

· 药学前沿 ·

蛋白质 O-GlcNAc 修饰与肿瘤糖代谢关系的研究进展

张炜琳, 王鑫怡, 严方*

(中国药科大学药物分析教研室, 南京 210009)

摘要 蛋白质 O-GlcNAc 糖基化是指单个 N-乙酰葡萄糖胺 (*N*-acetylglucosamine, GlcNAc) 分子连接在蛋白质丝氨酸或苏氨酸的羟基氧原子上的一种翻译后修饰。O-GlcNAc 糖基化广泛存在于转录因子、代谢通路上的激酶以及细胞质的部分酶中, 影响细胞的转录、信号的传导和细胞的代谢等生命进程。肿瘤的异常糖代谢是近年来肿瘤发病机制和治疗靶点研究领域的热点。O-GlcNAc 糖基化通过影响代谢通路上激酶的活性进而调控肿瘤细胞的糖代谢, 与肿瘤的糖代谢密切相关, 被认为是肿瘤产生发展的潜在原因之一。本文就 O-GlcNAc 修饰在肿瘤葡萄糖摄取、糖酵解、戊糖磷酸途径及三羧酸循环等研究中的进展进行综述, 为研发靶向 O-GlcNAc 修饰的抗肿瘤靶点及药物提供理论参考。

关键词 O-GlcNAc 修饰; 抗肿瘤; 糖代谢; 葡萄糖摄取; 糖酵解; 戊糖磷酸途径; 三羧酸循环; 谷氨酰胺代谢

中图分类号 Q51; R730.2 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2019)02-0127-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190201

引用本文 张炜琳, 王鑫怡, 严方. 蛋白质 O-GlcNAc 修饰与肿瘤糖代谢关系的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(2):127–134.
Cite this article as: ZHANG Weilin, WANG Xinyi, YAN Fang. Advances of relationship between protein O-GlcNAcylation and glucose metabolism in tumors [J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(2):127–134.

Advances of relationship between protein O-GlcNAcylation and glucose metabolism in tumors

ZHANG Weilin, WANG Xinyi, YAN Fang*

Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract O-GlcNAcylation is the addition of a single *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) moiety to the hydroxyl groups of serine or threonine residues of nuclear and cytoplasmic proteins. The transcription factors, kinases of the metabolic pathways and some cytoplasmic enzymes can be O-GlcNAcylated to affect cell transcription, signal transduction, cell metabolism and other biological functions. Abnormal glucose metabolism of tumors has been a hotspot in the research field of tumor pathogenesis and therapeutic targets recently. O-GlcNAcylation regulates the glucose metabolism of tumor by affecting the activity of kinases in the metabolic pathway, which is closely associated with the abnormal glucose metabolism of tumor. The abnormal O-GlcNAcylation is one of the potential reasons of cancer. In this review, in order to provide a theoretical reference for developing anti-tumor targets and drugs targeting O-GlcNAc modification, we briefly summarized how O-GlcNAcylation regulated glucose metabolism on glucose metabolism, glucose uptake, glycolysis, pentose phosphate pathway and tricarboxylic acid cycle in cancer cell.

Key words O-GlcNAcylation; antitumor; glucose metabolism; glucose uptake; glycolysis; pentose phosphate pathway; tricarboxylic acid cycle; glutamine metabolism

蛋白质在催化生化反应、运输营养物质、转导信号和维持细胞机械结构等生物过程中起着关键

作用^[1]。在真核生物中, 蛋白质翻译后通常会被进一步修饰, 以调节其结构、活性、亚细胞定位和整

体功能等。到目前为止,已有超过 400 种翻译后修饰类型和 8 万个以上蛋白质特异翻译后修饰(post-translational protein modification, PTM)位点被报道,包括糖基化、磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等^[2–3]。其中蛋白质糖基化修饰参与多种重要的生物进程,如细胞黏附、信号转导、免疫保护、炎症和代谢调节等^[4],O-GlcNAcylation(O-GlcNAc)糖基化是一种重要的糖基化修饰,在信号转导、表观遗传、应激反应、蛋白质降解和凋亡等生物进程中发挥关键作用^[5–9]。

大量研究表明,糖代谢异常会导致胰腺癌、肝癌、乳腺癌、直肠癌和胃癌等肿瘤发病风险增加,与肿瘤的发生发展密切相关^[10–11]。蛋白质的 O-GlcNAc 修饰对肿瘤的异常糖代谢有重要的调控作用,糖代谢途径中的重要激酶,如磷酸果糖激酶 1(phosphofructokinase 1, PFK1)^[12]、丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)^[13]及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)^[14]等均受到 O-GlcNAc 糖基化修饰的动态调控。蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化水平部分反映了生物系统的糖代谢状态^[15–16],与肿瘤葡萄糖摄取、糖酵解和戊糖磷酸途径等糖代谢途径密切相关。本文综合分析了 O-GlcNAc 糖基化修饰的研究进展,重点讨论了 O-GlcNAc 糖基化修饰对肿瘤糖代谢方面的调控作用。

1 蛋白质的 O-GlcNAc 修饰

蛋白质的 O-GlcNAc 修饰作为一种重要的糖基化修饰类型在人体生理和病理过程中发挥着重要的作用^[17–18]。大量研究表明慢性疾病的发病机制与机体的 O-GlcNAc 内稳态改变有关,如糖尿病细胞中的部分胰岛素信号蛋白和线粒体蛋白上都检测到蛋白质整体 O-GlcNAc 水平的异常升高^[19],而在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者体内却发现微管相关蛋白(microtubule-associated proteins, MAPT)的 O-GlcNAc 水平降低,磷酸化水平增加,进而促进了 MAPT 寡聚化并导致 AD 发生^[20]。

O-GlcNAc 修饰由 Torres 等^[21]于 1984 年在鼠类淋巴细胞中首次发现,与主要发生在细胞表面和分泌蛋白中的天冬酰胺(N-连接)或丝氨酸/苏氨酸残基(O-连接“黏蛋白型”)“经典”糖基化修饰有所不同,O-GlcNAc 修饰是发生在细胞质和细胞

核蛋白质的丝氨酸/苏氨酸残基上的单糖修饰,糖型结构相对单一(图 1)。O-GlcNAc 修饰由 O-GlcNAc 糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和 O-GlcNAc 糖苷酶(O-GlcNAcase, OGA)这两种酶动态调控^[22]。O-GlcNAc 修饰循环过程如图 1 所示,OGT 催化 GlcNAc 片段从供体底物乙酰氨基葡萄糖尿苷二磷酸(uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)转移至目标丝氨酸或苏氨酸残基的羟基,形成 β-O-糖苷键;而 OGA 催化这种糖修饰的水解,最终实现对蛋白质 O-GlcNAc 修饰的动态调控^[22–23]。细胞内 O-GlcNAc 糖基化修饰水平随着葡萄糖、游离脂肪酸、尿苷和谷氨酰胺等营养物质的含量变化而发生波动,因此,O-GlcNAc 糖基化也被认为是一种敏感的压力和营养感应器,并动态调节细胞转录翻译、信号转导和代谢等多种生命活动,O-GlcNAc 修饰平衡的破坏将会导致各种病理疾病,如肿瘤、糖尿病和神经退行性疾病等^[19, 22, 24]。

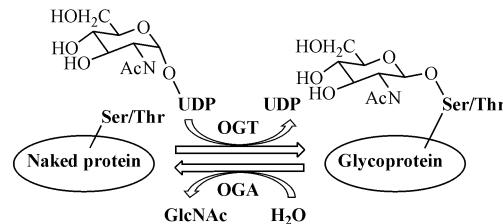


图 1 蛋白质 O-GlcNAcylation 修饰过程
OGT: O-GlcNAc 糖基转移酶; OGA: O-GlcNAc 糖苷酶; GlcNAc: N-乙酰葡萄糖胺; UDP: 二磷酸尿嘧啶

2 肿瘤的异常糖代谢

从某种程度上来说,肿瘤是一种代谢疾病^[25–26],其发生发展与细胞代谢异常密不可分。糖代谢是生物体能量代谢的重要组成部分,葡萄糖在胞膜葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)的作用下进入细胞内,通过糖酵解、磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)以及三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)等途径进行代谢^[27]。在氧气充足的情况下,机体主要通过三羧酸循环和氧化磷酸化途径分解代谢葡萄糖;在氧气不足的情况下,可通过糖酵解途径分解代谢葡萄糖,糖酵解途径所产生的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)较氧化磷酸化途径少得多^[28–29]。20 世纪初,德国生物化学家 Warburg 等^[30]研究发现,肿瘤细胞即使在有氧环境下也主要通过糖酵解途径

产生 ATP 的方式进行葡萄糖代谢, 而不是以线粒体氧化磷酸化的方式进行葡萄糖代谢。该代谢方式被称为有氧酵解或者 Warburg 效应, 是肿瘤细胞异质性的一大特征。在增殖活跃的肿瘤细胞中, 葡萄糖摄取和糖酵解速率显著增加, 细胞依赖糖酵解产能以维持较高水平 ATP/ADP 及 NADPH/NAD⁺, 使其能够适应生存条件的改变并快速增殖, 增强肿瘤细胞对恶劣条件的耐受性并获得生长优势^[26~29]。

3 蛋白质 O-GlcNAc 修饰与肿瘤糖代谢异常的关系

3.1 O-GlcNAc 糖基化对葡萄糖摄取 (glucose uptake) 的调控

葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 是一类跨膜蛋白, 辅助细胞对葡萄糖进行摄取, 目前已发现 14 个葡萄糖转运蛋白家族成员, 根据其同源性以及共同序列的特征可分为 3 个亚家族: 家族 1 (GLUTs 1~4, 14)、家族 2 (GLUTs 5, 7, 9, 11) 及家族 3 (GLUTs 6, 8, 10, 12, HMIT)^[31]。其中 GLUT4 是葡萄糖摄取过程中的关键蛋白^[32]。Buse 等^[33]首次在小鼠骨骼肌和脂肪的 GLUT4 上检测到 O-GlcNAc 修饰, Park 等^[34]在进一步研究中发现 GLUT4 的 O-GlcNAc 修饰影响其在细胞中的定位。其机制可能是 GLUT4 第 57 位苏氨酸上 O-GlcNAc 糖基化修饰通过竞争性阻断该位点上的磷酸化修饰, 从而调节其下游信号通路间接改变其定位; 或是通过调控微泡蛋白而直接改变 GLUT4 的定位, 进而影响其对葡萄糖摄取。GLUT1 作为最广泛表达的葡萄糖转运体之一, 在肿瘤细胞中其表达受到缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α) 的调控^[35]。Ferrer 等^[36]发现 OGT 对 GLUT1 转录关键因子 HIF-1 α 具有调控作用, OGT 表达量增加引起细胞整体 O-GlcNAc 修饰表达水平上调, 使 HIF-1 α 活性增加以促进 GLUT1 的转录和摄取葡萄糖^[36]。此外, 与对照组相比, OGT 缺失而固醇调节因子结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP-1)^[37]、HIF-1 α ^[36] 和 GLUT1^[36] 以及白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)^[38] 过表达的不同种类人源肿瘤细胞的葡萄糖摄取能力增加, 代谢率和存活率提高。因此, 推测 OGT 作为 O-GlcNAc 糖基化修饰过程的关键酶, 调控蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化水平, 进而影响肿瘤细胞中 GLUT1 的表达量和

活性, 在肿瘤发生发展过程中起着重要的作用。

己糖激酶 (hexokinase, HK) 对多种六碳糖具有磷酸化的作用, 可将转运至膜内的葡萄糖磷酸化为带电荷的 6-磷酸葡萄糖 (glucose-6-phosphate, G-6-P), 使其不再被转运至细胞外 (图 2)。HK 表达量也受到 HIF-1 α 的调控^[34, 39], Yi 等^[40]在质粒转染 OGT 过表达的 293T 细胞中发现 HK 的活性显著增强, 推测 HK 间接受到 OGT 的调控, 其可能的调控机制与 Ferrer 等^[36]发现的 OGT 对 GLUT1 调控机制类似。

己糖激酶 IV 又称为葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 作为调节肝脏葡萄糖含量的关键酶, 是维持肝脏葡萄糖稳态的重要感受器^[41]。Baldini 等^[42]在小鼠肝脏中检测到 GCK 存在 O-GlcNAc 修饰, 进一步小鼠实验发现 O-GlcNAc 修饰能正反馈调控 GCK 表达量, 破坏肝脏葡萄糖稳态, 导致糖尿病及其他疾病的产生。上述研究均表明 OGT 催化的蛋白质 O-GlcNAc 糖基化修饰在葡萄糖代谢的摄取阶段具有重要的调控作用。

3.2 O-GlcNAc 糖基化对糖酵解的调控

肿瘤为适应生存条件的变化和快速增殖, 以糖酵解途径作为获取能量的主要方式。磷酸果糖激酶 1 (phosphofructokinase-1, PFK1) 作为糖酵解途径的主要调节酶, 通过细胞内底物的获得量和营养状态发生变构调节。当 PFK1 处于激活状态时, 催化 6-磷酸果糖 (fructose-6-phosphate, F-6-P) 磷酸化生成 1,6-二磷酸果糖 (fructose-1,6-bisphosphate, F-1,6-BP)^[43] 进入糖酵解途径; 而当 PFK1 活性被抑制时, F-6-P 就被转换回 G-6-P, 进入磷酸戊糖途径^[44] (图 2)。而 PFK1 活性与其 O-GlcNAc 糖基化修饰密切相关^[44]。Yi 等^[40]在 PUGNAC (OGA 抑制剂) 处理的人源肺癌细胞中发现 PFK1 的活性明显降低, 通过代谢标记和质谱分析方法检测到 PFK1 的第 529 位丝氨酸发生 O-GlcNAc 糖基化修饰。将该位点突变为丙氨酸后与野生型相比, 突变型细胞的 F-6-P 糖基化水平降低, 且主要通过糖酵解途径进行葡萄糖代谢, 细胞增殖能力明显增加。并且建立了 PFK1 兔同源模型, 发现 PFK1 的 O-GlcNAc 糖基化位点 S529 通过氢键与 2,6-二磷酸果糖中的两个磷酸盐相互作用, 进一步推测 PFK1 的 S529 位点 O-GlcNAc 糖基化将阻断 S529 位点与 2,6-二磷酸果糖的相互作用, 最终抑制 2,6-二磷酸果糖变构

活化。除此之外, *O*-GlcNAc 糖基化也能抑制 PFK1 的寡聚化并调节其活性, 使糖酵解产物乳酸含量降低, 诱导 H1299 肺癌细胞的细胞生长。以上研究结果表明, PFK1 的 *O*-GlcNAc 糖基化对肿瘤细胞生长起着关键的调控作用^[40]。

丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 是催化糖酵解最终反应的关键酶。Wei 等^[45]发现该 PKM2 蛋白第 405 位苏氨酸和第 406 位色氨酸上同样存在 *O*-GlcNAc 糖基化修饰(图 2)。进一步研究发现 PKM2 的 *O*-GlcNAc 糖基化水平在多种类型的人类肿瘤细胞系和肿瘤组织中均上调, 且该修饰破坏 PKM2 四聚体的稳定性, 降低四聚体活性, 导致 PKM2 蛋白向核内移位。该研究也证实了 PKM2 的 *O*-GlcNAc 修饰与肿瘤细胞内葡萄糖消耗、乳酸增加、脂质和 DNA 合成水平提高等肿瘤代谢途径密切相关。这些研究表明 PKM2 的 *O*-GlcNAc 糖基化更有利于葡萄糖进入糖酵解途径进行代谢, 促进肿瘤细胞的增殖与转移。

除上述研究外, 研究者们在糖酵解过程中的大部分酶上均检测到 *O*-GlcNAc 糖基化修饰, 如果糖酮糖醛缩酶 (fructose bisphosphate aldolase, Aldolase)^[46]、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)^[46] 和磷酸甘油酸激酶 (phosphoglycerate kinase, PGK)^[47] 等。总体来说, *O*-GlcNAc 糖基化几乎是所有糖酵解酶的直接或间接调节器。

3.3 *O*-GlcNAc 糖基化对戊糖磷酸途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 的调节

戊糖磷酸途径 (PPP) 是 6-磷酸葡萄糖的一种代谢途径。PPP 可以促进戊糖的产生并减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 产生, 促进核苷酸与脂质的合成, 有利于活性氧 (oxygen species, ROS) 的清除^[44]。*O*-GlcNAc 修饰在 PPP 通路中的调控作用近期才开始被研究。Yehezkel 等^[48]发现人源原发型和转移型直肠癌 (colorectal cancers, CRC) 细胞的 *O*-GlcNAc 糖基化修饰总体水平存在差异, OGA 沉默的转移型 CRC 细胞整体 *O*-GlcNAc 蛋白质修饰水平增加, PPP 途径的限速酶 G6PD 的转录水平上升, 磷酸盐戊糖途径代谢通量提高将近 3 倍。相反, 在人源乳腺癌细胞中发现随着 *O*-GlcNAc 修饰水平的下降, PPP 途径中间产物如 5-磷酸

核酮糖、5-磷酸木酮糖和 7-磷酸景天庚酮糖含量明显降低^[36]。这些研究均表明 *O*-GlcNAc 修饰在戊糖磷酸途径中具有重要的动态调控作用。

除此之外, 参与 PPP 途径的关键酶也存在 *O*-GlcNAc 糖基化修饰(图 2)。Rao 等^[14]用化学酶标记法发现 G6PD 蛋白第 84 位丝氨酸发生了 *O*-GlcNAc 修饰。过表达 OGT 或者抑制 OGA 都能够增加 *O*-GlcNAc 修饰水平, G6PD 的活性增强; 而将 G6PD 的 *O*-GlcNAc 修饰位点突变成缬氨酸后这种现象消失^[14]。此外, 该研究小组通过放射性同位素标记法发现 G6PD 发生 *O*-GlcNAc 修饰可以增强 NADPH 和其他 PPP 代谢物的生成, 提高 PPP 通路的活性^[14]。

PPP 途径中的其他酶也受到 *O*-GlcNAc 的动态调控。Miguel 等^[49]通过质粒转染的手段分别沉默人源肺癌细胞 A549 中的 OGT 和 OGA, 发现当 OGT 沉默时, 上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的主要标志物 *N*-钙黏蛋白减少, *E*-钙黏蛋白增加; 而 OGA 沉默时, 则结果相反。机制研究显示在 EMT 过程中, PPP 途径的重要代谢酶 G6PD 和转酮醇酶 (transketolase, TKT) 表达量降低, PPP 代谢途径活性代谢产物五磷酸核糖 (ribose-5-phosphate, Riboses-5-P) 减少, 抑制核苷酸和脂质合成, 减弱了对抗肿瘤进展过程中的氧化应激, 使肿瘤进一步恶化。越来越多的证据表明, *O*-GlcNAc 修饰直接或间接参与 PPP 途径的代谢调控, 在肿瘤发展过程中对核苷酸和脂类的合成, 细胞活性氧清除等生命活动中发挥着重要的作用。

3.4 *O*-GlcNAc 糖基化对三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 代谢物的调节

TCA 循环作为糖酵解和电子传递链 (electron transport chain, ETC) 之间的过渡, 是酶反应的重要代谢枢纽, 能够产生用于生物大分子合成的重要前体代谢物^[50]。*O*-GlcNAc 修饰在 TCA 循环中的调控作用逐渐成为研究热点。Slawson 课题组^[51]通过质粒转染过表达 OGT 或 OGA 调节 SILAC 标记的人神经母细胞瘤细胞的 *O*-GlcNAc 糖基化水平, 结果表明丙酮酸脱氢酶复合体 (pyruvate dehydrogenase complex, PDH)、顺乌头酸酶 (aconitase, ACO)、异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH)、 α -酮戊二酸脱氢酶复合体 (α -ketoglutarate dehydrogenase complex, α -KGDH) 和琥珀酰辅酶 A

连接酶 (succinyl-CoA ligase, SCS) 的表达量都发生了改变。随后, Ferrer 等^[36]采用 LC-MS 检测了 shRNA 敲除 OGT 的 MDA-MB-231 三阴性乳腺癌细胞中 TCA 代谢中间体的浓度,与 Tan 等^[51]的实验结果一致。Ma 等^[52]在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的心肌线粒体中发现 TCA 循环中的大部分酶存在 O-GlcNAc 修饰 (图 2)。并通过 RL-2 抗体 (O-GlcNAc 修饰抗体) 进行免疫共沉淀实验,验证丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 为 O-GlcNAc 修饰蛋白^[52]。此外, Wang 等^[53]在人源胰腺癌细胞中发现在延胡索酸水合酶 (fumarate hydratase, FH) 第 75 位丝氨酸残基位点发生了 O-GlcNAc 修饰,且该修饰有助于肿瘤细胞克服营养缺失,调节 DNA 修复,提高细胞存活率。这些研究均显示 O-GlcNAc 糖基化修饰对 TCA 循环中的酶存在重要调控作用。

3.5 O-GlcNAc 糖基化对谷氨酰胺分解的调节

谷氨酰胺作为一种主要的能源反应物,为肿瘤细胞的生长增殖提供能量,是肿瘤能量代谢的一个重要特征^[54~55]。YES 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 以及含有 PDZ 结合模序的转录共激活物 (transcriptional coactivator with PDZ-binding

motif, TAZ) 是肿瘤细胞中多条信号通路的信号节点,在肿瘤的谷氨酰胺代谢中起着重要的作用,可提高谷氨酰胺合成酶的转录活性,上调谷氨酰胺的水平,促进肿瘤的发生发展^[56~58]。Zhang 等^[59]研究发现,人源肝癌细胞在高糖的情况下, YAP 第 241 位苏氨酸发生 O-GlcNAc 糖基化修饰,将 YAP 241 位糖基化位点突变的人源肝癌细胞经尾静脉注射,在小鼠体内成瘤,突变组和未突变组相比,肿瘤增殖能力明显降低,作用机制研究表明 YAP 的 O-GlcNAc 糖基化修饰能够抑制该蛋白的磷酸化修饰,提高其转录活性,使谷氨酰胺表达量增加,从而促进肿瘤细胞增殖 (图 2)。Clark 等^[60]也检测到谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GLS) 和谷氨酰胺脱氢酶 (glutamine dehydrogenase, GLUD1) (图 2) 上存在 O-GlcNAc 糖基化修饰。此外,部分研究发现 c-Myc^[55], HIF-1 α ^[61] 和 SIRT1^[62] 等蛋白均通过 O-GlcNAc 糖基化动态调节谷氨酰胺代谢。然而关于 O-GlcNAc 糖基化修饰如何对这些酶的活性和功能产生调控的研究仍未清晰,因此,深入研究 O-GlcNAc 糖基化对肿瘤代谢中谷氨酰胺代谢的直接和间接调控机制,对以糖代谢干预为基础的新药研究与开发具有重要指导意义^[63]。

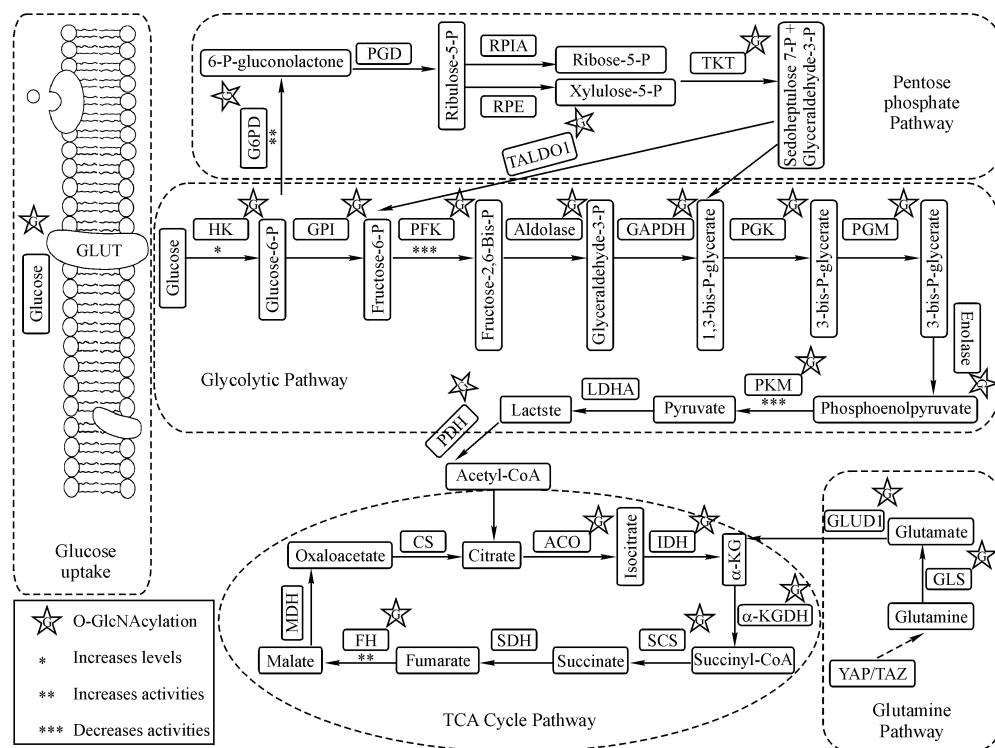


图 2 O-GlcNAc 修饰蛋白参与葡萄糖摄取、糖酵解、戊糖磷酸途径、三羧酸循环和谷氨酰胺分解过程

4 结语

细胞代谢异常被认为是细胞发生病变的一个重要标志。近年来,越来越多的科学家开始研究肿瘤特有的代谢特征,以及在肿瘤发生发展和侵袭转移中的异常代谢。葡萄糖是生命体进行一系列活动的主要能量原料,在GLUT家族蛋白辅助下转运入细胞,通过糖酵解、HBP、PPP等途径进行代谢,产生能量供机体使用。与正常细胞不同,肿瘤细胞为满足其异常增殖的需求,即使在氧气充足的环境下,肿瘤细胞仍主要通过糖酵解途径进行葡萄糖代谢。因此,异常的糖代谢被认为是肿瘤代谢特征之一。从Pasteur提出氧气可以抑制发酵,到Warburg效应的提出,吸引越来越多的人对肿瘤异常糖代谢进行研究。随着蛋白质组学技术的发展与完善,不断有研究发现参与这些糖代谢过程中的酶存在O-GlcNAc修饰,比如GLUT1、PFK1、PKM2和G6PD等,这些酶的O-GlcNAc糖基化水平改变时,机体的糖代谢状态也会随之发生改变。由此不难推测,通过调节机体的O-GlcNAc糖基化水平可以调控机体的异常糖代谢,从而改善机体的肿瘤微环境达到抑制肿瘤细胞生长的效果。虽然对于O-GlcNAc糖基化与肿瘤糖代谢之间关系的研究不断深入,但显然目前只是冰山一角,人们只发现了部分代谢通路中的代谢酶发生O-GlcNAc糖基化修饰,对其如何影响代谢通路的具体机制尚不清楚,仍然有许多代谢酶的糖基化修饰还未被发现,但O-GlcNAc糖基化与肿瘤异常代谢之间的紧密关系是不可否认的。因此,对于糖代谢通路上关键酶的O-GlcNAc修饰的深入研究势在必行,所开展的研究必将为肿瘤的治疗及抗肿瘤药物开发提供新的思路和方向。

参考文献

- [1] Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Tissue-based map of the human proteome [J]. *Science*, 2015, **347**(6220): 1260419.
- [2] Torres MP, Dewhurst H, Sundararaman N. Proteome-wide structural analysis of PTM hotspots reveals regulatory elements predicted to impact biological function and disease [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, **15**(11): 3513–3528.
- [3] Cattaneo A, Chirichella M. Targeting the post-translational proteome with intrabodies [J]. *Trends Biotechnol*, 2018, Epub ahead of print.
- [4] Cummings RD, Pierce JM. The challenge and promise of glycomics [J]. *Chem Biol*, 2014, **21**(1): 1–15.
- [5] Tan EP, Mcgreal SR, Graw S, et al. Sustained O-GlcNAcylation reprograms mitochondrial function to regulate energy metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(36): 14940–14962.
- [6] Park S, Lee Y, Pak JW, et al. O-GlcNAc modification is essential for the regulation of autophagy in drosophila melanogaster [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, **72**(16): 3173–3183.
- [7] Akan I, Stichelen SOV, Bond MR, et al. Nutrient-driven O-GlcNAc in proteostasis and neurodegeneration [J]. *J Neurochem*, 2018, **144**(1): 7–34.
- [8] Abramowitz LK, Hanover JA. T cell development and the physiological role of O-GlcNAc [J]. *FEBS Lett*, 2018, **592**(23): 3943–3949.
- [9] De Jesus T, Shukla S, Ramakrishnan P. Too sweet to resist: control of immune cell function by O-GlcNAcylation [J]. *Cell Immunol*, 2018, **333**: 85–92.
- [10] Deberardinis RJ, Thompson CB. Cellular metabolism and disease: What do metabolic outliers teach us [J]? *Cell*, 2012, **148**(6): 1132–1144.
- [11] Galhardo M, Sinkkonen L, Berninger P, et al. Integrated analysis of transcript-level regulation of metabolism reveals disease-relevant nodes of the human metabolic network [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, **42**(3): 1474–1496.
- [12] Webb BA, Forouhar F, Szu FE, et al. Structures of human phosphofructokinase-1 and atomic basis of cancer-associated mutations [J]. *Nature*, 2015, **523**(7558): 111–114.
- [13] Ouyang XS, Han SN, Zhang JY, et al. Digoxin suppresses pyruvate kinase M2-promoted HIF-1 α transactivation in steatohepatitis [J]. *Cell Metab*, 2018, **27**(5): 1156.
- [14] Rao XJ, Duan XT, Mao WM, et al. O-GlcNAcylation of G6PD promotes the pentose phosphate pathway and tumor growth [J]. *Nat Commun*, 2015, **6**: 8468.
- [15] Li TL, Li XH, Attri KS, et al. O-GlcNAc transferase links glucose metabolism to MAVS-mediated antiviral innate immunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, **24**(6): 791–803.
- [16] Yang AQ, Li DY, Chi LL, et al. Validation, identification, and biological consequences of the site-specific O-GlcNAcylation dynamics of carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, **16**(7): 1233–1243.
- [17] Hardiville S, Hart GW. Nutrient regulation of signaling, transcription, and cell physiology by O-GlcNAcylation [J]. *Cell Metab*, 2014, **20**(2): 208–213.
- [18] Yang XY, Qian KV. Protein O-GlcNAcylation: emerging mechanisms and functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(7): 452–465.
- [19] Banerjee PS, Lagerlof O, Hart GW. Roles of O-GlcNAc in chronic diseases of aging [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, **51**: 1–15.
- [20] Tramutola A, Sharma N, Barone E, et al. Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2018,

- 1864(10):3309–3321.
- [21] Torres CR, Hart GW. Topography and polypeptide distribution of terminal N-Acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes- evidence for O-linked glcnac [J]. *J Biol Chem*, 1984, **259**(5):3308–3317.
- [22] Zachara NE. Critical observations that shaped our understanding of the function (s) of intracellular glycosylation (O-GlcNAc) [J]. *FEBS Lett*, 2018, **592**(23):3950–3975.
- [23] Miguez JSG, Dela Justina V, Bressan AFM, et al. O-Glycosylation with O-linked beta-N-acetylglucosamine increases vascular contraction: possible modulatory role on interleukin-10 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, **209**:78–84.
- [24] Marotta NP, Lin YH, Lewis YE, et al. O-GlcNAc modification blocks the aggregation and toxicity of the protein alpha-synuclein associated with Parkinson' s disease [J]. *Nat Chem*, 2015, **7**(11):913–920.
- [25] Sullivan LB, Gui DY, Heiden MGV. Altered metabolite levels in cancer; implications for tumour biology and cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(11):680–693.
- [26] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, **23**(1):27–47.
- [27] Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2017, **25**(5):1027–1036.
- [28] Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, et al. A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds [J]. *Redox Biology*, 2018, **14**:316–327.
- [29] Elaskalani O, Falasca M, Moran N, et al. The role of platelet-derived ADP and ATP in promoting pancreatic cancer cell survival and gemcitabine resistance[J]. *Cancers*, 2017, **9**(10):E142.
- [30] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, **8**(6):519–530.
- [31] Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, et al. Facilitative glucose transporters: implications for cancer detection, prognosis and treatment [J]. *Metabolism*, 2016, **65**(2):124–139.
- [32] Zhou Q, Yang XZ, Xiong MR, et al. Chloroquine increases glucose uptake via enhancing GLUT4 translocation and fusion with the plasma membrane in L6 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, **38**(5):2030–2040.
- [33] Buse MG, Robinson KA, Marshall BA, et al. Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, **283**(2):E241–E250.
- [34] Park SY, Ryu JW, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2005, **37**(3):220–229.
- [35] Masoud GN, Li W. HIF-1 alpha pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, **5**(5):378–389.
- [36] Ferrer CM, Lynch TP, Sodi VL, et al. O-GlcNAcylation regulates cancer metabolism and survival stress signaling via regulation of the HIF-1 pathway [J]. *Mol Cell*, 2014, **54**(5):820–831.
- [37] Sodi VL, Bacigalupa ZA, Ferrer CM, et al. Nutrient sensor O-GlcNAc transferase controls cancer lipid metabolism via SREBP-1 regulation [J]. *Oncogene*, 2018, **37**(7):924–934.
- [38] Shimizu M, Tanaka N. IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells [J]. *Oncogene*, 2018, **38**(9):1520–1533.
- [39] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype [J]. *EMBO J*, 2017, **36**(3):252–259.
- [40] Yi W, Clark PM, Mason DE, et al. Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism [J]. *Science*, 2012, **337**(6097):975–980.
- [41] Kishore M, Cheung KCP, Fu HM, et al. Regulatory T cell migration is dependent on glucokinase-mediated glycolysis [J]. *Immunity*, 2017, **47**(5):875–889.
- [42] Baldini SF, Steenackers A, Olivier-Van Stichelen S, et al. Glucokinase expression is regulated by glucose through O-GlcNAc glycosylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **478**(2):942–948.
- [43] Lee JH, Liu R, Li J, et al. Stabilization of phosphofructokinase 1 platelet isoform by AKT promotes tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1):949.
- [44] Stincone A, Prigione A, Cramer T, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway [J]. *Biol Rev*, 2015, **90**(3):927–963.
- [45] Wang Y, Liu J, Jin X, et al. GlcNAcylation destabilizes the active tetrameric PKM2 to promote the Warburg effect [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, **114**(52):13732–13737.
- [46] Cieniewski-Bernard C, Bastide B, Lefebvre T, et al. Identification of O-linked N-acetylglucosamine proteins in rat skeletal muscle using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2004, **3**(6):577–585.
- [47] Woo CM, Lund PJ, Huang AC, et al. Mapping and quantification of over 2000 O-linked glycopeptides in activated human T cells with isotope-targeted glycoproteomics (Isotag) [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, **17**(4):764–775.
- [48] Yehezkel G, Cohen L, Kliger A, et al. O-Linked beta-N-Acetylglucosaminylation (O-GlcNAcylation) in primary and metastatic colorectal cancer clones and effect of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase silencing on cell phenotype and transcriptome [J]. *J Biol Chem*, 2012, **287**(34):28755–28769.
- [49] Lucena MC, Carvalho-Cruz P, Donadio JL, et al. Epithelial mesenchymal transition induces aberrant glycosylation through hexosamine biosynthetic pathway activation [J]. *J Biol Chem*, 2016, **291**:12917–12929.

- [50] Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate [J]. *Nature*, 2017, **551**(7678): 115–118.
- [51] Tan EP, Villar MT, E L, et al. Altering O-linked beta-N-Acetyl-glucosamine cycling disrupts mitochondrial function [J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(21):14719–14730.
- [52] Ma JF, Banerjee P, Whelan SA, et al. Comparative proteomics reveals dysregulated mitochondrial O-GlcNAcylation in diabetic hearts [J]. *J Proteome Res*, 2016, **15**(7):2254–2264.
- [53] Wang T, Yu QJ, Li JJ, et al. O-GlcNAcylation of fumarase maintains tumour growth under glucose deficiency [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(7):833–843.
- [54] Jin L, Alesi GN, Kang S. Glutaminolysis as a target for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2016, **35**(28):3619–3625.
- [55] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(12):773–773.
- [56] Park HW, Kim YC, Yu B, et al. Alternative wnt signaling activates YAP/TAZ [J]. *Cell*, 2015, **162**(4):780–794.
- [57] Kim W, Khan SK, Gvozdenovic-Jeremic J, et al. Hippo signaling interactions with wnt/beta-catenin and notch signaling repress liver tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2017, **127**(1):137–152.
- [58] Lee DH, Park JO, Kim TS, et al. LATS-YAP/TAZ controls lineage specification by regulating TGFbeta signaling and Hnf4alpha expression during liver development [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**:11961.
- [59] Zhang X, Qiao YX, Wu Q, et al. The essential role of YAP O-GlcNAcylation in high-glucose-stimulated liver tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**:15280.
- [60] Clark PM, Dweck JF, Mason DE, et al. Direct in-gel fluorescence detection and cellular imaging of O-GlcNAc-modified proteins [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(35):11576–11577.
- [61] Sun RC, Denko NC. Hypoxic regulation of glutamine metabolism through HIF1 and SIAH2 supports lipid synthesis that is necessary for tumor growth [J]. *Cell Metab*, 2014, **19**(2):285–292.
- [62] Ren NSX, Ji M, Tokar EJ, et al. Haploinsufficiency of SIRT1 enhances glutamine metabolism and promotes cancer development [J]. *Curr Biol*, 2017, **27**(4):483–494.
- [63] Sun HB. Drug discovery based on pharmacological interference with glycometabolism [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2006, **37**(1):1–8.

· 校园信息 ·

本刊执行主编尤启冬教授与恒瑞医药合作的国家化学 I 类新药 DDO-3055 获批临床

近日,由本刊执行主编、中国药科大学药学院、江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室尤启冬教授与恒瑞医药合作的国家化学 I 类新药 DDO-3055 获得临床研究批件,适应证为慢性肾病所致贫血(包括透析和非透析)的治疗。

该药由中国药科大学尤启冬教授课题组基于靶标结构自主创新设计研发获得,2017 年 8 月该药物的相关专利转让给恒瑞医药进行深入的合作开发,临床开发将由恒瑞医药继续投入。这是我校与企业进行产学研合作开发新药的又一范例。

DDO-3055 为具有全新机制的口服小分子肾性贫血治疗药物,其通过抑制低氧诱导因子脯氨酰羟化酶(HIF-PHD),阻断 HIF- α 的翻译后羟基化修饰及泛素化降解,稳定 HIF 并诱导 HIF 功能性转录,从而综合调控内源性 EPO 的升高与铁代谢,促进红细胞生成,模拟机体生理调控机制、有效纠正肾性贫血。

(供稿单位:药学院)