

MECANISMOS MOLECULARES QUE INTERVIENEN EN EL TRANSPORTE DE LA GLUCOSA*

Vicente Castrejón, Roxana Carbó, Martín Martínez¹

RESUMEN

El transporte de la glucosa a través de la membrana plasmática de las células de mamífero representa uno de los eventos más importantes del transporte de nutrientes ya que este azúcar tiene un papel central en el metabolismo y en la homeostasis celular. El ingreso de la glucosa a las células se realiza mediante dos tipos de proteínas acarreadoras: los transportadores de glucosa asociados a sodio (SGLT) y los sistemas facilitadores del transporte de glucosa (GLUT). Esta revisión presenta las principales características moleculares, bioquímicas y funcionales de cada transportador.

PALABRAS CLAVE: Transportadores de glucosa, GLUT, SGLT, insulina.

ABSTRACT

The transport of glucose across the plasma membrane of mammalian cells represents one of the most important nutrient transport events since this sugar plays a central role in cellular homeostasis and metabolism. Glucose enters the cells through two types of carrier proteins, the sodium - coupled glucose transporters (SGLT) and glucose transporter facilitators or carriers (GLUT). This review shows the principal molecular, biochemical and functional properties of each transporter.

KEY WORDS: Glucose transporters, GLUT, SGLT, insulin.

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el principal monosacárido en la naturaleza que proporciona energía a las células de una amplia gama de organismos, que va desde los más simples como la levadura hasta los más complejos como el ser humano. Esto hace que el transporte de este azúcar al interior celular constituya un proceso esencial para el metabolismo energético y en consecuencia, para los procesos que mantienen la vida.

El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los primeros se ex-

presan principalmente en epitelios que se encargan de la absorción y de la reabsorción de nutrientes, esto es, el epitelio del intestino delgado y el epitelio tubular renal respectivamente. Los GLUT se expresan en todas las células del organismo y permiten mover la glucosa de un compartimiento a otro. Un resumen de las propiedades de los miembros de estas dos familias se encuentran en la Tabla 1.

OBTENCIÓN Y ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

En el ser humano los monosacáridos de la dieta como la glucosa, la galactosa y la fructosa, se absorben en el duodeno y en la parte superior del yeyuno en el intestino delgado. La

glucosa y la galactosa entran en las células epiteliales intestinales en contra de sus gradientes de concentración por un mecanismo de cotransporte dependiente de sodio (Na⁺). El ion Na⁺ proporciona la fuerza motriz para el movimiento de la glucosa al interior celular. El gradiente químico de Na⁺ que impulsa el transporte de la glucosa se mantiene por acción de la bomba de Na⁺ y potasio (K⁺), llamada también ATPasa de Na⁺/K⁺ por utilizar trifosfato de adenosina (ATP) como fuente de energía. El Na⁺ que ingresó al interior celular junto con la glucosa o la galactosa es bombeado hacia fuera nuevamente, manteniéndose el gradiente a favor de la entrada de este ion. La glucosa y la galactosa se mueven

*Recibido: 9 de agosto de 2006 Aceptado: 8 de mayo de 2007

Instituto Nacional de Cardiología, Departamento de Fisiología. Juan Badiano No1, Colonia Sección XVII Ialpan, México, D. F. 14080. Teléfono 5573-2911 Ext. 1278, Fax: 5573-0926. Correo E: martin5163@yahoo.com

posteriormente hacia los vasos sanguíneos intestinales siguiendo su gradiente de concentración. Inicialmente se mueven hacia el espacio intersticial cruzando la membrana basolateral de las células intestinales y de ahí a los capilares por difusión. La fructosa se absorbe desde la luz intestinal mediante difusión facilitada independiente de Na^+ y posteriormente por difusión alcanza la circulación sanguínea de manera similar a la glucosa y galactosa.

REGULACIÓN DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA

Además de la dieta, la glucosa sanguínea proviene también de la gluconeogénesis hepática y/o de su movilización a partir del glucógeno almacenado. Por lo tanto, los niveles de la glucosa sanguínea en cualquier momento son la resultante del equilibrio de estos procesos. El rango de variación de los niveles de la glucosa en la sangre es muy estrecho gracias a la acción orquestada por varias hormonas, como el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la insulina, entre otras. De todas ellas, la insulina resalta por su potente acción hipoglucemiante, es decir por su capacidad para reducir la concentración de la glucosa en la sangre después de una ingesta de carbohidratos. El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe principalmente a que induce la incorporación de los transportadores de glucosa (GLUT) a la membrana plasmática de las células musculo esqueléticas, de los adipocitos y de los hepatocitos, produciendo la entrada masiva de la glucosa a estos tejidos y bajando el nivel en la sangre (1).

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE LA GLUCOSA

Como ya se mencionó, además del transporte de glucosa asociado a Na^+ , la glucosa entra a las células por los sistemas facilitadores del transporte de

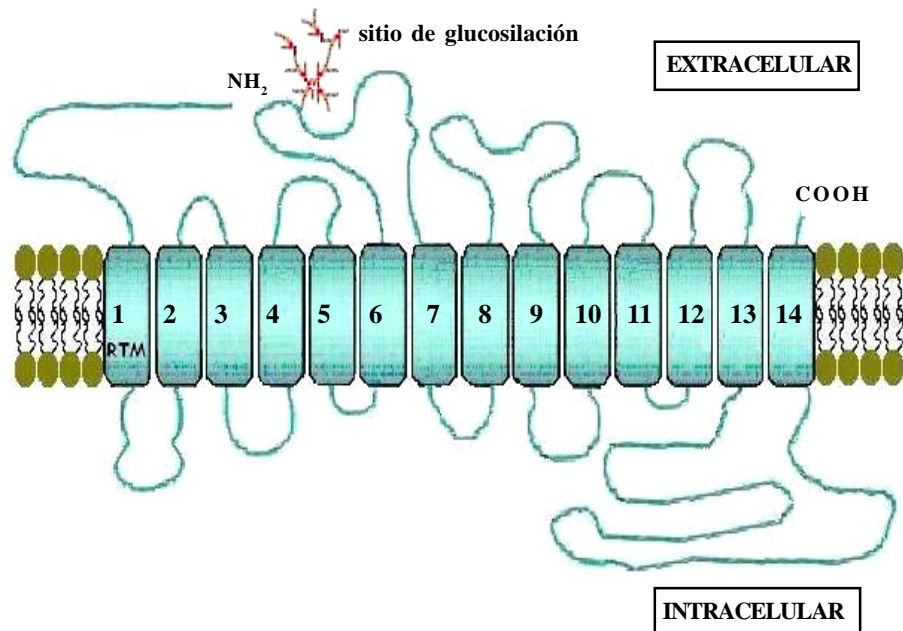


Figura 1. Representación de la estructura de los sistemas de transporte SGLT. Presentan 14 cruces transmembranales. Los sitios carboxilo y amino terminal se encuentran del lado extracelular. En el asa que conecta a los segmentos transmembranales 6 y 7 se encuentra un sitio de glucosilación.

glucosa o GLUT. Estos transportadores se expresan en todos los tejidos del organismo, constituyendo el principal mecanismo de entrada de la glucosa a todas las células. Los GLUT transportan la glucosa a favor de su gradiente de concentración, de ahí el nombre de difusión facilitada (2). Hasta la fecha se ha reportado la existencia de 14 miembros de esta gran familia de proteínas acarreadoras.

A continuación se describe de manera general estos dos sistemas de transporte para la glucosa, mencionando su estructura, sus propiedades cinéticas, la especificidad del sustrato, su regulación hormonal y su disfunción en algunos estados patológicos (Tabla 1).

La familia de los transportadores de glucosa asociados a Na^+ (SGLT)

Como se mencionó, son transportadores que acoplan el ingreso de Na^+ y glucosa o galactosa aprovechando el gradiente electroquímico a favor de la entrada del Na^+ transportando a la hexosa en contra de un gradiente de

concentración. A la familia de genes que codifican para estos transportadores se le llama acarreadores de soluto del grupo 5A (SLC5A, por sus siglas en inglés: SL de "solute" y C de "carrier"). Esta familia incluye a los transportadores de glucosa intestinal y renal SGLT1 (SLC5A1) y SGLT2 (SLC5A2), al SGLT3 (SLC5A4), el cual se considera un sensor de la glucosa en tejidos como el muscular. Esta familia incluye también a los transportadores de inositol SGIT4 (SLC5A3), de yodo SGLT5 (SLC5A5) y de multivitaminas SGLT6 (SLC5A6) (Fig. 1).

La estructura propuesta de los SGLTs contiene 14 cruces transmembranales tipo α -hélice con sus grupos amino y carboxilo terminales del lado extracelular y un sitio de glucosilación entre los segmentos 6 y 7. El transporte de Na^+ se realiza en una región cercana al amino terminal y la glucosa entra por la región cercana al carboxilo terminal. Inicialmente la interacción con el Na^+ promueve un cambio conformacional en la proteína

TABLA 1

Características funcionales de los GLUTS y SGLT

Transportador	Transporta	Km	Localización Tisular	Enfermedades Relacionadas	Ref.
SGLT1 (SLC5A1)	Una glucosa o galactosa por 2 Na ⁺	0.3 mM	intestino delgado, corazón, riñón	síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa	(3)
SGLT2 (SLC5A2)	Una glucosa por un Na ⁺	2 mM	túbulo contorneado proximal	glucosuria renal primaria	(4)
SGLT3 (SLC5A4)	Una glucosa por 2 Na ⁺	6 mM	neuronas colinérgicas del intestino delgado, uniones neuromusculares	no descritas	(5)
GLUT1 (SLC2A1)	Glucosa y galactosa	2 mM	eritrocitos, células endoteliales del cerebro, neuronas, riñón, linfocitos	síndrome de deficiencia del transporte de glucosa tipo I	(7, 8)
GLUT2 (SLC2A2)	Glucosa	17 mM	células β pancreáticas, hígado, riñón, intestino delgado	síndrome de Fanconi - Bickel	(9)
GLUT3 (SLC2A3)	Glucosa y galactosa	2 mM	sistema nervioso central, placenta, hígado, riñón, corazón, linfocitos	restricción del crecimiento intrauterino fetal	(10)
GLUT4 (SLC2A4)	Glucosa	5 mM	tejidos sensibles a la insulina, linfocitos	diabetes tipo II	(11,12)
GLUT5 (SLC2A5)	Fructosa	10 mM	intestino delgado, testículo, riñón	algunas células cancerígenas, HPTG ⁺ e HPINS*	(14)
GLUT6 (SLC2A6)	Glucosa	5 mM	cerebro, bazo, leucocitos	células tumorales de cáncer de mama	(17)
GLUT7 (SLC2A7)	Glucosa y fructosa	0.3 mM y 0.06 mM	intestino delgado, colon, testículo, próstata	no descritas	(15)
GLUT8 (SLC2A8)	Glucosa	2 mM	testículo y tejidos dependiente de insulina	no descritas	(18)
GLUT9 (SLC2A9)	Fructosa	no descrita	riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmones, leucocitos	participa en la preimplantación del embrión	(16)
GLUT10 (SLC2A10)	Glucosa	0.3 mM	hígado, páncreas	diabetes tipo II	(19)
GLUT11 (SLC2A11)	Fructosa y glucosa	alta afinidad a fructosa y baja afinidad a glucosa	corazón, músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, placenta, páncreas	no descritas	(17)
GLUT12 (SLC2A12)	Glucosa	alta afinidad a glucosa	músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	nefropatía diabética, hiperglucemia, hipertensión	(20)
HMIT GLUT13 (SLC2A13)	Mio-inositol acoplado a H ⁺	100 μM	cerebro	no descritas	(21)
GLUT14 (SLC2A14)	Glucosa	no descrita	testículo	no descritas	(13)

HPTG⁺ (Hipertrigliceridemia) e HPINS* (Hiperinsulinemia)

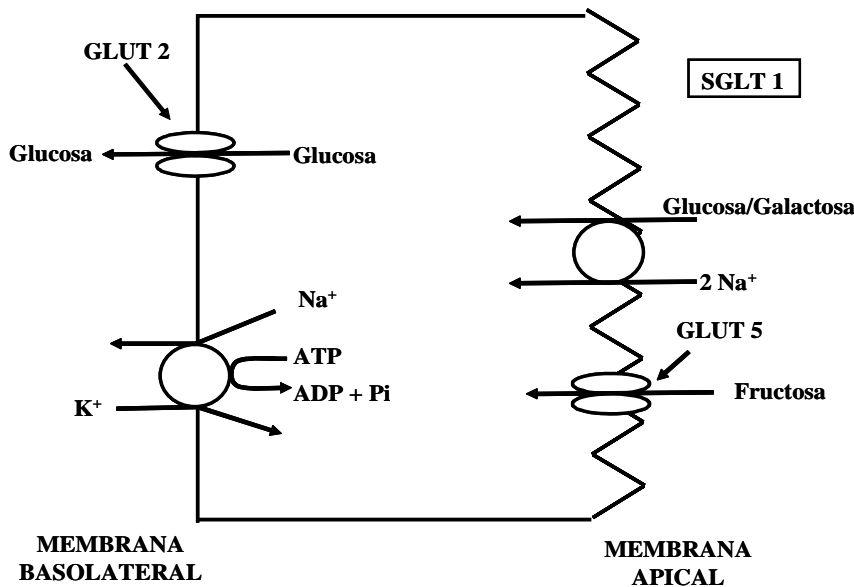


Figura 2. Transporte de glucosa a través del epitelio intestinal. La entrada de la glucosa a las células epiteliales se realiza por los SGLT localizados en la membrana apical de cada célula. La glucosa sale de las células epiteliales por los sistemas facilitadores del transporte de glucosa localizados en la membrana basolateral.

que aumenta la afinidad por la glucosa. El Na^+ transportado al interior de las células es bombeado por la ATPasa de Na^+/K^+ a través de la membrana basolateral, lo que recupera el gradiente electroquímico para este ión. La glucosa acumulada en las células epiteliales se moviliza fuera de la célula mediante los facilitadores del transporte de glucosa que se describen más adelante (Fig. 2). Los sistemas SGLT más estudiados son el SGLT1, el SGLT2 y el SGLT3.

SGLT1 (SLC5A1). Se codifica por un gen localizado en el cromosoma 22 y está compuesto por 664 aminoácidos. Una forma de caracterizar la eficiencia de los SGLT o GLUT para transportar glucosa es mediante el valor de su K_m o constante de Michaelis-Menten. Este parámetro expresa la concentración de glucosa, galactosa o fructosa a la cual se tiene la mitad de la velocidad máxima de transporte. La K_m del SGLT 1 es de 0.3 mM, transporta una glucosa o galactosa por dos Na^+ y se expresa principalmente en el intestino delgado, en el corazón y en el riñón. Su defici-

ciencia congénita provoca la enfermedad autosómica recesiva conocida como síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa. La deficiencia se ubica mayormente en las células epiteliales de la mucosa intestinal. Este síndrome se presenta principalmente en neonatos, ocasionando severos cuadros diarreicos, que suelen ser fatales en las primeras semanas de vida a menos que la glucosa o galactosa, así como diversos carbohidratos, sean eliminados de la dieta (3).

SGLT2 (SLC5A2). Este cotransportador presenta una similitud del 59 % con el SGLT1. Se codifica por un gen localizado en el cromosoma 16 y está formado por 672 aminoácidos. Su K_m para la glucosa es de 1.63 mM, transporta una molécula de glucosa por un ión Na^+ . Se expresa principalmente en el túbulo contorneado proximal de las nefronas reabsorbiendo la glucosa filtrada. Su defecto congénito en la membrana apical del segmento S1 de las células del túbulo renal proximal produce una glucosuria renal primaria. Los pacientes con este padecimiento presentan niveles normales de glucosa en

la sangre, así como resultados normales de tolerancia oral a la glucosa, pero presentan glucosuria persistente. En los casos graves, los pacientes pueden excretar una alta cantidad de la glucosa filtrada (4).

SGLT3 (SLC5A4). Tiene una similitud del 70 % con el SGLT1. Está formado por 674 aminoácidos y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 22. Transporta dos iones de Na^+ por una molécula de glucosa. Tiene una K_m de 6 mM para la glucosa. Corresponde a un canal iónico sensible a glucosa expresado principalmente en las neuronas colinérgicas del plexo mientérico y submucoso del intestino delgado y en las uniones neuromusculares del músculo esquelético, donde la concentración de glucosa plasmática modula el potencial de membrana. La entrada de la glucosa produce una corriente que despolariza la membrana hasta en 50 mV. Esto sugiere que el SGLT3 en el ser humano se comporta como un sensor de la glucosa, enviando información a la célula nerviosa acerca de la concentración externa de la glucosa directamente a través del potencial de membrana o indirectamente a través de otra molécula, como podría ser una proteína G (5). No se conocen patologías relacionadas directamente con este transportador.

Los sistemas facilitadores del transporte de glucosa (GLUT)

Corresponden a las proteínas encargadas del transporte de los monosacáridos al interior de todas las células del organismo. Se han identificado 14 de ellas (GLUT 1-GLUT 14) divididas en tres subfamilias de acuerdo a las similitudes en su secuencia y a sus características funcionales, como su especificidad al sustrato (glucosa, fructosa y/o galactosa), sus valores de K_m , o su respuesta a los bloqueadores específicos citocalasina B y forskolina (1)

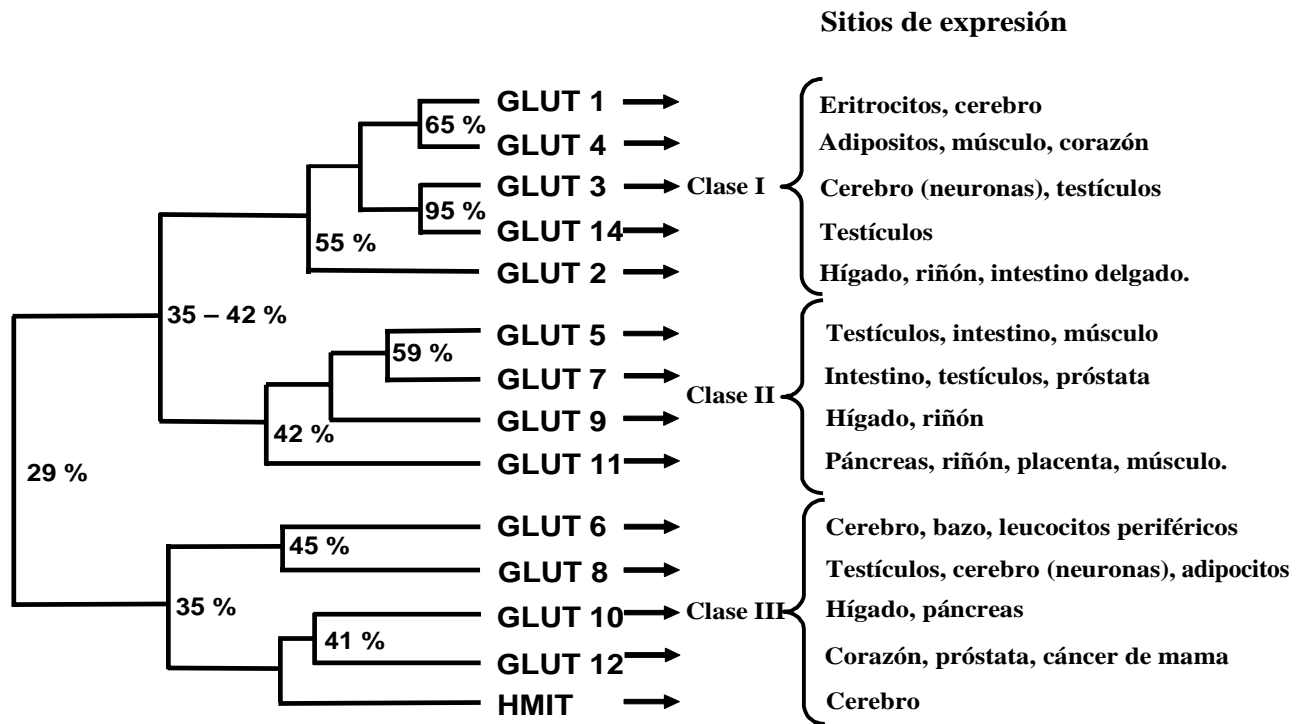


Figura 3. Clasificación de la familia de los sistemas facilitadores del transporte de glucosa (GLUT) del humano en función de la similitud de su secuencia. Los números dentro de los corchetes del árbol indican el porcentaje de identidad.

(Fig. 3). A la familia de genes que codifican para estos transportadores se les denomina acarreadores de soluto del grupo 2A (SLC2A, por sus siglas en inglés).

Estos transportadores son glicoproteínas cuya masa molecular fluctúa entre 45 y 55 kDa, el análisis de hidropatía predice una estructura con 12 cruces transmembranales conectados entre sí por asas hidrofílicas; la primera asa es externa y en algunos GLUT presenta un sitio de glicosilación (Fig. 4). Tienen sus grupos amino y carboxilo terminales del lado citosólico de la membrana. Presentan sensibilidad a la citocalasina B. La selectividad a la glucosa está determinada por una serie de secuencias de aminoácidos altamente conservadas; por ejemplo, la secuencia QLS de la hélice 7 es importante para el reconocimiento de la glucosa en el GLUT 1, en el GLUT 3 y en el GLUT 4; asimismo, se ha descrito que la arginina y la glicina de los segmentos 4 y 10, así como el triptofano de la hélice 10 y las secuencias glicina/

arginina o arginina/lisina localizadas en las asas que unen a las hélices 2 y 3 y las que unen a las hélices 8 y 9, son también sitios de unión a la glucosa. Por otro lado, el arreglo dileucina intracelular, cerca del carboxilo termi-

nal, es crítico para la internalización de los transportadores en el reciclado de los mismos. Se ha sugerido que cinco de los cruces forman un poro acuoso por donde es transportada la glucosa (6) (Fig. 4).

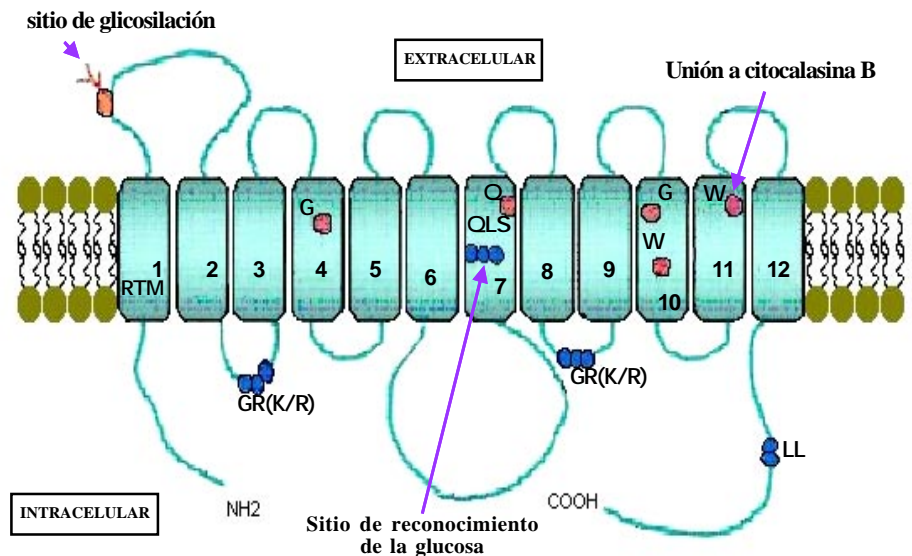


Figura 4. Estructura hipotética de los GLUT. Se componen de 12 regiones transmembrana (RTM), conectadas por lazos hidrofílicos. Las terminaciones amino y carboxilo se encuentran en la parte citoplasmática y presentan una serie de aminoácidos muy conservados entre todos los transportadores. G = glicina; R = arginina; Q = glutamina; L = leucina; K = lisina; S = serina; W = triptofano.

Clasificación de los GLUT

LOS GLUT CLASE I. Estos sistemas de transporte comprenden a las bien caracterizadas isoformas GLUT 1 a GLUT 4 y al recientemente identificado GLUT 14.

GLUT 1 (SLC2A1). Se codifica por un gen localizado en el cromosoma 22 y está formado por 664 aminoácidos. Tiene una Km de 1 a 2 mM y además transporta galactosa. Se expresa en muchos tejidos, como en los eritrocitos, en las células endoteliales del cerebro y en las células neuronales, entre otras. En el músculo esquelético su mayor expresión se presenta durante la gestación y disminuye después del nacimiento. En el riñón se ha encontrado en todos los segmentos de la nefrona. El defecto congénito en el GLUT 1 se relaciona con el síndrome de deficiencia del transporte de glucosa tipo 1, cuyos signos incluyen convulsiones, retraso en el crecimiento, microcefalia adquirida, hipotonía y desórdenes motores. Este síndrome se trata con una dieta rica en cuerpos cetónicos (7). Por otra parte, las alteraciones en el gen que codifica para el GLUT 1 se relaciona con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II (8).

GLUT 2 (SLC2A2). Está constituido por 522 aminoácidos y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 3. Tiene una Km de 17 mM. Se expresa principalmente en las células pancreáticas, en el hígado, en el riñón y en la membrana basolateral del intestino delgado. Transporta también galactosa y fructosa. La deficiencia congénita del GLUT 2 está relacionada con el síndrome de Fanconi-Bickel, una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hepatomegalia producida por la acumulación de glucógeno, intolerancia a la glucosa y a la galactosa, hipoglucemia durante el ayuno y una nefropatía tubular característica, además de una disminución significativa del crecimiento (9).

GLUT 3 (SLC2A3). Presenta alta afinidad por la glucosa y se expresa en tejidos que tienen un alto requerimiento de este azúcar, aunque también transporta galactosa. Está formado por 596 aminoácidos y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 12. Tiene una Km para la glucosa de 2 mM. En el ser humano se presenta su mayor expresión en el sistema nervioso central, en la placenta, en el hígado, en el riñón y en el corazón. En el cerebro su función está acoplada al GLUT 1, permitiendo el transporte vectorial de la glucosa desde la sangre hasta las neuronas. La deficiencia del GLUT 3 está relacionada con la restricción del crecimiento intrauterino fetal (IUGR), una complicación frecuente durante el embarazo. Los infantes expuestos a IUGR presentan hipoglucemia en el periodo neonatal, aumento en el riesgo de retraso mental y físico, así como enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II (10).

GLUT 4 (SLC2A4). Es uno de los transportadores más estudiados. Presenta alta afinidad por la glucosa y se expresa en aquellos tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, el tejido adiposo o el corazón. Actualmente se sabe que la insulina estimula la incorporación del GLUT 4 a la membrana plasmática a partir de vesículas intracelulares, incrementando de 10 a 20 veces el transporte de la glucosa. El GLUT 4 está formado por 509 aminoácidos y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 17. Tiene una Km para la glucosa de 5 mM. El mecanismo por el cual la insulina induce la incorporación de GLUT 4 a la membrana no se ha descrito en su totalidad, sin embargo en la actualidad se conocen varios eventos en el proceso: una vez que la insulina se une a su receptor membranal hay un cambio conformacional que estimula la actividad de tirosinacinasas. El receptor se autofosforila y a su vez

fosforila a otras proteínas, donde la más importante es llamada sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1). La IRS-1 activa a dos vías intracelulares: La cascada de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) que intervienen en la regulación de la expresión genética de diversas proteínas, entre las cuales se encuentran el GLUT 1 y el GLUT 4. La otra vía activada por IRS-1 es la de la fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3 cinasa) la cual está involucrada en diversos efectos metabólicos, principalmente en la translocación y exocitosis de los GLUT 4 que llevan a su inserción en la membrana (11). Por otra parte, la activación de esta vía disminuye la endocitosis de vesículas que contienen moléculas del GLUT 4, incrementando su número en la membrana celular. Se ha descrito en pacientes diabéticos tipo II que en tejidos blanco de la insulina se encuentra disminuida la expresión y los niveles de fosforilación del IRS-1, de la PI3 cinasa y de la proteína cinasa B, los cuales constituyen elementos de señalización temprana de la insulina, lo que explicaría la falta de respuesta a esta hormona (12).

GLUT 14 (SLC2A14). El gen humano que codifica a este sistema de transporte está localizado en el cromosoma 12p 13.3 (17.1M), aproximadamente 10 Mb antes del inicio del gen de GLUT 3, con el que tiene una alta identidad. El GLUT 14 consiste de 11 exones y hasta hace poco se consideraba un pseudo-gen, ya que no se había encontrado un producto proteico derivado. Actualmente se sabe que la expresión de GLUT 14 tiene dos formas editadas alternativas: una corta (GLUT 14-S) que tiene 10 exones y codifica para una proteína de 497 aminoácidos, que es 94.5 % idéntica al GLUT 3 y una forma larga (GLUT-L) que tiene un exón más y codifica para una proteína de 520 aminoácidos y que difiere con el GLUT 14-S sólo en el amino terminal.

A diferencia del GLUT 3 que se expresa en muchos tejidos, las isoformas del GLUT 14 se expresan específicamente en el testículo, con mayor predominancia que el GLUT 3 (13). No se han descrito patologías relacionadas con las alteraciones en este transportador.

LOS GLUT CLASE II. Dentro de esta clase encontramos al transportador selectivo de la fructosa, el GLUT 5 y a los transportadores GLUT 7, GLUT 9 y GLUT 11.

GLUT 5 (SLC2A5). La expresión de este transportador es altamente regulada durante el desarrollo. Se encarga de transportar exclusivamente a la fructosa y no a la glucosa en el intestino delgado, en los testículos y en el riñón. Está formado por 501 aminoácidos y está codificado por un gen localizado en el cromosoma 1. Por otra parte, se ha propuesto que el aumento de la actividad metabólica en células tumorales está acompañado por el aumento en la expresión de transportadores de la glucosa y particularmente el aumento en el GLUT 5. Estudios realizados *in situ* han demostrado que este transportador se expresa abundantemente en pacientes con cáncer de mama, lo cual sugiere que la fructosa podría ser un buen sustrato energético para este tipo de células (14). Por otro lado, el aumento en la fructosa en la dieta occidental conlleva a un aumento en la incidencia de hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia.

GLUT 7 (SLC2A7). El transportador GLUT 7 que fue clonado del intestino humano, corresponde a un transportador de alta afinidad a la glucosa y a la fructosa, originalmente fué descrito como un transportador del retículo endoplásmico. Está formado por 524 aminoácidos y tiene un 53% de identidad con el GLUT 5. Presenta una afinidad para la glucosa de 0.3 mM y para la fructosa de 0.06 mM. Su inusual especificidad de sustrato y su cercana identidad con el GLUT 5, sugieren

que el GLUT 7 representa un intermedio entre las clases I y II de los transportadores de la glucosa. El RNA mensajero del GLUT 7 ha sido detectado en el intestino delgado, en el colon, en los testículos y en la próstata; en el intestino delgado se expresa predominantemente en las células de borde en cepillo (15).

GLUT 9 (SLC2A9). El gen que codifica para este transportador está localizado en el cromosoma 4p 15.3-p 16 y consiste de 12 exones que codifican una proteína de 540 aminoácidos. El análisis de diferentes tejidos humanos muestra que el GLUT 9 se expresa principalmente en el riñón, en el hígado, en el intestino delgado, en la placenta, en los pulmones y en los leucocitos. El transportador GLUT 9 presenta un 44 % de similitud con el GLUT 5 y un 38 % de similitud con el GLUT 1. En el ratón se observó su expresión durante la pre-implantación del embrión, lo cual sugiere su importancia en este proceso (16).

GLUT 11 (SLC2A11). Es un transportador que tiene una alta similitud con el transportador de la fructosa GLUT 5 (aproximadamente en 42%). Está constituido por 496 aminoácidos y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 22. Se han detectado tres isoformas de este transportador (GLUT 11-A, GLUT 11-B y GLUT 11-C) que difieren entre sí por su secuencia de aminoácidos del amino terminal. GLUT 11-A se expresa principalmente en el corazón, en el músculo esquelético y en el riñón; GLUT 11-B se expresa en el riñón, en el tejido adiposo y en la placenta; GLUT 11-C se expresa en el tejido adiposo, en el corazón, en el músculo esquelético y en el páncreas. Tienen baja afinidad por la glucosa y baja afinidad a la citocalasina B. La fructosa inhibe el transporte de la glucosa, sugiriendo que esta proteína transporta principalmente a la fructosa y con muy baja afinidad, a la glucosa, aunque esto no se ha determinado aún (17).

LOS GLUT CLASE III. Estos transportadores comprenden al GLUT 6, al GLUT 8, al GLUT 10, al GLUT 12 y al transportador de mio-inositol acoplado a protones (HMIT). En comparación con las clases I y II, estos transportadores se caracterizan por presentar en su estructura secundaria una asa 1 extracelular más corta, por lo que carecen del sitio de glicosilación. Presentan una alta identidad con los transportadores encontrados en la levadura, en las bacterias y en la *Drosophila melanogaster*, considerándose evolutivamente más antiguos que los otros transportadores.

GLUT 6 (SLC2A6). Corresponde a una proteína formada por 507 aminoácidos. Tiene baja afinidad por la glucosa, aunque no se ha determinado si transporta a la fructosa. Se expresa predominantemente en el cerebro, en el bazo y en los leucocitos. Al igual que el GLUT 5, los GLUT 6 han sido encontrados en las células tumorales, como las del cáncer de mama, sugiriendo que su expresión está relacionada con la utilización de la fructosa como sustrato energético en estas células (14).

GLUT 8 (SLC2A8). Se le conoce también como GLUTX1. Es una proteína de 42 kDa, formada por 477 aminoácidos y cuyo gen se localiza en el cromosoma 9 de humano. Este transportador presenta un 29.4% de similitud con el GLUT 1. Al encontrarse localizado intracelularmente, se cree que no está involucrado en el consumo basal de la glucosa y su expresión, migración y reciclado depende de diversos estímulos hormonales y nerviosos (insulina entre ellos), aunque otros factores estresantes como la hipoxia y la hipoglucemia pueden inducir su función. Presenta alta afinidad por la glucosa y es inhibido específicamente por la D-fructosa y la D-galactosa. Se expresa principalmente en los testículos, de manera moderada en el sistema nervioso central, en la glándula adrenal, en el hígado

do, en el bazo, en el tejido adiposo café y en el pulmón, aunque también se ha detectado una expresión muy baja en el músculo esquelético. En el caso particular del testículo humano, su expresión depende de la secreción de las gonadotropinas y en los blastocistos depende de la insulina; por otro lado, en las glándulas mamarias su expresión está regulada por las hormonas lactogénicas (18). La expresión de este transportador puede encontrarse aumentada en los tejidos sensibles a la insulina en el caso de diabetes tipo II, posiblemente para compensar las deficiencias funcionales de los GLUT sensibles a esta hormona.

GLUT 10 (SLC2A10). Es un transportador de glucosa expresado de manera importante en pacientes con diabetes mellitus tipo II. El gen se localiza en el cromosoma 20q12-13.1. Este transportador está formado por 541 aminoácidos. Tiene un 35 % de similitud con el GLUT 3 y con el GLUT 8. Se expresa predominantemente en el hígado y en el páncreas. Tomando en cuenta su localización tisular y su función, se considera que las alteraciones en el gen del GLUT10 están involucradas en la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo II. Por otra lado, la deficiencia de este transportador está relacionada con la sobre-regulación de la síntesis del TGF- β en las paredes arteriales, conocido como el

síndrome Loeys-Dietz o el síndrome de tortuosidad arterial, en el cual se presentan aneurismas aórticos (19).

GLUT 12 (SLC2A12). Este transportador fue originalmente clonado de una línea celular de cáncer de mama y su expresión se ha detectado en la glándula mamaria de ratas (20). Es una proteína formada por 621 aminoácidos con una masa molecular de aproximadamente 67 kDa. Está considerado como un segundo sistema de transporte de la glucosa dependiente de la insulina. Se expresa en el músculo esquelético, en el tejido adiposo y en el intestino delgado. Tiene relación con la nefropatía diabética progresiva, en la que se presenta hiperglucemia, hipertensión y la activación exacerbada del sistema renina-angiotensina (20).

HMIT (SLC2A13). También llamado GLUT 13, se le conoce como el transportador a mio-inositol acoplado a H⁺. Está formado por 629 aminoácidos. Tiene un 36% de similitud con el GLUT 8. Se expresa predominantemente en el cerebro. Transporta específicamente mio-inositol y estereoisómeros relacionados, sin transportar ningún tipo de azúcar. Los fosfoinosítidos sintetizados a partir de mio-inositol desempeñan un papel crítico en el desarrollo de los conos del crecimiento neuronal y en la actividad sináptica. Se ha demostrado su locali-

zación en vesículas intracelulares que se liberan a la membrana celular mediante la despolarización de la célula, por la activación de la proteína cinasa C o por el incremento en la concentración del calcio intracelular (21).

CONCLUSIONES

Los transportadores de la glucosa SGLT y GLUT participan en el control hormonal del metabolismo al ser mediadores de la entrada, utilización y almacenamiento de la glucosa. Permiten un transporte de la glucosa altamente regulado al expresarse de manera diferencial en los tejidos y al depender de estímulos humorales diversos para regular su función. Actualmente se han caracterizado con detalle varios aspectos de estos transportadores, como la distribución de su expresión en los tejidos, su especificidad al sustrato, su cinética, y en el caso de algunos, su papel fisiológico. Sin embargo, aun falta por conocer diversos aspectos, como por ejemplo, los mecanismos mediante los cuales se regula su síntesis, el mecanismo de incorporación a las vesículas intracelulares, los mecanismos de translocación, internalización, degradación, etc. El conocimiento detallado de estos sistemas de transporte y el de su regulación en el futuro, nos permitirán diseñar estrategias terapéuticas más eficientes en el caso de su disfunción.

REFERENCIAS

1. Czech MP, Corvera S (1999) Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 274(4):1865-1878.
2. Scheepers A, Joost H G, Schurmann A (2004) The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28:364 - 371.
3. Wright EM. (1998) Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol* 275: G879 - 882.
4. Brown GK (2000) Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inher Metab Dis* 23:237 - 246.
5. Diez-Sampedro A, Hirayama BA, Oswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, Wright EM, Koepsell H (2003) A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U SA* 100:11753 -11758.
6. Barrett MP, Walmsley AR, Gould GW (1999) Structure and function of facilitative sugar transporters. *Curr Opin Cell Biol* 11:496 - 502.
7. Klepper J, Voit T (2002) Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT 1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain. *Eur J Pediatr* 161:295 - 304.

8. Li SR, Baroni MG, Oelbaum RS, Sock J, Galton DJ (1988) Association of genetic variant of the glucose transporter with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* II: 368-370.
9. Santer R, Steinmann B, Schaub J (2002) Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2:213 - 227.
10. Lesage J, Hahn D, Leonhardt M, Blondeau B, Breant B, Dupouy JP. (2002) Maternal undernutrition during late gestation-induced intrauterine growth restriction in the rat is associated with impaired placental GLUT expression, but does not correlate with endogenous corticosterone levels. *J Endocrinol* 174:37 - 43.
11. Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE (1994) Characterization of a major protein in GLUT 4 vesicles. Concentration in the vesicles and insulin-stimulated translocation to the plasma membrane. *J Biol Chem* 269:6089 - 6092.
12. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU (2000) Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Rev* 21:585-618.
13. Wu X, Freeze HH (2002) GLUT14, a duplication of GLUT 3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics* 80(6):553 - 557.
14. Godoy A, Ulloa V, Rodriguez F, Reinicke K, Yanez AJ, Garcia M de L, Medina RA, Carrasco M, Barberis S, Castro T, Martinez F, Koch X, Vera JC, Poblete MT, Figueroa CD, Peruzzo B, Perez FN, Nualart F (2006) Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT 1-6 and GLUT 9 in human cancer: Ultrastructural localization of GLUT 1 and GLUT 5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol* 207:614 - 627.
15. Li Q, Manolescu A, Ritzel M, Yao S, Slugoski M, Young JD, Chen XZ, Cheeseman CI (2004) Cloning and functional characterization of the human GLUT 7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287:G236 -G242.
16. Carayannopoulos MO, Schlein A, Wyman A, Chi M, Keembiyehetty C, Moley KH (2004) GLUT 9 is differentially expressed and targeted in the preimplantation embryo. *Endocrinol* 145:1435 - 1443.
17. Doege H, Bocianski A, Scheepers A, Axer H, Eckel J, Joost HG, Schurmann A (2001) Characterization of human glucose transporter (GLUT) 11 (encoded by SLC2A11), a novel sugar-transport facilitator specifically expressed in heart and skeletal muscle. *Biochem J* 359: 443 -449.
18. 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.
19. McVie-Wylie AJ, Lamson DR, Chen YT (2001) Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2a10 (GLUT 10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics* 72:113 -117.
20. Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, Carty MD, Henderson MA, Soeller WC, Gibbs EM, James DE, Best JD (2002) Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E733 - E738.
21. Uldry M, Ibberson M, Horisberger JD, Chatton JY, Riederer BM, Thorens B (2001) Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J* 20:4467 - 4477.