

Mô hình ruồi giấm chuyển gene mang kiểu hình hội chứng rối loạn chuyển hóa

Đặng Thị Phương Thảo*, Đào Mỹ Linh, Huỳnh Mẫn Anh, Võ Thị Hạnh Đan



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Hội chứng rối loạn chuyển hóa là tập hợp các rối loạn liên quan tới quá trình biến dưỡng như béo phì, tăng/ giảm huyết áp, rối loạn lipid, tăng/giảm đường huyết,... Hội chứng rối loạn chuyển hóa có nguy cơ cao dẫn đến các bệnh tim mạch, đột quỵ, đái tháo đường- những căn bệnh gây tử vong hàng đầu thế giới. Trong nhiều trường hợp, rối loạn chuyển hóa bắt nguồn từ tiết quá mức insulin hoặc sự kháng insulin-hormone quan trọng nhất trong điều hòa biến dưỡng của cơ thể. Cả hai cơ chế này đều có liên quan đến rối loạn chức năng của tế bào β - nhóm tế bào sinh tổng hợp và tiết insulin. Có nhiều cơ chế dẫn đến hiện tượng trên, trong đó đáng chú ý là rối loạn chức năng ty thể và suy giảm hoạt động hệ thống Ubiquitin proteasome. UCH-L1 là một protein thuộc hệ thống Ubiquitin proteasome và được biểu hiện nhiều ở tế bào β . Các nghiên cứu trước cho thấy giảm chức năng của UCH-L1 dẫn đến thay đổi biến dưỡng và apoptosis tế bào β trong các điều kiện dinh dưỡng khác nhau nhưng cơ chế chưa được hiểu rõ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xây dựng mô hình ruồi biểu hiện các triệu chứng của của hội chứng chuyển hóa thông qua knockdown dUCH (protein tương đồng của UCH-L1 trên ruồi giấm) chuyên biệt tại tế bào thần kinh sinh insulin. Kết quả cho thấy ruồi mô hình có các biến đổi về biến dưỡng, sinh lý cơ thể và kiểu hình tế bào sinh insulin tương đồng với hội chứng rối loạn biến dưỡng ở người. Kết quả này đồng thời gợi ý rằng đây là mô hình phù hợp cho các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của UCH-L1 trong tế bào β , cũng như phù hợp cho xây dựng mô hình ruồi ứng dụng trong mô hình sàng lọc thuốc điều trị bệnh.

Từ khoá: bệnh biến dưỡng, hệ thống Ubiquitin proteasome, tiểu đường, tế bào β , ty thể, UCH-L1

GIỚI THIỆU

Bệnh tiểu đường nói riêng và bệnh rối loạn chuyển hóa nói chung là bệnh mang nhiều triệu chứng của việc rối loạn chuyển hóa như giảm khả năng hấp thu, chuyển hóa carbohydrate, tăng cholesterol trong máu, béo phì,...¹ Hiện nay, cơ chế bệnh vẫn chưa được hiểu rõ và bệnh vẫn chưa có các liệu pháp điều trị triệt để. Do đó, việc xây dựng các mô hình biểu hiện triệu chứng bệnh, đặc biệt là các giai đoạn sớm của bệnh đóng vai trò quan trọng trong việc tìm hiểu cơ chế hình thành bệnh, cũng như sàng lọc các hợp chất và thuốc trong điều trị bệnh.

Sự hình thành các bệnh biến dưỡng có liên quan tới sự rối loạn trong hàm lượng các hormone điều hòa biến dưỡng, trong đó insulin là hormone quan trọng nhất. Sự thiếu hụt hoặc dư thừa insulin thường bắt nguồn từ sai hỏng chức năng của tế bào β - nhóm tế bào sinh tổng hợp loại hormone này². Hiện nay, có nhiều cơ chế liên quan đến rối loạn chức năng tế bào β đã được ghi nhận. Trong số đó, sự suy giảm chức năng của hệ thống Ubiquitin Proteasome (Ubiquitin proteasome system-UPS) và sai hỏng chức năng ty thể được công nhận rộng rãi³. Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) là một protein thuộc UPS

với chức năng chính là tháo, gắn nhãn ubiquitin và ổn định lượng monoubiquitin trong tế bào. UCH-L1 được biểu hiện nhiều ở tế bào β , đồng thời các nghiên cứu *in vitro* cho thấy giảm biểu hiện UCH-L1 làm tăng hiện tượng apoptosis ở tế bào β trong điều kiện ngộ độc lipid (lipid toxicity)⁴. Trên mô hình chuột, giảm UCH-L1 làm tế bào β nhạy cảm hơn với ngộ độc IAPP (IAPP toxicity) và làm chết tế bào β trong điều kiện này⁵.

Ruồi giấm là mô hình được sử dụng từ lâu trong nghiên cứu chức năng gene và cơ chế bệnh trên người. Đây là mô hình được hiểu rõ về mặt sinh lý và di truyền, có vòng đời ngắn và khả năng sinh sản tốt, do đó cho phép rút ngắn thời gian thí nghiệm và thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn. Bên cạnh đó, ruồi có nhóm tế bào thần kinh sinh insulin (Insulin producing cells- IPCs) có vai trò tương tự như tế bào β ở người, các protein insulin-like peptide 2, 3, 5 (ILP2, 3, 5) tương đồng với insulin. Các quá trình sinh tổng hợp và truyền tín hiệu insulin cũng có tính bảo tồn cao giữa người và ruồi⁶. Nhiều nghiên cứu cho thấy, sự thiếu hụt ILPs và chết IPCs làm ruồi giấm có những triệu chứng tương tự như bệnh biến dưỡng ở người như: tăng đường huyết, suy giảm khả năng tích trữ

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Liên hệ

Đặng Thị Phương Thảo, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: thaodp@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 22-7-2020
- Ngày chấp nhận: 02-11-2020
- Ngày đăng: 09-11-2020

DOI: 10.32508/stdjns.v4i4.929



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Thảo D T P, Linh D M, Anh H M, Đan V T H. **Mô hình ruồi giấm chuyển gene mang kiểu hình hội chứng rối loạn chuyển hóa.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(4):811-817.

glycogen, tăng hàm lượng lipid trong cơ thể⁷. Ngoài ra, ở ruồi có protein dUCH (Drosophila ubiquitin carboxyl hydrolase) tương đồng với UCH-L1 ở người. Từ những cơ sở trên, chúng tôi tiến hành xây dựng mô hình ruồi giảm chuyển gene mang kiểu hình của hội chứng rối loạn chuyển hóa thông qua việc knockdown protein dUCH chuyên biệt tại IPCs và đánh giá các chỉ tiêu sinh lý, năng lượng của cơ thể, cũng như kiểu hình của tế bào.

VẬT LIỆU- PHƯƠNG PHÁP

Các dòng ruồi sử dụng và môi trường nuôi

Các dòng ruồi bố mẹ được duy trì trên môi trường chứa 0.8% agar, 5% sucrose, 5% nấm men, 3% sữa bột tại 25°C. Dòng ruồi RNAi mang trình tự UAS-dUCH.IR (mã v26468, Vienna Drosophila Resource Center-VDRC) được sử dụng để knockdown dUCH theo cơ chế của RNA can thiệp (RNA interference). Hiệu quả knockdown gene *dUCH* của dòng ruồi này đã được chứng minh trong các nghiên cứu trước đó⁸. Dòng ruồi RNAi mang trình tự UAS-GFP-IR (kí hiệu 9331, Bloomington Drosophila Stock Center-BDSC) được sử dụng lai tạo dòng đối chứng. Dòng ruồi mang trình tự UAS-mitoGFP (8442, BDSC) được sử dụng để biểu hiện GFP tại ty thể. Các dòng ruồi này được định hướng biểu hiện chuyên biệt tại tế bào thần kinh sinh insulin bằng ILP2-GAL4 (48030, BDSC). Dòng ruồi knockdown dUCH chuyên biệt tại IPCs là F1 của phép lai 48030 và v26468, mang kiểu gene ILP2-GAL4>UAS-dUCH-IR (viết tắt ILP2>dUCH-IR). Dòng ruồi đối chứng là F1 của phép lai giữa 48030 và 9331, có kiểu gene ILP2-GAL4>UAS-GFP-IR (viết tắt ILP2>GFP-IR). Để quan sát kiểu hình ty thể trên dòng ruồi knockdown dUCH và dòng ruồi đối chứng, chúng tôi tiến hành lai tạo dòng ruồi mang kiểu gene ILP2-GAL4>UAS-mitoGFP, UAS-dUCH-IR và ILP2-GAL4>UAS-mitoGFP, +.

Nhằm ổn định các điều kiện về dinh dưỡng, ruồi thí nghiệm được nuôi trên môi trường tổng hợp Mix Formula 4-24[®] Instant Drosophila Medium (mã số #173200), với tỷ lệ 1g môi trường: 4ml nước cất từ giai đoạn phôi đến hết thời gian thí nghiệm. Ngoài ra, để đảm bảo hoạt động của hệ thống GAL4-UAS và giảm thiểu các ảnh hưởng lên sinh lý của ruồi, ruồi F1 được nuôi tại 28°C⁹. Chỉ ruồi đực từ 6-8 ngày tuổi được sử dụng trong thí nghiệm để tránh các tác động do sinh sản.

Đánh giá lượng trehalose, glycogen, triacylglycerol và lipid trong toàn cơ thể

Đánh giá được thực hiện tương tự như quy trình được công bố trước đây của Van Hadel và cộng sự^{10,11}.

Nhóm ruồi (5con/mẫu) được đồng hóa trong PBS-0.05% Tween 20. Sau đó, carbohydrate, glycogen, lipid được phân tách ra khỏi hỗn hợp tương ứng với các dung môi khác nhau lần lượt là methanol, Na₂SO₄ 10% và chloroform. Carbohydrate được sử dụng để định lượng trehalose thông qua phản ứng với 1N HCl, 1N NaOH và anthrone. Glycogen được định lượng thông qua phản ứng anthrone. Triacylglycerol được định lượng bằng Triacylglycerol Reagent (T2449, Sigma Aldrich) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Lipid được đánh giá qua phản ứng với vanillin. Thí nghiệm được lặp lại 8 nhóm cho mỗi dòng ruồi.

Kiểm tra khả năng kháng đói

Nhóm gồm 10 ruồi đực được chuyển vào ống chứa 1% agar. Ruồi được thay môi trường 12 giờ một lần, ruồi chết được đếm sau mỗi 6 giờ. Thí nghiệm được lặp lại với 10 nhóm ruồi cho mỗi dòng.

Kiểm tra cân nặng của ruồi

Nhóm 10 ruồi đực được gây mê và cân bằng cân phân tích (Sartorius, Đức), sau đó tính khối lượng trung bình cho từng con. Thí nghiệm được lặp lại với 8 nhóm ruồi cho mỗi dòng.

Nhuộm miễn dịch huỳnh quang

IPCs được nhuộm với kháng thể kháng ILP2 (nhận từ giáo sư M.Brown, Athens, GA), chuyên biệt cho IPCs với tỷ lệ 1:450. Hình thái ty thể được quan sát thông qua tín hiệu GFP được nhuộm với kháng thể kháng GFP (#598, MBL, Nhật Bản), tỷ lệ 1:250. Quy trình nhuộm được thực hiện như công bố trước đây của Hiệp và cộng sự⁸. Hình ảnh được chụp thông qua kính hiển vi huỳnh quang ECLIPSE NI-U.

Xử lý dữ liệu

Số liệu được thu nhận và xử lý bằng phần mềm Graph-Pad Prism 8. Kết quả kiểm tra khả năng kháng đói được xử lý bằng Log-rank test, các kết quả khác được xử lý bằng t-test. Số liệu được trình bày với giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

KẾT QUẢ

Mô hình ruồi knockdown dUCH tại tế bào thần kinh sinh insulin mang các bất thường trong biến dưỡng và sinh lý cá thể

Hội chứng rối loạn biến dưỡng được đặc trưng bởi sự thay đổi trong các tích trữ năng lượng của cơ thể. Do đó, bước đầu tiên trong quá trình đánh giá mô hình ruồi knockdown dUCH tại tế bào IPCs, chúng tôi tiến hành đánh giá các chỉ tiêu sinh lý và biến dưỡng của cơ thể ruồi.

Ở ruồi, sau khi ăn, dưới tác động của các Insulin-like peptide (ILPs), các tế bào mô mỡ, mô cơ tiến hành hấp thụ glucose, amino acid, acid béo từ hemolymph. Tại đây, glucose, amino acid, acid béo được chuyển hóa thành glycogen- dạng tích trữ chính của carbohydrate, triacylglycerol- dạng tích trữ chính của lipid. Một phần glucose được chuyển hóa thành trehalose- dạng đường chính tuần hoàn trong hemolymph, tương tự như glucose trong máu ở người¹². Do đó, chúng tôi tiến hành đánh giá quá trình biến dưỡng ở ruồi mô hình thông qua ghi nhận các chỉ số về hàm lượng glycogen, trehalose, triacylglycerol và lipid tổng. Kết quả thực nghiệm cho thấy ruồi knockdown dUCH có các chỉ tiêu biến dưỡng bất thường. Cụ thể, ruồi knockdown dUCH có hiện tượng tăng glycogen (Bảng 1, ****p<0.05), tuy nhiên lại làm giảm mạnh trehalose (Bảng 1, ***p<0.001). Bên cạnh đó, knockdown dUCH tại IPCs, không làm thay đổi lượng TAG (Bảng 1, ns p>0.05), nhưng lại làm tăng đáng kể lượng lipid của cơ thể (Bảng 1, ****p<0.0001).

Song song với việc kiểm tra các chỉ tiêu biến dưỡng của ruồi mô hình, chúng tôi cũng kiểm tra các chỉ tiêu sinh lý chung của cơ thể ruồi, bao gồm cân nặng và khả năng kháng đói. Kết quả cho thấy, khối lượng ruồi mô hình không thay đổi (Bảng 1, ns, p>0.05) nhưng khả năng kháng đói của ruồi tăng so với ruồi đối chứng ($\Delta t=1.9h$ giờ, *p<0.05, Bảng 1)

Ruồi knockdown dUCH mang kiểu hình ty thể bất thường tại tế bào sinh insulin, IPCs

Sự thay đổi trong biến dưỡng ở dòng knockdown dUCH tại IPCs cho thấy sự rối loạn quá trình tổng hợp và/ hoặc tiết các ILPs- quá trình mà ty thể đóng vai trò quan trọng. Ty thể sản xuất ATP- cung cấp năng lượng cho quá trình tổng hợp và tiết insulin. Bên cạnh đó, nhiều sản phẩm thứ cấp từ hoạt động của ty thể là phân tử tín hiệu cho việc tiết insulin¹³. Do đó, chúng tôi tiến hành đánh giá ảnh hưởng của knockdown dUCH ty thể, bước đầu là đánh giá lên hình thái.

Chúng tôi nhận thấy mật độ ty thể ở dòng ruồi knockdown dUCH có xu hướng tăng so với dòng đối chứng. Điều này thể hiện qua việc ở dòng đối chứng, ở phần lớn diện tích tế bào, ty thể tồn tại với mật độ thấp và chỉ tập trung thành lớp dày tại một vùng nhỏ trong tế bào (Hình 1A). Trong khi đó, ở dòng knockdown dUCH tồn tại nhiều vùng mà tại đó ty thể tạo thành lớp dày quanh tế bào. Ngoài ra, ở dòng ruồi này, tại nhiều vị trí, ty thể tập trung với mật độ lớn tạo thành các điểm sáng có cường độ cao (Hình 1B). Kết quả này gợi ý sự hoạt động quá tải của ty thể bên trong tế bào.

Ruồi knockdown dUCH có sự suy giảm số lượng tế bào sinh insulin, IPCs

Sự gia tăng ty thể có nhiều khả năng dẫn đến rối loạn chức năng và apoptosis tế bào¹⁴. Do đó, trong thí nghiệm tiếp theo, chúng tôi tiến hành kiểm tra số lượng IPCs ở các dòng ruồi. Ở ruồi, IPCs tập trung thành cụm 14 tế bào tại não, số lượng IPCs được đánh giá thông qua nhuộm miễn dịch huỳnh quang với kháng thể kháng ILP2. Kết quả cho thấy ruồi knockdown dUCH tế bào có hiện tượng giảm, mất tế bào sinh insulin (Hình 2, Bảng 2).

THẢO LUẬN

Các nghiên cứu trước đây cho thấy UCH-L1 đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của tế bào β và có liên quan đến bệnh tiểu đường, tuy nhiên cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ.

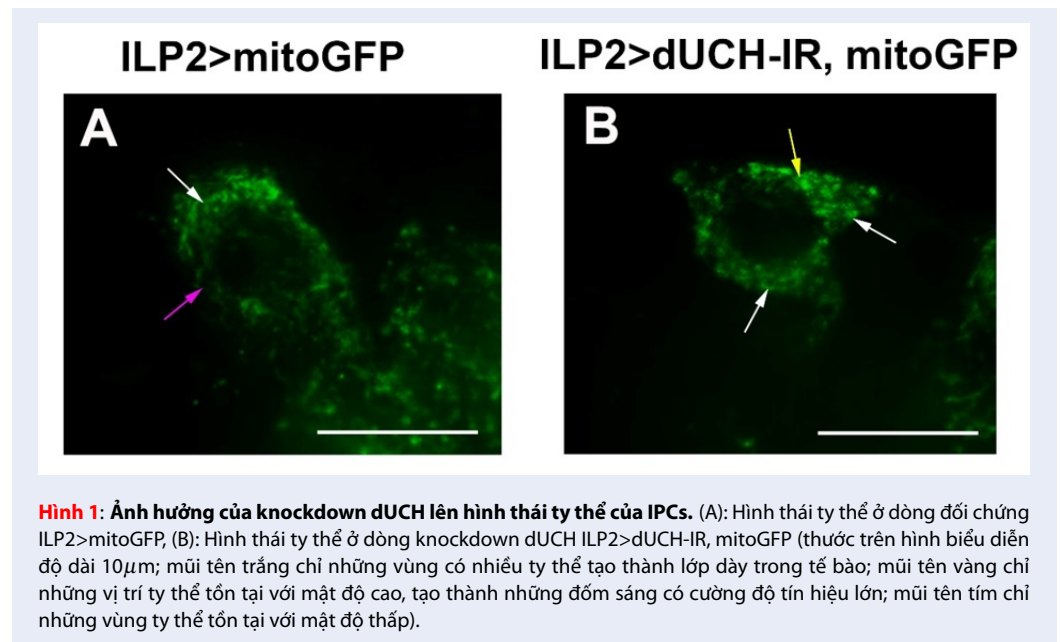
Trong nghiên cứu này, mô hình ruồi knockdown dUCH chuyên biệt tại IPCs của chúng tôi cho thấy những sự rối loạn trong quá trình điều hòa chuyển hóa carbohydrate và lipid, những đặc điểm này có sự tương quan với các hội chứng biến dưỡng ở người ở cả mức độ cơ thể và tế bào (Bảng 3).

Kết quả về giảm số lượng IPCs trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đó của Chu và cộng sự rằng giảm biểu hiện của UCH-L1 làm gia tăng tín hiệu Caspase 3 tại tế bào β trong điều kiện *in vitro*⁴. Hiện tượng này có thể bắt nguồn từ sự tăng cường hoạt động của ty thể- được thể hiện qua sự tăng tín hiệu bào quan này. Kết quả này đồng thời phù hợp với những thay đổi về mặt biến dưỡng carbohydrate bao gồm: sự tăng hàm lượng glycogen-carbohydrate tích trữ và giảm hàm lượng trehalose- carbohydrate tuần hoàn, đồng thời có thể gợi ý sự tăng hàm lượng ILP2- ILP chính hoạt hóa quá trình hấp thụ carbohydrate¹³. Thay đổi trong hoạt động của IPCs cũng là nguyên nhân dẫn tới những rối loạn về biến dưỡng lipid (Bảng 1 và 3). Ngoài ra, sự gia tăng về hàm lượng năng lượng tích trữ dưới dạng glycogen, lipid trong tế bào mặc dù không đủ để cho thấy sự thay đổi về mặt thống kê trên khối lượng, nhưng làm tăng đáng kể khả năng kháng đói của ruồi.

Tóm lại, knockdown dUCH chuyên biệt tại IPCs làm rối loạn hoạt động của ty thể, đồng thời gây suy giảm số lượng tế bào. Đây là nguyên nhân dẫn đến những thay đổi trong quá trình biến dưỡng và sinh lý ruồi. Các kết quả này đồng thời gợi ý tiềm năng của mô hình trong nghiên cứu sâu hơn cơ chế liên quan tới bệnh tiểu đường type 2 và các bệnh biến dưỡng khác.

Bảng 1: Bất thường trong các chỉ tiêu biến dưỡng của ruồi mô hình knockdown dUCH

Tiêu chí	Tỷ lệ khác biệt so với dòng đối chứng	Giá trị p-value
Hàm lượng glycogen	Tăng 28,3%	*, p=0.0113
Hàm lượng trehalose	Giảm 38.9%	***, p=0.0007
Hàm lượng lipid tổng	Giảm 22.5%	****, p<0.0001
Hàm lượng triacylglyceryl	Tăng 6.0%	ns, p=0.4890
Khối lượng	Tăng 3.0%	ns, p=0.2356
Khả năng kháng đói	Tăng khoảng 1.9h	***, p=0.0007



Bảng 2: Số lượng tế bào thần kinh sinh insulin ở ruồi knockdown dUCH

Dòng ruồi	Số lượng tế bào trung bình	Mức độ khác biệt	p-value
ILP2>GFP-IR	14 tế bào	Giảm 2 tế bào	****, p<0.0001
ILP2>dUCH-IR	12 tế bào		

KẾT LUẬN

Mô hình ruồi knockdown dUCH tại IPCs mang các kiểu hình các hội chứng rối loạn chuyển hóa như tăng tích trữ glycogen, giảm trehalose tuần hoàn, tăng lipid, suy giảm số lượng tế bào sinh insulin và tăng cường hoạt động ty thể. Kết quả nghiên cứu này đóng góp những bằng chứng mới trong cơ chế hoạt động của UCH-L1 trong tế bào β , cũng như mối liên quan của UCH-L1 với bệnh tiểu đường nói riêng và bệnh biến dưỡng nói chung. Kết quả mở ra các nghiên cứu ứng dụng mô hình ruồi knockdown dUCH tại IPCs trong các nghiên cứu cơ chế bệnh tiểu đường,

bệnh biến dưỡng và cũng như các nghiên cứu sàng lọc thuốc trị bệnh.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

dUCH: *Drosophila* Ubiquitin carboxyl hydrolase

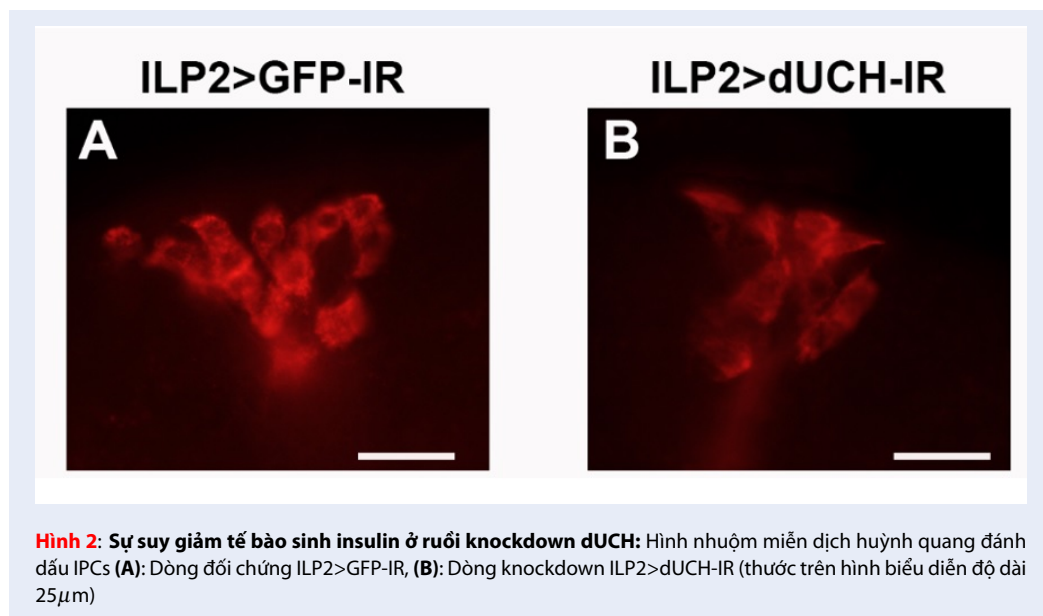
IPCs: Insulin-producing cells

ILPs: Insulin-like peptides

ns: not significant

UPS: Ubiquitin proteasome system

UCH-L1: Ubiquitin carboxyl hydrolase-L1



Hình 2: Sự suy giảm tế bào sinh insulin ở ruồi knockdown dUCH: Hình nhuộm miễn dịch huỳnh quang đánh dấu IPCs (A): Dòng đối chứng ILP2>GFP-IR, (B): Dòng knockdown ILP2>dUCH-IR (thuốc trên hình biểu diễn độ dài 25µm)

Bảng 3: Tương quan giữa các đặc điểm của hội chứng biến dưỡng ở người và ở mô hình ruồi knockdown dUCH tại IPCs

Tiêu chí	Đặc điểm ở người bị rối loạn chuyển hóa	Đặc điểm trên mô hình ruồi knockdown dUCH tại IPCs	Ghi chú
Hàm lượng glycogen tích trữ	Tăng hoặc giảm lượng glycogen tích trữ	Tăng lượng glycogen	Ruồi biểu hiện triệu chứng của hội chứng rối loạn chuyển hóa ¹⁴
Hàm lượng đường huyết	Tăng hoặc giảm lượng glucose tuần hoàn trong máu	Giảm lượng trehalose trong hymolymph	
Hàm lượng triacyl glycerol	Tăng	Không thay đổi	Sự tăng hàm lượng lipid tổng nhưng không thay đổi hàm lượng TAG có thể là do sự gia tăng của acid béo tự do và cholesterol ở ruồi knockdown dUCH
Hàm lượng cholesterol	Tăng		
Khối lượng	Béo phì hoặc suy dinh dưỡng	Không thay đổi	
Khả năng kháng đói	Không có thông tin	Tăng	Khả năng kháng đói của ruồi tăng đại diện cho sự tăng năng lượng tích trữ hoặc sự giảm tốc độ giải phóng năng lượng tích trữ ¹⁵
Tế bào β	Rối loạn chức năng tế bào β	Thay đổi chức năng IPCs: + Thay đổi hoạt động ty thể + Suy giảm số lượng tế bào	Ruồi knockdown biểu hiện triệu chứng chung của nhiều hội chứng biến dưỡng

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam đoan rằng họ không có xung đột lợi ích

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nghiên cứu này được thiết kế bởi tác giả Đặng Thị Phương Thảo và Đào Mỹ Linh.

Tác giả Đào Mỹ Linh, Huỳnh Mẫn Anh, Võ Thị Hạnh Đan tham gia thu thập số liệu thí nghiệm và xử lý kết quả.

Tác giả Đặng Thị Phương Thảo và Đào Mỹ Linh tham gia viết bản thảo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này tài trợ bởi Quỹ Nafosted trong khuôn khổ đề tài 108.02-2019.10 và tài trợ một phần bởi Grants-in-Aid trong JSPS Core-to-Core program, B. Asia–Africa Science Platforms.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hudish LI, Reusch JE, Sussel L. β cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(9). PMID: 31424428. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI129188>.
2. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*. 2005;26(2):19.
3. Muoio DM, Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(3):193–205. PMID: 18200017. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm2327>.
4. Chu K, Li H, Wada K, Johnson J. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 is required for pancreatic beta cell survival and function in lipotoxic conditions. *Diabetologia*. 2012;55(1):128–140. PMID: 22038515. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2323-1>.
5. Costes S, Gurlo T, Rivera JF, Butler PC. UCHL1 deficiency exacerbates human islet amyloid polypeptide toxicity in β -cells: evidence of interplay between the ubiquitin/proteasome system and autophagy. *Autophagy*. 2014;10(6):1004–1014. PMID: 24879150. Available from: <https://doi.org/10.4161/aut.28478>.
6. Brogiolo W, Stocker H, Ikeya T, Rintelen F, Fernandez R, Hafén E. An evolutionarily conserved function of the *Drosophila* insulin receptor and insulin-like peptides in growth control. *Current biology*. 2001;11(4):213–221. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00068-9).
7. Haselton A, Sharmin E, Schrader J, Sah M, Poon P, Fridell Y-WC. Partial ablation of adult *Drosophila* insulin-producing neurons modulates glucose homeostasis and extends life span without insulin resistance. *Cell cycle*. 2010;9(15):3135–3143. PMID: 20699643. Available from: <https://doi.org/10.4161/cc.9.15.12458>.
8. Tran HH, Dang SN, Nguyen TT, Huynh AM, Dao LM, Kamei K, et al. *Drosophila* ubiquitin C-terminal hydrolase knockdown model of Parkinson's disease. *Scientific reports*. 2018;8(1):1–14. PMID: 29535397. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22804-w>.
9. Duffy JB. GAL4 system in *Drosophila*: a fly geneticist's Swiss army knife. *Genesis*. 2002;34(1-2):1–15. PMID: 12324939. Available from: <https://doi.org/10.1002/gene.10150>.
10. Handel EV. Rapid determination of glycogen and sugars in mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc*. 1985;1(3):299–301.
11. Handel EV. Rapid determination of total lipids in mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc*. 1985;1(3):302–304.
12. Mattila J, Hietakangas V. Regulation of carbohydrate energy metabolism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 2017;207(4):1231–1253.
13. Semaniuk UV, Gospodaryov DV, Feden'ko KM, Yurkevych IS, Vaiserman AM, Storey KB, et al. Insulin-like peptides regulate feeding preference and metabolism in *Drosophila*. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1083. PMID: 30197596. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01083>.
14. Ma ZA, Zhao Z, Turk J. Mitochondrial dysfunction and β -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Experimental diabetes research*. 2012; PMID: 22110477. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/703538>.
15. Tennessen JM, Barry WE, Cox J, Thummel CS. Methods for studying metabolism in *Drosophila*. *Methods*. 2014;68(1):105–115. PMID: 24631891. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.02.034>.
16. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *Journal of Endocrinology*. 2018;238(3):R131–R141. PMID: 29875163. Available from: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0120>.

Transgenic *Drosophila melanogaster* model of metabolic disorders

Thao Thi Phuong Dang*, Linh My Dao, Anh Man Huynh, Dan Thi Hanh Vo



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a collection of disorders related to metabolisms such as obesity, lipid disorders, hyper/hypoglycemia, ... Metabolic syndrome can lead to cardiovascular diseases, strokes, and diabetes - the leading death causes in the world. In many cases, metabolic disorders are original by the redundant/ reduction of insulin- the most important hormone in metabolism regulation. Both of them are involved in β -cells dysfunction. Many mechanisms related to this phenomenon has been approved, notably mitochondrial dysfunction and the Ubiquitin proteasome system impairment. UCH-L1 is a protein belonging to the Ubiquitin proteasome system and highly expressed in β cells. Previous studies reported that decrease UCH-L1 function can alter metabolism and lead to β cell apoptosis under various nutritional conditions, however, the mechanism has not been clarified. In this study, we proposed a *Drosophila melanogaster* model that expresses many symptoms of metabolic syndrome, by knocking down dUCH (*Drosophila* homolog of UCH-L1) specifically in Insulin-producing cells. Our fruit fly model had abnormal metabolism, physiology, loss of insulin-producing cells, and mitochondria over-workload, similar to metabolic syndrome in humans. These results suggested that this model is suitable for further studies on the role of UCH-L1 in β cells, as well as a potential model in metabolism diseases' drug screening.

Key words: metabolic syndrome, Ubiquitin proteasome system, diabetes, β cell, mitochondria, UCH-L1

University of Science, VNU-HCM,
Vietnam

Correspondence

Thao Thi Phuong Dang, University of Science, VNU-HCM, Vietnam
Email: thaodp@hcmus.edu.vn

History

- Received: 22-7-2020
- Accepted: 02-11-2020
- Published: 09-11-2020

DOI :10.32508/stdjns.v4i4.929



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Dang T T P, Dao L M, Huynh A M, Vo D T H. **Transgenic *Drosophila melanogaster* model of metabolic disorders.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(4):811-817.