



Aminosäuren — neue Sicht im Nebel?

Aminosäuren wurden in der Ernährungsforschung untersucht, vor allem als Schlüsselemente zur Erhaltung der optimalen Proteinsynthese sowie als Vorstufen verschiedener stickstoffhaltiger Verbindungen. Auch der Abbau von Aminosäuren ist für die metabolische Steuerung biologischer Prozesse wichtig, damit erweitert sich das Verständnis für dessen Auswirkungen.

Zu den Mechanismen, die an der Regulierung des Aminosäuren-Abbaus beteiligt sind, gehören der Beitrag der Darm-Mikrobiota zur Aminosäuren-Oxidation und die Bildung von Metaboliten, die molekularen Mechanismen der Transkriptions-Kontrolle und die Beteiligung spezifischer MicroRNAs an der Regulierung von Aminosäuren abbauenden Enzymen. Darüber hinaus spielen Moleküle, die aus dem Aminosäuren-Abbau stammen, eine Rolle im Stoffwechsel, da sie bei der epigenetischen Regulierung vieler Gene verwendet werden. Veränderungen in den Mechanismen des Aminosäuren-Abbaus können sich auch auf Immunreaktionen bei Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes und Regulierung der Thermogenese beziehen. Eine Gruppe mexikanischer Forscher stellte in einem Review die aktuellen Kenntnisse zum Aminosäuren-Katabolismus vor. Wir stellen hier einige Aspekte dieser überaus komplexen Prozesse vor.

Aminosäuren werden im Körper zur Synthese von Proteinen verwendet und sind Vorläufer vieler Moleküle, darunter Neurotransmitter, Hormone, Purine, Pyrimidine und einige Vitamine. Beim Fasten oder bei übermäßiger Aufnahme von Aminosäuren dient ihr Abbau als Energiequelle. Im Fall der Energiegewinnung verlieren Aminosäuren ihre Aminogruppen. Die restlichen Kohlenstoffskelette haben zwei primäre Möglichkeiten: Umwandlung in Glukose durch Glukoneogenese oder Oxidation zur ATP-Synthese. Im Körper muss eine Balance zwischen der Synthese und dem kontinuierlichen Abbau von Proteinen herrschen, um die Homöostase optimal funktionierender Proteine zu gewährleisten. Im ausgewogenen Zustand ist die Proteinsynthese gleich dem Abbau, wobei weder die verbundene Transkription der Aminosäuren abbauenden Enzyme noch die dabei entstehenden Metaboliten beeinflusst werden. Wird die körpereigene Protein-Reserve durch erhöhten Abbau verändert, z. B. bei Kachexie, oxidieren Wirbeltiere aktiv endogene Aminosäuren aus dem Umsatz von Körperproteinen. Die Abbauewege der meisten Aminosäuren finden vor allem in der Leber statt, ausgenommen die verzweigtkettenigen Aminosäuren (BCAA) Leucin, Valin und Isoleucin. Die α -Amino-Stickstoffatome, die Aminosäuren beim oxidativen Abbau entzogen werden, werden letztlich als Harnstoff mit dem Urin ausgeschieden, um die potenzielle Toxizität einer

hohen Menge an zirkulierendem Ammonium zu verhindern. Beim Abbau der meisten Aminosäuren bildet die Entfernung der α -Aminogruppe die erste Stufe und erfolgt über zwei wichtige enzymatische Wege: Transaminierung und oxidative Desaminierung. Im zweiten Schritt werden die Kohlenstoffskelette der Aminosäuren in den Citratzyklus geleitet, um Energie in Form von ATP zu gewinnen, einige dienen als Substrate für den glukoneogenen Weg. Neue Studien zeigten, dass der hepatische Aminosäuren-Abbau nicht die einzige Möglichkeit ist. In anderen Zelltypen oder Geweben spielt der Abbau einiger Aminosäuren eine regulatorische Rolle. Nach dem Passieren der Speiseröhre und des Magenlumens wird Nahrungsprotein im Dünndarm durch Proteasen und Peptidasen (Trypsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidasen etc.), die vom Pankreas freigesetzt werden, hydrolysiert, um Aminosäuren und Peptide zu bilden, die aktiv von Enterozyten aufgenommen werden.

Aminosäuren werden auch von Bakterien absorbiert und verwertet. Obwohl diese Prozesse im Dünndarm sehr effizient sind, kann ein Teil des stickstoffhaltigen Materials der Verdauung entgehen und in den Dickdarm gelangen. Unverdaute Peptide und Aminosäuren werden in der Regel von Darm-Mikroben zu intermediären Metaboliten und anderen Endprodukten fermentiert. Einige Bakteriengattungen mit proteolytischer Aktivität im Dickdarm sind z. B. Bacteroides, Propionibacterium, Streptococcus, Fusobacterium, Clostridium und Lactobacillus. Aminosäuren, die von Darmbakterien verstoffwechselt werden, tragen zum Überleben und zur Vermehrung dieser Bakterien bei, liefern aber auch Aminosäuren und wichtige Metaboliten für den Wirt. Die beim Aminosäuren-Abbau entstehenden Metaboliten dienen als Substrate oder sind für die Aktivierung von Signalwegen verantwortlich, die an der Physiologie verschiedener Organe beteiligt sind. So ist z. B. die Regulierung des Aminosäuren-Abbaus für das Immunsystem sehr wichtig, da dessen Funktionen von der ausreichenden Versorgung mit Aminosäuren abhängen, wobei einzelne Aminosäuren und ihre Metaboliten die Immunreaktionen beeinflussen können. Ebenso kann eine Dysregulation des Aminosäuren-Abbaus zur Entwicklung oder zum Fortschreiten pathologischer Prozesse beitragen, die mit einer Insulinresistenz einhergehen.

Der Umsatz und Katabolismus von Aminosäuren spielt bei der Gesundheit und bei Krankheiten eine wichtige Rolle. Alle Zellen, einschließlich der an Immunreaktionen beteiligten, sind auf verfügbare Nährstoffe angewiesen, um ihre Funktionsfähigkeit zu erhalten. Tritt ein Entzündungs- oder Antigenreiz auf, benötigen Immunzellen mehr Aminosäuren, um lebensfähig zu bleiben und zu reagieren, damit sie sich anpassen können. Dies deutet darauf hin, dass jede Veränderung im Stoffwechsel von Aminosäuren (und anderer Nährstoffe) die Immunantwort unterschiedlich beeinflusst, je nach dem spezifischen Nährstoff- und Energiebedarf der Zellen und ihrer Funktion. Mit anderen Worten: Die Mikroumgebung jeder Immunzelle steht in direktem Zusammenhang mit ihrer Reaktion auf die verfügbaren Nährstoffe. Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem benötigen die ausreichende Versorgung mit Aminosäuren, um Histamin, Glutathion und Stickstoffmonoxid zu synthetisieren, vor allem aber für Immunoglobuline, Aktivierung von Zytokinen und die Bildung von Antikörpern.

Daher können einzelne Aminosäuren und ihre Metaboliten die Immunantwort beeinflussen. Der Aminosäuren-Abbau ist für die Energie- und Funktionsanforderungen des Darmepithels, z. B. die Regulierung der Darmbarriere und der Immunantwort, von zentraler Bedeutung. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der Aminosäuren-Abbau im Hinblick auf die metabolische Flexibilität bewertet werden muss, da die Verfügbarkeit von Aminosäuren und katabolen Aminosäuren-Metaboliten auch den Stoffwechsel von Lipiden und Kohlenhydraten beeinflussen kann. Es wurde ein Modell vorgeschlagen, bei dem chronische Überernährung eine mitochondriale Blockade verursacht, die die Glukose-, Fettsäure- und BCAA-Oxidation beeinflusst. Obwohl Fortschritte beim Verständnis zur Beteiligung des BCAA-Abbaus an der Aufrechterhaltung der Funktion von Adipozyten erzielt wurden, sollte künftig auch die Rolle des Abbaus anderer Aminosäuren, z. B. von Aspartat, Prolin, Tyrosin und Tryptophan, erforscht werden, die mitochondriale Aktivitäten und die metabolische Flexibilität der Adipozyten verändern können.

Die Forscher ziehen das Fazit: Der Aminosäuren-Katabolismus wurde lange als Mechanismus betrachtet, mit dem der Körper

überschüssige zirkulierende Aminosäuren ausscheidet, die durch eine hohe Eiweißzufuhr oder einen katabolen Zustand, z. B. beim Fasten oder bei bestimmten Krankheiten, entstehen. Neuere Forschungen zeigten jedoch, dass der Aminosäuren-Abbau bei verschiedenen Prozessen im Stoffwechsel eine wesentliche Rolle spielt. Heute sollte er als ein Schlüsselement des Stoffwechsels betrachtet werden, dessen Anomalien mit der Entwicklung verschiedener chronischer Krankheiten verbunden sein können. Enzyme des Aminosäuren-Abbaus wurden in verschiedenen Zelltypen oder Organen gefunden und erfüllen spezifische Funktionen, indem sie Endprodukte erzeugen, die für die ATP-Synthese und Glukoneogenese verwendet werden können. Es ist inzwischen bekannt, dass dazu weitere wichtige Funktionen gehören, z. B. die Regulierung der Immunantwort, die Entwicklung der Insulinresistenz und die Thermogenese des Körpers.

Es ist wichtig, nicht nur die Verwertung von Aminosäuren als Vorstufen für die Synthese von Proteinen und anderer stickstoffhaltiger Verbindungen zu betrachten. Der Blick muss auch darauf gerichtet werden, dass ihre Verwertung durch die Katabolismus-Maschinerie wichtige Metaboliten erzeugt, die sich auf die Regulierung der Genexpression auswirken, die direkt oder indirekt die Feinregulierung zahlreicher Prozesse in den Zelltypen verschiedener Organe oder Gewebe beeinflussen. Auch neue Akteure in der Orchestrierung des Aminosäuren-Abbaus wurden entdeckt, das gilt besonders für die Darm-Mikrobiota. Die Auswirkungen des Aminosäuren-Abbaus müssen weiter eingehend und anwendungsorientiert erforscht werden. Das gilt besonders für den BCAA-Katabolismus, da neuere Erkenntnisse darauf hindeuten, dass er bei einer Reihe von Stoffwechsel-Prozessen eine Rolle spielt. Künftige Studien sollten dazu beitragen, wie all diese Informationen zur Entwicklung von Ernährungsrichtlinien oder therapeutischen Strategien für die personalisierte Ernährung genutzt werden können.

Quelle

Nimbe Torres et al., Amino Acid Catabolism: An Overlooked Area of Metabolism. In: Nutrients, online 29.07.2023, doi: 10.3390/nu15153378.

Aminosäuren bei Krebs

Veränderungen im Aminosäuren-Stoffwechsel sind mit Krebskrankheiten verbunden. Sie gehören zu den wichtigsten Merkmalen, die sich auf das Wachstum und Überleben der Tumorzellen sowie auf die Aktivierung und Funktion der Immunzellen in der Tumor-Mikroumgebung auswirken und die Immunflucht beeinflussen. Die Kontrolle bestimmter Aminosäuren könnte die Wirkung klinischer Interventionen bei Tumoren erheblich verbessern.

Der Aminosäuren-Stoffwechsel ist einer der drei wichtigsten Prozesse im Körper, an dem u. a. der Stoffwechsel von Glutamin, Serin und Glycin beteiligt ist. Bereits Ende der 1930er Jahre entdeckte der Biochemiker Warburg, dass Tumorzellen dazu neigen, Glukose zu Milchsäure zu verstoffwechseln, ohne

in den Citratzyklus einzutreten, selbst in Gegenwart von Sauerstoff. Der berühmte Warburg-Effekt wies erstmals auf das Phänomen der Reprogrammierung des Glukose-Stoffwechsels in Tumorzellen hin. Mitte des 20. Jahrhunderts wurde entdeckt, dass die Fähigkeit zum Überleben vieler Tumorzellen

unter Glutamin-Mangel geschwächt war. Dies wies darauf hin, dass Umprogrammierungen im Aminosäuren-Stoffwechsel eine wichtige Rolle beim Tumorwachstum spielen könnten. Dies bezieht sich während der Tumorentstehung auf Anomalien in der Geschwindigkeit der Aufnahme von Aminosäuren, der Stoffwechselwege, Metaboliten oder Schlüsselenzyme. 2011 wurden die metabolische Reprogrammierung und Immunevasion als ein wichtiges Merkmal von Tumorzellen erkannt. Daher müssen abnorme Stoffwechselprozesse von Aminosäuren in Tumoren eingehend untersucht werden, um therapeutische Ziele für Tumore zu finden. Eine Gruppe chinesischer Forscher stellte in einem Review die aktuellen Kenntnisse zu Veränderungen im Stoffwechsel typischer Aminosäuren, z. B. von Glutamin, Serin, Glycin, Arginin und Asparagin, in Tumorzellen sowie die Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel von Aminosäuren, der Mikroumgebung des Tumors und den Funktionen von T-Zellen vor. Als Beispiel zeigen wir hier einige der Prozesse im Glutamin-Stoffwechsel auf.

Glutamin ist die häufigste Aminosäure im Plasma und die am meisten verbrauchte in Tumorzellen. Gleichzeitig kann aus Glutamin gewonnenes Citrat Acetyl-Coenzym A für die Lipidsynthese liefern. Der Alanin-Serin-Cystein-Transporter 2 wird in Tumorzellen übermäßig exprimiert und sorgt dort für effiziente Glutamin-Aufnahme. In den Zellen wird Glutamin durch Glutaminase (GLS) in Glutaminsäure und weiter in Alpha-Ketoglutarat (α -KG) umgewandelt, die in den Citratzyklus eintritt und an der Tumorentwicklung beteiligt ist. Glutamin-Metaboliten liefern nicht nur Energie für das Tumorwachstum, sondern tragen auch zur Protein-Glykosylierung und „Unfolded Protein Response“ (Zell-Stressreaktion) in Tumorzellen bei. Glutathion (GSH) und Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH), die über den Glutamin-Stoffwechsel synthetisiert werden, sind an der Regulierung des Spiegels der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in den Zellen beteiligt, um deren Redox-Homöostase zu stabilisieren und das Überleben von Tumorzellen zu fördern.

Darüber hinaus kann Glutamin die Zellproliferation fördern, indem es den Rapamycin-Komplex 1 (mTORC1) über den Leucin-Transport aktiviert und reguliert. Der Glutamin-Stoffwechsel kann die Autophagie von Tumorzellen hemmen, indem er den mTOR-Stoffwechselweg aktiviert, während bei einem mitochondrialen Mangel Glutamin eher durch reduktive Carboxylierung als durch den oxidativen Stoffwechsel verwertet werden kann, was den Tumorzellen beim Überleben hilft. Zur Expression verwandter Stoffwechsel-Enzyme zeigten jüngste Studien, dass der Prozess der Glutamin-Aufnahme und dessen Stoffwechsel durch Tumorzellen, einschließlich von Schlüsselenzymen wie Glutaminase (GLS1, kidney-type) durch Transkriptionsfaktoren (MYC, RAS) genau reguliert werden kann, um den Glutamin-Stoffwechsel und das Verhalten von Tumorzellen zu gewährleisten. MYC kann die Expression von Glutamin-Transportern in verschiedenen Tumorzell-Arten erhöhen, was die Aufnahme von Glutamin erleichtert, die Zell-

proliferation fördern und die Glutamin-Abhängigkeit anzeigen kann. Bei Pankreaskrebs ist das Onkogen RAS überaktiviert, was Glutamin-Transaminase (ALT, AST) hochreguliert und gleichzeitig die Glutamat-Dehydrogenase hemmt. Ziel ist es, die Endozytose zu fördern und Tumorzellen zu veranlassen, extrazelluläres Protein zu eliminieren und in Aminosäuren, einschließlich Glutamin, abzubauen, wodurch die Tumorzellen mit Nährstoffen versorgt werden. Darüber hinaus können P53-Mutationen die Glutaminase (GLS2, liver-type) hochregulieren, so dass Tumorzellen keine Toleranz gegenüber Glutamin zeigen, was für das Überleben der Tumorzellen von Vorteil ist. Die GLS2-Expression kann die Proliferation von Luminal-Subtypen von Brustkrebs fördern, was darauf hinweist, dass GLS2 an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt ist. Andere Forschungen zeigten, dass GLS2 als Tumorsuppressor-Gen das Wachstum von verschiedenen Tumoren kontrollieren kann. So ist die GLS2-Expression z. B. bei Glioblastom, Leberzell- und Kolon-Karzinom herunterreguliert. GLS2 kann außerdem die Ferroptose durch Regulierung der Glutaminolyse begünstigen, was zu seiner tumorsuppressiven Funktion beiträgt.

Diese Phänomene sind bisher umstritten, könnten aber die komplexe Rolle von GLS2 in verschiedenen Tumoren widerspiegeln, die mit der Tumor-Heterogenität verbunden sein könnten und in Zukunft genauer erforscht werden sollten. Einige Schlüsselenzyme oder Metaboliten im Prozess des Glutamin-Stoffwechsels können klinisch gezielt mit Medikamenten behandelt werden, um den Krankheits-Verlauf zu regulieren. Ein Beispiel dafür ist die akute myeloische Leukämie: Glutaminase C (GAC) ist hier der häufigste GA-Subtyp. Das Medikament Azacytidin kann in Kombination mit CB-839 (Glutaminase-Inhibitor) die GAC-Aktivität verringern, was zur Hemmung und Apoptose von Leukämiezellen *in vivo* führt, jedoch ohne zytotoxische Auswirkungen auf normale CD34+ Vorläuferzellen. Insgesamt deuten Studien darauf hin, dass eine Umprogrammierung des Glutamin-Stoffwechsels in Tumoren stattfindet, was die Expression verschiedener Enzymprofile verändert. Eingriffe in den Glutamin-Stoffwechsel könnte eine neue Strategie für klinische Therapien von Tumoren sein.

Zur Tumor-Mikroumgebung (TME) gehören vor allem lokale Blutgefäße, Immunzellen, Fibroblasten und die extrazelluläre Matrix. Neuere Studien zeigten, dass Veränderungen des Aminosäuren-Stoffwechsels und seiner Produkte im TME die biologischen Funktionen vieler Zellpopulationen beeinflussen können und am Prozess der Tumorentstehung und -entwicklung beteiligt sind. Der Aminosäuren-Stoffwechsel im TME spielt z. B. eine wichtige Rolle bei der Regulierung der suppressiven Immunzellen. Das gilt u. a. für Tryptophan und Arginin. Einige Studien zeigten auch, dass Glutamin die Vermehrung regulatorischer T-Zellen (Treg) stimulieren und die Expression von Interleukinen (IL-2, IL-2R) hochregulieren sowie die Reifung von aus dem Knochenmark stammenden inhibitorischen Zellen (MDSC) durch einige intermediäre Metabolite fördern

kann. Letztlich vermitteln reife MDSCs die Immunflucht des Tumors, indem sie die Funktion der tumorspezifischen T-Zellen hemmen. Glutamin ist auch für das Überleben und die Funktionserhaltung anderer Suppressor-Zellpopulationen im TME entscheidend. Der Glutamin-Stoffwechsel spielt z. B. eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des (antiinflammatorischen) M2-Phänotyps von tumorassoziierten Makrophagen. Dies deutet darauf hin, dass der Glutamin-Stoffwechsel ein potenzielles Ziel für die Regulierung der Umwandlung in den (proinflammatorischen) M1-Phänotyp ist.

Die Autoren ziehen das Fazit: Die Umprogrammierung des Aminosäuren-Stoffwechsels wurde zu einem sehr wichtigen Thema bei der Tumorentstehung und -intervention. Neuere Studien zeigten, dass der veränderte Aminosäuren-Stoffwechsel in Tumorzellen sowie metabolische Veränderungen von Immunzellen und CAFs, die komplexen Beziehungen zwischen Tumorzellen und TME-Stoffwechsel und die Bedeutung des lokalen Aminosäuren-Stoffwechsels in Tumoren zeigen. Doch angesichts der komplexen Tumorphathogenese, besonders der vielfältigen Zusammensetzung der Tumor-Mikroumgebung, bleiben noch viele Fragen zu klären. Das betrifft Aminosäuren und ihren Stoffwechsel in verschiedenen Tumoren, z. B. in Bezug auf die metabolische Reprogrammierung von Zucker

und Fett in Tumorzellen ebenso wie verschiedene Zellgruppen in der Tumor-Mikroumgebung, einschließlich der komplexen Beziehungen zwischen den Zellen. Schließlich muss erforscht werden, wie neue Tumorinterventions-Strategien auf Grundlage des Aminosäuren-Stoffwechsels entwickelt und effektiv durchgeführt werden können, einschließlich der Kombination mit anderen Interventionen. Neuere Studien legen z. B. nahe, dass Kalorienrestriktions-Schemata, einschließlich des intermittierenden Fastens, gute Aussichten bei der klinischen Tumorintervention haben. Grundsätzlich gilt: Mit der rasanten Entwicklung neuer Technologien und damit verbundenen Theorien (Genomik, Metabonomik, Spatial Transcriptomics, CRISPR/Cas, Immunevasion) sollte der genaue Mechanismus des Tumor-Aminosäuren-Stoffwechsels bei verschiedenen Zellgruppen in der Tumor-Mikroumgebung weiter geklärt werden. Neue Ergebnisse könnten das Verständnis der Tumor-Pathogenese fördern und wichtige Unterstützung für die Entwicklung neuer klinischer Tumor-Interventions-Strategien bieten.

Quelle

Hui Qui et al., Amino acid metabolism in tumor: New shine in the fog? In: Clinical Nutrition Vol. 42, Nr. 8, August 2023, S. 1521-1530, doi: 10.1016/j.clnu.2023.06.011.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Amino Complex Lemon als umfassende Kombination von essentiellen Aminosäuren – reich an verzweigt-kettigen Aminosäuren (BCAA) Leucin, Isoleucin und Valin, u.a. von Thorne Research).