
研究发现G6PD抗氧化应激不依赖氧化磷酸戊糖途径

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12805.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

戊糖磷酸通路是重要的葡萄糖代谢分支，分为氧化磷酸化（oxPPP）和非氧化磷酸化（non-oxPPP）两个阶段。戊糖磷酸通路产生的5-磷酸核糖和NADPH，在核苷酸、脂肪酸合成以及维系细胞内氧化还原稳态中具有重要的生物作用。6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G6PD）是氧化磷酸戊糖途径（oxPPP）中的第一个限速酶，其在氧化6-磷酸葡萄糖时生成的NADPH是胞质内还原当量的重要来源。在肿瘤中围绕G6PD脱氢酶活性的功能研究已被大量报道。从遗传上看，人群中存在一定比例的G6PD酶活突变携带者（蚕豆病），但到目前为止，并无G6PD基因完全缺失的相关病例报道；推测完全缺失G6PD的生物体无法正常发育或存活，这提示G6PD可能存在不同于传统酶活的重要生物学功能。

近期，首都医科大学教授李兵辉联合中国科学院昆明动物研究所研究员陈策实课题组，在Signal transduction and targeted therapy上，在线发表题为Glucose-6-phosphate dehydrogenase neutralizes stresses by supporting reductive glutamine metabolism and AMPK activation

的研究成果。该研究揭示了葡萄糖6磷酸脱氢酶（G6PD）通过促进谷氨酰胺还原代谢维持NADH/NAD⁺平衡以及AMPK的活化，从而发挥抗氧化等应激作用，并不依赖它的经典酶活性，即氧化磷酸戊糖途径。

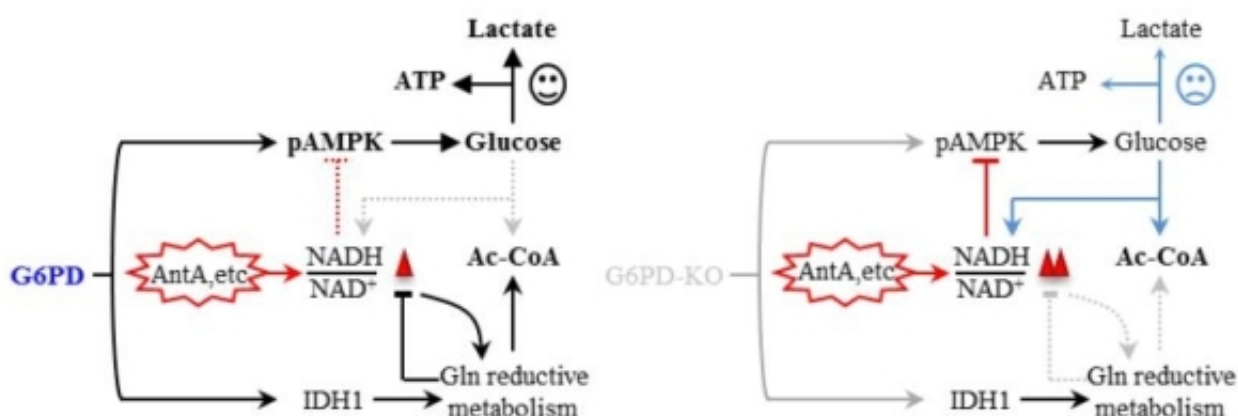
该研究发现，敲除G6PD的肿瘤细胞对缺氧、氧化应激等刺激很敏感，这和以往报道一致。需指出的是，存在天然蚕豆病突变体，即使没有活性维持正常的脱氢酶活性和oxPPP，也和野生型G6PD一样、甚至有更好的抗氧化应激能力以维持细胞存活。研究人员发现，这与G6PD传统酶活耦联的NADPH产生无必要关系，而与细胞内NADH/NAD⁺稳态的维持密切相关。近期，李兵辉团队建立了一个电子平衡模型，揭示了oxPPP在缺氧和呼吸链抑制下会被抑制并代偿增强non-oxPPP；发现细胞可全面重新编程其代谢途径（如葡萄糖发酵和还原性谷氨酰胺代谢），通过促进电子传递以减轻应激刺激。与之相似，研究人员通过代谢组学分析发现，敲除G6PD的肿瘤细胞中NADH/NAD⁺比例异常升高，谷氨酰胺还原性代谢途径受到明显抑制。与广泛报道的NADPH/NADP⁺在细胞抗氧化应激中起主要作用不同，研究人员发现利用化合物α酮戊二或表达工具酶LbNOX恢复NADH/NAD⁺稳态，而不是NADPH/NADP⁺，能够有效提升G6PD缺失细胞的抗氧化应激能力。进一步研究发现，电子传递链抑制剂AntiA处理能够诱导野生型肿瘤细胞AMPK T172磷酸化以对抗应激，在G6PD缺失细胞中AMPK的活化则被显著延迟。同样，使用AMPK激动剂AICAR能够显著提升G6PD缺失细胞应对氧化应激的能力。

总之，该研究发现，G6PD可以支持还原性谷氨酰胺代谢以维持NADH/NAD⁺稳态以及AMPK信号的激活，这对细胞抵抗过氧化氢、缺氧和抑制电子传递链所引起的应激等是必不可少的。与野生型G6PD相似，存在天然蚕豆病突变体G6PD，即使丧失活性亦能够有效恢复谷氨酰胺的还原性

代谢和AMPK激活来拮抗应激。该研究揭示了此前未被明确的G6PD的功能，这些功能在肿瘤细胞抗氧化应激中具有重要意义，而与其oxPPP酶活性抗氧化机制不同。该研究将有助于更好地理解G6PD的生理作用及其与人类疾病的关系。

李兵辉和陈策实为论文的共同通讯作者，天津医科大学博士钟本富和昆明动物所副研究员蒋德伟为论文的共同第一作者，技术员洪阳、博士李立方和阳荣辉等对该研究做出了贡献。清华大学国家蛋白质中心教授刘晓惠团队对该研究代谢组学提供了技术支持和帮助，研究工作得到国家自然科学基金委、云南省基础研究和创新团队的资助。

[论文链接](#)



研究发现G6PD抗氧化应激不依赖氧化磷酸戊糖途径

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发