

GFPT2促进前列腺癌细胞迁移的作用和机制研究



崔金龙^{1,2}, 习舒^{1,2}, 王丹琦^{1,2}, 史明慧^{1,2}, 刘姝言¹, 王诗淳¹, 刘桂子¹, 明道靖¹,
袁帅¹, 曾宪涛¹

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)

2. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】目的 研究谷氨酰胺果糖-6-磷酸转氨酶 2 (glutamine fructose-6-phosphate transaminase 2, GFPT2) 对前列腺癌细胞迁移的影响及其潜在的分子机制。**方法** 采用 qRT-PCR 检测 RWPE-1 细胞及五种人前列腺癌细胞系中 GFPT2 基因 mRNA 的表达水平; 分析人类蛋白质图谱 (The Human Protein Atlas, HPA) 中前列腺正常组织和癌组织的 GFPT2 免疫组化数据; 利用 siRNA 构建 GFPT2 基因干扰的细胞模型; 利用 Transwell 实验和细胞划痕实验评估细胞迁移能力; 通过 Western blot 检测细胞上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关生物标志物的变化。**结果** 与 RWPE-1 细胞相比, 高转移潜能的前列腺癌细胞系 PC3 和 DU145 中 GFPT2 mRNA 的表达水平显著升高。HPA 数据库 GFPT2 免疫组化数据表明, 前列腺癌组织中 GFPT2 的蛋白水平明显高于正常前列腺组织。干扰 GFPT2 明显降低了前列腺癌细胞的 O-GlcNAc 糖基化水平。体外实验表明, 干扰 GFPT2 显著抑制了前列腺癌细胞的迁移能力, 并导致 EMT 相关蛋白 E-cadherin 的水平上调, N-cadherin 和 Vimentin 的水平下调。**结论** GFPT2 在前列腺癌中表达升高并促进肿瘤细胞迁移, 有望成为抑制前列腺癌转移的新靶点。

【关键词】 前列腺癌; GFPT2; O-GlcNAc 糖基化; 迁移; 上皮-间充质转化

【中图分类号】 R 737.25 **【文献标识码】** A

The role and mechanism of GFPT2 in promoting the migration of prostate cancer cells

CUI Jinlong^{1,2}, XI Shu^{1,2}, WANG Danqi^{1,2}, SHI Minghui^{1,2}, LIU Shuyan¹, WANG Shichun¹, LIU Guizi¹,
MING Daojing¹, YUAN Shuai¹, ZENG Xiantao¹

1. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding authors: YUAN Shuai, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the role of glutamine fructose-6-phosphate transaminase 2 (GFPT2) in the migration of prostate cancer cells and its underlying molecular mechanism. **Methods** The mRNA expression of GFPT2 in RWPE-1 and five human prostate cancer cell lines was detected by qRT-PCR. Analyzing the immunohistochemistry data of GFPT2 from the Human

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412067

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373411); 湖北省自然科学基金面上项目 (2023AFB742)

通信作者: 袁帅, 博士, 副教授, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

Protein Atlas (HPA) for normal prostate tissue and prostate cancer tissue. The GFPT2 knockdown cell models were established using siRNA. Cell migration ability was assessed through Transwell assay and Cell scratch assay. The biomarkers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) were determined by Western blot. **Results** Compared with RWPE-1 cells, *GFPT2* mRNA expression was significantly upregulated in high-metastatic prostate cancer cell lines (PC3 and DU145). Immunohistochemistry data from the HPA indicated that the expression level of GFPT2 in prostate cancer tissue was significantly higher than in normal prostate tissue. *In vitro*, GFPT2 knockdown markedly reduced O-GlcNAcylation levels in prostate cancer cells. Additionally, GFPT2 knockdown significantly suppressed the migration of prostate cancer cells, upregulated the protein level of E-cadherins, and downregulated the protein levels of N-cadherin and Vimentin. **Conclusion** GFPT2 is upregulated in prostate cancer and promotes tumor cell migration, making it a promising new target for inhibiting prostate cancer metastasis.

【Keywords】 Prostate cancer; GFPT2; O-GlcNAcylation; Migration; EMT

前列腺癌是全球男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率分别位居全球男性恶性肿瘤的第二和第五位^[1]。大多数前列腺癌患者最终会不可避免地发展为去势抵抗性前列腺癌（castrate-resistant prostate cancer, CRPC），并最终因转移而死亡^[2-4]。因此，积极寻找能够预测早期前列腺癌及其晚期转移的生物标志物，并将其作为潜在的治疗新靶点，对于前列腺癌的早期诊断和治疗具有重要意义。

己糖胺生物合成途径（hexosamine biosynthetic pathway, HBP）是一种葡萄糖代谢途径，其产物 UDP-GlcNAc 可用于调控细胞内的营养感应和应激反应，并参与蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化这一重要的翻译后修饰过程^[5]。HBP 由一系列酶催化，其中许多酶与癌症的病理和生理过程密切相关。研究表明，HBP 的异常激活可能成为一种癌症生物标志物^[6]。在 HBP 的第一个限速步骤中，谷氨酰胺果糖-6-磷酸转氨酶（glutamine fructose-6-phosphate transaminase, GFPT）催化果糖-6-磷酸转化为氨基葡萄糖-6-磷酸，从而调控葡萄糖流入 HBP 的过程^[7]。GFPT 由非连锁但高度同源的 *GFPT1* 和 *GFPT2* 基因编码。*GFPT1* 和 *GFPT2* 是相互独立的位于不同染色体上的两个基因，在不同组织中的表达也有所不同^[8-9]。

GFPT2 的表达水平与多种肿瘤的发生和发展密切相关。研究表明，GFPT2 在胃癌^[10]、胰腺癌^[11]、结肠癌^[12]、乳腺癌^[13]、卵巢癌^[14]和肺癌^[15]中呈高表达，并发挥致癌作用。上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）被认为是肿瘤转移的重要机制，也是癌症

发展的关键标志之一。GFPT2 已在多种癌症中被报道与癌细胞的转移和 EMT 发生密切相关^[16]。然而，GFPT2 在前列腺癌中的生物学作用及其分子机制尚不明确。本研究旨在探讨 GFPT2 对前列腺癌细胞迁移和 EMT 的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞以及主要试剂

人正常前列腺上皮永生化细胞 RWPE-1 以及前列腺癌细胞系（LNCaP、22RV-1、PC3 和 DU145）均来源于上海中科院细胞库，C4-2 细胞来源于武汉普诺赛生命科技有限公司。RWPE-1 细胞在不含 FBS 的 PEpiCM 前列腺上皮细胞培养基中培养，培养基购自 ScienCell 公司。LNCaP、22RV-1 和 C4-2 细胞在含有 10%FBS 的 1640 培养基中培养，PC3 细胞在含有 10%FBS 的 F-12K 培养基中培养，DU145 细胞在含有 10%FBS 的 DMEM 培养基中培养，以上培养基均购自 Gibco 公司。培养基中添加青霉素-链霉素-两性霉素 B 溶液（碧云天生物技术有限公司）。所有细胞均在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱（赛默飞世尔科技公司）中培养 2 至 3 代，使用对数生长期的细胞进行后续实验。

1.2 RNA的提取和qRT-PCR

使用 Eastep® Super 总 RNA 提取试剂盒（Promega 公司）从 RWPE-1、LNCaP、22RV-1、C4-2、PC3 和 DU145 细胞中提取 RNA。随后，采用逆转录试剂盒（Takara Bio 公司）将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 Genious 2X SYBR Green Fast qPCR Mix（ABclonal 公司）试剂进行 qPCR 检测。

各基因的引物序列如下：*GAPDH*的正向引物：5'-CCATGGAGAAGGCTGGGG-3'，反向引物：5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC-3'；*GFPT2*的正向引物：5'-CTACCCAGGAGAAG CCGTTG-3'，反向引物：5'-CGTCCTGTATAAGATAGGGATCTG-3'；*GFPT1*的正向引物：5'-GGAATAGCTCATACCCGTTGG-3'，反向引物：5'-TCGAAGTCATAGCCTTTGCTTT-3'。

1.3 Western blot

使用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物的RIPA裂解液（碧云天生物技术有限公司）提取总蛋白。采用BCA蛋白定量试剂盒（Biosharp公司）进行蛋白定量，取30 μg蛋白样品进行SDS-PAGE凝胶电泳，随后进行转膜和封闭。使用以下抗体进行免疫印迹实验：*GFPT2*（1:1 000，Abcam公司，ab190966）、*GFPT1*（1:1 000，Abcam公司，ab125069）、*GAPDH*（1:5 000，Proteintech公司，60004-1-Ig）、*Vimentin*（1:1 000，Abmart公司，MA9220）、*E-cadherin*（1:10 000，Proteintech公司，20874-1-AP）、*N-cadherin*（1:5 000，Proteintech公司，22018-1-AP）、*O-GlcNAc*（1:1 000，Abcam公司，ab2739）。一抗在4℃下孵育过夜。洗膜后，使用二抗（1:10 000，碧云天生物技术有限公司）在室温下孵育1 h，应用ECL发光液进行发光，并成像记录。

1.4 细胞转染

取对数生长期的PC3和DU145细胞，接种于6孔细胞板，每孔细胞浓度为 2×10^5 个，放入CO₂培养箱中培养过夜，次日进行转染。根据Lipofectamine 2000转染试剂（赛默飞世尔科技公司）使用说明书，分别将对照siRNA和*GFPT2* siRNA转染至PC3和DU145细胞系中。对照siRNA序列为：5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'，*GFPT2* siRNA#1序列为：5'-GAUCCUUGCUUCGCCAAAUTT-3'，*GFPT2* siRNA#2序列为：5'-GUUCCAAGUUUGCGUAUAA TT-3'。

1.5 Transwell实验

取对数生长期的*GFPT2* siRNA细胞和对照细胞，用无血清培养基将PC3细胞调整为 5×10^4 个/孔，DU145细胞调整为 3×10^4 个/孔，加入到Transwell小室上层，小室下层加600 μL含10% FBS的完全培养基，放入培养箱培养16 h后，取

出小室用甲醇固定后用结晶紫染色，纯水冲洗，晾干后，置于显微镜下观察拍照，并计数穿过聚碳酸酯膜的细胞数，采用ImageJ软件进行结果分析。

1.6 细胞划痕实验

取对数生长期的si*GFPT2*细胞和对照细胞，将PC3和DU145细胞按每孔 $6 \times 10^5 \sim 8 \times 10^5$ 个细胞的密度接种至六孔板中，确保第二天细胞密度接近100%。待细胞完全贴壁后，使用200 μL枪头垂直于六孔板底部划线，确保划线力度一致。随后，用PBS缓冲液洗涤细胞2~3次，以去除脱落的细胞碎片和培养基残留物。洗涤后，更换为无血清或低血清培养基以抑制细胞增殖，继续培养细胞。将六孔板置于37℃、5% CO₂的培养箱中孵育，在0 h、24 h和48 h分别取出六孔板，对培养孔内的细胞划痕进行显微镜下拍照记录，用以评估细胞迁移情况。使用ImageJ软件对结果进行分析。

1.7 The Human Protein Atlas (HPA) 数据库免疫组化数据比较

通过免疫组化数据比较分析*GFPT2*在正常前列腺组织和前列腺癌组织中的表达情况，这些数据来自在线的HPA数据库（<https://www.proteinatlas.org/>）^[17]。

1.8 统计学分析

使用GraphPad Prism 10.1.2软件完成图表制作，使用SPSS 26.0软件进行统计分析。两组间比较采用独立样本*t*检验，多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *GFPT2*基因在人正常前列腺上皮和前列腺癌细胞系中的表达情况

通过qRT-PCR法检测*GFPT2*在人正常前列腺上皮细胞系RWPE-1和五种人前列腺癌细胞系（LNCaP、22RV-1、C4-2、PC3、DU145）的mRNA表达情况。结果显示，与RWPE-1相比，*GFPT2* mRNA在高转移潜能前列腺癌细胞系PC3和DU145中显著高表达（图1）。

2.2 HPA数据库正常前列腺组织和前列腺癌组织的*GFPT2*免疫组化数据比较

从HPA数据库提取正常前列腺组织和前列腺癌组织的免疫组化数据进行比较。结果表明，前列腺癌组织中的*GFPT2*蛋白水平高于正常前列腺

组织(图2)。

2.3 干扰GFPT2的DU145和PC3细胞系的构建

分别将对照 siRNA 和 GFPT2 siRNA 转染至 DU145 和 PC3 细胞系中,成功构建了干扰 GFPT2 的细胞系。通过 qRT-PCR 和 Western blot 验证 siGFPT2 的干扰效果。结果显示,靶向 GFPT2 的两条 siRNA 均显著降低了 GFPT2 的 mRNA 和蛋白水平(图3)。

2.4 干扰GFPT2对O-GlcNAc糖基化修饰水平的影响

在 HBP 的第一个限速步骤中,GFPT2 催化果糖-6-磷酸和谷氨酰胺转化为氨基葡萄糖-6-磷酸,从而控制 O-GlcNAc 糖基化修饰所需的底物 UDP-GlcNAc 的合成(图4-A)。在干扰该通路的第一步限速酶 GFPT2 后,Western blot 检测 DU145 和 PC3 细胞系中 O-GlcNAc 糖基化水平。结果显示干扰 GFPT2 后,O-GlcNAc 糖基化水平明显下降(图4-B)。

2.5 干扰GFPT2对GFPT1的影响

通过 qRT-PCR 和 Western blot 检测干扰 GFPT2 是否影响其同源基因 *GFPT1* 的表达水平。结果表明,在干扰 GFPT2 后,GFPT1 的 mRNA 表达和蛋白水平均无明显变化(图5),证实 GFPT2 能够独立于 GFPT1 对前列腺癌的 HBP 进行调节,进而调节 O-GlcNAc 糖基化水平。

2.6 干扰GFPT2对前列腺癌细胞迁移能力的影响

为了探究 GFPT2 对前列腺癌的生物功能影响,本研究检测了干扰 GFPT2 对 DU145 和 PC3

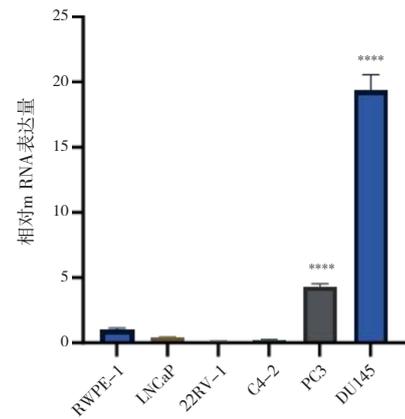


图1 GFPT2在人正常前列腺上皮和前列腺癌细胞系中的mRNA表达水平

Figure 1. mRNA expression levels of *GFPT2* in human normal prostate epithelial and prostate cancer cell lines

注: *GAPDH* 为内参基因,多组比较采用单因素方差分析,事后检验采用Dunnett-t检验进行两两比较,分析PC3和DU145与RWPE-1(对照组)的统计学差异;**** $P < 0.0001$ 。

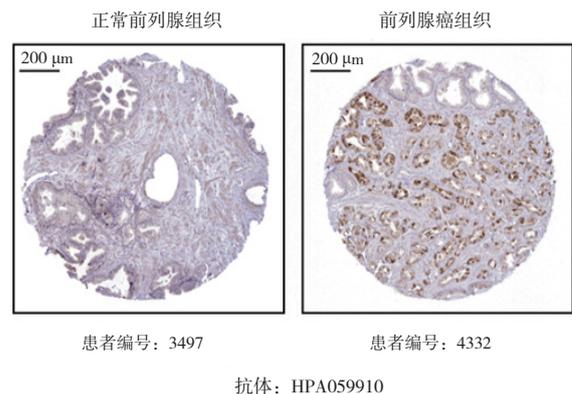


图2 GFPT2在正常前列腺组织和前列腺癌组织的蛋白水平

Figure 2. The protein levels of GFPT2 in normal prostate tissue and prostate cancer tissue

注:来自HPA数据库的人正常前列腺组织和前列腺癌组织中的GFPT2免疫组化数据。

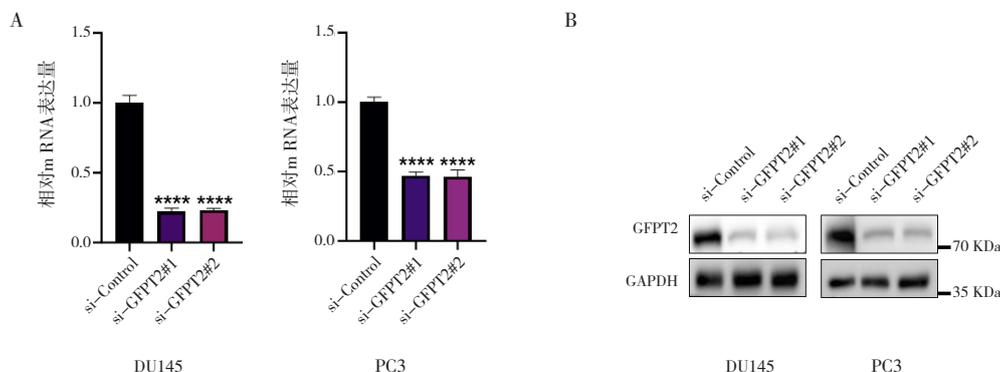


图3 qRT-PCR和Western blot验证GFPT2 siRNA的干扰效果

Figure 3. The interference efficiency of GFPT2 siRNA verified by qRT-PCR and Western blot

注: A.qRT-PCR检测两条siRNA对GFPT2 mRNA水平的影响, *GAPDH* 为内参基因; B.Western blot检测两条siRNA对GFPT2蛋白表达水平的影响;多组比较采用单因素方差分析,事后检验采用Dunnett-t检验进行两两比较,分析si-GFPT2#1和si-GFPT2#2与si-Control(对照组)的统计学差异;**** $P < 0.0001$ 。

细胞系迁移能力的影响。细胞划痕实验 (图 6-A) 以及 Transwell 实验结果 (图 6-B) 显示, 干扰

GFPT2 可显著抑制前列腺癌细胞 DU145 和 PC3 的迁移能力。

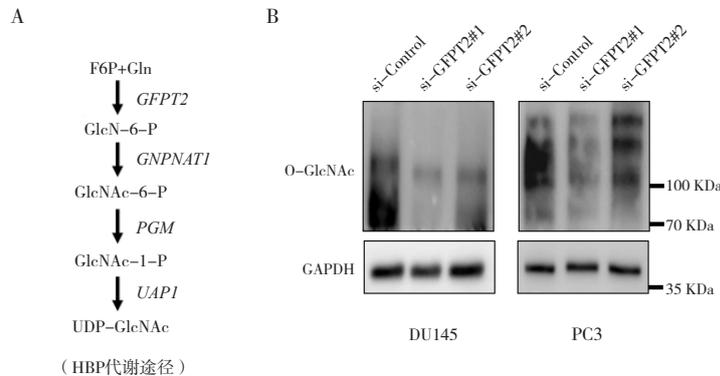


图4 干扰GFPT2对O-GlcNAc糖基化修饰水平的影响

Figure 4. The effect of GFPT2 knockdown on O-GlcNAc glycosylation levels

注: A.HBP途径从头合成UDP-GlcNAc的关键酶和代谢物包括果糖-6-磷酸 (Fructose-6-phosphate, F6P)、谷氨酰胺 (Glutamine, Gln)、氨基葡萄糖-6-磷酸 (Glucosamine-6-phosphate, GlcN-6-P)、N-乙酰氨基葡萄糖-6-磷酸 (N-acetylglucosamine-6-phosphate, GlcNAc-6-P)、N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸 (N-acetylglucosamine-1-phosphate, GlcNAc-1-P) 以及UDP-N-乙酰氨基葡萄糖 (UDP-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc); B.Western blot检测干扰GFPT2后的细胞O-GlcNAc糖基化水平。

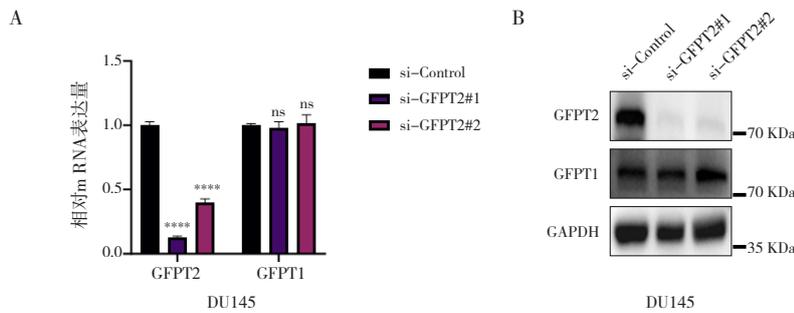


图5 qRT-PCR和Western blot检测干扰GFPT2对GFPT1的影响

Figure 5. qRT-PCR and Western blot analysis of the effect of GFPT2 knockdown on GFPT1 expression

注: A.qRT-PCR检测干扰GFPT2后GFPT1的mRNA表达水平, GAPDH为内参基因; B.Western blot检测干扰GFPT2后GFPT1的蛋白水平; 多组比较采用单因素方差分析, 事后检验采用Dunnett-t检验进行两两比较, 分析si-GFPT2#1和si-GFPT2#2与si-Control (对照组) 的统计学差异; **** $P < 0.0001$ 。

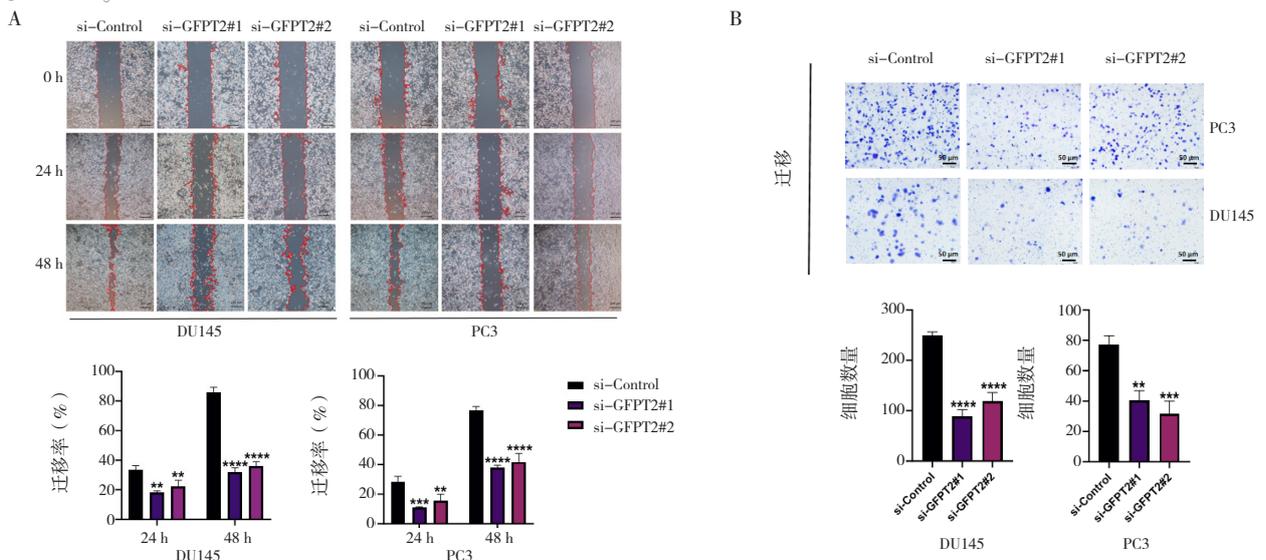


图6 干扰GFPT2对前列腺癌细胞迁移能力的影响

Figure 6. Effect of GFPT2 knockdown on the migration of prostate cancer cells

注: A.上方图片为DU145和PC3干扰GFPT2及对照组的细胞划痕实验代表性结果, 下方图片为划痕实验结果的定量统计图 ($n=3$); B.上方图片为DU145和PC3干扰GFPT2及对照组的Transwell迁移实验代表性结果, 标尺为50 μm , 下方图片为Transwell迁移实验结果的定量统计图 ($n=3$); 多组比较采用单因素方差分析, 事后检验采用Dunnett-t检验进行两两比较, 分析si-GFPT2#1和si-GFPT2#2与si-Control (对照组) 的统计学差异; ** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

2.7 干扰GFPT2后检测EMT标志物的蛋白水平

本研究探究 GFPT2 影响恶性晚期前列腺癌细胞转移的潜在机制。鉴于 EMT 是癌细胞转移的关键过程，通过 Western blot 检测干扰 GFPT2 细胞

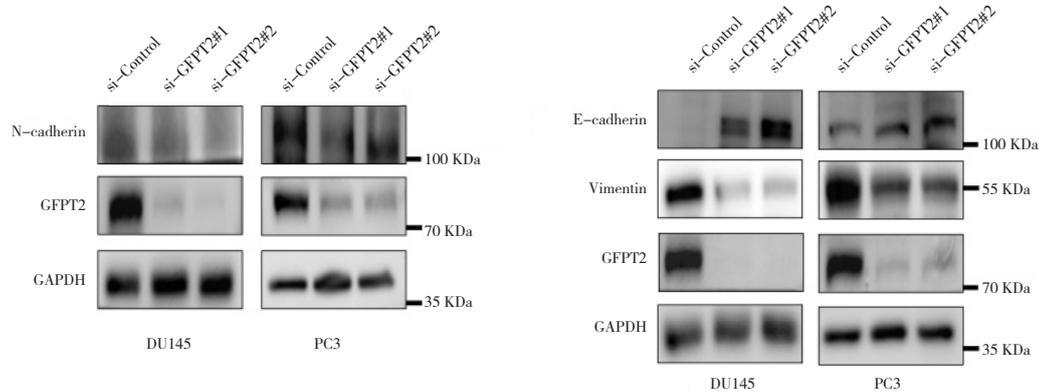


图7 干扰GFPT2后检测EMT标志物的蛋白水平

Figure 7. The protein levels of EMT markers detected after GFPT2 knockdown

注：左侧图片为Western blot检测干扰GFPT2后N-cadherin的蛋白水平；右侧图片为Western blot检测干扰GFPT2后E-cadherin和Vimentin的蛋白水平。

3 讨论

前列腺癌的发病机制非常复杂，在很大程度上与遗传变异有关。尽管一些大规模的基因组谱分析已经区分了前列腺癌进展过程中的部分关键基因突变，并表明这些治疗靶点对肿瘤的进展和复发有着深远影响^[18-19]。然而，其潜在的分子生物学机制在很大程度上仍然未知。因此，积极筛选前列腺癌侵袭转移的关键分子，对探寻前列腺癌治疗的新策略有着极为重要的意义。

GFPT1 和 GFPT2 作为 HBP 的第一步限速酶，能够控制进入 HBP 的葡萄糖^[20]。HBP 是葡萄糖代谢途径的一个分支，通过一系列生化反应产生 O-GlcNAc 糖基化修饰所需的底物 UDP-GlcNAc。许多蛋白质受 O-GlcNAc 糖基化修饰，其中包括代谢酶、转录因子和信号分子等^[21]。多年来的研究表明，这一过程高度参与肿瘤进展以及与生物学功能相关蛋白质的调节^[22]。

GFPT1/2 所调控的代谢通路可能在前列腺癌的发生和发展中发挥重要作用。HBP 通过调节 O-GlcNAc 糖基化修饰，进而影响肿瘤细胞的代谢重编程、细胞增殖、转移以及免疫逃逸等关键过程^[23]。GFPT1 和 GFPT2 通过促进 O-GlcNAc 糖基化修饰，调节细胞代谢，增强糖酵解、脂肪酸

中 EMT 的标志物。结果发现，在干扰 GFPT2 的细胞中，上皮标志物 E-cadherin 的蛋白水平上升，间充质标志物 N-cadherin 以及 Vimentin 的蛋白水平下降，表明干扰 GFPT2 能明显抑制前列腺癌细胞的 EMT 过程，进而抑制癌细胞转移（图 7）。

合成和氨基酸代谢等途径，这些代谢途径为前列腺癌细胞的快速增殖和生存提供了必需的能量支持。例如，Myc 抑制剂通过 IRE α -Xbp1s 途径诱导 GFPT1 的表达，从而增强蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化修饰，进而减弱 Myc 抑制剂对前列腺癌生长的抑制作用^[24]。另一项研究则报告了相反的结论，提出 GFPT1 表达的降低通过激活分别含有 AR 全长 (AR-FL) 或 AR-V7 的细胞中的 PI3K-AKT 或 SP1-ChREBP 信号通路，调节细胞周期基因，增强 CRPC 细胞的致癌性^[25]。GFPT2 在多种癌症的转移和肿瘤代谢重编程等生物学行为中发挥着重要作用。例如，GFPT2 能够促进结直肠癌的增殖和转移，机制上 p65 作为 GFPT2 的上游转录因子，调控其表达和功能。同时，GFPT2 又增强了 p65 的 O-GlcNAc 糖基化修饰，导致 p65 发生核转位，进而激活 NF- κ B 通路。由此，GFPT2 与 p65 在结直肠癌中形成正反馈，促进结直肠癌的进展^[12]。GFPT2 的高表达与非小细胞肺癌的不良临床预后相关，且是诱导间充质非小细胞肺癌细胞迁移所必需的。机制上 GFPT2 被 NF- κ B 转录上调，并受到 NAD 依赖性脱乙酰酶 SIRT6 抑制^[15]。此外，与本研究所得结果类似，GFPT2 在更具有侵袭性的乳腺癌细胞系中高表达，干扰 GFPT2 会影响 EMT 的标志物 Vimentin 的表达以及体外细胞的生长和侵袭，同时伴有 HBP 的代谢通量降

低^[13]。尽管 GFPT2 在不同疾病中的作用有所不同，但很多研究已证实 GFPT2 有助于大多数恶性肿瘤的增殖和转移。然而，GFPT2 在前列腺癌的发生、发展及恶性转移中究竟发挥何种生物学功能，目前仍不清楚。

本研究首先对 RWPE-1 以及五种前列腺癌细胞系 (LNCaP、22RV-1、C4-2、PC3、DU145) 的 *GFPT2* mRNA 水平进行了检测，结果表明，高转移潜能的前列腺癌细胞系 PC3 和 DU145 中的 *GFPT2* mRNA 表达水平明显高于人正常前列腺上皮细胞系 RWPE-1。来自 HPA 数据库的临床患者正常前列腺组织和前列腺癌组织中的 GFPT2 免疫组化数据进一步表明，GFPT2 在前列腺癌组织中的表达水平显著高于正常前列腺组织。随后，通过 siRNA 对 PC3 和 DU145 细胞系中的 *GFPT2* 基因干扰，并对 GFPT1 和 O-GlcNAc 糖基化修饰水平进行检测。研究证实，在前列腺癌中，GFPT2 能够独立于其同源基因 GFPT1 对细胞 O-GlcNAc 糖基化修饰水平进行调节。体外实验结果显示，干扰 GFPT2 后，前列腺癌细胞的迁移能力减弱，并抑制了 EMT 进程。

综上所述，GFPT2 在恶性晚期前列腺癌细胞中高表达，干扰 GFPT2 能够抑制肿瘤细胞的迁移以及 EMT 进程。同时，干扰 GFPT2 会在不影响其同源基因 *GFPT1* 的情况下，显著降低 O-GlcNAc 糖基化修饰水平。GFPT2 有望成为治疗晚期前列腺癌的潜在靶点。然而，GFPT2 通过何种具体机制促进前列腺癌细胞迁移和 EMT 进程，仍需进一步的深入研究。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计与论文撰写：崔金龙、习舒、王丹琦；研究实施与分析：崔金龙、史明慧、刘姝言、王诗淳、刘桂子、明道靖；研究指导与经费支持：袁帅、曾宪涛

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者及在<https://www.proteinatlas.org/>网站获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020:

GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

2 Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(1): 34–45. DOI: 10.1038/35094009.

3 邓通, 蔡林, 陈征, 等. 1990 年与 2017 年中国前列腺癌疾病负担分析[J]. 医学新知, 2020, 30(4): 252–259. [Deng T, Cai L, Chen Z, et al. Analysis of the burden of prostate cancer in China in 1990 and 2017[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2020, 30(4): 252–259.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.01.

4 黄海, 程必盛, 黄健, 等. 2024 年欧洲泌尿外科学会年会: 前列腺癌研究的前沿探索与未来趋势[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2024, 18(3): 202–207. [Huang H, Cheng BS, Huang J, et al. 2024 Annual Meeting of European Association of Urology: frontier exploration and future trends in prostate cancer research[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition), 2024, 18(3): 202–207.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2024.03.001.

5 Vaidyanathan K, Durming S, Wells L. Functional O-GlcNAc modifications: implications in molecular regulation and pathophysiology[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014, 49(2): 140–163. DOI: 10.3109/10409238.2014.884535.

6 Le Minh G, Esquea EM, Young RG, et al. On a sugar high: role of O-GlcNAcylation in cancer[J]. J Biol Chem, 2023, 299(11): 105344. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105344.

7 Paneque A, Fortus H, Zheng J, et al. The hexosamine biosynthesis pathway: regulation and function[J]. Genes (Basel), 2023, 14(4): 933. DOI: 10.3390/genes14040933.

8 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2002019/>

9 Oki T, Yamazaki K, Kuromitsu J, et al. cDNA cloning and mapping of a novel subtype of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT2) in human and mouse[J]. Genomics, 1999, 57(2): 227–234. DOI: 10.1006/geno.1999.5785.

10 Yang S, Li G, Yin X, et al. Cancer-associated fibroblast expression of glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase 2 (GFPT2) is a prognostic marker in gastric cancer[J]. J Pathol Clin Res, 2023, 9(5): 391–408. DOI: 10.1002/cjp.2.333.

11 Zhang HR, Li TJ, Yu XJ, et al. The GFPT2-O-GlcNAcylation-YBX1 axis promotes IL-18 secretion to regulate the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4): 244. DOI: 10.1038/s41419-024-06589-7.

12 Liu L, Pan Y, Ren X, et al. GFPT2 promotes metastasis and forms a positive feedback loop with p65 in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(8): 2510–2522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905539/>

13 Wang Q, Karvelsson ST, Kotronoulas A, et al. Glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2 (GFPT2) is upregulated

- in breast epithelial–mesenchymal transition and responds to oxidative stress[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2022, 21(2): 100185. DOI: [10.1016/j.mcpro.2021.100185](https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100185).
- 14 Zhou L, Luo M, Cheng LJ, et al. Glutamine–fructose–6–phosphate transaminase 2 (GFPT2) promotes the EMT of serous ovarian cancer by activating the hexosamine biosynthetic pathway to increase the nuclear location of β -catenin[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(12): 152681. DOI: [10.1016/j.prp.2019.152681](https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152681).
- 15 Szymura SJ, Zaemes JP, Allison DF, et al. NF- κ B upregulates glutamine–fructose–6–phosphate transaminase 2 to promote migration in non–small cell lung cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 24. DOI: [10.1186/s12964-019-0335-5](https://doi.org/10.1186/s12964-019-0335-5).
- 16 Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129. DOI: [10.1186/s13045-022-01347-8](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01347-8).
- 17 Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue–based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419. DOI: [10.1126/science.1260419](https://doi.org/10.1126/science.1260419).
- 18 Sivakumar S, Lee JK, Moore JA, et al. Comprehensive genomic profiling and treatment patterns across ancestries in advanced prostate cancer: a large–scale retrospective analysis[J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(6): e380–e389. DOI: [10.1016/s2589-7500\(23\)00053-5](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(23)00053-5).
- 19 Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, et al. Genomic hallmarks of localized, non–indolent prostate cancer[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 359–364. DOI: [10.1038/nature20788](https://doi.org/10.1038/nature20788).
- 20 Lam C, Low JY, Tran PT, et al. The hexosamine biosynthetic pathway and cancer: current knowledge and future therapeutic strategies[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 11–18. DOI: [10.1016/j.canlet.2021.01.010](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.010).
- 21 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. DOI: [10.1186/s12915-019-0671-3](https://doi.org/10.1186/s12915-019-0671-3).
- 22 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. DOI: [10.3390/cells7060053](https://doi.org/10.3390/cells7060053).
- 23 Itkonen HM, Minner S, Guldvik IJ, et al. O–GlcNAc transferase integrates metabolic pathways to regulate the stability of c–MYC in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(16): 5277–5287. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-13-0549](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-13-0549).
- 24 Zhang Y, Li J, Huang Y, et al. Improved antitumor activity against prostate cancer via synergistic targeting of Myc and GFAT–1[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 578–595. DOI: [10.7150/thno.76614](https://doi.org/10.7150/thno.76614).
- 25 Kaushik AK, Shojaie A, Panzitt K, et al. Inhibition of the hexosamine biosynthetic pathway promotes castration–resistant prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11612. DOI: [10.1038/ncomms11612](https://doi.org/10.1038/ncomms11612).

收稿日期: 2024 年 12 月 12 日 修回日期: 2025 年 01 月 24 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 崔金龙, 习舒, 王丹琦, 等. GFPT2促进前列腺癌细胞迁移的作用和机制研究[J]. 医学新知, 2025, 35(2): 175–182. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412067).

Cui JL, Xi S, Wang DQ, et al. The role and mechanism of GFPT2 in promoting the migration of prostate cancer cells[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(2): 175–182. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412067).