

哺乳动物体内天冬氨酸转运体的结构 和功能研究进展

邵淑玉 孟春春*

(中国农业科学院上海兽医研究所, 上海 200241)

摘要 氨基酸转运体是介导氨基酸跨膜转运的膜蛋白, 可以运输生物所需的各类氨基酸进入细胞内, 参与调节各种氨基酸被机体细胞摄取和利用的过程, 不同类型的氨基酸转运体可以选择性地转运不同的氨基酸。天冬氨酸(Asp)是动物体内的一种非必需氨基酸, 在蛋白质合成、神经传导和能量代谢方面起到重要作用, 然而Asp进入细胞内要依靠天冬氨酸转运体的协助, 该转运体位于哺乳动物的细胞膜和细胞器膜上, 形成了Asp穿梭细胞的通道。天冬氨酸转运体对细胞代谢至关重要, 其在氨基酸转运、能量代谢和信号转导中发挥关键作用。该文系统地探讨了哺乳动物体内天冬氨酸转运体的结构及其生物学功能, 根据氨基酸性质进行分类, 分别阐述了酸性氨基酸转运体和中性氨基酸转运体中的Asp转运体, 特别关注了其在线粒体功能维持、肿瘤生长抑制和细胞内氨基酸稳态维持中的作用, 对其调控机制的深入理解为挖掘癌症和代谢性疾病的潜在治疗靶点提供了重要启示, 为其他氨基酸在哺乳动物体内的转运和代谢提供了借鉴, 也为将来开发氨基酸代谢相关药物和治疗相关疾病奠定了理论基础。

关键词 天冬氨酸; 天冬氨酸转运体; 类型; 结构; 功能

The Research Progress of the Structures and Functions of Aspartate Transporters in Mammalian Systems

SHAO Shuyu, MENG Chunchun*

(Shanghai Institute of Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 200241, China)

Abstract Amino acid transporters are membrane proteins that mediate the transmembrane transport of amino acids, facilitating the entry of various essential amino acids into cells and regulating their uptake and utilization by the organism. Aspartate, a non-essential amino acid in animals, plays a crucial role in protein synthesis, neurotransmission, and energy metabolism. However, the transport of aspartate into cells relies on the assistance of aspartate transporters, which are located on the cell membranes and organelle membranes of mammals, forming channels that shuttle aspartate across membranes. Aspartate transporters are critical for cellular metabolism, playing key roles in amino acid transport, energy metabolism, and signal transduction. This review systematically examines the structures and biological functions of aspartate transporters in mammals, classifying them based on amino acid properties and discussing aspartate transporters within acidic and neutral amino acid transporter families. Particular attention is given to their roles in mitochondrial function maintenance, tumor growth inhibition, and maintenance of intracellular amino acid homeostasis. Insights into their regulatory mechanisms provide important therapeutic tar-

收稿日期: 2024-08-15

接受日期: 2024-11-21

十四五重点研发计划(批准号: 2022YFD1800100)、国家自然科学基金(批准号: 32272982)和上海市自然科学基金(批准号: 23ZR1477100)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-54081818, E-mail: mengcc@shvri.ac.cn

Received: August 15, 2024

Accepted: November 21, 2024

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFD1800100), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32272982) and the Natural Science Foundation of Shanghai (Grant No.23ZR1477100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54081818, E-mail: mengcc@shvri.ac.cn

gets for cancer and metabolic disorders. Additionally, this review offers insights into the transport and metabolism of other amino acids in mammals, laying a theoretical foundation for the development of drugs targeting amino acid metabolism and the treatment of aspartate metabolism-related diseases.

Keywords aspartic acid; aspartate transporter; type; structure; function

氨基酸是蛋白质的基本组成成分,是一种小分子物质,也是一些重要生理活性物质的前体。人和动物体内都有多种氨基酸,它们在生物体内参与各种蛋白质合成、细胞生长调节等生理功能,维持机体正常活动。由于氨基酸对细胞来说是大分子物质,不能直接通过扩散进入细胞,所以必须依赖于专门的氨基酸转运体来完成这一任务。

氨基酸转运体(amino acid transporters, AATs)是一种具有特异性的膜蛋白,它们位于各种细胞膜和细胞器膜上,具有高度选择性和特异亲和性,不同种类的氨基酸转运体可以结合不同的氨基酸,将细胞所需要的各种氨基酸进行跨膜运输,合成所需蛋白质,维持细胞内外各种氨基酸浓度的稳定和平衡,还可以调节细胞能量代谢、调控神经细胞信号转导及细胞内外酸碱平衡^[1]。本文将针对哺乳动物体内的天冬氨酸,详细介绍可以转运天冬氨酸的转运体类型及其结构功能。

1 AAT的类别和结构

AAT是一类具有特异性的跨膜蛋白,广泛分布于细胞膜和各种细胞器膜上,定位于质膜或细胞内区室如高尔基体、晚期内体、溶酶体、囊泡^[2]和线粒体^[3]膜上。在哺乳动物细胞内存在各种AAT,根据前期研究^[4],AAT目前有3种常用分类方法:第一种是根据转运过程中对Na⁺的依赖程度,分为Na⁺依赖型氨基酸转运体和非Na⁺依赖型氨基酸转运体两种;第二种是根据AAT可以转运的氨基酸类型,分为碱性氨基酸转运体、中性氨基酸转运体和酸性氨基酸转运体3种;第三种是根据其转运底物的特异性亲和力进行分类。由于转运底物的种类很多,转运体与它们的亲和力各有不同,目前研究发现,在哺乳动物细胞中约有二十几种ATT,例如A、ASC、B⁰、N、PROT、asc⁺、imino、L⁺、T、y⁺、L、B⁰⁺等^[5]。

另外,不同的AAT由不同的溶质载体(solute carriers, SLCs)基因编码^[4-5],它们通常由12到14个跨膜 α 螺旋组成^[6],是一类可以转运多种溶质小分子的蛋白质,其转运的溶质分子主要包括氨基酸、葡萄糖、

核苷酸以及无机离子。通过氨基酸序列的同源性比对,发现SLCs有50多种亚家族^[6],其中超过25%的亚家族主要转运氨基酸,被称为氨基酸转运体。在结构方面,SLCs基因可以编码不同的蛋白质,产生结构异质性,导致不同的AAT有不同的能量转运机制,因此可以将AAT分为两种类型,分别是离子依赖型和非离子依赖型,前者依赖离子梯度来推动氨基酸的运输,而后者则不需要外源能量,可以直接借助蛋白的特异性结合进行跨膜运输。

2 Asp及其转运体的重要功能

天冬氨酸(Asp)是一种极性酸性氨基酸,是哺乳动物进行生命活动和细胞代谢所需的重要氨基酸之一。Asp的合成由电子传递链(electron transport chain, ETC)通过促进三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)中草酰乙酸的产生来进行^[7],其在哺乳动物细胞内具有多种重要的生物学功能,KRALL研究团队^[8]在2021年使用质谱分析技术对肿瘤组织中的代谢产物进行了全面分析,发现Asp水平与肿瘤细胞的激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)活性和线粒体呼吸有关,这表明了Asp在细胞呼吸和细胞增殖中具有重要作用。Asp可能可以抑制肿瘤细胞的生长和代谢,起到内源性代谢抑制作用^[9],这点可能会为肿瘤治疗提供新的方向。QI等^[10]通过同位素示踪的方法,证明Asp可用于合成天冬酰胺和嘌呤,两者都有助于增强造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)功能,因此,在造血再生过程中,HSC功能受到Asp、嘌呤和天冬酰胺可用性的限制。

BIRSOY等^[11]研究表明,Asp通过线粒体ETC在细胞增殖中发挥重要作用。Asp在线粒体中通过谷氨酸-草酰乙酸转氨酶2(glutamate-oxaloacetate transaminase 2, GOT2)催化由谷氨酸和草酰乙酸合成,并在胞质溶胶中被谷氨酸-草酰乙酸转氨酶1(glutamate-oxaloacetate transaminase 1, GOT1)消耗,这两种反应是可逆的^[10],Asp转运和被细胞摄取利用的过程离不开Asp转运体的协助,因此Asp转运体对其发挥

正常生物学功能起到关键作用。研究发现, Asp水平可能直接影响肿瘤细胞的增殖和存活, 表明Asp转运体或许是调节细胞增殖和代谢的重要靶点^[11]。随着对各类肿瘤代谢机制的研究不断深入, Asp及其转运体的代谢通路异常可能为某些肿瘤的治疗提供新思路, 进一步研究其转运机制和对细胞的调控作用显得愈加重要。

3 Asp转运体在细胞内的分布和类型

Asp转运体在细胞内的分布和功能具有显著的区域特异性, 例如, 线粒体膜上的Asp-Glu交换载体在细胞呼吸及能量代谢中发挥关键作用, 它们主要负责跨膜转运Asp, 合成生命活动所需的蛋白质, 进一步促进细胞增殖^[12-13]。不同类型的Asp转运体对细胞代谢和功能的调节至关重要, 如xCT蛋白通过调节细胞外Asp水平, 影响细胞的氧化应激反应和抗氧化能力^[14]。可以转运Asp的AAT有多种类型, 依据氨基酸性质可以将其分为酸性和中性氨基酸转运体, 酸性氨基酸转运体中Na⁺依赖型X_{AG}⁻系统的全部氨基酸转运蛋白都可以转运Asp; 非Na⁺依赖型的X_c⁻系统中的xCT蛋白和XAT2系统中的AGT1蛋白也可以转运Asp、Glu。中性氨基酸转运体中Na⁺依赖型的A系统中的SNAT8(sodium-coupled neutral amino

acid transporter 8)蛋白和SNAT10氨基酸转运蛋白可以转运包括Asp在内的多种氨基酸^[15]。各种Asp转运体在细胞内的具体分布情况见图1。

氨基酸转运体的结构决定了其对特定氨基酸的选择性, 天冬氨酸通过与其转运体特定的结合位点相互作用, 实现其跨膜运输, 以下是一些可以转运Asp的氨基酸转运蛋白, 其编码基因和可转运的氨基酸总结见表1。

3.1 酸性Asp转运体的类型及功能

3.1.1 EAATs家族蛋白 X_{AG}⁻系统中EAATs(excitatory amino acid transporters)系列的全部转运蛋白, 目前共有EAAT1、EAAT2、EAAT3、EAAT4、EAAT5 5种, 它们分别由SLC1A3、SLC1A2、SLC1A1、SLC1A6、SLC1A7基因编码, 在Asp的跨质膜运输中起主要作用。从结构上来看, EAATs家族的转运蛋白属于酸性转运蛋白超家族, 并在三聚体组织中作为独立的原聚体发挥作用。每个原聚体由膜锚定的三聚化支架和移动的转运结构域组成, 后者具有非常保守的结合位点。在SLC1中, 已发现并明确了共同转运Na⁺、H⁺和K⁺离子的结合位点。从机制上来看, EAATs通过对二羧基氨基酸(Glu、L-Asp、D-Asp)的吸收偶联, 共运输3个钠离子和1个质子, 反运输1个钾离子, 以累积高达10⁶倍浓度梯度的氨基酸^[16-17]。Asp凭借钠钾离子的

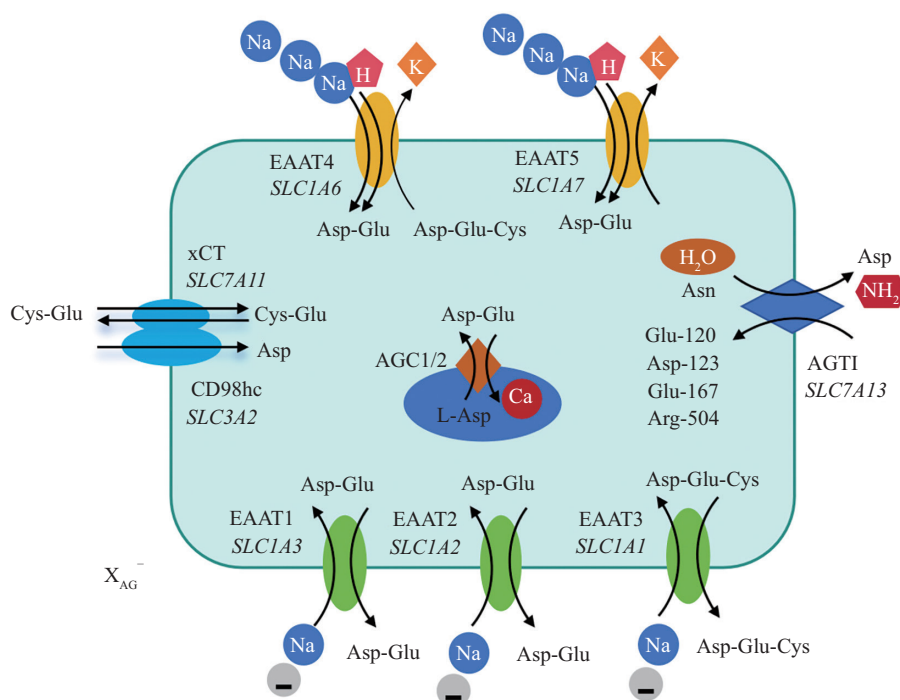


图1 Asp转运体在细胞中的分布和作用

Fig.1 Distribution and role of Asp transporters in cells

表 1 天冬氨酸转运体汇总

Table 1 Summary of aspartate transporters

类型 Type	依赖性 Dependence	系统 System	转运蛋白 Transport proteins	编码基因 Coding gene	转运底物 Transport substrates
Acidic amino acid transporters	Na ⁺ dependent	X _{AG} ⁻	EAAT1	<i>SLC1A3</i>	Glu, Asp
			EAAT2	<i>SLC1A2</i>	Glu, Asp
			EAAT3	<i>SLC1A1</i>	Glu, Asp, Cys
			EAAT4	<i>SLC1A6</i>	Glu, Asp
			EAAT5	<i>SLC1A7</i>	Glu, Asp
	Non-Na ⁺ dependent	X _c ⁻	xCT	<i>SLC7A11</i>	Glu, Asp, Cys, Cit
			XAT2	<i>AGT1</i>	Glu, Asp
Neutral amino acid transporters	Na ⁺ dependent	A	SNAT8	<i>SNAT10</i>	Ala, Ser, Gln, Arg, His, Asp
			SLC38A8	<i>SLC38A10</i>	Glu, Gln, Asp, Ala, Ser

表2 EAAT系列转运蛋白

Table 2 EAAT family of transporter proteins

转运蛋白 Transporter proteins	编码基因 Coding gene	转运底物 Transport substrates	表达的组织/细胞 Expressed tissues/cells	主要生理功能 Primary physiological function
EAAT1	<i>SLC1A3</i>	Glu, Asp	Brain (astrocytes); follicular epithelium and sebaceous glands	Clearance of Glu and Asp from the synaptic cleft; activation of stem cells during skin growth ^[19]
EAAT2	<i>SLC1A2</i>	Glu, Asp	Brain (astrocytes; glial cells; motor neurons); liver; pancreas	Clearance of Glu and Asp from the synaptic cleft; brain development ^[19]
EAAT3	<i>SLC1A1</i>	Glu, Asp, Cys	Brain (neurons); intestine; kidney; liver; heart; placenta	Learning and memory; GABA and glutathione synthesis; oxidative stress protection ^[20]
EAAT4	<i>SLC1A6</i>	Glu, Asp	Cerebellum (Purkinje cells)	Clearance of Glu; synaptic activity
EAAT5	<i>SLC1A7</i>	Glu, Asp	Retina (bipolar cells)	Visual processing

浓度差转运进出细胞膜, 导致D/L-Asp的有效净摄取, 这种转运方式是普遍存在的, 特别是在大脑(神经元、星形胶质细胞、伯格曼胶质细胞、少突胶质细胞、浦肯野细胞等)、肝脏、胰腺和肠细胞及肾脏近端小管细胞中。

EAATs主要控制由Glu和Asp介导的兴奋性突触信号, 能快速将它们从突触间隙转运到周围的神经元和神经胶质细胞, 并确保较低的谷氨酸静息浓度, 从而提高哺乳动物兴奋性突触的时间分辨率和能量需求^[16]。EAAT1和EAAT2主要位于星形胶质细胞上, 共同吸收95%以上的细胞外Glu和大部分Asp。神经胶质细胞膜上具有一系列蛋白分子, 包括谷氨酸-胱氨酸交换器xCT、系统X_c⁻的催化亚基、EAAT1和EAAT2。通过这些蛋白的调节, 神经胶质细胞就能维持细胞外Asp水平的平衡, 实现突触信号传递并防止兴奋性中毒。这些转运体的表达水平受到外部环境的调控, 例如X_c⁻系统的上调会增加细胞内Asp的输出, 而EAATs的下调则会减少细胞内Asp的输入。一些研究表明, 系统X_c⁻和EAAT1/2

在肿瘤相关性癫痫和其他类型癫痫中起到关键作用^[17]。

EAATs还具有阴离子通道的功能^[18], 5种EAATs的天冬氨酸转运率各不相同, 直到最近, 人们还认为高容量转运体EAAT1、EAAT2和EAAT3只传导微不足道的阴离子电流, 在细胞生理中没有明显的功能, 相比之下, 低容量谷氨酸转运体EAAT4和EAAT5被认为可作为Asp门控通道调节神经元信号转导^[19]。EAATs功能和表达水平的改变会导致细胞外Glu和Asp过度积累, 从而引发兴奋性中毒和癫痫发作等神经系统疾病。EAAT系列的各种氨基酸转运蛋白主要分布的组织及其生理功能见表2。

3.1.2 xCT氨基酸转运蛋白 非钠离子依赖型的X_c⁻系统中的Asp转运体主要为xCT蛋白, 由*SLC7A11*基因编码, 用来转运Asp、Cys和Glu。xCT蛋白主要由两个亚基组成, 通过二硫键连接, 分别为重链亚基和轻链亚基。轻链亚基是一种多通道跨膜蛋白, 介导系统xCT中的Cys-Glu反向转运蛋白活性^[21], 而重链亚基是一种单跨膜蛋白, 也是维持轻链亚基稳定

性和帮助膜定位的分子伴侣,还充当其他几种氨基酸转运蛋白的伴侣,因此xCT蛋白可以用于Asp的转运。近年来,不断发现xCT分子在各类型肿瘤的转移、生长、铁凋亡和耐药性方面发挥重要作用^[22]。研究表明,xCT缺失引起的谷胱甘肽耗竭可以有效抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡,主要是由于xCT在细胞内半胱氨酸平衡和谷胱甘肽生物合成中发挥关键作用,其过表达可能促进几种类型的肿瘤细胞生长,相反,xCT的抑制或破坏则导致肿瘤细胞的生长受到抑制^[23]。

3.1.3 AGT1氨基酸转运蛋白 XAT2系统中的Asp转运蛋白主要为乙醛酸氨基转移酶1(alanine:glyoxylate aminotransferase 1, AGT1),其由*SLC7A13*基因编码,可以转运Glu和Asp这两种酸性氨基酸。AGT1是一种氨基转移酶,其介导底物结合和转运的4个氨基酸残基分别为Glu-120、Asp-123、Glu-167和Arg-504^[24]。AGT1存在一种常见的主要等位基因形式(AGT-Ma)和一种次要的多态形式(AGT-Mi)。DINDO等^[25]发现AGT-Ma具有结构不稳定区域,而这些区域在AGT-Mi中变得无序,通过免疫沉淀分析发现,AGT1的结构不稳定区域可能有利于实现与蛋白质相互作用相关的功能。

AGT1蛋白还可以在光呼吸中催化各种氨基酸(包括丝氨酸、丙氨酸和天冬酰胺等)的转氨基反应。LIEPMAN等^[26]对其原生态和存在L-Ser时的晶体结构进行解析,证实这种酶是二聚体,在该晶体中,两个在晶体学上不完全对称的二聚体通过紧密的相互作用形成了一个四聚体,这一结构模型可能有助于提高光呼吸的效率。

AGT1在哺乳动物体内可以催化天冬酰胺的转氨作用,促进乙醛酸的代谢。乙醛酸盐是草酸盐的前体,而草酸盐以其钙盐的形式存在,是形成肾结石的主要原因^[27]。因此,乙醛酸与天冬酰胺的转氨作用可能对清除可能有毒的乙醛酸具有重要的生理作用。AGT1是由*SLC7A13*基因编码的Asp转运体,它可以作为调节蛋白对草酸代谢过程产生影响。MAYAYO-VALLVERDÚ等^[28]通过建立尿石症小鼠模型并进行分析,发现AGT1可能对尿石症小鼠具有治疗作用。然而,在患者体内没有观察到*SLC7A13*基因型与尿石症表型之间的相关性,表明AGT1对尿石症患者没有影响,但不能排除对携带同源致病位点患者的影响。

3.1.4 酸性Asp转运体的生物学功能 酸性氨基酸转运体(如EAAT家族)在维持细胞内外Asp的稳态方面起着关键作用。EAAT1和EAAT2主要在神经胶质细胞中表达,能够迅速清除突触间隙中的Asp和Glu,从而避免兴奋性毒性,不仅确保了细胞内Asp浓度的平衡,还参与了维持细胞的能量代谢、呼吸链活性和氨基酸的平衡。这些转运体依赖钠离子的转运机制,将Asp从胞外吸收进入细胞,并与Glu和其他代谢物质共同作用于细胞内的代谢途径。EAAT家族转运体还可以通过调控肿瘤细胞微环境中的氨基酸水平,影响肿瘤细胞的代谢适应性和抗氧化能力,该家族转运蛋白或将成为潜在的肿瘤治疗靶点。

近年来,研究表明Asp的水平可能对肿瘤细胞的增殖具有调控作用。Asp通过转运体进入肿瘤细胞后,影响其能量代谢路径,如嘌呤和嘧啶的合成,而EAAT2上调可能通过抑制细胞外Asp的积累,限制肿瘤细胞的增殖和代谢,对其生长起到调控作用。

综上所述,酸性Asp转运体在维持细胞代谢和调控肿瘤生长方面(尤其是在控制Asp稳态和肿瘤细胞的代谢适应性方面)具有重要作用,这些发现为未来开发相关药物提供了重要的理论基础。

3.2 中性Asp转运体

3.2.1 SNAT8氨基酸转运蛋白 SNAT8转运蛋白由*SLC38A8*基因编码,该蛋白不仅可以转运Asp,也是一种特定的谷氨酰胺转运蛋白,在视网膜的光感受器层内具有强表达。KUHT等^[29]通过研究证明,*SLC38A8*基因突变在早期阶段可以阻止视网膜发育,伴发视锥光感受器特性丧失,导致中心凹锥体密度降低,视力受到破坏。另外,SNAT8作为一种Asp转运蛋白,可以影响Asp的代谢。而Asp代谢和TCA循环之间一定联系,表现在天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)促进Asp和 α -酮戊二酸转化为草酰乙酸和谷氨酸,所以SNAT8蛋白可以间接影响TCA循环。Asp代谢和TCA循环还在一些病毒[例如口蹄疫病毒(foot-and-mouth disease virus, FMDV)、肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和塞内卡谷病毒(Seneca Valley virus, SVV)]的复制中起重要作用。最近有研究表明,细胞在受到FMDV、EV71和SVV的刺激后会上调SNAT8转运蛋白的表达,从而增强Asp的转运,反过来,SNAT8蛋白又可以在体外和体内促进FMDV、EV71和SVV复制^[30]。

3.2.2 SNAT10氨基酸转运蛋白 SNAT10蛋白是

由 *SLC38A10* 基因编码的蛋白家族中的一员, 该家族是一种 Na^+ 依赖性的中性氨基酸转运体, 包括 11 个成员, 分别为 SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT4、SNAT5、SNAT6、SNAT7、SNAT8、SNAT9、SNAT10 和 SNAT11。该蛋白家族在进化上是古老的, 在细胞中广泛表达, 其底物是谷氨酰胺、谷氨酸、丙氨酸、天冬氨酸和丝氨酸^[31-32]。研究发现, SNAT10 特异性地定位在分泌细胞器中, 在小鼠大脑的兴奋性和抑制性神经元中均有表达, 主要在内质网和高尔基体中表达^[33-34], 表明 SNAT10 可能在调节蛋白质合成的信号转导途径中发挥作用。TRIPATHI 等^[35]通过培养 *SLC38A10* 基因敲除小鼠的原代皮层细胞, 揭示了 SNAT10 蛋白在谷氨酸感应信号通路中的作用, 该信号通路同时控制谷氨酸平衡和 mTOR 信号转导。这表明 SNAT10 蛋白可能作为谷氨酸平衡的调节器参与 mTOR 信号转导, 调节细胞应激反应, 这可能对神经退行性疾病有影响。

SNAT10 蛋白还与 IgG 半乳糖基化有关, 而 IgG 的糖基化调节其在免疫反应中的效应功能^[36]。SNAT10 蛋白是大脑中神经传递的关键调节器, 尤其是在谷氨酸/GABA-谷氨酰胺(glutamate/GABA-glutamine, GGG)循环中, 去除该蛋白会对原代皮质细胞产生影响, 可能与大脑皮层细胞细胞内 p53 蛋白水平降低有关, 加速神经细胞凋亡^[37], 另外, 缺乏 SNAT10 蛋白还会影响体重平衡。

3.2.3 中性 Asp 转运体的生物学功能 中性 Asp 转运体(如 SNAT8 和 SNAT10)在调节细胞内外 Asp 浓度、维持细胞内外的氨基酸平衡和细胞正常代谢状态方面起着至关重要的作用。Asp 在 TCA 循环中作为代谢中间体参与能量生成过程, 中性 Asp 转运体参与调控 Asp 与其他氨基酸的平衡, 直接影响细胞 TCA 循环。因此, 中性 Asp 转运体对细胞能量代谢至关重要。SNAT8 不仅与 TCA 循环密切相关, 还在维持细胞呼吸链活性方面发挥作用, 其异常表达可能影响细胞能量代谢和机体能量平衡。

Asp 还是核酸和蛋白质合成的关键原料, 其有效转运能够促进细胞增殖。SNAT 家族转运体通过保障 Asp 等氨基酸的供应, 维持细胞增殖的能量需求, 这类转运体的异常表达可能会导致细胞增殖受限, 或者在某些病理状态下导致异常增殖。进一步的研究表明, 中性 Asp 转运体在多种细胞功能中表现出高度的调节性, 这些转

运体在维持细胞稳态和调控代谢路径上具有潜在的治疗价值^[37]。例如, SNAT10 与细胞蛋白质合成调控机制密切相关, 其功能缺陷可能会影响细胞应激反应, 进而影响增殖和细胞存活。

总结来说, 中性 Asp 转运体在维持细胞内外氨基酸平衡、能量代谢平衡以及调控细胞增殖和蛋白质合成方面起关键作用。这些转运体不仅调节 Asp 水平, 还参与 TCA 循环, 并在视网膜发育、病毒复制等过程中发挥关键作用, 如病毒感染时, SNAT8 的上调可促进某些病毒复制, 对这些蛋白功能的深入研究可能为将来相关疾病的治疗提供新的靶点。

3.3 线粒体膜上的 Asp 转运体

线粒体膜上的 Asp 转运体主要是 Asp-Glu 载体(aspartate-glutamate carrier, AGC)。有两种类型的 AGC 确保 L-Asp 从线粒体转运到胞质^[3], 并与谷氨酸交换, 它们被鉴定为 AGC1(*SLC25A12* 编码)和 AGC2(*SLC25A13* 编码)。AGC1 在心脏、骨骼肌和大脑中表达, 而 AGC2 则在肝脏和胃肠道中表达。L-Asp 和 Glu 交换的驱动力是线粒体呼吸链产生的质子梯度, 当细胞的线粒体功能受损时, L-Asp 的水平会降低, 细胞增殖进而会受到抑制。这表明 L-Asp 的运输对细胞的代谢活性和增殖至关重要。

AGC1 和 AGC2 的功能都受到 Ca^{2+} 的调控, Ca^{2+} 与转运蛋白上一个面向膜内空间的独特调节结构域相结合, 影响转运体的工作效率。因此, 影响胞质 Ca^{2+} 浓度的信号分子通过 AGC1/2 调节 L-Asp 和 Glu 的通量, 这些信号分子主要是胰高血糖素和儿茶酚胺, 它们通过刺激 Ca^{2+} 从内质网释放或从细胞外液摄取来提高细胞内 Ca^{2+} 水平, 从而调节 AGC1 和 AGC2 的活性, 进而影响 L-Asp 和 Glu 的通量。虽然 AGC1 和 AGC2 在线粒体膜中具有相同的作用, 但由于它们所在组织的功能不同, 发挥的生理作用也不尽相同, 具体来说, AGC1 在磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)中起着重要的作用, 这一途径与能量代谢密切相关。AGC2 参与哺乳动物的尿素循环和糖异生, 表明其在氨基酸代谢和糖代谢中具有重要作用。

总结而言, 线粒体膜上的 AGC 是负责 L-Asp 与 Glu 在线粒体与胞质之间交换的关键蛋白, 通过驱动 L-Asp 与 Glu 的交换, 维持细胞的代谢平衡。它们都受到 Ca^{2+} 的调节, 且在不同组织中发挥着特定的生理作用。

4 总结与展望

AAT位于多种细胞膜和细胞器膜上,帮助各种氨基酸进行跨膜运输,是细胞内外氨基酸交换的关键媒介。本文通过对哺乳动物体内各种Asp转运体的结构和功能进行综述,系统总结了Asp转运体在细胞代谢、能量平衡、肿瘤生长等过程中的关键作用,为进一步研究氨基酸的转运过程、调控机制以及氨基酸营养代谢障碍相关疾病奠定基础。

Asp在哺乳动物细胞内具有多种重要的生物学功能,目前对于Asp在肿瘤细胞抑制方面的研究及其在细胞呼吸链中的影响关注较多,但是对于Asp转运蛋白的分子学研究不够深入细致,其各类型蛋白的分子结构以及基因表达和调控的具体机制尚未被阐明。通过对特殊类型氨基酸转运体的深入研究,可以更好地理解细胞内外各种氨基酸平衡的调控机制,为药物研发和疾病治疗提供新的思路和方法。随着近年来对肿瘤和细胞代谢的研究不断深入,揭示特殊氨基酸转运体的调控机制或许可以为未来治疗代谢紊乱和肿瘤疾病提供潜在的靶点,因此,深入研究氨基酸转运体的分子结构与调控网络,有望进一步揭示其在疾病发生与治疗中的新功能,也为未来疾病的治疗和相关药物的开发奠定基础。

参考文献 (References)

- [1] KANDASAMY P, GYIMESI G, KANAI Y, et al. Amino acid transporters revisited: new views in health and disease [J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(10): 752-89.
- [2] PREOBRASCHENSKI J, CHERET C, GANZELLA M, et al. Dual and direction-selective mechanisms of phosphate transport by the vesicular glutamate transporter [J]. Cell Rep, 2018, 23(2): 535-45.
- [3] RUPRECHT J J, KUNJI E R S. The SLC25 mitochondrial carrier family: structure and mechanism [J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(3): 244-58.
- [4] YAHYA OUI R, PÉREZ-FRÍAS J. Amino acid transport defects in human inherited metabolic disorders [J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 119.
- [5] WU D, GRUND T N, WELSCH S, et al. Structural basis for amino acid exchange by a human heteromeric amino acid transporter [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(35): 21281-7.
- [6] SLOAN J L, MAGER S. Cloning and functional expression of a human Na⁺ and Cl⁻-dependent neutral and cationic amino acid transporter B⁰at [J]. J Biol Chem, 1999, 274(34): 23740-5.
- [7] COOPER A J L, DORAI T, PINTO J T, et al. The metabolic importance of the overlooked asparaginase II pathway [J]. Anal Biochem, 2022, 644: 114084.
- [8] KRALL A S, MULLEN P J, SURJONO F, et al. Asparagine couples mitochondrial respiration to ATF4 activity and tumor growth [J]. Cell Metab, 2021, 33(5): 1013-26.e6.
- [9] SULLIVAN L B, LUENGO A, DANAI L V, et al. Aspartate is an endogenous metabolic limitation for tumour growth [J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(7): 782-8.
- [10] QI L, MARTIN-SANDOVAL M S, MERCHANT S, et al. Aspartate availability limits hematopoietic stem cell function during hematopoietic regeneration [J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(11): 1982-99.e8.
- [11] BIRSOY K, WANG T, CHEN WALTER W, et al. An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis [J]. Cell, 2015, 162(3): 540-51.
- [12] DE FALCO P, LAZZARINO G, FELICE F, et al. Hindering NAT8L expression in hepatocellular carcinoma increases cytosolic aspartate delivery that fosters pentose phosphate pathway and purine biosynthesis promoting cell proliferation [J]. Redox Biol, 2023, 59: 102585.
- [13] LIU H, ZHU Z, XUE Q, et al. Picornavirus infection enhances aspartate by the SLC38A8 transporter to promote viral replication [J]. PLoS Pathog, 2023, 19(2): e1011126.
- [14] LIU J, XIA X, HUANG P. xCT: a critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling [J]. Mol Ther, 2020, 28(11): 2358-66.
- [15] TRIPATHI R, HOSSEINI K, ARAPI V, et al. SLC38A10 (SNAT10) is located in ER and Golgi compartments and has a role in regulating nascent protein synthesis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6265.
- [16] CASTAÑEDA-CABRAL J L, LÓPEZ-ORTEGA J G, FAJARDO-FREGOSO B F, et al. Glutamate induced neonatal excitotoxicity modifies the expression level of EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) proteins in various brain regions of the adult rat [J]. Neurosci Lett, 2020, 735: 135237.
- [17] YAKUBOV E, STEINER H H, SAVASKAN N, et al. Glial glutamate transporter-mediated plasticity: system Xc⁻/xCT/SLC7A11 and EAAT1/2 in brain diseases [J]. Front Biosci, 2023, 28(3): 57.
- [18] KOVERMANN P, ENGELS M, MÜLLER F, et al. Cellular physiology and pathophysiology of EAAT anion channels [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 15: 815279.
- [19] LEI G, ZHANG Y, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression [J]. Cell Res, 2020, 30(2): 146-62.
- [20] LIU X, OLSZEWSKI K, ZHANG Y, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(4): 476-86.
- [21] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer [J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 12.
- [22] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. Protein Cell, 2021, 12(8): 599-620.
- [23] JI X, QIAN J, RAHMAN S M J, et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression [J]. Oncogene, 2018, 37(36): 5007-19.
- [24] TRICHEZ D, KNYCHALA M M, FIGUEIREDO C M, et al. Key amino acid residues of the AGT1 permease required for

- maltotriose consumption and fermentation by *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 126(2): 580-94.
- [25] DINDO M, PASCARELLI S, CHIASSERINI D, et al. Structural dynamics shape the fitness window of alanine:glyoxylate aminotransferase [J]. *Protein Sci*, 2022, 31(5): e4303.
- [26] LIEPMAN A H, VIJAYALAKSHMI J, PEISACH D, et al. Crystal structure of photorespiratory alanine; glyoxylate aminotransferase 1 (AGT1) from *Arabidopsis thaliana* [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10: 1229.
- [27] GATTICCHI L, GROTTIELLI S, AMBROSINI G, et al. CRISPR/Cas9-mediated knock-out of AGXT1 in HepG2 cells as a new *in vitro* model of Primary Hyperoxaluria Type 1 [J]. *Biochimie*, 2022, 202: 110-22.
- [28] MAYAYO-VALLVERDÚ C, PRAT E, VECINO-PÉREZ M, et al. Exploring the contribution of the transporter AGT1/rBAT in cystinuria progression: insights from mouse models and a retrospective cohort study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17140.
- [29] KUHT H J, HAN J, MACONACHIE G D E, et al. SLC38A8 mutations result in arrested retinal development with loss of cone photoreceptor specialization [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(18): 2989-3002.
- [30] LINDBERG F A, ROMAN E, FREDRIKSSON R. Behavioral profiling of SLC38A10 knockout mice using the multivariate concentric square field™ test [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 987037.
- [31] RODRIGUEZ C F, ESCUDERO-BRAVO P, DÍAZ L, et al. Structural basis for substrate specificity of heteromeric transporters of neutral amino acids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(49): e2113573118.
- [32] XU Q, ZHANG X, LI H, et al. Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio and clinical outcomes after acute ischemic stroke: the CNSR-III registry [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(7): 1987-96.
- [33] LINDBERG F A, NORDENANKAR K, FORSBERG E C, et al. SLC38A10 deficiency in mice affects plasma levels of threonine and histidine in males but not in females: a preliminary characterization study of SLC38A10^{-/-} mice [J]. *Genes*, 2023, 14(4): 835.
- [34] LINDBERG F A, NORDENANKAR K, FREDRIKSSON R. SLC38A10 knockout mice display a decreased body weight and an increased risk-taking behavior in the open field test [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 840987.
- [35] TRIPATHI R, AGGARWAL T, LINDBERG F A, et al. SLC38A10 regulate glutamate homeostasis and modulate the AKT/TSC2/mTOR pathway in mouse primary cortex cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 854397.
- [36] LUKŠIĆ F, MIJAKOVAC A, JOSIPOVIĆ G, et al. Long-term culturing of freestyle 293-F cells affects immunoglobulin G glycome composition [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1245.
- [37] TRIPATHI R, AGGARWAL T, FREDRIKSSON R. SLC38A10 transporter plays a role in cell survival under oxidative stress and glutamate toxicity [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 671865.