

Mgr. Bartłomiej Łukaszuk

tytuł pracy: „**Wpływ obniżenia ekspresji PGC-1 $\alpha$  na rozwój insulinooporności w linii komórkowej mięśni szkieletowych L6**”

## Streszczenie

Obecnie otyłość stanowi jedno z najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń metabolicznych, jak również ważny czynnik rozwoju dla innych chorób, włączając w to cukrzycę typu 2 (T2DM). Wyniki wielu badań wskazują na insulinooporność mięśni szkieletowych jako na kluczowy czynnik łączący obie wyżej wymienione choroby. Dominujące znaczenie w rozwoju insulinooporności mięśniowej wydaje się mieć zwiększony dokomórkowy wychwyt długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA). W warunkach przewlekłego dodatniego bilansu energetycznego organizmu napływ ten przekracza komórkowe zdolności oksydacyjne co w konsekwencji prowadzi do akumulacji lipidów. Początkowo lipidy deponowane są głównie w stosunkowo bezpiecznej frakcji triacylogliceroli (TAG), a następnie również w bioaktywnych frakcjach ceramidów (CER) i diacylogliceroli (DAG). To właśnie te dwie ostatnie grupy wydatnie przyczyniają się do zaburzenia insulinowego szlaku transmisji sygnału, a co za tym idzie rozwoju insulinooporności miocytarnej. Dlatego też, biorąc pod uwagę częstotliwość występowania insulinooporności, co raz większego znaczenia nabiera dokładne zbadanie jej patomechanizmu, jak również identyfikacja potencjalnych celów terapeutycznych dla leczenia jej zaburzeń. PGC-1 $\alpha$  jest istotnym białkowym koregulatorem wydatnie zaangażowanym w regulację ilości i funkcji mitochondriów, a przez to istotną determinantą gospodarki energetycznej komórek. Co więcej, niektóre z dotychczas prowadzonych badań wskazały na jego potencjalne znaczenie dla regulowanego białkowo dokomórkowego transportu kwasów tłuszczowych i biosyntezy lipidów. Dlatego też, celem prac wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej, była ocena wpływu wyciszenia PGC-1 $\alpha$  na gospodarkę lipidową komórek mięśni szkieletowych w aspekcie rozwoju insulinooporności tej tkanki.

Wykazano, że obniżenie ekspresji PGC-1 $\alpha$  w komórkach mięśniowych prowadzić może do spadku tempa oksydacji mitochondrialnej (obniżona ekspresja Cyt C), w tym tempa oksydacji kwasów tłuszczowych (obniżona ekspresja  $\beta$ -HAD). Co więcej, w/w zjawiskom nie towarzyszyły

istotne zmiany w wychwycie kwasów tłuszczowych [brak zmian w całkowitej ekspresji wybranych transporterów kwasów tłuszczowych (FAT/CD36, FATP-1, 4), jak i w wychwycie znakowanego izotopowo kwasu palmitynowego]. Rezultatem wyciszenia genowego PGC-1 $\alpha$  była zwiększona koncentracja lipidów wewnątrzkomórkowych we frakcji triacylogliceroli (TAG, +75%), ale nie ceramidów (CER), czy diacylogliceroli (DAG). Powyższe jest najprawdopodobniej rezultatem zmniejszenia komórkowej oksydacji lipidów (w/w zmniejszona ekspresja  $\beta$ -HAD) i/lub ich wzmożonej syntezy (zwiększona ekspresja FASN). Co ciekawe zaobserwowano jedynie trend w kierunku zmniejszenia odpowiedzi komórek na insulinę (15% obniżenie stymulowanego insuliną wychwyty glukozy w grupie z wyciszeniem genowym PGC-1 $\alpha$ ,  $p > 0.05$ ), jak również obniżenie aktywności niektórych enzymów powiązanych ze szlakiem insulinowym (-58% pAkt/Akt,  $p < 0.05$ ). Niektóre spośród zaobserwowanych zjawisk wydają się być pierwszymi symptomami rozwoju insulinooporności miocytarnej.