

Метформин препятствует старению мышечных клеток Панкратова Ю.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Metformin prevents aging of muscle cells

Pankratova Yu.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

DOI: 10.14341/OMET2014156

Специфическими характеристиками ожирения и резистентности скелетных мышц к инсулину являются высокие концентрации в них липидов и керамидов, роль которых активно изучается в регуляции клеточного старения, однако остается не до конца ясной.

Известно, что масса скелетных мышц значительно снижается при ожирении, что сопровождается накоплением в них липидов. В то время как именно скелетная мышечная масса является основой для поддержания метаболического гомеостаза, накопление в ней липидов, наряду с развитием дефектов в ключевых регуляторных путях окисления жирных кислот, способствует развитию нечувствительности к инсулину и снижению толерантности к глюкозе. Последствием неполного окисления липидов является формирование липидных побочных продуктов, таких как керамиды, которые накапливаются в инсулинорезистентных мышцах. Керамиды образуются в скелетных мышцах либо из сфингомиелина, либо синтезируются *de novo* из пальмитата.

После того как керамиды синтезируются, они препятствуют эффектам инсулина, снижая потребление глюкозы тканями через транспортер GLUT4, что снижает возможности клеточной адаптации и выживания клеток. Кроме того, керамиды могут непосредственно активировать ряд протеинкиназ, ингибируя клеточный цикл. В ряде исследований было показано, что керамиды способны индуцировать клеточное старение в эндотелиальных клетках, фибробластах, что было ассоциировано с увеличением экспрессии β -галактозидазы, белка-ингибитора клеточного цикла, уменьшающего пролиферативную способность.

Целью исследования Jadhav K.S. и соавт. было изучение влияния керамидов на старение инсулинорезистентных мышечных культур клеток и роли метформина в его предотвращении.

В данной работе использовались культуры миоцитов, которые подвергались обработке только керамидом или керамидом в сочетании с предварительной обработкой метформином, которые затем были исследованы на чувствительность к инсулину, активность

процессов клеточной пролиферации, маркеры клеточного старения и экспрессию белков регуляторов клеточного цикла. Клеточное старение определялось при специфическом окрашивании на маркер старения — β -галактозидазу.

Обработка пролиферирующих миоцитов керамидом индуцирует клеточное старение и арест клеточного цикла, что связано с усилением активности ингибирующих белков клеточного цикла.

В проведенной работе миоциты, обработанные керамидом, демонстрировали большее окрашивание на β -галактозидазу, уменьшение включений бромдезоксидуридина и общего количества клеток, повышенное содержание клеток в G2 фазе по сравнению с контрольными культурами. Кроме того, обработка керамидом увеличивала экспрессию в клетках мышечных культур белков p53 и p21, что также наблюдается в клетках скелетных мышц с возрастом. В то же время, миоциты, обработанные неактивной формой керамида, не показали никаких изменений в экспрессии этих белков.

В группе культуры миоцитов, которые предварительно до обработки керамидом были обработаны метформином, процент положительного окрашивания на β -галактозидазу был значительно меньше по сравнению с культурой миоцитов, обработанных только керамидом. Экспрессия белков p53 и p21 также была меньше, и эффекты керамиды были ослаблены преимущественно в G2- и S-фазах клеточного цикла.

Результаты работы показали, что высокая концентрация керамидов уменьшает пролиферацию миоцитов, что связано с нарушением регуляции клеточного цикла и старения фенотипа, а метформин может ослаблять вызванное керамидами старение мышечных клеток путем ограничения экспрессии белков p53 и p21, но не полностью препятствовать ему. Полученные данные проливают свет на механизмы действия метформина в клетках мышц и способствуют пониманию процессов адаптации скелетных мышц в условиях значительного накопления в них липидов и/или при ожирении и старении.

Реферат по материалам статьи

Jadhav KS, Dungan CM, Williamson DL. Metformin limits ceramide-induced senescence in C2C12 myoblasts. Mech Ageing Dev. 2013 Nov-Dec;134(11-12):548-59. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.002. Epub 2013 Nov 20.