



UiO : Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Effekter av trening på fettsyre- og glukosemetabolisme i dyrkede humane myotuber

Jenny Lund

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

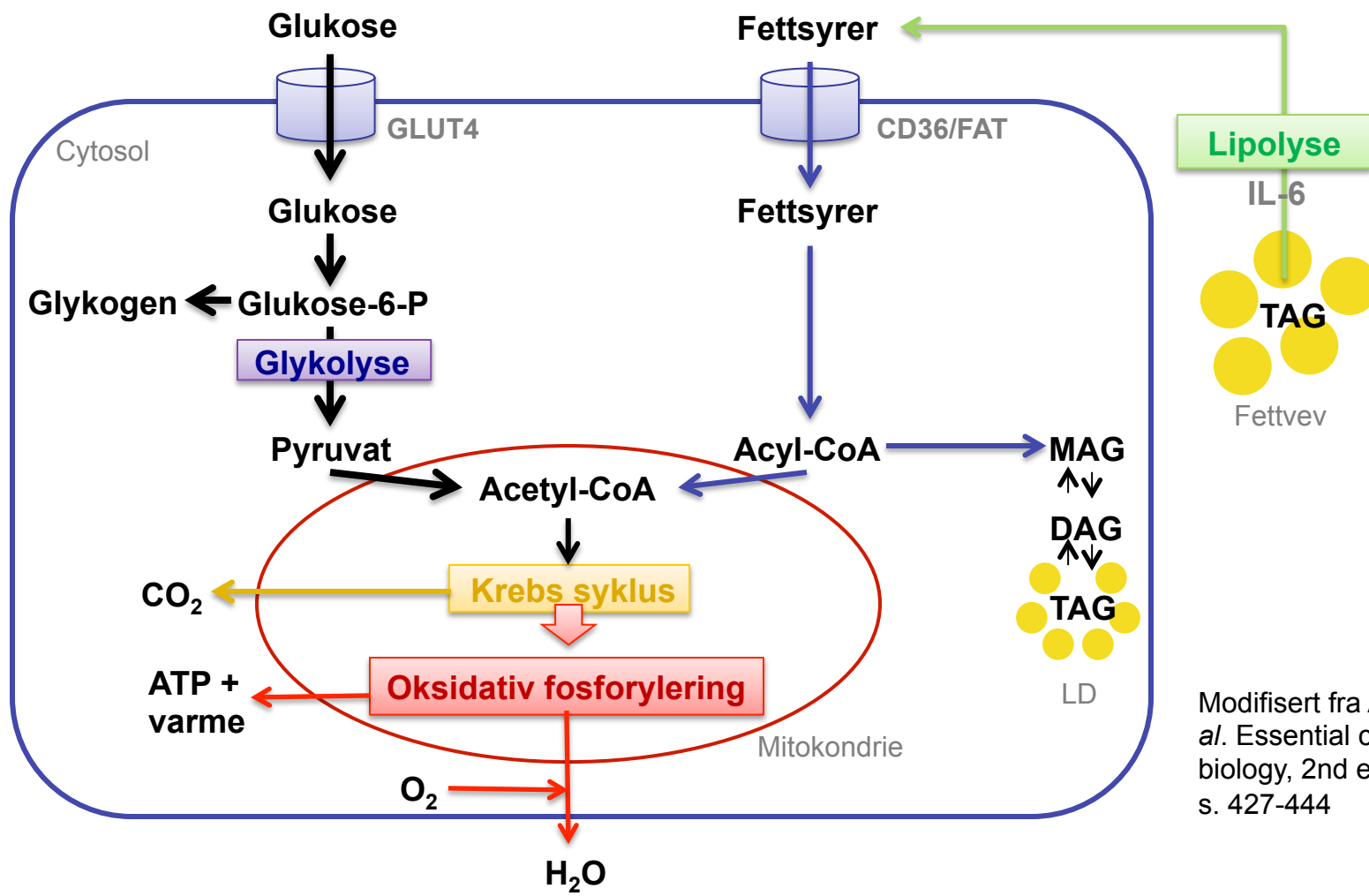
jenny.lund@farmasi.uio.no



Bakgrunn/mål for prosjektet

- Trening har en viktig rolle i både profylakse og behandling av en rekke metabolske sykdommer
- De fleste tidligere studier er blitt utført direkte på biopsi eller *in vivo*.
 - Kun én studie er utført på dyrkede humane skjelettmuskelceller (Bourlier *et al.*, J Clin Endocrin Metab., 2013)
- Vil effektene av fysisk aktivitet *in vivo* bli bevart i myotubene (skjelettmuskelceller) dyrket *in vitro*?

Energimetabolisme i myotuber

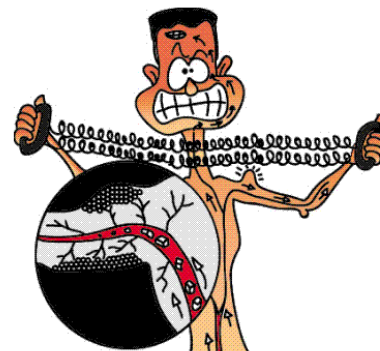
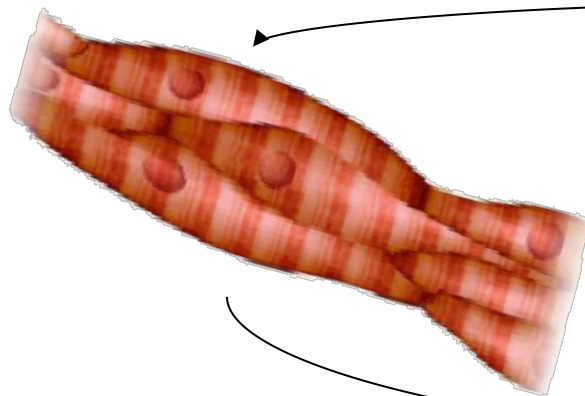


Modifisert fra Alberts et al. Essential cell biology, 2nd ed., 2004, s. 427-444

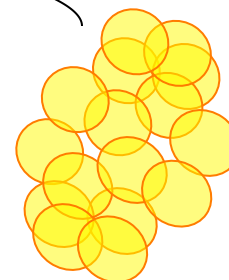
Effekter av trening

SKJELETTMUSKEL

↑ PPAR δ -aktivering
GLUT4-ekspresjon
IL-6-nivå



FETTVEV



Frie
fettsyrer

↑ Oksidative fibre
Glukoseopptak
Glykogensyntese
Fettsyreopptak
Fettsyreoksidasjon
Insulinsensitivitet
↓ Triacylglycerolnivå

↑ Insulinsensitivitet
↓ Cellestørrelse

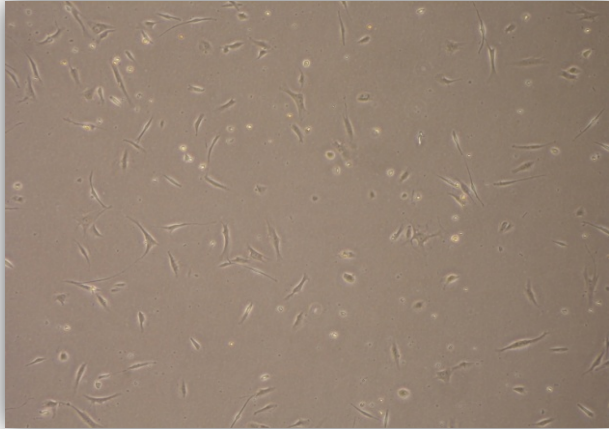
Studien "MyoGlu"

- 14 inaktive menn, 40-58 år
 - Mindre enn én treningsøkt per uke
 - Brukte ikke legemidler
 - Ikke-røyker
- To grupper:
 - Kontrollgruppen (NGT): Normalt OGTT-resultat og KMI 19-25 kg/m²
 - Prediabetesgruppen (IGT): Forhøyet OGTT-resultat og KMI 27-32 kg/m²
- Treningsintervensjon: Fire treningsøkter (to styrke- og to utholdenhetsøkter) à 90 minutter per uke i 12 uker

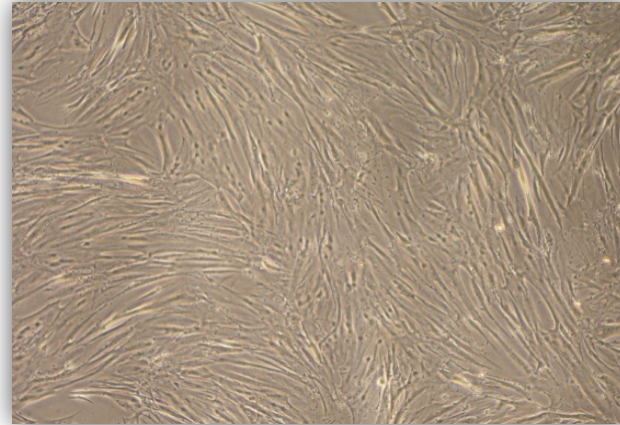
Metoder

- Muskelceller ble isolert, dyrket opp og differensiert fra biopsier fra *musculus vastus lateralis* før og etter treningsintervensjonen
- Glukosemetabolisme ble undersøkt ved å inkubere i 4 timer med 200 μM D-[$^{14}\text{C}(\text{U})$]glukose $\pm$ 100 μM oljesyre
- Lipidmetabolisme ble undersøkt ved å inkubere i 4 timer med 100 μM [1- ^{14}C]oljesyre $\pm$ 200 μM glukose
- Genuttrykk ble studert ved qPCR

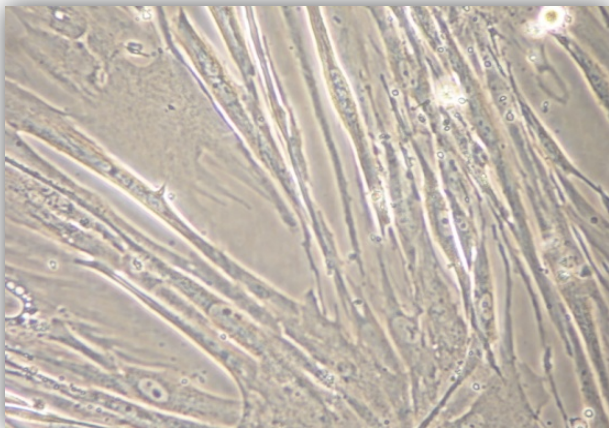
Oppdyrking av skjelettmuskelceller



Ett døgn i utsåingsmedium. Forstørring: x4.



Sju dager i proliferasjonsmedium. Forstørring: x4

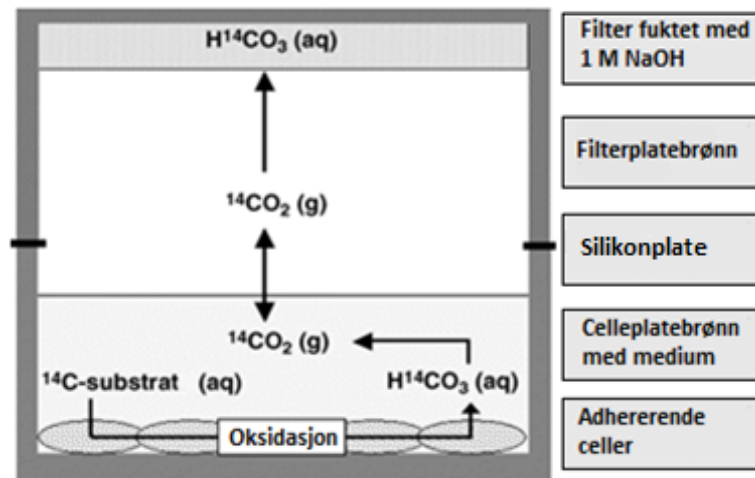
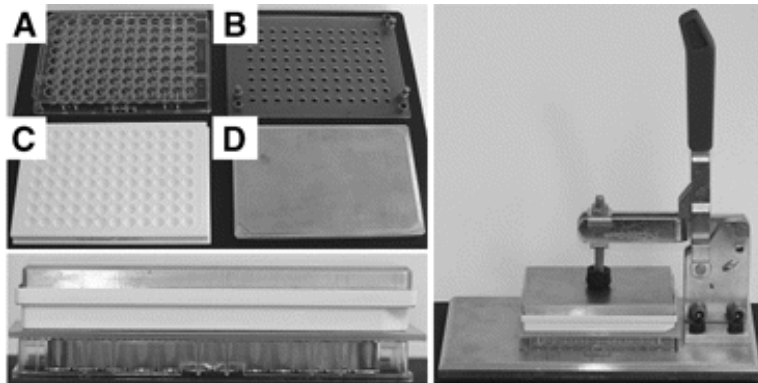


Sju dager i proliferasjonsmedium. Forstørring: x20



Tre dager i differensieringsmedium, før første
forbehandling. Forstørring: x40

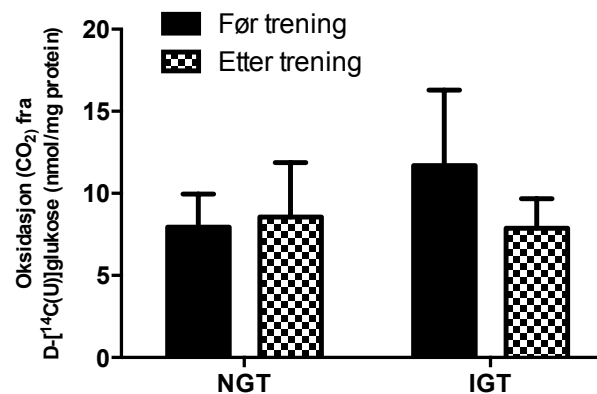
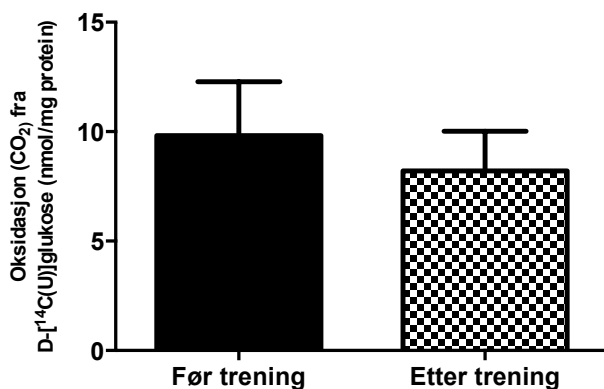
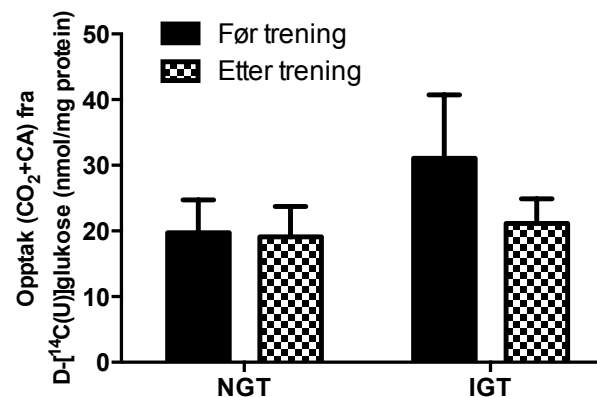
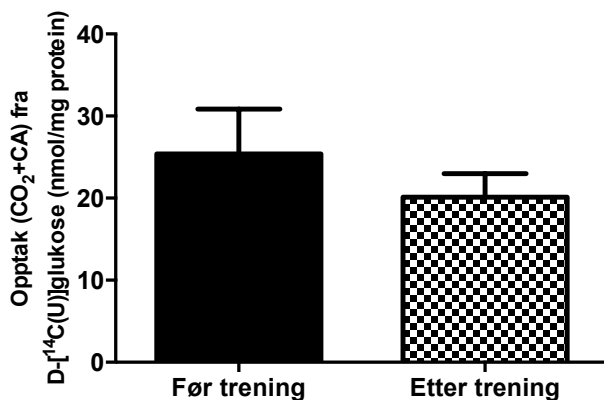
Substratoksidasjonsmetoden



- 96-brønners substrat-
oksidasjonsmetode
 - CO₂: Mengden ¹⁴C-merket glukose/fettsyre oksidert av skjelettmuskelcellene
 - CA: Celleassosiert radioaktivitet; mengden radioaktivitet akkumulert av skjelettmuskelcellene
- Ved å kombinere CO₂ and CA fås en indikasjon på totalopptaket

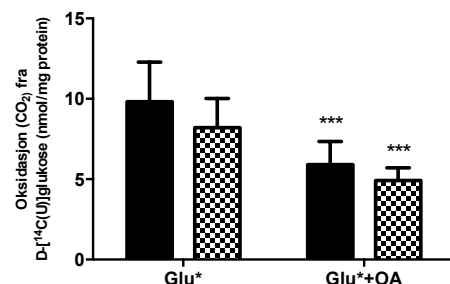
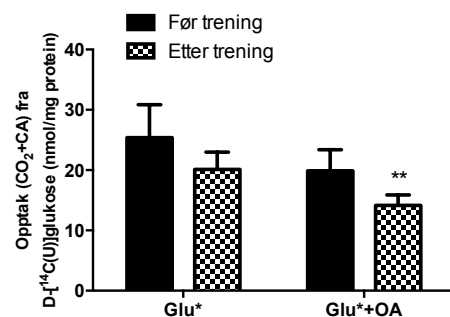
Wensaas et al.: Cell-based multiwell assays for the detection of substrate accumulation and oxidation
Journal of Lipid Research, 2007.

Effekter av trening på glukosemetabolisme

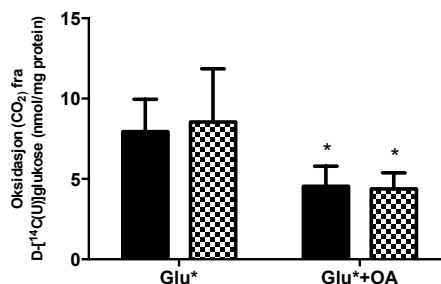
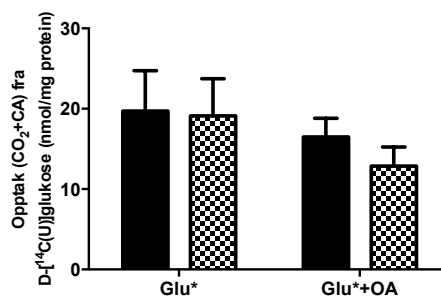


Effekter of oljesyre på glukosemetabolisme

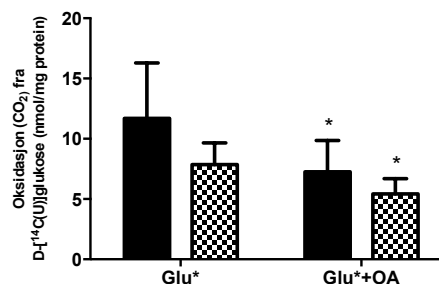
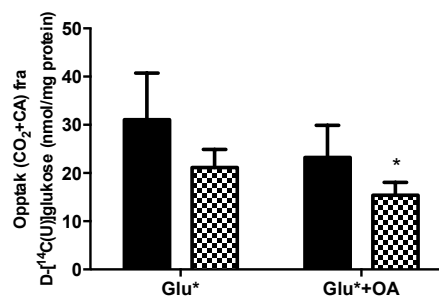
Samlet (n = 14):



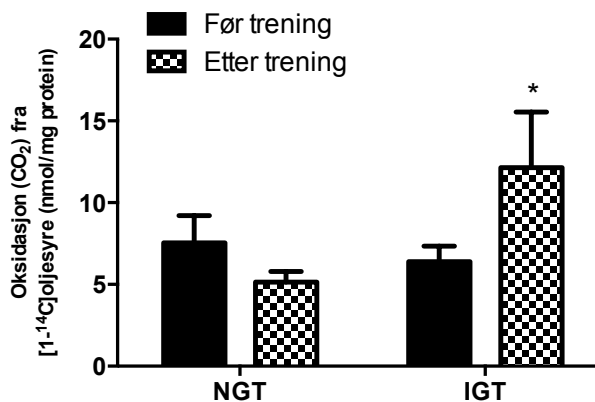
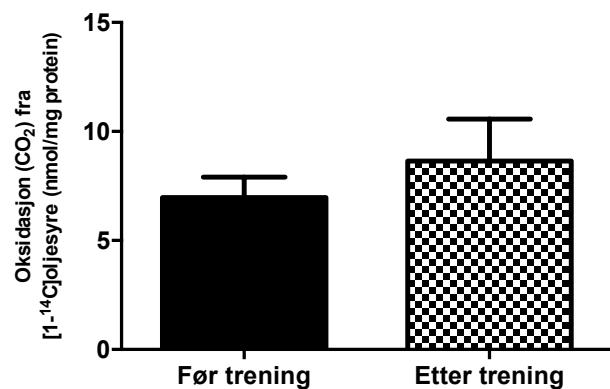
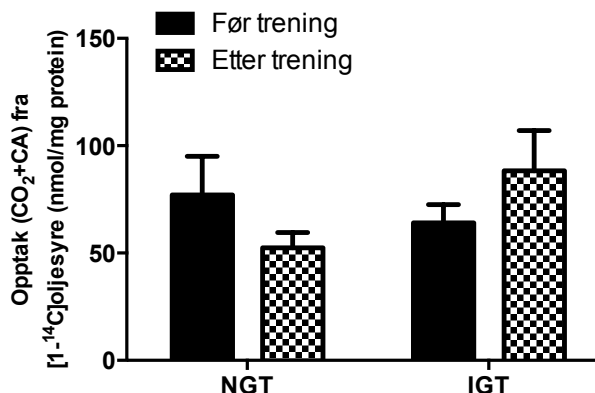
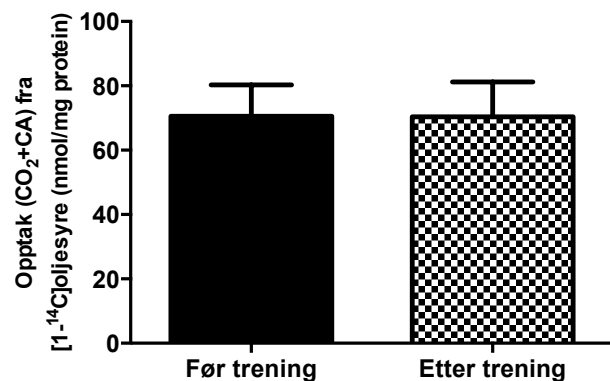
NGT (n = 7):



IGT (n = 7):

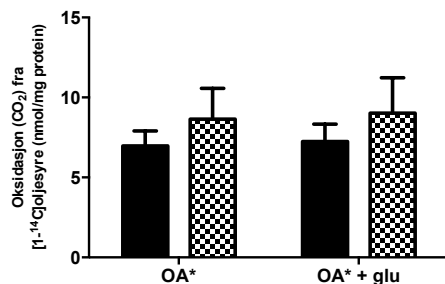
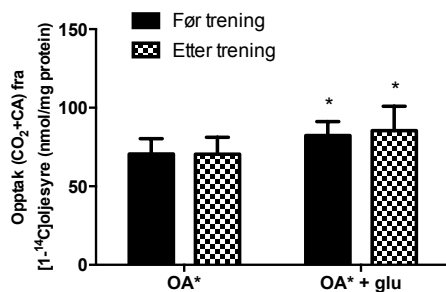


Effekter av trening på oljesyremetabolisme

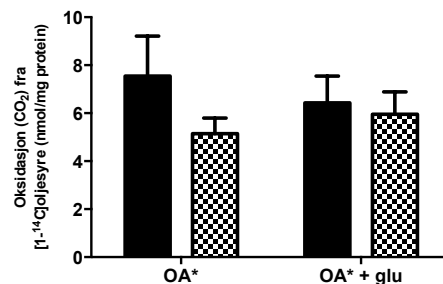
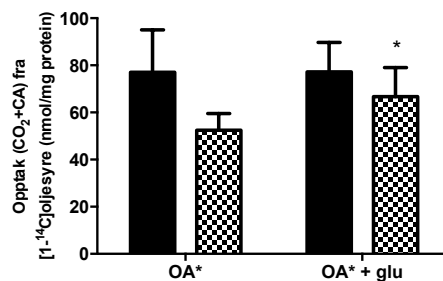


Effekter av glukose på oljesyremetabolisme

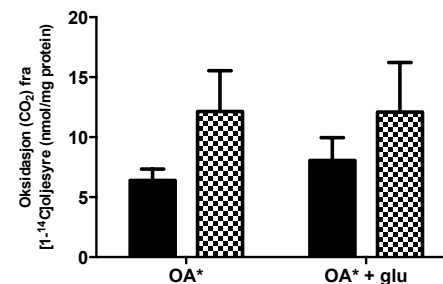
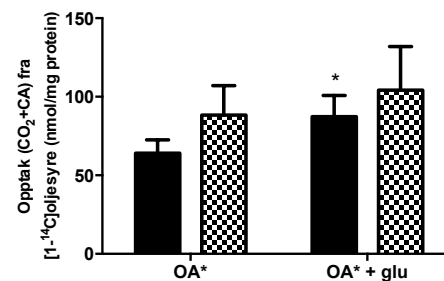
Samlet (n = 14):



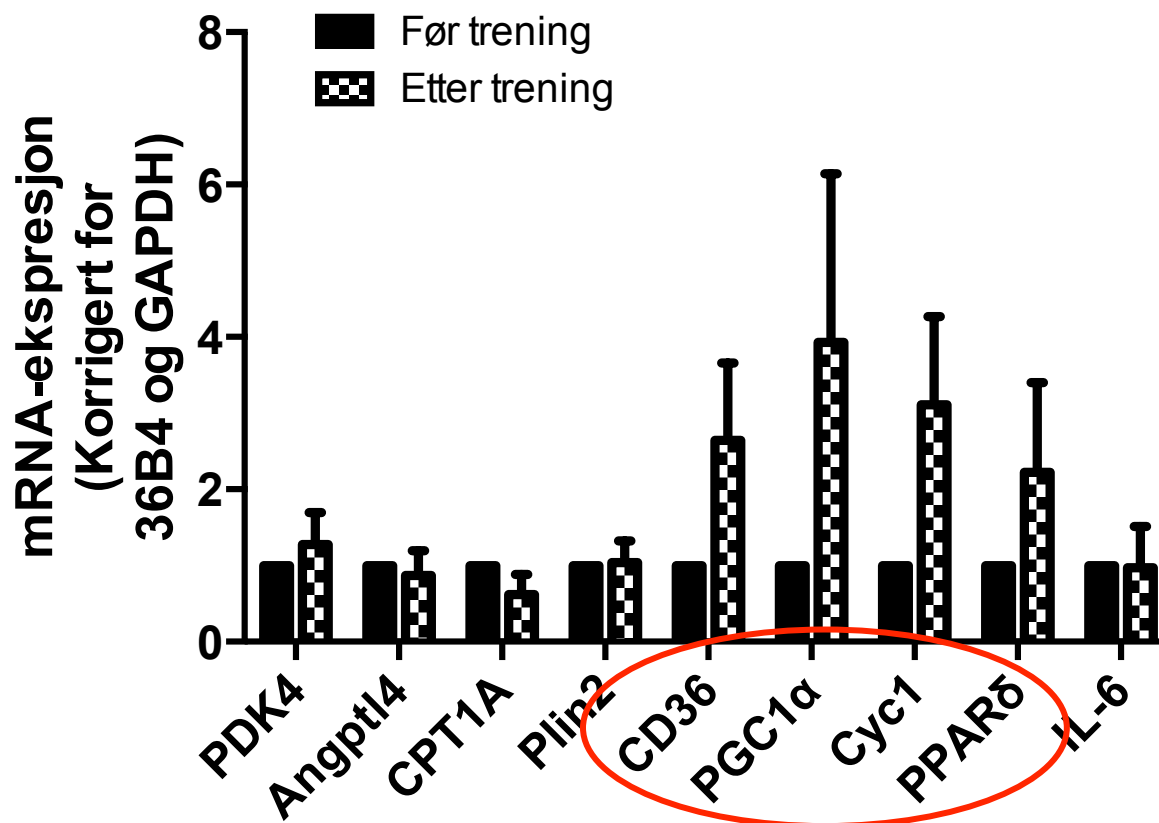
NGT (n = 7):



IGT (n = 7):



qPCR (n = 7, NGT/IGT: 3/4)



Konklusjon

Trening *in vivo* virker til å påvirke myotuber dyrket *in vitro* og effektene bevares i myotubene

- Økt oksidasjon av oljesyre
- Økt ekspresjon av noen gener viktige for lipidmetabolisme og mitokondriell funksjon/biogenese

Tusen takk til

Professor Arild C. Rustan (hovedveileder)
Professor G. Hege Thoresen (medveileder)
Post.doc. Eili T. Kase (medveileder)
Førsteamanuensis Vigdis Aas
Ph.d. student Yuan Z. Feng
Bioingeniør Camilla Stensrud
Masterstudent Mari G. Brubak
Resten av Muskelbunten

Bak de kliniske studiene:

Professor Jørgen Jensen (medveileder)
Professor Kåre Birkeland
Professor Christian A. Drevon
Post.doc. Hanne L. Gulseth
Ph.D. student Torgrim M. Langleite

