

①

## 小肠上皮单糖转运体 GLUT5 与 SGLT1 的基本生理和功能

任 重<sup>1</sup>, 牛伟新<sup>2</sup>

(1. 复旦大学附属上海市第五人民医院普外科, 上海 200240; 2. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032)

**[摘要]** 易化性单糖转运体 5 (GLUT5) 和 Na<sup>+</sup> 依赖性单糖转运体 1 (SGLT1) 是哺乳动物体内的 2 种单糖转运体, 分别属于 GLUTs 家族和 SGLTs 家族, 主要存在于小肠上皮细胞肠腔侧, 对碳水化合物的吸收起重要作用。其表达与年龄、肠道部位、日周期节律等因素有关, 并受到饮食、激素分泌、周围电生理变化以及底物浓度等多种因素的影响。其数量和功能上的异常可导致一系列病理改变和临床症状。但目前对于这两种转运体基本机理还远未阐明, 有待于进一步研究。

**[关键词]** 单糖转运体; 易化性单糖转运体 5; Na<sup>+</sup> 依赖性单糖转运体 1

**[中图分类号]** Q591.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)06-0536-06

## Basic physiology and function of the intestinal glucose transporter: GLUT5 and SGLT1

REN Zhong<sup>1</sup>, NIU Wei-xin<sup>2</sup>

(1. Department of Surgery, Shanghai No. 5 People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240;

2. Department of Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** Facilitated glucose transporter 5 (GLUT5) and sodium dependent glucose transporter 1 (SGLT1), two kinds of glucose transporters, are mainly located at the intestinal epithelium cells of mammals. They belong to the GLUTs and SGLTs family, separately. They are of important roles in the absorption of carbohydrate. Their expression is related with age, location of the intestinal tract and the daily cycle. And their expression is also influenced by diet, hormones, the change of electrophysiology in the environment around, the concentration of the substrate and other factors. Their numerical and functional abnormality will lead to a series of pathological changes and clinical symptoms. But the basic mechanism of these two transporters has not yet been elucidated entirely nowadays. It still waited to be investigated further.

**[Key words]** glucose transporter; facilitated glucose transporter 5 (GLUT5); sodium dependent glucose transporter 1 (SGLT1)

[Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(6):0536-06]

单糖(包括葡萄糖、果糖、半乳糖等)是哺乳动物体内代谢的基本元素。其在细胞膜内外的跨膜转运需要通过相应的转运体来完成。哺乳动物体内的单糖转运体分为两大家族, 分别为 Na<sup>+</sup> 依赖性单糖转运体 (sodium dependent glucose transporter, SGLTs) 和易化性单糖转运体 (Na<sup>+</sup> 非依赖性单糖转运体) (facilitated glucose transporter, GLUTs)。

迄今为止, SGLTs 家族已发现 3 种亚型, 分别为 SGLT1, SGLT2 和 SGLT3<sup>[1]</sup>。GLUTs 家族也已发现有 12 种亚型, 归于 3 个亚群<sup>[2]</sup>, 分别为: A 组包括 GLUT1~4, 为 D-葡萄糖转运体; B 组包括 GLUT5, 7, 9, 为 D-果糖转运体。C 组包括 GLUT8~10, 12 为 D-葡萄糖和 D-果糖转运体<sup>[3]</sup>。其中在体内起主要作用的为 GLUT1~5。

①收稿日期: 2006-05-15 修回日期: 2006-06-28

作者简介: 任重(1973-), 男, 朝鲜族, 上海人, 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠外科方面的研究。

GLUT1 分子几乎存在于体内所有组织,负责调节葡萄糖的摄取,对葡萄糖分子有很高的亲和力,因此在相对低浓度葡萄糖的状态下也能转运葡萄糖分子。所以 GLUT1 是中枢神经系统的重要成分,保证足够的葡萄糖分子由血浆转运进入中枢神经系统。与 GLUT1 相比, GLUT2 分子对葡萄糖亲和力极低,似乎仅在血浆葡萄糖水平相对较高时才作为转运体发挥载体功能。此外, GLUT2 还存在于小肠上皮细胞的基底膜,负责将小肠上皮吸收的单糖转运入体内。 GLUT3 分子在所有组织中均已发现,主要作为神经元表面的葡萄糖转运体,对葡萄糖分子也有较高亲和力,负责将葡萄糖从脑脊液转运至神经元细胞。 GLUT4 主要存在于骨骼肌、脂肪细胞的胞浆中,一般情况下,不起转运葡萄糖的作用,仅在胰岛素的信号刺激下,才能通过易位作用转移到细胞膜上,促进餐后葡萄糖吸收入上述组织中储存起来。 GLUT6 被报道为假基因, GLUT7 为克隆的人工合成基因<sup>[4]</sup>。 GLUT8 曾在国际学术会议上被交流过,但未正式发布。

而在人体小肠对碳水化合物的吸收过程中,  $\text{Na}^+$  依赖性单糖转运体 1 (SGLT1) 和易化性单糖转运体 5 (GLUT5) 则起重要的作用。食入的碳水化合物绝大部分在小肠上皮被分解为单糖,随后被这 2 种转运体吸收入体内。 SGLT1 特异性转运 D-葡萄糖和 D-半乳糖,转运过程是  $\text{Na}^+$  依赖性的,耗能的。 GLUT5 特异性转运 D-果糖,通过易化作用将底物顺浓度差转运入上皮细胞,转运过程不依赖  $\text{Na}^+$ ,不耗能。位于小肠上皮细胞基底膜的 GLUT2 转运体随后将吸收入小肠上皮细胞的 D-葡萄糖, D-半乳糖和 D-果糖转运出小肠基底膜,进入血液循环,被机体所吸收。

## 1 SGLT1 的基本生理

**1.1 SGLT1 的分布和在哺乳动物生命不同阶段的表达** 近段小肠(十二指肠、空肠)绒毛的高度大于远段小肠(回肠)。而 SGLT1 mRNA 表达与绒毛高度成正比,即绒毛越长, SGLT1 mRNA 表达量越多。空肠绒毛上 SGLT1 mRNA 含量是回肠的 2 倍<sup>[5]</sup>。 SGLT1, GLUT2, GLUT5 的 mRNA 含量在十二指肠、近段空肠表达最高,向回肠方向逐渐下降,在结肠无表达。原位自动显影显示 SGLT1 mRNA 在绒毛底部含量最高<sup>[6]</sup>,绒毛底部 SGLT1 mRNA 含量是绒毛顶部的 2 倍<sup>[5]</sup>。 SGLT1 mRNA 在小肠绒毛底部向顶部排列过程中含量逐渐降低。

哺乳动物小肠上皮的 SGLT1 mRNA 及蛋白的表

达在生命的不同阶段也有一定的差异。羊的 SGLT1 mRNA 在妊娠后半阶段及刚出生时表达最高,出生后几周内迅速下降,到成熟期基本就测不到了<sup>[7]</sup>。大鼠在断乳期葡萄糖吸收量最高,是哺乳期的数倍,是成熟期的 2 倍, SGLT1 的表达和这些变化一致<sup>[8]</sup>。大鼠整段小肠葡萄糖摄取功能在出生后 3 d 上升,然后逐渐下降,到断乳期再次上升,到成年后再次下降<sup>[9]</sup>。总体而言,从不同阶段 SGLT1 mRNA 表达的变化来看,小肠中部 SGLT1 mRNA 表达变化最大,回肠末段变化较小,而小肠近段(十二指肠、近段空肠) SGLT1 mRNA 的表达终生变化都不大,空肠和十二指肠 SGLT1 的表达是相似的<sup>[9]</sup>。

**1.2 SGLT1 的作用机制** 进食后食物中的碳水化合物大部分经小肠上皮蔗糖-麦芽糖同工酶(S-I)将其中的淀粉、蔗糖水解,产生主要产物 D-葡萄糖,由 SGLT1 转运入小肠上皮细胞<sup>[10]</sup>。 SGLT1 是一种糖基化的蛋白,其含量小于小肠上皮细胞肠腔侧蛋白总量的 1%<sup>[11]</sup>。 SGLT1 除特异性转运 D-葡萄糖和 D-半乳糖外,还转运碘、脯氨酸、泛酸等底物<sup>[10]</sup>。 SGLT1 的羧基端区域对辨认葡萄糖和结合至关重要<sup>[12]</sup>。作为  $\text{Na}^+$  依赖性转运体, SGLT1 转运葡萄糖时与  $\text{Na}^+$  协同<sup>[13]</sup>,转运  $\text{Na}^+$  和葡萄糖数量的比例是 2:1<sup>[14]</sup>。位于上皮细胞基底膜的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶维持细胞内外  $\text{Na}^+$  浓度梯度, SGLT1 顺浓度差将  $\text{Na}^+$  转运入细胞的同时将葡萄糖逆浓度差协同转运入上皮细胞。因为  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶是消耗 ATP 的,从这个意义上说 SGLT1 的转运过程是耗能的。小肠上皮黏膜对单糖的吸收功能与 SGLT1 的表达呈正相关<sup>[15]</sup>。

## 2 影响 SGLT1 功能及表达的因素

**2.1 手术对 SGLT1 表达的影响** 目前手术对 SGLT1 表达的影响报道不多。 Dunn 等<sup>[16]</sup>在建立鼠短肠综合征模型中发现,小肠大部切除后残余小肠单位体积的细胞数和 DNA 含量明显增加,用 Western 印迹法测定蔗糖酶和 SGLT1 蛋白的表达,显示其含量在残余回肠增加 50%。

**2.2 食物对 SGLT1 表达的影响** 小肠 SGLT1 的表达还受到食物的调节。在大多数哺乳动物中,饮食中碳水化合物的含量可以调节 SGLT1 的水平<sup>[17]</sup>。 D-葡萄糖甚至 D-葡萄糖类似物均可刺激 SGLT1 蛋白的合成<sup>[17]</sup>,整个小肠 SGLT1 分子都是功能性的, SGLT1 的活力与 SGLT1 蛋白含量呈线性正相关。哺乳动物食用富含碳水化合物的食物可使 S-I 的 mRNA 及 SGLT1 mRNA 表达水平升高<sup>[18]</sup>。食用富

含中链脂肪酸(MCT)的食物也可升高 S-I 及 SGLT1 的 mRNA 表达,并且食用富含 MCT 的动物比食用富含长链脂肪酸(LCT)的动物 SGLT1 mRNA 表达明显升高。

**2.3 电压、Na<sup>+</sup>浓度对 SGLT1 表达的影响** 作为一种 Na<sup>+</sup>协同转运体,SGLT1 蛋白作用机制是电压依赖性的,并且与周围环境 Na<sup>+</sup>浓度密切相关。在 Na<sup>+</sup>饱和和浓度下 SGLT1 在胞浆侧对 αMDG(一种 D-葡萄糖类似物)亲和力比胞外侧低 35 倍,说明其只能将底物从细胞外转运入细胞内,逆向转运是不可能的。而且 SGLT1 与糖的亲和力随着周围 Na<sup>+</sup>浓度的下降而下降<sup>[19]</sup>。在胞外侧其先与 Na<sup>+</sup>结合,再与糖结合<sup>[20]</sup>。SGLT1 对底物的转运也是电压依赖性的,当胞内电压从 -60 mV 转变为 +50 mV 时其向胞外侧转运底物的能力增加 2.5 倍,说明在生理状态下细胞内的负电压及低 Na<sup>+</sup>环境都有利于 SGLT1 将底物由细胞外转入细胞内<sup>[19]</sup>。

**2.4 pH 值对 SGLT1 的影响** Kane 等<sup>[21]</sup>发现兔的 SGLT1 转运体与葡萄糖亲和力随着 pH 值的增加而增加,而 GLUT5 转运体功能却不受 pH 值影响。

### 3 SGLT1 的分子调控机制

人类 SGLT1 基因位于染色体 22q13.1 上,整个基因含 15 个外显子,编码一个 75 kD 的 SGLT1 蛋白,含有 14 个疏水性跨膜片段<sup>[22]</sup>。人类 SGLT1 基因第一个外显子上游有一个 103 bp 的增强子区域。在羊 SGLT1 基因上游也发现类似的增强子区域<sup>[23]</sup>。人与羊的增强子区域有 87% 的同源性<sup>[24]</sup>。Wood 等<sup>[24]</sup>将羊的 SGLT1 增强子片段(-927 ~ +21 bp)分别顺向及逆向转染入 STC-1 及 LLC-PK1 细胞系,发现顺向片段基因活动度是逆向片段的 8 ~ 9 倍<sup>[24]</sup>。羊的 SGLT1 基因第 1 个转录起始点上游 28 bp 处发现 TATA 盒序列(TATAA),在人类与鼠的类似位置也发现 TATA 盒,SGLT1 基因转录开始于 AGGGA 序列<sup>[24]</sup>。

在许多基因的 3'端非翻译区包含着一段 100 nt 或更多的高度保守序列,被称为 3'-UTR,这一序列有助于维持基因稳定和协调翻译效能。在一些高度易变(不稳定)基因所转录的 mRNA 中发现有富含 A/U 的元素,称为 ARES,当它们插入稳定基因的 3'-UTR 时可导致基因的不稳定<sup>[25]</sup>。Yet 等<sup>[26]</sup>发现 SGLT1 基因在 cAMP 浓度上升时表达上调。SGLT1 的 3'-UTR 序列中有一段富含 U 的调节序列(URE),对于其 cAMP 依赖的稳定性起重要作用<sup>[27]</sup>。C-fos 的 ARE 是一个强有力的去稳定因子。

而 SGLT1 的 URE 元素由于有 cAMP 依赖性稳定作用即使在 c-fos 的 ARE 插入时也能保持基因稳定,说明 SGLT1 的 URE 元素是一个重要的顺式反应功能单位<sup>[28]</sup>。SGLT1 基因的 2 262 ~ 2 263 位上的 GG 被 UU 取代所造成的突变可导致 cAMP 依赖的稳定性丧失。在这一区域周围有一段 122 nt 的富含 U 的序列<sup>[28]</sup>。SGLT1 的一个强有力的反稳定区域和 cAMP 依赖的稳定区都位于 3'-UTR 的这一段 122 nt 的序列中,彼此距离很近<sup>[28]</sup>。cAMP 依赖序列对于 SGLT1 的稳定作用的机制目前还不清楚,可能是当 cAMP 浓度升高时,蛋白激酶 A 被激活,相关蛋白被磷酸化后,促稳定蛋白首先在胞核中结合于 URE 区域,转录出相关 mRNA 进入胞质,通过核糖核酸酶阻止或降解稳定降解因子<sup>[28]</sup>。结合于 SGLT1 的 URE 序列的蛋白大都发现存在于细胞核中,但在细胞质中也有发现<sup>[27]</sup>。

肝细胞核因子-1(HNF-1)是一个 90 kD 的糖基化蛋白,与 DNA 结合形成二聚体<sup>[29]</sup>,是小肠细胞中多种基因的转录因子,包括蔗糖-麦芽糖同工酶基因<sup>[30]</sup>、氨基肽酶 N 基因等<sup>[29]</sup>。在人类、羊和鼠的 SGLT1 基因增强子中均发现 HNF-1 可结合于 TATA 盒下游 9 bp 处,增强 SGLT1 基因的转录<sup>[29]</sup>。目前还发现其他 SGLT1 转录因子,其中许多还是管家基因产物,如 SP-1、佛波酯诱导转录因子、AP-2 等。这些基序构成碳水化合物反应元件,调控 SGLT1 基因的转录<sup>[31]</sup>。

### 4 SGLT1 表达异常所引起的疾病

先天性葡萄糖-半乳糖吸收不良综合征(GGM)是一种罕见的遗传性疾病,最早报道于 1962 年,至今为止全世界只报道了不到 200 例<sup>[32]</sup>。该病主要是由于先天性 SGLT1 蛋白结构缺陷、失去功能或无法正常锚合到细胞膜上发挥作用而引起的。新生儿出现致命的腹泻、脱水、营养不良等症状,成年人出现吸收功能不良、营养状况低下等症状<sup>[33]</sup>。在真核细胞中膜蛋白经 mRNA 模板翻译、装配成蛋白质后,通常在核糖体/内质网系统被糖基化,然后通过高尔基复合体进一步加工、糖基化,最后被装配到细胞膜上<sup>[34]</sup>。Lostao 等<sup>[24]</sup>发现兔的 SGLT1 蛋白第 427 位精氨酸被丙氨酸所取代后,虽然 SGLT1 蛋白含量正常,但该蛋白无法正常锚合到细胞膜上发挥作用。Martin 等<sup>[25]</sup>报道了 1 例 GGM 病人,在其家族 28 族系中有 18 人发生 SGLT1 基因错义突变,细胞的 SGLT1 蛋白含量虽然正常,但在锚合到细胞膜时出现异常<sup>[35]</sup>。Lam 等<sup>[33]</sup>报道了 1 例 GGM 病

人,其 SGLT1 基因外显子 9 中的第 318 位甘氨酸被精氨酸所取代(GGG→AGG);在其等位基因,外显子 12 中的第 468 位缬氨酸被丙氨酸所替代(GGG→GTG),前者突变由父亲遗传,后者突变由母亲遗传,这 2 处突变表现在蛋白质第 8 和 11 位跨膜区异常,使蛋白转运功能发生障碍。将上述 2 处突变的 SGLT1 基因转入卵母细胞后糖转运功能下降 95%<sup>[33]</sup>。

## 5 GLUT5 的基本生理

GLUT5 是哺乳动物体内的一种特异性果糖转运体,主要分布于成熟的小肠绒毛、肾近区小管及游动的精子。有学者发现在人、鼠的脂肪组织和小神经胶质细胞中也有分布<sup>[36]</sup>。GLUT5 较平均地分布于小肠上皮细胞从绒毛顶端至凹陷的区域,它在小肠的分布与 SGLT1 基本一致,但在回肠分布较少。

## 6 影响 GLUT5 表达的因素

**6.1 食物对 GLUT5 表达的影响** 给鼠喂食富含果糖的饮食可提高肠道 GLUT 的表达<sup>[37]</sup>。Kishi 等<sup>[38]</sup>发现给鼠肠道灌注葡萄糖后 GLUT5 蛋白表达无变化,而灌注果糖后 GLUT5 蛋白表达明显上升<sup>[38]</sup>。Mahraoui 等<sup>[39]</sup>在结肠癌 Caco-2 细胞系培养基中加入果糖 8 h 后 GLUT5 mRNA 表达明显增加。喂食果糖升高 GLUT5 表达的分子机制还不十分清楚。目前发现在 GLUT5 基因增强子区域含有 2 个 cAMP 反应元件(CRE),但与果糖有何联系尚不清楚<sup>[39]</sup>。Noguchi 等<sup>[40]</sup>发现食物中的碳水化合物包括果糖可增加肝、肾、小肠的糖酵解途径关键酶基因转录水平<sup>[40]</sup>。果糖可提高小肠 L-丙酮酸羧激酶基因的活性表达,而葡萄糖却不行,所以小肠中果糖代谢速度比葡萄糖更快,目前推测包括糖酵解在内的代谢途径可能对调节 GLUT5 基因表达起重要作用<sup>[38]</sup>。

### 6.2 炎症因子 TNF- $\alpha$ 对 GLUT5 表达的影响

Garcia-Herrer 等<sup>[41]</sup>发现给家兔静脉注射 2~4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的 TNF- $\alpha$  可抑制其 5 mmol/L D-果糖吸收达 15%~20%,小肠上 GLUT5 表达下降 40%,注射 TNF- $\alpha$  后小肠上皮刷状缘糖摄入量下降与转运体下降是直接相关的。肠道中是 TNF- $\alpha$  作用的发挥与 NO 和 PGE<sub>2</sub> 相关,该实验发现静注 L-NAME(NO 合酶抑制剂)和吲哚美辛(PG 合成抑制剂)后, TNF- $\alpha$  抑制 GLUT5 的作用消失。

### 6.3 胰岛素及糖尿病对 GLUT5 表达的影响

GLUT 家族中 GLUT1 和 GLUT4 是主要的胰岛素效应分子, GLUT4 一般存在于细胞浆内,受胰岛素的刺激后才转移到细胞膜上,起转运 D-葡萄糖的作用。

GLUT1 和 GLUT4 在外周组织协调葡萄糖的摄入, GLUT4 也有对果糖的微弱摄取作用<sup>[41]</sup>。而 GLUT5 并不是胰岛素的效应分子。但 Huang 等<sup>[42]</sup>发现在胰岛素的长期刺激下(24 h), GLUT5 蛋白也可出现剂量依赖性的增加,而胰岛素的长期刺激对 GLUT4 的表达却无影响。Hajduch 等<sup>[37]</sup>也发现胰岛素与 GLUT5 之间存在正向的关系。循环中的胰岛素对维持骨骼肌中的 GLUT5 蛋白功能状态是必需的。在糖尿病大鼠发现脂肪组织中 GLUT5 蛋白含量明显下降<sup>[43]</sup>。当机体出现胰岛素抵抗时 GLUT5 蛋白含量也明显下降,说明胰岛素对 GLUT5 蛋白有营养支持作用<sup>[44]</sup>。目前发现胰岛素能增强 GLUT5 基因的表达是因为 GLUT5 基因的转录增强子中含有胰岛素反应元件,分别位于其核苷酸序列 -1 705, -1 620, -535, -320 位置。Hajduch 等<sup>[37]</sup>将转录增强子中的 -2 500 至 -385 区域敲除, GLUT5 基因对胰岛素反应能力下降 50%;将 -338 至 -272 的区域敲除可使 GLUT5 对胰岛素反应能力下降 85%。

在动物实验中常用链脲佐菌素(streptozotocin)诱导 1 型糖尿病的动物模型。Burant 等<sup>[45]</sup>发现注射 Streptozotocin 后可使小鼠小肠 GLUT5 mRNA 表达上升。究竟是药物本身还是糖尿病所引起的尚不清楚。Bailey 等<sup>[46]</sup>发现降糖药物二甲双胍可增加小肠黏膜糖的摄取,推测可能是通过降低外周血糖的作用使小肠摄糖增加。Lenzen 等<sup>[47]</sup>发现二甲双胍可明显增加十二指肠和空肠 SGLT1 mRNA 的表达,整个小肠 SGLT1 mRNA 的表达共增加 121%,而 GLUT5 mRNA 表达增加只出现在空肠部位。

**6.4 甲状腺素对 GLUT5 表达的影响** 此外在结肠癌 CaCo-2 细胞系的 GLUT5 基因增强子中还发现在 -308~-290 位置含有甲状腺素 T3 反应元件,该基因可被 T3 激活<sup>[48]</sup>。

### 6.5 迷走神经对 SGLT1 和 GLUT5 表达的影响

Tavakkolizadeh 等<sup>[49]</sup>发现小肠上皮单糖转运体存在日周期节律的变化。正常鼠在灯光照射 9 h 后与灯光照射 3 h 比较, SGLT1 的数量增加 4.5 倍, GLUT2 增加 3.3 倍, GLUT5 增加 4.1 倍, 蔗糖酶增加 2.9 倍。这些日周期的调节可能受迷走神经支配,于是将迷走神经切断的鼠进行同样条件下的测量,发现 SGLT1 和 GLUT5 变化并不明显,并且发现在迷走神经切断后肠道吸收功能并未出现明显变化,于是得出结论, SGLT1 和 GLUT5 日周期节律变化与迷走神经无关, SGLT1 和 GLUT5 基因表达的通路与迷走神经无关。

## 7 GLUT5 的分子调控机制

人类 GLUT5 蛋白有 12 个跨膜疏水性区域,在其氨基端 50~53,422~425 存在 2 个潜在的天冬氨酸糖基化位点,此外还发现大量蛋白激酶、酪蛋白激酶 2、酪氨酸激酶磷酸化位点,但具体作用机制目前不清<sup>[50]</sup>。

小肠、肾和睾丸 GLUT5 基因的转录产物大小分别为 2.1, 2.1 和 2.8 kb, 转录产物不同是因为小肠、肾和睾丸 GLUT5 mRNA 的 5' 端非翻译区(5'-UTRS)分别长 20, 20 和 732 kb, 说明体细胞与性细胞的 GLUT5 mRNA 在转录以后经过了不同的剪切<sup>[50]</sup>。睾丸 GLUT5 基因的 5'-UTRS 上游的 3 个 AUG 起始密码子后跟随着一个较短的开放式阅读框, 对下游转录起始点有强抑制作用<sup>[51]</sup>。小鼠的一段 7.7 kb 的 GLUT5 mRNA 已被克隆, 包括 4 个外显子, 外显子和内含子之间以 gt/ag 作为分界。外显子 1 为非编码区, 仅存在于睾丸中。在小肠和肾的 GLUT5 mRNA 外显子 1 与外显子 2 的 5' 端的 32 bp 被剪切, 仅留下外显子 2a。外显子 2 和 2a 包含 ATG 翻译起始点, 在小肠、肾和睾丸中都有表达<sup>[50]</sup>。在小肠、肾的 GLUT5 基因转录起始点上游 95 bp 处包含 1 个 TATA 盒, 在 TATA 盒尾侧有一个同类盒(homeobox)基因 CdxA, 负责肠道上皮的分化。小肠、肾 GLUT5 基因转录起始点上游还有一处片段被称为上游刺激因子(USF), 是碳水化合物反应元件<sup>[52]</sup>。CdxA 和 USF 对于小肠成熟绒毛中 GLUT5 基因的表达非常重要, 而且对周围环境中的果糖也非常敏感<sup>[50]</sup>。

位于精子细胞膜上的 GLUT5 蛋白可将精液中的果糖转运入游动的精子<sup>[53]</sup>。GLUT5 蛋白的表达是与精子细胞成长发育过程相对应的。Corpe 等<sup>[50]</sup>发现小鼠睾丸中 GLUT5 的表达受激素调节。有趣的是睾丸 GLUT5 基因的增强子中并无 TATA 盒。但在转录起始点上游 622 bp 处有一重复序列, 称为性相关区域 Y(SRY), SRY 对睾丸的发育至关重要<sup>[54]</sup>。

## 8 结语

SGLT1 和 GLUT5 转运体在小肠上皮吸收碳水化合物过程中起重要作用, 其基因调控、表达、蛋白质合成和修饰出现异常都会引起转运体数量和功能上的异常, 导致机体出现相应的病理变化。目前对于这两个转运体的具体生理机制还远未阐明, 有待于进一步研究。

### 参 考 文 献

[1] Hediger M A, Budarf M L, Emanuel B S, et al. Assignment of the

human intestinal Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter gene(SGLT1) to the q11.2-qter region of chromosome 22 [J]. *Genomics*, 1989, 4 (3):297-300.

- [2] Joost H G, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review) [J]. *Mol Membr Biol*, 2001, 18(4):247-256.
- [3] Dawson P A, Mychaleckyj J C, Fossey S C, et al. Sequence and functional analysis of GLUT10: a glucose transporter in the Type 2 diabetes-linked region of chromosome 20q12-13.1 [J]. *Mol Genet Metab*, 2001, 74(1-2):186-199.
- [4] Burchell A. A re-evaluation of GLUT7 [J]. *Biochem J*, 1998, 331 (pt3):973.
- [5] Dong R, Srani SK, Debnam E, et al. Transcriptional and translational control over sodium-glucose linked transporter(SGLT1) gene expression in adult rat small intestine [J]. *FEBS Lett*, 1997, 406 (1-2):79-82.
- [6] Lee W S, Kanai Y, Wells R G, et al. The high affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter. Re-evaluation of function and distribution of expression [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(16):12032-12039.
- [7] Shirazi-Beechey S P, Dyer J, Allison G, et al. Nutrient regulation of intestinal sugar-transporter expression [J]. *Biochem Soc Trans*, 1996, 24(2):389-392.
- [8] Toloza E M, Diamond J. Ontogenetic development of nutrient transporters in rat intestine [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263 (5pt1):G593-604.
- [9] Miyamoto K, Hase K, Taketani Y, et al. Developmental changes in intestinal glucose transporter mRNA levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 183(2):626-631.
- [10] Coady M J, Jalal F, Bissonnette P, et al. Functional studies of a chimeric protein containing portions of the Na<sup>+</sup>/glucose and Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporters [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1466(1-2):139-150.
- [11] Toggenburger G, Kessler M, Rothstein A, et al. Similarity in effects of Na<sup>+</sup> gradients and membrane potentials on D-glucose transport by, and phlorizin binding to, vesicles derived from brush borders of ratiit intestinal mucosal cells [J]. *J Membr Biol*, 1978, 40(3):269-290.
- [12] Panayotova-Heiermann M, Eskandari S, Turk E, et al. Five transmembrane helices form the sugar pathway through the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(33):20324-20327.
- [13] Loo D D, Zeuthen T, Chandly G, et al. Cotransporter of water by the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(23):13367-13370.
- [14] Khan J M, Wingertzahn M A, Teichberg S, et al. Development of the intestinal SGLT1 transporter in rats [J]. *Mol Genet and Metab*, 2000, 69(3):233-239.
- [15] Dyer J, Scott D, Beechey R B, et al. Dietary regulation of intestinal glucose transport [M]//Lentze M D, Grand R, Naim H Y, et al. *Mammalian brush - border membrane proteins, Part II*. Thieme Verlag, Stuttgart and New York, 1994:65-72.
- [16] Dunn J C, Parungo C P, Fonkalsrud E W, et al. Epidermal growth factor selectively enhances functional enterocyte adaptation after massive small bowel resection [J]. *J Surg Res*, 1997, 67(1):90-93.
- [17] Shirazi-Beechey S P, Wood I S, Dyer J, et al. Intestinal Sugar Transporter in ruminants [M]//Engelhardt W V, Loenhard - Marek S, Breves G, et al. *Ruminant Physiology: digestion, metabolism growth and reproduction*, Enke - Verlag, Stuttgart, 1995: 117-133.
- [18] Yasutake H, Goda T, Takase S. Dietary regulation of sucrase-iso-

- maltase gene expression in rat jejunum[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1243(2):270-276.
- [19] Sauer G A, Nagel G, Koepsell H, et al. Voltage and substrate dependence of the inverse transport mode of the rabbit Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1)[J]. *FEBS Lett*, 2000, 469(1):98-100.
- [20] Chen X Z, Coady M J, Jalal F, et al. Sodium leak pathway and substrate binding order in the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter[J]. *Biophys J*, 1997, 73(5):2503-2510.
- [21] Kane S, Seatter M J, Gould G W. Functional studies of human GLUT5:effect of PH on substrate selection and an analysis of substrate interactions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 238(2):503-505.
- [22] Wright E M, Loo D D, Panayotova-Heiermann M, et al. Structure and function of the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter[J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1998, 643:257-264.
- [23] Turk E, Martin M G, Wright E M. Structure of the human Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter gene SGLT1[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(21):15204-15209.
- [24] Wood I S, Allison G G, Allison, Shirazi-Beechey S P. Isolation and Characterization of a genomic region upstream from the ovine Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporter(SGLT1) cDNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(2):533-537.
- [25] Spicher A, Guicherit O M, Duret L, et al. Highly conserved RNA sequences that are sensors of environmental stress[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(12):7371-7382.
- [26] Yet S F, Kong C T, Peng H, et al. Regulation of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1) mRNA in LLC-PK1 cells[J]. *J Cell Physiol*, 1994, 158(3):506-512.
- [27] Lee W Y, Loflin P, Clancey C J, et al. Cyclic nucleotide regulation of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1) mRNA stability. Interaction of a nucleocytoplasmic protein with a regulatory domain in the 3'-untranslated region critical for stabilization[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43):33998-34008.
- [28] Loflin P, Lever J E. A cis-dominant cyclic nucleotide-dependent regulatory domain in the 3'-untranslated region of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1) mRNA[J]. *FEBS Lett*, 2001, 492(3):233-237.
- [29] Olsen J, Laustsen L, Karnstrom U, et al. Tissue-specific interactions between nuclear proteins and the aminopeptidase N promoter[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(27):18089-18096.
- [30] Wu G D, Chen L, Forslund K, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha(HNF-1 alpha) and HNF-1 beta regulate transcription via two elements in an intestine-specific promoter[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(25):17080-17085.
- [31] Rhoads D B, Rosenbaum D H, Unsal H, et al. Circadian periodicity of intestinal Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter 1 mRNA levels is transcriptionally regulated[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(16):9510-9516.
- [32] Kasahara M, Maeda M, Hayashi S, et al. A missense mutation in the Na<sup>+</sup>/glucose transporter gene SGLT1 in a patient with congenital glucose-galactose malabsorption:normal trafficking but inactivation of the mutant protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1536(2-3):141-147.
- [33] Lam J T, Martin M G, Turk E, et al. Missense mutations in SGLT1 cause glucose-galactose malabsorption by trafficking defects[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1453(2):297-303.
- [34] Lostao M P, Hirayama B A, Panayotova-Heiermann M, et al. Arginine-427 in the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1) is involved in trafficking to the plasma membrane[J]. *FEBS Lett*, 1995, 377(2):181-184.
- [35] Martin M G, Turk E, Lostao M P, et al. Defects in Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter(SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption[J]. *Nat Genet*, 1996, 12(2):216-220.
- [36] Maher F, Vannucci S J, Simpson I A. Glucose transporter proteins in brain[J]. *FASEB J*, 1994, 8(13):1003-1011.
- [37] Hajdуч E, Litherland G J, Turban S, et al. Insulin regulates the expression of the GLUT5 transporter in L6 skeletal muscle cells[J]. *FEBS Lett*, 2003, 549(1-3):77-82.
- [38] Kishi K, Takase S, Goda T. Enhancement of sucrase-isomaltase gene expression induced by lumenally administered fructose in rat jejunum[J]. *J Nutr Biochem*, 1999, 10(1):8-12.
- [39] Mahraoui L, Takeda J, Mesonero J, et al. Regulation of expression of the human fructose transporter(Glut5) by cyclic AMP[J]. *Biochem J*, 1994, 301(pt1):169-175.
- [40] Noguchi T, Okabe M, Wang Z, et al. An enhancer unit of L-type pyruvate kinase gene is responsible for transcriptional stimulation by dietary fructose as well as glucose in transgenic mice[J]. *FEBS Lett*, 1993, 318(3):269-272.
- [41] Garcia-Herrera J, Navarro M A, Marca M C, et al. The effect of tumor necrosis factor-α on D-fructose intestinal transport in rabbits[J]. *Cytokine*, 2004, 25(2):21-30.
- [42] Huang C, Somwar R, Patel N, et al. Sustained exposure of L6 myotubes to high glucose and insulin decreases insulin-stimulated GLUT4 translocation but upregulates GLUT4 activity[J]. *Diabetes*, 2002, 51(7):2090-2098.
- [43] Hajdуч E, Darakhshan F, Hundal H S. Fructose uptake in rat adipocytes; GLUT5 expression and the effects of streptozotocin-induced diabetes[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(7):821-828.
- [44] Kawasaki T, Akanuma H, Yamanouchi T. Increased fructose concentrations in blood and urine in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(2):353-357.
- [45] Burant C F, Flink S, DePaoli A M, et al. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(2):578-585.
- [46] Bailey C J, Mynett K J, Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization[J]. *Br J Pharmacol*, 1994, 112(2):671-675.
- [47] Lenzen S, Lortz S, Tiedge M. Effects of metformin on SGLT1, GLUT2, GLUT5 hexose transporter gene expression in small intestine from rats[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(7):893-896.
- [48] Matosin-Matekalo M, Mesonero J E, Laroche T J, et al. Glucose and thyroid hormone co-regulate the expression of the intestinal fructose transporter GLUT5[J]. *Biochem J*, 1999, 339(Pt 2):233-239.
- [49] Tavakkolizadeh A, Ramsanahie A, Levitsky L L, et al. Differential role of the vagus in diurnal gene expression rhythms in the small intestine. *J Surg Res*, 2005, 129(1):73-78.
- [50] Corpe C P, Boveland F J, Munoz C M, et al. Cloning and functional characterization of the mouse fructose transporter, GLUT5[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1576(1-2):191-197.
- [51] Ibberson M, Uldry M, Thorens B. GLUTX1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(7):4607-4612.
- [52] Hecht N B. The making of a spermatozoon:a molecular perspective[J]. *Dev Genet*, 1995, 16(2):95-103.
- [53] Burant C F, Takeda J, Brot-Laroche E, et al. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(21):14523-14526.
- [54] Foufelle F, Girard J, Ferre P. Glucose regulation of gene expression[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1998, 1(4):323-328.