

# 谷氨酸和谷氨酰胺转运系统的研究进展

王秋菊<sup>1</sup> 许 丽<sup>1\*</sup> 范明哲<sup>2</sup>

(1. 东北农业大学动物科技学院动物营养与饲料系, 哈尔滨 150030; 2. 圭尔夫大学安大略  
农业学院动物与家禽科学系, 圭尔夫 N1G2W1, 加拿大)

**摘 要:** 谷氨酸作为幼年动物重要的氨基酸, 是肠内能量生成的最大贡献者, 它不能由机体自身合成, 需额外添加或通过谷氨酸前体物谷氨酰胺转化而成。谷氨酸是谷胱甘肽合成的重要底物, 对动物肠道抗氧化剂的提供有重要作用, 其转运依靠谷氨酸转运载体完成。因此, 本文就谷氨酸和谷氨酰胺转运系统的分类及作用机制做一综述。

**关键词:** 谷氨酸, 谷氨酰胺, 转运载体, 作用机制

**中图分类号:** S811.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2011)06-0901-07

谷氨酸(Glu)作为动物黏膜主要的能源物质之一, 可以氧化供能, 为动物机体提供能量, 是肠内能量生成的最大贡献者<sup>[1]</sup>, 是与肠黏膜生长和代谢相关的重要氨基酸之一<sup>[2]</sup>, 对幼畜的生长发育尤为重要。谷氨酸可作为氨基酸合成的前体物、其他氨基酸分解代谢或蛋白质从头合成所需的 $\alpha$ -氨基和氮的碳受体, 并可维持机体的氮平衡<sup>[3]</sup>。谷氨酸与半胱氨酸及甘氨酸均为合成谷胱甘肽的底物<sup>[4]</sup>, 为动物肠道提供抗氧化剂。另外, 谷氨酸还可作为兴奋性氨基酸神经递质在哺乳动物的神经系统中起作用<sup>[5]</sup>。谷氨酰胺(Gln)是哺乳动物血浆和母猪乳汁中一种含量非常丰富的游离氨基酸, 也是动物肠黏膜主要的能源物质。谷氨酰胺对肠黏膜具有保护作用, 能增加肠道的血流量和氧耗量, 对缺血缺氧造成的肠黏膜物理屏障损伤具有一定的修复功能; 在完全胃肠外营养输液期间, 谷氨酰胺可以被磷酸激活的谷氨酰胺酶水解为谷氨酸和氨, 是谷氨酸的主要来源, 为还原型谷胱甘肽合成提供前体, 对机体抗氧化剂的合成起重要作用。谷氨酸和谷氨酰胺的转运对维持机体内谷氨酸的含量尤其重要, 因此, 本文就谷氨酸和谷氨酰胺转运系统的分类及作用机制做一综述。

## 1 谷氨酸和谷氨酰胺转运系统分类

氨基酸转运系统广泛存在于机体中, 按照转运氨基酸的性质可以分为中性、碱性和酸性氨基酸转运载体; 按照转运是否依赖  $\text{Na}^+$  可以分为  $\text{Na}^+$  依赖氨基酸转运载体和非  $\text{Na}^+$  依赖氨基酸转运载体; 按照氨基酸转运载体的底物特异性、亲和力和转运特点可以分为  $\text{X}_{\text{AG}}^-$ 、 $\text{X}_{\text{C}}^-$ 、 $\text{y}^+$ 、A、ASC、 $\text{B}^0$ 、 $\text{B}^{0,+}$ 、L、N、b 和  $\text{y}^+\text{L}$  转运系统。 $\text{X}_{\text{AG}}^-$  转运系统包括 5 种高亲和力的氨基酸转运载体, 分别为谷氨酸-天冬氨酸转运载体(GLAST)或称为兴奋性氨基酸转运载体 1(EAAT1)、谷氨酸转运载体-1(GLT-1)或称为兴奋性氨基酸转运载体 2(EAAT2)、兴奋性氨基酸载体 1(EAAC1)或称为兴奋性氨基酸转运载体 3(EAAT3)以及兴奋性氨基酸转运载体 4(EAAT4)和兴奋性氨基酸转运载体 5(EAAT5)<sup>[6]</sup>; ASC 转运系统包括 2 种中性氨基酸转运载体, 分别为中性氨基酸转运载体 1(ASCT1)和中性氨基酸转运载体 2(ASCT2)或称为谷氨酰胺转运载体。 $\text{X}_{\text{AG}}^-$  和 ASC 转运系统均属于溶质载体 1(SLC1)家族, GLAST、GLT-1、EAAC1、EAAT4 和 EAAT5 也可分别表示为 SLC1A1、SLC1A2、SLC1A3、SLC1A6 和 SLC1A7;

收稿日期: 2011-01-08

基金项目: 加拿大自然科学研究基金(OMAFRA); 国家留学基金(2008661002)

作者简介: 王秋菊(1979—), 女, 黑龙江海林人, 博士研究生, 从事饲料调控和添加剂的研究。E-mail: wqj\_9@yahoo.com.cn

\* 通讯作者: 许 丽, 教授, 博士生导师, E-mail: xuli\_19621991@163.com

ASCT1 和 ASCT2 也可分别表示为 SLC1A4 和 SLC1A5。尽管这些转运载体之间具有相似的可预测结构(同源性),但转运机制的不同使它们表现出不同的功能<sup>[7]</sup>。

高亲和力的谷氨酸转运载体可以介导谷氨酸和胱氨酸的转运,同时与 3 个 Na<sup>+</sup> 和 1 个 H<sup>+</sup> 的正向转运及 1 个 K<sup>+</sup> 的逆向转运相偶联,而 ASC 转运载体可以介导依赖 Na<sup>+</sup> 变化的小分子中性氨基酸的转运,如谷氨酰胺和天冬酰胺等。谷氨酸转运载体的偶联方式允许逆谷氨酸浓度梯度转运谷氨酸到细胞内<sup>[6]</sup>。

1.1 谷氨酸转运系统分类

谷氨酸转运系统有 X<sub>AG</sub><sup>-</sup> 和 X<sub>C</sub><sup>-</sup> 系统,如图 1 所示。谷氨酸转运的首要途径是通过高亲和力的 X<sub>AG</sub><sup>-</sup> 转运系统<sup>[8]</sup>,依赖 Na<sup>+</sup> 从细胞外转运谷氨酸入细胞内来完成的;X<sub>C</sub><sup>-</sup> 转运系统为谷氨酸-胱氨酸交换介导系统,通过将谷氨酸转运出细胞外置换胱氨酸进入细胞<sup>[9]</sup>,为非 Na<sup>+</sup> 依赖系统。

谷氨酸的摄取除了依靠其转运载体直接从细胞外转运外,还可以以谷氨酰胺为前体物,通过谷氨酰胺酶催化谷氨酰胺合成谷氨酸<sup>[4]</sup>。

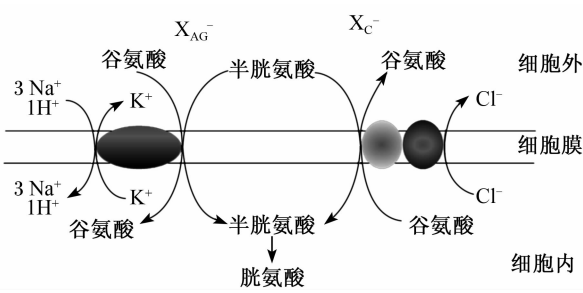


图 1 谷氨酸的转运  
Fig. 1 Transportation of glutamate<sup>[10]</sup>

1.2 谷氨酰胺转运系统分类

谷氨酰胺转运系统包括 A、N、y<sup>+</sup>L、ASC、B<sup>0</sup>、L 和 b 转运系统。前 5 种转运系统为 Na<sup>+</sup> 依赖转运系统,转运过程需要 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 和 ATP 提供能量,进行谷氨酰胺的转运;后 2 种转运系统转运谷氨酰胺过程不需要 Na<sup>+</sup> 参与<sup>[11]</sup>。Na<sup>+</sup> 依赖转运是谷氨酰胺转运的主要转运方式<sup>[12]</sup>,其中 ASC 和 B<sup>0</sup> 转运系统是近些年的研究热点,而 ASC 转运系统中的 ASCT2 是高亲和力的转运谷氨酰胺的载体,表达最强,对谷氨酰胺转运起重要作用,还可以少量转运谷氨酸。

表 1 归纳了谷氨酸和谷氨酰胺转运系统载体的种类、组织分布、底物特异性及离子依赖等特点。

表 1 谷氨酸和谷氨酰胺转运载体的种类、组织分布、底物特异性、亲和力和离子依赖						
Table 1 Category, tissue disposition, substrate specificity, affinity and ion rely of glutamate and glutamine transporters						
转运系统 Transport System	转运载体 Transporter	组织分布 Tissue disposition	底物特异性 Substrate specificity	亲和力 Affinity	离子依赖性 Ion rely	参考文献 Reference
X <sub>AG</sub> <sup>-</sup>	EAAT1/GLAST/SLC1A1	中枢神经系统	谷氨酸 半胱氨酸	高	Na <sup>+</sup>	Aoyama 等 <sup>[4]</sup>
	EAAT2/GLT1/SLC1A2	中枢神经系统	谷氨酸 半胱氨酸	高	Na <sup>+</sup>	Carozzi 等 <sup>[13]</sup>
	EAAT3/EAAC1/SLC1A3	中枢神经系统	谷氨酸 半胱氨酸	高	Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup>	Aoyama 等 <sup>[14]</sup>
	EAAT4/SLC1A6	中枢神经系统	谷氨酸	低	Na <sup>+</sup>	Aoyama 等 <sup>[4]</sup>
	EAAT5/SLC1A7	中枢神经系统	谷氨酸	低	Na <sup>+</sup>	Aoyama 等 <sup>[4]</sup>
X <sub>C</sub> <sup>-</sup>	xCT	大脑	谷氨酸 胱氨酸	高	无/Cl <sup>-</sup>	Burdo 等 <sup>[15]</sup>
	4F2hc	肠道	谷氨酸 胱氨酸	低	无	Yamamoto 等 <sup>[16]</sup>
ASC	ASCT1/SLC1A4	乳房	中性氨基酸 天冬酰胺	高	Na <sup>+</sup>	Broer 等 <sup>[17]</sup>
	ASCT2/SLC1A5	肠道	中性氨基酸 谷氨酰胺/谷氨酸	高/低	Na <sup>+</sup>	Kanai 等 <sup>[6]</sup>

## 2 谷氨酸和谷氨酰胺转运系统及主要载体特点

### 2.1 $X_{AG}^-$ 转运系统

#### 2.1.1 $X_{AG}^-$ 转运系统分类及特点

$Na^+$  依赖的兴奋性氨基酸转运载体或谷氨酸转运载体可以调节中枢神经系统细胞内外谷氨酸的转运,并调节细胞外谷氨酸的浓度,属于  $X_{AG}^-$  转运系统。 $X_{AG}^-$  转运系统可以发挥转运载体和离子通道的作用<sup>[18]</sup>。 $Na^+$  依赖谷氨酸转运是一个生物电传导的过程<sup>[19]</sup>,包括 2 个不同的半循环过程:1 个谷氨酸和 3 个  $Na^+$ 、1 个  $H^+$  结合,结合位点转向将谷氨酸运送到细胞内;同时伴随  $K^+$  释放到细胞外<sup>[20]</sup>,这个过程可表示为  $3Na^+:1H^+:1K^+:1$  谷氨酸。

目前已证实有 5 种兴奋性氨基酸转运载体,分别是 GLAST、GLT-1、EAAC1、EAAT4 和 EAAT5<sup>[14]</sup>。星形胶质细胞主要表达 GLAST 和 GLT-1,神经系统主要表达 EAAC1、EAAT4 和 EAAT5,EAAT4 只能在小脑浦肯野细胞表达,视网膜表达 EAAT5,而 EAAC1 可以通过神经系统广泛表达于神经元及非神经组织中<sup>[21]</sup>,EAAC1 转运谷氨酸的速度约是转运载体 GLAST 和 GLT-1 转运速度的 10 倍,是  $X_{AG}^-$  系统中最重要的谷氨酸转运载体。

#### 2.1.2 EAAC1 的功能特性

EAAC1 首先是一种高亲和力的谷氨酸转运载体,在保持细胞外谷氨酸浓度,防止兴奋过度 and 兴奋性中毒方面起关键作用<sup>[22]</sup>。EAAC1 与其他兴奋性氨基酸载体不同,它不是神经特异性,可以在一些非神经组织表达,比如前胃、肝脏、肾、胰腺<sup>[23]</sup>。EAAC1 除了具有清除细胞外谷氨酸的作用,还具有转运半胱氨酸的作用<sup>[24]</sup>。EAAC1 对半胱氨酸和谷氨酸转运的一个重要区别在于它能更有效地远距离转运半胱氨酸<sup>[14]</sup>。

Kiyama 等<sup>[25]</sup>观察到在小鼠的运动神经元损伤后 EAAC1 表达下降,而这种现象未在大鼠中发现。EAAC1 表达受到抑制和运动神经元死亡有关,这种现象引发关于 EAAC1 潜在的神经保护机制的研究。EAAC1 这种独特的抗凋亡机制可以在抢救运动神经元损伤过程中发挥作用,这表明 EAAC1 在预防神经元损伤方面具有多重调节

机制。

#### 2.1.3 EAAC1 的调节机制

EAAC1 的表达活动受细胞内蛋白激酶  $C\alpha$  亚型 (PKC $\alpha$ ) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 参与的信号通路的高度调节,这些调节过程在翻译水平或转录后水平都可以发生<sup>[26]</sup>。

血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (SGK1) 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 可以正调控 EAAC1 的表达<sup>[27]</sup>,而  $\delta$ -阿片受体 (DOR)、谷氨酸转运联合蛋白 3-18 (GTRAP3-18) 和磷脂酰肌醇三羟基激酶抑制剂渥曼青霉素可以负调控 EAAC1 的表达<sup>[19]</sup>。其中 GTRAP3-18 是一种含有 188 个氨基酸,相对分子质量为 22 500 的蛋白质<sup>[28]</sup>。GTRAP3-18 可以直接和 EAAC1 主链的 C-末端相连从而负调控 EAAC1 对谷氨酸的转运<sup>[19,29]</sup>。GTRAP3-18 位于内质网内,可以通过限制 EAAC1 从内质网流出来阻止 EAAC1 成熟<sup>[30]</sup>。

EAAC1 表达的另外一种调节机制是使羧基端磷酸化。465 位的丝氨酸残基被认为是重要的磷酸化位点,可以控制 EAAC1 在细胞内的空间分布<sup>[31]</sup>。

血小板源性生长因子 (PDGF) 可以通过激活蛋白激酶 B (Akt) 和 PI3K 所组成的信号通路来途径提高 EAAC1 的表达<sup>[32]</sup>,如图 2 所示。激活蛋白激酶 C (PKC),尤其是 PKC $\alpha$ ,可以提高细胞膜表面 EAAC1 的表达和启动对谷氨酸的转运活动。然而,PKC $\alpha$  可以不通过改变细胞膜的构象增强 EAAC1 的表达<sup>[33]</sup>。12-十四酸佛波酯-13-乙酸盐 (PMA) 是 PKC 的激活因子,可以提高细胞膜表面 EAAC1 的表达和活性<sup>[34]</sup>。

### 2.2 $X_c^-$ 转运系统

#### 2.2.1 $X_c^-$ 转运系统分类及特点

$X_c^-$  系统是谷氨酸/胱氨酸转运载体,1980 年,在培养的人体二倍体成纤维细胞中首次被发现<sup>[35]</sup>。 $X_c^-$  系统由 2 种亚基载体成分组成:表面抗原重链 4F2hc (也称为 CD98) 和特异性的轻链载体 xCT。在  $X_c^-$  系统作用下,细胞释放 1 分子的谷氨酸,并摄取 1 分子胱氨酸入胞,两者形成偶联转运。胱氨酸的转运包括 2 部分,一部分在胞内迅速被还原成半胱氨酸,参与胞内重要自由基清除剂谷胱甘肽的合成;另一部分则被转运出细胞外,氧化成胱氨酸,重新参与  $X_c^-$  系统循环,因而形成了 1 个胱氨酸-半胱氨酸氧化还原循环回

路。 $X_c^-$ 系统转运功能依赖于谷氨酸及胱氨酸跨膜浓度差高低,是非  $Na^+$  依赖转运系统。

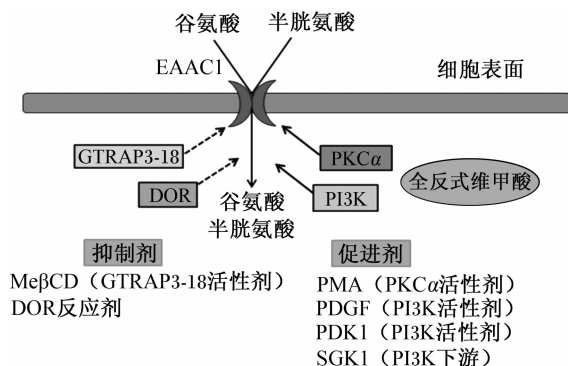


图2 EAAC1的调节机制

Fig. 2 Regulatory mechanisms of EAAC1<sup>[4]</sup>

从结构上来说, $X_c^-$ 转运系统属于异侧的氨基酸转运载体(HAT)家族中的一员。这些转运载体是由一条重链(HSHAT)和一条轻链(LSHAT)通过二硫键偶联在一起形成的。重链参与异二聚体向细胞膜的运输,而轻链则负责转运和底物特异性。对于 $X_c^-$ 转运系统的重链4F2hc仅有1个跨膜区,被推测可能不具备转运活性。因此,xCT才是 $X_c^-$ 转运系统中起关键作用的亚单位,负责特异性转运胱氨酸和谷氨酸。

### 2.2.2 xCT的转运功能

xCT转运载体有2个主要功能:一方面它介导细胞内外谷氨酸/胱氨酸转运,通过交换摄取胱氨酸进入细胞内,以满足细胞内谷胱甘肽合成的需要。这对保持细胞内谷胱甘肽的水平尤为重要,因为谷胱甘肽是保护细胞免受氧化应激和其他化学物质损伤所必需的。另一方面,它可以维持细胞胱氨酸和半胱氨酸的氧化还原平衡。在细胞外的环境中,半胱氨酸迅速被氧化成胱氨酸,因此胱氨酸在循环中尤其在培养基中是主要的氨基酸形式,而在细胞内则以半胱氨酸为主<sup>[16]</sup>。

### 2.2.3 xCT的转运机制

在体内,向细胞内转运的胱氨酸与向细胞外转运的谷氨酸按照浓度梯度呈1:1的交换(图3)。细胞内的胱氨酸很快削减至半胱氨酸,而细胞外的氧化条件则有助于胱氨酸的形成。有报道表明,胱氨酸与谷氨酸交换运输时依赖  $Cl^-$  的存在,不过其可能是在低浓度的胱氨酸( $<10 \mu\text{mol}$ ),而不是高浓度( $>1 \text{ mmol}$ )时发生;细胞内如果谷氨

酸不足,可以导致 $X_c^-$ 系统活性降低,减少胱氨酸转运<sup>[10]</sup>。

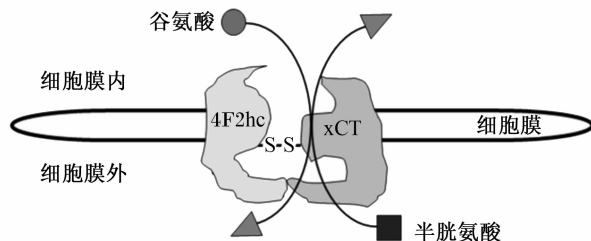


图3  $X_c^-$ 介导的谷氨酸/胱氨酸转运

Fig. 3 Glutamate/cystine system transported by  $X_c^-$ <sup>[10]</sup>

在成纤维细胞中,谷胱甘肽的清除会诱导 $X_c^-$ 过程,导致非  $Na^+$  依赖谷氨酸转运的增加,因此增加了细胞内谷胱甘肽的合成。另外,有研究发现氧化应激在某些细胞培养中对 $X_c^-$ 有正向调控功能,即 $X_c^-$ 介导的谷氨酸转运可由氧化应激引起<sup>[8]</sup>。 $X_c^-$ 过程的正调控会使细胞外聚集更多的谷氨酸,这样潜在引起了胞外细胞毒性增加的可能<sup>[10]</sup>,同时抑制胞内胱氨酸的含量,导致胞内谷胱甘肽水平的下降。

## 2.3 ASC转运系统

### 2.3.1 ASC转运系统分类及特点

$Na^+$ 依赖性氨基酸转运系统ASC是经典的中性氨基酸转运系统<sup>[17,36]</sup>,对谷氨酰胺和天冬酰胺等小分子氨基酸具有很高的亲和力。ASC转运载体系统包括ASCT1和ASCT2,已经在人类和小鼠中鉴定出来<sup>[36]</sup>。与谷氨酸转运载体需要  $K^+$  来使其构象改变相比,ASC转运载体不需要和  $K^+$  偶联<sup>[17]</sup>。同样,ASC转运载体与  $H^+$  的转运也是非偶联的<sup>[37]</sup>。

### 2.3.2 ASCT2的功能特性

ASCT2可以以很高的亲和力转运谷氨酰胺,为谷氨酸提供前体物,并维持细胞内谷氨酸的动态平衡<sup>[6,37]</sup>,而ASCT1没有此功能。ASCT2可以在肺、骨骼肌、大肠、肾、睾丸以及脂肪组织等表达,在肾和肠道,ASCT2分别位于近端小管细胞和肠上皮细胞刷状缘表面<sup>[38]</sup>。尽管谷氨酸转运载体和ASC在转运的底物上有明显的区别,但底物识别方面的共同特性反映出它们结构的相似性。比如谷氨酸转运载体,尤其是EAAC1,可以转运中性氨基酸半胱氨酸。反之亦然。尽管ASCT2与谷氨酸的亲和力很低,但ASCT2仍然可以转运谷氨

酸<sup>[36-37]</sup>,低 pH 可以增强 ASCT2 对谷氨酸的转运。

### 2.3.3 ASCT2 的转运机制

疏水性分析显示,ASCT2 可能存在 10 个跨膜区域<sup>[37]</sup>,在跨膜区 3、4 之间的细胞外区域可能存在 2 个 N-糖基化位点,细胞内区域可能存在 2 个蛋白激酶 C 依赖性的磷酸化位点。目前已知,氨基酸的跨膜转运是由肠上皮细胞刷状缘的膜转运系统来完成的。通过这些膜转运系统,氨基酸底物才能够从细胞膜的一侧转运至另一侧,从而执行其广泛而又复杂的生理功能。研究已经证实,小肠上皮细胞刷状缘表达 ASCT2 是一种广谱的中性氨基酸载体,主要吸收谷氨酰胺、丙氨酸、丝氨酸和半胱氨酸等中性氨基酸,为细胞代谢提供重要的营养底物。与 Na<sup>+</sup>非依赖性氨基酸转运系统相比,Na<sup>+</sup>依赖性氨基酸转运系统由于可利用细胞膜两侧 Na<sup>+</sup>电势梯度和逆浓度梯度转运氨基酸,在肠腔内对氨基酸的吸收起着中心作用<sup>[38]</sup>。

## 3 小 结

维持细胞中谷胱甘肽含量是谷氨酸转运的动力,而由于半胱氨酸为谷胱甘肽合成中谷氨酸循环限速酶的底物,谷氨酸转运又受到半胱氨酸的限制。

迄今还不清楚在谷胱甘肽的合成中 X<sub>AG</sub><sup>-</sup>和 X<sub>C</sub><sup>-</sup>这 2 个转运系统哪个更占优势。Dringen<sup>[39]</sup>研究发现,谷氨酸诱导的细胞毒性能成比例的抑制 X<sub>C</sub><sup>-</sup>途径,结果导致谷胱甘肽被清除。此外,乳酸盐也会降低谷胱甘肽的合成。同样,二甲基汞会抑制 X<sub>AG</sub><sup>-</sup>介导的胱氨酸摄取<sup>[8]</sup>,这是因为通过 X<sub>AG</sub><sup>-</sup>途径的谷氨酸摄取是驱使谷氨酸经由 X<sub>C</sub><sup>-</sup>途径交换胱氨酸的动力,所以二甲基汞对 X<sub>AG</sub><sup>-</sup>途径的抑制可以同时抑制胱氨酸和谷氨酸的摄取,从而间接地抑制了谷氨酸的转运。因此,在谷胱甘肽合成中谷氨酸转运系统的转运作用是很重要也是很复杂的,还有很多问题需要进一步的探讨。

## 参考文献:

[1] REEDS J P, BURRIN G D, STOLL B, et al. Intestinal glutamate metabolism[J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130:978-982.

[2] FAN M Z, MATTHEWS C J, ETIENNE M P N, et al. Expression of apical membrane L-glutamate trans-

porters in neonatal porcine epithelial cells along the small intestinal crypt-villus axis[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*, 2004, 287:385-398.

- [3] SANTOKH G, PULIDO O. Glutamate receptors in peripheral tissue: excitatory transmission outside the CNS[M]. London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005:47-48.
- [4] AOYAMA K, WATABE M, NAKAKI T. Regulation of neuronal glutathione synthesis[J]. *Journal of Pharmacology Science*, 2008, 108:227-238.
- [5] HINOI E, TAKARADA T, UNO K, et al. Glutamate suppresses osteoclastogenesis through the cystine/glutamate antiporter[J]. *American Journal of Pathology*, 2007, 4(170):1 277-1 290.
- [6] KANAI Y, HEDIGER A M. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects[J]. *European Journal of Physiology*, 2004, 447:469-479.
- [7] OPPEDISANO F, POCHINI L, GALLUCCIO M, et al. The glutamine/amino acid transporter (ASCT2) reconstituted in liposomes; transport mechanism, regulation by ATP and characterization of the glutamine/glutamate antiport[J]. *Biochemistry Biophysical Acta*, 2007, 1768:291-298.
- [8] SHANKER G, ASCHNER M. Identification and characterisation of uptake systems for cystine and cysteine in cultured astrocytes and neurones; evidence for methylmercury-targeted disruption of astrocyte transport[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2001, 66:998-1002.
- [9] CHO Y, BANNAI S. Uptake of glutamate and cysteine in C-6 glioma cells and in cultured astrocytes[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1990, 55:2091-2097.
- [10] MCBEAC J G. Cerebral cystine uptake: a tale of two transporters[J]. *TRENDS in Pharmacology Science*, 2002, 23(7):299-303.
- [11] BODE B P. Recent molecular advances in mammalian glutamine transport[J]. *Journal of Nutrition*, 2001, 131(9):2475-2485.
- [12] 周济宏,李幼生,洪志坚,等.肠黏膜上皮细胞的载体分布及功能[J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(7): 677-681.
- [13] CAROZZI V A, CANTA A, OGGIONI N, et al. Expression and distribution of high affinity glutamate transporters GLT1, GLAST, EAAC1 and of GCP II in the rat peripheral nervous system[J]. *Journal of A-*

- natomy, 2008, 213:539 – 546.
- [14] AOYAMA K, SUH S W, HAMBY A M, et al. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse[J]. *National Neuroscience*, 2006, 9:119 – 126.
- [15] BURDO J, DARGUSCH R, SCHUBERT D. Distribution of the cystine/glutamate antiporter system X<sub>c</sub><sup>-</sup> in the brain, kidney, and duodenum[J]. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2006, 54 ( 5 ) : 549 – 557.
- [16] YAMAMOTO T, NISHIZAKI I, FURUYA S, et al. Characterization of rapid and high-affinity uptake of *L*-serine in neurons and astrocytes in primary culture [J]. *FEBS Letter*, 2003, 548:69 – 73.
- [17] BROER A, WAGNER C, LANG F, et al. Neutral amino acid transporter ASCT2 displays substrate-induced Na<sup>+</sup> exchange and a substrate-gated anion conductance [J]. *Biochemistry Journal*, 2000, 346: 705 – 710.
- [18] CONTI F, DEBIASI S, MINELLI A, et al. EAAC1, a high-affinity glutamate transporter, is localized to astrocytes and gabaergic neurons besides pyramidal cells in the rat cerebral cortex[J]. *Cerebral Cortex Mar*, 1998, 8:108 – 116.
- [19] XIA P, PEI G, SCHWARZ W. Regulation of the glutamate transporter EAAC1 by expression and activation of delta-opioid receptor[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2006, 24:87 – 93.
- [20] KAVANAUGH M P, BENDAHAN A, ZERANGUE N, et al. Mutation of an amino acid residue influencing potassium coupling in the glutamate transporter GLT-1 induces obligate exchange[J]. *Journal of Biology Chemistry*, 1997, 272:1703 – 1708.
- [21] ARRIZA J L, ELIASOF S, KAVANAUGH M P, et al. Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance [J]. *Proceeding of the National Academy Sciences*, 1997, 94:4155 – 4160.
- [22] TANAKA K. Role of glutamate transporters in astrocytes[J]. *Brain Nerve*, 2007, 59(7):677 – 688.
- [23] HOWELL J A, MATTHEWS A D, SWANSON K C, et al. Molecular identification of high-affinity glutamate transporters in sheep and cattle forestomach, intestine, liver, kidney, and pancreas[J]. *Journal of Animal Science*, 2001, 79:1329 – 1336.
- [24] HIMI T, IKEDA M, YASUHARA T, et al. Role of neuronal glutamate transporter in the cysteine uptake and intracellular glutathione levels in cultured cortical neurons[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2003, 110:1337 – 1348.
- [25] KIYAMA H, KIRYU-SEO S. Multiple functions of glutamate transporter EAAC1 in motor neurons[J]. *Brain Nerve*, 2007, 59(12):1325 – 1332.
- [26] BEART P M, OHEA R D. Transporters for *L*-glutamate: An update on their molecular pharmacology and pathological involvement[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 150:510 – 517.
- [27] REXHEPAJ R, GRAHAMMER F, VOLKL H, et al. Reduced intestinal and renal amino acid transport in PDK1 hypomorphic mice [J]. *FASEB Journal*, 2006, 20:2214 – 2222.
- [28] WATABE M, AOYAMA K, NAKAKI T. Regulation of glutathione synthesis via interaction between glutamate transport-associated protein 3-18 (GTRAP3-18) and excitatory amino acid carrier-1 (EAAC1) at plasma membrane[J]. *Molecular Pharmacology*, 2007, 72:1103 – 1110.
- [29] BUTCHBACH M E, GUO H, LIN C L. Methyl-beta-cyclodextrin but not retinoic acid reduces EAAT3-mediated glutamate uptake and increases GTRAP3-18 expression [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 84:891 – 894.
- [30] RUGGIERO A M, LIU Y, VIDENSKY S, et al. The endoplasmic reticulum exit of glutamate transporter is regulated by the inducible mammalian Yip6b/GTRAP3-18 protein[J]. *Journal of Biology Chemistry*, 2008, 283:6175 – 6183.
- [31] HUANG Y, FENG X, SANDO J J, et al. Critical role of serine 465 in isoflurane-induced increase of cell-surface redistribution and activity of glutamate transporter type 3 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281:38133 – 38138.
- [32] SHELDON A L, GONZALEZ M I, ROBINSON M B. A carboxyl-terminal determinant of the neuronal glutamate transporter, EAAC1, is required for platelet-derived growth factor-dependent trafficking [J]. *Journal of Biology Chemistry*, 2006, 281:4876 – 4886.
- [33] GONZALEZ M I, KAZANIETZ M G, ROBINSON M B. Regulation of the neuronal glutamate transporter excitatory amino acid carrier-1 (EAAC1) by different protein kinase C subtypes[J]. *Molecular Pharmacology*, 2002, 62:901 – 910.
- [34] KALANDADZE A, WU Y, ROBINSON M B. Pro-

- tein kinase C activation decreases cell surface expression of the GLT-1 subtype of glutamate transporter: requirement of a carboxyl-terminal domain and partial dependence on serine 486 [J]. *Journal of Biology Chemistry*, 2002, 277:45741–45750.
- [35] BANNAI S, KITAMURA E. Transport interaction of *L*-cystine and *L*-glutamate in human diplotid fibroblasts in culture [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1980, 255:2372–2376.
- [36] UTSUNOMIYA-TATE N, ENDOU H, KANAI Y. Cloning and functional characterization of a system ASC-like  $\text{Na}^+$ -dependent neutral amino acid transporter [J]. *Journal of Biology Chemistry*, 1996, 271: 14883–14890.
- [37] WANG X, HALD H, ERNST H A, et al. Over-expression, purification and characterization of an Asc-1 homologue from *Gloeobacter violaceus* [J]. *Protein Expression and Purification*, 2010, 71:179–183.
- [38] AVISSAR N E, RYAN C K, GANAPATHY V, et al.  $\text{Na}^{(+)}$ -dependent neutral amino acid transporter ATB(0) is a rabbit epithelial cell brush-border protein [J]. *American Journal of Physiology*, 2001, 281: 963–971.
- [39] DRINGEN R. Metabolism and functions of glutathione in brain [J]. *Progress in Neurobiology*, 2000, 62:649–671.

## Recent Advances in Transport Systems of Glutamate and Glutamine

WANG Qiuju<sup>1</sup> XU Li<sup>1\*</sup> FAN Mingzhe<sup>2</sup>

(1. *Department of Animal Nutrition and Feed Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;*

2. *Department of Animal and Poultry Science, Ontario Agricultural College,*

*University of Guelph, Guelph N1G2W1, Canada)*

**Abstract:** Glutamate is the largest contributor to intestinal energy generation as an essential amino acid for young animal growth, and it is obtained from diets or transformed from glutamine because it cannot be synthesized *in vivo*. Glutamate is an important substrate for glutathione synthesis and plays a critical role in supplying intestinal antioxidants, and its transporters are responsible for removing glutamate from the extracellular space. Functions and characteristics of glutamate and glutamine transport systems are reviewed in this article. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23(6):901-907]

**Key words:** glutamate, glutamine; transporter; mechanism of action

\* Corresponding author, professor, E-mail: xuli\_19621991@163.com