

mgr Marika Olga Ziętak

tytuł pracy: „Wpływ temperatury otoczenia i mikrobioty jelitowej na rozwój otyłości dietozależnej”

Streszczenie

Obniżona temperatura otoczenia reguluje metabolizm energetyczny organizmu poprzez zwiększanie potencjału termogenicznego międzyłopatkowej brązowej tkanki tłuszczowej (iBAT) dzięki obecności białka UCP1 (uncoupling protein 1) będącym biomarkerem termogenezy. Mikrobiota jelitowa również wpływa na bilans energetyczny organizmu poprzez wspomaganie trawienia pokarmu i wpływ na akumulację tkanki tłuszczowej w organizmie. Jednakże funkcjonalny związek między temperaturą środowiska a mikrobiotą jelitową w rozwoju otyłości nie został do tej pory zbadany. Dlatego też, sformułowano hipotezę, według której wzrost energii wydatkowanej związanej z obniżeniem temperatury otoczenia powoduje zmiany w mikrobiocie jelitowej, która wpływa na równowagę energetyczną organizmu i podatność na rozwój otyłości dietozależnej (DIO).

W celu określenia fenotypu bilansu energetycznego związanego z mikrobiotą jelitową zależną od zmian temperatury otoczenia przeprowadzono dwa doświadczenia. W pierwszym, dorosłe myszy szczepu C57BL6/J hodowano w temperaturze otoczenia 29°C, 17°C i 12°C oraz karmiono dietą o niskiej (STD) lub wysokiej zawartości tłuszczu (HFD) przez okres 4 tygodni. W doświadczeniu drugim, treść jelita ślepego dawców myszy C57BL6/J karmionych HFD i przetrzymywanych w 12°C i 29°C przeniesiono do myszy ze sterylnym przewodem pokarmowym (germ-free, GF), aby określić zdolność mikrobioty jelitowej ukształtowanej w niskiej temperaturze otoczenia do przenoszenia i podtrzymywania fenotypu metabolicznego związanego z obniżoną temperaturą otoczenia.

Wyniki pierwszego doświadczenia wykazały, że po 4 tygodniach myszy C57BL6/J rozwinęły wysoce różny fenotyp otyły, który zależy od temperatury otoczenia i diety. W warunkach obniżonej temperatury otoczenia (12°C i 17°C) DIO była zahamowana, a znaczący wzrost energii wydatkowanej związanej z procesem termogenezy zaobserwowano u myszy karmionych HFD. Wraz z obniżeniem temperatury otoczenia, spożycie pokarmu wzrosło, aby pokryć wydatki energetyczne niezbędne dla procesu termogenezy. Efektywność metaboliczna, która określa ilość energii gromadzonej w tkance tłuszczowej ciała w stosunku do ilości energii pobranej z pożywienia, była znacznie obniżona u grup myszy hodowanych w

12°C i 17°C w porównaniu do 29°C, szczególnie u myszy karmionych HFD. Zaproponowano, że zmiany efektywności metabolicznej w zimnie wiążą się z indukcją termogenezy zależnej od *Ucp1* głównie w iBAT, a nie w białej tkance tłuszczowej. Analiza molekularna markerów związanych z aktywacją programu termogenezy w warunkach chłodu wykazała silną indukcję *Adrb3*, *Pgc1a*, *Dio2* i *Fgf21* w brązowych komórkach tłuszczowych. Ponadto, obniżona temperatura otoczenia usprawniła metabolizm glukozy i lipidów u zwierząt karmionych HFD, co zaobserwowano na podstawie wyższej ekspresji *Glut4* i *Irs1* na poziomie mRNA w iBAT i mięśniach szkieletowych oraz poprzez zwiększone utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie. Mikrobiota jelitowa, której różnorodność i skład na poziomie Typu i Rodziny została zmieniona w wyniku zastosowanej diety i temperatury otoczenia, może stanowić potencjalny mechanizm redukcji DIO w obniżonej temperaturze środowiska. Myszy żywione HFD i hodowane w 29°C charakteryzowały się zwiększoną liczebnością bakterii należących do *Erysipelotrichaceae*, natomiast mikrobiom myszy szczupłych w 12°C zdominowały bakterie należące do *Desulfovibrio*, *Adlercreutzia*, *Mogibacteriaceae* i *Ruminococcaceae*. Obniżona temperatura otoczenia zmieniła metabolizm mikrobioty jelitowej w kierunku zwiększonej produkcji kwasów żółciowych (BAs) głównie konjugowanych z tauryną, co wynikało z wyższej ekspresji genów wątrobowych związanych z syntezą BAs i przyłączaniu tauryny do BAs. BAs są ligandami dla receptora TGR5, którego zwiększona ekspresja w iBAT może pośredniczyć w intensyfikacji termogenezy. W badanym modelu mysim, przewaga BAs połączonych z tauryną w warunkach obniżonej temperatury otoczenia przypominała profil BAs występujący u myszy GF, które chronione są przed rozwojem DIO. Wyniki drugiego doświadczenia udowodniły, że mikrobiota jelitowa ukształtowana w niskiej temperaturze otoczenia ma zdolność przenoszenia i utrzymywania fenotypu szczupłego u biorców myszy, które charakteryzowały się obniżoną otyłością, poprawą tolerancji na glukozę, wzrostem β -oksydacji w wątrobie i zmienionym metabolizmem BAs.

Podsumowując, związek między zdolnością termogeniczną organizmu a mikrobiotą jelitową ukształtowaną w zimnie okazuje się być związany z indukcją termogenezy w iBAT i syntezą BAs – metabolitów, których synteza regulowana jest przez bakterie jelitowe. Mikrobiota jelitowa ukształtowana w niskiej temperaturze otoczenia sprzyja redukcji DIO, tak jak w modelu GF, odpornym na DIO. Modulacja szlaków sygnalizacyjnych przez mikrobiotę jelitową w odpowiedzi na termogenezę aktywowaną zimnem może stanowić alternatywne podejście do efektywnego wykorzystania energii, a tym samym ochrony przed DIO.