



研究人员揭示转硫途径是半胱氨酸匮乏时维持细胞生长的关键

日期: 2019年10月28日 08:05 来源: 科技部

2019年10月10日, 纪念斯隆-凯特琳癌症中心主席、美国科学院院士Craig B. Thompson教授带领的团队在Cell Metabolism发表题为“Transsulfuration Activity Can Support Cell Growth upon Extracellular Cysteine Limitation”的长文, 通过研究癌细胞中转硫途径的调控及其在维持半胱氨酸水平中的作用, 揭示了增殖细胞能够利用转硫反应介导的半胱氨酸生物合成途径来维持半胱氨酸的供应, 并在细胞外半胱氨酸受限的肿瘤微环境中维持细胞的生长, 这种半胱氨酸生物合成机制是肿瘤发生和发展过程中所必需的。

作者推测蛋氨酸循环介导的同型半胱氨酸的产生可能是限制转硫途径产生足够半胱氨酸的关键因素。通过操纵蛋氨酸循环有关组分的表达, 作者发现甲基化反应转化S-腺苷甲硫氨酸(SAM)到S-腺苷-L-高半胱氨酸(SAH)限制了同型半胱氨酸的生产, 从而限制了通过转硫途径生产半胱氨酸的速率, 甲基转移酶GNMT在这其中发挥了关键作用。此外, GNMT也能通过抑制核因子-E2相关因子2(NRF2)的积累及降低活性氧(ROS)水平使细胞氧化压力恢复正常。在半胱氨酸缺失的条件下, 增强转硫活性能够使得胞内谷胱甘肽(GSH)水平恢复, 并且促进细胞生长。随后, 作者利用移植肿瘤的免疫缺陷小鼠模型, 证明了半胱氨酸水平限制了体内肿瘤的生长, 而增强转硫活性则促进肿瘤生长。当培养基中半胱氨酸水平降低时, 胱硫醚β合成酶(CBS)敲除细胞出现生长缺陷, 而且随着细胞外半胱氨酸浓度的降低, CBS敲除细胞的生长缺陷程度更加明显, 而xCT的表达并不足以在胞外半胱氨酸限制条件下恢复生长缺陷表型。此外, 体内移植肿瘤实验同样证明由CBS缺陷型肿瘤的生长受到抑制, 且肿瘤内胱硫醚和GSH的水平降低。上述实验证明, 转硫途径在维持GSH水平和氧化还原平衡过程中必不可少, 且在促进肿瘤细胞增殖中起重要作用。另外, 由于GNMT是受雄激素受体(Androgen receptor)调控的下游基因, GNMT在许多前列腺癌症中有过量的表达。当细胞外半胱氨酸水平受限时, 转硫途径决定了前列腺癌细胞的增殖; 而GNMT缺失的前列腺癌细胞也表现出生长缺陷, 但当细胞外半胱氨酸含量较高时则没有。与之相反, GNMT过表达会在半胱氨酸受限时促进细胞增殖, 并会导致体内前列腺癌细胞移植肿瘤的体积增大。因此, GNMT在前列腺癌细胞中的上调会为半胱氨酸的产生及肿瘤细胞的生长提供额外支持。

综上所述, 在肿瘤发生等胞外半胱氨酸不足情况下, 转硫途径介导的半胱氨酸生物合成能提供足够的半胱氨酸, 以维持细胞增殖, 而SAM到SAH的转化限制了转硫途径合成内源性半胱氨酸的能力。此外, 半胱氨酸是肿瘤细胞生长的限制性因素, 转硫途径的活性是维持肿瘤增殖的关键, 这一发现也为癌症的治疗提供了新的潜在靶点。

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口

