



<https://doi.org/10.34883/Pl.2023.12.1.008>
УДК 577.112.3



Нефёдов Л.И.

Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Аминокислоты и их производные в онкологии (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 28.01.2023

Принята: 27.02.2023

Контакты: l.nefyodov@grsu.by

Резюме

Наблюдаемые при злокачественном росте особенности изменения аминокислотного состава биологических жидкостей и тканей специфически характеризуют онкологическую патологию. В значительной степени они формируются в результате метаболической конкуренции за общие субстраты, необходимые для обеспечения пластических и энергетических потребностей опухоли и других тканей организма. Направленная коррекция метаболических сдвигов в организме при онкологических заболеваниях может быть достигнута путем применения отдельных аминокислот или их комбинаций в качестве лекарственных средств. Предлагаемый аспект разработки новых рецептур лекарственных препаратов на основе аминокислот и родственных соединений ориентирован на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при онкологической патологии, и во многом базируется на полученных нами результатах исследований особенностей формирования аминокислотного пула в биологических жидкостях и тканях при отдельных формах онкологической патологии. Показано, что содержание в инфузионных растворах высокоочищенных аминокислот должно в первую очередь определяться значениями их физиологической (эндогенной) концентрации, что отличает такие инфузионные растворы от традиционно используемых, в которых содержание аминокислот рассчитывается исходя из суточной потребности в них организма человека – без должного учета регулирующего действия вводимых соединений.

Ключевые слова: аминокислоты и их производные, аминокислотный фонд, онкология, регуляция обмена веществ

Leonid I. Nefyodov

Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Amino Acids and Their Derivatives in Oncology: A Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 28.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Contacts: l.nefyodov@grsu.by

Abstract

Changes in the amino acid pool of physiological fluids and their stock in tissues in malignant growth characterize cancer in a specific way. To a large extent, these changes are formed as a result of metabolic competition for common substrates for the plastic and energy needs of the body and the tumor. Targeted correction of metabolic shifts in oncopathology can be achieved by using particular amino acids or their combinations as medications. The proposed method of elaborating new drug formulations based on amino acids and related compounds is focused on the correction of metabolic disorders arising in oncopathology, and it is largely based on our studies' findings concerning features of the amino acid "pool" formation in biological fluids and tissues in certain forms of oncopathology. The content of highly purified amino acids in infusion solutions should be primarily determined by their physiological (endogenous) concentrations, which distinguishes such infusion solutions from those traditionally used, in which the content of amino acids is calculated on the basis of daily requirements of the human body, without due consideration of administered compounds' regulatory effect.

Keywords: amino acids and their derivatives, amino acid fund, oncology, regulation of metabolism

Характерным признаком формирования злокачественных новообразований является метаболическое «перепрограммирование» как организма опухоленосителя, так и опухоли, в значительной степени реализуемое за счет изменений в обмене аминокислот и родственных им соединений.

Аминокислоты являются наиболее важными соединениями, участвующими в метаболизме азота. Непосредственно из них синтезируются структурные белки, ферменты, ряд гормонов, пурины и пиримидины, порфирины и множество других низкомолекулярных соединений. В межклеточном обмене веществ аминокислотам принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических потоков (гликолиз, глюконеогенез, липолиз, липогенез, цикл трикарбоновых кислот). Избыточно поступающие с пищей аминокислоты подвергаются окислению, участвуя тем самым в энергообеспечении организма. Активное их участие в процессах метаболизма явилось предпосылкой к выполнению многочисленных экспериментальных и клинических работ по изучению особенностей нарушения обмена аминокислот при злокачественных новообразованиях [1–4].

В настоящее время аминокислотный дисбаланс рассматривается как один из многочисленных признаков онкологической патологии. Так, при исследованиях 225 метаболитов в 928 клеточных линиях, полученных более чем из 20 типов рака, показано, что наиболее значимые изменения в процессах транспорта, синтеза и катаболизма отмечены для глутамина, серина, глицина, аргинина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (изолейцин, лейцин, валин) [5–14].

Изыскание способов подавления формирования и роста опухолей путем блокирования протекающих в них ключевых метаболических реакций позволило выявить участие отдельных (лейцин) аминокислот в активации путей межклеточной сигнализации. Одной из мишеней действия аминокислот является комплекс mTORC (мишень рапамицина у млекопитающих), mammalian target of rapamycin (mTOR), внутриклеточный мультимолекулярный сигнальный комплекс TORC1 и TORC2, регулирующий клеточный рост и выживание. Аминокислоты способны участвовать в регуляции экспрессии генов на уровне трансляции мРНК по mTOR-зависимому механизму, а также в клеточной сигнализации в качестве сигнальных молекул и модификаторов биологического ответа нейротрансмиттеров (глицин и D-серин), доноров метила (S-аденозилметионин), регуляторов энергообеспечения и процессов детоксикации аммиака в орнитиновом цикле, а также формировании внутриклеточного редокс-статуса (синтез важнейшего антиоксиданта глутатиона из глутамата, глицина и цистеина) [15–18].

Кроме того, показано, что большинство аминокислот и их транспортеры могут активировать mTORC1. Одним из способов канцеростатического воздействия на опухоль является способность аминокислот максимально ингибировать метаболические потоки в опухолях путем использования в качестве сигналов для активации мишени рапамицинового комплекса (mTORC). Тем самым убедительно показано, что метаболизм аминокислот играет ключевую роль в ингибировании пролиферации опухоли [19–22].

Изменения, проявляющиеся в обмене аминокислот при онкологических заболеваниях, обусловлены:

- 1) формированием на фоне анорексии отрицательного азотистого баланса, вызывающего недостаточность незаменимых аминокислот и связанную с этим активацию процессов протеолиза [8–10, 23];
- 2) нарушением процессов всасывания и транспорта свободных аминокислот [11];
- 3) сдвигом окислительно-восстановительного потенциала и нарушением в обмене аминокислот в результате изменения соотношения между анаболическими и катаболическими реакциями [8, 9, 24];
- 4) токсическим действием продуктов распада опухоли, индуцирующим дефицит аминокислот-антиоксидантов (цистин, лизин) или их производных (глутатион) [23, 25];
- 5) изменением соотношения и активности метаболических процессов (гликолиз, глюконеогенез), связанных с промежуточным обменом аминокислот (аланин, серин), а также процессами генерации энергии [8, 9, 24–26];
- 6) участием аминокислот и их производных в регуляции активности процессов пролиферации, дифференцировки, некроза и апоптоза злокачественных клеток [14–18, 27].

С позиций метаболомики фонд свободных аминокислот в биологических жидкостях и тканях рассматривается как единое информационное целое, являющееся химической проекцией генома на протеом, что позволяет выявить «ключевые точки» в нарушении метаболического «комфорта». Тем самым, аминокислотные профили (спектры) биологических жидкостей и тканей могут являться биомаркерами злокачественного роста [7–9, 11].

Однако многочисленные биологические свойства этих соединений как лекарств чаще всего используются для коррекции дефицита или реализации неспецифических фармакологических эффектов. При этом в ходе злокачественного роста зачастую игнорируется регуляторное действие аминокислот и их производных, которое проявляется при естественных (физиологических) или близких к ним концентрациях этих соединений в биологических жидкостях и тканях.

К настоящему времени в клинической практике существуют следующие основные направления «эксплуатации» биохимических (метаболических) свойств аминокислот и их производных:

- 1) использование их смесей, включающих преимущественно эссенциальные аминокислоты в сочетании с витаминами и микроэлементами для заместительной терапии дефицита незаменимых нутриентов и белков;
- 2) использование лекарственных средств, содержащих отдельные аминокислоты или их сочетания, состав которых разработан на основе аддитивного функционально-метаболического действия и неспецифических фармакологических эффектов этих соединений (активация окислительно-восстановительных процессов, реакций энергетического обмена, обезвреживания ксенобиотиков) [30].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют полагать, что обнаруженные различия в концентрации отдельных аминокислот в плазме крови, эритроцитах и опухолях являются критериями ранней диагностики первичного ракового роста, а также оценки эффективности специфического лечения рака. Биохимическое исследование биологических жидкостей и опухолей у пациентов, страдающих раком молочной железы, легких, предстательной железы, яичников, мочевого пузыря и пищеварительного тракта, позволило выявить значительные изменения в концентрации аминокислот, прямо или косвенно регулирующих процессы противоопухолевого ответа, онкогенеза, иммуногенеза, некроза и апоптоза. Так, на основании результатов выполненных нами клинико-лабораторных исследований доказано, что диагностически значимыми и «антиканцерогенными» являются такие аминокислоты, как лейцин, триптофан и таурин [31].

Предлагаемая нами методология основана на:

- 1) определении диапазона концентраций широкого спектра свободных аминокислот, их предшественников и метаболитов, в том числе тех из них, которые, согласно предварительно полученным данным, могут выступать в роли маркеров онкологической патологии;
- 2) создании базы данных по исследуемым параметрам, построении эмпирической математической модели, включающей патогенетические маркеры онкопатологии и аминокислотные профили;
- 3) целенаправленной разработке метаболически и патогенетически обоснованных композиций аминокислот [32, 33].

Изучение регуляторных эффектов аминокислот способствует пониманию их влияния на биохимические процессы, которое проявляется при естественных (эндогенных) или близких к естественным концентрациям этих соединений. Регуляторный эффект, наблюдаемый после введения аминокислот, может быть достигнут при использовании как отдельных аминокислот, так и их комбинаций, в состав которых могут входить практически любые аминокислоты, их структурные аналоги или производные с известным механизмом действия.

Предлагаемая методология разработки новых рецептур лекарственных препаратов на основе аминокислот и родственных соединений ориентирована на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при онкологической патологии. Она во многом базируется на полученных нами результатах исследований особенностей формирования аминокислотного пула в биологических жидкостях и тканях при исследованных формах онкологической патологии. Содержание в инфузионных растворах высокоочищенных аминокислот должно в первую очередь определяться значениями их физиологической (эндогенной) концентрации, что отличает их от традиционно используемых для инфузии растворов аминокислот, в которых содержание аминокислот рассчитывается исходя из суточной потребности в них организма человека – без должного учета регулирующего действия вводимых соединений [34, 35].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nefyodov L. (2010) Results of research and development of biochemistry of nitrogen-containing compounds of natural origin: methodology for the exploitation of biological properties as universal natural regulators of metabolism and drugs. *Vesnik of Yanka Kupala State University of Grodno. Series 2. Mathematics. Physics. Informatics. Computer Technology and Control*, no 3, pp. 150–153. (in Russian)
2. Meijer A. (2003) Amino acids as regulators and components of nonproteinogenic pathways. *J. Nutr.*, vol. 6, no 1, pp. 2057–2062.
3. Karavay A., Nefyodov L. (2016) Metabolic comfort in oncology and free amino acids: perspectives for the use of their regulatory actions in physiological concentrations. *Integr Mol Med*, vol. 3 (5), pp. 780–782. doi: 10.15761/IMM.1000245
4. Karavay P., Nefyodov L. (2018) Metabolic competition and comfort in oncology: perspectives for the use of regulatory actions of free amino acids in endogenic (physiological) concentrations *Immuno-Oncology and Cancer Science: collection of scientific papers of the International Conference, Amsterdam, July 23–24, 2018. Netherlands. Available at: <https://elib.grsu.by/catalog/7?page=4&item=50&order=1>*
5. Nefyodov L., Karavay P. (2014) Regulatory action of free amino acids and development of infusion solutions based on their highly purified substances with pathogenetically determined composition. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, no 3, pp. 111–115. (in Russian)
6. Nefyodov L. (2021) *Regulatory action of free amino acids and the development of drug-prophylactic preparations based on them. Biologically active substances of natural origin in the regulation of vital processes: a collection of articles of the Intern. Scientific-Practical. Conf. Dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, October 5–6, Grodno. Minsk: Information Center of the Ministry of Finance*, pp. 337–341. (in Russian)
7. Karavay N., Nefyodov L. (2019) Practical Use of Amino Acids in Oncology: Replacement Therapy as a Structural Components of Proteins and/or for Correction of Metabolism in Quantities comparative with their Endogenous Concentrations? *Advances in Cancer Research and Clinical Imaging – ACRC*, vol. 1, no 4. doi: 10.33552/ACRCI.2019.01000519
8. Hu Xiaoming, Guo Feifan (2021) Amino Acid Sensing in Metabolic Homeostasis and Health. Review article. *Endocrine Reviews*, vol. 42, no 1, pp. 56–76. doi: 10.1210/edrev/bnaa026
9. Wei Zhen (2020) Metabolism of Amino Acids in Cancer Review article. *Amino Acids*, vol. 5, pp. 603–637. doi: 10.3389/fcell.2020.603837
10. Nefyodov L. (2022) *2nd Cancer Research Global Virtual Congress on Cancer research & Drug Development. October 17–18th. Available at: https://cancerconference.mindauthors.com/https://intra.grsu.by/system/files/lnefyodov_2022_0.pdf*
11. Pavlova N., Thompson C. (2021) The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.*, vol. 23, pp. 27–47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006
12. Ravathidevi S. (2019) Akt in cancer: mediator and more. *Cancer Biol.*, vol. 13, pp. 80–91. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.002
13. Chen P., Wang L. (2020) High-throughput screening suggests glutathione synthetase as an anti-tumor target of polydatin using human proteome chip. *Int. Biol. Macromol.*, pp. 1230–1239. doi: 10.1016/j.jbbmac.2020.06.061
14. Goberdhan D., Wilson D., Harris C. (2017) Amino acid sensing by mTORC1: intracellular transporters mark the spot *Cell Metab.*, vol. 23, pp. 580–589. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.013
15. Ihata Y., Miyagi E., Numazaki R. (2019) Amino acid profile index for early detection of endometrial cancer: verification as a novel diagnostic marker. *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 19, no 3, pp. 364–372.
16. Nefertiti M., Hyun M., Jiyeon K. (2020) Oncology Therapeutics Targeting the Metabolism of Amino Acids. *Cells*, vol. 9, no 8, pp. 1904–436. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1904> <https://doi.org/10.3390/cells9081904>
17. Bruhat A., Cherasse M., Chaveroux P. (2009) Amino acids as regulators of gene expression in mammals: molecular mechanisms. *Biofactors*, vol. 35, no 3, pp. 249–257.

18. Luengo A. (2017) Targeting metabolism for cancer therapy. *Cell Chem Biol*, vol. 24, pp. 1161–1180. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.08.028
19. Erickson R. (2019) Loss of BCAA catabolism during carcinogenesis enhances mTORC1 activity and promotes tumor development and progression. *Cell Metab.*, vol. 29, pp. 1151–1165. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.020
20. Jewell J. (2015) Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science*, vol. 347, pp. 194–198. doi: 10.1126/science.1259472
21. Ben-Sahr Manning I.B. (2017) mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 45, pp. 72–82. doi: 10.1016/j.ceb.2017.02.012
22. Altman B.J., Stine Dang D. (2020) From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, vol. 16, pp. 619–634. doi: 10.1038/nrc.2016.71
23. Vander Heiden M.G., DeBerardinis R.J. (2019) Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*, vol. 68, pp. 657–669. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.039
24. Bertero T. (2019) Tumor-stroma mechanics coordinate amino acid availability to sustain tumor growth and malignancy. *Cell Metab.*, vol. 29, pp. 124–140. doi: 10.1016/j.cmet.2018.09.012
25. Babu E. (2015) Amino Acid transporters in cancer and their relevance to "glutamine addiction": novel targets for the design of a new class of anticancer drugs. *Cancer Res.*, pp. 1782–1788. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3745
26. Duan Y. (2016) The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*, vol. 48, pp. 41–51. doi: 10.1007/s00726-015-2067-1
27. Finicle B.T., Jayashankar V., Edinger A.L. (2015) Nutrient scavenging in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, vol. 18, pp. 619. doi: 10.1038/s41568-018-0048-x
28. Kanarek N., Petrova B., Sabatini D. (2020) Dietary modifications for enhanced cancer therapy. *Nature*, vol. 579, pp. 507–517. doi: 10.1038/s41586-020-2124-0
29. Leone R.D. (2016) Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. *Science*, vol. 55, pp. 366. doi: 10.1126/1013–1021science.aav2588
30. Ledneva I., Velichko M., Nefyodov L. (2003) *Features of the action of derivatives of L-glutamine and L-phenylalanine in the body of tumor carriers*. Yanka Kupala Grodno State University, pp. 107. Available at: <https://elib.grsu.by/catalog/?page=4&item=50&order=1> (in Russian)
31. Nefyodov L. (2019) Metabolic Mechanisms of Antitumor Activity of the Glutamine Derivatives. *Scientific Drug Delivery Research*, vol. 1, no 2, pp. 17–20. Available at: <https://elib.grsu.by/catalog/?page=4&item=50&order=1>
32. Karavay P., Nefyodov L. (2016) Biochemical Mechanisms of Specific Antitumor Activity of the Novel Medicinal Preparation Deglutame. *Cancer Prognostics and Diagnostics*, no 1 (1), pp. 23–24. Available at: <https://elib.grsu.by/catalog/?page=4&item=50&order=1>
33. Karavay P., Nefyodov L. (2016) Metabolic comfort in oncology and free amino acids: perspectives for the use of their regulatory actions in physiological concentrations. *Integr Mol Med*, vol. 3 (5), pp. 780–782. Available at: <https://elib.grsu.by/catalog/?page=4&item=50&order=1>
34. Nefyodov L., Glazev A. (2011) *Methods of mathematical modeling and analysis in assessing the patterns of formation of a fund of free amino acids and their metabolites Stochastic and computer modeling of systems and processes: a collection of scientific articles*. Grodno: GrGU, pp. 395–398. (in Russian)
35. Nefyodov L., Glazev A. (2020) Development of infusion solutions based on highly purified amino acids with a pathogenetically determined composition. *Biochemistry and molecular biology*, no 4. Sat. articles dedicated to 95th anniversary of the founder of IBBAS NASB acad. Yu.M. Ostrovsky. Minsk: Information Center of the Ministry of Finance, pp. 153–156. (in Russian)