

RÓŻNORODNOŚĆ ŚWIATA TRANSPORTERÓW GLUKOZY*

THE VARIETY OF THE GLUCOSE TRANSPORTERS

Agata MUŁA, Dominika NOWIS

Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie: Glukoza jest głównym źródłem energii dla większości komórek. Zwykle wchodzi w skład spożywanego pokarmu i po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym razem z krwią jest rozprowadzana po całym organizmie. Do komórek glukoza dostaje się na zasadzie ułatwionego transportu biernego, w którym bierze udział szereg transporterów należących do rodziny białek GLUT (ang. *glucose transporters*) lub za pomocą transportu aktywnego zależnego od funkcji białek SGLT (ang. *sodium-glucose transport proteins*). Występowanie białek transportujących glukozę jest zależne od tkanki i jej roli w metabolizmie węglowodanów. Ostatnio dużo uwagi poświęca się nasilonej ekspresji białek GLUT w komórkach nowotworowych i diagnostycznemu znaczeniu tego zjawiska. Można przypuszczać, że najbliższe lata przyniosą rozwój wiedzy na temat roli transporterów glukozy w procesie nowotworzenia, a wiedza ta zaowocuje stworzeniem nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe: glukoza, transporter glukozy, metabolizm.

Summary: Glucose serves as a main energy source for the majority of human cells. It is ingested with food, absorbed in the digestive tract and transported via blood to supply the whole body. Facilitated passive intracellular glucose transport is mediated by GLUT (glucose transporters) proteins while SGLT (sodium-glucose transport) proteins participate in its active transport. GLUT and SGLT expression is tissue-dependent and influenced by its role in carbohydrates metabolism. Recently, there is a lot of evidence for increased GLUT expression in cancer cells and the diagnostic implications of this phenomenon. One may wonder that in the nearest future the knowledge of the physiology and pathology of glucose transporters develops and results in the discovery of novel diagnostic and therapeutic anticancer procedures.

Key words: glucose, glucose transporters, metabolism.

RÓŻNORODNOŚĆ ŚWIATA TRANSPORTERÓW GLUKOZY

W błonie komórkowej komórek wszystkich ssaków znajduje się jeden lub więcej rodzajów białek, które uczestniczą w transporcie glukozy. Większość komórek

*Badania wychwytu glukozy przez komórki prawidłowe i nowotworowe zostały sfinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – projekty własne N N402 365438 (DN), N N405 302836 (DN) oraz przez Warszawski Uniwersytet Medyczny – 1M19/NM1/2010 (AM).

pobiera glukozę w procesie transportu ułatwionego. Jedynie w komórkach jelita cienkiego oraz w proksymalnych kanalikach nerki glukoza może być absorbowana przeciwko gradientowi elektrochemicznemu poprzez transport aktywny przy użyciu pompy sodowo-potasowej.

Wymienione sposoby transportu zależne są od funkcji dwóch różnych rodzin transporterów glukozy. Transport ułatwiony zachodzi za pomocą transporterów GLUT (symbol genowy SLC2A, symbol białkowy GLUT). W rodzinie tej zostało zidentyfikowanych 13 transporterów: GLUT1-12 oraz HMIT (*H⁺-myoinositol co-transporter*), a także cztery pseudogeny [98]. Stosunkowo niedawno opisany został kolejny transporter – GLUT14, który wcześniej uważany był za pseudogen [92]. Białka GLUT należą do tak zwanej nadrodziny głównych białek ułatwiających transport – MFS (*Major Facilitator Superfamily*).

Transportery zależne od sodu należą do rodziny kotransporterów Na⁺/glukoza (symbol genowy SLC5A, symbol białkowy SGLT). W rodzinie tej dokładnie opisane zostały tylko dwa białka: SGLT1 oraz SGLT2.

BUDOWA I GENETYKA TRANSPORTERÓW GLUT I SGLT

Według Joosta i współpracowników wszystkie receptory GLUT1-12 oraz HMIT (*H⁺-myoinositol co-transporter*) biorą udział w ułatwionym transporcie glukozy. Jako czternasty wymieniany jest receptor GLUT14, który prawdopodobnie powstaje przez duplikację genu dla białka GLUT3 [92]. Na trzeciorzędową strukturę białek GLUT składa się 12 domen transbłonowych [38]. Każda z domen zawiera około dwudziestu aminokwasów. Mają one charakter amfipatyczny. Ponadto, można wyróżnić dwa większe regiony międzybłonowe: wewnątrzkomórkowy zlokalizowany pomiędzy 6 a 7 domeną oraz ulegający N-glikozylacji region zewnątrzkomórkowy umiejscowiony pomiędzy 1 a 2 lub 9 a 10 domeną. Glikozylacja receptora GLUT1 zwiększa jego wydajność jako transportera. Sześć domen tworzy spolaryzowany kanał, przez który przechodzą cząsteczki glukozy [68]. Końce białka zarówno aminowy, jak i karboksylowy są położone wewnątrzkomórkowo [3].

Porównanie sekwencji wszystkich trzynastu receptorów z rodziny GLUT wskazuje, że są one najbardziej do siebie podobne w domenach międzybłonowych. Okazuje się, że wśród trzynastu członków rodziny GLUT można odnaleźć 14–63% identycznych sekwencji oraz 30–79% sekwencji zbliżonych [98].

Wielu autorów sugeruje, że budowa receptorów GLUT, szczególnie rozmieszczenie poszczególnych aminokwasów, odgrywa znaczącą rolę w wiązaniu substratów oraz zmianach konformacyjnych zachodzących w trakcie procesu ułatwionego transportu [41].

Opierając się na wynikach sekwencjonowania, transportery GLUT można podzielić na trzy klasy [82]. Do klasy I należą GLUT1, 2, 3, 14 oraz 4. Klasa II to GLUT5, 7, 9 oraz 11. Białka należące do klasy II biorą udział w aktywnym transporcie fruktozy, jednocześnie żadne z nich nie uczestniczy w transporcie ani galaktozy, ani 2-deoksyglukozy. Przypuszczalnie, w tworzeniu wiązań wodorowych w kompleksie