

Mózgowy metabolizm glukozy i wybranych jej transporterów w chorobach neurodegeneracyjnych

STRESZCZENIE

Mózgowy metabolizm glukozy jest zagadnieniem, które w dalszym ciągu stanowi przedmiot zainteresowań naukowców. Zaburzenie transportu i metabolizmu glukozy w mózgu może być czynnikiem rozwoju licznych patologii. Wyniki badań ostatnich lat wykazują istotny związek pomiędzy zaburzeniami mózgowego metabolizmu glukozy a rozwojem chorób neurodegeneracyjnych. Glukoza jest monosacharydem stanowiącym główne źródło energii komórek mózgu. Mózg jest organem najbardziej wrażliwym na zmiany stężenia glukozy we krwi. Zaburzenia w transporcie glukozy doprowadzają do powstania zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Choroby neurodegeneracyjne w literaturze definiowane są jako postępujące i nieodwracalne zwyrodnienia tkanki nerwowej, której komórki obumierają w wyniku procesów degeneracyjnych. Celem niniejszej pracy jest opisanie fizjologii i roli wybranych transporterów glukozy oraz przedstawienie ich znaczenia w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Omówiono tutaj zaburzenia ekspresji wybranych transporterów: GLUT1 oraz GLUT3 w chorobie Alzheimerera i Płasawicy Huntingtona. Zrozumienie podstaw mózgowego metabolizmu glukozy może stanowić istotny czynnik w walce z chorobami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

WPROWADZENIE

Tematyka zaburzeń mózgowego metabolizmu glukozy w chorobach neurodegeneracyjnych jest w ciągu ostatnich lat wciąż badana przez naukowców. W mózgu ssaków to glukoza, monosacharyd z grupy aldoheksoz, stanowi główne źródło energii i silnie reguluje funkcjonowanie mózgu. Komórki ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system*, OUN), cechują się wysokim zapotrzebowaniem na energię, stąd transport D-glukozy przez barierę krew – mózg (ang. *blood brain – barrier*, BBB) jest ściśle regulowany i odbywa się przy udziale transporterów glukozy. Nieprawidłowości w ekspresji integralnych białek błonowych transportujących glukozę oddziałują na OUN, wpływając bezpośrednio na czynności komórek nerwowych i gleju [1]. Wyróżnia się trzy różne rodziny transporterów glukozy: 1/ niezależne od sodu transportery glukozy (ang. *glucose transporters*, GLUT), 2/ zależne od sodu kotransportery glukozy (ang. *sodium–glucose linked transporters*, SGLT) oraz 3/ uniporter – białko SWEET. W ludzkim mózgu została potwierdzona obecność białek GLUT i SGLT [2]. Zaburzenia w transporcie glukozy mają związek nie tylko z patologiami układu nerwowego, ale dodatkowo, okazują się być podłożem rozwoju stanów przedcukrzycowych i cukrzycy, zespołu metabolicznego, zaburzeń funkcji poznawczych, chorób neurodegeneracyjnych, np. choroby Alzheimerera (ang. *Alzheimer's Disease*, AD) czy Płasawicy Huntingtona [1,3]. W innych chorobach neurodegeneracyjnych, przykładowo w chorobie Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD), dane dotyczące ekspresji transporterów glukozy są ograniczone. Przypuszcza się, iż rozwój PD może być spowodowany nieprawidłowością metaboliczną i zmianami w metabolizmie glukozy w obrębie szlaków neuronalnych, w szczególności szlaku nigrostriatalnego, odgrywającego rolę w krążeniu dopaminy [2].

ROLA GLUKOZY

Glukoza jest podstawowym substratem energetycznym dla komórek. W efekcie złożonych przemian metabolicznych umożliwia pośrednią syntezę ATP i reguluje przebieg kluczowych procesów fizjologicznych. W wyniku wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych glukoza, będąc poddana rozpadowi katalitycznemu, stanowi podstawowe źródło energii dla komórek mózgu, silnie regulując jego funkcjonowanie [4]. Do przeżycia każdy żywy organizm wymaga odżywiania, a w prawidłowo utrzymanej homeostazie bilans energetyczny jest zależny od wydajności reakcji i może być względnie stały [5]. Spadek ilości pożywienia i obniżenie poziomu glukozy we krwi wywołuje głód, który wpływa na organizm pobudzająco i motywująco do poszukiwania pokarmu. Glukoza stymuluje podstawowe czynności życiowe, wspomaga utrzymanie homeostazy

mgr Natalia Białoń¹✉,

dr n. o zdr. Michał Trzęsicki¹,

mgr Mikołaj Górka²,

dr n. med. Krzysztof Suszyński¹,

dr hab. n. o zdr. Dariusz Górka¹

¹Zakład Medycyny Sportowej i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

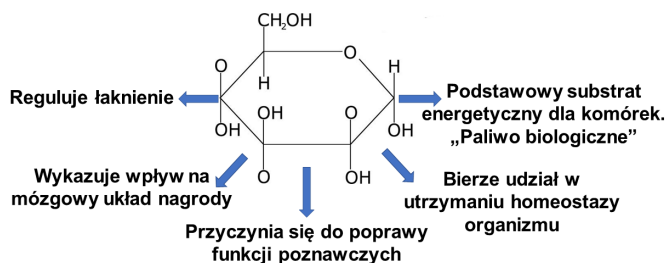
²Centrum Medycyny Doświadczalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

https://doi.org/10.18388/pb.2021_463

✉ autor korespondujący: natalia_bialon@interia.pl

Słowa kluczowe: transportery glukozy, mózg, choroby neurodegeneracyjne, GLUT1, GLUT3

Wykaz skrótów: AD – choroba Alzheimerera; AgRP – neuron peptydowy; BBB – bariera krew – mózg; CMRglu – tempo metabolizmu mózgu do wykorzystania glukozy; GLUT – transporter glukozy; HD – choroba Huntingtona; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; POMC – neuron anoreksogenny proopiomelanokortyny; SGLT – transportery sodowo – glukozowe



Rycina 1. Podstawowa rola glukozy w organizmie człowieka.

organizmu, reguluje łaknienie, wpływa na mózgowy układ nagrody oraz funkcje poznawcze [6-8] (Ryc. 1). Efektywność metabolizmu glukozy wpływa na homeostazę i przebieg procesów fizjologicznych [9].

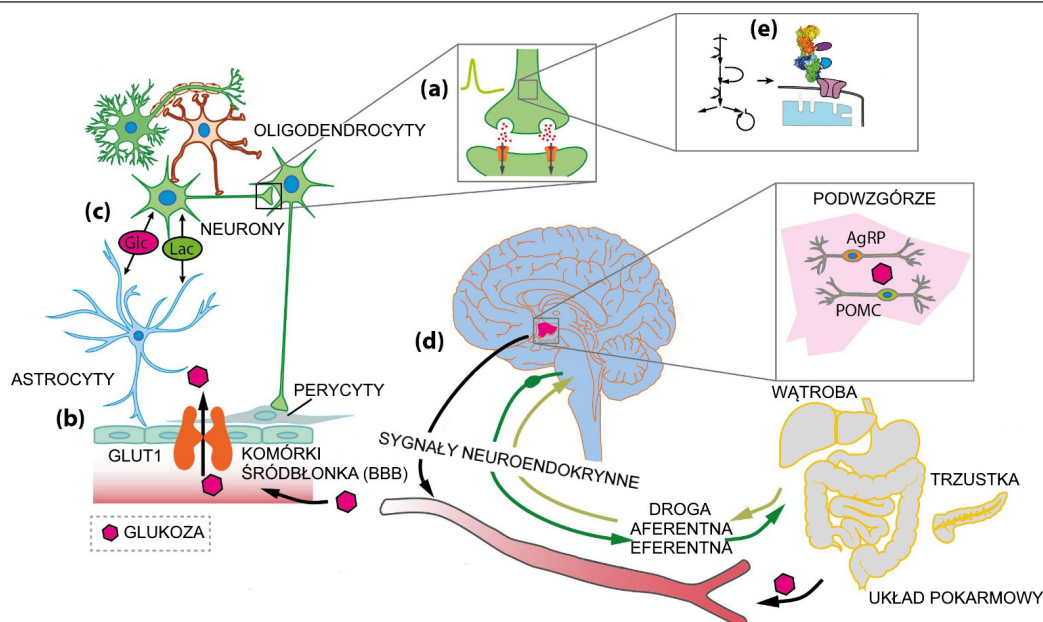
MÓZGOWY METABOLIZM GLUKOZY I JEJ DALSZE LOSY W KOMÓRCE

Spośród organów szczególnie wrażliwych na zmiany stężenia glukozy we krwi wyróżnia się mózg. Neurony wymagają nieustannego dostarczenia glukozy z krwi by utrzymać potencjał błonowy komórek (przez funkcjonowanie Na⁺/K⁺ATPazy) oraz by zapewnić syntezę neuroprzekaźników [9]. Pomimo, że mózg ludzki stanowi jedynie około 2% masy ciała to zużywa aż 20% energii pochodzącej z glukozy (5,6 mg glukozy/100 g tkanki mózgowej człowieka/min), a większość powstałej energii wykorzystywana jest przez pompę sodowo-potasową. Metabolizm glukozy także dostarcza energii i prekursorów do biosyntezy neuroprzekaźników [9]. Większość energii zużywanej w mózgu wykorzystywana jest na aktywność synaptyczną. Kora mózgowa wymaga w przybliżeniu 3×10^{23} ATP/s/m³, z kolei wydatek energetyczny do uwolnienia jednego pęcherzyka synaptycznego wynosi około $1,64 \times 10^5$ cząsteczek ATP [9,10].

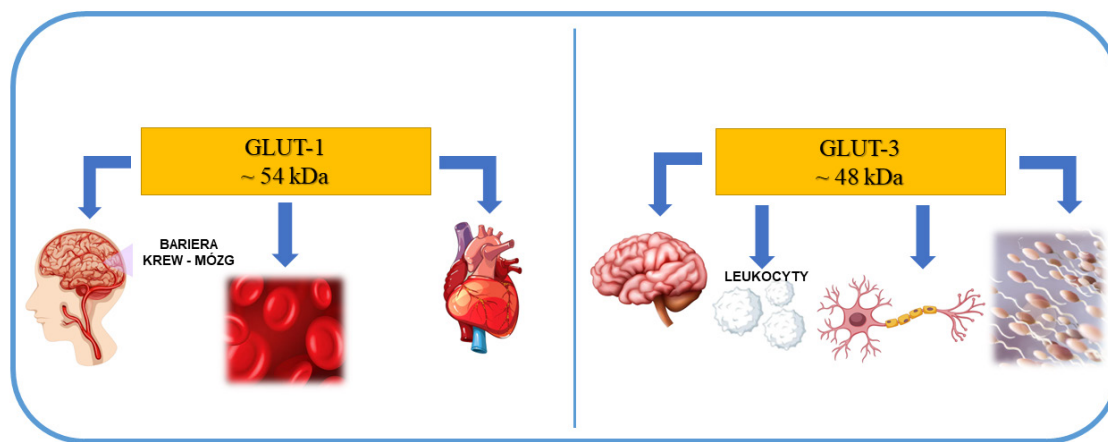
Przedstawiona rycina 2 obrazuje rolę glukozy w funkcjonowaniu mózgu jak i opisuje jej dalsze losy. Obecne w

podwzgórzku proopiomelanokortyny (POMC) i AgRP (ang. *Aquti-Related Protein*) odbierają poziom glukozy i regulują metabolizm glukozy przez nerw błędny i poprzez sygnały neuroendokrynne. Glukoza cechuje się polarną budową, dlatego nie może swobodnie dyfundować przez dwuwarstwą lipidową błon komórkowych. Jednak dzięki obecności specjalnych nośników – transporterów GLUT jest transportowana do wnętrza komórki. Białka GLUT należą do rodziny transporterów cukrów prostych i kodowane są przez geny z rodziny SLC2A, dając 14 białek transbłonowych [11]. Utrzymują homeostazę glukozy w komórkach funkcjonując na zasadzie uniportu. Transport glukozy do mózgu regulowany jest poprzez sprzężenie nerwowo – naczyniowe i jest modulowany przez mechanizmy zależne i niezależne od metabolizmu. Glukoza dyfunduje do mózgu z krwi za pomocą transportera GLUT1, a poprzez gradient stężeń we krwi przenika przez barierę krew – mózg. Z kolei transporter GLUT3, cechuje się znacznie szybszym transportem niż GLUT1, co ułatwia neuronalny wychwyt glukozy.

Ponadto, istotną rolę w metabolizmie energetycznym mózgu odgrywają astrocyty, należące do komórek głojowych. Anatomiczne położenie astrocytów, pomiędzy naczyniami krwionośnymi a neuronami, umożliwia im skuteczny wychwyt glukozy z krwi [12]. W astrocytach występuje aż 40% glukozy zmagazynowanej w postaci glikogenu, stąd astrocyty stanowią główne źródło glikogenu w mózgu, który może być wykorzystany m.in. w stanach niedotlenienia. Komunikacja między astrocytami i neuronami wspomagana jest poprzez regulowaną egzocytozę, w wyniku której uwalniane zostają gliotransmitery t.j. glutaminian, neuroaktywne peptydy, ATP [12]. Glukoza pełni rolę sygnałną, ponieważ jest źródłem energii dla wyzwolenia sygnałów neuroendokrynnych, jak również stanowi źródło energii w neurotransmisji. Enzymy metabolizujące glukozę, kontrolują przeżycie komórek, decydując o losie komórki. W wyniku szlaku glikolitycznego wytworzone zostają 2 cząsteczki ATP, natomiast utlenianie pirogronianu przez Acetylo CoA,



Rycina 2. Rola glukozy w funkcjonowaniu mózgu [9].



Rycina 3. Lokalizacja tkankowa wybranych transporterów glukozy.

generuje około 30 ATP. W sumie z jednej cząsteczki glukozy powstaje 32 ATP [9].

Zaburzenia metabolizmu glukozy, zaburzenia transportu energii, bądź zakłócenia homeostazy energetycznej, mogą doprowadzić do różnych patologii OUN, a także przyczyniać się do wystąpienia nieprawidłowości centralnego lub obwodowego metabolizmu glukozy. Neurony nie tolerują niedostatecznego zaopatrzenia w energię, stąd wystąpienia deficytu energii zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia różnych chorób układu nerwowego [9].

CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH TRANSPORTERÓW GLUKOZY GLUT1 I GLUT3

Najpowszechniej występującym transporterem w organizmie ludzkim jest białko GLUT1. W znacznej ilości zlokalizowane jest w erytrocytach i stanowi od 3 do 5% wszystkich białek błonowych (Ryc. 3). GLUT1 obecne jest również w mózgu, gdzie wysoki poziom ekspresji obserwuje się w nabłonku endotelialnym i epitelialnym bariery krew – mózg, w nerwach obwodowych, a także w siatkówce oka, łożysku i gruczole mlekowym, komórkach śródbłonna i w niektórych komórkach nowotworowych [10].

W komórkach człowieka transporter GLUT1 zbudowany jest z 492 aminokwasów (m.m. ~54 kDa), kodowany przez gen SLC2A1 (złożony z 10 eksonów), zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p35-31.3) [13]. Badania specyficzności substratowej GLUT1 względem heksoz, transportera ulegającego ekspresji w oocytach *Xenopus laevis*, pokazały dużą wydajność transportu glukozy ($K_m \sim 3 \text{ mol/dm}^3$) i 2-deoksyglukozy ($K_m \sim 5 \text{ mol/dm}^3$). GLUT1, oprócz glukozy, może transportować galaktozę, mannozę, glukozaminę i kwas askorbinowy [13]. Transporter ten cechuje się dość niską wartością K_m (stała Michaelisa) dla glukozy, około 3 mol/dm^3 , co tłumaczy jego funkcję zarówno w czasie normoglikemii, jak i przy niskich stężeniach glukozy we krwi. Niskie stężenie glukozy w środowisku zewnętrznym komórki warunkuje zwiększenie ilości białka w błonie komórkowej, z kolei jego poziom obniża się przy hiperglikemii. Dla prawidłowego funkcjonowania komórek OUN niezbędna jest szybkość transportu glukozy przy

udziale GLUT1. Parametr ten jest etapem ograniczającym dostawę glukozy do komórek. Przenikanie substancji przez barierę krew – mózg ma miejsce tylko poprzez komórki śródbłonna, ze względu na ich nietypową budowę. Bariera zbudowana jest przez śródbłonek naczyń włosowatych, gdzie komórki nabłonka połączone są ze sobą połączeniem ścisłym. Transport glukozy z płynu mózgowo – rdzeniowego do astrocytów odbywa się poprzez transporter GLUT1, następnie glukoza zostaje zmagazynowana, zmetabolizowana bądź, przy udziale zmagazynownika GLUT3, przetransportowana bezpośrednio do neuronów [10]. Występowanie białka GLUT3 jest bardziej ograniczone. Bierze ono udział w transporcie glukozy w neuronach, spermie i krwinkach białych [14,15]. W porównaniu do pozostałych białek z rodziny GLUT, oba wybrane transportery charakteryzuje wyższe powinowactwo do glukozy [13].

ZABURZONA EKSPRESJA TRANSPORTERÓW GLUKOZY GLUT1 I GLUT3 W MÓZGACH PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA

Zmiany w ekspresji transporterów glukozy w chorobie Alzheimera (AD) są dobrze opisane w literaturze, a nieprawidłowy metabolizm glukozy przyczynia się do rozwoju choroby. AD towarzyszy obniżona aktywność metaboliczna mózgu, definiowana jako hipometabolizm, która częściowo spowodowana jest ograniczonym transportem glukozy przez barierę krew – mózg, błony komórek neuronów i astrocytów [16]. AD jest przewlekłym zaburzeniem neurodegeneracyjnym, cechującym się histopatologicznie obecnością blaszek, złożeń β -amyloidowych (peptydy składające się z 36-43 aminokwasów) i nadmiernie fosforylowanego białka tau odkładanego w postaci spletków neurofibrilarnych [17]. Objawy AD nie są jednorodne, a u każdego pacjenta wyróżnia się inny jej przebieg. Wśród głównych objawów występujących u większości chorych wyróżnia się splekanie, zaburzenia nastroju, zaburzenia orientacji w czasie i przestrzeni, postępujące trudności w wykonywaniu codziennych obowiązków, a w ostateczności utratę kontaktu z otoczeniem. Na obecnym etapie wiedzy medycznej, AD nie można wyleczyć, lecz stosuje się jedynie terapię mającą na celu zmniejszenie dolegliwości [18]. Warto więc przyrzeć się metabolizmowi i gospodarce węglowodanowej,

gdyż nieprawidłowości w przemianach węglowodanów są przyczyną zmian naczyniowych, jak i rozwijającej się bądź towarzyszącej już neurodegeneracji [1].

Już w roku 1983 nieprawidłowości w mózgowym metabolizmie glukozy, zostały zaobserwowane przez Leona i wsp. [19]. U 24 pacjentów z AD potwierdzone zostało obniżenie tempa metabolizmu mózgu do wykorzystania glukozy (ang. *Cerebral metabolic rate of glucose, CMRglu*), co korelowało z obniżeniem wydajności funkcji poznawczych obejmujących uwagę, myślenie, przyswajanie wiedzy i przetwarzanie zdobytych informacji. Spadek tempa CMRglu został potwierdzony w obrębie istoty białej płatów czołowych, wzgórzu oraz okolicy skroniowej i ciemieniowej. Wyniki badań sugerują, że hipometabolizm może poprzedzać kliniczną diagnozę AD [16,20-22]. Zmniejszone dostarczenie glukozy do mózgu w wyniku zaburzeń pracy głównych transporterów glukozy prowadzi do deficytu glukozy w mózgu, zatrzymania metabolizmu, a także innych procesów zależnych od produkcji ATP [23].

W utrzymaniu homeostazy glukozy w neuronach hipokampa odpowiedzialnej w głównej mierze za pamięć (struktura układu limbicznego), biorą także udział transportery GLUT4 oraz GLUT8 [16].

Wykorzystując model zwierzęcy AD, badano pośmiertnie stężenia transporterów GLUT1 i GLUT3 w korze mózgu i hipokampie, czyli obszarach mózgu, ściśle związanych z patologią AD. Wyniki sugerują, że zmiany w stężeniach transporterów GLUT1 i GLUT3 są skorelowane ze wzrostem odkładającego się białka β -amyloidu. Co ciekawe, sama obecność β -amyloidu może być odpowiedzialna za zaburzenie pracy transporterów glukozy. Wysoki poziom stężenia płytek starczych zmniejsza ekspresję GLUT1 i GLUT3 w badanych obszarach, a co za tym idzie, redukcje transporterów poprzedzają wystąpienie objawów klinicznych. Natomiast ekspresja białek GLUT2 i GLUT12 wykazuje tendencję wzrostową i może odgrywać rolę kompensacyjną [16].

ZABURZONA GOSPODARKA ENERGETYCZNA KOMÓREK W PŁASAWICY HUNTINGTONA

Choroba Huntingtona (ang. *Huntington's disease, HD*), podobnie jak AD, należy do grupy chorób neurodegeneracyjnych charakteryzujących się wspólnymi cechami, takimi jak postępująca utrata komórek nerwowych i obecność patogennych form nieprawidłowo złożonych agregatów białkowych. Objawy kliniczne obejmują postępujące mimo-wolne zaburzenia ruchowe, objawy psychiczne, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie, a w konsekwencji skrócenie życia [24,25]. Mózg jest bardzo podatny na uszkodzenia oksydacyjne, w których pośredniczą wolne rodniki, co w dużej mierze wynika z jego wysokiego tempa metabolizmu [26]. Mitochondria w neuronach, jako organella o wysokiej dynamice struktury i funkcji, odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu neuronów. Transport neuroprzekazników i utrzymanie odpowiedniego poziomu ilości ATP w neuronach, zależą od aktywności i integralności mitochondriów [27]. Uważa się, że nieefektywne usuwanie uszkodzonych mitochondriów przyczynia się do patoge-

nezy chorób neurodegeneracyjnych. Wady mitochondrialne często prowadzą zarówno do obniżenia poziomu ATP, jak i do zwiększenia produkcji reaktywnych form tlenu w wyniku nieefektywnych procesów transportu elektronów i aktywności oksydazy NADPH. Pierwsze z nich często prowadzi do zjawiska kompensacyjnej glikolizy tlenowej. Ostatnie zwiększa pojemność buforową *redox* komórki i może powodować uszkodzenie kluczowych enzymów biorących udział w metabolizmie energetycznym [28]. Szereg dowodów wskazuje, że biogeneza mitochondrialna odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu homeostazy mitochondrialnej kluczowej do zaspokojenia potrzeb fizjologicznych komórek eukariotycznych [29]. Warto zaznaczyć, że wśród różnych typów komórek, komórki nerwowe są bardziej podatne na wyczerpanie energetyczne, ponieważ większość ich funkcji zależy w decydującym stopniu od dostępności energii z metabolizmu mitochondrialnego. Fizjologia komórkowa i metabolizm energetyczny są utrzymywane zatem dzięki stałemu dopływowi energii dostarczanej przez własne „elektrownie komórkowe”.

Mitochondria i autofagia mitochondrialna odgrywają więc kluczową rolę w zdrowiu komórkowym, a wszelkie nieprawidłowości w funkcjonowaniu szlaków sygnałowych mogą mieć katastrofalny wpływ na homeostazę komórkową [30].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, przegląd literatury pokazuje, iż zaburzenia przemiany węglowodanów odgrywają znaczącą rolę w rozwoju chorób OUN. W chorobach neurodegeneracyjnych obserwowano hipometabolizm glukozy spowodowany obniżoną ekspresją transporterów glukozy, w szczególności GLUT1 i GLUT3. Ocena samej ekspresji białek i poznanie fizjologii transporterów glukozy stanowi jedynie niewielką część potrzebną do zrozumienia całego spektrum zmian istotnych w mózgu, w trakcie rozwoju neurodegeneracji.

PIŚMIENNICTWO

1. Michalak S (2009) Zaburzenia metabolizmu węglowodanów a układ nerwowy. *Via Medica* 5: 13-23
2. Gluchowska K, Pliszka M, Szablewski L (2021) Expression of glucose transporters in human neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 540: 8-15
3. Koepsell H (2020) Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch* 472: 1299-1343
4. Chi F, Sharpley MS, Nagaraj R, Roy SS, Banerjee U (2020) Glycolysis-Independent Glucose Metabolism Distinguishes TE from ICM Fate during Mammalian Embryogenesis. *Dev Cell* 6: 9-26
5. Korek E, Krauss H, Piątek J, Chęcińska Z (2013) Regulacja hormonalna łaknienia. *Med Og Nauk Zdr* 19: 211-217
6. Kohno D (2017) Sweet taste receptor in the hypothalamus: a potential new player in glucose sensing in the hypothalamus. *J Physiol Sci* 67: 459-465
7. Nylec M, Olszanecka-Glinianowicz M (2010) Mało znane nowe ogniwka regulacji poboru pokarmu. *Postepy Hig Med Dośw* 64: 291-295
8. Jabłońska - Lietz B, Wrzosek M, Nowicka G (2012) Czy cukier może uzależniać? Ścieżkami mózgowego układu nagrody. *Żyw Człow* 4: 276-283
9. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A (2013) Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 36: 587-597

10. Magier Z, Jarzyna R (2013) The role of glucose transporters in human metabolic regulation. *Postepy Biochem* 59: 70-82
11. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I (2015) Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int J Mol Sci* 29: 25959-25981
12. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D (2012) Synaptic energy use and supply. *Neuron* 6: 762-777
13. Józwiak P, Lipińska A (2012) Rola transportera glukozy 1 (GLUT1) w diagnostyce i terapii nowotworów. *Postepy Hig Med Dośw* 66: 165-174
14. Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, Honer WG, Davies P (1994) Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 35: 546-551
15. Krześlak A, Józwiak P, Forma E, Brys M, Woźniak P, Wikosz J, Lipiński M, Różański W (2012) Znaczenie ekspresji transporterów glukozy GLUT1 i GLUT3 na poziomie mRNA w diagnostyce raka pęcherza moczowego u kobiet w wieku pomenopauzalnym. *Przeegl Menopauzalny* 3: 178-182
16. Kyrтата N, Emsley HCA, Sparasci O, Parkes LM, Dickie BR (2021) A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 20: 546-551
17. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van Flier WM. Alzheimer's disease (2016) *Lancet* 30: 505-517
18. Młynarczyk R, Bochon B, Piontek A, Kunert Ł, Sobiś J, W. Gorczyca P (2016) Choroba Alzheimera – nowe strategie leczenia. *Psychiatria* 13: 210-214
19. Leon MJ, Ferris SH, George AE, Christman DR, Fowler JS, Gentes C, Reisberg B, Gee B, Emmerich M, Yonekura Y, Brodie J, Kricheff II, Wolf AP (1983) Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 4: 568-571
20. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, Mazziotta JC, Saxena S, Wu HM, Mega MS, Cummings JL, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Barrio JR, Phelps ME (2000) Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6037-6042
21. Mosconi L, Santi S, Rusinek H, Convit A, Leon MJ (2004) Magnetic resonance and PET studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 4: 831-849.
22. Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Santi S, Rusinek H, de Leon MJ (2007) Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol* 42: 129-138
23. Ladecola C (2015) Sugar and Alzheimer's disease: a bittersweet truth. *Nat Neurosci* 18: 477-478
24. Ju TC, Lin YS, Chern Y (2012) Energy dysfunction in Huntington's disease: insights from PGC-1 α , AMPK, and CKB. *Cell Mol Life Sci* 69: 4107-4120
25. Šonský I, Vodička P, Vodičková Kepková K, Hansíková H (2021) Mitophagy in Huntington's disease. *Neurochem Int* 149: 105-147
26. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT (2009) Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 7: 65-74
27. Jodeiri M, Ghaedi K (2017) Huntington's Disease and Mitochondria. *Neurotox Res* 32: 518-529
28. Tang BL (2020) Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol* 235: 7653-7662
29. Sheng B, Wang X, Su B, Lee HG, Casadesus G, Perry G, Zhu X (2012) Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 120: 419-429
30. Kumar A, Dhawan A, Kadam A, Shinde A (2018) Autophagy and Mitochondria: Targets in Neurodegenerative Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 17:696-705

Cerebral metabolism of glucose and selected glucose transporters in neurodegenerative diseases

Natalia Białoń¹✉, Michał Trzęsicki¹, Mikołaj Górka², Krzysztof Suszyński¹, Dariusz Górka¹

¹Department of Sports Medicine and Physiology of Physical Exercise, Faculty of Health Sciences in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

²Center of Experimental Medicine of the Medical University of Silesia in Katowice

✉corresponding author: natalia_bialon@interia.pl

Keywords: glucose transporters, brain, neurodegenerative diseases, GLUT1, GLUT3

ABSTRACT

Cerebral glucose metabolism is an issue of researchers' interest for a long time. Disturbed transport and metabolism of glucose in the brain lead to development of numerous neurological pathologies. Recently, a significant correlation between perturbed cerebral glucose metabolism and development of neurodegenerative diseases has been shown. Glucose, a monosaccharide, is the main source of energy for brain cells. Brain is the organ which is the most sensitive to changes in blood glucose level. Perturbed glucose transport leads to disorders of the central glucose metabolism. Neurodegenerative diseases are defined in the literature as progressive and irreversible degeneration of nerve tissue, causing cell death as a result of degenerative processes. The aim of this article is to discuss the physiology and the role of selected glucose transporters in the development of neurodegenerative diseases: expression of selected GLUT1 and GLUT3 transporters in Alzheimer's and Huntington's diseases. Understanding of the cerebral glucose metabolism may be a crucial factor in fight with central nervous system diseases.

