

代谢酶乙酰化修饰对新陈代谢的调控*

明 轩 江松敏**

(复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

摘要 蛋白质的赖氨酸乙酰化修饰可以定义为在蛋白质的赖氨酸残基上添加或移除一个乙酰基团, 这个过程是由乙酰化酶和脱乙酰酶调控的。真核生物细胞核内组蛋白和转录因子的可逆乙酰化修饰对基因表达调控的机制早已研究得比较清楚。1996年以来, 一些独立的研究也陆续发现, 参与到其他生命活动中的蛋白质存在着乙酰化修饰情况, 表明乙酰化可能在生命活动中发挥着广泛的调节作用。然而直到2009年, 高通量的蛋白质质谱分析技术才使得在蛋白质组水平上研究乙酰化修饰成为可能, 并发现蛋白质乙酰化普遍存在。学者们发现, 乙酰化修饰是一个在细胞核或细胞质的亚细胞器内广泛存在的翻译后修饰调控机制, 可能参与了染色体重塑、细胞周期调控、细胞骨架的大分子运输、新陈代谢等多种生命活动。本文详细总结代谢酶的乙酰化修饰对新陈代谢调控的关键作用, 并说明代谢酶的乙酰化修饰是一个从原核生物到真核生物进化上高度保守的调控机制。

关键词 乙酰化, 乙酰化酶, 脱乙酰酶, 新陈代谢

学科分类号 Q55, Q26

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00268

蛋白质的赖氨酸乙酰化修饰是在蛋白质的赖氨酸残基上添加一个乙酰基团, 它是一个可逆的翻译后调控机制, 乙酰基可以中和赖氨酸残基所带的正电荷从而改变修饰位点的理化状态, 并影响所修饰蛋白质的功能。真核生物细胞核内的乙酰化修饰已经得到比较深入的研究。在组蛋白乙酰化酶(HATs)和组蛋白脱乙酰酶(HDACs)的作用下, 组蛋白尾部的赖氨酸残基乙酰化状态发生改变进而影响染色质的构象, 从而调控基因的表达转录^[1-2]。然而, 技术方面的限制阻碍了我们进一步研究乙酰化在细胞整体水平的功能。2009年, Choudhary等^[3]制得了“乙酰化赖氨酸”的抗体, 结合使用高分辨率的质谱技术, 在骨髓性白血病细胞系中确定了将近1000个乙酰化位点所在的多肽氨基酸序列, 研究小组又进一步使用等电聚焦技术分离纯化肽链, 减少未被乙酰化修饰的蛋白质产生的背景噪音对低丰度乙酰化修饰蛋白质检测的干扰, 从而可以高灵敏度地分析细胞内蛋白质乙酰化修饰情况。方法改进后, 共测得了骨髓性白血病细胞系内1750种蛋白质的3600个乙酰化修饰位点。由此可见, 方法

上的改进是乙酰化研究取得突破的关键。Choudhary等的工作意义在于, 将蛋白质的乙酰化修饰调控范围从细胞核内对基因表达的调控扩展到影响真核细胞整体水平的生命活动, 包括细胞周期调控、细胞骨架的生物大分子运输过程和蛋白质降解等生命活动都发现了蛋白质乙酰化修饰的存在。然而由于乙酰化赖氨酸的抗体不够灵敏等原因, 研究小组并没有确定真核细胞内所有的乙酰化修饰位点, 特别是新陈代谢过程中代谢酶的蛋白质乙酰化修饰情况更是一个盲点。

2010年, Zhao等^[4-5]的工作则揭示了代谢酶的赖氨酸乙酰化修饰对新陈代谢的调控起着关键作用, 并发现乙酰化修饰是一个从原核生物到真核生物进化上高度保守的翻译后调控机制。在原核生物沙门氏菌中, 研究小组发现了191种蛋白质的235

* 复旦大学本科教学研究课题基金资助项目(2012)。

** 通讯联系人。

Tel: 021-55664502, E-mail: 09300720096@fudan.edu.cn

收稿日期: 2012-06-05, 接受日期: 2012-11-30

个赖氨酸乙酰化位点, 被乙酰化修饰的蛋白质有 50% 参与到新陈代谢的调控过程中, 而参与到核心新陈代谢的酶有 90% 被赖氨酸乙酰化修饰. 沙门氏菌在不同的碳源下核心代谢酶的乙酰化状态会发生改变(乙酰化或脱乙酰化)以提高能源的利用效率^[5]. Zhao 等^[4]又用人肝脏组织做为研究对象, 确定了 1 047 种人类蛋白质的 1 300 个赖氨酸乙酰化修饰位点, 发现几乎所用参与到糖酵解、葡糖异生、TCA 循环、尿素循环、脂质代谢的酶都受到乙酰化修饰调控. 进一步比较了沙门氏菌和人肝脏组织中的代谢酶赖氨酸乙酰化修饰情况后, 发现赖氨酸乙酰化修饰调控新陈代谢是一个在进化上高度保守的调控机制, 在新陈代谢的代谢方向改变以及不同代谢途径转换过程中起到关键作用. 后续的实验表明, 乙酰化修饰对代谢酶的作用涉及包括代谢酶含量、酶的催化活性和底物的易接触性在内的三个层次^[6]. 代谢酶乙酰化修饰的研究使我们更清晰地看到乙酰化修饰可能是和磷酸化、糖基化、甲基化等翻译后修饰机制一样, 受到精细的调控并且发挥着关键的作用.

1 乙酰化酶和脱乙酰酶

细胞内负责给蛋白质的赖氨酸残基加上乙酰基和去掉乙酰基的酶分别是乙酰化酶(KATs)和脱乙酰酶(KDACs), 乙酰化酶以乙酰 CoA 作为底物, 脱乙酰酶中的 Sirtuin(一个重要的脱乙酰酶家族)以 NAD^+ 为辅助因子^[7], 乙酰 CoA 和 NAD^+ 又是大多数核心代谢途径的共同反应底物. 这就不难理解为什么代谢酶的乙酰化状态可以高度灵敏地随着营养物质来源的改变而发生转变(乙酰化或脱乙酰化). 当一种营养物质增多或减少时, 会造成这一营养物的中间代谢产物乙酰 CoA 和 NAD^+ 含量的增加或减少, 乙酰 CoA 和 NAD^+ 含量的改变将直接影响乙酰化酶和脱乙酰酶 Sirtuin 的酶活性, 进而改变代谢酶的乙酰化状态, 最终引起代谢酶的活性或稳定性发生改变^[8]. 原核生物中的乙酰化酶和脱乙酰酶情况比较简单, 如沙门氏菌只有一种蛋白质乙酰化酶 Pat 和一种依赖于 NAD^+ 的脱乙酰酶 CobB^[9]. 真核生物中则比较复杂, 不同的细胞区域中有不同的乙酰化酶和脱乙酰酶在起作用. 真核生物中研究得比较清楚的是脱乙酰酶. 脱乙酰酶可以分为两个大家族: 经典的大家族包括 11 个成员^[2], 它们在二级结构上都和酵母的 Hda1/Rpd3 蛋白相似, 并且都需要 Zn^{2+} 来促进脱乙酰化; 第二个大家族涵括了

所有依赖于 NAD^+ 的酵母 Sir2 同源蛋白, 其中包括 SIRT I ~ VII 7 个 SIRT 家族成员. SIRT3、SIRT4、SIRT5 主要分布在线粒体中, SIRT6 和 SIRT7 分布在细胞核中, 而 SIRT1 和 SIRT2 在细胞核和细胞质中均有发现. 催化新陈代谢相关蛋白的脱乙酰酶主要是依赖于 NAD^+ 的脱乙酰酶第二个大家族^[10]. SirT1 在新陈代谢中的调控作用是 2005 年 Rodgers 等^[11]发现的, 在禁食或者减少能量摄入的情况下, 体内的葡萄糖含量也随之下落, Sirt1 可以很敏感地感受到体内葡萄糖含量的变化, 进而与转录辅助因子 PGC-1 α 相互作用, 并且在特定的位点引发 PGC-1 α 脱去乙酰基, 诱导葡糖异生途径的关键基因——磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的表达, 最终提高体内葡萄糖的含量. 乙酰化酶和脱乙酰酶在进化上的保守性也进一步证明了乙酰化修饰是一个进化上高度保守的翻译后修饰机制.

2 原核生物中乙酰化对新陈代谢的调控

2.1 营养物质来源的变化迅速改变代谢酶的赖氨酸乙酰化状态

与真核生物不同, 原核生物可以根据营养物质来源的变化迅速改变代谢的方向和转换代谢的通路. 在原核细胞中, 中心代谢途径主要有柠檬酸循环 / 乙醛酸循环、糖酵解 / 葡糖异生等代谢通路. 当培养基中以葡萄糖为营养来源时, 糖酵解和柠檬酸循环通路占有绝对优势. 当营养物质为柠檬酸时, 乙醛酸途径被激活, 同时碳的代谢也由糖酵解转而倾向于葡萄糖新生方向. 这种根据营养物质来源的变化而迅速改变代谢通路的能力大大增强了原核生物对环境的适应性. 2010 年, 科学家们以沙门氏菌为研究对象发现: 原核生物代谢方向和代谢通路的改变过程中伴随着中心代谢酶赖氨酸乙酰化(以下简称乙酰化)状态的改变^[5]. 但当时只是发现了代谢酶乙酰化修饰和新陈代谢的调控有着密切的相关性, 并没有阐释乙酰化发挥调控作用的机制. 而后来的一系列工作发现, 乙酰化修饰可以改变代谢酶活性和稳定性^[9, 12].

2.2 乙酰化修饰调控 TCA 循环和乙醛酸循环的转换

在植物和微生物中存在着乙醛酸循环, 其生理意义是对 TCA 循环过程中中间代谢物消耗的补充, 如草酰乙酸、苹果酸等, 植物种子在萌发的过程中还可以将储存的脂质通过乙醛酸循环转化为葡萄糖(图 1). Zhao 等^[5]以沙门氏菌为研究对象, 揭示了

乙酰化修饰对 TCA 循环和乙醛酸循环转换的重要调控作用. Pat 是沙门氏菌唯一的乙酰化酶, CobB 是唯一的依赖于 NAD^+ 的脱乙酰酶. Zhao 等利用野生型、Pat 突变型 ΔPat (突变型的作用在于使乙酰化酶失活, 细胞内只发生脱乙酰作用而不发生乙酰化作用)、CobB 突变型(ΔCobB)菌株研究乙酰化修饰对沙门氏菌新陈代谢的影响^[13]. 研究发现, 当细胞生长在以柠檬酸为碳源的培养基上时, ΔPat 菌株的乙醛酸循环/TCA 循环的比值是 ΔCobB 菌株的 3.21 倍, 与此同时野生型菌株的乙醛酸循环/TCA 循环的比值比 ΔPat 低 55%, 比 ΔCobB 菌株高 43%. 这一研究成果充分表明了乙酰化修饰对乙醛酸循环和 TCA 循环代谢通路转换的关键调控作用.

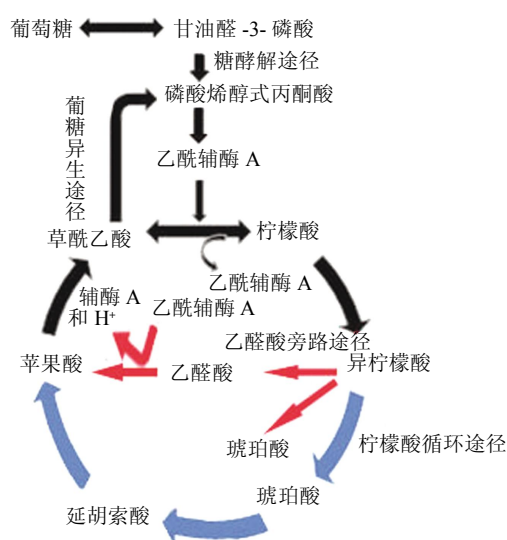


Fig. 1 *In vivo* metabolic flux profiles in *S. enterica* during growth on glucose or citrate

图1 沙门氏菌分别在葡萄糖和柠檬酸为碳源的培养基上时的新陈代谢情况

蓝色箭头代表 TCA 循环方向, 红色箭头代表乙醛酸循环方向.

在 TCA 循环和乙醛酸循环转换中发挥作用的主要有异柠檬酸裂合酶(AceA)和异柠檬酸脱氢酶磷酸激酶(AceK) 2 个酶, 其中 AceA 催化代谢向乙醛酸循环的方向进行. AceK 起到抑制异柠檬酸脱氢酶(ICDH)活性的作用, 而 ICDH 催化代谢沿着 TCA 循环的方向进行^[14]. 当以柠檬酸为碳源时, AceA 和 AceK 的乙酰化修饰程度都下降, 同时二者的催化活性得到提高, 使得代谢向乙醛酸循环

的方向进行^[15]. 当以葡萄糖为碳源时, AceA 和 AceK 的乙酰化修饰程度都得到提高, 二者的催化活性同时也下降, 代谢沿着 TCA 循环的方向进行^[9]. 这样的调控机制有利于加大营养物质的利用效率. 如环境中主要是柠檬酸这一种碳源时, 植物体或者微生物就通过赖氨酸乙酰化修饰由 TCA 循环转向乙醛酸循环, 利用柠檬酸来合成葡萄糖或者其他代谢中间物以满足机体的生理需求. 当环境中葡萄糖比较充足时, 机体则有足够的葡萄糖来源, 不需要进行乙醛酸循环合成葡萄糖. 可见乙酰化修饰在机体核心代谢途径转换中发挥了关键的作用.

2.3 乙酰化修饰对原核生物糖酵解和葡糖异生代谢方向的调控

在糖酵解过程中, GapA(磷酸脱氢酶)催化 3 磷酸 - 甘油醛和 1, 3- 二磷酸 - 甘油酸的相互转化. Zhao 等^[9]以 GapA 为研究对象, 证明了原核生物中乙酰化修饰对中心代谢途径糖酵解/葡萄糖新生的关键调控作用. 通过 Pat 乙酰化酶的处理增加 GapA 的乙酰化程度, 菌体的糖酵解活性增加 100%, 同时 GapA 促进葡萄糖新生的能力降低了 30%. 在体外实验中, 用 CobB 脱乙酰酶处理 GapA 后, 葡萄糖新生的代谢活性增加 30%, 糖酵解代谢活性降低 27%^[9]. 这些研究结果表明: 原核生物可能通过乙酰化修饰改变 GapA 的酶活性从而调控代谢通路. 然而, 其他乙酰化修饰代谢酶是通过改变酶活性还是酶稳定性来实现对新陈代谢的调控, 还需要进一步研究.

3 真核生物中乙酰化对新陈代谢的调控

相比原核生物, 真核生物代谢通路之间转换的速度比较慢. 但是, 由于真核生物要求更加稳定的内环境, 其代谢通路的网络更加复杂, 代谢的调控也更加精细.

3.1 乙酰化修饰对真核生物糖酵解和葡糖异生代谢方向的调控

PEPCK1(磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶)是葡糖异生中的限速酶(图 2b). 糖酵解中的大部分步骤是可逆的, 而由丙酮酸激酶催化的磷酸烯醇式丙酮酸向着丙酮酸分解的一步是不可逆的, 如果想实现葡糖异生, 必须由 PEPCK1 来催化丙酮酸向着磷酸烯醇式丙酮酸的方向转化^[8]. 因此, PEPCK1 酶在葡糖异生中起着关键的调控作用. 研究显示, PEPCK1 的稳定性受到乙酰化修饰的严格调控^[16]. 当饮食中葡萄糖来源充足时, 糖酵解产生大量的乙

酰 CoA, 乙酰 CoA 浓度的升高直接引起乙酰化酶活性增高, PEPCK1 的乙酰化修饰水平提高, 而乙酰化会造成 PEPCK1 稳定性下降从而降低 PEPCK1 的水平, 最终造成葡萄糖异生受到限制. 这一调控机制类似于激素的反馈调节. 乙酰化对 PEPCK1 稳定性的调节是通过泛素化降解实现的. 蛋白质泛素化调控机制中很重要的一步是靶蛋白和其特异性的 E3 连接酶相互结合. 与 PEPCK1 特异结合的 E3 连接酶是 UBR. Jiang 等^[16]的研究成果显示, 增强乙酰化酶的活性或者降低脱乙酰酶的活性之后, 可以观察到 PEPCK1-UBR 复合物的量相对于 PEPCK1 乙酰化位点突变的 PEPCK1-UBR 复合物的量提高了 2 倍, 这说明 PEPCK1 的乙酰化修饰可以直接增强其与 UBR 泛素连接酶的相互作用, 进而引起 PEPCK1 含量降低, 最终造成葡萄糖异生受到限制.

这一过程也说明赖氨酸乙酰化翻译后修饰调控新陈代谢的过程可能是和其他调控机制如泛素化、磷酸化等是相互交叉的, 以共同完成机体复杂生理过程的调控.

3.2 乙酰化修饰参与调控 TCA 循环

TCA 循环中的 7 个酶都受到了乙酰化的修饰, 包括苹果酸脱氢酶(MDH)(图 2a). MDH 有 4 个乙酰化位点, Lys185、Lys301、Lys307 和 Lys34^[4]. 当用 TSA 和 NAM 处理细胞时, MDH 的乙酰化程度由 26.9% 增加到 67.4%. 这表明很大一部分 MDH 都受到乙酰化的修饰调控. 当细胞暴露在高浓度的葡萄糖中, MDH 的乙酰化程度增加 60%, 而酶活性也大大增加, TCA 循环的强度因此得到增强^[4].

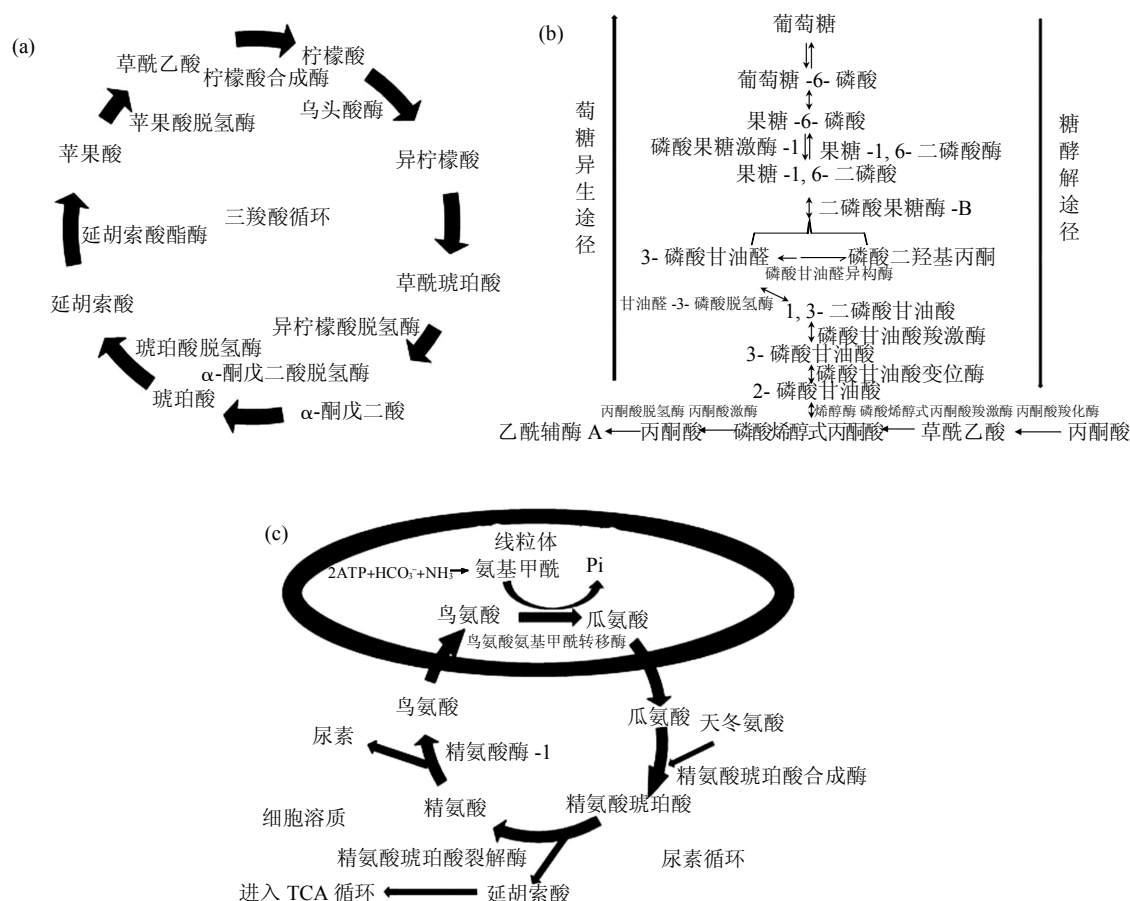


Fig. 2 Acetylation of liver metabolic enzymes

图 2 人肝脏中代谢酶的赖氨酸乙酰化修饰情况

(a) 三羧酸循环. (b) 糖酵解和葡萄糖异生代谢. (c) 尿素循环. 图中显示的代谢酶均受到乙酰化修饰.

3.3 乙酰化修饰调控脂质代谢

三羟酰辅酶 A 脱氢酶(EHHAHDH)参与催化脂质

分解氧化中的两步反应, 该酶有 4 个乙酰化位点 (Lys584、Lys171、Lys346 和 Lys584), 当使用 TSA

和 NAM 两种脱乙酰酶抑制剂处理细胞时, EHHADH 的乙酰化程度提高了 80%^[4], 而 EHHADH 自身的活性也提高了 2 倍. 增加培养基中的脂肪含量时, EHHADH 的活性会增强 1.3~1.7 倍. 这些研究成果说明了代谢酶的赖氨酸乙酰化修饰在脂质代谢中的关键作用.

3.4 乙酰化修饰参与调控尿素循环

氨基酸分解的产物氨对人体有毒性, 尿素循环通过将氨转化为尿素的组成部分而达到解毒的效果(图 2c). 精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)是尿素循环中重要的代谢酶, 催化精氨酸琥珀酸裂解为延胡索酸和精氨酸, 同时催化活性显著下降^[17]. 当增加培养基中氨基酸水平时, ASL 的乙酰化水平显著下降, 同时活性增强 1 倍. 这也说明乙酰化修饰在氨基酸分解代谢中的重要作用.

3.5 乙酰化修饰协调氨基酸分解代谢途径和葡萄糖分解代谢途径

前面提到尿素循环的中间产物延胡索酸也是 TCA 循环的中间产物, 尿素循环也因此和 TCA 循环联系到一起(图 2c). 培养基中葡萄糖含量的增加会将 ASL 的乙酰化程度提高 2.7 倍, 同时 ASL 的催化活性会降低 50%^[18]. 当环境中葡萄糖含量比较丰富时, ASL 的催化活性降低, 机体利用氨基酸的分解代谢来产能以及通过葡糖异生途径合成葡萄糖的通路受到抑制. 当环境中氨基酸比较丰富并且葡萄糖水平低时, ASL 的催化活性较高, 细胞会转向利用氨基酸作为能量来源同时增强尿素循环途径. 虽然人和高等动物不能像原核单细胞一样随着营养来源迅速转变代谢途径, 但乙酰化修饰通过对新陈代谢的调控还是保证了人和高等动物体内大分子物质的平衡.

4 代谢酶乙酰化位点突变与相关疾病的产生

代谢酶乙酰化位点的丧失会导致代谢酶活性与稳定性不受乙酰化修饰的调控, 从而引起体内代谢紊乱, 造成一些代谢中间产物的积累或者合成不足继而引发代谢相关疾病. 近年的研究发现, 2 型糖尿病^[16]、肥胖症^[9]等疾病均可能与代谢酶的乙酰化位点突变有关.

4.1 PEPCK1 乙酰化水平异常与糖尿病的产生

前面已经提到, PEPCK1 是葡糖异生中的限速酶, 乙酰化修饰会导致 PEPCK1 的稳定性下降, 最终抑制葡糖异生代谢通路的进行. 研究结果显示, 敲除 PEPCK1 的特异乙酰化酶基因后,

PEPCK1 的乙酰化水平降低, PEPCK1 的水平提高, 最终引起葡糖异生产生的葡萄糖水平异常升高. 当葡萄糖水平超过正常水平时, 就会有一部分葡萄糖经过尿液排出并导致糖尿病的产生^[16]. 与此同时, PEPCK1 的乙酰化位点突变也将导致 PEPCK1 水平的异常增高并最终引发糖尿病. 但在机体中 PEPCK1 水平异常导致糖尿病的产生是由哪种机制引起的还需要进一步的研究.

4.2 脱乙酰酶 Sirtuin3 功能缺失与肥胖症的形成

Sirtuin3 是 Sirtuin 脱乙酰酶家族的重要一员, 主要存在于线粒体中. 脂质代谢过程中的几个关键酶如乙酰 CoA 合成酶、长链酰基辅酶 A 脱氢酶等都受到 Sirtuin3 的脱乙酰激活. 用高脂食物喂养小鼠, Sirtuin3 缺失的突变小鼠比 Sirtuin3 正常的野生型小鼠更易得肥胖症, 证明了 Sirtuin3 功能异常和肥胖症有着重要的相关性^[19].

5 展 望

乙酰化修饰对新陈代谢的调控网络正逐渐展开. 乙酰化修饰对新陈代谢的调控作用大概分为两个层次: a. 组蛋白的乙酰化修饰和转录因子的乙酰化修饰直接调控代谢酶的表达量, 这种转录水平的调节属于“粗调”, 在更长远的方面影响新陈代谢的水平, 但对营养物来源的改变反应较慢. b. 乙酰化修饰代谢酶直接调节酶活性, 这种翻译后修饰水平的调节属于“细调”, 能根据营养物来源的不同迅速地改变代谢的方向和代谢通路间的转化, 可以对代谢网络进行精细调节. 而这两个水平间的调控是如何相互协调的则需要更进一步的研究.

近年来, 植物体内的乙酰化修饰研究逐渐成为一个热点. 但无论是方法上的成熟性, 还是目前所取得成果都远不及在原核以及高等动物中所达到的水平. 2012 年的一个研究成果显示, 乙酰化修饰可能在植物的细胞壁防御病菌侵害、减缓细胞壁的降解等方面发挥重要的作用^[20]. 同时, 酵母中的非组蛋白乙酰化研究工作也取得了一定的进展. 科学家发现, 酿酒酵母细胞中的胞裂蛋白受到乙酰化酶的调控, 从而可以引起胞裂蛋白的动力学特征发生变化^[21]. 然而, 无论是植物还是酵母, 乙酰化修饰是否是一个普遍机制还需要进一步的探究.

乙酰化修饰代谢酶究竟是通过什么样的机制来调控新陈代谢的也需要进一步探究. 现在普遍接受的理论认为: 乙酰化修饰后, 酶活性位点的理化性质发生了改变, 进而酶的活性升高或者降低. 但这

并不是唯一的机制。如上文提到的真核生物中糖酵解和葡萄糖异生代谢方向的调控中, PEPCK1 受到乙酰化修饰后易被泛素化降解, 从而改变 PEPCK1 酶的水平达到调控代谢通路的目的。而且, 代谢酶乙酰化修饰与磷酸化修饰、甲基化修饰、糖基化修饰等翻译后修饰机制一样, 都是参与到包括新陈代谢等生命活动在内的广泛调控机制。至于代谢酶的乙酰化修饰在代谢调控中的更细致作用以及磷酸化、甲基化、糖基化、乙酰化等调控机制之间是如何相互协调而最终实现机体代谢平衡的, 也是我们下一步要研究的目标。

目前, 对代谢循环过程中一些代谢酶的乙酰化修饰正在进行研究, 如 PEPCK1^[16]、IDH(异柠檬酸脱氢酶)^[8]等, 但是还比较粗浅。另外一些关键酶的研究还是个空白, 如 ASL、EHHADH、MDH 等。特别是乙酰化修饰与疾病的相关性研究还是处于起始阶段, 对它们的研究必将是一个热点。

最近, 我们在肿瘤研究中发现, 肿瘤中的代谢活动异常, 且不同肿瘤类型也存在差异, 而代谢酶的乙酰化修饰可以改变其活性。另外, 三羧酸循环和糖酵解的改变程度也存在差异, 这是肿瘤发生的原因还是肿瘤发生后的现象, 是代谢酶的基因改变还是发生了乙酰化修饰等都需要进一步研究。

6 结 论

乙酰化修饰是一个存在于细胞核、细胞质、线粒体等细胞器中, 参与到基因表达调控、细胞骨架生物大分子的运输、细胞周期调控和新陈代谢等一系列生命活动的广泛调控机制。代谢酶的乙酰化修饰是新陈代谢中的重要调控机制。环境中营养物量的多少及营养物种类的改变, 都可以通过影响代谢酶的赖氨酸乙酰化修饰状态而实现新陈代谢的方向改变以及各个代谢通路之间的转换, 细胞的这种翻译后修饰机制可以很灵敏地随着外界环境营养物来源的改变而发挥调控作用。代谢酶的赖氨酸乙酰化修饰加大了生物体对生活环境的适应能力, 提高了机体对能量的利用效率, 并且很好地协调了各个代谢通路的相互联系, 起到对机体代谢网络精细调控的作用。

参 考 文 献

[1] Lee K K, Workman J L. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(4): 284-295
[2] Shahbazian M D, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu Rev Biochem*, 2007, **76**(2007):

75-100

- [3] Choudhary C, Kumar C, Mann M, *et al.* Lysine acetylation targets protein complexes and Co-regulates major cellular functions. *Science*, 2009, **325**(5942): 834-839
[4] Zhao S M, Xiong Y, Guan K L, *et al.* Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science*, 2010, **327**(5968): 1000-1004
[5] Wang Q J, Zhao S M, Zhao G P, *et al.* Acetylation of metabolic enzymes coordinates carbon source utilization and metabolic flux. *Science*, 2010, **327**(5968): 1004-1007
[6] Xiong Y, Guan K L. Mechanistic insights into the regulation of metabolic enzymes by acetylation. *J Cell Biol*, 2012, **198**(2): 155-164
[7] Yang X J, Seto E. HATs and HDACs: from structure function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene*, 2007, **26**(37): 5310-5318
[8] Dominy J E, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Nutrient-dependent acetylation controls basic regulatory metabolic switches and cellular reprogramming. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, **76**: 203-209
[9] Starai V J, Escalante-Semerena J C. Identification of the protein acetyltransferase (Pat) enzyme that acetylates acetyl-CoA synthetase in *Salmonella enterica*. *J Mol Biol*, 2004, **340**(5): 1005-1021
[10] Close P, Creppe C, Gillard M, *et al.* The emerging role of lysine acetylation of non-nuclear proteins. *Cell Mol Life Sci*, 2010, **67**(8): 1255-1264
[11] Rodgers J T, Lerin C, Puigserver P, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*, 2005, **434**(7029): 113-118
[12] Martínez-Balbás M A, Brehm A, Kouzarides T, *et al.* Regulation of E2F1 activity by acetylation. *EMBO J*, 2000, **19**(4): 662-671
[13] Starai V J, Boeke J D, Escalante-Semerena J C, *et al.* Sir2-dependent activation of acetyl-CoA synthetase by deacetylation of active lysine. *Science*, 2002, **298**(5602): 2390-2392
[14] Cozzone A J. Regulation of acetate metabolism by protein phosphorylation in enteric bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 1998, **52**(1998): 127-164
[15] Nimmo H G, Holms W H, Nimmo G A, *et al.* Regulation of the enzymes at the branchpoint between the citric acid cycle and the glyoxylate bypass in *Escherichia coli*. *Biochem Soc Symp*, 1987, **54**(1987): 93-101
[16] Jiang W Q, Wang S W, Zhao S M, *et al.* Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK1 degradation *via* recruiting the UBR5 ubiquitin ligase. *Molecular Cell*, 2011, **43**(1): 33-44
[17] Hallows W C, Yu W, Denu J M, *et al.* Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction. *Mol Cell*, 2011, **41**(2): 139-149
[18] Wellen K E, Thompson C B. A two-way street: reciprocal regulation of metabolism and signaling. *Nature Reviews*, 2012, **13**(4): 270-276
[19] Hirschey M D, Shimazu T, Huang J Y, *et al.* SIRT3 regulates

- mitochondrial protein acetylation and intermediary metabolism. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2011, **76**: 267–277
- [20] Gille S, Pauly M. O-acetylation of plant cell wall polysaccharides. Frontiers in Plant Science, 2012, **3**(12): 1–7
- [21] Mitchell Leslie, Lau A, Baetz K, *et al.* Regulation of septin dynamics by the *Saccharomyces cerevisiae* lysine acetyltransferase NuA4. PLoS ONE, 2011, **6**(10): e25336

The Regulation of Metabolism Pathway by Acetylation of Enzymes*

MING Xuan, JIANG Song-Min**

(School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract Lysine acetylation can be defined as the transfer of an acetyl group to the lysine residues in proteins, this process is mediated by acetyltransferases that are divided into several families. Similarly, deacetylation is brought about by several different classes of protein deacetylases. The roles of lysine acetylation in the regulation of gene expression through the reversible modification of core histone tails or transcription factors were well studied. Lysine acetylation has been found to play important roles in various other cellular processes since 1996 in some independent studies. However, until the year 2009, high-throughput mass spectrometry makes it possible to study acetylation in proteomics levels. Lysine acetylation could be found in almost everywhere. Scientists found that lysine acetylation preferentially targets proteins involved in diverse cellular processes, such as chromatin remodeling, cell cycle, nuclear transport, and cellular metabolism. In this review, we will focus on the roles of lysine acetylation on cellular metabolism, and illustrate that reversible acetylation of metabolic enzymes represents a metabolic regulatory mechanism conserved from bacteria to mammals.

Key word acetylation, acetyltransferase, deacetylase, metabolism

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00268

* This work was supported by a grant from Undergraduate Teaching and Researching Program of Fudan University(2012).

**Corresponding author.

Tel: 86-21-55664502, E-mail: 09300720096@fudan.edu.cn

Received: June 5, 2012 Accepted: November 30, 2012