

Marta Campos Campos

Dr. sc. hum.

The consequences of the loss of Glyoxalase 1 on cellular metabolism

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. univ. Julia Szendrödi, PhD

Typ-2 Diabetes (T2D) ist eine heterogene und multifaktorielle Störung deren Pathophysiologie nicht komplett verstanden ist. Die erste feststellbare Einschränkung bei an T2D leidenden Personen ist Insulinresistenz als Folge von: (i) mitochondrialer Dysfunktion, (ii) lipid-induzierter Insulinresistenz, (iii) Stress des endoplasmatischen Retikulums und (iv) Entzündungen. Die Aktivierung aller vier ursächlichen Einflussfaktoren ist mit Methylglyoxal (MG), einem starken Glykationsmittel, welches unter physiologischen Bedingungen als Nebenprodukt der Glykolyse entsteht, assoziiert. Die Effekte von MG auf den zellulären Metabolismus wurden ausführlich untersucht wobei die diabetisch erhöhten Level von MG durch die Beeinflussung seines Haupt-Detoxifizierungsenzyms, Glyoxalase 1 (Glo1), nachgestellt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass der Knockdown von Glo1 in experimentellen Mausmodellen mit diabetischer Nephropathie und erhöhten MG-Leveln verbunden ist. Außerdem führt der komplette Knockout von Glo1 (Glo1-KO) in *Drosophila melanogaster* und Zebrafisch zu einem insulinresistenten T2D-Phänotyp, welcher möglicherweise durch erhöhte MG-Level verursacht wird. Der Hypothese dieser Studie zufolge, könnte der Verlust von Glo1 auch in Mäusen einen T2D-Phänotyp hervorrufen. Um dies zu testen, wurden Glo1-KO C57BL/6-Mäuse generiert und mit Wildtyp-Mäusen (WT), als nicht-diabetische Kontrollgruppe, und Wildtyp-Mäusen mit einer langfristigen fettreichen Diät (HFD), als T2D-Modell, verglichen. Wie erwartet zeigten die HFD-Mäuse erhöhte Werte für Körpergewicht und Blutglukoselevel, sowie eingeschränkte Glukose- und Insulintoleranz verglichen zu WT-Mäusen. Keine dieser physiologischen Veränderungen, oder Veränderungen an Leber und Niere konnten in den Glo1-KO-Mäusen beobachtet werden. Allerdings zeigte die Expressionsanalyse hepatischer Gene einen geschlechtsspezifischen Dimorphismus, mit erhöhter Expression der Komplexe der mitochondrialen Elektronentransportkette in männlichen Glo1-KO-Mäusen. Eine potentielle Einschränkung der mitochondrialen Funktion in männlichen Glo1-KO-Mäusen wurde durch signifikant erhöhte Level von Zitronensäurezyklus-Intermediaten, nach Insulinstimulation, und Veränderung des Verhältnisses von Laktat zu Pyruvat nachgewiesen. Außerdem zeigte die Messung der Akt Phosphorylierung, dass die reduzierte mitochondriale Funktion in männliche Glo1-KO-Mäusen mit einer reduzierten Aktivierung der AMPK und Insulinsignalkaskade verbunden ist. In weiblichen Mäusen wurde, unabhängig von Glo1, im Vergleich zu männlichen Mäusen eine erhöhte Expression von Genen der Cytochrom P450 Familie festgestellt. Dies bezieht sich insbesondere auf einen Anstieg der Expression und Aktivität der Isoenzyme welche im Stoffwechsel von Arachidonsäure involviert sind. Zusammengefasst zeigte diese Studie, dass der Verlust von Glo1 in Mäusen nicht in einem T2D-Phänotyp resultiert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Verlust von Glo1 geschlechtsspezifische Effekte hat und männliche Mäuse stärker beeinträchtigt werden. Der Anstieg im Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere die höheren Level von Epoxyeicosatriensäuren und die damit assoziierten förderlichen Effekte mit Bezug zu Entzündungen, mitochondrialer Dysfunktion und Insulinresistenz, wird daher als schützender Mechanismus beim Verlust von Glo1 in weiblichen Mäusen vorgeschlagen.