Streszczenie w języku polskim

Lipidy są jednym z podstawowych substratów energetycznych w mięśniach szkieletowych, równocześnie odgrywając istotną rolę w procesach metabolicznych i przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. We wnętrzu komórek, kwasy tłuszczowe pozostają związane z białkiem FABPc lub podlegają przekształceniu do acylo-CoA. W tej ostatniej postaci większość jest kierowana do wnętrza mitochondriów lub peroksysomów, gdzie podlega utlenieniu do CO_2 i H_2O, a pozostała część jest estryfikowana i magazynowana w komórkach. Nadmierna akumulacja frakcji lipidowych takich jak diacyloglicerole czy ceramidy prowadzi do rozwoju insulinooporności i aktywacji procesów zapalnych w mięśniach szkieletowych. Z kolei triacyloglicerole są uważane za stosunkowo bezpieczną pulę lipidową, a ich zwiększona synteza w warunkach nadmiernej podaży kwasów tłuszczowych chroni przed akumulacją frakcji lipotoksycznych. Farmakologiczna regulacja metabolizmu lipidów stanowi istotny cel badań naukowych.

Koaktywator 1α receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PGC-1α) jest jednym z kluczowych czynników kontrolujących metabolizm kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych. Białko to, oddziałując z szeregiem receptorów jądrowych oraz czynników transkrypcyjnych, zwiększa ekspresję genów docelowych kodujących enzymy zaangażowane w procesy β-oksydacji i lipogenezy. Pomimo wielu doniesień opisujących rolę PGC-1α w regulacji metabolizmu kwasów tłuszczowych, ostateczny efekt działania koaktywatora w komórkach mięśni szkieletowych pozostaje nieznany. W związku z powyższym, celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu aktywacji PGC-1α na metabolizm lipidów w komórkach mięśni szkieletowych.

Badania zostały przeprowadzone na miotubach L6, które poddano farmakologicznej stymulacji PGC-1α z wykorzystaniem pirolochinolinochinonu (PQQ) w stężeniach 0.5, 1 i 3 μM w dwóch przedziałach czasowych (2 h i 24 h). Efektywność stymulacji PGC-1α oznaczono na poziomie mRNA i białka metodami real-time PCR i Western Blot. Dokomórkowy wychwyt znakowanego radioaktywnie kwasu palmitynowego określono przy użyciu licznika scyntylacyjnego. Zawartość wybranych frakcji lipidowych oznaczono z wykorzystaniem chromatografii gazowo-cieczowej (GLC) i wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Dodatkowo, techniką Western Blot oceniono ekspresję wybranych enzymów sfingolipidowego szlaku transmisji sygnałów.

Z przeprowadzonych badań wynika, iż efektywność stymulacji PGC-1α zależała zarówno od stężenia, jak i czasu stymulacji komórek z PQQ. Najwyższą ekspresję

koaktywatora na poziomie mRNA zaobserwowano dla 1 μM stężenia PQQ (2 h: +123%; 24 h: +208%, $p<0.05$), a na poziomie białka dla 0.5 μM (2 h: +24%; 24 h: +22%, $p<0.05$). Jedynie długotrwałej (24 h) inkubacji komórek z 0.5 μM PQQ towarzyszył istotny wzrost wychwytu kwasu palmitynowego. W wyniku inkubacji miotub L6 z PQQ doszło do zwiększenia zawartości lipidów we frakcji triacyloglicerolі we wszystkich badanych grupach, czemu towarzyszyło obniżenie ilości wolnych kwasów tłuszczowych (tj. po 2 h inkubacji z 0.5 μM oraz 24 h z 0.5, 1 i 3 μM), ale bez istotnych zmian poziomu diacyloglicerolі. Ponadto, odnotowano zwiększenie wewnątrzkomórkowej zawartości ceramidów po 2 h inkubacji z 0.5 μM stężeniem PQQ i 24 h ze wszystkimi badanymi stężeniami. Jednocześnie wykazano obniżenie poziomu sfinganiny i sfinganino-1-fosforanu w przypadku krótkotrwałej stymulacji PGC-1α, a wzrost zawartości sfingozyny po długotrwałej inkubacji z badanymi stężeniami PQQ. W obu czasach inkubacji zaobserwowano zmniejszenie ilości sfingomieliny w komórkach mięśni szkieletowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, iż farmakologiczna stymulacja PGC-1α prowadzi do wzrostu zawartości lipidów, głównie we frakcjach triacyloglicerolі i ceramidów, w komórkach mięśni szkieletowych.