

葡萄糖转运蛋白在血糖稳态调节中的功能

张凯艺¹, 谢宁¹, 叶华琼^{1,2}, 杨述林^{1*}

1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193;

2. 安徽科技学院动物科学学院, 安徽 滁州 233100

摘要: 葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GluT) 介导的葡萄糖跨膜运输是组织葡萄糖代谢和血糖调节中的重要步骤, 其中 GluT 家族 I 组成员与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等代谢疾病关系尤为密切。从血糖整体调节的角度出发, 对 I 组 GluT 在血糖稳态调节关键组织的生理、病理过程中发挥的作用进行阐述, 并进一步分析了 I 组 GluT 的特性、分工以及各组织器官在机体糖代谢中的相互关系, 以期对 T2DM 等代谢疾病的诊断、治疗和模型构建展现新视角, 并为开发潜在的药物靶点提供新思路。

关键词: 葡萄糖转运蛋白; 血糖稳态; 2 型糖尿病

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2018.0101

Function of Glucose Transporter in the Regulation of Blood Glucose Homeostasis

ZHANG Kaiyi¹, XIE Ning¹, YE Huaqiong^{1,2}, YANG Shulin^{1*}

1. Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China;

2. Department of Animal Science, Anhui Science and Technology University, Anhui Chuzhou 233100, China

Abstract: Glucose transport depends on glucose transporter (GluT), which is the major step of tissue glucose metabolism and blood glucose homeostasis. Class I of GluT family is closely related to metabolic diseases such as T2DM. This paper reviewed the characteristics and functions of Class I of GluT and how they participate in glucose metabolism, blood glucose homeostasis and pathological process of T2DM. The paper also analyzed the characteristics, division and the relationship of the tissues and organs in glycose metabolism. The paper was expected to show new view on diagnosis and treatment of T2DM and related diseases, furthermore, provide new ideas for exploring potential drug target.

Key words: glucose transporter; blood glucose homeostasis; type 2 diabetes mellitus

葡萄糖是人体的主要供能物质, 其代谢过程中产生的各种中间产物也可为其他营养物质的代谢提供碳架和前体。机体的血糖水平受到多种因素的精密调节, 血糖过低会引起中枢神经系统损伤; 血糖过高则会造成多种组织器官大血管和微血管糖毒性伤害。血糖稳态失衡与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝等多种代谢性疾病的发生密切相关。国际糖尿病联盟 2017 年底统计结果显示, 全世界糖尿病患者人数已达 4.25 亿^[1], 其中以胰岛

素抵抗 (insulin resistance, IR) 并伴有胰岛素分泌不足为特征的 T2DM 患者约占 90%。T2DM 的发生受遗传、饮食和生活方式等综合因素影响, 病因多样, 发病机制复杂, 目前仍缺乏有效治疗方案。通过全基因组关联分析, 人们已经筛选出 100 多个 T2DM 易感基因^[2], 其中已成功应用于基因诊断和药物开发的基因包括: 钾离子通道蛋白 (KCNJ11)、胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 等基

收稿日期: 2018-10-09; 接受日期: 2018-11-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81770832); 国家转基因生物新品种培育重大专项 (2016ZX08010-003); 中国农业科学院科技创新工程项目 (ASTIP-IAS05) 资助。

作者简介: 张凯艺, 硕士研究生, 研究方向为小型猪糖尿病模型。E-mail: 41081359@qq.com。* 通信作者: 杨述林, 研究员, 研究方向为小型猪糖尿病模型。E-mail: yangshulin@caas.cn

因^[3~5],它们在胰岛素分泌、脂质代谢和细胞增殖等关键通路中发挥重要作用。

血糖稳态的调控依赖多个组织器官的协同作用,各组织通过吸收、消耗、储存葡萄糖或释放激素及代谢产物来感知或调节血糖^[6]。葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GluT) 由 SLC2A (solute linked carrier family 2, subfamily A) 基因编码,包括 3 组共 14 个成员,其中 I 组 GluT (GluT1、GluT2、GluT3 和 GluT4) 在体内分布最广泛、表达量最高,发挥最主要的葡萄糖转运功能^[7, 8]。I 组 GluT 成员的底物转运特性与其分布组织在血糖稳态调节中的功能相适应(表 1)。GluT1 具有与基础血糖相近的 K_m 值,维持全身各组织器官葡萄糖摄取效率的稳定^[9];GluT2 对葡萄糖具有低亲和力和高转运效率,对高糖环境敏

感,有助于肝脏高效发挥血糖调节的功能,并在神经系统的葡萄糖感受中起到关键作用,已成为糖尿病药物研发的重要靶标^[10];GluT3 的底物亲和力最高,保证中枢神经系统优先利用葡萄糖^[11];GluT4 是 I 组 GluT 中唯一胰岛素敏感的转运蛋白,骨骼肌和脂肪的胰岛素敏感性依赖于 GluT4 的功能;GluT4 表达与囊泡转位缺陷与 T2DM 患者外周组织的 IR 密切相关,已成为抗 T2DM 药物开发研究的热点^[12]。目前,从机体血糖稳态整体调节角度对 I 组 GluT 功能及作用的系统介绍较少。本文分别对胰岛、肝脏、脂肪、骨骼肌、神经系统和大脑等关键组织在血糖稳态调节中的作用,以及 I 组 GluT 在这些组织中的功能进行阐述,以期对 T2DM 及相关代谢疾病的诊断、治疗和动物模型构建等提供参考。

表 1 I 组葡萄糖转运蛋白的分布与功能
Table 1 Distribution and function of Class I of GLUTs.

名称	分布	主要功能
GLUT1	全身广泛表达(大脑和红细胞中尤为丰富)	维持基础血糖下的稳定糖转运
GLUT2	肝脏、胰岛 β 细胞、肾、小肠上皮	保证高底物浓度时的高效糖转运
GLUT3	神经系统	确保低底物浓度时的持续糖转运
GLUT4	骨骼肌、脂肪组织	响应胰岛素信号的糖转运

1 GluT 在胰岛 β 细胞中的作用

胰岛在机体血糖稳态调控的过程中发挥核心作用,机体主要的两大血糖调节激素——胰高血糖素和胰岛素,分别由胰岛 α 细胞和胰岛 β 细胞合成分泌。胰岛 β 细胞感受血糖升高并分泌胰岛素的过程被称为葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulate insulin secretion, GSIS): 餐后血糖上升,经 GluT 进入 β 细胞的葡萄糖增加,并在葡萄糖激酶 (glucose kinase, GK) 的作用下迅速转化为 6-磷酸葡萄糖 (G6P),其进入线粒体氧化分解,产生大量 ATP;ATP/ADP 比的升高导致 ATP 依赖性 K^+ 通道关闭,使膜发生去极化,引起电压门控性 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流,导致胰岛素的释放(图 1)。葡萄糖磷酸化为 G6P 的过程是 GSIS 及胰岛素释放的限速步骤,GK 基因缺陷会导致青少年患成人型糖尿病 (MODY)。虽然葡萄糖转运并不是胰岛素分泌的限速步骤,但 GluT 与高

K_m 的 GK 共同构成了 β 细胞对血糖的感受器,起着允许作用^[13], β 细胞的葡萄糖转运过程是 GSIS 必须的。

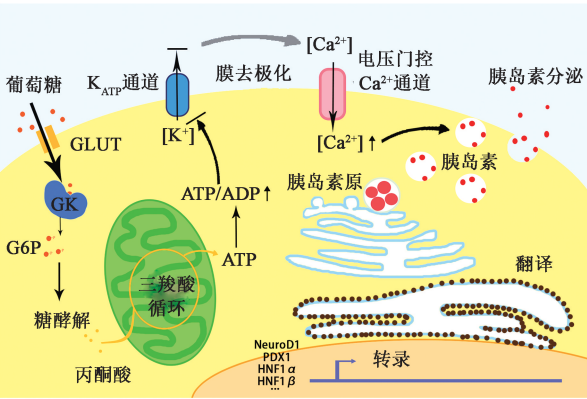


图 1 胰岛 β 细胞 GSIS 的机制
Fig.1 Mechanism of GSIS in islet β -cells.
注:GLUT:葡萄糖转运蛋白;GK:葡萄糖激酶;G6P:6-磷酸葡萄糖;PDX-1:胰腺十二指肠同源盒子 1;HNF1 α :肝细胞核因子-1 α ;HNF1 β :肝细胞核因子-1 β 。

值得注意的是,啮齿动物与人类 β 细胞表面的 GluT 种类存在差异,啮齿动物 β 细胞以低底物亲和力的 GluT2 ($K_m \approx 16.2 \text{ mmol/L}$) 为主要葡萄糖载体,而人类 β 细胞以较高底物亲和力的 GluT1 ($K_m \approx 6.9 \text{ mmol/L}$) 为主。GluT2 敲除的小鼠缺乏 GSIS,并且在 10~15 日龄即表现出胰岛素分泌障碍、高血糖、血浆胰高血糖素和游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平上升等 T2DM 症状,大部分个体在 2~3 周龄时死亡^[14];而在其 β 细胞恢复表达 GluT1 或 GluT2 后,GSIS 都可以得到恢复^[15];说明 β 细胞的 GSIS 依赖于细胞膜上 GluT 的总体葡萄糖转运能力,而非某一特定类型的 GluT。

GluT 表达的缺失造成 β 细胞葡萄糖摄取的障碍,从而失去 GSIS^[16]。例如:T2DM 患者 β 细胞对于葡萄糖的敏感性降低与其 GluT1 和 GluT2 表达下调相关^[17,18]。Zucker 肥胖糖尿病大鼠、自身免疫性糖尿病大鼠等糖尿病动物胰岛 β 细胞 GluT2 表达下降。高脂饮食诱导小鼠的血浆 FFA 水平上升,GluT2 表达下降,并出现肥胖相关糖尿病的早期症状^[19];在移植健康鼠的胰岛后,糖尿病小鼠 β 细胞的 GluT2 表达和 GSIS 可以恢复^[20,21]。以上研究表明,依赖于 GluT 的 β 细胞葡萄糖摄取障碍是糖尿病发生的机制之一。

2 GluT 在肝脏中的作用

肝脏是血糖稳态调节的关键组织。正常情况下,肝脏的糖原合成、分解以及糖异生在维持血糖浓度稳定的过程中发挥主要作用。肝脏在餐后血糖升高和胰岛素升高条件下快速摄取葡萄糖并以肝糖原形式储存,而饥饿、运动及其他胰岛素与抗胰岛素因子比例降低时将葡萄糖释放到血液循环。肝脏表面最主要的 GluT 是 GluT2,葡萄糖的流向取决于其在肝细胞内外的浓度差。肝细胞表面的 GluT2 具有高 K_m 值,因而在餐后高血糖时具有很高的葡萄糖摄取效率。通过 GluT2 进入肝细胞的葡萄糖在 GK 的作用下迅速转化为 G-6-P,维持细胞内较低的葡萄糖浓度,使血液中的葡萄糖得以持续流入肝细胞并储存。肝细胞中升高的葡萄糖通过磷酸戊糖途径产生的 5-磷酸木糖激活蛋白磷酸酶 2,使碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 去磷酸化^[22,23]并进入细胞核,激活丙

酮酸激酶、乙酰 CoA 羧激酶和脂肪酸合酶等基因的转录,从而加强肝细胞的糖酵解和脂合成。同时,胰岛素信号通过 Akt 通路促进叉头样转录因子 O1 (FOXO1) 的磷酸化,使葡萄糖异生相关酶表达水平下调,降低糖异生和肝糖输出,并增加肝脏的糖原合成与储存^[10]。空腹状态下,血液循环中低血糖、低胰岛素和高胰高血糖素的环境使肝脏葡萄糖激酶活性降低,糖原分解和糖异生相关酶活性升高,导致肝细胞葡萄糖浓度的升高,并由 GluT2 顺浓度梯度扩散入血窦。

在小鼠肝脏中特异性敲除 GluT2 (LG2KO) 后^[24],肝脏的糖摄取受阻,但 LG2KO 鼠的骨骼肌葡萄糖摄取能力升高,从而代偿性地维持餐后血糖平衡;同时,由于 LG2KO 鼠缺乏依赖 GluT2 的肝脏糖输出过程,空腹状态下肝细胞内葡萄糖和 G-6-P 浓度升高,并通过 ChREBP 激活糖酵解和脂合成相关基因的表达;另外,LG2KO 鼠血液和粪便胆汁酸水平下降,并逐渐表现出 β 细胞功能障碍和葡萄糖不耐受。以上研究结果说明,GluT2 在肝脏糖代谢相关基因的表达调控中发挥了重要的作用,并可以进一步通过胆汁酸-Fxr- K_{ATP} 途径调节 β 细胞的 GSIS 效应^[25,26]。虽然肝脏 GluT2 基因的缺失不会直接影响血糖稳态,但肝脏 GluT2 缺失引起的葡萄糖代谢的改变可以影响 β 细胞的功能,最终导致血糖稳态调节障碍。

3 GluT 在脂肪中的作用

脂肪作为高容量的能量储存库,在维持机体血糖稳态过程中发挥着重要作用。脂肪组织是最重要的胰岛素敏感组织之一,胰岛素可以促进其成脂分化、葡萄糖摄取以及甘油三酯合成。脂肪也是重要内分泌器官,最早发现的瘦素^[14]具有抑制食欲和抵抗肥胖功能;脂肪组织还可分泌脂联素、抵抗素和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等细胞因子,在肥胖介导的胰岛素敏感性下降和慢性炎症中起着至关重要的作用。脂代谢紊乱引起的甘油三酯和 FFA 水平升高是 T2DM 的典型临床症状。

脂肪组织的胰岛素敏感性依赖于 GluT4。无胰岛素作用时,GluT4 主要储存在储存囊泡中,并通过循环囊泡实现细胞膜表面与胞内 GluT4 的动态平衡。胰岛素信号作用于胰岛素受体,通过 Akt 等通路激活 GluT4 的囊泡运输,使 GluT4 迅速

大量分布于细胞膜表面,从而激活脂肪的葡萄糖摄取^[27]。在胰岛素作用下,虽然进入脂肪组织的葡萄糖只占10%^[6],但脂肪特异性敲除 GluT4 的小鼠出现骨骼肌和肝脏 IR、高血糖以及高胰岛素血症,与 GluT4 全身敲除小鼠相似^[28~30]。在骨骼肌敲除 GluT4 的小鼠的脂肪中特异性过表达 GluT4 后,小鼠的脂肪沉积和血液 FFA 水平略有上升,但却改善了小鼠的糖耐量和全身胰岛素的敏感性^[31]。这些研究结果证明脂肪组织在血糖稳态中能够起到关键的调控作用,而这一作用依赖于 GluT4 的功能。T2DM 患者持续的高胰岛素导致脂肪组织 GluT4 表达下调,并抑制 GluT4 囊泡对胰岛素的响应^[32],这可能造成 T2DM 患者进一步的胰岛素抵抗。

4 GluT 在骨骼肌中的作用

骨骼肌是机体最大的能量消耗场所和胰岛素敏感组织,其能量代谢方式复杂,并受到精细的调节。休息状态下,骨骼肌的主要能量来源是 FFA;餐后或运动后,骨骼肌可以摄取葡萄糖并合成肌糖原储存;运动或饥饿时,肌糖原反应性分解供能。餐后胰岛素作用下,由骨骼肌处理的葡萄糖约占70%~85%^[33]。骨骼肌也是机体最大的糖原储存器官,但由于缺乏葡萄糖-6-磷酸酶,肌糖原只能分解供能,无法再产生葡萄糖进入血液。

葡萄糖转运是骨骼肌吸收利用葡萄糖的限速步骤。骨骼肌细胞表面的 GluT 也是胰岛素敏感的 GluT4,在受到胰岛素刺激或肌肉收缩刺激时可以迅速激活,将大量葡萄糖转运至细胞内。骨骼肌过表达 GluT4 的小鼠具有更强的血糖处理能力^[34]。骨骼肌特异性敲除 GluT4 则阻断了小鼠骨骼肌的葡萄糖摄取,导致糖耐量受损和 IR^[35,36]。骨骼肌特异性敲除胰岛素受体的小鼠丧失骨骼肌胰岛素响应,但其脂肪胰岛素敏感性代偿性提高、脂沉积增加、血浆甘油三酯和 FFA 水平升高,小鼠具有正常的葡萄糖耐量^[37,38]。这说明骨骼肌中还存在不依赖于胰岛素的葡萄糖摄取信号通路。进一步研究发现,肌肉收缩刺激可以通过 Ca^{2+} 浓度或腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路激活 GluT4 向膜的转位^[27]。

肌糖原缺乏是 T2DM 患者骨骼肌的特征之

一,糖原合成的减少是由葡萄糖转运效率下降和 GK 活性的改变造成的。T2DM 患者的骨骼肌 GluT4 总蛋白水平和运动介导的葡萄糖摄取能力正常,而胰岛素介导的葡萄糖摄取能力降低,这说明可能是其胰岛素信号转导系统的缺陷导致了 GluT4 转位受阻,从而影响了骨骼肌葡萄糖摄取及糖原合成。研究表明,适度锻炼可以提高骨骼肌的胰岛素敏感性^[39],从而缓解部分早期 T2DM 症状。

5 GluT 在肠道中的作用

消化道中的葡萄糖主要依靠钠葡萄糖同向转运体 (sodium glucose cotransporter, SGLT) 的主动运输进入小肠黏膜上皮细胞,经过细胞内运输后,再借助于基底膜上 GluT2 的协助扩散作用被动地运送到全身^[40]。当小肠中的葡萄糖浓度超过 SGLT 的最大转运能力后,小肠黏膜上皮细胞的 GluT2 也可以分布至顶膜,参与葡萄糖的吸收^[41];肠腔内升高的葡萄糖通过甜味受体亚基 (T1R3)、 α -味转导素 (α -gustducin) 以及 AMPK 信号通路调节 GluT2 的表达和囊泡运输^[42]。

小肠 GluT2 的功能除介导葡萄糖的吸收和扩散外,还在调节小肠微绒毛长度、L 细胞功能、肠道通透性和炎症反应中发挥作用^[43]。首先, GluT2 小肠特异性敲除减弱了近端小肠对葡萄糖的吸收、延迟葡萄糖向肠道周围组织的分布、减少微绒毛的长度,从而模拟营养吸收不良的状态。其次,近端葡萄糖吸收的减少会增加葡萄糖向远端肠道的输送,从而为远端肠道微生物群提供新的可发酵能量来源;这些细菌可通过产生丁酸盐减少促炎细胞因子的表达,降低肠道通透性,对维持肠道稳态发挥积极作用。另外, GluT2 的缺失虽然使肠道 L 细胞密度降低,但同时加强了 L 细胞胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌,因而不影响血液中 GLP-1 的含量。因此,通过药物特异性地阻断小肠 GluT2 活性或可为防止体重增加和代谢紊乱提供新思路。

6 GluT 在神经系统与大脑中的作用

大脑不储存糖原和甘油三酯等能量,但需要持续的能量供应。大脑能够直接利用葡萄糖,但

不能直接利用 FFA。早期饥饿状态下,肝糖原分解和糖异生产生葡萄糖入血,并优先保证大脑的利用,此时葡萄糖仍是中枢神经系统的唯一燃料;其他组织葡萄糖氧化利用减少,转而利用 FFA 供能。长期饥饿状态下,大脑则可以利用由 FFA 转化而来的酮体提供能量。

动物大脑的葡萄糖摄取主要依靠 GluT1 和 GluT3。GluT1 在构成血脑屏障的微血管内皮细胞和除神经元外的脑实质表达^[11], K_m 值约为 6.9 mmol/L,与基础血糖相近。GluT1 负责控制葡萄糖由血液循环稳定地通过血脑屏障进入脑脊液,以保证大脑充足、稳定的葡萄糖流量。GluT1 缺陷综合症患者由于大脑的葡萄糖供应不足,会出现包括小儿耐药性癫痫、发育迟缓、痉挛、共济失调、复杂运动障碍等^[44]。GluT3 主要在神经元表达,相较于其他 3 个 I 组 GluT 成员具有最高的底物亲和力 ($K_m \approx 1.4$ mmol/L) 和较大的转运效率^[11]。脑脊液的葡萄糖浓度平均只有 1~2 mmol/L,远低于循环系统中的平均葡萄糖浓度,因此, GluT1 和 GluT3 的精妙组合既能消除循环系统血糖瞬时升高对大脑的冲击,又可以确保神经元对于葡萄糖的优先使用权,且始终有充足的能量供应。

GluT 除具有维持大脑和神经系统能量供应的功能之外,还在神经系统的葡萄糖感受中起到重要的作用。GluT2 在下丘脑、脑干、脑室内神经元、星形胶质细胞以及肝门静脉内葡萄糖感受器中都有表达。GluT2 依赖的葡萄糖敏感神经元可以通过迷走神经和交感神经控制动物的采食、体温调节以及胰岛的增殖与功能。首先,中枢葡萄糖感受器的作用依赖 GluT2 的表达^[45, 46]。下丘脑弓状核能感知葡萄糖浓度的升高,并通过分泌神经肽 Y (NPY) 调节食欲、产热和胰岛素释放。进一步研究发现,虽然 NPY 神经元不表达 GluT2,但与表达 GluT2 的神经元存在突触连接。中枢中 GluT2 依赖的葡萄糖感受器通过黑皮素素途径影响 NPY 神经元对于瘦素的敏感性,调控采食和产热^[47]。其次, GluT2 也参与植物性神经对于胰岛功能的调控。神经特异性 GluT2 敲除小鼠 (NG2KO) 的副交感神经放电频率下降,且腹腔葡萄糖注射无法引起副交感神经的激活或交感神经的抑制。NG2KO 小鼠哺乳期的 β 细胞增殖相对于对照组减少了一半,并造成成年后的 β 细胞数

减少了 30%,说明副交感神经在促进细胞增殖及维持成年 β 细胞数量方面具有重要的作用,而 GluT2 的功能在其中是不可或缺的^[48, 49]。最后,肝门静脉存在丰富的迷走神经传入支,当肝门静脉葡萄糖浓度升高时,其中的葡萄糖感受器被激活,引起第一相胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,并引起食欲抑制和骨骼肌与脂肪的糖摄取增强^[50]。GluT2 敲除鼠失去血糖对胰高血糖素分泌的调控,通过神经节阻滞可以恢复胰高血糖素的水平^[14],表明门静脉葡萄糖感受器的功能依赖于 GluT2 的表达。

7 展望

综上所述, I 组 GluT 成员对于机体血糖的稳态调节至关重要,它们的异常表达会导致器官或组织的功能紊乱,与 T2DM 等代谢疾病甚至肿瘤的发生密切相关。当下,科学家们正致力于分析疾病发生过程中 GluT 表达模式的变化,将其运用于疾病诊断,并开发相应的治疗方法;在针对 GluT 开发药物时,不能忽视 GluT 在各类组织中所发挥的独特作用,以及 GluT 之间可能存在的相互代偿表达的关系。另外,目前仍缺少理想的大动物模型用于 T2DM 等慢性代谢疾病的临床研究; GluT 作为糖代谢过程中的关键蛋白,可能成为构建代谢疾病大动物模型时的重要基因修饰位点。从调控血糖稳态关键组织的功能出发解析 GluT 在其中发挥的作用,有助于我们更直观地了解 GluT 家族各成员的特性与其分布组织器官的关系,以及相关代谢通路在血糖稳态调控中的作用。GluT 及其相关生物学过程作为已知或潜在的药物靶点,为 T2DM 等代谢疾病的诊断和治疗提供了新的思路,值得进行更深入的研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Cho N H, Kirigia J, Mbanya J C, *et al.*. IDF diabetes atlas: 8th edition[J]. IDF Bull., 2017, 1(1): 9-19.
- [2] Hu C, Jia W. Diabetes in China: Epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication [J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
- [3] Greeley S A W, Letourneau L R, Philipson L H. Precision medicine in KCNJ11 permanent neonatal diabetes [J]. Lancet. Diabetes. Endo., 2018, 6(8): 594-595.
- [4] Doggrell S A. Sgemauglutide in type 2 diabetes-is it the best glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1R agonist)? [J].

- Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2018, 14(3):371–377.
- [5] Lavecchia A, Cerchia C. Selective PPAR γ modulators for type 2 diabetes treatment: How far have we come and what does the future hold? [J]. Future Med. Chem., 2018, 10(7):703–705.
 - [6] Leto D, Saltiel A R. Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4[J]. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2012, 13(6):383–396.
 - [7] Cheeseman C, Long W. Structure of, and functional insight into the GLUT family of membrane transporters[J]. Cell Health Cytosk., 2015, 2015(7):167–183.
 - [8] Zhao F Q, Keating A F. Functional properties and genomics of glucose transporters [J]. Curr. Genom., 2007, 8(2):113–128.
 - [9] Deng D, Xu C, Sun P, *et al.*. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1 [J]. Nature, 2014, 510(7503):121–125.
 - [10] Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis [J]. Diabetologia, 2015, 58(2):221–232.
 - [11] Simpson I A, Dwyer D, Malide D, *et al.*. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction [J]. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2008, 295(2):E242–E253.
 - [12] Huang S, Czech M P. The GLUT4 glucose transporter[J]. Cell Metab., 2007, 5(4):237–252.
 - [13] Frese T, Bazwinsky I, Mühlbauer E, *et al.*. Circadian and age-dependent expression patterns of GLUT2 and glucokinase in the pancreatic β -Cell of diabetic and nondiabetic rats[J]. Horm. Metab. Res., 2007, 39(8):567–574.
 - [14] Guillam M, Hümmler E, Schaerer E, *et al.*. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking GLUT2[J]. Nat. Genet., 1997, 3(17):327–330.
 - [15] Thorens B, Guillam M, Beermann F, *et al.*. Transgenic reexpression of GLUT1 or GLUT2 in pancreatic β cells rescues GLUT2-null mice from early death and restores normal glucose-stimulated insulin secretion [J]. J. Biol. Chem., 2000, 275(31):23751–23758.
 - [16] Ohtsubo K, Chen M Z, Olefsky J M, *et al.*. Pathway to diabetes through attenuation of pancreatic beta cell glycosylation and glucose transport [J]. Nat. Med., 2011, 17(9):1067–1075.
 - [17] Thorens B, Weir G C, Leahy J L, *et al.*. Reduced expression of the liver/beta-cell glucose transporter isoform in glucose-insensitive pancreatic beta cells of diabetic rats[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87(17):6492–6496.
 - [18] Orci L, Unger R H, Ravazzola M, *et al.*. Reduced beta-cell glucose transporter in new onset diabetic BB rats[J]. J. Clin. Invest., 1990, 86(5):1615–1622.
 - [19] Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa M T, *et al.*. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes [J]. Cell, 2005, 123(7):1307–1321.
 - [20] Thorens B, Wu Y J, Leahy J L, *et al.*. The loss of GLUT2 expression by glucose-unresponsive beta cells of *db/db* mice is reversible and is induced by the diabetic environment [J]. J. Clin. Invest., 1992, 90(1):77–85.
 - [21] Ogawa Y, Noma Y, Davalli A M, *et al.*. Loss of glucose-induced insulin secretion and GLUT2 expression in transplanted beta-cells[J]. Diabetes, 1995, 44(1):75–79.
 - [22] Dentin R, Denechaud P, Benhamed F, *et al.*. Hepatic gene regulation by glucose and polyunsaturated fatty acids: A role for ChREBP[J]. J. Nutr., 2006, 5(136):1145–1149.
 - [23] Kabashima T, Kawaguchi T, Wadzinski B E, *et al.*. Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100(9):5107–5112.
 - [24] Seyer P, Vallois D, Poitry-Yamate C, *et al.*. Hepatic glucose sensing is required to preserve β cell glucose competence[J]. J. Clin. Invest., 2013, 123(4):1662–1676.
 - [25] Düfer M, Hörth K, Wagner R, *et al.*. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse β -Cells via farnesoid X receptor activation and KATP channel inhibition[J]. Diabetes, 2012, 6(61):1479–1489.
 - [26] González-Regueiro J A, Moreno-Castañeda L, Uribe M, *et al.*. The role of bile acids in glucose metabolism and their relation with diabetes[J]. Ann. Hepatol., 2017, 16(S1):16–21.
 - [27] Jaldin-Fincati J R, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, *et al.*. Update on GLUT4 vesicle traffic: A cornerstone of insulin action [J]. Trends Endocrinol. Metab., 2017, 28(8):597–611.
 - [28] Abel E, Peroni O, Kim J, *et al.*. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver[J]. Nature, 2001, 409(6821):729–733.
 - [29] Stenbit A, Tsao T, Li J, *et al.*. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes[J]. Nat. Med., 1997, 10(3):1096.
 - [30] Katz E, Stenbit A, Hatton K, *et al.*. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4[J]. Nature, 1995, 377(6545):151–155.
 - [31] Carvalho E, Kotani K, Peroni O D, *et al.*. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle[J]. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2005, 289(4):E551–E561.
 - [32] Stöckli J, Fazakerley D J, James D E. GLUT4 exocytosis[J]. J. Cell Sci., 2012, 124(24):4147–4159.
 - [33] Baron A, Brechtel G, Wallace P, *et al.*. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans [J]. Am. J. Pathol., 1988, 1(255):769–774.
 - [34] Ren J M, Marshall B A, Mueckler M M, *et al.*. Overexpression of Glut4 protein in muscle increases basal and insulin-stimulated whole body glucose disposal in conscious mice[J]. J. Clin. Invest., 1995, 95(1):429–432.
 - [35] Zisman A, Peroni O D, Abel E D, *et al.*. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. [J]. Nat. Med., 2000, 6(8):924.
 - [36] Kim Y, Peroni O, Aschenbach W, *et al.*. Muscle-specific deletion of the Glut4 glucose transporter alters multiple regulatory steps in glycogen metabolism[J]. Mol. Cell. Biol., 2005, 21(25):9713.
 - [37] Kim J K, Michael M D, Previs S F, *et al.*. Redistribution of substrates to adipose tissue promotes obesity in mice with selec-

- tive insulin resistance in muscle[J]. *J. Clin. Invest.*, 2000, 105(12): 1791–1797.
- [38] Bruning J C, Michael M D, Winnay J N, *et al.*. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance[J]. *Mol. Cell*, 1998, 2(5): 559–569.
- [39] Sylow L, Kleinert M, Richter E A, *et al.*. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control[J]. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016, 13(3): 133.
- [40] Zhang S, Yang Q, Ren M, *et al.*. Effects of isoleucine on glucose uptake through the enhancement of muscular membrane concentrations of GLUT1 and GLUT4 and intestinal membrane concentrations of Na⁺/glucose co-transporter 1 (SGLT-1) and GLUT2[J]. *Br. J. Nutr.*, 2016, 116(4): 593–602.
- [41] Zheng Y, Scow J S, Duenes J A, *et al.*. Mechanisms of glucose uptake in intestinal cell lines: Role of GLUT2[J]. *Surgery*, 2012, 151(1): 13–25.
- [42] Feng R, Qian C, Liu Q, *et al.*. Expression of sweet taste receptor and gut hormone secretion in modelled type 2 diabetes[J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2017, 252: 142–149.
- [43] Schmitt C C, Aranas T, Viel T, *et al.*. Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis[J]. *Mol. Metab.*, 2017, 6(1): 61–72.
- [44] De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art[J]. *Seizure*, 2013, 22(10): 803–811.
- [45] Guillod-Maximin E, Lorsignol A, Alquier T, *et al.*. Acute intracarotid glucose injection towards the brain induces specific c-fos activation in hypothalamic nuclei: Involvement of astrocytes in cerebral glucose-sensing in rats[J]. *J. Neuroendocrinol.*, 2004, 16(5): 464–471.
- [46] Bady I, Marty N, Dallaporta M, *et al.*. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding[J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 988–995.
- [47] Mounien L, Marty N, Tarussio D, *et al.*. Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons.[J]. *FASEB J.*, 2010, 24(6): 1747–1758.
- [48] Tarussio D, Metref S, Seyer P, *et al.*. Nervous glucose sensing regulates postnatal β cell proliferation and glucose homeostasis[J]. *J. Clin. Invest.*, 2014, 124(1): 413–424.
- [49] Thorens B. Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion[J]. *Diabetes. Obes. Metab.*, 2011, 13(S1): 82–88.
- [50] Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Portal glucose infusion in the mouse induces hypoglycemia: Evidence that the hepatoportal glucose sensor stimulates glucose utilization[J]. *Diabetes*, 2000, 10(49): 1635–1642.