

文章编号: 1004-0374(2009)03-0394-06

谷氨酰胺合成酶与 Wnt 信号转导通路

彭春伟, 燕敏*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所, 上海市胃肠肿瘤诊治重点实验室, 上海 200025)

摘要: GS(glutamine synthetase)或GLUL(glutamate-ammonia ligase), 即谷氨酰胺合成酶, 为人体内重要的功能酶, 催化谷氨酸与氨生成谷氨酰胺。在体内氮的代谢中, 尤其在维持氨离子和谷氨酰胺的稳定中发挥着重要的作用。GS 表达和活性的异常常会导致人体很多疾病的发生。近年来研究发现 GS 表达和活性的异常与 Wnt 信号通路的异常密切相关。

关键词: 谷氨酰胺合成酶; Wnt 信号通路; 靶基因

中图分类号: Q51; R786 **文献标识码:** A

Glutamine synthetase and Wnt-signaling

PENG Chun-wei, YAN-min*

(Shanghai Key Laboratory of Diagnosis and Treatment for Gastrointestinal Cancer, Department of Surgery, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: GS is also called glutamine synthetase or glutamate-ammonia ligase, which is an important enzyme in human body. It can catalyze glutamine from glutamate and ammonia. Besides, it plays an important role in nitrogen metabolism, particularly in homeostasis of blood levels of ammonium ions and glutamine. The aberrant expression and activity will cause many human diseases. Recent studies show that the abnormality of its expression and activity has a close relationship with the aberrance of Wnt-signaling.

Key words: glutamine synthetase; Wnt-signaling; target gene

GS(glutamine synthetase)或GLUL(glutamate-ammonia ligase), 即谷氨酰胺合成酶, 催化谷氨酸与氨生成谷氨酰胺, 其在体内对氨的解毒以及维持酸碱平衡、细胞信号转导和中枢神经系统中的谷氨酸-谷氨酰胺循环中发挥着重要的作用。近来研究发现 GS 作为 Wnt 信号通路的靶基因, Wnt 信号通路中 β -连环蛋白的异常激活常伴随着 GS 的表达和活性异常, 从而导致许多人类疾病的发生。

1 GS 的分子生物学功能

1.1 GS 基因的结构与生物功能 GS 的基因定位于 1q25 和 1q23^[1, 2], 但目前认为其定位于 1q31^[3], 长约 9kb, cDNA 长约 1.1kb, GS 基因编码的转录子至少有三种变异(GenBank entries 'NM_001033044.1', 'NM_002065.4' 和 'NM_001033056.1'), 其中变异体 3 和 2 含有 7 个外显子, 变异体 1 含有

8 个外显子, 但在所有的转录子中都具有共同的编码区^[4], 如图 1 所示。

GS 基因编码的蛋白由 373 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 42k。GS 蛋白在组织中主要分布于肝脏、中枢神经系统中星型胶质细胞和肠、骨骼肌、肺以及肾脏中, 亚细胞定位于细胞质中^[4, 5]。尤其值得注意的是其在肝脏中的分布特点, GS 蛋白不仅在鼠的肝脏中局限分布于中央静脉周围的肝小叶实质细胞中, 在人类以及其他多种哺乳动物中也有着同样的分布特点。GS 蛋白在肝脏中参与氨的代谢, 其与氨代谢的另一途径——尿素的生成,

收稿日期: 2008-12-30; 修回日期: 2009-02-09

基金项目: 上海市科学技术委员会重点基金项目(07jc14041)

*通讯作者: E-mail: ymrjym@yahoo.com.cn

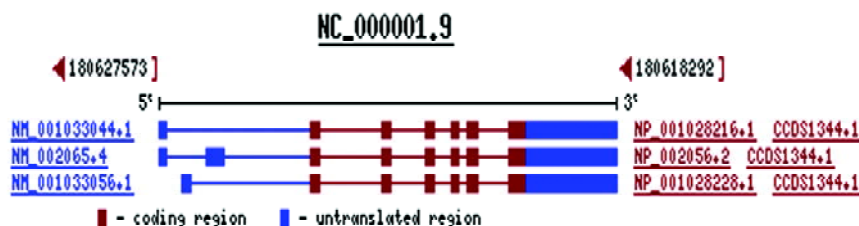


图1 GS基因转录子
来源于(GeneBank)

在部分肝小叶中呈互补分布的特点, 尿素生成部位主要位于门静脉周围的肝小叶实质细胞中^[4]。

在体内, GS的主要功能是催化谷氨酸与氨生成谷氨酰胺。GS在氮的代谢, 尤其在维持血中的氨离子和谷氨酰胺的稳定中发挥着重要的作用。此外, 在中枢神经系统中的谷氨酸-谷氨酰胺循环, GS也同样发挥着重要的作用, 其催化兴奋性递质谷氨酸转变成谷氨酰胺, 从而避免神经元的过度兴奋而发生中毒损伤。催化生成的谷氨酰胺在体内也有着重要的作用, 为体内转运氨的主要形式, 参与体内嘌呤和嘧啶核苷酸的合成, 同时谷氨酰胺是肠道黏膜细胞代谢必需的营养物质, 对维持肠道黏膜上皮结构的完整性起着十分重要的作用。当肠道缺乏谷氨酰胺时, 肠道黏膜会发生萎缩、绒毛变稀、变短, 甚至脱落, 隐窝变浅, 肠黏膜通透性增加, 肠道免疫功能受损, 从而导致肠道细菌移位或肠源性内毒血症和脓毒血症。此外, 谷氨酰胺还具有重要的免疫调节作用, 它是淋巴细胞分泌、增殖及功能维持所必需的^[5]。Gorovits等^[6]通过在损伤的视网膜组织中给予外源性的GS, 发现GS具有神经保护作用, 可以抑制创伤、缺血等引起的神经元变性。Matsumoto等^[7]研究发现GS可以保护脊髓, 对抗低氧诱导和GABA_A受体激活的轴突抑制。

GS的表达和活性异常会导致许多疾病的发生, 如Haberle等^[8]发现GS基因的突变引起先天性的谷氨酰胺缺乏, 从而导致新生儿神经系统发育障碍, 发生死亡; Gunnarsen和Haley^[9]发现测量脑脊液中GS的活性可以作为阿尔茨海默病诊断的潜在生化指标; Castegna等^[10]在阿尔茨海默病的病变脑组织中发现GS被氧化修饰, 活性下降; Visalli等^[11]研究发现, HIV感染引起的中枢神经系统病变中, HIV通过gp120影响GS的活性, 从而导致谷氨酸-谷氨酰胺循环破坏, 谷氨酸蓄积引起星形胶质细胞的损伤; Bidmon和Gorg^[12]在癫痫的模型中发现反复发

作的癫痫中GS被硝化, 活性下降; Chen等^[13]在原发性青光眼中发现GS活性的缺失。由此可见, GS正常的生物活性对于维持机体的正常功能有着重要的作用。除上述疾病外, 研究中还发现一些肿瘤组织中GS呈高表达, 如Christa等^[14]在人原发性肝癌中发现GS过度表达; Osada等^[15]研究发现GS表达增高可能会增加肝细胞癌的转移潜力, 其高表达可以作为预测肝细胞癌复发的重要的指标; Kuramitsu等^[16]发现感染HCV的肝癌患者中, GS表达增加并且出现磷酸化修饰。肿瘤组织中GS为何会高表达, 目前推测认为, GS的高表达可以使肿瘤细胞不依赖宿主提供谷氨酰胺而自行合成, 从而为肿瘤细胞合成核苷酸提供原料, 有利于克服不利的生长环境, 从而不断的增殖。

1.2 GS基因表达调控机制 GS蛋白在人体的许多组织中都存在表达, 而其在肝脏中异质性分布, 从而成为人们研究的热点。Kuo等^[17]利用原位杂交技术发现, GS的mRNA虽然在新生鼠的所有细胞表达, 但在成年鼠中只有中央静脉周围的肝细胞才表达, 其认为GS表达受空间和发育水平的调节。Gebhardt等^[18]认为导致这种异质性分布的调节主要发生在转录起始前水平。Fahrner等^[19]在鼠的肝脏中发现在-2 520 - -2 148bp之间存在一个增强子。Gauntiz等^[20]发现在内含子1中的+157 - +633bp之间也存在一个增强子。而对于这两个增强子的作用, Lie-Venema等^[21, 22]研究发现在肝脏、附睾、胃肠道和骨骼肌中, 位于-2 520 - -2 148bp之间的5'端的增强子在调控中起主要作用, 而在肾脏、脑、脂肪组织、脾、肺和睾丸中位于内含子1中的增强子可能主要调节GS的表达。Gauntiz等^[23]把5'增强子定位于-2 474 - -2 459bp之间, 并发现结合增强子区域新的反式作用因子, 相对分子质量约为38k。而Werth等^[24]发现5'端增强子至少含有两个控制GS表达的作用元件, 一个是STAT5激活作用

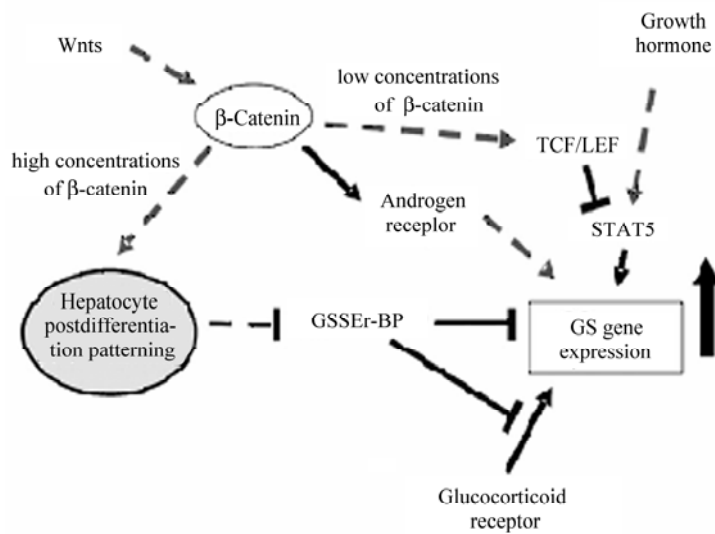


图2 GS调控示意图^[25]

上述图示阐述了在调控GS基因表达的过程中，Wnt信号通路与其他信号转导通路存在相互沟通。实箭头：直接作用或者分子间相互作用；虚箭头：由几种已知或者未知的分子组成并相互作用所介导的间接复杂的作用；GSSEr-BP：鼠的谷氨酰胺合成酶沉默子元件结合蛋白

靶位，可能主要由生长激素和细胞因子等介导的通路激活STAT5，从而增强GS表达；另一个是LEF/TCF家族结合元件，来自LEF/TCF家族某种蛋白独立结合靶位，从而沉默STAT5激活增强GS表达的作用，在调节GS表达中两者相互沟通(见图2)^[25]。

除上述研究发现的增强子以外，Gaunitz等^[26]研究发现在鼠的GS阴性的肝脏细胞中可能存在某种蛋白结合内含子1中沉默子，抑制其表达GS，肿瘤细胞中可能存在这种蛋白的缺失，从而自主合成GS，无需从外界提供谷氨酰胺。

GS表达不仅受其自身基因调控序列的调控，体内很多激素都可以调控其表达水平，如Abcouwer等^[27]发现糖皮质激素调节的GS的表达具有组织特异性。Gebhardt等^[28]在原代培养鼠的肝脏细胞中发现，生长激素参与GS的表达调控，而这种作用依赖于糖皮质激素的允许作用。Harmon和Thompson^[29]在激素敏感的人类的白血病细胞株CEM-C7中发现，GS可以被糖皮质激素诱导高表达。Olkku和Bodine^[30]在人成骨细胞中发现了同样的结果，Kalariti等^[31]在成骨细胞样的骨肉瘤细胞MG-63中也发现糖皮质激素可以上调GS的表达。后续的许多实验研究在各种细胞中都证实上述发现。Miller等^[32]发现GS还可以被胰岛素和双丁酰环腺苷酸诱导，胰高血糖素

可以轻度下调GS的活性^[33]。Nolan等^[34]在切除垂体的鼠中，发现生长激素可以显著提高GS的活性，而在培养的肝细胞中，发现生长激素的作用依赖于糖皮质激素的允许作用^[28, 35]。此外，性激素也可能参与GS的调节。Sirma等^[36]研究发现在雄性大鼠肝脏中GS的活性以及GS表达阳性区域要比雌性大鼠大。甲状腺激素在甲状腺功能低下的大鼠中可以轻微诱导GS的表达^[37]，在培养的肝细胞中，仅当培养基中给予生长激素和地塞米松刺激时，T₃才能进一步地增加GS的活性^[28]。Wang等^[38]发现GS可以被其催化生成的底物谷氨酰胺诱导表达下降，其主要通过26S蛋白体调节GS的表达^[39]。GS转录水平的调节在哺乳动物中为主要机制，而其翻译水平的调节并不起重要作用。GS翻译后的修饰在调节其活性中并不起主要的作用，但Osada等^[40]研究发现在人肝癌细胞中出现GS泛素化修饰产物的聚集。

2 Wnt信号途径

Wnt信号途径最初源自于果蝇遗传分析研究，并且在非洲爪蟾胚胎的实验模型中得到类似的结果。该信号通路参与调控细胞的分化、增殖、迁移以及哺乳动物生殖系统发育的多个重要过程。经典的Wnt信号通路主要成分包括：Wnt家族分泌蛋白、Frizzled家族跨膜受体蛋白、糖原合成酶激酶

3(GSK3)、APC、Axin、 β -catenin 及 TCF/LEF 家族转录调节因子。当 Wnt 蛋白与其细胞表面受体 Frizzled 家族跨膜蛋白结合, Wnt 信号途径被激活时, Frizzled 激活散乱蛋白(Dsh/Dvl), Dsh 再激活下游因子 GSK-3 β 结合蛋白(GBP), 激活的 GBP 能识别并抑制 GSK-3 β 的磷酸化活性, 使 GSK-3 β 不能磷酸化 β -catenin, 导致 β -catenin 不能被泛素识别, 从而不能被蛋白酶复合体降解, 使 β -catenin 在胞质内稳定的累积。这种累积打破了细胞内原有 β -catenin 出入细胞核的平衡, 使得细胞核内的 β -catenin 大大增加, 与核内含有高迁移基因框(HMG-BOX)的 LEF/TCF 家族成员结合, 导致与转录抑制因子 Groucho 的结合亲和力下降, 从而解除抑制作用, 而启动靶基因的转录^[41, 42]。具体如图 3。

在目前已发现的 Wnt 蛋白中, 有一些不产生内源性 β -catenin 积累信号的 Wnt, 包括 Wnt5a、Wnt11 等, 通过其他方式转导信号, 称为非经典 Wnt 信号。主要包括以下三条通路: (1) Wnt/JNK 通路(平面的细胞极性通路), 涉及到 RhoA 和 JunN 端激酶(JNK)和细胞骨架重排, 其主要作用是对胚胎发育的阶段性调控。(2) Wnt/Ca²⁺ 途径: 由 Wnt5a 和 Wnt11 激活, 增加胞内 Ca²⁺ 含量, 激活蛋白激酶 C(PKC)、磷脂酶 C(PLC)和转录因子(NFAT)。此外研究还发现, Wnt5a 能够以不依赖 GSK-3 β 的方式,

通过 Siah2 和 APC 降解 β -catenin, 从而调节经典 Wnt 信号。Wnt/Ca²⁺ 途径可以和典型的 Wnt/ β -catenin 信号途径相互作用。(3) 调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路。目前对该通路的研究较少^[42]。

Wnt 信号途径的成分在多种人类癌症中发现突变, 如 APC(adenomatous polyposis coli)、Axin、 β -catenin 等, 这些突变使细胞无能力调节 β -catenin 至适当水平, APC 和 Axin 抑癌基因的隐性突变可导致破坏复合体的缺陷, 从而使 β -catenin 逃避降解; 而 β -catenin 的突变会产生功能异常的 β -catenin 蛋白, 也可以逃避破坏复合体的降解。这些突变最终的结果是 Wnt 靶基因的激活及细胞增殖失控导致人类多种肿瘤的发生。如在家族性腺瘤性息肉病(FAP)中, APC 基因突变, 息肉恶变成腺癌。在肝癌中 Axin 基因发生突变, β -catenin 突变, 其水平的升高在很多癌症中起重要的作用, 包括结直肠癌、恶性纤维组织细胞瘤、子宫内膜癌、肝细胞癌、卵巢癌、前列腺癌等^[41, 43]。

3 GS 与 Wnt 信号转导通路的关系

由于 β -catenin 为 Wnt 信号转导通路关键点, 所以目前文献研究中主要集中于 GS 与 β -catenin 的关系, 如 Werth 等^[24] 发现 GS 基因中的 5' 端增强子中存在 TCF/LEF-1 结合部位, 但目前尚不能确定是活化的 β -连环蛋白结合 TCF/LEF-1 然后释放共同

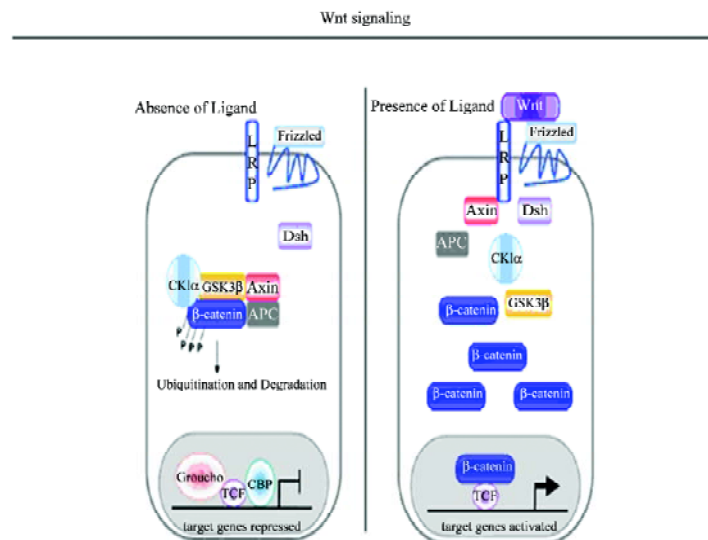


图 3 Wnt 信号通路示意图

经典 Wnt 信号通路: 缺乏 Wnt 配体时, 由 CKI α 、GSK-3 β 、APC、Axin 组成的降解复合物将会使 β -catenin 高度磷酸化, 从而被泛素化和蛋白酶体降解。但当存在 Wnt 配体时, Wnt 与 Frizzled、LRP-5/6 受体结合形成复合物导致高度磷酸化的 β -catenin 稳定不被降解, 并与细胞核中 TCF/LEF 蛋白结合从而激活转录。在经典的通路中, CKI α 、GSK-3 β 、APC、Axin 等起负调节作用, 其他成分起正调节作用

的抑制因子作用于 GS 的沉默子, 还是直接影响 β -catenin/TCF/LEF-1 复合体从而影响 GS 表达, 目前尚无定论。Loeppen 等^[44] 在苯巴比妥促进二甲基亚硝胺 (DEN) 致肝癌发生的动物模型中也发现 GS 的高表达与 β -连环蛋白的突变相关。Cadoret 等^[45] 在肝细胞癌中研究发现 GS 蛋白高表达与 β -连环蛋白激活有着显著的关联。Zeng 等^[46] 通过 siRNA 干扰技术在人肝癌细胞中使得 β -连环蛋白活性下调, 发现 GS 蛋白的表达水平同时也被下调, 肿瘤细胞的生长和活力均下降。Zucman-Rossi 等^[47] 和 Austinat 等^[48] 在肝细胞癌中研究也发现 GS 表达与 β -连环蛋白激活之间有着密切联系, 并且发现在肝细胞癌中, GS 可以作为 β -连环蛋白突变的免疫组织化学标记物。由于 GS 蛋白在肝脏中表达的特殊性, 从而使得 GS 与 Wnt 信号通路的关系在肝脏中关系成为研究的热点, 但 Virginie 等^[49] 在胰腺实性-假乳头状瘤 (solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPNP) 中也发现 GS 的表达与 Wnt/ β -catenin 的激活有着显著的相关性, 上述研究结果表明 GS 为 Wnt 信号通路的靶基因, Wnt 信号通路参与对其的表达调控。

4 结束语

综上所述, GS 蛋白不仅在正常人体中发挥着重要的功能, 而且其功能与活性的异常与人类许多疾病相关, 尤其作为 Wnt 信号的靶基因, 在许多肿瘤细胞中呈现高表达, 从而使肿瘤细胞可以自身合成谷氨酰胺, 不依赖于宿主提供, 有利于肿瘤细胞克服不利的生长环境, 大量的增殖, 增强了肿瘤细胞存活能力和侵袭性, 导致肿瘤细胞易复发, 下调肿瘤细胞中 GS 表达量或者降低其活性, 从而使肿瘤细胞失去合成嘧啶和嘌呤碱基的原料, 因此其有望成为抑制肿瘤细胞增殖和复发从而治疗肿瘤的新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Clancy K, Berger R, Cox M, et al. Localization of the L-glutamine synthetase gene to chromosome 1q23. *Genomics*, 1996, 38(3): 418-20
- [2] Wang Y, Kudoh J, Kubota R, et al. Chromosomal mapping of a family of human glutamine synthetase genes: functional gene (GLUL) on 1q25, pseudogene (GLULP) on 9p13, and three related genes (GLULL1, GLULL2, GLULL3) on 5q33, 11p15, and 11q24. *Genomics*, 1996, 37(2): 195-9
- [3] Helou K, Das AT, Lamers WH, et al. FISH mapping of three ammonia metabolism genes (Glu1, Cps1, Glud1) in rat, and the chromosomal localization of GLUL in human and Cps1 in mouse. *Mamm Genome*, 1997, 8(5): 362-4
- [4] Gebhardt R, Baldysiak-Figiel A, Krügel V, et al. Hepatocellular expression of glutamine synthetase: an indicator of morphogen actions as master regulators of zonation in adult liver. *Prog Histochem Cytochem*, 2007, 41(4): 201-66
- [5] 秦环龙. 肠屏障功能的基础与临床[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2007: 302-20
- [6] Gorovits R, Avidan N, Avrsar N, et al. Glutamine synthetase protects against neuronal degeneration in injured retinal tissue. *Neurobiology*, 1997, 94(13): 7024-9
- [7] Matsumoto M, Ichikawa T, Young W, et al. Glutamine synthetase protects the spinal cord against hypoxia-induced and GABAA receptor-activated axonal depression. *Surg Neurol*, 2008, 70(2): 122-8
- [8] Häberle J, Gorg B, Rutsch F, et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med*, 2005, 353(18): 1926-33
- [9] Gunnarsen D, Haley B. Detection of glutamine synthetase in the cerebrospinal fluid of Alzheimer diseased patients: a potential diagnostic biochemical marker. *Biochemistry*, 1992, 89(24): 11949-53
- [10] Castegna A, Aksenov M, Aksenova M, et al. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. part I: creatine kinase BB, glutamine synthetase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Rad Biol Med*, 2002, 33(4): 562-71
- [11] Visalli V, Muscoli C, Sacco I, et al. N-acetylcysteine prevents HIV gp 120-related damage of human cultured astrocytes: correlation with glutamine synthase dysfunction. *BMC Neurosci*, 2007, 8: 106
- [12] Bidmon H, Gorg B, Palomero-Gallagher N, et al. Glutamine synthetase becomes nitrated and its activity is reduced during repetitive seizure activity in the pentylentetrazole model of epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(10): 1733-48
- [13] Chen CT, Alyahya K, Gionfriddo J, et al. Loss of glutamine synthetase immunoreactivity from the retina in canine primary glaucoma. *Vet Ophthalmol*, 2008, 11(3): 150-7
- [14] Christa L, Simon MT, Flinois JP, et al. Overexpression of glutamine synthetase in human primary liver cancer. *Gastroenterology*, 1994, 106(5): 1312-20
- [15] Osada T, Nagashima I, Tsumo NH, et al. Prognostic significance of glutamine synthetase expression in unifocal advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2000, 33(2): 247-53
- [16] Kuramitsu Y, Harada T, Takashima M, et al. Increased expression and phosphorylation of liver glutamine synthetase in well-differentiated hepatocellular carcinoma tissues from patients infected with the hepatitis C virus. *Electrophoresis*, 2006, 27(8): 1651-8
- [17] Kuo CF, Paulson KE, Darnell JE Jr. Positional and developmental regulation of glutamine synthetase expression in mouse liver. *Mol Cell Biol*, 1988, 8(11): 4966-71
- [18] Gebhardt R, Ebert A, Bauer G. Heterogeneous expression of glutamine synthetase mRNA in rat liver parenchyma revealed by in situ hybridization and Northern blot analysis of RNA from periportal and perivenous hepatocytes. *FEBS Lett*, 1988, 241(1-2): 89-93
- [19] Fahrner J, Labruvere WT, Gaunitz C, et al. Identification

- and functional characterization of regulatory elements of the glutamine synthetase gene from rat liver. *Eur J Biochem*, 1993, 213(3): 1067-73
- [20] Gaunitz F, Gaunitz C, Papke M, et al. Cis-regulatory sequences from the first intron of the rat glutamine synthetase gene are involved in hepatocyte specific expression of the enzyme. *Biol Chem*, 1997, 378(1): 11-8
- [21] Lie-venema H, de Boer PA, Moorman AF, et al. Role of the 5' enhancer of the glutamine synthetase gene in its organ-specific expression. *Biochem J*, 1997, 323(Pt 3): 611-9
- [22] Lie-venema H, de Boer PA, Moorman AF, et al. Organ-specific activity of the 5' regulatory region of the glutamine synthetase gene in developing mice. *Eur J Biochem*, 1997, 248(3): 644-59
- [23] Gaunitz F, Weber S, Scheja L, et al. Identification of a cis-acting element and a novel trans-acting factor of the glutamine synthetase gene in liver cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 2001, 284(2): 377-83
- [24] Werth M, Gebhardt R, Gaunitz F, et al. Hepatic expression of glutamine synthetase in rats is controlled by STAT5 and TCF transcription factors. *Hepatology*, 2006, 44(4): 967-75
- [25] Gebhardt R, Ueberham E, Gaunitz F. Glutamine synthetase as a target of β -catenin: new insights into hepatic heterogeneity [C]// *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Berlin: 2006
- [26] Gaunitz F, Deichsel D, Heise K, et al. An intronic silencer element is responsible for specific zonal expression of glutamine synthetase in the rat liver. *Hepatology*, 2005, 41(6): 1225-32
- [27] Abcouwer S, Bode BP, Souba WW, et al. Glucocorticoids regulate rat glutamine synthetase expression in a tissue-specific manner. *J Surg Res*, 1995, 59(1): 59-65
- [28] Gebhardt R, Mecke D. The role of growth hormone, dexamethasone and triiodothyronine in the regulation of glutamine synthetase in primary cultures of rat hepatocytes. *Eur J Biochem*, 1979, 100(2): 519-25
- [29] Harmon JM, Thompson EB. Glutamine synthetase induction by glucocorticoids in the glucocorticoid-sensitive human leukemic cell line CEM-C7. *J Cell Physiol*, 1982, 110(2): 155-60
- [30] Olkku A, Bodine PV, Linnala-Kankkunen A, et al. Glucocorticoids induce glutamine synthetase expression in human osteoblastic cells: a novel observation in bone. *Bone*, 2004, 34(2): 320-9
- [31] Kalariti N, Lembessis P, Papaqeorgiou E, et al. Regulation of the mGluR5, EAAT1 and GS expression by glucocorticoids in MG-63 osteoblast-like osteosarcoma cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007, 7(2): 113-8
- [32] Miller RE, Hackenberg R, Gershman H, et al. Regulation of glutamine synthetase in cultured 3T3 L1 cells by insulin, hydrocortisone, and dibutyryl cyclic AMP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75(3): 1418-22
- [33] Seitz HJ, Müller MJ, Nordmeyer P, et al. Concentration of cyclic AMP in rat liver as a function of insulin/glucagon ratio in blood under standardized physiological conditions. *Endocrinology*, 1976, 99(5): 1313-8
- [34] Nolan EM, Masters JN, Dunn A. Growth hormone regulation of hepatic glutamine synthetase mRNA levels in rats. *Mol Cell Endocrinol*, 1990, 69(2-3): 101-10
- [35] Gebhardt R, Reichen J. Changes in distribution and activity of enzymes associated with ammonia metabolism in CCl₄-induced liver cirrhosis in the rat. *Hepatology*, 1994, 20(3): 684-91
- [36] Sirma H, Williams GM, Gebhardt R. Strain and sex-dependent variations in glutamine synthetase activity and distribution in rats and mice. *Liver*, 1996, 16(3): 166-73
- [37] Hartong R, Wiersinga WM, Lamers WH, et al. Effects of amiodarone on thyroid hormone-responsive gene expression in rat liver. *Horm Metab Res Suppl*, 1987, 17: 34-43
- [38] Wang Y, Watford M. Glutamine, insulin and glucocorticoids regulate glutamine synthetase expression in C2C12 myotubes, Hep G2 hepatoma cells and 3T3 L1 adipocytes. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1770(4): 594-600
- [39] Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—glutamine and glutamine synthetase. *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2467S-74S
- [40] Osada T, Sakamoto M, Nagawa H, et al. Acquisition of glutamine synthetase expression in human hepatocarcinogenesis. *Cancer*, 1999, 85(4): 819-31
- [41] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 432-56
- [42] Eisenmann DM. Wnt signaling. *WormBook*, 2005, 25: 1-17
- [43] Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Gene Dev*, 2000, 14(15): 1837-51
- [44] Loeppen S, Schneider D, Gaunitz F, et al. Overexpression of glutamine synthetase is associated with β -catenin mutations in mouse liver tumors during promotion of hepatocarcinogenesis by phenobarbital. *Cancer Res*, 2002, 62(20): 5685-8
- [45] Cadoret A, Ovejero C, Terris B, et al. New targets of β -catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene*, 2002, 21(54): 8293-301
- [46] Zeng G, Apte U, Cieply B, et al. siRNA-mediated β -catenin knockdown in human hepatoma cells results in decreased growth and survival. *Neoplasia*, 2007, 9(11): 951-9
- [47] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, et al. Differential effect of axin1 and activated β -catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene*, 2007, 26(5): 774-80
- [48] Austinat M, Dunsch R, Wittekind C, et al. Correlation between β -catenin mutations and expression of Wnt-signaling target genes in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2008, 7: 21
- [49] Virginie V, Cavard C, Hubert R, et al. Impaired E-cadherin expression and glutamine synthetase overexpression in solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pancreas*, 2008, 36(1): 80-3