

SOUHRN

Je známo, že n-3 polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (n-3 LC-PUFA) mají benefiční účinky na obezitou-indukovaná metabolická onemocnění, avšak jejich účinnost při snižování obezity a inzulínové rezistence u lidí je nízká. Cílem dizertační práce bylo otestovat různé přístupy, jak zvýšit efektivitu n-3 LC-PUFA a také zjistit, jaké je zapojení 2 podjednotky AMP-aktivované proteinové kinázy (2-AMPK) v mechanismech účinku n-3 LC-PUFA.

Nejdříve byly na myším modelu testovány chemické deriváty DHA. Substance-2, -ethyl ester DHA, podávána v 10 % obvyklé dávky n-3 LC-PUFA, měla prevenční a částečně reverzní účinky v rozvoji obezity, akumulace tuku, glukózové intolerance, dyslipidémie a zánětu bílého tukového depa. Dále, kombinace n-3 LC-PUFA a nízké dávky antidiabetika rosiglitazonu, měla aditivní účinky v prevenci rozvoje dyslipidémie, inzulínové rezistence, akumulace tuku a hypertrofie adipocytů u myší krmených vysokotukovou dietou, za současné indukce sekrece adiponektínu. Podávání kombinační diety také léčilo již rozvinutou glukózovou intoleranci u obézních myší.

Hlavní část této práce byla zaměřena na studium zapojení 2-AMPK v mechanismech účinku n-3 LC-PUFA. Na myším modelu s delecí genu pro 2-AMPK jsme zjistili, že benefiční účinky n-3 LC-PUFA v prevenci vzniku inzulínové rezistence jsou zprostředkovány přes 2-AMPK. Dominantním místem účinku byla játra, kde n-3 LC-PUFA zvyšovaly aktivitu 2-AMPK a inzulínovou senzitivitu v závislosti na přítomnosti 2-AMPK. Zlepšení inzulínové senzitivity nebylo asociováno se změnami v jaterním obsahu triacylglycerolů ale se změnami v obsahu diacylglycerolů. Účinky n-3 LC-PUFA na obsah diacylglycerolů v játrech závisely, podobně jako v případě inzulínové senzitivity, na přítomnosti funkční 2-AMPK. Jaké jsou přesné mechanismy aktivace 2-AMPK pomocí n-3 LC-PUFA a dráhy vedoucí od AMPK ke zlepšení inzulínové senzitivity, bude předmětem dalšího výzkumu.