文章编号：1004-0374(2013)11-1109-06

谷氨酰胺代谢与肿瘤

张文静[1]*，卿国良[2]
(1 湖北文理学院医学院，襄阳 441053；2 华中科技大学同济医学院，武汉 430030)

摘　要：“谷氨酰胺代谢”是肿瘤细胞除 Warburg 效应外又一重要的能量代谢方式。迅速增殖的肿瘤细胞消耗谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 来提供生长和增殖所需的能量和生物大分子原料 , 维持细胞内氧化还原稳态和参与细胞内信号通路的转导。肿瘤中原癌基因与抑癌基因的突变会影响 Gln 代谢。结合先进的诊断技术和研究手段将有利于了解肿瘤中 Gln 的生化代谢，揭示 Gln 代谢的关键环节，为依赖 Gln 的肿瘤提供治疗新策略。

关键词：谷氨酰胺；代谢；肿瘤；代谢显像
中图分类号：Q517；R730.53　　**文献标志码**：A

Glutamine metabolism and cancer

ZHANG Wen-Jing[1]*, QING Guo-Liang[2]
(1 Medical College, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053, China;
2 Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Glutamine metabolism is recognized as a distinctive feature in addition to Warburg effect in cancer. Cancer cells acquire energy and nutrients through glutamine metabolism to support cell growth and proliferation. Moreover, glutamine metabolism maintains redox homeostasis and modulates cellular signal transduction. Several oncogenes and anti-oncogenes in cancers have been reported to influence glutamine metabolism. Modern diagnostic techniques combined with new methods will facilitate understanding of the biochemical processes of glutamine metabolism, unveiling the novel target and providing new therapeutics for glutamine-addicted cancers.

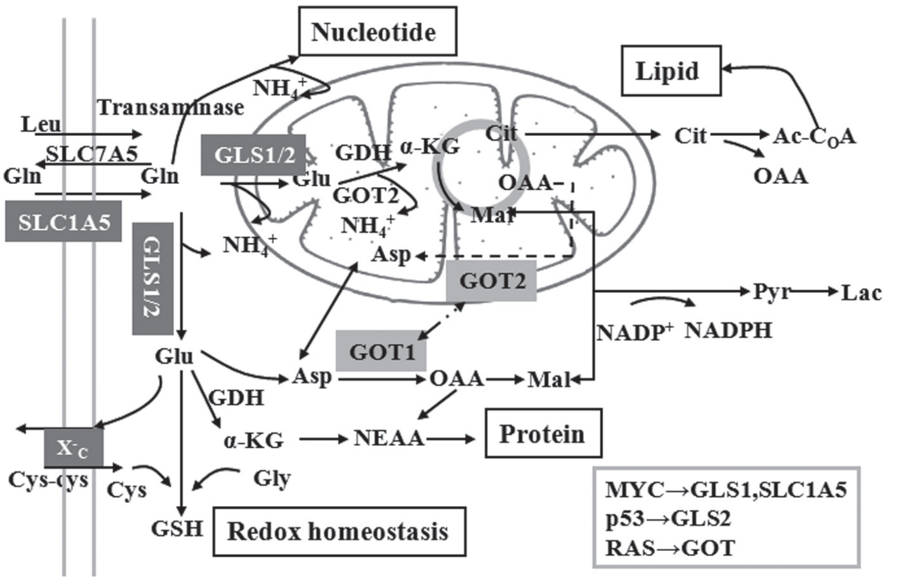
Key words: glutamine; metabolism; cancer; metabolic imaging

肿瘤细胞糖酵解的显著增加是肿瘤能量代谢重编程的基本特征之一。快速增殖的肿瘤细胞摄取大量的葡萄糖通过有氧糖酵解用于合成代谢以及能量产生，>80% 的葡萄糖被代谢为乳酸 (lactate, Lac)，此即著名的“Warburg 效应”[1]。20 世纪 50 年代，Eagle 等 [2] 发现体外培养的成纤维细胞和人肿瘤细胞的生长和增殖对谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 的需求也显著增高。后来发现，Gln 对三羧酸循环 (TCA) 代谢途径可以起到“回补作用”，为 TCA 提供因肿瘤细胞合成代谢增强而缺少的中间代谢物。此外，Gln 维持细胞的氧化还原稳态 [3]。因此，Gln 代谢被认为是除 Warburg 效应之外又一重要的肿瘤细胞能量代谢特征之一 (图 1)。

1　Gln

Gln 是人体内一种含量丰富的非必需氨基酸 (non-essential amino acid, NEAA)。血液中 Gln 浓度范围为 0.5~1.0 mmol/L，大部分来自骨骼肌，也有一部分来自脂肪组织、肺和肝脏。Gln 提供生物合成的前体物质和能量。体内多种器官都需要 Gln，如肾脏、消化道和脑；在快速分裂的细胞 (如肠黏膜上皮细胞、活化的淋巴细胞)、应激和某些疾病情况下，Gln 的需求也显著增加。因此，Gln 也被

收稿日期：2013-06-04；修回日期：2013-07-02
*通信作者：E-mail: wenjingz_97@163.com；Tel：0710-3591126



注：血液内Gln经由细胞膜上谷氨酸转运体(SLC1A5/SLC7A5)进入细胞，在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS1/2) 催化下生成Glu；Glu经由 X^-_C转运体交换细胞外胱氨酸进入细胞提供半胱氨酸，Glu、Gly和Cys合成谷胱甘肽(Glutathione, GSH)；进入线粒体内的Gln在GLS1/2作用下产生Glu，在谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)或谷氨酸草酰乙酸转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)作用下产生α-酮戊二酸(α-ketoglutarate, α-KG)，为TCA提供回补底物；Gln代谢中产生的NADPH也是生物合成和GSH所必需；Gln经过多种转氨基作用参与核酸的合成。Glu代谢为蛋白质/脂类/核酸合成提供原料，维持氧化还原稳态，提供细胞能量ATP[4]。图右下角方形框：原癌基因与抑癌基因调节参与Gln代谢相关酶和转运体的表达(见本文3)。

图1 谷氨酰胺在肿瘤中的代谢

认为是一种“条件性必需氨基酸”[5]。

2 Gln代谢与肿瘤生长和增殖

2.1 Gln代谢提供氮源和碳源

肿瘤细胞生长和增殖需要大量的核酸、蛋白质、脂类和能量。Gln 通过提供 γ 位氨基氮参与嘌呤或嘧啶的合成。Gln 能在磷酸核糖酰胺转移酶、甲酰甘氨酰胺核苷酸酰胺转移酶和 GMP 合成酶催化下为嘌呤的合成提供酰胺基；Gln 在氨甲酰磷酸合成酶 II 作用下为嘧啶合成提供原料，Gln 在 CTP 合酶催化下将氨基传递给 UTP 合成 CTP[6]。

来源于 Gln 的 Glu 可通过转氨基作用合成多种非必需氨基酸 (如 Ala、Asp)。其中 Ala 能用于蛋白质的合成，也可排出胞外；Asp 在胞浆内可用于核酸和蛋白质的合成，也可通过苹果酸 - 天冬氨酸穿梭 (malate-aspartate shuttle) 机制提供 NAD^+ 和参与线粒体呼吸链生成 ATP。Gln 剥夺后引起人骨肉瘤细胞株 (143B 和 143B206)、人肝癌细胞株 Hep3B 和人乳腺癌细胞株 MCF7 生长停滞；替代氮源如 Ala、Asp、Asn 或 NH_4^+ 能维持 Hep3B 细胞在缺乏 Gln 的培养基中生长。尽管如此，Gln 代谢只有少部分为核酸的合成提供氮源 [7]。

Gln 能作为重要的“补给”底物回补肿瘤细胞葡萄糖利用中因柠檬酸 (citrate, Cit)“逃逸”造成的 TCA 中间代谢产物的匮乏。Cit 能穿梭线粒体到胞浆，在胞浆分解为草酰乙酸 (oxaloacetate, OAA) 和乙酰辅酶 A(acetyl-CoA, Ac-CoA)，为脂类和蛋白质的合成提供原料。1972 年，Kovacevic 和 Morris[8] 发现 Gln 对细胞线粒体呼吸和能量产生具有重要作用。利用磁共振波谱技术 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 考察人神经胶质细胞瘤 SF188 中 [1,6-$^{13}C_2$] 葡萄糖与 [3-^{13}C]Gln 碳的流动，发现葡萄糖中的碳大部分传递给 Ac-CoA，用于脂类合成；而 Gln 中的碳传递给 OAA，为 TCA 提供了回补底物和维持能量产生 [9]。在低氧环境或癌基因 (如 HIF-1 或 MYC) 影响下，肿瘤细胞将有效利用 Gln 作为脂类合成的原料。多种人肿瘤细胞株 (如人非小细胞肺癌 A549、人大细胞肺癌 H460、人乳腺癌 MDA231、人黑色素瘤 SKMel5、人结直肠癌 HCT116 和人表皮癌 A431) 在低氧环境下，将利用来源于 Gln 的 Ac-CoA 合成脂类。利用碳同位素示踪技术，正常氧分压下，来源于 Gln 的 Ac-CoA 仅 10%~25% 用于脂类的合成；而在乏氧环境，该比例高达 80%[10]。

2.2　Gln代谢维持氧化还原稳态

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是由 Glu、Cys 和 Gly 组成的三肽，是细胞内重要的抗氧化剂。Gln 在谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 作用下生成 Glu。胞内 Glu 作为 Xc^- 转运体底物交换胞外胱氨酸 (Cys-Cys) 进入胞内，后者进一步提供 Cys 用于合成 GSH。稳定表达 MYC 的人肝癌细胞株 HuH-7 在 Gln 剥夺后 4 h 较野生型 HuH-7 细胞 GSH 水平下降 41%，H_2O_2 水平显著上升 [11]。

2.3　Gln代谢与细胞内信号转导

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 受营养、能量信号的调控且对雷帕霉素敏感。越来越多的研究显示，mTORC1 信号通路的激活参与了多种肿瘤的发生，如胶质瘤、乳腺癌、宫颈癌和肾癌等 [12]。胞内 Gln 来源的 Glu 能通过 L- 氨基酸转运载体 1 (LAT1)(SLC7A5 基因编码) 与胞外 Leu 交换，进入胞内的 Leu 激活 mTORC1-S6K1 信号通路，促进肿瘤的生长、抑制自噬 [13]。mTORC1 信号的活化也能调控 Gln 的代谢。mTORC1 促进 E3 泛素连接酶 βTrCP 与 CREB2 的结合，使后者降解。CREB2 能促进 SIRT4 转录活性，SIRT4 对谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH) 具有抑制效应，减弱 Gln 的代谢和能量产生。由此，mTORC1 信号通路激活增强 Gln 代谢 [14]。靶向 mTORC1 信号通路参与的细胞能量代谢为肿瘤的治疗提供新方向。

3　Gln代谢：癌基因和抑癌基因

3.1　MYC

肿瘤细胞对代谢调控的自主性和对 Gln 的依赖性很大程度上源于原癌基因的激活和抑癌基因的失活。目前认为 *MYC* 是调控肿瘤细胞对 Gln 依赖的主要原癌基因。Yuneva 等 [15] 首先发现，过表达 MYC 的人成纤维细胞 IMR90 剥夺 Gln 诱导细胞凋亡，但机制不清楚。*MYC* 癌基因家族包括 *c-MYC*、*MYCN* 和 *MYCL*，在许多人类肿瘤中高表达，如淋巴瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤和非小细胞肺癌等。MYC C- 端碱性螺旋 - 环 - 螺旋拉链区 (bHLH) 与同样含有该区域的 MAX 蛋白形成二聚体，特异性识别其靶基因 DNA 序列中的 5'-CACGTG-3' 核心序列 (E 盒)，并与之结合，能调控众多的基因表达，其中包括参与 Gln 代谢的相关基因，如 GLS、谷氨酰胺转运体 SLC1A5 (ASCT2) [16]。在人神经胶质瘤细胞株 SF188 中，通过 qRT-PCR 和 ChIP 技术发现，MYC 能选择性结合于 SLC1A5 与 SLC7A5 的启动子区域，促进两者 mRNA 的表达，表现为细胞对 Gln 的摄取增加。在稳定表达 MYC 的 MEF 细胞中也证实 MYC 增强 SLC1A5、GLS1 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的表达，促进 Gln 的摄取和代谢，造成 Lac 大量堆积 [17]。在人淋巴瘤细胞株 P-493B 和前列腺癌细胞株 PC3，MYC 通过抑制 miR-23a/b 表达，促进线粒体 GLS1 的表达和活性，增强 Gln 的分解代谢 [18]。MYC 能调节 Gln 代谢促进肿瘤的进展；Gln 亦能影响 MYC 调节的肿瘤细胞生物学行为。2012 年，Qing 等 [19] 研究指出，对依赖 Gln 代谢的肿瘤细胞，如神经母细胞瘤，Gln 充足时，利于 MYC 调节 Gln 代谢的相关基因的表达 (如 ASCT2、SN2、GLS1 和 LAT1)，保障 Gln 代谢顺利进行，为肿瘤细胞的迅速增殖提供原料；而缺乏 Gln 时，过表达 N-MYC 的肿瘤细胞能促进转录因子 ATF4 表达，激活 PUMA/NOXA/TRB3，诱导肿瘤细胞凋亡。

3.2　RAS

癌基因 RAS 家族包括 HRAS、NRAS、KRAS4A 和 KRAS4B 4 个成员，不同成员基因突变在人类肿瘤中均有发现。癌基因 RAS 促进糖酵解和自噬，调节能量代谢 [20]。胰腺癌中 *KRAS* 基因第 12 密码子点突变高，$KRAS^{G12D}$ 被认为是预测和诊断胰腺癌的标志物。2013 年，Son 等 [21] 发现 $KRAS^{G12D}$ 胰腺癌细胞株 PDAC 摄取葡萄糖后经由己糖胺和磷酸戊糖非氧化途径为快速增殖的肿瘤细胞提供所需的核酸、脂类和蛋白质，同时首次发现含有 $KRAS^{G12D}$ 的 PDAC 细胞对 Gln 的需求也增加。该研究小组进一步证实，*KRAS* 基因能通过转录调节天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST 即 GOT1/2) 催化 Gln 来源的底物的转氨基作用，回补 TCA 中间代谢物，维持氧化还原稳态，提供合成代谢原料。该发现为今后对含有 $KRAS^{G12D}$ 胰腺癌靶向 Gln 代谢、联合化疗和放疗提供了理论基础。

3.3　p53

p53 是重要的抑癌基因，受其调控的能量代谢和氧化还原稳态也被认为是抑制肿瘤进展的环节。已有文献报道，p53 抑制参与糖酵解的相关酶表达，如细胞色素氧化酶合成酶 2 (synthesis of cytochrome C oxidase 2, SCO2)、TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regualtor, TIGAR) 等，驱动线粒体氧化磷酸化，抑制糖酵解

和磷酸戊糖旁路。p53激活*p21*基因转录，后者抑制NRF2的降解，NRF2激活后进入胞核启动抗氧化反应元件的转录和表达。p53通过对GLS2的调控参与Gln的代谢。目前两个研究小组分别报道了p53能结合到人GLS2基因启动子区域调控其表达，GLS2参与催化Gln向Glu的转变，降低细胞内ROS水平；Gln代谢增加细胞内GSH和NADH，抵抗ROS引起的损伤[22-23]。大多数肿瘤细胞存在p53基因的突变，使p53丧失对GLS2调控，氧化应激水平增高参与了肿瘤细胞的发生。

4 Gln代谢影像学：诊断肿瘤的新手段

核医学的分子示踪技术为肿瘤的早期诊断和预后提供了很好的手段，如正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)。^{18}F标记的脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)作为葡萄糖示踪剂被摄入到细胞内，在酶促反应下生成细胞不能代谢的6-磷酸-^{18}FDG，代谢产物在细胞内大量堆积。鉴于肿瘤细胞较高的葡萄糖摄取率，^{18}F-FDG代谢为6-磷酸-^{18}FDG显著增加，从而对肿瘤的早期诊断起到重要作用，但同时也发现该诊断技术具有较高的假阴性率[24]。这是因为某些肿瘤细胞的增殖除了依赖大量的葡萄糖之外，对Gln的依赖也变得尤为突出。因此，迫切需要开发针对Gln生化代谢的新的示踪物用于PET技术辅助肿瘤的诊断、治疗并为预后提供依据。^{18}F-(2S,4R)4-fluoroglutamine和L-[5-^{11}C]-Gln是成功用于Gln代谢PET技术的示踪物。前者能较好地应用于体外培养的细胞和实验动物肿瘤模型[25]；后者具备更长的半衰期便于体内的Gln代谢示踪[26]。

PET技术结合超极化磁共振技术拓宽了对肿瘤细胞内Gln代谢过程的了解。该技术有效提高了检测的信噪比，利用超极化核素标记的碳原子(如[5-^{13}C]-Gln、[1-^{13}C]-Glu或[5-^{13}C-4-^{2}H$_2$]-Gln)进行细胞水平定性和定量监测Gln作为底物向代谢中间产物的转变过程[27]；但该技术也面临一些亟待改善的问题，如延长示踪物去极化衰变时间和提高自旋弛豫时间等，以便在体监测肿瘤组织内Gln的代谢变化。

5 靶向Gln代谢与抗肿瘤

从前文的论述中我们不难发现靶向Gln代谢能干预肿瘤，然而也需注意到机体快速增殖的细胞(前文所述)也需要Gln。正常T细胞与肿瘤细胞具有相似的代谢特征，因此，抑制Gln代谢的肿瘤治疗策略无疑将影响机体免疫系统[28]。在大鼠乳腺癌动物模型中，补充Gln能增强NK细胞的活力，提高GSH的水平，降低PGE$_2$水平，抑制肿瘤的生长和转移[29]。Gln联合放化疗药物能减轻治疗带来的不良反应，如胃肠道反应和周围神经炎[30-32]。此外，还有学者提出Gln间接促进肿瘤逃逸免疫监视。该作用可能通过Gln代谢为来自骨髓的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)提供增殖所需的原料，MDSC能抑制T细胞和树突状细胞发挥免疫监视的功能，导致肿瘤逃逸免疫监视[33]。因此，寻找到能抑制肿瘤细胞消耗Gln而不影响机体正常细胞利用Gln的关键环节成为药物研发的关键问题。目前，已有靶向代谢Gln的酶而研发的竞争性拮抗剂如6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON)、Acivicin和Azaserine，能阻断Gln代谢多个环节，从而发挥对Gln依赖的肿瘤治疗作用。然而，该类化合物产生非特异性毒性反应，限制了临床试验进一步的开展，如消化道、中枢神经系统症状等[34-35]。研究肿瘤细胞Gln代谢重塑中与正常细胞差异性表达的关键分子有望为今后的药物开发带来契机[36]。

5.1 SLC1A5

SLC1A5是钠离子依赖性氨基酸转运体，主要负责转运小分子中性氨基酸，其中包括Gln。对Gln依赖的肿瘤均高表达SLC1A5，如结肠癌、肝癌[37]。SLC1A5是结肠癌细胞摄取Gln主要的转运体。给予10 mmol/L氨基酸混合物(包括Ala、Ser和Thr各3.3 mmol/L)与Gln竞争性结合SLC1A5，降低Gln摄取，抑制人结肠癌细胞株HT-29和WiDr的生长[38]。高表达SLC1A5与结直肠癌的恶性生物学行为和患者的存活率显著相关。此外，受试的6种人肝癌细胞株(SK-Hep、Focus、PLC/PRF/5、HepG2、Hep3B和Huh-7)均表达SLC1A5，使肿瘤细胞对Gln摄取较正常成人肝细胞高30倍，与胎儿肝细胞相比高10倍[39-40]。在人肝癌细胞株SK-Hep，反义RNA抑制SLC1A5的表达，48 h内细胞凋亡达到98%；然而，肝癌细胞仅剥夺Gln 14 h和72 h细胞凋亡率分别为27%和94%[41]。目前认为SLC1A5在肿瘤发生中的作用可能不仅仅在于调节Gln代谢。

5.2 GLS

GLS是催化Gln脱氨基成为Glu的酶。GLS的基因编码两种酶GLS1和GLS2，在细胞能量代

谢和氧化防御中作用各异。GLS1 主要在肾脏表达；GLS2 主要在肝脏表达。GLS1 的高表达或活性增加与 GLS2 的低表达或活性降低均是促进肿瘤发生的重要因素。这可能与不同肿瘤细胞遗传特性和组织类型有关。反义 RNA 干扰 GLS1 表达或小分子抑制剂 BPTES (抑制 GLS 活性) 均抑制携带 IDH1 基因突变的胶质瘤的生长 [42]。小分子化合物 968 能靶向抑制 GLS1 (GAC)，抑制体外培养的多种人乳腺癌细胞株非锚定依赖性生长，在肿瘤动物模型中也发挥较好地抑制肿瘤形成的作用 [43]。在恶性程度不同的肝癌细胞株中，GLS2 低表达，恢复 GLS2 的表达能抑制克隆集落的形成。GLS2 能增加线粒体呼吸功能和 ATP 水平，增加 GSH 和 NADH 的生成，从而参与 p53 对细胞能量和抗氧化的调节作用，抑制肿瘤发生。

5.3　GOT1和GOT2

肿瘤细胞通过 GDH 催化 Gln 来源的 Glu 产生 α-KG，后者参与 TCA；也可利用 Gln 来源的 Asp 在胞浆或线粒体内依赖 AST 催化产生 OAA。GOT1 和 GOT2 分别编码胞浆和线粒体内膜的 AST。在神经母细胞瘤中，GDH 和 AST 参与肿瘤细胞利用 Gln。采用 AST 抑制剂胺基氧丙酮 (amino oxyacetate, AOA) 或 GDH 抑制剂 EGCG，均诱导人神经母细胞瘤 Kelly 细胞凋亡。靶向 GDH 基因反义 RNA 诱导 Kelly 细胞凋亡，对照组细胞仅在剥夺 Gln 后发生凋亡 [19]。靶向 AST 能选择性杀死肿瘤。草氨酸 (oxamate) 与 AOA 能选择性杀伤人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231，一定浓度范围内对正常人血管内皮细胞 HMEC 毒性较小。乳腺癌动物模型也证实 oxamate 与 AOA 抑制肿瘤的生长。过表达 AST 能抵抗 oxamate 对 MDA-MB-231 细胞的毒性；反义 RNA 干扰 AST 抑制乳腺癌细胞的增殖 [44]。同位素 ^{13}C Gln 检测发现，胰腺癌细胞中 50%~75% 的 Asp 来源于 Gln。基因敲除 GOT1/GOT2 均抑制 Gln 代谢通路，显著抑制细胞增殖，推测与 GOT1/GOT2 参与 Gln 代谢为肿瘤细胞提供氧化还原稳态有关 [21]。

6　小结

综合近年来的研究不难发现，靶向 Gln 代谢关键环节 (如 GLS、GOT 和 SLC1A5) 的肿瘤治疗策略具有重要意义。新技术、新方法的应用日趋成熟将加深我们对肿瘤细胞代谢生物学和 Gln 代谢的了解，也为效价高、毒性小的抗肿瘤药物的研发奠定理论基础。

[参　考　文　献]

[1] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. Nat Rev Cancer, 2011, 11(5): 325-37

[2] Eagle H, Oyama VI, Levy M, et al. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. J Biol Chem, 1956, 218(2): 607-16

[3] DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. Oncogene, 2010, 29(3): 313-24

[4] Daye D, Wellen KE. Metabolic reprogramming in cancer: unraveling the role of glutamine in tumorigenesis. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(4): 362-9

[5] Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14(4 Suppl): 40S-4S

[6] Young VR, Ajami AM. Glutamine: the emperor or his clothes? J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2449S-59S; discussion 2486S-7S

[7] Meng M, Chen S, Lao T, et al. Nitrogen anabolism underlies the importance of glutaminolysis in proliferating cells. Cell Cycle, 2010, 9(19): 3921-32

[8] Kovacevic Z, Morris HP. The role of glutamine in the oxidative metabolism of malignant cells. Cancer Res, 1972, 32(2): 326-33

[9] DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(49): 19345-50

[10] Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. Nature, 2012, 481(7381): 380-4

[11] Xu Y, Nguyen Q, Lo DC, et al. c-myc-dependent hepatoma cell apoptosis results from oxidative stress and not a deficiency of growth factors. J Cell Physiol, 1997, 170(2): 192-9

[12] Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signalling upstream of mTOR. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(3): 133-9

[13] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. Cell, 2009, 136(3): 521-34

[14] Csibi A, Fendt SM, Li C, et al. The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4. Cell, 2013, 153(4): 840-54

[15] Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. J Cell Biol, 2007, 178(1): 93-105

[16] Dang CV, Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. Clin Cancer Res, 2009, 15(21): 6479-83

[17] Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(48):

18782-7
[18] Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. Nature, 2009, 458(7239): 762-5
[19] Qing G, Li B, Vu A, et al. ATF4 regulates MYC-mediated neuroblastoma cell death upon glutamine deprivation. Cancer Cell, 2012, 22(5): 631-44
[20] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. Nat Rev Cancer, 2011, 11(11): 761-74
[21] Son J, Lyssiotis CA, Ying H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. Nature, 2013, 496(7443): 101-5
[22] Hu W, Zhang C, Wu R, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(16): 7455-60
[23] Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, et al. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(16): 7461-6
[24] Robey IF, Stephen RM, Brown KS, et al. Regulation of the Warburg effect in early-passage breast cancer cells. Neoplasia, 2008, 10(8): 745-56
[25] Lieberman BP, Ploessl K, Wang L, et al. PET imaging of glutaminolysis in tumors by 18F-(2S,4R)4-fluoroglutamine. J Nucl Med, 2011, 52(12): 1947-55
[26] Qu W, Oya S, Lieberman BP, et al. Preparation and characterization of L-[5-11C]-glutamine for metabolic imaging of tumors. J Nucl Med, 2012, 53(1): 98-105
[27] Gallagher FA, Kettunen MI, Day SE, et al. 13C MR spectroscopy measurements of glutaminase activity in human hepatocellular carcinoma cells using hyperpolarized 13C-labeled glutamine. Magn Reson Med, 2008, 60(2): 253-7
[28] Altman BJ, Dang CV. Normal and cancer cell metabolism: lymphocytes and lymphoma. FEBS J, 2012, 279(15): 2598-609
[29] Klimberg VS, Kornbluth J, Cao Y, et al. Glutamine suppresses PGE2 synthesis and breast cancer growth. J Surg Res, 1996, 63(1): 293-7
[30] Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. Eur J Nutr, 2010, 49(4): 197-210
[31] Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. Gut, 2001, 48(1): 28-33
[32] Stubblefield MD, Vahdat LT, Balmaceda CM, et al. Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. Clin Oncol: R Coll Radiol, 2005, 17(4): 271-6
[33] Hammami I, Chen J, Bronte V, et al. L-glutamine is a key parameter in the immunosuppression phenomenon. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(4): 724-9
[34] Medina MA, Sanchez-Jimenez F, Marquez J, et al. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth. Mol Cell Biochem, 1992, 113(1): 1-15
[35] Souba WW. Glutamine and cancer. Ann Surg, 1993, 218(6): 715-28
[36] Dang CV. Links between metabolism and cancer. Genes Dev, 2012, 26(9): 877-90
[37] Fuchs BC, Bode BP. Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime? Semin Cancer Biol, 2005, 15(4): 254-66
[38] Pawlik TM, Souba WW, Sweeney TJ, et al. Phorbol esters rapidly attenuate glutamine uptake and growth in human colon carcinoma cells. J Surg Res, 2000, 90(2): 149-55
[39] Bode BP, Kaminski DL, Souba WW, et al. Glutamine transport in isolated human hepatocytes and transformed liver cells. Hepatology, 1995, 21(2): 511-20
[40] Bode BP, Fuchs BC, Hurley BP, et al. Molecular and functional analysis of glutamine uptake in human hepatoma and liver-derived cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(5): G1062-73
[41] Fuchs BC, Perez JC, Suetterlin JE, 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(3): G467-78
[42] Seltzer MJ, Bennett BD, Joshi AD, et al. Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. Cancer Res, 2010, 70(22): 8981-7
[43] Katt WP, Ramachandran S, Erickson JW, et al. Dibenzophenanthridines as inhibitors of glutaminase C and cancer cell proliferation. Mol Cancer Ther, 2012, 11(6): 1269-78
[44] Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. Breast Cancer Res, 2008, 10(5): R84