谷氨酰胺代谢途径在肿瘤化疗耐药中的功能机制

胡鑫暘, 金洪传, 朱丽媛

浙江大学医学院附属邵逸夫医院 浙江省生物治疗重点实验室, 浙江 杭州 310016

[摘要] 肿瘤细胞代谢重编程表现为对谷氨酰胺等营养物质摄取增加,而谷氨酰胺代谢可为在肿瘤细胞中过度激活的糖酵解和氧化磷酸化反应提供所需的原料,还可通过影响糖、脂质、蛋白质代谢的稳态平衡直接诱发肿瘤细胞对化疗药物的抵抗。针对谷氨酰胺代谢途径不同环节的抑制剂联合常规化疗药物在多种耐药肿瘤中取得了较好的临床治疗效果。谷氨酰胺代谢途径主要通过以下几种方式在肿瘤细胞耐药中发挥作用:谷氨酰胺转运体活性动态变化直接影响细胞内谷氨酰胺含量而影响细胞耐药性;肿瘤微环境中脂肪细胞、成纤维细胞及微环境代谢物通过免疫应答等方式介导耐药发生;谷氨酰胺代谢途径关键酶的表达及活性改变对肿瘤细胞耐药性的产生也至关重要。本文从转运体、肿瘤微环境及代谢酶等层面总结了谷氨酰胺代谢途径在肿瘤细胞产生化疗药物抵抗过程中的调控功能及其作用方式,以期为今后提高耐药性肿瘤的临床治疗效果提供新的思路。

[关键词] 谷氨酰胺; 细胞代谢; 肿瘤; 耐药性; 综述

[中图分类号] R730.23 **[文献标志码]** A

Effect of glutamine metabolism on chemoresistance and its mechanism in tumors

HU Xinyang, JIN Hongchuan, ZHU Liyuan (Zhejiang Provincial Key Laboratory of Biotherapy, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Corresponding author: ZHU Liyuan, E-mail: zly_smile@126.com, <https://orcid.org/0000-0001-6959-9435>

[Abstract] The metabolic reprogramming of tumor cells is characterized by increased uptake of various nutrients including glutamine. Glutamine metabolism provides the required substances for glycolysis and oxidative phosphorylation and affects the

收稿日期: 2020-11-25 接受日期: 2021-01-25

基金项目: 国家自然科学基金(81903061)

第一作者: 胡鑫暘, 硕士研究生, 主要从事肿瘤代谢重编程过程及其蛋白修饰的功能机制研究; E-mail: 21918520@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-8988-4866>

通信作者: 朱丽媛, 助理研究员, 主要从事长链非编码RNA功能及肿瘤代谢重编程机制研究; E-mail: zly_smile@126.com; <https://orcid.org/0000-0001-6959-9435>

homeostasis of carbohydrate, fat and protein metabolism to induce the chemoresistance of tumor cells. Combination of chemotherapeutic agents with inhibitors specific to different components of glutamine metabolic pathway has obtained favorable clinical results on various tumors. Glutamine metabolic pathway plays a role in drug resistance of tumor cells in various ways. Firstly, the dynamic change of glutamine transporters can directly affect intracellular glutamine content thereby causing drug resistance; secondly, tumor stromal cells including adipocyte, fibroblast and metabolite from tumor microenvironment would give rise to immune-mediated drug resistance; thirdly, the expression and activity of key enzymes in glutamine metabolism also has a critical role in drug resistance of tumors. This article reviews the effects of glutamine metabolic pathway in the development of tumor chemoresistance, in terms of transporters, tumor microenvironment and metabolic enzymes, to provide insight for improving the therapeutic efficacy for drug-resistant tumors.

[**Key words**] Glutamine; Cell metabolism; Tumor; Drug resistance; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(1): 32–40.]

[**缩略语**] 溶质载体家族1成员5(solute carrier family 1, member 5, SLC1A5); 谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS); 谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH); 溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1); 溶质载体家族7成员8(solute carrier family 7, member 8, SLC7A8); AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK); 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT); 肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF); 鼠科肉瘤病毒癌基因同源物B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1, BRAF); 多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM); 过氧化物酶体增殖剂激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptor δ , PPAR δ); 6-重氮-5-氧代-正亮氨酸(6-diazo-5-oxonorleucine, DON); 溶质载体家族25成员22(solute carrier family 25, member 22, SLC25A22); 重组人 α 酮戊二酸依赖性双加氧酶 ALKB 同源物(recombinant human ALKB alkylation repair homolog, ALKBH); 聚乙二醇修饰精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase with polyethylene glycol 20 modified, ADI-PEG20)

在肿瘤患者的诊疗过程中, 耐药是一个常见而又不可忽视的问题^[1]。在抗肿瘤药物的长期“压迫”下, 肿瘤细胞会发生“进化”, 即获得性耐药, 具体表现为DNA修复增强、抗肿瘤药物受体内陷、肿瘤代谢相关信号通路改变等^[2]。获得性耐药不仅会降低抗肿瘤药物的疗效, 还会通过增强肿瘤的生理生化活动, 促进其代谢、转移和免疫逃逸。肿瘤细胞的耐药机制主要有药物的内吞外排过程异常、细胞代谢障碍、DNA损伤修复过程失调、细胞凋亡通路抵抗、表观遗传调控、肿瘤干细胞的异常更新和分化、肿瘤微环境的动态变化、细

胞内活性氧失衡介导的氧化应激防御等^[3]。其中, 肿瘤代谢相关信号通路的改变发挥了关键作用^[4]。

由于肿瘤细胞的能量供给不足, 为了快速获得细胞增殖和代谢所需的能量, 糖酵解被激活, 并激活丙酮酸和乳酸代谢通路, 以此作为细胞的主要能量来源, 这一效应被称为瓦博格效应^[5-6]。谷氨酰胺是细胞重要的碳源和氮源, 由于糖酵解的激活, 肿瘤细胞对谷氨酰胺的需求量激增^[7]。多项研究指出, 缺乏L-谷氨酰胺的肿瘤细胞生长缓慢, 有的肿瘤细胞甚至无法在缺乏谷氨酰胺的培

培养基中生长^[8]。利用液体萃取表面分析技术研究发现,与药物敏感细胞相比,耐药肿瘤细胞膜上谷氨酸/谷氨酰胺、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的比值明显增高,提示谷氨酰胺代谢途径及衍生出的氧化还原调控潜在地促进肿瘤细胞的化疗抵抗。深入探究其机制可更好地阐释化疗药物内吞外排及具体的代谢机制,有可能成为逆转肿瘤细胞耐药的理想靶点^[9]。后续研究发现,谷氨酰胺不仅参与了肿瘤生长代谢,其代谢途径的激活还可促进肿瘤耐药^[10]。本文系统阐述谷氨酰胺代谢与肿瘤耐药的关系,旨在探索靶向谷氨酰胺代谢通路精准且高效的肿瘤治疗方法。

1 谷氨酰胺代谢途径及其对肿瘤发生发展的调控

谷氨酰胺代谢途径示意图见图1。该途径在肿瘤发生发展中发挥重要作用。谷氨酰胺是一种条件性必需氨基酸。在正常生理生化条件下,谷氨酰胺是细胞的重要碳源和氮源。细胞外的谷氨酰胺通过细胞膜上的谷氨酰胺转运体SLC1A5进入细胞内,一部分谷氨酰胺可在细胞质内合成己糖胺、核苷酸和多种非必需氨基酸,另一部分则通过线粒体膜上的SLC1A5变异体进入线粒体,并在GLS的催化下脱去一个氨基生成谷氨酸,进而在

GDH或转氨酶的作用下转化为 α 酮戊二酸,从而参与三羧酸循环^[11]。 α 酮戊二酸一方面通过三羧酸循环中的氧化磷酸化作用为细胞提供三磷酸腺苷,另一方面通过转化为草酰乙酸和乙酰辅酶A参与柠檬酸的合成,促进脂肪酸合成^[12]。因此,在正常情况下谷氨酰胺含量对细胞生存的影响不大。但在应激条件下(如组织损伤、败血症、肿瘤等),谷氨酰胺的需求量会激增,如常氧下20%参与脂肪酸合成的乙酰辅酶A来源于谷氨酰胺,而在缺氧状态下,其比例可骤升至80%^[13]。此时如谷氨酰胺得不到充分供给,细胞会迅速死亡^[14-15]。此外,应激条件下线粒体中的半胱氨酸可通过半胱氨酸转运体SLC7A11转运到细胞质中,在 γ 谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷氨酰胺合成酶的催化作用下与谷氨酰胺合成谷胱甘肽,从而增强机体免疫及抗氧化作用^[16]。

由于肿瘤细胞中许多肿瘤相关基因发生了突变,信号通路紊乱,导致其细胞代谢与正常细胞的差异较大^[17-18]。肿瘤组织中糖酵解增多,三羧酸循环抑制,糖异生和脂肪 β 氧化加速,从而更快地为细胞提供能量补给^[19]。此外,谷胱甘肽等抗氧化相关分子含量增加,炎症相关代谢指标(如磷脂酶A2)含量减少^[20]。以上所有分子的代谢途径都

RAG:大鼠肉瘤癌基因相关GTP结合蛋白;ARF1:二磷酸腺苷核糖基化因子1;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;SLC1A5:溶质载体家族1成员5;SLC7A11:溶质载体家族7成员11;SLC38A9:溶质载体家族38成员9;NADPH:还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。

图1 谷氨酰胺代谢途径示意图

Figure 1 The illustration of glutamine metabolic pathway

与谷氨酰胺有着密切联系。研究显示,肿瘤细胞中谷氨酰胺的消耗速率是正常细胞的5~10倍,证实了肿瘤细胞对谷氨酰胺的依赖性^[21]。在肿瘤患者体内,肿瘤细胞快速消耗谷氨酰胺的同时,肝脏、肠道、肾脏等器官的组织细胞也会参与谷氨酰胺的合成,释放到组织液和血液中,由肿瘤细胞摄取并为其提供能量^[22-25]。肿瘤组织中谷氨酰胺代谢途径与正常生理状态也有较大不同。如在骨肉瘤中,肿瘤依靠肝脏型谷氨酰胺酶,而非直接利用三羧酸循环合成 α 酮戊二酸,大量 α 酮戊二酸可以通过促进大鼠肉瘤癌基因相关GTP结合蛋白B由结合鸟苷二磷酸变为结合鸟苷三磷酸从而活化,进一步将mTORC1招募到溶酶体上并激活mTORC1,抑制细胞自噬同时促进细胞生长^[26]。

2 谷氨酰胺转运体诱导肿瘤细胞耐药

溶质载体是细胞膜上的一类小分子转运子家族,肿瘤细胞膜上高表达的SLC1A5负责将细胞外的谷氨酰胺转运到细胞质,为谷氨酰胺依赖的代谢途径提供原料^[27]。缺氧诱导因子2 α 在肿瘤缺氧微环境中可以激活SLC1A5的2型剪切体的转录,这一剪切体定位于线粒体膜上,参与谷氨酰胺在细胞质与线粒体之间的转运,从而促进细胞代谢通路重编程^[28]。同时,SLC1A5 2型剪切体的高表达促进谷氨酰胺介导的三磷酸腺苷生成,并促进谷胱甘肽的合成,谷胱甘肽含量增加可导致肿瘤细胞对吉西他滨耐药^[28]。除此之外,SLC7A8也可激活mTORC1,提升细胞内谷氨酰胺水平,促进糖酵解。激活的mTORC1可通过抑制蛋白酶体活性增强SLC7A8稳定性,从而促使肿瘤细胞从细胞外环境摄取更多的谷氨酰胺,并合成谷胱甘肽,从而进一步诱导其对吉西他滨耐药^[29]。另一项研究结果表明,在肿瘤细胞中,谷氨酰胺依赖的代谢途径激活,通过AMPK-AKT信号通路抑制氧化磷酸化途径的活性,从而促进其对二甲双胍耐药;而在二甲双胍耐药细胞中加入SLC1A5抑制剂后,其对二甲双胍的敏感性恢复^[30]。谷氨酰胺是肿瘤细胞消耗量最大的氨基酸,除部分以胞饮方式进入细胞外,绝大多数谷氨酰胺在细胞膜上转运体的辅助下由细胞外转运至细胞内发挥功能。因此,基于不同类型转运体调控的谷氨酰胺“转运代谢”也将是极具潜力的治疗靶标。

综上,通过改变不同状态下谷氨酰胺转运体

活性,调控细胞内谷氨酰胺含量,有望逆转肿瘤细胞对部分化疗药物的抵抗。

3 肿瘤微环境中谷氨酰胺异常代谢导致肿瘤细胞耐药

肿瘤微环境通常由肿瘤细胞、与肿瘤相关的基质细胞及免疫细胞(诸如细胞因子和趋化因子等)分泌物、细胞外基质等组成。肥胖是诱导肿瘤的重要因素之一,超重或肥胖会增加至少12种肿瘤的发病率,尤其是乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌^[31]。研究表明,高脂饮食诱导的肥胖模型小鼠产生胰岛素抵抗,并且皮下移植瘤生长速度较正常小鼠更快,其中一方面原因是肥胖导致细胞内脂代谢通路紊乱且炎症因子分泌失衡,其营造的免疫炎症及缺氧的微环境促使脂肪纤维化乃至肿瘤发生^[32]。此外,肥胖所导致的细胞炎症微环境由免疫反应抵御疾病转变为维持慢性炎症状态促进肿瘤细胞存活及发展,最终还会诱发肿瘤细胞对化疗药物的抵抗^[33]。对肥胖合并急性淋巴细胞白血病患者进行代谢物检测发现,患者在诱导化疗后骨髓中的脂肪细胞谷氨酰胺合酶表达增加,谷氨酰胺大量生成,导致微环境中谷氨酰胺含量大幅增加,可以帮助白血病细胞抵抗左旋天冬酰胺酶的治疗作用^[34]。

CAF是肿瘤微环境中最常见的一类细胞,可以通过分泌小分子化合物以及细胞因子降解肿瘤细胞外基质,促进血管生成和免疫逃逸。其中CAF的微囊蛋白1表达缺失与肿瘤自噬、侵袭密不可分^[35-36]。在乳腺癌微环境中,CAF微囊蛋白1的表达缺失可促进CAF自噬,使得CAF分泌产生的谷氨酰胺增多。增多的谷氨酰胺被乳腺癌细胞摄取后不仅可以进入三羧酸循环供给细胞能量代谢所需,也可以通过肿瘤蛋白P53介导的糖酵解和凋亡诱导因子抑制乳腺癌细胞自噬,发挥一定的保护作用;与此同时,谷氨酰胺的代谢副产物氨可以扩散进入CAF内,进一步促进CAF自噬,形成一个正反馈通路,导致乳腺癌对他莫昔芬耐药^[37]。

此外,肿瘤微环境中的代谢物质也会对肿瘤谷氨酰胺代谢产生影响。在分别用普通培养基和成牛血清培养基培养的非小细胞肺癌细胞中,两者的谷氨酰胺代谢程度不同。进一步研究发现两种培养液中胱氨酸的含量不同,其中成牛血清中的胱氨酸含量高,并通过胱氨酸/谷氨酸逆向转运

体进入细胞质内,导致非小细胞肺癌细胞对谷氨酰胺的代谢依赖性降低,从而对 GLS 抑制剂 CB-839 产生耐药^[38]。

4 谷氨酰胺相关代谢酶影响肿瘤细胞耐药

GLS 作为一种线粒体酶在谷氨酰胺代谢途径中发挥关键催化功能,可将谷氨酰胺转化为谷氨酸,后者转化成 α 酮戊二酸参与调控其他代谢通路。因此,CB-839、化合物 968 和 BPTES 等靶向 GLS 的抑制剂在一些肿瘤模型中显示出较好的抗肿瘤效果。例如,对 BRAF 抑制剂耐药的黑色素瘤细胞表现出了一定程度的代谢重组,即以获取碳源的方式从对葡萄糖依赖转变为对谷氨酰胺依赖,因而在 BRAF 抑制剂的基础上联合使用 BPTES 可以有效抑制这种黑色素瘤的增殖^[39]。mTOR 抑制剂处理后的 GBM 也出现相同的代谢改变。GBM 中糖酵解水平被抑制,GLS 的水平转而升高,细胞对谷氨酰胺的依赖性增强, α 酮戊二酸随之升高并作为主要补充物,导致 GBM 对 mTOR 抑制剂耐受^[40]。

GDH 在整合谷氨酰胺碳源和氮源的代谢中发挥至关重要的作用。在包括黑色素瘤在内的多种肿瘤中,精氨酸合成的关键酶精氨琥珀酸合成酶缺乏,需要额外的精氨酸补充,因此利用 ADI-PEG20 耗竭细胞外的精氨酸可以对这部分肿瘤产生较好的治疗效果,而在耐受 ADI-PEG20 治疗的黑色素瘤细胞中表现出 GDH 和 GLS 表达增加,对谷氨酰胺的利用增加^[41]。另外,在低氧情况下肺癌中缺氧诱导因子 1 α 蛋白水平上调,促进 GDH 表达,使得细胞对谷氨酰胺的摄取程度以及生成的 α 酮戊二酸水平升高,从而促使肺癌细胞耐受顺铂^[42]。

上述研究结果提示,在稳定性较强、药效学及选择性能优异且毒性低的化疗药物开发道路上,多靶标且亲和力适中的联合用药策略可能可以减少化疗药物耐受的窘境,谷氨酰胺代谢途径中诸多活性酶将会提供更多的靶向位点。

5 谷氨酰胺通过调控氧化磷酸化引发肿瘤细胞耐药

研究显示,在索拉非尼耐药的肝癌细胞中,上调的 PPAR δ 可以促进耐药肝癌细胞的谷氨酰胺代谢,主要表现为谷氨酰胺生成更多的还原产物如还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和还原型谷胱甘肽等,同时还伴有谷氨酰胺来源的脂质合成增

多,使得耐药细胞抵抗氧化应激的能力增强^[43]。另有研究显示,谷氨酰胺可促进谷胱甘肽形成,通过 β -catenin 通路促进肿瘤干细胞形成,进而影响耐药^[44]。而利用 SLC1A5 的新型抑制剂 V-9302 可以使肝癌细胞对 CB-839 的敏感性增加,CB-839 和 V-9302 联合使用可以耗尽谷胱甘肽并诱导活性氧产生,导致肝癌细胞凋亡^[45]。

6 谷氨酰胺通过其他途径影响肿瘤细胞耐药

在对内分泌治疗耐药的雌激素受体阳性乳腺癌细胞中,MYC 表达上调使得细胞对低糖环境的耐受度增加,这是通过 MYC 对未折叠蛋白反应的调控来实现的。在低糖条件下,耐药细胞更依赖谷氨酰胺,谷氨酰胺可以通过受 MYC 调控的葡萄糖调节蛋白 78-肌醇依赖酶 1 α 复合体触发未折叠蛋白反应,短时间(<72 h)可激活 c-Jun 氨基末端激酶通路诱导细胞凋亡,而长时间(>72 h)则可激活 X 盒结合蛋白 1 通路,使得耐药细胞在低糖环境中存活^[46]。

谷氨酰胺代谢还可以通过影响蛋白质的翻译后修饰来促进肿瘤的耐药性。用谷氨酰胺类似物 DON 处理可以增加胰腺癌对吉西他滨的敏感度。研究发现 DON 可抑制己糖胺通路,从而导致细胞整体蛋白质组糖基化水平变化,进而影响肿瘤对化疗的敏感度^[47]。

此外,谷氨酰胺代谢可在表观遗传上影响肿瘤耐药。在 KRAS 突变的结肠癌细胞中,SLC25A22 促进三羧酸循环中谷氨酰胺的代谢物琥珀酸的积累,后者使得 DNA 局部甲基化程度升高,进而促进 Wnt 信号通路的激活,导致结肠癌细胞对化疗药物耐受^[48]。另一项研究表明,在缺乏谷氨酰胺或使用谷氨酰胺代谢抑制剂时,人纤维肉瘤和黑色素瘤等多种肿瘤细胞中 DNA 损伤修复酶 ALKBH 由于得不到底物 α 酮戊二酸的补充而受到抑制,导致细胞内 DNA 烷基化损伤累积,并且使得肿瘤细胞对 DNA 烷化剂更敏感^[49]。

上述谷氨酰胺代谢通路靶点与肿瘤化疗药物抵抗机制汇总见表 1。

7 结 语

谷氨酰胺是血浆中含量最多的氨基酸,作为多种生物代谢途径的参与者,谷氨酰胺在细胞代

表 1 谷氨酰胺代谢通路靶点与肿瘤化疗药物抵抗机制汇总
Table 1 Summary of glutamine metabolism-related antineoplastic drug resistance

谷氨酰胺代谢相关靶点	促进肿瘤耐药机制	耐药癌种	耐受药物	参考文献序号
转运体				
溶质载体家族 1 成员 5	促进谷氨酰胺进入线粒体,促进谷胱甘肽合成	胰腺癌	吉西他滨	28
	通过 AMPK-AKT 信号通路抑制氧化磷酸化途径	结肠癌	二甲双胍	30
	溶质载体家族 1 成员 5 抑制剂联合 CB-839 减少耐药细胞内谷胱甘肽产生,促进活性氧积累	肝癌	CB-839	45
溶质载体家族 7 成员 8	激活mTOR通路,促进溶质载体家族7成员8的稳定,形成正反馈,促进耐药细胞摄取更多谷氨酰胺	胰腺癌	吉西他滨	29
溶质载体家族 25 成员 22	促进三羧酸循环中谷氨酰胺代谢物琥珀酸的积累,促进 DNA 甲基化以及 Wnt 信号通路激活	结肠癌	5-氟尿嘧啶	48
肿瘤微环境				
肿瘤间质脂肪细胞	分泌大量谷氨酰胺,帮助白血病细胞抵抗左旋天冬酰胺酶的作用	急性淋巴细胞白血病	左旋天冬酰胺酶	34
肿瘤间质成纤维细胞	微囊蛋白1表达下降,自噬水平升高,促进谷氨酰胺向肿瘤实质细胞转移	乳腺癌	他莫昔芬	37
谷氨酰胺代谢酶				
谷氨酰胺酶	表达增加,细胞对谷氨酰胺代谢依赖度增加,α 酮戊二酸水平增高	黑色素瘤	BRAF 抑制剂	39
		多形性胶质母细胞瘤	雷帕霉素、PP242	40
谷氨酸脱氢酶、谷氨酰胺酶	ADI-PEG20诱导耐药细胞短期内C-MYC表达,进而促进谷氨酸脱氢酶和谷氨酰胺酶表达,提高谷氨酰胺代谢通路的活性	黑色素瘤	ADI-PEG20	41
谷氨酸脱氢酶	低氧情况下缺氧诱导因子 1α 蛋白水平升高,促进谷氨酸脱氢酶表达,使得肿瘤细胞对谷氨酰胺的摄取和利用增加	肺癌	顺铂	42
调控氧化磷酸化				
PPAR δ	促进耐药细胞对谷氨酰胺依赖,并调节氧化还原稳态,促进耐药细胞增殖	肝癌	索拉菲尼	43
其他途径				
MYC	表达上调,调节谷氨酰胺诱导的未折叠蛋白反应,使得肿瘤细胞对低糖环境的耐受增加	乳腺癌	他莫昔芬、氟维司群	46
谷氨酰胺代谢通路多靶点	耐药细胞依赖谷氨酰胺代谢提供的氮源来维持蛋白质的异常糖基化,同时维持还原性稳态	胰腺癌	吉西他滨	47
α 酮戊二酸	肿瘤细胞 DNA 损伤修复酶 ALKBH 的活性发挥依赖于细胞内 α 酮戊二酸水平	黑色素瘤、结肠癌	甲磺酸甲酯	49

AMPK-AKT: AMP 活化蛋白激酶-蛋白激酶 B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; BRAF: 鼠科肉瘤病毒癌基因同源物 B1; ADI-PEG20: 聚乙二醇修饰精氨酸脱亚胺酶; PPAR δ: 过氧化物酶体增殖剂激活受体 δ; ALKBH: 重组人 α 酮戊二酸依赖性双加氧酶 ALKB 类似物.

谢中发挥着不可替代的作用。谷氨酰胺代谢在肿瘤发生发展中所产生的作用,尤其是在肿瘤耐药方面的作用机制已成为近年来研究的热点。从谷氨酰胺的转运到谷氨酰胺代谢为各种终产物,中间任一环节的变化都有可能是导致肿瘤细胞产生耐药的原因。深入了解谷氨酰胺在肿瘤耐药中的机制,有助于开发或是改进针对谷氨酰胺代谢靶点抗肿瘤药物的治疗效果。同时,由于肿瘤的异质性以及肿瘤患者的个体差异等造成谷氨酰胺代谢特点在不同肿瘤甚或同一肿瘤中存在明显差异,在今后的研究中需要着重关注这些差异,以便于针对不同的患者进行个体化的药物治疗。

参考文献

- [1] SONG H, LIU D, DONG S, et al. Epitranscriptomics and epiproteomics in cancer drug resistance; therapeutic implications[J]. **Sig Transduct Target Ther**, 2020,5(1):193. DOI:10.1038/s41392-020-00300-w.
- [2] VASAN N, BASELGA J, HYMAN D M. A view on drug resistance in cancer[J]. **Nature**, 2019,575(7782):299-309. DOI:10.1038/s41586-019-1730-1.
- [3] FENDT S M, FREZZA C, EREZ A. Targeting metabolic plasticity and flexibility dynamics for cancer therapy[J]. **Cancer Discov**, 2020,10(12):1797-1807. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0844.
- [4] ZHAO Y, BUTLER E B, TAN M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics[J/OL]. **Cell Death Dis**, 2013,4(3):e532. DOI:10.1038/cddis.2013.60.
- [5] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. **Nat Rev Cancer**, 2011,11(5):325-337. DOI:10.1038/nrc3038.
- [6] LIBERTI M V, LOCASALE J W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells?[J]. **Trends Biochem Sci**, 2016,41(3):211-218. DOI:10.1016/j.tibs.2015.12.001.
- [7] VANDER HEIDEN M G. Targeting cancer metabolism; a therapeutic window opens[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2011,10(9):671-684. DOI:10.1038/nrd3504.
- [8] SON J, LYSSIOTIS C A, YING H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway[J]. **Nature**, 2013,496(7443):101-105. DOI:10.1038/nature12040.
- [9] EREZ A, KOLODKIN-GAL I. From prokaryotes to cancer: Glutamine flux in multicellular units[J]. **Trends Endocrinol Metab**, 2017,28(9):637-644. DOI:10.1016/j.tem.2017.05.007.
- [10] SEMENZA G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations[J]. **J Clin Invest**, 2013,123(9):3664-3671. DOI:10.1172/JCI67230.
- [11] SCALISE M, POCHINI L, GALLUCCIO M, et al. Glutamine transport. From energy supply to sensing and beyond[J]. **Biochim Biophys Acta (BBA) - Bioenergetics**, 2016,1857(8):1147-1157. DOI:10.1016/j.bbapio.2016.03.006.
- [12] WISE D R, WARD P S, SHAY J E S, et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of alpha-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2011,108(49):19611-19616. DOI:10.1073/pnas.1117773108.
- [13] METALLO C M, GAMEIRO P A, BELL E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia[J]. **Nature**, 2012,481(7381):380-384. DOI:10.1038/nature10602.
- [14] LACEY J M, WILMORE D W. Is glutamine a conditionally essential amino acid?[J]. **Nutrition Rev**, 2009,48(8):297-309. DOI:10.1111/j.1753-4887.1990.tb02967.x.
- [15] RUBIN A L. Suppression of transformation by and growth adaptation to low concentrations of glutamine in NIH-3T3 cells[J]. **Cancer Res**, 1990,50(9):2832-2839.
- [16] SCALISE M, POCHINI L, GALLUCCIO M, et al. Glutamine transport and mitochondrial metabolism in cancer cell growth[J]. **Front Oncol**, 2017,7:306. DOI:10.3389/fonc.2017.00306.
- [17] FERREIRA L M R, HEBRANT A, DUMONT J E. Metabolic reprogramming of the tumor[J]. **Oncogene**, 2012,31(36):3999-4011. DOI:10.1038/onc.2011.576.
- [18] HUANG Q, TAN Y, YIN P, et al. Metabolic characterization of hepatocellular carcinoma using nontargeted tissue metabolomics[J]. **Cancer Res**, 2013,73(16):4992-5002. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-0308.
- [19] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect; The metabolic requirements of cell proliferation[J]. **Science**, 2009,324(5930):1029-1033. DOI:10.1126/science.1160809.
- [20] PASTORE A, PIEMONTE F. S-glutathionylation signaling in cell biology; Progress and prospects[J]. **Eur J Pharmaceutical Sci**, 2012,46(5):279-292. DOI:10.1016/j.ejps.2012.03.010.
- [21] MOHAMED A, DENG X, KHURI F R, et al. Altered glutamine metabolism and therapeutic opportunities for lung cancer[J]. **Clin Lung Cancer**, 2014,15(1):7-15. DOI:10.1016/j.clcc.2013.09.001.
- [22] SOUBA W W, STREBEL F R, BULL J M, et al. Interorgan glutamine metabolism in the tumor-bearing rat[J]. **J Surgical Res**, 1988,44(6):720-726.

- DOI:10.1016/0022-4804(88)90106-0.
- [23] DUDRICK P S, INOUE Y, ESPAT N J, et al. Na⁺-dependent glutamine transport in the liver of tumour-bearing rats[J]. **Surg Oncol**, 1993,2(3):205–215. DOI:10.1016/0960-7404(93)90008-m.
- [24] CHEN M K, ESPAT N J, BLAND K I, et al. Influence of progressive tumor growth on glutamine metabolism in skeletal muscle and kidney[J]. **Ann Surgery**, 1993,217(6):655–667. DOI:10.1097/00000658-199306000-00007.
- [25] HENSLEY C T, WASTI A T, DEBERARDINIS R J. Glutamine and cancer:cell biology,physiology,and clinical opportunities[J]. **J Clin Invest**, 2013,123(9):3678–3684. DOI:10.1172/JCI69600.
- [26] DURÁN R V, OPPLIGER W, ROBITAILLE A M, et al. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling[J]. **Mol Cell**, 2012,47(3):349–358. DOI:10.1016/j.molcel.2012.05.043.
- [27] GANAPATHY V, THANGARAJU M, PRASAD P D. Nutrient transporters in cancer:relevance to Warburg hypothesis and beyond[J]. **Pharmacol Ther**, 2009,121(1):29–40. DOI:10.1016/j.pharmthera.2008.09.005.
- [28] YOO H C, PARK S J, NAM M, et al. A variant of SLC1A5 is a mitochondrial glutamine transporter for metabolic reprogramming in cancer cells[J]. **Cell Metab**, 2020,31(2):267–283. e12. DOI:10.1016/j.cmet.2019.11.020.
- [29] FENG M, XIONG G, CAO Z, et al. LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer[J]. **J Exp Clin Cancer Res**, 2018,37(1):274. DOI:10.1186/s13046-018-0947-4.
- [30] KIM J H, LEE K J, SEO Y, et al. Effects of metformin on colorectal cancer stem cells depend on alterations in glutamine metabolism[J]. **Sci Rep**, 2018,8(1):409. DOI:10.1038/s41598-017-18762-4.
- [31] BLÜHER M. Obesity:global epidemiology and pathogenesis[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2019,15(5):288–298. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8.
- [32] BOCHET L, LEHUÉDÉ C, DAUVILLIER S, et al. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer[J]. **Cancer Res**, 2013,73(18):5657–5668. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-0530.
- [33] CALLE E E, KAKS R. Overweight,obesity and cancer:epidemiological evidence and proposed mechanisms[J]. **Nat Rev Cancer**, 2004,4(8):579–591. DOI:10.1038/nrc1408.
- [34] EHSANIPOUR E A, SHENG X, BEHAN J W, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine[J]. **Cancer Res**, 2013,73(10):2998–3006. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-4402.
- [35] PETROVA V, ANNICCHIARICO-PETRUZZELLI M, MELINO G, et al. The hypoxic tumour microenvironment[J]. **Oncogenesis**, 2018,7(1):10. DOI:10.1038/s41389-017-0011-9.
- [36] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LISANTI M P, SOTGIA F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth[J]. **Seminars Cancer Biol**, 2014,25:47–60. DOI:10.1016/j.semcancer.2014.01.005.
- [37] KO Y H, LIN Z, FLOMENBERG N, et al. Glutamine fuels a vicious cycle of autophagy in the tumor stroma and oxidative mitochondrial metabolism in epithelial cancer cells[J]. **Cancer Biol Ther**, 2011,12(12):1085–1097. DOI:10.4161/cbt.12.12.18671.
- [38] MUIR A, DANAI L V, GUI D Y, et al. Environmental cystine drives glutamine anaplerosis and sensitizes cancer cells to glutaminase inhibition[J/OL]. **eLife**, 2017,6:e27713. DOI:10.7554/eLife.27713.
- [39] BAENKE F, CHANETON B, SMITH M, et al. Resistance to BRAF inhibitors induces glutamine dependency in melanoma cells[J]. **Mol Oncol**, 2016,10(1):73–84. DOI:10.1016/j.molonc.2015.08.003.
- [40] TANAKA K, SASAYAMA T, IRINO Y, et al. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment[J]. **J Clin Invest**, 2015,125(4):1591–1602. DOI:10.1172/JCI78239.
- [41] LONG Y, TSAI W B, WANGPAICHITR M, et al. Arginine deiminase resistance in melanoma cells is associated with metabolic reprogramming,glucose dependence,and glutamine addiction[J]. **Mol Cancer Ther**, 2013,12(11):2581–2590. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-13-0302.
- [42] JIANG Z F, WANG M, XU J L, et al. Hypoxia promotes mitochondrial glutamine metabolism through HIF1 α -GDH pathway in human lung cancer cells[J]. **Biochem BioPhys Res Commun**, 2017,483(1):32–38. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.01.015.
- [43] KIM M J, CHOI Y K, PARK S Y, et al. PPAR δ reprograms glutamine metabolism in sorafenib-resistant HCC[J]. **Mol Cancer Res**, 2017,15(9):1230–1242. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0061.
- [44] LIAO J, LIU P P, HOU G, et al. Regulation of stem-like cancer cells by glutamine through β -catenin pathway mediated by redox signaling[J]. **Mol Cancer**, 2017,16(1):51. DOI:10.1186/s12943-017-0623-x.
- [45] JIN H, WANG S, ZAAL E A, et al. A powerful drug combination strategy targeting glutamine addiction for the treatment of human liver cancer[J/OL]. **eLife**,

- 2020,9:e56749. DOI:10. 7554/eLife. 56749.
- [46] SHAJAHAN-HAQ A N, COOK K L, SCHWARTZ-ROBERTS J L, et al. MYC regulates the unfolded protein response and glucose and glutamine uptake in endocrine resistant breast cancer[J]. **Mol Cancer**, 2014,13(1):239. DOI:10. 1186/1476-4598-13-239.
- [47] CHEN R, LAI L A, SULLIVAN Y, et al. Disrupting glutamine metabolic pathways to sensitize gemcitabine-resistant pancreatic cancer[J]. **Sci Rep**, 2017,7(1):7950. DOI:10. 1038/s41598-017-08436-6.
- [48] WONG C C, XU J, BIAN X, et al. In colorectal cancer cells with mutant KRAS,SLC25A22-mediated glutaminolysis reduces DNA demethylation to increase WNT Signaling,stemness,and drug resistance[J]. **Gastroenterology**, 2020,159(6):2163–2180. e6. DOI:10. 1053/j. gastro. 2020. 08. 016.
- [49] TRAN T Q, ISHAK GABRA M B, LOWMAN X H, et al. Glutamine deficiency induces DNA alkylation damage and sensitizes cancer cells to alkylating agents through inhibition of ALKBH enzymes[J/OL]. **PLoS Biol**, 2017,15(11):e2002810. DOI:10. 1371/journal. pbio. 2002810.

[本文编辑 沈 敏 余 方]