

氨基酸代谢在抗肿瘤领域的研究进展

徐 钰, 宋 捷, 项蓉蓉, 梁文波*

大连大学医学院, 辽宁 大连 116622

摘 要: 肿瘤的发病率在逐年增高, 且发病机制复杂, 变异度高, 是影响人类健康和生活质量的重大疾病。抗肿瘤的相关研究也一直是医学研究领域的重点、难点。而随着代谢组学的兴起, 肿瘤重编程概念的提出, 氨基酸代谢已成为抗肿瘤领域相关研究的重要切入点, 用于阐明肿瘤发生机制、发现肿瘤治疗新靶点。对氨基酸代谢和肿瘤、肿瘤营养、肿瘤微环境、肿瘤相关基因、抑癌因子、中药疗法的关系进行综述, 为肿瘤临床治疗以及进一步研究提供依据和参考。

关键词: 氨基酸代谢; 肿瘤; 微环境; 癌基因; 中药

中图分类号: R730.59 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)02-0340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.035

Progress in the research of amino acid metabolism in antitumor field

XU Yu, SONG Jie, XIANG Rongrong, LIANG Wenbo

Medical College of Dalian University, Dalian 116622, China

Objective: Recently, with the development of medical technology, more and more diseases have been successfully compromised. However, the incidence of cancer is increasing year by year with complicated pathogenesis and high variability, which is still a major risk factor affecting humans health and the quality of life. Therefore, tumor related research has always been the focus of medical research, and with the new metabonomics, the concept of tumor reprogramming, amino acid metabolism has been widely used in cancer research, to clarify the mechanism of tumorigenesis and found new targets for the treatment of cancer. This article aims to briefly review the research progress of amino acid metabolism in tumor nutrition metabolism, immune microenvironment, mechanism of occurrence and treatment.

Key words: amino acid metabolism; tumor; mechanism; microenvironment; traditional Chinese medicine

肿瘤作为当今世界发病率和病死率增长最快的疾病, 已成为人类十大死亡原因之一, 但大多数肿瘤的发病机制尚未完全阐明。随着异常的糖酵解、氨基酸代谢、脂代谢以及参与这些代谢通路的反应酶逐渐被重视, 其中的关键物质将发展为肿瘤治疗的靶点。而氨基酸作为其他代谢的基础, 成为了代谢组学研究的重点。快速增长的肿瘤细胞的能量主要来源于糖酵解, 被称为“Warburg 效应”^[1-2], 证实了以氨基酸为物质基础的能量代谢在肿瘤研究中占据重要地位。细胞的基本单位是蛋白质, 而蛋白质由氨基酸合成, 各类免疫细胞、因子的合成都有赖于氨基酸的合成、代谢, 故调整氨基酸代谢能够

改善肿瘤免疫微环境。氨基酸代谢为核酸的合成提供原料, 肿瘤的产生与致癌基因的异常表达有密切关系, 通过氨基酸代谢对这些关键基因激活状态进行调整, 可以达到抑制肿瘤的效果。目前治疗肿瘤主要采取手术、放化疗、生物免疫疗法等治疗手段。中药作为传统医学的重要组成部分, 已在肿瘤的治疗中取得疗效^[3-4], 而关于中药治疗肿瘤的机制也是近年来肿瘤治疗的研究重点, 氨基酸代谢用于阐明中药治疗机制, 可以为中药的应用提供理论基础。因此本文对氨基酸代谢和肿瘤、肿瘤营养、免疫微环境、肿瘤相关基因、抑癌因子、中药疗法的关系进行阐述, 为肿瘤临床治疗以及进一步研究提供依据和参考。

收稿日期: 2017-11-07

第一作者: 徐 钰 (1990—), 女, 在读硕士, 研究方向为抗肿瘤中药基础研究。Tel:13971620795 E-mail:505209588@qq.com。

*通信作者: 梁文波 (1962—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药抗肿瘤药理研究。Tel:13942666741 E-mail:dllwb@126.com。

1 氨基酸代谢与肿瘤的关系

细胞代谢异常是肿瘤的十大特征之一,故肿瘤的发生、发展和氨基酸代谢关系密切。近年来研究证明,某些特定的氨基酸在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。这些研究包括:潜在肿瘤生物标志物检测^[5-6],氨基酸衍生物治疗肿瘤^[7-8],肿瘤产生机制研究^[9-10],肿瘤的靶向治疗^[11-12]等,对于氨基酸代谢在肿瘤临床治疗上的应用具有指导意义。

2 氨基酸和肿瘤营养的关系

恶性增殖是肿瘤最明显的特征,肿瘤细胞需要摄取大量的能量来维持其生长。糖酵解是肿瘤摄取能量的主要途径(Warburg效应),而葡萄糖的使用又受谷氨酰胺的影响,会随着谷氨酰胺使用降低而降低^[13],相关研究也已经证实谷氨酰胺是肿瘤生长的必需营养素,以及主要碳源^[14-15],尤其是在缺氧环境下,谷氨酰胺能够替代葡萄糖成为三羧酸循环(TCA)的主要能量来源^[16],因此谷氨酰胺代谢是肿瘤细胞生长的获取营养的重要途径。

亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸属于支链氨基酸(BCAA),正常情况下主要是以释放胰岛素、生长激素两种方式促进细胞合成、代谢,在肿瘤细胞增殖中则作为能源物质参与TCA以提供更多能量^[17-18],为肿瘤的生长提供营养。

丝氨酸在肿瘤细胞生长的过程中,通过对细胞的抗氧化作用维持着肿瘤细胞的自我平衡,其合成通路则是葡萄糖向ATP转化过程中的一个重要拐点^[19],促进了细胞对葡萄糖的利用。丝氨酸和甘氨酸在生物合成上相互联系,外源的丝氨酸以及糖酵解过程中衍生出的丝氨酸可以转化成甘氨酸和碳,碳参与碳循环^[20],为细胞的氧化还原提供辅因子。甘氨酸是人体非必需氨基酸,而实验证明通过限制外源性的甘氨酸供应,能让快速增长的肿瘤细胞例如HeLa的细胞周期停滞在生长期(G₁期)^[21],则说明甘氨酸是肿瘤依赖性氨基酸。

蛋氨酸依赖是某些肿瘤的共同特性,这种依赖导致了肿瘤的蛋氨酸缺陷,而肿瘤自身又不能合成蛋氨酸。体外实验研究显示,在缺乏蛋氨酸的培养基中培养混有正常细胞的肿瘤细胞,结果正常细胞能良好生长,而肿瘤细胞却停止生长,甚至死亡^[22]。体内实验研究显示,荷瘤大鼠饮食中加蛋氨酸比对照组大鼠的生存期长^[23]。体内体外实验均证实了在缺少蛋氨酸的情况下,肿瘤的生长明显受到抑制。

氨基酸作为合成蛋白质、核酸等基本物质的最

小单位,为肿瘤细胞的快速增殖提供所需营养,因此通过限制某些特定氨基酸的摄取是有效治疗肿瘤的潜在靶点。

3 氨基酸与肿瘤微环境的关系

肿瘤微环境是肿瘤细胞和相邻正常组织之间的部位,其组成包括细胞外基质、可溶性分子和肿瘤基质细胞。肿瘤的发生,除了自身细胞的恶性增殖,还与肿瘤赖以生存的土壤——免疫微环境有关,是影响肿瘤治疗的重要因素^[24],因此,机体免疫力在肿瘤的发生及治疗中也有非常重要的作用。氨基酸是蛋白质合成的基本物质,为免疫细胞、免疫反应以及反应酶的合成、代谢提供营养和生物合成基础,因此氨基酸可以通过对免疫微环境的作用来影响肿瘤的生长。

研究证明,半胱氨酸是限制T淋巴细胞增殖和生长的必需氨基酸^[25],也是淋巴细胞和巨噬细胞之间的调节因子,在一些免疫缺陷的疾病和肿瘤中,半胱氨酸浓度相应下降,而与半胱氨酸密切相关的牛磺酸,虽然不参与蛋白质的合成,但其具有较强的氧化性,能够调节人体内抗炎因子的释放,进而影响肿瘤的形成。半胱氨酸在肿瘤免疫微环境的形成中也有着非常重要的作用。

谷氨酰胺不仅作为能源物质来满足机体免疫细胞的生长,同时能够调节Treg细胞(调节性T细胞)的增值和IL-2及IL-2受体的表达,并且通过供能和一些中间代谢产物来促进骨髓来源的抑制因子细胞(MDSC)成熟^[26],所以,谷氨酰胺对T细胞介导的免疫反应以及MDSC介导的免疫抑制都至关重要。

在T淋巴细胞受损时,通过补充精氨酸,可以逆转这种受损^[27],而甘氨酸也被证实具有抗炎和免疫调节作用^[28],另外还有报道指出色氨酸、胱氨酸、苯丙氨酸等氨基酸能够抑制MDSC的活性,进而减少免疫抑制的发生^[25]。可见,免疫系统中,氨基酸扮演着十分重要的角色。

肿瘤的产生和肿瘤免疫逃逸的发生有直接关系。杀死肿瘤细胞最有效的方式是依靠机体自身的免疫系统,近期多项研究证实,多种氨基酸能够直接或者间接的影响肿瘤的免疫微环境,这为通过调整氨基酸代谢治疗肿瘤提供了新的理论支撑。

4 氨基酸与肿瘤相关基因、抑癌因子的关系

肿瘤的产生和促癌因子、癌基因的异常表达有着直接联系,肿瘤细胞的代谢重编程也为肿瘤恶性

增殖提供物质基础,因此对代谢异常的机制研究、寻找出异常代谢和癌基因之间的联系也就成为肿瘤研究的重点。

哺乳动物雷帕霉素粗蛋白复合体(mTOR),属于磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)相关激酶家庭。mTOR通过感受细胞内外各类信号刺激如营养因素、能量刺激、各类生长因子等,进而在细胞生长、增殖、存活、自噬、血管的生成等过程中发挥重要作用^[29],是癌症相关因子。目前的研究多集中在mTOR1,多种因子异常刺激会使mTOR1通路异常活跃导致细胞忽略自身条件而无限增殖,即肿瘤的产生。多种氨基酸被报道能够影响mTOR1通路的激活,如谷氨酰胺与亮氨酸的协同作用,可以促进谷氨酰胺分解并产生 α -酮戊二酸,激活mTORC1^[30],进而影响细胞的增殖。细胞内的天冬氨酸作为氨基酸交换因子,能够协调肿瘤细胞氨基酸稳态,其浓度可以感应丝氨酸、精氨酸、组氨酸等氨基酸的摄取水平,并且调节mTORC1活性与蛋白合成^[31],从而影响肿瘤的发生。

c-myc是一种原癌基因,它的异常表达能导致30%~50%的正常人产生恶性肿瘤。而肿瘤高代谢状态对营养的高需求,会使得肿瘤细胞处在一种营养缺乏的状态,导致c-myc活性增强,进而激活丝氨酸合成通路(SSP),而SSP通路的激活则能支持肿瘤在低氧低营养状态下存活^[32],而通过限制SSP通路的活性则能限制低营养状态下肿瘤营养的摄取情况。

除了癌基因的异常活化与肿瘤的发生密切相关,抑癌因子的失活同样是肿瘤发生的一大助力。目前TP53作为研究最多的抑癌基因,能通过持续转录激活GLS2,使谷氨酸和 α -酮戊二酸(α -KG)的含量增加,促进线粒体有氧呼吸,增加ATP的产生,为肿瘤的生长提供能量。

肿瘤细胞蛋白的表达及相关抑癌因子和癌基因密切相关,而氨基酸是蛋白质以及相关因子的组成单位,它的水平反映了从基因表达为蛋白的实际状态,同时,氨基酸作为表达过程中的重要参与者,受基因调控的同时又能够反馈性调节相关基因的表达。因此,通过利用关键性氨基酸对肿瘤相关基因进行调控,是治疗肿瘤的新思路。

5 氨基酸代谢和中药疗法的关系

中药作为传统医学的重要组成部分,近年来,中药治疗肿瘤的疗效被不断报道,随着治疗效果的

肯定,关于中药的抗癌机制研究越来越多,氨基酸代谢作为研究热点,被应用于中药的相关研究。在中药复方的研究上,体外实验:将小柴胡汤含药血清作用于人肝癌细胞SMMC-7721,导致肿瘤细胞内LDH活性下降、SDH活性升高,促使细胞分化,并停留在G0/G1期^[33],而LDH能够催化丙酮酸还原成乳酸及其逆反应酶,该酶是肿瘤获能主要方式——糖酵解的限速酶,故小柴胡汤能够通过丙酮酸的调节,进而限制糖酵解来抑制肿瘤细胞的生长。

章志翔等^[34]用黄芪联合氟尿嘧啶治疗由3-甲基胆蕙(MC)诱导的胃癌模型小鼠,其疗效明显优于氟尿嘧啶组,并伴有组织游离氨基酸浓度的改变,证明了黄芪能够降低胃癌组织中谷氨酰胺含量,进而限制肿瘤的生长。

中药治疗肿瘤的具有多靶点、作用复杂等特点,中药的作用机制、安全性等,一直是中药被广泛认可及应用所面临的主要障碍,中药单体的研究能够从分子角度解释其机制,但是破坏了中药的整体性作用,衡量中药(完整)治疗疾病的机制才是保证中药以传统医药的方式得以传承的最佳手段。氨基酸代谢的整体观和中药作用的整体观不谋而合,通过氨基酸代谢来解释中医药治疗疾病机制,从微观的角度来解释中药的作用效果,并提供了最直观的物质基础。

6 展望

肿瘤患者大多数处于高代谢状态,多数肿瘤患者长期营养不良,补充人体营养以增强其免疫力是支持治疗的主要部分,但同时也给肿瘤提供了生长所需营养物质,促进了肿瘤的进一步生长。而利用肿瘤细胞和正常细胞代谢方式的差异,限制某些特定氨基酸(人体非必需,肿瘤必需)的摄取,能在维持人体正常营养需求的情况下,造成肿瘤的缺养状态,进而限制肿瘤生长甚至“饿死”肿瘤。

肿瘤的发生发展,往往是多种因素相互作用导致的,从癌基因的激活,相关蛋白的表达,免疫反应的产生(涉及免疫抑制、免疫逃逸),肿瘤细胞的增殖、转移,每一步都离不开氨基酸代谢的参与,进而氨基酸以及相关衍生物、代谢合成过程中的参与酶,可以作为治疗肿瘤的潜在靶点。而肿瘤的产生往往成因复杂,机制不明,通过氨基酸代谢而指导的“饥饿疗法”、限制酶的添加、基因敲除等手段,其安全性和稳定性有待进一步的研究。同时联合已有的临床上有效治疗肿瘤手段治疗,是否能取得更

好疗效仍待探究。目前中医药在肿瘤治疗上有其独到的优势,较临床常见治疗手段:手术、放化疗等具有毒副作用小、可长期服用等优势,已应用于多种肿瘤的治疗及辅助治疗。用氨基酸代谢来阐述中药作用机制,能从微观上提供理论依据,为中医药实现国际化奠定理论基础。因此氨基酸代谢在抗肿瘤领域中的应用和发展具有良好前景。

参考文献

- [1] Warburg O. On the origin of cancer [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [2] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body [J]. *J General Physiol*, 1927, 8(6): 519.
- [3] Ren S, Zhang H, Mu Y, et al. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review [J]. *J Trad Chin Med*, 2013, 33(3): 413-416.
- [4] 吴勃岩, 王雪, 王君龙, 等. 熟地黄多糖对 H22、S180 荷瘤小鼠抑瘤作用及存活时间的影响 [J]. *中医药信息*, 2012, 29(6): 19-21.
- [5] Heinonen H R, Mehine M, Mäkinen N, et al. Global metabolomic profiling of uterine leiomyomas [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12): 1855-1864.
- [6] Zhu X, Wang K, Liu G, et al. Metabolic perturbation and potential markers in patients with esophageal cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 5469597.
- [7] Hafez H N, Alsalamah S A, El-Gazzar A R. Synthesis of thiophene and N-substituted thieno [3, 2-d] pyrimidine derivatives as potent antitumor and antibacterial agents [J]. *Acta Pharmaceutica*, 2017, 67(3): 275-292.
- [8] Marastoni M, Trapella C, Scotti A, et al. Naphthoquinone amino acid derivatives, synthesis and biological activity as proteasome inhibitors [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 865-877.
- [9] Tian Y, Wang K, Fan Y, et al. Chemopreventive effect of dietary glutamine on colitis-associated colorectal cancer is associated with modulation of the DEPTOR/mTOR signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 261.
- [10] He Y U, Li Q Q, Guo S C. Taurine attenuates dimethylbenz [a] anthracene-induced breast tumorigenesis in rats: A plasma metabolomic study [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(2): 533-543.
- [11] Van Geldermalsen M, Wang Q, Nagarajah R, et al. ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(24): 3201-3208.
- [12] Yothaisong S, Dokduang H, Anzai N, et al. Inhibition of l-type amino acid transporter 1 activity as a new therapeutic target for cholangiocarcinoma treatment [J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(3): 1010428317694545.
- [13] Estévez-García I O, Córdoba-González V, Lara-Padilla E, et al. Glucose and glutamine metabolism control by APC and SCF during the G1-to-S phase transition of the cell cycle [J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(2): 569-581.
- [14] Salamanca-Cardona L, Shah H, Poot A J, et al. In vivo imaging of glutamine metabolism to the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in IDH1/2 mutant tumors [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 830-841.
- [15] Sun L, Yin Y, Clark L H, et al. Dual inhibition of glycolysis and glutaminolysis as a therapeutic strategy in the treatment of ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63551-63561.
- [16] Locasale J W. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(8): 572-583.
- [17] Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, et al. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection [J]. *PloS One*, 2011, 6(9): e24143.
- [18] Hasim A, Ma H, Mamtimin B, et al. Revealing the metabolomic variation of EC using ¹H-NMR spectroscopy and its association with the clinicopathological characteristics [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 8955-8964.
- [19] Kalhan S C, Hanson R W. Resurgence of serine: an often neglected but indispensable amino acid [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24): 19786-19791.
- [20] Amelio I, Cutruzzolá F, Antonov A, et al. Serine and glycine metabolism in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(4): 191-198.
- [21] Jain M, Nilsson R, Sharma S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation [J]. *Science*, 2012, 336(6084): 1040-1044.
- [22] Sharma B, Singh S, Kanwar S S. L-methionase: a therapeutic enzyme to treat malignancies [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 201431: 156-169.
- [23] Hu K Z, Wang H, Huang T, et al. Synthesis and biological evaluation of N-(2-[¹⁸F] fluoropropionyl)-L-methionine for tumor imaging [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(7): 926-932.
- [24] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [25] Yang B, Wang X, Ren X. Amino acid metabolism related to immune tolerance by MDSCs [J]. *Int Rev Immunol*, 2012, 31(3): 177-183.
- [26] Hammami I, Chen J, Bronte V, et al. L-glutamine is a key

- parameter in the immunosuppression phenomenon [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2012, 425(4): 724-729.
- [27] Raber P, Ochoa A C, Rodríguez P C. Metabolism of *L*-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanisms of T cell suppression and therapeutic perspectives [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(6-7): 614-634.
- [28] Pal P B, Pal S, Das J, et al. Modulation of mercury-induced mitochondria-dependent apoptosis by glycine in hepatocytes [J]. *Amino Acids*, 2012, 42(5): 1669-1683.
- [29] Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2015, 1346(1): 33-44.
- [30] Durán R V, Oppliger W, Robitaille A M, et al. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling [J]. *Mol Cell*, 2012, 47(3): 349-358.
- [31] Krall A S, Xu S, Graeber T G, et al. Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor [J]. *Nat Comm*, 2016, 7: 11457
- [32] 孙林冲. 营养压力条件下cMyc通过丝氨酸合成通路促进肿瘤的发生发展 [D]. 南京: 中国科学技术大学, 2016.
- [33] 赖 霓, 黄秀深, 陈继兰, 等. 小柴胡汤中药血清对SMMC-7721 细胞株诱导分化作用的实验研究 [J]. *四川中医*, 2013, 31(06): 55-57.
- [34] 章志翔, 戚 峰, 周德俊, 等. 氟尿嘧啶联合黄芪对小鼠胃癌组织氨基酸代谢的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006(05): 445-447.