

DOKTORAND: Yuan Zeng Feng
GRAD: Philosophiae Doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Farmasøytisk institutt
FAGOMRÅDE: Farmakologi
VEILEDERE: G. Hege Thoresen, Arild C. Rustan og Vigdis Aas
DISPUTASDATO: 28. august 2015

AVHANDLINGENS TITTEL: *Regulation of energy metabolism in skeletal muscle cells by PPAR δ activation, in vitro exercise and perilipin 2 ablation*

Avhandlingen omhandler studier av fett- og glukoseomsetningen i skjelettmuskelceller fra slanke, friske individer og fra sykelig overvektige individer med eller uten type 2-diabetes. Resultatene viser at muskelceller fra ulike individgrupper omsetter fett og glukose ulikt og reagerer ulikt på trening. Resultatene bidrar til å øke vår forståelse av skjelettmuskulaturens rolle ved fedme og diabetes og angir mulige angrepspunkter for legemidler ved disse tilstandene.

Både type 2-diabetes og fedme er i sterk vekst i befolkningen. Diabetes og fedme sees ofte samtidig, men noen individer kan bli sykelig overvektige uten å utvikle diabetes. Skjelettmuskulaturen er hovedansvarlig for opptak av glukose fra blodet som en respons på insulin og er et hovedorgan for omsetning av fett og glukose. Individer med type 2-diabetes har redusert insulinfølsomhet, som vil si at skjelettmusklens respons på insulin er redusert, noe som bidrar til økt blodglukose. Trening er viktig i både forebygging og behandling av fedme og type 2-diabetes, og er vist å øke insulinfølsomheten i skjelettmuskulatur. Vi har isolert og dyrket skjelettmuskelceller i kultur fra muskelbiopsier fra ulike individgrupper, og vi viser at diabetiske muskelceller bevarer den reduserte insulinfølsomheten i kultur. Vi benyttet også en treningsmodell for muskelceller for å studere molekylære mekanismer bak treningseffekter. Skjelettmuskelceller fra individer med sykelig overvekt uten type 2-diabetes har bedre evne til å lagre fett enn muskelceller fra sykelig overvektige individer med diabetes. Det er mulig at de ikke-diabetiske cellene ved i større grad å lagre fett er beskyttet mot opphopning av uheldige biprodukter fra nedbrytning av fett og dermed unngår utvikling av type 2-diabetes. Vi viser også at muskelceller fra sykelig overvektige individer får en større økning i insulinfølsomheten etter trening enn celler fra normalvektige, noe som tyder på at trening er spesielt effektivt til å bedre insulinfølsomheten i befolkningsgrupper som er mindre følsomme for insulin fra før. Videre har vi vist at aktivering av kjernereseptoren PPAR δ (peroksisomproliferator-aktivert reseptor δ) øker den oksidative kapasiteten for fett i muskelceller fra alle donorer, noe som betyr at PPAR δ er et mulig angrepspunkt for legemidler for å øke forbrenningen av fett i muskel. Ved å isolere og dyrke skjelettmuskelceller fra mus som mangler proteinet perilipin 2, viser vi at perilipin 2 er viktig for fettlagring i muskelceller ved at fett som er lagret er beskyttet mot nedbrytning og forbrenning, og at cellene derved i større grad kan utnytte glukose.