

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.003

· 基础研究 ·

ST6GAL1 通过激活 Notch1/PI3K/AKT/mTORC1 途径促进结直肠癌 HCT116 细胞糖酵解和迁移、侵袭

霍怡杉¹, 吴会丽¹, 段相冰¹, 马秀敏¹, 李涛² (1. 新疆医科大学附属肿瘤医院 医学检验中心, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院 胃肠外科诊疗中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的:** 探究 β -半乳糖苷 α -2-6唾液酸转移酶1(ST6GAL1)对结直肠癌(CRC)HCT116细胞糖酵解和迁移、侵袭的作用及可能的分子机制。**方法:** 通过检索 GEPIA2 数据库, 分析 ST6GAL1 在 CRC 患者和健康人群中的表达差异; WB 法检测 ST6GAL1 在 CRC 细胞 HCT116、SW480、Caco-2、HT29、LoVo 和人正常结肠上皮细胞 NCM460 细胞中的表达差异; 免疫组织化学法分析 ST6GAL1 在 CRC 组织和对应癌旁组织中的表达差异。通过慢病毒转染细胞的方法构建稳定敲低或过表达 ST6GAL1 的 HCT116 细胞, 通过划痕愈合实验检测细胞迁移能力, Transwell 实验检测细胞侵袭能力, WB 法检测细胞糖酵解相关蛋白、Notch1 受体胞内段(Notch1 ICD)以及 PI3K/AKT/mTOR 通路磷酸化水平, 细胞免疫荧光实验观察 Notch1 ICD 表达水平和进入细胞核情况; 加入 Notch1 受体激动剂 Jagged1 处理 HCT116 细胞, 通过 WB 法检测糖酵解相关蛋白、Notch1 ICD 表达水平以及 PI3K/AKT/mTOR 通路磷酸化水平。**结果:** ST6GAL1 在 CRC 组织和细胞中均表达上调(均 $P < 0.05$)。与对照组和过表达组相比, 敲低 ST6GAL1 导致 HCT116 细胞内 Notch1 ICD 表达水平和 PI3K/AKT/mTORC1 磷酸化水平显著降低, 细胞糖酵解相关蛋白表达水平降低, 细胞迁移和侵袭能力减弱(均 $P < 0.05$); 过表达 ST6GAL1 增加了 HCT116 细胞内 Notch1 ICD 表达水平并促进其进入细胞核, 细胞糖酵解相关蛋白表达水平升高, 细胞迁移和侵袭能力增强(均 $P < 0.05$)。**结论:** ST6GAL1 通过活化 Notch1 受体进而磷酸化激活 PI3K/AKT/mTORC1 通路, 并增强 CRC 细胞糖酵解水平和迁移、侵袭能力。

[关键词] β -半乳糖苷 α -2-6唾液酸转移酶1; 结直肠癌; HCT116 细胞; Notch1; 糖酵解; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R735.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0469-07

ST6GAL1 promotes glycolysis, migration and invasion of colorectal cancer HCT116 cells by activating the Notch1/PI3K/AKT/mTORC1 pathway

HUO Yishan¹, WU Huili¹, DUAN Xiangbing¹, MA Xiumin¹, LI Tao² (1. Clinical Laboratory Center, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 2. Center of Gastrointestinal Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of β -galactoside α -2-6sialyltransferase1 (ST6GAL1) on glycolysis, migration and invasion of colorectal cancer (CRC) HCT116 cells and its possible molecular mechanisms. **Methods:** The difference in the expression of ST6GAL1 in CRC patients and healthy people was analyzed using the GEPIA2 database. WB was performed to detect the differences in the expressions of ST6GAL1 in CRC cell lines HCT116, SW480, Caco-2, HT29, LoVo and human normal colon epithelial cell line NCM460. The difference in the expressions of ST6GAL1 in CRC tissues and corresponding adjacent tissues was analyzed by immunohistochemistry. HCT116 cell lines with stably knocked down or overexpressed ST6GAL1 were constructed by lentivirus transfection. Cell migration ability was detected by scratch test. Cell invasion ability was detected by Transwell test. WB assay was performed to detect the expression levels of cell glycolysis-related proteins and Notch1 intracellular domain (Notch1 ICD) as well as the phosphorylation level of PI3K/AKT/mTOR pathway. The expression level of Notch1 ICD and its entry into nucleus were observed by immunofluorescence assay. The Notch1 receptor agonist Jagged1 was added to HCT116 cells, and the expression levels of glycolysis-related proteins and Notch1 ICD and PI3K/AKT/mTOR pathway phosphorylation level were detected by WB. **Results:** The expression of ST6GAL1 was up-regulated in CRC tissues and cells (all $P < 0.05$). Compared with the control and overexpression groups, knockdown of ST6GAL1 resulted in significantly lower levels of Notch1 ICD expression and PI3K/AKT/mTORC1 phosphorylation in HCT116 cells, lower levels of cellular glycolysis-related protein expressions and weaker cell migration and invasion abilities (all $P < 0.05$). Overexpression of ST6GAL1 increased Notch1 ICD expression levels within

[基金项目] 新疆维吾尔自治区天池英才青年博士项目(No. 2025TCYCHYS); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2021D01C185)

[作者简介] 霍怡杉(1989—), 女, 博士, 副主任技师, 主要从事肿瘤的实验诊断及治疗研究

[通信作者] 李涛(扫码获取作者联系方式)



HCT116 cells and promoted their entry into the nucleus. Cell glycolysis-related protein expression levels were elevated (all $P < 0.05$). Cell migration and invasion abilities were enhanced (all $P < 0.05$). **Conclusion:** ST6GAL1 activates the PI3K/AKT/mTORC1 pathway through activation of Notch1 receptor and phosphorylation, thus enhancing the glycolytic level and migration and invasion abilities of CRC cells.

[Key words] β -galactoside α -2-6sialyltransferase1 (ST6GAL1); colorectal cancer; HCT116 cell; Notch1; glycolysis; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(5): 469-475. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.003]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统主要的恶性肿瘤之一,已经成为全球癌症相关死亡原因的第二大因素^[1]。据统计,在被诊断为转移性CRC的患者中,约70%至75%的患者生存期超过1年,30%至35%的患者生存期超过3年,只有不到20%的患者生存期超过5年^[2]。针对不可切除的转移性CRC患者的主要治疗方法是全身治疗。临床试验^[3-4]表明,根据肿瘤的分子和病理特征制定治疗方案可提高患者总体生存率。因此,找到转移性CRC特异性靶点并开发靶向治疗药物有利于提高患者预后和生存期。 β -半乳糖苷 α -2-6唾液酸转移酶1(β -galactoside α -2-6sialyltransferase1, ST6GAL1)属于唾液酸转移酶家族的一员,主要负责对糖蛋白/糖脂末端进行 α -2,6-唾液酸化修饰。过往研究^[5-6]表明,ST6GAL1在多种癌症中均有表达上调,参与了癌症的发生和发展。在CRC中,ST6GAL1呈现表达上调,并通过多种机制促进了CRC发生和发展^[7-10]。然而,在转移性CRC中,ST6GAL1表达水平低于非转移性CRC^[11]。也有研究^[12]表明,ST6GAL1还可以通过唾液酸化修饰细胞间黏附分子-1来抑制CRC的迁移、侵袭。这些证据提示,ST6GAL1可能在CRC转移的不同阶段发挥不同作用,甚至可能与肿瘤所处阶段相关。因此,本研究通过探索ST6GAL1表达与CRC细胞糖酵解之间的关系,进一步阐明ST6GAL1表达影响CRC转移的可能机制。

1 材料与方法

1.1 细胞与临床样本

人CRC细胞HCT116、SW480、Caco-2、HT29、LoVo和人正常结肠上皮细胞NCM460均购自美国ATCC。6例临床CRC组织及对应癌旁组织切片来源于新疆医科大学附属肿瘤医院和新疆维吾尔自治区人民医院,样本收集时间为2022年2月至2022年8月。研究方案获得新疆医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批通过(审批号:KY2021052635)。

1.2 主要试剂和仪器

胎牛血清、青霉素/链霉素混合液、RPMI 1640培养液和高糖DMEM培养液均购自美国Gibco公司,RIPA裂解液、DAPI试剂、抗荧光淬灭剂均购自北京索莱宝公司,ST6GAL1过表达及对照、敲低及对照慢病毒载体购自上海吉玛基因公司,2-脱氧-D-葡萄糖

(2-dexoy-D-glucose, 2-DG)购自美国MCE公司,嘌呤霉素购自上海碧云天公司,TRIzol试剂、ChamQ SYBR qPCR Master Mix试剂盒购自南京诺唯赞公司,BCA试剂盒、ECL化学发光液、SuperScript IV试剂盒购自美国Thermo Fisher公司,重组人Jagged1蛋白(Notch1受体激动剂)和抗 β -actin、Notch1受体胞内段(notch1 intracellular domain, Notch1 ICD)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDHA)、己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)、磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase 1, PFK1)抗体均购自美国Abcam公司,抗磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化PI3K(phosphorylated PI3K, p-PI3K)、p-AKT、p-mTORC1(Ser2448)、p-mTORC2(Ser2481)抗体均购自美国Cell Signaling公司,抗ST6GAL1抗体、羊抗兔和羊抗鼠二抗均购自美国Proteintech公司。SDS-PAGE仪购自美国Bio-Rad公司,7500型qPCR仪购自美国ABI公司,二氧化碳细胞培养箱购自美国Thermo Fisher公司,共聚焦荧光显微镜购自德国蔡司公司,冷冻研磨机购自杭州聚同公司。

1.3 细胞培养

一般情况下,Caco-2细胞使用含20%胎牛血清和1%青霉素/链霉素混合液的高糖DMEM培养液培养,其余细胞均使用含10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素混合液的RPMI 1640培养液培养。所有细胞均放置于含5% CO₂的37℃细胞培养箱内培养,每隔3 d进行一次换液。

1.4 生物信息学方法分析ST6GAL1在CRC患者和健康人群中的表达

通过检索数据库GEPIA2网站(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>),分析ST6GAL1在CRC患者和健康人群中的表达差异,下载结果图。

1.5 WB法检测CRC细胞中ST6GAL1、Notch1、Notch1 ICD、PI3K/AKT/mTOR通路、糖酵解相关蛋白水平

对于细胞样本,使用RIPA裂解液裂解细胞,获得细胞总蛋白,通过BCA法测定蛋白浓度。蛋白在金

属浴中煮沸变性后,SDS-PAGE分离并转移到聚偏二氟乙烯膜上。之后,使用5%脱脂牛奶在室温下封闭膜2 h。用TBST冲洗膜3次(每次10 min),膜与稀释好的一抗在4℃下反应过夜。用TBST冲洗膜3次,室温下用稀释好的二抗与膜反应2 h。再用TBST冲洗膜3次,通过ECL化学发光液对膜上的蛋白条带进行显影。对于组织样本,切取30 mg组织,用100 μ L裂解液裂解,然后组织在冷冻研磨机上进行匀浆处理,后续同细胞样本操作。所有一抗稀释比例均为1:1 000,二抗稀释比例为1:5 000~1:10 000。以 β -actin作为内参蛋白。

1.6 qRT-PCR法检测CRC细胞中ST6GAL1 mRNA的表达水平

按照制造商的说明,使用TRIzol试剂从细胞样本中获取总RNA。然后,通过SuperScript IV试剂盒反转录RNA为互补DNA。在7500型PCR仪上,使用ChamQ SYBR qPCR Master Mix试剂盒进行qRT-PCR。以 β -actin作为内源性对照。各基因引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基 因	序 列(5'-3')
β -actin	正向引物:CGGCACCACCATGTACCCCTG
	反向引物:ACACGGAGTACTTGCGCTCA
ST6GAL1	正向引物:CTGAATGGGAGGGTTATCTGCC
	反向引物:ACCTCAGGACTGCGTCATGATC

1.7 免疫组织化学染色(IHC)法检测ST6GAL1蛋白在CRC组织中的表达水平

对石蜡包埋、福尔马林固定的CRC和癌旁组织切片进行脱膜和水化处理。使用3%的过氧化氢处理切片30 min以消除内源性过氧化物酶活性。切片与ST6GAL1一抗(1:1 000)在4℃下处理过夜。清洗后,切片与二抗(1:5 000)反应1 h,并用3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(3,3'-diaminobenzidine, DAB)染色。切片用苏木精染色,显微镜下观察。染色结果判定:阳性细胞比例<5%计0分, $\geq 5\%$ 且<25%计1分, $\geq 25\%$ 且<50%计2分, $\geq 50\%$ 且<75%计3分, $\geq 75\%$ 计4分;无着色计0分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分。两个积分相乘,得出阴性(0分)、弱阳性(1~3分)、中等阳性(4~8分)、强阳性(9~12分)。

1.8 免疫荧光染色观察ST6GAL1、Notch1、Notch1 ICD亚细胞定位

在本实验中,将接种在共聚焦培养皿中。在每个培养皿中接种约 3×10^5 个细胞,培养24 h。然后在室温下用4%多聚甲醛固定细胞30 min,用PBS溶液

冲洗3次。然后,用0.1% Triton-X 100在室温下处理细胞15 min。将细胞与山羊血清在37℃下避光处理30 min。加入稀释好的一抗,在4℃下避光处理过夜。去除一抗溶液后,加入稀释好的荧光二抗,细胞在37℃下反应1.5 h。剩余一抗、二抗温育步骤同前。最后,在细胞中加入DAPI试剂进行染色5 min。用抗荧光猝灭剂封闭。在共聚焦荧光显微镜下观察荧光定位并拍照。

1.9 慢病毒转染构建ST6GAL1过表达/敲低的HCT116细胞及分组

根据制造商的说明,将HCT116细胞接种于24孔板内,每孔 5×10^4 个细胞,将细胞分为4组:ST6GAL1过表达组(OE组)、ST6GAL1过表达对照组(OENC组)、ST6GAL1敲低组(sh组)和ST6GAL1敲低对照组(shNC组),分别转染ST6GAL1-OE、ST6GAL1-OENC、shST6GAL1和shST6GAL1-NC。24 h后,撤去培养液,分别向各孔加入对应的慢病毒-培养液混合液。慢病毒侵袭72 h后,更换含5 mg/mL嘌呤霉素的培养液进行筛选。筛选3 d后,未成功转染慢病毒的细胞全部死亡,剩余细胞即为成功转染慢病毒的细胞,通过WB和qRT-PCR检测转染效率。将转染后细胞传代、冻存,用于后续实验。

1.10 划痕愈合实验检测ST6GAL1过表达/敲低对HCT116细胞迁移能力的影响

将细胞接种于6孔板内,待细胞长满至70%孔底,撤去培养液,用PBS溶液洗涤3次,用10 μ L移液枪头在孔底垂直划痕。以无血清培养液继续培养细胞,分别在划痕第0和24小时镜下观察划痕面积愈合情况。划痕愈合率/%=(第0小时划痕面积-第24小时划痕面积)/第0小时划痕面积 $\times 100\%$ 。

1.11 Transwell实验检测ST6GAL1过表达/敲低对HCT116细胞侵袭能力的影响

将处于对数生长期的细胞进行消化、离心,用无血清培养液进行重悬混匀,将200 μ L(1×10^5 个细胞)细胞悬液加入至预铺基质胶的Transwell板的上室内,下室内加入600 μ L含20%胎牛血清的完全培养液。48 h后,撤去培养液,用棉签拭去小室底部未侵袭的细胞,用4%多聚甲醛固定侵袭细胞,0.1%结晶紫染色,用PBS轻轻洗涤3次,在显微镜下统计发生侵袭的细胞数。

1.12 统计学处理

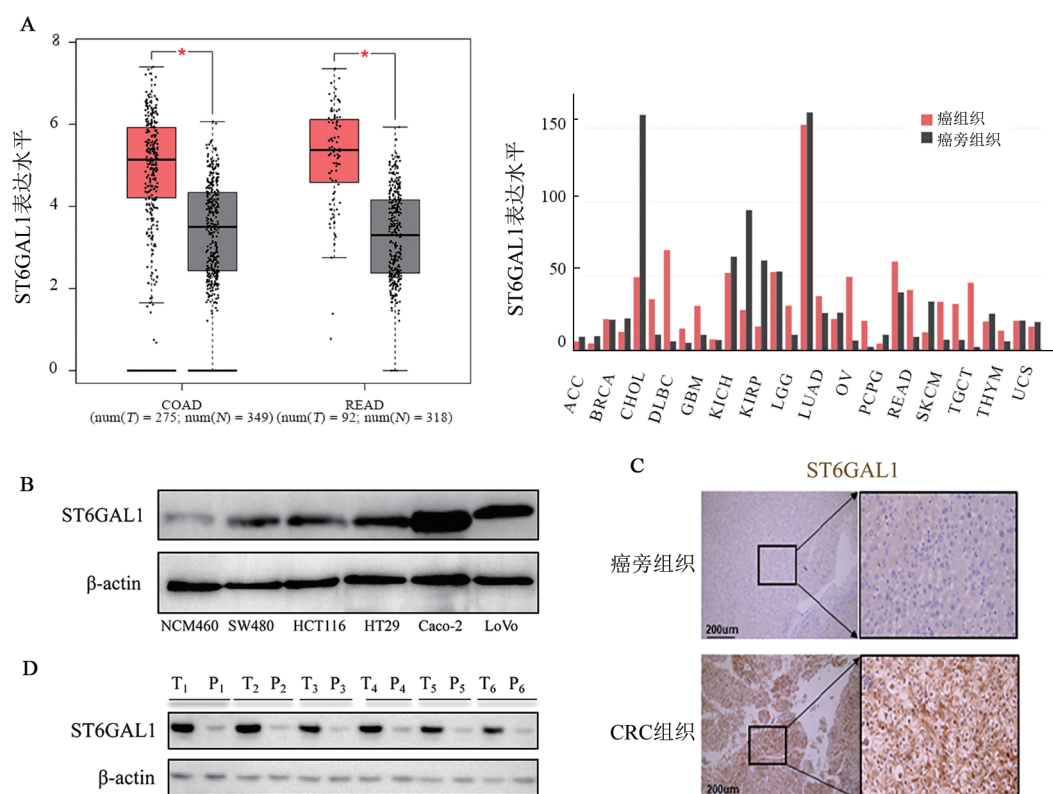
所有实验独立重复3次。采用Graphpad 8.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ST6GAL1在CRC组织和细胞中表达上调

通过检索 GEPIA2 网站(图 1A),分析得到 ST6GAL1 在 CRC 患者组织中表达水平显著高于健康人群($P < 0.05$)。随后,对 5 种 CRC 细胞和正常结

肠上皮细胞 NCM460 进行 WB 法分析(图 1B),结果表明 ST6GAL1 在 CRC 细胞中均表达上调($F = 21.44$, $P < 0.01$)。为了验证细胞实验结果,本研究对 6 例 CRC 组织和癌旁组织切片进行了 IHC 和 WB 分析,结果(图 1C、D)显示,ST6GAL1 在 CRC 组织中表达水平显著增加($t = 10.27, 14.53$, $P < 0.01$)。



A: 检索 GEPIA2 数据库分析 ST6GAL1 在 CRC 患者和健康人群中表达差异。COAD: 结肠癌; READ: 直肠癌。* $P < 0.05$; B: WB 法检测 ST6GAL1 在 5 种 CRC 细胞系和正常结肠上皮细胞 NCM460 中的表达水平; C、D: IHC 和 WB 法检测 ST6GAL1 在 CRC 组织($n = 6$)和对应癌旁组织($n = 6$)中的表达差异。IHC 图片中, ST6GAL1 阳性表示为棕色, 标尺: 200 μm 。

图1 ST6GAL1在CRC组织中表达上调

2.2 ST6GAL1 促进 HCT116 细胞糖酵解依赖性迁移、侵袭

通过 WB 和 qPCR 法验证了慢病毒转染效率(图 2A、B)。WB 法检测 OE、OENC、sh 和 shNC 组 HCT116 细胞糖酵解相关蛋白 LDHA、HK2、GLUT1 和 PFK1 的表达水平, 结果(图 2C)显示, 糖酵解相关蛋白在 ST6GAL1-OE 组细胞内表达水平最高(均 $P < 0.01$), 在 shST6GAL1 组细胞内表达水平最低(均 $P < 0.01$)。这提示 ST6GAL1 过表达增加了 CRC 细胞糖酵解水平。划痕愈合和 Transwell 试验结果(图 2D、E)表明, ST6GAL1-OE 组细胞迁移、侵袭能力最强, shST6GAL1 组细胞迁移、侵袭能力最弱(均 $P < 0.01$)。为了探究 ST6GAL1 是否通过增强糖酵解来促进 CRC 细胞迁移、侵袭, 向 ST6GAL1-OE 组添加

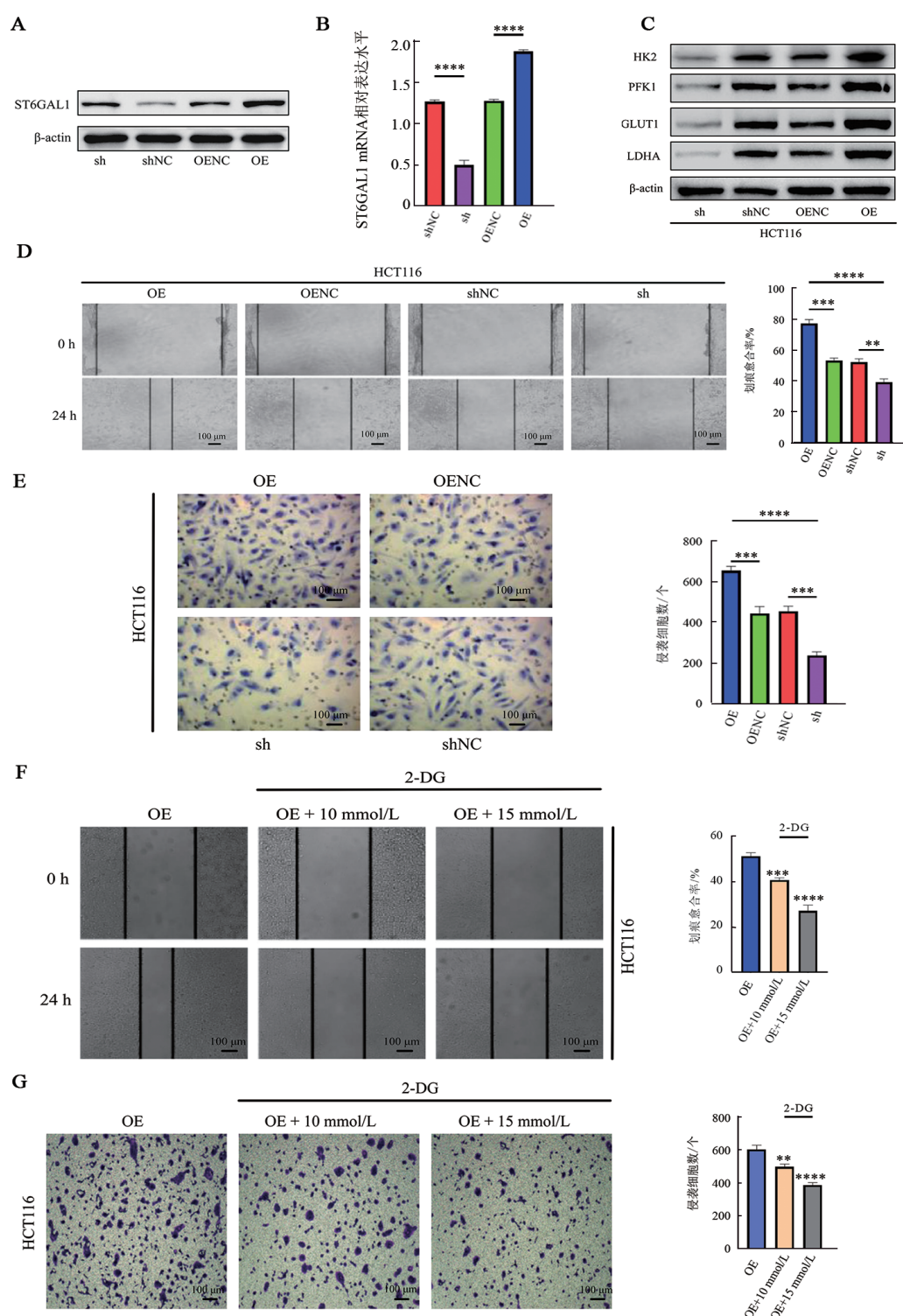
糖酵解抑制剂 2-DG 处理, 划痕愈合实验和 Transwell 小室实验结果(图 2F、G)显示, 细胞迁移、侵袭能力受到显著抑制(均 $P < 0.001$)。这说明, ST6GAL1 可能通过增强糖酵解来促进 CRC 细胞迁移、侵袭。

2.3 ST6GAL1 通过活化 Notch1/PI3K/AKT/mTORC1 通路来增强 CRC 细胞糖酵解和迁移、侵袭

WB 法检测结果(图 3A)显示, 与 ST6GAL1-OENC 组相比, 在 ST6GAL1-OE 组细胞内, Notch1 ICD、p-PI3K、p-AKT、p-mTORC1 (Ser2448) 表达水平均显著升高, 而 p-mTORC2 (Ser2481) 几乎不表达。说明 ST6GAL1 过表达活化了 Notch1/PI3K/AKT/mTORC1 通路。Notch1 受体活化后被切割, 产生游离的 Notch1 ICD 片段, Notch1 ICD 进入细胞核调控基因表达。细胞免疫荧光证实了 ST6GAL1 过表达促

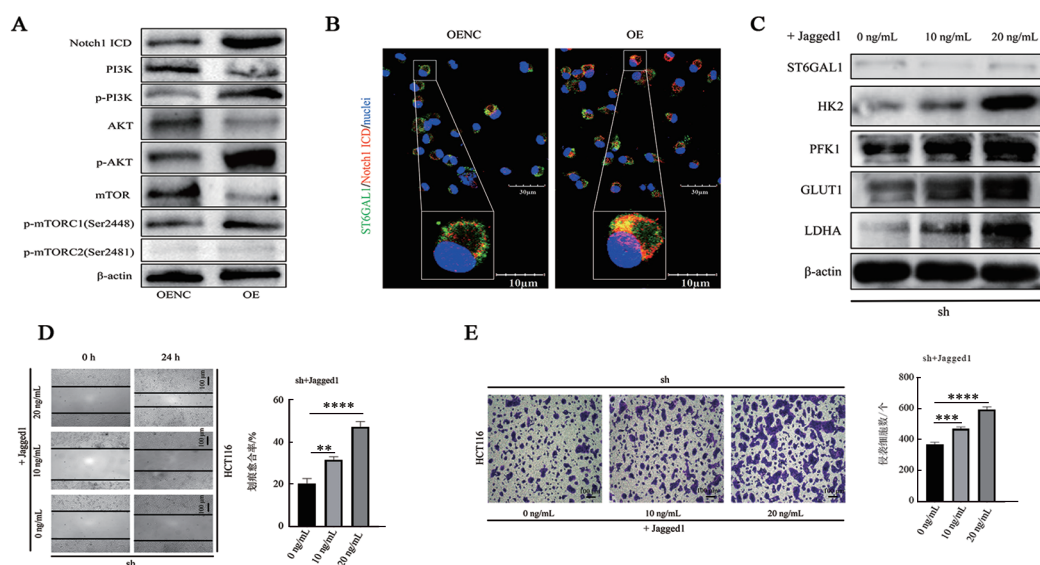
进更多的Notch1 ICD进入细胞核内(图3B)。进一步探讨ST6GAL1过表达诱导的Notch1/PI3K/AKT/mTORC1通路活化对CRC细胞糖酵解和迁移、侵袭的影响(图3C~E)。向shST6GAL1组加入Notch1受

体激动剂Jagged1,发现细胞糖酵解水平和迁移、侵袭能力均显著增强(均 $P < 0.001$)。这说明,ST6GAL1过表达通过活化Notch1/PI3K/AKT/mTORC1通路增强CRC细胞糖酵解,并促进细胞迁移、侵袭。



A~E:慢病毒转染HCT116细胞后,通过WB检测4组细胞糖酵解相关蛋白表达水平,划痕和Transwell小室实验检测4组细胞迁移、侵袭能力。 $**P < 0.01$, $***P < 0.001$, $****P < 0.0001$ 。F、G:使用不同浓度糖酵解抑制剂2-DG干预培养ST6GAL1-OE和ST6GAL1-OENC组HCT116细胞,划痕实验和Transwell实验检测细胞迁移、侵袭能力。标尺:100 μ m。 $**P < 0.01$, $***P < 0.001$, $****P < 0.0001$ 。

图2 ST6GAL1过表达促进HCT116细胞糖酵解依赖性迁移、侵袭



A: WB法检测ST6GAL1-OE和ST6GAL1-OENC组HCT116细胞内Notch1/PI3K/AKT/mTOR通路活化水平; B: 免疫荧光染色观察ST6GAL1-OE和ST6GAL1-OENC组HCT116细胞内ST6GAL1与Notch1 ICD表达水平以及Notch1 ICD进入细胞核情况。绿色表示ST6GAL1, 红色表示Notch1 ICD, 蓝色表示细胞核。标尺: 10 μ m或30 μ m; C~E: 使用不同浓度Notch1受体激动剂Jagged1干预培养shST6GAL1组细胞, WB法检测糖酵解相关蛋白和ST6GAL1表达水平, 划痕实验和Transwell实验检测细胞迁移、侵袭能力。标尺: 100 μ m。** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图3 ST6GAL1通过活化Notch1/PI3K/AKT/mTORC1通路来增强CRC细胞糖酵解和迁移、侵袭

3 讨论

转移是导致癌症患者难以治愈和生存期缩短的主要原因之一^[13]。原发性癌症通常可以通过手术和放疗等局部疗法获得较好疗效, 而转移性癌症是一种影响多个器官的全身性疾病, 它可以直接侵袭器官并损害其功能, 也可以通过改变分泌物质来改变器官代谢, 最终导致患者死亡^[14]。即使是发生在同一患者的原发性癌症和转移性癌症, 对全身治疗的反应也可能大不相同。临床上转移性癌症大部分无法治愈, 这主要是因为转移性癌症对现有疗法产生了获得性耐药性^[15]。

实体肿瘤往往处于低氧环境中, 这意味着癌细胞需要增强糖酵解途径来满足自身能量需求^[16]。多种致癌蛋白和肿瘤抑制因子的表达, 包括HIF-1、Myc、p53和PI3K/AKT/mTOR通路, 都与癌细胞低氧代谢调节有关^[17]。癌细胞代谢的改变为开发癌细胞特异性治疗靶点和抗癌药物提供了途径。事实上, 针对癌细胞糖酵解途径治疗策略是癌症研究的重点领域。尽管癌细胞对糖酵解的依赖性增加表明糖酵解抑制剂在癌症治疗中具有潜在的治疗效果, 但单独抑制糖酵解在临床研究中并未显示出良好效果^[18]。靶向癌细胞糖酵解代谢, 尤其是与化疗相结合, 有望改善治疗反应并可能有助于克服耐药性^[19-21]。

唾液酰基转移酶(sialyltransferase, ST)通过将唾液酸转移到糖蛋白/糖脂末端完成唾液酸化修饰, 参

与细胞诸多生命过程调控^[22]。ST在多种癌症中表达异常, 并促进了癌症达到转移, 开发ST抑制剂靶向ST表达是抑制癌症转移的有效策略^[23]。ST6GAL1已经被发现与多种癌症的进展和转移相关。比如, ST6GAL1介导的细胞表面受体 α -2,6-唾液酸化修饰能够促进胶质母细胞瘤生长^[24]。而另一项研究^[25]表明, ST6GAL1对肝癌细胞表面的黑色素瘤细胞黏附分子进行的唾液酸化修饰反而抑制了癌细胞的迁移、侵袭行为。据报道^[26], 癌细胞可能存在释放分泌性ST6GAL1酶的机制, 以此调控其他细胞表面唾液酸化修饰水平。在癌细胞代谢方面, ST6GAL1高表达能够增加宫颈癌细胞糖酵解代谢, 癌细胞表现出更高的糖酵解酶活性^[27]。

最近的研究^[28]表明, ST6GAL1与CRC的治疗耐药性形成有关, 在类器官模型中敲低该基因可抑制癌细胞耐药性的形成。这进一步验证了靶向ST6GAL1治疗癌症的可行性。尽管目前已经有大量证据表明ST6GAL1对CRC进展和转移有着至关重要的作用, 但其如何介导CRC细胞的转移行为还需进一步阐明。本研究结果表明, ST6GAL1表达升高能够活化Notch1受体切割为Notch1 ICD, 并进一步磷酸化激活其下游PI3K/AKT/mTORC1通路, 增强糖酵解水平, 最终促进肿瘤转移。未来的研究需要进一步解释ST6GAL1通过何种途径活化Notch1受体, 这可能涉及ST6GAL1对某些靶向运输至细胞膜的蛋白所进行的唾液酸化修饰。

作者贡献声明:李涛为本项目技术指导;马秀敏指导了本研究的实施;霍怡杉完成了主要实验内容、数据分析和手稿的撰写;段相冰和吴会丽完成数据分析及文献检索。

利益冲突:所有作者均声明没有利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] PATEL S G, DOMINITZ J A. Screening for colorectal cancer[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(4): ITC49-ITC64. DOI: 10.7326/AITC202404160.
- [2] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
- [3] 翁俊勇, 叶紫岚, 张若昕, 等. 探究不良病理学特征数量对 I ~ III 期结肠癌复发风险分层的指导作用: 对 9 875 例病例的回顾性队列研究[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(6): 527-536. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.06.001.
- [4] SHIN A E, GIANCOTTI F G, RUSTGI A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(4): 222-236. DOI:10.1016/j.tips.2023.01.003.
- [5] GC S, BELLIS S L, HJELMELAND A B. ST6Gal1: Oncogenic signaling pathways and targets[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 962908[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36106023/>. DOI:10.3389/fmolb.2022.962908.
- [6] GARNHAM R, SCOTT E, LIVERMORE K E, *et al.* ST6GAL1: a key player in cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 983-989. DOI: 10.3892/ol.2019.10458.
- [7] COSTA-NOGUEIRA C, VILLAR-PORTELA S, CUEVAS E, *et al.* Synthesis and expression of CDw75 antigen in human colorectal cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 431[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003255/>. DOI:10.1186/1471-2407-9-431.
- [8] LIU B, LIU Q Q, PAN S M, *et al.* The HOTAIR/miR-214/ST6GAL1 crosstalk modulates colorectal cancer procession through mediating sialylated c-Met *via* JAK2/STAT3 cascade[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 455[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694696/>. DOI:10.1186/s13046-019-1468-5.
- [9] RODRIGUES J G, DUARTE H O, GOMES C, *et al.* Terminal $\alpha 2$, 6-sialylation of epidermal growth factor receptor modulates antibody therapy response of colorectal cancer cells[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(4): 835-850. DOI:10.1007/s13402-021-00606-z.
- [10] VENTURI G, GOMES FERREIRA I, PUCCI M, *et al.* Impact of sialyltransferase ST6GAL1 overexpression on different colon cancer cell types[J]. *Glycobiology*, 2019, 29(10): 684-695. DOI: 10.1093/glycob/cwz053.
- [11] ZHANG S, LU J S, XU Z J, *et al.* Differential expression of ST6GAL1 in the tumor progression of colorectal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 1090-1096. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.167.
- [12] ZHOU L Q, ZHANG S, ZOU X, *et al.* The β -galactoside $\alpha 2$, 6-sialyltransferase 1 (ST6GAL1) inhibits the colorectal cancer metastasis by stabilizing intercellular adhesion molecule-1 *via* sialylation[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6185-6199. DOI: 10.2147/CMAR.S208631.
- [13] MOORMAN A, BENITEZ E K, CAMBULLI F, *et al.* Progressive plasticity during colorectal cancer metastasis[J]. *Nature*, 2025, 637(8047): 947-954. DOI:10.1038/s41586-024-08150-0.
- [14] MASSAGUÉ J, GANESH K. Metastasis-initiating cells and ecosystems[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 971-994. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0010.
- [15] GERSTBERGER S, JIANG Q, GANESH K. Metastasis[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564-1579. DOI:10.1016/j.cell.2023.03.003.
- [16] ABBASZADEH Z, ÇEŞMELİ S, BIRAY AVCI Ç. Crucial players in glycolysis: cancer progress[J/OL]. *Gene*, 2020, 726: 144158 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629815/>. DOI: 10.1016/j.gene.2019.144158.
- [17] CHELAKKOT C, CHELAKKOT V S, SHIN Y, *et al.* Modulating glycolysis to improve cancer therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2606[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768924/>. DOI: 10.3390/ijms24032606.
- [18] LEMBERG K M, GORI S S, TSUKAMOTO T, *et al.* Clinical development of metabolic inhibitors for oncology[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e148550[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981784/>. DOI:10.1172/JCI148550.
- [19] PENG J H, CUI Y Y, XU S P, *et al.* Altered glycolysis results in drug-resistant in clinical tumor therapy[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747225/>. DOI:10.3892/ol.2021.12630.
- [20] HUANG Y Z. Targeting glycolysis for cancer therapy using drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 650-662. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.003.
- [21] WANG S, ZHOU L Y, JI N, *et al.* Targeting ACYP1-mediated glycolysis reverses lenvatinib resistance and restricts hepatocellular carcinoma progression[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2023, 69: 100976 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210811/>. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100976.
- [22] HARDUIN-LEPERS A, VALLEJO-RUIZ V, KRZEWSKI-RECCHI MA, *et al.* The human sialyltransferase family[J]. *Biochimie*, 2001, 83(8): 727-737. DOI:10.1016/s0300-9084(01)01301-3.
- [24] GC S, TUY K, RICKENBACKER L, *et al.* $\alpha 2$, 6 Sialylation mediated by ST6GAL1 promotes glioblastoma growth[J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7(21): e158799[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36345944/>. DOI:10.1172/jci.insight.158799.
- [25] SCOTT E, GOODE E A, GARNHAM R, *et al.* ST6GAL1-mediated aberrant sialylation promotes prostate cancer progression[J]. *J Pathol*, 2023, 261(1): 71-84. DOI:10.1002/path.6152.
- [26] ZOU X, LU J S, DENG Y, *et al.* ST6GAL1 inhibits metastasis of hepatocellular carcinoma *via* modulating sialylation of MCAM on cell surface[J]. *Oncogene*, 2023, 42(7): 516-529. DOI: 10.1038/s41388-022-02571-9.
- [27] JONES R B, SILVA A D, ANKENBAUER K E, *et al.* Role of the ST6GAL1 sialyltransferase in regulating ovarian cancer cell metabolism[J]. *Glycobiology*, 2023, 33(8): 626-636. DOI: 10.1093/glycob/cwad051.
- [28] SMITHSON M, DIFFALHA S A, IRWIN R K, *et al.* ST6GAL1 is associated with poor response to chemoradiation in rectal cancer[J/OL]. *Neoplasia*, 2024, 51: 100984[2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38467087/>. DOI:10.1016/j.neo.2024.100984.

【收稿日期】 2024-11-28

【修回日期】 2025-05-20

【本文编辑】 黄静怡