

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.008

## CPS1 基因与肿瘤关系的研究进展

黄天劲 周宇

**【摘要】** 氨甲酰磷酸合成酶 1 (CPS1) 是催化尿素循环限速酶之一, 主要在肝细胞和肠上皮细胞中表达, 正常生理情况下其在清除体内代谢废物氨的过程中起重要作用。研究表明, CPS1 基因与肝癌、肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤关系密切, 通过多种信号转导通路或影响嘧啶合成等途径影响细胞增殖、凋亡、迁移等细胞生物学行为, 从而影响肿瘤的发生发展或患者的预后。因此, 研究 CPS1 基因与肿瘤的关系, 对恶性肿瘤早期诊治、预后评价等方面有重要意义。该文就 CPS1 基因与肿瘤的关系进行综述。

**【关键词】** CPS1 基因; 肿瘤; 结构; 功能

**Research progress on the relationship between CPS1 gene and tumor** Huang Tianjin, Zhou Yu. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author, Zhou Yu, E-mail: ahdg2005@126.com

**【Abstract】** Carbamyl phosphate synthase 1 (CPS1) is one of the rate-limiting enzymes in the urea cycle, which is mainly expressed in liver cells and intestinal epithelial cells. Under normal physiological conditions, CPS1 plays an important role in the removal of ammonia, a metabolic waste in the body. Studies have shown that CPS1 gene is intimately related to liver cancer, lung cancer, colorectal cancer and other malignant tumors, and can affect cell proliferation, apoptosis, migration and other cell biological behaviors through a variety of signal transduction pathways or affecting pyrimidine synthesis, thus affecting the occurrence and development of tumors or clinical prognosis of patients. Therefore, analyzing the relationship between CPS1 gene and malignant tumor is of great significance for early diagnosis, treatment and prognosis evaluation of tumor. This article reviews the relationship between CPS1 gene and tumor.

**【Key words】** CPS1 gene; Tumor; Structure; Function

氨甲酰磷酸合成酶 1 (CPS1) 又称肝细胞石蜡抗原 1, 为催化尿素循环限速酶之一<sup>[1]</sup>。尿素循环的主要功能是清除体内代谢产生的有毒物质氨, CPS1 功能缺失或降低可引起尿素循环障碍, 进而导致高氨血症, 严重者可导致神经功能障碍甚至死亡<sup>[2]</sup>。近年来研究表明, CPS1 基因在多种肿瘤组织中存在差异性表达, 可通过多方面影响肿瘤的发生发展及患者的预后。

### 一、CPS1 基因的结构和功能

CPS 存在于高等生物及大多数细菌中, 细菌中的 CPS 用于合成精氨酸和嘧啶, 而在高等生物中, 不同的 CPS 用于合成精氨酸、嘧啶及尿素。CPS1 专指真核生物中合成尿素的 CPS, 是由一个约 120 kDa 大亚基和一个约 40 kDa 小亚基融合成的多肽<sup>[3]</sup>。CPS1 基因位于染色体 2q34 上, 长度超

过 120 kb, 包含 38 个外显子和 37 个内含子, 主要在肝细胞和肠上皮细胞中表达<sup>[4,5]</sup>。真核生物中合成嘧啶的 CPS 与 AST、二氢转氨酶构成 243 kDa 的复合酶 (CAD)<sup>[6]</sup>。CPS1 及 CAD 均能催化氨甲酰磷酸的形成, 后者为一种不稳定的高能磷酸化合物, 是尿素和嘧啶合成的前体代谢物<sup>[7]</sup>。

### 二、CPS1 与肿瘤的关系

#### 1. CPS1 与肝细胞癌 (HCC) 的关系

CPS1 在 HCC 及胆管细胞癌中起重要作用。有研究发现, 在人 HCC 组织中 CPS1 的表达明显下调, 且其下调可能与其启动子区 CpG 高甲基化相关, 故认为 CPS1 基因启动子区的高甲基化可作为 HCC 潜在的生物标志物<sup>[8]</sup>。此外, 也有研究发现, 在 HCC 中 CPS1 的高甲基化引起其表达下调, 可能有利于 CAD 作用于谷氨酰胺, 启动合成嘧啶

途径,从而促进肿瘤细胞分裂<sup>[9]</sup>。因此,CPS1在HCC组织表达下调与其甲基化有关。进一步的研究发现,CPS1与HCC患者某些临床病理指标及预后有关。Wang等<sup>[10]</sup>研究发现,相对于中、高分化HCC,低分化HCC中CPS1表达量明显上调,说明CPS1与HCC的分化程度有关。也有研究发现,CPS1在复发性HCC和远处转移癌组织中明显下调,并且低表达的CPS1与HCC患者的短生存期有关<sup>[11]</sup>。然而,在肝内胆管癌中,CPS1和CPS1-IT1表达均上调,敲除CPS1或CPS1-IT1基因可抑制ICC-9810细胞增殖并促进其凋亡,并且CPS1和CPS1-IT1在癌组织中表达增高提示患者预后不良<sup>[12]</sup>。由此可见,在HCC的2个病理类型中CPS1的作用相反。CPS1在HCC中的作用机制仍未十分清楚。Chen等<sup>[13]</sup>研究发现,肝细胞核因子3 $\beta$ (HNF3 $\beta$ )可通过结合CPS1启动子区域,促进肝细胞株中CPS1转录表达。也有研究发现,阿司匹林可能通过激活AMPK信号通路,进而下调其下游靶蛋白CPS1的表达,诱导HCC cAMP-PKA-CREB/Atf1信号通路转导,从而减弱阿司匹林的抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。Aflatoxin B1(AFB1)是一种能导致HCC的霉菌毒素,AFB1能下调正常肝细胞CPS1的表达,进而抑制细胞增殖及诱导其凋亡,并且CPS1与具有分化作用的II型细胞骨架1、白蛋白可能具有一定相互作用,其相互作用强度相关性被AFB1改变,这提示CPS1可能在肝组织分化中发挥作用<sup>[15]</sup>。

## 2. CPS1与肺癌的关系

CPS1在肺癌中也发挥重要作用。Wu等<sup>[16]</sup>通过生物信息分析发现,CPS1在肺腺癌组织中的表达水平明显上调,且CPS1上调与CPS1的低甲基化相关。进一步研究发现,化学治疗药物莫特沙芬钆能降低CPS1的表达水平。肝激酶B1(LKB1)是肺腺癌的一种肿瘤抑制因子,CPS1在LKB1失活的肺腺癌细胞系中的表达比LKB1完整的肺腺癌细胞系明显上调。敲除CPS1可抑制肺肿瘤细胞生长,降低与核酸生物合成途径相关的代谢物水平,并且在敲低基础上使用吉西他滨等化学治疗药物时具有相加效应,这表明CPS1可能成为肺癌较有前景的治疗靶点<sup>[17]</sup>。在人非小细胞肺癌中,LKB1可通过AMPK通路抑制CPS1的转录,降低嘧啶/嘌呤值,影响S期进程,导致DNA聚合酶活性下降和DNA损伤,促进肿瘤细胞的凋亡,加入外源嘧啶可以逆转DNA损伤及细胞凋亡<sup>[18]</sup>。另有研

究发现,在表皮生长因子受体(EGFR)突变型非小细胞肺癌中,在抑制EGFR的基础上敲低CPS1能导致精氨酸水平和嘧啶衍生物水平降低,进而抑制细胞增殖,加入外源性嘧啶类化合物能够在一定程度上解除这种抑制效果,这为开发合理的EGFR抑制剂联合治疗EGFR突变的非小细胞肺癌提供理论基础<sup>[19]</sup>。AFF1(AF4/FMR2家族成员1)是超伸长复合体的核心因子,神经降压素(NTS)是一种由13个氨基酸组成的神经肽。Yue等<sup>[20]</sup>在肺腺癌细胞中研究发现,AFF1可以通过抑制NTS的表达进而抑制CPS1的表达,IL-6通路能够拮抗NTS对CPS1的调节作用,说明CPS1的上游调控因子可能为NTS、IL-6等。

## 3. CPS1与结直肠癌的关系

CPS1与结直肠癌亦相关。通过大数据分析库(如The Cancer Genome Atlas等数据库)分析发现,CPS1在结肠腺癌组织中表达增加,并认为CPS1是结肠癌进展的重要基因之一<sup>[21-22]</sup>。也有研究发现,CPS1与结直肠癌放射、化学治疗作用有关。Lee等<sup>[23]</sup>研究发现,CPS1蛋白在结肠癌细胞中的表达比非肿瘤性人结肠上皮原代细胞高,在接受新辅助同步放射、化学治疗的直肠癌患者中,CPS1的过度表达预示治疗效果差。在一项关于紫草素抗肿瘤活性的研究中发现,紫草素处理后的结肠癌小鼠模型中CPS1 mRNA表达增加,说明紫草素的抗肿瘤作用可能与CPS1有关<sup>[24]</sup>。在另一个研究中,二甲双胍可增加HCT116移植瘤和结直肠癌细胞株中AMPK和p53的表达,进而降低CPS1的表达<sup>[25]</sup>。此外,通过蛋白质组学分析显示,CPS1在溃疡性结肠炎(UC)进展者(UC伴高度异型增生或癌)组织中表达上调,在UC非进展者(无不典型增生)中表达正常,提示CPS1可能与UC相关的结肠癌相关<sup>[26]</sup>。

## 4. CPS1与其他肿瘤的关系

除了HCC、肺癌及结直肠癌之外,CPS1在其他肿瘤组织中的情况也有少许研究。Wu等<sup>[27]</sup>通过OncoPrint和GEPIA等公共数据库的转录组数据分析发现,启动子区低甲基化的CPS1在多形性胶质母细胞瘤(GBM)中表达上调,通过PI3K-Akt信号通路促进GBM的进展。Liu等<sup>[28]</sup>通过RNA测序和CARD10基因敲除的代谢质谱分析表明,CPS1为CARD10调控的下游基因,并且CARD10可通过调控CPS1促进膀胱癌生长,这可能成为膀胱癌的潜在治疗靶点。

### 三、展 望

综上所述, CPS1 是催化尿素循环的关键酶之一, 主要参与清除机体代谢产生的有毒物质氨。近年来, CPS1 被发现在多种恶性肿瘤中表达异常, 且在大多数肿瘤中上调。同时 CPS1 表达受多种活性因子如 AFB1、LKB1 调控或与甲基化相关。此外, CPS1 与多种信号通路因子或信号转导通路如 AMPK、cAMP-PKA-CREB/ATF1、PI3K-Akt 等相互作用, 共同影响肿瘤的发生发展及患者的预后。值得注意的是, CPS1 与 CAD 催化合成的氨基甲酰磷酸是尿素循环和嘧啶合成的前体代谢物, 因此, CPS1 的生物活性可间接影响嘧啶合成进而导致肿瘤发生发展。尽管 CPS1 在肿瘤方面的研究已取得一定的进展, 但仍有许多问题尚未完全清楚。因此, 有必要对其进行更深入的研究, 以期寻找肿瘤早期诊治或进展评估的生物标志物提供可能的实验基础及理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Butler S L, Dong H, Cardona D, et al. The antigen for Hep Par 1 antibody is the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1. *Lab Invest*, 2008, 88 (1): 78-88.
- [2] Díez-Fernández C, Häberle J. Targeting CPS1 in the treatment of Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency, a urea cycle disorder. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21 (4): 391-399.
- [3] Díez-Fernández C, Hu L, Cervera J, et al. Understanding carbamoyl phosphate synthetase (CPS1) deficiency by using the recombinantly purified human enzyme: effects of CPS1 mutations that concentrate in a central domain of unknown function. *Mol Genet Metab*, 2014, 112 (2): 123-132.
- [4] Nitzahn M, Lipshutz G S. CPS1: looking at an ancient enzyme in a modern light. *Mol Genet Metab*, 2020, 131 (3): 289-298.
- [5] Taguchi A, Fahrman J F, Hanash S M. A promising CPS1 inhibitor keeping ammonia from fueling cancer. *Cell Chem Biol*, 2020, 27 (3): 253-254.
- [6] Keshet R, Szlosarek P, Carracedo A, et al. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18 (10): 634-645.
- [7] Martínez A I, Pérez-Arellano I, Pekkala S, et al. Genetic, structural and biochemical basis of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*, 2010, 101 (4): 311-323.
- [8] Liu H, Dong H, Robertson K, et al. DNA methylation suppresses expression of the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) in human hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*, 2011, 178 (2): 652-661.
- [9] Cancer Genome Atlas Research Network, Wheeler D A, Roberts L R. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2017, 169 (7): 1327-1341.
- [10] Wang W, Li Q, Huang G, et al. Tandem Mass Tag-based proteomic analysis of potential biomarkers for hepatocellular carcinoma differentiation. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1007-1020.
- [11] Ridder D A, Schindeldecker M, Weinmann A, et al. Key enzymes in pyrimidine synthesis, CAD and CPS1, predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (4): 744.
- [12] Ma S L, Li A J, Hu Z Y, et al. Co-expression of the carbamoyl-phosphate synthase 1 gene and its long non-coding RNA correlates with poor prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (6): 7915-7926.
- [13] Chen Z, Tang N, Wang X, et al. The activity of the carbamoyl phosphate synthase 1 promoter in human liver-derived cells is dependent on hepatocyte nuclear factor 3-beta. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (9): 2036-2045.
- [14] Zhang H, Yang S, Wang J, et al. Blockade of AMPK-mediated cAMP-PKA-CREB/ATF1 signaling synergizes with Aspirin to inhibit hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (7): 1738.
- [15] Yang C, Fu R, Zhuang Z, et al. Studies on the biological functions of CPS1 in AFB1 induced hepatocarcinogenesis. *Gene*, 2016, 591 (1): 255-261.
- [16] Wu G, Zhao Z, Yan Y, et al. CPS1 expression and its prognostic significance in lung adenocarcinoma. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (6): 341.
- [17] Çeliktas M, Tanaka I, Tripathi S C, et al. Role of CPS1 in cell growth, metabolism and prognosis in LKB1-inactivated lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109 (3): 1-9.
- [18] Kim J, Hu Z, Cai L, et al. CPS1 maintains pyrimidine pools and DNA synthesis in KRAS/LKB1-mutant lung cancer cells. *Nature*, 2017, 546 (7656): 168-172.
- [19] Pham-Danis C, Gehrke S, Danis E, et al. Urea cycle sustains cellular energetics upon EGFR inhibition in EGFR-mutant NSCLC. *Mol Cancer Res*, 2019, 17 (6): 1351-1364.
- [20] Yue J, Dai Q, Hao S, et al. Suppression of the NTS-CPS1 regulatory axis by AFB1 in lung adenocarcinoma cells. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100319.
- [21] Palaniappan A, Ramar K, Ramalingam S. Computational identification of novel stage-specific biomarkers in colorectal cancer progression. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e0156665.
- [22] Spinelli J B, Yoon H, Ringel A E, et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. *Science*, 2017, 358 (6365): 941-946.
- [23] Lee Y Y, Li C F, Lin C Y, et al. Overexpression of CPS1 is an independent negative prognosticator in rectal cancers receiving concurrent chemoradiotherapy. *Tumour Biol*, 2014, 35 (11): 11097-11105.
- [24] Chen Y, Ni J, Gao Y, et al. Integrated proteomics and metabolomics reveals the comprehensive characterization of antitumor mechanism underlying shikonin on colon cancer

- patient-derived xenograft model. *Sci Rep*, 2020, 10 ( 1 ): 14092.
- [25] Zhang T, Hu L, Tang J F, et al. Metformin inhibits the urea cycle and reduces putrescine generation in colorectal cancer cell lines. *Molecules*, 2021, 26 ( 7 ): 1990.
- [26] Brentnall T A, Pan S, Bronner M P, et al. Proteins that underlie neoplastic progression of ulcerative colitis. *Proteomics Clin Appl*, 2009, 3 ( 11 ): 1326.
- [27] Wu G, Yan Y, Zhou Y, et al. Expression and clinical significance of CPS1 in glioblastoma multiforme. *Curr Res Transl Med*, 2019, 67 ( 4 ): 123-128.
- [28] Liu X, Zhang X, Bi J, et al. Caspase recruitment domain family member 10 regulates carbamoyl phosphate synthase 1 and promotes cancer growth in bladder cancer cells. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 ( 12 ): 8128-8138.

(收稿日期: 2021-08-25)

(本文编辑: 杨江瑜)

