

# 色氨酸代谢研究进展

苟小军 杨艳 杨晓露 曹 珊 高珊珊

**摘要** 色氨酸(tryptophan, Trp)是人体无法合成的必需氨基酸,对人体的新陈代谢至关重要,通过多种途径进行广泛的代谢,产生多种生物活性代谢产物,对生理过程产生重要影响。它在人体的多个器官例如脑、胃、肠道、肝脏、免疫细胞等具有重要的代谢作用,本文综述了历年来人们对 Trp 的代谢生理作用的研究,阐述了 Trp 在人体发挥的重要作用及近年来 Trp 的研究进展。

**关键词** Trp 生理作用 代谢作用 研究进展

**中图分类号** R575.5

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.030

Trp 也称为  $\alpha$ -氨基- $\beta$ -吲哚丙酸,自从 1910 年阐明其作用以来,受到了越来越多的关注。近几十年来,人们对 Trp 进行了大量研究,国外不仅在 Trp 的合成、营养、代谢及其生理生化特性方面进行了大量研究,而且在生产、医药、健康等方面也被广泛应用<sup>[1]</sup>。Trp 作为一种营养物质,是唯一通过非共价键与血清蛋白结合的氨基酸,这种结合与其分子结构有关<sup>[2]</sup>。Trp 是细胞激活和增殖所必需的氨基酸。Trp 沿犬尿氨酸(kynurenine, KYN)途径分解的代谢产物有 3-羟基犬尿氨酸、邻氨基苯甲酸、3-HAA、喹琳酸(quinolinic acid, QA)、KYN 等。在这种特殊的微环境下,导致必需氨基酸的功能减弱,其分解可抑制 T 细胞的增殖<sup>[3]</sup>。Trp 是一种必需的氨基酸,在蛋白质合成中起着重要作用,但其比例非常低( $<1\%$ )。此外,Trp 及其代谢产物在其他生物功能中也有重要作用,包括产生 5-羟色胺(5-HT)、褪黑激素等生物活性分子。研究证明含有 5-HT、褪黑激素、酪氨酸(tyrosine, KYNA)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)等的 Trp 代谢物对正常代谢和器官功能至关重要<sup>[4]</sup>。

## 一、Trp 的生理作用

Trp 是一种芳香族氨基酸代谢物,在调节生长和

摄食、情绪和行为以及免疫反应等方面具有广泛的生理功能,它是人体必需的氨基酸之一,人体不能合成,必须从日常饮食(植物和细菌)中获取<sup>[5]</sup>。Trp 代谢的 KYNA 途径激活导致潜在的抑制性 Trp 分解代谢产物的增加和 Trp 合成 5-HT 的可用性降低<sup>[6]</sup>。另有研究发现,与氨基酸生物合成相关的基因中至少有 5% 是 Trp 基因,这也证明了 Trp 在人体生理功能中的作用<sup>[7]</sup>。KYN 途径中的第 1 步和限速步骤是 Trp 吲哚环的氧化裂解,形成了正甲酰犬尿氨酸,后者会自发分解为 KYN,由于干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 19 诱导的吲哚胺 2,3-双加氧酶-1(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO-1)催化该步骤,Trp 失调可能在谷氨酸(glutamate, Glu)系统中也具有极其重要的作用。Trp 途径中的关键代谢产物 KYN 与精神分裂症有密切关系,Trp 可以通过两种途径进行代谢,即甲氧吲哚和犬尿氨酸酶(kynurenase, KYNs)途径<sup>[8]</sup>。Trp 沿甲氧吲哚途径进行代谢,形成了 5-HT/血清素和 5-甲氧基-N-乙酰色胺(褪黑素),KYN 途径是 Trp 的主要降解代谢途径,是免疫应答的关键调节因子<sup>[9]</sup>。色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)亚型分为两种,即 TPH1 和 TPH2,TPH1 主要在胃肠道表达,TPH2 仅在神经细胞表达,除大脑外,肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)和肥大细胞中也产生大量 5-HT,并储存在血小板中<sup>[10]</sup>。Trp 衍生的尿毒症毒素具有促氧化、促炎性、促凝血作用以及促凋亡作用<sup>[11]</sup>。

## 二、Trp 在人体器官中的代谢作用

1. Trp 在肝中代谢:Trp 的生理功能有多个,其中一个重要的生理功能是用来合成蛋白质,除了合成蛋白质外,Trp 还是许多重要生理代谢产物的前体,饮

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074083);上海市宝山区科技创新专项基金资助项目(18-E-13)

作者单位:201999 上海市宝山区中西医结合医院(苟小军、杨艳、杨晓露、曹珊);712046 西安,陕西中医药大学药学院(高珊珊)

通讯作者:高珊珊,电子信箱:2392059931@qq.com;曹珊,电子信箱:caoshan-33@163.com

食中有1%的Trp用于蛋白质合成,合成的蛋白质可以补偿降解的蛋白质。因此,大多数膳食Trp通过4条途径代谢,其中最重要的是肝氧化KP,大于Trp降解部分的95%以上,色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)是该途径的第一个限速酶<sup>[12]</sup>。Trp氧化成N-甲酰犬尿氨酸(N-formylkynurenine, N-KYN)的主要途径存在于肝脏中,并由TDO催化。Trp分解代谢的肝途径依赖于磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate, PLP)的双功能酶犬尿氨酸酶(kynureninase, KYNU)和犬尿氨酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferase, KAT),并受到维生素B<sub>6</sub>缺乏的影响<sup>[13]</sup>,这两种酶都能通过复杂的代谢途径催化Trp转化为轧花碱、QA和轧花酸,通过TDO途径增加的Trp消耗增加了抑制T细胞反应并导致具有耐受性树突状细胞发育的KYNA的产生;缺乏Trp的饮食会增加血浆皮质酮水平,降低慢性应激大鼠中缝背侧和正中的血浆5-HT水平<sup>[14]</sup>。Trp通过转运体从肠腔转运到血液循环,Trp输送到肝脏,以及Trp参与肌肉和大脑的循环交换<sup>[15]</sup>。

2. Trp在肠道参与的代谢作用:Trp作为某些微生物(如大肠杆菌和肺炎克雷伯菌)生长的氮源,是其重要的生理功能之一,因此,血清Trp水平的变化是肠道微生物群发酵的标志<sup>[5]</sup>。Trp及其内源性代谢产物是哺乳动物体内必需的营养物质,参与肠道免疫稳态和多种免疫疾病。血浆中Trp和Trp代谢物的浓度可以通过控制肠道微生物成分来调节<sup>[16]</sup>。在肠道和中枢神经系统中,细菌对Trp的代谢与5-HT合成所必需的Trp之间保持平衡,肠道内的Trp和5-HT由宿主菌群直接和间接调节。肠道微生物群对Trp代谢和5-HT合成的间接调节主要通过KYNA途径实现,如前所述,合成的Trp约占Trp代谢的90%,肠内细菌的Trp代谢产物I3P有助于抗生素和富含Trp饮食引起的体重增加的变化<sup>[17]</sup>。Trp不仅可以通过内源性合成的媒介物如KYNA和5-HT发挥生物学效应,还可以通过Trp衍生的肠道细菌产物,即吲哚类发挥生物学效应<sup>[18]</sup>。

3. Trp在胃中代谢作用:Trp刺激血浆胆囊收缩素和幽门压力,减缓胃排空,胃排空调节餐后血糖。据报道,Trp可以减少能量的摄入,如胃内Trp对混合营养饮料的血糖反应、胃排空以及随后的能量摄入的影响<sup>[19]</sup>。5-HT作为Trp的前体,是一种单胺类激素和神经递质,是一种必需的胃肠调节剂,能调节肠道的生理,如蠕动和运动、分泌、营养吸收。5-HT在中枢神经系统和胃肠道中合成,由肠内分泌细胞分

泌,其生物合成受TPH的两种亚型调节,其中TPH1主要定位于胃肠道内分泌细胞<sup>[20]</sup>。

4. Trp在脑中代谢:研究表明,调节Trp代谢和血清素系统的KYN途径被认为在介导促炎性细胞因子对大脑的影响方面有重要作用。在炎症状态下,促炎性细胞因子上调了IDO的表达,从而激活了KYN的另一个代谢途径。在这种情况下,KYN很可能被代谢为喹啉酸(quinolinic acid, QA),QA是一种神经毒性代谢物<sup>[21]</sup>。L-Trp在扣带皮质的默认模式网络和双侧岛叶的显著性网络中具有更高的连接性。大脑区域调节食欲的活动受不同营养素的影响,L-Trp可能是一种关键的氨基酸,增加了控制个体代谢状态区域的大脑连接性<sup>[22]</sup>。Trp缺乏和脑内Trp代谢不平衡在很大程度上与重度抑郁症有关,Trp是5-HT和KYN的前体,转运体介导的血浆中必需氨基酸Trp的摄取是脑内Trp代谢的决定因素。血浆Trp水平降低总是伴随着大脑Trp利用率和5-HT合成的不足,Trp-KYN和Trp-5-HT途径是抑郁症的主要Trp代谢途径,5%的Trp通过TPH2的5-HT途径代谢<sup>[23]</sup>。

5. Trp在免疫细胞中的代谢作用:免疫系统的T细胞通常识别并破坏异常细胞,包括癌组织和移植组织,这个过程需要氨基酸Trp。一个L-氨基酸转运蛋白(L-amino acid transporter, LAT1)交换Trp作为其KYNA降解产物,LAT1与IDO形成一个代谢小循环,将Trp饥饿与KYNA诱导的细胞死亡结合起来,提供相邻细胞双管齐下的失活,IDO1消耗Trp,同时产生Trp代谢产物(如KYNA),从而诱导免疫T淋巴细胞发生凋亡<sup>[24]</sup>。在免疫抑制酶IDO1介导下的Trp耗竭和Trp代谢产物的积累,触发了免疫细胞的凋亡,炎症信号诱导的IDO1不仅通过Trp耗竭改变炎症过程,而且通过形成具有免疫调节作用的蛋白代谢产物,如KYNA和黄嘌呤酸通过限制免疫细胞产生IFN $\gamma$ 来减少炎症<sup>[25]</sup>。

### 三、展 望

Trp作为人体必需氨基酸之一,人体本身不能合成,必须通过食物来获得。它在人体的情绪、免疫细胞反应、生理代谢以及氧化应激的炎症反应中具有重要作用。研究发现,IDO激活和刺激KYN途径发挥免疫功能可能是损害抗肿瘤免疫反应的调节机制<sup>[26]</sup>。Trp自身的代谢产物也会对人体器官产生一定的影响,5-HT是调节肠道蠕动的重要介质。Trp在人体中具有不可替代的作用,对人体的器官以

及组织都具有重要的生理功能作用。综上所述,对于 Trp 的作用应进行深层次的研究以及验证,例如 Trp 对抑郁症的治疗,Trp 与肝硬化疾病的相关关系等都需要开展进一步的研究,为将来治疗肝硬化、抑郁症等疾病奠定基础。

#### 参考文献

- 1 景寒松, 徐森, 杨桂芹. 色氨酸的来源、代谢途径及其在家禽生产上的应用[J]. 动物营养学报, 2018, 30(12): 4813-4820
- 2 Stevens EA, Mezrich JD, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system[J]. Immunology, 2009, 127(3): 299-311
- 3 郑洪友, 杨瑞利, 苏光森. 血清 L-犬尿氨酸浓度作为 R-CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后因素[J]. 中国医药指南, 2011, 9(9): 266-268
- 4 Kang X, Liu HN, Bai MM, et al. Redox properties of tryptophan metabolism and the concept of tryptophan use in pregnancy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1595
- 5 Chen TL, Zheng XJ, Huang FJ, et al. Tryptophan predicts the risk for future type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162192
- 6 Neupane SP, Lien L, Martinez P, et al. The relationship of alcohol-use disorders and depressive symptoms to tryptophan metabolism: cross-sectional data from a Nepalese alcohol treatment sample[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2015, 39(3): 514-521
- 7 Juliana K, Oded B, Jonathan CK, et al. The tryptophan pathway genes of the sargasso sea metagenome: new operon structures and the prevalence of non-operon organization[J]. Genome Biol, 2008, 9(1): R20
- 8 Yao JK, Reddy RD, Dougherty GG, et al. Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(9): 938-953
- 9 Monic W, Elizabeth N, Sujatha K, et al. Maternal inflammation results in altered tryptophan metabolism in rabbit placenta and fetal brain[J]. Dev Neurosci, 2017, 39(5): 399-412
- 10 Katsuhiko F. Etiological classification of depression based on the enzymes of tryptophan metabolism[J]. BMC Psychiatry, 2014, 14: 372
- 11 Laetitia D, Claire C, Stephane P, et al. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease[J]. Toxins (Basel), 2014, 6(3): 934-949
- 12 Badawy AAB. Tryptophan metabolism, disposition and utilization in pregnancy[J]. Biosci Rep, 2015, 35(5): 1-16
- 13 Luisa RA, Maria AR, Susan SP, et al. Metabolite profile analysis reveals functional effects of 28-day vitamin B-6 restriction on one-carbon metabolism and tryptophan catabolic pathways in healthy men and women[J]. J Nutr, 2013, 143(11): 1719-1727
- 14 Luana GB, Beatriz SB, Matheus JC, et al. Exogenous tryptophan promotes cutaneous wound healing of chronically stressed mice through inhibition of TNF- $\alpha$  and IDO activation[J]. PLoS One, 2015, 10(6): 1-19
- 15 Rios-Avila L, Nijhout HF, Reed MC, et al. A mathematical model of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway provides insights into the effects of vitamin B-6 deficiency, tryptophan loading, and induction of tryptophan 2, 3-dioxygenase on tryptophan metabolites[J]. J Nutr, 2013, 143(9): 1509-1519
- 16 Gao J, Xu K, Liu G, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 13
- 17 Trisha A Jenkins, Jason CD Nguyen, Kate E Polglaze, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis[J]. Nutrients, 2016, 8(1): 56
- 18 Piotr K, Marek K, Marta GK, et al. Indole-3-propionic acid, a tryptophan-derived bacterial metabolite, reduces weight gain in rats[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 591
- 19 Ullrich SS, Fitzgerald CE, Giesbertz P, et al. Effects of intragastric administration of tryptophan on the blood glucose response to a nutrient drink and energy intake, in lean and obese men[J]. Nutrients, 2018, 10(4): 463
- 20 Wang X, Zhang C, Zheng MY, et al. Metabolomics analysis of L-arginine induced gastrointestinal motility disorder in rats using UPLC-MS after magnolol treatment[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 183
- 21 Liu FH, Chen ZW, Zheng JJ, et al. Role of the indoleamine-2, 3-dioxygenase/kynurenine pathway of tryptophan metabolism in behavioral alterations in a hepatic encephalopathy rat model? [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 3
- 22 Claudia S, Stefan B, Katharina J, et al. Differential effects of L-tryptophan and L-leucine administration on brain resting state functional networks and plasma hormone levels[J]. Sci Rep, 2016, 1020(6): 35727
- 23 Li H, Xia X, Zhang JB, et al. Therapeutic duration and extent affect the effect of moxibustion on depression-like behaviour in rats via regulating the brain tryptophan transport and metabolism[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019(7592124): 1-10
- 24 Thijs K, Loren LL, Hitomi T, et al. Nanosensor detection of an immunoregulatory tryptophan influx/kynurenine efflux cycle[J]. PLoS Biol, 2007, 5(10): e257
- 25 Deac OM, Mills JJ, Gardiner CM, et al. Serum immune system biomarkers neopterin and interleukin-10 are strongly related to tryptophan metabolism in healthy young adults[J]. J Nutr, 2016, 146(9): 1801-1806
- 26 Lukas L, Patricia K, Eva ME, et al. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11(249): 1-21

(收稿日期: 2020-09-07)

(修回日期: 2020-09-29)