

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION



**LOCALIZACION, REGULACION E INHIBICION DE
GLUCOQUINASA EN LA GLIA HIPOTALAMICA Y SU RELACION
CON LA CONDUCTA ALIMENTICIA**

Tesis de Doctorado presentada a la Escuela de Graduados de la Universidad de
Concepción como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en
Ciencias Biológicas, área Biología Celular y Molecular

Carola Millán Giovanetti

2008

I. INTRODUCCION

1.1 Aspectos generales del mecanismo sensor de glucosa.

Las concentraciones de glucosa circulantes se mantienen dentro de un rango fisiológico dependiendo del estado nutritivo del individuo, de los efectos antagónicos de las hormonas pancreáticas, insulina y glucagón, de la regulación del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal y de la actividad del sistema nervioso autónomo (Fig. 1). En cada uno de estos órganos existen mecanismos sensores de glucosa.

Los sensores de glucosa son mecanismos moleculares que detectan en forma precisa cambios en la concentración extracelular de glucosa. La primera referencia sobre la existencia de un sensor de glucosa fue descrita en las células β -pancreáticas (Matchinsky y col., 1990). Posteriormente, se demostró que la expresión del transportador de glucosa-2 (GLUT2) y de la enzima glucoquinasa (GK) eran fundamentales para el funcionamiento de este mecanismo. Estas proteínas permiten que las células β -pancreáticas oxiden la glucosa en forma proporcional a la concentración de glucosa presente en el espacio extracelular.

En años posteriores, se descubrió el sistema sensor de glucosa de la vena porta (porción superior del hilio hepático) conectado mediante las ramas hepáticas aferentes del nervio vago a neuronas sensoras de glucosa en el hipotálamo lateral y en el núcleo del tracto solitario (tronco cerebral). A nivel molecular, se ha demostrado que este sensor hepato-portal de glucosa está constituido por GLUT2 y los receptores para el péptido tipo glucagón-1 (GLP-1) (Burcelin y col., 2001). Recientemente se ha postulado que también participa en este mecanismo sensor la enzima GK (Thorens, 2001). Este sensor para ser activado necesita un gradiente de concentración positivo de glucosa, formado desde la sangre hepatoportal hasta la arterial, el cual controla la captación hepática de glucosa y la utilización de ésta por el músculo esquelético, así como también las descargas del nervio vago.

También se ha descrito que GK está presente en las células L-intestinales (Jetton y col., 1994) donde podría participar como sensor de glucosa regulando la secreción de GLP-1 (Fig. 1). Este péptido regula la biosíntesis y secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón.