



Seminarios internos del IBFG

Regulación de funciones superiores por la glucólisis neuronal en ratón

Daniel Jiménez

Jueves 21 de Noviembre de 2019

Hora: 9:30

Salón de actos del IBFG

Resultados previos de nuestro grupo han demostrado que, al contrario de los astrocitos, las neuronas son células que apenas consumen glucosa a través de la glucólisis (1,2). Entre los posibles factores que dictan esta diferencia metabólica, la estabilidad de la proteína de la enzima proglucolítica, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa-3 (PFKFB3), juega un papel esencial (3). Así, la proteína PFKFB3 se degrada constantemente en las neuronas por la E3 ubiquitina ligasa APC/C-Cdh1 (4). De este modo se coordina el equilibrio entre la glucólisis y la vía pentosa-fosfato (PPP) y, con ello, el balance REDOX neuronal. No obstante, la importancia biológica de la baja tasa glucolítica neuronal *in vivo* se desconoce. Para abordar esta pregunta, hemos generado un ratón genéticamente modificado que expresa PFKFB3 de forma constitutiva en neuronas de ratón desde la primera semana de vida. La caracterización de este ratón PFKFB3 durante la vida adulta revela signos compatibles con deterioro cognitivo y descoordinación motora a partir de los 3 meses de edad. El análisis inmunohistoquímico muestra alteraciones morfológicas en las neuronas sugerentes de disrupción de la arborización dendrítica. Curiosamente, se observa, asimismo, un incremento muy significativo del peso corporal de los ratones PFKFB3 acompañado de un aumento de la ingesta, intolerancia a la glucosa y acúmulo aberrante de tejido adiposo blanco y marrón. Notablemente, este cuadro fenotípico se rescata completamente previniendo el estrés redox mitocondrial selectivamente en las neuronas. Además, para comprender el mecanismo responsable del fenotipo obeso, estamos estudiando la implicación del control metabólico de la autofagia en el hipotálamo, dada la implicación de este núcleo cerebral y la autofagia en el control de la ingesta (5). Pensamos que los resultados en su conjunto pueden revelar la importancia de la regulación del metabolismo neuronal en el control de funciones superiores en mamíferos.

Referencias

1. Bolaños JP et al. (1994) J. Neurochem. 64:910-916.
2. Almeida A et al. (2001) PNAS 98:15294-15299.
3. Almeida A et al. (2004) Nat Cell Biol 6:45-51.
4. Herrero-Mendez et al. (2009) Nat. Cell Biol. 11:747-752.
5. Martínez-López N, García-Macia M, et al. (2016) Cell Metab. 23:113-127.