

· 综述 ·

## 运动对葡萄糖转运蛋白 4 介导的骨骼肌糖摄取调节机制的研究进展\*

刘树欣<sup>1</sup> 刘玉倩<sup>1,2</sup> 王海涛<sup>1</sup> 赵斌<sup>1</sup> 问亚飞<sup>1</sup>

葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, Glut 4)是骨骼肌细胞中主要的葡萄糖转运载体<sup>[1]</sup>,它所介导的葡萄糖转运是骨骼肌糖代谢的主要限速步骤<sup>[2]</sup>。大量研究发现,Glut 4 的紊乱将导致骨骼肌对葡萄糖的摄取、利用减少,而骨骼肌是全身葡萄糖利用最主要的组织,约占整个葡萄糖转运的 80%。目前研究表明,Glut 4 调节紊乱是糖尿病发病的主要原因之一。近年来的研究表明,运动可增加骨骼肌细胞内 Glut 4 的基因表达水平<sup>[3]</sup>,促进 Glut 4 从储存部位向细胞外膜转位,提高细胞膜上 Glut 4 的内在活性,从而提高骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用能力<sup>[4]</sup>。这也为通过适度运动改善糖尿病患者糖代谢状况提供了理论依据。本文综合分析了运动对 Glut 4 介导的骨骼肌糖摄取调节机制的研究进展。

### 1 Glut 4 对骨骼肌糖摄取的调节机制

骨骼肌是机体的主要运动器官,也是机体糖代谢的主要场所。研究发现,骨骼肌的糖摄取是影响骨骼肌代谢的主要步骤,而葡萄糖作为一种极性分子,需要借助于胞膜上的运载蛋白进入细胞。在哺乳类细胞内有两类葡萄糖转运载体:Na<sup>+</sup>葡萄糖协同转运蛋白和葡萄糖转运蛋白(glucose transport proteins, Glut)。Na<sup>+</sup>葡萄糖协同转运蛋白特异性地表达于小肠上皮细胞刷状缘和肾近端小管;葡萄糖转运蛋白表达在一些特定的组织如骨骼肌和脂肪组织中,用于促进葡萄糖顺浓度梯度对细胞膜的渗透。骨骼肌细胞中主要存在有两种 Glut:分别为 Glut 1 和 Glut 4,前者主要位于骨骼肌细胞外膜上,只在基础状态下参与细胞对葡萄糖的摄取和转运;而 Glut 4 是骨骼肌细胞中最重要的葡萄糖转运体。Glut 4 由 509 个氨基酸组成,分子量约 45—55kD,含有 12 个跨膜结构域和一个位于 N 端的胞外环状结构域。在基础状态时,它主要以囊体的形式存在于骨骼肌细胞的胞质中,并因其是否含有转铁蛋白受体(transferrin receptor,TfR)而分为 TfR 阳性和 TfR 阴性囊体<sup>[5]</sup>。当受到信号刺激后,通过激活细胞内的一系列信号分子,促使胞浆内含有 Glut 4 的囊体向细胞膜移动并与膜融合,这样就使细胞膜上的 Glut 4 含量增加,另外还可通过增加胞膜上已有 Glut 4 的内在活性,增强葡萄糖的转运能力<sup>[6]</sup>。

### 2 运动对骨骼肌 Glut 4 表达、转位及活性的影响及其调控机制

研究发现,运动可增加骨骼肌的糖摄取能力,以满足骨骼肌收缩对能量的需要<sup>[7]</sup>。运动过程中的多种因素(肌肉收缩、胰岛素敏感性、糖原水平、低氧、一氧化氮等)均可调节 Glut 4 的表达、转位和活性<sup>[8]</sup>,因此推测 Glut 4 有可能根据机体不同的运动强度调节骨骼肌的糖摄取。

#### 2.1 肌肉收缩对骨骼肌 Glut 4 的影响

近来研究表明,各种运动训练均可增加骨骼肌细胞内 Glut 4 的含量,李永春等<sup>[9]</sup>测定 SD 大鼠在以 20 m/min 和 25 m/min 的强度运动后,其股四头肌 Glut 4 的含量升高显著。其机制可能是肌肉收缩时消耗的能量增多,引起三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和磷酸肌酸等高能磷酸物质释放能量转变成单磷酸腺苷(AMP),AMP 可以使蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)激活<sup>[10,12]</sup>;另一方面骨骼肌收缩使细胞内钙离子浓度增加,进而激活钙调磷酸酶(calcineurin inhibitors, CNI)和钙调蛋白激酶(calcium-calmodulin-dependent protein kinase, CaMK),活化的 AMPK、CNI 及 CaMK 可以激活肌细胞增强因子-2(myocyte enhancer factor-2, MEF-2)、Glut 4 增强因子(GLUT 4 enhancer factor, GEF)。MEF-2 结合于基因的 MEF 结合域并与其辅助激活物 GEF 共同作用,促进 Glut 4 基因的转录<sup>[13-14]</sup>。另有研究发现,肌肉收缩可使 Glut 4 mRNA 的表达量增加,因此,肌肉收缩可能直接在转录和翻译水平影响 Glut 4 的表达<sup>[15]</sup>。同时活化的 AMPK、CNI、CaMK 还可促进 Glut 4 从储存部位向细胞膜的转位。另外,收缩诱导的葡萄糖转运涉及蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和腺苷,例如 PKC 的传统亚型和新的亚型(conventional and novel PKC isoforms, cPKC 和 nPKC)对钙离子敏感,因而可能充当肌肉收缩诱导葡萄糖转运的信号中介。目前认为 Glut 4 内在活性的激活与 p38MAPK 有关,肌肉收缩可以激活 p38MAPK,进而增加葡萄糖的摄取。但 p38MAPK 的作用机制还不甚清楚,是否有其他因子参与调控仍需继续研究。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.06.027

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(30700390)

1 河北师范大学体育学院,石家庄,050016; 2 通讯作者

作者简介:刘树欣,男,硕士研究生; 收稿日期:2009-04-23

## 2.2 胰岛素对骨骼肌 Glut 4 的影响

有研究发现,运动可提高机体胰岛素的敏感性,减小胰岛素的抵抗水平,尤其是在缓解 2 型糖尿病患者症状方面具有重要作用<sup>[16-17]</sup>。活体研究提示,在一些胰岛素缺陷的动物中,Glut 4 基因的表达明显减少。而离体实验表明,用胰岛素孵育骨骼肌细胞后,其 Glut 4 mRNA 增加 25%<sup>[18]</sup>。这些研究结果提示胰岛素可以增加 Glut 4 的基因表达和蛋白合成。但胰岛素促进 Glut 4 基因表达的机制还有待于进一步阐明。胰岛素对 Glut 4 转位的调节是胰岛素调节 Glut 4 的最重要的方式,目前研究较清楚的有以下两条信号通路:①当机体胰岛素敏感性提高后,胰岛素与其受体结合,受体亚基自磷酸化,然后进一步活化磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)、蛋白激酶 C(PKC)和下游的一些信号分子,再促使胞浆内的含有 Glut 4 的 TIR 阴性囊泡向细胞膜移动并与膜融合,增加细胞膜上 Glut 4 的含量。②胰岛素促进 Glut 4 转位还存在 TC10 通路,胰岛素通过大麻素 1(cannabinoid, Cbl)与含有 SH3 区的 Cbl 结合蛋白(Cbl-associated protein, CAP)相互作用,使 Cbl 磷酸化。Cbl/CAP 复合体脱离胰岛素受体,激活 GTP 相连蛋白 TC10,活化的 TC10 通过直接调控细胞骨架的重排,促进 GLUT 4 停靠于细胞膜,并与胞膜融合,完成 Glut 4 的转位<sup>[19]</sup>。这种作用效果也与胰岛素的剂量有关,在胰岛素刺激下的 Glut 4 转位十分迅速,几分钟内即可完成<sup>[20]</sup>。最近的研究表明:磷脂酶 D(phospholipase D, PLD)信号系统也可能参与胰岛素诱导的 Glut 4 转位,它主要通过第二信使磷脂酸(phosphatidic acid, PA)接受 PLD 的传导信号介导 Glut 4 的转位<sup>[21]</sup>。另外胰岛素还可通过活化 p38MAPK 进而激活细胞膜上 Glut 4 的内在活性,增强骨骼肌对葡萄糖的摄取能力。但骨骼肌细胞若长期暴露于高浓度胰岛素中将导致 Glut 4 活性降低或转位功能障碍,并伴有最大胰岛素刺激的葡萄糖转运能力的降低。因此,推测这可能是 2 型糖尿病的发病机制之一,但仍需进一步研究证实。

## 2.3 糖原水平对骨骼肌 Glut 4 的影响

有研究表明在糖原沉积患者的骨骼肌细胞中,Glut 4 的蛋白含量将上升,但 Glut 4 mRNA 水平下降<sup>[22]</sup>。付荣霞等<sup>[23]</sup>的研究发现高能饲料可使机体的葡萄糖代谢异常,影响 Glut 4 的表达。运动过程中,随着能量的不断消耗,葡萄糖逐渐氧化供能,因此骨骼肌中的肌糖原水平逐渐下降。糖原的减少降低对糖原合成酶的反馈抑制作用,进而促进 6-磷酸葡萄糖的分解,并引起己糖激酶活性增强,使更多的葡萄糖进入代谢。细胞内游离的糖降低加大了异化扩散的浓度差,使 Glut 4 介导的糖摄取增加。最近有研究认为,低糖原水平可能会影响骨骼肌中 AMPK 的活化状态。因此,推测糖原可能是通过激活信号传导途径来调节葡萄糖转运的。糖原的降低也可以活化 p38MAPK,进而影响细胞膜上 Glut 4 的内在活性,增强

骨骼肌的糖摄取能力<sup>[24]</sup>。另有研究发现,运动会诱导骨骼肌 IL-6 浓度明显升高,其中主要的影响因素就是肌糖原含量的降低<sup>[25]</sup>。IL-6 在运动介导机制调节方面具有的重要作用,而被称为运动因子(exercise factor)<sup>[26]</sup>。IL-6 可调节骨骼肌的葡萄糖转运,在基础状态下,IL-6 可通过激活 AMPK 和 AS160 增加葡萄糖转运,但会降低胰岛素诱导的 CaMK II 和 AS160 的活化。而在骨骼肌收缩过程中,IL-6 可促进 CaMK II 和 AS160 的活化<sup>[27]</sup>,说明 AMPK 和 CaMK II 的活化与 IL-6 的变化相关,而 AS160 是一种广泛存在的信号分子。因此,IL-6 可能通过影响 AMPK 和 CaMK II 的活性调节葡萄糖的转运,但 IL-6 对 Glut 4 的作用机制还不清楚,需要深入研究。

## 2.4 血氧供应对骨骼肌 Glut 4 的影响

在长期大强度的运动过程中,随着能量的不断消耗,葡萄糖逐渐被氧化供能,使骨骼肌表现出缺血和低氧状态。由于机体的缺血、低氧状态总是与缺乏能量相关,所以 Glut 4 的表达受缺血、低氧的影响。曾经认为,肌肉收缩和低氧是同一类刺激,因为在培养的大鼠滑车上肘肌,收缩和低氧的作用不能叠加。然而,大鼠后肢灌注实验显示,在刺激骨骼肌葡萄糖转运方面,收缩和低氧的效应能够叠加。在血糖水平下降或在组织缺血、低氧早期,由于 ATP 浓度降低,AMP 的浓度升高,可通过激活 AMPK,而促进 Glut 4 的表达和转位,起到代偿性调节的作用。另外,低氧诱导细胞产生一种具有 DNA 结合活性的蛋白因子—低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1),HIF-1 靶基因的启动子或增强子上都含有一个核心序列为 5'-TACGTGCT-3'的低氧应答元件(hypoxia response element, HRE),HIF-1 通过与 HRE 结合而诱导靶基因的表达,目前发现了 30 多种 HIF-1 的靶基因,分布于全身多种组织细胞,而这些基因的蛋白产物的功能涉及能量代谢、血管生成、红细胞生成、血管舒缩反应、细胞增殖和存活以及血管重塑等。因此推测 HIF-1 可诱导 Glut 4 基因的表达<sup>[28]</sup>。但在缺血低氧后期,Glut 4 的量会降到很低。所以,在缺血低氧早期应给予足够量的葡萄糖,为组织提供能量,缓解缺血低氧状况<sup>[29]</sup>。目前,缺血和低氧影响 Glut 4 的具体机制,以及是否还有其他因子参与了低氧调节 Glut 4 的过程,仍需要进一步的研究。

## 2.5 一氧化氮对 Glut 4 的影响

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种具有双重作用的信使分子和毒性分子。骨骼肌中的 NO 是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化生成<sup>[30]</sup>。许多大鼠实验已证实,NO 供体能增加骨骼肌 Glut 4 转运,促进骨骼肌对葡萄糖的转运和摄取。McConnell 等认为其作用机制是运动中胞质 Ca<sup>2+</sup>的增加和 AMPK 的活化在一定比例上活化了骨骼肌诱导型 NOS,促进 NO 的生成<sup>[31]</sup>。NO 通过介导鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)的活化提高环化鸟苷酸(cGMP)水平<sup>[32-33]</sup>,进而促进 Glut 4 的转位,增加细胞对葡萄糖的摄取。这种转位方式

与胰岛素的信号传导无关,是由 NO 和鸟苷酸环化酶(GC)共同介导的新途径。其依据为:①硝普钠(一种 NO 的供体)对葡萄糖摄取的增强效应能与收缩诱导的效应完全叠加;②NOS 的抑制剂—L-NMMA (N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine, N<sup>G</sup>-单甲基-L-精氨酸)可降低其运动中大腿葡萄糖摄取约 40%—50%,而在给予 NOS 底物左旋精氨酸后,这一抑制作用得到控制甚至是逆转<sup>[14]</sup>。但当大强度运动时,诱导型 NOS 过度表达可产生高浓度的 NO,有可能会引起较大的细胞毒性而影响骨骼肌的糖摄取能力。

### 3 小结

虽然对骨骼肌的糖摄取过程和作用机制已进行了大量研究,证明 Glut 4 在葡萄糖转运过程中起着关键作用,运动可能通过肌肉收缩、胰岛素、糖原水平、低氧、一氧化氮等因素作用于 Glut 4 的表达、转位及其内在活性,从而调节骨骼肌对葡萄糖的摄取能力。但不同诱导因子影响糖摄取的作用机制以及不同运动强度对糖摄取的影响差异也还不明确。继续深入研究运动中 Glut 4 对骨骼肌糖摄取的作用机制,将有助于提高运动员的运动能力,同时还有助于为糖尿病患者制定合理的运动处方,增进健康。

### 参考文献

[1] 迟铨,金苗苗,母义明,等. 糖尿病大鼠模型建立及其脂肪组织 PPAR $\gamma$  和 GLUT-4 表达的改变 [J]. 军医进修学院学报,2008,29(3):220—222.

[2] Ceddia RB,Somwar R ,Madia A ,et al. Globular adiponectin increases GLUT 4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells [J]. Diabetologia, 2005, 48 (1):132—139.

[3] 王丹,吴毅,胡永善,等. 耐力运动对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌葡萄糖载体 4 基因表达的影响[J].中国康复医学杂志,2007,22(5):391—394.

[4] 范俊梅.葡萄糖转运蛋白 4 的转运调控研究进展[J].现代生物医学进展,2008,8(3):583—586.

[5] 林强,吴毅,胡永善.骨骼肌细胞葡萄糖载体 4 的研究进展[J].中国康复医学杂志,2007,22(5):471—475.

[6] 贺道远.葡萄糖转运体 4、肌纤维类型和运动的关系[J].安徽体育科技,2006,27(4):34—36.

[7] Skovgaard D, Kjaer M, El-Ali H,et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxy glucose and PET/CT for noninvasive study of exercise-induced glucose uptake in rat skeletal muscle and tendon [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009, 36:859—868.

[8] 吴毅,吴军发.运动疗法在糖尿病预防和治疗中的作用[J].中国康复医学杂志,2007,22(5):385—386.

[9] 李永春.糖尿病大鼠骨骼肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 含量在不同强度运动状态下的变化[J].中国组织工程与临床康复,2008,12(20):3926—3929.

[10] Stephens BR, Sautter JM, Holtz KA, et al. Effect of timing of energy and carbohydrate replacement on post-exercise insulin action[J].Appl Physiol Nutr Metab, 2007,32(6):1139—1147.

[11] Arias EB, Kim J, Fumai K, et al. Prior exercise increases phosphorylation of Akt substrate of 160kDa (AS160) in rat skeletal muscle[J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2007,292(4):E1191—1200.

[12] Steinberg GR,Watt MJ,Febrario MA.Cytokine Regulation of

AMPK signalling[J].Front Biosci,2009, (14):1902—1916.

[13] Smith JA,Kohn TA,ChettyAK, et al. CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and MEF2A binding at the MEF2 site on the Glut 4 gene[J].Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008,295(3):E698—704.

[14] Holloszy JO. Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT 4 [J]. J Physiol Pharmacol, 2008, 59 Suppl 7:5—18.

[15] Rudich A, Klip A.push/pull mechanisms of GLUT 4 traffic in muscle cells[J].Acta Physiol Scand,2003,178(4):297—308.

[16] 余秀兰,陈伟强,赵华云,等.运动治疗对伴代谢综合征高血压患者疗效、血内皮素及胰岛素抵抗的影响[J].中国康复医学杂志,2007,22(6):547—548.

[17] Kelly KR, Brooks LM, Solomon TP,et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucose-stimulated insulin response to exercise training and diet in obesity [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab.,2009, [Epub ahead of print].

[18] Silva JL, Giannocco G,Fumya DT,et al.NF-kappaB,MEF2A, MEF2D and HIF1-a involvement on insulin- and contraction-induced regulation of GLUT 4 gene expression in soleus muscle[J].Mol Cell Endocrinol,2005,240(1—2):82—93.

[19] Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport [J].Nature, 2000, 407 (6801): 202—207.

[20] Bogan JS, Hendon N, McKee AE, et al. Functional cloning of TUG as a regulator of GLUT 4 glucose transporter trafficking [J]. Nature, 2003, 425(6959): 727—733.

[21] Heyward CA, Pettitt TR, Leney SE, et al. An intracellular motif of GLUT 4 regulates fusion of GLUT 4-containing vesicles[J].BMC Cell Biol,2008,9(25):1—8.

[22] Robertshaw HA, Raha S, Kaczor JJ, et al. Increased PFK activity and GLUT 4 protein content in McArdle's disease [J]. Muscle Nerve, 2008,37(4):431—437.

[23] 付荣霞,孙长颢,杨树成.不同膳食构成对葡萄糖转运因子-4 影响[J].中国公共卫生,2007,23 (11):1344—1345.

[24] Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007,10 (3):265—271.

[25] 唐晖,谢敏豪,周亮,等.不同肌糖原含量对运动诱导的骨骼肌 IL-6 基因表达、血清 IL-6 及可溶性 IL-6 受体的影响[J].中国运动医学杂志,2008,27(6):740—743.

[26] 王今越,丁树哲,刘伟,等.运动与 IL-6 的研究进展[J].体育科学,2007, 27 (6):60—69.

[27] Gusba JE.The roles of IL-6 in the regulation of glucose homeostasis[J].Appl Physiol Nutr Metab, 2009,34(1):83—4.

[28] 张维波,黄俊山.低氧诱导因子-1 与低氧预处理诱导的脑缺血耐受[J].中国康复医学杂志,2007,22(4): 377—379.

[29] 孟晓云,陈跃.葡萄糖转运蛋白的调控与疾病 [J].医学综述,2008,14(14):2097—2100.

[30] 李月英,陈素仙,肖德生,等.运动对小肠铁吸收及一氧化氮的调节作用[J].中国临床康复,2006, 10(16):136—139.

[31] McConell G K, Huynh NN, Lee-Young R S, et al. L-Arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290 (1): E60—E66.

[32] McConell GK, Kingwell BA. Does nitric oxide regulate skeletal muscle glucose uptake during exercise? [J]. Exerc Sport Sci Rev, 2006, 34 (1):36—41.

[33] Lira VA, Soltow QA, Long JH,et al. Nitric oxide increases GLUT 4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2007,293 (4): E1062—1068.

[34] 张增伟.葡萄糖转运蛋白 4 在细胞中的生理作用研究进展[J].实用诊断和治疗杂志,2005,19(3):191—193.