

Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było określenie fizjologicznego znaczenia oddziaływań mięśniowego izoenzymu fruktozo 1,6-bisfosfatazy (FBPazy) – jednego z kluczowych enzymów metabolizmu węglowodanów – z mitochondriami oraz poznanie sposobów regulacji tego zjawiska.

Do niedawna uważano, że rola enzymów metabolizmu węglowodanów sprowadza się jedynie do katalizy odpowiednich reakcji szlaków glikolizy i glukoneogenezy. Obecnie wydaje się jednak, że ewolucyjnie pierwotne enzymy, w tym także FBPaza, mogą być zaangażowane w regulację szeregu innych podstawowych procesów komórkowych, takich jak proliferacja, różnicowanie czy programowana śmierć komórki, a ich aktywność biologiczna nie musi być ściśle związana z aktywnością katalityczną. Możliwość aktywacji i regulacji cyklu komórkowego oraz apoptozy jest kluczowa dla komórek wysoce wyspecjalizowanych takich jak kardiomiocyty. Znikoma możliwość regeneracji mięśnia sercowego w połączeniu ze stresem oksydacyjnym prowadzącym do jego uszkodzenia jest obecnie główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych.

W niniejszej pracy wykazano, że proces asocjacji FBPazy mięśniowej z mitochondriami regulowany jest przez szereg (zarówno fizjologicznych jak i patologicznych) sygnałów komórkowych. W kardiomiocytach FBPaza mięśniowa kontroluje homeostazę tych organelli, chroniąc je przed czynnikami proapoptotycznymi i stresem wapniowym, będącym skutkiem wzmoczonego wysiłku fizycznego. Białko to wydaje się pełnić rolę czynnika transkrypcyjnego regulującego cykl komórkowy oraz regulatora formowania mitochondrialnego kompleksu porowego. Ponadto FBPaza w kardiomiocytach przeciwdziała efektom stresu oksydacyjnego oraz bierze udział w odpowiedzi komórek na niedotlenienie. Świadczy to o złożonej roli tego białka w procesach komórkowych. Analizując strukturę białka wykazano, że w wiązaniu FBPazy mięśniowej z mitochondriami bierze udział N-końcowy fragment tego białka; niezbędne jest też zachowanie aktywnej katalitycznej struktury czwartorzędowej FBPazy.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że FBPaza mięśniowa poprzez interakcję z mitochondriami reguluje funkcje tych organelli, zapobiegając w warunkach stresowych indukcji apoptozy i zapewniając tym samym stabilność energetyczną kardiomiocytów podczas wzmoczonego wysiłku fizycznego.

Michał
Trop

Abstract

The purpose of the project was to identify a physiological role of interaction of fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) - one of key enzymes of carbohydrate metabolism - with mitochondria, and to elucidate mechanisms regulating this process.

Until recently, function of carbohydrate metabolism enzymes was considered to be limited to catalysis of respective reactions in glycolysis and gluconeogenesis. Currently, a growing body of evidence suggests that evolutionary old enzymes, including FBPase, might be involved in regulation of programmed cell death, proliferation and differentiation, and their biological function does not have to be strictly associated with their catalytic activity. Possibility of activation and regulation of cell cycle and apoptosis is fundamental for highly specialized cells like cardiomyocytes. Marginal regeneration of heart muscle cells, together with oxidative stress exposure, is currently main cause of death in developing countries.

In this work, it was shown that muscle FBPase is able to relocate to mitochondria under a number of physiological or pathological signals. In cardiomyocytes, muscle isoenzyme of FBPase controls mitochondrial homeostasis and protects the organella against pro-apoptotic and calcium stress during prolonged, high-intensity work. FBPase appears to act as a transcription factor controlling the cell cycle and regulating mPTP pore opening. Furthermore, FBPase works against oxidative stress and is a part of cellular response to hypoxia. It was shown that active quaternary structure of muscle FBPase together with its N-terminal region are required for the association of the enzyme with mitochondria.

Presented here results strengthen the hypothesis that muscle FBPase, through its interaction with mitochondria, regulates function of these organella, prevents activation of apoptosis and maintains energetic stability of cardiomyocytes during prolonged high-intensity work.

*Michał
Rutkowski*