

综述

乙酰辅酶A与内质网乙酰化

张悦, 王琪琳*

(聊城大学生命科学学院, 聊城 252000)

摘要: 乙酰辅酶A是细胞内物质和能量代谢的重要中间物, 同时也是蛋白质乙酰化的乙酰基供体。蛋白质乙酰化包括 N_α -乙酰化和 N_ϵ -乙酰化, 由不同的酶进行催化。蛋白质乙酰化发生在多个亚细胞部位, 如细胞基质、细胞核、线粒体和内质网腔等。不同细胞器和区室内乙酰辅酶A的波动可调控内质网蛋白质的乙酰化水平。本文从柠檬酸转运蛋白SLC25A1和SLC13A5、乙酰辅酶A转运蛋白AT-1以及乙酰转移酶ATase1和ATase2的功能出发, 以相关人类疾病、内质网乙酰化失调小鼠模型和柠檬酸/乙酰辅酶A通量失调小鼠模型为背景进行分析, 阐述了乙酰辅酶A和内质网乙酰化以及内质网乙酰化功能失调与退行性疾病之间的关系, 旨在为靶向治疗相关疾病提供一定的策略。

关键词: 乙酰辅酶A; 蛋白质乙酰化; 内质网; AT-1; 柠檬酸

Acetyl-CoA and acetylation of endoplasmic reticulum

ZHANG Yue, WANG Qilin*

(College of Life Sciences, Liaocheng University, Liaocheng 252000, China)

Abstract: Acetyl-CoA is a key intermediate in substance and energy metabolism, and is also the acetyl group donor for protein acetylation. Protein acetylation includes N_α -acetylation and N_ϵ -acetylation, which are catalyzed by different enzymes. Protein acetylation occurs in multiple subcellular organelles and compartments, such as cytosol, nucleus, mitochondria, endoplasmic reticulum lumen and so on. Studies have shown that fluctuations of acetyl-CoA availability in different organelles and compartments can regulate the levels of proteins acetylation in endoplasmic reticulum. Based on the functions of citrate transporters SLC25A1 and SLC13A5, acetyl-CoA transporters AT-1, and acetyltransferases ATase1 and ATase2, this paper analyzed the related human diseases and dysregulated mouse models relevant on endoplasmic reticulum acetylation or citrate/acetyl-CoA flux. Furthermore, this paper also summarized the relationship between acetyl-CoA and endoplasmic reticulum acetylation, and clarified that dysfunction of endoplasmic reticulum acetylation was closely related to the developmental and degenerative diseases, which could provide some certain strategies for treatment of the related diseases.

Key Words: acetyl-CoA; protein acetylation; endoplasmic reticulum; AT-1; citric acid

蛋白质乙酰化是一种共翻译或翻译后修饰, 主要是在氮原子上添加乙酰基, 氮原子通常位于新生蛋白质的N端或赖氨酸侧链 ϵ -氨基上。前者被称

为N-末端乙酰化或 N_α -乙酰化, 在去除起始甲硫氨酸后发生共翻译修饰来稳定新生多肽。N-末端乙酰化可以发生在多种不同的氨基酸上, 但主要发

收稿日期: 2023-07-13

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2020MC066)

第一作者: E-mail: zy15065265187@163.com

*通信作者: E-mail: wql@lcu.edu.cn

生在丙氨酸、丝氨酸和甲硫氨酸残基上。这种修饰方式存在于80%以上的蛋白质中,且不可逆。在赖氨酸残基的 ϵ -氨基上添加乙酰基的过程被称为赖氨酸乙酰化或 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化。与N-末端乙酰化相反, N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化是翻译后修饰。 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化是高度动态的,可以调节多种蛋白质功能,如酶的活性、稳定性和目标蛋白质的亚细胞分布等。 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化也可以干扰相同氨基酸残基的其他翻译后修饰,如甲基化或泛素化。 N_{α} -乙酰化和 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化都是乙酰辅酶A作为乙酰基的供体,但是它们由不同的酶进行催化,如 N_{α} -乙酰基转移酶催化N-末端乙酰化,赖氨酸乙酰基转移酶催化 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化。蛋白质乙酰化发生在多个亚细胞部位,如细胞基质、细胞核、线粒体和内质网腔等,不同的细胞器和区室中具有特定的乙酰基转移酶。

乙酰辅酶A通常在细胞基质、线粒体、细胞核和过氧化物酶体中合成。细胞基质中的乙酰辅酶A主要由两种不同的酶,如ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)和乙酰辅酶A合成酶(acetyl-CoA synthetase, ACSS)催化生成^[1-4]。ACLY催化的底物是柠檬酸和辅酶A,ACSS催化的底物是乙酸和辅酶A。胞质乙酰辅酶A作为乙酰基的供体,用于胞质内靶蛋白的N-末端和 N_{ϵ} -赖氨酸乙酰化。胞质内的乙酰辅酶A也可以通过核孔进入细胞核,并作为核蛋白乙酰化的酶底物。此外,线粒体和过氧化物酶体也都能够产生自己的乙酰辅酶A,细

胞核也能在局部产生乙酰辅酶A^[5,6]。特异性内质网膜转运蛋白1(solute carrier family 33 member 1, SLC33A1, 也称为AT-1)能够以反向协同转运的方式将乙酰辅酶A从细胞基质转运至内质网腔,作为内质网蛋白质乙酰化的酶底物。

1 柠檬酸的转运和裂解

1.1 柠檬酸转运蛋白SLC25A1

SLC25A1(solute carrier family 25 member 1)是一种线粒体膜转运蛋白,它通过反向协同转运机制将线粒体柠檬酸转运至细胞质,与此同时将胞质苹果酸转运至线粒体^[7,8]。SLC25A1具有横跨线粒体膜的六个跨膜结构域,并以二聚体的形式存在。输出的柠檬酸来源于线粒体三羧酸循环,在细胞基质柠檬酸被ACLY催化分解生成乙酰辅酶A和草酰乙酸。生成的乙酰辅酶A可用于蛋白质乙酰化和脂质的合成,草酰乙酸可以再转化为苹果酸,并通过SLC25A1的反向协同转运重新进入线粒体。SLC25A1转运的苹果酸可以在线粒体内重新生成草酰乙酸和天冬氨酸,进而形成苹果酸-天冬氨酸穿梭途径。天冬氨酸可以通过SLC25A12/A13与胞质谷氨酰胺/谷氨酸进行交换(图1)。在某些代谢状态下,SLC25A12/A13可在三羧酸循环中发挥重要的作用,并且能够维持天冬氨酸的胞质库^[9-11]。与增殖状态相比,非增殖状态的细胞(如神经元细胞)中ACLY的表达水平较低,这是因为非增殖状态的细胞需要维持高水平的能量代谢,从

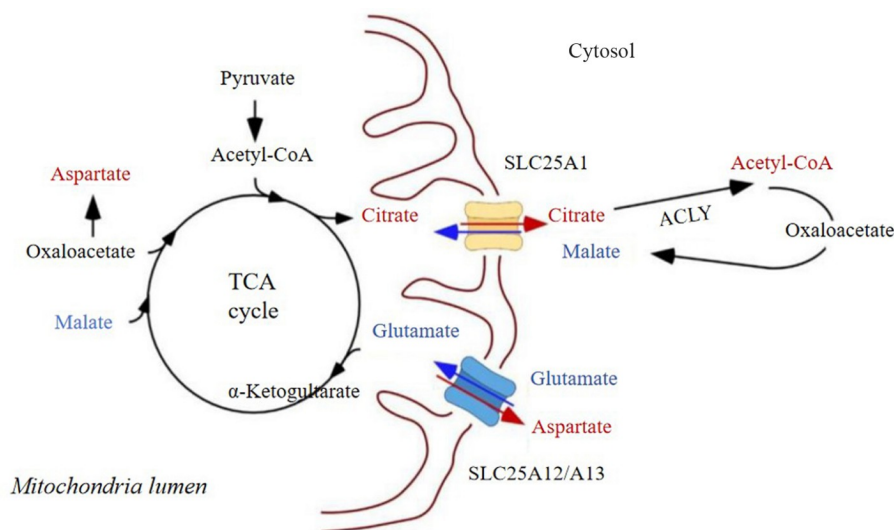


图1 SLC25A1和SLC25A12/A13的反向协同转运机制

而更倾向于维持三羧酸循环的正常运转。这些研究表明,细胞适应不同的状态与需求,通过调整使用不同的代谢途径来维持乙酰辅酶A的平衡和利用率。

*SLC25A1*的基因重复与自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)有关^[12-14]。在小鼠体内,*SLC25A1*的过表达与ASD之间的关联表现为神经元形态和白质完整性的改变^[15]。*SLC25A1*基因的缺失与DiGeorge综合征(简称22q11.2半合子微缺失综合征)有关,该综合征表现为发育迟缓、多系统缺陷、畸形、类似于ASD的智力障碍、注意力缺陷多动障碍,甚至精神分裂症^[16,17]。*SLC25A12*的基因突变与ASD和癫痫性脑病有关,而*SLC25A13*的基因突变则表现为神经症状的不同代谢紊乱^[18]。这些研究表明,*SLC25A1*、*SLC25A12/A13*的基因突变,可能影响线粒体代谢和神经元功能,导致多种神经系统疾病的发生,同时也表明这些转运蛋白在正常大脑发育和功能中具有重要作用。

1.2 柠檬酸转运蛋白SLC13A5

SLC13A5(solute carrier family 13 member 5)是一种质膜转运蛋白,能够将柠檬酸和 Na^+ 从胞外转运至胞内(图2)。SLC13A5具有11个跨膜结构域,可组装为二聚体。在pH7.2的体外实验条件下, Na^+ :柠檬酸的化学计量在3到4之间;在相同的条件下,柠檬酸主要以三价阴离子的形式存在^[19,20]。因此, Na^+ :柠檬酸的协同转运可以是不带电的

(3:1)或带电的(4:1)。

*SLC13A5*的基因重复事件与ASD相关^[12-14]。在小鼠中也观察到SLC13A5的过表达与ASD之间的关系,表现为神经元形态和白质结构的改变。*SLC13A5*的常染色体隐性突变可引起婴儿癫痫^[21]。*SLC13A5*基因破坏后的小鼠有癫痫发作的倾向,*SLC13A5*杂合缺失的黑腹果蝇寿命延长,没有明显的有害影响^[22]。*SLC13A5*的基因突变也与神经系统疾病有关,这些事实进一步证明了柠檬酸输入以及柠檬酸/乙酰辅酶A途径在正常大脑发育中发挥的重要作用。

1.3 ATP柠檬酸裂解酶ACLY

ACLY是一种胞质酶,催化柠檬酸、游离辅酶A和ATP生成乙酰辅酶A和草酰乙酸。ACLY是由六个亚单位共同组成的六聚体蛋白质,每个结构域都具有重要的作用。在催化过程中,辅酶A结合位点位于结构域1上,激活His740磷酸化的位点位于结构域2上,ATP结合位点位于结构域3和4上,柠檬酸结合位点在很大程度上依赖于结构域5,结构域6的氨基酸序列与柠檬酸合酶具有微弱的同源性,能够将中间物柠檬酰辅酶A催化为乙酰辅酶A和草酰乙酸^[23-25]。

ACLY在每个细胞和组织中都有表达,但ACLY在脂肪生成组织和大脑中显示出更高的表达水平。在脑中,发育期的小鼠ACLY的水平远高于成年期小鼠。研究表明,在不同的代谢条件

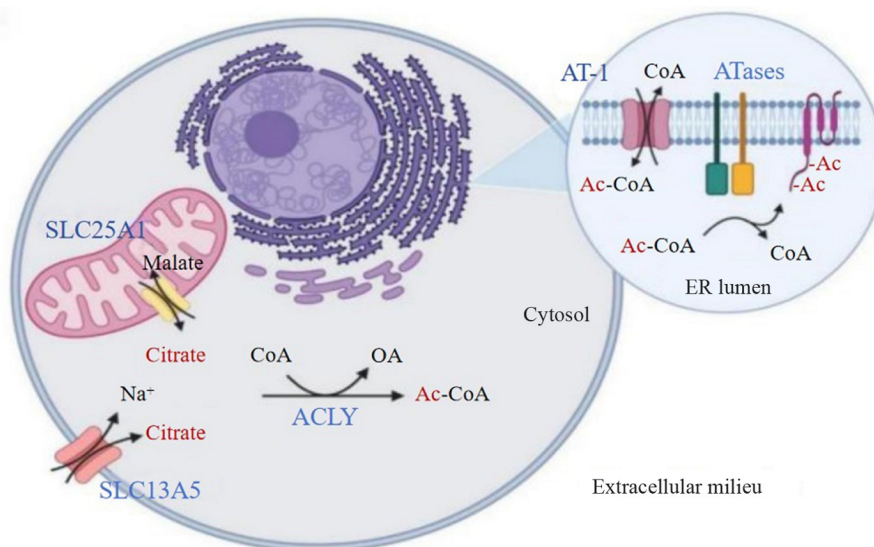


图2 质膜转运蛋白SLC13A5与AT-1、ATases转运之间的相互关系

下, Thr446、Ser450、Ser454和Ser455的磷酸化以及Lys540、Lys546和Lys554乙酰化/脱乙酰化的翻译后修饰, 能调节ACLY的活性^[23]。从癌症到脂肪变性/非酒精性脂肪肝、糖尿病、肥胖和神经发育障碍等多种疾病中都发现了ACLY基因的改变。到目前为止, 在ACLY基因中尚未发现与人类遗传病相关的致病突变, 表明ACLY对生命的重要性以及其在正常生理和代谢过程中的关键作用。虽然目前尚未发现与ACLY相关的致病突变, 但在一些恶性肿瘤中, ACLY的表达水平明显升高, 表明ACLY在一些疾病发生和发展中也可能扮演重要角色。因此, 对ACLY的研究将为未来发现ACLY在其他疾病中的作用提供重要线索和启示。

2 内质网乙酰化

2.1 乙酰辅酶A转运蛋白AT-1和乙酰转移酶ATases

SLC33A1/AT-1是内质网膜唯一的乙酰辅酶A转运蛋白, 是由两个单体分子通过非共价结合作用形成的同型二聚体。AT-1通过反向协同转运机制将乙酰辅酶A转运至内质网, 同时将游离辅酶A转运出内质网。具体而言, 乙酰辅酶A从细胞基质转运至内质网腔, 而游离辅酶A则沿相反方向转运(图3)。AT-1的二聚化对其活性至关重要, 二聚环内S113R突变(AT-1氨基酸序列中的第113个氨基酸

丝氨酸被精氨酸取代)干扰了AT-1形成二聚体的能力, 并使转运乙酰辅酶A的活性失活。S113R突变的杂合小鼠显示转运至内质网的乙酰辅酶A减少了50%, 而相同突变的纯合小鼠则无法存活^[26]。这些结果证实了AT-1作为唯一的内质网膜乙酰辅酶A转运蛋白, 对生命至关重要。到目前为止, 在内质网中只发现了两种乙酰转移酶, 即乙酰转移酶1(acetyltransferase 1, ATase1)和乙酰转移酶2(acetyltransferase 2, ATase2), 它们也分别被称为N-乙酰基转移酶8B和N-乙酰基转移酶8。这两种酶都是II型膜蛋白, 其催化结构域面向内质网腔, 两种ATases都通过位于内质网腔C端的结构域在内质网膜上形成二聚体, 二聚化结构域的缺失会使酶活性失活(图3)。它们共享一个乙酰辅酶A口袋, 该口袋由R149/S183/S190三联体稳定, 但在肽基赖氨酸口袋的入口处有所不同^[27]。

研究表明, AT-1、ATase1和ATase2是偶联的, 它们之间可以相互影响。如上所述, AT-1作为一种反向协同转运蛋白, 使乙酰辅酶A从细胞基质到内质网的转运与游离辅酶A从内质网到细胞基质的转运并行发生。由此可知, 这两种ATase可以通过影响乙酰辅酶A/辅酶A的浓度梯度来影响AT-1的活性, 也就是说ATase可以通过确定内质网腔内游离辅酶A的水平来调节AT-1活性。因此, 当在小鼠中进行任一ATase的基因敲除时, 能够观察到内质网外区室的适应性变化, 这可能是由于细胞质中乙

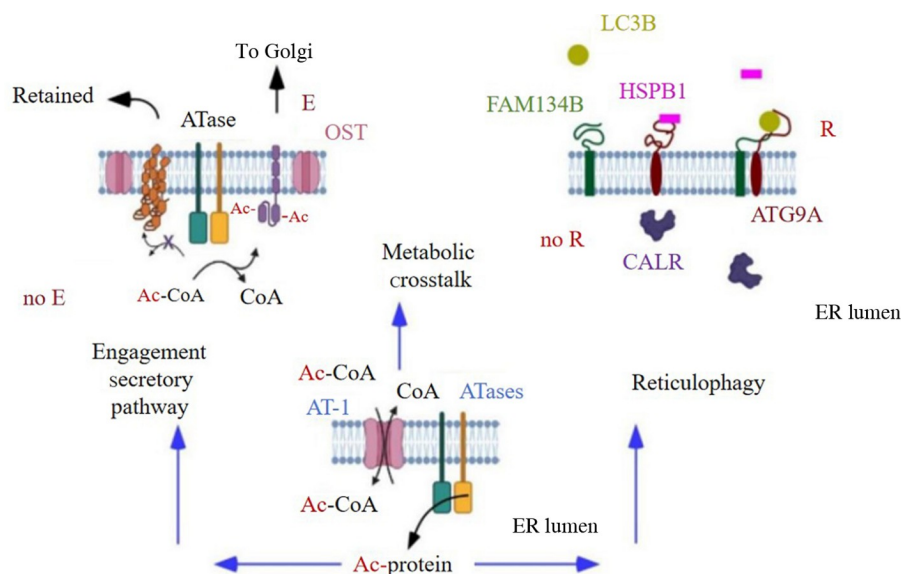


图3 内质网乙酰化及自噬机制

酰辅酶A的可用性增加(或者说丰度增加)^[28]。ATase1(而非ATase2)在肽基赖氨酸口袋的一端有一个大的、无序的环状门控,能通过乙酰辅酶A对其K99的乙酰化进行变构激活^[29]。因此,AT-1可以通过调节内质网腔中乙酰辅酶A的通量来影响ATase1的变构调节,但对ATase2则不产生影响^[29,30]。小鼠中AT-1的表达上调可以增加内质网蛋白质的乙酰化,也就是说,AT-1可以根据内质网腔中乙酰辅酶A的水平来调节ATase1的活性,而ATase可以通过影响反向协同转运机制进而影响AT-1的功能。

SLC33A1/AT-1的基因重复与智力障碍、畸形和ASD有关^[12]。SLC33A1/AT-1的杂合突变可引起遗传性痉挛性截瘫(一种外周神经病变),而纯合突变可引起发育迟缓和过早死亡^[31-33]。AT-1活性降低或增加的小鼠模型模拟了人类相关疾病,但与AT-1相比,目前尚未见到ATase1或ATase2相关突变的疾病或基因重复事件。虽然在任一ATase上都发现了无义或错义突变,但它们似乎与疾病无关,任何一种ATase(ATase1^{-/-}和ATase2^{-/-})基因突变的小鼠都没有显示出疾病表型^[28]。

2.2 内质网乙酰化的作用及机制

在非极化细胞中,约75%的mRNA和核糖体附着在内质网上,内质网是大部分蛋白质合成的场所。这些新合成的蛋白质约有一半将释放到细胞基质中,而另一半将进入内质网并在分泌途径中发挥作用,这些过程可确保蛋白质质量和有效去除错误折叠/未折叠的多肽,以维持蛋白质稳态(也称为蛋白质平衡)^[34]。维持内质网/分泌途径中的蛋白质平衡对于极化细胞(如神经元)尤为重要,因为极化细胞非常依赖分泌途径进行神经传递。内质网在细胞器和区室之间的代谢串扰中起着至关重要的作用。这是通过一系列关键代谢物和信号传递实现的,这些代谢物和信号反映了代谢酶的即时活性以及区室的代谢状态。内质网乙酰化,即乙酰辅酶A转运蛋白AT-1和乙酰转移酶ATase1、ATase2,已成为内质网/分泌途径中蛋白质平衡以及不同细胞器和区室之间代谢串扰的关键调节点。

内质网乙酰化的蛋白质稳定需要两个独立但高度相关的事件:(1)选择正确折叠的糖蛋白,使其能够参与分泌途径;(2)诱导内质网特异性自噬,

以处理有毒的蛋白质聚集体。

2.2.1 选择正确折叠的糖蛋白

易位子(SEC61/SEC62/SEC63)和寡糖转移酶复合物合作,实现正确折叠糖蛋白的选择^[35]。正确折叠的糖蛋白被ATase识别并乙酰化修饰,而未折叠/错误折叠的糖蛋白则不能;乙酰化的糖蛋白能够参与分泌途径,而非乙酰化的则不能参与。乙酰基是正确折叠糖蛋白的“阳性标记”,当乙酰化的蛋白质到达高尔基体时,在内质网腔添加的乙酰基被高尔基去乙酰化酶去除。对两种不同的I型膜蛋白的研究表明,乙酰化赖氨酸残基的去除降低了新生糖蛋白离开内质网并参与分泌途径的能力^[35-37]。去除N-糖基化位点可以防止糖基化和乙酰化,而去除乙酰化位点可以阻止新生多肽的乙酰化,但不能阻止糖基化^[35]。因此,N-糖基化先发生并且独立于N_ε-赖氨酸乙酰化,而N_ε-赖氨酸乙酰化发生在N-糖基化之后,并且依赖于N-糖基化。扰乱新生糖蛋白的折叠会阻止乙酰化的发生,表明只有正确折叠的多肽才能被ATase识别并乙酰化修饰。约60%的乙酰化蛋白质是分泌途径的内质网转运蛋白,其余40%为内质网驻留蛋白,包括分子伴侣或者参与新生蛋白质折叠和翻译后修饰的酶以及非N-糖基化的蛋白质。因此,N_ε-赖氨酸乙酰化不限于内质网转运蛋白或者糖蛋白。

2.2.2 调控内质网特异性自噬

内质网自噬是通过调节内质网腔内自噬蛋白9A(autophagy protein 9A, ATG9A)的乙酰化状态实现的^[38]。当乙酰化时,ATG9A被钙网蛋白(calreticulin, CALR)“隔离”,并阻止其结合FAM134B(FAM134B是内质网膜上的内质网自噬受体之一)。在这种情况下,ATG9A的胞质侧尾部不能结合LC3B激活自噬,而是被热休克蛋白HSPB1稳定。相反,当非乙酰化时,ATG9A被CALR释放并能够与FAM134B结合,ATG9A-FAM134B复合体的形成迫使HSPB1移位,复合体与自噬标志蛋白LC3B结合并激活自噬^[28,39](图3)。ATG9A就像内质网乙酰化的传感器,而FAM134B则是基于内质网的自噬受体。除了FAM134B外,ATG9A还可以与另一种内质网自噬受体SEC62相互作用,它们之间的相互作用也取决于ATG9A的乙酰化状态。FAM134B和SEC62都偏好位于发生大量蛋白质合

成的粗面内质网上, ATG9A的乙酰化可以调控ATG9A-FAM134B和ATG9A-SEC62复合物的形成, 并通过LC3B参与细胞质自噬^[40]。

SLC33A1/AT-1杂合突变可引发痉挛性截瘫部分患者的外周神经病变^[31]。HSBP1突变与2型腓骨肌萎缩症疾病以及遗传性运动神经病部分患者中的外周神经病变有关^[41]; FAM134B突变与遗传性感觉自主神经和运动神经病家族中的外周神经病变有关^[42]。据上可知, 由影响同一个分子路径中的突变所引起的内质网自噬诱导和进展的缺陷, 可能是人类遗传性疾病的基础。

2.3 内质网乙酰化的代谢串扰功能

内质网乙酰化的代谢串扰取决于AT-1, AT-1作为反向协同转运蛋白能够维持乙酰辅酶A(从细胞基质到内质网)和辅酶A(从内质网到细胞基质)的双向流动。AT-1活性降低导致细胞基质中乙酰辅酶A的积累, 而AT-1活性增加则具有相反的作用。由AT-1活性降低或增加引起的从细胞基质到内质网腔乙酰辅酶A通量的改变, 会引起代谢的显著变化^[36]。AT-1过表达动物的代谢表型显示, *SLC25A1*和*ACLY*的mRNA水平增加可能与胞质柠檬酸和胞质乙酰辅酶A的需求增加有关^[43,44]。

对蛋白质组和乙酰化蛋白质组的分析表明, 细胞基质、线粒体和细胞核内的适应性反应包括几个基本的生化途径: 细胞核中的基因表达、细胞信号传导、迁移和生长、胞吞和胞吐作用、三羧酸循环、氧化磷酸化、呼吸链和线粒体中的融合与分裂。一些蛋白质仅在蛋白质组水平(蛋白质水平增加或降低)做出反应, 一些仅在乙酰化蛋白质组水平上做出反应, 还有一些同时在蛋白质组和

乙酰化蛋白质组层面做出反应。这些发现体现了细胞整合不同信号以协调特定途径内反应的能力。

2.4 内质网乙酰化与疾病发生治疗

自噬是细胞降解机制的重要组成部分, 它有助于处理在分泌途径和细胞基质中形成的毒性蛋白质聚集体, 自噬功能失调会导致各种疾病的发生。许多退行性疾病以毒性蛋白质聚集体的异常积累为特征; 内质网乙酰化失调的小鼠模型, 如人类AT-1过表达的小鼠在神经元特异性过表达(AT-1 nTg)时, 表现出自闭症样特征; 在全身性过表达(AT-1 sTg)时, 表现出节段性早衰(表1)^[43-54]。研究发现, 自噬水平的增加与细胞防御机制之间存在一种稳态平衡可能是有益的^[46-50]。因此, 改善蛋白质稳定机制是生物医学研究的一个主要目标^[51-54]。

内质网自噬蛋白ATG9A乙酰化时, 被钙网蛋白(CALR)“隔离”从而无法与内质网自噬受体FAM134B结合, 进而导致ATG9A的胞质侧尾部不能结合LC3B并激活自噬^[39]。因此, 抑制乙酰化, 能在一定水平上激活自噬, 从而能够处理毒性蛋白质聚集体, 进而达到治疗疾病的效果。也就是说, 可以通过抑制ATase来抑制内质网乙酰化, 从而提高自噬水平。内质网乙酰化特别是ATase的作用机制, 为靶向治疗疾病提供了一种可能的有效策略。在两种ATase中都发现了无疾病表型的无义和错义突变, 并且ATase(*ATase1*^{-/-}和*ATase2*^{-/-})基因破坏的小鼠都没有表现出疾病表型, 因此, 靶向ATase的治疗方法是可行的。

通过体外高通量筛选和计算机对接相结合的方法, 可以确定具有类似药物特性的潜在ATase抑制

表1 内质网乙酰化失调的小鼠模型及特性

小鼠	主要表型	主要生物学特征
AT-1 ^{S113R/S113R}	致死	
AT-1 ^{S113R/+}	有感染、炎症和癌症倾向的神经变性	乙酰辅酶A由细胞基质至内质网的通量减少
At-1 ^{-/-} acinar specific	炎症和胰腺炎	
AT-1 nTg	自闭症谱系障碍(ASD)	
AT-1 sTg	阶段性早衰	乙酰辅酶A由细胞基质至内质网的通量增多
ATase1 ^{-/-}	无疾病表型	内质网腔内无ATase1活性
ATase2 ^{-/-}	无疾病表型	内质网腔内无ATase2活性
SLC25A1 nTg	自闭症谱系障碍(ASD)	柠檬酸由线粒体至细胞基质的通量增多; 乙酰辅酶A的合成增多
SLC13A5 nTg	自闭症谱系障碍(ASD)	柠檬酸由胞外至细胞基质的通量增多; 乙酰辅酶A的合成增多

剂,它们在ATase模型中显示出略微不同的结合位点^[54]。这些ATase抑制剂中的大多数都靶向ATase1上的乙酰辅酶A或肽基赖氨酸口袋,或者靶向ATase2上两个口袋之间的空隙,表明合成ATase特异性抑制剂也是可行的^[54]。当用AT-1 sTg小鼠进行测试时,三种化合物显示出很强的疾病治疗效果;当在两种阿尔茨海默病小鼠模型APP695/swe和APP695/swe/PS1-dE9上进行测试时,它们也显示出疾病治疗效果^[54-56]。因此,ATase特异性抑制剂可以很容易地被鉴定出来,并对影响内质网和分泌途径的蛋白质毒性状态(如阿尔茨海默病)具有特异性。

3 展望

蛋白质N_ε-赖氨酸乙酰化在调节多种细胞功能(包括基因表达、蛋白质平衡和细胞骨架动力学)方面至关重要。乙酰辅酶A是蛋白质乙酰化的乙酰基供体。SLC25A1、SLC13A5可分别将线粒体以及胞外的柠檬酸转运至细胞基质内,柠檬酸与辅酶A在ACLY的催化下生成乙酰辅酶A;乙酰辅酶A由转运蛋白AT-1转运进入内质网,并参与内质网蛋白质的乙酰化修饰。因此,乙酰辅酶A通量的变化可调控参与内质网乙酰化关键蛋白(酶)的活性,如乙酰辅酶A转运蛋白AT-1以及乙酰转移酶ATase1和ATase2,进而维持细胞器和区室间的蛋白质稳定和代谢串扰。

N_ε-赖氨酸乙酰化可协调位于不同细胞器和区室内多种蛋白质的活性,内质网中乙酰辅酶A的波动可使细胞质、细胞核和线粒体产生适应性反应,进而有助于协调复杂的生物学事件。同样,线粒体或三羧酸循环代谢途径中的相应变化也可能重塑细胞质、细胞核和内质网中的生化事件。N_ε-赖氨酸乙酰化已经演化为局部和整个细胞代谢状态的传感器,以确保细胞的稳态平衡和对环境的功能性适应。

乙酰辅酶A通量和蛋白质乙酰化稳态平衡的缺陷,似乎反映了不同但又趋同的疾病状态。未来在辅酶A/乙酰辅酶A生物学和内质网乙酰化方面的发现可能会产生新的治疗方法,特别是内质网乙酰化机制(如ATase),可能为我们提供一种靶向疾病治疗的方法。因此,柠檬酸和乙酰辅酶A不仅应

被视为中间代谢的关键代谢底物,而且还应被视为具有“第二信使”功能的信号分子,用以指导细胞适应胞内和胞外的环境变化。

参考文献

- [1] Vasudevan NP, Soni DK, Moffett JR, et al. Accs2 deletion reveals functional versatility via tissue-specific roles in transcriptional regulation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3673
- [2] Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature*, 2011, 481(7381): 380-384
- [3] Ling R, Chen G, Tang X, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 (ACSS2): a review with a focus on metabolism and tumor development. *Discov Onc*, 2022, 13(1): 58
- [4] Di Meo I, Carecchio M, Tiranti V. Inborn errors of coenzyme A metabolism and neurodegeneration. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(1): 49-56
- [5] Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*, 2009, 324(5930): 1076-1080
- [6] Sivanand S, Rhoades S, Jiang Q, et al. Nuclear acetyl-CoA production by ACLY promotes homologous recombination. *Mol Cell*, 2017, 67(2): 252-265
- [7] Liu W, Zhou H, Wang H, et al. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2748
- [8] Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: Identification, properties and physiopathology. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 465-484
- [9] Arnold PK, Jackson BT, Paras KI, et al. A non-canonical tricarboxylic acid cycle underlies cellular identity. *Nature*, 2022, 603(7901): 477-481
- [10] Tavoulari S, Lacabanne D, Thangaratnarajah C, et al. Pathogenic variants of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier causing citrin deficiency. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(8): 539-553
- [11] Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, et al. Supporting aspartate biosynthesis is an essential function of respiration in proliferating cells. *Cell*, 2015, 162(3): 552-563
- [12] Fernandez-Fuente G, Rigby MJ, Puglielli L. Intracellular citrate/acetyl-CoA flux and endoplasmic reticulum acetylation: connectivity is the answer. *Mol Metab*, 2023, 67: 101653
- [13] Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent *de novo* CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 2011, 70(5): 863-885

- [14] Prasad A, Merico D, Thiruvahindrapuram B, et al. A discovery resource of rare copy number variations in individuals with autism spectrum disorder. *G3(Bethesda)*, 2012, 2(12): 1665-1685
- [15] Rigby MJ, Orefice NS, Lawton AJ, et al. Increased expression of SLC25A1/CITC causes an autistic-like phenotype with altered neuron morphology. *Brain*, 2022, 145(2): 500-516
- [16] Bayat M, Bayat A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurol Sci*, 2022, 43(3): 1695-1700
- [17] Jhawar N, Brown MJ, Cutler-Landsman D, et al. Longitudinal psychiatric and developmental outcomes in 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*, 2021, 42(5): 415-427
- [18] Grünert SC, Schumann A, Freisinger P, et al. Citrin deficiency mimicking mitochondrial depletion syndrome. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 518-524
- [19] Inoue K, Zhuang L, Ganapathy V. Human Na⁺-coupled citrate transporter: primary structure, genomic organization, and transport function. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(3): 465-471
- [20] Inoue K, Zhuang L, Maddox DM, et al. Structure, function, and expression pattern of a novel sodium-coupled citrate transporter (NaCT) cloned from mammalian brain. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39469-39476
- [21] Matricardi S, De Liso P, Freri E, et al. Neonatal developmental and epileptic encephalopathy due to autosomal recessive variants in SLC13A5 gene. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2474-2485
- [22] Fei YJ, Liu JC, Inoue K, et al. Relevance of NAC-2, an Na⁺-coupled citrate transporter, to life span, body size and fat content in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem J*, 2004, 379(1): 191-198
- [23] Lin R, Tao R, Gao X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth. *Mol Cell*, 2013, 51(4): 506-518
- [24] Wei X, Schultz K, Pepper HL, et al. Allosteric role of the citrate synthase homology domain of ATP citrate lyase. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2247
- [25] Wei X, Schultz K, Bazilevsky GA, et al. Molecular basis for acetyl-CoA production by ATP-citrate lyase. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(1): 33-41
- [26] Peng Y, Li M, Clarkson BD, et al. Deficient import of Acetyl-CoA into the ER lumen causes neurodegeneration and propensity to infections, inflammation, and cancer. *J Neurosci*, 2014, 34(20): 6772-6789
- [27] Rigby MJ, Ding Y, Farrugia MA, et al. The endoplasmic reticulum acetyltransferases ATase1/NAT8B and ATase2/NAT8 are differentially regulated to adjust engagement of the secretory pathway. *J Neurochem*, 2020, 154(4): 404-423
- [28] Rigby MJ, Lawton AJ, Kaur G, et al. Endoplasmic reticulum acetyltransferases ATase1 and ATase2 differentially regulate reticulophagy, macroautophagy and cellular acetyl-CoA metabolism. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 454
- [29] Rigby MJ, Orefice NS, Lawton AJ, et al. SLC13A5/sodium-citrate co-transporter overexpression causes disrupted white matter integrity and an autistic-like phenotype. *Brain Commun*, 2022, 4(1): fcac002
- [30] Ding Y, Ko MH, Pehar M, et al. Biochemical inhibition of the acetyltransferases ATase1 and ATase2 reduces β -secretase (BACE1) levels and A β generation. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 8424-8433
- [31] Lin P, Li J, Liu Q, et al. A missense mutation in SLC33A1, which encodes the acetyl-CoA transporter, causes autosomal-dominant spastic paraplegia (SPG42). *Am J Hum Genet*, 2008, 83(6): 752-759
- [32] Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 61-68
- [33] Huppke P, Brendel C, Korenke GC, et al. Molecular and biochemical characterization of a unique mutation in CCS, the human copper chaperone to superoxide dismutase. *Hum Mutat*, 2012, 33(8): 1207-1215
- [34] Farrugia MA, Puglielli L. Ne-lysine acetylation in the endoplasmic reticulum-a novel cellular mechanism that regulates proteostasis and autophagy. *J Cell Sci*, 2018, 131(22): jcs221747
- [35] Ding Y, Dellisanti CD, Ko MH, et al. The endoplasmic reticulum-based acetyltransferases, aTase1 and aTase2, associate with the oligosaccharyltransferase to acetylate correctly folded polypeptides. *J Biol Chem*, 2014, 289(46): 32044-32055
- [36] Costantini C, Ko MH, Jonas MC, et al. A reversible form of lysine acetylation in the ER and Golgi lumen controls the molecular stabilization of BACE1. *Biochem J*, 2007, 407(3): 383-395
- [37] Mak AB, Blakely KM, Williams RA, et al. CD133 protein N-glycosylation processing contributes to cell surface recognition of the primitive cell marker AC133 epitope. *J Biol Chem*, 2011, 286(47): 41046-41056
- [38] Pehar M, Jonas MC, Hare TM, et al. SLC33A1/AT-1 protein regulates the induction of autophagy downstream of IRE1/XBP1 pathway. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 29921-29930
- [39] Sheehan BK, Orefice NS, Peng Y, et al. ATG9A regulates proteostasis through reticulophagy receptors FAM134B and SEC62 and folding chaperones CALR and HSPB1. *iScience*, 2021, 24(4): 102315

- [40] Nakatogawa H, Mochida K. Reticulophagy and nucleophagy: new findings and unsolved issues. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2377-2378
- [41] Almeida-Souza L, Goethals S, de Winter V, et al. Increased monomerization of mutant HSPB1 leads to protein hyperactivity in charcot-marie-tooth neuropathy. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12778-12786
- [42] Davidson GL, Murphy SM, Polke JM, et al. Frequency of mutations in the genes associated with hereditary sensory and autonomic neuropathy in a UK cohort. *J Neurol*, 2012, 259(8): 1673-1685
- [43] Hullinger R, Li M, Wang J, et al. Increased expression of AT-1/SLC33A1 causes an autistic-like phenotype in mice by affecting dendritic branching and spine formation. *J Exp Med*, 2016, 213(7): 1267-1284
- [44] Dieterich IA, Lawton AJ, Peng Y, et al. Acetyl-CoA flux regulates the proteome and acetyl-proteome to maintain intracellular metabolic crosstalk. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3929
- [45] Cooley MM, Thomas DDH, Deans K, et al. Deficient endoplasmic reticulum acetyl-CoA import in pancreatic acinar cells leads to chronic pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 11(3): 725-738
- [46] Hetz C, Thielen P, Matus S, et al. XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev*, 2009, 23(19): 2294-2306
- [47] Madeo F, Eisenberg T, Kroemer G. Autophagy for the avoidance of neurodegeneration. *Genes Dev*, 2009, 23(19): 2253-2259
- [48] van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, et al. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature*, 2000, 404(6779): 721-722
- [49] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2190-2199
- [50] Bhuiyan MS, Pattison JS, Osinska H, et al. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5284-5297
- [51] Levine B, Packer M, Codogno P. Development of autophagy inducers in clinical medicine. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 14-24
- [52] Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2013, 19(8): 983-997
- [53] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075
- [54] Murie M, Peng Y, Rigby MJ, et al. ATase inhibition rescues age-associated proteotoxicity of the secretory pathway. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 173
- [55] Peng Y, Kim MJ, Hullinger R, et al. Improved proteostasis in the secretory pathway rescues Alzheimer's disease in the mouse. *Brain*, 2016, 139(3): 937-952
- [56] Peng Y, Shapiro SL, Banduseela VC, et al. Increased transport of acetyl-CoA into the endoplasmic reticulum causes a progeria-like phenotype. *Aging Cell*, 2018, 17(5): e12820