

# 琥珀酰化在肿瘤发生发展中的作用机制研究进展\*

苏夏艺<sup>1,2</sup> 白洁<sup>1,3</sup> 张百红<sup>1</sup> 刘勇<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 兰州 730050; <sup>2</sup>西北民族大学医学部, 兰州 730030; <sup>3</sup>甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

**[摘要]** 琥珀酰化是一种翻译后修饰过程, 与多种疾病相关。可能引起肿瘤代谢重编程或影响靶蛋白基因表达进而影响肿瘤发生发展。本文就琥珀酰化修饰的基本特征、在肿瘤发生发展过程中对物质代谢重编程的影响、对基因转录过程的影响作一综述, 以为临床肿瘤诊断和靶向治疗提供更多有效依据。

**[关键词]** 琥珀酰化修饰; 代谢重编程; 肿瘤; 靶向治疗; 翻译后修饰

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.020

## Research progress on the mechanism of succinylation in tumorigenesis and development

Su Xiayi<sup>1,2</sup>, Bai Jie<sup>1,3</sup>, Zhang Baihong<sup>1</sup>, Liu Yong<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050; <sup>2</sup>Department of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030; <sup>3</sup>the First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000

\*\* Corresponding author: Liu Yong, email: yliu668@126.com

**[Abstract]** Succinylation is a post-translational modification process that plays a crucial role in regulating protein structure and function and is implicated in the pathogenesis of various diseases. Emerging evidence suggests that succinylation contributes to tumor progression by modulating metabolic reprogramming and influencing the expression of target protein genes. These alterations can significantly impact tumor development and progression. This review aims to summarize the mechanistic role of succinylation in tumorigenesis, providing insights into its potential as a biomarker for cancer diagnosis and a target for therapeutic intervention.

**[Key words]** Succinylation modification; Metabolic reprogramming; Tumor; Targeted therapy; Post-translational modification

翻译后修饰 (Post-translational modification, PTM) 是对翻译后蛋白质中氨基酸侧链的共价修饰, 可通过调控蛋白质的折叠、活性、稳定性、定位、信号传导和结合来扩大蛋白质功能的多样性<sup>[1]</sup>。目前已经报道了 300 多种不同类型的 PTM, 其中磷酸化、乙酰化和糖基化是最常见和最具特征的 PTM<sup>[2]</sup>。琥珀酰化是一种新发现的蛋白质 PTM, 它广泛存在于各类细胞中, 通过调节蛋白酶活性和基因表达参与多种生命活动<sup>[3]</sup>。代谢重编程是恶性肿瘤细胞的典型特征, 为肿瘤细胞提供足够的能量并产生必需的代谢中间体系来支持肿瘤生长和逃避凋亡。琥珀酰化调节剂也可以通过调节蛋白质琥珀酰化水平或影响靶蛋白基因表达来促进或抑制多种肿瘤<sup>[4]</sup>。因此, 深入了解琥珀酰化在肿瘤发生发展过程中的分子机制, 寻找有效的治疗靶点, 对肿瘤患者的诊断、治疗和预后具有极其重要的意义。

### 1 琥珀酰化修饰的基本特征

琥珀酰化是琥珀酰供体将琥珀酰基团 (—CO—

CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—COOH) 通过酶促或非酶促的方法共价结合到赖氨酸上的过程。与琥珀酰化修饰相关的酶大致分为两种: 琥珀酰转移酶及去琥珀酰化酶, 其中琥珀酰转移酶主要包括肉碱棕榈酰转移酶 1A (Carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)、赖氨酸乙酰转移酶 2A (Lysine acetyltransferase 2A, KAT2A, 也称为 GCN5)、组蛋白乙酰化转移酶 1 (Histone acetyltransferase 1, HAT1)、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合物 ( $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex, KGDHC), 具体机制见图 1。CPT1A 可在体外和体内发挥琥珀酰转移酶的作用, 以琥珀酰辅酶 A 作为底物调节多种蛋白质的琥珀酰化。GCN5 使得组蛋白 H3 赖氨酸 79 (Histone H3 Lysine 79, H3K79) 发生琥珀酰化, 同时 GCN5 也可与 KGDHC 偶联, 以较少的琥珀酰辅酶 A 介导细胞核中 H3K79 的琥珀酰化<sup>[5-6]</sup>。HAT1 可通过调控 H3K122 的琥珀酰化从而调节基因表达, 且与表观遗传调控有关<sup>[6]</sup>。同时, 磷酸甘油酸变位酶 1 的琥珀酰化也受 HAT1 调控, 在调节肿瘤细胞糖酵解中发挥作用<sup>[6]</sup>。KGDHC 以  $\alpha$ -酮戊二酸依赖的方式介导多种蛋白质的

收稿日期: 2024-07-17 修回日期: 2024-08-20 录用日期: 2024-08-26

\* 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA007)

\*\* 通信作者: 刘勇, 电子邮箱 yliu668@126.com



化蛋白水平可能下调,这可能是由于这些蛋白的琥珀酰化修饰增加,从而抑制了他们的正常功能,进而导致肿瘤细胞葡萄糖的需氧代谢减少,但仍缺乏这方面的研究。总之,赖氨酸琥珀酰化参与肿瘤细胞葡萄糖代谢重编程主要通过影响糖酵解和 PPP 过程的关键酶。

**2.1.2 氨基酸代谢重编程** 谷氨酰胺可为其他代谢途径提供碳源和氮源,是肿瘤发生代谢重编程的重要部分,在肿瘤细胞合成代谢及增殖过程发挥重要作用。肿瘤细胞通过增强谷氨酰胺代谢,增加  $\alpha$ -酮戊二酸的生成,从而促进三羧酸循环和氧化磷酸化,为细胞提供能量和生物合成前体物质。谷氨酰胺由谷氨酰胺酶 (Glutaminase, GLS) 催化转化为谷氨酸,谷氨酸进而通过谷氨酸脱氢酶转化为  $\alpha$ -酮戊二酸,进入三羧酸循环。GLS 上 K311 位点的琥珀酰化可促其寡聚化,使其活性增加,促进肿瘤的发生<sup>[15]</sup>。GLS 在 K311 处的琥珀酰化主要通过琥珀酰辅酶 A 连接酶 ADP 形成  $\beta$  亚基 (Succinyl-CoA ligase, ADP-forming subunit beta, SUCLA2) 结合来调节<sup>[15]</sup>。丝氨酸可以被线粒体 SHMT2 切割成甘氨酸,其分解代谢的调节在肿瘤细胞的代谢重编程中非常重要。丝氨酸是生成一碳单位的重要前体物质,丝氨酸一碳单位代谢被认为是 NADPH 产生的重要途径,可促进核苷酸合成和肿瘤增殖<sup>[16]</sup>。SHMT2 作为丝氨酸分解代谢和一碳单位代谢的桥梁,在氨基酸代谢重编程过程中发挥重要作用。重编程的过程之一是,因一碳单位的生成增加,从而增加核苷酸的生成,促进细胞增殖和肿瘤生长。SHMT2 在 K280 位点的琥珀酰化可降低其活性,并抑制细胞氧化还原稳态和细胞克隆生长,其过度琥珀酰化会损害细胞代谢并抑制细胞增殖和肿瘤生长<sup>[17]</sup>。SIRT5 可在 K280 处使 SHMT2 去琥珀酰化,从而上调 SHMT2 在代谢应激下的活性,增加丝氨酸的分解代谢,促进肿瘤细胞增殖和肿瘤进展<sup>[6]</sup>。

**2.1.3 脂质代谢重编程** 脂肪酸和胆固醇的摄取以及脂质的合成代谢与肿瘤的增殖和转移密切相关<sup>[18]</sup>。故脂质代谢紊乱也是肿瘤重要的代谢变化之一。脂肪生成受胆固醇调节元件结合蛋白 (Sterol regulatory element binding protein, SREBP) 家族转录调控, SREBP 异常代谢是癌细胞脂质代谢紊乱的重要原因之一,对多种肿瘤的发生、发展及预后具有重要影响<sup>[19]</sup>。SREBP1a 是合成胆固醇、脂肪酸和甘油三酯的重要转录因子<sup>[20]</sup>。SIRT7 可通过在 PRMT5 的 K387 处去琥珀酰化诱导甲基小体蛋白 50 与 PRMT5 结合,形成具有较高甲基转移酶活性的复合物,诱导 SREBP1a 的精氨酸甲基化,促进 SREBP1a 降解,显著促进癌细胞脂质代谢重编程、肿瘤生长和转移。线粒体脂肪酸  $\beta$ -氧化是降解长链脂肪酸的主要分解代谢过程,它通过促进肿瘤脂质代谢重编程促进肿瘤细胞的侵袭和转移,

是肿瘤代谢重编程的关键环节之一<sup>[21]</sup>。一些超长链脂肪酸底物需要超长链脂肪酰基辅酶 A 脱氢酶将其转化为脂肪酸  $\beta$ -氧化中间体烯酰辅酶 A,烯酰辅酶 A 在烯酰辅酶 A 水合酶催化下转化为酮酰基和乙酰辅酶 A,从而分解脂肪酸获得能量<sup>[22]</sup>。SIRT5 介导的去琥珀酰化和 SIRT3 介导的去乙酰化协同稳定了超长链脂肪酰基辅酶 A 脱氢酶及其活化所必需的氧化还原辅助因子黄素腺嘌呤二核苷酸,上调了超长链脂肪酰基辅酶 A 脱氢酶来促进超长链脂肪酸氧化,为肿瘤细胞提供能量,从而促进肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[23]</sup>。

## 2.2 琥珀酰化修饰与肿瘤基因转录

琥珀酰化修饰可通过充当信号分子将信号传递至细胞核内启动或抑制基因转录,也可以通过在赖氨酸侧链上增加负电荷引起染色质结构变化,进而参与核小体和染色质动力学的调节。H3 在 K122 的琥珀酰化在人类乳腺癌细胞系 MCF7 中转录起始位点富集<sup>[24]</sup>。体外试验证明了这一点,仅在 H3K122 上添加琥珀酰化刺激转录。H3K122 琥珀酰化可由 HAT1 介导,并在表观遗传基因调控中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。敲除裸鼠 HAT1 减少了 H3K122 琥珀酰化并抑制了肝癌细胞系 HepG2 细胞和胰腺癌细胞系 PANC1 细胞的生长,表明 H3K122 琥珀酰化对肿瘤发生是重要的<sup>[25]</sup>。核磷蛋白作为组蛋白变体 H2AX 复合物的一员,其 K27 位点乙酰化或琥珀酰化的表达在乳腺癌组织中明显高于正常组织,在乳腺癌细胞 BT-549 中过表达核磷蛋白 1 (Nucleophosmin 1, NPM1) 后,细胞活力显著增强;然而,在其突变体 NPM1-K27R [即赖氨酸 (K) 被精氨酸 (R) 替代] 过度表达后,这种功能丧失了<sup>[26]</sup>。强烈提示 NPM1 的乙酰化和琥珀酰化参与了细胞增殖的调节。因此, NPM1 和 H3K122 琥珀酰化修饰可能是乳腺癌研究和治疗的潜在新靶点<sup>[27]</sup>。H3K79 琥珀酰化在神经胶质瘤细胞系 U251 的基因转录起始位点周围强烈富集,在启动子区域中参与 H3K79 琥珀酰化的信号通路相关分子中,发现了导致磷脂酰肌醇 3 和激活蛋白 1 激活的增殖和生长相关级联信号<sup>[28]</sup>。同时, H3K79 琥珀酰化的减少抑制了胶质母细胞瘤细胞的生长<sup>[28]</sup>。对胰腺癌细胞系进行了类似的观察发现, KAT2A 介导的 H3K79 琥珀酰化在衔接蛋白 14-3-3  $\gamma$  的启动子区域富集,最终稳定  $\beta$ -连环蛋白<sup>[29]</sup>。在生理条件下,  $\beta$ -连环蛋白通过泛素依赖性蛋白酶体降解而降解,而 14-3-3  $\gamma$  的表达稳定  $\beta$ -连环蛋白,随后表达稳定的  $\beta$ -连环蛋白增加其下游靶细胞即胰腺癌细胞周期蛋白 D1、细胞性髓细胞瘤癌基因、葡萄糖转运蛋白 1 和乳酸脱氢酶的表达<sup>[29]</sup>。通过调节这组基因的表达,胰腺癌的细胞代谢、糖酵解、增殖、迁移和侵袭都受到了影响。

## 3 小结

琥珀酰化修饰是一种新发现的蛋白质翻译后修

饰, 参与了多种细胞生物学过程及肿瘤的发生发展。本文就琥珀酰化修饰在肿瘤发生发展中的相关作用机制展开综述, 重点从琥珀酰化修饰调控肿瘤代谢重编程及基因表达两方面进行描述, 为临床诊断提供新思路, 同时也为深入理解抗肿瘤药物的作用机制和开发新的抗肿瘤药物提供潜在的方向。

### 参考文献

- [1] Czuba L C, Hillgren K M, Swaan P W. Post-translational modifications of transporters [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 192:88-99.
- [2] Khoury G A, Baliban R C, Floudas C A. Proteome-wide post-translational modification statistics: frequency analysis and curation of the swiss-prot database [J]. *Sci Rep*, 2011, 1:90.
- [3] Xie Z, Dai J, Dai L, et al. Lysine succinylation and lysine malonylation in histones [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(5):100-107.
- [4] Lu K, Han D. A review of the mechanism of succinylation in cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(45):e31493.
- [5] Qin Y P, Yu H B, Yuan S Y, et al. KAT2A promotes hepatitis B virus transcription and replication through epigenetic regulation of cccDNA Minichromosome [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:795388.
- [6] Yang G, Yuan Y, Yuan H, et al. Histone acetyltransferase 1 is a succinyltransferase for histones and non-histones and promotes tumorigenesis [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(2):e50967.
- [7] Greene K S, Lukey M J, Wang X, et al. SIRT5 stabilizes mitochondrial glutaminase and supports breast cancer tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(52):26625-26632.
- [8] Yuan H F, Zhao M, Zhao L N, et al. PRMT5 confers lipid metabolism reprogramming, tumour growth and metastasis depending on the SIRT7-mediated desuccinylation of PRMT5 K387 in tumours [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(9):2373-2385.
- [9] Yang X, Liu B, Zhu W, et al. SIRT5, functions in cellular metabolism with a multiple enzymatic activities [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(9):912-914.
- [10] Boylston J A, Sun J, Chen Y, et al. Characterization of the cardiac succinylome and its role in ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 88:73-81.
- [11] Zhang N, Gao R, Yang J, et al. Quantitative global proteome and lysine succinylome analyses reveal the effects of energy metabolism in renal cell carcinoma [J]. *Proteomics*, 2018, 18(19):e1800001.
- [12] Liu C, Liu Y, Chen L, et al. Quantitative proteome and lysine succinylome analyses provide insights into metabolic regulation in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(1):93-105.
- [13] Xie H, Tong G, Zhang Y, et al. PGK1 drives hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing metabolic process [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1630.
- [14] Qi H, Ning X, Yu C, et al. Succinylation-dependent mitochondrial translocation of PKM2 promotes cell survival in response to nutritional stress [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):170.
- [15] Stalneck C A, Ulrich S M, Li Y, et al. Mechanism by which a recently discovered allosteric inhibitor blocks glutamine metabolism in transformed cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(2):394-399.
- [16] Labuschagne C F, van den Broek N J, Mackay G M, et al. Serine, but not glycine, supports one-carbon metabolism and proliferation of cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(4):1248-1258.
- [17] Yang X, Wang Z, Li X, et al. SHMT2 desuccinylation by SIRT5 drives cancer cell proliferation [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2):372-386.
- [18] Chaneton B, Hillmann P, Zheng L, et al. Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2 [J]. *Nature*, 2012, 491(7424):458-462.
- [19] Xu D, Wang Z, Xia Y, et al. The gluconeogenic enzyme PCK1 phosphorylates INSIG1/2 for lipogenesis [J]. *Nature*, 2020, 580(7804):530-535.
- [20] Lee J H, Phelan P, Shin M, et al. SREBP-1a-stimulated lipid synthesis is required for macrophage phagocytosis downstream of TLR4-directed mTORC1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(52):E12228-E12234.
- [21] Xiong J. Fatty acid oxidation in cell fate determination [J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(11):854-857.
- [22] Bringman-Rodenbarger L R, Guo A H, Lyssiotis C A, et al. Emerging roles for SIRT5 in metabolism and cancer [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8):677-690.
- [23] Taylor W A, Mejia E M, Mitchell R W, et al. Human trifunctional protein alpha links cardiolipin remodeling to beta-oxidation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e48628.
- [24] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7779):575-580.
- [25] Kubatzky K F, Gao Y, Yu D. Post-translational modulation of cell signalling through protein succinylation [J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2023, 4(6):1260-1285.
- [26] Nakajima Y, Miyahara I, Hirotsu K, et al. Crystallization and preliminary X-ray characterization of rat liver acyl-CoA oxidase [J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2001, 57(Pt 11):1680-1681.
- [27] Zhu G, Zheng X, Wang Z, et al. Post-translational modifications by lipid metabolites during the DNA damage response and their role in cancer [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1655.
- [28] Wang Y, Guo Y R, Liu K, et al. KAT2A coupled with the alpha-KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase [J]. *Nature*, 2017, 552(7684):273-277.
- [29] Tong Y, Guo D, Yan D, et al. KAT2A succinyltransferase activity-mediated 14-3-3zeta upregulation promotes beta-catenin stabilization-dependent glycolysis and proliferation of pancreatic carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:1-10.