癌细胞凋亡的机制为TCA循环耗竭引起的能量危机以及氧化应激反应;而向细胞补充TCA循环中间代谢物或加入活性氧自由基的抑制剂可以显著抑制PCK1诱导的肝癌细胞凋亡。最后,利用YAS-5SA诱导原发性肝癌的小鼠模型,研究人员证明PCK1在肝脏中的表达可以在体内显著抑制原发性肝癌的发生。

该研究工作阐明了PCK1抑制肝癌发生发展的功能和代谢机制,为肝癌治疗提供了新的潜在手段。另外值得注意的是,曾有报道PCK1在结肠癌中的表达显著上调并能够促进结肠癌的发生发展(Montal et al., Mol Cell 2015),并且线粒体中的PCK2在非小细胞肺癌中的表达也显著上升并能够促进肿瘤的生长(Vincent et al., Mol Cell 2015)。综合这些研究结果,糖异生代谢酶PCK在不同组织来源的肿瘤发生中功能迥异,而其原因还有待进一步的探索。

论文第一作者为复旦大学博士生刘梦夕,复旦大学生物医学研究院熊跃、袁海心和复旦大学附属中山医院史颖弘教授为共同通讯作者,该工作还得到浙江大学赵斌课题组帮助。项目受到了国家科技重大专项和自然科学基金的支持。



Copyright © 2015-2017 复旦大学生物医学研究院 版权所有