

## **CHARLA CON EXPERTOS: Señalización de la insulina y la actividad física en el músculo esquelético**

Coordinador: Dr. Marcelo Perone

Disertante: Dr. Martín Pavarotti

Investigador Adjunto, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Transporte Intracelular, Instituto de Histología y Embriología (IHEM), Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

El músculo esquelético es vital para regular la glucemia, incrementando la incorporación de glucosa tanto por insulina como por acción de la actividad física. El aumento de insulina provoca la activación de su receptor, desencadenando una importante cascada de señalización en la que intervienen moduladores como IRS, PI3K, Akt, AS160 (TBC1D4), Rac-1, remodelado de actina, etc.

Con respecto a la activación disparada por el ejercicio físico, las vías de señalización dilucidadas hasta ahora demostraron ser esenciales en dicho proceso. Entre las vías más estudiadas encontramos: la activación de la proteína quinasa activada por AMP 5' (AMPK), el incremento de calcio y la activación de proteínas sensoras de calcio (CaMKK, CaMKII y nPKC), las cuales a su vez modifican su estado de fosforilación luego del ejercicio, y una serie de proteínas sensibles al estiramiento que permiten la activación de Rac1, PAK, remodelado de actina, etc. Así, ambos estímulos (insulina y actividad física) incrementan el transporte de glucosa gracias a la activación de dos procesos esenciales: el tráfico de las vesículas transportadoras de GLUT4 y la fusión de estas con la membrana plasmática. El tráfico de las vesículas requiere de proteínas Rabs (Rab8 y Rab13), mientras que la fusión de membranas exige la participación de proteínas capaces de fusionar las membranas vesicular y plasmática, y las SNAREs (Syntaxina4, SNAP23 y VAMP2). Finalmente, estos eventos permiten el incremento de GLUT4 en la superficie celular, lo que posibilita la captación de glucosa y la disminución de la glucemia.

**Palabras clave:** músculo esquelético; diabetes.

### **Bibliografía**

- Richter EA, et al. Interactions between insulin and exercise. *Bioch J* 2021;478(21). doi: 10.1042/BCJ20210185
- Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action. *Trends Endoc Metabol* 2017. Doi: 10.1016/j.tem.2017.05.002.
- Pavarotti MA, Rodríguez M. Cascada de señalización de la insulina y la actividad física para el transporte de GLUT-4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético. *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(3).
- Sylow L, Tokarz VL, et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab* 2021. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.020.

**TALK WITH EXPERTS: Insulin signaling and physical activity in skeletal muscle**

Coordinator: Dr. Marcelo Perone

Speaker: Dr. Martín Pavarotti

Dr. Martín Pavarotti

Associate Researcher, National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Intracellular Transport Laboratory, Institute of Histology and Embryology (IHEM), National University of Cuyo, Mendoza, Argentina

Skeletal muscle is vital for regulating blood glucose levels by increasing glucose uptake both through insulin and physical activity. The increase in insulin activates its receptor, triggering an important signaling cascade involving modulators such as IRS, PI3K, Akt, AS160 (TBC1D4), Rac-1, actin remodeling, etc. Regarding the activation triggered by physical exercise, the signaling pathways elucidated so far have proven to be essential in this process. Among the most studied pathways, we find: activation of AMP-activated protein kinase (AMPK), increased calcium and activation of calcium-sensing proteins (CaMKK, CaMKII, and nPKC), which in turn modify their phosphorylation state after exercise, and a series of stretch-sensitive proteins that allow the activation of Rac1, PAK, actin remodeling, etc. Thus, both stimuli (insulin and physical activity) increase glucose transport thanks to the activation of two essential processes: 1- The trafficking of GLUT4 vesicles, and 2- The fusion of these with the plasma membrane. Vesicle trafficking requires Rab proteins (Rab8 and Rab13), while membrane fusion requires the participation of proteins capable of fusing vesicular and plasma membranes, the SNAREs (Syntaxin4, SNAP23, and VAMP2). Finally, these events allow the increase of GLUT4 on the cell surface, facilitating glucose uptake and lowering blood glucose levels.

**Key words:** skeletal muscle; diabetes,