

综述 DOI: 10.13406/j.cnki.cxb.003374

己糖胺生物合成途径代谢酶与 OGT 介导的 O-GlcNAc 修饰在肿瘤中的研究进展

杨佳瑶, 唐霓, 汪凯

(重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】细胞代谢异常和能量失调被认为是癌症的重要标志。己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)在多数肿瘤中异常激活。葡萄糖、脂肪酸、氨基酸和谷氨酰胺等是肿瘤生长的重要营养物质, 并作为HBP的底物用于合成尿苷二磷酸 N-乙酰氨基葡萄糖胺(uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)。UDP-GlcNAc是蛋白质发生氧连接的N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰的供体底物, 其被认为在细胞中扮演着“营养感受器”的角色。近年来, HBP代谢酶在癌症病理生理学中的作用被广泛研究, HBP介导的O-GlcNAc糖基化修饰与癌细胞的增殖、存活和转移密切相关。本文对HBP及其在肿瘤中的重要作用进行了综述, 并且讨论了靶向HBP治疗癌症的潜在策略。

【关键词】己糖胺生物合成途径; 肿瘤; 氧连 β -N-乙酰葡萄糖胺修饰; 糖基化修饰

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-07-17

Advances in metabolic enzymes in the hexosamine biosynthetic pathway and OGT-mediated O-GlcNAc modification in tumors

Yang Jiayao, Tang Ni, Wang Kai

(Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases, Ministry of Education, Chongqing Medical University)

【Abstract】Cell metabolic abnormalities and dysregulated energy utilization are important markers of cancer. The hexosamine biosynthetic pathway (HBP) is abnormally activated in most tumors. Glucose, fatty acids, amino acids, and glutamine are vital nutrients for tumor growth and serve as the substrates for the biosynthesis of uridine diphosphate N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) through HBP. UDP-GlcNAc is a donor substrate for O-linked N-acetylglucosamine modification (O-GlcNAc) of proteins, which acts as a “nutrient-sensor” within cells. In recent years, the role of HBP metabolic enzymes in the pathophysiology of cancer has been extensively investigated. HBP-mediated O-GlcNAc modification is closely related to the proliferation, survival, and metastasis of cancer cells. Here, we review HBP and its important roles in tumors, and discuss the potential strategies of cancer treatment by targeting HBP.

【Key words】hexosamine biosynthetic pathway; tumor; O-linked β -N-acetylglucosamine modification; glycosylation

由于代谢物和营养物质的感知具有多层次的调控方式和机制, 因此代谢物和营养物质在维持细胞稳态和调节代谢过程中起着重要作用。细胞生长主要由生长因子驱动的葡萄糖和谷氨酰胺的摄入来维持, 它们是生物合成的基石。20世纪20年代, 德国生物化学家Otto Warburg注意到, 癌细胞要比正常细胞利用更多的葡萄糖; 即使在富氧情况下, 葡萄糖也不被彻底氧化, 而是进行糖酵解从而被分解成乳酸^[1]。

作者介绍:杨佳瑶, Email: jiayao-2000@qq.com,

研究方向:代谢重编程在肝癌发生发展中的作用。

通信作者:汪凯, Email: wangkai@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 82073251); 重庆医科大学未来医学团队创新计划(编号: W0101、W0036)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231121.0922.004>
(2023-11-22)

这种现象被称为“Warburg效应”, 它将糖酵解过程中产生的代谢中间产物用于合成肿瘤生长所需的生物大分子, 可满足其快速增殖对能量和生物大分子物质的需求, 是肿瘤发生发展过程中显著特征之一^[2]。然而, 近几年的研究表明, 为了应对不断变化的代谢过程, 癌细胞经历了更复杂的代谢重编程。代谢过程和细胞内信号转导通过高度整合的网络密切联系, 从而实现依赖于代谢的动态细胞反应。

己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)将葡萄糖等代谢物转化为尿苷二磷酸 N-乙酰氨基葡萄糖胺(uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc), 而细胞内 UDP-GlcNAc 的含量是影响蛋白质糖基化修饰的重要因素^[3]。HBP介导的氧连接-N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰, O-GlcNAc 修饰是仅在蛋白质丝/苏氨酸

酸残基上加一个单糖,几乎参与了各种细胞代谢途径和信号转导通路,该修饰的异常与癌症的各种特征密切相关^[4]。本文综述了HBP及其调控方式,总结了HBP代谢酶在癌症中的研究进展,并讨论了靶向HBP用于癌症治疗的潜在新策略。

1 己糖胺生物合成途径

HBP是葡萄糖代谢的一个分支途径,对氨基糖生物合成至关重要,在全身各组织中广泛存在。机体约3%~5%的葡萄糖进入己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP),与谷氨酰胺(glutamine),乙酰辅酶A(Ac-CoA)和尿苷三磷酸一起被用于合成UDP-GlcNAc^[5]。作为HBP的终产物,UDP-GlcNAc是生物合成糖蛋白、糖脂、蛋白聚糖和糖胺聚糖的高能量供体底物。HBP和糖酵解共享前两个步骤,并在果糖-6-磷酸(fructose-6-p, F-6-P)处进入不同路径(图1)。在HBP的限速步骤中,第一步限速酶谷氨酰胺果糖-6-磷酸氨基转移酶(glutamine-fructose-6-phosphate aminotransferase, GFAT/GFPT)将F-6-P和谷氨酰胺转化为葡萄糖胺-6-磷酸(glucosamine-6-p, GlcN-6-P)和谷氨酸^[6]。而氨基葡萄糖-6-磷酸脱氨酶催化其逆反应,将GlcN-6-P转化为F-6-P和谷氨酰胺,维持GlcN-6-P和F-6-P之间的动态平衡。下一步,氨基葡萄糖磷酸N-乙酰转移酶(glucosamine-phosphate N-acetyltransferase, GNPNAT)催化乙酰基从Ac-CoA转移到GlcN-6-P的伯胺上,从而生成N-乙酰葡萄糖胺-6-磷酸(N-acetylglucosamine-6-phosphate, GlcNAc-6-P)。在第三步中,GlcNAc-6-P通过磷酸葡萄糖变位酶3(Phosphoglucomutase 3, PGM3/AGM1)异构化为N-乙酰葡萄糖胺-1-磷酸(N-acetylglucosamine-1-phosphate, GlcNAc-1P)。最后,核苷酸代谢途径中的UTP和GlcNAc-1-P由UDP-N-乙酰氨基葡萄糖焦磷酸化酶1(UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1, UAP1/AGX1)催化生成UDP-GlcNAc^[6]。

在内质网和高尔基体中,UDP-GlcNAc是N-连接糖基化和O-连接糖基化的底物,其中O-GlcNAc转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)催化核蛋白和细胞质蛋白的O-GlcNAc糖基化修饰;而O-GlcNAc水解酶(O-GlcNAcase, OGA)则催化O-GlcNAc的去除。此外,GlcNAc可通过N-乙酰氨基葡萄糖激酶介导的回收途径再循环^[7],从而回到HBP池。

1.1 谷氨酰胺果糖-6-磷酸氨基转移酶(glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase 1, GFAT1)

GFAT是催化己糖胺生物合成途径的第一个限速酶,主要控制HBP通量。原核生物和真核生物都表达GFAT基因,这提示它们可能与基本的细胞功能相关。GFAT1 mRNA在各种组织中广泛表达,而GFAT2 mRNA通常在心脏和中枢神经组织中表达。GFAT基因受到特异性蛋白1、激活转录因子4和剪切型X-box结合蛋白1(the spliced form of X-box

binding protein 1, XBP1s)的转录调控^[8-10]。当谷氨酰胺分解代谢物减少时,mTORC2被激活,从而促进Xbp1s的表达和核转位,上调GFAT1转录表达^[11]。在大鼠系膜细胞中,Gfat1启动子响应血管紧张素II被激活^[12]。在小鼠单核吞噬细胞中,缺氧还以缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)依赖的方式增强Gfat1基因启动子活性^[13]。在巨噬细胞中,GFAT1 mRNA受缺氧诱导^[13]。GFAT启动子包含缺氧反应元件HRE的共识基序,但HIF-1是否结合并控制GFAT1的转录仍有待研究。此外,GFAT的酶活性受到cAMP依赖性蛋白激酶(PKA)、AMP活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]和钙调蛋白依赖蛋白激酶II(calmodulin dependent protein kinase II, CaMK II)介导的磷酸化修饰调控。GFAT1蛋白205位丝氨酸被PKA磷酸化而失活,而GFAT2则被该激酶所激活^[14]。另外,AMPK和CaMKII介导GFAT1蛋白243位丝氨酸的磷酸化并抑制其酶活性^[15]。GFAT蛋白结构域内还存在UDP-GlcNAc结合位点,HBP终产物UDP-GlcNAc结合该位点后,抑制其谷氨酰胺酶功能,从而抑制GlcN-6P的产生^[16]。这个负反馈回路为调节细胞内UDP-GlcNAc的浓度提供了一个良好的机制。

1.2 氨基葡萄糖磷酸N-乙酰转移酶(glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1, GNPNAT1)

GNPNAT1定位于高尔基细胞质膜小叶和其他细胞膜中,在酵母有丝分裂过程中其蛋白水平升高。它是GCN5相关N-乙酰转移酶超家族的成员,编码GNPNAT1的基因已在许多真核生物中得到表证,如鼠基因EMeg32。值得注意的是,EMeg32对胚胎发育至关重要,依赖EMeg32的UDP-GlcNAc水平影响对凋亡刺激和细胞周期进程的敏感性^[17]。

1.3 磷酸葡萄糖变位酶3

结构研究表明PGM3具有4个功能域,包括催化结构域、镁结合结构域、糖结合结构域和磷酸盐结合结构域。磷酸葡萄糖变位酶、细菌磷酸葡萄糖变位酶和酵母磷酸乙酰葡萄糖变位酶中都有共同的序列,Ser/Thr-X-Ser/His-Asn-Pro,其中X代表变异,已经证明在大肠杆菌的PGM3蛋白中,该基序第三位的丝氨酸在酶激活期间充当磷酸化位点,丝氨酸残基Ser64的磷酸化激活了PGM3^[18];而第一位的苏氨酸或丝氨酸有助于其底物特异性^[19]。

1.4 UDP-N-乙酰氨基葡萄糖焦磷酸化酶1

与GFAT1不同,葡萄糖缺乏后UAP1蛋白表达水平不会上调^[9]。UAP1作为蛋白质丝氨酸焦磷酸化的焦磷酸化酶,通过催化干扰素调节因子3(IFN3)蛋白丝氨酸386处的焦磷酸化来促进稳健的I型干扰素(IFN)反应,增强先天免疫反应^[20]。2019年Mason B等^[21]发现,UAP1可以与F-box蛋白Fbxl17结合,这种相互作用抑制了UAP1的磷酸化并可能导致其酶活性受到抑制。敲低Fbxl17增强了乳腺癌细胞中总蛋白的O-GlcNAc修饰水平,这意味着增加了UDP-GlcNAc的生成。然而,UAP1基因的表达和蛋白功能是如何被调控的仍有待进一步研究。

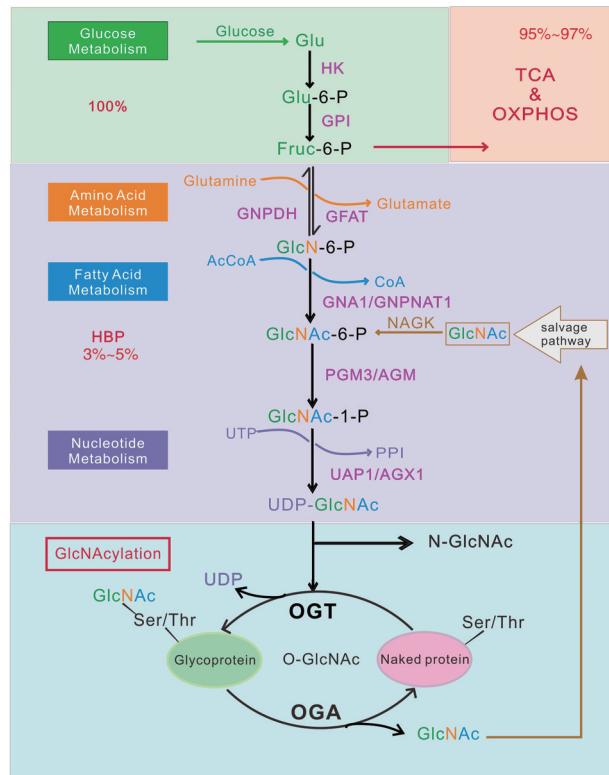


图 1 己糖胺生物合成途径示意图

2 HBP在肿瘤中的重要作用

越来越多的证据表明, HBP 通量的增加与癌细胞代谢重编程密切相关。HBP 代谢酶在肿瘤中表达水平显著上调, 这可能是导致 UDP-GlcNAc 合成增加的原因。在一定程度上, UDP-GlcNAc 浓度与 O-GlcNAc 糖基化水平呈正相关, 高水平的 O-GlcNAc 修饰和 O-GlcNAc 循环酶的异常表达已在各种癌症中被发现, 并经常与癌症患者的总生存率较差相关。OGT 与底物 UDP-GlcNAc 的亲和力因 UDP-GlcNAc 的浓度不同而不同; 因此, OGT 对细胞内 UDP-GlcNAc 浓度变化具有敏感性。

2.1 GFAT

GFAT 为 HBP 途径的第一个限速酶, 包括 GFAT1 和 GFAT2 两种亚型。GFAT1 的表达与胰腺癌、肝细胞癌和乳腺癌患者的总生存期存在相关性^[22-24]。蛋白质组学分析表明, GFAT1 是乳腺癌复发的潜在预测标志物。乳腺癌样本中的 GFAT1 高表达预示着侵袭性乳腺癌的无病生存期短^[22]。在胰腺癌中, GFAT1 的下调导致体外和体内模型中肿瘤受到抑制; 而缺氧会增加胰腺癌细胞中 GFAT1/GFAT2 的表达^[25]。高糖引起的 GFAT1 表达升高促进了胆管癌细胞的迁移和侵袭^[26]。KRAS/LKB1 突变的小鼠和人非小细胞肺癌中 GFAT2 表达上调, HBP 通量增加^[27]。HBP 的激活也与透明质酸(hyaluronic Acid, HA) 的过度表达有关, 透明质酸主要存在于细胞外基质, 是一种促进肿瘤发生的酸性多糖。有

研究报道, 抑制 GFAT1 可以显著降低 HA 过量产生的癌细胞中 HIF-1 α 蛋白的水平, 减少癌症干细胞样亚群^[28]。在胰腺导管腺癌中, HA 可以作为营养物质绕过 GFAT1 催化的限速步骤, 通过 GlcNAc 回补途径为 HBP 提供原料, 促进 GFAT1 敲除细胞的生长^[29]。

2.2 GNPNAT1

除 GFAT 外,许多其他 HBP 酶也在肿瘤发生或肿瘤生长中发挥作用。GNPNAT1 的下调导致肺癌细胞系增殖延迟和细胞黏附缺陷^[30]。GNPNAT1 和 UAPI 的 mRNA 在雄激素依赖性前列腺癌中升高, 且 UDP-GlcNAc 水平也随之升高。这些发现进一步支持了 HBP 上调促进癌症进展的观点。但是, 与局限性前列腺癌相比, 去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 中的 GNPNAT1 表达显著降低。CRPC 样细胞中 GNPNAT1 功能的丧失通过 PI3K/AKT 信号通路促进其增殖和攻击性, 而补充 60 mM 的 UDP-GlcNAc 显著抑制了细胞增殖^[31]。这些研究为 GNPNAT1 在癌症中的作用提供了新的见解, 然而, 还需要进一步的研究来充分阐明 GNPNAT1 在不同肿瘤中的作用机制。

2.3 PGM3

PGM3 也在癌症中的作用也逐渐受到关注。KRAS/LKB1 突变的非小细胞肺癌中 PGM3(以及 GFAT2) 的表达上调^[27]。PGM3 在前列腺癌样本中表达上调, 提示 PGM3 在前列腺癌中起促瘤作用^[32]。抑制 PGM3 可降低胰腺癌细胞的生长、迁移、侵袭和体内肿瘤生长^[33]。此外, PGM3 在结直肠癌组织中表达上调, 通过提高蛋白的 O-GlcNAc 修饰水平来维持 β -catenin 的活性, 促进肿瘤的增殖和迁移^[34]。

2.4 UAP1

越来越多的证据表明, UAP1 可能是一种肿瘤预后生物标志物, 也是一种有希望的癌症治疗靶点。在前列腺癌中, UAP1 表达水平高的细胞中 UDP-GlcNAc 的数量增加了 10 倍; 而沉默 UAP1 可抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移^[35]。以上研究突出了 UAP1 在 UDP-GlcNAc 合成中的重要作用, 而 UDP-GlcNAc 对肿瘤的生长至关重要。UAP1 在膀胱癌细胞系中的表达也是上调的, 沉默 UAP1 可抑制其体外增殖^[36]。此外, UAP1 的高表达与骨肉瘤患者的转移和预后不良相关^[37]。生物信息学分析表明, UAP1 在肺腺癌中表达上调, 其高表达与较差的临床预后相关^[38]。与结直肠癌中的 PGM3 类似^[34], 肝癌中 UAP1 的上调与高水平的 O-GlcNAc 修饰和 β -catenin 的过表达相关^[39]。HBP 酶对肿瘤的生长、迁移及预后至关重要, 所以 HBP 相关酶抑制剂或将会成为癌症治疗的关键靶点。

2.5 OGT/OGA

O-GlcNAc 糖基化修饰水平在绝大多数类型的癌症中是升高的^[40], 这通常伴随着 O-GlcNAc 循环酶(OGT 和 OGA) 的表达改变^[41]。O-GlcNAc 修饰是一种重要的蛋白质动态翻译后修饰, 可以调控细胞代谢、基因表达和信号转导从而影响蛋白质功能, 促进癌症的发生和发展。我们课题组前期的研究表明, 乙型肝炎病毒 HBV 感染激活 HBP 代谢途径, 导致宿

主细胞 O-GlcNAc 修饰升高^[42]。进一步研究发现, YTHDF2、CHK2 和 KAT5 等蛋白的 O-GlcNAc 修饰促进肝癌的增殖和转移;而 sgRNA 干预 OTG 表达则抑制肝癌增殖和转移^[43-45]。HBP 途径的产物 UDP-GlcNAc 是 O-GlcNAc 糖基化修饰的重要底物,且 O-GlcNAc 修饰水平对 UDP-GlcNAc 的浓度非常敏感。HBP 通量及 O-GlcNAc 修饰是连接细胞代谢和癌细胞信号通路的关键机制。O-GlcNAc 修饰水平的升高与癌细胞生长、存活、代谢和治疗耐药性有关,从而促进肿瘤生长、复发和转移^[46]。

3 HBP 途径抑制与肿瘤治疗

3.1 GFAT 抑制剂

由于 HBP 在驱动肿瘤发生和维持生长与生存方面发挥重要作用,所以它是一个有前途的抗癌靶点。GFAT1 是催化 HBP 的第一个限速酶,其在 HBP 中的作用至关重要。因此,大多数的 HBP 研究中使用了该酶的抑制剂,主要是谷氨酰胺类似物。因为谷氨酰胺也被其他转氨酶使用,除了己糖胺的合成外,谷氨酰胺类似物还能抑制嘌呤和嘧啶以及辅酶和氨基酸的合成^[47];所有这些类似物不是高度特异性的 GFAT1 抑制剂。谷氨酰胺类似物 6-重氮-5-氧代-L-去甲亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON)和氮杂丝氨酸(azaserine, Aza)被广泛用作 GFAT 的有效抑制剂,能够抑制肿瘤生长和转移。例如,Shelton LM 等^[48]证明 DON 在小鼠系统性转移模型中有效抑制原发性肿瘤生长和转移。与沉默 GFAT 基因效果类似,Aza 和 DON 处理也会导致细胞内 UDP-GlcNAc 水平下降,并阻止肿瘤细胞生长^[49]。此外,DON 还可以降低急性髓系白血病细胞中的 O-GlcNAc 修饰水平,并最终导致细胞凋亡。一篇关于前列腺癌的研究中提到,抑制癌基因 Myc 后会导致 IRE α -Xbp1s 通路激活而诱导 GFAT1 表达^[50]。因此,Myc 抑制剂和 GFAT1 抑制剂 DON 的联合使用对抑制前列腺癌细胞增殖和转移至关重要。此外,这些 GFAT 抑制剂还可以降低 IFN- γ 诱导的 PD-L1 水平^[51]。PD-1 位于 T 细胞,能够与基质细胞中 PD-L1 结合,两者结合后则使 T 细胞失去攻击癌细胞的能力,所以癌细胞便可进行免疫逃逸。因此 PD-L1 表达减少将会增强 T 细胞活化和 NK 细胞的抗肺癌活性^[51]。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 在 Aza 治疗后癌症恶性表型受到抑制。DLBCL 细胞总葡萄糖和谷氨酰胺摄取增加,O-GlcNAc 增加,转录因子 NF κ B 和 NFATc1 激活。而 Aza 可降低 DLBCL 细胞 O-GlcNAc 水平,抑制 NF κ B 和 NFATc1 的激活,并诱导细胞周期阻滞,随后发生细胞凋亡^[52]。同时在胰腺癌中用 DON 或 Aza 抑制 GFAT1 也发现了相似的抗肿瘤作用^[53]。

尽管 GFAT 抑制作为一种有潜力的癌症治疗手段,但 DON 和 Aza 进行的临床试验有限,并且由于其生物利用度低和不良副作用,已放弃进一步的临床开发。不久前 DON 的前药 JHU-395 已经开发出来,其治疗在比 DON 更低的浓度

下导致多种人高 MYC 骨母细胞瘤细胞系的生长抑制和凋亡增加^[54]。工具化合物 JHU-083(乙基 2-(2-氨基-4-甲基戊二胺)-DON) 分别在 DON 的氨基和羧酸基上添加乙酰化色氨酸和异丙酯,小鼠在接受 JHU-083 治疗之后,移植瘤生长被显著抑制且小鼠生存期也明显延长^[55]。DRP-104 是 DON 的前体药物,其在胃肠道肿瘤组织中的效果约为 DON 的 11 倍,目前已进入晚期非小细胞肺癌的临床试验(NCT04471415)^[56]。随着越来越多的科研团队的关注,未来将设计出针对 GFAT1 更加特异性的药物。

3.2 OGT 抑制剂

O-GlcNAc 修饰在肿瘤的发生发展中具有重要作用,迄今为止 OGT 可能是 HBP 相关研究中被研究得最充分的酶。OGT 抑制剂可显著抑制乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和肝细胞癌的生长^[57-60]。阿霉素(doxorubicin, DOX)与 OGT 抑制剂 OSMI-1 的联合使用在体外和体内显示协同增强了抗癌活性,OSMI-1 通过增强 DOX 诱导的细胞死亡而充当潜在的化疗增敏剂,显著提高了 DOX 在肝癌中的治疗效果^[61]。OSMI-4 是 OGT 最有效抑制剂,但是其物理和化学性质限制其作用,有研究报道它可以促进神经干细胞的神经元分化^[62]。OSMI-4 在肿瘤中的作用还有待进一步研究。本课题组还发现了一种新型 OGT 抑制剂——HLY838,通过下调 c-Myc 蛋白的 O-GlcNAc 修饰和下游 E2F1 的表达,并增强了 CDK9 抑制剂的效果,从而发挥抑制肝细胞肝癌的作用^[63]。

多项研究表明,HBP 抑制剂与现有的抗癌治疗药物联合使用可能更有前景。然而,目前仍然迫切需要在临床癌症模型中测试以 HBP 途径中的酶为靶点的新药,以确定该途径作为癌症治疗的潜在靶点的适用性。

4 结语

综上所述,绝大多数肿瘤中的己糖胺生物合成途径异常激活。葡萄糖、谷氨酰胺、脂肪酸和氨基酸等营养物质的摄取,增加了 HBP 流量,提高了 UDP-GlcNAc 的供给。O-GlcNAc 糖基化修饰受到 UDP-GlcNAc 底物的调控,这种修饰可以协调 HBP 通量与其他代谢途径和信号通路,从而驱动肿瘤的发生发展。HBP 相关代谢酶在肿瘤发生和进展中也起着非常关键作用,确定哪些 HBP 代谢酶在特定的癌症类型中失调是至关重要的,这将为癌症的精准化治疗提供潜在的靶点。目前广泛用于抑制 HBP 的化合物特异性较低,设计更特异的化合物来抑制 HBP 代谢酶,以及是否对肿瘤的治疗有效,都需要进一步地探索。

参 考 文 献

- [1] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 211-218.
- [2] Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer

- progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7):912–919.
- [3] Bond MR, Hanover JA. A little sugar goes a long way: the cell biology of O-GlcNAc[J]. *J Cell Biol*, 2015, 208(7):869–880.
- [4] Lee JB, Pyo KH, Kim HR. Role and function of O-GlcNAcylation in cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(21):5365.
- [5] Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(8):4706–4712.
- [6] Chiaradonna F, Ricciardiello F, Palorini R. The nutrient-sensing hexosamine biosynthetic pathway as the hub of cancer metabolic rewiring[J]. *Cells*, 2018, 7(6):53.
- [7] Akella NM, Ciraku L, Reginato MJ. Fueling the fire: emerging role of the hexosamine biosynthetic pathway in cancer[J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1):52.
- [8] Wang ZV, Deng YF, Gao NG, et al. Spliced X-box binding protein 1 couples the unfolded protein response to hexosamine biosynthetic pathway[J]. *Cell*, 2014, 156(6):1179–1192.
- [9] Chaveroux C, Sarcinelli C, Barbet V, et al. Nutrient shortage triggers the hexosamine biosynthetic pathway via the GCN2-ATF4 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27278.
- [10] Sayeski PP, Wang D, Su K, et al. Cloning and partial characterization of the mouse glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) gene promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25 (7) : 1458–1466.
- [11] Moloughney JG, Kim PK, Vega-Cotto NM, et al. mTORC2 responds to glutamine catabolite levels to modulate the hexosamine biosynthesis enzyme GFAT1[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(5):811–826.
- [12] James LR, Ingram A, Ly H, et al. Angiotensin II activates the GFAT promoter in mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 281(1):F151–F162.
- [13] Manzari B, Kudlow JE, Fardin P, et al. Induction of macrophage glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase expression by hypoxia and by picolinic acid[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20 (1):47–58.
- [14] Hu Y, Riesland L, Paterson AJ, et al. Phosphorylation of mouse glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase 2(GFAT2) by cAMP-dependent protein kinase increases the enzyme activity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29):29988–29993.
- [15] Eguchi S, Oshiro N, Miyamoto T, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylates glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase 1 at Ser243 to modulate its enzymatic activity[J]. *Genes Cells*, 2009, 14 (2):179–189.
- [16] Assrir N, Richez C, Durand P, et al. Mapping the UDP-N-acetylglucosamine regulatory site of human glucosamine-6P synthase by saturation-transfer difference NMR and site-directed mutagenesis [J]. *Biochimie*, 2014, 97:39–48.
- [17] Boehmelt G, Wakeham A, Elia A, et al. Decreased UDP-GlcNAc levels abrogate proliferation control in EMeg32-deficient cells[J]. *EMBO J*, 2000, 19(19):5092–5104.
- [18] Mio T, Yamada-Okabe T, Arisawa M, et al. Functional cloning and mutational analysis of the human cDNA for phosphoacetylglucosamine mutase: identification of the amino acid residues essential for the catalysis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(2/3):369–376.
- [19] Jolly L, Ferrari P, Blanot D, et al. Reaction mechanism of phosphoglucosamine mutase from *Escherichia coli*[J]. *Eur J Biochem*, 1999, 262(1):202–210.
- [20] Yang S, Jin SH, Xian HF, et al. Metabolic enzyme UAP1 mediates IRF₃ pyrophosphorylation to facilitate innate immune response[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(2):298–313.
- [21] Mason B, Flach S, Teixeira FR, et al. Fbxl17 is rearranged in breast cancer and loss of its activity leads to increased global O-GlcNAcylation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(13):2605–2620.
- [22] Dong TY, Kang XM, Liu ZL, et al. Altered glycometabolism affects both clinical features and prognosis of triple-negative and neoadjuvant chemotherapy-treated breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6) : 8159–8168.
- [23] Yang CT, Peng PK, Li LL, et al. High expression of GFAT1 predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39044.
- [24] Li LL, Shao MM, Peng PK, et al. High expression of GFAT1 predicts unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19205–19217.
- [25] Guillaumond F, Leca JL, Olivares O, et al. Strengthened glycolysis under hypoxia supports tumor symbiosis and hexosamine biosynthesis in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (10):3919–3924.
- [26] Phoomak C, Vaeteewoottacharn K, Silsirivanit A, et al. High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43842.
- [27] Kim J, Lee HM, Cai F, et al. The hexosamine biosynthesis pathway is a targetable liability in KRAS/LKB1 mutant lung cancer[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(12):1401–1412.
- [28] Chamlee T, Ontong P, Izumikawa T, et al. Hyaluronan production regulates metabolic and cancer stem-like properties of breast cancer cells via hexosamine biosynthetic pathway-coupled HIF-1 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(46):24105–24120.
- [29] Kim PK, Halbrook CJ, Kerk SA, et al. Hyaluronic acid fuels pancreatic cancer cell growth[J]. *eLife*, 2021, 10:e62645.
- [30] Zhao MZ, Li HY, Ma Y, et al. Nanoparticle abraxane possesses impaired proliferation in A549 cells due to the underexpression of glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase 1 (GNPNAT1/GNA1)[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:1685–1697.
- [31] Kaushik AK, Shoaib A, Panzitt K, et al. Inhibition of the hexosamine biosynthetic pathway promotes castration-resistant prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11612.
- [32] Munkley J, Vodak D, Livermore KE, et al. Glycosylation is an androgen-regulated process essential for prostate cancer cell viability [J]. *EBioMedicine*, 2016, 8:103–116.
- [33] Ricciardiello F, Gang Y, Palorini R, et al. Hexosamine pathway inhibition overcomes pancreatic cancer resistance to gemcitabine through unfolded protein response and EGFR-Akt pathway modulation

- [J]. *Oncogene*, 2020, 39(20):4103–4117.
- [34] Zhang N, Liu S, Xu J, et al. PGM3 regulates beta-catenin activity to promote colorectal cancer cell progression[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(17):1518–1528.
- [35] Itkonen HM, Engedal N, Babaie E, et al. UAP1 is overexpressed in prostate cancer and is protective against inhibitors of N-linked glycosylation[J]. *Oncogene*, 2015, 34(28):3744–3750.
- [36] Puttamallesh VN, Deb B, Gondkar K, et al. Quantitative proteomics of urinary bladder cancer cell lines identify UAP1 as a potential therapeutic target[J]. *Genes*, 2020, 11(7):763.
- [37] Su ZX, Wang CY, Pan RS, et al. The hexosamine biosynthesis pathway-related gene signature correlates with immune infiltration and predicts prognosis of patients with osteosarcoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1028263.
- [38] Wang XH, Chen XW, Liu HB. Expression and bioinformatics-based functional analysis of UAP1 in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:12111–12121.
- [39] Gao SC, Miao Y, Liu YJ, et al. Reciprocal regulation between O-GlcNAcylation and beta-catenin facilitates cell viability and inhibits apoptosis in liver cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(4):286–296.
- [40] Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(9):540–555.
- [41] Fardini Y, Dehennaut V, Lefebvre T, et al. O-GlcNAcylation: a new cancer hallmark?[J]. *Front Endocrinol*, 2013, 4:99.
- [42] Hu J, Gao QZ, Yang Y, et al. Hexosamine biosynthetic pathway promotes the antiviral activity of SAMHD1 by enhancing O-GlcNAc transferase-mediated protein O-GlcNAcylation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2):805–823.
- [43] Liu R, Gou DM, Xiang J, et al. O-GlcNAc modified-TIP60/KAT5 is required for PCK1 deficiency-induced HCC metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(50):6707–6719.
- [44] Yang Y, Yan Y, Yin JX, et al. O-GlcNAcylation of YTHDF₂ promotes HBV-related hepatocellular carcinoma progression in an N⁶-methyladenosine-dependent manner[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):63.
- [45] Xiang J, Chen C, Liu R, et al. Gluconeogenic enzyme PCK1 deficiency promotes CH₂ O-GlcNAcylation and hepatocellular carcinoma growth upon glucose deprivation[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8):e144703.
- [46] Caldwell SA, Jackson SR, Shahriari KS, et al. Nutrient sensor O-GlcNAc transferase regulates breast cancer tumorigenesis through targeting of the oncogenic transcription factor FoxM1[J]. *Oncogene*, 2010, 29(19):2831–2842.
- [47] Lemberg KM, Vornov JJ, Rais R, et al. We're not "DON" yet: optimal dosing and prodrug delivery of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9):1824–1832.
- [48] Shelton LM, Huysentruyt LC, Seyfried TN. Glutamine targeting inhibits systemic metastasis in the VM-M3 murine tumor model[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(10):2478–2485.
- [49] Vasconcelos-Dos-Santos A, Loponte HF, Mantuano NR, et al. Hyperglycemia exacerbates colon cancer malignancy through hexosamine biosynthetic pathway[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(3):e306.
- [50] Zhang Y, Li J, Huang YX, et al. Improved antitumor activity against prostate cancer via synergistic targeting of Myc and GFAT-1[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):578–595.
- [51] Chen WS, Saxton B, Tessema M, et al. Inhibition of GFAT1 in lung cancer cells destabilizes PD-L1 protein[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(9):1171–1178.
- [52] Pham LV, Bryant JL, Mendez R, et al. Targeting the hexosamine biosynthetic pathway and O-linked N-acetylglucosamine cycling for therapeutic and imaging capabilities in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49):80599–80611.
- [53] Jia CZ, Li HC, Fu DL, et al. GFAT1/HBP/O-GlcNAcylation axis regulates beta-catenin activity to promote pancreatic cancer aggressiveness[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1921609.
- [54] Pham K, Maxwell MJ, Sweeney H, et al. Novel glutamine antagonist JHU395 suppresses MYC-driven medulloblastoma growth and induces apoptosis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2021, 80(4):336–344.
- [55] Leone RD, Zhao L, Englert JM, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*, 2019, 366(6468):1013–1021.
- [56] Rais R, Lemberg KM, Tenora L, et al. Discovery of DRP-104, a tumor-targeted metabolic inhibitor prodrug[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(46):eabq5925.
- [57] Liu YB, Huang H, Cao Y, et al. Suppression of OGT by microRNA24 reduces FOXA1 stability and prevents breast cancer cells invasion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(3):755–762.
- [58] Xu WQ, Zhang X, Wu JL, et al. O-GlcNAc transferase promotes fatty liver-associated liver cancer through inducing palmitic acid and activating endoplasmic reticulum stress[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2):310–320.
- [59] Itkonen HM, Poulose N, Steele RE, et al. Inhibition of O-GlcNAc transferase renders prostate cancer cells dependent on CDK9[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(10):1512–1521.
- [60] Jiang MZ, Xu B, Li XW, et al. O-GlcNAcylation promotes colorectal cancer metastasis via the miR-101–O-GlcNAc/EZH2 regulatory feedback circuit[J]. *Oncogene*, 2019, 38(3):301–316.
- [61] Lee SJ, Kwon OS. O-GlcNAc transferase inhibitor synergistically enhances doxorubicin-induced apoptosis in HepG2 cells[J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3154.
- [62] Liu XY, Song SS, Chen ZJ, et al. Release of O-GlcNAc transferase inhibitor promotes neuronal differentiation of neural stem cells in 3D bioprinted supramolecular hydrogel scaffold for spinal cord injury repair[J]. *Acta Biomater*, 2022, 151:148–162.
- [63] Shan XQ, Jiang R, Gou DM, et al. Identification of a diperidopiperazine-based O-GlcNAc transferase inhibitor sensitizing hepatocellular carcinoma to CDK9 inhibition[J]. *FEBS J*, 2023, 290(18):4543–4561.

(责任编辑:李青颖)