

尹慧勇研究组合作发现调控肝癌代谢重编程的新机制

2020-07-07

[【放大 缩小】](#)

2020年7月6日, 国际学术期刊 *Nature Cancer* 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 “Aldolase B Suppresses Hepatocellular Carcinogenesis by Inhibiting G6PD and Pentose Phosphate Pathways” 的最新研究成果, 首次阐明了果糖-1,6-二磷酸 (Fructose-1,6-bis-phosphate, FBP) 醛缩酶B (Aldolase B, Aldob) 在调控肝癌代谢重编程 (Metabolic reprogramming) 中的作用、机理及临床意义。

代谢异常是肿瘤的重要特征之一, 肿瘤细胞会经历一系列代谢重编程来满足自身快速增殖的需要。上世纪20年代提出的瓦博格效应 (Warburg Effect) 指出: 即使在有氧情况下, 肿瘤细胞也会以无氧糖酵解来产生能量和细胞增殖所需的原料。因此, 肿瘤细胞代谢重编程的分子机制及其临床意义一直是肿瘤研究领域的重要方向之一。近年的研究发现,

肿瘤细胞会利用基因突变、表观遗传改变、蛋白相互作用以及代谢酶与代谢物的相互作用等多种机制来实现肿瘤细胞的代谢重编程。Aldolase在糖酵解中催化FBP裂解生成二羟丙酮磷酸 (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。Aldob主要在肝脏、小肠及肾脏中表达。既往的研究发现Aldob在肝癌组织中表达下调并且其表达与预后相关。但该现象似乎与肝肿瘤细胞的代谢上调矛盾, 因此Aldob在肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 代谢调控中的分子机制及临床意义尚待明确。肝癌的发病率在世界范围内位列所有癌症的第六位, 死亡率更是高居第四位。中国是肝癌大国, 每年新增的肝癌病例的55%以上在中国。

本研究中,研究人员从HCC病人组织基因芯片分析入手, 发现Aldob在HCC病人肿瘤组织中表达显著下调, 磷酸戊糖途径的限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 表达显著上调; Aldob低表达、G6PD高表达的病人生存期短并且预后差, Aldob可作为HCC的独立风险因素。接着, 研究人员利用Aldob全身或者肝脏特异敲除小鼠, 在N-亚硝基二乙胺 (N-nitrosodiethylamine, DEN) 诱导的HCC小鼠模型中发现Aldob敲除后成瘤明显加重, 与癌旁组织相比肿瘤组织G6PD酶活以及PPP代谢流上调; 在肝脏特异性敲除Aldob的小鼠中回补Aldob表达显著抑制肿瘤形成; 化学抑制G6PD的酶活或在基因水平下调G6PD的表达均抑制了Aldob缺失诱导的肿瘤形成。机制研究发现, 在正常肝细胞中, Aldob与G6PD通过直接的蛋白相互作用来抑制G6PD的酶活; 同时, Aldob可以显著增强抑癌基因p53对G6PD的抑制作用。在肿瘤细胞中, Aldob表达下调解除了对G6PD抑制作用, 从而导致PPP代谢增强, 提供肿瘤细胞快速生长需要的合成原料以及NADPH 和谷胱甘肽等 (如图所示)。该结果得到了代谢组学以及多种稳定同位素代谢流数据的支持。

综上，本研究阐明了一种细胞代谢调控的全新分子机制：糖酵解和磷酸戊糖途径上两个重要的代谢酶Aldob和G6PD之间的相互作用调控细胞代谢；肿瘤细胞中Aldob的丢失促使其发生代谢重构以促进肿瘤的生长。该研究发现了Aldob一种全新的非酶功能，也提示了Aldob和G6PD的表达及相互作用在肝癌临床诊疗中的价值。

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李敏、何栩晓与海军军医大学第三附属医院郭卫星医生为该论文共同第一作者。该项工作得到了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心李党生研究员、丁建平研究员，中国科学院上海营养与健康研究所李于研究员、以及厦门大学林圣彩和林树海教授的大力支持。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）

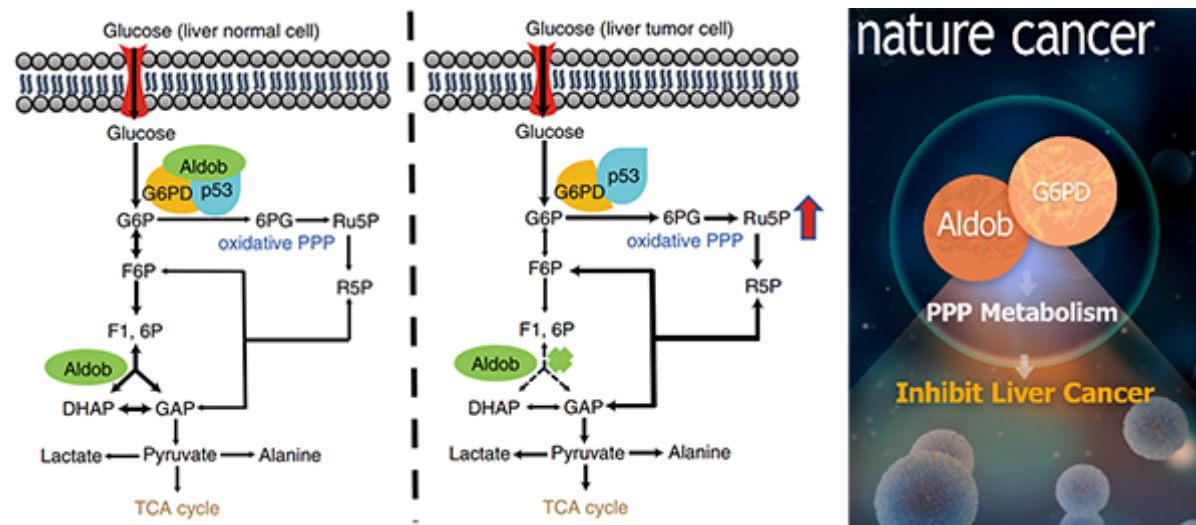


图. 糖酵解代谢酶Aldob调控肝癌代谢重构的分子机制


原文链接：<https://www.nature.com/articles/s43018-020-0086-7>
(<https://www.nature.com/articles/s43018-020-0086-7>)

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>)



官方微信