

岩藻糖氟化模拟类似物对乳腺癌细胞增殖、侵袭的影响及机制研究

周颖^{a,b}, 严伟^a, 李晴宇^a, 董蓉^{a,b}, 马志媛^{a,b}, 林能明^{a,b*} (浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, a.药学部临床药学科, b.浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 杭州 310006)

摘要: 目的 研究岩藻糖的氟化模拟类似物 2-氟-L-岩藻糖(2-fluoro-L-fucose, 2FF)对乳腺癌 MDA-MB231 细胞增殖和侵袭的影响,并探讨其可能的作用机制。方法 凝集素染色法检测 2FF 处理后乳腺癌细胞中核心岩藻糖的表达情况; CCK-8 法测定 2FF 处理对乳腺癌细胞增殖能力的影响; Transwell 实验法测定 2FF 处理后乳腺癌侵袭能力的变化; Western blotting 分析 Hippo 信号通路相关蛋白的表达情况。结果 2FF 可显著抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞中核心岩藻糖的表达,呈剂量和时间依赖性; 2FF 处理后可以显著抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞的增殖和侵袭; Western blotting 结果显示, 2FF 使用后, pYAP、pLATS、pMST1/2 表达下降, 总体 YAP、LATS、MST1 表达未见明显改变。结论 2FF 可以抑制核心岩藻糖在乳腺癌细胞中的表达,并抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移; 其机制可能与 Hippo 信号通路的调节有关。

关键词: 岩藻糖氟化模拟类似物; 乳腺癌; 细胞增殖; 细胞迁移

中图分类号: R956.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)02-0143-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.02.004

引用本文: 周颖, 严伟, 李晴宇, 等. 岩藻糖氟化模拟类似物对乳腺癌细胞增殖、侵袭的影响及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 143-148.

Effect and Mechanism of Fucose Fluoride Analogue Suppresses Breast Cancer Cell Proliferation and Migration

ZHOU Ying^{a,b}, YAN Wei^a, LI Qingyu^a, DONG Rong^{a,b}, MA Zhiyuan^{a,b}, LIN Nengming^{a,b*} (Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, a. Department of Clinical Pharmacy, b. Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate effect of fucose fluoride analogue(2-fluoro-L-fucose, 2FF) on the proliferation and invasion of breast cancer MDA-MB231 cells, and to explore the possible mechanism. **METHODS** Lectin blot was performed to detect the expression of core fucose in breast cancer cells after 2FF treatment. CCK-8 was used to determine the effect of 2FF treatment on the proliferation of breast cancer cells. The changes of invasive abilities of breast cancer cells after 2FF treatment were determined by Transwell assay and the expression of Hippo signaling pathway-related proteins were checked by Western blotting. **RESULTS** 2FF suppressed core fucosylation in the breast cancer, in a dose- and time-dependent manner. After treated by 2FF, the cell proliferation and migration was significantly inhibited. The expression of pYAP, pLATS, pMST1/2 was significantly decreased in the 2FF treated cells compared with the control cells. However, the expression of YAP, LATS, MST1 had little changes. **CONCLUSION** 2FF inhibit the expression of core fucosylation in the breast cancer cells, and inhibit the cell proliferation and migration. The mechanism may be related to the regulation of Hippo signaling pathway.

KEYWORDS: fucose fluoride analogue; breast cancer; cell proliferation; cell migration

蛋白质的糖基化修饰是哺乳动物细胞中最丰富的蛋白质修饰形式^[1]。糖蛋白上特异表达的聚糖结构在各种生物学事件中发挥重要作用,如炎症、生长、分化、致癌、癌转移等^[2]。糖基化的改变也被认为是肿瘤发生发展的特征性事件之一^[3-4]。

核心岩藻糖基化,又称之为 α 1,6-岩藻糖基化,是由 α 1,6-岩藻糖基转移酶(FUT8)催化,将岩藻糖残基从GDP-岩藻糖通过 α 1,6-糖苷键转移至糖蛋白的N-连接寡糖上^[5]。在众多的糖链修饰中,核心岩藻糖基化被认为是肿瘤发生发展的最重要的

糖基化修饰形式之一^[3-4],所形成的糖链结构被称之为核心岩藻糖。

以往研究表明,核心岩藻糖在肝癌、肺癌、卵巢癌、结直肠癌等多种肿瘤组织中过量表达,且与各种肿瘤的体外侵袭和细胞增殖以及体内的转移和生长密切相关,因此,核心岩藻糖的表达也被视为合理有效的肿瘤治疗靶标之一^[6-10]。

2-氟-L-岩藻糖(2-fluoro-L-fucose, 2FF)是L-岩藻糖的特异性氟化类似物^[11],结构见图1。据报道,该类似物很容易通过被动扩散进入细胞,经

基金项目: 国家自然科学基金项目(31900922); 浙江省医学重点学科(省市共建,浙卫办[2018]2号); 杭州市医学重点学科(杭卫计发[2017]51号)

作者简介: 周颖,女,博士,临床药师 Tel: (0571)56007191 E-mail: zypharm123@163.com *通信作者: 林能明,男,教授,主任药师 Tel: (0571)56005600 E-mail: lnm1013@163.com

细胞内代谢生成相应的供体底物类似物 GDP-2FF^[12-13]。当大量的 GDP-2FF 在细胞内蓄积后,会导致天然的 GDP-岩藻糖参与酶促反应途径受限,进而影响核心岩藻糖的生成^[13]。

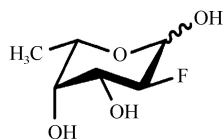


图 1 2-氟-L-岩藻糖的结构式

Fig. 1 Structure of 2-fluoro-L-fucose

本研究检测了在 2FF 处理下,乳腺癌细胞 MDA-MB231 内核心岩藻糖表达的变化;分析了 2FF 对乳腺癌细胞增殖和侵袭的影响,并检测了 Hippo 信号通路相关分子的表达变化,为 2FF 在乳腺癌中的应用提供基础研究支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人乳腺癌细胞 MDA-MB231 购买于中国培养物典藏中心(武汉),由本医院实验室传代保存。

1.1.2 试剂 抗体 YAP (1 : 500, 批号: 8418)、pYAP(1 : 300, 批号: 13619)、pLATS1 (1 : 500, 批号: 8654)、LATS1(1 : 1 000, 批号: 3477)、MST1(1 : 500, 批号: 3682)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司;抗体 pMST1(Thr183)/MST2(Thr180) (1 : 500, 批号: 124787)、TAZ(1 : 300, 批号: 105104)购自英国 Abcam 公司;抗体 GAPDH(1 : 10 000, 美国 Santa Cruz 公司, 批号: SC-32233); Vectastain ABC 试剂盒(美国 Vector 公司, 批号: PK-4000);凝集素 AAL(日本 Seikagaku 公司, 批号: A05-0134-100); 2FF(美国 Synchem 公司, 批号: 70763-62-1); 二甲基亚砜(DMSO, 美国 Sigma 公司, 批号: V900090); CCK-8 试剂盒(日本同仁化学公司, 批号: AR1162)。

1.1.3 仪器 YJ-875 医用净化工作台(中国苏州净化设备厂);蛋白质核酸定量仪、细胞 CO₂ 培养箱均来自德国 Eppendorf 公司;超低温冰箱(日本 Nuair 制冷株式会社);低温冷冻离心机(德国 Beckman 公司);多功能恒温摇床(Lab-Line 公司);制冰机(日本 Sanyo 公司);电热恒温干燥箱(中国江苏海门恒昌仪器厂); BIO-RAD 电泳仪、垂直电泳模块、转移模块(美国 Bio-Rad 公司);酶标仪(美国 Bio-Tech 公司);化学发光检测系统(美国

Bethold 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与处理 乳腺癌 MDA-MB231 细胞使用 DMEM 完全培养基(含 10% 胎牛血清), 5% CO₂、饱和湿度、37 °C 培养箱内常规培养传代。收集处于对数生长期的细胞进行实验; 2FF 用 DMSO 进行稀释, 细胞用不同浓度的 2FF 进行孵育, 2FF 的终浓度范围为 0~150 μmol·L⁻¹; 对照为等量的 DMSO。

1.2.2 Western blotting 检测细胞蛋白表达 收集不同浓度 2FF 处理后以及对照组乳腺癌 MDA-MB231 细胞, 预冷的 PBS 洗涤后用细胞裂解液(20 mmol·L⁻¹ Tris-HCl, 1% Triton X-100, 150 mmol·L⁻¹ NaCl, 蛋白酶抑制剂, 磷酸酶抑制剂)4 °C 裂解 15 min。13 000 g 离心 10 min, 用 BCA 蛋白试剂盒测定蛋白浓度。根据实验需要制备不同浓度的聚丙烯酰胺分离胶, 每孔加入等量的蛋白进行电泳分离。分离的蛋白被转移至 PVDF 膜上进行后续的蛋白质免疫检测。

蛋白质印迹检测: 将转印的 PVDF 膜置于含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液中室温封闭 1 h 后, 一抗 4 °C 封闭过夜; TBST 洗涤后, 对应的二抗孵育 2 h 并洗涤, 最终用 ECL 化学发光法显影并记录结果。

凝集素印迹检测: 将转印的 PVDF 膜封闭于含 3% BSA 的 TBST 中室温 1 h, 之后用相应的特异性凝集素进行孵育, 洗涤后用 Vectastain ABC 试剂盒进行放大显色并记录结果。

1.2.3 CCK-8 增殖实验 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基配制细胞悬液, 接种至 96 孔板, 每孔细胞数 3×10³; 37 °C 培养箱培养至不同的时间点后换液, 每孔加入 100 μL 含 10 μL CCK-8 溶液的细胞培养基, 加完后轻击培养板混匀, 继续培养 1~4 h; 酶标仪测定吸光度值(测定波长 450 nm, 参照波长 490 nm), 记录所得结果, 以不同的时间点为横坐标, 所测吸光度值为纵坐标绘制细胞增殖曲线。实验重复 3 次, 取平均值为最终结果。

1.2.4 Transwell 侵袭实验 提前 24 h 将冻存于 -20 °C 的基质胶取出放于 4 °C 融化 3 h。取出 Transwell 小室, 放入培养板中, 将基础培养基和基质胶以 6 : 1 的比例混合后在每个小室中加入 100 μL, 在小室下每孔加 500 μL 的完整培养基,

培养 12 h。

2FF 处理后的细胞以及对照细胞用不含血清的基础培养基饥饿培养 12 h，用 0.25% 胰蛋白酶消化后，吹打收集细胞， $1\,000\times g$ 离心 5 min，基础培养基重悬制成细胞悬液，调整密度为 1×10^5 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ ，向每个铺有基质胶的小室中加入 500 μL 细胞悬液，置 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱培养 96 h。用棉签擦去小室膜上层细胞，4% 细胞多聚甲醛固定 30 min，细胞用 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PBS 洗 2 次，室温晾干。结晶紫染色 30 min， $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PBS 洗 2 次，室温晾干。倒置显微镜下计数。

1.2.5 统计学处理 本次研究应用 SPSS 15.0 统计软件，计算样本均数和标准误，所得结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间均数比较采用方差分析，均数间两两比较用 t 检验， $P<0.05$ 代表差异显著具有统计学意义；运用 Sigma Plot 10.0 作为绘图软件。

2 结果

2.1 2FF 抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞中核心岩藻糖基化的表达

凝集素 AAL 可以特异性地结合 Fuc α 1-6GlcNAc 糖链，常被用作检测核心岩藻糖的特异性表达。用不同的浓度(0, 10, 20, 30, 50, 100, 150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 2FF 分别刺激 MDA-MB231 细胞，72 h 后收集细胞，AAL 凝集素染色发现 2FF 在细胞内的表达呈剂量依赖的趋势，乳腺癌 MDA-MB231 细胞中的核心岩藻糖水平随着 2FF 浓度的增加不断下降，在 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时达到最低，之后又缓慢上升，见图 2A。时间依赖性结果显示，随着 2FF 处理时间的延长，核心岩藻糖基化的水平不断下降，在 3 d 时已经起到十分显著的抑制效果，见图 2B。依据

上述结果，后续实验使用终浓度 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2FF 处理的细胞作为实验组，50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DMSO 处理的细胞作为对照组。

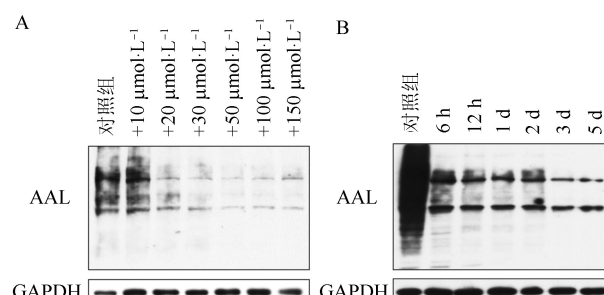


图 2 2FF 抑制核心岩藻糖基化的表达

A-MDA-MB231 用不同浓度 2FF 处理 72 h；B-MDA-MB231 细胞用 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2FF 分别处理不同时间。

Fig. 2 Treatment with 2FF suppressed fucosylation on glycoproteins

A-MDA-MB231 cells were cultured with 2FF for 72 h at different concentrations; B-MDA-MB231 cells were cultured in the presence of 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ for different time points.

2.2 2FF 抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞增殖

考虑到核心岩藻糖基化在肿瘤生理和病理学功能中的重要性，推测在 2FF 的处理下，核心岩藻糖基化表达的改变会对乳腺癌细胞的生物学功能造成影响。为了验证这一假设，利用 CCK-8 增殖试验，对比正常细胞与 2FF 处理后细胞的增殖情况，结果发现，与对照组相比，2FF 处理后细胞的增殖明显受到了抑制，见图 3A。

Transwell 体外侵袭试验结果显示，DMSO 预处理的 MDA-MB231 细胞有大量的细胞穿过小室膜，细胞数明显多于 2FF 处理组细胞，差异有统计学意义，见图 3B。

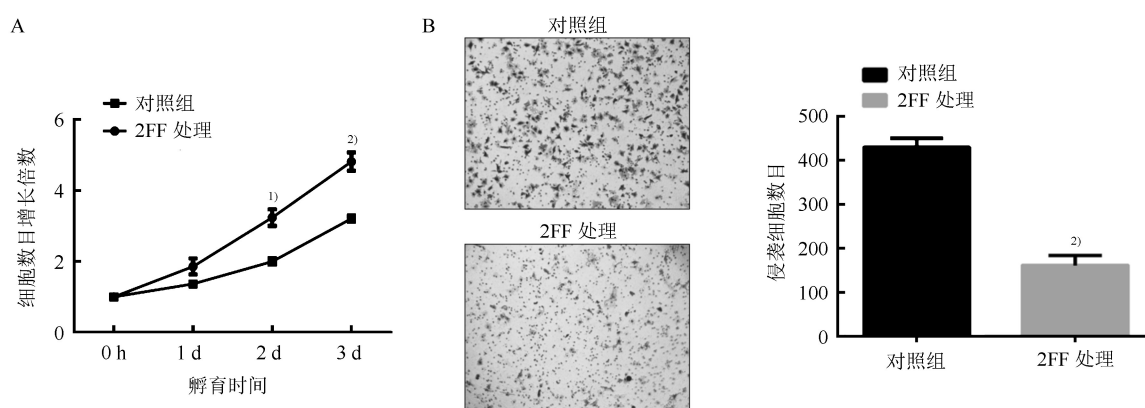


图 3 2FF 抑制乳腺癌 MDA-MB231 细胞增殖及侵袭

A-CCK8 增殖试验；B-Transwell 侵袭试验；与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 2FF inhibited cell breast cancer MDA-MB231 proliferation and migration

A-CCK8 cell proliferation assay; B-Transwell cell invasion assay; compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

2.3 对 Hippo 信号通路相关蛋白的影响

为了明确 2FF 处理影响乳腺癌细胞增殖和侵袭的作用机制,利用 Western blotting 检测 2FF 处理后,细胞内 Hippo 信号通路相关蛋白的表达。结果显示, p-YAP、pLATS、pMST1/2 的表达水平明显下降;总体的 YAP、LATS、MST1 的水平没有显著的变化,结果见图 4。

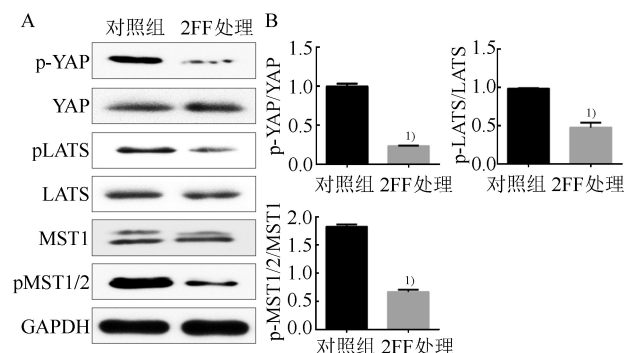


图 4 Hippo 信号通路相关蛋白的表达

与对照组比较, $^{*}P < 0.05$ 。

Fig. 4 The expression of proteins related to Hippo signaling Compared with control group, $^{*}P < 0.05$.

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一^[14]。我国乳腺癌的发病率形势不容乐观,寻找有效的治疗手段仍然是大众关注的热点之一^[15]。

核心岩藻糖基化是近年来备受关注的一种糖基化修饰形式。以往的研究表明, FUT8 在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织^[16],此外,在乳腺癌细胞中,过表达 FUT8 基因,促进核心岩藻糖基化的形成,可以显著促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭^[17]。

核心岩藻糖基化是由 FUT8 通过催化形成 $\alpha 1, 6$ 糖苷键将 GDP-岩藻糖上的岩藻糖基转移至糖蛋白的 N-连接寡糖链上形成的^[5]。现已发现,核心岩藻糖基化在多种肿瘤的恶性演变进程中具有促进作用^[6-10]。

那么,如何抑制核心岩藻糖基化?如上所述,核心岩藻糖基化的 N-聚糖的形成需要供体 GDP-岩藻糖、N-聚糖以及核心岩藻糖基化转移酶 FUT8^[5]。

FUT8 位于高尔基的内腔,传统的抑制剂很难运输至高尔基内发挥作用,应用有限;以往的研究多着重于敲除或敲低 FUT8 基因的表达,从而达到操控 FUT8,影响核心岩藻糖形成的目的^[18-19];此外,还有部分研究尝试敲除催化形成 GDP-岩藻

糖的关键酶,如 GDP-甘露糖 4, 6-脱水酶(GMD),或是抑制高尔基 GDP-岩藻糖转运酶阻碍供体 GDP-岩藻糖的运输^[20-24]。但是,以上方法均不适用于临床药理学的应用。因而,一系列的抑制剂应运而生,其主要机制还是基于供体或是受体的模拟类物。在众多的 L-岩藻糖基化结构类似物中,带电基团往往会阻止其顺利地进入细胞内发挥作用,使得很多抑制剂的效果不尽如人意^[13]。2FF 被报道可以通过被动扩散,轻易地进入细胞发挥作用,目前对于 2FF 的抗肿瘤作用研究尚属于起步阶段,2FF 有效抑制肿瘤细胞生物学行为的作用及机制尚不明确。

本研究结果发现,在乳腺癌 MDA-MB231 细胞中,2FF 可以显著抑制核心岩藻糖基化的表达,具有时间依赖性和浓度依赖性。CCK-8 结果显示,2FF 刺激可以显著抑制乳腺癌细胞的增殖。除此以外,2FF 对乳腺癌细胞的侵袭抑制作用十分明显,在 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 2FF 的刺激之下,乳腺癌细胞侵袭能力显著降低。

Hippo 信号通路首次发现于对果蝇组织生长基因的筛查,近年来,不断有报道表明,Hippo 信号通路参与干细胞稳态、器官生长以及肿瘤发生发展等一系列生物学事件^[25-26]。

在哺乳动物中,LATS 激酶、MST1/2 激酶以及接头蛋白 Sav、MOB1 是 Hippo 信号通路的主要成员^[27]。YAP 和它的旁系同源类似物 TAZ 是 Hippo 信号通路下游的 2 个关键的效应因子^[28]。当 Hippo 信号通路被激活,接头蛋白 Sav 与 MST1/2 相结合并被激活,磷酸化 LATS 并增强其与 MOB1 的结合能力,进一步磷酸化 YAP 与其同源类似物 TAZ,使其失活^[29]。未磷酸化的 YAP/TAZ 则穿梭于细胞核与细胞质之间,通过进一步调节一系列肿瘤相关的信号通路,参与细胞的增殖、存活和迁移^[30]。

以往研究表明,YAP/TAZ 在结肠癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中表达升高,高度表达的 YAP/TAZ 可以诱导 EMT 的发生,抑制细胞凋亡;敲除 YAP/TAZ 基因,可以抑制细胞的侵袭以及裸鼠体内成瘤^[31-35];在乳腺癌细胞中,已有多项项目表明,YAP/TAZ 的表达与乳腺癌发生发展密切相关,尤其是侵袭性的乳腺癌^[36]。

本研究发现,用 2FF 处理后,MDA-MB231 细胞中 Hippo 信号通路相关蛋白 YAP、LATS 以及 MST1/2 的磷酸化水平明显下降。

综上所述, 2FF 很可能通过参与 Hippo 信号通路的激酶级联反应, 进而调节乳腺癌 MDA-MB231 细胞的增殖以及侵袭。该结论为探索乳腺癌新的治疗方案提供了初步的理论依据。但尽管本实验已经证实了 2FF 在乳腺癌 MDA-MB231 细胞中抑制增殖和侵袭的作用, 对于其在乳腺癌其他细胞系中是否也同样通过调节 Hippo 信号通路对乳腺癌细胞的生物学行为进行调控, 仍需要进一步的研究来证实。

糖供体底物的类似物, 通过模拟糖基化在生物细胞内的天然合成途径, 与内源性的糖供体竞争糖基转移酶参与酶促反应, 作为有效的体外抑制剂兼具选择性和广泛抑制的特点。由于大多数的糖基转移反应是通过含大量氧碳根离子的扁平半椅式构象进行的, 氟化类似物中带负电的氟原子被放在最接近异头碳的位置, 形成过渡态的抑制剂。这样高负电荷的氟化糖供体底物类似物作为体外有效的抑制剂往往很难在细胞环境中发挥作用, 因为它们很难顺利地穿过细胞膜。2FF 作为 L-岩藻糖的特异性氟化类似物, 可以较容易地穿过细胞膜, 一定程度上改善了氟化模拟类似物的成药性。但由于生物体内环境复杂, 其在体内的理化性质、生物活性及稳定性仍需要进一步的体内实验模型来验证。

未来的研究, 笔者希望深入了解核心岩藻糖基化在乳腺癌生理及病理进程中所发挥的重要作用, 进一步研究 2FF 在治疗乳腺癌方面的潜能, 从糖基化的角度为乳腺癌的治疗提供新思路。

REFERENCES

- [1] AGARD N J, BERTOZZI C R. Chemical approaches to perturb, profile, and perceive glycans [J]. *Acc Chem Res*, 2009, 42(6): 788-797.
- [2] KIESSLING L L, SPLAIN R A. Chemical approaches to glycobiology [J]. *Annu Rev Biochem*, 2010(79): 619-653.
- [3] MIYOSHI E, MORIWAKI K, TERAOKA N, et al. Fucosylation is a promising target for cancer diagnosis and therapy [J]. *Biomolecules*, 2012, 2(1): 34-45.
- [4] VAJARIA B N, PATEL P S. Glycosylation: a hallmark of cancer? [J]. *Glycoconj J*, 2017, 34(2): 147-156.
- [5] MIYOSHI E, NODA K, YAMAGUCHI Y, et al. The α 1-6-fucosyltransferase gene and its biological significance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1473(1): 9-20.
- [6] HUTCHINSON W L, DU M Q, JOHNSON P J, et al. Fucosyltransferases: differential plasma and tissue alterations in hepatocellular carcinoma and cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1991, 13(4): 683-688.
- [7] MIYOSHI E, NODA K, KO J H, et al. Overexpression of α 1-6 fucosyltransferase in hepatoma cells suppresses intrahepatic metastasis after splenic injection in athymic mice [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(9): 2237-2243.
- [8] CHEN C Y, JAN Y H, JUAN Y H, et al. Fucosyltransferase 8 as a functional regulator of nonsmall cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(2): 630-635.
- [9] TAKAHASHI T, IKEDA Y, MIYOSHI E, et al. α 1, 6-fucosyltransferase is highly and specifically expressed in human ovarian serous adenocarcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(6): 914-919.
- [10] MUINELLO-ROMAY L, VILLAR-ORTELA S, CUEVAS E, et al. Identification of α (1, 6)fucosylated proteins differentially expressed in human colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2011(11): 508.
- [11] OKELEY N M, ALLEY S C, ANDERSON M E, et al. Development of orally active inhibitors of protein and cellular fucosylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(14): 5404-5409.
- [12] BELCHER J D, CHEN C S, NGUYEN J, et al. The fucosylation inhibitor, 2-fluorofucose, inhibits vaso-occlusion, leukocyte-endothelium interactions and NF- κ B activation in transgenic sickle mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117772. Doi: 10.1371/journal.pone.0117772.
- [13] RILLAHAHAN C D, ANTONOPOULOS A, LEFORT C T, et al. Global metabolic inhibitors of sialyl- and fucosyltransferases remodel the glycome [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(7): 661-668.
- [14] XU Q P, ZHU J J, LIU J, et al. Cost-effectiveness analysis of two neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer patient [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(8): 985-992.
- [15] LONG J R, SHU X O, CAI Q Y, et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(9): 2357-2365.
- [16] YUE L L, HAN C C, LI Z B, et al. Fucosyltransferase 8 expression in breast cancer patients: A high throughput tissue microarray analysis [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(5): 547-555.
- [17] TU C F, WU M Y, LIN Y C, et al. FUT8 promotes breast cancer cell invasiveness by remodeling TGF- β receptor core fucosylation [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 111.
- [18] GU W, FUKUDA T, ISAJI T, et al. Loss of α 1, 6-fucosyltransferase decreases hippocampal long term potentiation: implications for core fucosylation in the regulation of ampa receptor heteromerization and cellular signaling [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17566-17575.
- [19] WANG Y Q, FUKUDA T, ISAJI T, et al. Loss of α 1, 6-fucosyltransferase inhibits chemical-induced hepatocellular carcinoma and tumorigenesis by down-regulating several cell signaling pathways [J]. *FASEB J*, 2015, 29(8): 3217-3227.
- [20] NAKAYAMA K, MORIWAKI K, IMAI T, et al. Mutation of GDP-mannose-4, 6-dehydratase in colorectal cancer metastasis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70298.
- [21] LOUIE S, HALEY B, MARSHALL B, et al. FX knockout CHO hosts can express desired ratios of fucosylated or afucosylated antibodies with high titers and comparable product quality [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2017, 114(3): 632-644.
- [22] MORIWAKI K, NODA K, FURUKAWA Y, et al. Deficiency of GMDS leads to escape from NK cell-mediated Tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 188-198. e1-2.
- [23] MORIWAKI K, SHINZAKI S, MIYOSHI E. GDP-mannose-4, 6-dehydratase (GMDS) deficiency renders colon cancer cells resistant to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor- and CD95-mediated apoptosis by

- inhibiting complex II formation [J]. J Biol Chem, 2011, 286(50): 43123-43133.
- [24] STURLA L, PUGLIELLI L, TONETTI M, et al. Impairment of the Golgi GDP-L-fucose transport and unresponsiveness to fucose replacement therapy in LAD II patients [J]. Pediatr Res, 2001, 49(4): 537-542.
- [25] CHOI K W. Upstream paths for Hippo signaling in drosophila organ development [J]. BMB Rep, 2018, 51(3): 134-142.
- [26] YU F X, ZHAO B, GUAN K L. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [J]. Cell, 2015, 163(4): 811-828.
- [27] LIU H R, DU S Y, LEI T T, et al. Multifaceted regulation and functions of YAP/TAZ in tumors (review) [J]. Oncol Rep, 2018, 40(1): 16-28.
- [28] HONG W J, GUAN K L. The YAP and TAZ transcription co-activators: key downstream effectors of the mammalian Hippo pathway [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(7): 785-793.
- [29] HANSEN C G, NG Y L, LAM W L, et al. The Hippo pathway effectors YAP and TAZ promote cell growth by modulating amino acid signaling to mTORC1 [J]. Cell Res, 2015, 25(12): 1299-1313.
- [30] HANSEN C G, MOROISHI T, GUAN K L. YAP and TAZ: a Nexus for Hippo signaling and beyond [J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(9): 499-513.
- [31] XIAO H, JIANG N, ZHOU B Y, et al. TAZ regulates cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Sci, 2015, 106(2): 151-159.
- [32] RASHIDIAN J, LE SCOLAN E, JI X D, et al. Ski regulates Hippo and TAZ signaling to suppress breast cancer progression [J]. Sci Signal, 2015, 8(363): ra14.
- [33] WANG L, SHI S, GUO Z, et al. Overexpression of YAP and TAZ is an independent predictor of prognosis in colorectal cancer and related to the proliferation and metastasis of colon cancer cells [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65539.
- [34] LI Z, WANG Y, ZHU Y, et al. The Hippo transducer TAZ promotes epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell maintenance in oral cancer [J]. Mol Oncol, 2015, 9(6): 1091-1105.
- [35] KARPOWICZ P, PEREZ J, PERRIMON N. The Hippo tumor suppressor pathway regulates intestinal stem cell regeneration. Development, 2010, 137(24): 4135-4145.
- [36] LIU C Y, CHAN S W, GUO F, et al. MRTF/SRF dependent transcriptional regulation of TAZ in breast cancer cells. Oncotarget, 2016, 7(12): 13706-13716.
- 收稿日期: 2019-02-12
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药理学

<http://www.chinjmap.com>