

Ανασκόπηση

Μεταφορείς Γλυκόζης

Περίληψη

Φ. Χαρσούλης

Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα επιτελείται από μία ομάδα πέντε πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες καλούνται μεταφορείς γλυκόζης (*Glucose Transporters, GLUT*), και έχουν ευρεία διασπορά στους ιστούς αλλά και λειτουργική εξειδίκευση. Οι *GLUT 1* (ερυθρά αιμόσφαιρια) και *GLUT 3* (εγκέφαλος) εξασφαλίζουν την πρόσληψη της γλυκόζης σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, χωρίς την παρέμβαση ινσουλίνης. Ο *GLUT 2* (ήπαρ) εξασφαλίζει την αμφίδρομη μεταφορά της γλυκόζης στο ηπατοκύτταρο και είναι υπεύθυνος για τη διακίνηση της γλυκόζης έξω από τα επιθηλιακά κύτταρα προς τη συστηματική κυκλοφορία, στο λεπτό έντερο και στους νεφρούς. Αποτελεί επίσης μέρος του μηχανισμού ανίχνευσης της γλυκόζης στα β-κύτταρα των νησιδίων προς παραγωγή ινσουλίνης. Η υψηλή *K_m* της πρωτεΐνης επίσης αποτρέπει την πρόσληψη της γλυκόζης από το ήπαρ, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, η οποία έτσι επιτελείται κυρίως από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, το λίπος και τους σκελετικούς μύες. Ο *GLUT 4* βρίσκεται αποκλειστικά στα μυϊκά κύτταρα των σκελετικών μύων και της καρδιάς και το λιπώδη ιστό. Οι ιστοί αυτοί προσλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης μετά τη λήψη ενός γεύματος. Η πρόσληψη της γλυκόζης επιτελείται με τη δράση της ινσουλίνης, η οποία κινητοποιεί προσχηματισμένα μόρια *GLUT 4*, τα οποία μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου, από μια ενδοκυττάρια δεξαμενή, με μηχανισμό εξωκύττωσης, όπου προάγουν την κίνηση της γλυκόζης μέσα και έξω από το κύτταρο. Ο *GLUT 5* απαντά κυρίως στα κύτταρα του αυλού της νηστιδας όπου προάγει τη διακίνηση της γλυκόζης και άλλων εξοζών σε συνεργασία με μια άλλη ομάδα πρωτεϊνών οι οποίες προάγουν την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης μαζί με Na^+ . Η πιθανή συμμετοχή των μεταφορέων γλυκόζης στην παθογένεση του διαβήτη δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Η πρόσληψη και ο μεταβολισμός της γλυκόζης στα κύτταρα των θηλαστικών αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας. Οι ανάγκες σε γλυκόζη των κυττάρων αρχίζουν από τα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής διάπλασης του ανθρώπου και συνεχίζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Το σώμα μας διατηρεί τη γλυκόζη αίματος μέσα σε πολύ σταθερά όρια και η τυχόν ρήξη αυτής της ισορροπίας έχει καταστροφικές συνέπειες.

Η μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα επιτελείται με το μηχανισμό της διάχυσης. Δεδομένου ότι η κυτταρική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη στη γλυκόζη, η κυτταρική πρόσληψη της επιτυγχάνεται με ειδικές πρωτεΐνες φορείς που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη, δεσμεύονται με τη γλυκόζη και τη μεταφέρουν, κατά μήκος του διπλού στρώματος των λιπιδίων. Η μεταφορά αυτή εξασφαλίζεται από μια οικογένεια υδρόφιλων πρωτεϊνών της μεμβράνης. Έχουν περιγραφεί δύο κατηγορίες μεταφορέων της γλυκόζης, στα κύτταρα των θηλαστικών¹. α) Οι μεταφορείς γλυκόζης - Na^{+2} και β) οι μεταφορείς που διευκολύνουν τη μεταφορά της γλυκόζης³.

α) Οι πρωτεΐνες μεταφορείς Na^{+} - γλυκόζης ή συν-φορείς εκφράζονται στο κροσσωτό χείλος των εξειδικευμένων επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου και του εγγύς σωληναρίου του νεφρού^{3,4}. Η πρωτεΐνη αυτή δεσμεύεται με τη γλυκόζη και τη μεταφέρει ενεργητικά από τον αυλό του εντέρου ή του νεφρώνα, μέσα στο κύτταρο, ενάντια στην υφισταμένη διαφορά πυκνότητας, η διαδικασία δε αυτή συνδέεται με τη μεταφορά του Na^{+} . Η διαφορά πυκνότητας του Na^{+} διατηρείται με την ενεργητική μεταφορά Na^{+} κατά μήκος της βασικής επιφάνειας του κροσσωτού χείλους των κυττάρων από την $\text{Na}^{+} \text{K}^{+} \text{ATPάση}$. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελείται από 664 αμινοξέα και διασχίζει την κυτταρική μεμβράνη 11 φορές. Το αμινικό της άκρο (NH_2) βρίσκεται μέσα στο κυτταρόπλασμα ενώ η καρβοξυλική ομάδα (COOH) βρίσκεται εξωκυτταρίως. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη μοναδική αυτή πρωτεΐνη εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 22.

β. Οικογένεια των πρωτεϊνών που διευκολύνουν τη μεταφορά της γλυκόζης. Η μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα λαμβάνει χώρα με διάχυση, παρατηρείται σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών και έχει γίνει το αντικείμενο εκτενών ερευνών. Η μεταφορά αυτή εξασφαλίζεται από μια ομάδα υδρόφιλων πρωτεϊνών της μεμβράνης, συγγενών μεταξύ τους, οι οποίες επιταχύνουν την κίνηση της γλυκόζης ενάντια σε διαφορά πυκνότητας. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν χαρακτηριστεί ως μεταφορείς γλυκόζης (Glucose transporters, GLUT) και έχουν περιγραφεί πέντε τύποι, GLUT 1 - GLUT 5, με βάση τη σειρά κατά την οποία αναγνωρίστηκαν^{3,5,6}. Οι πρωτεΐνες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους στην κατανομή στους διάφορους ιστούς και στη ρύθμιση της φυσιολογικής τους λειτουργίας, ιδιαίτερα όσον αφορά την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Συνή-

θως, περισσότερες της μιας πρωτεΐνες, εκφράζονται σε έναν ιστό. Εντούτοις φαίνεται ότι μόνο μία απ' αυτές, η GLUT 4, παρουσιάζει ευαισθησία στην οξεία εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης *in vivo* και απαντά ευρέως στους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς (λιπώδης, σκελετικοί μύες, καρδιακοί μύες, λείες μυϊκές ίνες). Οι άλλοι τέσσερις τύποι παρουσιάζουν ποικίλη κατανομή στους διάφορους ιστούς, στους οποίους ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν απαντά οξέως στην ινσουλίνη (ερυθρά αιμοσφαίρια, ήπαρ, νεφρός, εγκέφαλος, β-κύτταρα νησιδίων).

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πέντε πρωτεΐνες βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Το γονίδιο των GLUT 1 και 5 στο χρωμόσωμα 1, του GLUT 2 στο 3, του GLUT 3 στο 12 και του GLUT 4 στο χρωμόσωμα 17.

Παρά το γεγονός ότι τα γονίδια είναι διαφορετικά, βρέθηκε ότι οι πέντε μεταφορείς παρουσιάζουν ταυτότητα κατά 39-65% και ομοιότητα κατά 50-76% μεταξύ των αμινοξέων, 26% δε των αμινοξέων είναι κοινά στους πέντε τύπους πρωτεϊνών³. Πρόκειται για πολυπεπίδια με αριθμό αμινοξέων που κυμαίνεται από 492 έως 524, τα οποία διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη 12 φορές, με εξωκυτταρίους κρίκους από 33 έως 67 αμινοξέα και ενδοκυτταρίους από 7-14 έως 65 αμινοξέα. Η μεταφορά της γλυκόζης από τις πρωτεΐνες αυτές επιτυγχάνεται ενάντια στη διαφορά πυκνότητας και οφείλεται στην ενέργεια η οποία περιέχεται στο μόριο των μεταφορέων, χωρίς κατανάλωση άλλης μορφής ενέργειας.

Ο πιο καλά χαρακτηρισμένος βιοχημικά μεταφορέας είναι αυτός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, διότι βρίσκεται σε αφθονία στα ερυθρά όπου αποτελούν 4% των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, τα δε ερυθρά είναι προσιτά στην εξέταση σε μεγάλες ποσότητες.

Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έδειξαν ότι η πρόσληψη της γλυκόζης στα κύτταρα των θηλαστικών είναι κορεσμένη και αναστέλλεται ανταγωνιστικά από την κυτοχάλασίνη-B, ένα υδρόφοβο αλκαλοειδές των μυκήτων, το οποίο διέρχεται ευχερώς την κυτταρική μεμβράνη και δεσμεύεται με τη δεσμευτική θέση της γλυκόζης, η οποία κείται προς την κυτταροπλασματική πλευρά της πρωτεΐνης⁷. Το φάρμακο αυτό αντιδρά άμεσα με τις ουσίες μεταφορείς των πρωτεϊνών, προκαλώντας αναστολή της διακίνησης της γλυκόζης. Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της ικανότητας της κυτοχάλασίνης B να αναστέλλει τη δραστηριότητα των

μεταφορέων και τελικώς την πρόσληψη της γλυκόζης. Η δέσμευση της κυτοχολασίνης Β υφίσταται ανταγωνισμό από την περίσσεια της D-γλυκόζης όχι όμως και από το μη βιολογικώς L-ισομερές της γλυκόζης. Με βάση αυτή την ιδιότητα έχει αναπτυχθεί μέθοδος η οποία⁷ μπορεί να προσδιορίζει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα. Εκτός τούτων έχουν αναπτυχθεί ραδιοανοσολογικές μέθοδοι με επισημασμένη κυτοχολασίνη Β, οι οποίες υπολογίζουν ποσοτικά τον αριθμό των μορίων των μεταφορέων γλυκόζης σε κλάσματα της μεμβράνης. Η ενδοκυττάρια εντόπιση των μεταφορέων της γλυκόζης στα κύτταρα, όπως π.χ. στα μυϊκά, ερευνάται με την τεχνική του Western Blot ή ανοσοϊστοχημικώς.

Μεταφορέας γλυκόζης 1, GLUT 1

Ο GLUT 1 παριστάνει τον κύριο μεταφορέα γλυκόζης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος, τα ερυθροκύτταρα και ο πλακούντας, απαντά όμως και σε μικρότερο ποσοστό στο νεφρό, στους μύες και στα λιποκύτταρα^{8,9}. Βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, η πυκνότητα του δεν μεταβάλλεται μετά την προσθήκη ινσουλίνης και είναι απαραίτητος για τη βασική πρόσληψη γλυκόζης³. Η σταθερά Michaelis, Km, για τη γλυκόζη, είναι πολύ χαμηλή <1 mM, λεπτομερείς δε μελέτες δείχνουν ότι ο GLUT 1 είναι μεταφορέας χαμηλής χημικής συγγένειας και βρίσκεται συνδεδεμένος με την εξοκινάση Ι. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα κυμαίνεται μεταξύ 3,9-8,4 mM (70-150 mg/dl), η πρόσληψη της γλυκόζης είναι η μέγιστη υπό φυσιολογικές συνθήκες. Τα επίπεδά του βρέθηκαν αυξημένα σε ιστούς εμβρύων, ενώ ελαττώνονται κατά 40-80%, μετά τη γέννηση, αν και στον εγκέφαλο αυξάνουν περίπου 2,5 φορές⁸. Στα λιποκύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα, ο GLUT 1 αυξάνει σε καταστάσεις όπου απαιτείται επείγουσα κινητοποίηση ή σύνθεση μεταφορέως γλυκόζης¹⁰.

Μεταφορέας γλυκόζης 2, GLUT 2

Ο μεταφορέας 2 απαντά κυρίως στο ήπαρ και στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, όπου βρίσκεται συνδεδεμένος με την εξοκινάση IV. Απαντά επίσης στους νεφρούς και στο έντερο¹¹. Η πρωτεΐνη αυτή έχει την υψηλότερη σταθερά Michaelis Km στην οικογένεια των μεταφορέων γλυκόζης, 15-20 mMol/l και κατά συνέπεια,

η πυκνότητα της γλυκόζης στα κύτταρα που εκφράζουν αυτόν το μεταφορέα, αυξάνει σε άμεση αναλογία με την αύξηση της γλυκόζης του πλάσματος^{3,5}. Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει στα κύτταρα αυτά να λειτουργούν ως ανιχνευτές γλυκόζης. Τα β-κύτταρα ανιχνεύουν την πυκνότητα γλυκόζης του πλάσματος και ρυθμίζουν ανάλογα την έκκριση ινσουλίνης. Ο ουδός έκκρισης της ινσουλίνης είναι 5,5 mM γλυκόζης, με μέγιστο ρυθμό έκκρισης τα 15 mM γλυκόζης αίματος. Τα κύτταρα του ήπατος επίσης ανιχνεύουν την πυκνότητα της γλυκόζης και ρυθμίζουν ανάλογα την αμφίδρομη κίνηση της γλυκόζης κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων. Η υψηλή Km της πρωτεΐνης αυτής διασφαλίζει ότι σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης, η πρόσληψη της γλυκόζης θα γίνει πρωταρχικά από τους περιφερικούς ιστούς (μύες και λίπος) και όχι από το ήπαρ.

Στο έντερο και τους νεφρούς εξασφαλίζουν, εν μέρει, την κίνηση της γλυκόζης από τα επιθηλιακά κύτταρα προς τη συστηματική κυκλοφορία. Στο έντερο και στους νεφρούς, η απορρόφηση της γλυκόζης από τον αυλό επιτελείται ενεργητικώς από τις πρωτεΐνες μεταφορείς Na⁺-γλυκόζης. Η γλυκόζη στη συνέχεια μεταφέρεται παθητικώς στην αντίπερα κυτταρική επιφάνεια με τις πρωτεΐνες μεταφορείς, ιδιαίτερα τον GLUT 2. Ο συνδυασμός αυτός μεταφοράς παριστάνει ένα αποτελεσματικό μηχανισμό της διακυτταρικής μεταφοράς της γλυκόζης, η οποία απορροφάται ενεργητικά από την επιφάνεια που βλέπει στον αυλό και στη συνέχεια μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία με τις πρωτεΐνες μεταφορείς.

Ο μεταφορέας γλυκόζης 3, GLUT 3

Στον άνθρωπο η πρωτεΐνη αυτή παρατηρείται στους νευρώνες και στα κύτταρα της νευρογλοίας του εγκεφάλου^{3,12}. Η σταθερά διασπάσεως Km της πρωτεΐνης GLUT 3, είναι ακόμη χαμηλότερη από την ανάλογη της GLUT 1 (<1 mM). Αυτό σημαίνει ότι η πρόσληψη της γλυκόζης από τον εγκέφαλο θα είναι μέγιστη στις φυσιολογικές τιμές γλυκόζης. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τον εγκέφαλο, ο οποίος ως γνωστόν καταλώνει αποκλειστικά γλυκόζη. Αγγελιοφόρος RNA της πρωτεΐνης GLUT 3 βρέθηκε επίσης στους σκελετικούς μύες εμβρύων αλλά σε πολύ χαμηλά επίπεδα, σε σχέση με τον εγκέφαλο, ακόμη δε χαμηλότερα σε άλλα όργανα, όπως στο νεφρό και στον πλακούντα. Ο GLUT 3 ενδέχεται να παίζει ρόλο

στη μεταφορά γλυκόζης στους σκελετικούς μύες του εμβρύου.

Ο μεταφορέας γλυκόζης 4, GLUT 4

Ο μεταφορέας γλυκόζης 4 εκφράζεται αποκλειστικά στους ινσουλινοεξαρτώμενους περιφερικούς ιστούς, τον καρδιακό και τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό και είναι η βασική πρωτεΐνη υπεύθυνη για την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης απ' αυτούς τους ιστούς¹³. Οι ιστοί αυτοί είναι η κύρια εστία πρόσληψης της μεταγευματικής αύξησης της γλυκόζης. Οι τιμές της Km κυμαίνονται από 2 έως 10 mMol/l, ευρίσκονται δε στο εύρος των φυσιολογικών συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα¹⁴. Ως εκ τούτου, ο μεταφορέας αυτός είναι σχεδόν κορεσμένος in vivo. Η ινσουλίνη διεγείρει ταχέως τη μεταφορά γλυκόζης στους μύες και το λίπος in vivo, αυξάνοντας τον αριθμό των μεταφορέων GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ συγχρόνως ελαττώνεται το ποσό που περιέχεται στην ενδοκυττάρια δεξαμενή μικροσωματίων. Αυτό σημαίνει ότι προσχηματισμένα μόρια GLUT 4 μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου από μια ενδοκυττάρια δεξαμενή, σε απάντηση στην οξεία χορήγηση ινσουλίνης, καταλήγοντας στην αύξηση πρόσληψης της γλυκόζης¹⁵.

Μεταφορέας γλυκόζης 5, GLUT 5

Ο μεταφορέας γλυκόζης 5 παρουσιάζει τη μεγαλύτερη απόκλιση από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας των μεταφορέων γλυκόζης, διότι παρουσιάζει μόνο 40% ταυτότητα με τους άλλους μεταφορείς γλυκόζης¹⁶. Η GLUT 5 πρωτεΐνη ευρίσκεται σε αφθονία στην κυτταρική επιφάνεια του αυλού της νήστιδος του λεπτού εντέρου και παίζει ρόλο, σε συνεργασία με τον Na⁺-γλυκόζη συνφορέα, στη μεταφορά των εξοζών στα επιθηλιακά κύτταρα.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την παρουσία του GLUT 5 στις κυτταρικές μεμβράνες των μυϊκών ινών και των λιποκυττάρων¹³. Ο GLUT 5 θεωρείται ότι παίζει παρόμοιο ρόλο με τον GLUT 1, επιτρέποντας τη μετακίνηση γλυκόζης στα λιποκύτταρα και μυϊκά κύτταρα, σε συνθήκες ηρεμίας. Εκτός τούτων άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο GLUT 5 προάγει την πρόσληψη και άλλων εξοζών εκτός από τη D-γλυκόζη, όπως τη φρουκτόζη, η οποία προσλαμβάνεται από τους σκελετι-

κούς μύες¹⁷. Ο GLUT 5 επομένως αυξάνει την απορρόφηση της φρουκτόζης των τροφών από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και προάγει την πρόσληψη της από τους σκελετικούς μύες όπου χρησιμεύει ως πηγή ενεργείας.

Φυσιολογική πρόσληψη της γλυκόζης

Η μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα μπορεί να τροποποιηθεί από διάφορα ερεθίσματα. Ανάλογα με τους ιστούς, η ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει ήπια (50%) έως δραματική (>30 φορές) αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης⁸. Η σπουδαιότερη ρύθμιση της πρόσληψης παρατηρείται στους σκελετικούς μύες και στα λιποκύτταρα και περιλαμβάνει ταχεία αύξηση του ρυθμού πρόσληψης κατά 20 έως 40 φορές υπό την επίδραση της ινσουλίνης. Η αυξημένη πρόσληψη θεωρείται ότι επιτυγχάνεται με τη μετακίνηση των μεταφορέων από τα χαμηλής πυκνότητας μικροσωμάτια στην κυτταρική μεμβράνη, όπου εισέρχονται με διαδικασία εξωκύττωσης^{8,14}. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η ινσουλίνη δεσμεύεται καταρχήν στον υποδοχέα της στην κυτταρική μεμβράνη και δίνει γένεση σε ένα σήμα, η φύση του οποίου είναι άγνωστη. Η συνέπεια είναι η μετακίνηση των κυστιδίων που περιέχουν τους μεταφορείς γλυκόζης από μια ενδοκυττάρια δεξαμενή προς την κυτταρική μεμβράνη, από την οποία καταρχήν δεσμεύονται, στη συνέχεια συγχωνεύονται μ' αυτήν και τέλος εκθέτουν τους μεταφορείς στο εξωκυττάριο χώρο, αυξάνοντας το ρυθμό μεταφοράς της γλυκόζης. Όταν η ινσουλίνη αποσπασθεί από τον υποδοχέα της, φυσιολογικώς ή πειραματικώς, η διαδικασία αυτή αναστρέφεται. Οι μεταφορείς γλυκόζης οι οποίοι βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη εισέρχονται εκ νέου στο κυτταρόπλασμα, με μηχανισμό ενδοκύττωσης και μετακινούνται στην ενδοκυττάρια δεξαμενή. Η μετακίνηση των μεταφορέων προς και από την ενδοκυττάρια δεξαμενή είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός για τη διέγερση της μεταφοράς γλυκόζης.

Η ρύθμιση της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα καθορίζεται από οξεία και χρόνια ερεθίσματα, τα οποία θα αναφερθούν παρακάτω.

α. Ινσουλίνη: Όπως ελέγχθη η επίδραση της ινσουλίνης είναι καθοριστική για την πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα. Η ευαισθησία όμως των κυττάρων ποικίλλει. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η οξεία διέγερση της πρόσληψης είναι ταχεία, κο-

ρυνώνεται σε 20 λεπτά και είναι ανεξάρτητη της πρωτεϊνοσύνθεσης⁸. Η οξεία χορήγηση ινσουλίνης προκαλεί μετάθεση των πρωτεϊνών μεταφοράς γλυκόζης από την ενδοκυττάρια δεξαμενή των μικροσωματίων στη μεμβράνη, η κύρια δε πρωτεΐνη που κινητοποιείται για το σκοπό αυτό είναι ο GLUT 4.

Στη χρόνια χορήγηση ινσουλίνης βρέθηκε ότι αυξάνει ο ρυθμός των πρωτεϊνών GLUT 1 της κυτταρικής μεμβράνης και του κυτταροπλάσματος. Αντίθετα η ποσότητα της πρωτεΐνης GLUT 4 αυξάνει μεν στη μεμβράνη όχι όμως και ενδοκυττάρως¹⁸. Άρα η παρατεταμένη χορήγηση ινσουλίνης αυξάνει εκλεκτικά την έκφραση του GLUT 1, ενώ ο GLUT 4 απλώς μετακινείται προς τη μεμβράνη χωρίς να αυξάνει το ολικό ποσό του. Η GLUT 3 απαντά επίσης με τρόπο ανάλογο της GLUT 1 αυξάνει δηλαδή η ολική ενδοκυττάρια ποσότητα καθώς και το ποσό στην κυτταρική μεμβράνη.

Ο αυξητικός παράγων προσόμοιος της ινσουλίνης, IGF-I

Η οξεία χορήγηση του IGF-I, σε πειραματικές συνθήκες, έχει το ίδιο αποτέλεσμα με τη χορήγηση της ινσουλίνης, δηλαδή τη μετακίνηση των GLUT 1, GLUT 3, και GLUT 4 από την ενδοκυττάρια δεξαμενή προς τις κυτταρικές μεμβράνες¹⁹. Κατ' αναλογία προς την ινσουλίνη, η χρόνια θεραπεία με IGF-I αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης, κυρίως με πρωτεϊνοσύνθεση, και οι νεοσχηματιζόμενοι μεταφορείς γλυκόζης οδεύουν απευθείας στην επιφάνεια του κυττάρου, παρακάμπτοντας τα οργανίδια αποθήκευσης¹⁹.

Γλυκόζη: Σε πειραματικές καλλιέργειες μυϊκών κυττάρων, η οξεία στέρηση της γλυκόζης αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα πρόσληψης της γλυκόζης, η οποία οφείλεται σε μετακίνηση μεγάλου αριθμού μεταφορέων προς την κυτταρική μεμβράνη¹³. Σε συνθήκες χρόνιας ένδειας γλυκόζης διαπιστώνεται αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης και της παραγωγής του GLUT 1, ενώ τα επίπεδα του GLUT 4 παραμένουν σταθερά. Οι δύο παράγοντες, ένδεια γλυκόζης και χορήγηση ινσουλίνης δρουν αθροιστικά.

Υποξία: Η κατανομή του O₂ μεταξύ των μυϊκών ινών in vivo μπορεί να είναι ανομοιογενής λόγω διαφορών στη γειτνίαση των μυϊκών ινών με τα τριχοειδή αγγεία. Συνθήκες υποξίας μπορεί να παρατηρηθούν φυσιολογικά κατά την άσκηση και σε παθολογικές καταστάσεις, όπως στην

ισχαιμία. Βρέθηκε ότι η υποξία αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης με το μηχανισμό της αυξημένης πρωτεϊνοσύνθεσης GLUT 1¹³. Η αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης στοχεύει στην παραγωγή ενέργειας μέσω μη οξειδωτικών μεταβολικών οδών. Η απάντηση αυτή αρχίζει σε δύο ώρες και κορυφώνεται σε 24 ώρες.

Η επίδραση της μετορμίνης

Η μετορμίνη είναι διγουανίδη, η οποία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όπου εμφανίζει υπογλυκαιμικές ιδιότητες, χορηγούμενη per os. Μελέτες σε καλλιέργειες μυϊκών κυττάρων έδειξαν ότι η πρόσληψη της γλυκόζης αυξάνει υπό την επίδραση της μετορμίνης²⁰. Η πρόσληψη είναι μεγαλύτερη στις υψηλές πυκνότητες γλυκόζης, παρά στις χαμηλές. Η ολική ποσότητα του κυτταρικού GLUT 1 και GLUT 4 δεν αυξάνει, μετά έκθεση των μυϊκών κυττάρων σε μετορμίνη επί 24 ώρες. Βρέθηκε ότι το φάρμακο μεταφέρει τον GLUT 1 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ ο GLUT 4 δεν επηρεάζεται. Η δράση της οξείας και χρόνιας χορήγησης της ινσουλίνης είναι αθροιστική. Η ινσουλίνη κινητοποιεί τον GLUT 4 και η μετορμίνη τον GLUT 1, προς την κυτταρική μεμβράνη. Σε χρόνια χορήγηση, η ινσουλίνη αυξάνει τη σύνθεση του GLUT 1 ο οποίος τότε κινητοποιείται προς την κυτταρική μεμβράνη τόσο με τη δράση της ινσουλίνης όσο και με τη δράση της μετορμίνης¹³.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Ο μη ινσουλινεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, τύπου II, προκαλείται από την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στα κύτταρα στόχους, την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ με ελαττωμένη πρόσληψη γλυκόζης στην περιφέρεια και τέλος από την ελαττωμένη έκκριση της ινσουλίνης από τα β κύτταρα των νησιδίων σε απάντηση στη γλυκόζη²¹. Η ανίχνευση των επιπέδων της γλυκόζης από τα β-κύτταρα προϋποθέτει πρόσληψη και μεταβολισμό της γλυκόζης από τα β-κύτταρα. Ο μηχανισμός ανίχνευσης της γλυκόζης αποτελείται από το μεταφορέα γλυκόζης GLUT 2, ο οποίος απαντά σε μεγάλες ποσότητες στα β-κύτταρα και το ένζυμο γλυκοκινάση, το οποίο βρίσκεται συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη μεταφορέα της γλυκόζης²². Μια διαταραχή της μεταφοράς γλυκόζης μέσα στο β-κύτταρο θα

μπορούσε να συμβάλλει στην ελαττωμένη έκκριση της ινσουλίνης στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II²¹.

Σε πειραματόζωα όπως οι διαβητικοί παχύσαρκοι επίμυες του Zucker και οι επίμυες που έλαβαν στρεπτοζοτοκίνη αμέσως μετά τη γέννησή τους, η έκφραση του GLUT 2 στα β-κύτταρα είναι ελαττωμένη και η ελάττωση αυτή συνδυάζεται με την απώλεια έκκρισης της ινσουλίνης σε απάντηση στη γλυκόζη²³. Εντούτοις στον άνθρωπο δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι υπάρχει βλάβη στο γονίδιο του GLUT 2 στο διαβήτη τύπου II²⁴.

Ένα άλλο σημείο το οποίο θα μπορούσε να ερμηνεύσει την περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης θα ήταν η ελάττωση του GLUT 4 στα λιποκύτταρα και στους μύες. Οι αρχικές παρατηρήσεις έδειχναν ότι πράγματι υπάρχει ελάττωση των ενδοκυττάρων μεταφορέων γλυκόζης στα λιποκύτταρα²⁵. Εντούτοις η διαταραχή αυτή θεωρήθηκε επίκτητη διότι επανέρχεται μετά θεραπεία με ινσουλίνη. Σε αντίθεση με τα λιποκύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα ασθενών με διαβήτη τύπου II, που αποτελούν και τη μεγαλύτερη πηγή πρόσληψης της γλυκόζης, περιέχουν φυσιολογικά επίπεδα mRNA του GLUT 4 καθώς και την ολική πρωτεΐνη²⁶. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το γενετικό υλικό που κωδικοποιεί τον κύριο μεταφορέα γλυκόζης είναι φυσιολογικό στο διαβήτη τύπου II²⁴. Παρά ταύτα δεν αποκλείεται να υπάρχει κάποια διαταραχή στην ενδογενή δραστηριότητα του μεταφορέα της γλυκόζης²³.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Οι μεταφορείς γλυκόζης ενδεχομένως παίζουν ρόλο στην παθογένεση του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, για τον οποίο υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας²³. Ως γνωστόν, στον ορό των ασθενών αυτών έχουν περιγραφεί κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στρεφόμενα προς τις κυτταρικές πρωτεΐνες των β-κυττάρων των νησιδίων. Το πιο μελετημένο αντιγόνο των νησιδίων είναι η αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος, μοριακού βάρους 64 KD²⁷. Σε πειράματα σε επίμυες βρέθηκε ότι μια τέτοια πρωτεΐνη με ιδιότητες αντιγόνου είναι ο GLUT 2, ο οποίος ως γνωστόν βρίσκεται σε αφθονία στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος²⁸. Στην περίπτωση κατά την οποία τα αντισώματα θα παρέβλαπταν τη λειτουργικότητα της πρωτεΐ-

νης GLUT 2, η ικανότητα ανίχνευσης της γλυκόζης αίματος και η επανακόλουθη έκκριση ινσουλίνης θα ελαττώνονταν. Εντούτοις δεν είναι σαφές αν ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί *in vivo* στα ανθρώπινα νησιδία, καθώς και η έκταση κατά την οποία η διαταραχή αυτή του μεταφορέως γλυκόζης θα μπορούσε να συμβάλλει στην παθογένεση του διαβήτη τύπου I.

Summary

Harsoulis P. Glucose transporters. Hellen Diabetol Chron 1993; 6: 92-98.

The cellular uptake of glucose is accomplished by a family of five membrane associated carrier proteins that bind and transfer it across the lipid bilayer. The glucose transporters have distinct tissue distribution and biochemical properties and contribute to the precise disposal of glucose under varying physiological conditions. The GLUT 1 (erythrocyte) and GLUT 3 (brain) are responsible for basal glucose uptake. The GLUT 2 (liver) mediates the bidirectional transport of glucose by the hepatocyte, and is responsible for the movement of glucose out of the epithelial cells into the circulation in the small intestine and kidney. It is also part of the glucose sensing mechanism of the insulin producing β -cell. The GLUT 4 is the main species in insulin-sensitive tissues, mostly skeletal muscle and adipose tissue cells. Insulin causes a 15-fold to 20-fold increase in glucose uptake by translocation of microvesicles containing GLUT 4, from an intracellular pool of microvesicles containing GLUT 4, to the plasma membrane of the cell. The GLUT 5 (small intestine) is involved in the transcellular transport of glucose by epithelial cells. The possible involvement of glucose transporters abnormalities, in the pathogenesis of diabetes mellitus type I and II, has not yet been fully investigated and understood.

Βιβλιογραφία

1. Baly DL, Horuk R. The biology and biochemistry of the glucose transporter. *Biochim Biophys Acta* 1988; 947: 571-90.
2. Wright JK, Seckler R, Overash P. Molecular aspects of sugar ion cotransport. *Annu Rev Biochem* 1986; 55: 225-48.
3. Bell G, Kayano T, Buse JB, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care*. 1990; 13: 198-208.

4. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequences of the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature (Lond)* 1987; 330: 379-81.
5. Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 209-218.
6. Kasanicki MA, Pilch PF. Regulation of glucose-transporter function. *Diabetes Care* 1990; 13: 219-227.
7. Mizel SB, Wilson L. Inhibition of the transport of several hexoses in mammalian cells by cytochalasin B. *J Biol Chem* 1972; 247: 4102-4.
8. Kahn BB, Cushman SW. Cell biology of insulin action on glucose transport and its perturbation in diabetes mellitus. In: Creutzfeldt W, Lefebvre P. (eds). *Diabetes Mellitus: Pathophysiology and therapy*. Springer Verlag, Berlin, 1989: 94-106.
9. Mueckler M, Caruso F, Baldwin S, et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-5.
10. Carruthers A. Facilitated diffusion of glucose. *Physiol Rev* 1990; 70: 1135-52.
11. Fukumoto H, Seino S, Imura H, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter like protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5343-48.
12. Maher F, Vannucci S, Takeda J, Simpson JA. Expression of mouse GLUT 3 glucose transporter proteins in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 703-7.
13. Sargeant R, Mitsumoto Y, Sarabia V, Shilabeer G, Klip A. Hormonal regulation of glucose transporters in muscle cells in culture. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 147-162.
14. Klip A, Paquet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990; 13: 228-43.
15. James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF. Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature (Lond)* 1988; 333: 183-5.
16. James DE, Strube M, Mueckler M. Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. *Nature (Lond)* 1989; 338: 83-87.
17. Ahlborg G, Bjorkman O. Splachnic and muscle fructose metabolism during and after exercise. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1244-8.
18. Koivisto U-M, Martinez-Valdez H, Bilan PJ, Burdett E, Ramlal T, Klip A. Differential regulation of the GLUT 1 and GLUT-4 glucose transport systems by glucose and insulin in L6 muscle cells in culture. *J Biol Chem* 1991; 266: 2615-8.
19. Bilan PJ, Mitsumoto Y, Ramlal T, Klip A. Acute and long-term effects of insulin-like growth factor I on glucose transporters in muscle cells. *FEBS Lett* 1992; 298: 285-8.
20. Hundal HS, Ramlal T, Reyes R, Leiter LA, Klip A. Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinology* 1992; 131: 1165-8.
21. De Fronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
22. Newgard CB, Quaade C, Hughes SD, Milburn JL. Glucokinase and glucose transporter expression in liver and islets; implications for control of glucose homeostasis. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 85-53.
23. Anonymous. GLUTs and Diabetes (editorial) *Lancet* 1991; 337: 1517-8.
24. Matsumani A, Koranyi L, Cox N, Permutt MA. Polymorphism of GLUT 2 and GLUT 4 genes. *Diabetes* 1990; 39: 1534-42.
25. Sinha MK, Raineri-Maldonado C, Buchan C, et al. Adipose tissue glucose transporters in NIDDM. Decreased levels of muscle/fat isoform. *Diabetes* 1991; 40: 472-77.
26. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, et al. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865-70.
27. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Chistgan S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic and decarboxylase. *Nature* 1990; 347: 151-56.
28. Johnson JH, Crider BP, McCorkle K, Alford M, Unger RH. Inhibition of glucose transport into rat cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 653-59.