

Charakterystyka roli czynnika transkrypcyjnego ETS-4 w metabolizmie tłuszczu

Aneta Agnieszka Dyczkowska

STRESZCZENIE

Otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym dotykającym ludzi na całym świecie, dlatego też bardzo ważne jest poznanie mechanizmów regulujących metabolizm tłuszczu. Wcześniejsze badania przeprowadzone na organizmie modelowym *C. elegans* pozwoliły na odkrycie genu *rege-1*, którego wyciszenie aktywowało ETS-4, prowadząc do zmniejszenia zawartości tłuszczu. Celem tego doktoratu było poznanie mechanizmu w jaki sposób szlak REGE-1 – ETS-4 regulował metabolizm tłuszczu u nicieni.

Wyniki analiz badań genetycznych pozwoliły na wyselekcjonowanie potencjalnych kandydatów, t.j. MRP-1 lub PEPT-1, którzy mogliby regulować akumulację tłuszczu w szlaku REGE-1 – ETS-4. Jednak wyciszenie genów związanych z ich pracą, jak *sphk-1*, *ltah-1.2*, *pbo-1* lub *pbo-4*, spowodowało jedynie częściowe zwiększenie poziomu tłuszczu u *rege-1* mutantów, co może sugerować, że regulują one metabolizm tłuszczów równoległe do szlaku REGE -1 - ETS-4. Co więcej, ekspresja *skn-1* i aktywność DAF-16 były zwiększone w mutantach *rege-1*, jednak prawdopodobnie są one odpowiedzialne za inne aspekty fizjologiczne, takie jak np. reakcja na stres oksydacyjny.

Charakterystyka zmian, które zaszły w odpowiedzi na wyciszenie transkryptu genu *rege-1* wykazała zmianę ekspresji wielu genów związanych z metabolizmem lipidów, t.j. odpowiedzialnych za katabolizm (*lipl-1*, *lipl-2*), desaturację kwasów tłuszczowych (*fat-5*, *fat-7*) lub metabolizm sfingolipidów (*sptl-1*, *sptl-2*, *hyl-1*, *hyl-2*, *sphk-1*). Jednoczesne wyciszenie mRNA *sptl-1* i *sptl-2* w mutantach *rege-1* spowodowało całkowite odzyskanie tłuszczu, co sugeruje, że regulują one akumulację tłuszczu poprzez szlak REGE-1 - ETS-4. Dodatkowo, u *rege-1* mutantów zaobserwowano zmniejszony poziom oddychania komórkowego i wzrost ekspresji genów związanych z odpowiedzią na stres oksydacyjny (*sod-4*, *sod-5*). Sugeruje to zaburzenia pracy mitochondriów oraz pozyskiwanie energii potrzebnej do życia z innych źródeł niż kwasy tłuszczowe. Wzrost poziomu *sodh-1* mRNA może sugerować, że metabolizm węglowodanów jest wzmocniony u *rege-1* mutantów.

Podsumowując, utrata tłuszczu u *rege-1* mutantów najprawdopodobniej zależy od interakcji wielu ścieżek sygnałowych, współdziałających ze szlakiem REGE-1 - ETS-4, która wydaje się modulować akumulację tłuszczu głównie poprzez zmiany w metabolizmie sfingolipidów. Z uwagi na podobieństwo pomiędzy białkami REGE-1 u nicieni a Regnase-1 u ludzi, poznanie potencjalnie dalszych celów szlaku REGE-1 – ETS-4 może umożliwić odkrycie nowych ścieżek metabolicznych, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości.