



评述

# 氨基酸转运载体介导的氨基酸感应信号研究进展

曾黎明<sup>①②③</sup>, 谭碧娥<sup>①\*</sup>, 肖昊<sup>①</sup>, 印遇龙<sup>①\*</sup>, 卢向阳<sup>②</sup>, 方俊<sup>②</sup>

① 中国科学院亚热带农业生态研究所, 中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室, 湖南省畜禽健康养殖工程技术中心, 农业部中南动物营养与饲料科学观测实验站, 长沙 410125;

② 湖南农业大学生物科学技术学院, 长沙 410128;

③ 江西农业大学理学院, 南昌 330045

\* 联系人, E-mail: bietan@isa.ac.cn; yinylong@isa.ac.cn

收稿日期: 2012-05-15; 接受日期: 2012-08-15

国家自然科学基金(批准号: 31001016, 31110103909)、国家重点基础研究发展计划(批准号: 2012CB124704)和中国科学院院长奖获得者科研启动专项资金资助项目

doi: 10.1360/052012-195

**摘要** 氨基酸通过调控基因表达和信号传导调节细胞生理学功能。氨基酸调控基因表达的研究已有很多, 但人们对真核细胞感应氨基酸的营养信号尚未了解透彻。本文综述氨基酸转运载体介导的营养信号启动、mTORC1 信号通路以及细胞生长和蛋白质合成的生理效应的最新研究进展, 希望在营养学或药理学方面, 为干预和治疗肠道疾病及疾病引起的肌肉耗损提供理论指导。

**关键词**  
氨基酸  
营养信号  
氨基酸转运感受体  
mTOR 信号通路

氨基酸在细胞生长过程中参与各种重要的生理生化过程, 包括作为底物参与细胞蛋白质的合成以及为细胞生长提供能量。氨基酸调控细胞功能的作用已经超过其在新陈代谢中的基本作用。氨基酸作为合成各种具有重要功能分子的必需前体物, 对维持机体正常的生长、发育和繁殖都起着至关重要的作用。氨基酸的利用对调节细胞信号和基因表达以及氨基酸自身的转运和代谢已有研究<sup>[1]</sup>, 但真核生物细胞如何感应氨基酸尚不清楚。最近的研究表明, 氨基酸转运载体不仅起着吸收肠道氨基酸的作用, 而且也是一种重要的营养物质传感分子, 在调控细胞生长与凋亡中起着重要的信号传导作用<sup>[2]</sup>。氨基酸转运载体直接作为营养物质信号的启动器或间接调控氨基酸进入细胞内作用于相应的受体, 启动细胞信号, 调控基因表达, 影响细胞增殖生长等一系列生理过程<sup>[3,4]</sup>。

## 1 哺乳动物氨基酸转运载体

氨基酸转运载体是介导氨基酸跨膜转运的膜蛋白。在哺乳动物细胞中, 广泛存在氨基酸转运系统。依据转运氨基酸的性质, 它们可分为中性、碱性和酸性氨基酸转运载体; 依据转运是否依赖  $\text{Na}^+$ , 它们可分为  $\text{Na}^+$  依赖氨基酸转运载体和非  $\text{Na}^+$  依赖氨基酸转运载体; 依据氨基酸转运载体的底物特异性、亲和力和转运特点, 它们可分为  $\text{X}_{AG}^-$ ,  $\text{X}_c^-$ ,  $\text{y}^+$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{ASC}$ ,  $\text{asc}$ ,  $\text{Bo}$ ,  $\text{B}^{0,+}$ ,  $\text{L}$ ,  $\text{N}$ ,  $\text{T}$ ,  $\text{b}^{0,+}$ ,  $\text{IMINO}$  和  $\text{y}^+\text{L}$ <sup>[4]</sup>。表 1 总结了哺乳动物部分氨基酸转运载体系统<sup>[4]</sup>。

细胞内的氨基酸浓度通常高于细胞外, 因此, 需要通过主动运输的方式转运氨基酸进入细胞。氨基酸通过  $\text{A}$ ,  $\text{N}$  和  $\text{X}_{AG}^-$  等系统转运进入细胞内需要依靠  $\text{Na}^+$  的势能与  $\text{Na}^+$ 偶联, 细胞内高  $\text{Na}^+$  浓度依靠  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  泵转出, 维持细胞内外  $\text{Na}^+$  平衡, 有些氨基酸转运

英文引用格式: Zeng L M, Tan B E, Xiao H, et al. Amino acid sensing signaling induced by amino acid transporters. SCIENTIA SINICA Vitae, 2012, 42: 699–708.  
doi: 10.1360/052012-195

**表 1 哺乳动物细胞氨基酸转运系统**

转运系统		蛋白质	基因	氨基酸底物(单字母符号)
中性氨基酸 转运载体	A	SAT1, SAT2, SAT3	<i>SLC38A1, SLC38A2, SLC38A4</i>	G, A, S, C, N, M
	ASC	ASCT1, ASCT2	<i>SLC1A4, SLC1A5</i>	A, S, C
	B <sup>0</sup>	ASCT2	<i>SLC1A5</i>	A, S, C, T, Q
	IMINO	—	—	P
	N	SN1, SN2	<i>SLC38A3, SLC38A5</i>	Q, N, H
	asc	Asc1, Asc2	<i>SLC7A10</i>	G, A, S, T
非 Na <sup>+</sup> 依赖性	L <sup>+</sup>	LAT1, LAT2	<i>SLC7A5, ALC7A8</i>	M, L, I, V, F, Y, W
	T	TAT1	<i>SLC16A10</i>	F, Y, W
	X <sub>AG</sub> <sup>-</sup>	EAAT1, EAAT2, EAAT3, EAAT4, EAAT5	<i>SLC1A3, SLC1A2, SLC1A1, SLC1A6,</i> <i>SLC1A7</i>	E, D
酸性氨基酸 转运载体	X <sub>c</sub> <sup>-</sup>	xCT	<i>SLC7A11</i>	E
	B <sup>0,+</sup>	ATB <sup>0,+</sup>	<i>SLC6A14</i>	K, R, A, S, C, T, N, Q, H
	y <sup>+</sup> L	y <sup>+</sup> LAT1, y <sup>+</sup> LAT2	<i>SLC7A7, SLC7A6</i>	K, R, Q, H, M, L
碱性氨基酸 转运载体	B <sup>0,+</sup>	b <sup>0,+</sup> AT	<i>SLC7A9</i>	K, R, A, S, C, T, N, Q, H
	y <sup>+</sup>	CAT-1, CAT-2, CAT-3, CAT-4	<i>SLC7A1, SLC7A2, SLC7A3, SLC7A4</i>	R, K, H

也可偶联其他离子, 如 K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>和 OH<sup>-</sup><sup>[5]</sup>. 有些氨基酸转运需要其他氨基酸的反向转运, 氨基酸交换器如 ASC 和 y<sup>+</sup>L 系统介导的转运也依赖跨膜电子梯度. L 系统能实现细胞内外氨基酸 1:1 的交换, 转运支链氨基酸和芳香族氨基酸进入细胞内的同时, 将细胞质氨基酸如谷氨酰胺转出. 因此, L 系统底物氨基酸净蓄积量可能在细胞膜两侧没有变化<sup>[6]</sup>.

## 2 氨基酸转运载体介导营养信号启动

### 2.1 氨基酸转运载体启动营养信号

细胞中有各种营养物质的感应机制, 包括营养物质及其代谢产物与细胞膜或细胞内受体结合, 或营养物质跨膜运输引起细胞体积和细胞膜电势的变化. 这些营养物质感应受体能够引起细胞信号传导系统的级联反应, 最终导致大量蛋白质表达和活性的改变. 营养物质感应受体的研究比较复杂, 一种营养物质在细胞中通常会有几个不同的受体<sup>[7]</sup>. 氨基酸转运载体启动氨基酸依赖的细胞信号主要有两大类: (i) 转运载体直接或间接感应营养底物装载或流动的改变, 从而启动分子内信号. 氨基酸转运载体自身可以充当氨基酸的感应器, 启动细胞内信号, 大部分氨基酸转运载体位于质膜, 同时监测细胞内外的氨基酸浓度. 氨基酸刺激可以转换成化学信号, 导致转运载体蛋白构象的改变, 有些氨基酸与转运载体的简单结合也可以引起信号传导; 氨基

酸依赖 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>或其他氨基酸的转运而逆浓度梯度转运, 这种偶联转运引起细胞内的主动变化, 从而启动信号传导. 在这个系统中, 任何转运载体启动信号的机制相同, 因此可以被类似物阻断. (ii) 转运载体能够调节一种氨基酸对于特定营养感受器的可利用性: 细胞外氨基酸或氨基酸代谢物经质膜上的转运载体运送到细胞内营养感受器启动信号. 在这种模式中, 氨基酸信号与载体转运氨基酸的能力有关, 与细胞内氨基酸/蛋白质周转以及细胞内感受器敏感性相关; 细胞外受体可以感受细胞外氨基酸的利用, 细胞对氨基酸的吸收可能减弱经细胞外受体的氨基酸信号<sup>[4]</sup>.

### 2.2 氨基酸转运载体相互作用蛋白

氨基酸转运载体能够启动起始信号, 还与氨基酸转运载体和一些蛋白质之间的相互作用有关. 由于很多氨基酸转运载体近年来才被克隆, 可能还有很多与转运载体相互作用的蛋白尚未被发现. 已报道的氨基酸转运载体相互作用蛋白有 LIM 结构域蛋白(Lin-11, Isl-1 和 Mec-3)、转运载体重链(CD98/4F2hc, rBAT)、谷氨酸转运载体结合蛋白(glutamate transporter associated proteins, GTRAPs)、细胞骨架蛋白和整合素等<sup>[8,9]</sup>. 这些相互作用蛋白涉及运输、定位和细胞膜转运载体调节等细胞功能和信号. Ajuba LIM 蛋白是一种接头蛋白, 已证实其与转录调控、细胞增殖分化有关<sup>[10,11]</sup>. 尽管 Ajuba-EAAT2(Ajuba-excitatory amino

acid transporter 2)功能性关联尚未明确, EAAT2 和 Ajuba 的相互作用可能调节 Ajuba 及其下游效应器。Ajuba 可与 EAAT2 或细胞骨架蛋白结合, 利于转运载体与突触的联系<sup>[12]</sup>。两个同属于 SLC3 基因家族的同源染色体重链 4F2hc 和 rBAT 已被克隆, 与之结合形成异二聚体的配体均来自 SLC7 家族(包括 LAT1, LAT2, y<sup>+</sup>LAT1, y<sup>+</sup>LAT2, asc1, xCT 和 b<sup>0,+AT</sup>), 4F2hc 在小肠基底膜表达, rBAT 蛋白在小肠黏膜表达<sup>[13]</sup>。4F2hc 涉及整合素信号通路和细胞-基底相互作用的调控, LAT1 能够作为氨基酸利用的“环境感应器”, 与 4F2hc 的结合紧密相关<sup>[14]</sup>。GTRAPs 如 GTRAP41 和 GTRAP48, 主要通过提高转运 Vmax 提高谷氨酸转运载体的活性, GTRAP41 参与 EAAT4 谷氨酸转运载体锚定到肌动蛋白细胞骨架, 而 GTRAP48 参与 G 蛋白信号通路<sup>[15]</sup>。细胞骨架、整合素和氨基酸转运载体存在联系, 氨基酸转运载体和体积敏感信号分子共存于质膜微区, 引起细胞肿胀或收缩。整合素作为跨膜接头在细胞外基质和细胞内肌动蛋白骨架之间起双向联络作用, 将细胞外基质同细胞内的骨架网络连成一个整体。整合素与配体结合后, 可通过与细胞内骨架蛋白的相互作用影响细胞的形态, 介导细胞的黏附与迁移, 也可激活细胞内的信号转导通路, 参与对细胞生理活动的调节<sup>[16]</sup>。

### 2.3 细胞外氨基酸受体

很多真核细胞中还发现了细胞外氨基酸受体, 主要为 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)超家族成员, 如味觉受体家族(taste receptor family 1 member, T1Rs)、钙受体(calcium receptor, CaR)和 GPRC6A 等<sup>[17]</sup>。T1R1+T1R3 以异二聚体形式共表达并参与鲜味(氨基酸味)识别, 能感受多种 L-型氨基酸, 但不能识别 D-型氨基酸。Conigrave 等人<sup>[18]</sup>的研究证明, 细胞外氨基酸(尤其是芳香族氨基酸)能激活 CaR, 增强 CaR 细胞内信号通路对细胞外 Ca<sup>2+</sup>的敏感性。CaR 通过多种细胞内信号转导途经起着除钙稳态调节以外的多种重要作用, 如保护细胞抗凋亡、细胞增殖及分化和离子通道激活等。同时发现, 亮氨酸可以调控嘌呤能 G 蛋白偶联受体 P2Y 信号, 进一步证实了细胞表面受体可以启动和调控细胞对亮氨酸的反应<sup>[18]</sup>。

## 3 细胞内氨基酸营养信号

从本质上来说, 细胞内氨基酸调控的信号通路与氨基酸转运载体活性和细胞内氨基酸代谢相关。研究表明, 细胞氨基酸感应在 GCN2(general control nonrepressed 2)和 mTOR(mammalian target of rapamycin)信号以及调控 NO 合成中发挥重要作用。细胞内 GCN2 的基因可以探知营养的缺乏。氨基酸缺乏将使未载 tRNA 增加, 激活 GCN2, 使 eIF2(eukaryotic initiation factor 2)磷酸化, 抑制 eIF2B 活性, 从而抑制蛋白质合成<sup>[19]</sup>。而补充适量的氨基酸可促进 GTP 与 RagGTP 酶结合, 激活 mTORC1(mammalian target of rapamycin complex-1), 降低 tRNA 含量和 GCN2 依赖性 eIF2B 激酶活性, 提高 eIF2B 的活性, 激活细胞蛋白质合成。

### 3.1 mTOR 信号通路

mTOR 是一种重要的信号调控分子, 通过磷酸化作用调控细胞内 mRNA 的翻译, 参与膜蛋白转运、蛋白质降解、蛋白激酶 c 信号转导和核糖体合成<sup>[20]</sup>。mTOR 信号通路由于处于生长调节的中心环节而倍受关注。mTORC(mammalian target of rapamycin complex)包括两个独立的复合物: mTORC1 和 mTORC2, 只有复合物 mTORC1 参与氨基酸感应过程<sup>[21]</sup>。氨基酸可通过 mTORC1 信号传导通路调节 S6K1(ribosomal protein S6 kinase)和 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1)的磷酸化, 进而从翻译水平上调节基因表达。在大多数细胞中, 亮氨酸是激活 mTORC1 信号通路最有效的氨基酸, 研究发现, 在信号启动时, 细胞内聚集了亮氨酸<sup>[7,22]</sup>。在爪蟾卵细胞中注入亮氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、精氨酸和赖氨酸能够激活 mTORC1 通路, 而谷氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸和丙氨酸相对来说效果不明显<sup>[22]</sup>。

氨基酸能够使 mTOR 中的 Ser<sup>2448</sup> 磷酸化, 从而激活 mTOR, 但其作用机制仍存在争议。可能存在以下 3 种作用机制: 氨基酸直接或间接刺激 TSC1-TSC2 复合物, 或影响 Rheb(Ras homolog enriched in brain)与 TOR 的结合; eIF4G 的磷酸化和 tRNA 的氨酰化的参与; hVps34(human vacuolar protein sorting 34), MAP4K3 (mitogen activated protein kinase kinase kinase kinase-3)和 GTPases 的调节。最近关于氨基酸

对 mTORC1 信号通路的调控机理的研究主要集中于细胞内蛋白 hVps34, MAP4K3 和 GTPases, 它们分别属于 PI3K 家族、Ste 家族和 RagA 家族, 都是重要的 TORC1 信号传导通路的上游作用因子<sup>[23~25]</sup>. 研究显示, hVps34 通过 FYVE 和/或 PX 结构包含蛋白直接或间接地激活 TORC1 信号传导通路<sup>[25]</sup>. Gulati 等人<sup>[26]</sup>证明, 氨基酸激活 mTORC1 通过传递  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  (Calmodulin) 信号至 hVps34. MAP4K3 是氨基酸诱导 S6K1 激活所必需的, 它能介导雷帕霉素敏感信号至 mTORC1 效应受体<sup>[27]</sup>, 但是其本身不会被胰岛素激活或雷帕霉素阻抑. MAP4K3 促进细胞生长的机制与 Rheb 和 mTORC1 相似<sup>[23,28]</sup>, 但是 MAP4K3 激活 TORC1 的机制目前尚不清楚. Rag GTPases 在功能上与 mTORC1 相关, 对于 mTORC1 信号通路在细胞氨基酸水平发生改变时的激活是必需的, 氨基酸对 mTORC1 信号通路的调控实际上通过 Rag 蛋白实现, mTORC1 复合体转移到包含 Rheb 蛋白的细胞器中, 然后再激活, 发挥作用<sup>[24]</sup>. 但是, 氨基酸上游调节这些作用因子的作用机制目前尚未明晰.

### 3.2 转运感受体与 mTORC1 活化

越来越多的研究认为, 氨基酸转运载体在氨基酸调节 mTORC1 信号通路的过程中发挥着重要的作用. 所有氨基酸都需要用于细胞蛋白的合成, 因此, 需要全部氨基酸转运载体参与此过程. 而研究发现, 只有一部分氨基酸转运载体参与调节 mTORC1 活化并引起 mRNA 翻译<sup>[29]</sup>, 这些氨基酸转运载体能通过转运过程调节细胞内氨基酸的浓度, 从而调控细胞内氨基酸受体下游信号, 发挥着氨基酸转运载体和受体的双重功能, 因此被称为“氨基酸转运感受体(transceptor)”. APC 转运载体超家族成员, 包括 slimfast, PATH 和 SNAT2, 都能感应并将氨基酸利用的信号传导给 mTORC1 信号通路, 其作用机理可能是通过 PI3K 依赖的机制<sup>[29~31]</sup>.

SNAT2 (sodium-coupled neutral amino acid transporter 2) 是转运系统 A 载体中最重要的异形体, 在大部分神经外组织中都有表达<sup>[32]</sup>, SNAT2 表达升高在增强氨基酸诱导激活 mTORC1 中发挥重要作用<sup>[25]</sup>. 罗钧秋<sup>[33]</sup>研究证实, BCAA(branched-chain amino acid) 能通过 SNAT2 诱导激活 mTOR, 表现为磷酸化 S6K1 蛋白表达量升高. 通过抑制大鼠骨骼肌细胞 L6 的 SNAT2 氨基酸转运载体的活性或表达, 增强细胞蛋

白降解的同时, mTOR-S6K1 信号转导途径受阻<sup>[30,34]</sup>. SNAT2 作用于 mTOR 信号途径, 由细胞内活化的 hVps34 和 MAP4K3 介导, 而非依赖 SNAT2 本身<sup>[23,26]</sup>. SNAT2 表达是 ATF4(activating transcription factor 4) 调控的结果, 在氨基酸缺失和氨基酸充足的情况下都能够使 SNAT2 表达增强, 但两者的信号途径不同<sup>[31]</sup>.

PAT(proton-assisted amino acid transporter) 是对生长具有潜在影响的重要转运载体, PAT1 和 PAT4 都是氨基酸感应与 mTORC1 活化的调节子<sup>[35]</sup>. PATs 最先鉴定于哺乳动物溶酶体表面, 现在发现, 它们也存在于质膜和核内体区隔. 在哺乳动物细胞中, PATs 能从肠道顶端表面转运氨基酸, Anderson 等人<sup>[36]</sup> 利用免疫组化分析得到人和小鼠的小肠 PAT1 定位于管腔膜, PAT 转运载体重要的代表 PAT1 已被证实能促进质子依赖性氨基酸的转运, 促进肠腔蛋白质在肠道刷状膜缘酸性小环境的消化<sup>[37]</sup>. 但是, 有些 PATs 机体全身都有表达, 说明 PATs 具有更广泛的功能. 在 6 日龄和 26 日龄仔猪骨骼肌、肝脏、空肠和肾脏都鉴定到 PAT1 的表达, 新生仔猪组织中 PATs 的高表达可能决定了新生动物的高生长率<sup>[38]</sup>. 转运载体 PATs 被证实在果蝇中对生长起重要作用, 与 PI3K/Akt 和 TOR 信号级联相关<sup>[39,40]</sup>. 近年来, 越来越多的研究证明, PAT1 具有细胞表面转运受体功能, 不仅能够将胞外氨基酸直接转运入胞浆内, 还能够作用 mTORC1. Heublein 等人<sup>[35]</sup> 证实, PAT1 和 PAT4 都是氨基酸感应与 mTORC1 活化的调节子, 但是 PAT1 不定位于细胞膜, 而是在细胞内, 说明 PATs 激活 mTORC1 信号不是转运氨基酸进入细胞, 而可能是通过改变 mTORC1 对细胞外氨基酸利用的敏感性.

SLC7A5/SLC3A2 也是活化 mTORC1 的关键必需的氨基酸转运载体, RNAi 沉默 SLC7A5 基因, 抑制 mTORC1 活性和细胞生长, 同时刺激细胞的自我吞噬<sup>[41]</sup>. 细胞自我吞噬作用是细胞的一种自我保护机制, 当氨基酸匮乏或利用雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路时, 能刺激细胞产生自我吞噬作用.

### 3.3 氨基酸代谢和营养信号传导

氨基酸代谢产生一些信号分子和中间代谢物, 对营养信号传导非常重要, 如代谢生成 ATP 能刺激 mTOR 信号和胰岛素分泌. 其中, mTOR 信号对细胞内 ATP 非常敏感, 同时受细胞内 AMP 抑制, AMP 对 mTOR 信号的影响可能通过 AMPK(AMP-activated

protein kinase)介导<sup>[42]</sup>。在 Jurkat 细胞中, 氨基酸信号被氨基酸醇通过 mTOR 信号通路抑制, 这是因为氨基酸醇化抑制 tRNA 装载而激活 GCN2, 进而抑制 mRNA 的翻译。氨基酸醇化可以降低细胞内 ATP/AMP 的比例, 从而通过激活 AMPK 抑制 S6K<sup>[27]</sup>。NO 是细胞内重要的第二信使分子, 由精氨酸经 NOS(nitric oxide synthase)催化生成。在很多细胞中发现, 上调 NOS 和碱性氨基酸转运载体可以促进 NO 的生成。在血管内皮细胞中发现, CAT1(cationic amino acid transporter-1)与 eNOS 共定位, 说明可以通过提高精氨酸的转入或精氨酸转运载体的活性调控 NO 的生成。在内皮细胞中观察到, 细胞肌动蛋白的分裂引起精氨酸转入减少、NO 生成减少, 进一步证实, eNOS 可以作为精氨酸利用的信号感受器。而 NO 生成的减少并没有影响 eNOS 的表达和活性, 说明 CAT1 转运载体是决定 NO 合成和信号传导的关键因素<sup>[43]</sup>。

#### 4 肠道氨基酸营养感应

小肠是消化、吸收和代谢的重要器官之一, 能合成 9%~12% 的机体蛋白质, 而且是防止外源性抗原进入体内的主要防御屏障。肠组织的蛋白质周转能力远远高于肠外组织, 生长动物中肠黏膜的蛋白质周转能力是肠外组织的 10 倍, 而成年动物则达到了 30 倍。肠道组织较高的代谢率和细胞更新会导致大量的营养物质在肠道中被首度利用, 氨基酸是肠道优先利用的重要营养物质。例如, 仔猪肠道组织利用的氨基酸将近每天摄入量的 50%, 利用的必需氨基酸占其摄入氨基酸的 50%<sup>[44]</sup>。

胃肠道对氨基酸营养信号的感应涉及神经元、肠道化学感应细胞和免疫系统的复杂调控。鉴定胃肠重要的营养感受器为多种疾病治疗提供潜在的新的药物靶点, 胃肠化学感应研究能揭示上皮细胞分化的新的非神经通讯模式。肠道内分泌细胞是最主要的化学感应细胞, 已经鉴定出 20 多种<sup>[45]</sup>。肠道蛋白质/氨基酸的化学感应信号启动机制十分复杂, 胃和各肠段化学感应受体不同而产生不同的味觉形式, 信号启动也不同, 可能存在以下机制: (i) GPR93 发挥类似味觉受体的作用, 促进胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分泌, Choi 等人<sup>[46]</sup>证实, STC-1 细胞中 GPR93 表达提高能增加 CCK 的 mRNA 表达和分

泌。(ii) 氨基酸和肽转运载体发挥生电转运感受体的功能, 如谷氨酰胺可能通过钠离子依赖性转运载体 SLC38A2 刺激胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌<sup>[47]</sup>, 肽转运载体 PEPT1 转染 STC-1 细胞引起细胞膜去极化和二肽刺激的激素分泌<sup>[48]</sup>。(iii) 细胞外 CaR 也参与肠道感应, CaR 在小肠和大肠中都有表达, 在蛋白利用信号中发挥重要作用<sup>[49]</sup>。(iv) 氨基酸转运载体发挥代谢转运感受体功能。氨基酸转运载体作为细胞上的“门铃”与“门户”, 感受胞外的刺激及激活胞内信号<sup>[50]</sup>, 影响肠道上皮细胞的增殖分化与功能<sup>[2]</sup>。上皮细胞增殖和分化是一个动态变化的过程, 新生的上皮细胞沿着隐窝绒毛轴向上迁移, 从未分化的细胞, 到活跃增殖的隐窝细胞, 直到成熟的具有吸收功能的绒毛上皮细胞<sup>[51]</sup>。随着肠上皮细胞的分化, 氨基酸转运载体在细胞膜上的表达也会发生改变<sup>[52]</sup>。新生动物氨基酸转运发生在整个隐窝-绒毛轴, 而成年动物主要发生在绒毛顶端<sup>[53]</sup>; 中性和碱性氨基酸在增殖细胞中的摄取比在高度分化细胞中要多<sup>[54]</sup>。隐窝-绒毛轴上转运蛋白基因的表达水平可能在转录、转录后、翻译及翻译后被调控。Fan 等人<sup>[55]</sup>发现, L-谷氨酸通过基顶膜进入上皮细胞的最大转运速率  $V_{max}$  在隐窝和中部绒毛上皮细胞中很高, 但在绒毛顶端细胞中却很低; 而相比上部绒毛细胞, 谷氨酸转运蛋白 EAAC1(excitatory amino acid carrier 1)的活性在隐窝和中部绒毛显著降低。

#### 5 氨基酸营养信号与肌肉蛋白合成

骨骼肌组织的增长受氨基酸营养因素的响应和调节。幼龄个体处于快速生长阶段, 摄入的氨基酸将被高效运用于机体蛋白的合成, 蛋白合成发生在机体的各个组织, 而骨骼肌是蛋白合成效率最高的部位<sup>[56~60]</sup>。许多实验已经证实, 增加氨基酸的利用刺激肌肉蛋白的合成<sup>[59~62]</sup>。细胞内外的氨基酸利用在某种程度上都能调节肌肉蛋白的合成<sup>[31,63]</sup>。肌肉蛋白的合成主要由必需氨基酸的利用驱动<sup>[62]</sup>, 尤其是亮氨酸, 比其他氨基酸促蛋白质合成能力高 10 倍<sup>[64]</sup>。

mTOR 作为细胞的氨基酸感受器, 在机体响应氨基酸刺激促进肌肉蛋白沉积的过程中起着核心作用<sup>[65]</sup>。mTOR 尤其对亮氨酸的浓度较为敏感, 亮氨酸的摄入能激活 mTORC1, 引起下游蛋白 S6K1 和

4E-BP1 的磷酸化, 从而提高翻译起始<sup>[66]</sup>。亮氨酸利用增加可能刺激 eIF4F 复合物的形成, 说明亮氨酸刺激肌肉蛋白合成主要通过增强翻译起始过程中结合 mRNA 的能力<sup>[67]</sup>。而亮氨酸-tRNA 合成酶(LRS)在感受细胞外亮氨酸浓度并激活 mTORC1 活性的过程中起关键作用<sup>[68]</sup>。

氨基酸水平的升高还可能通过降低肌肉蛋白的降解而促进肌肉的合成代谢<sup>[69]</sup>。肌肉蛋白沉积是蛋白质合成与降解两个过程动态平衡的结果, mTOR 可能同时介导肌肉蛋白合成和降解的通路<sup>[70]</sup>。受氨基酸活化的 mTORC1 可磷酸化 ULK1-Atg13-FIP200 复合体, 从而抑制骨骼肌中自吞噬的发生<sup>[71]</sup>。支链氨基酸、精氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和赖氨酸等可抑制泛素蛋白酶体通路或溶酶体途径的骨骼肌蛋白降解<sup>[72]</sup>。当氨基酸匮乏时, mTOR 信号通路受到抑制, 刺激细胞产生自我吞噬作用<sup>[73,74]</sup>, 通过自我吞噬作用, 氨基酸可以再次利用, 维持细胞生存<sup>[75,76]</sup>。

## 6 氨基酸感应与疾病治疗

氨基酸感应的营养信号通路功能紊乱是促发代谢性疾病的重要原因。氨基酸转运动能异常将导致严重的氨基酸吸收和代谢障碍性疾病, 提示氨基酸转运具有重要的病理意义。在回肠慢性炎症病人中, 虽然肠上皮细胞 ASCT2 (alanine-serine-cysteine-threonine transporter)mRNA 表达水平未发生明显改变, 但丙氨酸与协同蛋白亲和性降低,  $\text{Na}^+$ 和丙氨酸共转运受到抑制<sup>[77]</sup>。在营养剥夺和缺血的情况下, Caco-2 细胞对谷氨酰胺和丙氨酸的转运明显下降, ASCT2 mRNA 转录参与了创伤后 ASCT2 表达的调控<sup>[78]</sup>。ASCT2 在肝癌和结肠癌等肿瘤细胞株中的表达明显升高, 其合成的反义 RNA 表达质粒可通过沉默 ASCT2 基因诱导肿瘤细胞 SK-Hepl 凋亡<sup>[79]</sup>。大量的研究也证实, LAT1(L-type amino-acid transporter 1)在肿瘤细胞、肿瘤组织中异常表达, 并且与肿瘤细胞的侵袭性、迁移性、增殖性相关<sup>[80]</sup>。因此, 氨基酸转运载体可以作为肿瘤治疗的分子目标。通过抑制肿瘤细胞中的特定

氨基酸转运载体的活性, 进而阻断氨基酸的转运, 从而抑制癌细胞的快速生长和增殖, 这将是一个合理的抗癌新途径。Ohkawa 等人<sup>[81]</sup>在鸡 DT40 细胞中用 siRNA 沉默的方法对 LAT1 进行沉默, 抑制了鸡 DT40 细胞的增殖。

氨基酸感应受体还与肠道防御机制相关, 如 CaSR 在肠道炎症中起重要作用, CaSR 信号通路可能与 TNF- $\alpha$  炎症信号通路存在“对话”(cross-talk), 谷氨酸可通过激活 CaSR 提高十二指肠黏膜防御能力<sup>[82]</sup>。氨基酸在治疗各种肠道慢性炎症方面有巨大的潜力, 与药物相比, 是一种更安全的方法。半胱氨酸的供给能减弱炎症反应, L-色氨酸的补充可以减轻炎症和提高 DSS 诱导的结肠炎的恢复速度, 可能成为治疗炎症性肠病(IBD)的新型策略<sup>[83,84]</sup>。

在临幊上, 一些疾病常常并发全身性代谢反应, 并动员机体存贮的营养底物以支持机体重要器官的功能, 抵抗感染, 其核心步骤是重新分布机体骨骼肌组织释放出的蛋白质。骨骼肌作为代谢、免疫过程中最主要的物质储存和供给库, 其耗损不仅仅影响其生理功能, 也严重影响全身的代谢健康<sup>[85]</sup>。一系列疾病, 包括癌症、细菌性脓毒症、艾滋病、糖尿病引起的肌肉耗损, 可能源于肌肉蛋白合成的降低, 也可能源于肌肉蛋白降解程度的增强。通过营养干预, 提高氨基酸的利用, 有效地促进骨骼肌蛋白的合成速率, 为在临幊上预防和治疗肌肉耗损提供新策略。

综上所述, 氨基酸可通过作用于特定的营养物质受体(receptor)或感受器(sensor)启动细胞内信号和调节基因表达。但是, 人们尚未了解透彻有关氨基酸利用、mTOR 信号通路以及细胞的生长和肌肉蛋白合成之间确切的细胞内作用机制。由于氨基酸转运载体在 mTORC1 信号激活中发挥重要作用, 氨基酸转运载体发挥转运感受体的功能越来越受到关注。因此, 有必要进一步研究氨基酸转运感受体介导 mTORC1 信号激活的确切作用机制和营养信号传导途径, 全面了解真核细胞对氨基酸的感应机制, 为在营养学或药理学方面对疾病进行干预和治疗提供指导。

## 参考文献

- 1 van Sluijters D A, Dubbelhuis P F, Blommaart E F, et al. Amino-acid-dependent signal transduction. Biochem J, 2000, 351: 545–550
- 2 Edinger A L. Controlling cell growth and survival through regulated nutrient transporter expression. Biochem J, 2007, 406: 1–12
- 3 Miguel-Aliaga I. Nerveless and gutsy: intestinal nutrient sensing from invertebrates to human. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23: 614–620

- 4 Russell H, Peter M T, Harinder S H. Amino acid transporters: roles in amino acid sensing and signaling in animal cells. *Biochem J*, 2003, 373: 1–18
- 5 Broer S. Adaptation of plasma membrane amino acid transport mechanisms to physiological demands. *Pflugers Arch*, 2002, 444: 457–466
- 6 Bode B P. Recent molecular advances in mammalian glutamine transport. *J Nutr*, 2001, 131: S2475–S2485
- 7 Lynch C J. Role of leucine in the regulation of mTOR by amino acids: revelations from structure-activity studies. *J Nutr*, 2001, 131: S861–865
- 8 Marie H, Billups D, Bedford F K, et al. The amino terminus of the glial glutamate transporter GLT-1 interacts with the LIM protein Ajuba. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 19: 152–164
- 9 Zharikov S I, Block E R. Association of L-arginine transporters with fodrin: implications for hypoxic inhibition of arginine uptake. *Am J Physiol*, 2000, 278: L111–L117
- 10 Kanungo J, Pratt S J, Marie H, et al. Ajuba, a cytosolic LIM protein, shuttles into the nucleus and affects embryonal cell proliferation and fate decisions. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: 3299–3313
- 11 Das Thakur M, Feng Y, Jagannathan R, et al. Ajuba LIM proteins are negative regulators of the Hippo signaling pathway. *Curr Biol*, 2010, 20: 657–662
- 12 Dawid I B, Breen J J, Toyama R. LIM domains: multiple roles as adapters and functional modifiers in protein interactions. *Trends Genet*, 1998, 14: 156–162
- 13 顾莞婷. 猪肠道异二聚体氨基酸转运载体的表达及营养调控. 博士学位论文. 北京: 中国科学院研究生院, 2011
- 14 Fenczik C A, Sethi T, Ramos J W, et al. Complementation of dominant suppression implicates CD98 in integrin activation. *Nature*, 1997, 390: 81–85
- 15 Jackson M, Song W, Liu M Y, et al. Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAT4 by two interacting proteins. *Nature*, 2001, 410: 89–93
- 16 Dalen H, Larsen T H, Saetersdal T. The  $\beta 1$  integrin subunit is not a specific component of the costamere domain in human myocardial cells. *Histochem J*, 2002, 34: 323–329
- 17 Wellendorph P, Brauner-Osborne H. Molecular cloning, expression, and sequence analysis of GPRC6A, a novel family C G-protein-coupled receptor. *Gene*, 2004, 335:37–46
- 18 Conigrave A D, Stephen J, Quinn S J, et al. L-Amino acid sensing by the extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 4814–4819
- 19 Zhang P, McGrath B C, Reinert J, et al. The GCN2 eIF2alpha kinase is required for adaptation to amino acid deprivation in mice. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 6681–6688
- 20 Stephan W, Robbie L, Michael N. TOR Signaling in growth and metabolism. *Cell*, 2006, 124: 474–482
- 21 Loewith R, Jacinto E, Wullschleger S. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Molecular Cell*, 2002, 10: 457–468
- 22 Christie G R, Hajduch E, Hundal H S, et al. Intracellular sensing of amino acids in *Xenopus laevis* oocytes stimulates p70 S6 kinase in a target of rapamycin-dependent manner. *J Biol Chem*, 2002, 277: 9952–9957
- 23 Findlay G M, Yan L J, Procter J, et al. A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signaling. *Biochem J*, 2007, 403: 13–20
- 24 Sancak Y, Peterson T R, Shaul Y D, et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 2008, 320: 1496–1501
- 25 Suryawan A, Davis T A. The abundance and activation of mTORC1 regulators in skeletal muscle of neonatal pigs are modulated by insulin, amino acids, and age. *J Appl Physiol*, 2010, 109: 1448–1454
- 26 Gulati P, Gaspers L D, Dann S G, et al. Amino acids activate mTOR complex1 via  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  signaling to hVps34. *Cell Metab*, 2008, 7: 456–465
- 27 Yan L J, Lamb R F. mTOR Signaling by amino acid nutrients: involvement of MAP4K3. *The Enzymes*, 2010, 28: 77–97
- 28 Resnik-Docampo M, de Celis J F. MAP4K3 is a component of the TORC1 signalling complex that modulates cell growth and viability in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE*, 2011, 6: e14528
- 29 Zoncu R, Bar-Peled L, Efeyan A, et al. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar  $\text{H}^{+}$ -ATPase. *Science*, 2011, 334: 678–683
- 30 Evans K, Nasim Z, Brown J, et al. Acidosis-sensing glutamine pump SNAT2 determines amino acid levels and mammalian target of rapamycin signaling to protein synthesis in L6 muscle cells. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1426–1436

- 31 Hundal H S, Taylor P M. Amino acid transceptors: gate keepers of nutrient exchange and regulators of nutrient signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296: E603–E613
- 32 Zhang Z, Brewer C. The sodium-coupled neutral amino acid transporter SNAT2 mediates an anion leak conductance that is differentially inhibited by transported substrates. *Biophys J*, 2007, 92: 2621–2632
- 33 罗钧秋. 猪饲粮不同来源蛋白质营养代谢效应的比较研究. 博士学位论文. 成都: 四川农业大学, 2011
- 34 Fumarola C, La Monica S, Guidotti G G. Amino acid signaling through the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway: role of glutamine and of cell shrinkage. *J Cell Physiol*, 2005, 204: 155–165
- 35 Heublein S, Kazi S, Ogmundsdóttir M H, et al. Proton-assisted amino-acid transporters are conserved regulators of proliferation and amino-acid-dependent mTORC1 activation. *Oncogene*, 2010, 29: 4068–4079
- 36 Anderson C M, Grenade D S, Boll M, et al.  $H^+$ /amino acid transporter 1 (PAT1) is the amino acid carrier: an intestinal nutrient/drug transporter in human and rat. *Gastroenterology*, 2004, 127: 1410–1422
- 37 Boll M, Daniel H, Gasnier B. The SLC36 family: proton-coupled transporters for the absorption of selected amino acids from extracellular and intracellular proteolysis. *Pflugers Arch*, 2004, 447: 776–779
- 38 Suryawan A, Nguyen H V, Almonaci R D, et al. Differential expression of proton-assisted amino acid transporters (PAT[1] and PAT[2]) in tissues of neonatal pigs [abstract]. In: Proceedings of the Federation of American Societies for Experimental Biology Conference, Session: Nutrient-gene interactions, Washington, D.C., USA, 2011
- 39 Goberdhan D C. Proton-assisted amino-acid transporters are conserved regulators of proliferation and amino-acid-dependent mTORC1 activation. *Oncogene*, 2010, 29: 4068–4079
- 40 Goberdhan D C, Meredith D, Boyd C A, et al. PAT-related amino acid transporters regulate growth via a novel mechanism that does not require bulk transport of amino acids. *Development*, 2005, 132: 2365–2375
- 41 Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell*, 2009, 136: 521–534
- 42 Kimura N, Tokunaga C, Dalal S, et al. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes Cells*, 2003, 8: 65–79
- 43 Zharkov S I, Sigova A A, Chen S, et al. Cytoskeletal regulation of the L-arginine/NO pathway in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol*, 2001, 280: L465–L473
- 44 Burrin D G, Stoll B, van Goudoever J B. Nutrient requirements for intestinal growth and metabolism in the developing pig. In: Lindberg J E, Ogle B, eds. *Digestive Physiology of Pig*. Wallingford: CAB International, 2000. 75–88
- 45 Dockray G. Luminal sensing in the gut: an overview. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54: S9–S17
- 46 Choi S, Lee M, Shiu A, et al. GPR93 activation by protein hydrolysate induces CCK transcription and secretion in STC-1 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292: G1366–G1375
- 47 Reimann F, Williams L, da Silva Xavier G, et al. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. *Diabetologia*, 2004, 47: 1592–1601
- 48 Matsumura K, Miki T, Jhomori T, et al. Possible role of PEPT1 in gastro-intestinal hormone secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336: 1028–1032
- 49 Hebert S, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium*, 2004, 35: 239–247
- 50 Cao R, Chen K, Song Q, et al. Quantitative proteomic analysis of membrane proteins involved in astroglial differentiation of neutral stem cells by SILAC labeling coupled with LC-MS/MS. *J Proteome Res*, 2011, 11: 829–838
- 51 Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology*, 2012, 135: 1–8
- 52 Yang C B, Albin D M, Wang Z R, et al. Apical  $Na^+$ -D-glucose cotransporter 1(SGLT1) activity and protein abundance are expressed along the jejunal crypt-villus axis in the neonatal pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300: 60–70
- 53 Pacha J. Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol Rev*, 2000, 80: 1633–1667
- 54 Mordrelle A, Jullian E, Gosta C, et al. EAAT1 is involved in transport of L-glutamate during differentiation of the Caco-2 cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279: 366–373
- 55 Fan M Z, Matthews J C, Etienne N M P, et al. Expression of apical membrane L-glutamate transporters in neonatal porcine epithelial cells along the small intestinal crypt-villus axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287: 385–398
- 56 Burrin D G, Davis T A, Ebner S, et al. Nutrient-independent and nutrient-dependent factors stimulate protein synthesis in colostrum-fed newborn pigs. *Pediatr Res*, 1995, 37: 593–599
- 57 Davis T A, Burrin D G, Fiorotto M L, et al. Protein synthesis in skeletal muscle and jejunum is more responsive to feeding in 7- than in

- 26-day-old pigs. *Am J Physiol*, 1996, 270: E802–E809
- 58 Davis T A, Fiorotto M L, Nguyen H V, et al. Enhanced response of muscle protein synthesis and plasma insulin to food intake in suckled rats. *Am J Physiol*, 1993, 265: R334–R340
- 59 Carroll C C, Fluckey J D, Williams R H, et al. Human soleus and vastus lateralis muscle protein metabolism with an amino acid infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: E479–E485
- 60 Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang X J, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286: E321–E328
- 61 Rasmussen B B, Wolfe R R, Volpi E. Oral and intravenously administered amino acids produce similar effects on muscle protein synthesis in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 2002, 6: 358–362
- 62 Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78: 250–258
- 63 Dennis P B, Jaeschke A, Saitoh M, et al. Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor. *Science*, 2001, 294: 1102–1105
- 64 Anthony J C, Yoshizawa F, Anthony T G, et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr*, 2000, 130: 2413–2419
- 65 Soliman G A. The mammalian target of rapamycin signaling network and gene regulation. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16: 317–323
- 66 Atherton P J, Smith K, Etheridge T, et al. Distinct anabolic signalling responses to amino acids in C2C12 skeletal muscle cells. *Amino Acids*, 2010, 38: 1533–1539
- 67 Kimball S R, Jefferson L S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr*, 2006, 136: S 227–S231
- 68 Han J M, Jeong S J, Park M C, et al. Leucyl-tRNA synthetase is an intracellular leucine sensor for the mTORC1-signaling pathway. *Cell*, 2012, 149: 410–424
- 69 Dickinson J M, Rasmussen B B. Essential amino acid sensing, signaling, and transport in the regulation of human muscle protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14: 83–88
- 70 Proud C G. Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34: 213–216
- 71 Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1981–1991
- 72 Sugawara T, Ito Y, Nishizawa N, et al. Measurement of the rate of myofibrillar protein degradation using the arteriovenous difference in plasma 3-methylhistidine concentration of rats. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2009, 55: 381–384
- 73 Codogno P, Meijer A J. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ*, 2005, 12: S1509–S1518
- 74 Shintani T, Klionsky D J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 2004, 306: 990–995
- 75 Boya P, Gonzalez-Polo R A, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 1025–1040
- 76 Lum J J, Bauer D E, Kong M, et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell*, 2005, 120: 237–248
- 77 Sundaram U, Wisel S, Fromkes J J. Unique mechanism of inhibition of  $\text{Na}^+$ -amino acid cotransport during chronicileal inflammation. *Am J Physiol*, 1998, 275: G483–G489
- 78 黄骞, 宗诚, 朱维铭, 等. 严重创伤对肠上皮细胞中性氨基酸载体 ASCT2 表达的影响. 肠外与肠内营养, 2007, 14: 257–261, 265
- 79 Fuchs B C, Perez J C, Sutterlin J E, et al. Inducible antisense RNA targeting amino acid transporter ATB0/ASCT2 elicits apoptosis in human hepatoma cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286: G467–G478
- 80 Peura L, Malmioja K, Laine K, et al. Large amino acid transporter 1(LAT1) prodrugs of valproic acid: new prodrug design ideas for central nervous system delivery. *Mol Pharm*, 2011, 8: 1857–1866
- 81 Ohkawa M, Ohno Y, Masuko K, et al. Oncogenicity of *L*-type amino-acid transporter 1(LAT1) revealed by targeted gene disruption in chicken DT40 cells: LAT1 is a promising molecular target for human cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406: 649–655
- 82 Akiba Y, Watanabe C, Mizumori M, et al. Luminal *L*-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297: G781–791
- 83 Kim C J, Kovacs-Nolan J A, Yang C B, et al. *L*-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 1161–1169
- 84 Kim C J, Kovacs-Nolan J A, Yang C B, et al. *L*-Tryptophan exhibits therapeutic function in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *J Nutr Biochem*, 2010, 21: 468–475
- 85 Matthews D E, Battezzati A. Regulation of protein metabolism during stress. *Curr Opin Gen Surg*, 1993, 72–77

## Amino Acid Sensing Signaling Induced by Amino Acid Transporters

ZENG LiMing<sup>1,2,3</sup>, TAN BiE<sup>1</sup>, XIAO Hao<sup>1</sup>, YIN YuLong<sup>1</sup>, LU XiangYang<sup>2</sup> & FANG Jun<sup>2</sup>

*1 Scientific Observing and Experimental Station of Animal Nutrition and Feed Science in South-Central, Ministry of Agriculture,  
Hunan Provincial Engineering Research Center for Healthy Breeding of Livestock and Poultry, Key Laboratory of  
Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture,  
Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China;*

*2 College of Bioscience & Biotechnology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;*

*3 College of Science, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China*

Amino acid availability regulates cellular physiology by modulating gene expression and signal transduction pathways. Although the regulations of amino acid availability on gene expression have become increasingly well documented, the nutrient signaling of eukaryotic cells sensing amino acid has not been defined. Thus, this review summarizes recent progress in the initiation of nutrient signaling, mTORC1 signaling pathway and physiological effect about cell growth and protein synthesis induced by amino acid transporters, which would be possible to provide a support for prevention and treatment of intestinal diseases and muscular wasting in nutrition and pharmacology.

**amino acid, nutrient signaling, amino acid transceptor, mTOR signaling pathway**

doi: 10.1360/052012-195