

· 基础研究 ·

棕榈酰化转移酶9调控非小细胞肺癌增殖、迁移、侵袭及相关机制研究

周 容,高琛梓,赵廷枫,顾 遥,王 倩*

南京医科大学罕见代谢性疾病研究重点实验室,生物化学与分子生物学系,江苏省人类功能基因组重点实验室,江苏 南京 211166

[摘要] **目的:**探讨棕榈酰化转移酶9(zinc finger DHHC-type containing 9,ZDHHC9)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)中的表达及预后,及ZDHHC9对NSCLC细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响及作用机制。**方法:**通过NCBI GEC数据库和基于基因表达水平值的交互式分析平台(gene expression profiling interactive analysis,GEPIA)数据库分析ZDHHC9在NSCLC中的表达及其与患者预后之间的关系。利用实时定量PCR(Real-time qPCR)检测正常支气管上皮细胞系(16HBE)及NSCLC细胞系(A549、H1299、H1703)的表达情况。在H1703和A549细胞系中敲降ZDHHC9,利用CCK-8实验检测细胞增殖能力,Transwell和划痕实验检测细胞迁移、侵袭能力,Western blot检测相关蛋白水平变化。**结果:** GEO和GEPIA数据库生物信息技术分析结果显示,ZDHHC9在NSCLC组织中较癌旁组织显著升高,并且ZDHHC9表达量与患者的无病生存率相关($P < 0.01$)。敲降ZDHHC9后,H1703和A549细胞增殖活力显著下降,同时侵袭和迁移能力受到抑制,并且敲降ZDHHC9降低NSCLC细胞脂肪酸合成关键酶的表达水平。**结论:** ZDHHC9可能通过调控NSCLC细胞脂肪酸合成促进NSCLC细胞的增殖、迁移和侵袭。

[关键词] 棕榈酰化转移酶9;非小细胞肺癌;增殖;迁移;侵袭;脂代谢

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)08-1061-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20230804

ZDHHC9 regulates the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer

ZHOU Rong, GAO Chenzi, ZHAO Tingfeng, GU Yao, WANG Qian*

Key Laboratory of Rare Metabolic Disease, Department of Molecular Biology and Biochemistry, Nanjing Medical University, the Key Laboratory of Human Functional Genomics of Jiangsu Province, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and prognosis of zinc finger DHHC-type containing 9(ZDHHC9) in non-small cell lung cancer(NSCLC) and explore its effect and mechanism on the proliferation, migration and invasion of NSCLC cells. **Methods:** The expressions of ZDHHC9 in NSCLC and its relationship with prognosis were analyzed by NCBI GEO datasets and Gene Expression Profiling Interactive Analysis(GEPIA) database. The expression levels of ZDHHC9 in normal bronchial epithelial cell line(16HBE) and NSCLC cell lines(A549, H1299, H1703) were detected by real-time qPCR. ZDHHC9 was knocked down by siRNA in H1703 and A549 cell lines. Cell proliferation was detected by CCK-8 assay. Cell migration and invasion were detected by transwell and scratch assay, and the indicated protein levels were detected by Western blot. **Results:** The results of GEO datasets and GEPIA data analysis showed that ZDHHC9 was significantly increased in NSCLC tissues compared with para-cancer tissues, and the expression level of ZDHHC9 correlated with disease-free survival of patients by GEPIA data analysis ($P < 0.01$). The proliferation activity of H1703 and A549 cells was significantly decreased following ZDHHC9 knockdown. Compared with control, inhibition of ZDHHC9 in both H1703 and A549 cells displayed significant decreases in the migratory and invasive abilities assessed by the wound healing and transwell assays. Of note, ZDHHC9 knocking down decreased the protein levels of key fatty acid synthesis enzymes in NSCLC cells. **Conclusion:** ZDHHC9 may promote proliferation, migration and invasion of NSCLC cells by regulating fatty acid synthesis.

[Key words] ZDHHC9; non-small cell lung cancer; proliferation; migration; invasion; fatty acid metabolism

[基金项目] 国家自然科学基金(82170838)

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(08): 1061-1067]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wqian@njmu.edu.cn

近年来肺癌的发病率日益增加,根据WHO国际癌症研究机构统计,2018年新增肺癌患者209万例(占癌症病例11.6%)和1769万例肺癌死亡病例(占全部肿瘤死亡患者18.4%),肺癌也是全球癌症致死的首位原因^[1]。据统计,2020年,中国肺癌新发病例总数约82万,肺癌成为最常见的恶性肿瘤,占中国癌症死亡率的23.8%^[2]。肺癌类型中,约90%是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),生存率低且预后较差。在过去20年里,针对NSCLC的分子靶向疗法和免疫疗法显著提高了NSCLC的治疗效果,但是耐药性的出现影响了NSCLC的治愈率和生存率^[3]。因此,进一步探究与NSCLC发生、发展相关的功能基因,探索新的发病机制和治疗靶点具有重要意义。

棕榈酰化修饰是指长链脂肪酸(通常是指16个碳的棕榈酸)通过硫酯键共价修饰到蛋白质半胱氨酸残基上,是一种广泛存在于生物体内动态、可逆的翻译后修饰形式,在调控蛋白质的转运、细胞定位和稳定性等方面都具有非常重要的作用,参与诸多生物学过程^[4]。催化棕榈酰化的酶属于蛋白质酰基转移酶(protein acyltransferase, PAT)家族,含有DHHC(Asp-His-His-Cys)序列,所以称为DHHC-PAT。由于DHHC基序形成锌指结构域,因此编码这些酶的基因称为锌指DHHC(ZDHHC)。现已发现24种人类ZDHHC基因,命名为ZDHHC1~24。棕榈酰化通过两步机制进行。第一步是DHHC基序中的半胱氨酸残基被来自棕榈酰-CoA的棕榈酸酰化,形成酰基酶中间体,这一步通常称为自棕榈酰化。第二步是将棕榈酰基部分转移到蛋白质底物中的半胱氨酸巯基上^[5]。

越来越多的研究表明多种疾病与蛋白质棕榈酰化有关,如病毒感染、神经系统疾病、免疫疾病及肿瘤的发生发展^[6-9]。ZDHHC酶在肿瘤中的作用十分复杂,按照目前的研究结果,可将其分为肿瘤抑制因子、癌蛋白和预后标志物。胃腺癌中发现ZDHHC2低表达,并与淋巴结转移相关,在高转移性小鼠结肠腺癌模型中也发现ZDHHC2表达较低,因此ZDHHC2可以作为肿瘤抑制因子^[10]。ZDHHC酶也可以被视为一种癌蛋白,如ZDHHC11在非小细胞肺癌和高级别膀胱癌的5号染色体上发生了扩增^[11]。在神经胶质瘤细胞中,高水平的ZDHHC5提示较差的预后,而ZDHHC5的过表达由肿瘤抑制蛋白p53的致癌突变驱动^[12]。ZDHHC9是ZDHHC家族中的一员,研究表明其通过发挥棕榈酰化酶的作用与乳腺癌、肾

癌和白血病等癌症的进展相关^[13-15]。但ZDHHC9在肺癌,特别是NSCLC发生发展中的作用尚不清楚。本研究探索了ZDHHC9蛋白对NSCLC细胞增殖、迁移和侵袭的影响,并探讨其可能的机制,为NSCLC的治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

正常支气管上皮细胞系16HBE和NSCLC细胞系(A549、H1299、H1703)均购自上海中国科学院生物化学与细胞生物学研究所,由本实验室保存。

DMEM培养基、胎牛血清(GIBCO公司,美国);TRIzol Reagent总RNA提取剂、脂质体Lipofectamine 2000(Invitrogen公司,美国);HiScript III RT SuperMix逆转录试剂盒、AceQ qPCR SYBR Green Master(南京诺唯赞生物科技有限公司);CCK8试剂盒(上海碧云天);CALNEXIN抗体(ENZO公司,美国);FASN抗体(10624-2-AP,上海Proteintech);ACC抗体(#3662,CST公司,美国);ACLY抗体(sc-517267, Santa Cruz公司,美国);HRP-羊抗鼠二抗(Jackson公司,美国);ECL发光液(上海天能);引物由上海捷瑞基因有限公司合成,干扰RNA(siRNA)由广州市锐博生物科技有限公司设计合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和siRNA转染

A549、H1703细胞用添加了10%胎牛血清、抗生素-抗真菌素的高糖DMEM培养基在37℃5%CO₂湿化空气中培养。收集处于对数生长期的细胞,使细胞浓度达到6×10⁴个/mL,按2 mL/孔将细胞铺于细胞培养板中,待次日细胞密度达到80%~90%时使用Lipofectamine 2000按照说明书进行转染。

靶向ZDHHC9的siRNA序列如下:siZDHHC9-1:5'-GGAACACCTTTTGTGTGA-3';siZDHHC9-2:5'-CTACAGCCATGGCAATATT-3';siZDHHC9-3:5'-CGCCTCGTATCAAGAATTT-3'。

1.2.2 RNA提取和实时定量PCR

收取细胞或相关转染后的细胞,使用TRIzol试剂按产品说明书提取总RNA,-80℃保存备用。按照逆转录试剂盒HiScript III RT SuperMix说明书进行cDNA合成,用AceQ qPCR SYBR Green Master试剂盒检测相关基因表达,以β-actin作为内参基因。

PCR条件:95℃预变性,10 min;95℃变性,15 s;60℃退火延伸,60 s;循环40次。2^{-ΔΔCt}方法用于RNA水平表达量分析。引物序列如下:ZDHHC9上

上游引物:5'-CCCAGGCAGGAACACCTTTT-3';下游引物:5'-CCGAGGAATCACTCCAGGG-3'; β -actin上游引物:5'-TGGAATCCTGTGGCATCCATGAAAC-3';下游引物:5'-TAAAACGCAGCTCAGTAACAGTCCG-3'。

1.2.3 细胞蛋白提取及Western blot

细胞板中加入适量RIPA裂解液,用细胞刮将细胞充分刮下放入1.5 mL EP管中,4 °C 12 000 r/min离心10 min,小心转移上清至另一套EP管中用BCA法进行蛋白浓度测定;在蛋白原液中加入5×上样缓冲液,混匀离心放入95 °C金属浴10 min,储存于-80 °C冰箱。

Western blot:用8% SDS-PAGE胶进行分离,并转移到PVDF膜上,膜用TBST buffer(10 mmol/L Tris, 150 mmol/L NaCl, 0.1% Tween-20, pH 7.2~7.6)配制的5%脱脂奶粉溶液封闭1 h,然后加入相应抗体4 °C孵育过夜,TBST洗涤后,加入HRP标记二抗室温孵育1 h,最后用ECL发光试剂盒显色。用Image J对条带进行灰度分析,计算蛋白的相对表达量。

1.2.4 细胞CCK-8增殖实验

收集处理完毕的细胞悬液,再用牛鲍板进行细胞计数,经计算配制成2 000个/mL细胞的细胞悬液,铺入96孔板中,每孔100 μ L,以10 μ L体积的CCK-8(Cell Counting Kit-8)试剂加入到每个孔中。37 °C避光反应1 h,反应结束后把细胞板放入酶标仪中震荡10 s,分别在450 nm和690 nm处读值并计算细胞的增殖能力。

1.2.5 Transwell实验

收集处理好的细胞于1.5 mL EP管中,1 500 r/min离心5 min,用高糖无血清培养基洗2~3次,用1 mL高糖无血清培养基重悬细胞混匀;用牛鲍板进行计数,将细胞(5×10^4 个细胞用于迁移实验; 1×10^5 个细胞用于侵袭实验)加在Transwell小室的正上方(进行侵袭实验要在Transwell小室上方中加基质胶),小室的底部刚好浸入500 μ L 20%的血清培养基中。培养24 h后,用药棉擦去上层膜上残留的细胞。先用多聚甲醛进行细胞固定30 min,再用结晶紫对小室底部的细胞进行60 min染色,最后用ddH₂O清洗3遍,风干,用倒置显微镜对小室底部的细胞进行拍照并用软件对细胞数进行统计。

1.2.6 划痕实验

在6孔板的底部平均划6条横线随后将细胞按照每孔 2×10^5 个细胞数铺于6孔板中,贴壁后分别转染相应小干扰RNA。48 h后用10 μ L的枪头在6孔板中划3条竖线(尽量保证竖线的宽度相等)。用

PBS吸去漂浮的细胞,两组尽量选择相似的区域且宽度一样的地方作为起始点,观察24~48 h,用照相机记录伤口愈合的情况。

1.3 统计学方法

实验数据采用Graphpad Prism 8.0统计软件进行统计分析并制图。实验结果以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于两组间的比较,使用 t 检验来确定是否具有统计学意义,使用ANOVA单因素方差分析进行多组间的比较。每组实验均重复3次, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ZDHHC9在非小细胞肺癌组织和细胞系中表达水平升高

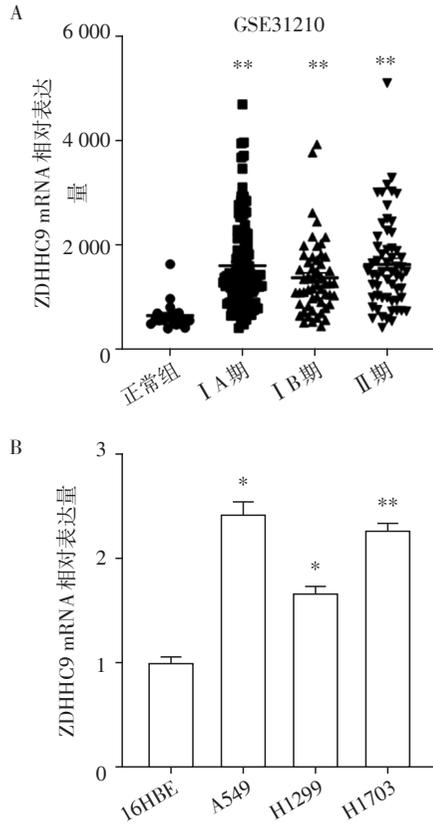
首先,通过生物信息技术在NCBI datasets GEO数据库(GSE31210)中分析了肺癌临床样本和正常肺组织样本,结果显示与正常肺组织相比,ZDHHC9在肺癌临床分期I A、I B、II阶段中表达量升高($P < 0.000 1$,图1A)。为了进一步确定ZDHHC9在正常的肺部组织细胞和NSCLC细胞中的表达水平是否存在同样差异,检测3种NSCLC细胞系(A549、H1299、H1703)中ZDHHC9相对于支气管上皮细胞(16HBE)的表达量,发现ZDHHC9在3种NSCLC细胞系中均表达升高($P < 0.001$,图1B)。

2.2 ZDHHC9表达水平升高与非小细胞肺癌预后不良相关

通过GEPIA网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析评价ZDHHC9表达与NSCLC患者预后的关系,结果显示ZDHHC9表达量与NSCLC总生存期没有差异(图2A),但与NSCLC的无病生存期有显著差异,ZDHHC9高表达组的预后显著低于低表达组($HR=1.4, P=0.008 5$,图2B)。以上结果表明ZDHHC9在肺癌患者中表达明显上升且其表达水平与NSCLC患者的预后不良密切相关。

2.3 敲降ZDHHC9抑制非小细胞肺癌细胞增殖

为了深入了解ZDHHC9在NSCLC发生发展中的作用,选用2种NSCLC细胞系H1703和A549,设计3条干扰RNA(siZDHHC9)进行敲降,Real-time qPCR验证敲降效率。发现干扰后,ZDHHC9的mRNA水平较对照组均明显降低($P < 0.01, P < 0.001$,图3A、B)。后续我们选择siZDHHC9-2开展相关实验。为确定ZDHHC9对细胞增殖的影响,利用CCK8法检测了ZDHHC9敲降后的细胞增殖活力,结果表明,敲降ZDHHC9能显著抑制H1703细胞(图3C)和A549细



A:分析GEO DataSets 肺癌临床标本芯片(GSE31210)中ZDHHC9在临床分期 I A、I B、II 阶段中的表达量;B:16HBE、A549、H1299、H1703 细胞中ZDHHC9的 mRNA 水平($n=3$)。与正常组或16HBE比较,* $P < 0.001$,** $P < 0.0001$ 。

图1 ZDHHC9在非小细胞肺癌组织和细胞系中表达水平升高

Figure 1 The expression level of ZDHHC9 was increased in non-small cell lung cancer tissues and cell lines

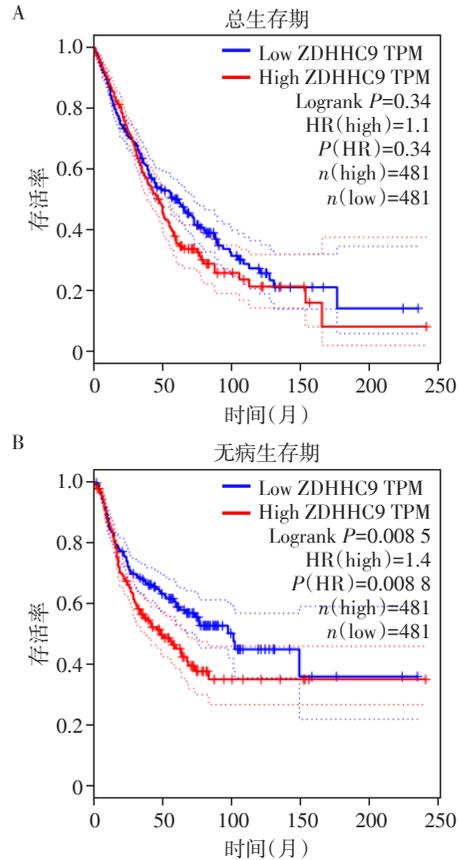
胞(图3D)的增殖活力($P < 0.05$)。

2.4 敲降ZDHHC9抑制非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭

为了研究ZDHHC9是否影响NSCLC细胞的迁移和侵袭,首先用划痕实验检测了ZDHHC9敲降后的NSCLC细胞。结果表明,在H1703细胞(图4A)和A549细胞(图4B)中ZDHHC9的表达水平降低后划痕伤口愈合较为缓慢,表明敲降ZDHHC9后会抑制NSCLC细胞的迁移。接下来,采用Transwell实验做进一步检测。通过观察转移到Transwell小室底部的细胞数量,我们发现ZDHHC9表达降低后,H1703细胞(图4C、E)和A549细胞(图4D、F)发生迁移和侵袭的数目明显减少,表明敲降ZDHHC9后可以抑制NSCLC细胞的迁移和侵袭。

2.5 敲降ZDHHC9抑制脂肪酸合成关键酶的表达

为了进一步探究ZDHHC9促进NSCLC细胞增



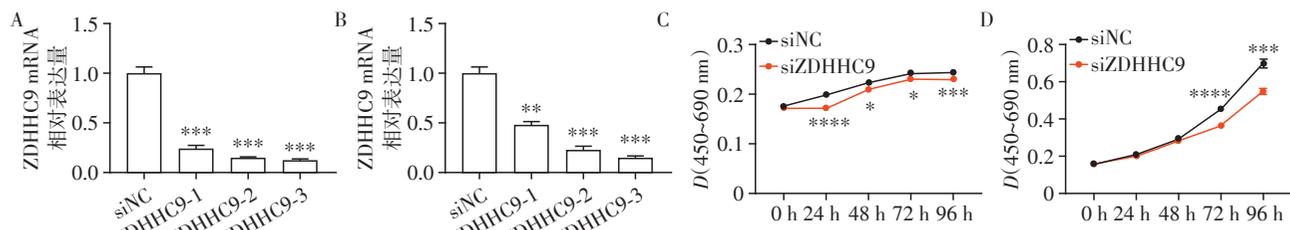
通过<http://gepia.cancer-pku.cn/>网站预测ZDHHC9表达水平与肺癌患者总生存率(A)和无病生存率(B)的关系。ZDHHC9高表达的患者生存期用红色表示,ZDHHC9低表达的患者生存期用蓝色表示。

图2 ZDHHC9表达水平升高与非小细胞肺癌预后不良相关
Figure 2 Increased ZDHHC9 expression is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer

殖侵袭迁移的机制,利用TCGA数据集对患者进行基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA),结果显示ZDHHC9表达与脂肪酸代谢及脂肪酸合成呈正相关(图5A、B, $P < 0.01$)。进一步在H1703细胞中敲降ZDHHC9后,检测3个脂肪酸合成关键酶脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)、ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的蛋白表达变化。结果显示,与对照组相比,ZDHHC9敲降后脂肪酸合成关键酶的表达水平均显著降低(图5C、D, $P < 0.05$),提示ZDHHC9可能通过调控脂肪酸合成代谢促进NSCLC细胞增殖侵袭迁移。

3 讨论

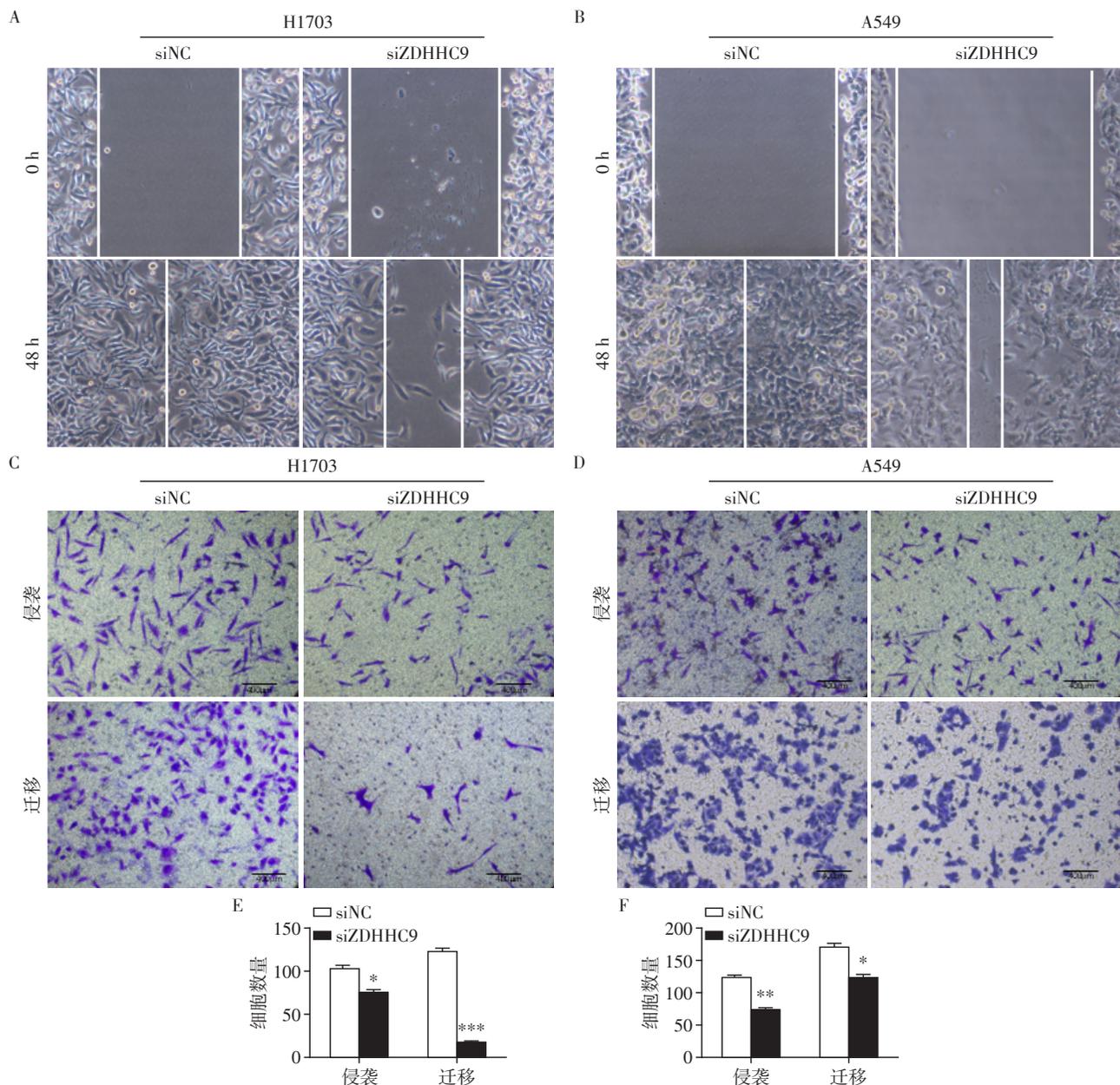
蛋白质的翻译后修饰是调控蛋白功能的关键步骤,在癌细胞中,通过调节增殖相关的蛋白质翻译后修饰持续提供增殖信号,导致癌细胞的异常增



A、B: 转染 ZDHHC9 小干扰 RNA (siZDHHC9), 分别检测 H1703 细胞(A)和 A549 细胞(B)中 ZDHHC9 的 mRNA 水平; C、D: CCK8 法检测 ZDHHC9 敲降后 H1703 细胞(C)和 A549 细胞(D)的增殖能力。与 siNC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ ($n=3$)。

图3 敲降 ZDHHC9 抑制非小细胞肺癌细胞增殖

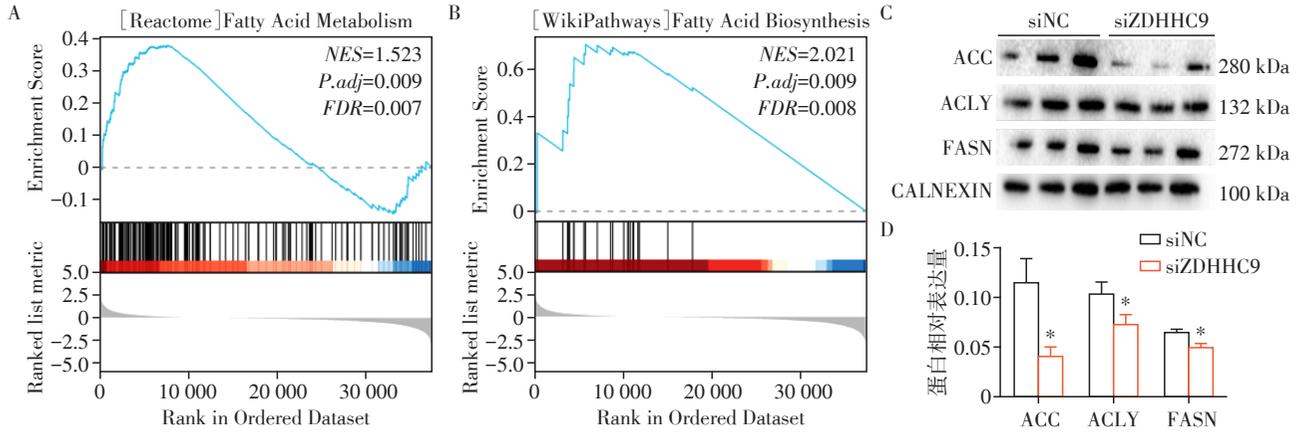
Figure 3 Knockdown of ZDHHC9 inhibits NSCLC cells proliferation



转染 siZDHHC9 后收取细胞, 进行后续实验检测。A、B: H1703 细胞(A)和 A549 细胞(B)中的细胞划痕实验($\times 100$); C、D: 在 H1703 细胞(C)和 A549 细胞(D)中的 Transwell 实验($\times 200$); E、F: H1703 细胞(E)以及 A549 细胞(F)迁移和侵袭数目的统计。与 siNC 组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$ ($n=3$)。

图4 敲降 ZDHHC9 抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭能力

Figure 4 Knockdown of ZDHHC9 inhibits the migration and invasion of NSCLC cells



A、B: 在TCGA数据集中对ZDHHC9进行GSEA分析; C、D: Western blot检测ZDHHC9敲降后H1703细胞脂肪酸合成关键酶蛋白水平及定量分析结果, 与siNC组比较, * $P < 0.05$ ($n=3$)。

图5 敲降ZDHHC9抑制脂肪酸合成关键酶的表达

Figure 5 Knockdown of ZDHHC9 inhibits the expression of key enzymes in fatty acid synthesis

殖。蛋白质翻译后修饰包括乙酰化、过硫化、甲基化、泛素化和脂质化^[16]。肉豆蔻酰化、异戊烯化和棕榈酰化是最常见的脂质修饰^[17]。近年来, 研究发现蛋白棕榈酰化在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、RAS 基因 (ratsarcoma, RAS)、细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 等多种肿瘤相关信号通路中起重要作用, 影响肿瘤的发生发展和治疗效果。越来越多的证据表明 ZDHHC 家族成员影响肿瘤的发生和发展, 如: ZDHHC2 的表达量减少与胃癌预后不良相关; ZDHHC7 和 ZDHHC22 介导的棕榈酰化可激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2) 从而促进垂体瘤细胞增殖^[10, 18]。

ZDHHC9 为棕榈酰基转移酶家族中的一员, 已有报道称 ZDHHC9 与肿瘤发生进程密切相关, ZDHHC9 失活导致白血病关键致癌基因 RAS 棕榈酰化减少从而抑制白血病发展^[15]; 通过特异性突变 ZDHHC9 减弱 PD-L1 棕榈酰化, 可使乳腺癌细胞对 T 细胞杀伤敏感, 从而抑制肿瘤生长^[13]; ZDHHC9 介导的 GLUT1 棕榈酰化促进胶质母细胞瘤糖酵解和肿瘤发生^[19]。但 ZDHHC9 和 NSCLC 的关系鲜有报道。本研究通过 GEO 数据库发现 ZDHHC9 在 NSCLC 组织中表达量显著升高, 并且经过 GEPIA 数据库分析发现其高表达与患者无病生存率负相关, 提示 ZDHHC9 可能参与 NSCLC 发生发展。本研究结果显示敲降 ZDHHC9, 可以抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 这些结论与之前 ZDHHC9 在其他肿瘤中起抑制肿瘤发生发展的结论相一致, 提示 ZDHHC9 在

NSCLC 的发生发展中发挥作用。

代谢重编程是肿瘤细胞的特征之一。近年来脂质合成分解、氧化磷酸化及氨基酸代谢异常变化引起的细胞能量失调成为肿瘤新特征^[20]。脂肪酸代谢作为脂质代谢中的重要组成部分, 不仅对正常细胞的生长、发展具有重要意义, 而且对肿瘤的发生、发展、转移具有重要作用。研究表明, 2 个棕榈酰基转移酶 ZDHHC4 和 ZDHHC5 分别在高尔基体和细胞质膜上对脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase, CD36) 进行棕榈酰化修饰, 从而维持 CD36 的质膜定位并促进其脂肪酸吸收的活性^[21]。脂肪酸合成已在多种肿瘤类型中被报道与肿瘤的增殖和转移相关, 如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌等^[22]。脂肪酸合成是一个多步骤的过程, 脂肪酸合成过程中的关键酶如 FAS、ACC、ACLY 等与肿瘤的发展可能有密切联系。肿瘤细胞在面对营养剥夺和缺氧条件时, 会上调糖脂代谢相关基因面对应激进而保护细胞免于死亡^[20, 23]。本研究结果发现, 敲除 ZDHHC9 后脂肪酸合成关键酶表达显著下调, 提示 ZDHHC9 可能通过参与调控脂肪酸合成, 引起 NSCLC 细胞代谢重编程, 从而促进其增殖、迁移和侵袭, 但具体机制还需进一步深入研究。

综上所述, 本研究发现敲降 ZDHHC9 能抑制 NSCLC 细胞系 H1703 和 A549 的增殖、迁移和侵袭, ZDHHC9 可能是通过代谢重编程, 改变脂肪酸合成代谢参与 NSCLC 的发生发展, 为探究 NSCLC 的致病机制和靶向治疗提供了新的理论依据。

[参考文献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global

- cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249
- [3] WANG M, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1345-1356
- [4] ELLIOT MURPHY R, BANERJEE A. *In vitro* reconstitution of substrate S-acylation by the zDHHC family of protein acyltransferases[J]. *Open Biol*, 2022, 12(4):210390
- [5] CHAMBERLAIN L H, SHIPSTON M J. The physiology of protein S-acylation[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(2):341-376
- [6] MESQUITA F S, ABRAMI L, SERGEEVA O, et al. S-acylation controls SARS-CoV-2 membrane lipid organization and enhances infectivity [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(20):2790-807 e8
- [7] RAMOS A K S, CALDAS-ROSA E C C, FERREIRA B M, et al. ZDHHC9 X-linked intellectual disability: clinical and molecular characterization [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191(2):599-604
- [8] CHONG X, ZHU L, YU D, et al. ZDHHC9 promotes colon tumor growth by inhibiting effector T cells[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(1):5
- [9] ZHOU B, HAO Q, LIANG Y, et al. Protein palmitoylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(1):3-26
- [10] YAN S M, TANG J J, HUANG C Y, et al. Reduced expression of ZDHHC2 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in gastric adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56366
- [11] YAMAMOTO Y, CHOCHI Y, MATSUYAMA H, et al. Gain of 5p15.33 is associated with progression of bladder cancer[J]. *Oncology*, 2007, 72(1-2):132-8
- [12] CHEN X, MA H, WANG Z, et al. EZH2 palmitoylation mediated by ZDHHC5 in p53-mutant glioma drives malignant development and progression[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18):4998-5010
- [13] YANG Y, HSU J M, SUN L, et al. Palmitoylation stabilizes PD-L1 to promote breast tumor growth [J]. *Cell Res*, 2019, 29(1):83-86
- [14] LIU Z, LIU C, XIAO M, et al. Bioinformatics analysis of the prognostic and biological significance of ZDHHC-Protein acyltransferases in kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:565414
- [15] LIU P, JIAO B, ZHANG R, et al. Palmitoylacyltransferase Zdhhc9 inactivation mitigates leukemogenic potential of oncogenic Nras[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1225-1228
- [16] LIN H, CAROLL K S. Introduction: posttranslational protein modification[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(3):887-888
- [17] CHEN B, SUN Y, NIU J, et al. Protein lipidation in cell signaling and diseases: function, regulation, and therapeutic opportunities [J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25(7):817-831
- [18] SOSA L D V, PETITI J P, PICECH F, et al. The ER α membrane pool modulates the proliferation of pituitary tumours [J]. *J Endocrinol*, 2019, 240(2):229-241
- [19] ZHANG Z, LI X, YANG F, et al. DHHC9 - mediated GLUT1 S-palmitoylation promotes glioblastoma glycolysis and tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5872
- [20] MIRANDA - GONCALVES V, LAMEIRINHAS A, HENRIQUE R, et al. The metabolic landscape of urological cancers: new therapeutic perspectives [J]. *Cancer Lett*, 2020, 477:76-87
- [21] WANG J, HAO J W, WANG X, et al. DHHC4 and DHHC5 facilitate fatty acid uptake by palmitoylating and targeting CD36 to the plasma membrane [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1):209-221 e5
- [22] CHENG C, GENG F, CHENG X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):27
- [23] 张潇月, 郑月, 蒋厅. ALCAT1缺失在KRAS诱导肺腺癌中的作用及机制研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(7):932-940

[收稿日期] 2023-03-17

(本文编辑:唐震)