

เมแทบอลิซึมของเซลล์กับการควบคุมการแสดงออกของยีนผ่านกลไกอีพิเจเนติกในพืช

บทคัดย่อ

การแสดงออกของยีนในพืชไม่ได้ถูกควบคุมด้วยลำดับเบสของดีเอ็นเอเพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นอยู่กับ การดัดแปลงทางเคมีของดีเอ็นเอและโปรตีนฮิสโตน ซึ่งเรียกรวมว่า “การควบคุมแบบอีพิเจเนติก” กระบวนการเหล่านี้ต้องอาศัยสารเมแทบอลิซึมจากปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมภายในเซลล์เป็นสารตั้งต้น ผู้ให้หมู่เคมี หรือโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ เช่น acetyl coenzyme A, S-adenosylmethionine, α -ketoglutarate และ nicotinamide adenine dinucleotide ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมจึงสามารถส่งผลโดยตรงต่อโครงสร้างโครมาตินและการทำงานของยีนได้

ความก้าวหน้าที่สำคัญในปัจจุบันคือการค้นพบว่าเอนไซม์เมแทบอลิซึมหลายชนิดสามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสและสร้างสารเมแทบอลิซึมในบริเวณใกล้เคียงกับยีนเป้าหมาย ทำให้เซลล์ควบคุมการดัดแปลงฮิสโตนและดีเอ็นเอได้อย่างจำเพาะ การเชื่อมโยงระหว่างเมแทบอลิซึมกับอีพิเจเนติกจึงเป็นกลไกสำคัญที่ช่วยให้พืชปรับการเจริญเติบโต พัฒนาการ และการตอบสนองต่อสภาพแวดล้อม บทความนี้อธิบายบทบาทของ acetyl-CoA, NAD^+ , S-adenosylmethionine และ α -ketoglutarate ในการควบคุมเอซิติเลชัน ดีแอซิติเลชัน เมทิลเลชัน และดีเมทิลเลชันของโครมาติน ตลอดจนความสำคัญของการแบ่งพื้นที่เมแทบอลิซึมภายในนิวเคลียสของเซลล์พืช

คำสำคัญ: อีพิเจเนติก เมแทบอลิซึมของพืช โครมาติน ฮิสโตน การแสดงออกของยีน acetyl-CoA S-adenosylmethionine

บทนำ

ภายในนิวเคลียสของเซลล์ยูแคริโอต ดีเอ็นเอไม่ได้อยู่ในรูปสายอิสระ แต่รวมตัวกับโปรตีนฮิสโตนเป็นโครงสร้างที่เรียกว่าโครมาติน การจัดเรียงตัวของโครมาตินมีผลโดยตรงต่อความสามารถของโปรตีนควบคุมการถอดรหัสในการเข้าถึงยีน หากโครมาตินอยู่ในสภาพคลายตัว ยีนมักถูกถอดรหัสได้ง่าย แต่ถ้าโครมาตินอัดแน่น ยีนบริเวณนั้นมักถูกยับยั้ง

เซลล์สามารถปรับโครงสร้างโครมาตินได้โดยเติมหรือกำจัดหมู่เคมีบนดีเอ็นเอและฮิสโตน ตัวอย่างที่สำคัญ ได้แก่

- เมทิลเลชันของดีเอ็นเอ
- แอซิติเลชันและดีแอซิติเลชันของฮิสโตน
- เมทิลเลชันและดีเมทิลเลชันของฮิสโตน
- ฟอสโฟรีเลชันของฮิสโตน
- การเติมหมู่เอซิติลชนิดต่าง ๆ บนกรดอะมิโนไลซีน

การคัดแปลงเหล่านี้ไม่เปลี่ยนลำดับเบสของดีเอ็นเอ แต่สามารถเปลี่ยนระดับการแสดงออกของยีนได้ จึงเรียกว่า **การควบคุมแบบอีพิเจเนติก**

พืชเป็นสิ่งมีชีวิตที่ไม่สามารถเคลื่อนย้ายออกจากสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมได้ จึงต้องอาศัยกลไกการปรับตัวภายในเซลล์อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อพืชเผชิญความแห้งแล้ง อุณหภูมิสูง การขาดธาตุอาหาร น้ำท่วม หรือการเปลี่ยนแปลงของแสง กระบวนการเมแทบอลิซึมจะเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่งผลต่อปริมาณสารเมแทบอลิต์ที่ใช้ในการคัดแปลงโครมาติน ทำให้พืชปรับการเปิดและปิดยีนให้เหมาะสมกับสภาพแวดล้อมได้

เมแทบอลิซึมกับการควบคุมโครมาติน

เอนไซม์ที่เติมหมู่เคมีบนโครมาตินมักเรียกว่า **writer** ส่วนเอนไซม์ที่กำจัดหมู่เคมีเรียกว่า **eraser** เอนไซม์เหล่านี้ทำงานไม่ได้หากขาดสารตั้งต้นหรือโคแฟกเตอร์จากเมแทบอลิซึม ตัวอย่างเช่น

สารเมแทบอลิต์	บทบาทต่อโครมาติน
Acetyl-CoA	ให้หมู่แอซิติลสำหรับแอซิติลเลชันของฮิสโตน
NAD ⁺	เป็นโคซับสเตรตของเอนไซม์ดีแอซิติเลสกลุ่ม sirtuin
S-adenosylmethionine หรือ SAM	ให้หมู่เมทิลแกดดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และฮิสโตน
α -Ketoglutarate หรือ α -KG	เป็นโคซับสเตรตของเอนไซม์ดีเมทิลเลสกลุ่ม JmjC
ATP	ให้หมู่ฟอสเฟตแก่ปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชันของฮิสโตน
Acyl-CoA ชนิดต่าง ๆ	ใช้เติมหมู่ crotonyl, butyryl, lactyl และหมู่แอซิดอื่น ๆ

ดังนั้น เมแทบอลิซึมจึงไม่ได้ทำหน้าที่เพียงสร้างพลังงานหรือสารชีวโมเลกุลเท่านั้น แต่ยังทำหน้าที่เป็นระบบส่งสัญญาณที่แจ้งให้นิวเคลียสทราบถึงสถานะทางโภชนาการ พลังงาน และสิ่งแวดล้อมของเซลล์

Acetyl-CoA กับแอซิติลเลชันของฮิสโตน

1. หลักการของแอซิติลเลชัน

แอซิติลเลชันของฮิสโตนเกิดจากเอนไซม์ **histone acetyltransferase** หรือ **HAT** ซึ่งถ่ายโอนหมู่แอซิติลจาก acetyl-CoA ไปยังหมู่เอมิโนของกรดอะมิโนไลซีนบนฮิสโตน การเติมหมู่แอซิติลช่วยลดประจุบวกของฮิสโตน ทำให้แรงดึงดูดระหว่างฮิสโตนกับดีเอ็นเอที่มีประจุลบลดลง โครมาตินจึงคลายตัวและเอื้อต่อการถอดรหัสยีน

ระดับของ acetyl-CoA จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดระดับแอซิติเลชันของฮิสโตน หากเซลล์มี acetyl-CoA สูง การแอซิติเลชันอาจเพิ่มขึ้นและกระตุ้นการแสดงออกของยีนบางกลุ่ม แต่ผลที่เกิดขึ้นยังขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ acetyl-CoA และเอนไซม์ HAT ภายในนิวเคลียสด้วย

2. แหล่งกำเนิด acetyl-CoA ในเซลล์พืช

พืชสามารถสร้าง acetyl-CoA ได้จากหลายเส้นทาง ได้แก่

1. การเปลี่ยนไพรูเวตเป็น acetyl-CoA โดย pyruvate dehydrogenase complex หรือ PDC
2. การสลายกรดไขมันแบบเบตาออกซิเดชันในเปอร์ออกซิโซม
3. การเปลี่ยนซิเตรตเป็น acetyl-CoA โดย ATP-citrate lyase หรือ ACLY
4. การเปลี่ยนอะซิเตตเป็น acetyl-CoA โดย acetyl-CoA synthetase หรือ ACS1

แผนภาพในหน้า 3 ของเอกสารต้นฉบับแสดงให้เห็นว่า acetyl-CoA จากไมโทคอนเดรีย ไซโทซอล และการสลายกรดไขมันสามารถเชื่อมโยงกับกระบวนการแอซิติเลชันของฮิสโตนในนิวเคลียสได้

3. การสร้าง acetyl-CoA ภายในนิวเคลียส

แนวคิดสำคัญประการหนึ่งคือ acetyl-CoA ที่ใช้ในการดัดแปลงฮิสโตนอาจไม่ได้แพร่เข้าสู่นิวเคลียสจากไซโทซอลทั้งหมด แต่สามารถผลิตขึ้นภายในนิวเคลียสโดยเอนไซม์เมแทบอลิซึมที่เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส

ในข้าวพบว่า ATP-citrate lyase บางส่วนอยู่ภายในนิวเคลียสและสามารถจับกับเอนไซม์ histone acetyltransferase 1 หรือ HAT1 เอนไซม์ทั้งสองทำงานร่วมกันเพื่อสร้าง acetyl-CoA และเติมหมู่แอซิติลบนฮิสโตนในตำแหน่งเฉพาะ เช่น H4K5 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจำลองดีเอ็นเอและการแสดงออกของยีนในเนื้อเยื่อเอนโดสเปิร์ม

กลไกนี้แสดงให้เห็นว่าเซลล์ไม่จำเป็นต้องเพิ่ม acetyl-CoA ทั่วทั้งนิวเคลียส แต่สามารถสร้าง acetyl-CoA เฉพาะบริเวณใกล้ยีนเป้าหมายได้ ทำให้การควบคุมยีนมีความแม่นยำมากขึ้น

สำหรับ ACS1 ในพืช พบว่ามีบทบาทในการสร้าง acetyl-CoA และการกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้ระดับ acetyl-CoA ลดลง ส่งผลต่อการเจริญเติบโตและช่วงเวลาการออกดอก อย่างไรก็ตาม บทบาทโดยตรงของ ACS1 ต่อแอซิติเลชันของฮิสโตนในพืชยังต้องศึกษาเพิ่มเติม

NAD⁺ กับการดีแอซิติเลชันของฮิสโตน

การดีแอซิติเลชันเป็นกระบวนการกำจัดหมู่แอซิติลออกจากฮิสโตน โดยทั่วไปทำให้โครมาตินมีการอัดแน่นขึ้นและลดการแสดงออกของยีน เอนไซม์ที่ทำหน้าที่นี้เรียกว่า **histone deacetylase** หรือ **HDAC**

เอนไซม์ดีแอซีทิลเลสบางกลุ่ม โดยเฉพาะ **sirtuin** หรือ **SIR2** ต้องใช้ NAD^+ เป็นโคซับสเตรต ดังนั้น ระดับและการกระจายตัวของ NAD^+ ภายในเซลล์จึงควบคุมการทำงานของ sirtuin ได้

การสังเคราะห์ NAD^+ ในพืช

พืชสามารถสังเคราะห์ NAD^+ เริ่มต้นจากกรดแอมิโนแอสพาร์เทต โดยผ่านเอนไซม์หลายชนิด ได้แก่

- L-aspartate oxidase
- Quinolate synthetase
- Quinolate phosphoribosyltransferase
- Nicotinate/nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase หรือ NMNAT
- NAD synthetase

ขั้นตอนเริ่มต้นบางส่วนเกิดขึ้นในพลาสติด ส่วนขั้นตอนปลายเกิดขึ้นในไซโทซอล นอกจากนี้ เซลล์ยังมีกระบวนการนำสารที่เกิดจากการสลาย NAD^+ กลับมาใช้ใหม่ เพื่อรักษาระดับ NAD^+ ภายในเซลล์

ในเซลล์สัตว์ NMNAT1 ทำหน้าที่สร้าง NAD^+ ภายในนิวเคลียสโดยตรง เพื่อสนับสนุนการทำงานของ sirtuin หลักฐานดังกล่าวทำให้เกิดข้อเสนอสว่าเซลล์พืชอาจมีกลไกการสร้าง NAD^+ ภายในนิวเคลียสในลักษณะคล้ายกัน แม้ว่าจะจำเป็นต้องมีการพิสูจน์โดยตรงเพิ่มเติม

ความสัมพันธ์นี้ทำให้ NAD^+ เป็นตัวเชื่อมระหว่างสถานะพลังงานและรีดอกซ์ของเซลล์กับการควบคุมโครมาติน กล่าวคือ เมื่ออัตราส่วน NAD^+ ต่อ NADH เปลี่ยนแปลง การทำงานของ sirtuin และระดับแอซีทิลเลชันของฮิสโตนอาจเปลี่ยนตามไปด้วย

S-Adenosylmethionine กับเมทิลเลชันของดีเอ็นเอและฮิสโตน

1. SAM ในฐานะผู้ให้หมู่เมทิล

S-adenosylmethionine หรือ SAM เป็นสารให้หมู่เมทิลที่สำคัญในการเมทิลเลชันของดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และโปรตีนฮิสโตน SAM ถูกสร้างขึ้นจากเมไทโอนีนและ ATP โดยเอนไซม์ **methionine adenosyltransferase** หรือ **MAT**

เมื่อ SAM ให้หมู่เมทิลแล้ว จะเปลี่ยนเป็น S-adenosylhomocysteine หรือ SAH ซึ่งสามารถยับยั้งเอนไซม์ methyltransferase ได้ SAH จึงต้องถูกสลายโดยเอนไซม์ S-adenosylhomocysteine hydrolase หรือ SAHH ให้เป็นโฮโมซิสเทอีนและอะดีโนซีน โฮโมซิสเทอีนสามารถกลับเข้าสู่วัฏจักรเพื่อสร้างเมไทโอนีนและ SAM ใหม่ได้

2. วัฏจักรหนึ่งคาร์บอนกับอีพิเจเนติก

การสร้าง SAM เป็นส่วนหนึ่งของเมแทบอลิซึมหนึ่งคาร์บอน โดย methionine synthase หรือ MS ถ่ายโอนหมู่เมทิลจาก 5-methyl-tetrahydrofolate ไปยังโฮโมซิสเทอีนเพื่อสร้างเมไทโอนีน กระบวนการนี้แสดงให้เห็นว่าเมแทบอลิซึมของโฟเลตเมไทโอนีน และกัมมันตภาพมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการควบคุมอีพิเจเนติก

ใน Arabidopsis มี methionine synthase หลายไอโซฟอร์ม โดย MS1 มีบทบาทเด่นในการสร้างเมไทโอนีน เมื่อ MS1 สูญเสียหน้าที่ ระดับเมทิลเลชันของดีเอ็นเอและ H3K9me2 ลดลง ส่งผลให้ยีนและทรานสคริปชันที่ควรถูกปิดสามารถกลับมาแสดงออกได้

3. MAT ภายในนิวเคลียส

Arabidopsis มีเอนไซม์ MAT อย่างน้อยสี่ชนิด ได้แก่ MAT1–MAT4 โดย MAT4 มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาระดับ SAM ของเซลล์ และมีผลต่อเมทิลเลชันของดีเอ็นเอและฮิสโตน H3K9

สิ่งที่น่าสนใจคือ MAT ทั้งสี่ชนิดพบได้บางส่วนภายในนิวเคลียส โดย MAT3 สามารถจับกับ DNA topoisomerase VI และช่วยรักษาระดับ H3K9me2 บริเวณเฮเทอโรโครมาติน การค้นพบนี้สนับสนุนแนวคิดที่ว่า SAM สามารถสร้างขึ้นเฉพาะบริเวณภายในนิวเคลียส เพื่อส่งให้เอนไซม์ methyltransferase ที่ทำงานอยู่ใกล้เคียง

นอกจากนี้ SAHH1 ยังพบภายในนิวเคลียสและช่วยกำจัด SAH ซึ่งเป็นสารยับยั้ง methyltransferase จึงอาจกล่าวได้ว่า นิวเคลียสมีองค์ประกอบของเมแทบอลิซึมหนึ่งคาร์บอนที่ค่อนข้างสมบูรณ์ ทั้งการสร้าง SAM การใช้ SAM และการกำจัด SAH

แผนภาพในหน้า 6 ของเอกสารแสดงการเชื่อมโยงระหว่าง MS, MAT และ SAHH กับการเมทิลเลชันของฮิสโตนตำแหน่ง H3K4, H3K9, H3K27 และ H3K36 รวมถึงการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ COMPASS, PRC2 และ SUVH4/5/6

α -Ketoglutarate กับการดีเมทิลเลชันของฮิสโตน

1. α -KG เป็นโคซับสเตรตของเอนไซม์ JmjC

การเมทิลเลชันของฮิสโตนสามารถย้อนกลับได้โดยเอนไซม์ histone demethylase เอนไซม์กลุ่มสำคัญคือโปรตีนที่มีโดเมน Jumonji C หรือ JmjC ซึ่งต้องใช้ α -ketoglutarate, Fe^{2+} และออกซิเจนในการกำจัดหมู่เมทิลออกจากไลซีนบนฮิสโตน

ดังนั้น ระดับ α -KG ภายในเซลล์ โดยเฉพาะบริเวณใกล้เคียงกับโครมาติน จึงมีผลต่อกิจกรรมของเอนไซม์ JMJ โดยตรง

2. การสร้าง α -KG

α -KG เป็นสารตัวกลางสำคัญในวัฏจักรกรดไตรคาร์บอกซิลิกหรือวัฏจักร TCA ในพืช α -KG ส่วนใหญ่เกิดจากการเปลี่ยนไอโซซิเตรตโดยเอนไซม์ isocitrate dehydrogenase ซึ่งแบ่งเป็นสองกลุ่ม ได้แก่

- NAD^+ -dependent isocitrate dehydrogenase ในไมโทคอนเดรีย
- NADP^+ -dependent cytosolic isocitrate dehydrogenase หรือ cICDH ในไซโทซอล

การสูญเสียหน้าที่ของ cICDH ใน Arabidopsis ทำให้ระดับ α -KG ลดลง ส่งผลให้เอนไซม์ดีเมทิลเลส JMJ14, JMJ15 และ JMJ18 ทำงานลดลง ระดับ H3K4me3 จึงเพิ่มขึ้น และการตอบสนองของพืชต่ออุณหภูมิสูงเปลี่ยนแปลงไป

3. KGDH ในฐานะตัวควบคุม α -KG ภายในนิวเคลียส

α -Ketoglutarate dehydrogenase หรือ KGDH เป็นเอนไซม์สำคัญในวัฏจักร TCA ทำหน้าที่เปลี่ยน α -KG เป็น succinyl-CoA เอนไซม์นี้ประกอบด้วยหน่วยย่อย E1, E2 และ E3

เดิมเชื่อว่า KGDH ทำงานเฉพาะในไมโทคอนเดรีย แต่การศึกษาล่าสุดพบว่า KGDH บางส่วนสามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสของพืชและจับกับเอนไซม์ JMJ ภายในนิวเคลียส KGDH จะสลาย α -KG ในบริเวณใกล้เคียง ทำให้ α -KG ที่ JMJ สามารถนำไปใช้ลดลง ส่งผลให้การดีเมทิลเลชันของฮิสโตนถูกยับยั้ง

กลไกนี้แตกต่างจากการควบคุมแบบเดิมที่อาศัยการเปลี่ยนระดับ α -KG ทั้งเซลล์ เพราะเป็นการควบคุมความเข้มข้นของ α -KG ในระดับจุลภาคเฉพาะบริเวณโครมาติน

แสงกับการเคลื่อนที่ของเอนไซม์เข้าสู่นิวเคลียส

หลักฐานที่น่าสนใจคือแสงสามารถกระตุ้นการเคลื่อนที่ของ KGDH เข้าสู่นิวเคลียส โดยหน่วยย่อย E2 ของ KGDH มีสัญญาณนำเข้าสู่นิวเคลียส เมื่อพืชได้รับแสง การสะสมของ KGDH ในนิวเคลียสเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณ α -KG ที่เอนไซม์ JMJ ใช้ได้ลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงเมทิลเลชันของฮิสโตนและการแสดงออกของยีนจำนวนมาก

กลไกดังกล่าวแสดงให้เห็นลำดับการควบคุมดังนี้

แสง $\rightarrow$ การเคลื่อนที่ของ KGDH เข้าสู่นิวเคลียส $\rightarrow$ การลด α -KG เฉพาะบริเวณ $\rightarrow$ การเปลี่ยนกิจกรรมของ JMJ $\rightarrow$ การเปลี่ยนเมทิลเลชันของฮิสโตน $\rightarrow$ การปรับการแสดงออกของยีน

การเชื่อมโยงระหว่างแสง เมแทบอลิซึม และอีพิเจเนติกมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากแสงเป็นทั้งแหล่งพลังงานและสัญญาณสิ่งแวดล้อมหลักของพืช

การตัดแปลงฮิสโตนรูปแบบอื่นที่สัมพันธ์กับเมแทบอลิซึม

นอกจากเอซิติเลชันและเมทิลเลชันแล้ว ฮิสโตนยังสามารถรับหมู่แอซิลชนิดอื่นได้ เช่น

- Butyrylation
- Crotonylation
- 2-Hydroxyisobutyrylation
- Lactylation
- Succinylation
- Propionylation
- Malonylation

การคัดแปลงเหล่านี้ขึ้นอยู่กับปริมาณ acyl-CoA แต่ละชนิดในเซลล์ ตัวอย่างเช่น ในข้าวพบการเปลี่ยนแปลงของ histone butyrylation และ crotonylation เมื่อพืชเผชิญภาวะอดอาหารหรือน้ำท่วม ส่วนใน Arabidopsis พบการเปลี่ยนแปลงของ histone 2-hydroxyisobutyrylation ภายใต้อาหารที่มาจากความมืด

นอกจากนี้ ฮิสโตนยังเกิดฟอสโฟรีเลชันได้โดยใช้ ATP เป็นผู้ให้หมู่ฟอสเฟต และเกิด ADP-ribosylation โดยใช้ NAD^+ เป็นสารตั้งต้น การคัดแปลงเหล่านี้ยืนยันว่าโครงสร้างโครมาตินมีความเชื่อมโยงกับเมแทบอลิซึมของพลังงานและสถานะรีดอกซ์ของเซลล์อย่างกว้างขวาง

นิวเคลียสในฐานะแหล่งเมแทบอลิซึมเฉพาะที่

ในอดีต นิวเคลียสมักถูกมองว่าเป็นเพียงบริเวณเก็บสารพันธุกรรมและเป็นสถานที่เกิดการจำลองดีเอ็นเอและการถอดรหัส แต่หลักฐานปัจจุบันแสดงว่านิวเคลียสเป็นพื้นที่ที่มีกระบวนการเมแทบอลิซึมเกิดขึ้นด้วย

เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง acetyl-CoA, SAM, NAD^+ และการใช้ α -KG สามารถพบได้ภายในนิวเคลียส เอนไซม์เหล่านี้มักจับกับปัจจัยการถอดรหัส DNA topoisomerase หรือเอนไซม์คัดแปลงโครมาติน ทำให้สามารถควบคุมความเข้มข้นของเมแทบอลิต์ในบริเวณใกล้เคียงเป้าหมายได้

แนวคิดนี้อาจเรียกว่า เมแทบอลิซึมเฉพาะบริเวณของนิวเคลียส ซึ่งมีข้อได้เปรียบหลายประการ ได้แก่

1. ส่งสารตั้งต้นให้เอนไซม์คัดแปลงโครมาตินได้รวดเร็ว
2. ลดการพึ่งพาการแพร่ของสารจากไซโทซอล
3. ควบคุมการคัดแปลงโครมาตินเฉพาะขึ้นหรือเฉพาะบริเวณ
4. เชื่อมสัญญาณสิ่งแวดล้อมกับการตอบสนองทางพันธุกรรมได้โดยตรง
5. ป้องกันไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิต์ส่งผลต่อโครมาตินทั่วทั้งจีโนมโดยไม่จำเป็น

ตารางในหน้า 4-5 ของเอกสารต้นฉบับสรุปเอนไซม์เมแทบอลิซึมที่สัมพันธ์กับอีพิเจเนติกใน Arabidopsis เช่น PDC, ACLY, ACS1, MS, MAT, SAHH, cICDH, KGDH, NMNAT และ NADS พร้อมบทบาทของแต่ละเอนไซม์ต่อการคัดแปลงโครมาติน

ความสำคัญต่อการตอบสนองของพืชต่อสิ่งแวดล้อม

เมแทบอลิซึมของพืชเปลี่ยนแปลงอย่างมากตามปัจจัยแวดล้อม ตัวอย่างเช่น

- แสงมีผลต่อการสังเคราะห์แสง วัฏจักร TCA และการเคลื่อนที่ของ KGDH
- อุณหภูมิสูงเปลี่ยนระดับ α -KG และกิจกรรมของเอนไซม์ JMJ
- ความมืดหรือการขาดคาร์บอนเปลี่ยนระดับ acyl-CoA และการตัดแปลงไลซีนบนฮิสโตน
- ภัยแล้งส่งผลต่อการสร้างอะซีเตตและ acetyl-CoA
- น้ำท่วมและการขาดออกซิเจนทำให้รูปแบบเมแทบอลิซึมและการตัดแปลงฮิสโตนเปลี่ยนแปลง

การเปลี่ยนแปลงอีพิเจเนติกที่เกิดขึ้นช่วยปรับการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการใช้พลังงาน การป้องกันความเครียด การเจริญของราก การออกดอก การพัฒนาเมล็ด และการอยู่รอดของพืช

จึงอาจมองได้ว่าเมแทบอลิซึมเป็น “ตัวแปลภาษา” ระหว่างสภาพแวดล้อมกับจีโนม สภาพแวดล้อมเปลี่ยนเมแทบอลิซึม เมแทบอลิซึมเปลี่ยนโครมาติน และโครมาตินเปลี่ยนการแสดงออกของยีน

การประยุกต์ใช้ทางการเกษตรและเทคโนโลยีชีวภาพ

ความเข้าใจเรื่องการควบคุมอีพิเจเนติกโดยเมแทบอลิซึมอาจนำไปประยุกต์ใช้ได้หลายด้าน

1. การพัฒนาพืชทนต่อความเครียด

การปรับกิจกรรมของเอนไซม์ เช่น α CDH, KGDH, MAT หรือ ACLY อาจช่วยควบคุมยีนตอบสนองต่อความร้อน ความแห้งแล้ง น้ำท่วม หรือการขาดธาตุอาหาร

2. การควบคุมการออกดอกและการพัฒนาเมล็ด

ระดับ acetyl-CoA และ SAM มีความสัมพันธ์กับช่วงเวลาการออกดอก การพัฒนาของเอ็มบริโอ และการสะสมสารอาหารในเอนโดสเปิร์ม การควบคุมเส้นทางเหล่านี้จะช่วยปรับปรุงผลผลิตและคุณภาพเมล็ด

3. การพัฒนาเครื่องหมายอีพิเจเนติก

รูปแบบเมทิลเลชันของดีเอ็นเอหรือการตัดแปลงฮิสโตนที่สัมพันธ์กับสถานะเมแทบอลิซึมอาจนำมาใช้เป็นเครื่องหมายสำหรับคัดเลือกพันธุ์พืชที่มีประสิทธิภาพในการใช้ธาตุอาหารหรือทนต่อสภาพแวดล้อม

4. การใช้สารควบคุมเมแทบอลิซึม

สารที่มีผลต่อ acetyl-CoA, NAD^+ , SAM หรือ α -KG อาจนำมาใช้ควบคุมการแสดงออกของยีนในระยะสั้น อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังเนื่องจากสารเหล่านี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการพื้นฐานหลายระบบของเซลล์

ประเด็นที่ควรศึกษาเพิ่มเติม

แม้ความรู้เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมและอีพิเจเนติกของพืชจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่ยังมีคำถามสำคัญหลายประการ ได้แก่

1. สัญญาณใดควบคุมการเคลื่อนที่ของเอนไซม์เมแทบอลิซึมเข้าสู่นิวเคลียส
2. เอนไซม์เหล่านี้ถูกนำไปยังยีนเป้าหมายอย่างจำเพาะได้อย่างไร
3. สารเมแทบอลิต์ภายในนิวเคลียสมีความเข้มข้นแตกต่างกันระหว่างบริเวณโครมาตินหรือไม่
4. การเปลี่ยนแปลงอีพิเจเนติกจากเมแทบอลิซึมสามารถถ่ายทอดไปยังรุ่นลูกได้มากน้อยเพียงใด
5. กลไกที่พบใน *Arabidopsis* สามารถประยุกต์อธิบายในพืชเศรษฐกิจ เช่น ข้าว ข้าวโพด มันสำปะหลัง และอ้อย ได้หรือไม่
6. การดัดแปลงฮิสโตนชนิดใหม่ เช่น lactylation และ crotonylation มีบทบาททางสรีรวิทยาในพืชอย่างไร

การพัฒนาเทคนิคตรวจวัดเมแทบอลิต์ภายในนิวเคลียสแบบเฉพาะตำแหน่ง รวมถึงเทคนิค single-cell epigenomics และ spatial metabolomics จะมีบทบาทสำคัญต่อการตอบคำถามเหล่านี้

บทสรุป

เมแทบอลิซึมและการควบคุมการแสดงออกของยีนเป็นระบบที่เชื่อมโยงกันอย่างใกล้ชิด สารเมแทบอลิต์สำคัญ ได้แก่ acetyl-CoA, NAD^+ , SAM และ α -KG ไม่ได้เป็นเพียงสารตัวกลางในปฏิกิริยาชีวเคมี แต่ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นและโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ที่ดัดแปลงดีเอ็นเอและฮิสโตน

Acetyl-CoA สนับสนุนแอซิติเลชันของฮิสโตน ขณะที่ NAD^+ จำเป็นต่อการดีแอซิติเลชันโดย sirtuin ส่วน SAM เป็นผู้ให้หมู่เมทิลแก่ดีเอ็นเอและฮิสโตน และ α -KG สนับสนุนการดีเมทิลเลชันโดยเอนไซม์ JMJ ความเข้มข้นและตำแหน่งของสารเหล่านี้จึงมีผลโดยตรงต่อโครงสร้างโครมาตินและระดับการแสดงออกของยีน

การค้นพบว่าเอนไซม์เมแทบอลิซึมสามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสและทำงานร่วมกับโปรตีนควบคุมโครมาติน ทำให้เกิดมุมมองใหม่ว่านิวเคลียสเป็นทั้งศูนย์กลางของสารพันธุกรรมและพื้นที่เมแทบอลิซึมเฉพาะที่ กลไกนี้ช่วยให้พืชเชื่อมโยงสภาพแวดล้อม สถานะพลังงาน และสารอาหารเข้ากับการควบคุมยีนได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำ จึงเป็นพื้นฐานสำคัญของการเจริญเติบโต พัฒนาการ และการปรับตัวของพืชต่อสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลง

เรียบเรียงจาก: Huang, F. และ He, Y. (2024). *Epigenetic control of gene expression by cellular metabolisms in plants*. *Current Opinion in Plant Biology*, 81, 102572.



Epigenetic control of gene expression by cellular metabolisms in plants

Fei Huang¹ and Yuehui He^{1,2}

Abstract

Covalent modifications on DNA and histones can regulate eukaryotic gene expression and are often referred to as epigenetic modifications. These chemical reactions require various metabolites as donors or co-substrates, such as acetyl coenzyme A, S-adenosyl-L-methionine, and α -ketoglutarate. Metabolic processes that take place in the cytoplasm, nucleus, or other cellular compartments may impact epigenetic modifications in the nucleus. Here, we review recent advances on metabolic control of chromatin modifications and thus gene expression in plants, with a focus on the functions of nuclear compartmentalization of metabolic processes and enzymes in DNA and histone modifications. Furthermore, we discuss the functions of cellular metabolisms in fine-tuning gene expression to facilitate the responses or adaptation to environmental changes in plants.

Addresses

¹ Peking-Tsinghua Center for Life Sciences & National Key Laboratory of Wheat Improvement, School of Advanced Agricultural Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

² Peking University Institute of Advanced Agricultural Sciences, Shandong Laboratory of Advanced Agricultural Sciences in Weifang, Shandong 261325, China

Corresponding author: He, Yuehui (yhhe@pku.edu.cn)

Current Opinion in Plant Biology 2024, **81**:102572

This review comes from a themed issue on **Epigenetics and gene regulation 2024**

Edited by **Javier Gallego-Bartolomé** and **Mark Zander**

For complete overview of the section, please refer the article collection - [Epigenetics and gene regulation 2024](#)

Available online 13 June 2024

<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2024.102572>

1369-5266/© 2024 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Keywords

Chromatin modification, DNA methylation, Cellular metabolism, Gene expression, Nuclear metabolite.

Introduction

Chromatin is an assembly of DNA and histone proteins within the nucleus and is dynamic and highly organized in nature, carrying out crucial functions in the regulation of gene expression and preservation of genome stability in eukaryotes ranging from plants to mammals [1,2]. As

immobile organisms, plants have developed intricate chromatin-based or epigenetic mechanisms that enable them to adjust or adapt to changing environmental conditions by modulating gene expression, metabolic processes, cellular activities, and growth and development [3]. There are various covalent epigenetic modifications in chromatin, including DNA methylation and histone modifications. These marks are added and erased by discrete modifying enzymes such as methylases (writers) and demethylases (erasers) and histone acetylases and deacetylases, which utilize specific metabolites as substrates or co-factors for enzymatic actions. Consequently, fluctuations in cellular metabolism greatly impact epigenetic modifications and gene expression [4,5].

Multiple metabolites, including acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), S-adenosyl-L-methionine, α -ketoglutarate (α -KG), and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) (Table 1), serve as donors or co-factors for various enzymatic reactions involved in chromatin modifications [4,6–8]. Histone acetyltransferases (HATs) transfer the acetyl group from acetyl-CoA to the ϵ -amino group of lysine on histones. Thus, the local availability of acetyl-CoA is a necessity for histone acetylation [9]. SAM-dependent methyltransferases including DNA methyltransferases, RNA methyltransferases, and histone methyltransferases catalyze the methylation of DNA, RNA, and histones [10–12]. SAM functions as the methyl-group donor, and its synthesis and local distribution are closely related to the activity of methyltransferases [10–15]. During histone demethylation by Jumonji C (JmjC) domain-containing histone demethylases (JMJs) that are α -KG/Fe-dependent dioxygenases [16,17], the local concentration of α -KG impacts the activity of JMJs [18,19]. In addition, during histone deacetylation by NAD^+ -dependent deacetylases including sirtuins such as SIR2 (silent information regulator 2) and the plant-specific HD2s (type-2 HDACs) [20], NAD^+ is known to be limiting for the activity of sirtuins, and the biosynthesis and distribution of NAD^+ regulate sirtuins-mediated lysine deacetylation [21,22].

In addition to methylation/demethylation and acetylation/deacetylation, other chromatin modifications also require metabolites as co-substrates or co-factors. For instance, short-chain lysine (K) acylations including

Table 1

List of abbreviations.

Abbreviation	Full name
SAM	S-Adenosyl-L-methionine
α -KG	α -Ketoglutarate
NAD ⁺	Nicotinamide adenine dinucleotide
HAT	Histone acetyltransferase
JMJ	Jumonji C (JmjC) domain-containing histone demethylases
SIR2	Silent information regulator 2
HD2	Type-2 histone deacetylase
Kbu	Lysine butyrylation
Kcr	Lysine crotonylation
Khib	Lysine 2-hydroxyisobutyrylation
Kla	Lysine lactylation
MSK	Mitogen- and stress-activated protein kinase
PRK	Protein-kinase-C-related kinase
PDC	Pyruvate dehydrogenase complex
ACLY	Adenosine triphosphate (ATP)-citrate lyase
ACS1	Acetyl-CoA synthetase 1
ACSS2	Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2
NLS	Nuclear localization signal
GCN5	General control non-repressed protein 5
P300	E1A-binding protein p300
HAT1	Histone acetyltransferase 1
AMPK	AMP-activated protein kinase
CBP	CREB-binding protein
MS	Methionine synthase
5-CH3-THF	5-Methyl-tetrahydrofolate
MAT	Methionine adenosyltransferase
SAHH	S-Adenosylhomocysteine hydrolase
ICDHs	Isocitrate dehydrogenases
IDH	Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD ⁺)-dependent mitochondria ICDH
cICHD	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP ⁺)-dependent cytosolic ICDH
KGDH	α -KG dehydrogenase
OGDH	Oxoglutarate dehydrogenase
DLST	Dihydrolipoamide succinyltransferase
DLD	Dihydrolipoamide dehydrogenase
KAT2A	Lysine acetyltransferase 2A
NaMN	Nicotinate mononucleotide
AO	L-aspartate oxidase
QS	Quinolinate synthetase
QPT	Quinolinate phosphoribosyltransferase
NMNAT	Nicotinate/nicotinamide mononucleotide adenyltransferase
NADS	NAD synthetase
NMN	Nicotinamide mononucleotide
NIC	Nicotinamidase
NAMN	Nicotinic acid mononucleotide

formylation, malonylation, butyrylation (Kbu), crotonylation (Kcr), propionylation, succinylation, 2-hydroxyisobutyrylation (Khib), β -hydroxybutyrylation, lactylation (Kla), glutarylation, and benzoylation (Kbz) involve adding short-chain fatty acids to the K residues on histones [23,24]. Some of these modifications were found in plants, such as Kbu, Kcr, Khib, and

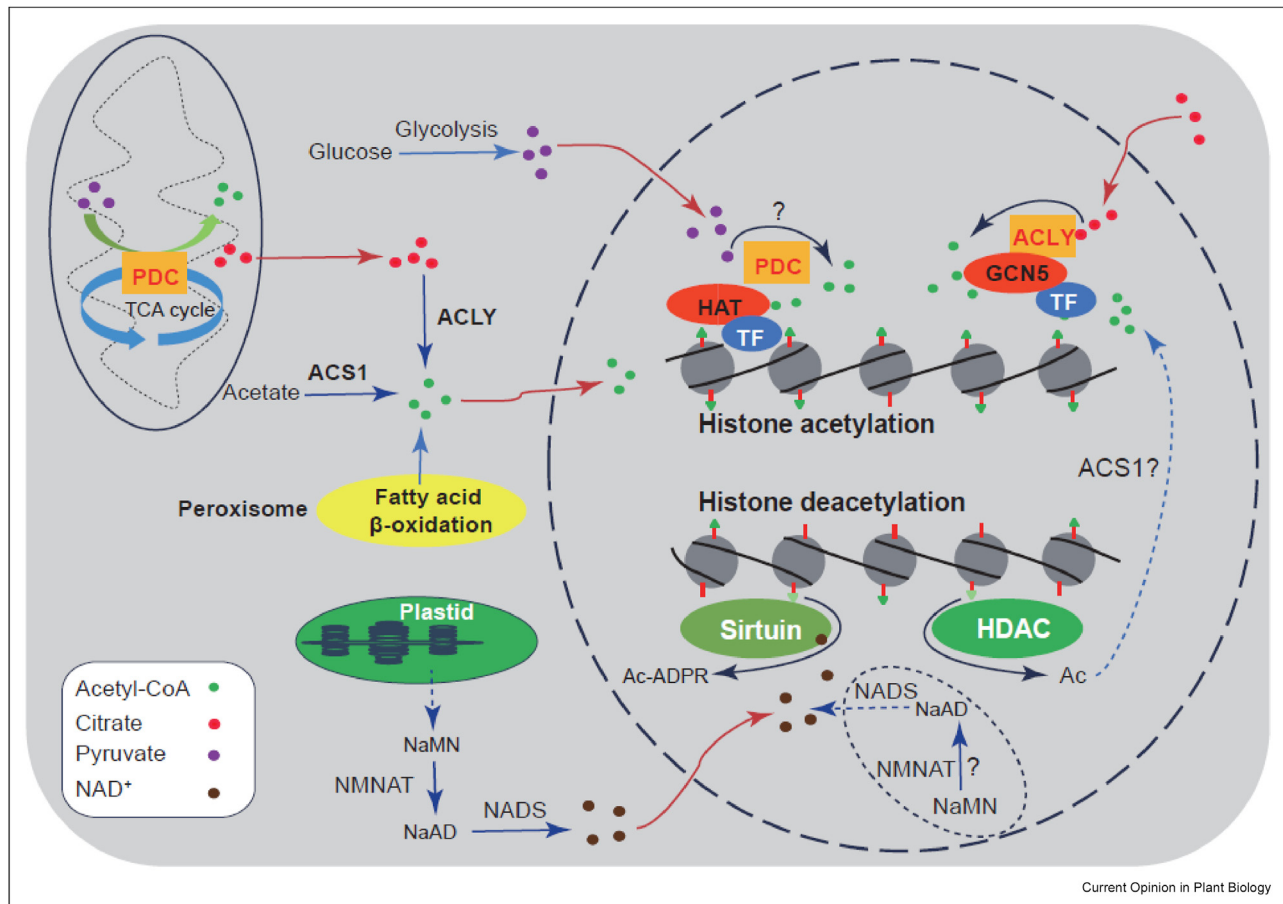
Kla, and these modifications are controlled by the metabolisms of different acyl-CoA forms [25–27]. The cellular levels of these co-substrates may respond to environmental changes, which in turn regulates gene expression for adaptation to local environment through impacting chromatin modifications [23–25]. Histones can be phosphorylated by adding a phosphate group to the threonine, serine, and/or tyrosine residues by protein kinases such as mitogen- and stress-activated protein kinase (MSK) and Protein-kinase-C-related kinase, and phosphorylation leads to changes in histone charges and/or nucleosome conformation, thus regulating chromatin accessibility and gene transcription [28–30]. The adenosine triphosphate (ATP) is the donor of phosphate group during phosphorylation, which underscores the interconnection between cellular energy metabolism and epigenetic regulation [29,30]. Besides phosphorylation, ADP-ribosyltransferases can add ADP-ribose moieties to histones, contributing to the regulation of gene expression, and NAD⁺, as a donor of ADP-ribose, is necessary for ADP ribosylation [31,32].

The abundances and/or activities of the cellular enzymes responsible for metabolite production are often subjected to stringent regulation. This not only maintains fundamental metabolic functions but also fine-tunes the level of epigenetic modifications including DNA, RNA, and histone modifications [5,18,19,33]. In this review, we focus on the connections between the biosynthesis and distribution of metabolites and control of histone acetylation and deacetylation as well as histone methylation and demethylation.

Acetyl-CoA production, compartmentalization, and histone acetylation

The critical role of acetyl-CoA in the regulation of gene expression is highlighted by its importance as a substrate for histone acetylation. In plant cells, acetyl-CoA is produced in various cellular compartments, including mitochondria, cytosol, and the nucleus [5,34]. There are multiple pathways that generate acetyl-CoA in plant cells (Figure 1). One pathway involves the beta-oxidation of fatty acids, leading to the production of acetyl-CoA as a by-product. The oxidation of pyruvate through the pyruvate dehydrogenase complex (PDC) is another route, resulting in the production of acetyl-CoA. Additionally, acetyl-CoA can be synthesized in the cytosol and nucleus by ATP-citrate lyase (ACLY) [5,9,34]. The transformation of acetate by acetyl-CoA synthetase 1 (ACS1) can also yield acetyl-CoA (Figure 1). ACS1 is homologous to the mammalian Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2) [35]. The levels of acetyl-CoA in plant cells fluctuate, and these fluctuations have significant effects on histone acetylation in the nucleus [36]. Changes in histone acetylation, in turn, can influence other

Figure 1



Metabolic regulation of histone acetylation and deacetylation. Histone acetylation and SIR2 (sirtuin)-dependent deacetylation are intricately regulated by the availability of acetyl-CoA and NAD⁺, respectively. Acetyl-CoA, synthesized from citrate, acetate, and pyruvate, is an essential donor for histone acetylation in the nucleus. A fraction of the enzymes such as PDC and ACLY enter into the nucleus to synthesize acetyl-CoA. In addition, ACS1 may enter the nucleus to synthesize acetyl-CoA through the recycling of acetyl groups. The SIR2 family of deacetylases utilizes NAD⁺ for lysine deacetylation, whose availability is controlled by NAD⁺ biosynthesis and distribution. The initial steps of *de novo* NAD⁺ synthesis occur in plastids, while the final steps occur in the cytosol involving NMNAT and NAD synthetase (NADS). Notably, the essential role of nuclear NMNAT1 for nuclear NAD⁺ biosynthesis in mammalian cells indicates that a similar mechanism to synthesize NAD⁺ in the nucleus may exist in plants. Abbreviations: PDC, pyruvate dehydrogenase complex; ACL, ATP-citrate lyase; ACS1, acetyl-CoA synthase; HAT, histone acetyltransferase; GCN5, general control non-repressed protein 5; HDAC, histone deacetylase; SIR2, sirtuin 2; NMNAT, nicotinate/nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase; Ac, acetyl group; NaMN, nicotinate mononucleotide; NaAD, nicotinate adenine dinucleotide; Ac-ADPR, acetylated adenosine diphosphate ribose.

epigenetic modifications, such as histone methylation and DNA methylation. These epigenetic modifications collectively play a role in the regulation of gene expression and thus control plant growth and development as well as stress responses [37–39].

In mammalian cells, there exist nuclear fractions of PDC, ACLY, and ACSS2, to produce acetyl-CoA locally for histone acetylation [40–42]. PDC can translocate from the mitochondrial matrix to the nucleus under certain conditions [41,43]. Dynamic translocation of PDC is correlated with histone acetylation and transcription of specific genes [41]. PDC is highly conserved in plants, and the *Arabidopsis* PDC exhibits a similar

composition like the mammalian counterparts, with three structural components: E1 (E1a, encoded by AT1G59900 and AT1G24180; E1b, encoded by AT5G50850, AT1G30120, and AT2G34590), E2 (encoded by AT3G52200, AT3G13930, and AT1G54220), and E3 (encoded by AT1G48030 and AT3G17240) [44,45] (Table 2). The mutations of PDC components result in defects in root length, root-hair growth, and embryo development [44,46].

The enzyme ACLY, responsible for the production of acetyl-CoA in cytosol, converts citrate into acetyl-CoA, essential for histone acetylation in response to growth factor stimulation in mammalian cells [40]. More

Table 2

List of metabolic enzymes involved epigenetic modifications.

Metabolite	Enzyme	Subunit (isoform)	Arabidopsis gene ID	Enzymatic activity	Role on epigenetic modification
Acetyl-CoA	PDC	E1 α	AT1G59900 AT1G24180 AT5G50850 AT1G30120 AT2G34590	PDC catalyzes the conversion of pyruvate to acetyl-CoA and the reduction of NAD ⁺ to NADH [44].	The mammalian PDC can translocate to the nucleus, where its dynamic movement enables the synthesis of acetyl-CoA for histone acetylation and epigenetic regulation. Interestingly, there is currently no evidence suggesting a similar function for plant PDC [41]. ACL subunit A2 (ACLA2) is located in nuclear condensates in rice and interacts with HAT1, functioning in nuclear acetyl-CoA synthesis and histone acetylation [49]. Mammalian ACS1 homolog in the nucleus promotes histone acetylation [42,50]. Loss of <i>MS1</i> function results in decreased DNA methylation and H3K9me2 [33]. MAT3 and MAT4, found in the nucleus, are essential for DNA and histone methylation processes, including H3K9me2 and H3K4me3 [14,62,63]. SAHH1, localized in the nucleus to metabolize SAH [6,77]. In cancer cells, mutated IDHs enable the conversion of α -KG into D-2-HG, which competitively inhibits α -KG-dependent dioxygenases, including JmjC domain-containing histone demethylases [78,79]. Loss of cICDH disrupts the function of JMJ14, JMJ15, and JMJ18 leading to an increase in H3K4me3 [19]. KGDH translocates into the nucleus and interacts with various JMJs to inhibit α -KG-dependent histone demethylation [18].
		E1 β	AT3G13930 AT1G54220		
		E2	AT3G52200		
		E3	AT1G48030 AT3G17240		
	ACLY	ACLA	AT1G10670 AT1G60810 AT1G09430 AT3G06650 AT5G49460	Catalyzes citrate to generate oxaloacetate and acetyl-CoA [76].	
		ACLB			
SAM	ACS1	ACS1	AT5G36880	Synthesis of acetyl-CoA from acetate [35].	
	MS	MS1	AT5G17920	Synthesis of methionine from homocysteine [33].	
		MS2	AT3G03780		
		MS3	AT5G20980		
	MAT	MAT1	AT1G02500	Synthesis of SAM by utilizing Met and ATP as substrates [14].	
		MAT2	AT4G01850		
MAT3		AT2G36880			
MAT4		AT3G17390			
SAHH	SAHH1 SAHH2	AT4G13940 AT3G23810	Decomposition of SAH into Hcy and Ado [6].		
α -KG	IDH	IDH I	AT4G35260	Mitochondria IDH complex catalyzes the oxidative decarboxylation of ICA into α -KG [66,67].	
		IDH II	AT2G17130		
		IDH III	AT4G35650		
		IDH IV	AT1G32480		
		IDHV	AT5G03290		
		IDHVI	AT3G09810		
cICDH	cICDH	AT1G65930	Oxidative decarboxylation of isocitrate into α -KG.		
	KGDH	E1	AT3G55410 AT5G65750	Conversion of α -KG to succinyl-CoA [74].	
		E2	AT5G55070 AT4G26910	Transfer of a succinyl group from succinyl-CoA to lipoamide [80].	
E3		AT1G48030 AT3G17240	Oxidation of the reduced lipoamide [80].		
NAD ⁺	AO	AO	AT5G14760	Oxidation of L-aspartate to iminoaspartate [81].	Sirtuins use NAD ⁺ as a cofactor, catalyzing lysine deacetylation on histones and non-histone proteins. Their activity is regulated by fluctuations in free NAD ⁺
	QS	QS	AT5G50210	Conversion of L-aspartate to quinolinate [82].	
	QPT	QPT	AT2G01350	Conversion of quinolinate to NAMN [53].	

Table 2 (continued)

Metabolite	Enzyme	Subunit (isoform)	Arabidopsis gene ID	Enzymatic activity	Role on epigenetic modification
	NMNAT	NMNAT	AT5G55810	Synthesis of NAD ⁺ from ATP & NMN [83].	concentrations within cells. Mutations in enzymes of
	NADS	NADS	AT1G55090	Synthesis of NAD ⁺ from NaAD & ATP [84].	NAD ⁺ metabolism may
	NIC	NIC1	AT2G22570	Production of nicotinic acid [83].	potentially alter cellular
		NIC2	AT5G23230		NAD ⁺ levels, impacting
		NIC3	AT5G23220		sirtuin function [22].
		NIC4	AT3G16190		

Note: NAD⁺, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form); Met, methionine; SAM, S-adenosylmethionine; SAH, S-adenosylhomocysteine; Hcy, homocysteine; Ado, adenosine; ICA, Isocitric acid; α -KG, alpha-ketoglutarate; NAMN, nicotinic acid mononucleotide; NMN, nicotinamide mononucleotide; NaAD, nicotinic acid adenine dinucleotide.

interestingly, the mammalian ACLY may function with the histone acetyltransferase GCN5 (for General Control Non-repressed protein 5) or P300 (for E1A-binding protein p300) to promote the expression of specific genes by increasing histone acetylation at the target loci. This indicates that the subnuclear distribution of ACLY is preferentially targeted to specific genes through the association with particular partners [40,47]. In *Arabidopsis*, ACLY is composed of two subunits, ACLA (encoded by AT1G10670, AT1G60810, and AT1G09430) and ACLB (encoded by AT3G06650 and AT5G49460) (Table 2) [48]. It is anticipated that the holoenzyme will exhibit a configuration of A(4)B(4) as a hetero-octamer [48]. It has been shown that in rice, a fraction of ACLY is translocated to the nucleus [49]. ACLY directly interacts with histone acetyltransferase 1 (HAT1) and promotes the acetylation of specific histone lysine residues such as histone 4 lysine-5 (H4K5) at specific regions, which is required for DNA replication and gene transcription in specific tissues such as endosperm [49]. Thus, there is also a nuclear fraction of ACLY in plant cells, which plays a role in the regional acetyl-CoA synthesis and local histone acetylation to further regulate chromatin structure and function (Figure 1).

ACSS2 is also evolutionarily conserved in plants. In mammalian cells, the nuclear translocation of ACSS2 depends on the exposure of the NLS within the ACSS2 protein, which relies on the AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated phosphorylation [42]. Through a direct association with transcription factors, ACSS2 can produce acetyl-CoA at specific gene regions for histone acetylation [42]. The histone acetyltransferase CBP (for CREB-binding protein) directly interacts with ACSS2 that provides acetyl-CoA locally for histone acetylation [50]. The homologs of mammalian ACSS2 are named ACS1 in plants, and a loss-of-function mutation in *ACS1* also results in a decrease of acetyl-CoA level, which further affects plant growth and

bolting time in *Arabidopsis* [35]. ACS1 (AT5G36880) functions in acetyl-CoA synthesis in *Arabidopsis*, but the function of *ACS1* on histone acetylation remains unknown in plants [51].

NAD⁺ production, compartmentalization, and histone deacetylation

NAD⁺ serves as a core coenzyme in redox reactions and cellular metabolism of energy [52]. Furthermore, NAD⁺ is a co-substrate for several enzyme families, such as sirtuins (SIRT6) [22]. SIRT6 are NAD⁺-dependent deacetylases that are involved in histone deacetylation and regulation of chromatin structure and gene expression [22]. In addition, SIRT6 also function as mono-ADP-ribosyltransferases that utilize NAD⁺ as a co-substrate [31]. NAD⁺ is synthesized *de novo* from the amino acid aspartate (Asp) by the ASP-to-quinolinate pathway in plants [53]. The early steps of NAD⁺ biosynthesis include the conversion of L-aspartate to nicotinate mononucleotide (NaMN) through the serial actions of L-aspartate oxidase (AO, AT5G14760), quinolinate synthetase (QS, AT5G50210), and quinolinate phosphoribosyltransferase (QPT, AT2G01350). Subsequently, NaMN is converted to NAD⁺ by nicotinate/nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT, AT5G55810) and NAD synthetase (NADS, AT1G55090). In addition, NAD⁺ can be degraded to nicotinamide or nicotinamide mononucleotide (NMN) by the action of nicotinamidase 1 to 4 (NIC1 to NIC4, encoded by AT2G22570, AT5G23230, AT5G23220, and AT3G16190, respectively) (Table 2). Furthermore, the recycling of nicotinamide and NMN back to NAD⁺ or their interconversion via unidentified biochemical reactions contributes to the maintenance of cellular NAD⁺ levels in *Arabidopsis* (Figure 1) [53,54].

Mammalian cells possess three NMNATs including NMNAT1 to NMNAT3, which catalyze the adenylation of nicotinamide mononucleotide (NMN) or nicotinic acid mononucleotide (NaMN) to generate NAD⁺ [55].

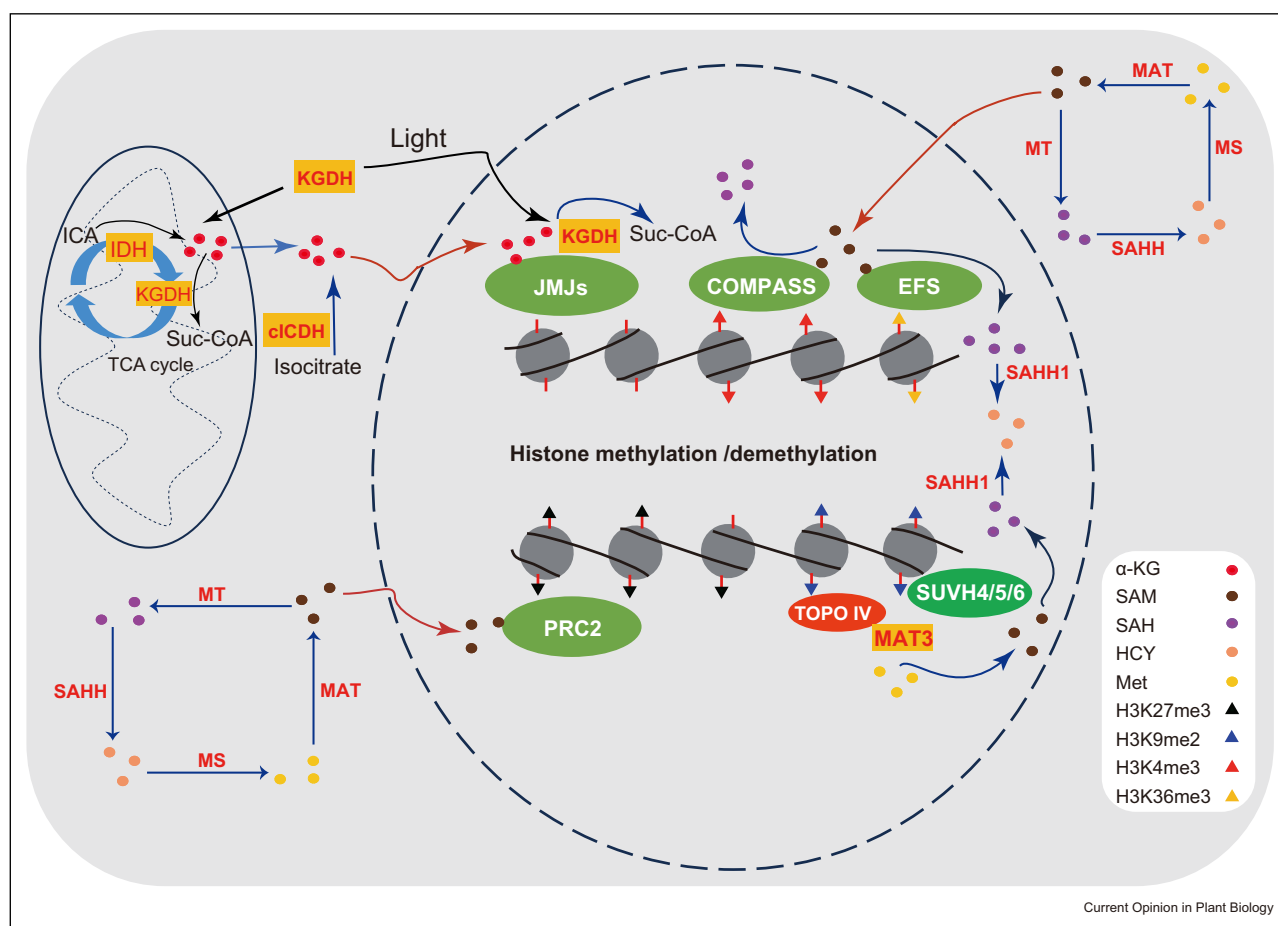
Interestingly, NMNAT1 is the nuclear NAD^+ -biosynthetic enzyme, responsible for maintaining the level of nuclear NAD^+ for sirtuin-mediated histone demethylation [55,56]. It is likely that NMNATs may play a similar role in the nucleus in plants.

SAM production, compartmentalization, and methylation

The metabolic function and biosynthesis of SAM are largely conserved from plants to mammals. SAM originates from the one-carbon (C1) metabolism pathway and functions as a methyl group donor [57]. SAM is used

by methyltransferases to methylate DNA, RNA, and proteins such as histones [58]. Methionine synthase (MS) synthesizes methionine by transfer of a methyl group from 5-methyl-tetrahydrofolate (5-CH₃-THF) to homocysteine, and subsequently, SAM is synthesized by methionine adenosyltransferase [14,39,59,60]. After the methyltransferase-mediated methyl transfer reactions, demethylated SAM was converted into S-adenosylhomocysteine [3,6]. S-Adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) further breaks SAH down into homocysteine and adenosine, and homocysteine was reused for SAM synthesis (Figure 2) [61].

Figure 2



Metabolic regulation of histone methylation and demethylation. Jmj-C type histone demethylases (JMJs) require the co-substrate α -KG, which is derived from isocitrate through the action of IDH in mitochondria and cICDH in the cytosol. Upon exposure to light, KGDH translocates into the nucleus and interacts with JMJs, thereby inhibiting histone methylation by restricting the availability of α -KG for JMJs. S-Adenosyl methionine is an essential donor for histone methylation. Histone methyltransferases including the COMPASS-like H3K4 methyltransferase complex, the H3K36 methyltransferase EFS, the H3K9 methyltransferases SUVH4/5/6, and the H3K27 methyltransferase complex PRC2, utilize SAM as a methyl donor, and their activities are inhibited by S-adenosylhomocysteine [3]. The cellular level of SAM is maintained through the interplay of methionine synthase (MS), MATs, and S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH). The presence of a nuclear fraction of both MATs and SAHH1 indicates the existence of a nuclear one-carbon metabolism pathway. Abbreviations: KGDH, α -ketoglutarate dehydrogenase; IDH, NAD^+ -dependent isocitrate dehydrogenase; cICDH, cytosolic isocitrate dehydrogenase; COMPASS, complex of proteins associated with Set1; EFS, EARLY FLOWERING IN SHORT DAYS; PRC2, Polycomb repressive complex 2; SUVH, SU(VAR)3–9 homolog; Topo VI, DNA topoisomerase VI; MT, methyltransferase; MAT, methionine adenosyltransferase; ICA, isocitric acid; α -KG, alpha-ketoglutarate; Met, methionine; SAM, S-adenosyl methionine; HCY, homocysteine.

In *Arabidopsis*, there are three MS isoforms, namely ATMS1 to ATMS3 (AT5G17920, AT3G03780, and AT5G20980), among which, ATMS1 plays a dominant role in met biosynthesis and further regulates DNA methylation and H3K9 methylation [33]. Methionine adenosyltransferase [39] also controls methylation. There are four MATs in *Arabidopsis*, including MAT1 to MAT4 (encoded by AT1G02500, AT4G01850, AT2G36880, and AT3G17390, respectively) (Table 2). MAT4 plays a predominant role in the control of cellular SAM content, which impacts DNA and histone H3K9 methylation, while MAT3, highly expressed in pollen cells, affects the methylation of transfer RNA and histones [62]. More interestingly, all four MATs are partly localized in the nucleus, and MAT3 directly interacts with DNA topoisomerase VI for the maintenance of H3K9 dimethylation at heterochromatic elements, indicating that MATs may locally produce SAM in specific nuclear regions for methylation [14,63]. SAH can inhibit methyltransferases through competition with SAM, so SAHH is able to promote methylation by the removal of SAH to promote SAM production [6]. There are two SAHHs in *Arabidopsis*, SAHH1 and SAHH2 (AT4G13940 and AT3G23810) (Table 2). It has been shown that SAHH1 is required partly for DNA and histone methylation (Figure 2) [6,64].

α -KG production, compartmentalization, and histone demethylation

α -KG is a rate-limiting substrate for JMJs-mediated demethylation of lysine residues [16,65]. The biosynthesis of α -KG mainly relies on isocitrate dehydrogenases (ICDHs) in plants, which are classified into two types, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+)-dependent mitochondria ICDH (IDH) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP^+)-dependent cytosolic ICDH (cICDH) [19,66,67]. In *Arabidopsis*, there are six genes to encode IDH subunits, including four regulatory subunits AtIDH I-AtIDH IV (AT1G32480, AT2G17130, AT3G09810, and AT4G35260) and two catalytic subunits AtIDH V (AT4G35650) and VI (AT5G03290), and one catalytic subunit and one regulatory subunit form a functional heteromeric IDH (Table 2) [67]. In mammalian cells, mutated IDHs convert α -KG to D-2-hydroxyglutarate that inhibits α -KG-dependent demethylation of DNA and histones, but the function of IDHs in epigenetic modifications is unclear [68–70]. Different from IDH, there is only one cICDH (AT1G65930) in *Arabidopsis* (Table 2) [71,72], and the loss-of-function mutations in cICDH give rise to a decreased α -KG level and further impact histone demethylation in a JMj-dependent way (Figure 2) [19].

α -KG dehydrogenase (KGDH) is a rate-limiting enzyme in the tricarboxylic acid cycle. The KGDH enzyme complex consists of three subunits: oxoglutarate

dehydrogenase (OGDH, encoded by AT3G55410 and AT5G65750), dihydrolipoamide succinyltransferase (DLST, encoded by AT5G55070 and AT4G26910), and dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD, encoded by AT1G48030 and AT3G17240) (Table 2). OGDH is the E1 subunit, DLST is the E2 subunit, and DLD is the E3 subunit. These three subunits assemble together to form the KGDH holoenzyme that catalyzes the decarboxylation of α -KG, the formation of succinyl-CoA, and the dihydrolipoamide dehydrogenation [73,74]. In addition to its vital role in the TCA cycle, the KGDH complex plays an important role in the control of chromatin modifications (Figure 2) [18,73]. In mammalian cells, it has been shown that a fraction of KGDH translocates into the nucleus and directly interacts with lysine acetyltransferase 2A (KAT2A, also known as GCN5), to provide succinyl-CoA locally for histone succinylation [73]. In plants, nuclear KGDH associates with JMJs. By catalyzing the decarboxylation of local α -KG, it restricts the accessibility of α -KG to JMJs, thereby inhibiting their enzymatic activity [18], and the interaction between KGDH and JMJs is conserved in mammalian cells [18]. More interestingly, the E2 subunits of KGDH possess an NLS, and the nuclear translocation of KGDH is further promoted by light signals. This light-induced nuclear translocation subsequently regulates the expression of numerous genes that are associated with environmental fitness [18]. This light-induced nuclear translocation of KGDH is an interesting mechanism that links light signaling with gene regulation and environmental response and adaptation.

Summary and perspectives

In both mammals and plants, various metabolites are involved in the control of DNA and histone modifications and thus regulation of gene expression. These metabolites enter into the nucleus either through diffusion or aided by specific transport proteins [4]. Furthermore, certain metabolites are synthesized within the nucleus by nucleus-localized metabolic enzymes [4,34]. Thus, cellular metabolism can regulate gene expression through the control of covalent modifications of DNA, RNA, and histones. In the sessile plants, cellular metabolisms exhibit intricate sensitivity to environmental stimuli. Metabolic control of gene expression serves as an important regulatory system that enables plants to respond and adjust to environmental changes by integrating a range of biochemical processes with various chromatin modifications.

Recent progresses have revealed that the translocation of metabolic enzymes into the nucleus plays a crucial role in metabolic regulation of gene expression in plants as well as animals. This previously unrecognized process has shed light on direct interactions between metabolic enzymes and key transcriptional regulators including

transcription factors, DNA topoisomerases, and chromatin modifiers. Various metabolic enzymes in the TCA cycle, acetyl-CoA synthesis, S-adenosylmethionine synthesis, and NAD synthesis can move into the nucleus [4,7,75]. These enzymes typically interact with chromatin (DNA and histone) modifiers and/or transcriptional regulators to control the local availability or concentrations of essential co-substrates such as acetyl-CoA, SAM, α -KG, and NAD⁺ and thus regulate local chromatin modifications and the expression of target loci. This expanding understanding of that nucleus-localized metabolic enzymes control gene expression presents a paradigm shift of gene regulation, highlighting the intricate interplay between plant metabolism and epigenetic regulation. In summary, the nuclear compartmentalization of metabolic processes and enzymes provides another layer of control of gene expression and thus specific biological processes, particularly in response to environmental stimuli.

In addition to the synthesis of DNA, RNA, and covalent chromatin modifications, the nucleus is emerging as a compartment of various metabolisms. Currently, how the nuclear translocation of various cytoplasmic metabolic enzymes is regulated in response to endogenous and environmental signals is unclear. This will be an interesting topic for future study. Furthermore, how the activities of nuclear metabolic enzymes are regulated to modulate the levels of local metabolites around chromatin is another topic warranted for further exploration.

Declaration of competing interest

There are no competing interests to disclose.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

Acknowledgements

The research in He's laboratory is supported in part by grants from the National Natural Science Foundation of China (grant nos. 32330007 and 31830049 to Y.H.) and by the Peking-Tsinghua Center for Life Sciences and Peking University Institute of Advanced Agricultural Sciences. F.H. was supported in part by a postdoctoral fellowship of the Peking-Tsinghua Center for Life Sciences.

References

Papers of particular interest, published within the period of review, have been highlighted as:

* of special interest

- Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E: **Epigenetics: a landscape takes shape.** *Cell* 2007, **128**:635–638.
 - Allis CD, Jenuwein T: **The molecular hallmarks of epigenetic control.** *Nat Rev Genet* 2016, **17**:487–500.
 - Pandey G, Sharma N, Sahu PP, Prasad M: **Chromatin-based epigenetic regulation of plant abiotic stress response.** *Curr Genom* 2016, **17**:490–498.
 - Lu Y, Bu Q, Chuan M, Cui X, Zhao Y, Zhou DX: **Metabolic regulation of the plant epigenome.** *Plant J* 2023, **114**: 1001–1013.
 - Hu Y, Lu Y, Zhao Y, Zhou DX: **Histone acetylation dynamics integrates metabolic activity to regulate plant response to stress.** *Front Plant Sci* 2019, **10**:1236.
 - Mull L, Ebbs ML, Bender J: **A histone methylation-dependent DNA methylation pathway is uniquely impaired by deficiency in Arabidopsis S-adenosylhomocysteine hydrolase.** *Genetics* 2006, **174**:1161–1171.
 - Nagaraj R, Sharpley MS, Chi F, Braas D, Zhou Y, Kim R, Clark AT, Banerjee U: **Nuclear localization of mitochondrial TCA cycle enzymes as a critical step in mammalian zygotic genome activation.** *Cell* 2017, **168**:210–223 e211.
 - Zhang H, Zhao Y, Zhou DX: **Rice NAD⁺-dependent histone deacetylase OsSRT1 represses glycolysis and regulates the moonlighting function of GAPDH as a transcriptional activator of glycolytic genes.** *Nucleic Acids Res* 2017, **45**: 12241–12255.
 - Sivanand S, Viney I, Wellen KE: **Spatiotemporal control of acetyl-CoA metabolism in chromatin regulation.** *Trends Biochem Sci* 2018, **43**:61–74.
 - David R, Burgess A, Parker B, Li J, Pulsford K, Sibbritt T, Preiss T, Searle IR: **Transcriptome-wide mapping of RNA 5-methylcytosine in Arabidopsis mRNAs and noncoding RNAs.** *Plant Cell* 2017, **29**:445–460.
 - Zhang H, Lang Z, Zhu JK: **Dynamics and function of DNA methylation in plants.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018, **19**:489–506.
 - Black JC, Van Rechem C, Whetstone JR: **Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact.** *Mol Cell* 2012, **48**:491–507.
 - Sauter M, Moffatt B, Saechao MC, Hell R, Wirtz M: **Methionine salvage and S-adenosylmethionine: essential links between sulfur, ethylene and polyamine biosynthesis.** *Biochem J* 2013, **451**:145–154.
 - Meng J, Wang L, Wang J, Zhao X, Cheng J, Yu W, Jin D, Li Q, * Gong Z: **Methionine Adenosyltransferase4 mediates DNA and histone methylation.** *Plant Physiol* 2018, **177**:652–670.
- This study shows that *MAT4* is a key player in controlling DNA and histone methylation, and acts to regulate gene silencing and heterochromatin formation in plants. *MAT4* synthesizes S-adenosyl-methionine in the one-carbon metabolism cycle, and loss of *MAT4* function gives rise to decreased DNA methylation and histone 3 lysine-9 methylation, resulting in the reactivation of silenced genes. *MAT4* is essential for plant survival and controls plant growth and development by linking nuclear metabolism to epigenetic regulation.
- Liang Q, Geng Q, Jiang L, Liang M, Li L, Zhang C, Wang W: **Protein methylome analysis in Arabidopsis reveals regulation in RNA-related processes.** *J Proteomics* 2020, **213**, 103601.
 - Markolovic S, Leissing TM, Chowdhury R, Wilkins SE, Lu X, Schofield CJ: **Structure-function relationships of human JmjC oxygenases-demethylases versus hydroxylases.** *Curr Opin Struct Biol* 2016, **41**:62–72.
 - Klose RJ, Zhang Y: **Regulation of histone methylation by demethylimination and demethylation.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007, **8**:307–318.
 - Huang F, Luo X, Ou Y, Gao Z, Tang Q, Chu Z, Zhu X, He Y: * **Control of histone demethylation by nuclear-localized α -ketoglutarate dehydrogenase.** *Science* 2023, **381**, eadf8822.
- This study reveals that KGDH, a rate-limiting enzyme in the tricarboxylic acid cycle, enters the nucleus and interacts with JMJs to regulate histone demethylation, controlling gene expression in plants. The nuclear targeting of KGDH is controlled by environmental cues. Nuclear KGDH catalyzes α -KG decarboxylation to limit its local availability to JMJs, inhibiting histone demethylation.
- Cui X, Zheng Y, Lu Y, Issakidis-Bourguet E, Zhou DX: **Metabolic control of histone demethylase activity involved in plant response to high temperature.** *Plant Physiol* 2021, **185**: 1813–1828.

The study found that the absence of cICDH affects histone demethylases in *Arabidopsis thaliana*. The lack of cICDH results in an increase in the level of global H3K4me3 and a reduction in the function of *JMJ14* (encoding an H3K4 demethylase); in addition, the functions of other demethylase genes including *JMJ15* and *JMJ18* also appear to be impaired, resulting in an altered response to high temperature in *Arabidopsis*.

20. Yruela I, Moreno-Yruela C, Olsen CA: **Zn(2+)-Dependent Histone deacetylases in plants: structure and evolution.** *Trends Plant Sci* 2021, **26**:741–757.
21. Shen Y, Issakidis-Bourguet E, Zhou DX: **Perspectives on the interactions between metabolism, redox, and epigenetics in plants.** *J Exp Bot* 2016, **67**:5291–5300.
22. Zheng W: **Review: the plant sirtuins.** *Plant Sci* 2020, **293**, 110434.
23. Zhao S, Zhang X, Li H: **Beyond histone acetylation-writing and erasing histone acylations.** *Curr Opin Struct Biol* 2018, **53**: 169–177.
24. Sabari BR, Zhang D, Allis CD, Zhao YM: **Metabolic regulation of gene expression through histone acylations.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017, **18**:90–101.
25. Lu Y, Xu Q, Liu Y, Yu Y, Cheng ZY, Zhao Y, Zhou DX: **Dynamics and functional interplay of histone lysine butyrylation, crotonylation, and acetylation in rice under starvation and submergence.** *Genome Biol* 2018, **19**:144.
26. Zheng L, Li C, Ma X, Zhou H, Liu Y, Wang P, Yang H, Tamada Y, Huang J, Wang C, et al.: **Functional interplay of histone lysine 2-hydroxyisobutyrylation and acetylation in Arabidopsis under dark-induced starvation.** *Nucleic Acids Res* 2021, **49**: 7347–7360.
27. Meng X, Baine JM, Yan T, Wang S: **Comprehensive analysis of lysine lactylation in rice (*Oryza sativa*) grains.** *J Agric Food Chem* 2021, **69**:8287–8297.
28. Houben A, Demidov D, Caperta AD, Karimi R, Agueci F, Vlasenko L: **Phosphorylation of histone H3 in plants—a dynamic affair.** *Biochim Biophys Acta* 2007, **1769**:308–315.
29. Sawicka A, Seiser C: **Sensing core histone phosphorylation - a matter of perfect timing.** *Biochim Biophys Acta* 2014, **1839**: 711–718.
30. Sharma M, Sidhu AK, Samota MK, Gupta M, Koli P, Choudhary M: **Post-translational modifications in histones and their role in abiotic stress tolerance in plants.** *Proteomes* 2023, **11**:38.
31. Spechenkova N, Kalinina NO, Zavriev SK, Love AJ, Taliansky M: **ADP-ribosylation and antiviral resistance in plants.** *Viruses* 2023, **15**.
32. Rissel D, Peiter E: **Poly(ADP-Ribose) polymerases in plants and their human counterparts: parallels and peculiarities.** *Int J Mol Sci* 2019, **20**:1638.
33. Yan X, Ma L, Pang H, Wang P, Liu L, Cheng Y, Cheng J, Guo Y, Li Q: **METHIONINE SYNTHASE1 is involved in chromatin silencing by maintaining DNA and histone methylation.** *Plant Physiol* 2019, **181**:249–261.
- This study shows that *MS1* is crucial for DNA and histone methylation in *Arabidopsis*. Mutations in *MS1* lead to a release of silenced genes and transposons, and a reduction in DNA methylation and histone 3 lysine-9 dimethylation. This highlights the essential role of *MS1* in connecting cellular or nuclear metabolism with epigenetic regulation.
34. Nitsch S, Zorro Shahidian L, Schneider R: **Histone acylations and chromatin dynamics: concepts, challenges, and links to metabolism.** *EMBO Rep* 2021, **22**, e52774.
35. Lin M, Oliver DJ: **The role of acetyl-coenzyme A synthetase in Arabidopsis.** *Plant Physiol* 2008, **147**:1822–1829.
36. Yu Y, Zhao F, Yue YP, Zhao Y, Zhou DX: **Lysine acetylation of histone acetyltransferase adaptor protein ADA2 is a mechanism of metabolic control of chromatin modification in plants.** *Nat Plants* 2024, **10**:439–452.
37. Chen C, Li CL, Wang Y, Renaud J, Tian G, Kambhampati S, Saatian B, Nguyen V, Hannoufa A, Marsolais F, et al.: **Cytosolic acetyl-CoA promotes histone acetylation predominantly at H3K27 in Arabidopsis.** *Nat Plants* 2017, **3**:814–824.
38. Wang LS, Wang CL, Liu XY, Cheng JK, Li SF, Zhu JK, Gong ZZ: **Peroxisomal β -oxidation regulates histone acetylation and DNA methylation in Arabidopsis.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 116:10576–10585.
39. Kim JM, To TK, Matsui A, Tanoi K, Kobayashi NI, Matsuda F, Habu Y, Ogawa D, Sakamoto T, Matsunaga S, et al.: **Acetate-mediated novel survival strategy against drought in plants.** *Nat Plants* 2017, **3**, 17097.
40. Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB: **ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation.** *Science* 2009, **324**:1076–1080.
41. Sutendra G, Kinnaird A, Dromparis P, Paulin R, Stenson TH, Haromy A, Hashimoto K, Zhang N, Flaim E, Michelakis ED: **A Nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation.** *Cell* 2014, **158**:84–97.
42. Li X, Yu W, Qian X, Xia Y, Zheng Y, Lee JH, Li W, Lyu J, Rao G, Zhang X, et al.: **Nucleus-translocated ACS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy.** *Mol Cell* 2017, **66**:684–697. e689.
- This study shows that glucose deprivation triggers AMPK-mediated phosphorylation of ACS2 at S659, to promote the nuclear translocation of this enzyme in mammalian cells. Nuclear ACS2 interacts with a transcription factor and generates acetyl-CoA to promote histone acetylation at target chromatin regions, and thus regulate lysosomal biogenesis, and autophagy.
43. Ng F, Tang BL: **Pyruvate dehydrogenase complex (PDC) export from the mitochondrial matrix.** *Mol Membr Biol* 2014, **31**:207–210.
44. Song L, Liu D: **Mutations in the three Arabidopsis genes that encode the E2 subunit of the mitochondrial pyruvate dehydrogenase complex differentially affect enzymatic activity and plant growth.** *Plant Cell Rep* 2015, **34**: 1919–1926.
45. Yu H, Du X, Zhang F, Zhang F, Hu Y, Liu S, Jiang X, Wang G, Liu D: **A mutation in the E2 subunit of the mitochondrial pyruvate dehydrogenase complex in Arabidopsis reduces plant organ size and enhances the accumulation of amino acids and intermediate products of the TCA cycle.** *Planta* 2012, **236**:387–399.
46. Randall DD, Rubin PM, Fenko M: **Plant pyruvate dehydrogenase complex purification, characterization and regulation by metabolites and phosphorylation.** *Biochim Biophys Acta* 1977, **485**:336–349.
47. Das S, Morvan F, Morozzi G, Jourde B, Minetti GC, Kahle P, Rivet H, Brebbia P, Toussaint G, Glass DJ, et al.: **ATP citrate lyase regulates myofiber differentiation and increases regeneration by altering histone acetylation.** *Cell Rep* 2017, **21**:3003–3011.
48. Fatland BL, Nikolau BJ, Wurtele ES: **Reverse genetic characterization of cytosolic acetyl-CoA generation by ATP-citrate lyase in Arabidopsis.** *Plant Cell* 2005, **17**:182–203.
49. Xu Q, Yue Y, Liu B, Chen Z, Ma X, Wang J, Zhao Y, Zhou DX: **ACL and HAT1 form a nuclear module to acetylate histone H4K5 and promote cell proliferation.** *Nat Commun* 2023, **14**:3265.
50. Mews P, Donahue G, Drake AM, Luczak V, Abel T, Berger SL: **Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory.** *Nature* 2017, **546**:381–386.
- This study shows that ACS2 is essential for connecting acetyl-CoA production with histone acetylation and gene regulation in neurons. This enzyme directly influences histone acetylation and the expression of neuronal genes, and thus spatial memory in mammals. Decreased ACS2 levels give rise to impaired memory and affect the transcription of key neuronal genes.
51. Behal RH, Lin M, Back S, Oliver DJ: **Role of acetyl-coenzyme A synthetase in leaves of Arabidopsis thaliana.** *Arch Biochem Biophys* 2002, **402**:259–267.
52. Smith EN, Schwarzlender M, Ratcliffe RG, Kruger NJ: **Shining a light on NAD- and NADP-based metabolism in plants.** *Trends Plant Sci* 2021, **26**:1072–1086.

53. Katoh A, Uenohara K, Akita M, Hashimoto T: **Early steps in the biosynthesis of NAD in Arabidopsis start with aspartate and occur in the plastid.** *Plant Physiol* 2006, **141**:851–857.
 54. Petriacq P, de Bont L, Hager J, Didierlaurent L, Mauve C, Guerard F, Noctor G, Pelletier S, Renou JP, Tcherkez G, *et al.*: **Inducible NAD overproduction in Arabidopsis alters metabolic pools and gene expression correlated with increased salicylate content and resistance to Pst-AvrRpm1.** *Plant J* 2012, **70**:650–665.
 55. Sokolov D, Sechrest ER, Wang Y, Nevin C, Du J, Kollandaivelu S: **Nuclear NAD(+) biosynthetic enzyme NMNAT1 facilitates development and early survival of retinal neurons.** *Elife* 2021, **10**.
 56. Canto C, Menzies KJ, Auwerx J: **NAD(+) Metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus.** *Cell Metabol* 2015, **22**:31–53.
 57. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW: **One-carbon metabolism and epigenetics.** *Mol Aspect Med* 2017, **54**:28–36.
 58. Loenen WA: **S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?** *Biochem Soc Trans* 2006, **34**:330–333.
 59. Mehrshahi P, Gonzalez-Jorge S, Akhtar TA, Ward JL, Santoyo-Castelazo A, Marcus SE, Lara-Nunez A, Ravanel S, Hawkins ND, Beale MH, *et al.*: **Functional analysis of folate polyglutamylation and its essential role in plant metabolism and development.** *Plant J* 2010, **64**:267–279.
 60. Friso S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Olivieri O, Jacques PF, Rosenberg IH, Corrocher R, *et al.*: **A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, **99**:5606–5611.
 61. Molloy AM: **Genetic aspects of folate metabolism.** *Subcell Biochem* 2012, **56**:105–130.
 62. Chen Y, Zou T, McCormick S: **S-Adenosylmethionine synthetase 3 is important for pollen tube growth.** *Plant Physiol* 2016, **172**:244–253.
 63. * Meteignier LV, Lecampion C, Velay F, Vriet C, Dimnet L, Rougee M, Breuer C, Soubigou-Taconnat L, Sugimoto K, Barneche F, *et al.*: **Topoisomerase VI participates in an insulator-like function that prevents H3K9me2 spreading.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, **119**, e2001290119.
- This study reveals that MAT3 plays a crucial role in maintaining gene expression in euchromatin islands within silenced heterochromatin regions in Arabidopsis. MAT3 functions together with the Topoisomerase VI complex to mediate the organization of the genome into transcriptionally active and inactive chromatin domains.
64. Jordan ND, West JP, Bottley A, Sheikh M, Furner I: **Transcript profiling of the hypomethylated hog1 mutant of Arabidopsis.** *Plant Mol Biol* 2007, **65**:571–586.
 65. Kooistra SM, Helin K: **Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012, **13**:297–311.
 66. Behal RH, Oliver DJ: **NAD(+) dependent isocitrate dehydrogenase from Arabidopsis thaliana. Characterization of two closely related subunits.** *Plant Mol Biol* 1998, **36**:691–698.
 67. Lemaitre T, Hodges M: **Expression analysis of Arabidopsis thaliana NAD-dependent isocitrate dehydrogenase genes shows the presence of a functional subunit that is mainly expressed in the pollen and absent from vegetative organs.** *Plant Cell Physiol* 2006, **47**:634–643.
 68. Dang L, Yen K, Attar EC: **IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics.** *Ann Oncol* 2016, **27**:599–608.
 69. Dang L, Su SM: **Isocitrate Dehydrogenase mutation and (R)-2-hydroxyglutarate: from basic discovery to therapeutics development.** *Annu Rev Biochem* 2017, **86**:305–331.
 70. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, Ito S, Yang C, Wang P, Xiao MT, *et al.*: **Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases.** *Cancer Cell* 2011, **19**:17–30.
 71. Mhamdi A, Mauve C, Gouia H, Saindrenan P, Hodges M, Noctor G: **Cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase contributes to redox homeostasis and the regulation of pathogen responses in Arabidopsis leaves.** *Plant Cell Environ* 2010, **33**:1112–1123.
 72. Hodges M: **Enzyme redundancy and the importance of 2-oxoglutarate in plant ammonium assimilation.** *J Exp Bot* 2002, **53**:905–916.
 73. Wang Y, Guo YR, Liu K, Yin Z, Liu R, Xia Y, Tan L, Yang P, Lee JH, Li XJ, *et al.*: **KAT2A coupled with the alpha-KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase.** *Nature* 2017, **552**:273–277.
 74. Condori-Apfata JA, Batista-Silva W, Medeiros DB, Vargas JR, Valente LML, Heyneke E, Perez-Diaz JL, Fernie AR, Araujo WL, Nunes-Nesi A: **The Arabidopsis E(1) subunit of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex modulates plant growth and seed production.** *Plant Mol Biol* 2019, **101**:183–202.
 75. Li W, Long Q, Wu H, Zhou Y, Duan L, Yuan H, Ding Y, Huang Y, Wu Y, Huang J, *et al.*: **Nuclear localization of mitochondrial TCA cycle enzymes modulates pluripotency via histone acetylation.** *Nat Commun* 2022, **13**:7414.
 76. Fatland BL, Ke J, Anderson MD, Mentzen WI, Cui LW, Allred CC, Johnston JL, Nikolau BJ, Wurtele ES: **Molecular characterization of a heteromeric ATP-citrate lyase that generates cytosolic acetyl-coenzyme A in Arabidopsis.** *Plant Physiol* 2002, **130**:740–756.
 77. Lee S, Doxey AC, McConkey BJ, Moffatt BA: **Nuclear targeting of methyl-recycling enzymes in Arabidopsis thaliana is mediated by specific protein interactions.** *Mol Plant* 2012, **5**:231–248.
 78. Chou FJ, Liu Y, Lang F, Yang C: **D-2-Hydroxyglutarate in glioma biology.** *Cells* 2021, **10**:2345.
 79. Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y: **IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives.** *Clin Cancer Res* 2012, **18**:5562–5571.
 80. Condori-Apfata JA, Batista-Silva W, Medeiros DB, Vargas JR, Valente LML, Perez-Diaz JL, Fernie AR, Araujo WL, Nunes-Nesi A: **Downregulation of the E2 subunit of 2-oxoglutarate dehydrogenase modulates plant growth by impacting carbon-nitrogen metabolism in Arabidopsis thaliana.** *Plant Cell Physiol* 2021, **62**:798–814.
 81. Hao J, Petriacq P, de Bont L, Hodges M, Gakiere B: **Characterization of L-aspartate oxidase from Arabidopsis thaliana.** *Plant Sci* 2018, **271**:133–142.
 82. Schippers JH, Nunes-Nesi A, Apetrei R, Hille J, Fernie AR, Dijkwel PP: **The Arabidopsis onset of leaf death5 mutation of quinolate synthase affects nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis and causes early ageing.** *Plant Cell* 2008, **20**:2909–2925.
 83. Hashida SN, Takahashi H, Kawai-Yamada M, Uchimiya H: **Arabidopsis thaliana nicotinate/nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (AtNMNAT) is required for pollen tube growth.** *Plant J* 2007, **49**:694–703.
 84. Hashida SN, Itami T, Takahara K, Hirabayashi T, Uchimiya H, Kawai-Yamada M: **Increased rate of NAD metabolism shortens plant longevity by accelerating developmental senescence in Arabidopsis.** *Plant Cell Physiol* 2016, **57**:2427–2439.