

## СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ГЛЮКОЗНЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

© 2019 г. О. В. Чистякова<sup>1</sup>, \*, А. О. Шпаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, Россия

\*E-mail: chiosana@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.08.2018 г.

После доработки 12.10.2018 г.

Принята к публикации 13.10.2018 г.

В обзоре суммированы данные по клеточному распределению, функциям и регуляторным свойствам локализованных в ЦНС транспортеров глюкозы, относящихся к семействам SCL2 (GLUT) и SLC5. Подробно рассмотрены GLUT1-транспортеры, являющиеся основными переносчиками глюкозы в эндотелиоцитах и астроцитах, и GLUT3-транспортеры, широко представленные в нейронах. Приведены данные о функционировании и распределении в ЦНС инсулинозависимых переносчиков GLUT4 и GLUT8. Анализируются механизмы участия глюкозных транспортеров в адаптации мозга к инсулин-индуцированной гипогликемии, а также их роль в регуляции чувствительности мозга к глюкозе. Делается вывод о том, что в ЦНС глюкозные транспортеры не только регулируют глюкозный гомеостаз и энергетический статус нейронов, глиальных клеток и эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, но и являются важнейшими компонентами системы адаптации мозга к периферической гипогликемии и гипергликемии.

**Ключевые слова:** переносчики глюкозы, гипогликемия, сахарный диабет, мозг

DOI: 10.1134/S0041377119030027

Основной структурной и функциональной единицей мозга является морфофункциональный микроанатомический комплекс, который включает в себя ключевые элементы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) – васкулярные клетки (эндотелиоциты и перициты) глиальные клетки и нейроны (del Zorro, 2010). Около 10–15% всех белков в микроанатомическом комплексе выполняют функции транспортеров. Важнейшую роль среди них играют специализированные белки, переносящие глюкозу, важнейший энергетический субстрат клетки (Patching, 2017). У человека имеются три семейства переносчиков глюкозы (Deng, Yan, 2016), из которых в мозге экспрессируются представители SCL2-семейства Na<sup>+</sup>-независимых транспортеров GLUT (Mueckler, Thorens, 2013; Augustin, Mayoux, 2014) и SLC5-семейства Na<sup>+</sup>-зависимых котранспортеров (Wright, 2013; Augustin, Mayoux, 2014). Транспортеры GLUT в отличие от котранспортеров относятся к насыщаемым транспортерам и облегчают перенос глюкозы через плазматическую мембрану по градиенту ее концентрации.

Контроль уровня глюкозы в ЦНС и на периферии осуществляют глюкозо-чувствительные клетки, причем в мозге они локализованы преимущественно в вентромедиальном гипоталамусе и стволе мозга (Watts, Donovan, 2010). Ткани мозга быстро усваивают глюкозу, постоянно генерируя градиент концентрации глюкозы, необходимый для ее транспорта из крови в мозг. Важность этого процесса обусловлена тем, что нейроны мозга остро нуждаются в энергетических ресурсах, основным источником которых является глюкоза, и их функционирование быстро и в ряде случаев необратимо нарушается в условиях острой гипогликемии различной этиологии. У человека концентрация глюкозы в мозге составляет около 15–20% от таковой в крови и поддерживается на постоянном уровне во время непродолжительной гипогликемии с помощью таких механизмов, как активация транспорта глюкозы через ГЭБ, снижение потребления глюкозы тканями мозга и использование запасов гликогена, имеющих в ЦНС. Однако во время длительной гипогликемии мозг не способен в полной мере компенсировать дефицит глюкозы в периферическом кровотоке. Так, у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов вследствие интенсивной инсулинотерапии возникают эпизоды острой инсулининдуцированной гипогликемии (ИИГ), что приводит не только к состоянию ги-

**Принятые сокращения:** ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ИИГ – инсулин-индуцированная гипогликемия; СД – сахарный диабет; GLUT – Na<sup>+</sup>-независимые транспортеры глюкозы.

погликемической комы, но и крайне пагубно сказывается на функционировании ЦНС (Prasad et al., 2014). Показано, что функциональная активность глюкозных транспортеров в мозге и их регуляторные свойства в значительной степени зависят от уровня глюкозы как в ЦНС, так и на периферии, а сами транспортеры являются важнейшим компонентом адаптационного механизма, обеспечивающего поддержание нормального глюкозного гомеостаза в нейронах, глиальных клетках и в клетках эндотелия кровеносных сосудов, формирующих ГЭБ.

Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы клеточного распределения, функциональной активности и регуляторных свойств локализованных в ЦНС транспортеров глюкозы, относящихся к семействам SCL2 (GLUT) и SLC5, а также их роли в поддержании глюкозного гомеостаза в условиях значительных колебаний уровня глюкозы на периферии и в тканях мозга, в том числе при гипогликемических состояниях.

#### Na<sup>+</sup>-НЕЗАВИСИМЫЕ ТРАНСПОРТЕРЫ SCL2-СЕМЕЙСТВА

Семейство SCL2 включает в себя 14 Na<sup>+</sup>-независимых GLUT-транспортеров, которые имеют значительную гомологию первичной структуры (19–65% идентичности). Показано, что 11 из них функционируют в ЦНС – GLUT1–GLUT8, GLUT10, GLUT12 и GLUT13 (Szablewski, 2017). Наиболее высокий уровень экспрессии в тканях мозга показан для GLUT1 и GLUT3 (McEwen, Reagan, 2004; Thorens, Mueckler, 2010; Benarroch, 2014; Zhang et al., 2014; Patching, 2017).

**Транспортер глюкозы GLUT1.** У человека GLUT1 представляет собой однонаправленный переносчик глюкозы и кодируется геном *SLC2A1*. Он экспрессируется в большинстве отделов мозга (McEwen, Reagan, 2004). Мутации в гене *SLC2A1*, нарушающие или блокирующие активность GLUT1, вызывают синдром дефицита GLUT1 – редкого генетического заболевания с преимущественным поражением ЦНС (Pearson et al., 2013). Отношение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости к ее уровню в крови пациентов с синдромом дефицита GLUT1 снижается до 0.19–0.35 (в норме составляет около 0.65). Для таких пациентов характерны прогрессирующая задержка развития, снижение интеллекта, нарушения речевой функции и двигательной активности. У мышей, гомозиготных по дефектному гену *SLC2A1*, отмечается повышенная эмбриональная смертность, в то время как гетерозиготные по *SLC2A1*<sup>-/+</sup> мыши остаются жизнеспособными, имеют нормальную массу тела и размеры (Wang et al., 2006). Однако у гетерозиготных по *SLC2A1*<sup>-/+</sup> мышей снижаются по-

глощение, метаболизм и содержание глюкозы в спинномозговой жидкости, снижается масса мозга, отмечается дефицит моторной деятельности, нарушается координация, часто возникают эпилептические припадки. Функциональные нарушения у мышей *SLC2A1*<sup>-/+</sup> во многом сходны с таковыми у людей с синдромом дефицита GLUT1.

Исключительно важная роль и широкое распространение GLUT1 в организме, в том числе в ГЭБ и структурах мозга, предопределили его интенсивное изучение. Он стал первым транспортером глюкозы, который был очищен и охарактеризован. Сравнительно недавно была установлена его трехмерная пространственная структура, которая является базовой и для других GLUT-транспортеров (Mueckler, Thorens, 2013; Deng et al., 2014). Молекула GLUT1 включает в себя 12 трансмембранных участков, формирующих 2 трансмембранных домена, по 6 трансмембранных участков в каждом, локализованные в цитоплазме N- и C-концевые участки, значительную по размеру цитоплазматическую петлю между 6 и 7 трансмембранными участками, длинную внеклеточную петлю между 1 и 2 трансмембранными участками, включающую в себя высоко консервативный сайт для N-гликозилирования. В 7 трансмембранном участке GLUT1 имеется мотив Gln-Leu-Ser, присутствующий также в некоторых других транспортерах (GLUT3 и GLUT4), который определяет субстратную специфичность GLUT1 в отношении глюкозы. Активность GLUT1, перемещение этого транспортера между плазматической мембраной и эндосомами регулируются с помощью сайт-специфичного фосфорилирования GLUT1, причем связывание GLUT1 с АТФ подавляет его активность (Benarroch, 2014).

Транспортер GLUT1 может находиться как в высокогликозилированной форме с мол. массой 55 кДа, так и в слабогликозилированной форме (45 кДа) (Brant et al., 1993). Степень гликозилирования существенно влияет на субстратную специфичность GLUT1, его активность, распределение внутри клетки и стабильность (Patching, 2017). В эндотелиальных клетках, формирующих ГЭБ, выявляется в основном высокогликозилированная форма GLUT1, которая также превалирует в эритроцитах (Cornford et al., 1994; Vannucci et al., 1997; Ngarmukos et al., 2001; Augustin, Mayoux, 2014) (см. табл. 1). У человека GLUT1 располагается в основном на люминальной мембране эндотелиальных клеток (Cornford et al., 1994), в то время как у грызунов и большинства других млекопитающих – на их аблюминальной мембране (Simpson et al., 2001; Kubo et al., 2015). При нормальных физиологических условиях максимальный GLUT1-опосредуемый транспорт глюкозы через ГЭБ достигает значения 100 ммоль/100 г/мин. Возрастание

Таблица 1. Основные транспортеры глюкозы в ЦНС

Ген	Транспортер	Регуляция инсулином	Субстраты <sup>a</sup>	K <sub>m</sub> <sup>b</sup> , мМ	Тип клеток	Уровень экспрессии	Основные функции
<i>SLC2A1</i>	GLUT1, 55 кДа	Нет	Глюкоза, галактоза, манноза, глюкозамин, аскорбиновая кислота	5	Эндотелиоциты	Высокий в целом мозге	Перенос глюкозы из крови в интерстициальное пространство
	GLUT1, 45 кДа	Нет	Глюкоза, галактоза, манноза, глюкозамин	5	Астроциты	Высокий в целом мозге	Перенос глюкозы из интерстициального пространства в глию; контроль эмбриогенеза
					Микроглия	Низкий в целом мозге	
<i>SLC2A2</i>	GLUT2	Нет	Глюкозамин, глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза	11	Астроциты	Высокий в гипоталамусе, низкий в неокортексе и дорзальном гиппокампе	Поддержание энергетического гомеостаза, контроль глюкозной чувствительности клеток мозга
					Нейроны	Высокий в ядрах гипоталамуса (в 30% ГВ и 20% ГИ нейронов) <sup>b</sup> и в двигательном ядре блуждающего нерва, низкий в других отделах мозга	
<i>SLC2A3</i>	GLUT3	Возможна	Глюкоза, галактоза, манноза, мальтоза, дигидроаскорбиновая кислота, ксилоза	1	Нейроны	Высокий в целом мозге, исключая эпифиз (в 83% ГВ и 96% ГИ нейронов)	Перенос глюкозы из интерстициального пространства в нейроны
					Эндотелиоциты	Низкий	
<i>SLC2A4</i>	GLUT4	Да	Глюкоза, глюкозамин	5	Астроциты	Низкий	Поддержание глюкозного гомеостаза в ЦНС
					Эндотелиоциты	Низкий	
					Нейроны	Значительный в моторных областях (мозжечок, моторные ядра краниальных нервов, сенсомоторная кора) (в 57% ГВ и 63% ГИ нейронов)	
<i>SLC2A8</i>	GLUT8	Да	Глюкоза, фруктоза, галактоза	2.4	Эндотелиоциты	Низкий	Перенос глюкозы из крови в интерстициальное пространство; в нейронах — поддержание глюкозного гомеостаза
					Нейроны (соматодендритные)	Высокий в гипоталамусе, низкий в гиппокампе, неокортексе, мозжечке, эпифизе и стволе мозга	
<i>SLC5A1</i>	SGLT1	Возможна	Глюкоза, галактоза, вода	~0.4	Эндотелиоциты	Повышается при кислородной и (или) глюкозной депривации	Глюкозный сенсор; транспорт глюкозы при кислородной и (или) глюкозной депривации
					Нейроны	Существенный в неокортексе, гиппокампе, гипоталамусе, амигдале (в 25% ГВ и 8% ГИ нейронов)	Глюкозный сенсор; транспорт глюкозы при ишемии

Примечание. <sup>a</sup>Во всех случаях моносахариды относятся к D-изомерам. <sup>b</sup>Константа Михаэлиса–Ментен для D-глюкозы в ооцитах лягушки *Xenopus laevis*. <sup>B</sup>ГВ и ГИ – глюкозо-возбужденные и глюкозоингибированные нейроны в вентромедиальном ядре гипоталамуса. Распределение транспортеров по аффинности к глюкозе: SGLT1 > GLUT3 > GLUT8 > GLUT4 > GLUT1 > GLUT2 (по: Jensen et al., 2014).

транспорта глюкозы через ГЭБ положительно коррелирует с повышением плотности GLUT1 в просвете сосудов головного мозга (Cornford, Human, 2005). Установлено также, что GLUT1-опосредуемый транспорт глюкозы положительно коррелирует с энергетическими затратами и утилизацией глюкозы в ЦНС и модулируется перераспределением GLUT1 между люминальной и аблюминальной мембранами эндотелиоцитов.

Основным транспортером глюкозы в астроцитах и олигодендроцитах является слабогликозилированная форма GLUT1 (Vannucci et al., 1997; Yu, Ding, 1998; Duelli, Kuschinsky, 2000; Yu et al., 2008) (см. табл. 1). В небольших количествах она обнаружена также в микроглии (Maher, 1995) и нейронах (Maher, 1995; Maurer et al., 2006; Yu et al., 2008).

**Влияние гипогликемии на экспрессию GLUT1.** В опытах на грызунах в условиях ИИГ в глиальных клетках исследовали экспрессию гена *SLC2A1* и содержание высокогликозилированной 55 кДа-формы GLUT1, определяющей эффективность транспорта глюкозы через ГЭБ. Через 4–5 сут после начала гипогликемии экспрессия гена *SLC2A1* и содержание 55 кДа-формы GLUT1 повышались (Kumagai et al., 1995), после 8 сут они не отличались от таковых в контроле, а через 10–12 сут вновь повышались (Uehara et al., 1997; Lee et al., 2000). Удельное содержание слабогликозилированной 45 кДа-формы GLUT1 с низкой активностью существенно не менялось во все сроки ИИГ (Simpson et al., 1999). Эти данные указывают на более динамичные изменения продукции 55 кДа-формы GLUT1 в сравнении с 45 кДа-формой в условиях краткосрочной и долгосрочной гипогликемии, а также на важную роль 55 кДа-формы GLUT1 в реализации функционального ответа мозга на ИИГ.

Продолжительность гипогликемии в большей степени, чем ее выраженность, влияла на экспрессию гена *SLC2A1* и содержание активных форм GLUT1. Так, при небольшом снижении уровня глюкозы (до 3.4 мМ) через 10–12 сут было выявлено значительное увеличение содержания 55 кДа-формы GLUT1 (Simpson et al., 1999), в то время как на 8-е сут при более выраженной гипогликемии (1.7 и 2.7 мМ) повышение содержания этой формы транспортера было сравнительно небольшим (Uehara et al., 1997; Lee et al., 2000).

**Транспортер глюкозы GLUT3.** Транспортер GLUT3, кодируемый геном *SLC2A3*, является основным транспортером глюкозы в нейронах, причем он одинаково представлен как в дендритах, так и в аксонах (Mantych et al., 1992; Maher, 1995; Vannucci et al., 1997; Apelt et al., 1999; Simpson et al., 2008) (см. табл. 1). Его локализация положительно коррелирует с активностью нейронов и нейрональной пла-

стичностью. Необходимо отметить, что в развивающемся и пренатальном мозге экспрессия гена *SLC2A1* выше, чем *SLC2A3*, в то время как в зрелом мозге одновременно с возрастанием потребления глюкозы экспрессия обоих транспортеров усиливается и становится сопоставимой (Vannucci et al., 1997; Gomes et al., 2010). Экспрессия гена *SLC2A3* увеличивается одновременно с усилением формирования синаптических контактов и характеризуется специфичностью в отношении определенных областей мозга. Транспортер GLUT3 имеет в 2 раза более высокую аффинность и пропускную способность для глюкозы, чем GLUT1, что позволяет нейронам восполнять энергетические потребности предпочтительно через GLUT3-зависимые механизмы (Simpson et al., 2008). Зародыши гомозиготных по *SLC2A3*<sup>-/-</sup> мышей, лишенные гена *SLC2A3*, умирают уже на 7-е сут после зачатия, тогда как гетерозиготные по *SLC2A3*<sup>+/-</sup> мыши жизнеспособны, характеризуются нормальной массой тела и не имеют существенных отклонений в поведении (Stuart et al., 2011). В возрасте 12 нед. у мышей *SLC2A3*<sup>+/-</sup>, несмотря на двукратное снижение в ЦНС количества GLUT3, поглощение глюкозы тканями мозга мало отличается от такового у мышей дикого типа. Таким образом, даже 50% GLUT3 оказывается достаточным для того, чтобы обеспечить нормальную утилизацию глюкозы нейронами.

Активность локализованного в нейронах GLUT3 напрямую не контролируется инсулином, как это происходит в случае инсулинозависимого транспортера GLUT4, но инсулиновые сигнальные пути опосредованно вовлечены в процесс модуляции его активности. Так, транслокация GLUT3 к плазматической мембране активируется при деполяризации мембраны, и этот процесс усиливается при стимуляции инсулиновых сигнальных путей в нейронах (Uehara et al., 2006). Поскольку GLUT3 имеет высокое сродство к глюкозе, имеются все основания полагать, что он вносит значительный вклад в изменение транспорта глюкозы в нейронах в условиях ИИГ.

**Транспортер глюкозы GLUT2.** Транспортер GLUT2 имеет низкую аффинность к глюкозе, но высокочувствителен к глюкозамину (Uldry et al., 2002). Высокий уровень экспрессии гена *SLC2A2* отмечается в печени, в эпителии кишечника и почек, а также в β-клетках поджелудочной железы, где он служит глюкозным сенсором, запуская первый этап глюкозостимулированной секреции инсулина (Augustin, Mayo, 2014). Транспортер GLUT2 в сравнительно небольших количествах выявлен в различных отделах ЦНС, в том числе в гипоталамусе (Brant et al., 1993; Ngarmukos et al., 2001; Leloup et al., 2016), причем как в глиальных клетках (Leloup et al., 2016), так и в нейронах (Arluison et al., 2004) (см. табл. 1). Экс-

прессия гена *SLC2A2* в астроцитах и таницитах чувствительна к изменению уровня циркулирующей в крови глюкозы, что позволяет рассматривать GLUT2 как основной сенсор глюкозы в ГЭБ и предполагать его функциональную важность для регуляции глюкозного гомеостаза в ЦНС (García et al., 2003; McEwen, Reagan, 2004). Мыши, нокаутные по гену *SLC2A2*, довольно рано приобретают симптомы, характерные для тяжелой формы СД 2-го типа, и умирают в возрасте 3 нед (Augustin, Mayoux, 2014). Мутантные формы гена *SLC2A2* вызывают гипергликемию и дислипидемию. Мыши линии NG2KO с делецией гена *SLC2A2* в ЦНС имеют нормальный энергетический обмен, но характеризуются нарушенной секрецией инсулина и сниженной чувствительностью к глюкозе (Tarussio et al., 2014). Масса  $\beta$ -клеток у взрослых NG2KO-мышей меньше по сравнению с мышами дикого типа вследствие снижения пролиферации  $\beta$ -клеток в ранний постнатальный период. Вследствие этого у NG2KO-мышей подавлена первая фаза секреции инсулина и развиваются сильно выраженные метаболические нарушения при переводе животных на высокожировую диету. У NG2KO-мышей также снижена парасимпатическая иннервация и ослаблена ее стимуляция глюкозой, что указывает на участие GLUT2 в регуляции оси парасимпатическая нервная система—поджелудочная железа (Leloup et al., 2016).

**Транспортер глюкозы GLUT4.** Транспортер GLUT4 — основной регулятор глюкозного гомеостаза на периферии, что определяется высоким уровнем экспрессии кодирующего его гена *SLC2A4* практически во всех тканях, чувствительных к инсулину (Zhao, Keating, 2007). Лишь сравнительно недавно была осуществлена структурно-функциональная характеристика транспортера GLUT4 (Kraft et al., 2015). В ЦНС в больших количествах он обнаруживается в астроцитах (Forsyth et al., 1996), эндотелии капилляров (Ngarmukos et al., 2001), нейронах мозжечка, гиппокампа и гипоталамуса (Brant et al., 1993; Kobayashi et al., 1996; Vannucci et al., 1998; Apelt et al., 1999; El Messari et al., 2002; Grillo et al., 2009; Gomes et al., 2010) (см. табл. 1). В развивающемся мозге экспрессия гена *SLC2A4* повышается (Gomez et al., 2010).

В мозге, как и на периферии, транслокация транспортера GLUT4 к плазматической мембране предопределяет его переход в активную форму, способную осуществлять транспорт глюкозы. Этот процесс контролируется инсулином посредством сигнального пути, включающего в себя активированный инсулиновый рецептор, инсулинорецепторный субстрат-2, фосфатидилинозитол-3-киназу и Актикиназу (Grillo et al., 2009; Mueckler, Thorens, 2013). Показано, что не только активация GLUT4, но и

уровень экспрессии гена *SLC2A4* и содержание белка GLUT4 в тканях мозга зависят от активности инсулиновой системы. Так, NIRKO-мыши с нейрон-специфичным нокаутом рецептора инсулина имеют трехкратное снижение содержания белка GLUT4 в гипоталамусе (Diggs-Andrews et al., 2010). У грызунов с СД 1-го типа, для которого характерен острый дефицит инсулина, уровень GLUT4 в ЦНС снижен, тогда как у мышей *db/db* с метаболическим синдромом, вызванным нарушением лептинового сигналинга в гипоталамусе, для которых характерна периферическая гиперинсулинемия, уровень GLUT4 в мозжечке, напротив, повышен (Vannucci et al., 1998). У BG4KO-мышей со специфическим нокаутом гена *SLC2A4* в мозге снижено поглощение глюкозы в тканях мозга и отмечено снижение чувствительности печени к инсулину. Наряду с этим у BG4KO-мышей отмечены нарушение толерантности к глюкозе, снижение активности нейронов в ответ на гипогликемию, ослабление чувствительности глюкозоингибированных нейронов вентромедиального гипоталамуса к глюкозе. Эти данные свидетельствуют о вовлеченности GLUT4 мозга в контроль периферической инсулиновой чувствительности (Reno et al., 2017).

**Транспортеры глюкозы GLUT5.** Транспортер GLUT5 имеет низкую активность в отношении переноса глюкозы и в организме функционирует в основном как переносчик фруктозы. У человека, крысы и мыши ген *SLC2A5* экспрессируется преимущественно в тощей кишке и почках, где обеспечивает поглощение и обратный захват фруктозы (Augustin, Mayoux, 2014). В мозге уровень экспрессии гена *SLC2A5* существенно ниже, хотя он и является основным транспортером глюкозы в микроглии (Vannucci et al., 1997; Horikoshi et al., 2003). Белок GLUT5 обнаружен в мозжечке мыши, гиппокампе крысы и эндотелии сосудов головного мозга (Szablewski, 2017). Присутствие GLUT5 в мозге указывает на то, что определенные типы клеток в ЦНС способны использовать фруктозу в качестве субстрата. Однако вопрос о способности фруктозы пересекать ГЭБ и ее необходимости для функционирования мозга остается открытым. В более ранних работах было показано, что высокофруктозная диета хотя и не стимулирует активность GLUT5 в ЦНС (Messier et al., 2007), но приводит к умеренному повышению уровня мРНК для GLUT5 и содержания самого транспортера в мозге (Shu et al., 2006). Недавно было показано, что краткосрочное добавление фруктозы в рацион крыс повышает уровень GLUT5 в мозге, вызывает биохимические и структурные изменения в гиппокампе, влияет на нейрональную пластичность (Jiménez-Maldonado et al., 2018).

**Транспортер глюкозы GLUT6.** Транспортер GLUT6, который первоначально обозначали как GLUT9, является низкоаффинным переносчиком глюкозы, причем его транспортная активность реализуется только при концентрации глюкозы выше 5 мМ (Doege et al., 2000; Augustin, Mayoux, 2014). Транспортер GLUT6 содержит N-концевой дилейциновый мотив, ответственный за его внутриклеточную локализацию (Augustin, Mayoux, 2014). Несмотря на то что уровень экспрессии гена *SLC2A6* в мозге достаточно высок, роль GLUT6 в функционировании ЦНС в настоящее время не определена (Doege et al., 2000).

**Транспортер глюкозы GLUT7.** Транспортер GLUT7 характеризуется высокой гомологией первичной структуры по отношению к GLUT5 (Zhao, Keating, 2007) и также имеет высокое сродство к фруктозе ( $K_m$  0.2 мМ), сравнимое с таковым для глюкозы ( $K_m$  0.3 мМ) (Augustin, Mayoux, 2014). Ген *SLC2A7* экспрессируется в основном в эпителии тонкой и толстой кишок, где GLUT7 участвует во всасывании моносахаридов (Cheeseman, 2008), в то время как в ЦНС значимый уровень экспрессии гена *SLC2A7* обнаружен только в астроцитах (Vannucci et al., 1997). Как и в случае GLUT5, роль GLUT7 в функционировании ЦНС остается невыясненной.

**Транспортер глюкозы GLUT8.** Транспортер GLUT8 (GLUTX1) имеет высокое сродство к глюкозе и ингибируется фруктозой и галактозой (Ibberson et al., 2000). Ген *SLC2A8* экспрессируется главным образом в периферических тканях (Ibberson et al., 2000), в то время как в неокортексе, гиппокампе, гипоталамусе, стволе, мозжечке и миндалине уровень экспрессии гена *SLC2A8* сравнительно низкий (Ibberson et al., 2000; Piroli et al., 2002; Reagan et al., 2002; Schmidt et al., 2009; Gomez et al., 2010; Mueckler, Thorens, 2013) (см. табл. 1). Транспортер GLUT8 локализован в синаптических пузырьках и секреторных гранулах вазопрессинсекретирующих нейронов (Augustin, Mayoux, 2014), в астроцитах и микроглии (Mashima et al., 2017). Мыши с генотипом *SLC2A8*<sup>-/-</sup> по массе тела и жировой ткани, уровню триглицеридов, жирных кислот, глюкозы и инсулина не отличаются от нормальных мышей (Membrez et al., 2006). Никаких значимых морфологических изменений в гиппокампе и различий в когнитивных способностях между нормальными и нокаутными мышами также выявлено не было. Однако у мышей *SLC2A8*<sup>-/-</sup> отмечаются повышенные возбудимость и агрессивность (Schmidt et al., 2009).

Поступление глюкозы, повышающее уровень инсулина в крови, вызывает быстрое перемещение GLUT8 в нейронах гиппокампа здоровых крыс из цитозоля к микросомам шероховатого эндоплазматического ретикула и далее к плазматической

мембране. У диабетических крыс с дефицитом инсулина этот процесс нарушен, и основной пул GLUT8 остается локализованным в цитозоле (Piroli et al., 2002). Это позволило сделать вывод о том, что GLUT8 поддерживает энергетический гомеостаз в инсулиночувствительных нейронах, обеспечивая в них транспорт глюкозы. Наряду с этим GLUT8 участвует в регуляции внутриклеточного энергетического баланса, обеспечивая транспорт моносахаридов между различными внутриклеточными органеллами, что исключительно важно в условиях стрессовых воздействий, ишемии и резких колебаний уровня глюкозы.

**Транспортер глюкозы GLUT10.** Экспрессия гена, кодирующего GLUT10 у человека и мыши, выявлена в гладкой мускулатуре аорты и в белой жировой ткани (Lee et al., 2010). В ЦНС присутствие GLUT10 доказано молекулярно-биологическими и иммунохимическими методами (Szablewski, 2017), но распределение GLUT10 в отдельных областях мозга остается мало исследованным (Augustin, Mayoux, 2014). Показано, что экспрессия гена *SLC2A10* в мозге мышей повышается в ответ на введение флуоксетина – селективного ингибитора обратного захвата серотонина – и перголида – агониста дофаминовых рецепторов (Nagai et al., 2014). В отсутствие инсулина GLUT10 обнаруживается в основном в везикулах аппарата Гольджи, а при воздействии инсулина GLUT10 перемещается в митохондрии (Lee et al., 2010).

В геноме человека ген *SLC2A10* расположен в локусе 20q12–13.1, который ассоциирован с развитием СД 2-го типа, но строгих доказательств в пользу взаимосвязи между мутациями и полиморфизмами в этом гене и диабетической патологией не получено (Andersen et al., 2003). У человека дефицит GLUT10, вызванный гомозиготными мутациями в гене *SLC2A10*, ассоциирован с синдромом артериальной извилистости – редким аутосомным рецессивным заболеванием соединительной ткани, которое характеризуется патологическими изменениями артерий (Coucke et al., 2006). Мыши, мутантные по гену *SLC2A10*, имеют нормальную массу тела и продолжительность жизни, но у них отмечают эндотелиальную гипертрофию и повреждения эластических волокон, что с возрастом приводит к нарушению целостности интимы – внутренней оболочки аорты (Callewaert et al., 2008; Cheng et al., 2009). Мыши с гомозиготной мутацией в гене *SLC2A10* демонстрируют умеренный фенотип неправильного эластогенеза, у них нарушены структура и функции митохондрий, повышен уровень реактивных форм кислорода (Lee et al., 2010; Syu et al., 2018). Все это указывает на то, что дефицит активных транспортеров GLUT10 в ЦНС может приводить к нарушению функций сосудов мозга, митохондриальным дисфункциям в нейронах

и глиальных клетках, нарушению окислительно-восстановительного баланса и как следствие вызывать нейродегенеративные изменения в различных отделах мозга. Это может стать одним из механизмов, связывающих дисфункции GLUT10 в мозге с развитием СД 2-го типа и метаболического синдрома. Однако обоснование этого требует дальнейших исследований.

**Транспортер глюкозы GLUT12.** Транспортер GLUT12 экспрессируется, главным образом, в периферических тканях (Augustin, Mayoux, 2014). В мозге человека экспрессия гена *SLC2A12* выявлена во фронтальной коре (McEwen, Reagan, 2004), в мозге мыши – в хориоидальном сплетении (Ho et al., 2012). Активность GLUT12 регулируется рН и ионами  $\text{Na}^+$ , что указывает на его функционирование как протонсопряженного симпортера, который транспортирует глюкозу против градиента ее концентрации (Rogers et al., 2003). Транспортер GLUT12 локализован в аппарате Гольджи и плазматической мембране, причем ассоциированный с мембраной GLUT12 в отличие от большинства других глюкозных транспортеров не подвергается эндоцитозу и рециклизации. В жировой ткани и скелетных мышцах трансгенных мышей с повышенной экспрессией гена *SLC2A12* возрастает чувствительность к инсулину (Purcell et al., 2011). В связи с этим предполагается, что GLUT12 может определять чувствительность к инсулину и тканей мозга, в первую очередь гипоталамических нейронов, но это предположение нуждается в экспериментальной проверке (Pujol-Gimenez et al., 2013).

**Транспортер глюкозы GLUT13.** Ген *SLC2A13*, кодирующий транспортер GLUT13, также обозначаемый как HMIT ( $\text{H}^+$ /myoinositol transporter), с высокой интенсивностью экспрессируется в гиппокампе, гипоталамусе, неокортексе, мозжечке и стволе мозга (Uldry et al., 2001). В нейронах GLUT13 располагается в везикулах аппарата Гольджи, а при деполаризации нейронов перемещается к плазматической мембране. Установлено, что GLUT13 участвует во внутриклеточном транспорте инозитолтрифосфата, что может играть важную роль в регуляции кальцийзависимых сигнальных путей в нейронах и глиальных клетках, вследствие чего его часто называют протон/миоинозитольным котранспортером (Di Daniel et al., 2009). У пациентов с СД, имеющих депрессивные состояния и когнитивные расстройства, отмечены нарушения нейроглиального метаболизма миоинозитола и внутриклеточного транспорта инозитолтрифосфата, что, возможно, обусловлено снижением экспрессии и функциональной активности GLUT13 (Haroon et al., 2009).

## $\text{Na}^+$ -ЗАВИСИМЫЕ КОТРАНСПОРТЕРЫ SLC5-СЕМЕЙСТВА

Семейство SLC5 в мозге человека представлено десятью типами  $\text{Na}^+$ -зависимых котранспортеров, кодируемых генами *SLC5A1–SLC5A4*, *SLC5A6–SLC5A9*, *SLC5A11* и *SLC5A12* (Szablewski 2017). Представители SLC5-семейства – это белки с мол. массой 60–80 кДа, которые характеризуются сходной топологией в мембране: большинство из них имеют 14 гидрофобных участков, пронизывающих плазматическую мембрану, внеклеточный N-концевой домен и один внеклеточный сайт для N-гликозилирования (Wright, 2013; Augustin, Mayoux, 2014). Наиболее важную роль среди  $\text{Na}^+$ -зависимых котранспортеров играют АТФ-зависимые котранспортеры SGLT1 и SGLT2, активность которых в значительной степени меняется при патологических состояниях. Они используют натриевый электрохимический градиент для осуществления транспорта глюкозы против градиента концентрации этого моносахарида. Транспортер SGLT1 осуществляет транспорт глюкозы в соотношении два иона  $\text{Na}^+$  к одной молекуле глюкозы, имеет высокое сродство к глюкозе, но низкую транспортную активность и также способен переносить галактозу. Транспортер SGLT2 осуществляет транспорт глюкозы в соотношении один ион  $\text{Na}^+$  к одной молекуле глюкозы, характеризуется более низким сродством к глюкозе и не способен переносить галактозу. На периферии SGLT1 экспрессируется в энтероцитах тонкого кишечника и в сердце, SGLT2 – в проксимальных почечных канальцах, где этот транспортер отвечает за реабсорбцию глюкозы (Sala-Rabanal et al., 2016).

В ЦНС крысы SGLT1 экспрессируется во многих структурах мозга, включая гиппокамп, миндалина, гипоталамус и неокортекс, причем наибольший уровень экспрессии обнаружен в нейронах (Poppe et al., 1996; Balen et al., 2008; Yu et al., 2013; Patching, 2017). Экспрессия гена *SLC5A1* продемонстрирована в культурах эндотелиоцитов мозга свиньи и быка, которые определяют проницаемость ГЭБ (Nishizaki, Matsuoka, 1998; Elfeber et al., 2004; Vemula et al., 2009). При этом необходимо отметить, что в эндотелиоцитах крысы, кролика и свиньи SGLT1 не был идентифицирован (Poppe et al., 1997; Balen et al., 2008; Yu et al., 2013) (см. табл. 1). У человека SGLT2 имеется в различных популяциях опухолевых клеток астроцитомы (Kere et al., 2018). Показано, что в эпителиальных клетках почек и кишечника SGLT1 и SGLT2 имеют преимущественно внутриклеточную локализацию (Kipp et al., 2003; Ghezzi, Wright, 2012). Это справедливо и для нейронов, на что указывают данные об идентификации с помощью иммуногистохимических методов внутриклеточной локализации SGLT1 в неокортексе

и мозжечке свиньи (Poppe et al., 1997). Активация SGLT1 и SGLT2 приводит к их перемещению в плазматическую мембрану, и этот процесс регулируется инсулином, а также через посредство активации сигнальных каскадов, включающих в себя протеинкиназы А и С (Ghezzi, Wright, 2012; Jensen et al., 2014). SGLT1 может также быть задействован в механизмах глюкозочувствительности (O'Malley et al., 2006).

Экспрессия SGLT1 в нейронах при инсулинизированной гипогликемии практически не изучена, а имеющиеся данные о возможной роли этого транспортера в регуляции глюкозного гомеостаза получены в основном на эпителиальных клетках (Jensen et al., 2014). Так, в культуре эпителиальных клеток почки свиньи показано, что содержание SGLT1 в плазматической мембране определяется содержанием глюкозы в среде и что уровень мРНК для SGLT1 регулируется внутриклеточной концентрацией глюкозы, достигая максимума при ее низких значениях. Экстраполируя эти результаты на нейроны мозга, можно предположить, что гипогликемия стимулирует транскрипцию гена, кодирующего SGLT1. Кроме того, гипогликемия способна увеличить содержание SGLT1 в плазматической мембране путем стимуляции транслокации этого переносчика из внутриклеточных компартментов. Важно отметить, что при патологических состояниях, например при эпилепсии, SGLT1-опосредуемое поглощение глюкозы возрастает, что свидетельствует о возможной роли SGLT1 в предотвращении нейродегенеративных процессов в ЦНС путем увеличения потребления глюкозы (Poppe et al., 1997).

Таким образом, в норме SGLT1 и SGLT2 не играют критической роли в транспорте глюкозы в ЦНС, но при стрессе и ишемии головного мозга их активность повышается, что обеспечивает защиту нейронов при этих патофизиологических состояниях (Vemula et al., 2009; Sala-Rabanal et al., 2016). Имеются все основания полагать, что SGLT1 расширяет возможности нейрональной адаптации к гипогликемии, в том числе вызванной гиперинсулинемией (Jensen et al., 2014). В настоящее время SGLT1 и SGLT2 являются основными мишенями для антидиабетических препаратов. Комбинированное применение ингибиторов SGLT1 и SGLT2 позволяет эффективно снижать уровень глюкозы в крови путем усиления ее экскреции почками, где эти переносчики представлены в большом количестве (Danne et al., 2018). Однако влияние этих ингибиторов на функциональную активность переносчиков SGLT1 и SGLT2 в мозге остается неизученным, что не позволяет в полной мере оценить их влияние на глюкозный гомеостаз в ЦНС в условиях проводимой сахароснижающей терапии.

Отметим, что имеющиеся в настоящее время данные об участии других котранспортеров SLC5-семейства в контроле глюкозного гомеостаза в нейронах и глиальных клетках немногочисленны и не позволяют объективно оценить их вклад в функционирование ЦНС (Szablewski, 2017).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что переносчики глюкозы, различающиеся по своей структурно-функциональной организации и регуляторным свойствам, играют исключительно важную роль в осуществлении транспорта глюкозы и в контроле энергетического гомеостаза в ЦНС – в нейронах, глиальных клетках и микроглие, а также в эндотелиоцитах кровеносных сосудов мозга. Выявленные в ЦНС глюкозные транспортеры различаются субстратной специфичностью, клеточной локализацией, распределением в отделах мозга и в компонентах ГЭБ, характеризуются различной чувствительностью к инсулину и глюкозе. Нарушение их функциональной активности вносит значительный вклад в изменение транспорта и распределения глюкозы в ЦНС и является одной из причин развития нейродегенеративных заболеваний и метаболических и эндокринных расстройств, имеющих центральный генез.

Дефицит глюкозы в ЦНС вызывает хорошо скоординированный контррегуляторный ответ, который зависит от степени и продолжительности снижения уровня глюкозы. При этом запускается широкий спектр молекулярных механизмов, как зависимых, так и не зависимых от инсулина, которые позволяют модулировать активность транспортеров SCL2(GLUT)- и SLC5-семейств. Расшифровка этих механизмов позволит не только предупредить негативное влияние острой и хронической гипогликемии на функционирование ЦНС, но и создать новые фармакологические препараты, способные улучшить энергетический обмен и выживаемость клеток мозга в условиях дефицита глюкозы и нарушений периферического гомеостаза.

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по государственному заданию ФАНО России (№ АААА-А18-118012290427).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andersen G., Rose C.S., Hamid Y.H., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Hansen T., Pedersen O. 2003. Genetic variation of the GLUT10 glucose transporter (SLC2A10) and relationships to type 2 diabetes and intermediary traits. *Diabetes*. 52 : 2445–2448.
- Apelt J., Mehlhorn G., Schliebs R. 1999. Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with glut3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neu-



- ron-specific localization in rat brain. *J. Neurosci. Res.* 57 : 693–705.
- Arluison M., Quignon M., Nguyen P., Thorens B., Leloup C., Penicaud L.* 2004. Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain – an immunohistochemical study. *J. Chem. Neuroanat.* 28 : 117–136.
- Augustin R., Mayoux E.* 2014. Mammalian sugar transporters. In: *Glucose Homeostasis*. Croatia: InTech. 3–36.
- Balen D., Ljubojevic M., Breljak D., Brzica H., Zlender V., Koepsell H., Sabolic I.* 2008. Revised immunolocalization of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 295 : C475–C489.
- Benarroch E.E.* 2014. Brain glucose transporters: implications for neurologic disease. *Neurology.* 82 : 1374–1379.
- Brant A.M., Jess T.J., Milligan G., Brown C.M., Gould G.W.* 1993. Immunological analysis of glucose transporters expressed in different regions of the rat brain and central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192 : 1297–1302.
- Callewaert B.L., Loeys B.L., Casteleyn C., Willaert A., Dewint P., De Backer J., Sedlmeier R., Simoens P., De Paepe A.M., Coucke P.J.* 2008. Absence of arterial phenotype in mice with homozygous slc2A10 missense substitutions. *Genesis.* 46 (8) : 385–389.
- Cheeseman C.* 2008. GLUT7: a new intestinal facilitated hexose transporter. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295 : E238–E241.
- Cheng C.H., Kikuchi T., Chen Y.H., Sabbagha N.G., Lee Y.C., Pan H.J., Chang C., Chen Y.T.* 2009. Mutations in the SLC2A10 gene cause arterial abnormalities in mice. *Cardiovasc. Res.* 81 (2) : 381–388.
- Cornford E.M., Hyman S.* 2005. Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx.* 2 : 27–43.
- Cornford E.M., Hyman S., Swartz B.E.* 1994. The human brain glut 1 glucose transporter: ultrastructural localization to the blood-brain barrier endothelia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 14 : 106–112.
- Coucke P.J., Willaert A., Wessels M.W., Callewaert B., Zoppi N., De Backer J., Fox J.E., Mancini G.M., Kambouris M., Gardella R., Facchetti F., Willems P.J., Forsyth R., Dietz H.C., Barlati S., Colombi M., Loeys B., De Paepe A.* 2006. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat. Genet.* 38 : 452–457.
- Danne T., Biester T., Kordonouri O.* 2018. Combined SGLT1 and SGLT2 inhibitors and their role in diabetes care. *Diabetes Technol. Ther.* 20 : S269–S277.
- Del Zoppo G.J.* 2010. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J. Intern. Med.* 267 : 156–171.
- Deng D., Xu C., Sun P., Wu J., Yan C., Hu M., Yan N.* 2014. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature.* 510 : 121–125.
- Deng D., Yan N.* 2016. GLUT, SGLT, and SWEET: structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Prot. Sci.* 25 : 546–558.
- Di Daniel E., Mok M.H., Mead E., Mutinelli C., Zambello E., Caberlotto L.L., Pell T.J., Langmead C.J., Shah A.J., Duddy G., Kew J.N., Maycox P.R.* 2009. Evaluation of expression and function of the H<sup>+</sup>/myo-inositol transporter HMIT. *BMC Cell Biol.* 10 : 54.
- Diggs-Andrews K.A., Zhang X., Song Z., Daphna-Iken D., Routh V.H., Fisher S.J.* 2010. Brain insulin action regulates hypothalamic glucose sensing and the counterregulatory response to hypoglycemia. *Diabetes.* 59 : 2271–2280.
- Doerge H., Bocianski A., Joost H.G., Schurmann A.* 2000. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochem. J.* 350 : 771–776.
- Duelli R., Kuschinsky W.* 2001. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol. Sci.* 16 : 71–76.
- Elfeber K., Köhler A., Lutzenburg M., Osswald C., Galla H. J., Witte O.W., Koepsell H.* 2004. Localization of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in the blood-brain barrier. *Histochem. Cell Biol.* 121 : 201–207.
- El Messari S., Ait-Ikhlef A., Ambroise D.H., Penicaud L., Arluison M.* 2002. Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: an in situ hybridization study. *J. Chem. Neuroanat.* 24 : 225–242.
- Forsyth R., Fray A., Boutelle M., Fillenz M., Middleditch C., Burchell A.* 1996. A role for astrocytes in glucose delivery to neurons? *Develop. Neurosci.* 18 : 360–370.
- García M., Millán C., Balmaceda-Aguilera C., Castro T., Pastor P., Montecinos H., Reinicke K., Zúñiga F., Vera J.C., Ocate S.A., Nualart F.* 2003. Hypothalamic ependymal-glia cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *J. Neurochem.* 86 : 709–724.
- Ghezzi C., Wright E.M.* 2012. Regulation of the human Na<sup>+</sup>-dependent glucose cotransporter hSGLT2. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 303 : C348–C354.
- Gomez O., Ballester-Lurbe B., Poch E., Mesonero J. E., Terrado J.* 2010. Developmental regulation of glucose transporters GLUT3, GLUT4 and GLUT8 in the mouse cerebellar cortex. *J. Anat.* 217 : 616–623.
- Grillo C.A., Piroli G.G., Hendry R.M., Reagan L.P.* 2009. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. *Brain Res.* 1296 : 35–45.
- Haroon E., Watari K., Thomas A., Ajilore O., Mintz J., Elderkin-Thompson V., Darwin C., Kumaran S., Kumar A.* 2009. Prefrontal myo-inositol concentration and visuospatial functioning among diabetic depressed patients. *Psychiatry Res.* 171 (1) : 10–19.
- Ho H.T., Dahlin A., Wang J.* 2012. Expression profiling of solute carrier gene families at the blood-CSF barrier. *Front. Pharmacol.* 3 : 154.
- Horikoshi Y., Sasaki A., Taguchi N., Maeda M., Tsukagoshi H., Sato K., Yamaguchi H.* 2003. Human GLUT5 immunola-

- beling is useful for evaluating microglial status in neuropathological study using paraffin sections. *Acta Neuropathol.* 105 : 157–162.
- Ibberson M., Uldry M., Thorens B.* 2000. GLUTX1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *J. Biol. Chem.* 275 : 4607–4612.
- Jensen V.F., Bøgh I.B., Lykkesfeldt J.* 2014. Effect of insulin-induced hypoglycaemia on the central nervous system: evidence from experimental studies. *J. Neuroendocrinol.* 26 (3) : 123–150.
- Jiménez-Maldonado A., Ying Z., Byun H.R., Gomez-Pinilla F.* 2018. Short-term fructose ingestion affects the brain independently from establishment of metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta.* 1864 : 24–33.
- Kepe V., Scafoglio C., Liu J., Yong W.H., Bergsneider M., Huang S.C., Barrio J.R., Wright E.M.* 2018. Positron emission tomography of sodium glucose cotransport activity in high grade astrocytomas. *J. Neurooncol.* 138 : 557–569.
- Kipp H., Khoursandi S., Scharlau D., Kinne R.K.* 2003. More than apical: distribution of SGLT1 in Caco-2 cells. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 285 : C737–C749.
- Kobayashi M., Nikami H., Morimatsu M., Saito M.* 1996. Expression and localization of insulin-regulatable glucose transporter (glut4) in rat brain. *Neurosci. Lett.* 213 : 103–106.
- Kraft T.E., Hresko R.C., Hruz P.W.* 2015. Expression, purification, and functional characterization of the insulin-responsive facilitative glucose transporter GLUT4. *Protein Sci.* 24 : 2008–2019.
- Kubo Y., Ohtsuki S., Uchida Y., Terasaki T.* 2015. Quantitative determination of luminal and abluminal membrane distributions of transporters in porcine brain capillaries by plasma membrane fractionation and quantitative targeted proteomics. *J. Pharm. Sci.* 104 : 3060–3068.
- Kumagai A., Kang Y., Boado R., Pardridge W.* 1995. Up-regulation of blood–brain barrier GLUT1 glucose transporter protein and messenger RNA in experimental chronic hypoglycemia. *Diabetes.* 12 : 1399–1404.
- Lee D., Chung M., Lee J., Kang D., Paek Y.* 2000. Changes of glucose transporters in the cerebral adaptation to hypoglycemia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 47 : 15–23.
- Lee Y.C., Huang H.Y., Chang C.J., Cheng C.H., Chen Y.T.* 2010. Mitochondrial GLUT10 facilitates dehydroascorbic acid import and protects cells against oxidative stress: mechanistic insight into arterial tortuosity syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 19 : 3721–3733.
- Leloup C., Allard C., Carneiro L., Fioramonti X., Collin S., Pénicaud L.* 2015. Glucose and hypothalamic astrocytes: more than a fueling role? *Neuroscience.* 323 : 110–120.
- Maher F.* 1995. Immunolocalization of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in primary cultured neurons and glia. *J. Neurosci. Res.* 42 : 459–469.
- Mantych G.J., James D.E., Chung H.D., Devaskar S.U.* 1992. Cellular localization and characterization of GLUT3 glucose transporter isoform in human brain. *Endocrinology.* 131 : 1270–1278.
- Mashima M., Chiba Y., Murakami R., Uemura N., Matsumoto K., Kawachi M., Kanenishi K., Hata T., Ueno M.* 2017. Glucose transporter 8 immunoreactivity in astrocytic and microglial cells in subependymal areas of human brains. *Neurosci. Lett.* 636 : 90–94.
- Maurer M.H., Geomor H.K., Bürgers H.F., Schelshorn D.W., Kuschinsky W.* 2006. Adult neural stem cells express glucose transporters GLUT1 and GLUT3 and regulate GLUT3 expression. *FEBS Lett.* 580 : 4430–4434.
- McEwen B.S., Reagan L.P.* 2004. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur. J. Pharmacol.* 490 : 13–24.
- Membrez M., Hummler E., Beermann F., Haefliger J. A., Savioz R., Pedrazzini T., Thorens B.* 2006. GLUT8 is dispensable for embryonic development but influences hippocampal neurogenesis and heart function. *Mol. Cell. Biol.* 26 : 4268–4276.
- Messier C., Whately K., Liang J., Du L., Puissant D.* 2007. The effects of a high-fat, high-fructose, and combination diet on learning, weight, and glucose regulation in C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res.* 178 : 139–145.
- Mueckler M., Thorens B.* 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol. Aspects Med.* 34 : 121–138.
- Nagai K., Inoue T., Konishi H.* 2014. Increased gene expression of glucose transporters in the mouse brain after treatment with fluoxetine and pergolide. *Drug Res. (Stuttg).* 64 : 389–391.
- Ngarmukos C., Baur E.L., Kumagai A.K.* 2001. Co-localization of GLUT1 and GLUT4 in the blood–brain barrier of the rat ventromedial hypothalamus. *Brain Res.* 900 : 1–8.
- Nishizaki T., Matsuoka T.* 1998. Low glucose enhances Na<sup>+</sup>/glucose transport in bovine brain artery endothelial cells. *Stroke.* 29 : 844–849.
- O'Malley D., Reimann F., Simpson A.K., Gribble F.M.* 2006. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing. *Diabetes.* 55 (12) : 3381–3386.
- Patching S.G.* 2017. Glucose transporters at the blood–brain barrier: function, regulation and gateways for drug delivery. *Mol. Neurobiol.* 54 : 1046–1077.
- Pearson T.S., Akman C., Hinton V.J., Engelstad K., De Vivo D.C.* 2013. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1 DS). *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13 : 342.
- Piroli G.G., Grillo C.A., Hoskin E.K., Znamensky V., Katz E.B., Milner T.A., McEwen B.S., Charron M.J., Reagan L.P.* 2002. Peripheral glucose administration stimulates the translocation of GLUT8 glucose transporter to the endoplasmic reticulum in the rat hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 452 : 103–114.
- Poppe R., Karbach U., Gambaryan S., Wiesinger H., Lutzenburg M., Kraemer M., Witte O.W., Koepsell H.* 1997. Expression of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J. Neurochem.* 69 : 84–94.
- Prasad S., Sajja R.K., Naik P., Cucullo L.* 2014. Diabetes mellitus and blood–brain barrier dysfunction: an overview. *J. Pharmacovigil.* 2 : 125–150.

- Pujol-Gimenez J., Barrenetxe J., Gonzalez-Muniesa P., Lostao M.P. 2013. The facilitative glucose transporter GLUT12: what do we know and what would we like to know? *J. Physiol. Biochem.* 69 : 325–333.
- Purcell S.H., Aerni-Flessner L.B., Willcockson A.R., Diggs-Andrews K.A., Fisher S.J., Moley K.H. 2011. Improved insulin sensitivity by GLUT12 overexpression in mice. *Diabetes.* 60 : 1478–1482.
- Reagan L.P., Rosell D.R., Alves S.E., Hoskin E.K., McCall A.L., Charron M.J., McEwen B.S. 2002. GLUT8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. *Brain Res.* 932 : 129–134.
- Reno C.M., Puente E.C., Sheng Z., Daphna-Iken D., Bree A.J., Routh V.H., Kahn B.B., Fisher S.J. 2017. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counter-regulation. *Diabetes.* 66 : 587–597.
- Rogers S., Chandler J.D., Clarke A.L., Petrou S., Best J.D. 2003. Glucose transporter GLUT12-functional characterization in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308 : 422–426.
- Sala-Rabanal M., Hirayama B.A., Ghezzi C., Liu J., Huang S.-C., Kepe V., Koepsell H., Yu A., Powell D.R., Thorens B., Wright E.M., Barrio J.R. 2016. Revisiting the physiology role of SGLTs and GLUTs using positron emission tomography in mice. *J. Physiol.* 594 : 4425–4438.
- Schmidt S., Joost H.G., Schürmann A. 2009. GLUT8, the enigmatic intracellular hexose transporter. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296 : E614–E618.
- Shu H.J., Isenberg K., Cormier R.J., Benz A., Zorumski C.F. 2006. Expression of fructose sensitive glucose transporter in the brains of fructose-fed rats. *Neuroscience.* 140 : 889–895.
- Simpson I., Appel N., Hokari M., Oki J., Holman G., Maher F., Koehler-Stec E., Vannucci S., Smith Q. 1999. Blood–brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J. Neurochem.* 72 : 238–247.
- Simpson I.A., Dwyer D., Malide D., Moley K.H., Travis A., Vannucci S.J. 2008. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295 : E242–E253.
- Simpson I.A., Vannucci S.J., DeJoseph M.R., Hawkins R.A. 2001. Glucose transporter asymmetries in the bovine blood–brain barrier. *J. Biol. Chem.* 276 : 12 725–12 729.
- Stuart C.A., Ross I.R., Howell M.E., McCurry M.P., Wood T.G., Ceci J.D., Kennel S.J., Wall J. 2011. Brain glucose transporter (GLUT3) haploinsufficiency does not impair mouse brain glucose uptake. *Brain Res.* 1384 : 15–22.
- Syu Y.W., Lai H.W., Jiang C.L., Tsai H.Y., Lin C.C., Lee Y.C. 2018. GLUT10 maintains the integrity of major arteries through regulation of redox homeostasis and mitochondrial function. *Hum. Mol. Genet.* 27 : 307–321.
- Szablewski L. 2017. Glucose transporters in brain: in health and in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 55 : 1307–1320.
- Tarussio D., Metref S., Seyer P., Mounien L., Vallois D., Magnan C., Foretz M., Thorens B. 2014. Nervous glucose sensing regulates postnatal beta cell proliferation and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* 124 : 413–424.
- Thorens B., Mueckler M. 2010. Glucose transporters in the 21st Century. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298 : E141–145.
- Uehara Y., Nipper V., McCall A. 1997. Chronic insulin hypoglycemia induces GLUT3 protein in rat brain neurons. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 72 : E716–E719.
- Uemura E., Greenlee H. 2006. Insulin regulates neuronal glucose uptake by promoting translocation of glucose transporter GLUT3. *Exp. Neurol.* 198 : 48–53.
- Uldry M., Ibberson M., Horisberger J.D., Chatton J.Y., Riederer B.M., Thorens B. 2001. Identification of a mammalian H<sup>+</sup>-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J.* 20 : 4467–4477.
- Uldry M., Ibberson M., Hosokawa M., Thorens B. 2002. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. *FEBS Lett.* 524 : 199–203.
- Vannucci S.J., Koehler-Stec E.M., Li K., Reynolds T.H., Clark R., Simpson I.A. 1998. GLUT4 glucose transporter expression in rodent brain: effect of diabetes. *Brain Res.* 797 : 1–11.
- Vannucci S.J., Maher F., Simpson I.A. 1997. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia.* 21 : 2–21.
- Vemula S., Roder K.E., Yang T., Bhat G.J., Thekkumkara T.J., Abbruscato T.J. 2009. A functional role for sodium-dependent glucose transport across the blood–brain barrier during oxygen glucose deprivation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 328 : 487–495.
- Wang D., Pascual J.M., Yang H., Engelstad K., Mao X., Cheng J., Yoo J., Noebels J.L., De Vivo D.C. 2006. A mouse model for GLUT-1 haploinsufficiency. *Hum. Mol. Genet.* 15 : 1169–1179.
- Watts A.G., Donovan C.M. 2010. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counter-regulation. *Front. Neuroendocrinol.* 31 : 32–43.
- Wright E.M. 2013. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol. Aspects. Med.* 34 : 183–196.
- Yu A.S., Hirayama B.A., Timbol G., Liu J., Diez-Sampedro A., Kepe V., Satyamurthy N., Huang S.C., Wright E.M., Barrio J.R. 2013. Regional distribution of SGLT activity in rat brain *in vivo*. *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 304 : C240–C247.
- Yu S., Ding W.G. 1998. The 45 kDa form of glucose transporter 1 (GLUT1) is localized in oligodendrocyte and astrocyte but not in microglia in the rat brain. *Brain Res.* 797 : 65–72.
- Yu S., Zhao T., Guo M., Fang H., Ma J., Ding A., Wang F., Chan P., Fan M. 2008. Hypoxic preconditioning up-regulates glucose transport activity and glucose transporter (GLUT1 and GLUT3) gene expression after acute anoxic exposure in the cultured rat hippocampal neurons and astrocytes. *Brain Res.* 1211 : 22–99.
- Zhang S., Zuo W., Guo X.F., He W.B., Chen N.H. 2014. Cerebral glucose transporter: the possible therapeutic target for ischemic stroke. *Neurochem. Int.* 70 : 22–29.
- Zhao F.Q., Keating A.F. 2007. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr. Genomics.* 8 : 113–128.

## MODERN ACHIEVEMENTS IN THE STUDY OF GLUCOSE TRANSPORTERS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

O. V. Chistyakova<sup>a,\*</sup> and A. O. Shpakov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223, Russia*

*\*E-mail: chiosana@yandex.ru*

The review summarizes the data on the cellular distribution, functions and regulatory properties of the glucose transporters belonging to the SCL2 and SLC5 families within the CNS. The GLUT1 transporters that are the main transporters of glucose in endothelial cells and astrocytes, and the GLUT3 transporters that are widely represented in neuronal cells are considered in details. The data on the functioning and distribution within the CNS of insulin-dependent transporters GLUT4 and GLUT8 are presented. The mechanisms of the participation of the glucose transporters in brain adaptation to insulin-induced hypoglycemia, as well as their role in the regulation of brain sensitivity to glucose are analyzed. It is concluded that in the CNS the glucose transporters not only regulate the glucose homeostasis and the energy status of neurons, glial cells and endothelial cells of cerebral vessels, but are also the important components of the brain adaptation system to peripheral hypoglycemia and hyperglycemia.

**Keywords:** glucose transporter, hypoglycemia, diabetes mellitus, brain