

DOI: 10.13376/j.cblls/2024081

文章编号: 1004-0374(2024)06-0787-10

支链氨基酸代谢在癌症中作用的研究进展

熊娟^{1#}, 全纯涛^{2#}, 谢妮^{2*}

(1 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001; 2 深圳市第二人民医院生物样本库, 深圳 518035)

摘要: 支链氨基酸 (branched-chain amino acids, BCAA) 在癌症中的代谢异常现象引起了广泛关注。支链氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸, 它们不仅是构建蛋白质的基本元素, 还在癌症进展中扮演关键角色。大量研究发现 BCAA 代谢途径中的相关代谢酶和所产生的代谢产物在肿瘤发生发展过程中起到调节作用, 并影响着肿瘤表观修饰及免疫应答。关于 BCAA 及其代谢物在肿瘤调控方面的研究, 已有一些原创性结果发表, 但整体上还缺乏系统性的综述。因此, 本文就 BCAA 代谢在肿瘤细胞中的调控方式及如何影响肿瘤发展展开论述, 为进一步开展联合肿瘤靶向疗法提供理论基础。

关键词: BCAA 代谢; 癌症; 研究进展

中图分类号: Q591.2; R73 文献标志码: A

Research progress on branched-chain amino acid metabolism in cancer

XIONG Juan^{1#}, QUAN Chun-Tao^{2#}, XIE Ni^{2*}

(1 Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China;
2 BioBank, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

Abstract: The abnormal metabolism of branched-chain amino acids (BCAAs) in cancer has attracted lots of attention. BCAAs include leucine, isoleucine and valine, which are not only fundamental protein constituents, but also play critical roles in cancer progression. Numerous studies have found that the metabolic enzymes and metabolites in the BCAAs metabolic pathway play regulatory roles in tumorigenesis and development, and influence tumor epigenetic modification and immune response. Although some original research papers on the regulation of tumors by BCAAs and their metabolites have been published, a systematic review is lacking. Therefore, this review discusses the regulatory mechanisms of BCAA metabolism in cancer cells and how it affects tumor progression, providing a theoretical basis for further development of combined tumor-targeted therapies.

Key words: BCAA metabolism; cancer; research progress

据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer) 统计, 癌症是全球人口主要的死因之一, 2020 年约有 1 000 万人死于癌症, 预计到 2040 年, 全球癌症负担将达到 2 840 万例^[1]。近年来, 代谢组学广泛应用于肿瘤研究领域, 提供了深入而全面的肿瘤生化信息, 为肿瘤的发病机制、诊断和治疗提供了重要的理论和实践支持^[2]。氨基酸代谢作为三大物质代谢之一, 与肿瘤细胞的生长、转移和抗药性密切相关^[3]。支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 是人体营养必需氨基酸, 包括了三种具有分支状侧链的氨基酸: 亮氨酸

(leucine)、异亮氨酸 (isoleucine) 和缬氨酸 (valine)^[4]。这三种氨基酸不仅构成了蛋白质基本组成单位, 而且在细胞信号通路、能量代谢、免疫调控等方面发挥重要作用, 影响肿瘤发生发展^[5-6]。一项回顾性代谢组学研究表明, 升高的血浆 BCAA 水平与胰腺癌风险增加有关, 降低膳食中的 BCAA 对阻止携带

收稿日期: 2024-03-09; 修回日期: 2024-04-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(82172356)

[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: xn100@szu.edu.cn

KRAS 突变的胰腺癌发生具有重要意义^[7-8]。但有趣的是,补充血浆 BCAA 有助于减轻肝癌患者的营养不良状态,并改善患者放疗期间生化水平过低的现象^[9]。由于 BCAA 在肿瘤进程中的调控和作用机制尚未得到广泛总结且存在诸多争议,为了全面理解 BCAA 代谢如何参与癌症发展过程和准确选择能预测肿瘤预后的生物标志物,进一步采取更有效的肿瘤治疗策略,本文综述了 BCAA 代谢途径中的转运体、代谢物及相关代谢酶对肿瘤的影响,并对 BCAA 代谢与肿瘤表观修饰和肿瘤免疫的关系进行总结。此外,我们还探讨了 BCAA 膳食添加剂在癌症临床治疗中的辅助作用。综上所述,本文为通过靶向 BCAA 代谢途径来增强抗肿瘤疗效提供了理论依据。

1 BCAA的功能特点和代谢途径

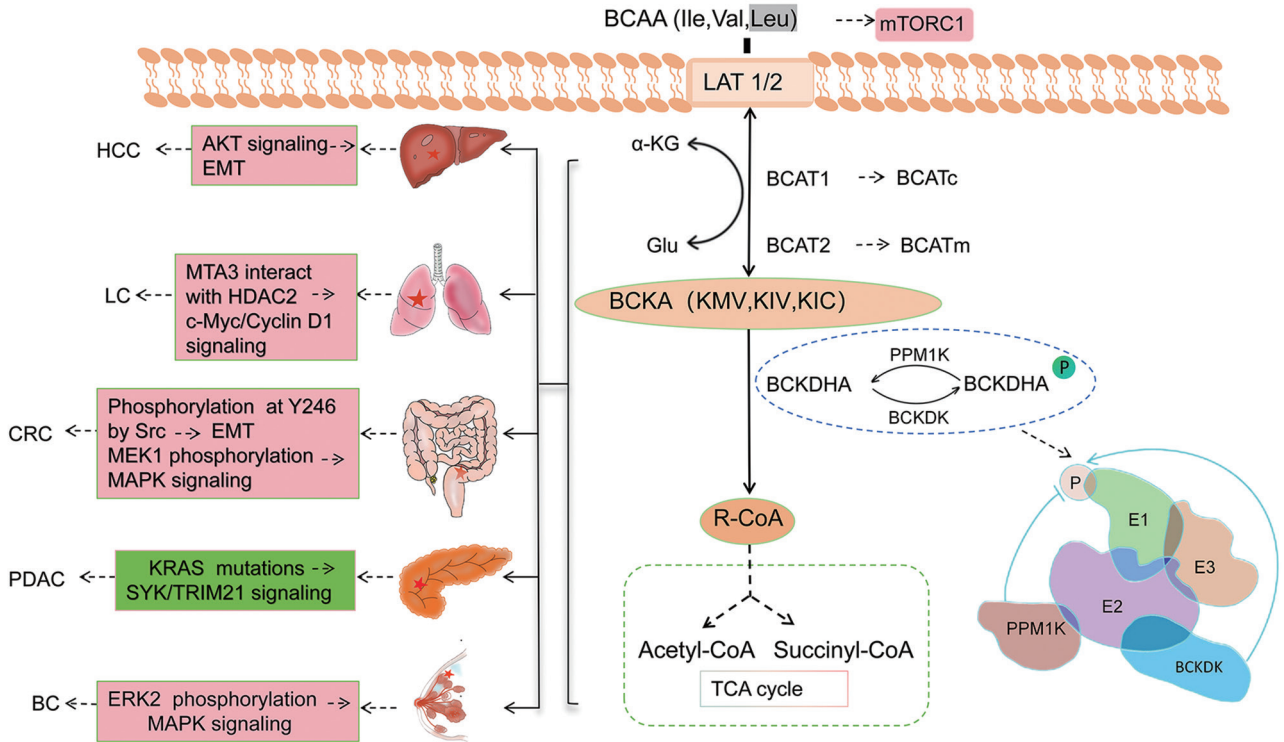
在多种生命形式中,BCAA 的含量约占蛋白质中氨基酸的 18%,而在疏水氨基酸中的占比则高达 63%^[10]。这三种氨基酸的功能性 R 基团呈分支状,具有小且疏水性的结构特征,使它们在不同蛋白质的组装过程中发挥重要作用^[11]。人体内的 BCAA 主要来源于饮食蛋白,如鸡肉、牛肉、鲑鱼和鳕鱼等,它们为机体氨基酸代谢和蛋白质合成提供了原料^[12]。其中,亮氨酸通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 发挥重要作用,其与传感器 Sestrin2 蛋白结合,使 mTORC1 活化参与细胞信号转导过程,调节营养物质合成、细胞增殖和血管生成^[13](图 1)。BCAA 对肿瘤的生物过程很重要,可被肿瘤细胞转运并参与肿瘤细胞生长、能量代谢等途径。许多癌细胞需要通过 L 型氨基酸运输体 (L-type amino acid transporters, LATs) 获取必要的氨基酸以维持增殖。LATs 家族由 LAT1 (SLC7A5)、LAT2 (SLC7A8)、LAT3 (SLC43A1) 和 LAT4 (SLC43A2) 成员组成^[14],它们通过非钠依赖的机制介导支链和芳香族氨基酸进入细胞内^[15]。LAT1 和 LAT2 作为氨基酸交换体运输必需氨基酸,如亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸等。LAT3 和 LAT4 则对氨基酸扩散具有促进作用^[16-17]。LAT1 广泛存在于肿瘤细胞膜上,是肿瘤细胞摄入 BCAA 的主要途径。缺氧诱导因子 -1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 与缺氧诱导因子 -2 (HIF-2) 通过共同结合 LAT1 基因启动子的低氧响应元件 (HRE),协同上调 LAT1 蛋白水平,促进胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 细胞对支链氨基酸的吸收^[18]。LAT2 分布更加广泛,在正常细胞中也有表达^[19]。它通过与溶质

载体家族成员 II 型跨膜糖蛋白 4F2 重链 (4F2hc) 结合形成异二聚体并在细胞膜上发挥作用,进而将细胞外的 BCAA 转运到细胞内^[20]。此外,BCAA 也依靠位于线粒体内膜的 SLC25A44 氨基酸运输蛋白转运进入线粒体,这一转运对 BCAA 参与线粒体能量代谢非常重要^[21]。BCAA 在机体细胞中的主要代谢途径包括:转氨作用 (transamination)、脱羧作用 (decarboxylation)、氧化作用 (oxidation)。BCAA 可以通过转氨作用由支链氨基酸转氨酶 (branched-chain amino transferase, BCAT) 催化生成对应的支链 α -酮酸 (BCKAs),包括 α -酮异己酸 (KIC)、 α -酮 β -甲基戊酸 (KMV) 和 α -酮异戊酸 (KIV)。在这一步骤中 BCAA 的氨基 (-NH₂) 被转移到 α -酮戊二酸 (α -KG) 上,生成谷氨酸 (glutamate)。BCKAs 通过脱羧反应由支链 α -酮酸脱氢酶复合体 (BCKDH) 催化生成对应的醛酸 (aldehyde acid),失去一个羧基 (-COOH),并释放出 CO₂^[22]。醛酸进一步被氧化为对应的酮酸 (keto acid)。其中,KIC 分解生成乙酰辅酶 A 和乙酰乙酸酯 (KIC 为生酮),KIV 分解为琥珀酰辅酶 A (KIV 为生糖),KMV 分解为乙酰辅酶 A 和琥珀酰辅酶 A (KMV 既生糖又生酮)^[6]。乙酰辅酶 A 代谢紊乱通过甲基戊酸途径、脂肪酸从头合成途径和蛋白质乙酰化修饰等生物学过程,重塑肿瘤细胞代谢和表型,促进肿瘤的发生发展^[23]。此外,琥珀酸化可以通过酶促反应或非酶促反应进行,这两个过程都需要琥珀酰辅酶 A 作为底物,而琥珀酰辅酶 A 主要是从线粒体中产生,并在细胞内参与多种代谢过程^[24]。琥珀酸化反应调节了肿瘤细胞的氧化还原状态,并参与多种生命活动,包括葡萄糖代谢、氨基酸代谢、脂肪酸代谢等,是肿瘤细胞代谢重编程的反映^[25]。这种代谢重编程导致琥珀酰辅酶 A 和琥珀酸水平升高,促进了琥珀酸化过程。高水平的琥珀酸可激活核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 信号,增强癌细胞的抗氧化能力。代谢异常还导致线粒体活性氧物质 ROS 生成增加,激活低氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 信号,有助于癌细胞在低氧环境下的增殖和转移^[26]。简而言之,BCAA 通过转氨、脱羧、氧化三个阶段逐步分解,形成的最终代谢产物进入三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环,从而为机体提供能量 (图 1)^[4,27]。

2 BCAA代谢相关酶在肿瘤发展中的作用

2.1 BCAT在肿瘤中的作用

支链氨基酸转氨酶 (BCAT) 属于折叠型 IV 型



BCAAs (即Ile, 异亮氨酸; Val, 缬氨酸; Leu, 亮氨酸)通过LAT1/2转运体转运进入肿瘤细胞, 并由支链氨基酸转氨酶(BCAT)可逆代谢别生成支链 α -酮酸(BCKAs, 即KMV, α -酮基- β -甲基戊酸; KIV, α -酮基异戊酸; KIC, α -酮基异己酸), 并通过BCKDH复合体不可逆脱羧生成酰基辅酶A (R-CoA)。支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)复合体的活性取决于其磷酸化状态, 由一对酶支链酮酸脱氢酶激酶(BCKDK)和 Mg^{2+}/Mn^{2+} 依赖的1K蛋白磷酸酶(PPM1K)调节。BCAA代谢的最终产物乙酰辅酶A (acetyl-CoA)和琥珀酰辅酶A (succinyl-CoA)进入三羧酸(TCA)循环。支链氨基酸(尤其是亮氨酸)、 α -酮戊二酸(α -KG)、谷氨酸(Glu)、BCKDK、BCKDH和PPM1K已被证明通过不同的机制在癌症发生发展中发挥重要作用, 这些机制在彩色框中突出显示。mTORC1: 雷帕霉素复合体1的机制靶点; EMT: 上皮间充质转化; HCC: 肝细胞癌; LC: 肺癌; CRC: 结肠直肠癌; PDAC: 胰腺导管腺癌; BC: 乳腺癌。

图1 BCAA代谢在不同肿瘤中的转运及代谢途径

氨基转移酶。此外, 它也是 5'-磷酸吡哆醛 (pyridoxal 5'-phosphate, PLP) 依赖性酶, 主要负责催化 BCAA 转化为支链酮酸的过程^[28]。支链氨基酸转氨酶 1 (BCAT1) 和支链氨基酸转氨酶 2 (BCAT2) 是编码两种同源 BCAT 酶的基因^[6]。其中 BCAT1 基因编码胞质型支链氨基酸转氨酶 (BCATc), BCAT2 基因编码线粒体型支链氨基酸转氨酶 (BCATm)^[29]。BCAT1 主要位于细胞质中, 在特定器官如大脑中高表达; 而 BCAT2 主要位于线粒体中, 并在多种组织中广泛表达, 如肝脏、肾脏等^[30]。目前研究表明 BCAT1 和 BCAT2 的调控机制和生理功能存在显著差异, BCAT2 主要在 c-Myc 诱导的胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中过表达, 而 BCAT1 在大多数肿瘤中过表达^[31, 32]。

RNA 结合蛋白 Musashi2 (MSI2)^[33]、HIF-1^[18]、c-Myc^[34, 35] 等转录因子可以结合 BCAT 基因的启动

子区域, 从而激活其转录表达。MSI2 是一种促进白血病发生的关键蛋白, 它可以与 BCAT1 的 mRNA 结合, 并正向调控 BCAT1 在白血病细胞中的表达^[33]。血管生成是肿瘤发生发展的一个关键过程, HIF-1 是促进肿瘤血管生成的主要因素^[36]。在缺氧条件下, GBM 细胞中 BCAT1 的 mRNA 和蛋白水平均被 HIF-1 上调^[18], 而 BCAT2 的表达不受缺氧或 HIF 的影响^[18]。在鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 组织中, c-Myc 可以直接结合 BCAT1 启动子区域的 c-Myc 结合位点并上调 BCAT1 的表达, c-Myc 和 BCAT1 mRNA 存在共表达关系, c-Myc 敲低将下调 BCAT1 mRNA 的表达^[35]。BCAT2 介导的 BCAA 代谢在 PDAC 的发展中起着关键作用。BCAT2 在小鼠和人类 PDAC 中表达升高, 在 PDAC 中, KRAS G12D 和 G12V 为主要突变, 分别占有 KRAS 突变的 40% 和 32%。通过胰腺特异性敲除 BCAT2 基因,

可以抑制 LSL-Kras^{G12D/+}; Pdx1-Cre (KC) 小鼠胰腺上皮内瘤变 (PanIN) 的进展^[7]。因此, 靶向 BCAT2 或降低膳食中的 BCAA 可能对阻止携带 KRAS 突变的胰腺癌的发生具有重要意义。此外, 转录因子固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 可激活胰腺癌细胞中 BCAT2 的转录^[37]。

BCAT1 在不同肿瘤中主要通过 PI3K/AKT、RAS/ERK、Wnt/ β -catenin 等信号通路发挥作用。BCAT1 作为一个重要的信号转导分子, 它可以调节 PI3K/AKT 和 RAS/ERK 两条主要信号通路, 以及核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 抗氧化通路, 从而影响三阴性乳腺癌细胞的增殖、迁移和抗氧化能力。BCATc 可以直接与 ERK2 结合, 并受 ERK2 等 MAPK 激酶的磷酸化过程调控。BCATc 下调可以抑制 Akt 和 ERK 的磷酸化, 上调 BCATc 则促进其磷酸化^[38]。相关研究证实 PI3K/AKT/mTOR 通路与 BCAT1 的调节密切相关, 并作为 BCAT1 的下游通路, 参与 BCAT1 的调控机制^[39]。BCAA 分解代谢在人乳腺癌中被激活, BCAT1 通过激活 mTOR 信号通路来增强线粒体的生物生成和功能, 从而促进乳腺癌细胞的生长^[32]。BCAT1 的高表达与肝癌患者的不良预后相关, 多因素分析显示 BCAT1 表达水平是肝癌预后的独立影响因素。BCAT1 通过激活 AKT 信号通路和上皮-间质转化 (EMT) 进程促进肝癌的发展, 抑制 BCAT1 基因的表达可导致 EMT 相关标志物表达水平的相应变化, 从而证实 BCAT1 可能通过 EMT 促进肝癌细胞的侵袭和迁移^[40]。另外, BCAT1 还促进肺癌 (lung cancer, LC) 的恶性进展^[41]。BCAT1 高表达与肺癌患者预后不良相关, 这归因于 BCAT1 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活效应。此外, BCAT1 还能通过上调 LC 细胞中基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP-7) 来促进 LC 细胞 EMT^[42]。以上证据表明, BCAT1 显著促进多种肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭。

2.2 BCKDH-BCKDK-PPM1K 复合物在肿瘤中的作用

BCKDH 调控 BCAA 脱羧和脱氢, 是 BCAAs 氧化途径中的限速酶^[4]。BCKDH 复合体中的 E1 α 亚基 (BCKDHA) 的下调会通过抑制脂肪酸的合成而损害 PDAC 细胞的增殖, 提示 BCKDH 可能与 BCAT2 具有协同抑制肿瘤生长的作用^[43]。BCKDH 的活性受到支链 α -酮酸脱氢酶激酶 (BCKDK) 和依赖于 Mg²⁺/Mn²⁺ 的蛋白磷酸酶 1K (PPM1K) 的严格调控^[44]。BCKDK 通过磷酸化 BCKDHA 来抑制

BCKDH 的活性; 而 PPM1K 作为一种磷酸酶, 可以去磷酸化 BCKDHA 并激活 BCKDH, 从而调控 BCAAs 的代谢^[5]。此外, PPM1K 通过调控 BCAA 水平间接影响 CDC20 蛋白表达, CDC20 进一步通过泛素化机制调控骨髓嗜生态病毒整合位点 1 (MEIS1) 和 P21 蛋白的稳定性, 这一过程对造血干细胞和白血病干细胞的功能很重要^[45]。

BCKDK 是支链氨基酸代谢途径中的限速酶^[46]。目前发现 BCKDK 与人类多种疾病有关, 是促进肿瘤细胞生长和增殖的关键分子^[47]。因此, BCKDK 已成为 BCAA 相关疾病和癌症的一个有吸引力的治疗靶点。用选择性的变构抑制剂 BT2 抑制 BCKDK 可增强 BCKDH 活性, 这与较低的血浆 BCAA 和 BCKA 浓度有关^[48]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞中 BCAA 水平显著升高, BCKDHA 表达下调, BCKDK 表达上调。BCKDK 介导 mTORC1 的异常激活促进了 NSCLC 细胞增殖并抑制细胞凋亡^[49]。在正常细胞和癌细胞中, Ras 相关蛋白 1A (Ras-related protein Rab-1A, Rab1A) 在调控 mTORC1 的氨基酸信号通路中发挥着关键作用。Rab1A 是一种小型的具有水解鸟苷三磷酸活性的酶 (GTPase), 是 mTORC1 的激活因子, 也是一种致癌基因。BCKDK 可能通过抑制 BCAA 分解代谢和增强 Rab1A-mTORC1 信号通路促进肿瘤细胞的增殖^[50]。在结直肠癌患者中, BCKDK 高表达与预后不良相关。结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 细胞系和异种移植模型实验显示 BCKDK 通过激活 MEK/ERK 通路促进肿瘤的发生。BCKDK 的下调抑制了 CRC 细胞在体内的迁移、侵袭及肺转移。BCKDK 通过降低上皮标记物 E-cadherin 的表达, 增加间质标记物 N-cadherin 和 vimentin 的表达, 促进上皮间质转化。此外, 结合磷酸化蛋白质组学分析, BCKDK 敲除实验揭示了 BCKDK 在调节包括 EMT 和转移在内的多种信号转导途径中的潜在作用。Src 在体内和体外均能磷酸化 BCKDK 的 Y246 位点, 敲除 Src 可下调 BCKDK 的磷酸化水平。重要的是, Src 激酶磷酸化 BCKDK 增强了其活性和稳定性, 从而促进了 CRC 细胞的迁移、侵袭和上皮间质转化^[51]。Zhai 等^[52]发现氨肽酶 N (APN, 又称 CD13) 在肝癌肿瘤组织和高转移细胞系中上调, APN 基因的敲除抑制了肝癌细胞的转移和增殖; 功能研究表明, APN 缺失会阻碍肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的 ERK 信号通路激活, 机制上证实 APN 介导了 BCKDK 的丝氨酸 31

(S31)位点的磷酸化,促进了BCKDK与ERK1/2的相互作用并使其磷酸化,从而激活HCC细胞的ERK信号通路。因此,APN/BCKDK/ERK轴可能成为HCC治疗的一个新的治疗靶点。BCKDK在乳腺癌(breast cancer, BC)细胞中过表达,与不良预后相关。BCKDK表达下调抑制了人BC细胞的体外迁移和体内肺转移;进一步研究发现,BCKDK能够抑制TRIM21与细胞骨架蛋白Talin1的结合,从而阻止Talin1的泛素化和降解,BCKDK/Talin1轴通过激活FAK/MAPK信号通路,影响细胞间连接和细胞外基质连接的形成,从而诱导上皮间质转化和促进BC细胞的转移^[53]。此外,BCKDK通过激活MEK/ERK信号通路促进卵巢癌(ovarian cancer, OC)细胞的增殖和迁移,表明靶向BCKDK-MEK轴可能为OC患者提供一种新的治疗策略^[54]。总之,阐明BCKDK发挥其生物学作用的机制,可以为发现癌症转移新标志物提供理论依据,也有助于开发癌症临床治疗的新疗法。

3 BCAA与肿瘤表观遗传调控

虽然癌症的发生和进展曾被视为是遗传性疾病,但现代医学史普遍认为它还涉及到表观遗传异常。表观遗传调控是通过改变基因表达而不改变DNA序列来影响细胞表型的遗传特征^[60]。表观遗传学机制主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA等^[61]。

3.1 BCAA与组蛋白甲基化

组蛋白甲基转移酶是一类可以催化组蛋白上的赖氨酸或精氨酸残基甲基化的酶,可以将一个、两个或三个甲基基团转移到组蛋白上。组蛋白甲基

化可以激活或抑制基因表达,在表观遗传调控中扮演重要角色^[62]。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中BCAT1的表达水平显著升高,使BCAT1催化氮从BCAAs转移到 α -KG,以产生谷氨酸和各异的BCKAs。 α -KG是多种组蛋白和DNA去甲基化酶活性的重要辅助因子, α -KG的水平降低导致细胞出现高甲基化表型,突变的异柠檬酸脱氢酶(IDH)可竞争性结合 α -KG生成致癌产物2-羟基戊二酸(2-HG),同时伴随DNA脱甲基化酶(TET2)失活,这将导致DNA甲基化增加,进而通过干扰基因转录和阻碍癌细胞的分化促进AML的发展。因此,IDH突变联合TET2失活可导致AML细胞DNA过度甲基化^[33, 57](表1)。2023年,Zou等^[63]发现,甲基转移酶样16蛋白(METTL16)介导的 N^6 -甲基腺苷(m^6A)表位转录组通过促进AML细胞中BCAT1和BCAT2的表达以及对BCAA代谢重新编程来发挥其致癌作用(表1)。此外,在HCC中,BCAT1基因表达增加导致甲基化减少^[63]。在肺癌细胞中,组蛋白修饰因子G9a和SUV39H1可以通过催化BCAT1基因启动子H3K9me2/3(二甲甲基化和三甲甲基化)来减少BCAT1启动子上的标记^[58](表1)。同样,在白血病中,导致H3K27甲基化的EZH2也可以抑制BCAT1的表达^[59](表1)。

3.2 BCAA与组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化通过减弱组蛋白与带负电的DNA之间的静电相互作用,增加DNA可及性,从而促进基因表达^[64]。这是由组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的相反作用来调节的,添加乙酰基会消除赖氨酸正电荷,使组蛋白与DNA之间的相互作用和结合力减弱,这会

表1 BCAA代谢途径相关蛋白的调控模式

调控基因	目的蛋白	表达变化	癌症实例	参考文献
SLFN5	LAT1	上调	前列腺癌	[55]
HIF-1/2	LAT1	上调	胶质母细胞瘤	[18]
MSI2	BCAT1	上调	白血病	[33]
HIF-1	BCAT1	上调	胶质母细胞瘤	[18]
c-Myc	BCAT1	上调	鼻咽癌、肺癌	[34-35]
METTL16	BCAT1/2	上调	急性髓系白血病	[56]
KRAS	BCAT2	上调	胰腺导管腺癌	[7]
SREBP1	BCAT2	上调	胰腺导管腺癌	[37]
Mutant IDH	BCAT1	下调	急性髓系白血病	[33, 57]
G9a	BCAT1	下调	肺癌	[58]
SUV39H1	BCAT1	下调	肺癌	[58]
EZH2	BCAT1	下调	白血病	[59]

使原本紧密缠绕的染色质结构松开, 转变为更宽松的构象。这种构象的改变有利于转录因子和 RNA 聚合酶等蛋白质进入, 激活基因的转录表达^[65]。在细胞核内, 乙酰辅酶 A 合成酶 (ACLY)、乙酰辅酶 A 合成酶短链家族成员 2 (ACSS2) 和脯氨酸脱氢酶复合体 (PDC) 等乙酰辅酶 A 产生酶的翻译后修饰及亚细胞定位可以影响它们在特定基因位点的催化活性, 进而调控相应基因的转录。通过葡萄糖 - 乙酰辅酶 A - 组蛋白乙酰化 - 基因表达的信号转导途径, 调控细胞在不同营养条件下的增殖和代谢状态^[66]。进一步研究发现, BCAA 以及赖氨酸被代谢为乙酰辅酶 A, 可以被 HATs 利用^[23]。例如, 衍生自亮氨酸的乙酰辅酶 A 可以影响蛋白质乙酰化, 并促进肿瘤生长。由赖氨酸衍生的乙酰辅酶 A 在大肠癌肿瘤细胞自我更新中发挥重要作用^[67]。有趣的是, 饥饿对果蝇神经元组蛋白修饰的影响是延缓衰老, 在喂食一周的低 BCAA 饮食后, 果蝇头部的 H3K9、H3K27 乙酰化水平和组蛋白 H3 丰度显著降低, 变体 H3.3 取代了组蛋白 H3, 而添加异亮氨酸则可以逆转这种影响^[68]。众所周知, 衰老和癌症的一些特征非常相似, 表现出很强的等同性。衰老一般通过引发基因组不稳定、表观遗传改变、慢性炎症促进肿瘤发生, 这些变化影响基因表达和其他重要的细胞过程, 进而加速衰老和与年龄相关疾病 (如癌症) 的进程^[69]。总体而言, 氨基酸在表观遗传调节和转录后调节中的作用体现在其作为 DNA 和组蛋白修饰的直接供体或中间体的角色上, 这些修饰影响癌细胞的生长、增殖和存活^[11]。

4 BCAA代谢与肿瘤免疫的关系

BCAA 代谢不仅影响肿瘤细胞自身, 还会影响肿瘤微环境, 尤其是与肿瘤免疫有关的细胞。通过靶向 BCAA 代谢途径的关键酶, 可以干扰肿瘤细胞的代谢, 同时可能恢复免疫细胞的功能, 增强免疫应答^[50]。肿瘤微环境是一个动态变化的复杂系统。除了 BCAA 外, 肿瘤微环境中还富集了葡萄糖、乳酸、脂肪酸等多种营养物质, 这些营养物质之间可能存在复杂的代谢交叉调控和竞争利用关系, 共同影响肿瘤细胞和免疫细胞的代谢和功能^[70]。由于肿瘤细胞生长快速, 肿瘤组织对葡萄糖的需求高于正常组织, 而葡萄糖的摄取及转运、糖酵解等过程又对塑造肿瘤微环境起到关键作用^[71]。乳酸通过上调葡萄糖转运蛋白 GLUT1 表达来增加乳腺癌细胞对葡萄糖的摄取。此外, 低氧条件也能通过激活

HIF-1 信号通路, 增加 GLUT1 和 GLUT3 的表达, 从而促进了肿瘤细胞对葡萄糖的利用, 促进肿瘤的发生发展^[72]。BCAA 与肿瘤细胞关联最明确的机制是 mTORC1 信号的激活, mTORC1 信号过度活化与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关。除了 mTOR 途径外, 在葡萄糖和脂质代谢框架内的 PI3K/AKT、AMPK 途径可能是了解 BCAA 在癌症中重要作用的切入点。BCAA 在蛋白质合成中充当基本单位, 并通过谷氨酸 - 谷氨酰胺轴间接为核苷酸和非必需氨基酸生物合成提供氮源, 促进蛋白质合成, 调节细胞信号通路, 从而影响肿瘤细胞的增殖、转移^[73]。此外, BCAA 代谢途径可以通过增强 T 细胞分泌细胞因子、抑制糖酵解、调节信号转导途径和抑制巨噬细胞的吞噬来减弱免疫细胞的功能。一项针对离体猫 T 细胞的研究表明, 高浓度的亮氨酸可以刺激 T 细胞分泌 IL-10, 从而抑制免疫应答^[74]。另一项研究发现, 高支链氨基酸饮食会降低感染流感病毒小鼠的存活率, 可能是因为 CD8⁺ T 细胞数量增加, 伴随着细胞毒性细胞因子的过度表达, 最终导致组织损伤^[75]。高表达 BCAT 促进肿瘤细胞生长和增殖的同时也抑制 CD8⁺ T 细胞对肿瘤的杀伤作用^[76]。在 BCAT 高表达的肿瘤细胞中, 可以产生免疫抑制性细胞因子如 IL-10 和 TGF- β , 从而抑制抗肿瘤免疫反应^[77]。抑制 BCAT 可以增强 T 细胞的糖酵解, 从而为 T 细胞提供更多能量以支持其抗肿瘤效应。总体来说, 高表达 BCAT 通过调节氨基酸和 mTORC1 信号通路, 影响 T 细胞的分化和功能, 从而参与调控肿瘤微环境中的免疫抑制, 促进肿瘤的生长^[78-79]。除了 BCAA 代谢关键酶, BCAA 代谢分解产物 BCKAs 也会影响免疫应答。当将 BCKAs 添加到巨噬细胞培养基中时, 巨噬细胞吞噬颗粒的能力下降, 并呈现剂量依赖关系, 这表明 BCKAs 可以抑制免疫应答。猜测 BCKAs 可能通过影响细胞内一些信号通路, 如 NF- κ B 通路来调控巨噬细胞的吞噬能力, 巨噬细胞在摄取 BCKAs 后可能会导致胞内 Ca²⁺ 浓度和细胞膜的流动性发生变化, 从而影响吞噬小体的形成和吞噬作用, 但该研究没有进一步探讨原因^[80]。T 细胞受体 (TCR) 信号可上调 LAT1 (SLC7A5) 表达, 增加亮氨酸摄取, 这是 T 细胞应对肿瘤微环境氨基酸竞争自我保护机制^[81]。有意思的是, LAT1 是一种双向转运蛋白, 可以调节亮氨酸的内流和谷氨酰胺的外流^[82]。而另一种转运蛋白氨基酸转运体 SLC1A5 则可介导谷氨酰胺的摄取, 这些转运蛋白在维持细胞氨基酸平衡中发挥关键作用^[83]。此外,

BCAA 代谢还可通过 SLC3A2 影响调节性 T (Treg) 细胞, SLC3A2 缺失会导致 Treg 细胞数量和功能下降, 抑制免疫应答^[84]。

5 BCAA 膳食补充剂在肿瘤治疗中的作用

90 多年前, Warburg 提出即使在充足氧的条件下肿瘤细胞也优先采用糖酵解途径产生能量, 这一开创性发现将代谢重编程确立为癌症的第一个显著特征。癌症代谢领域研究随后揭示了癌症的额外代谢变化, 包括 TCA 循环和磷酸戊糖途径^[85]。然而, 最近研究揭示了大量非碳代谢对癌症细胞生存的贡献, 氨基酸是所有细胞生存所需要的重要营养物质, 在癌症中经历了重新编程的新陈代谢^[86]。

长期的手术应激和晚期恶性疾病转导致全身性分解代谢, 其特征是肌肉蛋白质消耗和骨骼肌支链氨基酸氧化。BCAA 氧化为肌肉和其他器官提供能量, 并构成氨基酸合成的前体, 以补充分解代谢状态下耗尽的丙氨酸和谷氨酰胺^[73, 87]。支链氨基酸, 尤其是亮氨酸, 在刺激蛋白质合成、抑制蛋白质水解和促进谷氨酰胺合成中发挥重要作用^[13]。临床研究表明, 在放疗或药物治疗期间口服 BCAA 可以改善肝癌患者的生化指标和氨基酸谱, 生化指标包括白蛋白 (ALB)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 等, 氨基酸谱则是指人体内各种氨基酸的相对含量和比例, BCAA 补充可以增加肝癌患者血浆中缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的水平, 这有助于减轻肝癌患者营养不良的状态并改善患者预后^[9]。膳食摄入 BCAA 可以进一步预防射频消融和支持治疗后的 HCC 复发, 并保护肝功能^[88]。一方面, BCAA 积累可以促进 CD8⁺ T 细胞中的糖酵解和氧化磷酸化, 导致相关代谢产物富集, 增强 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤功能。进一步分析表明, BCAAs 可以通过 PI3K-AKT-mTORC1-FoxO1 信号通路上调葡萄糖转运蛋白 GLUT1 的表达, 从而增加葡萄糖摄取, 改变下游代谢特征^[89]。另一方面, 来自于人群的研究结果显示高 BCAAs 能够增强 CD8⁺ T 细胞的功能, 在接受抗 PD-1 治疗的晚期非小细胞肺癌患者中, BCAA 水平较高的患者表现出更佳的疗效和预后^[89]。有趣的是, BCAA 口服补充不仅可以改善肝硬化患者的营养状态, 还可以提高中性粒细胞吞噬功能, 同时增强淋巴细胞及自然杀伤细胞活性, 从而有效降低功能性肝硬化患者感染细菌和病毒的风险^[90]。尽管近期研究发现, 饮食中 BCAA 水平似乎与 PDAC^[7]、小鼠肝癌^[76]

等肿瘤的发生和发展有正相关性, 但是否可以通过控制饮食中 BCAA 摄入量来治疗癌症还需要进一步的全面研究。总之, 这些发现强调了 BCAA 在癌症研究中的潜在重要性, 但同时也指出了口服 BCAA 在临床应用前亟须解决的难题。

6 展望

BCAA 代谢在癌症发展中的作用已成为近年来研究的热点。BCAA 代谢中的转运体和关键酶在肿瘤发展中扮演着重要角色, 参与营养物质生成、激活信号通路以及塑造表观遗传学图谱等过程。与正常组织相比, 多种肿瘤组织中 BCAA 水平和代谢通路的关键酶 (如 BCAT、BCKDH) 存在升高的现象, 然而不同肿瘤中 BCAA 代谢酶的表达和活性又存在定量或定性上的差异。BCAA 可作为关键营养源供应免疫细胞, 调节 T 细胞的增殖、分化以及发挥效应功能, 并影响巨噬细胞和树突状细胞行使功能。然而, BCAA 代谢与癌症的确切关系仍然复杂并且不完全清楚, 机制研究还不够深入。BCAA 代谢标志物用于癌症筛查和诊断的应用研究还处在初步状态, 而 BCAA 代谢作为癌症治疗的新靶点的研究也很匮乏。未来可重点揭示 BCAA 代谢途径如何在癌症发生和发展中起作用, 探究 BCAA 代谢途径在特定癌症类型中的角色以及它们作为相关生物标记物联合肿瘤靶向治疗的潜能。

[参 考 文 献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [2] Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 333-58
- [3] Wei Z, Liu X, Cheng C, et al. Metabolism of amino acids in cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 603837
- [4] Peng H, Wang Y, Luo W. Multifaceted role of branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Oncogene*, 2020, 39: 6747-56
- [5] Sivanand S, Vander Heiden MG. Emerging roles for branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Cancer Cell*, 2020, 37: 147-56
- [6] Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond)*, 2018, 15: 33
- [7] Li JT, Yin M, Wang D, et al. BCAT2-mediated BCAA catabolism is critical for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 167-74
- [8] Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating

- branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med*, 2014, 20: 1193-8
- [9] Lee IJ, Seong J, Bae JI, et al. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid (BCAA) during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: a double-blind randomized study. *Cancer Res Treat*, 2011, 43: 24-31
- [10] Zhang S, Zeng X, Ren M, et al. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol*, 2017, 8: 10
- [11] Neinstat M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 139-64
- [12] Kamphorst JJ, Nofal M, Commisso C, et al. Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein. *Cancer Res*, 2015, 75: 544-53
- [13] Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 723-36
- [14] Wang Q, Holst J. L-type amino acid transport and cancer: targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia. *Am J Cancer Res*, 2015, 5: 1281-94
- [15] del Amo EM, Urtti A, Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35: 161-74
- [16] Salisbury TB, Arthur S. The regulation and function of the L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2373
- [17] Cormerais Y, Massard PA, Vucetic M, et al. The glutamine transporter ASCT2 (SLC1A5) promotes tumor growth independently of the amino acid transporter LAT1 (SLC7A5). *J Biol Chem*, 2018, 293: 2877-87
- [18] Zhang B, Chen Y, Shi X, et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 195-206
- [19] Baracos VE, Mackenzie ML. Investigations of branched-chain amino acids and their metabolites in animal models of cancer. *J Nutr*, 2006, 136: 237s-42s
- [20] Bröer A, Wagner CA, Lang F, et al. The heterodimeric amino acid transporter 4F2hc/y+LAT2 mediates arginine efflux in exchange with glutamine. *Biochem J*, 2000, 349 Pt 3: 787-95
- [21] Yoneshiro T, Wang Q, Tajima K, et al. BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44. *Nature*, 2019, 572: 614-9
- [22] Hutson SM, Sweatt AJ, Lanoue KF. Branched-chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *J Nutr*, 2005, 135: 1557s-64s
- [23] Guertin DA, Wellen KE. Acetyl-CoA metabolism in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 156-72
- [24] Wang C, Cui W, Yu B, et al. Role of succinylation modification in central nervous system diseases. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102242
- [25] Lu K, Han D. A review of the mechanism of succinylation in cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101: e31493
- [26] Dai X, Zhou Y, Han F, et al. Succinylation and redox status in cancer cells. *Front Oncol*, 2022, 12: 1081712
- [27] Duan Y, Li F, Li Y, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*, 2016, 48: 41-51
- [28] Bezsudnova EY, Stekhanova TN, Suplatov DA, et al. Experimental and computational studies on the unusual substrate specificity of branched-chain amino acid aminotransferase from *Thermoproteus uzoniensis*. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 607: 27-36
- [29] Follett A, Figueroa L, Boyer M, et al. The oncogene MYC regulates the branched chain amino acid metabolism and mTOR signaling in diffuse large B cell lymphoma. *FASEB J*, 2022, 36: R5120
- [30] Mayers JR, Vander Heiden MG. BCAT1 defines gliomas by IDH status. *Nat Med*, 2013, 19: 816-7
- [31] Zhang ZY, Monleon D, Verhamme P, et al. Branched-chain amino acids as critical switches in health and disease. *Hypertension*, 2018, 72: 1012-22
- [32] Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486: 224-31
- [33] Hattori A, Tsunoda M, Konuma T, et al. Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukaemia. *Nature*, 2017, 545: 500-4
- [34] Wang B, Shen XY, Pan LY, et al. The HDAC2-MTA3 interaction induces nonsmall cell lung cancer cell migration and invasion by targeting c-Myc and cyclin D1. *Mol Carcinog*, 2023, 62: 1630-44
- [35] Zhou W, Feng X, Ren C, et al. Over-expression of BCAT1, a c-Myc target gene, induces cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer*, 2013, 12: 53
- [36] Chakroborty D, Sarkar C, Mitra RB, et al. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 4349-56
- [37] Dey P, Baddour J, Muller F, et al. Genomic deletion of malic enzyme 2 confers collateral lethality in pancreatic cancer. *Nature*, 2017, 542: 119-23
- [38] Shafei MA, Forshaw T, Davis J, et al. BCATc modulates crosstalk between the PI3K/Akt and the Ras/ERK pathway regulating proliferation in triple negative breast cancer. *Oncotarget*, 2020, 11: 1971-87
- [39] Shu X, Zhan PP, Sun LX, et al. BCAT1 activates PI3K/AKT/mTOR pathway and contributes to the angiogenesis and tumorigenicity of gastric cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 659260
- [40] Ding Y, Wang X, Lu S, et al. BCAT1, as a prognostic factor for HCC, can promote the development of liver cancer through activation of the AKT signaling pathway and EMT. *J Mol Histol*, 2023, 54: 25-39
- [41] Yu M, Zhao Q, Li J, et al. BCAT1 promotes lung adenocarcinoma progression through enhanced mitochondrial function and NF- κ B pathway activation. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23: 760-9
- [42] Lin X, Tan S, Fu L, et al. BCAT1 Overexpression promotes

- proliferation, invasion, and Wnt signaling in non-small cell lung cancers. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3583-94
- [43] Lee JH, Cho YR, Kim JH, et al. Branched-chain amino acids sustain pancreatic cancer growth by regulating lipid metabolism. *Exp Mol Med*, 2019, 51: 1-11
- [44] White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase. *Cell Metab*, 2018, 27: 1281-93.e1287
- [45] Liu X, Zhang F, Zhang Y, et al. PPM1K regulates hematopoiesis and leukemogenesis through CDC20-mediated ubiquitination of MEIS1 and p21. *Cell Rep*, 2018, 23: 1461-75
- [46] Du C, Liu WJ, Yang J, et al. The role of branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in metabolic disorders. *Front Nutr*, 2022, 9: 932670
- [47] Maguolo A, Rodella G, Giorgetti A, et al. A gain-of-function mutation on BCKDK gene and its possible pathogenic role in branched-chain amino acid metabolism. *Genes (Basel)*, 2022, 13: 233
- [48] East MP, Laitinen T, Asquith CRM. BCKDK: an emerging kinase target for metabolic diseases and cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 498
- [49] Wang Y, Xiao J, Jiang W, et al. BCKDK alters the metabolism of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10: 4459-76
- [50] Xue M, Xiao J, Jiang W, et al. Loss of BCAA catabolism enhances Rab1A-mTORC1 signaling activity and promotes tumor proliferation in NSCLC. *Transl Oncol*, 2023, 34: 101696
- [51] Tian Q, Yuan P, Quan C, et al. Phosphorylation of BCKDK of BCAA catabolism at Y246 by Src promotes metastasis of colorectal cancer. *Oncogene*, 2020, 39: 3980-96
- [52] Zhai M, Yang Z, Zhang C, et al. APN-mediated phosphorylation of BCKDK promotes hepatocellular carcinoma metastasis and proliferation via the ERK signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 396
- [53] Xu C, Yang K, Xuan Z, et al. BCKDK regulates breast cancer cell adhesion and tumor metastasis by inhibiting TRIM21 ubiquitinate talin1. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 445
- [54] Li H, Yu D, Li L, et al. BCKDK promotes ovarian cancer proliferation and migration by activating the MEK/ERK signaling pathway. *J Oncol*, 2022, 2022: 3691635
- [55] Martinez RS, Salji MJ, Rushworth L, et al. SLFN5 regulates LAT1-mediated mTOR activation in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 2021, 81: 3664-78
- [56] Han L, Dong L, Leung K, et al. METTL16 drives leukemogenesis and leukemia stem cell self-renewal by reprogramming BCAA metabolism. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 52-68.e13
- [57] Raffel S, Falcone M, Kneisel N, et al. BCAT1 restricts α KG levels in AML stem cells leading to IDHmut-like DNA hypermethylation. *Nature*, 2017, 551: 384-8
- [58] Wang Y, Zhang J, Ren S, et al. Branched-chain amino acid metabolic reprogramming orchestrates drug resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cell Rep*, 2019, 28: 512-25.e516
- [59] Gu Z, Liu Y, Cai F, et al. Loss of EZH2 reprograms BCAA metabolism to drive leukemic transformation. *Cancer Discov*, 2019, 9: 1228-47
- [60] Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 27-36
- [61] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007, 128: 635-8
- [62] Gong F, Miller KM. Histone methylation and the DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 780: 37-47
- [63] Zou H, Liao M, Xu W, et al. Data mining of the expression and regulatory role of BCAT1 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2019, 18: 5879-88
- [64] He R, Dantas A, Riabowol K. Histone acetyltransferases and stem cell identity. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 2407
- [65] Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, et al. Gene expression profiling of multiple histone deacetylase (HDAC) inhibitors: defining a common gene set produced by HDAC inhibition in T24 and MDA carcinoma cell lines. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2: 151-63
- [66] Sivanand S, Viney I, Wellen KE. Spatiotemporal control of acetyl-CoA metabolism in chromatin regulation. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43: 61-74
- [67] La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 63-70
- [68] Weaver KJ, Holt RA, Henry E, et al. Effects of hunger on neuronal histone modifications slow aging in *Drosophila*. *Science*, 2023, 380: 625-32
- [69] López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, et al. Metahallmarks of aging and cancer. *Cell Metab*, 2023, 35: 12-35
- [70] Elia I, Haigis MC. Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism. *Nat Metab*, 2021, 3: 21-32
- [71] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324: 1029-33
- [72] Ancy PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer -- from tumor cells to the tumor microenvironment. *FEBS J*, 2018, 285: 2926-43
- [73] Jung MK, Okekunle AP, Lee JE, et al. Role of branched-chain amino acid metabolism in tumor development and progression. *J Cancer Prev*, 2021, 26: 237-43
- [74] Paßlack N, Doherr MG, Zentek J. Effects of free amino acids on cytokine secretion and proliferative activity of feline T cells in an in vitro study using the cell line MYA-1. *Cytotechnology*, 2016, 68: 1949-61
- [75] Sun Y, He Z, Li J, et al. Gentamicin induced microbiome adaptations associate with increased BCAA levels and enhance severity of influenza infection. *Front Immunol*, 2020, 11: 608895
- [76] Ericksen RE, Lim SL, McDonnell E, et al. Loss of BCAA catabolism during carcinogenesis enhances mTORC1 activity and promotes tumor development and progression. *Cell Metab*, 2019, 29: 1151-65.e1156

- [77] Martin SB, Reiche WS, Fifelski NA, et al. Leucine and branched-chain amino acid metabolism contribute to the growth of bone sarcomas by regulating AMPK and mTORC1 signaling. *Biochem J*, 2020, 477: 1579-99
- [78] Yang L, Chu Z, Liu M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 59
- [79] Ananieva EA, Patel CH, Drake CH, et al. Cytosolic branched chain aminotransferase (BCATc) regulates mTORC1 signaling and glycolytic metabolism in CD4⁺ T cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 18793-804
- [80] Silva LS, Poschet G, Nonnenmacher Y, et al. Branched-chain ketoacids secreted by glioblastoma cells via MCT1 modulate macrophage phenotype. *EMBO Rep*, 2017, 18: 2172-85
- [81] Wang W, Zou W. Amino acids and their transporters in T cell immunity and cancer therapy. *Mol Cell*, 2020, 80: 384-95
- [82] Häfliger P, Charles RP. The L-type amino acid transporter LAT1 -- an emerging target in cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2428
- [83] Xu F, Wang H, Pei H, et al. SLC1A5 prefers to play as an accomplice rather than an opponent in pancreatic adenocarcinoma. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 800925
- [84] Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, et al. Slc3a2 mediates branched-chain amino-acid-dependent maintenance of regulatory T cells. *Cell Rep*, 2017, 21: 1824-38
- [85] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 325-37
- [86] Xu E, Ji B, Jin K, et al. Branched-chain amino acids catabolism and cancer progression: focus on therapeutic interventions. *Front Oncol*, 2023, 13: 1220638
- [87] Choudry HA, Pan M, Karinch AM, et al. Branched-chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr*, 2006, 136: 314s-18s
- [88] Nojiri S, Fujiwara K, Shinkai N, et al. Effects of branched-chain amino acid supplementation after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Nutrition*, 2017, 33: 20-7
- [89] Yao CC, Sun RM, Yang Y, et al. Accumulation of branched-chain amino acids reprograms glucose metabolism in CD8⁺ T cells with enhanced effector function and anti-tumor response. *Cell Rep*, 2023, 42: 112186
- [90] Nakamura I. Impairment of innate immune responses in cirrhotic patients and treatment by branched-chain amino acids. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 7298-305