

mgr Agnieszka Chabowska-Kita

tytuł pracy: „Ocena wzajemnych oddziaływań pomiędzy genomem a środowiskiem w nabywaniu fenotypu brązowych komórek tłuszczowych w okresie rozwoju postnatalnego”

Streszczenie

Fenotyp brązowej tkanki tłuszczowej (BAP) w białej tkance tłuszczowej (WAT) u myszy pojawia się w 21 dniu życia, następnie zanika, jednak może być indukowany u dorosłych myszy w odpowiedzi na stymulację sympatycznego układu nerwowego (SNS).

Niedożywienie

w okresie perinatalnym skutkowało zahamowaniem indukcji brązowych adipocytów w WAT w 21 dniu życia, hipoglikemią, hipoinsulinemią oraz hipoleptynemią, a także obniżeniem masy ciała u perinatalnych oraz dorosłych myszy w warunkach sprzyjających rozwojowi dietozależnej otyłości. Jeśli wywołanie ujemnego bilansu energetycznego może zapobiegać otyłości lub ją zwalczać, wówczas zwiększenie wydatkowania energii poprzez obniżenie temperatury otoczenia może stanowić skuteczną strategię w walce z otyłością.

Aby określić wpływ zróżnicowanej temperatury otoczenia we wczesnym okresie postnatalnym na fenotyp brązowej tkanki tłuszczowej, dwa modele genetyczne myszy, C57BL/6J (B6) i AxB8/PgJ (AxB8), charakteryzujące się zróżnicowaną zdolnością do indukcji brązowych adipocytów w WAT, utrzymywano w temperaturze 17°C lub 29°C od momentu urodzenia do odstawienia od matki w 21 dniu życia. Następnie myszy przenoszono do temperatury 23°C na okres 5 tygodni i wystawiano na działanie 4°C przez okres 7 dni lub karmiono dietą wysokotłuszczową przez kolejne 8 tygodni. Obniżona temperatura otoczenia we wczesnym okresie postnatalnym zahamowała rozwój dietozależnej otyłości u 112 dniowych myszy z obu badanych szczepów, co sugeruje, że przebywanie w temperaturze 17°C w okresie perinatalnym determinuje wagę ciała oraz całkowitą przemianę materii w ciągu życia. Analiza morfologiczna i molekularna biomarkerów charakterystycznych dla BAP w okołopachwinowej WAT (iWAT) wykazała, że 17°C nie stymulowało powstawania brązowych adipocytów w WAT u 10 dniowych myszy. Globalna analiza ekspresji genów za pomocą mikromacierzy w iWAT u 10 dniowych myszy szczepu B6 utrzymywanych odpowiednio w temperaturze 17°C i 29°C wykazała, że stymulacja aktywności układu sympatycznego w WAT nie jest wyczuwana w 10 dniu życia. Przeciwnie, obniżona temperatura otoczenia istotnie zwiększyła ekspresję genów *Ucp1*, *Dio2*, *Pgc1a* i *Ppara* w 21 dniu życia myszy z obu badanych szczepów. Jednakże indukcja BAP w WAT nastąpiła

również u 21 dniowych myszy utrzymywanych w warunkach termoneutralnych sugerując, że powstawanie brązowych adipocytów w WAT jest procesem uwarunkowanym genetycznie.

Globalna analiza ekspresji genów w iWAT 21 dniowych myszy szczepu B6 utrzymywanych w 17°C i 29°C wykazała, że obniżona temperatura otoczenia moduluje ekspresję genów regulujących proces termogenezy, funkcjonowanie mitochondriów oraz metabolizm cukrów i kwasów tłuszczów. Analiza porównawcza wyników uzyskanych za pomocą metody mikromacierzy ujawniła, że większość zmian w ekspresji genów w iWAT pomiędzy 10 a 21 dniem życia zachodzi niezależnie od temperatury otoczenia i jest związana z powstawaniem struktur neuronalnych oraz przebudową WAT, która umożliwia późniejszą odpowiedź na stymulację układu sympatycznego za pomocą 17°C. Ponadto, BAP indukowany w WAT u 21 dniowych myszy zanikł po odstawieniu od matki, a całkowita inwolucja brązowych adipocytów w WAT nastąpiła w 56 dniu życia. Jednakże, BAP został ponownie indukowany w WAT w odpowiedzi na 7 dniową ekspozycję na 4°C w sposób wskazujący na jednakową aktywność termogeniczną komórek niezależnie od temperatury otoczenia w okresie wczesnego rozwoju postnatalnego sugerując, iż efekt obniżonej temperatury otoczenia był tymczasowy.

Podsumowując, zaproponowano koncepcję genetycznego modelu powstawania brązowych adipocytów, która zakłada spontaniczne nabywanie BAP w WAT oraz istnienie mechanizmu inwolucji, podczas którego BAP ulega degradacji w momencie braku zapotrzebowania na termogenezę. Nabywanie BAP w WAT zachodzi po osiągnięciu przez WAT właściwej struktury, a zanik brązowych adipocytów w WAT u myszy po odstawieniu od matki jest procesem niezbędnym dla dynamicznych zmian w BAP w zależności od wymagań środowiska zewnętrznego.