
科学家揭示肿瘤细胞胱氨酸摄入与葡萄糖依赖的重要联系

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8994.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！

科学家揭示肿瘤细胞胱氨酸摄入与葡萄糖依赖的重要联系。

2020年3月30日，美国MD安德森癌症中心甘波谊课题组及其合作者在Nature Cell Biology发文Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer，发现通过胱氨酸转运蛋白SLC7A11摄取的胱氨酸在细胞内被还原为半胱氨酸需要消耗大量的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸NADPH。

而细胞内NADPH主要来源于葡萄糖代谢旁路——戊糖磷酸途径，所以导致其高度依赖于葡萄糖的供给。在葡萄糖缺乏时，癌细胞的高SLC7A11表达会导致细胞内胱氨酸和其他二硫化物的明显积累，氧化还原系统崩溃，进而导致细胞快速死亡。

首先，研究者们进行非靶向代谢组学分析发现，SLC7A11过表达确实增加了细胞内半胱氨酸水平，但出人意料的是，增加最明显的代谢物之一是PPP代谢物6-磷酸-葡萄糖酸盐（6PG），其他PPP代谢产物以及与6PG相关的代谢产物葡萄糖酸盐也相应增加了。

后续碳13（¹³C）或氘（²H）标记的葡萄糖同位素示踪实验也进一步验证了SLC7A11高表达导致细胞内戊糖磷酸途径流量增强，NADPH增加，即葡萄糖代谢通路向戊糖磷酸途径偏移。

基于TCGA生信分析和不同癌细胞蛋白印迹实验也显示，在人类癌症中，SLC7A11基因表达同戊糖磷酸途径基因（G6PD，PGD，TKT，TALDO1等）呈显著正相关性，包括肺癌，肾癌和肝癌等。并且，高SLC7A11和PPP基因表达的癌症预后更差。

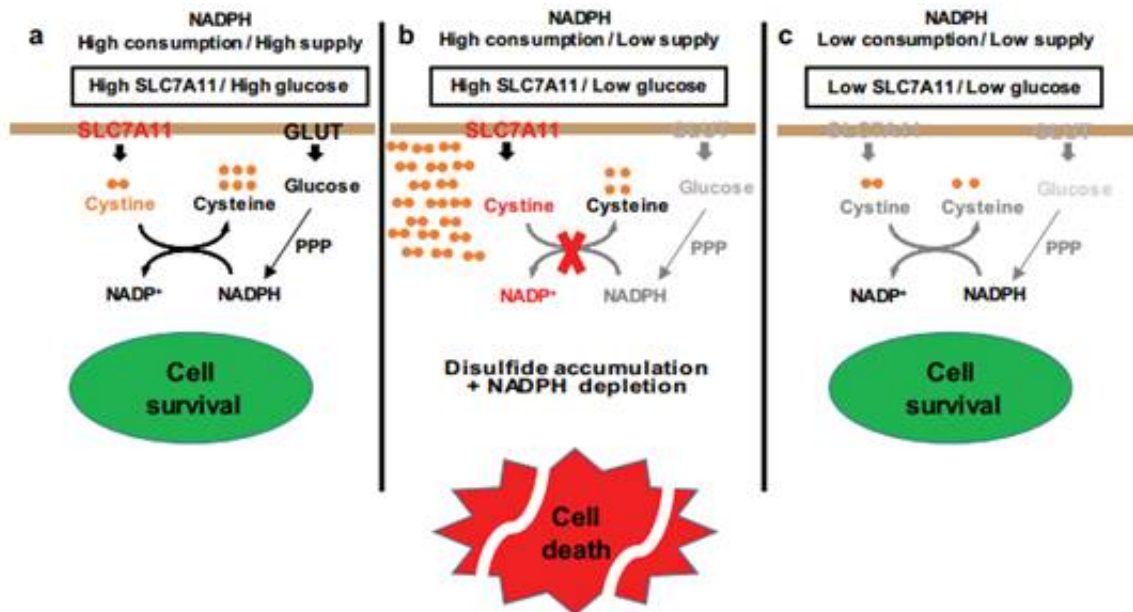
那么SLC7A11与PPP之间的代谢联系的机制和生理意义又是什么呢？已知PPP的一项主要功能是产生胞质NADPH，它提供还原能力来支持还原性生物合成反应并维持细胞氧化还原稳态（正常细胞内是高度还原态）。

进一步研究发现，在葡萄糖饥饿条件下，SLC7A11过表达消耗了细胞内大量NADPH，而且胱氨酸大量积累。而在葡萄糖充足的条件下，SLC7A11的过表达并没有明显影响细胞内胱氨酸水平，但是半胱氨酸水平却明显升高，这表明一旦通过SLC7A11导入细胞，胱氨酸就会迅速还原为半胱氨酸。因此可以推测胱氨酸还原为半胱氨酸过程会消耗大量还原型NADPH。

进一步的分析显示，在葡萄糖饥饿的情况下，SLC7A11过表达的细胞中除了二硫化物胱氨酸积累，其他二硫化物也会大量积累，例如γ-谷氨酰-胱氨酸和谷胱甘肽-

半胱氨酸，同时氧化型谷胱甘肽GSSG，GSSG / GSH比和活性氧自由基（ROS）水平显著增加，最终导致细胞快速死亡。

为了进一步验证这种假设，后续实验中，相比较于单纯无葡萄糖培养（葡萄糖饥饿：-Glc）造成的细胞快速大量死亡，同时撤掉胱氨酸（既无葡萄糖又无胱氨酸：-Glc-Cystine）令人惊奇地完全逆转了高SLC7A11表达癌细胞内的各种细胞胁迫积累和细胞死亡。



另外，研究者们通过提供额外NADPH（2-脱氧-D-葡萄糖2DG，一个葡萄糖类似物，进入细胞后不能进行糖酵解，却能进行PPP前几步反应从而提供NADPH），或者利用二硫化物还原剂（ β -巯基乙醇，三(2-羧乙基)膦 TCEP）以及二硫化物交换剂（乙酰半胱氨酸NAC，青霉胺Penicillamine）都能恢复葡萄糖饥饿造成的细胞胁迫和死亡。

总的来看，葡萄糖饥饿导致的高SLC7A11癌细胞内NADPH急剧消耗和二硫化物累积可能是细胞致死的关键诱因。

接着，研究者们发现SLC7A11高表达的癌细胞对葡萄糖转运蛋白GLUT抑制剂BAY-876（Bayer公司研制的GLUT1抑制剂）和KL-11743（纽约Kadmon公司研制的尚未发表的GLUT1/3抑制剂）都特别敏感。KL-11743不仅能体外诱导高SLC7A11癌细胞死亡（模拟葡萄糖饥饿），还能抑制细胞成瘤的生长。

另外，肺癌病人来源的移植瘤（PDX）实验也证实，KL-11743能显著抑制高SLC7A11表达的肺癌生长。因为大部分癌细胞中GLUT基因都表达上调，未来癌症治疗中，高SLC7A11表达或许可以作为GLUT抑制剂治疗的筛选标记物。

MD安德森癌症中心的刘晓光博士，张义磊博士和纽约Kadmon公司Kellen Olszewski博士为共同第一作者，MD安德森癌症中心的甘波谊教授为通讯作者。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41556-020-0496-x>

作者：甘波谊等 来源：《自然-细胞生物学》

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](https://www.iikx.com)转发