

## 综述

## 酰基辅酶A合成酶短链家族成员2(ACSS2)的研究进展

李瑞雪<sup>1,2</sup>, 吴思雨<sup>1,2</sup>, 曹 锐<sup>1,3</sup>, 刘新光<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>广东医科大学广东省医学免疫与分子诊断重点实验室, 衰老研究所, 生物化学与分子生物学研究所, 东莞 523808; <sup>2</sup>广东医科大学医学技术学院, 东莞 523808; <sup>3</sup>广东医科大学附属东莞第一医院, 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 东莞 523808)

**摘要:** 酰基辅酶A合成酶短链家族成员2(acyl-CoA synthetase short-chain family member 2, ACSS2)是一种参与脂肪酸代谢的酶, 主要功能是在细胞中催化短链脂肪酸、辅酶A与乙酸反应并产生乙酰辅酶A, 为细胞能量代谢提供重要碳源。ACSS2在蛋白质乙酰化、能量代谢和脂肪酸代谢过程中都具有重要的作用。本文系统地综述了ACSS2的生物学功能, 阐述了ACSS2主要参与衰老与肿瘤相关疾病的分子机制和潜在治疗方案, 为抗衰老和抗肿瘤研究提供新思路。

**关键词:** 酰基辅酶A合成酶短链家族成员2; 乙酰辅酶A; 衰老; 肿瘤; 代谢; 乙酰化

## Research progress of acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 protein

LI Ruixue<sup>1,2</sup>, WU Siyu<sup>1,2</sup>, CAO Kun<sup>1,3</sup>, LIU Xinguang<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Immunology and Molecular Diagnostics, Institute of Aging Research, Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; <sup>2</sup>School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; <sup>3</sup>Talent Development Foundation of the First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University & Foundation of State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Dongguan 523808, China)

**Abstract:** Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2) is an enzyme involved in cellular fatty acid metabolism that catalyzes short chain fatty acids, CoA, and acetic acid to produce acetyl-CoA. It provides an important carbon source for cell energy metabolism. ACSS2 plays a crucial role in various biological processes such as protein acetylation, energy metabolism and fatty acid metabolism. This paper systematically reviewed the biological functions of ACSS2, elucidated the molecular mechanisms and potential therapeutic strategies of ACSS2 involvement in aging and tumor related diseases, and provided new insights for anti-aging and anti-tumor research.

**Key Words:** Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2; acetyl-CoA; aging; tumor; metabolism; acetylation

收稿日期: 2024-06-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971329, 81671399); 广东省自然科学基金面上项目(2022A1515010191, 2024A1515012465, 2024A1515012922); 广东省普通高校重点领域专项(2022ZDZX2023); 广东医科大学附属东莞第一医院英才计划省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室广东联合基金项目(SK-LHIDCA-2024-GD8); 广东省医学科研基金项目(B2024043)

第一作者: E-mail: farfalle@163.com

\*通信作者: E-mail: liuxg@gdmu.edu.cn

酰基辅酶A合成酶短链家族成员2(acyl-CoA synthetase short-chain family member 2, ACSS2)是乙酰辅酶A合成酶家族的重要成员,因此也被称为乙酰辅酶A合成酶2。作为一种参与细胞代谢的关键酶,ACSS2能够催化细胞中的底物分子辅酶A、乙酸盐以及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以生成乙酰辅酶A,该产物将促进蛋白质乙酰化、脂质代谢等过程<sup>[1]</sup>。因此,ACSS2能够影响细胞代谢、蛋白质修饰是其生物学功能的最直接体现。

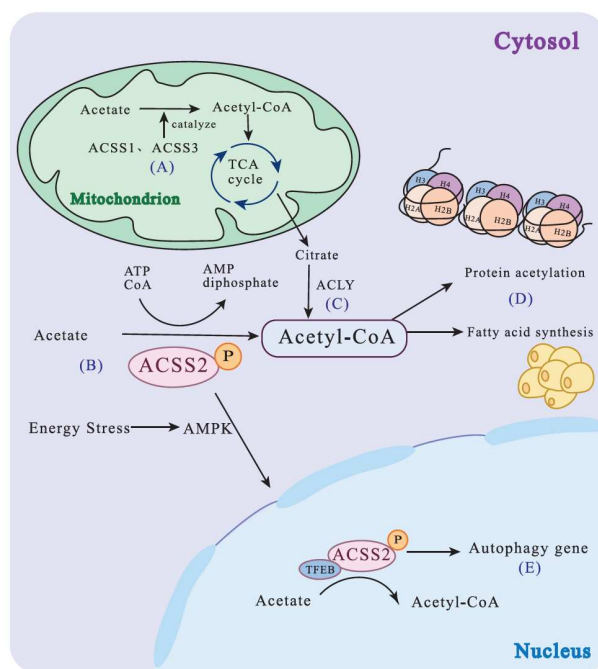
近年来,有关ACSS2的研究主要集中在衰老相关疾病和肿瘤<sup>[2,3]</sup>。在细胞正常情况下,ACSS2主要功能是通过合成乙酰辅酶A促进脂质合成;而细胞在营养剥夺的压力条件下,其表达异常会导致ACSS2核易位,从而引起阿尔兹海默症等衰老相关疾病。ACSS2介导的乙酰化调控、脂质代谢与肿瘤发生有关,提示ACSS2在肿瘤细胞增殖和基因表达调控方面也发挥重要作用。因此,本文重点阐述ACSS2参与调节细胞代谢过程以及ACSS2在衰老相关疾病和肿瘤中的作用机制及相关治疗方案的研究进展。

## 1 ACSS2参与细胞代谢过程

### 1.1 ACSS2的来源和基本生物学功能概述

酰基辅酶A短链合成酶(acyl-CoA short chain synthetases, ACSSs)是将短链脂肪酸转化为乙酰辅酶A的关键酶,存在于细胞质和细胞核中。ACSSs最初在酵母中被发现并分离出来,其受固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)的调控<sup>[4]</sup>。ACSSs是一种胞质酶,能催化脂肪酸代谢中的初始反应以生成乙酰辅酶A并参与细胞能量代谢途径。对于人类ACSSs家族而言,目前已经发现了三个亚家族成员,即ACSS1、ACSS2和ACSS3,其中ACSS1和ACSS3位于细胞线粒体中,主要在线粒体中生成乙酰辅酶A(图1A)<sup>[5]</sup>。

ACSS2存在于多种细胞类型的细胞质和细胞核中,在肝脏、肾脏和心脏中表达量较高<sup>[1]</sup>。ACSS2基因编码两个转录本,具有不同的转录起始位点,其中ACSS2-S1转录本编码细胞质定位的蛋白质,而ACSS2-S2转录本编码具有细胞质和细胞核双重定位的蛋白质<sup>[6]</sup>。ACSS2的主要生物学功能是催化



A: 线粒体中存在ACSS1/ACSS3蛋白能够促进乙酰辅酶A的生成并进入三羧酸循环; B、C: ACSS2和ACLY的主要功能是催化细胞质内乙酰辅酶A的生成; D: ACSS2参与蛋白质乙酰化和脂质代谢; E: 外界刺激激活AMPK, ACSS2核易位参与细胞自噬。AMPK: AMP(adenosine 5'-monophosphate)依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase); ACLY: ATP柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase); TFEB: 转录因子EB(transcription factor EB); TCA cycle: 三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)

图1 ACSS2参与细胞代谢的过程

乙酸盐和辅酶A生成乙酰辅酶A。乙酰辅酶A是细胞能量代谢、含碳化合物代谢和脂质合成的关键中间产物,能通过三羧酸循环促进ATP生成。胞质乙酰辅酶A的生成有两种主要途径,一种是由ACLY介导,将从线粒体输出的柠檬酸转化为乙酰辅酶A;另一种则是由ACSS2催化细胞内的乙酸盐生成乙酰辅酶A(图1B-C)<sup>[7,8]</sup>。ACSS2具有两种功能,随营养状况和应激反应而变化——在没有损伤或应激的正常情况下,ACSS2主要作为细胞的脂质合成酶,促进脂肪酸的合成和储存(图1D);然而,在营养剥夺、应激反应或损伤的情况下,ACSS2的功能转变为转录因子,与许多转录因子复合物一起易位到细胞核以发挥作用,调控细胞中的表观遗传过程<sup>[1,8]</sup>。

### 1.2 ACSS2通过生成乙酰辅酶A参与脂质代谢

乙酰辅酶A是脂肪酸的合成前体和唯一碳源,ACSS2不仅能促进乙酰辅酶A的合成,同时也能通

过选择性调控参与脂质代谢。Ikeda等<sup>[9]</sup>发现, 调节胆固醇和不饱和脂肪酸合成的SREBPs可以调控ACSS2的表达, 禁食时肝脏和白色脂肪组织中ACSS2的表达下调; 而在营养充足时, ACSS2将以依赖SREBPs的方式上调, SREBPs可以通过增加ACSS2的表达丰度进而促进脂肪酸和脂质合成<sup>[10]</sup>。

肥胖是目前最常见的慢性代谢紊乱的风险之一, ACSS2可作为肥胖的治疗靶点。ACSS2敲除小鼠在饮食诱导的肥胖模型中表现出显著的体重减轻和肝脂肪变性, ACSS2的缺失减少了肠道对膳食脂质的吸收, 扰乱了甘油三酯从脂肪组织到肝脏的重新分配和利用。因此, ACSS2的选择性抑制剂可用于控制肥胖和脂肪肝病的发展<sup>[11]</sup>。但最新的研究发现, 在肥胖小鼠脂肪组织可塑性损伤的环境中, ACSS2具有抵抗肥胖、改善葡萄糖利用以及肝脏脂肪变性的功能<sup>[12]</sup>。高脂肪饮食会抑制脂肪组织中ACSS2的表达, 从而降低乙酰辅酶A的水平并抑制组蛋白质乙酰化, 提示低胆固醇和脂肪酸可促进ACSS2的表达, 高胆固醇和脂肪酸可抑制ACSS2的表达<sup>[11,12]</sup>。

综上所述, ACSS2调控脂质代谢的适应性变化, 表明机体在不同的饮食条件下, 随着肝脏和脂肪组织的脂质代谢谱发生改变, ACSS2也会随之变化。脂肪酸和胆固醇水平降低可能促进ACSS2表达, 增加脂质的合成; 但脂质水平过度升高会加速肥胖, 且加速生物体衰老过程。ACSS2调节脂质的研究大多是在肝组织、脂肪组织中进行的, ACSS2作为调节因子诱导脂肪酸 $\beta$ 氧化, 从而维持能量稳态<sup>[10-12]</sup>。

### 1.3 ACSS2参与蛋白质乙酰化调控

乙酰辅酶A参与多种细胞过程, 包括ATP的产生、染色质的调节、蛋白质乙酰化和脂质的合成, 是蛋白质乙酰化修饰反应过程中不可或缺的底物。ACSS2为蛋白质乙酰化提供乙酰辅酶A, 参与多种乙酰化过程的调控, 如组蛋白和转录因子乙酰化的调控<sup>[1]</sup>。

ACSS2调节组蛋白乙酰化包括两方面, 一方面是该蛋白质能从局部位点对组蛋白乙酰化进行动态调控; 另一方面是其能通过细胞质和细胞核中的乙酰辅酶A影响整体的组蛋白乙酰化水平<sup>[13]</sup>。ACSS2通过将乙酸盐、ATP、辅酶A催化生成乙酰

辅酶A发挥脂肪酸合成和基因调控等多种生物学功能(图1D)。此外, ACSS2也在细胞乙酸盐介导的表观遗传调控中起关键作用, 若ACSS2基因缺失, 则会显著降低细胞内组蛋白的乙酰化水平<sup>[13,14]</sup>。Gao等<sup>[15]</sup>发现, ACSS2参与乙酸诱导缺氧细胞中组蛋白H3的超乙酰化状态, 如在人类肝癌细胞中, ACSS2的表达与组蛋白乙酰化水平呈正相关。Li等<sup>[16]</sup>发现, 葡萄糖缺乏会导致AMPK介导的胞质ACSS2 Ser659位点磷酸化, 而核定位的ACSS2能够结合TFEB并导致自噬基因启动子区域发生乙酰化(图1E)。同时, ACSS2也能利用组蛋白去乙酰化酶产生的乙酸促进乙酰辅酶A的生成, 并作用于乙酰转移酶介导的组蛋白H3乙酰化, 进一步促进自噬相关基因表达。这些研究都提示, 组蛋白发生乙酰化在转录激活过程中至关重要, ACSS2的表达异常会引起细胞核内乙酰辅酶A的变化, 从而影响组蛋白和转录因子的乙酰化反应<sup>[8,16]</sup>。

虽然ACSS2在脑中的表达量相对较低, 但也参与调节神经元中的组蛋白乙酰化<sup>[17]</sup>。ACSS2作为一种核调节因子能上调特定神经元相应基因的表达, 与染色质乙酰化密切相关。Ariyannur等<sup>[18]</sup>针对大鼠脑部的研究发现, ACSS2主要定位于成年大鼠脑中的神经元、星状胶质细胞和少突胶质细胞的细胞核中, ACSS2不仅参与某些神经元细胞质中的乙酰化反应, 而且在脑发育过程中或损伤后的中枢神经系统细胞核内也高表达, 并参与组蛋白乙酰化过程。Mews等<sup>[19]</sup>发现, 代谢酶ACSS2可以调节核乙酰辅酶A的产生, 从而直接影响神经元中的组蛋白乙酰化、哺乳动物的空间记忆以及相关神经元基因的表达。在小鼠体内, 酒精代谢产生的乙酸盐可以通过ACSS2参与组蛋白乙酰化, 从而辅助记忆相关基因的表达和增强酒精摄入相关的认知功能<sup>[20]</sup>。综上所述, 在分化中的神经元细胞核中, ACSS2表达量增加并定位在组蛋白乙酰化升高位点附近, 可能促进神经元基因的反应性表达。

### 1.4 ACSS2通过调控蛋白质乙酰化间接参与自噬

细胞自噬在衰老和相关病理过程中扮演至关重要的角色<sup>[21]</sup>。乙酰辅酶A水平反映了细胞生长发育过程中的一般能量状态, 其水平的变化可以直接影响组蛋白乙酰化水平<sup>[22]</sup>。Schroeder等<sup>[23]</sup>发现,

核-胞质乙酰辅酶A是一种和年龄相关的自噬抑制剂, ACSS2可以通过催化乙酰辅酶A的生成提高蛋白质乙酰化水平, 并以营养敏感的方式抑制自噬的发生。在大部分组织中, 热量限制可以降低细胞质乙酰辅酶A水平从而降低p300组蛋白乙酰转移酶的活性, 进而提高自噬水平<sup>[24]</sup>。有研究表明, ACSS2参与的自噬反应对记忆功能有双重影响<sup>[25]</sup>。一方面, AMPK在Ser659位点磷酸化ACSS2, 促使ACSS2与Importin  $\alpha$ 5形成复合物后进入细胞核, 该复合物与转录因子TFEB相互作用引起自噬体相关基因的表达上调, 从而抑制突触可塑性及记忆功能(图1E)<sup>[26]</sup>。另一方面, ACSS2通过重新捕获乙酸盐生成乙酰辅酶A来增加局部组蛋白乙酰化水平, 有益于神经元的可塑性以及记忆功能。长期运动可以增加脑组织中的ACSS2水平, 促进ACSS2与调控自噬的转录因子TFEB之间相互结合, 改善认知功能<sup>[26,27]</sup>。

综上所述, ACSS2介导的蛋白质乙酰化调控与自噬有关。抑制细胞ACSS2引起乙酰辅酶A水平降低, 蛋白质乙酰化水平下降, 最终导致自噬增加。ACSS2参与的自噬反应对记忆功能有双重影响, ACSS2可以通过促进组蛋白乙酰化水平巩固记忆, 也可以通过自噬损害记忆巩固功能<sup>[25-27]</sup>。

## 2 ACSS2参与调控多种衰老相关疾病

衰老是一个渐进的、不可逆的病理生理过程, 在衰老过程中机体会出现如器官衰竭、系统功能退变、内分泌失调等表现, 引发阿尔兹海默症(Alzheimer's, AD)等衰老相关疾病。有研究表明, ACSS2通过不同的代谢通路发挥作用, 从而促进或抑制衰老相关疾病的发生发展<sup>[1,28]</sup>。

### 2.1 ACSS2抑制AD的发生发展

衰老是AD的主要危险因素, 大脑的衰老在AD的进展中起关键作用<sup>[29]</sup>。Lin等<sup>[2]</sup>发现, ACSS2是认知功能障碍的关键分子开关, ACSS2的表达水平在AD患者体内显著降低, ACSS2的下调伴随着组蛋白乙酰化(H3K9ac和H4K12ac)水平的降低, 而上调ACSS2和补充其底物乙酸盐可以抵抗AD认知损伤作用、改善认知功能。Wang等<sup>[26]</sup>也发现, 长期运动可以通过增加核TFEB与AMPK介导的ACSS2的相互作用, 增强溶酶体功能来改善AD的

认知功能障碍。

以上研究表明, ACSS2与AD疾病密切相关, ACSS2的上调可以改善神经元可塑性和记忆, 伴随着组蛋白乙酰化水平升高进而控制AD大脑中谷氨酸受体的表达, 从而改善记忆和认知能力, 但其中具体的分子机制仍有待深入探究<sup>[20]</sup>。这些研究提示, ACSS2上调和补充外源性乙酸盐可能是治疗AD的新策略。

### 2.2 ACSS2促进糖尿病肾病的病程

糖尿病是目前公认的与衰老相关的重大疾病之一, 是一种由胰腺 $\beta$ 细胞的炎症和凋亡引起胰岛素分泌障碍为特征的代谢疾病。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的并发症之一。在DN的病理状态下, 高血糖、脂质代谢紊乱、氧化应激的诱导和慢性持续性炎症等可以协同促进细胞衰老<sup>[30]</sup>。ACSS2也参与了糖尿病肾病的线粒体功能障碍、炎症细胞因子激活和脂肪酸合成等过程<sup>[31]</sup>。Li等<sup>[32]</sup>研究发现, 敲低ACSS2可以减少 $\beta$ 细胞的炎症和胰岛素分泌损伤, 从而减缓糖尿病的进程。Lu等<sup>[33]</sup>还发现, 在小鼠糖尿病模型的肾小管上皮细胞HK-2中ACSS2上调, 且ACSS2通过调节SIRT1-ChREBP通路促进DN的线粒体氧化应激和肾小管炎症。

综上所述, ACSS2作为调节脂质代谢的酶, 可通过不同通路促进DN的病程, 其水平的升高会促进DN的发生。但ACSS2在DN中具体的致病机制尚不清楚, 抑制ACSS2活性可能是DN的一种有希望的治疗策略, 但能否在临床上发挥作用仍需探究。

### 2.3 ACSS2促进炎症反应从而促进纤维化肾病

肾纤维化被视为衰老过程中常见的病理改变之一, 肾损伤和纤维化的表观遗传调控在临床和流行病学中具有重要价值<sup>[22,34]</sup>, 但并非所有伴随衰老的个体都会出现肾纤维化。慢性肾脏疾病是一种以进行性纤维化为特征的疾病。Li等<sup>[35]</sup>研究发现, H3K9cr水平升高会加重肾纤维化, 而ACSS2可以通过调控H3K9cr介导的白细胞介素-1 $\beta$ 生成来促进肾小管细胞衰老, 从而促进肾纤维化。此外, 还有研究发现, ACSS2可通过调节细胞氧化还原状态和炎性小体激活来控制脂肪酸合成并促进纤维化的发展<sup>[36,37]</sup>。

综上所述, 敲除ACSS2基因可以减轻小鼠的肾纤维化, 提示ACSS2可以促进纤维化肾病病程。因此, ACSS2可作为药物靶点以减缓纤维化肾病的进展。

### 3 ACSS2在肿瘤中的作用

#### 3.1 ACSS2在多种肿瘤中高表达且能促进肿瘤细胞的增殖与存活

当哺乳动物面临营养挑战或缺氧的微环境时, 提高细胞代谢产生的乙酸盐会促进肿瘤细胞的增殖与存活, 癌细胞中的乙酸代谢物主要被ACSS2摄取并重新利用, 进一步生成乙酰辅酶A, 这有利于促进癌细胞的能量代谢内循环和生长<sup>[38]</sup>。ACSS2基因在多种癌症中表达上调, 如肝癌、肾癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤和肺癌等, 能够参与肿瘤细胞的浸润、侵袭和恶性转移, 其表达上调提示预后不良, 下调则会抑制多种肿瘤的生长<sup>[39,40]</sup>。此外, 在细胞面临缺氧、低血清和脂质耗尽等有害情况下, 乙酸盐会以ACSS2依赖的方式为癌细胞提供很大一部分碳源, 表明ACSS2从肿瘤微环境中捕获乙酸盐能协助肿瘤细胞应对营养匮乏的环境并促进其生长<sup>[41]</sup>。

ACSS2通过调节脂质合成代谢影响肿瘤的生长。ACSS2在脂质合成中具有类似于转录因子的作用, 主要在肝脏、脂肪组织或特定培养的细胞中发挥作用。Gu等<sup>[42]</sup>研究发现, 在罕见的胰腺神经内分泌肿瘤中, ACSS2通过激活PI3K/AKT/mTOR途径调节脂质代谢, 促进肿瘤的发生和发展。Wen等<sup>[43]</sup>则在通过顺铂敏感(T24S)和耐药(T24R)膀胱癌细胞研究顺铂耐药的过程中发现, T24R膀胱癌细胞通过ACSS2供应乙酰辅酶A合成脂肪酸所需的碳源以维持肿瘤生长, 且ACSS2在该肿瘤中高表达, 抑制ACSS2活性可降低T24R膀胱癌细胞的脂肪酸合成与细胞活力。

ACSS2通过蛋白质乙酰化影响肿瘤的生长。Yang等<sup>[44]</sup>发现, 在非小细胞肺癌中的ACSS2 Ser659位点磷酸化修饰将促进ACSS2发生核易位, 导致其与下游基因结合并产生乙酰辅酶A, 从而诱导组蛋白乙酰化并促进胶质瘤的发展。Ni等<sup>[45]</sup>也发现, miR-15a-5p通过抑制ACSS2介导的乙酰辅酶A活性和组蛋白乙酰化, 从而抑制肺癌细胞的转移。

总之, 这些研究都表明, ACSS2在多种肿瘤细

胞中高表达, 而敲除ACSS2或抑制其活性具有抗肿瘤的作用, 提示ACSS2是个潜在的抗肿瘤靶点。

#### 3.2 ACSS2靶向抑制剂的开发以及抗肿瘤作用

由于ACSS2在大部分肿瘤中高表达, 该蛋白质已经作为潜在的抗肿瘤的靶点用于治疗具有高ACSS2表达且易于消耗乙酸盐作为替代营养来源的肿瘤, 如靶向ACSS2是治疗乳腺癌的有效方法之一<sup>[46]</sup>。

有研究为了测试ACSS2对哺乳动物细胞摄取乙酸盐的重要性, 筛选出了一种有效、特异性高的ACSS2抑制剂: 1-[2,3-二(噻吩-2-基)喹诺沙林-6-基]-3(2-甲氧基乙基)尿素, 该喹诺啉类化合物实质上抑制了乙酸盐与脂质的结合以及组蛋白的乙酰化<sup>[47]</sup>。还有研究人员开发了一种称为VY-3-135的化合物, 可特异性抑制ACSS2酶活性, VY-3-135在小鼠和人肝微粒体中具有稳定性, 且不抑制ACSS1或ACSS3的酶活性。研究进一步发现, VY-3-135可作为过渡态通过体外和体内降低ACSS2依赖性脂肪酸代谢来抑制乳腺肿瘤的生长<sup>[48]</sup>。

此外, ACSS2也是脑肿瘤生长所需的关键代谢酶, 新发现的MTB-9655小分子能穿过血脑屏障并靶向ACSS2治疗脑癌, MTB-9655抑制剂可能成为首个靶向ACSS2的临床药物, 目前正处于晚期实体瘤的一期临床试验中<sup>[49]</sup>。总之, 这些关于ACSS2抑制剂的研究为治疗多种癌症提供了强有力的理论基础。

### 4 小结与展望

随着对ACSS2生物学功能研究的逐步深入, ACSS2参与调控的生理过程及其在衰老、肿瘤中的作用被不断报道, 已经明确了ACSS2的表达异常与许多疾病的进展密切相关。针对自然衰老的过程, 增强ACSS2的活性可能是提高衰老细胞中乙酰辅酶A含量的重要方法; 而针对ACSS2参与的肿瘤发生、发展, 则需要设计特异性靶向抑制剂, 将来可能成为临床治疗相关肿瘤的策略之一。

在衰老方面, 目前较为明确的结论是ACSS2具有抗衰老的生物学作用; 由于乙酰辅酶A的代谢很复杂且参与机制较多, ACSS2是否在这个过程中还参与其他衰老分子调控机制尚不清楚。在衰老相关疾病方面, ACSS2已经逐渐成为治疗特定记忆功能障碍的新靶点, 如开发ACSS2诱导剂有望

成为治疗AD的途径之一；对于其他衰老疾病，则需要结合具体情况从而探讨ACSS2参与的不同代谢通路或分子机制<sup>[4,7]</sup>。总之，ACSS2有望成为关键的抗衰老靶蛋白。

在肿瘤方面，ACSS2与肿瘤的发生发展、治疗及预后相关。ACSS2表达缺失会抑制大部分肿瘤的发展，但在胃癌和结直肠癌中却起促进作用。ACSS2在不同肿瘤中的作用各不相同，需要根据肿瘤的特性而决定，因此ACSS2与肿瘤的关系仍需更进一步的研究<sup>[39,40,50]</sup>。虽然ACSS2抑制剂在临床上的应用尚处于探索阶段，但是由于这些抑制剂是经过虚拟药物筛选获得的特异性靶向抑制剂，且对机体的毒性较小，未来有望在临床治疗癌症患者过程中起重要作用。

综上所述，ACSS2作为ACSSs家族中最关键的乙酰辅酶A合成酶，能够参与细胞中脂质的合成并促进蛋白质乙酰化。深入研究ACSS2的生物学功能以及开发靶向抑制剂，有助于揭示ACSS2参与细胞衰老和肿瘤的分子机制，为抗衰老和抗肿瘤提供新的思路和诊疗方案。

#### 作者贡献声明：

李瑞雪：设计论文框架，起草论文，论文修改；

吴思雨：绘制图表；

曹 锐：拟定写作思路，指导撰写文章；

刘新光：拟定写作思路，论文修改，指导撰写文章并定稿。

**利益冲突声明：**本文不存在任何利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Moffett JR, Puthillathu N, Vengilote R, et al. Acetate revisited: a key biomolecule at the nexus of metabolism, epigenetics and oncogenesis—Part 1: acetyl-CoA, acetogenesis and acyl-CoA short-chain synthetases. *Front Physiol*, 2020, 11: 580167
- [2] Lin Y, Lin A, Cai L, et al. ACSS2-dependent histone acetylation improves cognition in mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 47
- [3] Liu M, Liu N, Wang J, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 as a therapeutic target in tumor metabolism. *Cancers*, 2022, 14(12): 2896
- [4] Luong A, Hannah VC, Brown MS, et al. Molecular characterization of human acetyl-CoA synthetase, an enzyme regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26458-26466
- [5] Watkins PA, Maignel D, Jia Z, et al. Evidence for 26 distinct acyl-coenzyme A synthetase genes in the human genome. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2736-2750
- [6] Wang YH, Huang S, Zhu L, et al. Alternative transcription start site selection in ACSS2 controls its nuclear localization and promotes ribosome biosynthesis in hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 632-638
- [7] Comerford SA, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell*, 2014, 159(7): 1591-1602
- [8] Li X, Yu W, Qian X, et al. Nucleus-translocated ACSS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy. *Mol Cell*, 2017, 66(5): 684-697.e9
- [9] Ikeda Y, Yamamoto J, Okamura M, et al. Transcriptional regulation of the murine acetyl-CoA synthetase 1 gene through multiple clustered binding sites for sterol regulatory element-binding proteins and a single neighboring site for Sp1. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 34259-34269
- [10] Xu H, Luo J, Ma G, et al. Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2) is regulated by SREBP-1 and plays a role in fatty acid synthesis in caprine mammary epithelial cells. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1005-1016
- [11] Huang Z, Zhang M, Plec AA, et al. ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): E9499-E9506
- [12] Chen N, Zhao M, Wu N, et al. ACSS2 controls PPAR $\gamma$  activity homeostasis to potentiate adipose-tissue plasticity. *Cell Death Differ*, 2024, 31(4): 479-496
- [13] Bulusu V, Tumanov S, Michalopoulou E, et al. Acetate recapturing by nuclear Acetyl-CoA synthetase 2 prevents loss of histone acetylation during oxygen and serum limitation. *Cell Rep*, 2017, 18(3): 647-658
- [14] Takahashi H, McCaffery JM, Irizarry RA, et al. Nucleo-cytosolic acetyl-coenzyme a synthetase is required for histone acetylation and global transcription. *Mol Cell*, 2006, 23(2): 207-217
- [15] Gao X, Lin SH, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun*, 2016, 7: 111960
- [16] Li X, Qian X, Lu Z. Local histone acetylation by ACSS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy. *Autophagy*, 2017, 13(10): 1790-1791
- [17] Sabari BR, Tang Z, Huang H, et al. Intracellular crotonyl-CoA stimulates transcription through p300-catalyzed histone crotonylation. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 203-215
- [18] Ariyannur PS, Moffett JR, Madhavarao CN, et al.

- Nuclear-cytoplasmic localization of acetyl coenzyme a synthetase-1 in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2010, 518 (15): 2952-2977
- [19] Mews P, Donahue G, Drake AM, et al. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory. *Nature*, 2017, 546(7658): 381-386
- [20] Mews P, Egervari G, Nativio R, et al. Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation. *Nature*, 2019, 574 (7780): 717-721
- [21] Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*, 2021, 1(8): 634-650
- [22] Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 125-131
- [23] Schroeder S, Pendl T, Zimmermann A, et al. Acetyl-coenzyme ametabolic master regulator of autophagy and longevity. *Autophagy*, 2014, 10(7): 1335-1337
- [24] Bradshaw PC. Acetyl-CoA metabolism and histone acetylation in the regulation of aging and lifespan. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 572
- [25] Zhang H, Xiong Z, He Q, et al. ACSS2-related autophagy has a dual impact on memory. *Chin Neurosurg J*, 2019, 5 (1): 14
- [26] Wang X, Zhu Y, Zhu Y, et al. Long-term running exercise alleviates cognitive dysfunction in APP/PSEN1 transgenic mice via enhancing brain lysosomal function. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 850-861
- [27] Marino G, Pietrocola F, Eisenberg T, et al. Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme A. *Mol Cell*, 2014, 53(5): 710-725
- [28] Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 391
- [29] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590
- [30] Tamura Y, Takubo K, Aida J, et al. Telomere attrition and diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(S1): 66-74
- [31] Lu J, Li XQ, Chen PP, et al. Activation of acetyl-CoA synthetase 2 mediates kidney injury in diabetic nephropathy. *JCI Insight*, 2023, 8(20): e165817
- [32] Li D, Zhang L, Yang P, et al. Sodium benzoate induces pancreatic inflammation and  $\beta$  cell apoptosis partially via benzoylation. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 270: 115877
- [33] Lu J, Li X, Chen P, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes diabetic renal tubular injury in mice by rewiring fatty acid metabolism through SIRT1/ChREBP pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(2): 366-377
- [34] Shiels PG, McGuinness D, Eriksson M, et al. The role of epigenetics in renal ageing. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 471-482
- [35] Li L, Xiang T, Guo J, et al. Inhibition of ACSS2-mediated histone crotonylation alleviates kidney fibrosis via IL-1 $\beta$ -dependent macrophage activation and tubular cell senescence. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3200
- [36] Lu J, Hou Y, Liu SX, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 induces pyroptosis and inflammation of renal epithelial tubular cells in sepsis-induced acute kidney injury by upregulating the KLF5/NF- $\kappa$ B pathway. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 187
- [37] Mukhi D, Li L, Liu H, et al. ACSS2 gene variants determine kidney disease risk by controlling *de novo* lipogenesis in kidney tubules. *J Clin Invest*, 2023, 134(4): e172963
- [38] Puig T, Turrado C, Benhamú B, et al. Novel inhibitors of fatty acid synthase with anticancer activity. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7608-7615
- [39] Schug ZT, Vande Voorde J, Gottlieb E. The metabolic fate of acetate in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 708-717
- [40] Li CJ, Chiu YH, Chang C, et al. Acetyl coenzyme a synthase 2 acts as a prognostic biomarker associated with immune infiltration in cervical squamous cell carcinoma. *Cancers*, 2021, 13(13): 3125
- [41] Schug ZT, Peck B, Jones DT, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress. *Cancer Cell*, 2015, 27(1): 57-71
- [42] Gu D, Ye M, Zhu G, et al. Hypoxia upregulating ACSS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 93
- [43] Wen H, Lee S, Zhu WG, et al. Glucose-derived acetate and ACSS2 as key players in cisplatin resistance in bladder cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 413-421
- [44] Yang X, Shao F, Shi S, et al. Prognostic impact of metabolism reprogramming markers acetyl-CoA synthetase 2 phosphorylation and Ketohexokinase-A expression in non-small-cell lung carcinoma. *Front Oncol*, 2019, 9: 1123
- [45] Ni Y, Yang Y, Ran J, et al. miR-15a-5p inhibits metastasis and lipid metabolism by suppressing histone acetylation in lung cancer. *Free Radic Biol Med*, 2020, 161: 150-162
- [46] Miller KD, Pniewski K, Perry CE, et al. Targeting ACSS2 with a transition-state mimetic inhibits triple-negative breast cancer growth. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1252-1264
- [47] Kargbo RB. Inhibition of ACSS2 for treatment of cancer and neuropsychiatric diseases. *ACS Med Chem Lett*,

- 2019, 10(8): 1100-1101
- [48] Miller KD, Schug ZT. Targeting acetate metabolism: Achilles' nightmare. [Br J Cancer](#), 2021, 124(12): 1900-1901
- [49] Sabnis RW. Amide-substituted condensed pyridine derivatives as ACSS2 inhibitors for treating cancer. [ACS Med Chem Lett](#), 2021, 12(12): 1870-1871
- [50] Hur H, Kim YB, Ham IH, et al. Loss of ACSS2 expression predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. [J Surg Oncol](#), 2015, 112(6): 585-591