

Abstrakt

Obezita a metabolická onemocnění zvaná “metabolický syndrom” představují v současnosti závažný socio-ekonomický problém veřejného zdravotnictví. Z hlediska energetické rovnováhy vede dlouhotrvající energetický nadbytek k masivní akumulaci energie ve formě triacylglycerolů v různých tkáních. Zvýšené ukládání lipidů v organismu má za následek negativní účinky na metabolismus a zdravotní stav. Hlavním cílem práce bylo studovat tato metabolická poškození vznikající z energetického nadbytku na buněčné a celotělové úrovni s využitím myších modelů. Se zaměřením na metabolicky nejvíce aktivní tkáň, jmenovitě kosterní sval, játra a tukovou tkáň, a na regulační úlohu AMP-aktivované kinázy a leptinu v řízení energetického metabolismu.

Práce je založena na čtyřech publikacích. Dvě studie byly zaměřeny na metabolismus kosterního svalu. V první práci jsme prokázali zahrnutí leptinu a AMPK v metabolické odpovědi na příjem diety s vysokým obsahem tuku. Byl popsán mechanismus netřesové termogeneze v kosterním svalu založený na zvýšeném katabolismu lipidů, který významně přispěl k fenotypu myší linie A/J, jejichž charakteristikou je geneticky podmíněná rezistence ke vzniku obezity. Tento mechanismus ovšem nefungoval u myší linie C57BL/6J, které jsou k rozvoji obezity citlivé. V druhé studii, založené na pokusech na myších linie C57BL/6J, jsme popsali benefiční účinky kombinované léčby založené na příjmu n-3 polynenasycených mastných kyselin mořského původu a farmaka používaného na léčbu diabetu - roziglitazonu. Prokázali jsme, že aditivní účinky obou složek na inzulínovou citlivost v kosterním svalu byly odpovědné za zlepšení celotělové glukózové tolerance a metabolické flexibility. Třetí práce byla zaměřena na játra a zahrnutí AMPK v benefičních účincích n-3 PUFA. Využitím myší linie C57BL/6J s nefunkčním genem pro AMPK α 2 bylo zjištěno, že AMPK je nezbytná pro zachování jaterní citlivosti na účinky inzulínu na pozadí příjmu vysokotukové diety. V poslední studii, provedené na myších linie C57BL/6J, bylo zjištěno, že aktivita 5'-iodothyronine deiodázy (deiodáza 1) je stimovaná leptinem a představuje tedy nový mechanismus regulace lipidového metabolismu tukové tkáně a množství tuku v ní obsažené.

Závěrem, tato práce přináší nejen nové výsledky v oblasti regulace energetického metabolismu a obezitologie, ale potvrzuje i význam a sílu využití specifických myších linií pro studium obezity, stejně jako podtrhuje důležitost správné volby experimentálního modelu pro zvolenou problematiku a hypotézu.