

Projekt NCN "Poszukiwanie nowych mechanizmów łączących regulację wewnątrzkomórkowego przepływu wapnia z odpowiedzią wrażliwości na insulinę na regularny wysiłek fizyczny"

Promotor: prof. dr hab. Marek Strączkowski

Insulinooporność jest czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia, chorób układu krążenia, chorób neurodegeneracyjnych, niektórych nowotworów. Najczęściej związana jest z otyłością. Mięśnie szkieletowe są główną tkanką odpowiedzialną za insulinozależny wychwyty glukozy, w stanie insulinooporności wychwyty glukozy przez mięśnie jest obniżony. Aktywność fizyczna wywiera korzystny efekt w zapobieganiu chorobom związanym z insulinoopornością.

Podstawową cechą mięśni szkieletowych jest zdolność do wykonywania skurczów, określana jako kurczliwość mięśni. Kluczową rolę w inicjowaniu skurczu mięśni odrywa jon wapnia. Może on także stymulować wychwyty glukozy przez mięśnie niezależnie od skurczu, regulować ekspresję genów oraz biogenezę mitochondriów. W mięśniach, zawartość wapnia w cytozolu jest determinowana głównie poprzez jego przepływ pomiędzy cytozolem a retikulum sarkoplazmatycznym. W naszych wstępnych badaniach wykazaliśmy, że geny związane z wewnątrzkomórkowym przepływem wapnia wykazują zmniejszoną ekspresję w mięśniach szkieletowych osób z niską wrażliwością tkanek na insulinę.

Wysunęliśmy hipotezę, że czynniki związane z wewnątrzkomórkowym przepływem wapnia mogą regulować kurczliwość mięśni szkieletowych, wrażliwość na insulinę oraz indywidualną odpowiedź metaboliczną na regularny wysiłek fizyczny.

Celem projektu jest ocena roli genów związanych z wewnątrzkomórkowym przepływem wapnia w regulacji kurczliwości mięśni szkieletowych, wrażliwości na insulinę oraz odpowiedzi metabolicznej na regularny wysiłek fizyczny.

Planujemy zbadać 60 osób, 20 z prawidłową masą ciała i prawidłową tolerancją glukozy, 20 osób z otyłością i prawidłową tolerancją glukozy oraz 20 osób z otyłością i nieprawidłową tolerancją glukozy. Wrażliwość na insulinę zostanie zmierzona metodą klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej. Zostanie wykonana biopsja mięśnia obszernego bocznego uda: w spoczynku oraz 12-tygodniowym po regularnym treningu

Planujemy również przeprowadzić hodowle linii mioblastów C2C12, z wyciszeniem badanych genów. W części rozwiniętych miotub wykonamy stymulację elektryczną. Miotuby będą badane w warunkach bez wyciszenia oraz z wyciszeniem genu, a także bez stymulacji i po stymulacji. Zostanie zmierzony wychwyty glukozy przez komórki. Badane białka, kanały wapniowe oraz rozwój sarkomeru zostaną ocenione w mikroskopii konfokalnej, w miotubach, a także próbkach mięśni pobranych od ochotników. Ponadto, w każdym badanych warunkach, przeprowadzimy analizę ekspresji genów (RNA-seq oraz qPCR), a także białek (Western blot oraz ko-immunoprecypitacja).

Planowany projekt pozwoli na zbadanie roli nowych czynników w patogenezie insulinooporności mięśni szkieletowych, a także w modulowaniu odpowiedzi metabolicznej na wysiłek fizyczny.