

· 厦门大学研究亮点 ·

## Nur77 抑制代谢酶 PEPCK1 的 SUMO 化修饰阻断肝癌进程

流行病学统计发现,在癌症导致的死亡中,肝癌仅次于肺癌位居第二位<sup>[1]</sup>.除了肝炎病毒和酒精外,代谢综合征如糖尿病和肥胖也是诱发肝癌的主要因素.代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征之一.肝脏是机体合成葡萄糖的主要场所.近年来很多研究集中在阐明糖酵解对肿瘤的调控作用,而与糖酵解相对应的并主要在肝脏中进行的糖异生与肿瘤相关性的研究却很少.核受体 Nur77(也称为 TR3)是由立早基因 NR4A1 编码的蛋白,属于类固醇/甲状腺激素受体超家族成员,在肿瘤生长调控中具有重要的作用<sup>[2]</sup>,然而其在肝癌发生和发展中的作用却鲜有报道.

2017 年 2 月 27 日,《Nature Communications》在线发表了厦门大学生命科学学院吴乔教授课题组的最新研究成果<sup>[3]</sup>,该研究利用 2 种肝癌诱导的小鼠模型(野生型和 Nur77 敲除型)发现了 Nur77 能显著抑制肝癌的发生和发展.临床样品检测和统计分析也显示随着肝癌的恶性程度增高,Nur77 的表达呈现明显的下调趋势,且与肝癌患者的预后正相关.在进一步的机制研究中,通过质谱分析找到了与 Nur77 相互作用的关键蛋白磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1(PEPCK1),它是糖异生通路中的一个重要限速酶,在肝癌的发生和发展中也发挥抑制作用.在临床肝癌样品以及体外培养的肝癌细胞中,PEPCK1 均呈现较低的表达水平,这是由于在 PEPCK1 的第 124 位赖氨酸位点发生了 SUMO(small ubiquitin-like modifier)化修饰,导致蛋白稳定性降低,并通过泛素-蛋白酶体途径降解.此外,在肝癌细胞中乙酰化酶 p300 高水平表达,并通过乙酰化缀合酶 9(Ubc9)加强其与 PEPCK1 的结合以提高 PEPCK1 的 SUMO 化水平,从而促进 PEPCK1 降解,最终抑制糖异生而增强糖酵解,加速肝癌细胞增殖.Nur77 的表达不仅能抑制 p300 对 Ubc9 的乙酰化,同时也可以阻断 p300 与 PEPCK1 的结合,从而削弱 PEPCK1 的 SUMO 化,稳定其蛋白水平,由此增强糖异生而抑制糖酵解,阻断肝癌进程(图 1).

目前,对于肝癌的治疗并没有理想的药物,临床上

主要以化疗药物为主,但是肝癌对化疗药物不太敏感且副作用太大,因此寻找新的肝癌治疗方式尤为迫切.该项研究表明糖异生可能作为一个独特的代谢屏障影响肝癌进程,而 Nur77 拮抗 PEPCK1 的 SUMO 化和阻断 PEPCK1 的降解进一步促使氧糖酵解转换为糖异生,代表了抑制肝癌进程的另一新机制,也为临床治疗提供了新思路和新靶点.

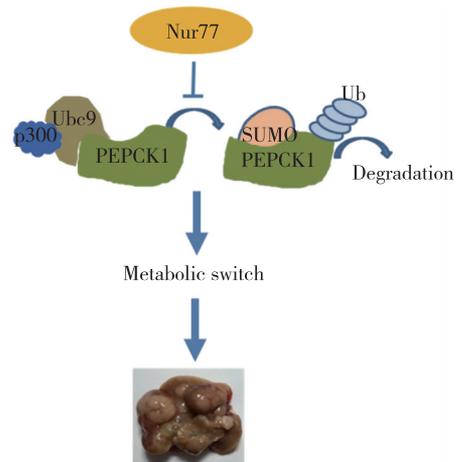


图 1 Nur77 抑制 PEPCK1 的 SUMO 化修饰阻断肝癌进程的机制

### 参考文献:

- [1] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2557-2576.
- [2] WANG W J, WANG Y, CHEN H Z, et al. Orphan nuclear receptor TR3 acts in autophagic cell death via mitochondrial signaling pathway [J]. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10(2): 133-140.
- [3] BIAN X L, CHEN H Z, YANG P B, et al. Nur77 suppresses hepatocellular carcinoma via switching glucose metabolism toward gluconeogenesis through attenuating phosphoenolpyruvate carboxykinase sumoylation [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14420.

(徐婷婷 编写)