



**WIE-biotech**

立效生物

# 氨基酸代谢重编程

汇总版

方案组

2023/7/14

目录

代谢重编程.....2

氨基酸代谢重编程.....8

支链氨基酸代谢.....14

# 代谢重编程

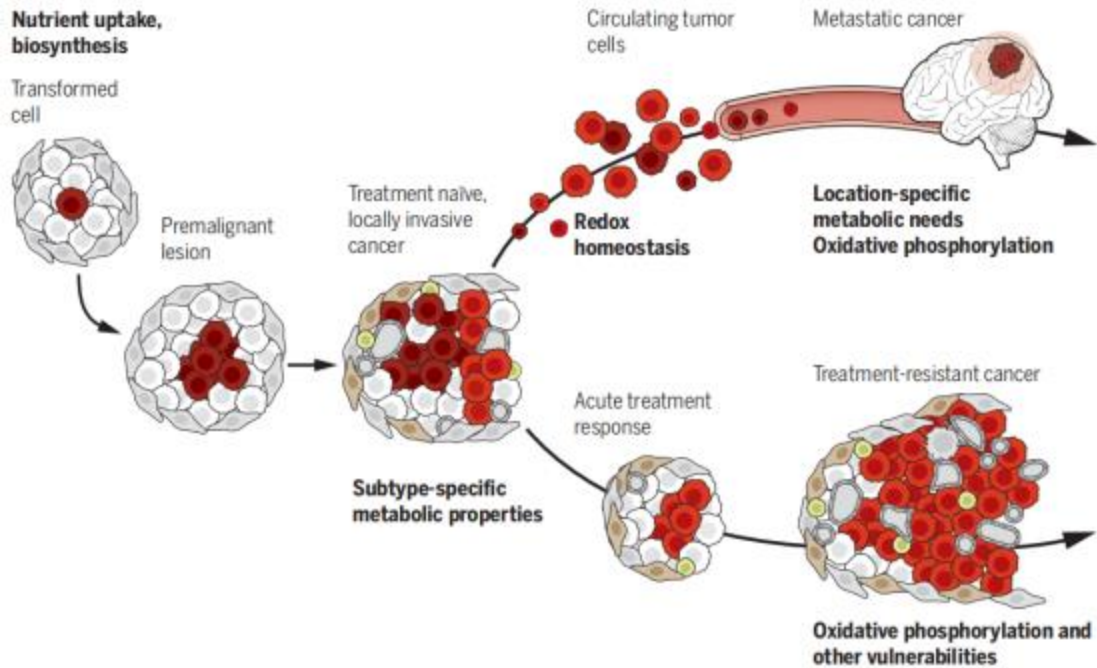
## 一、什么是代谢重编程？

从广义上说，细胞代谢重编程是指细胞为满足能量需求，通过改变代谢模式促进细胞存活和生长的机制，其不仅能帮助细胞抵御外界胁迫，还能赋予细胞新的功能。因此，参与细胞能量代谢的基本物质都有可能发生代谢重编程。

我们最熟悉的 Warburg 效应，就是肿瘤细胞为了自身能量需要，将主要的葡萄糖代谢方式从氧化磷酸化（OXPHO）转变为糖酵解（glycolysis）的过程。除此之外，目前发现的代谢重编程还包括脂肪酸、氨基酸代谢的重编程。

### 1) 葡萄糖代谢重编程（有氧糖酵解）

正常细胞在常氧条件下通过呼吸作用，即氧化磷酸化（OXPHO）产生 ATP，在低氧/无氧条件下才通过糖酵解产能。然而一些肿瘤细胞为了满足对能量的需求代谢方式发生改变，即使在常氧情况下也通过糖酵解产生 ATP，这一过程称为有氧糖酵解，即 Warburg 效应。需要注意的是，肿瘤细胞并不是在所有阶段、所有状态下都处于有氧糖酵解占主导，在不同癌症类型、发展阶段和外部干预下，肿瘤细胞会根据情况转换有氧糖酵解和 OXPHO。

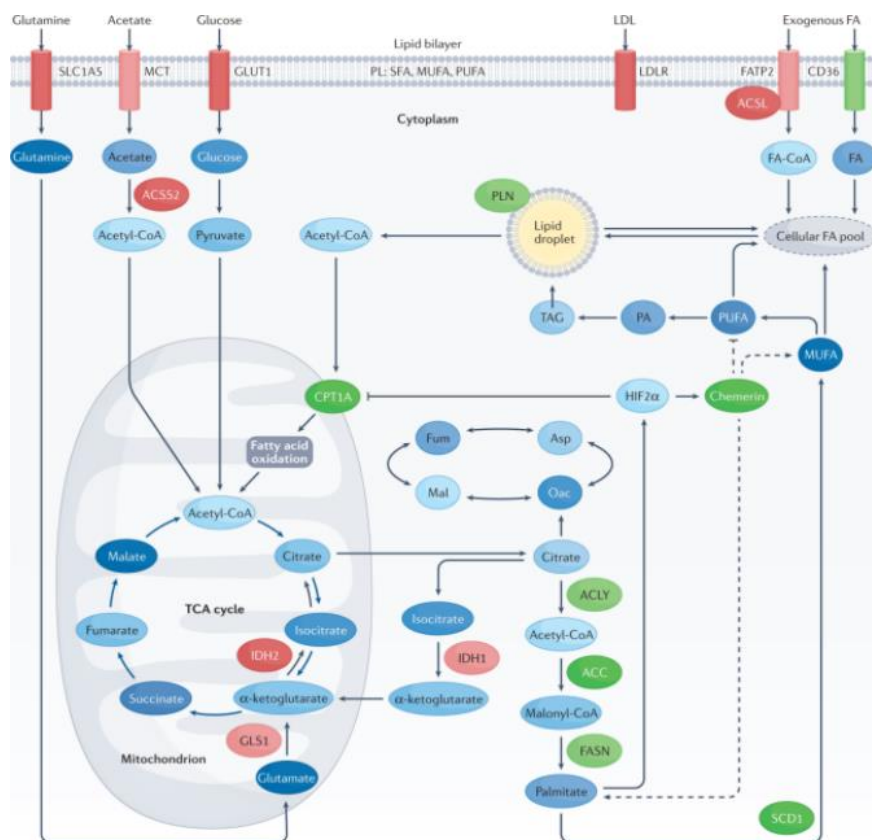


肿瘤发展过程中的代谢进化[1]

### 2) 脂肪酸代谢重编程

提到脂肪酸代谢大家可能第一反应想到的是脂肪细胞，但其实在其它细胞中脂肪酸代谢同样是能量代谢过程中不可缺少的一环。尤其对于肿瘤来说，脂肪酸代谢重编程影响肿瘤的发生发展、侵袭转移，脂肪酸代谢产物甚至可作为临床诊断标志物，与患者不良预后有关[2]。

脂肪酸氧化（FAO）产生乙酰辅酶 A（Acetyl-CoA）参与三羧酸（TCA）循环，一旦 FAO 发生异常或障碍，将直接影响细胞能量生产模式。



肾透明细胞癌脂肪酸代谢途径和潜在靶点[2]

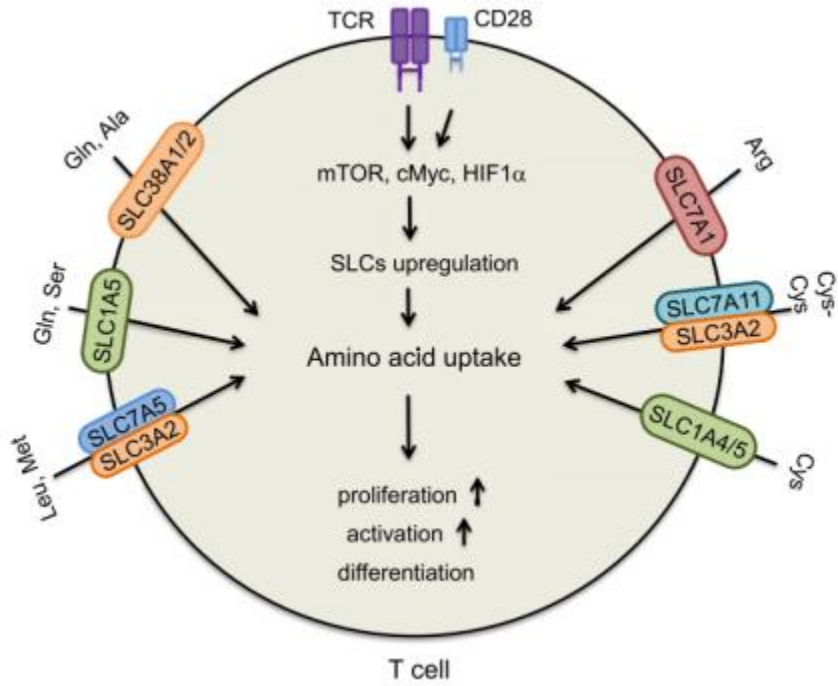
而与脂肪酸代谢相关的酶，如脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、脂肪酸转运酶等，均可能参与到脂肪酸代谢重编程和肿瘤行为，部分酶已被作为治疗靶点设计小分子靶向药物，如下图所示。

Fatty acid pathway enzyme	Mechanism of action	Clinical significance	Small-molecule targeting agents	Refs.
FASN	Condenses seven malonyl-CoA and one acetyl-CoA to produce palmitate	Positive correlation with T stage (pT3–4), grade, lymph node involvement, distant metastasis and microvascular invasion Reduced overall survival Negative correlation with cancer-specific survival	CD97 Orlistat Triclosan G28UCM GSK837149A	35,49,76
ACC	Carboxylates acetyl-CoA to produce malonyl-CoA	Reduced overall survival	Metformin TOFA	49
ACLY	Produces acetyl-CoA from citrate	Positive correlation with T stage and Fuhrman grade Improved overall survival	None	48,49
SCD1	Desaturates palmitate to form monounsaturated fatty acids	Reduced overall survival	A939572	38
CD36	Transport fatty acids across membrane	Positive correlation with TNM stage and visceral adiposity Reduced progression-free survival and overall survival	None	117
CPT1A	Transports long-chain fatty acids across mitochondrial membrane for fatty acid oxidation	Improved overall survival	None	10,49
PLIN3	Lipid droplet protein	Positive correlation with TNM stage and tumour grade Reduced disease-free survival and overall survival	None	145
PLIN2	Lipid droplet protein	Negative correlation with prognosis	None	144

### 3) 氨基酸代谢重编程

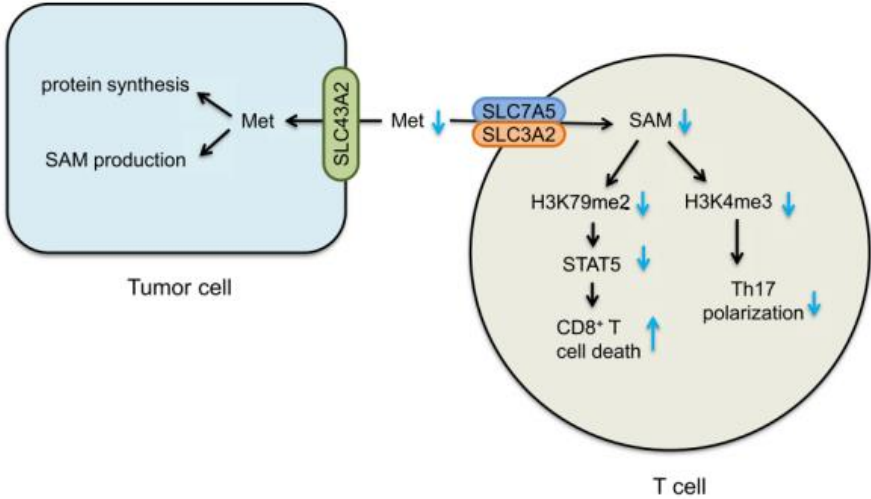
氨基酸代谢重编程，类比前面介绍的糖代谢和脂肪酸代谢，就是细胞改变某种或某些氨基酸的代谢模式以满足自身活动需要。在肿瘤中，氨基酸代谢的改变显著影响微环境和肿瘤免疫，进而与免疫逃逸、耐药相关。

由于免疫细胞，尤其是淋巴细胞对氨基酸浓度十分敏感，因此氨基酸代谢重编程对肿瘤浸润的免疫细胞影响最大。已发现 T 细胞表面的氨基酸转运体主要为 SLC 家族蛋白，受到 T 细胞受体信号通路调控，如下图示。



T 细胞表面的氨基酸转运体及其功能[3]

除了 T 细胞之外，肿瘤细胞表面同样表达氨基酸转运体，因此 T 细胞的氨基酸代谢重编程又会反向作用于肿瘤，影响肿瘤细胞行为。比如甲硫氨酸在肿瘤细胞内促进蛋白质的合成，或转化为组蛋白甲基化的供体分子 SAM。

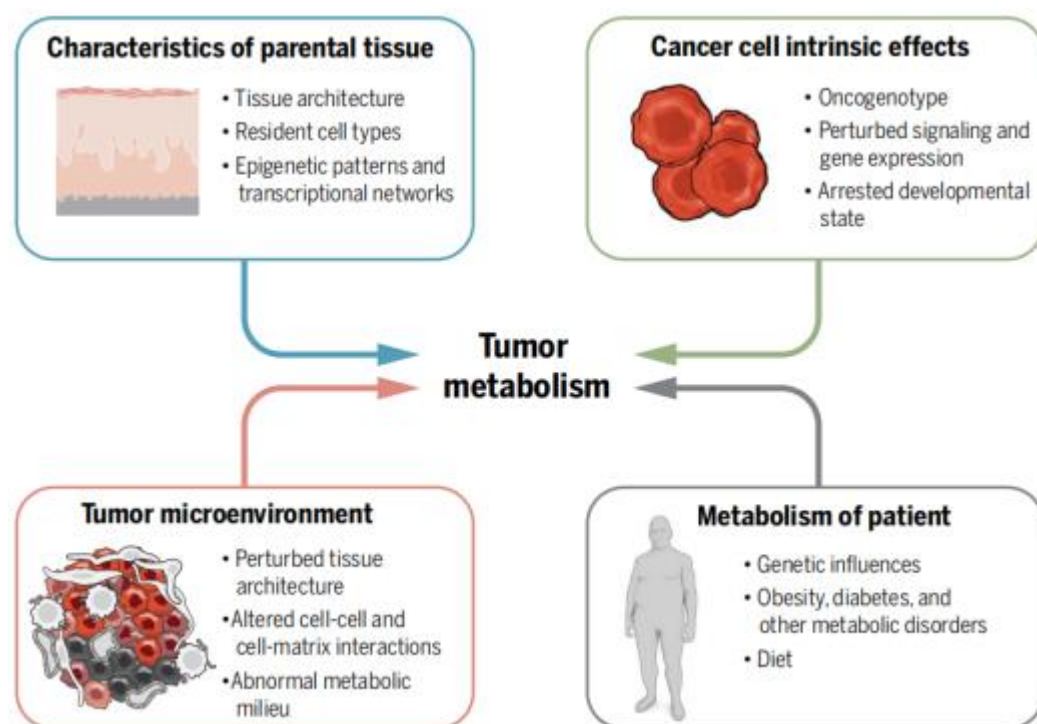


甲硫氨酸水平对肿瘤细胞和 T 细胞功能的调控作用[3]

二、代谢重编程发生在哪里？诱导因素有哪些？

从细胞定位角度考虑,代谢重编程主要发生在线粒体和细胞质中;从细胞类型角度考虑,无论是肿瘤细胞还是非肿瘤细胞,比如免疫细胞、成纤维细胞、上皮细胞,甚至是病原体都有可能发生代谢重编程。

代谢重编程归根到底涉及代谢相关蛋白的表达差异和酶活变化,因此依然与细胞内的调控及响应机制息息相关。以肿瘤举例,从内因上来说,促癌基因型、表观遗传模式、扰动的信号和基因表达、停滞的发育状态都是代谢重编程的触发因素;而外因则更广泛,包括组织结构、微环境内其它细胞的行为、细胞间互作、异常的代谢环境、肥胖/糖尿病等代谢疾病,这些都可能诱导肿瘤代谢重编程。



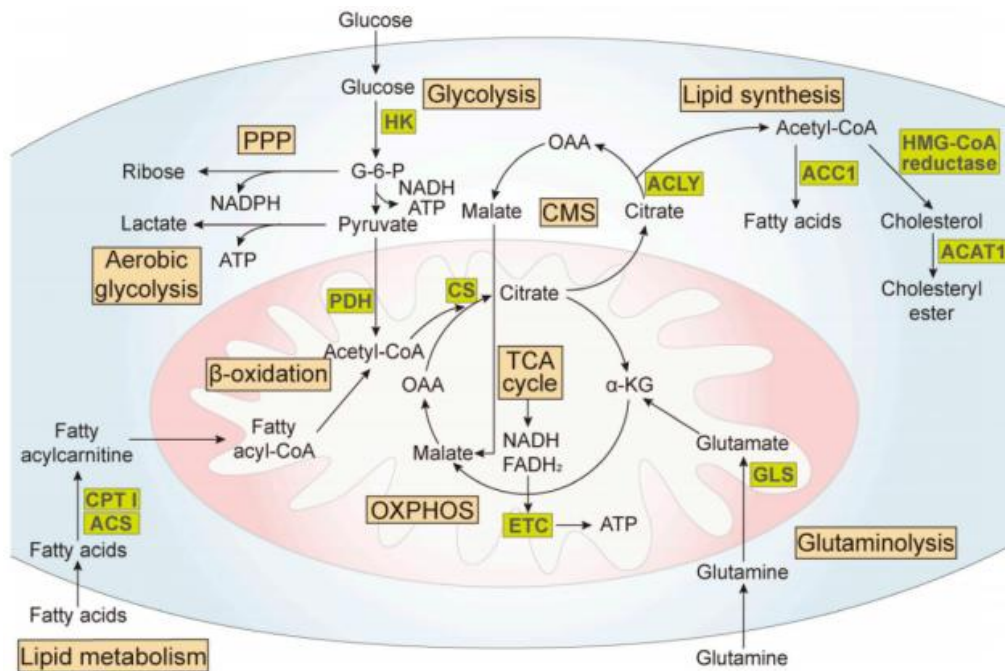
影响肿瘤代谢的内因与外因[1]

### 3.与代谢重编程相关的疾病有哪些？

除了肿瘤以外,在非肿瘤疾病领域也存在许多代谢重编程的证据。比如作为葡萄糖消耗量最大的器官——大脑,就会发生有氧糖酵解,虽然大脑是一个高度耗氧的器官,但它在激活过程中优先上调葡萄糖的糖酵解代谢。有氧糖酵解在整体和局部水平都发生,包括三个主要途径:产生和释放乳酸的糖酵解、磷酸戊糖分流和星形胶质细胞的糖原转化。已知有氧糖酵解是由肾上腺素能调节,但具体机制仍不清楚。因此,与神经系统相关的疾病与代谢重编程关系密切。

此外,如前文所述,目前对免疫细胞的代谢重编程关注度最高,涉及的细胞类型包括巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞等,包括肿瘤疾病和一些有免疫细胞参与的疾病。





代谢重编程涉及的主要通路[4]

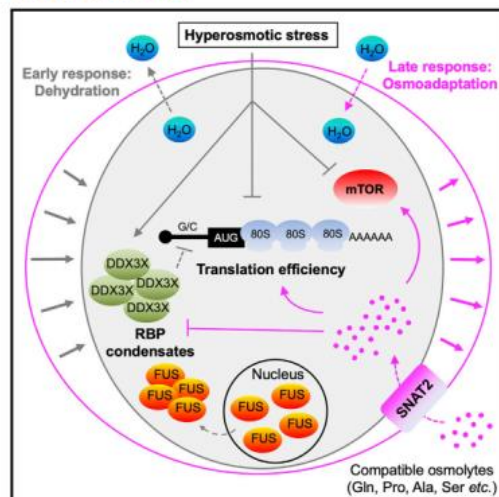
除此之外，病理状态下的普通组织细胞类型，如上皮细胞也可能发生代谢重编程，下面这篇今年发表在《Cell Reports》上的文章研究的就是干眼症中角膜上皮细胞，由于暴露于轻度渗透压力，诱导细胞内氨基酸转运蛋白 SNAT2 导致代谢重编程的分子机制[5]。

## Cell Reports

Article

### Stress-induced perturbations in intracellular amino acids reprogram mRNA translation in osmoadaptation independently of the ISR

Graphical abstract



Authors

Dawid Krokowski, Raul Jobava, Krzysztof J. Szkop, ..., Ivan Topisirovic, Ola Larsson, Maria Hatzoglou

Correspondence

krokud@gmail.com (D.K.), ivan.topisirovic@mcgill.ca (I.T.), ola.larsson@ki.se (O.L.), mxh8@case.edu (M.H.)

In brief

Krokowski et al. report that osmotolerance, in response to mild hypertonic stress, involves a biphasic response of translational control that includes the amino acid transporter SNAT2 and mTOR, independently of ISR. SNAT2-mediated amino acid uptake functions as a critical molecular switch of the biphasic response and thus establishment of osmoadaptation.

以下为大家展示部分代谢重编程自然中标标题，说不定可以打开思路，获得灵感。

**c-JUN/IL6/JAK/STAT介导的放射剂量依赖的脂代谢重编程促进肺癌细胞辐射存活/抵抗的机制研究**

影响指数: -- 项目批号: 81972853 批准时间: 2019 学科方向: 肿瘤物理治疗 金额: 60万 资助类型: 面上项目

**中性粒细胞脂质代谢重编程在乳腺癌肺转移中的功能及作用机制**

影响指数: -- 项目批号: 81972682 批准时间: 2019 学科方向: 肿瘤免疫 金额: 55万 资助类型: 面上项目

**IDH1突变在胶质瘤支链氨基酸代谢重编程中的作用和机制研究**

影响指数: -- 项目批号: 81772659 批准时间: 2017 学科方向: 神经系统肿瘤 金额: 55万 资助类型: 面上项目

**以AMPK为核心靶点调控海马代谢重编程在针刺治疗慢性疼痛中的作用机制研究**

影响指数: -- 项目批号: 81973940 批准时间: 2019 学科方向: 中医针灸 金额: 55万 资助类型: 面上项目

**健脾养血解毒方通过糖酵解代谢重编程正向调节银屑病血燥证Treg细胞迁移的机制研究**

影响指数: -- 项目批号: 81904199 批准时间: 2019 学科方向: 中医外科 金额: 20万  
资助类型: 青年科学基金项目

**PNEC-ILC2细胞单元的代谢重编程介导支气管哮喘的机制研究**

影响指数: -- 项目批号: 81970029 批准时间: 2019 学科方向: 支气管哮喘 金额: 55万 资助类型: 面上项目

#### 4.代谢重编程的课题设计思路

最后再来讲讲代谢重编程的课题设计。与其它可观察表型的热点有所不同，代谢重编程并不是一个可以直接观察就发现的表型。因此通常我们都是通过代谢组学或者检测指定代谢物的方式找到切入角度，再进一步筛选基因。

基本步骤是首先在数据中发现某种代谢物含量显著变化，然后通过转录组或蛋白组发现与该代谢物合成/降解直接相关的基因/酶（主角分子），将样本分为主角分子低表达和高表达组，比较两组之间疾病进展，或临床问题相关的病征、指标与主角分子表达是否相关。之后就是构建基因干预模型，确认代谢表型基础上，还需检测疾病相关指标表型（比如增殖侵袭迁移），进而筛选下游通路。最后就仍然是分子机制验证实验。

从创新性角度考虑，非肿瘤细胞类型的新颖性大于肿瘤细胞，氨基酸代谢重编程新颖程度大于脂代谢重编程，创新性最低的是糖代谢重编程（有氧糖酵解），大家可根据自己的实际情况选择。



# 氨基酸代谢重编程

氨基酸代谢重编程是指细胞改变某种或某些氨基酸的代谢模式以满足快速增殖带来的营养需要。而这种改变可体现在肿瘤细胞内及肿瘤微环境（TME）中某种氨基酸的缺乏或积累。

## 一、氨基酸转运蛋白与肿瘤代谢

### 1) 谷氨酰胺转运体

ASCT2 属于 SLC1 成员，负责谷氨酰胺和天冬酰胺的转运。

然而，研究发现，ASCT2 在多种类型的癌细胞中表达量上调，并帮助肿瘤细胞摄取更多的谷氨酰胺用于增殖。而肿瘤细胞的快速增殖又进一步促进了 ASCT2 的表达，由此形成了肿瘤细胞异常增殖的恶性循环。在多种异种移植模型中发现，敲低 ASCT2 会降低 mTORC1 的活性并抑制肿瘤的生长。

除此之外，SNAT2 也是谷氨酰胺的转运体之一，但是谷氨酰胺主要通过 ASCT2 转运进入癌细胞，当肿瘤中 ASCT2 缺失时，细胞会上调 SNAT2 的表达从而替代 ASCT2 的功能。若同时缺失 ASCT2 和 SNAT2 则会减缓肿瘤细胞的生长。研究表明，SNAT2 对于肿瘤细胞的增殖同样具有调控作用。

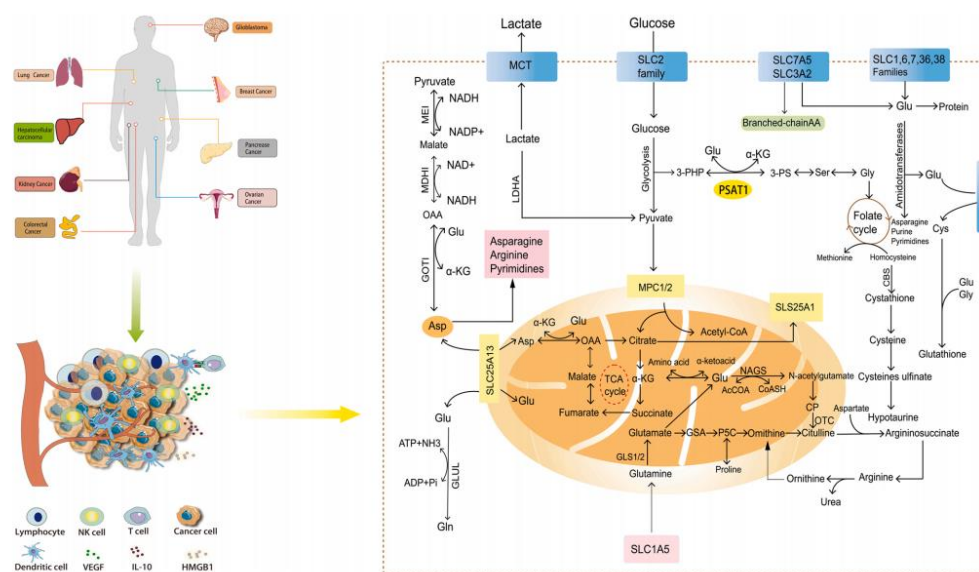
### 2) 必需氨基酸转运体

必需氨基酸对于癌细胞的增殖是必不可少的，它们通过细胞膜的摄取受到膜转运蛋白质的严格控制，因此，必需氨基酸转运体对调控肿瘤细胞的增殖具有重要作用。

其中，LAT1 能转运肿瘤细胞所需的中性氨基酸。在许多类型的癌症中都发现 LAT1 高表达，且 LAT1 上调可导致人类肿瘤细胞功能异常。

在结直肠癌细胞中，由于基因的突变会导致谷氨酰胺的摄取增多，从而改变了细胞的代谢。在此过程中，LAT1 会在特异性基因激活后维持细胞氨基酸水平。

因此，其对早期和晚期转移性疾病模型中的结直肠癌肿瘤发生至关重要。并且 LAT1 是调节肿瘤血管内皮生成和肿瘤增殖的关键分子，抑制 LAT1 可导致某些类型的癌症发生细胞凋亡。



### 3) 胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白

胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白 (system Xc-) 是氨基酸转运蛋白质家族成员, 由轻链 xCT 和重链 4F2hc 这 2 个亚基组成。

在正常细胞中, SLC7A11 属于胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白, 其能将氧化的半胱氨酸转运至细胞, 并将胞内产生的谷氨酸排出细胞。SLC7A11 能够通过促进谷胱甘肽的生物合成, 来降低氧化应激反应, 从而参与细胞增殖调控。

肿瘤细胞由于代谢途径的异常, 对抗氧化机制具有很强的依赖性, 已有研究表明, 阻断 SLC7A11/谷胱甘肽轴选择性地抑制 Kras 突变的非小细胞肺癌的生长。因此, 谷胱甘肽的平衡和抗氧化能力的增强对于肿瘤细胞的增殖具有重要意义。

有研究证实, xCT 在多种类型的肿瘤中出现高表达, 并与肿瘤增殖、侵袭、转移和耐药性有关, 并且 ASCT2 和 xCT 在氧化还原和代谢方面具有协同效应, 因此, 癌细胞中 xCT 和 ASCT2 的基因缺失会导致肿瘤生长减慢, 这使得它们成为抗癌药物开发的靶点。

## 二、肿瘤代谢循环过程中的氨基酸

### 1) 谷氨酰胺

谷氨酰胺是一种非必需氨基酸, 是合成氨基酸、脂质和核酸主要的氮源和碳源, 对许多肿瘤细胞来讲谷氨酰胺是条件必需氨基酸。

肿瘤细胞为了满足细胞不断增殖所需要的能量, 将糖酵解中间代谢物大量用于合成代谢, 因此需要消耗大量葡萄糖。因此, 葡萄糖和谷氨酰胺是肿瘤细胞和正常增殖细胞消耗的两个主要底物, 其消耗速率通常超过能量和生物合成的需求。肿瘤细胞的“谷氨酰胺成瘾”提供碳和氮以补充三羧酸循环中间体  $\alpha$ -酮戊二酸供体, 促进核苷酸的生物合成, 因此在许多肿瘤细胞中谷氨酰胺的摄取及分解代谢显著增强。

细胞实验显示, 补充谷氨酰胺可促进细胞增殖、增强细胞侵袭和转移能力。此外谷氨酰胺调控淋巴细胞增殖及其功能, 对机体具有重要的免疫调节作用。添加外源性谷氨酰胺可明显增加危重病人的淋巴细胞总数、T 淋巴细胞和循环中 CD4/CD8 的比率, 增强机体的免疫。

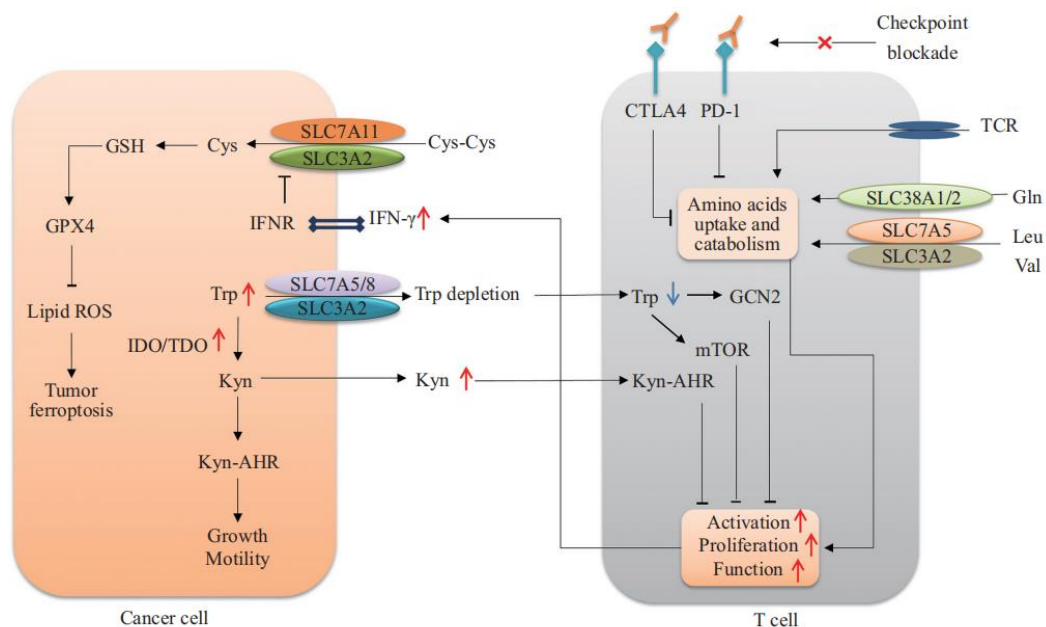
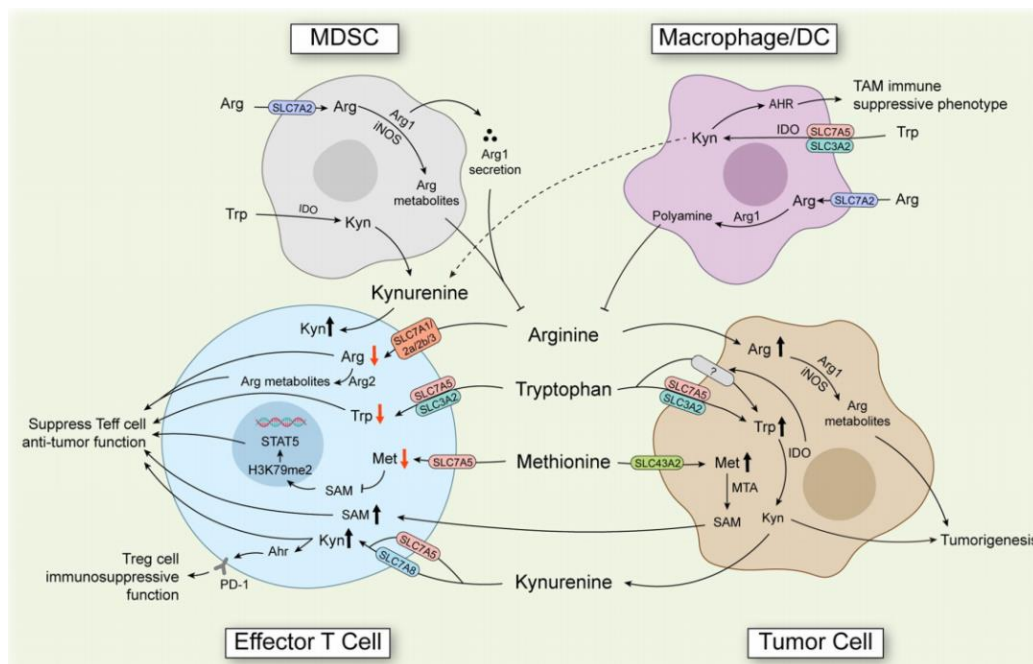


图 2 氨基酸代谢重编程与免疫检查点治疗

### 2) 色氨酸

犬尿氨酸作为色氨酸代谢的产物，是芳香烃受体（AHR）的一种内源性激动剂。AHR 激活介导了胚胎发生、转化和炎症等多种细胞过程。AHR 信号对癌基因表达、血管生成、细胞存活以及免疫细胞功能的影响使其与肿瘤发生有着密切联系。通过 TDO-Kyn-AHR 途径，肿瘤细胞以旁分泌的方式抑制 CD4+ 和 CD8+T 细胞的增殖来介导肿瘤免疫逃逸，以自分泌的方式促进肿瘤细胞的存活和迁移。



细胞内天冬酰胺的主要作用是作为氨基酸交换因子,平衡胞内其他细胞外氨基酸,包括甘氨酸、组氨酸、苏氨酸和丝氨酸。

ASNS 依赖于 PI3K-AKT 的调节, 通过 AKT 抑制 KRAS-ATF4-ASNS 通路, 加之细胞外天冬酰胺的耗竭, 能够抑制肿瘤的生长, 这为 KRAS 驱动的非小细胞肺癌患者提供了一种潜在的治疗方法。

精氨酸是肿瘤细胞合成蛋白质合成所必需的，也是合成尿素、一氧化氮、多胺、脯氨酸和胍丁胺等几种分子的前体。

有报道指出，精氨酸对于免疫系统应答、心血管以及肝肾系统正常功能等有重要作用。在正常细胞中，瓜氨酸经过一系列分解代谢形成精氨酸和琥珀酸，其中精氨琥珀酸合成酶（ASS）是精氨酸合成过程中的限速酶。然而，在大多数类型癌症中 ASS 表达水平较低，呈现外源精氨酸依赖性，因而 ASS 可作为治疗癌症的重要靶点。

研究发现，转录因子 c-Myc 和 HIF-1  $\alpha$  可以转录调控 ASS1 的表达，并且抗癌药物顺铂能够通过上调 HIF-1  $\alpha$  和下调 c-Myc 来抑制 ASS1 的表达，从而协同精氨酸饥饿疗法以抑制肿瘤细胞的生长。

➤ 国内自然中标情况：

- NRF2/SLC7A11 介导的氨基酸代谢重编程在非小细胞肺癌获得性耐药中的作用及其机制研究；
- 靶向 REV1/CTH 轴诱导氨基酸代谢重编程增强肺癌放疗敏感性的作用及机制研究；
- 支链氨基酸代谢重编程在肝癌发生发展中的作用机制；
- 雌激素受体通过 LXR 调控氨基酸代谢重编程促进子宫内膜异常增生的机制研究；
- 支链氨基酸代谢重编程与肿瘤放疗抗性的机制研究；
- 新城疫病毒胁迫细胞氨基酸代谢重编程促进病毒复制的机制研究；
- 氨基酸代谢重编程驱动 HMGB1-Khib 修饰调控 PD-L1/PD-1 通路对膀胱癌进展的影响及机制；

课题设计考虑：

氨基酸代谢相关酶或者氨基酸转运蛋白的表达异常介导的氨基酸代谢重编程，从而调控肿瘤免疫逃逸或者肿瘤细胞恶性表型，从前期基础设计上可以考虑通过高通量测序获得异常表达的氨基酸代谢相关酶或者氨基酸转运蛋白，并进行预后分析获得一些关键分子，挑选关键分子进行 RT-qPCR、WB 或免疫组化的验证进一步缩小范围，干预关键基因表达明确其对氨基酸代谢和肿瘤进展的影响，依据关键分子的异常表达层次（mRNA 或蛋白）进行相应上游机制探索

举个例子（感兴趣可自行检索）

1. LAT2 介导的氨基酸摄取代谢控制 CD47 表达促进肿瘤免疫逃避

介导癌细胞免疫逃逸的一个主要机制是巨噬细胞免疫检查点 CD47 的表达，但是骨肉瘤细胞中 CD47 的表达是否在化疗后受到调控，从而促进肿瘤免疫逃避目前尚不清楚。

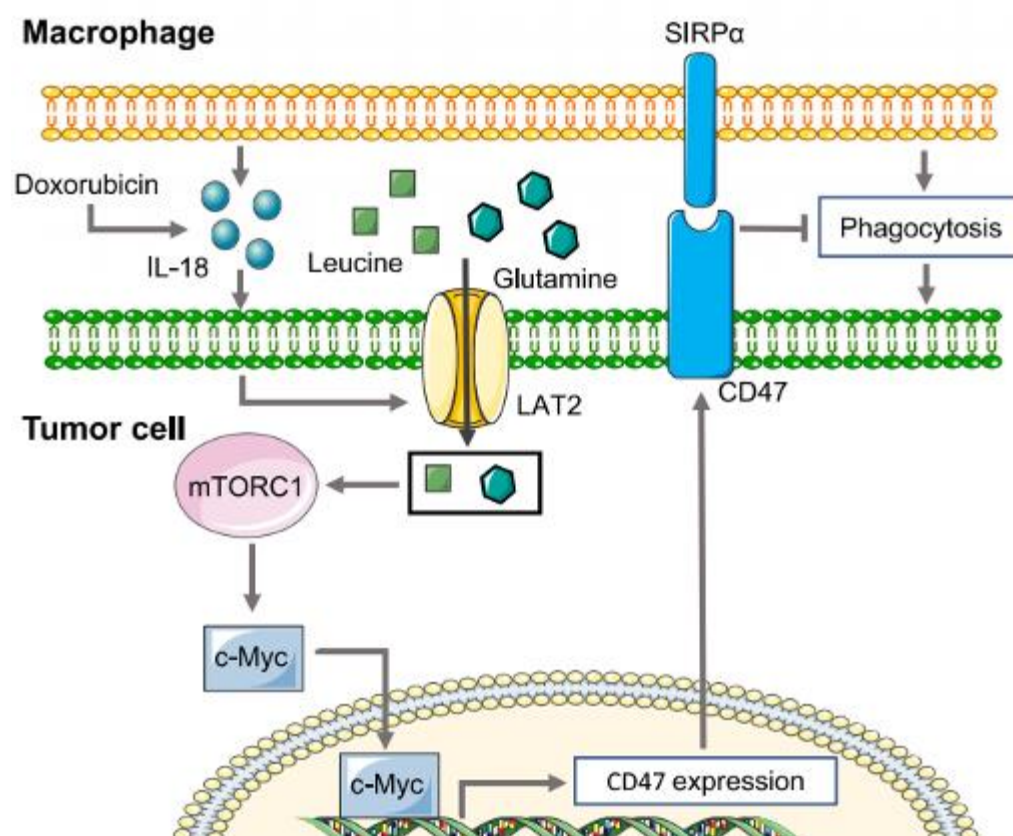
癌细胞需要足够的营养供应来维持其快速生长和增殖，氨基酸转运体在维持癌细胞高水平的代谢和蛋白质合成中至关重要。但是，氨基酸摄取与肿瘤免疫检查点的调节之间的关系尚不清楚。

2022 年 10 月 23 日，浙江大学医学院附属第二医院骨科叶招明课题组 Nature Communications 上发表了一篇题为 Metabolic control of CD47 expression through LAT2-mediated amino acid uptake promotes tumor immune evasion 的研究论文。该研究揭示了在骨肉瘤细胞中，抑制氨基酸转运体 LAT2 介导的 CD47 上调可增强巨噬细胞的吞噬作用，并使肿瘤细胞对化疗敏感。



# Metabolic control of CD47 expression through LAT2-mediated amino acid uptake promotes tumor immune evasion

Zenan Wang, Binghao Li, Shan Li, Wenlong Lin, Zhan Wang, Shengdong Wang, Weida Chen, Wei Shi, Tao Chen, Hao Zhou, Eloy Yinwang, Wenkan Zhang, Haochen Mou, Xupeng Chai, Jiahao Zhang, Zhimin Lu & Zhaoming Ye 



该研究首先发现化疗显著提高了骨肉瘤组织中 CD47 的表达水平，与患者死亡率呈正相关。化疗后的巨噬细胞分泌 IL-18，上调肿瘤细胞中氨基酸转运体 LAT2 的表达，从而显著增强 mTORC1 的两种有效刺激因子亮氨酸和谷氨酰胺的摄取。亮氨酸水平的增加和谷氨酰胺分解作用的增强激活了 mTORC1 和 c-myc 介导的 CD47 转录。消耗 LAT2 或用 LAT 抑制剂治疗肿瘤细胞可下调 CD47，增强巨噬细胞浸润和吞噬肿瘤细胞，并使小鼠骨肉瘤对阿霉素治疗敏感。

## 2. 氨基酸转运蛋白 SLC7A5 促进 KRAS 突变型结直肠癌进展

致癌的 KRAS 诱导癌细胞的代谢重编程，这为靶向肿瘤特异性代谢弱点提供了机会。但是，致癌 KRAS 介导的改变对代谢的影响以及如何调节致癌信号和结直肠癌进展上尚不清楚。

2021 年 1 月 7 日，格拉斯哥大学 Sansom 团队在 *Nature genetics* 上发表了题为: The amino acid transporter SLC7A5 is required for efficient growth of KRAS-mutant colorectal cancer 的研究



论文。该研究揭示了 SLC7A5 通过转录和代谢重编程来维持 KRAS 激活后的细胞内氨基酸水平进而增强结直肠癌肿瘤生长。

**nature genetics**

[Explore content](#) ▾

[About the journal](#) ▾

[Publish with us](#) ▾

[Subscribe](#)

[nature](#) > [nature genetics](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Published: 07 January 2021](#)

## The amino acid transporter SLC7A5 is required for efficient growth of KRAS-mutant colorectal cancer

该研究发现突变的 KRAS 改变了结直肠癌细胞的基础代谢，增加了谷氨酰胺的利用促进细胞增殖。

该文章发现小鼠肠上皮细胞中 Apc 和 Kras 的突变深刻地改变了代谢，增加了谷氨酰胺的消耗。此外，谷氨酰胺逆向转运蛋白 SLC7A5 在早期和晚期转移性疾病的模型中对结直肠肿瘤的发生至关重要。

在机制上，SLC7A5 通过转录和代谢重编程来维持 KRAS 激活后的细胞内氨基酸水平。这支持了对大量蛋白质合成的需求，支持 KRAS 突变细胞的增强。此外，通过抑制 mTORC1 调控因子靶向蛋白合成以及 Slc7a5 缺失，可以抑制 KRAS 突变肿瘤的生长。

### 综上：

肿瘤细胞为满足自身快速增殖带来的对营养物质的旺盛需求，调整细胞内代谢酶的表达破坏了 TME 的代谢平衡，相关代谢物会影响 TME 的组成和肿瘤浸润免疫细胞的功能。

氨基酸的失衡是至关重要的环节，肿瘤细胞与微环境中的 TAMs 抢夺氨基酸，干扰了 TAMs 内的代谢。这在一定程度上使 TAMs 呈现抗炎的 M2 表型，也是肿瘤免疫抑制微环境形成的原因之一。

# 支链氨基酸代谢

## 一、概述

三种 BCAA（支链氨基酸）分别是亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。作为人体必需氨基酸，BCAAs 不被合成；然而，它们可被高度可逆的酶分解代谢(图 1)。许多作用于这些氨基酸的酶可以利用所有三种 BCAAs 作为底物，从而类似地影响三种 BCAAs 的水平。因此，一个 BCAA 水平的变化，伴随着其他两个具有相同方向性和量级的 BCAAs 水平的变化，反映了这些氨基酸相似的化学性质和代谢。

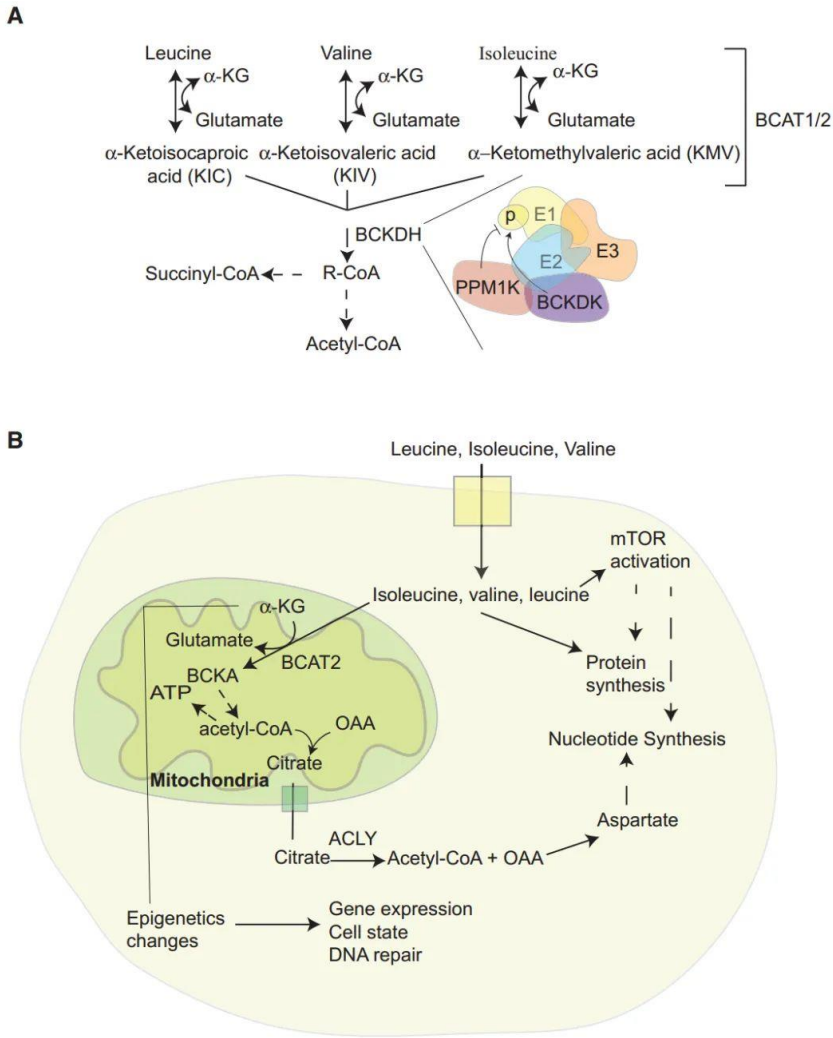


图 1：BCAA 代谢和信号通路的示意图

## 二、主要生理功能

### 1. 合成蛋白质

调节体内蛋白质的生物合成，在肌肉蛋白中，35%的必需氨基酸为支链氨基酸。

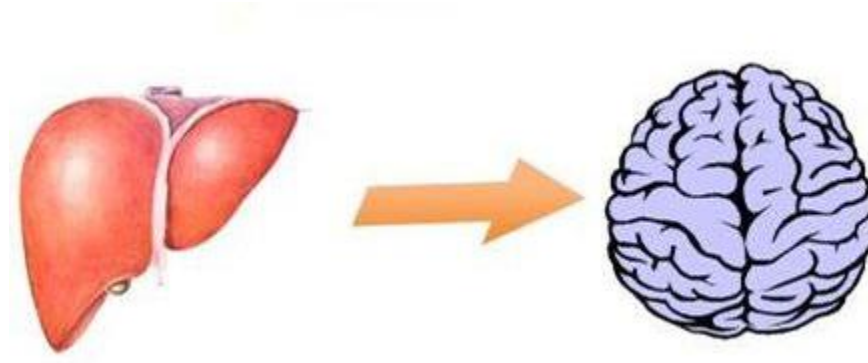
### 2. 充当信号因子，并参与能量代谢

支链氨基酸可充当重要的信号分子，调节细胞生长、神经递质合成。参与葡萄糖及脂肪酸的代谢。

### 3. 具有免疫调节功能

支链氨基酸能直接促进免疫细胞功能的恢复，改善受损的免疫系统，以及可以改善癌症和肝

病患者的营养状况。



临床上，针对一些肝病患者，营养科会用到支链氨基酸作为营养补充剂防止严重的负氮平衡。与其他氨基酸的代谢相比，支链氨基酸初始代谢不是在肝脏，而是在以肌肉为主的外周进行，减少了肝脏的负担。同时可以提高肝硬化、肝性脑病、肝癌患者等蛋白质的合成水平，改善病人的营养状态。

此外支链氨基酸与芳香族氨基酸经相同途径进入大脑，呈竞争抑制关系，从而可以改变某些单胺神经递质在脑内的水平。由于这些代谢特征和生理作用，临床上还用于严重感染、烧伤等营养支持。

#### 4. 增肌，缓解运动疲劳

人在休息状态下，摄入支链氨基酸，尤其是其中的亮氨酸，可以提高肌肉合成。运动过程中摄入支链氨基酸，可避免蛋白质的分解供能，提高肌肉的合成状态，防止肌肉的流失。支链氨基酸的补充还可以减少血清素（5-羟色胺）的生成，从而减少疲劳感，缓解运动疲劳，增强运动能力。

支链氨基酸是一个相对安全的运动补充剂，平日饮食中支链氨基酸的来源也非常丰富，如鸡蛋白、鸡胸肉等。所以对于一般人群来说，摄入充足的食物就能有效获取足量的支链氨基酸。在健身补充剂中，广泛应用 2:1:1（亮氨酸：异亮氨酸：缬氨酸）的比例，在运动前后服用。

#### 5. 提高乳汁质量，有助婴幼儿成长发育

支链氨基酸可以增加乳腺中多种氨基酸的合成，如谷氨酸、天冬氨酸等，进而增加乳汁量。饮食中支链氨基酸的水平与母乳中蛋白质的水平呈正相关。

但要注意的是不要断章取义哦，对于婴幼儿来说，任何东西都不能盲目补充。枫糖尿病是一种遗传性支链氨基酸代谢障碍的疾病，是由于细胞线粒体基质内支链  $\alpha$  酮酸脱氢酶 (BCKD) 多酶复合体功能有缺陷，这种情况下就要避免支链氨基酸的摄入。本病多见于新生儿，且临床表现各异，不易诊断。婴幼儿可出现生长发育迟缓、贫血、厌食、抑郁或焦虑等情况。

由于支链氨基酸的作用，它在食品医药行业里都有广泛应用，以它为原料的各类产品大量面向市场。此类产品本是有益健康的，但盲目追求功能，摄入过量的支链氨基酸可能会适得其反。

有研究发现当机体内支链氨基酸水平过多增高时，会促进胰岛素抵抗的发生，并最终诱导肥胖和糖尿病发生。近年来，支链氨基酸代谢的异常变化还被认为与许多流行疾病有关，其中除了糖尿病，还包括癌症和心血管疾病，这些过程的具体机制还在研究试验中。

### 三、BCAAs 在检测营养状况中的作用

细胞能感知细胞内氨基酸的可用性,并利用这些信息来协调营养物质的可用性与核糖体的生物合成和蛋白质合成等过程。细胞内的亮氨酸通过与 Sestrin2 结合而被感知, Sestrin2 是哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1)靶蛋白的负调节因子, mTORC1 是一种蛋白激酶,是细胞生长的重要调节因子。当亮氨酸与 Sestrin2 结合时,它会破坏 Sestrin2 与 Gator2 之间的联系, Gator2 是 mTORC1 活性的正性调节因子,从而激活激酶。

在细胞中,游离的 BCAAs 可以转胺并将氮转移到  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG)产生谷氨酸及其相应的支链酮戊二酸(BCKAs;  $\alpha$ -酮- $\beta$ -甲基戊酸[酮异亮氨酸],  $\alpha$ -酮异辛酯[酮甲苯酸], 和  $\alpha$ -酮异戊酸[酮缬氨酸])。该反应是由 BCAA 的转氨酶 BCAT1 和 BCAT2 催化的。BCAT1 存在于细胞质中,而 BCAT2 定位于线粒体中。

#### 四、系统性 BCAA 的代谢

在机体水平上, BCAA 代谢涉及多个组织, 血浆中 BCAAs 的水平可根据饮食摄入和全身蛋白转换而变化。大多数氨基酸在肝脏中分解代谢, 但 BCAT 在肝脏中不表达, 因此 BCAAs 是一个明显的例外。其结果是, BCAAs 在肠道中被吸收进入血液循环, 饮食中的 BCAAs 水平对血液水平有直接影响。BCAA 平衡的破坏是受胰岛素水平的影响, 正常的胰腺生理功能破坏可能对骨骼肌的 BCAA 分解和 BCAAs 循环水平产生全面影响。另外, 胰腺、大脑和肝脏之间的信号和交流可以调节血浆 BCAA 水平。

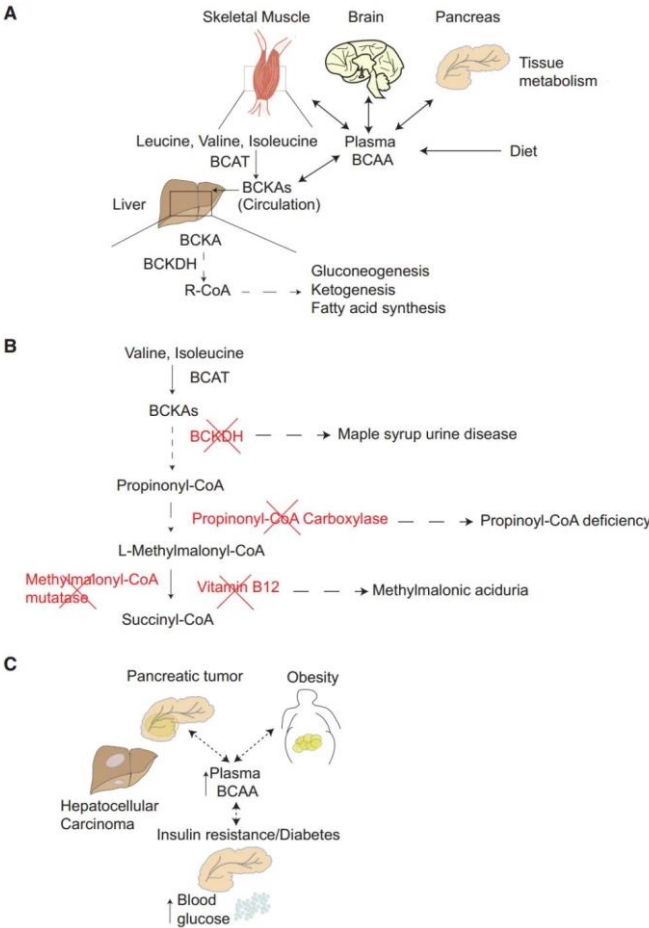


图 2: BCAA 的系统性代谢

#### 五、癌症患者血液中 BCAAs 升高

在人类和小鼠胰腺癌模型中, 循环中 BCAAs 的升高均发生在胰腺癌疾病进展的早期, 并与组织耗损相关。循环中 BCAAs 的升高与周围组织蛋白的破坏之间的关系可以用正常的

全身性 BCAA 代谢来解释。胰腺癌外周组织蛋白的破坏可能超过了系统对 BCAAs 的要求，导致血液中 BCAAs 水平升高。循环中 BCAAs 的增加对胰腺癌的诊断具有一定的预测能力，并可能与其他检测相结合成为有助于早期诊断的标志物。

六、BCAA 作为癌症生长的能量

BCAA 代谢在许多实体肿瘤中发生改变，包括黑色素瘤、鼻咽癌和乳腺癌。在黑色素瘤中，Ras-MEK 信号的致癌性激活可以维持 mTOR 的激活，然而，当亮氨酸缺乏时，Ras-MEK 信号的过度激活不能抑制 mTOR，导致自噬减弱，细胞死亡增强。也有报道称，在心脏和骨骼肌中，BCAA 的升高可以支持线粒体的生物合成。新出现的证据表明，BCAA 分解代谢的调节可能对某些癌症的生物学产生影响，肿瘤出现的组织是影响癌症是否利用 BCAAs 来满足其代谢需求的一个因素。在小鼠和人类肝细胞癌(HCC)模型中，血中 BCAA 水平也升高，而在这一癌症中，BCAA 水平升高与 mTOR 过度激活相关。BCAT 下游缺陷 BCAA 的分解会导致 BCKAs 的过量积累。在胶质母细胞瘤中，多余的 BCKAs 从癌细胞中排出，通过抑制单羧酸转运蛋白 1 来抑制 BCKAs 的输出，从而影响肿瘤的生长。

七、BCAAs 在表观遗传调控中的作用

许多组蛋白和 DNA 修饰依赖于代谢底物作为辅助因子。代谢物也可作为改变表观基因组的信号辅助因子，BCAA 代谢产物可以通过这种方式影响基因表达。表观遗传变化可以影响不同的细胞过程，如基因表达、细胞周期进展和 DNA 修复。这些变化反过来又能改变增殖细胞的代谢；然而，也有证据表明，BCAA 代谢对表观遗传学具有反馈调节作用。

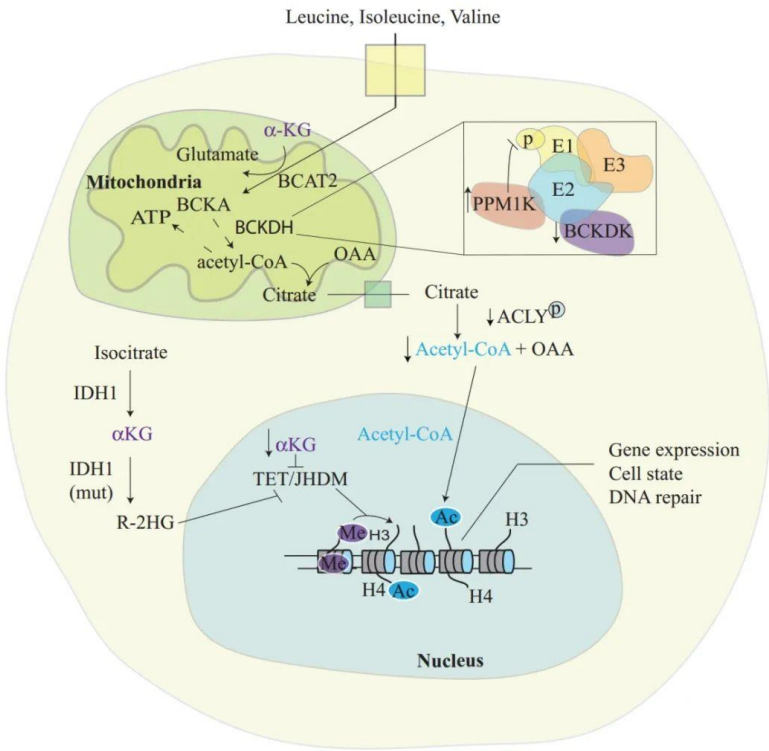


图 3：BCAA 的代谢可调控表观基因组

八、探索 BCAA 代谢与氧化还原状态之间的联系

维持正确的氧化还原状态对于癌症的进展至关重要，并且会受到 BCAA 代谢变化的影响。例如，胰腺癌经常在含有 Smad4 的染色体区域存在缺失。有两种线粒体苹果酸酶亚型(ME2 和 ME3)具有冗余功能，可影响细胞内氧化还原平衡。据报道，为了去除苹果酸酶活性，ME2



与 Smad4 的协同缺失和 ME3 亚型的遗传扰动调节了 BCAT2 的水平。

#### 九、对治疗的反应

细胞在培养过程中依赖谷氨酰胺进行增殖，导致了针对谷氨酰胺酶(GLS)的抑制剂的开发，如 CB-839，(由 GLS1 和 GLS2 编码)，用来治疗癌症，目前正处在临床试验阶段。最新的证据表明，当考虑到与已知的基因突变相结合时，BCAA 代谢的改变可能有助于对患者亚群进行分层治疗。在肺癌中发现了表皮生长因子受体(EGFR)突变，近期的一项筛查发现，BCAT1 转录本在 EGFR 抑制剂的作用下上调，导致抗氧化应激能力增强。

综上，BCAA 代谢可影响不同的细胞过程，从蛋白质合成到表观遗传调节。癌症中 BCAA 代谢的失调可能通过影响这些过程和/或作为疾病状态的标志物而导致疾病进展。在机体水平上对 BCAA 代谢的进一步描述可以帮助我们了解不同组织是如何处理对氨基酸的代谢需求的，以及这些需求是如何影响肿瘤生长的。此外，确定特定癌症类型中 BCAA 分解的需求可以指导如何最好地以这些氨基酸的代谢为目标，以及相关的代谢途径，以改善癌症治疗。

原文链接: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(19\)30581-1](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(19)30581-1)