

## 糖基化在肿瘤相关上皮间质转化中的作用

### The role of glycosylation in tumor-associated epithelial-mesenchymal transition

刘丽娜<sup>1</sup>综述;陈茜茜<sup>2</sup>,汪淑晶<sup>1</sup>审阅(1. 大连医科大学生物化学与分子生物学教研室,糖生物学研究所,大连116044; 2. 大连理工大学 生命与医药学院,盘锦 124221)

**[摘要]** 糖基化是生物体内蛋白质的基本修饰方式之一,通过影响蛋白质的折叠、运输和定位,从而参与人体多种生物学功能的调节。研究表明,异常糖基化修饰参与生物体内多种病理生理过程,包括恶性肿瘤和一些炎症性疾病,尤其与肿瘤的转移和侵袭密切相关。而上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)指上皮细胞失去紧密连接转化为间质的复杂过程,是肿瘤转移的重要机制之一。本文主要对蛋白质糖基化在肿瘤相关EMT的过程中所起的作用及其相关分子机制进行阐述。

**[关键词]** 糖基化;上皮间质转化;肿瘤;转移

**[中图分类号]** Q53;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1316-06

肿瘤转移是造成大多数类型肿瘤不良预后的重要原因之一,严重威胁人类健康,带来极大的社会经济负担。随着糖组学技术和肿瘤相关研究的不断深入发展,对蛋白质的糖基化修饰及其在肿瘤发生发展中的作用有了进一步的认识。与正常组织相比,肿瘤相关EMT过程中常常显示异常改变的糖基化模式,但具体的分子机制还不清楚。本文综述了糖基化在肿瘤相关EMT中的作用及其分子机制的最新研究成果,着重对糖基化修饰中黏附蛋白(mucins, MUCs)的O-糖基化(O-acetylgalactosamine, O-GalNAc)、N-乙酰氨基葡萄糖化、岩藻糖基化及唾液酸化在肿瘤相关EMT过程中的作用进行描述和总结,为肿瘤转移的治疗和预防提供新思路。

#### 1 糖基化的概念与生物学功能

糖基化包括蛋白质糖基化和脂糖基化,即由糖基转移酶催化糖链连接到蛋白质或脂质上,从而调节其生物学活性的过程。以糖苷键为依据,蛋白质糖基化分为以下四类:O-GalNAc、N-糖基化(N-acetylglucosamine, N-GlcNAc)、C-甘露糖化以及糖基磷脂酰肌醇(glycophosphatidylinositol, GPI),其中O-GalNAc和N-GlcNAc是最基本的蛋白质糖基化修饰<sup>[1]</sup>。除此之外,一部分糖类还参与了脂类的修饰,如鞘糖脂化。糖基化参与蛋白质的折叠和空间构象等高级结构的形成,从而使蛋白质的结构多样化,使其发挥更为广泛的生物学功能<sup>[2]</sup>。真核生物体内的大部分蛋白质都需要经过特定的糖基化修饰,包括结构蛋白、转录因子、受体蛋白以及一些重要的酶类<sup>[3]</sup>。MUCs、整合素(integrins)、钙黏蛋白(cadherins)、CD44和转录因子 $\beta$ -catenin以及受体蛋白内皮

生长因子受体(endothelial growth factor receptor, EGFR)、HER2、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )受体等在体内都有不同的糖基化形式。这些蛋白经修饰后参与调节细胞生长增殖与分化、细胞间黏附、信号转导、细胞凋亡以及免疫等多种生理功能<sup>[4]</sup>。而异常糖基化可以诱发生物体内多种病理变化,包括肿瘤和炎症性疾病的发生,尤其与肿瘤疾病中的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)启动密切相关<sup>[5]</sup>。

#### 2 EMT相关信号分子机制

EMT指上皮细胞在经过一系列复杂的信号调节下,上皮相关蛋白分子(如E-cadherin)发生异常表达,从而获得间质表型的过程。EMT存在于胚胎发育、组织愈合、器官纤维化、肿瘤的发生和转移等多种病理生理过程中<sup>[6]</sup>。EMT发生涉及许多信号通路,如TGF- $\beta$ 通路、Wnt通路、Notch通路、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)通路、ERK/MAPK通路等,通过影响转录因子Snail (snail1、snail2)、Twist (twist1、twist2)、Zeb

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(No.31470799);辽宁省自然科学基金项目(No.20170540288);大连市杰出青年人才科技项目(No.2017RJ07)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31470799), the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No.20170540288), and the Outstanding Young Talent Technology Project in Dalian city(No.2017RJ07)

**[作者简介]** 刘丽娜(1995-),女,本科生,主要从事肿瘤糖生物学研究, E-mail:1440784880@qq.com

**[通信作者]** 汪淑晶(WANG Shujing, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤糖生物学的研究, E-mail:wangshujing@dlmedu.edu.cn

(*zeb1*、*zeb2*)等的表达而调控EMT的发生<sup>[7-9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>表明,在EMT的发生发展过程中,糖基化起着重要的调节作用。糖基转移酶GALNT6通过对黏蛋白进行糖基化修饰,影响Wnt/ $\beta$ -catenin通路及E-cad-

herin的表达,从而促进乳腺癌中EMT的发生发展。此外,ZHANG等<sup>[11]</sup>在建立低表达糖基转移酶GCNT2的乳腺癌细胞模型中发现,GCNT2通过TGF- $\beta$ 信号通路以及对E-cadherin的异常糖基化修饰参与EMT。

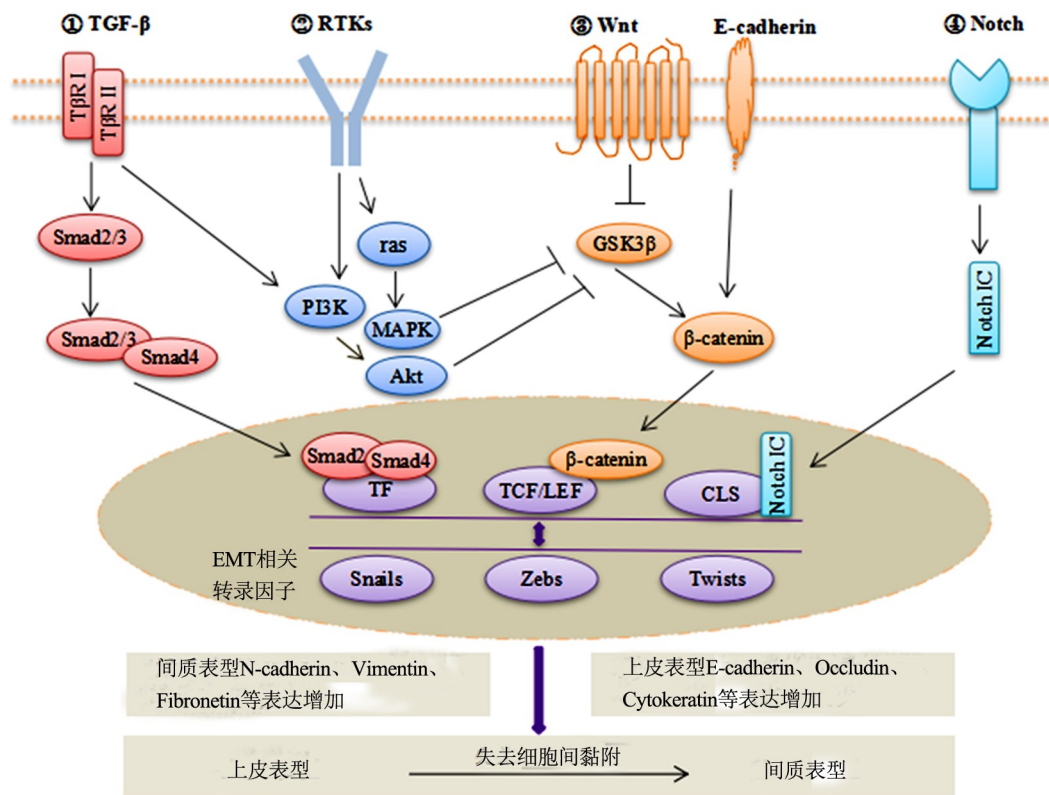


图1 EMT发生过程的主要相关信号分子机制

### 3 糖基化与EMT

#### 3.1 MUCs的O-GalNAc修饰与EMT

MUCs的O-GalNAc修饰发生在高尔基体中,指特定蛋白在多肽乙酰半乳糖胺转移酶(polypeptide N-acetylgalatosaminyltransferases, GalNTs)作用下被修饰以N-乙酰半乳糖胺,形成Tn抗原的过程。其中,MUC1肿瘤相关Tn抗原在结肠癌、胃癌、乳腺癌中高表达,参与肿瘤相关EMT至的发生<sup>[12-14]</sup>。

MUC1表达在正常上皮细胞顶端,由MUC1-N末端(MUC1-N)和MUC1-C末端(MUC1-C)两个亚基组成,其中MUC1-C具有信号转导功能<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明,在肾癌细胞中MUC1-C转位到细胞核调节 $\beta$ -catenin与Snail蛋白的启动子结合,促进Snail的表达,从而使上皮表型蛋白E-cadherin、cytokeratin-8(CK-8)表达减少,而间质表型如N-cadherin,波形蛋白(vimentin),纤连蛋白(fibronectin)表达增加。MUC1-C还可以通过与炎症因子NF- $\kappa$ B p65形成复合体结合到Zeb1启动子区域,促进Zeb1的表达,并且增强Zeb1与下游靶基因启动子的结合,促进EMT

的发生<sup>[17]</sup>。此外,MUC-1还与TGF- $\beta$ 、LIN28B-let-7-HMGA2、RTKs、STAT3等EMT相关信号通路的激活密切相关<sup>[18-21]</sup>。由此可见,MUC1是一种促EMT因子,参与多种EMT相关信号通路的调节,其中核内MUC1-C对转录因子包括Snail和Zeb1的表达调控作用对EMT的发生尤为重要。

#### 3.2 N-乙酰氨基葡萄糖化与EMT

N-乙酰氨基葡萄糖化是由N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(N-acetylglucosaminyltransferases, GnTs)催化GlcNAc连接到N-聚糖的一种常见的糖基化类型,其中与EMT关系密切的有GnT-III和GnT-V。

3.2.1 GnT-III糖基化与EMT GnT-III由Mgat3基因编码,催化GlcNAc连接到N-聚糖核心的甘露糖残基上,形成 $\beta$ -1,4分支结构。GnT-III参与修饰E-cadherin并且抑制 $\beta$ -catenin向胞核的转位,是肿瘤相关EMT的抑制因子<sup>[22]</sup>。PINHO等<sup>[23]</sup>在研究中发现,E-cadherin和GnT-III之间存在一个正反馈环路,即E-cadherin-GnT-III-E-cadherin。E-cadherin通过调节Mgat3基因的转录而促进自身的GlcNAc糖基化修饰,这种正反馈机制有利于E-cadherin的正常表达。

因此, GnT-III 的表达缺失将影响 E-cadherin 的糖基化修饰, 使 E-cadherin 在上皮细胞的定位异变, 从而促进了上皮向间质的转变<sup>[24]</sup>。MO 等<sup>[25]</sup>在 TGF- $\beta$ 1 诱导的肝细胞癌上皮间质转化中发现, Smad 和 Erk1/2 的磷酸化水平上调并且 GnT-III 表达及其产物平分型 GlcNAc 减少。此外, XU 等<sup>[26]</sup>报道, GnT-III 过表达可以调节 EGFR/Akt/ERK 通路相关信号分子的磷酸化而延迟 EGF 诱导的 EMT。因此, GnT-III 主要是通过直接修饰以及对生长因子信号通路的调节这两种方式调控 EMT 过程, 影响肿瘤的侵袭和转移。

**3.2.2 GnT-V 糖基化与 EMT** GnT-V 催化 GlcNAc 连接到 N-聚糖核心的  $\beta$ -1,6 的甘露糖残基上, 在 CD147 调控的肿瘤相关 EMT 中起重要作用。CD147 属于免疫球蛋白超家族, 是一种重要的肿瘤相关跨膜糖蛋白, 是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 的胞外诱导因子<sup>[27]</sup>。CUI 等<sup>[28]</sup>在 TGF- $\beta$  诱导的肝细胞 EMT 中发现, CD147 上的  $\beta$ -1,6-GlcNAc 聚糖含量增加, 下调 CD147 的 GnT-V 糖基化修饰使肝癌细胞中 MMPs 的表达减少, 影响 CD147 和 integrin $\beta$ 1 的结合, 进而抑制了 integrins 相关信号通路及其下游信号途径如 PI3K/Akt 等, 减弱了肝癌细胞的侵袭和转移潜能。HUANG 等<sup>[29]</sup>等报道, 胃癌中沉默 GnT-V 可下调 EGFR 信号通路和 MMPs 的表达抑制 EMT。相反, 肺癌中上调 GnT-V 对 TGF- $\beta$ /Smad 信号途径诱导的上皮间质转化起抑制作用, 从而延缓肺癌的转移<sup>[30]</sup>。此外, GnT-V 催化聚乳糖胺糖链的延长, 使其对 Galectin-3 产生高亲和力, 因而促进 integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 4/EGFR/galectin-3 复合体的形成, 参与 EMT 的启动<sup>[31]</sup>。综上所述, GnT-V 糖基化对肿瘤相关 EMT 的作用具有双重性, 与肿瘤组织和细胞类型有关, 并且主要是通过对 integrins 相关信号通路和基质金属蛋白酶的调节而参与肿瘤发展进程中的 EMT。

### 3.3 岩藻糖基化与 EMT

岩藻糖基化分为核心岩藻糖基化和末端岩藻糖基化, 指在岩藻糖基转移酶(fucosyltransferases, FUTs) 的作用下, 将 GDP-岩藻糖上的岩藻糖转移到糖结合物即糖蛋白、糖脂的过程。目前发现的岩藻糖基转移酶有 13 种, 其异常表达在肝癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌等多种肿瘤相关上皮间质转化过程中起着重要作用<sup>[32-35]</sup>。

**3.3.1 核心岩藻糖基化与 EMT** 核心岩藻糖基化指由 FUT8 催化 GDP-岩藻糖连接到天冬酰胺上的 N-糖链还原末端的乙酰葡萄糖胺形成核心岩藻糖基的过程。这种修饰存在于许多受体蛋白中, 特别是有关

生长黏附和肿瘤转移的信号通路的受体。CHENG 等<sup>[36]</sup>在 TGF- $\beta$  诱导的乳腺癌细胞 EMT 中发现 FUT8 的表达上调, 且上调的 FUT8 通过催化细胞表面 TGF- $\beta$  I 型受体(T $\beta$ R I)和 TGF- $\beta$  II 型受体(T $\beta$ R II)的核心岩藻糖基化, 增强了其与 TGF- $\beta$ 1 配体的结合并激活 TGF- $\beta$  的下游信号转导。这种 FUT-8 对 TGF- $\beta$  信号途径的促进作用易化了上皮向间质的转变, 增强了乳腺癌细胞的迁移和侵袭并潜在的促进了其向肺癌的远处转移。YANG 等<sup>[37]</sup>在使用芬太尼处理乳腺癌细胞时发现, FUT8 和  $\alpha$ -1,6-岩藻糖基化水平增加并且促进 EMT, 可能是临床上芬太尼导致乳腺癌不良预后的机制之一。此外, FUT8 通过催化 E-cadherin 的  $\alpha$ -1,6-岩藻糖基化, 调节 Src 蛋白激酶的表达, 进而影响  $\beta$ -catenin 的磷酸化水平, 诱导上皮间质转化<sup>[38-39]</sup>。由此可见, 核心岩藻糖基化主要是通过 TGF- $\beta$  通路、Wnt 通路等多种信号途径参与调控肿瘤相关 EMT, 影响肿瘤的发生发展及预后。

**3.3.2 末端岩藻糖基化与 EMT** 末端岩藻糖基化是多种糖复合物如 N-聚糖, mucins 中的一种常见修饰, 其中 FUT3、FUT4、FUT6 与肿瘤相关上皮间质转化关系密切。FUT4 是负责催化合成 Lewis Y (LeY) 和 Lewis X (LeX) 的关键酶, 在乳腺癌、肝癌、胃癌等许多上皮来源的肿瘤中高表达。YANG 等<sup>[40]</sup>在敲除内源性 FUT4 基因的乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞系中, 发现上皮表型 E-cadherin 增多, 间质表型 Twist、Snail、MMPs 等降低。在 pcDNA3.1-FUT4 转染的 MCF-7 细胞中, Akt 和 NF- $\kappa$ B 的表达水平上调而 GSK-3 $\beta$  及 I $\kappa$ B $\alpha$  下降, 表明 FUT4 是通过 PI3K/Akt-GSK3 $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 通路诱导 EMT, 进而影响乳腺癌的浸润和转移。在用 shFUT4 转染的肺癌 A549 细胞中, EMT 过程受到抑制, 并检测到 pEGFR、pERK、pp38 表达减少。由此可知, 下调 FUT4 抑制了 EGFR 及其下游 MAPK 信号通路的激活<sup>[41]</sup>。此外, 类似于核心岩藻糖基化, FUT3 和 FUT6 可通过对 T $\beta$ R (主要是 T $\beta$ R I) 的岩藻糖基化修饰, 影响 TGF- $\beta$ /Smad 和 P38 信号途径而启动 EMT, 促进结直肠癌的转移<sup>[42]</sup>。综上所述, 末端岩藻糖基化可以对多种 EMT 相关信号通路效应分子(PI3K/Akt-GSK3、NF- $\kappa$ B、EGFR、TGF- $\beta$  等)进行修饰, 参与肿瘤中 EMT 的发生。

### 3.4 唾液酸化与 EMT

唾液酸化是由唾液酰基转移酶(sialyltransferases, STs)催化胞苷一磷酸-B-N-乙酰神经氨酸(CMP-Neu5Ac)的唾液酸连接到细胞表面糖蛋白和糖脂末端的过程, 主要存在  $\alpha$ -2,3- $\alpha$ -2,6 和  $\alpha$ -2,8 三种连接方式, 其中前两种连接方式多见于肿瘤相关 EMT 中。

**3.4.1  $\alpha$ -2,3 唾液酸化与 EMT**  $\alpha$ -2,3 唾液酸化由唾



液酰基转移酶ST3Gal I-VI催化,其中ST3Gal V催化糖脂乳糖神经酰胺形成神经节苷脂3(gangliosides, GM3),是一种亲间质糖基转移酶,与肿瘤发展过程中上皮间质转化的发生紧密关联。miR-200家族(miR-200 f)是EMT的关键调节因子,可以靶向调控ST3Gal V、ST6GALNAC5等多种糖基因的表达,参与调控EMT相关信号通路网。在用miR-200a转染的MDA-MB-231细胞中发生了EMT,并发现在EMT过程中,ST3Gal V和GM3表达明显下降<sup>[43]</sup>。此外,有研究<sup>[44]</sup>显示,转录因子Zeb1通过结合ST3Gal V的启动子以及阻碍miRNA介导的ST3Gal V的表达,调控鞘糖脂的代谢,进而影响上皮细胞的黏附。另有研究<sup>[45]</sup>表明,TGF- $\beta$ 1可诱导GM3表达水平升高,且升高的GM3可通过与T $\beta$ R之间的相互作用调控EMT的发生。由此可见,ST3Gal V催化的糖基化过程主要是参与TGF- $\beta$ 和miRNA相关信号通路网进而调控EMT。

3.4.2  $\alpha$ -2,6唾液酸化与EMT  $\alpha$ -2,6唾液酸化由糖基转移酶ST6Gal I-II(N-连接)和ST6GalNAc I-VI(O-连接)催化,其中ST6Gal I催化 $\alpha$ -2,6-唾液酸连接在N-糖链末端,在乳腺癌、肝癌、结肠癌、骨肉瘤中高表达,与肿瘤转移和EMT密切相关<sup>[46-49]</sup>。已有文献<sup>[47]</sup>报道,在用TGF- $\beta$ 处理的GE11细胞中沉默ST6GAL1

基因,p-Akt表达水平增加而p-Smad2不受影响,表明ST6Gal I是通过非TGF- $\beta$ /smad通路调节EMT的发生。此外,在敲除ST6GAL1基因的细胞表面,E-cadherin含量增加,而过表达ST6GAL1的细胞中则发现E-cadherin的降解率增加<sup>[50]</sup>。除ST6Gal I外,ST6GalNAc I也被发现通过催化肿瘤相关唾液酸抗原(sTn)的形成,参与调控肿瘤相关EMT。本课题组<sup>[51]</sup>研究发现,ST6GalNAc I通过PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B信号途径促进肝细胞癌的生长和EMT,增强肝癌细胞的侵袭转移能力。由此可见, $\alpha$ -2,6唾液酸化主要通过PI3K/Akt信号通路调节EMT发生进而影响肿瘤的发生发展。

#### 4 小结

MUCs的O-GalNAc、N-乙酰氨基葡萄糖化、唾液酸化、岩藻糖基化都可以通过TGF- $\beta$ 、Wnt等经典的信号通路调节肿瘤相关EMT的发生。此外,GnT糖基化还可以通过调控生长因子通路相关信号分子磷酸化水平,进而调节EMT转录因子的表达。MUCs的O-GalNAc和岩藻糖基化在炎症因子NF- $\kappa$ B诱导的EMT中起重要作用,而唾液酸化则与miRNA所调控的EMT密切相关。不同糖基化类型参与的主要EMT相关信号通路及其作用。见表1。

表1 不同糖基化类型在EMT相关信号通路中的作用

糖基化类型	相关信号通路及转录因子	激活(↑)抑制(↓)	对EMT的作用	参考文献
MUCs的O-GalNAc MUC1	Wnt/ $\beta$ -catenin/Snail	↑	促进	[16-17]
	NF- $\kappa$ B/Zeb	↑	促进	
N-乙酰氨基葡萄糖化 GnT-III糖基化	Wnt/ $\beta$ -catenin	↓	抑制	[23-25]
	TGF- $\beta$ /Smad	↓	抑制	
	E-cadherin	↑	抑制	
GnT-V糖基化	Integrins、MMPs	↑	促进	[28-30]
	TGF- $\beta$ /Smad	↓	抑制	
岩藻糖基化 核心岩藻糖基化	Wnt/ $\beta$ -catenin	↑	促进	[37-40]
	TGF- $\beta$	↑	促进	
	E-cadherin/ $\beta$ -catenin	↑	促进	
末端岩藻糖基化	TGF- $\beta$ /Smad	↑	促进	[41-43]
	NF- $\kappa$ B	↑	促进	
	EGFR/MAPK	↑	促进	
	PI3K/Akt-GSK3 $\beta$	↑	促进	
唾液酸化 $\alpha$ -2,3唾液酸化	TGF- $\beta$	↑	促进	[44-45]
	PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B	↑	促进	
		E-cadherin	↓	
$\alpha$ -2,6唾液酸化				[51-52]

## 5 结 语

鉴于糖基化在肿瘤相关EMT中的关键作用,采用抗体封闭异常糖基转移酶从而使其产物表达减少,有望成为抑制肿瘤的增殖和转移的一种新疗法。随着糖组学技术的发展,期望能探索出异常糖基化与肿瘤相关EMT之间更精确的分子机制,发现更多的肿瘤聚糖标志物,从而为肿瘤的诊断、治疗和预后提供新的临床思路,推动肿瘤靶向治疗的发展。

## [参 考 文 献]

- [1] RODRIGUEZ BENAVENTE M C, ARGUESO P. Glycosylation pathways at the ocular surface[J]. *Biochem Society Trans*, 2018, 46(2): 343-350. DOI:10.1042/bst20170408.
- [2] JAYAPRAKASH N G, SUROLIA A. Role of glycosylation in nucleating protein folding and stability[J]. *Bioch J*, 2017, 474(14): 2333-2347. DOI:10.1042/bcj20170111.
- [3] OLIVEIRA-FERRER L, LEGLER K, MILDE-LANGOSCH K. Role of protein glycosylation in cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44(2): 141-152. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.002.
- [4] PINHO S S, REIS C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(9): 540-555. DOI:10.1038/nrc3982.
- [5] DEWALD J H, COLOMB F, BOBOWSKI-GERARD M, et al. Role of cytokine-induced glycosylation changes in regulating cell interactions and cell signaling in inflammatory diseases and cancer[J]. *Cell*, 2016, 5(4): 408-415. DOI:10.3390/cells5040043.
- [6] YU K, LI Q, SHI G, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-11. DOI:10.4103/sjg.SJG\_297\_17.
- [7] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196. DOI:10.1038/nrm3758.
- [8] ZHANG J, TIAN X J, XING J. Signal transduction pathways of EMT induced by TGF-beta, SHH, and WNT and their crosstalks [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(4):41-46. DOI:10.3390/jcm5040041.
- [9] HAN Y L, LUO Y, WANG Y X, et al. Hepatocyte growth factor increases the invasive potential of PC-3 human prostate cancer cells via an ERK/MAPK and Zeb-1 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 753-759. DOI:10.3892/ol.2015.3943.
- [10] PARK J H, NISHIDATE T, KIJIMA K, et al. Critical roles of mucin 1 glycosylation by transactivated polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 in mammary carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2759-2769. DOI:10.1158/0008-5472.can-09-3911.
- [11] ZHANG H, MENG F, WU S, et al. Engagement of I-branching beta-1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase 2 in breast cancer metastasis and TGF-beta signaling[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4846-4856. DOI:10.1158/0008-5472.can-11-0414.
- [12] WEI H, CHENG Z, OUYANG C, et al. Glycoprotein screening in colorectal cancer based on differentially expressed Tn antigen[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1313-1324. DOI:10.3892/or.2016.4937.
- [13] DUARTE H O, FREITAS D, GOMES C, et al. Mucin-type O-glycosylation in gastric carcinogenesis [J]. *Biomolecules*, 2016, 6(3): 33-39.10.3390/biom6030033.
- [14] SONG K, HERZOG B H, FU J, et al. Loss of core 1-derived O-glycans decreases breast cancer development in mice [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(33): 20159-20166. DOI:10.1074/jbc.M115.654483.
- [15] KUFU D W. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(12): 874-885. DOI:10.1038/nrc2761.
- [16] GNEMMI V, BOUILLEZ A, GAUDELLOT K, et al. MUC1 drives epithelial-mesenchymal transition in renal carcinoma through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and interaction with SNAIL promoter[J]. *Cancer Lett*, 2013, 346(2): 225-236. DOI:10.1016/j.canlet.2013.12.029.
- [17] RAJABI H, ALAM M, TAKAHASHI H, et al. MUC1-C oncoprotein activates the ZEB1/miR-200c regulatory loop and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncogene*, 2014, 33(13): 1680-1689. DOI:10.1038/onc.2013.114.
- [18] ALAM M, AHMAD R, RAJABI H, et al. MUC1-C induces the LIN28B->LET-7->HMGA2 axis to regulate self-renewal in NSCLC [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3): 449-460. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0363.
- [19] KUFU D W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches[J]. *Oncogene*, 2013, 32(9): 1073-1081. DOI:10.1038/onc.2012.158.
- [20] AHMAD R, RAJABI H, KOSUGI M, et al. MUC1-C oncoprotein promotes STAT3 activation in an autoinductive regulatory loop[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(160): 9-15. DOI: 10.1126/scisignal.2001426.
- [21] GROVER P, NATH S, NYE M D, et al. SMAD4-independent activation of TGF-beta signaling by MUC1 in a human pancreatic cancer cell line[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6): 6897-6910. DOI:10.18632/oncotarget.23966.
- [22] KITADA T, MIYOSHI E, NODA K, et al. The addition of bisecting N-acetylglucosamine residues to E-cadherin down-regulates the tyrosine phosphorylation of beta-catenin[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(1): 475-480. DOI:10.1074/jbc.M006689200.
- [23] PINHO S S, REIS C A, PAREDES J, et al. The role of N-acetylglucosaminyltransferase III and V in the post-transcriptional modifications of E-cadherin[J]. *Human Mol Genet*, 2009, 18(14): 2599-2608. DOI:10.1093/hmg/ddp194.
- [24] PINHO S S, OLIVEIRA P, CABRAL J, et al. Loss and recovery of Mgat3 and GnT-III mediated E-cadherin N-glycosylation is a mechanism involved in epithelial-mesenchymal-epithelial transitions[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33191[2018-06-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302839/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0033191.
- [25] MO C J, LIU T H, ZHANG S, et al. Reduced N-acetylglucosaminyltransferase III expression via Smad3 and Erk signaling in TGF-beta 1-induced HCC EMT model[J]. *Discov Med*, 2017, 23(124): 7-17.
- [26] XU Q, QU C, WANG W, et al. Specific N-glycan alterations are coupled in epithelial-mesenchymal transition induced by EGF in GE11 epithelial cells: EGF induces specific N-glycan in EMT[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(2): 124-133. DOI:10.1002/cbin.10707.
- [27] MURAMATSU T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners[J]. *J Biochem*, 2016, 159(5): 481-490. DOI:10.1093/jb/mvv127.
- [28] CUI J, HUANG W, WU B, et al. N-glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V enhances the interaction of CD147/basigin with integrin beta1 and promotes HCC metastasis[J]. *J Pathol*, 2018,

- 245(1): 41-52. DOI:10.1002/path.5054.
- [29] HUANG B, SUN L, CAO J, et al. Downregulation of the GnT-V gene inhibits metastasis and invasion of BGC823 gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2392-2400. DOI:10.3892/or.2013.2373.
- [30] LI N, XU H, FAN K, et al. Altered beta1,6-GlcNAc branched N-glycans impair TGF-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition through Smad signalling pathway in human lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(10): 1975-1991. DOI:10.1111/jcmm.12331.
- [31] KARIYA Y, KARIYA Y, GU J. Roles of integrin alpha6beta4 glycosylation in cancer[J]. *Cancer*, 2017, 9(7): 79-86. DOI: 10.3390/cancers9070079.
- [32] TAKAHASHI S, SUGIYAMA T, SHIMOMURA M, et al. Site-specific and linkage analyses of fucosylated N-glycans on haptoglobin in sera of patients with various types of cancer: possible implication for the differential diagnosis of cancer[J]. *Glycoconjugate J*, 2016, 33(3): 471-482. DOI:10.1007/s10719-016-9653-7.
- [33] KIZUKA Y, TANIGUCHI N. Enzymes for N-glycan branching and their genetic and nongenetic regulation in cancer[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(2): 25-31. DOI:10.3390/biom6020025.
- [34] MEHTA A, HERRERA H, BLOCK T. Glycosylation and liver cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 126(??): 257-279. DOI: 10.1016/bs.acr.2014.11.005
- [35] HOLST S, WUHRER M, ROMBOUITS Y. Glycosylation characteristics of colorectal cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 126(11): 253-256. DOI:10.1016/bs.acr.2014.11.004
- [36] TU C F, WU M Y, LIN Y C, et al. FUT8 promotes breast cancer cell invasiveness by remodeling TGF-beta receptor core fucosylation [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19: 111[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629780/>. DOI:10.1186/s13058-017-0904-8.
- [37] YANG H F, YU M, JIN H D, et al. Fentanyl promotes breast cancer cell stemness and epithelial-mesenchymal transition by upregulating  $\alpha$ 1, 6-fucosylation via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J/OL]. *Front Physiol*, 2017, 8: 510[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526971/>. DOI:10.3389/fphys.2017.00510.
- [38] CHEN C Y, JAN Y H, JUAN Y H, et al. Fucosyltransferase 8 as a functional regulator of non small cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(2): 630-635. DOI:10.1073/pnas.1220425110.
- [39] HU P, SHI B, GENG F, et al. E-cadherin core fucosylation regulates nuclear  $\beta$ -catenin accumulation in lung cancer cells[J]. *Glycoconjugate J*, 2008, 25(9): 843-848. DOI:10.1007/s10719-008-9144-6.
- [40] YANG X, LIU S, YAN Q. Role of fucosyltransferase IV in epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(7): e735[2018-06-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730415/>. DOI:10.1038/cddis.2013.241.
- [41] TIAN L, SHEN D, LI X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1619-1632. DOI: 10.18632/oncotarget.6451.
- [42] HIRAKAWA M, TAKIMOTO R, TAMURA F, et al. Fucosylated TGF-beta receptors transduces a signal for epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1): 156-163. DOI:10.1038/bjc.2013.699.
- [43] KURCON T, LIU Z, PARADKAR A V, et al. miRNA proxy approach reveals hidden functions of glycosylation[J]. *Pro Nat Acad Sci*, 2015, 112(23): 7327-7332. DOI:10.1073/pnas.1502076112.
- [44] MATHOW D, CHESSA F, RABIONET M, et al. Zeb1 affects epithelial cell adhesion by diverting glycosphingolipid metabolism[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(3): 321-331. DOI:10.15252/embr.201439333.
- [45] KIM S J, CHUNG T W, CHOI H J, et al. Ganglioside GM3 participates in the TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells[J]. *Biochem J*, 2013, 449(1): 241-251. DOI:10.1042/bj20120189.
- [46] LIN S Q, KEMMNER W, GRIGULL S, et al. Cell surface alpha 2,6-sialylation affects adhesion of breast carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 276(1): 101-110. DOI:10.1006/excr.2002.5521.
- [47] DALL'OLIO F, CHIRICOLO M, D'ERRICO A, et al. Expression of beta-galactoside alpha2,6 sialyltransferase and of alpha2,6-sialylated glycoconjugates in normal human liver, hepatocarcinoma, and cirrhosis[J]. *Glycobiology*, 2004, 14(1): 39-46. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.04.022.
- [48] SWINDALL A F, LONDONO-JOSHI A I, SCHULTZ M J, et al. ST6Gal-I protein expression is upregulated in human epithelial tumors and correlates with stem cell markers in normal tissues and colon cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2368-2378. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3424.
- [49] MENG Q, REN C, WANG L, et al. Knockdown of ST6Gal-I inhibits the growth and invasion of osteosarcoma MG-63 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 72(2): 172-178. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.04.020.
- [50] LU J, ISAJI T, IM S, et al. Beta-Galactoside alpha2,6-sialyltransferase 1 promotes transforming growth factor-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(50): 34627-34641. DOI:10.1074/jbc.M114.593392.
- [51] YU X, WU Q, WANG L, et al. Silencing of ST6GalNAc I suppresses the proliferation, migration and invasion of hepatocarcinoma cells through PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 12213-12221. DOI:10.1007/s13277-016-5086-y.

[收稿日期] 2018-08-09

[修回日期] 2018-11-08

[本文编辑] 王映红