



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0196

Neuroendokrinná regulácia energetického metabolizmu v modeli *Drosophila melanogaster*

Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Martina Gáliková, PhD.**

Príjemca **Ústav zoológie SAV, v. v. i.**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav zoológie SAV, v. v. i.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Projekt nemal zahraničného spoluriešiteľa. Avšak v rámci experimentov spolupracoval so zahraničnými inštitúciami.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Projekt mal charakter základného výskumu a nebolo v ňom plánované podať patentovú prihlášku, vynálezy alebo úžitkové vzory.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Gáliková, M., Klepsatel, P. Endocrine control of glycogen and triacylglycerol breakdown in the fly model. In Seminars in Cell and Developmental Biology, 2023, vol. 138, p. 104-116. ISSN 1084-9521. (2023: 7,73-IF, Q1-SJR). Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2022.03.034> Typ: ADCA

Klepsatel, P., Knoblochová, D., Dharnikota, M., Vidlička, L., Gáliková, M. Developmental plasticity of thermal performance curve for reproduction in *Drosophila melanogaster*. In Evolution, 2023, vol. 77, no. 12, p. 2606-2618. (2022: 3.3 - IF, Q2 - JCR, 1.503 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0014-3820. Dostupné na: <https://doi.org/10.1093/evolut/qp177> Typ: ADCA

Gáliková, M., Klepsatel, P. Ion transport peptide regulates energy intake, expenditure, and metabolic homeostasis in *Drosophila*. In Genetics, 2022, vol. 222, no. 4, iyac 150, p. [1-19]. (2021: 4.402 - IF, Q2 - JCR, 2.212 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0016-6731. Dostupné na: <https://doi.org/10.1093/genetics/iyac150> Typ: ADCA

Kormanová, L., Levarski, Z., Minich, A., Varga, V., Levarská, L., Struhárňanská, E., Turňa, J., Stuchlík, S. (2023): Novel expression system based on enhanced permeability of *Vibrio natriegens* cells induces by D,D- carboxypeptidase overexpression, In World Journal of Microbiology & Biotechnology. - Roč. 39, č. 10 (2023), s. Nestr. [1-14], art. no. 277 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-023-03723-z>

Klepsatel, P, Gáliková, M. Developmental temperature affects thermal dependence of locomotor activity in *Drosophila*. In *Journal of Thermal Biology*, 2022, vol. 103, art. no. 103153. (2021: 3.189 - IF, Q1 - JCR, 0.644 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0306-4565. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2021.103153> Typ: ADCA

Klepsatel, P, Girish, T.N. , Gáliková, M. Acclimation temperature affects thermal reaction norms for energy reserves in *Drosophila*. In *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, art. no. 21681. (2019: 3.998 - IF, Q1 - JCR, 1.341 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2020 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 2045-2322. Dostupné na: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78726-z> Typ: ADCA

Uplatnenie výsledkov projektu

V súlade s plánom sa náš projekt venoval základnému výskumu metabolizmu vinných mušiek drozofil (*Drosophila melanogaster*). Naše výsledky významne prispeli k objasneniu nových metabolických regulácií mušiek. Vzhľadom na časté využitie drozofil v základnom i aplikovanom výskume má náš objav dosah na rôzne oblasti biológie, ktoré využívajú tento model. Rozvoj poznania environmentálnych i neuroendokrinných regulácií metabolizmu je dôležitý predovšetkým pre základný výskum. Má však implikácie i pre biomedicínu, najmä vzhľadom na celosvetovo rozšírené využitie mušiek v modelovaní ľudských metabolických ochorení, ako je napríklad obezita, cukrovka, a rôzne metabolické ochorenia spôsobené hormonálnou nerovnováhou. Pochopenie metabolických regulácií environmentálnymi faktormi je tiež dôležité pre modelovanie dopadu klimatických zmien na prežívanie a geografické rozšírenie hmyzu. V neposlednom rade má výskum neuroendokrinných metabolických regulácií dopad na vývoj nových insekticídov zameraných na blokovanie esenciálnych signálnych dráh hmyzu.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Drozofila obyčajná je mimoriadne populárnym modelom pre rôzne oblasti základného i aplikovaného výskumu v biológii. Poskytuje mnoho výhod, ako napríklad malá veľkosť, nenáročnosť na chov, krátky cyklus a veľké množstvo potomstva. Najvýznamnejšou výhodou sú však najmä unikátne možnosti génového inžinierstva, ktoré tento model poskytuje. V našom projekte sme využili tieto výhody drozofil na štúdium metabolických regulácií. Keďže základné metabolické procesy sú vysoko evolučne konzervované, mnohé z poznatkov získaných na drozofilách majú význam i pre pochopenie analogických procesov u iných organizmov, vrátane človeka. Z tohto dôvodu sa drozofily často používajú nielen pre štúdium metabolizmu, ale i pre výskum jeho porúch vedúcich k rôznym ľudským ochoreniam - od obezity a cukrovky až po metabolický syndróm.

Ako je dokumentované v zozname publikácií, náš projekt viedol k objasneniu metabolických regulácií na niekoľkých úrovniach, od vplyvu environmentálnych faktorov až po objav nových neuroendokrinných regulácií. V súlade s hlavnými cieľmi projektu, k najdôležitejším výsledkom projektu patrí charakterizácia nového katabolického regulátora, hormónu ion transport peptide (ITP). Zamerali sme sa predovšetkým na úlohy tohto peptidu v regulácii príjmu a výdaja energie a v katabolizme tukových a glykogénových rezerv. Dokázali sme, že ITP u mušiek pôsobí veľmi podobne ako u človeka hormón glukagón. ITP totiž zvyšuje množstvo glukózy, znižuje tukové a glykogénové zásoby, znižuje chuť do jedla i rýchlosť trávenia a zvyšuje rýchlosť metabolizmu. Zistili sme, že k cieľovým tkanivám tohto hormónu patrí tiež žľaza nazývaná corpora cardiaca. ITP reguluje sekréciu endokrinného faktoru zvaného Adipokinetický hormón, ktorý však nezodpovedá za lipolytické účinky ITP. Skúmali sme tiež potenciálne tkanivovo-špecifické úlohy ITP génu, vrátane tkanivovo-špecifických úloh jeho izoforiem a receptora. Naše výsledky ukázali, že ITP je mimoriadne pleiotrofným hormónom a interaguje so tiež so signálnymi dráhami iných hormónov. ITP, podobne ako mnohé iné hormóny riadiace metabolizmus, reaguje veľmi citlivo na environmentálne impulzy. Metabolizmus drozofil totiž závisí vo veľkej miere od vonkajšieho prostredia, vrátane podmienok, ktorým boli mušky vystavené ešte počas ich skorého vývinu. Environmentálne faktory ovplyvňujú metabolické procesy nielen priamo (krátkodobu), ale tiež cez rôzne dlhodobé vplyvy a adaptácie, ktoré sú sprostredkované okrem iného i rôznymi endokrinnými faktormi. Náš projekt prispel i k objasneniu týchto regulácií, teda k objasneniu vzťahov medzi podmienkami prostredia, endokrinnými faktormi a energetickým

metabolizmom.

Projekt splnil stanovené ciele, viedol k 6 publikáciám v rešpektovaných zahraničných časopisoch (impakt faktory od 3,1 do 7,7) z rešpektovaných vydavateľstiev. Publikovali sme tiež niekoľko ďalších prác v nekontrolovaných časopisoch a zborníkoch. Projekt tiež viedol k niekoľkým vyvolaným projektom členiek a členov riešiteľského kolektívu, vrátane troch ďalších APVV projektov, ERC preklenovacieho grantu a Veľkého projektu pre excelentných výskumníkov (z Plánu obnovy a odolnosti). Vďaka tomuto APVV projektu sme mohli v našich laboratóriách školiť 22 študentiek a študentov (bakalárskeho, magisterského a doktorandského stupňa) a zúčastniť sa 18 popularizačných aktivít.

Súhrnne si dovoľíme povedať, že projekt splnil stanovené vedecké ciele, prispel k rozvoju základného výskumu metabolizmu na vinných muškách, k vzdelávaniu študentov a študentiek a k rozvoju povedomia o význame základného výskumu na modelových organizmoch.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The fruit fly *Drosophila melanogaster* is an extremely popular model for various areas of basic and applied research in biology. It offers many advantages, such as small size, ease of cultivation, short life cycle, and high offspring numbers. However, the most significant advantage of this model is the vast array of genetic engineering methods it provides. In our project, we utilized these advantages of flies to study the control of energy homeostasis. Since fundamental metabolic processes are highly evolutionarily conserved, many insights gained from studies on fruit flies are also important for understanding similar processes in other organisms, including humans. For this reason, fruit flies are frequently used not only to study metabolism but also to investigate metabolic disorders that lead to various human diseases—ranging from obesity and diabetes to metabolic syndrome.

As documented in the list of publications, our project has led to the elucidation of metabolic regulations at several levels, from the influence of environmental factors to the discovery of new hormonal regulations in flies. Aligned with the main objectives of the project, one of our key achievements is the characterization of a novel catabolic regulator, the hormone Ion Transport Peptide (ITP). Our research primarily focused on the role of this peptide in energy intake and expenditure, as well as in the catabolism of fat and glycogen reserves. Our findings indicate that ITP functions similarly to the hormone glucagon in humans.

Specifically, ITP elevates glucose levels, reduces fat and glycogen stores, suppresses appetite, slows digestion, and boosts metabolic rate. We identified the corpora cardiaca as one of the primary target tissues for ITP, where it regulates the secretion of the endocrine factor Adipokinetic Hormone. However, this does not account for ITP's lipolytic effects. We further explored tissue-specific roles of the ITP gene and its receptor, revealing that ITP is an exceptionally pleiotropic hormone and interacts with the signaling pathways of other hormones. Like many metabolic hormones, ITP is highly responsive to environmental stimuli. The metabolism of fruit flies is significantly influenced by environmental conditions, including those experienced during early development. Our project also shed light on how environmental factors, directly and indirectly, modulate metabolism through long-term impacts and adaptations, likely mediated by various endocrine factors. This research has enhanced our understanding of the intricate relationships between environmental conditions, endocrine factors, and energy metabolism in fruit flies.

The project successfully achieved its objectives, resulting in six publications in esteemed international journals (with impact factors ranging from 3.1 to 7.7) from reputable publishers. It also yielded numerous other publications in both domestic and international journals and conference proceedings. Additionally, the project catalyzed several follow-up initiatives by research team members, including three SRDA projects, an ERC Bridging Grant, and the Large Projects for Excellent Researchers (supported by the Recovery and Resilience Plan). Thanks to this SRDA project, we were able to train 22 students across bachelor's, master's, and doctoral levels in our laboratories and execute 18 outreach activities.

In summary, the project successfully met its scientific objectives, enhancing our understanding of metabolic regulation in the fruit fly model. It also made significant contributions to the education of students and emerging researchers while simultaneously increasing public awareness of the importance of basic research using model organisms.