



蛋白质琥珀酰化修饰的研究进展

刘怡¹,马海东¹,原夏萌¹,莫莎¹,程佳¹,朱振东²,曾文先^{1*}

(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院,陕西汉中 723001;2. 青岛农业大学动物科技学院,山东青岛 266109)

摘要:蛋白质琥珀酰化修饰是通过酰化反应将琥珀酰基添加到蛋白质赖氨酸残基上。琥珀酰化修饰会影响蛋白质的结构和功能,进而调节信号传导和细胞代谢等生命活动。文章综述了蛋白质琥珀酰化修饰的位点分布、供体来源、琥珀酰基转移酶以及去琥珀酰化酶多个基本特征,并讨论了琥珀酰化修饰在能量代谢、细胞增殖、雄性生殖和自噬等生命活动中的重要作用,目的在于为进一步发现更多琥珀酰化修饰相关的酶与底物、了解其与琥珀酰化修饰相关的生物学功能提供参考。

关键词:琥珀酰化修饰;转录;增殖;能量代谢;免疫;自噬;雄性生殖

中图分类号:Q51 **文献标识码:**A **DOI:**10.19848/j.cnki.ISSN1005-2739.2024.01.0010

研究发现,蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)有600余种类型,比如甲基化、磷酸化、泛素化、乙酰化、琥珀酰化、乳酰化等^[1]。其中,蛋白质琥珀酰化修饰是通过酰化反应将琥珀酰基添加到蛋白质赖氨酸残基上,是一种可逆的修饰类型,能够影响蛋白质的空间构象、活性、稳定性以及细胞内定位等特性^[2]。该酰化反应过程有非酶促和酶促两种^[3]。在非酶促条件下,琥珀酸与辅酶A的结合可能在缺少特定酶的情况下发生,但速率相对较慢^[4]。在酶促条件下,琥珀酰化修饰主要受琥珀酰基供体、琥珀酰转移酶和去琥珀酰化酶的调控,可影响基因表达和能量代谢等一系列生物学过程。酶促琥珀酰化是一种催化加速反应,使代谢过程更有效^[3,5]。文章综述了近5年来蛋白质琥珀酰化修饰的相关研究进展,归纳了琥珀酰化修饰与多种生物学功能的关系,从而进一步认识琥珀酰化调节相关酶活性、参与生命活动调节的机制。

1 蛋白质琥珀酰化修饰的基本特征

1.1 琥珀酰化修饰位点分布

蛋白质赖氨酸琥珀酰化修饰广泛存在于真核细胞和原核细胞中^[6]。在真核细胞的细胞核中,组蛋

白H1.3K65、H1.3K86、H2BK109、H2BK117、H3、H3K79、H3K120和H3K122等位点,非组蛋白HMGB2K114、HMGB1K127、HMGB1K114和HMGB1K43等位点均存在琥珀酰化修饰^[7]。在真核细胞的细胞质中,参与糖酵解和三羧酸(TCA)循环的蛋白质(如PDK3、IDH2、ACO2、DLAT、PDHA1、PITRM1、GOT2、MDH2、IDH3B、SDHA)、脂肪酸代谢的酶类(如ACAA2、HSD17B10、ETF A、HADHB、HADHA)、参与酮体代谢的蛋白质(如OXCT1和ACAT1)以及参与活性氧清除的相关蛋白(如SOD、PRX、GPX)等多种蛋白质均存在琥珀酰化修饰^[8]。类似地,在原核生物溶藻弧菌中,琥珀酰化修饰的蛋白质分布于糖酵解/糖异生、三羧酸循环和丙酮酸代谢等中心代谢途径中^[9]。这些研究结果说明,琥珀酰化修饰广泛存在于真核生物和原核生物中,并影响多种代谢过程。

1.2 琥珀酰基供体的来源

琥珀酰基供体主要是琥珀酰辅酶A,其主要来自于线粒体TCA循环中 α -酮戊二酸的氧化脱羧反应(见图1)。除葡萄糖代谢外,蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸和异亮氨酸的代谢也能生成琥珀酰辅酶A,短链脂肪酸的 ω -氧化产物羟基脂肪酸也可以转化成琥珀酰

收稿日期:2024-01-17

基金项目:国家自然科学基金项目(32272884)

作者简介:刘怡(1994—),女,硕士研究生,研究方向为生殖生物学,2509824475@qq.com.

通信作者:曾文先(1962—),男,教授,博士,博士生导师,研究方向为生殖生物学,zengwenxian2013@126.com.

辅酶 A。如成纤维细胞在培养基没有葡萄糖和丙酮酸的条件下,能够将脂肪酸作为琥珀酰辅酶 A 的有效来源^[10]。琥珀酰辅酶 A 含量直接影响琥珀酰化

修饰的水平^[11]。因此,当这些代谢过程受到影响时,琥珀酰化修饰水平也会随之发生改变。

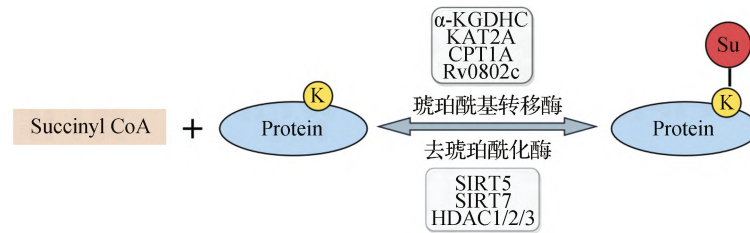


图1 赖氨酸琥珀酰化修饰

Fig. 1 Lysine succinylation modification

1.3 琥珀酰基转移酶

α -酮戊二酸脱氢酶复合体(α -ketoglutarate dehydrogenase, α -KGDHC)是TCA循环的关键调控酶,该酶由 α -酮戊二酸脱羧酶、硫辛酸琥珀酰基转移酶、二氢硫辛酸脱氢酶形成,其中硫辛酸琥珀酰基转移酶作用于 α -酮戊二酸,使其氧化脱羧生成琥珀酰辅酶 A,是一种依赖 α -酮戊二酸的琥珀酰基转移酶。2021年,Nagy等^[12]利用低温电镜、交联质谱法(CL-MS)和分子模拟分析,确定了hKGDHC(hE2k)的E2组分结构,hE2k将琥珀酰基转移至辅酶 A 并形成hKGDHC的结构核心。 α -KGDHC活性与琥珀酰辅酶 A 含量呈正相关^[13]。琥珀酰辅酶 A 可以穿过线粒体膜进入细胞质基质,抑制 α -KGDHC活性,减少细胞质基质和线粒体中琥珀酰辅酶 A 的含量,从而降低细胞质和线粒体中不同酶的琥珀酰化水平^[14]。

赖氨酸乙酰基转移酶 2A (lysine acetyltransferase 2A, KAT2A)是一个组蛋白乙酰转移酶^[15]。然而,在2017年Wang等^[9]首次发现KAT2A也具有组蛋白琥珀酰基转移酶的作用。KAT2A以琥珀酰辅酶 A 为底物,催化组蛋白H3K79位点的琥珀酰化修饰,促进促癌基因的转录及肿瘤的发生发展^[9]。而且,也发现KAT2A缺失导致H3K79的琥珀酰化修饰水平下降^[16]。

肉碱棕榈酰基转移酶 1A (carnitine palmitoyl-transferase 1 A, CPT1A)不仅具有传统的酯化酶活性^[17],还具有赖氨酸琥珀酰基转移酶活性^[18]。2018年,研究发现,在野生型CPT1A的细胞中有101种蛋白质发生了琥珀酰化修饰,其中琥珀酰化修饰程度最高的蛋白质是烯醇化酶1^[18]。

另外,在原核生物中也发现新的琥珀酰基转移

酶^[19-20]。2008年,周奕含等^[19]利用同源模建和分子动力学模拟方法,模建了大肠杆菌中高丝氨酸琥珀酰基转移酶的三维结构,确定了在大肠杆菌中高丝氨酸琥珀酰基转移酶是结合琥珀酰辅酶 A 的重要残基。2021年,Anand等^[20]发现,在结核分枝杆菌的琥珀酰基转移酶Rv0802c也可促使宿主核相关蛋白HU发生琥珀酰化修饰。

1.4 去琥珀酰化酶

具有去琥珀酰化的蛋白主要有Sirtuin系列和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)两类^[21-28]。SIRT5是一种NAD⁺依赖性的蛋白质赖氨酸脱乙酰基酶,主要位于线粒体中,因其拥有脱乙酰基酶活性、脱琥珀酰化等活性而引起广泛的关注^[22]。2016年,复旦大学生物医学研究员叶丹等首次发现SIRT5具有去琥珀酰化的作用^[21]。SIRT5使异柠檬酸脱氢酶2脱琥珀酰化,从而提高NADPH的表达。还有研究表明,SIRT5可对多种代谢途径中关键酶的赖氨酸残基去琥珀酰化修饰,进而引起其酶活性的改变^[23,29]。比如,SIRT5抑制由琥珀酰辅酶 A 介导的赖氨酸琥珀酰化修饰,从而降低电子传递链中复合物I和复合物II和ATP合酶的活性^[30]。另外有研究表明,SIRT5还参与铜/锌超氧化物歧化酶(SOD1)的去琥珀酰化修饰^[23]。

SIRT7是NAD⁺依赖的III类组蛋白脱乙酰基酶^[24]。然而在2016年Li等^[25]发现,SIRT7也是一种NAD⁺依赖性组蛋白去琥珀酰化酶,证实了SIRT7被招募到DNA双链断裂的PARP1依赖方式,并催化其H3K122的脱琥珀酰化,从而促进染色质缩合和DSB修复。目前已知,SIRT7具有去琥珀酰化、去丁酰化、去丙酰化、去乙酰化等多种活性^[26]。关于SIRT7去琥珀酰化修饰的研究主要集中在组蛋白上,

涉及 DNA 复制、转录、DNA 修复等生物过程^[25,27]。

此外,2023 年华东师范大学翁杰敏团队发现组蛋白去乙酰化酶 HDAC 具有去琥珀酰化修饰的功能,抑制或敲除 HDAC1/HDAC2/HDAC3 会导致全局组蛋白琥珀酰化水平显著增加^[28]。

2 蛋白质琥珀酰化修饰的生物学功能

2.1 琥珀酰化修饰与转录调控

琥珀酰化修饰与转录调控密切相关。研究发现,GAS41 YEATS 结构域充当组蛋白上琥珀酰化修饰的阅读器,在转录因子 p21 启动子区域与 H3K122 共同富集。此外,H3K122 的琥珀酰化降低了核小体稳定性,从而促进转录的发生^[31-32]。通过敲除基因琥珀酰辅酶 A 合成酶(SUCLG2)导致琥珀酸酐的增加,进而导致 KEAP1 蛋白上赖氨酸 131 的 N 端发生琥珀酰化,触发 NRF2 转录信号传导的激活^[7]。而 SIRT5 介导了 p53 在 K120 位置的去琥珀酰化,从而抑制了 p53 的转录^[33]。带负电荷的组蛋白琥珀酰化通过降低 DNA 与组蛋白之间的亲和力,促使 DNA 从组蛋白表面展开,有助于转录因子快速结合启动子区域,降低核小体和染色体的稳定性,从而在基因转录调控中发挥重要作用^[34-36]。

2.2 琥珀酰化修饰与细胞增殖

越来越多的研究表明,琥珀酰化调节剂通过调节相关酶的琥珀酰化水平来影响细胞增殖^[37-39]。研究发现,CPT1A 通过促进卵巢癌细胞中线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)的赖氨酸 302 上的琥珀酰化修饰,防止 Parkin 介导的泛素-蛋白酶体对 MFF 的降解,促使线粒体分裂,从而刺激卵巢癌细胞增殖^[40]。CPT1A 可使乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase A, LDHA) K222 位点发生琥珀酰化修饰,从而抑制 LDHA 的降解,促使了胃癌细胞的增殖^[41]。细胞外基质相关蛋白,如 LAMB1、COL15A1、COL6A3 和 COL14A 高琥珀酰化水平能够抑制细胞外基质传导途径的活化,进一步诱导雄性小鼠前列腺增生^[42]。SIRT5 通过催化丝氨酸羟甲基转移酶的第 280 位点赖氨酸发生去琥珀酰化修饰,从而上调其活性,驱动肿瘤细胞中丝氨酸的分解代谢,促进了癌细胞的增殖^[43]。SIRT5 对 2-氧戊二酸脱氢酶(2-oxoglutarate dehydrogenase, OGDH)的去琥珀酰化可以抑制 OGDH 复合物活性,导致线粒体膜电位和 ATP 产物降低,增加了胃癌细胞的 ROS 水平和 NADP/NADPH 比率,从而抑制胃癌细胞的增殖^[44]。在人类 HEK293 细胞系中,SIRT5 调控人类反应性

胺-亚胺中间脱氨酶 A 的琥珀酰化,降低其脱氨酶的活性,表现出与细胞增殖率呈负相关^[45]。SIRT5 介导线粒体苹果酸酶 2(mitochondrial malic enzyme 2, ME2)在赖氨酸 346 处的脱琥珀酰化,激活 ME2 酶活性。激活的 ME2 显著增强线粒体呼吸,促进支持细胞的增殖^[46]。

2.3 琥珀酰化修饰与雄性生殖

越来越多的研究表明,琥珀酰化修饰与雄性生殖密切相关。研究发现,肥胖模型小鼠睾丸中琥珀酰化修饰水平提高 25%,诱导生殖功能障碍^[47]。影响雄性生殖能力的一个重要生物过程是精子发生。精子发生是生殖细胞增殖和分化的精细调节过程,通常可分为三个部分:精子细胞生成,减数分裂和精子生成。琥珀酰化修饰广泛参与减数分裂、精子发生等多个生物过程。据报道,铅诱导使生精细管中生殖细胞分布紊乱;从睾丸组织分离获得小鼠精原细胞、精母细胞以及精细胞,发现这些生精细胞中丙酮酸激酶和线粒体电子传递链复合物 I 和 II 的活性降低,TCA 循环中间产物琥珀酰辅酶 A 含量减少,琥珀酰化修饰水平的降低^[48]。类似地,铬处理也可以降低生殖细胞中 GAPDH 活性、ATP 含量和 cAMP 水平,抑制小鼠睾丸中的琥珀酰化水平,导致生殖损伤。铬还限制组蛋白 H4K5 和 H4K12 的琥珀酰化,导致精子发生失败^[49]。此外,在弱精症男性中,线粒体中与能量代谢和 ATP 生成相关酶的琥珀酰化水平降低,导致精子运动能力下降^[50]。据报道,牛血清白蛋白和脱脂奶可以提高公猪精子蛋白质的琥珀酰化水平,从而提高精子的活力参数、ATP 含量、GAPDH 活性和线粒体膜电位^[51]。类似地,赖氨酸琥珀酰化参与线粒体脂质代谢,进而对地中海水牛精子的冷冻保存效果有潜在影响^[52]。

2.4 琥珀酰化修饰与能量代谢

越来越多的证据表明,琥珀酰化修饰可以通过调节代谢酶的活性或稳定性来调节代谢途径。研究发现,抑郁小鼠模型的海马区琥珀酰化水平升高,导致丙酮酸脱氢酶复合体等关键酶活性降低,影响脑内葡萄糖代谢和 ATP 的生成,造成线粒体能量代谢水平下调及神经元可塑性降低,促进了抑郁症的发生^[53]。缺血性细胞死亡是脑卒中后脑损伤的主要病理机制之一。琥珀酰化修饰在缺血后的线粒体能量代谢中扮演重要角色。增强 SIRT5 活性的药物能够促进去琥珀酰化并改善线粒体代谢,从而在神经保护上发挥一定作用^[54]。过表达 SIRT5 小鼠的肝线粒体中调节 TCA 循环、氧化磷酸化和脂肪酸 β -氧化

途径的蛋白质水平以及 FGF21 分泌量增加,改善能量代谢,在急性缺血时表现出对心脏的保护作用^[55]。在人乳腺肿瘤细胞的发生过程中,发现 SIRT5 的表达上调。SIRT5 通过去琥珀酰化调节线粒体谷氨酰胺酶,从而促进谷氨酰胺代谢^[56]。同样,SIRT5 功能增强,会增强线粒体氧化磷酸化^[57]。SIRT5 缺失导致组蛋白及糖酵解相关蛋白发生琥珀酰化修饰,糖代谢途径失衡,从而促进了 II 型糖尿病的发生^[58]。SIRT5 缺失还会导致脂肪间质充干细胞中葡萄糖摄取、糖酵解和磷酸戊糖水平升高^[59]。在弱精症男性中,线粒体中与能量代谢和 ATP 生成相关酶的琥珀酰化水平降低,这导致精子的运动能力下降^[50]。

新冠病毒感染可促进宿主细胞 TCA 循环、糖酵解、脂肪酸氧化等途径关键酶的琥珀酰化修饰,特别是代谢限速酶 OGDH 和 IDH1 的活性会因琥珀酰化修饰发生显著下降,减少宿主细胞的能量供应,从而使自己更有效地利用细胞内的资源来进行自身的复制和生长^[60]。在脂肪酸代谢的研究中发现,SIRT7 介导精氨酸蛋白甲基转移酶 K387 的去琥珀酰化,促进了肿瘤体内外的脂质代谢重编程^[61]。此外,赖氨酸琥珀酰化修饰的增加能够促进线粒体的脂质代谢,有利于水牛精子的冷冻保存^[52]。

2.5 琥珀酰化修饰与免疫

最近,赖氨酸琥珀酰化修饰在免疫中的意义被广泛探索。发现 Suclg2 抑制了 Lactb (NF- κ B 信号转导的正调节因子) 第 288 位点赖氨酸残基的琥珀酰化水平,从而增强调节性树突状细胞中 NF- κ B 信号传导和炎症基因 CD40、Ccl5 和 Il12b 的表达,以维持调节性树突状细胞的免疫抑制功能^[62]。在添加氨基丁酸的条件下,M1 巨噬细胞中与糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化相关的大多数酶活性因发生琥珀酰化修饰而降低,导致线粒体功能下降,从而降低 IL-1b 的生成^[63]。

2.6 琥珀酰化修饰与自噬及凋亡

研究发现,在非肝细胞中抑制 SIRT5 的表达会导致谷氨酰胺酶琥珀酰化修饰增加,从而增加氨的产生,引起自噬标志物 MAP1LC3B、GABARAP、GABARAPL2 以及线粒体自噬标志物 BNIP3 和 PINK1-PARK2 的积累,诱导非肝细胞的自噬和线粒体自噬的发生^[64]。TNF- α 被报道具有调节骨髓间充质干细胞 (BMMSC) 的作用,TNF- α 诱导 KAT2A 表达促进线粒体自噬相关蛋白 VCP 在 K658 处的琥珀酰化,从而抑制 VCP 和介导线粒体外膜融合 Mitofusin1 之间的相互作用,进而抑制线粒体自

噬^[65]。在治疗肥胖和代谢紊乱的过程中,发现大蒜素可以通过抑制 SIRT5 显著提高棕色脂肪组织中解偶联蛋白 1 的琥珀酰化水平^[66]。在糖尿病视网膜病变大鼠的视网膜中,OPTN K108 处发生琥珀酰化介导高葡萄糖条件下的自噬通量阻断,而 Sirt5 可以使 OPTN K108 处脱琥珀酰化,从而保护视网膜神经节细胞 RGC 功能免受糖尿病视网膜中高葡萄糖诱导的 RGC 自噬通量阻断^[67]。BAG3 (Bcl-2 相关的致癌基因) 通过阻止其与 SIRT5 的相互作用来稳定谷氨酰胺酶,从而阻碍其在 Lys158 和 Lys164 位点的脱琥珀酰化,促进蛋白酶体的自噬^[68]。吗啡耐受性是不良镇痛的重要因素,吗啡促进脂肪酸 β -氧化的关键酶 HADHA 琥珀酰化,增加自噬关键指标 LC3II/LC3I 比值和 P62 的表达水平。然而,SIRT5 过表达降低 HADHA 琥珀酰化,降低 P62 表达,并减轻吗啡耐受^[69]。

卵泡闭锁使雌性每月只有一个优势卵泡可以完全成熟并排卵,其余卵泡则通过细胞凋亡而自行退化^[70-71]。研究发现,较高的琥珀酰化水平可以降低卵巢指数、抗苗勒氏管激素和雌激素水平,增加卵巢闭锁,从而促进卵泡凋亡^[72]。琥珀酸脱氢酶 (SDH) 缺乏或异常的 TCA 循环可导致琥珀酸积累和蛋白质琥珀酰化水平增加,促进细胞内 ROS 的产生,从而抑制甲状腺癌细胞的凋亡^[73]。

3 总结与展望

赖氨酸琥珀酰化修饰是一种新发现的广谱、动态的翻译后修饰,在转录、增殖、能量代谢、自噬、免疫等方面发挥重要作用。蛋白质琥珀酰化修饰的发生主要依赖琥珀酰基转移酶和去琥珀酰化酶。然而,由于琥珀酰基转移酶和 Sirtuin 家族成员的多功能作用,可以在不同的细胞环境中作为琥珀酰基转移酶和去琥珀酰化酶,需要进一步研究发现其他琥珀酰基转移酶和去琥珀酰化酶。

人类疾病往往受到多方面因素的影响,越来越多的研究表明,翻译后修饰参与多种疾病的发生发展,不同的蛋白质翻译后修饰可能相互作用,以动态的方式调节细胞功能;并且同一个蛋白质可能发生多种翻译后修饰^[74]。目前尚不明确不同蛋白质翻译后修饰之间的串扰是否会影响疾病进展,以及哪些因素决定了哪些蛋白质翻译后修饰在某些细胞过程中占主导地位。因此,琥珀酰化修饰与其他蛋白质翻译后修饰(如乙酰化、乳酸化)在调节蛋白质功能方面的相互干扰应该受到更多的关注。

此外,识别蛋白在蛋白质翻译后修饰的机制研究中具有重要意义。目前已经发现多种翻译后修饰的识别蛋白,如甲基化识别蛋白^[75](胰岛素样生长因子Ⅱ mRNA 结合蛋白1)、组蛋白赖氨酸乙酰化的识别蛋白^[76](溴结构域家族蛋白)。相对于常见的乙酰化、甲基化修饰等,琥珀酰化修饰的识别蛋白目前还未见报道,其相关识别蛋白的鉴定需要更深入的研究。

参考文献:

- [1] LEE J M, HAMMARÉN H M, SAVITSKI M M, et al. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):201.
- [2] ALLEYN M, BREITZIG M, LOCKEY R, et al. The dawn of succinylation; a posttranslational modification[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(2): C228 - C232.
- [3] SREEDHAR A, WIESE E K, HITOSUGI T. Enzymatic and metabolic regulation of lysine succinylation[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(2):166 - 171.
- [4] WANG Y, ZHANG J, LI B, et al. Advances of proteomics in novel PTM discovery: applications in cancer therapy[J]. *Small Methods*, 2019.
- [5] ZHANG Z H, TAN M J, XIE Z Y, et al. Identification of lysine succinylation as a new post-translational modification[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7:58 - 63.
- [6] CHEN H L, XU H, POTASH S, et al. Mild metabolic perturbations alter succinylation of mitochondrial proteins[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(11):2244 - 2252.
- [7] IBRAHIM L, STANTON C, NUTSCH K, et al. Succinylation of a KEAP1 sensor lysine promotes NRF2 activation[J]. *BioRxiv*, 2023:2023.05.08.539908.
- [8] SMESTAD J, ERBER L, CHEN Y, et al. Chromatin succinylation correlates with active gene expression and is perturbed by defective TCA cycle metabolism[J]. *iScience*, 2018, 2:63 - 75.
- [9] WANG Y G, GUO Y R, LIU K, et al. KAT2A coupled with the α -KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase[J]. *Nature*, 2017, 552(7684):273 - 277.
- [10] KARUNANIDHI A, BASU S, ZHAO X J, et al. Heptanoic and medium branched-chain fatty acids as anaplerotic treatment for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2023, 140(3):107689.
- [11] GUT P, MATILAINEN S, MEYER J G, et al. SUCLA2 mutations cause global protein succinylation contributing to the pathomechanism of a hereditary mitochondrial disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5927.
- [12] NAGY B, POLAK M, OZOHANICS O, et al. Structure of the dihydroliipoamide succinyltransferase (E2) component of the human α -ketoglutarate dehydrogenase complex (hKGDHc) revealed by cryo-EM and cross-linking mass spectrometry: implications for the overall hKGDHc structure[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(6):129889.
- [13] ALI H R, MICHEL C R, LIN Y H, et al. Defining decreased protein succinylation of failing human cardiac myofibrils in ischemic cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138:304 - 317.
- [14] GIBSON G E, XU H, CHEN H L, et al. α -ketoglutarate dehydrogenase complex-dependent succinylation of proteins in neurons and neuronal cell lines[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(1):86 - 96.
- [15] HAQUE M E, JAKARIA M, AKTHER M, et al. The GCN5: its biological functions and therapeutic potentials[J]. *Clin Sci*, 2021, 135(1):231 - 257.
- [16] TONG Y Y, GUO D, YAN D, et al. KAT2A succinyltransferase activity-mediated 14-3-3 ζ upregulation promotes β -catenin stabilization-dependent glycolysis and proliferation of pancreatic carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:1 - 10.
- [17] 安思铭. CPT1A 在乳腺癌细胞转移和脂质代谢中的作用研究[D]. 西安:陕西师范大学, 2020.
- [18] KURMI K, HITOSUGI S, WIESE E K, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A has a lysine succinyltransferase activity[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6):1365 - 1373.
- [19] 周奕含, 李泽生, 韩葳葳, 等. 大肠杆菌中高丝氨酸琥珀酰基转移酶的同源建模与对接研究[J]. *分子科学学报*, 2008, 24(2):144 - 148, 150.
- [20] ANAND C, SANTOSHI M, SINGH P R, et al. Rv0802c is an acyltransferase that succinylates and acetylates *Mycobacterium tuberculosis* nucleoid-associated protein HU[J]. *Microbiology (Reading)*, 2021, 167(7):10.1099/mic.0.001058.
- [21] ZHOU L S, WANG F, SUN R Q, et al. SIRT5 promotes IDH2 desuccinylation and G6PD deglutarylation to enhance cellular antioxidant defense[J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(6):811 - 822.
- [22] FIORENTINO F, CASTIELLO C, MAI A, et al. Therapeutic potential and activity modulation of the protein lysine deacylase sirtuin 5[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14):9580 - 9606.
- [23] LIN Z F, XU H B, WANG J Y, et al. SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1):191 - 195.
- [24] LI L, DONG Z, YANG J, et al. Progress in roles and mechanisms of deacetylase SIRT7[J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2019, 35(1):13 - 26.
- [25] LI L, SHI L, YANG S D, et al. SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12235.
- [26] BI S J, LIU Z P, WU Z M, et al. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(7):483 - 504.
- [27] YU H B, CHENG S T, REN F, et al. SIRT7 restricts HBV transcription and replication through catalyzing desuccinylation of histone H3 associated with cccDNA minichromosome[J]. *Clin Sci*, 2021, 135(12):1505 - 1522.
- [28] LI J L, LU L, LIU L L, et al. HDAC1/2/3 are major histone desuccinylases critical for promoter desuccinylation[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1):85.

- [29] HONG J Y, RAZA S H A, MA H M, et al. Multiple omics analysis reveals the regulation of SIRT5 on mitochondrial function and lipid metabolism during the differentiation of bovine preadipocytes [J]. *Genomics*, 2024, 116(1):110773.
- [30] ZHANG Y X, BHARATHI S S, RARDIN M J, et al. Lysine desuccinylase SIRT5 binds to cardiolipin and regulates the electron transport chain [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24):10239–10249.
- [31] WANG Y, JIN J, CHUNG M W H, et al. Identification of the YEATS domain of GAS41 as a pH-dependent reader of histone succinylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(10):2365–2370.
- [32] ZORRO SHAHIDIAN L, HAAS M, LE GRAS S, et al. Succinylation of H3K122 destabilizes nucleosomes and enhances transcription [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(3):e51009.
- [33] LIU X, RONG F J, TANG J H, et al. Repression of p53 function by SIRT5-mediated desuccinylation at Lysine 120 in response to DNA damage [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(4):722–736.
- [34] JING Y H, DING D B, TIAN G F, et al. Semisynthesis of site-specifically succinylated histone reveals that succinylation regulates nucleosome unwrapping rate and DNA accessibility [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(17):9538–9549.
- [35] JING Y H, LI X, LIU Z, et al. Roles of negatively charged histone lysine acylations in regulating nucleosome structure and dynamics [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:899013.
- [36] LIU J Y, SHANGGUAN Y, TANG D E, et al. Histone succinylation and its function on the nucleosome [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(15):7101–7109.
- [37] CHEN X F, TIAN M X, SUN R Q, et al. SIRT5 inhibits peroxisomal ACOX1 to prevent oxidative damage and is downregulated in liver cancer [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(5):e45124.
- [38] WANG C, ZHANG C, LI X, et al. CPT1A-mediated succinylation of S100A10 increases human gastric cancer invasion [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1):293–305.
- [39] 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.
- [40] ZHU Y Q, WANG Y, LI Y, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A promotes mitochondrial fission by enhancing MFF succinylation in ovarian cancer [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1):618.
- [41] LI X, ZHANG C, ZHAO T, et al. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):172.
- [42] YANG C F, ZHAO J, LIN C C, et al. Inhibition of integrin receptors reduces extracellular matrix levels, ameliorating benign prostate hyperplasia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 1):126499.
- [43] YANG X, WANG Z, LI X, et al. SHMT2 desuccinylation by SIRT5 drives cancer cell proliferation [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2):372–386.
- [44] LU X, YANG P F, ZHAO X R, et al. OGDH mediates the inhibition of SIRT5 on cell proliferation and migration of gastric cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2):111483.
- [45] SICULELLA L, GIANNOTTI L, DI CHIARA STANCA B, et al. Evidence for a negative correlation between human reactive enamine-imine intermediate deaminase A (RIDA) activity and cell proliferation rate; role of lysine succinylation of RIDA [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3804.
- [46] TENG P, CUI K S, YAO S R, et al. SIRT5-mediated ME2 desuccinylation promotes cancer growth by enhancing mitochondrial respiration [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1):65–77.
- [47] WANG F, CHEN H Y, CHEN Y, et al. Diet-induced obesity is associated with altered expression of sperm motility-related genes and testicular post-translational modifications in a mouse model [J]. *Theriogenology*, 2020, 158:233–238.
- [48] YANG Q Z, LIU X R, CHEN J, et al. Lead-mediated inhibition of lysine acetylation and succinylation causes reproductive injury of the mouse testis during development [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 318:30–43.
- [49] YANG Q Z, LI P F, WEN Y, et al. Cadmium inhibits lysine acetylation and succinylation inducing testicular injury of mouse during development [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 291:112–120.
- [50] 潘婷婷. 赖氨酸琥珀酰化在人成熟精子中的功能研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [51] FU J L, LI Y H, WANG L R, et al. Bovine serum albumin and skim-milk improve boar sperm motility by enhancing energy metabolism and protein modifications during liquid storage at 17 °C [J]. *Theriogenology*, 2017, 102:87–97.
- [52] LUO X, HUANG S H, LIANG M M, et al. The freezability of Mediterranean buffalo sperm is associated with lysine succinylation and lipid metabolism [J]. *FASEB J*, 2022, 36(12):e22635.
- [53] 刘银玲. 抑郁模型小鼠海马琥珀酰化修饰对能量代谢及神经可塑性的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [54] LIAN J, LIU W W, HU Q, et al. Succinylation modification: a potential therapeutic target in stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(4):781–787.
- [55] ZHOU B D, XIAO M, HU H, et al. Cardioprotective role of SIRT5 in response to acute ischemia through a novel liver-cardiac crosstalk mechanism [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:687559.
- [56] GREENE K S, LUKEY M J, WANG X Y, et al. SIRT5 stabilizes mitochondrial glutaminase and supports breast cancer tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(52):26625–26632.
- [57] SALOMONE F, PIPITONE R M, LONGO M, et al. SIRT5 rs12216101T>G variant is associated with liver damage and mitochondrial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2024, 80(1):10–19.
- [58] 杨丽芬, 赵钺沁, 周怡昆. 乙酰化、丙二酰化和琥珀酰化修饰与2型糖尿病关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(22):98–101.
- [59] OU T T, YANG W L, LI W J, et al. SIRT5 deficiency enhances the proliferative and therapeutic capacities of adipose-derived mesenchymal stem cells via metabolic switching [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5):e172.
- [60] 叶青, 陈晴. 我科学家揭示琥珀酰化修饰在新冠病毒感染中的作用 [N]. *科技日报*, 2022-07-18(3).

- [61] 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.
- [62] ZHANG X M, LIU J, CHENG Y J, et al. Metabolic enzyme Suctg2 maintains tolerogenicity of regulatory dendritic cells diffDCs by suppressing Lactb succinylation [J]. *J Autoimmun*, 2023, 138:103048.
- [63] FU J, HAN Z Y, WU Z B, et al. GABA regulates IL – 1 β production in macrophages[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(10):111770.
- [64] POLLETTA L, VERNUCCI E, CARNEVALE I, et al. SIRT5 regulation of ammonia – induced autophagy and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2):253 – 270.
- [65] SU Z P, LI J T, LIN J J, et al. TNF – α – induced KAT2A impedes BMMSC quiescence by mediating succinylation of the mitophagy – related protein VCP[J]. *Adv Sci*, 2023: e2303388.
- [66] ZHANG C H, HE X Y, SHENG Y, et al. Allicin regulates energy homeostasis through brown adipose tissue[J]. *iScience*, 2020, 23(5):101113.
- [67] ZHANG Y, LI T T, CAI X, et al. Sirt5 – mediated desuccinylation of OPTN protects retinal ganglion cells from autophagic flux blockade in diabetic retinopathy [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):63.
- [68] ZHAO S, WANG J M, YAN J, et al. BAG3 promotes autophagy and glutaminolysis via stabilizing glutaminase[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):284.
- [69] HUANG Y X, LU S H, CHEN Y, et al. Morphine induces HADHA succinylation, while HADHA desuccinylation alleviates morphine tolerance by influencing autophagy [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(3):1589 – 1600.
- [70] HUŁAS – STASIAK M, GAWRON A. Follicular atresia in the pre-pubertal spiny mouse (*Acomys cahirinus*) ovary [J]. *Apoptosis*, 2011, 16(10):967 – 975.
- [71] ESCOBAR M L, ECHEVERRÍA O M, ORTÍZ R, et al. Combined apoptosis and autophagy, the process that eliminates the oocytes of atretic follicles in immature rats[J]. *Apoptosis*, 2008, 13(10):1253 – 1266.
- [72] LE M L, LI J, ZHANG D L, et al. The emerging role of lysine succinylation in ovarian aging[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1):38.
- [73] MU R M, MA Z Y, LU C L, et al. Role of succinylation modification in thyroid cancer and breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(10):4683 – 4699.
- [74] THYGESEN C, BOLL I, FINSEN B, et al. Characterizing disease – associated changes in post – translational modifications by mass spectrometry [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15(3):245 – 258.
- [75] UDDIN M B, WANG Z S, YANG C F. The m6A RNA methylation regulates oncogenic signaling pathways driving cell malignant transformation and carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):61.
- [76] PATEL K, SOLOMON P D, WALSH J L, et al. The bromodomains of BET family proteins can recognize diacetylated histone H2A. Z[J]. *Protein Sci*, 2021, 30(2):464 – 476.

Research progress on protein modification by lysine succinylation

LIU Yi¹, MA Haidong¹, YUAN Xiameng¹, MO Sha¹, CHENG Jia¹,
ZHU Zhendong², ZENG Wenxian^{1*}

(1. School of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723001, China;

2. College of Animal Science and Technology, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China)

Abstract: Protein succinylation in organisms is a process wherein a succinyl donor covalently binds a succinyl group to one or more protein lysine residues through enzymatic or non-enzymatic means, which leads to significant chemical and structural changes to the modified protein to regulate the metabolism and signal transduction in the cell. In this paper, the site distribution, donor source, succinyltransferase and desuccinylase of protein succinylation modification reviewed and the important role of succinylation in energy metabolism, cell proliferation, male reproduction and autophagy were discussed, aiming to provide a reference to discover more enzymes and substrates related to succinylation modification.

Keywords: succinylation modification; transcription; proliferation; energy metabolism; immunity; autophagy; male reproduction