(tYTUŁ 180, ABSTRAKT 2500 ZNAKÓW ZE SPACJAMI)

wpływ przemian kwasu mewalonowego na potencjał miogenny komórek satelitowych mięśni szkieletowych

K. Urbańska1, A. Litwiniuk1,2, B. Pająk1,3, A. Orzechowski1,3\*

1Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Warszawa, Polska, 2Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska, 3Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa, Polska

Rozwój, wzrost i regeneracja mięśni szkieletowych są uwarunkowane obecnością i aktywnością miogenną komórek macierzystych zwanych progenitorami mięśni szkieletowych (MPCs). Wyniki badań wskazują, że natężenie miogenezy (formowanie się włókien mięśniowych) podczas organogenezy, wzrostu lub regeneracji mięśnia szkieletowego zależą od właściwości fizyko-chemicznych błony komórkowej MPCs warunkującej wrażliwość komórek na bodźce. W syntezie cholesterolu jako składnika błon i niesterolowych izoprenoidów istotną rolę pełni szlak przemian kwasu mewalonowego.

Komórki satelitowe mysiej linii C2C12 hodowano w standardowych warunkach (10%FBS/DMEM). Po osiągnięciu przez komórki stanu konfluencji pożywkę zmieniano na różnicującą (2%HS/DMEM) i hodowlę kontynuowano przez 5 dni. Badaniami objęto populacje komórek proliferujących, różnicujących się i zróżnicowanych oceniając przeżycie komórek (test MTT) oraz ekspresję genów sygnalingu komórkowego na poziomie białka metodą WB. Zastosowano IC50 dla inhibitorów reduktazy HMG-CoA (ator- i simwastatyny), transferazy farnezylowej (L-744,836), transferazy geranylgeranylowej (GGTI-286) i syntazy skwalenu (kwas zaragozowy). Podawano je indywidualnie lub z odpowiednim inhibitorem: kwas mewalonowy (MEV) dla statyn, farnezol (FOH) dla L-744,836, geranylgeraniol (GGOH) dla GGTI-236, cholesterol (Chol-PEG) dla kwasu zaragozowego oraz dodatkowo dolichol i ubikwinol.

Żaden z metabolitów (MEV, FOH, GGOH, Chol-PEG) nie wpłynął na przeżycie komórek satelitowych niezależnie od stopnia ich zróżnicowania. Przed obniżeniem przeżycia komórek przez sim- lub atorwastatynę chronił GGOH, w szczególności w 24 h (P<0.001) i 72 h (P<0.05). Nie stwierdzono aby pozostałe metabolity zniosły cytotoksyczne działanie zastosowanych inhibitorów metabolicznych. W oparciu o zebrane wyniki można stwierdzić, że GGOH pełni w komórkach satelitowych mięśni szkieletowych rolę cytoprotekcyjną, podczas gdy pozostałe zbadane metabolity pełnią funkcje w zakresie wyznaczonym przez enzymy przemian kwasu mewalonowego.

Słowa kluczowe: komórki satelitowe, miogeneza, cholesterol, mewalonian, izoprenoidy niesterolowe.

Badania finansowane przez NCN: UMO-2013/11/B/NZ5/03106.