

## Abstrakt

Obezita, jakožto jeden z nejzávažnějších zdravotních problémů 21. století, vzniká často v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Příjem tuků pak hraje v rozvoji obezity důležitou roli částečně proto, že tuky jsou ve srovnání s ostatními makronutrienty nejkoncentrovanějším zdrojem energie. Zdravotní dopady konkrétní diety však nezáleží pouze na absolutním množství přijatých tuků. Důležitá je také kompozice mastných kyselin, přičemž nasycené mastné kyseliny (**SFA**) jsou kvůli svým prozánětlivým a lipotoxickým účinkům obecně považovány za méně zdravé, zatímco mononenasyčené (**MUFA**) a polynenasycené mastné kyseliny (**PUFA**) představují zdravější alternativu, protože jsou v organizmu pohotově oxidovány a nenarušují fyziologické vlastnosti buněčných membrán. Zcela unikátní třídu lipidů pak představují *n*-3 polynenasycené mastné kyseliny (**Omega-3**), jejichž příjem v potravě působí u lidí jako ochrana proti rozvoji kardiovaskulárního onemocnění a dyslipidemie, zatímco u zvířecích modelů obezity zlepšuje, kromě výše zmíněných parametrů, také citlivost k inzulínu a glukózovou toleranci.

Bylo již popsáno mnoho molekulárních mechanismů, jakými mohou Omega-3 působit na metabolismus. Omega-3 mohou modifikovat biochemické složení buněčných membrán, působit jako ligandy různých transkripčních faktorů či membránových receptorů, nebo sloužit jako prekurzory v syntéze bioaktivních lipidových molekul s protizánětlivými a rezolučními vlastnostmi. V této práci se zabýváme novými molekulárními mechanismy a systémy, které mohou být ovlivněny dlouhodobým příjmem Omega-3 u samců myšičího kmene C57BL/6 s obezitou indukovanou příjmem vysokotukové potravy bohaté na *n*-6 polynenasycené mastné kyseliny (**Omega-6**). Dále jsme porovnávali účinky Omega-3 podávaných ve formě triacylglycerolů (**Omega-3 TAG**) a fosfolipidů (**Omega-3 PL**), přičemž Omega-3 PL vykazují v mnoha současných studiích silnější a reprodukovatelnější metabolické účinky především na glukózovou homeostázu a akumulaci tuku v játrech (jaterní steatózu) a mohly by tak představovat lepší alternativu podání Omega-3 za účelem prevence a potenciálně také léčby metabolických poruch spojených s obezitou.

V rámci prvního projektu (**Publikace A**) jsme analyzovali metabolické účinky Omega-3 TAG v závislosti na chemickém složení ostatních tuků v potravě, konkrétně na pozadí diety **CHF**, bohaté na Omega-6, a diety **LHF**, která obsahovala především SFA a MUFA. Podávání těchto dvou vysokotukových diet jako takových indukovalo u myši C57BL/6 srovnatelný nárůst tělesné hmotnosti a tukové masy (adipozity). Také narušení citlivosti k inzulínu, měřené metodou hyperinzulinemického-euglykemického zámku, se ukázalo být srovnatelné, což mohlo souviset s protektivním navýšením aktivity stearyl-CoA desaturázy 1 (**SCD-1**), enzymu, který přetváří potenciálně lipotoxické SFA, obsažené v dietě LHF, na méně škodlivé MUFA. Akumulace MUFA však může být spojena s rozvojem silné jaterní steatózy, která byla typická právě pro myši krmené dietou LHF. Suplementace Omega-3 rozvoj jaterní steatózy potlačila prostřednictvím inhibice lipogeneze a stimulace oxidace mastných kyselin, přičemž tento efekt byl zcela nezávislý na složení ostatních tuků v dietě. Oproti tomu chronický zánět bílé tukové tkáně a glukózová intolerance byly suplementací Omega-3 pozitivně ovlivněny pouze na pozadí diety CHF, zatímco na pozadí diety LHF se tyto

metabolické problémy působením Omega-3 spíše prohlubovaly. Výsledky tohoto projektu naznačují, že suplementace Omega-3 na pozadí diety bohaté na SFA může být problematická, jelikož aktivita Omega-3 může interferovat s protektivní aktivitou SCD-1.

Cílem druhého projektu (**Publikace B**) bylo prověřit hypotézu, podle které vede dlouhodobá suplementace Omega-3 ke zvýšení aktivity inkretinového systému. Tato hypotéza vychází z pozorování, že myši C57BL/6, suplementované Omega-3, mají v odpovědi na podání glukózy výrazně zvýšenou hladinu inzulínu v krvi, ovšem pouze v případě, že je glukóza podána orálně. Tato hypotéza nebyla potvrzena, jelikož suplementace Omega-3 nevedla na našem modelu k navýšení sekrece **GLP-1** (glucagon-like peptide-1), k potlačení aktivity degradačního enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (**DPP-4**), ani ke změnám v citlivosti organismu k hormonu **GIP** (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Nicméně hypersekrece GIP a zvýšená koncentrace GIP receptorů v bílé tukové tkáni, typické pro obézní myši, byly vlivem podávání Omega-3 částečně normalizovány, přičemž tento účinek by mohl představovat nový mechanismus působení Omega-3 na adipozitu.

Konečně, v **Publikacích C a D** jsme se zaměřili na metabolické účinky dlouhodobé suplementace Omega-3 PL izolovaných z masa sledů, případně obsažených v oleji z mořského krilu. Ukázali jsme, že při podávání Omega-3 PL dochází ke komplexní regulaci de novo lipogeneze, biosyntézy cholesterolu a oxidace mastných kyselin na úrovni genové exprese v játrech, což ve výsledku vede k účinné redukci jaterní steatózy a potlačení dyslipidemie. K dosažení maximálního účinku je přitom potřeba přítomnosti obou složek molekul Omega-3 PL, tedy Omega-3 jako takových a jejich fosfolipidového nosiče, jmenovitě fosfatidylcholinu. Použitím metody hyperinzulinemického-euglykemického zámku jsme také ukázali, že dlouhodobé podávání Omega-3 PL vedlo k oslabení celotělové glukózové intolerance a inzulínové rezistence u obézních myší, přičemž tento efekt byl spojen především s posílením svalové a jaterní citlivosti k inzulínu a výrazně převyšoval efekt srovnatelné dávky Omega-3 ve formě triacylglycerolů.