

SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 在胃肠道肿瘤中的研究进展*

汪亦君 夏丽敏*

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科,湖北武汉 430030

摘要 近年来,胃肠道肿瘤在全球的发病率和死亡率居高不下,了解其发病机制对肿瘤治疗至关重要。肿瘤细胞广泛地重编程其氨基酸代谢途径以支持其增加的生物合成和能量需求。氨基酸转运蛋白控制氨基酸在细胞脂质膜上的运输,对维持体内稳态和肿瘤代谢需求至关重要。不同的细胞状态需要与其功能需求相兼容的氨基酸转运体的表达和功能。SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 都属于 SLC38 家族系统 A 氨基酸转运蛋白,可以转运丙氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、天冬酰胺等氨基酸。SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 在许多代谢疾病和肿瘤疾病中发挥着不可忽视的作用。本文对 SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 在胃肠道肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词 胃肠道肿瘤;氨基酸转运蛋白;溶质载体;钠离子依赖的中性氨基酸转运蛋白

中图分类号 R735.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230103

Recent research progress of SNAT1, SNAT2, SNAT4 in gastrointestinal cancer WANG Yi-jun, XIA Li-min*. *Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China*

Corresponding author: XIA Li-min, E-mail: xialimin@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract The morbidity and mortality of gastrointestinal cancers remain high worldwide in recent years. Therefore, understanding the pathogenesis of these diseases is crucial for cancer treatment. Cancer cells reprogram their amino acid metabolism pathways to meet their increased biosynthetic and bioenergetic demands. Amino acid transporters control amino acid transport on the cellular lipid membranes and are essential for maintaining body homeostasis and meeting tumor metabolic demands. Distinct cellular states require amino acid transporter expression and function compatible with their functional requirements. SNAT1, SNAT2 and SNAT4 belong to the system A amino acid transporter of the SLC38 family and can transport amino acids such as alanine, serine, glutamine, cysteine, and asparagine. SNAT1, SNAT2 and SNAT4 play significant roles in many metabolic and neoplastic diseases. This review summarizes the research progress of SNAT1, SNAT2, and SNAT4 in gastrointestinal cancers.

Key words Gastrointestinal cancers; Amino acid transporters; Solute carrier; Sodium-coupled neutral amino acid transporter

2020 年,针对全球 185 个国家中 36 种癌症统计结果显示,胃肠道肿瘤是全世界各个地区发病和死亡的重要原因。食管癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌和胰腺癌的新发病率占有所有肿瘤的 25.7%,结直肠癌、肝癌、胃癌的死亡率则分别以 9.4%、8.3% 和 7.7%,位列癌症死亡原因的 3~5 名^[1]。胃肠道肿瘤居高不下的发病率和死亡率是全球公共卫生安全的重大挑战。

氨基酸是所有活细胞的必须营养物质,维持氨基酸稳态是满足细胞蛋白质合成和代谢的必要保证。癌细胞等处于过度增殖状态的细胞需要大量的氨基酸以支持细胞增殖和癌症进展^[2]。作为亲水性物质,氨基酸的跨膜运输是由溶质载体(solute

carrier,SLC)超家族所介导。SLC 超家族包含了超过 400 种转运蛋白,是仅次于 G 蛋白偶联受体的人类第二大膜蛋白家族^[3]。SLC 转运蛋白分布于体内多种生物膜上,负责氨基酸、核苷酸、糖、盐离子和药物等溶质的跨膜运输。截至目前,约有 60 多个 SLC 成员被发现以氨基酸为主要底物,这些 SLCs 也被称为氨基酸转运蛋白。根据同源性,这些氨基酸转运蛋白被划分为 SLC1、SLC3、SLC6、SLC7、SLC15、SLC17、SLC18、SLC25、SLC32、SLC36 和 SLC38 几个家族^[4,5]。通常细胞膜上会表达多个功能相同的 SLCs,这些氨基酸转运蛋白与氨基酸底物之间的关系并非一一对应。一种转运蛋白可以有多种底物,一种氨基酸也可以通过多种转运蛋白转运。氨基酸

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82273310; No:81972237),湖北省自然科学基金创新群体项目(No:2022CFA016)

*通信作者:夏丽敏,E-mail:xialimin@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

转运载体不仅参与许多代谢性疾病进程,与恶性肿瘤的发生发展也密切相关。

SLC38 家族编码钠离子依赖性的中性氨基酸转运体(sodium-dependent neutral amino acid transporter,SNAT),负责转运中性氨基酸的净运输,共有 11 个成员(SNAT1-11)。根据功能特性和转运模式,SNAT 可以被大致分为系统 A 氨基酸转运蛋白和系统 N 氨基酸转运蛋白^[5]。系统 A 亚型主要由 SNAT1 (SLC38A1)、SNAT2 (SLC38A2) 和 SNAT4 (SLC38A4) 3 个高度同源的亚型组成,是主要的 Na⁺ 依赖的净氨基酸转运系统,广泛地转运丙氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺等小氨基酸。底物类似物 N-甲基-氨基异丁酸(MeAIB)可以抑制其转运活性。虽然同属于 SNAT 家族,系统 N 亚型的与 A 亚型在结构、底物偏好和转运活性方面均有较大差异。例如系统 N 亚型底物范围较 A 亚型更窄,特异性地转运谷氨酰胺、天冬酰胺和组氨酸等侧链中含氮的氨基酸,转运机制较 A 亚型也更为复杂,主要包含 SNAT3、SNAT5、SNAT7^[5,6]。

回溯文献可以发现系统 A 亚型失调在多种肿瘤,包括胃肠道肿瘤的发生和进展中发挥重要作用。本文总结 SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 在胃肠道肿瘤疾病中的研究进展。

SNAT1 在胃肠道肿瘤中的表达及功能

SNAT1 在食管癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌和胰腺癌中均有报告显示表达升高。在正常肝脏中,SNAT1 仅仅在门静脉周围少量表达。然而在肝炎、肝硬化和肝癌组织中,SNAT1 的表达普遍升高。尤其是在肝癌组织中,其表达水平较癌前病变进一步升高^[7]。Park 等^[8]发现,SNAT1 可以作为 Hippo 肿瘤抑制通路的主要效应因子 YAP1/TAZ 激活哺乳动物雷帕霉素复合物靶蛋白 1(mTORC1)的关键下游效应物,发挥促进肝癌细胞增殖生长的作用。临床队列分析及生信分析显示,较高的 SNAT1 表达可能与肝癌不良预后和生存期缩短具有相关性^[8~10]。通过对 896 例胃癌确诊患者手术切除样本的癌及癌旁组织进行免疫组织化学分析发现,SNAT1 在癌旁正常胃黏膜组织中的表达含量极低或检测不到,而在超过 50% 的胃癌样品中呈强阳性^[11]。胃癌组织 SNAT1 的表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移、TNM 分期及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)表达等临床病理具有显著相关性^[11]。敲低胃癌细胞株内的 SNAT1 表达后,肿瘤

细胞的增殖和迁移能力显著减弱,而细胞侵袭能力和凋亡未被显著影响^[11]。这一现象在胰腺癌中也有发现,即选择性抑制 SNAT1 的表达可显著抑制胰腺癌细胞系的增殖和迁移。而肿瘤细胞的侵袭性未受影响^[12]。此外,SNAT1 在结肠癌中的表达较癌旁组织中也有所升高^[13~15]。SNAT1 的上调与结肠肿瘤浸润深度和疾病晚期显著相关^[14]。过表达结肠癌细胞系中 SNAT1 促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[14]。反之敲低 SNAT1 削弱了结直肠癌细胞的增殖和入侵,促进肿瘤细胞凋亡^[13,16]。

SNAT2 在胃肠道肿瘤中的表达及功能

丙氨酸是 SNAT2 的最佳转运底物。Parker 等发现 SNAT2 是胰腺导管腺癌细胞维持丙氨酸水平所必须的,胰腺导管腺癌细胞依靠上调 SNAT2 以供应其增加的丙氨酸需求。在 SNAT2 存在的情况下,细胞能够主动再摄取被动分泌的脱酯化丙氨酸,增加细胞内的丙氨酸水平并抵消被动外排的丙氨酸。而缺乏 SNAT2 的肿瘤细胞则不能浓缩细胞内丙氨酸,因而经历严重的代谢危机,导致肿瘤生长明显受损^[17]。靶向 SNAT2 给药发现,丙氨酸转运的缺失可以使完全形成的肿瘤发生显著且持久的肿瘤消退^[17]。此外,SNAT2 还是重要的谷氨酰胺转运蛋白。SNTA2 在 KRAS 突变结直肠癌细胞系中也被发现过表达^[18]。KRAS 是人类结直肠癌中突变最广泛的癌基因之一。KRAS 突变的结肠癌细胞需要通过谷胱甘肽和大分子合成促进能量代谢和氧化还原^[18,19]。Kandasamy 等^[18]发现,致癌的 KRAS 通过 Hippo 信号效应分子 YAP1 触发 SNAT2 等特定的氨基酸转运蛋白的上调,增加细胞内谷氨酰胺的蓄积,维持蛋白质的合成,激活 mTORC1,促进结直肠癌细胞增殖。同样地,在胃癌细胞系中观察到 SNAT2 过表达显著增加胃癌细胞中谷氨酰胺的消耗,并增加干细胞标记物的表达、成球能力和乙醛脱氢酶活性。剥夺谷氨酰胺可以消除 SNAT2 介导的对胃癌细胞干细胞性的促进作用^[20]。此外,SNAT2 在肝炎、肝硬化和肝癌组织中的表达也普遍升高。然而,与 SNAT1 不同的是,SNAT2 在肝癌癌前病变向肝癌恶化过程中,表达含量反而有所下降^[7],这体现了 SNAT 表达调控机制的多样性。

SNAT4 在胃肠道肿瘤中的表达及功能

SNAT4 的表达模式与 SNAT1 和 SNAT2 有所不同。GTExRNA-Seq 数据显示,SNAT4 是一种主要在

肝脏中表达的膜蛋白,且是在成人肝脏中表达,而在胎儿肝脏和肝细胞癌中沉默,这可能与 DNA 甲基化调控有关^[21]。SNAT4 在肝癌细胞中被发现可提高 AXIN1 蛋白的稳定性,并通过上调 AXIN1 和抑制 Wnt/ β -catenin/MYC 轴来上调线粒体生酮酶 HMGCS2 的表达。HMGCS2 通过多种机制诱导酮体产生、诱导线粒体脂肪酸氧化和抑制糖酵解,发挥肿瘤抑制作用。肝癌细胞系中 SNAT4 的表达缺失可以降低细胞中丙氨酸、组氨酸、甘氨酸、缬氨酸和赖氨酸的浓度,减缓肿瘤生长^[21]。

尽管上述研究展示了 SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 作为胃肠道肿瘤潜在靶点的可能性,但是其促进肿瘤发病的确切机制仍然有待深究,靶向药物的疗效也有待进一步验证。越来越多的证据表明,转运蛋白与机体免疫反应密切相关^[22]。SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 作为重要的氨基酸转运蛋白,可以调节适应性和先天性免疫系统内的代谢活性细胞^[23,24]。截至目前,其与胃肠道肿瘤免疫的研究尚未见开展。在未来,更多的研究可以深入探讨 SNAT1、SNAT2 和 SNAT4 在肿瘤代谢和肿瘤免疫之间是否存在串扰,为肿瘤靶向治疗提供新的思路。

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[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 271(1): 209-249.
- 2 Lukey MJ, Katt WP, Cerione RA. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(5): 796-804.
- 3 Morioka S, Perry JSA, Raymond MH, et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release[J]. Nature, 2018, 563(7733): 714-718.
- 4 Schweikhard ES, Ziegler CM. Amino acid secondary transporters: toward a common transport mechanism[J]. Curr Top Membr, 2012, 70: 1-28.
- 5 Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MGA, et al. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects[J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(2-3): 571-585.
- 6 Mackenzie B, Erickson JD. Sodium-coupled neutral amino acid (System N/A) transporters of the SLC38 gene family[J]. Pflugers Arch, 2004, 447(5): 784-795.
- 7 Kondoh N, Imazeki N, Arai M, et al. Activation of a system A amino acid transporter, ATA1/SLC38A1, in human hepatocellular carcinoma and preneoplastic liver tissues[J]. Int J Oncol, 2007, 31(1): 81-87.
- 8 Park Y-Y, Sohn BH, Johnson RL, et al. Yes-associated protein 1 and

transcriptional coactivator with PDZ-binding motif activate the mammalian target of rapamycin complex 1 pathway by regulating amino acid transporters in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 159-172.

- 9 Liu Y, Yang Y, Jiang L, et al. High expression levels of SLC38A1 are correlated with poor prognosis and defective immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. J Oncol, 2021: 5680968.
- 10 Cai C, Lin J, Li J, et al. miRNA-432 and SLC38A1 as predictors of hepatocellular carcinoma complicated with alcoholic steatohepatitis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 4832611.
- 11 Xie J, Li P, Gao H-F, et al. Overexpression of SLC38A1 is associated with poorer prognosis in Chinese patients with gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 70.
- 12 Xie J, Chen Z, Liu L, et al. shRNA-mediated SLC38a1 silencing inhibits migration but not invasiveness of human pancreatic cancer cells[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(5): 514-519.
- 13 Yu J, Chen X, Li J, et al. CircRUNX1 functions as an oncogene in colorectal cancer by regulating circRUNX1/miR-485-5p/SLC38A1 axis[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(7): e13540.
- 14 Zhou F-F, Xie W, Chen S-Q, et al. SLC38A1 promotes proliferation and migration of human colorectal cancer cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technol(Med Sci), 2017, 37(1): 30-36.
- 15 Wu R, Tang S, Wang Q, et al. Hsa_circ_0003602 contributes to the progression of colorectal cancer by mediating the miR-149-5p/SLC38A1 axis[J]. Gut Liver, 2022, 10: 5009/gnl210542.
- 16 Wang S, Du H, Sun P. Long noncoding RNA NEAT1 contributes to the tumorigenesis of colorectal cancer through regulating SLC38A1 expression by sponging miR-138[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2021, 36(9): 793-802.
- 17 Parker SJ, Amendola CR, Hollinshead KER, et al. Selective alanine transporter utilization creates a targetable metabolic niche in pancreatic cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(7): 1018-1037.
- 18 Kandasamy P, Zlobec I, Nydegger DT, et al. Oncogenic KRAS mutations enhance amino acid uptake by colorectal cancer cells via the hippo signaling effector YAP1[J]. Mol Oncol, 2021, 15(10): 2782-2800.
- 19 Zhu G, Pei L, Xia H, et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 143.
- 20 Nie K, Cai M. SNAT2/SLC38A2 confers the stemness of gastric cancer cells via regulating glutamine level[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(7): 2948-2956.
- 21 Li J, Li MH, Wang TT, et al. SLC38A4 functions as a tumour suppressor in hepatocellular carcinoma through modulating Wnt/ β -catenin/MYC/HMGCS2 axis[J]. Br J Cancer, 2021, 125(6): 865-876.
- 22 Song W, Li D, Tao L, et al. Solute carrier transporters: the metabolic gatekeepers of immune cells[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(1): 61-78.
- 23 Raposo B, Vaartjes D, Ahlqvist E, et al. System a amino acid transporters regulate glutamine uptake and attenuate antibody-mediated arthritis[J]. Immunology, 2015, 146(4): 607-617.
- 24 Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation[J]. J Immunol, 2010, 185(2): 1037-1044.

(2023-01-10 收稿)