

网络出版时间: 2025-06-30 13:24:22 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250630.0858.022>

◇ 综 述 ◇

人体内丝氨酸代谢及其相关性疾病的研究进展

赵桂霖^{1,2,3} 综述 莫钊淋^{1,2,3} 甄 兰^{1,2,3} 赵汝舟³ 吴飞翔^{1,2} 审校[¹ 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 南宁 530021; ² 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 (广西医科大学), 南宁 530021; ³ 军事科学院军事医学研究院前沿生物技术实验室, 北京 100850]

摘要 丝氨酸是一种非必需氨基酸,在蛋白质、核苷酸和脂质等生物分子的合成过程中起着关键作用,其在体内的摄取、吸收、合成和分解代谢水平的变化均会影响组织细胞的多个生理进程。丝氨酸在细胞内能量代谢和信号传导环节发挥关键作用,对多种代谢性疾病、癌症、神经退行性疾病以及衰老的发生发展过程产生深远影响。深入研究丝氨酸的代谢途径,能够为相关疾病的早期诊断、治疗及预防提供新的靶点和策略。该文从丝氨酸生理功能出发,阐述丝氨酸在细胞内的合成及代谢转化,并对细胞内丝氨酸代谢影响细胞生理与相关疾病的国内外研究进展进行综述,为丝氨酸代谢作为疾病治疗的新兴靶点提供理论参考。

关键词 丝氨酸代谢; 甘氨酸; 一碳代谢; 代谢综合征; 癌症; 神经系统疾病

中图分类号 Q 517

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)07-1351-08

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.027

丝氨酸作为一种非必需氨基酸,在生物体内具有多种重要的生物学功能。它不仅是蛋白质合成的基本组成部分,参与形成各种功能性蛋白质,还在细胞代谢中扮演着关键角色。近年来,丝氨酸在细胞代谢网络中的中心地位日益凸显,与一碳代谢、甘氨酸代谢等途径紧密相连,参与DNA损伤修复、细胞增殖和分化等生物学过程。此外,丝氨酸还通过磷酸化修饰参与细胞信号传导,影响细胞周期、细胞增殖和细胞凋亡等生物学过程。在疾病发生发展过程中,丝氨酸代谢异常常被观察到,并与癌症、代谢性疾病和神经系统疾病等病理过程密切相关。该文对近年来国内外丝氨酸研究进展及其相关性疾病作一综述,以期对丝氨酸代谢相关疾病的诊断和治疗提供理论依据。

1 丝氨酸简介

丝氨酸是一种非必需氨基酸,最早是从蚕丝中

的丝素蛋白分离获得。在生物体内,丝氨酸是一种重要的有机分子,对人体健康具有多方面的生理功能。它在蛋白质合成中扮演关键角色,参与形成蛋白质的骨架,并可通过磷酸化形成磷酸丝氨酸,对蛋白质的活性、稳定性和细胞内定位进行精细调控。丝氨酸还参与了细胞信号传导,影响细胞的生长、分化和凋亡等过程。此外,它在代谢途径中发挥作用,如糖酵解、磷酸戊糖途径和一碳代谢,对维持细胞的代谢平衡至关重要^[1]。丝氨酸还具有抗氧化特性,有助于清除自由基,保护细胞免受氧化损伤,同时还在减少神经元损伤和调节大脑功能中发挥作用^[2-3]。

尽管丝氨酸是非必需氨基酸,可以在人体中合成,但在特定条件下,如营养不良、某些疾病状态或特定的生理需求下,丝氨酸的需求量可能会增加,导致丝氨酸相对缺乏。丝氨酸缺乏可能不会直接导致特定的疾病,但可能会影响上述生理功能的正常进行,从而诱发疾病。例如,丝氨酸合成途径失活可降低N-甲基-D-天冬氨酸受体的活性,从而导致认知功能障碍^[4]。此外,由于丝氨酸在细胞信号传导和细胞周期调控中的作用,其缺乏可能与细胞增殖和凋亡失衡相关,这可能与某些癌症的发展有关^[5]。

2 丝氨酸的来源与合成

丝氨酸合成是细胞代谢中的一个关键环节,涉

2025-03-26 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82360537、32300573); 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室(广西医科大学)子项目课题(编号: GKE-ZZ202309)

作者简介: 赵桂霖,男,硕士研究生;

吴飞翔,男,教授,主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail: wufeix2018@163.com

及多种酶促反应和代谢途径。作为体内重要的氨基酸之一,丝氨酸不仅在蛋白质合成中发挥重要作用,还作为多种生物分子的前体参与细胞内复杂的代谢网络。在人体中,丝氨酸的来源主要包括:饮食摄入、蛋白质和磷脂转化、葡萄糖的从头合成途径生成以及甘氨酸转化。丝氨酸的合成不仅为细胞提供必要的氨基酸,还为磷脂、鞘脂等生物大分子的合成提供原料,进而影响细胞膜的结构和功能、信号传导以及细胞增殖和分化等重要生理过程。

2.1 丝氨酸的外源性摄入 饮食摄入是人体获取丝氨酸的主要途径,而丝氨酸广泛存在于多种食物中,包括动物性食品(如肉类、鱼类、乳制品)和植物性食品(如豆类、谷物)。当这些食物被摄入后,其中的蛋白质在消化酶的作用下被分解为氨基酸,丝氨酸随之被人体吸收,进而转化为所需的营养物质。在丝氨酸的代谢网络中,蛋白质代谢途径对其生成具有重要作用。蛋白质作为丝氨酸的直接来源,在体内经过消化和酶解后释放丝氨酸,这不仅为细胞提供必要的氨基酸,还参与多种生物合成途径。

2.2 丝氨酸的从头合成途径 丝氨酸的生物合成途径是细胞内重要的代谢途径之一,对于维持细胞生长和代谢平衡至关重要。丝氨酸在细胞内由葡萄糖直接合成,这一过程称之为丝氨酸从头合成。丝氨酸从头合成是由糖酵解的中间产物 3-磷酸甘油酸分支,在磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)催化下转化为 3-磷酸羟基丙酮酸^[6]。接着在磷酸丝氨酸转氨酶 1(phosphoserine aminotransferase-1, PSAT1)的作用下,3-磷酸羟基丙酮酸与 L-谷氨酸发生转氨作用生成磷酸丝氨酸(phosphoserine, p-Ser)。最后 p-Ser 在磷酸丝氨酸磷酸酶(phosphoserine phosphatase, PSPH)作用下去磷酸化生成丝氨酸^[6]。在快速增殖的细胞中用稳定同位素示踪剂进行的体外示踪实验显示,丝氨酸在肿瘤细胞中的生物合成速率较快^[7]。除肿瘤细胞外,丝氨酸的从头合成还在星形胶质细胞和巨噬细胞中高度活跃,说明多种细胞类型具备从葡萄糖合成丝氨酸的能力^[4,8]。

2.3 丝氨酸-甘氨酸转化途径 甘氨酸转化途径是丝氨酸生物合成的另一重要途径。在丝氨酸羟甲基转移酶(serine hydroxymethyltransferase, SHMT)的作用下,细胞中的甘氨酸可以逆转化为丝氨酸。研究^[9]发现,在人体内的 SHMT 有 2 种同工酶形式——SHMT1 和 SHMT2,分别定位于细胞质和线粒体中。SHMT1 能够催化丝氨酸的合成和裂解,

SHMT2 不仅参与丝氨酸与甘氨酸之间的相互转化过程,还可促进丝氨酸的裂解^[10]。

3 丝氨酸的代谢与转化

丝氨酸是机体内关键的信号分子,连接多个代谢网络以实现细胞代谢和生存。它是多种分子生物合成所必需的,包括磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱和甘氨酸以及用于维持氧化还原的谷胱甘肽等。它还为许多代谢物的生物合成提供一碳单位,参与细胞内多种重要的甲基化反应,对于维持细胞内甲基化平衡和氨基酸代谢稳态具有深远影响。

3.1 丝氨酸与下游一碳代谢 丝氨酸在细胞内的一碳代谢中扮演着至关重要的角色,这一代谢过程对于细胞的生物合成和能量转换具有重要意义。一碳代谢涉及一碳单位的转移和代谢,是生物体内多种生化反应的基础,其主要包括叶酸循环和甲硫氨酸循环(图 1)。

丝氨酸在叶酸循环中发挥着重要作用。叶酸循环是细胞内一碳单位代谢的关键途径,涉及多种生物反应,包括核苷酸的合成和氨基酸的相互转化。对哺乳动物细胞和大肠杆菌的研究^[11-12]表明,细胞质中的一碳单位主要来源于丝氨酸在线粒体中的分解代谢。大多数细胞在生理状态下主要依赖线粒体途径提供一碳单位,而丝氨酸的从头合成能够利用线粒体到核的通讯,协调线粒体生物发生^[13]。在线粒体叶酸代谢途径受损时,细胞质中 SHMT1 介导的丝氨酸分解代谢会增强,生成 5,10-亚甲基四氢叶酸,而那些原本依赖线粒体途径的细胞也会转向依赖细胞质中的丝氨酸代谢来补充制造一碳单位^[14]。丝氨酸在叶酸循环中的代谢转化是细胞维持一碳单位平衡的关键,而这一适应性调节对细胞应激反应及病理生理过程有着重要作用。

丝氨酸和叶酸循环在一碳代谢中发挥着核心作用。丝氨酸和叶酸循环产生的一碳单位可以用以支持甲硫氨酸循环,这构成了细胞内甲基化反应和氨基酸代谢的重要环节。在甲硫氨酸腺苷转移酶的催化下,甲硫氨酸被转化为 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM),后者是细胞内主要的甲基供体。SAM 在各种甲基转移酶的作用下,参与合成 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH),并释放甲基基团。随后,SAH 在 SAH 水解酶的作用下被水解为同型半胱氨酸。最终,在维生素 B₁₂ 的作用下,同型半胱氨酸与 5-甲基四氢叶酸反应生成甲硫氨酸和四氢叶酸,从而完成甲硫氨酸循环^[15]。甲

硫氨酸循环不仅直接促进 SAM 的生成,而且 SAM 本身在多种代谢途径中扮演着甲基供体的角色,包括但不限于组蛋白、DNA 和 RNA 的甲基化等反应^[16]。这些甲基化反应对于调控基因表达、细胞信号传递和蛋白质稳定等关键生物学过程至关重要。此外, SAM 及其代谢产物 SAH 的表达水平不仅影响甲基化反应的平衡,而且还通过调节表观遗传学关键酶的活性,直接参与调控肿瘤细胞的表观遗传学状态^[17]。

由此可见,丝氨酸在一碳代谢中扮演着至关重要的角色,与一碳代谢的多个关键环节相关。尽管细胞可以由甘氨酸、胆碱、组氨酸、色氨酸等代谢分解来获得一碳单位,但丝氨酸仍然是向叶酸循环提供一碳单位的主要供体^[11]。丝氨酸的代谢不仅为一碳代谢提供了一碳单位,而且通过其代谢产物也参与了细胞内多种生物合成途径。丝氨酸分解产生的一碳单位不仅仅参与甲硫氨酸的合成与甲基化过程,而且通过进一步代谢转化为其他一碳单位和甘氨酸,以支持胸苷酸和嘌呤、血红素和肌酸的合成,这些途径都对细胞生长和线粒体功能至关重要。

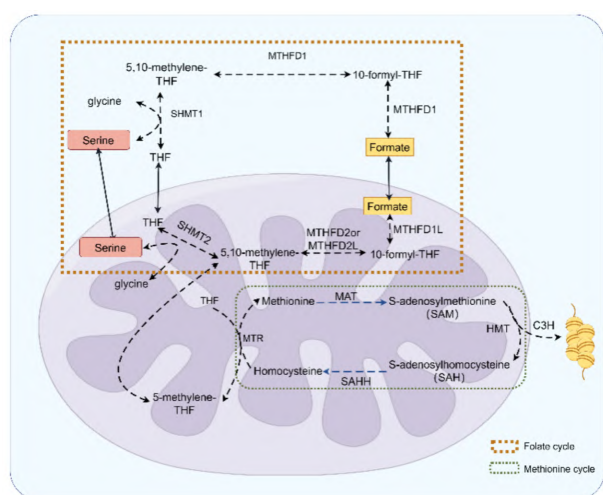


图1 叶酸循环和甲硫氨酸循环

Fig.1 Folate cycle and Methionine cycle

This figure is drawn by Figdraw.

3.2 丝氨酸的转化

3.2.1 丝氨酸向甘氨酸转化 丝氨酸代谢在细胞代谢中发挥着关键作用,而在这一代谢过程中丝氨酸向甘氨酸的转化是其中的关键环节。丝氨酸向甘氨酸转化主要由 SHMT1 催化完成,这一催化反应在细胞质或线粒体中进行^[9-10]。SHMT1 使用四氢叶酸作为辅酶,将丝氨酸的羟甲基基团转移到四氢叶

酸上,从而生成甘氨酸和 5,10-亚甲基四氢叶酸。丝氨酸生成甘氨酸的代谢反应对细胞多个生理功能有重要影响。甘氨酸的产生伴随着 5,10-亚甲基四氢叶酸的生成,而这一产物作为重要的一碳单位载体,能参与 DNA 的合成、修复以及甲基化反应,对于维持基因稳定性和细胞正常功能至关重要^[18]。总而言之,丝氨酸向甘氨酸的转化这一生理过程,对于细胞的生存、发展和功能维护具有不可或缺的作用。这一转化过程不仅维系着细胞内部的代谢平衡,更在细胞的信号传递、保护机制以及生命活动调控等方面扮演着关键角色。

3.2.2 丝氨酸向磷脂酰丝氨酸和磷脂酰胆碱转化

磷脂在细胞膜结构和信号传递中发挥关键作用,其代谢过程与丝氨酸的生成密切相关。磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 和磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 是构成脂质双分子层的重要组成部分,而丝氨酸是合成两者的主要原料。在细胞内,丝氨酸通过一系列复杂的代谢反应转化为 PS 和 PC,这一过程对细胞膜的结构和功能具有重要意义。

PS 是细胞膜中最丰富的带负电荷的磷脂,主要分布在细胞膜的内层。它能够与膜结合蛋白相互作用,调节这些蛋白质的活性和功能,从而参与细胞膜的结构维持^[19]。然而,研究^[20]发现,在细胞凋亡过程中,PS 从细胞膜的内层翻转到外层,成为被巨噬细胞识别和清除的重要标志。此外,PS 还参与信号传导,影响细胞增殖和分化^[21]。

PC 广泛存在于细胞膜和脂滴等细胞结构中,主要参与信号传导和细胞间通讯等过程,对细胞的正常生理功能至关重要。PC 在神经保护和神经营养方面发挥重要作用。作为神经元膜的主要成分,PC 维持膜的结构完整性和功能,支持神经可塑性,促进神经元的生长、分化和突触形成。Xu et al^[22]研究发现,PC 的代谢紊乱会影响神经元膜的结构,导致神经信号传递异常。此外,PC 作为乙酰胆碱的前体,在神经信号的传递过程中尤为重要。研究^[23]发现,PC 可以通过调节 β -淀粉样蛋白的聚集行为,抑制其毒性,从而保护神经元免受损伤。

总之,丝氨酸的来源多种多样,包括从饮食摄取和内源性合成转化的多个阶段,其代谢去路广泛,与一碳代谢循环及甘氨酸代谢途径密切相关(图2)。丝氨酸的代谢对细胞生长、信号传导和抗氧化防御具有重要作用。丝氨酸代谢不仅在细胞的生物合成和分解过程中至关重要,还与神经系统疾病、代谢性

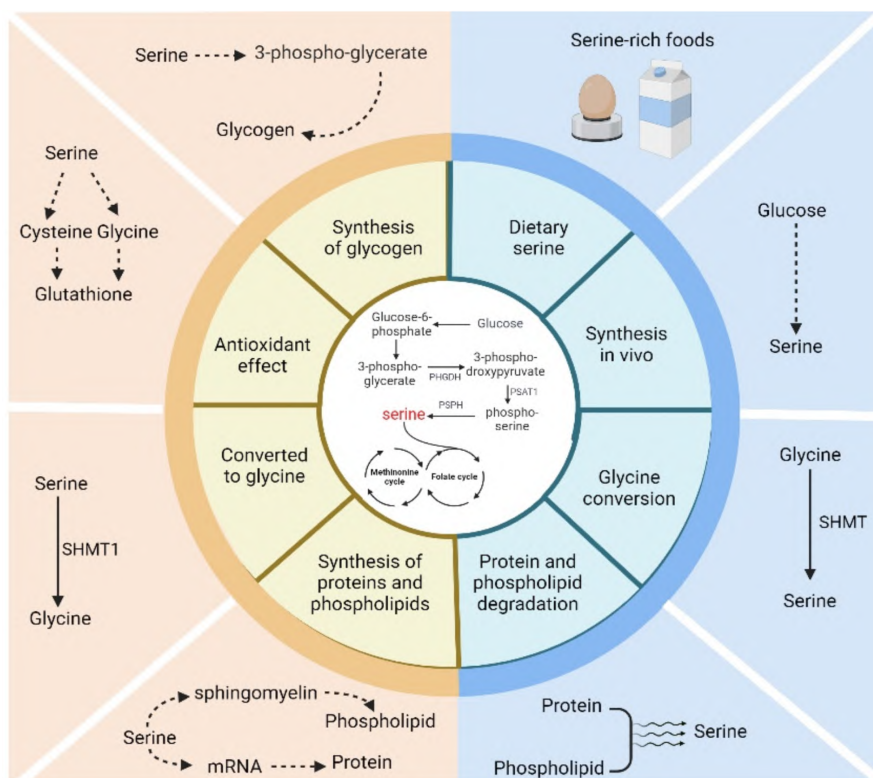


图2 丝氨酸代谢主要途径

Fig. 2 Main pathways of serine metabolism

This figure is drawn by Figdraw.

疾病及多种肿瘤密切相关。

4 丝氨酸与疾病

丝氨酸代谢是细胞生理过程中的关键环节,其代谢途径的异常与多种疾病的发生、发展及病理生理机制紧密相关。丝氨酸作为生物体内重要的氨基酸之一,不仅是蛋白质合成的必需前体,还在磷脂合成、一碳单位代谢以及细胞信号传导等多条代谢通路中发挥着重要作用。正常生理条件下,丝氨酸代谢通过一系列精细调控的酶促反应,维持细胞的生长、增殖、分化以及能量代谢的平衡。然而,当丝氨酸代谢途径中的关键酶或调节因子异常表达或活性改变时,可能导致多种疾病发生。

4.1 丝氨酸代谢与代谢综合征 丝氨酸代谢异常可能导致多种代谢性疾病。丝氨酸过量或缺乏均可能干扰正常的代谢平衡,导致糖尿病和肥胖等多种代谢疾病的发生。

丝氨酸代谢异常与胰岛素抵抗密切相关。胰岛素抵抗是代谢综合征的关键病理生理基础,而丝氨酸代谢异常能加剧胰岛素抵抗的发生。研究^[24]表明患有代谢综合征的患者体内丝氨酸水平明显降

低。在糖尿病小鼠模型中证实,肝脏丝氨酸代谢相关酶活性异常,调控丝氨酸从头合成的关键酶 PHGDH、PSAT1 等酶的水平可显著影响小鼠胰岛素反应性及肥胖进展^[25-26]。这些发现证实了肝脏中丝氨酸合成途径在调节胰岛素敏感性方面发挥着重要作用。

丝氨酸代谢失常与脂肪代谢紊乱密切相关。患有代谢综合征的患者,常常并发高血脂、脂肪肝等脂肪代谢异常症状。研究^[27]发现,若饮食中缺乏丝氨酸或体内丝氨酸合成减少,小鼠的肝脏脂质会过度累积,从而加剧脂肪肝的形成。脂肪的形成需要 NADPH,而丝氨酸在肝脏中的代谢途径能够产生大量的 NADPH。研究^[28]发现,抑制丝氨酸分解能够有效改善肝脏脂肪的异常合成。同时, p-Ser 可以与脂滴上的三酰甘油脂肪酶结合,推动脂肪的分解过程^[29]。此外,体外补充丝氨酸可激活脂肪组织产热,影响肥胖进程^[30]。因此,补充丝氨酸是对抗肥胖相关代谢紊乱的潜在策略,其调控肥胖的深层机制仍值得深入研究。

4.2 丝氨酸代谢与癌症 丝氨酸代谢在癌症发生发展中扮演着复杂而关键的角色。丝氨酸对细胞的

增殖和生存至关重要,许多高度增殖的肿瘤细胞对于丝氨酸的需求显著增加。在肿瘤细胞中,丝氨酸合成途径的活性显著增强,PHGDH 等关键酶活性与黑色素瘤、乳腺癌和非小细胞肺癌等多种癌症的不良预后紧密相关,提示丝氨酸代谢靶点的调控在肿瘤防治中具有潜在的临床价值。

丝氨酸代谢可以促进肿瘤细胞的生长和增殖。肿瘤细胞具有高代谢活性,对于营养物质的需求量极大,而 Warburg 效应作为肿瘤代谢异常的关键特征已经被广泛证实。研究^[31]表明,肿瘤细胞摄取的丝氨酸可以明显增强 Warburg 效应。丝氨酸作为合成蛋白质和核苷酸的关键前体,肿瘤细胞高度依赖丝氨酸合成来支持其增殖,而丝氨酸代谢异常可能导致肿瘤细胞内营养物质供应不足,进而影响肿瘤细胞的生长和增殖^[32]。研究^[33-35]表明,丝氨酸合成途径关键酶 PHGDH 在肝癌及乳腺癌中表达上调,抑制 PHGDH 活性可显著增强肿瘤细胞的治疗敏感性。这些研究都证实了 PHGDH 介导的丝氨酸合成与肿瘤生长的紧密关系,提示靶向抑制 PHGDH 可作为一个有效的抗癌策略。

丝氨酸可以促进肿瘤侵袭转移。肿瘤侵袭转移涉及多个生物学过程,包括肿瘤细胞黏附、迁移和血管新生等环节^[36]。近年来研究^[37]发现,肿瘤的增殖和转移能力与丝氨酸代谢的关键酶 PHGDH 密切相关。PHGDH 基因表达增加的肿瘤不仅更具有侵袭性,还可能通过增加 PHGDH 的表达来促进肿瘤的增殖和转移^[38-39]。然而, Rossi et al^[40]却发现 PHGDH 低表达也可以显著促进乳腺癌患者的肿瘤转移。此外,丝氨酸代谢与肿瘤血管新生密切相关^[40]。肿瘤血管新生是肿瘤侵袭转移的关键环节,它不仅为肿瘤细胞提供营养,还为肿瘤细胞进入血液循环提供通道,促进肿瘤生长和转移。研究^[41]发现,内皮细胞 PHGDH 特异性敲除会导致新生小鼠血管生成缺陷而死亡,表明 PHGDH 对内皮细胞的增殖和存活至关重要。抑制 PHGDH 能够减少肿瘤内皮细胞的过度生长,减轻肿瘤内部的缺氧状态,并提高 T 细胞对肿瘤的浸润和激活,从而增强肿瘤免疫疗法的效果^[42]。

总而言之,丝氨酸代谢涉及多种机制调控肿瘤的生长增殖、侵袭转移、血管生成等,深入研究丝氨酸代谢途径中的关键酶及中间产物,有助于揭示肿瘤发生发展的新机制,进而为治疗肿瘤提供新靶点。

4.3 丝氨酸与神经退行性疾病 丝氨酸参与脑内的神经递质合成及细胞膜性结构的合成,其代谢紊

乱可能影响神经细胞的存活和功能发挥,导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的发生发展。

丝氨酸对大脑发育和功能发挥具有关键作用。在脑中 L-丝氨酸它主要是由星型胶质细胞合成和分泌,可以直接为神经元提供营养,促进神经元存活和树突的生长^[43]。此外,丝氨酸在神经系统中转换生成 PS,参与大脑的多种功能,包括神经炎症的调控、膜信号通路的激活、神经递质的合成和突触细化等^[44-45]。因此,丝氨酸代谢紊乱会导致严重的神经异常,影响大脑的正常功能。Le Douce et al^[4]研究发现,由于 D-丝氨酸水平的降低,AD 小鼠的海马星型胶质细胞的 N-甲基-D-天冬氨酸受体活性降低,而饮食补充丝氨酸能改善 AD 的突触损伤及认知功能,提示丝氨酸对缓解 AD 有着重要作用。此外,丝氨酸合成过程中的关键酶 PSAT1、PSPH、PHGDH 对脑组织发生发育有重要作用。小鼠胚胎 PHGDH 敲除会导致 PS 和鞘脂等脂质显著减少,端脑、间脑、中脑、嗅球、神经节突和小脑发育不全,提示 PHGDH 介导的丝氨酸生物合成对脂质代谢和大脑发育的重要性^[46-47]。

因此,丝氨酸在神经系统发育和功能中发挥重要作用。从星型胶质细胞的合成与分泌,到神经元内的营养支持,再到参与神经系统功能发挥,以及对于 AD 等神经系统疾病的潜在治疗作用,丝氨酸代谢都为相关研究和干预提供了新的理念和思路。

4.4 丝氨酸与衰老 衰老是众多疾病的主要危险因素,包括癌症、心脏病及糖尿病等严重威胁人类健康的病症。最近研究^[48]发现,下丘脑中的 Menin 蛋白质水平下降可能是衰老发生的一个重要机制,通过补充丝氨酸,可减缓衰老引起的认知功能减退。还有研究^[49]表明,丝氨酸合成过程中的关键酶 PHGDH 在血管内皮细胞衰老过程中有重要作用,在衰老的过程中,PHGDH 的表达显著降低,导致细胞内的丝氨酸减少,上调 PHGDH 表达或补充丝氨酸会激活糖酵解酶 PKM2,改善血管内皮细胞的过早衰老状况。这一发现不仅为理解衰老过程提供新的视角,也为寻找抗衰老的干预手段提供新的可能方向。关于丝氨酸与衰老的关系仍有重要的研究价值,有望通过调节 PHGDH 的功能或者补充丝氨酸来对抗衰老带来的健康威胁。

综上所述,丝氨酸代谢途径中的关键酶或调节因子异常表达或活性改变可导致多种疾病发生,具体见表 1。

表 1 丝氨酸合成途径中的关键酶与疾病的关系

Tab.1 Relationship of key enzymes in the serine synthesis pathway to disease

Disease	Key enzymes	Expression changes	Functional impact	References
Diabetes mellitus type 2	PSAT1 ,PHGDH	Up-regulation	Affects insulin sensitivity	[25][26][29]
Nonalcoholic fatty liver disease	PHGDH	Down-regulation	Exacerbates hepatic fat accu mulation due to hepatic serine deficiency	[27]
Breast cancer , liver cancer , non-small cell lung cancer , etc	PHGDH ,PSAT1 ,PSPH	Up-regulation	Promote tumor development and metastasis	[5][6][7][9][33][38]
Neurodevelopmental disorders	PHGDH	Down-regulation	Affects neurodevelopment	[39][42]
				[4][44][46]

5 结语与展望

丝氨酸代谢涵盖了从饮食摄取到内源性生物合成的多个环节,包括通过甘氨酸再生以及通过分解代谢转化为一碳单位的过程。此过程与叶酸代谢途径、甲硫氨酸代谢途径以及甘氨酸代谢途径紧密相连,而且这些代谢途径之间存在复杂的相互作用与调控机制。不同疾病中的丝氨酸代谢途径的紊乱与丝氨酸从头合成途径中关键酶的表达调控及活性异常密切相关。丝氨酸合成的内源性限制性因素与外源性饮食干预相结合,可为丝氨酸在临床治疗领域中的应用提供新的视角,尤其是在代谢性疾病、癌症、神经系统疾病以及衰老的治疗与干预方面。尽管目前研究已经揭示了丝氨酸代谢异常与2型糖尿病、乳腺癌、AD等多种病理状态之间的关联,但丝氨酸代谢在疾病发展过程中的具体分子机制及其作为治疗靶点的潜力仍需进一步的深入研究。因此,未来的研究工作应当着重于揭示丝氨酸代谢异常导致不同疾病的分子基础,并探究导致丝氨酸水平降低的多种疾病的共同病理机制,从而为开发针对性的治疗策略奠定理论基础。

参考文献

- [1] Wu Q , Chen X , Li J , et al. Serine and metabolism regulation: a novel mechanism in antitumor immunity and senescence [J]. *Ag-ing Dis* , 2020 , 11(6) : 1640 – 53. doi: 10.14336/AD.2020.0314.
- [2] Verkhatsky A , Chvátal A. NMDA receptors in astrocytes [J]. *Neurochem Res* , 2020 , 45(1) : 122 – 33. doi: 10.1007/s11064-019-02750-3.
- [3] Broeks M H , Meijer N W F , Westland D , et al. The malate-aspartate shuttle is important for de novo serine biosynthesis [J]. *Cell Rep* , 2023 , 42(9) : 113043. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113043.
- [4] Le Douce J , Maugard M , Veran J , et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab* , 2020 , 31(3) : 503 – 17. doi: 10.1016/j.cmet.2020.02.004.
- [5] Sánchez-Castillo A , Heylen E , Hounjet J , et al. Correction: targeting serine/Glycine metabolism improves radiotherapy response in non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer* , 2024 , 130(4) : 701. doi: 10.1038/s41416-024-02603-z.
- [6] Li L , Qin Y , Chen Y. The enzymes of serine synthesis pathway in cancer metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* , 2024 , 1871(4) : 119697. doi: 10.1016/j.bbamer.2024.119697.
- [7] Locasale J W , Grassian A R , Melman T , et al. Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis [J]. *Nat Genet* , 2011 , 43(9) : 869 – 74. doi: 10.1038/ng.890.
- [8] Huang X , Yang X , Xiang L , et al. Serine metabolism in macrophage polarization [J]. *Inflamm Res* , 2024 , 73(1) : 83 – 98. doi: 10.1007/s00011-023-01815-y.
- [9] Monti M , Guiducci G , Paone A , et al. Modelling of SHMT1 ribo-regulation predicts dynamic changes of serine and Glycine levels across cellular compartments [J]. *Comput Struct Biotechnol J* , 2021 , 19: 3034 – 41. doi: 10.1016/j.csbj.2021.05.019.
- [10] Mc Bride M J , Hunter C J , Zhang Z , et al. Glycine homeostasis requires reverse SHMT flux [J/OL]. *Cell Metab* , 2024 , 36(1) : 103 – 15. doi: 10.1016/j.cmet.2023.12.001.
- [11] Gregory J F , Cuskelly G J , Shane B , et al. Primed , constant infusion with [2H3] serine allows *in vivo* kinetic measurement of serine turnover , homocysteine remethylation , and transsulfuration processes in human one-carbon metabolism [J]. *Am J Clin Nutr* , 2000 , 72(6) : 1535 – 41. doi: 10.1093/ajcn/72.6.1535.
- [12] Yishai O , Bouzon M , Doring V , et al. *In vivo* assimilation of one-carbon *via* a synthetic reductive Glycine pathway in *Escherichia coli* [J]. *ACS Synth Biol* , 2018 , 7(9) : 2023 – 8. doi: 10.1021/acssynbio.8b00131.
- [13] Wang C , Zhao M , Bin P , et al. Serine synthesis controls mitochondrial biogenesis in macrophages [J]. *Sci Adv* , 2024 , 10(20) : eadn2867. doi: 10.1126/sciadv.adn2867.
- [14] Zheng Y , Lin T Y , Lee G , et al. Mitochondrial one-carbon pathway supports cytosolic folate integrity in cancer cells [J]. *Cell* , 2018 , 175(6) : 1546 – 60. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.041.
- [15] Sasaki M , Yamamoto K , Ueda T , et al. One-carbon metabolizing enzyme ALDH1L1 influences mitochondrial metabolism through 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide accumulation and serine depletion , contributing to tumor suppression [J]. *Sci Rep* , 2023 , 13(1) : 13486. doi: 10.1038/s41598-023-38142-5.

- [16] Gebeyew K, Yang C, Mi H, et al. Lipid metabolism and m6A RNA methylation are altered in lambs supplemented rumen-protected methionine and lysine in a low-protein diet [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2022, 13(1): 85. doi: 10.1186/s40104-022-00733-z.
- [17] Sun M, Zhao M, Li R, et al. SHMT2 promotes papillary thyroid cancer metastasis through epigenetic activation of AKT signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 87. doi: 10.1038/s41419-024-06476-1.
- [18] Martínez Duncker Rebolledo E, Chan D, Christensen K E, et al. Sperm DNA methylation defects in a new mouse model of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T variant and correction with moderate dose folic acid supplementation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2024, 30(4): gaee008. doi: 10.1093/molehr/gaae008.
- [19] Hussain M, Khan I, Chaudhary M N, et al. Phosphatidylserine: a comprehensive overview of synthesis, metabolism, and nutrition [J]. *Chem Phys Lipids*, 2024, 264: 105422. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2024.105422.
- [20] Lemke G. How macrophages deal with death [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9): 539-49. doi: 10.1038/s41577-019-0167-y.
- [21] Szondy Z, Al-Zaeed N, Tarban N, et al. Involvement of phosphatidylserine receptors in the skeletal muscle regeneration: therapeutic implications [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(4): 1961-73. doi: 10.1002/jcsm.13024.
- [22] Xu K, Ren Y, Zhao S, et al. Oral D-ribose causes depressive-like behavior by altering glycerophospholipid metabolism *via* the gut-brain axis [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 69. doi: 10.1038/s42003-023-05759-1.
- [23] Conway T, Seidler K, Barrow M. Unlocking choline's potential in Alzheimer's disease: a narrative review exploring the neuroprotective and neurotrophic role of phosphatidylcholine and assessing its impact on memory and learning [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 64: 177-95. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.09.024.
- [24] Handzik M K, Gengatharan J M, Frizzi K E, et al. Insulin-regulated serine and lipid metabolism drive peripheral neuropathy [J]. *Nature*, 2023, 614(7946): 118-24. doi: 10.1038/s41586-022-05637-6.
- [25] Hamano M, Esaki K, Moriyasu K, et al. Hepatocyte-specific phgdh-deficient mice culminate in mild obesity, insulin resistance, and enhanced vulnerability to protein starvation [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3468. doi: 10.3390/nu13103468.
- [26] Yu J, Xiao F, Guo Y, et al. Hepatic phosphoserine aminotransferase 1 regulates insulin sensitivity in mice *via* tribbles homolog 3 [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1591-602. doi: 10.2337/db14-1368.
- [27] He L, Liu Y, Liu D, et al. Exogenous and endogenous serine deficiency exacerbates hepatic lipid accumulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4232704. doi: 10.1155/2021/4232704.
- [28] Zhang Z, TeSlaa T, Xu X, et al. Serine catabolism generates liver NADPH and supports hepatic lipogenesis [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(12): 1608-20. doi: 10.1038/s42255-021-00487-4.
- [29] Su W, Wu S, Yang Y, et al. Phosphorylation of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 13 at serine 33 attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6577. doi: 10.1038/s41467-022-34299-1.
- [30] López-Gonzales E, Lehmann L, Ruiz-Ojeda F J, et al. L-serine supplementation blunts fasting-induced weight regain by increasing brown fat thermogenesis [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1922. doi: 10.3390/nu14091922.
- [31] Hennequart M, Labuschagne C F, Tajan M, et al. The impact of physiological metabolite levels on serine uptake, synthesis and utilization in cancer cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6176. doi: 10.1038/s41467-021-26395-5.
- [32] Muthusamy T, Cordes T, Handzik M K, et al. Serine restriction alters sphingolipid diversity to constrain tumour growth [J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 790-5. doi: 10.1038/s41586-020-2609-x.
- [33] Luo L, Wu X, Fan J, et al. FBXO7 ubiquitinates PRMT1 to suppress serine synthesis and tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4790. doi: 10.1038/s41467-024-49087-2.
- [34] Gong K, Huang Y, Zheng Y, et al. Preclinical efficacy of CBR-5884 against epithelial ovarian cancer cells by targeting the serine synthesis pathway [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 154. doi: 10.1007/s12672-024-01013-0.
- [35] Petri B J, Piell K M, Wilt A E, et al. microRNA regulation of the serine synthesis pathway in endocrine-resistant breast cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(11): e230148. doi: 10.1530/ERC-23-0148.
- [36] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [37] Kiweler N, Delbrouck C, Pozdeev V I, et al. Mitochondria preserve an autarkic one-carbon cycle to confer growth-independent cancer cell migration and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2699. doi: 10.1038/s41467-022-30363-y.
- [38] Wang H, Lin F, Xu Z, et al. ZEB1 transcriptionally activates PHGDH to facilitate carcinogenesis and progression of HCC [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(4): 541-56. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.06.006.
- [39] Ngo B, Kim E, Osorio-Vasquez V, et al. Limited environmental serine and Glycine confer brain metastasis sensitivity to PHGDH inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(9): 1352-73. doi: 10.1158/2159-8290.cd-19-1228.
- [40] Rossi M, Altea-Manzano P, Demicco M, et al. PHGDH heterogeneity potentiates cancer cell dissemination and metastasis [J]. *Nature*, 2022, 605(7911): 747-53. doi: 10.1038/s41586-022-04758-2.
- [41] Vandekeere S, Dubois C, Kalucka J, et al. Serine synthesis *via* PHGDH is essential for heme production in endothelial cells [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(4): 573-87. doi: 10.1016/j.cmet.

- 2018.06.009.
- [42] Zhang D , Li A M , Hu G , et al. PHGDH-mediated endothelial metabolism drives glioblastoma resistance to chimeric antigen receptor T cell immunotherapy [J]. *Cell Metab* , 2023 , 35(3) : 517 – 34. e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.010.
- [43] Myint S M M P , Sun L Y. L-serine: neurological implications and therapeutic potential [J]. *Biomedicines* , 2023 , 11(8) : 2117. doi: 10.3390/biomedicines11082117.
- [44] Ye L , Sun Y , Jiang Z , et al. L-serine , an endogenous amino acid , is a potential neuroprotective agent for neurological disease and injury [J]. *Front Mol Neurosci* , 2021 , 14 : 726665. doi: 10.3389/fnmol.2021.726665.
- [45] Scott-Hewitt N , Perrucci F , Morini R , et al. Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia [J]. *EMBO J* , 2020 , 39(16) : e105380. doi: 10.15252/embj.2020105380.
- [46] Yoshida K , Furuya S , Osuka S , et al. Targeted disruption of the mouse 3-phosphoglycerate dehydrogenase gene causes severe neurodevelopmental defects and results in embryonic lethality [J]. *J Biol Chem* , 2004 , 279(5) : 3573 – 7. doi: 10.1074/jbc.C300507200.
- [47] Fu J , Chen L , Su T , et al. Mild phenotypes of phosphoglycerate dehydrogenase deficiency by a novel mutation of PHGDH gene: case report and literature review [J]. *Int J Dev Neurosci* , 2023 , 83(1) : 44 – 52. doi: 10.1002/jdn.10236.
- [48] Leng L , Yuan Z , Su X , et al. Hypothalamic menin regulates systemic aging and cognitive decline [J]. *PLoS Biol* , 2023 , 21(3) : e3002033. doi: 10.1371/journal.pbio.3002033.
- [49] Wu Y , Tang L , Huang H , et al. Phosphoglycerate dehydrogenase activates PKM2 to phosphorylate histone H3T11 and attenuate cellular senescence [J]. *Nat Commun* , 2023 , 14(1) : 1323. doi: 10.1038/s41467-023-37094-8.

Human serine metabolism and related diseases

Zhao Guilin^{1 2 3} , Mo Xinglin^{1 2 3} , Zhen Lan^{1 2 3} , Zhao Ruzhou³ , Wu Feixiang^{1 2}

[¹*Hepatobiliary Surgery Dept , Guangxi Medical University Cancer Hospital , Nanning 530021;*

²*Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor*

(Guangxi Medical University) , Nanning 530021; ³Laboratory of Advanced Biotechnology ,

Academy of Military Medical Sciences , Academy of Military Sciences , Beijing 100850]

Abstract Serine is a non-essential amino acid that plays a key role in the synthesis of biomolecules such as proteins , nucleotides and lipids , and changes in the uptake , absorption , synthesis and catabolic levels of serine in vivo all affect multiple physiological processes in tissue cells. Serine plays a key role in intracellular energy metabolism and signaling linkages , and has a profound impact on the developmental processes of a variety of metabolic diseases , cancer , neurodegenerative diseases and aging. In-depth study of serine metabolic pathways can provide new targets and strategies for early diagnosis , treatment and prevention of related diseases. Based on the physiological function of serine , this article expounds the synthetic and metabolic transformation of serine in cells , and reviews the research progress of intracellular serine metabolism on cell physiology and related diseases at home and abroad , which provides a theoretical reference for serine metabolism as an emerging target for disease treatment.

Key words serine metabolism; glycine; one-carbon metabolism; metabolic syndrome; cancer; nervous system diseases

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 82360537 , 32300573) ; Sub-projects of The Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor , Ministry of Education (Guangxi Medical University) (No. GKE-ZZ202309)

Corresponding author Wu Feixiang , E-mail: wufeix2018@163.com