

Składniki diety oraz metabolity wytwarzane przez mikroflorę jelitową regulują wiele funkcji fizjologicznych ludzkiego organizmu. Niedawno opublikowane wyniki badań w czasopiśmie *Nature* pokazują, że bakterie komensalne produkują *N*-acyloaminy (a wśród nich *N*-acylowane aminokwasy i ich podgrupy) działające jak agoniści ludzkiego receptora GPR119 (Cohen *et al.*, 2017). Receptor ten należy do rodziny receptorów GPCR i jest zaangażowany w sekrecję insuliny stymulowaną glukozą (GSIS) z komórek  $\beta$  wysepek trzustkowych (Soga *et al.*, 2005). Co więcej, aktywacja tego receptora prowadzi do uwalniania hormonu GLP1 przez komórki jelita, który hamuje czynność wydzielniczą przewodu pokarmowego, opóźnia opróżnianie żołądka, a poprzez bezpośredni wpływ na ośrodek sytości w podwzgórzu redukuje ilość przyjmowanego pokarmu i w efekcie przyczynia się do utraty masy ciała (Yea *et al.*, 2009). Dlatego w ostatnich latach GPR119 cieszy się dużym zainteresowaniem ze strony przemysłu farmaceutycznego jako cel terapeutyczny w leczeniu cukrzycy i otyłości. Jednakże wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe związane z aktywacją receptora GPR119 są bardzo skomplikowane i istnieje wiele jego endogennych agonistów, wśród których wymienić można oleoilooetanolamid (OEA) i 2-oleoiloglicerol (2-OG) (Hansen *et al.*, 2011). Lizofosfatydylocholino (LPC), powszechnie występujące w ludzkiej surowicy, również mają zdolność aktywacji receptora GPR119 i regulacji procesu GSIS (**Drzazga *et al.*, 2017a\***).

Celem proponowanego projektu jest potwierdzenie hipotezy, że *N*-acyloaminy (NAA) wytwarzane przez bakterie komensalne bytujące w przewodzie pokarmowym człowieka mogą aktywować nie tylko receptor GPR119, ale również dwa inne receptory zaangażowane w regulację GSIS. Hipoteza jest oparta na badaniach własnych kandydata wskazujących na to, że niektóre LPC mogą być ligandami zarówno receptora GPR119, jak również GPR55 i GPR40 (**Drzazga *et al.*, 2017a\***). OEA i LPC są strukturalnie podobne do wytwarzanych przez mikroflorę jelitową *N*-acyloamin, dlatego wydaje się prawdopodobnym, że te ostatnie również mogą aktywować wszystkie trzy wymienione receptory. Zgodnie z założoną hipotezą NAA mogą mieć znacznie większy wpływ na regulację wydzielania insuliny niż to przewiduje Cohen *et al.* (2017).

*N*-acyloaminy i *N*-acyloaminokwasy (NAAA) są produkowane przez bakterie komensalne jelita, ale oleje jadalne również zawierają duże ich ilości (Bradshaw i Leishman, 2016). Ponadto, w związku z ich właściwościami emulgującymi, NAAA są postrzegane jako potencjalne surfaktanty, które mogą być stosowane jako dodatki do żywności lub w przemyśle farmaceutycznym jako zamiennik siarczanu dodecylu sodu (Perinelli *et al.*, 2016; Bernal *et al.*, 2018). Nie mniej jednak stosowanie NAAA jako dodatków do żywności powinno być poprzedzone starannymi badaniami nad ich cytotoksycznością i innymi właściwościami biologicznymi, które mogłyby być źródłem niepożądanych skutków ubocznych. Z uwagi na to, że większość substancji aktywujących receptory GPCR (OEA, 2-AG, i NAAA) dostaje się do organizmu wraz z dietą, nie można przewidzieć, które czynniki mają większy wpływ na aktywność receptorów obecnych na powierzchni komórek jelita: rodzaj diety, rodzaj spożywanego tłuszczu czy też mikroflora jelitowa. Niezbędne jest więc wykonanie testów porównawczych w celu oceny ich bezpiecznego dawkowania i ogólnego wpływu na ludzki metabolizm komórkowy, szczególnie w kontekście homeostazy węglowodanów.

Spożywanie produktów bogatych w *N*-acyloaminy może być szczególnie korzystne dla osób chorych na cukrzycę ze względu na ich aktywność wobec trzech receptorów (GPR119, GPR55 i GPR40) zaangażowanych w regulację homeostazy glukozy. Porównawcza analiza mechanizmów aktywności biologicznych *N*-acyloamin, OEA i LPC powinna pozwolić na istotny wgląd w podstawowe funkcje komórek jelitowych i trzustkowych. By potwierdzić założenia projektu zastosowane zostaną badania biochemiczne i mikrobiologiczne, ocena uruchamianych komórkowych szlaków sygnałowych oraz analiza funkcjonalna (wydzielanie insuliny i GLP-1).

Wyniki badań otrzymanych w ramach projektu SONATINA mogą znacząco wzbogacić stan wiedzy na temat patofizjologii cukrzycy i wspomóc rozwój nowych metod leczenia lub zapobiegania chorobom metabolicznym. Aktywności biologiczne *N*-acyloamin są w tej chwili znane jedynie pobieżnie, ale możliwość regulacji GPCR przez NAA produkowane przez bakterie komensalne i pochodzące z diety może okazać się strategią godną szczególnej uwagi, ponieważ GPCR stanowią popularne cele terapeutyczne. Proponowane badania pomogą w zgłębieniu wiedzy na temat wpływu bakterii komensalnych i diety na fizjologię człowieka poprzez produkcję niskocząsteczkowych molekuł o właściwościach cząsteczek sygnałowych.

•Cohen *et al.*, *Nature*. 549, 48-53, (2017); •Soga *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*. 326, 744-751, (2005); •Yea *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*. 284, 33833-33840, (2009); •Hansen *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*. 96, E1409-17, (2011); •Drzazga *et al.* *Mol Cell Endocrinol*. (2017a); •Bradshaw & Leishman, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 27, 247-52, (2016); •Bernal *et al.*, *Food Chem*. 239, 189-195, (2018).

**\*publikacje autorstwa kierownika projektu**