

Mendelova univerzita v Brně
Agronomická fakulta
Ústav morfologie, fyziologie a genetiky zvířat (AF)



Ukládání tuku u modelových zvířat a obezita
Bakalářská práce

Vedoucí práce:
prof. RNDr. Aleš Knoll, Ph.D.

Vypracoval:
František Petrlák

Brno 2017

Zadání

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci: Ukládání tuku u modelových zvířat a obezita vypracoval samostatně a veškeré použité prameny a informace uvádím v seznamu použité literatury. Souhlasím, aby moje práce byla zveřejněna v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách ve znění pozdějších předpisů a v souladu s platnou Směrnicí o zveřejňování vysokoškolských závěrečných prací.

Jsem si vědom, že se na moji práci vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., autorský zákon, a že Mendelova univerzita v Brně má právo na uzavření licenční smlouvy a užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

Dále se zavazuji, že před sepsáním licenční smlouvy o využití díla jinou osobou (subjektem) si vyžádám písemné stanovisko univerzity, že předmětná licenční smlouva není v rozporu s oprávněnými zájmy univerzity, a zavazuji se uhradit případný příspěvek na úhradu nákladů spojených se vznikem díla, a to až do jejich skutečné výše.

V Brně dne:.....

.....
podpis

PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych poděkovat panu prof. RNDr. Aleši Knollovi, Ph.D. za možnost psaní této práce pod jeho vedením a její odbornou kontrolu. Dále bych na tomto místě rád poděkoval své nejbližší rodině a přítelkyni za veškerou podporu během celého studia.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce je zaměřena na ukládání tuku u modelových zvířat a obezitu, která je velmi závažným celosvětovým problémem a je spjata se spoustou dalších onemocnění. První část pojednává o metabolismu lipidů a energetické bilanci, která je stěžejní ve spojitosti s obezitou. K té dochází právě tehdy, když je energetická bilance v nerovnováze ve prospěch energetického příjmu. Další část je věnována tukové tkáni a jejímu rozdělení na bílou tukovou tkáň a hnědou tukovou tkáň, jsou zde popsány jejich rozdíly. Značná část práce je věnována genetickým a negenetickým příčinám obezity a vlivu epigenetických modifikací. Dále je zpracována literatura u vybraných genů (*PPAR γ* , *FABP4*, *FTO*, *LEP*, *LEPR* a *MC4R*) pro metabolismus a mechanismus ukládání tuku u zvířat a člověka. Bakalářská práce je zakončena léčbou obezity.

Klíčová slova: tuková tkáň, geny, obezita, modelová zvířata

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on fat accumulation in animal models and obesity, which is very serious global problem and is associated with lots of other diseases. The first part is about lipid metabolism and the energy balance, which is essential in association with obesity. This occurs when the energy balance is in imbalance in the interest of energy intake. Next part is about adipose tissue, its dividing into white and brown adipose tissue and differences between them. A considerable part of the thesis is about genetic and non-genetic causes of obesity and impact of epigenetic modifications. Furthermore, the literature on selected genes (*PPAR γ* , *FABP4*, *FTO*, *LEP*, *LEPR* and *MC4R*) is processed for metabolism and the mechanism of fat storage in animals and humans. The bachelor thesis ends with the treatment of obesity.

Key words: adipose tissue, genes, obesity, animals model

OBSAH

1	Úvod a cíl práce	9
2	Literární přehled	10
2.1	Energetická bilance	10
2.1.1	Energetický příjem	10
2.1.2	Energetický výdej	11
2.2	Metabolismus lipidů.....	13
2.2.1	Trávení a vstřebávání lipidů	13
2.3	Tuková tkáň.....	15
2.3.1	Bílá tuková tkáň.....	15
2.3.2	Hnědá tuková tkáň	18
2.4	Obezita	19
2.4.1	Negenetické příčiny obezity	20
2.4.2	Genetické příčiny obezity	23
2.5	Vybrané geny pro metabolismus a ukládání tuku u savců.....	26
2.5.1	Gen PPAR γ	26
2.5.2	Gen FABP4	28
2.5.3	Gen FTO	29
2.5.4	Gen LEP a LEPR.....	31
2.5.5	Gen MC4R.....	32
2.6	Epigenetika.....	34

2.7	Diabetes mellitus	36
2.8	Léčba obezity	37
3	Závěr	40
4	Seznam použité literatury	42
5	Seznam použitých obrázků a tabulek	53
6	Seznam použitých zkratek	54

1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

Hlavní funkcí tukové tkáně je ukládání nadbytečné energie v podobě triacylglycerolů, přičemž při dlouhotrvajícím nadměrném hromadění tuku postupně dochází k obezitě. Obezita je multifaktoriální celosvětově rozšířené onemocnění, které zahrnuje celou řadu nepříjemných zdravotních komplikací, jako jsou kardiovaskulární choroby, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, přičemž často dochází i k poruše glukozové tolerance a dalším problémům.

Genetické a environmentální faktory hrají důležitou roli v problematice obezity. Dědičnost obezity není jednoduchá, v mnoha případech se nejedná o poruchu pouze jednoho genu. Vznik tohoto onemocnění způsobují různé geny v různých lokusech. Tyto geny spolu interagují navzájem, navíc v kombinaci s vnějšími faktory. Jsou však známy i případy monogenní formy obezity, které jsou relativně vzácné. Obezita se stává civilizační chorobou a jedním z nejlepších způsobů, jak jí lépe porozumět, je její zkoumání na modelových zvířatech. Díky těmto zvířatům jako je například myš (*Mus musculus*), krysa (*Rattus rattus*) nebo prase (*Sus scrofa*), je možné objasnit různé poruchy genů a jejich proteinů *in vivo*, které mohou mít vliv na metabolismus lipidů a ukládání tuku. Ukládání tuku a celková tučnost je důležitá v chovu hospodářských zvířat. Geny pro ukládání tuku jsou zodpovědné za kvalitu masa, jeho chuť a účinnost výkrmu.

Jednou z prvních možností, ke které se přistupuje při léčbě obezity, je pohybová aktivita. Pravidelné cvičení je jedním z nejslibnějších opatření pro snížení nárůstu tělesné hmotnosti. Možnosti léčby nabízí také nutrigenetika, která zohledňuje možná rizika a přínosy specifických diet nebo složek potravy pro konkrétní jedince, v závislosti na jejich genetických vlastnostech. Další cestou pro léčbu obezity jsou medikamenty. U pacientů s velice těžkou obezitou, kterou doprovází další závažná onemocnění, je často posledním řešením chirurgický zákrok, u kterého se předpokládá, že tato onemocnění značně zlepší, či zcela dokonce vyléčí.

Vzhledem k důležitosti výše zmíněných faktů je cílem této bakalářské práce zpracovat aktuální literaturu k problematice studia genů pro metabolismus tuku u zvířat, shrnout výsledky studií savčích modelů pro studium ukládání tuku a obezity u člověka a tyto výsledky zhodnotit.

2 LITERÁRNÍ PŘEHLED

2.1 Energetická bilance

Základem homeostázy celého těla je získání dostatečného množství energie příjmem potravy. Energetická homeostáza je definována jako rovnováha mezi příjmem energie a jejím výdejem ve formě tepla. Přijatá energie je přeměněna a uložena ve formě ATP. Když příjem přesáhne výdej, energie je primárně uložena jako tuk v tukových úložištích. Je-li příjem omezen, tato tuková úložiště jsou využívána jako hlavní zdroj energie po dlouhou dobu (Bouret *et al.*, 2015).

Mozek reguluje energii a homeostázu glukózy. Tuto funkci vykonává díky tomu, že obdrží důležité informace o metabolickém a fyziologickém stavu těla z různých orgánů pomocí metabolických signálů z nervové tkáně. Důležité je, že mozek také sleduje přepravu hormonů (leptin, inzulin) a substrátů, jako je glukóza, volné mastné kyseliny, cytokiny a další látky (Banks *et al.*, 1997). Tyto látky se také aktivně účastní regulace energie a metabolismu lipidů. V hypotalamu se nacházejí neurony, které snímají změny oxidace glukózy jako prostředek pro regulaci příjmu potravy (Jean Mayer, 1950).

2.1.1 Energetický příjem

Každý organismus potřebuje přijímat energii. Část přijatých živin je použita na pokrytí energetických nároků organismu a část na vytvoření zásob. U živočichů příjem energie ovlivňuje zastoupení základních živin v podobě potravy s obsahem tuků, cukrů a bílkovin (Kittnar, 2011).

2.1.1.1 *Tuky*

Vyšší energetický příjem je zapříčiněn především zvýšenou konzumací tuků. Přesto, že mají vyšší energetickou hodnotu, dokáží velmi málo zasytit, takže aby byl navozen pocit sytosti, musí dojít ke konzumaci většího množství tuku oproti bílkovinám nebo sacharidům. U modelových zvířat bylo experimentálně zjištěno, že vyšší přísun tuků ve stravě potlačuje leptinovou signalizaci v hypotalamu. Tuky se dále ukládají do tukových zásobáren (Hainer *et al.*, 2011).

2.1.1.2 *Sacharidy*

Jednoduché cukry, monosacharidy (glukóza, fruktóza) jsou spojené s nadměrným ukládáním tuku, které vedou až k obezitě, tvorbě zubních kazů a diabetu. Tyto sacharidy mají vyšší glykemický index (Holeček, 2006).

2.1.1.3 *Proteiny*

Bílkoviny jsou v potravě přijímány z živočišných (vejce, maso, mléko) nebo rostlinných produktů (luštěniny). Živočišné proteiny obsahují zpravidla všechny esenciální aminokyseliny oproti rostlinným. Výjimkou je sója, která obsahuje všechny esenciální aminokyseliny (Holeček, 2006). Bílkoviny mají nízkou energetickou hodnotu a nejlépe zasytí ze všech živin. Množství uložených bílkovin je omezené. (Hainer *et al.*, 2011).

2.1.2 **Energetický výdej**

Energetický výdej představuje takovou energii, kterou organismus spotřebuje na zabezpečení svých jednotlivých funkcí, zpracování a využití přijaté potravy (Holeček, 2006).

2.1.2.1 *Klidový energetický výdej (bazální metabolismus)*

Jedná se o největší složku energetického výdeje pro většinu živočichů. Typická hodnota bazálního metabolismu činí 60-75 % denního energetického výdeje. Klidový energetický výdej zajišťuje zachování základních životních funkcí a termoregulaci organismu (Kushner *et al.*, 2013).

2.1.2.2 *Dietou navozená termogeneze*

Dietou navozená termogeneze je spojována s energií potřebnou při zpracování a utilizaci přijímané potravy. Termický efekt potravy se vztahuje na výrobu tepla v důsledku mechanického a chemického zpracování potravy. Hodnota se rozptyluje mezi 7-9 % z celkového energetického výdeje po přijetí typické pestré stravy. Dále výdej také ovlivňuje velikost porce, složení potravy a frekvence mezi jídly (Kushner *et al.*, 2013).

Bogardus s kolektivem v roce 1986 uvedli, že geneticky dědiční činitelé podstatně ovlivňují jak hodnotu klidového energetického výdeje, tak i dietou indukovanou termogenezi.

2.1.2.3 *Fyzická aktivita*

Těžká fyzická aktivita může představovat až 70 % denního energetického výdeje, ačkoliv v dnešní moderní civilizaci jsou obvyklejší hodnoty okolo 10-25 %. Spotřeba energie při pohybové činnosti nezahrnuje pouze záměrné pohybové aktivity, ale i každodenní činnosti života, tzv. habituální pohybovou aktivitu. Pohybová činnost hraje při vzniku obezity stále významnější roli (Kushner *et al.*, 2013).

Zvyšující se význam socioekonomických faktorů negativně působí na pohybovou aktivitu. V mnoha zemích došlo ke snížení fyzické aktivity, a tím dochází k onemocněním, jako je obezita. Dnešní automatizovaná moderní technika velmi omezuje fyzickou aktivitu při práci v domácnostech (automatická pračka, myčka na nádobí, dálková ovládání apod.) (Hainer *et al.*, 2011).

2.2 Metabolismus lipidů

Lipidy se skládají z mnoha nestejnorodých skupin, v zásadě se jedná o hydrofobní organické látky. Živočichové přijímají potravu, jejichž obsahem jsou tuky, nejčastěji ve formě triacylglycerolů (TAG), fosfolipidů, glykolipidů, sterolů, mastných kyselin, steroidů a lipochromů. Lipidy mají různé využití v organismu, nejsou pouze zdrojem energie ve formě mastných kyselin, ale mají i řadu biologických funkcí. Přeměna lipidů v organismu zahrnuje řadu procesů, které mají svoji specifickou úlohu v různých částech těla, jednotlivých orgánech a buňkách, metabolických a cílových tkáních, např. v lumenu a enterocytech střeva a v krevní plazmě. Nejčastěji k metabolismu tuků dochází v játrech, tukovém vazivu a v mléčné žláze (Jelínek a Koudela, 2003).

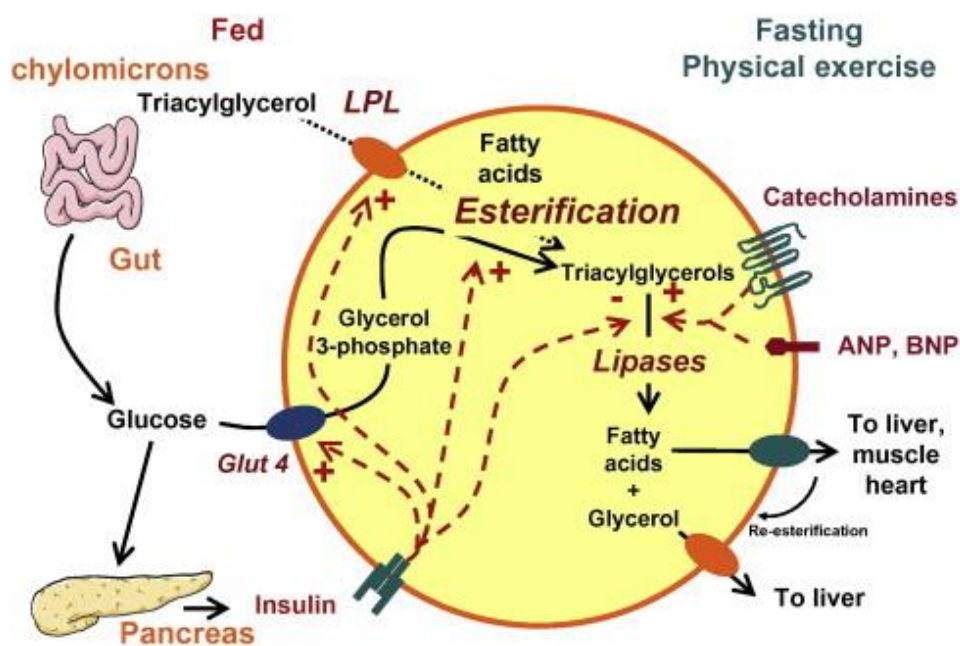
2.2.1 Trávení a vstřebávání lipidů

Trávení triacylglycerolů začíná již v dutině ústní lipázou, která je produkována podjazykovými žlázami. Následují žaludeční lipázy, přičemž rozklad triacylglycerolů je zde omezen z důvodu jejich nedostatečné emulgace. Většina je trávena až ve dvanáctníku. Zde působí soli žlučových kyselin, které tvoří tukové kapénky. Od této chvíle může docházet k enzymatickému štěpení lipidů. Jedním z nejvýznamnějších enzymů, které se účastní trávení lipidů, je pankreatická lipáza. Kolipáza je také produktem pankreatu. Umožňuje správnou funkci pankreatické lipázy, jejímž účinkem dochází k odstranění mastných kyselin z triacylglycerolů v poloze 1 a 3 za vzniku 2-monoacylglycerolů, nazývaných micely, a volných mastných kyselin.

Resorpce micel začíná při jejich kontaktu s mikrokly ve střevní sliznici tenkého střeva, kde lipidové složky (volných mastných kyselin a cholesterolu) pronikají do enterocytů. Mastné kyseliny s krátkými řetězci jsou vstřebávány přímo a spolu s monoacylglyceroly znovu vytvářejí triacylglyceroly. V endoplazmatickém retikulu enterocytů jsou z TGA tvořeny lipoproteiny, kterým se říká chylomikra. Tyto částice jsou dále přenášeny do krevního oběhu (Matouš *et al.*, 2010).

Tuky se nejčastěji transportují krví v podobě lipoproteinů. Tento typ transportu představuje více jak 95 %. V plazmě se nachází patrné množství karboxylových kyselin vázaných na albumin. Lipoproteiny se skládají z bílkovinné a lipidové složky, jejichž nedílnou součástí jsou dále cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy a bílkoviny. Lipoproteiny se dále dělí dle hustoty do dalších tříd. VLDL (Very low density lipoprotein)

je lipoproteinová látka obsažená v krevní plazmě, která obsahuje 50 % TAG, vyšší obsah cholesterolu a 20 % fosfolipidů. VLDL vzniká v játrech a tenkém střevě a její funkcí je transport TAG z jater do tukové tkáně. Mastné kyseliny se do tukových buněk dostávají díky aktivitě lipoproteinové lipázy LPL. Lipázu spouští protein inzulin (Jelínek a Koudela, 2003).



Obrázek 1: Koordinace regulace ukládání tuku a mobilizace lipidů bílé tukové tkáně (Lafontan a Langin, 2009).

2.3 Tuková tkáň

Tuková tkáň je integrovaná a metabolicky aktivní tkáň, která se skládá ze zralých adipocytů a imunitních buněk. Hlavní funkcí tukové tkáně je ukládání nadbytečné energie v podobě triacylglycerolů a uvolňování mastných kyselin při nedostatku energie (Jelínek a Koudela, 2003). Zpočátku byla funkce tohoto orgánu považována jen za ochranný nástroj proti nárazům, tepelný izolátor a jako zdroj pro ukládání zásobní energie. Dnes se však už ví, že v tukové tkáni dochází k tvorbě cytokinů, což jsou hormony produkované adipocyty. Mezi první objevené hormony patří faktor nádorové nekrózy (TNF- α), který způsobuje zánět s rezistencí na inzulin a dále leptin, jenž snižuje chuť k jídlu a jeho koncentrace se zvyšuje při obezitě. Tuková tkáň se nejčastěji vykytuje v podobě bílé tukové tkáně, přičemž v tomto případě adipocyty obsahují velké vakuoly s uloženým tukem. Druhým typem je hnědá tuková tkáň, která má význam pro termogenezi u savců (Haluzík, 2002).

2.3.1 Bílá tuková tkáň

Adipocyty uchovávají energii v podobě triacylglycerolů. Zralé bílé tukové buňky představují jednu až dvě třetiny z celkového počtu bílých tukových buněk. Zbývající buňky jsou součástí leukocytů, fibroblastů, makrofágů, endoteliálních buněk a preadipocytů (Smas a Sul, 1995). Bílá tuková tkáň (white adipose tissue, WAT) je také vysoce prokrvená imunitní tkáň. Jak u lidí, tak u myši bylo zjištěno, že zvětšení velikosti adipocytů u obezity úzce souvisí se zánětem tkáně a infiltrací makrofágy (Weisberg, 2003). Podíl makrofágů v normální viscerální tukové tkáni je 15 % a v případě obezity se zvýší na 45-60 % (Odegaard a Chawla, 2012). I přes intenzivní výzkum a identifikaci různých látek, přesný spouštěč zánětu tukové tkáně spjatý s obezitou není ještě zcela známý (Lanthier a Leclercq, 2014).

Triacylglyceroly jsou syntetizovány v období příjmu kalorií a jsou štěpeny k uvolnění volných mastných kyselin v případě energetického nedostatku. Když je kalorická bilance pozitivní, dochází obvykle ke zvýšenému ukládání energie. Zpočátku je přebytečný tuk uložen ve zralých adipocytech, které procházejí hypertrofií (zvětšením velikosti buněk) a hyperplazií (zvýšením počtu buněk). Metabolické regulace v konečném důsledku vedou ke zvýšení příjmu potravy (Junghyo *et al.*, 2009). Následně se spustí adipogeneze, tj. diferenciací preadipocytů na nové adipocyty. Adipocytární

hypertrofie má škodlivé důsledky, svoji roli hraje ve spojení s inzulinovou rezistencí a podílí se na zánětlivém ukládání tuku. Snížená stimulace adipogeneze, a tím i větší závislost na hypertrofii, je považována za omezující faktor pro bezpečné ukládání tuku. To může vysvětlit vztah mezi indexem tělesné hmotnosti (BMI) a metabolickými změnami. Je stále více zřejmé, že vývoj metabolické poruchy se vztahuje k příčinám, kam, a jakým způsobem, je tuk uložen (Bays *et al.*, 2008).

Bílá tuková tkáň se dá dále rozdělit na podkožní (SCAT) a viscerální (nitrobřišní, VAT) tukovou tkáň. Tyto tukové zásoby se liší jak podle jejich lokalizace, tak i podle jejich metabolické aktivity (Ibrahim, 2010). Studie na myších ukazují, že embryonální a kmenové buňky, prekurzory preadipocytů, se liší v závislosti na lokalizaci tukového úložného prostoru (Lee *et al.*, 2014). Akumulace podkožního tuku představuje normální fyziologickou rezervu při nadměrném příjmu vysoce kalorické stravy s omezeným výdejem energie. Když je skladovací kapacita podkožního tuku překročena, nebo schopnost vytvářet nové adipocyty je narušena z důvodu genetické predispozice nebo psychickou námahou (stresem), tuk se začne hromadit v oblastech mimo podkoží (Ibrahim, 2010). Tuk přítomen kolem břišních orgánů je známý jako viscerální tuk, zatímco podkožní tuk je spojován v souvislosti s obezitou hlavně v oblasti kyčlí a steh. Poměr pasu ke kyčlím tak odráží relativní zvýšení viscerálního tuku ve srovnání s podkožním tukem.

Břišní tuk mající tvar jablka je jedním z klíčových faktorů metabolického syndromu a rizikovým faktorem pro vznik jaterní cirhózy, srdečně-cévních komplikací a inzulinové rezistence, ve srovnání s periferním podkožním tukem ve tvaru hrušky (Lanthier a Leclercq, 2014).

2.3.1.1 *Hormony bílé tukové tkáně*

Tuková tkáň je také sekreční orgán, který vypouští spoustu látek s regulačními účinky pro mnoho tkání. Bílá tuková tkáň se vyvíjí už v lidském plodu a u myši až po narození. Tuková tkáň je nyní považována také za endokrinní orgán (Hainer *et al.*, 2011). Je známo, že sekrety tukové tkáně ovlivňují několik systémů, jako je například homeostáza energetický metabolismus, hladina glukózy a imunitní systém (Koolman a Röhm, 2012).

Na tabulce uvedené níže můžeme vidět přehled jednotlivých vybraných hormonů a jejich funkce.

Tabulka 1: Hlavní adipokiny tvořené bílou tukovou tkání a jejich role v metabolismu.

Převzato a upraveno dle (Lanthier a Leclercq, 2014).

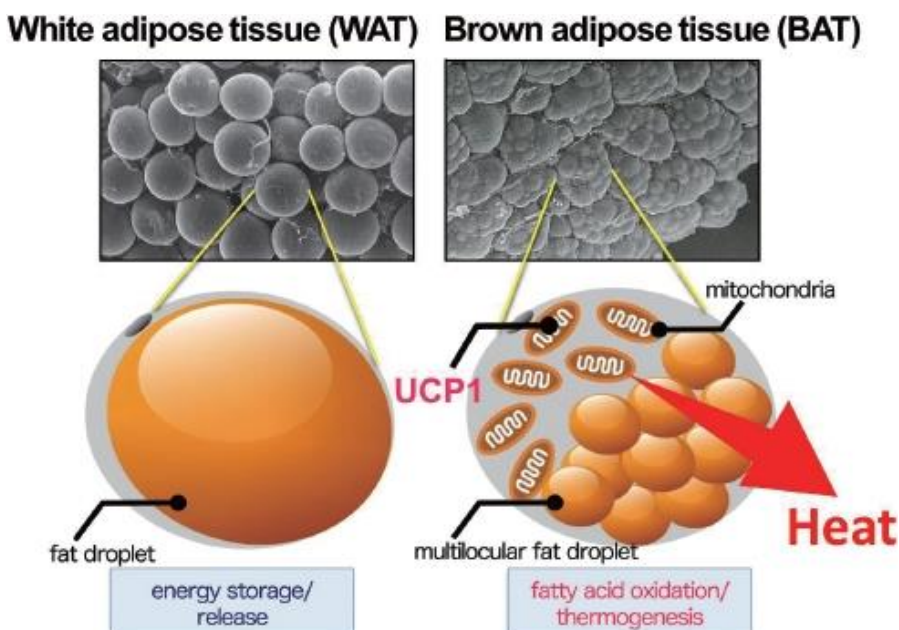
MCPI, monocytární chemotaktický protein-1; TNF- α , tumor nekrotizující faktor- α ; IL 6, interleukin-6; IL-1 β , interleukin-1 β ; ANGPTL2, angiopoetin-like protein 2; RBP-4, retinol vázající protein 4; PAI-1, inhibitor aktivátoru plazminogenu

adipokin	Role
Adiponektin	Oxidace mastných kyselin, redukce tvorby glukózy v játrech (poklesla u obezity)
Angiotensinogen	Záněť, rezistence na inzulin
ANGPTL2	Záněť, rezistence na inzulin
Adipsin	Záněť, rezistence na inzulin
IL-6	Záněť, rezistence na inzulin
IL-10	Proti-zánětu (pokles u obezity)
IL-1 β	Záněť, rezistence na inzulin
leptin	Snížení chuti k jídlu (zvýšení při obezitě, ale odolnost vůči své činnosti)
MCP-1	Stimulace makrofágů
PAI-1	Záněť, inzulinová rezistence, kornatění tepen
RBP-4	Rezistence na inzulin
resistin	Záněť, rezistence na inzulin
TNF- α	Záněť, rezistence na inzulin

2.3.2 Hnědá tuková tkáň

Tato tkáň se u krys nebo myši tvoří ještě před narozením a zůstává jim po celý život. Hnědá tuková tkáň (BAT) se skládá z adipocytů, které obsahují o mnoho více mitochondrií než WAT. Tyto adipocyty jsou bohaté na odpřahující proteiny UCP1. Tmavší barva tkáně je způsobena obsahem železa v mitochondriích. Odpřahující protein UCP-1 umožňuje přenos protonů v mitochondriích a zajišťuje uvolnění energie ve formě tepla. V minulosti byla BAT považována za tkáň vyrábějící teplo, která slouží především pro udržení tělesné teploty u novorozenců, hibernujících živočichů a drobných savců při vystavení chladu. Novodobé techniky odhalily přítomnost metabolicky aktivní BAT u dospělých mužů za určitých podmínek (Nedergaard *et al.*, 2007). U potkanů byla aktivována hnědá tuková tkáň při přejídání se, byl objeven proces, který omezuje zvýšení tělesné hmotnosti. Tento proces se nazývá dietou indukovaná termogeneze (Stock a Rothwell, 1983). Byla objevena nová možnost léčit obezitu aktivací spalováním tuků a výdejem energie v BAT (Lanthier a Leclercq, 2014).

Myši, které byly krmené vysoce tučnou stravou a přerušovaně vystavovány nízkým teplotám, jsou chráněny před přírůstkem tělesné hmotnosti a tukové tkáně. U hlodavců BAT přispívá až k 60 % klidového výdeje energie v chladném prostředí (Cannon a Nedergaard, 2004). Indukovaná aktivace BAT zvyšuje rychlost metabolismu, přičemž dochází ke zlepšení glukózové homeostázy (Ravussin *et al.*, 2014).



Obrázek 2: Bílá a hnědá tuková tkáň (Goto *et al.*, 2016)

Hlavní funkcí tukové tkáně je ukládání nadbytečné energie v podobě triacylglycerolů, avšak při dlouhotrvajícím nadměrném hromadění tuku postupně dochází k obezitě. Tomuto onemocnění je věnována následující část práce.

2.4 Obezita

Jedná se o multifaktoriální onemocnění, na kterém se podílí jak genetické aspekty, tak vlivy prostředí. Obezita je celosvětový zdravotní problém společnosti, který je následkem nadměrného hromadění tuku v těle a může mít nepříznivý vliv na zdraví (Haslam a James, 2005). Odhaduje se, že 2,8 milionu lidí ročně na celém světě zemře následkem nadváhy a obezity. Epidemiologická studie uvádí, že výskyt obezity vzrostl o 41 % mezi lety 1980 a 2013 (Ng *et al.*, 2014). Nadváha je obvykle definována indexem tělesné hmotnosti neboli BMI. Normální rozmezí BMI je 18.5-25 kg / m², i když rozsah se může lišit pro různé země. Osoby s BMI vyšším než 30 kg / m² jsou klasifikovány jako obézní, ty s BMI mezi 25 a 30 kg / m² jsou považovány za mající nadváhu. Obecně platí, že termín obezita se používá jak pro obézní jedince, tak pro jedince mající nadváhu (Poher *et al.*, 2015). Aktivita tukové tkáně je negativně ovlivněna u obézních pacientů, což vede k abnormálnímu uvolňování adipokinů a poruchám energetického metabolismu, které způsobují chronické záněty. Ty pak přispívají k inzulinové rezistenci a zvyšují výskyt volných mastných kyselin v krvi (Guilherme *et al.*, 2008). Obezita je nejčastěji spojena se zvýšeným obsahem tukové hmoty (hypertrofií nebo hyperplazií), která je úzce spojena s chronickým zánětem (Rosen a Spiegelman, 2006). Zvýšená hladina zánětlivých cytokinů je pozorována u obézních jedinců, jedná se především o cytokiny TNF- α a IL-2. Bylo prokázáno, že vylučováním těchto látek z tukových buněk dochází ke zhoršování adipogeneze, což přispívá k negativnímu ukládání tuků v jiných orgánech (Gustafson *et al.*, 2009).

Globální vzestup obezity má vážné dopady, přispívá ke vzniku řady onemocnění včetně diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárních chorob, metabolického syndromu a některých druhů rakoviny (Haslam a James, 2005). Energetická bilance představuje směs různých faktorů, které jsou ovlivněny mnoha proměnnými, jako je chování, nezdravá strava s příjmem vysoce kalorické potravy, špatný životní styl, sociální struktury, metabolické faktory a genetika. Součet těchto interakcí mezi všemi těmito proměnnými se podílí na individuálních rozdílech ve vývoji obezity (Mathes *et al.*, 2011).

2.4.1 Negenetické příčiny obezity

Životní prostředí a životní styl může ovlivnit hmotnost organismu. Obezita může být následkem nesprávných stravovacích návyků, nedostatku spánku, nebo stresu. I chemické látky z různých průmyslů mohou negativně působit na organismus s následkem růstu tělesné hmotnosti. Sedavý způsob života také vyvolává pozitivní energetickou bilanci, která vede k nadměrnému ukládání tuku.

2.4.1.1 *Spánek a obezita*

V laboratorních studiích bylo zjištěno, že omezení spánku je spojeno s poruchami metabolismu glukózy, regulací chuti k jídlu a regulací krevního tlaku. Četné studie prokázaly souvislost krátké doby spánku (obvykle <6 hodin za noc) se zvýšeným indexem tělesné hmotnosti nebo obezitou, diabetem a hypertenzí (Knutson, 2010).

Rechtschaffen a Bergmann v roce 1995 provedli studii na modelových krysách, které byly deprivovány spánkovým deficitem. Tyto krysy se spánkovým deficitem následně trpěly různými poruchami, které zahrnovaly teplotní změny, zvýšený příjem potravy, ztrátu váhy, zrychlený metabolismus nebo zvýšenou produkci enzymu, který zprostředkovává termogenezi v hnědé tukové tkáni. Tento model ukázal, že spánek slouží k termoregulační funkci u krys.

Další studie na hlodavcích napodobila lidský deficit spánku a měřila jeho vliv na rychlost metabolismu. Krysy měly omezený spánek po dobu deseti dnů a docházelo k pozitivní energetické bilanci se zvýšením tělesné hmotnosti ve srovnání s kontrolními modely krys (Caron a Stephenson, 2010).

Obezita je také spojena s nadměrnou délkou denního spánku u lidí a podporuje spánek i u různých zvířecích modelů obezity. U krys krmených vysoko kalorickou stravou byl pozorován celkový pokles času stráveného v bdělosti oproti kontrolnímu modelu. Vývoj obezity byl také doprovázen výskytem většího denního množství spánku. Výsledky této studie ukazují, že v případě krátkého spánku je podporována akumulace přebytečné energie. Na druhou stranu akumulace přebytečné energie potlačuje bdělost (Luppi *et al.*, 2014).

Vědci stále studují bazální potřeby spánku. I přes dobu trvání spánku, která je kontrastním rysem mezi spánkovým deficitem při studiu u hlodavců a lidí, je zapotřebí dalších studií na zvířecích modelech s cílem zlepšit chápání vztahu mezi nekvalitním spánkem a obezitou.

2.4.1.2 *Stres*

Stres je pocit, který může ovlivnit chování člověka a jeho přijímání potravy. Byl zkoumán jeho vliv na zvířata i lidí. Stres ovlivňuje celkový příjem potravy ve dvou směrech, což vede buď k nedostatečnému příjmu, nebo k přejídání se, které může být ovlivněno závažností stresoru. Chronický stres je spojován s větší preferencí příjmu vyšší energetické a nutriční potravy, které mají vysoký obsah cukru a tuku. Důkazy z dlouhodobých studií naznačují, že chronický stres může souviset s přírůstek hmotnosti a rozvojem obezity. Největší účinek je zaznamenán u mužů (Torres *et al.*, 2007). Stres také indukce sekreci glukokortikoidů, čímž se zvyšuje chuť k jídlu a hladina inzulínu, který podporuje příjem potravy a rozvoj obezity. Přijatá potrava pak snižuje aktivitu stresové reakce (Björntorp, 2001).

Krasy mohou být podrobeny různým stresorům v kontrolovaném laboratorním prostředí s pečlivě sledovaným příjmem potravy. Existují důkazy, že zvířecí modely mohou poskytnout cenné informace o vztahu mezi stresem a psychickými/emocionálními procesy, které řídí organismus k příjmu potravy. Tato studie analyzovala reakci na vyvolaný stres u zvířecího modelu. Byl měřen příjem potravy u krys po aplikaci 0,6 mA elektrickým šokem. Účelem této studie bylo ověřit hypotézu, že omezený příjem kalorií a stres ovlivňují vytváření synergického zvýšení příjmu potravy. Výsledkem byla zvýšená denní spotřeba vysoce chutné potravy (Hagan *et al.*, 2002).

Vědecký tým vyvinul myší model trpící hyperfagií vyvolanou chronickým stresem způsobeným sociální podřízeností spojenou s rozvojem obezity. Výsledkem byl příjem nepřiměřeného množství jídla a kratší poměr sytosti než u kontrolních myší (Razzoli *et al.*, 2015).

2.4.1.3 *Střevní mikroflóra*

Přibývá důkazů, že složení střevní mikroflóry může mít vliv na obezitu. V lidském střevě je bujný mikrobiální ekosystém, který obsahuje asi 100 miliard mikroorganismů a až 1000 různých druhů, jejichž kolektivní genom obsahuje 100krát více genů než lidský genom (Tsai a Coyle, 2009).

Zatímco genom je dědičný, mikrobiom je získáván z prostředí v každé nové generaci. Kojenci získávají své první mikroorganismy z matky během porodu. Složení mikroflóry je specifické v každé oblasti těla, ale v průběhu života může být upravováno (Dominguez-Bello *et al.*, 2010). Střevní mikroflóra hraje roli v hostitelské homeostáze a získávání energie z přijaté potravy. Studie prokázaly, že některé složky střevní mikroflóry mohou od obezity chránit a jiné k ní zase predisponovat. Kromě toho, studie transplantace mikroflóry myším modelům bez osídlení střev mikroorganismy prokázaly účinnější získávání energie a měly stejné rysy, jako tomu bývá u obézního typu. Způsoby, kterými může mikrobiom přispívat k obezitě, zahrnují zvýšené vstřebání energie z potravy, podporují ukládání tuků do tukové tkáně a spouštějí systémové záněty. Budoucí léčby obezity mohou zahrnovat modulace střevní mikroflóry s využitím probiotik nebo prebiotik (Tsai a Coyle, 2009).

Je zajímavé, že myši, které nemají mikrobiom, se nestávají obézní po podání vysoce tučné stravy (Bäckhed *et al.*, 2007). Střevní mikroflóra by tak mohla být považována za faktor prostředí z hlediska vnímání obezity a dalších metabolických onemocnění (Greiner a Bäckhed, 2011). Savčí střevní mikroflóra byla identifikována jako epigenetický faktor v patogenezi metabolického syndromu a nemocí spojených s infekcemi (Dumas *et al.*, 2006). Remely a kolegové v roce 2014 tuto hypotézu vyvrátili, jelikož bylo prokázáno, že mikroflóra je v rozporu s epigenetickou regulací u obézních a T2D pacientů.

2.4.2 Genetické příčiny obezity

Genetická příčina obezity byla prokázána pomocí vazebné analýzy dvojčat. Tato studie využila monozygotních dvojčat, která jsou geneticky identická, zatímco dizygotní dvojčata identická nejsou, sdílejí pouze 50 % svého genetického materiálu. Heritabilita tukové hmoty u jednovaječných dvojčat byla stanovena v rozmezí od 70–90 %, zatímco dvojevaječná dvojčata měla pouze 35 až 45% shodu (Stunkard *et al.*, 1986a).

Faktory životního prostředí mohou mít vliv na genetické změny a přispívat tak ke zvýšenému výskytu obezity. Navíc epigenetické mechanismy, mezi které patří i faktory životního prostředí, způsobují změny v expresi genů, což by také mohlo pomoci vysvětlit pozorovaný vzestup obezity (Albuquerque *et al.*, 2015).

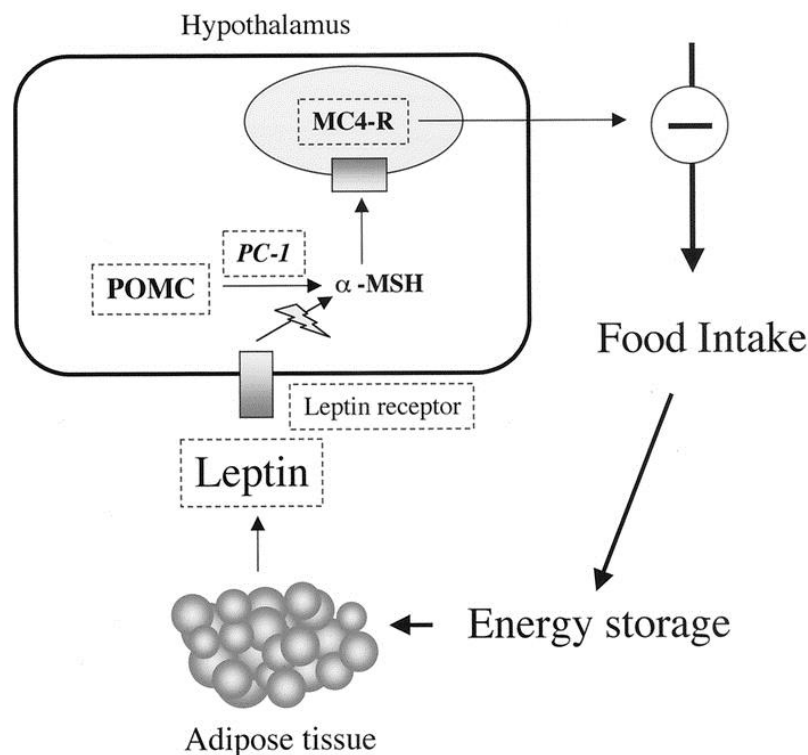
Na základě genetických a fenotypových charakteristik lze popsat dva typy forem genetické obezity. První formou je monogenní obezita a druhou polygenní obezita. Většina genů zapojených do obezity také souvisí s příjmem potravy, regulací energetické bilance a ukládáním tuků (O'Rahilly a Farooqi, 2008).

2.4.2.1 Monogenní obezita

Monogenní formy obezity vznikají změnou jediného genu a jsou vzácné, postihují asi 5 % populace (González-Jiménez *et al.*, 2012). Při hledání homologních mutací u myši bylo identifikováno několik lidských forem obezity (Huszar *et al.*, 1997). Díky těmto modelovým zvířatům došlo k pochopení molekulárních mechanismů vzniku lidské obezity (Lutz a Woods, 2012).

Bylo zjištěno více než 200 mutací jednoho genu, který způsobuje obezitu (Mutch a Clément, 2006). Je zajímavé, že všechny tyto mutace lze nalézt pouze v deseti genech (Rankinen *et al.*, 2006). Existuje osm prozkoumaných monogenních genů obezity: leptin (*LEP*), leptinový receptor (*LEPR*), z mozku odvozený neurotrofní faktor (*BDNF*), *POMC*, *SIMI*, *PCSK1*, *MC4R* a neurotrofní tyrosin kináza receptoru 2 (*NTRK2*). Mutace v těchto osmi genech jsou příčinou nástupu různých forem obezity, diabetu a celkového přejídání se (D'Angelo a Koiffmann, 2012).

Všechny tyto geny kódují proteiny, které se podílejí na ukládání tuku, ovlivňují příjem potravy a výdej energie (González J. *et al.*, 2012).



Obrázek 3: Znáznění leptinu po příjmu potravy (Clément a Ferr, 2003).

Na obrázku výše je znázorněno schéma regulace leptinu při příjmu potravy. Leptin z adipocytů se váže na receptory v hypotalamu. Dochází ke zvýšené syntéze a sekreci α -MSH (α -melanocyt stimulující hormon). Tento hormon je tvořen z POMC prostřednictvím proteolytického štěpení zprostředkovaného pomocí PC-1. α -MSH se váže na MC4R, čímž se inhibují efekторы příjmu potravy. Identifikované mutované monogenní formy obezity u lidí a zvířat jsou označeny tečkovanou čarou (Clément a Ferr, 2003).

2.4.2.2 Polygenní obezita

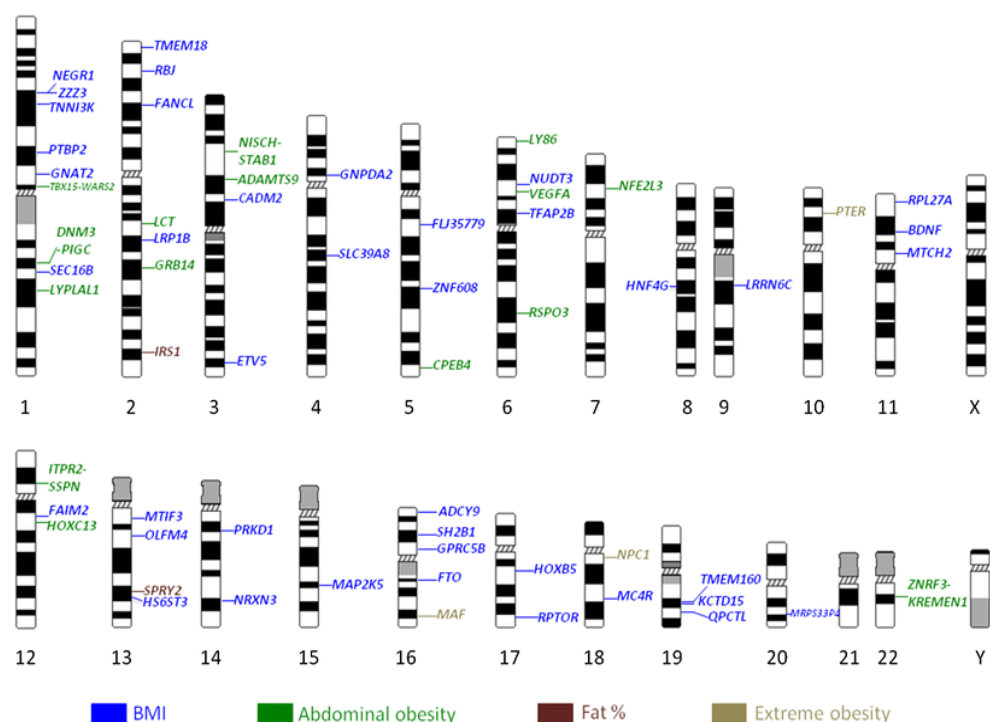
Jak je uvedeno výše, i když existuje několik mutací jediného genu, které byly identifikovány a způsobují obezitu a diabetes, přibližně dvě třetiny obezity se dědí, proto je v tomto případě polygenní závislost (Stunkard *et al.*, 1986b). Potenciálně mnoho polygenních variant hraje roli v regulaci tělesné hmotnosti. Odhaduje se, že celkový počet genů s malým účinkem je větší než 100. Pokud se v jedinci skrývá mnoho polygenních polymorfismů, které zvyšují tělesnou hmotnost, následkem může být obezita. Každý jednotlivý polymorfismus bude mít vyšší frekvenci u obézních jedinců, oproti těm

hubeným. Polygenní základ obezity znamená, že je nepravděpodobné, aby dva náhodně vybraní jedinci měli stejný typ obezity (Hinney *et al.*, 2010).

2.4.2.3 *Metody detekce genů*

Studie obezity spočívá v analýze genových variací genomové DNA (jednotlivých polymorfismů nebo mikrosatelitů), nacházejících se uvnitř nebo v blízkosti kandidátních genů (Albuquerque *et al.*, 2015). Analýzu genetické obezity lze provádět přímo v lidské populaci nebo na zvířecích modelech. Mezi postupy používané při detekci a analýze kandidátních genů pro regulaci tělesné hmotnosti patří vazebná analýza a celogenomové skenování, asociační studie kandidátních genů a celogenomová asociační studie (GWAS). Jejich cílem je určit, zda existuje vztah mezi genetickou variací a znaky souvisejícími s obezitou (Hinney *et al.*, 2010). Celogenomová asociační studie je nejčastěji používaná metoda, která umožňuje geneticky skenovat četné jednonukleotidové polymorfismy (SNP) v rámci celého genomu pomocí výkonných statistických metod pro identifikaci lokusů spojených s určitým fenotypem. Zatím celkem proběhlo 5 vln GWAS studií obezity. První identifikovaný lokus pomocí GWAS byl *FTO* gen. Dnes už je více než 50 genetických lokusů, které jsou spojovány s alespoň jedním znakem souvisejícím s obezitou (Sandholt *et al.*, 2012).

Nedávná studie ukázala 14 pravděpodobných genů podílejících se na vzniku obezity (*FTO*, *MC4R*, *BDNF*, *NRXN3*, *ETV5*, *MTCH2*, *SEC16B*, *TFAP2B*, *TMEM18*, *KCTD15*, *NEGR1*, *GNPDA2*, *FAIM2* a *LYPLAL1*) vyskytujících se v hypotalamu obézních a fenotypově normálních kryš. Tato studie podporuje potenciální centrální účinek těchto genů na homeostázu energie (Schmid *et al.*, 2012). Kromě role těchto genů podílejících se na centrální regulaci příjmu potravy v obezitě byla tato predispozice posílena zjištěním, že 3 lokusy citlivé na obezitu (*MC4R*, *SH2B1* a *BDNF*) se nacházejí v blízkosti těchto genů, které jsou spjaty s monogenní formou obezity (Burgio *et al.*, 2015).



Obrázek 4: Lokusy spojené s obezitou. Téměř v každém lidském chromozomu byl nalezen lokus spojený s predispozicí k obeznímu fenotypu (BMI, břišní tuk, procento tuku nebo extrémní obezita) (Albuquerque et al., 2015).

2.5 Vybrané geny pro metabolismus a ukládání tuku u savců

2.5.1 Gen *PPAR γ*

Tento gen je lokalizován na 6. chromozomu u modelového organismu myši domácí (*Mus musculus*). U lidí je lokalizován na 3. chromozomu. Patří do rodiny jaderných receptorů a kóduje ligand-dependentní transkripční faktory, které hrají důležitou roli v regulaci genové exprese spojené s různými fyziologickými procesy. *PPAR γ* byl charakterizován jako hlavní regulátor pro rozvoj tukových buněk. Aktivace proteinu *PPAR γ* zlepšuje citlivost na inzulin u hlodavců i lidí. Řídí některé metabolické činnosti, včetně rozložení lipidových uložišť, a reguluje metabolické a zánětlivé mediátory známé jako adipokiny (Tontonoz a Spiegelman, 2008). Gen *PPAR γ* je transkribován z promotorů, které vedou ke vzniku dvou hlavních proteinových izoform *PPAR γ 1*

a PPAR γ 2. Obě izoformy jsou exprimovány v adipocytech. Endogenní ligand PPAR γ zůstává neznámý, ačkoliv bylo prokázáno několik lipidových metabolitů, jako například signální molekuly včetně polynenasycených mastných kyselin (Zhu *et al.*, 1995).

Modelování lidských dominantních negativních mutací PPAR γ je důležité vzhledem k jeho vlivu na lidské metabolické nemoci. Proto vědci generovali myší linie, které nesou podobné dominantní negativní mutace v genu PPAR γ (Pap *et al.*, 2016). (Tsai *et al.*, 2004) generoval myší model obsahující substituci aminokyselin P (prolin) 465 za L (leucin) v PPAR γ , což je ekvivalent mutace lidského (P467L). Homozygotní mutace P465L PPAR γ je letální, ale heterozygotní zvířata vykazují hypertenzi a mění distribuci tukového tkáně podobně jako u lidských fenotypů. Na rozdíl od těžké inzulinové rezistence u pacientů s PPAR γ P467L, mutantní myši P465L PPAR γ mají normální citlivost na inzulin.

V jiné studii substituční mutace genu PPAR γ L (leucin) 466 za A (alanin) na modelu myši způsobuje poruchu metabolismu tuku, zvýšené hladiny volných mastných kyselin, hypertenzi a vykazuje mírnou inzulinovou rezistenci při podávání diety s vysokým obsahem tuku (Freedman *et al.*, 2005). Kromě toho myši, které nesou dominantní negativní mutace PPAR γ , vykazují změnu lokalizace a distribuce tukové tkáně, což odhaluje roli PPAR γ , která kontroluje distribuci tuku v těle. Jednomu z modelů chyběl alanin v poloze 112 (S112A), který blokuje serinovou fosforylaci, což vede k aktivnímu PPAR γ se zvýšeným sérovým adiponektinem a sníženou hladinou FFA na dietě s vysokým obsahem tuku. Tento výsledek naznačuje, že modulace fosforylace PPAR γ může sloužit jako farmakologický cíl pro zvýšení citlivosti k inzulinu (Rangwala *et al.*, 2003).

Substituční mutace PPAR γ 2 P (prolinu) 12 za A (alanin) v lidských populacích byla také generována u myšího modelu P12A. Homozygotní myši v této mutaci jsou životaschopné, nicméně mají štíhlý fenotyp a zlepšenou citlivost na inzulin při vysokotučné dietě. Studie ukázala, že P12A varianta PPAR γ 2 je důležitým modulátorem v metabolické kontrole, ale účinky závisí na metabolickém kontextu a interakcích genů a prostředí (Heikkinen *et al.*, 2008).

Po porovnání poznatků lidských a myších metabolických chorob souvisejících s PPAR γ může být konstatováno, že myší modely mohou být obecně použity pro pozorování a hlubší pochopení procesů lidských onemocnění. Je však důležité vědět,

že i přes genetické a fyziologické podobnosti, mají myši mnoho specifických vlastností, které ztěžují extrapolaci výsledků u myši na člověka. Kromě toho existují různé podmínky u myši, jako je genetické pozadí, pohlaví, věk, strava a environmentální podmínky, které by mohly dále zkreslit výsledky. V posledních deseti letech celogenomové studie změnilly epidemiologický a funkční výzkum PPAR variant jak u lidí, tak u myši. Systémově používané epigenetické a transkriptomické analýzy jsou nutné v různých *PPAR γ* myších mutantů pro objasnění role *PPAR γ* v metabolickém syndromu (Pap *et al.*, 2016).

Cílem další studie provedené na prasečím modelovém organismu bylo zkoumání kandidátního genu *PPAR γ* pro kvalitu masa u prasat. Část *PPAR γ* promotoru byla amplifikována pomocí PCR a následně testována sekvenováním na polymorfismy. Substituce aminokyselin (Metionin59Valin) byla detekována v prasečím *PPAR γ* genu spolu se čtyřmi polymorfismy v promotorové oblasti tukově specifické *PPAR γ 2*. Tři z těchto polymorfismů byly vybrány pro genotypizaci a testovány na souvislost s kvalitou masa a růstovými vlastnostmi, v závislosti na přístupu kandidátních genů. Více než 1500 zvířat z různých linií a populací bylo použito ve studii se záznamy o kvalitě masa a jatečnými znaky. Nebylo nalezeno žádné přesvědčivé sdružení mezi znaky vyšetřovaných a *PPAR γ* genotypů. Zdá se, že variace v *PPAR γ* lokusu neovlivňuje kvalitu masa a růstové znaky v chovu prasat ve studované populaci (Grindflek *et al.*, 2004).

2.5.2 Gen *FABP4*

Proteiny vázající mastné kyseliny (FABPs) jsou členy rodiny proteinů vázajících lipidy. Primární úlohou všech FAB proteinů je regulace, absorpce a intracelulární transport mastných kyselin. I když mají rozdílnou proteinovou sekvenci, genová struktura je identická. Tyto geny *FABP* se skládají ze 4 exonů a 3 intronů a některé z nich se nachází ve stejné chromozomální oblasti. Vzhledem k jejich fyziologickým vlastnostem byly testovány některé *FABP* geny za účelem identifikace mutací, které se účastní lipidového metabolismu. Prasečí FABPs byly studovány jako kandidátní geny se zásadním vlivem na tučné vlastnosti (Chmurzyńska, 2006).

Studie na myších s vyřazeným genem *FABP4* vykazovaly zvýšení tělesné hmotnosti a sníženou rezistenci k inzulinu. Tyto výsledky byly zaznamenány

u modelových myší krmených stravou s vysokým obsahem tuku, i u modelů s genetickou predispozicí k obezitě. Citlivost na inzulin nebyla pozorována u myší se standardním fenotypem (Hotamisligil *et al.*, 1996). Předpokládá se, že FABP4 aktivuje hormon-senzitivní lipázu (HSL) v adipocytech k regulaci lipolýzy (Shen *et al.*, 1999).

Protein FABP4 hraje klíčovou roli v přepravě mastných kyselin a synergicky se zvyšuje s leptinem při vzniku zánětlivé tukové tkáně. Bylo zjištěno, že FABP snižuje expresi leptinu v myších adipocytech. *FABP* má však sníženou expresi v závislosti na působení leptinu (Gan *et al.*, 2015).

FABP4 byl také izolován a sekvenován pro studium diferenciací intramuskulárního tuku (IMF) u prasat. Kódující sekvence prasečího *FABP4* je vysoce konzervativní skrz lidský, myší i krysí gen. Všechny funkčně důležité aminokyseliny jsou také konzervativní. Tato vysoká podobnost zasahuje do prvních 270 bp (bazických párů) v regulační oblasti 5'. V této oblasti se nachází sekvence 56 bp nukleotidů. Zde byla nalezena identická sekvence s myším *FABP4* genem, která obsahuje vazebná místa pro C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein) a AP-1 (activator protein 1) transkripční faktory. Tato sekvence je zapojena do regulace *FABP4*. Gen *FABP4* byl u prasete lokalizován na 4. chromozomu pomocí PCR zcela v souladu s mapováním u člověka a myši (Gerbens *et al.*, 1998).

V prvním intronu prasečího *FABP4* genu mikrosatelitní sekvence zjistila polymorfismy pro všech šest plemen testovaných prasat. Tato genetická variace v genu *FABP4* byla spojena s rozdíly v obsahu intramuskulárního tuku v populaci Duroc. Dále bylo zjištěno, že nemá žádný vliv na tloušťku hřbetního sádla, ani na snížení kvality masa. Na základě výsledů studií bylo zjištěno, že *FABP4* se podílí na regulaci růstu intramuskulárního tuku u prasat plemene Duroc (Gerbens *et al.*, 1998).

2.5.3 Gen *FTO*

Tento gen bývá spojován s rizikem obezity, je vysoce regulován při diferenciaci a proliferaci preadipocytů. Nedostatek proteinu *FTO* může způsobit zpomalení růstu kromě hmotnosti a redukovat velikost tukových buněk u myši *in vivo* (Jiao *et al.*, 2016).

Původně byl identifikován v roce 1999 mutací způsobující srostlé prsty (*Ft*). Jeho identifikovaná velikost byla 1,6 mbp (megabazických párů) a lokalizace

na chromozomu 8. Následky homozygotů s touto mutací jsou již v embryonální fázi letální. (Peters *et al.*, 2002).

FTO hraje důležitou roli v adipogenezi a je mu připisován vyšší index tělesné hmotnosti. Vzhledem k podobnosti mezi *FTO* a *IRX3* (homeoboxový transkripční faktor) zvířecích modelů a lidí mohou tyto geny působit ve shodě s cílem regulovat adipogenezi. Uvádí se, že *FTO* hraje roli v bílé tukové tkáni, která mění svou schopnost reagovat na příjem potravy s vysokým obsahem tuků. Pro zkoumání biologické funkce genu *FTO* byly myši s původním fenotypem a myši s deficitním *FTO* genem krmeny standardní nebo velice tučnou stravou po dobu 16 týdnů. Během této doby došlo ke změnám v metabolismu, chování a morfologii bílé tukové tkáně. Výsledky ukázaly, že deficit *FTO* zvyšuje expresi genů souvisejících s tvorbou tukové tkáně. Kromě toho výsledky uvádějí nové zjištění, a to zvýšenou expresi *IRX3* u *FTO* deficitních myší po krmení s vysokým obsahem tuků. Toto zjištění indikuje komplexní vztah mezi *FTO*, *IRX3* a metabolismem tuků. Zajímavé je, že gen *IRX3* má zvýšenou regulaci spolu se ztrátou hmotnosti v lidských adipocytech, což naznačuje jeho úlohu v metabolismu adipocytů (Dankel *et al.*, 2010). Zatím není známo, zda genová exprese *Irx3* může být upravena v závislosti na vyřazení *Fto* genu u myší. (Ronkainen *et al.*, 2015).

Jedna studie byla zaměřena na *FTO* gen ve spojitosti s ukládáním tuku u italských Duroc prasat. Po osekvenování 4. exonu a částí 3. a 4. intronu u devíti různých prasečích plemen byly identifikovány tři SNP. Výsledky po analýze ukázaly souvislost mezi *FTO* markerem a intermuskulárním ukládáním tuku u italského Duroc plemene (Fontanesi *et al.*, 2009).

Sällman a kolegové v roce 2013 amplifikovali celý gen *FTO* o celkové velikosti 412 kbp (kilobazí). Studie byla zaměřena na švédské děti, z nichž 524 trpělo těžkou obezitou a 527 bylo štíhlých. Detekovalo se 705 jednonukleotidových polymorfismů (SNP), z nichž 19 bylo nových a spojených s obezitou v prvním intronu genu *FTO*. Těchto 10 potvrzených SNP spojených s obezitou má silnější asociaci než běžně studované SNP. Tato studie poskytla komplexní mapu variací spojených s obezitou v genu *FTO*, identifikovala nové SNP a vyhodnotila předpokládané příčiny různých variant. Předpokládá se, že intron číslo 1 je jedinou oblastí v genu *FTO*, která je spojena s obezitou (Sällman *et al.*, 2013).

2.5.4 Gen *LEP* a *LEPR*

Leptin, též známý jako *ob* gen, je umístěn na 7. chromozomu u lidí. Tvoří ho 3 exony a 2 introny o délce 20 kbp (kilobazických párů) DNA. Jeho hlavní úlohou je udržovat energetickou rovnováhu v těle prostřednictvím nervových drah hypotalamu, které exprimují leptinový receptor (Schwartz *et al.*, 2000). Tento hormon je produkován v tukové tkáni, a to především v bílé tukové tkáni. Výzkum ukázal, že v případě uvolnění většího množství leptinu, má menší účinky v mozku pro řízení hladu a příjmu potravy. Výsledkem je nekontrolovatelné přejídání, což vede k většímu ukládání tuků (Ozata *et al.*, 1999)

Některé studie naznačují, že leptin může mít stimulační vliv na oxidaci tuku u obézních jedinců. Uvádí se, že velké tukové buňky produkují více leptinu než ty malé. Koncentrace leptinu jsou vysoce korelované s obsahem tělesného tuku u novorozenců, dětí a dospělých (Verdich *et al.*, 2001).

První genetický defekt leptinu, který je exprimován genem *LEP*, byl popsán v roce 1950 jako spontánní mutace v *ob* genu myši na 6. chromozomu, která způsobuje závažně obézní fenotyp vzhledem k přejídání se a sníženému energetickému výdeji. V roce 1966 byl identifikován druhý kmen myši s těžkým syndromem obezity. Homozygoti u myši trpěli mutací, která měla za následek onemocnění diabetes (*db*) a vyznačovala se přejídáním a raným nástupem obezity. Toto pozorování představovalo zásadní průlom v oblasti genetiky ve spojení s obezitou (Coleman *et al.*, 1978). *Db* myši byly citlivé na hubnutí účinkem leptinu, což naznačovalo, že *db* lokus kóduje receptor leptinu. Později došlo k naklonování defektního genu *ob* myši. Na základě fyziologických účinků se tento peptid pojmenoval Leptin, což bylo odvozeno z řeckého slova leptos znamenající tenký (Zhang *et al.* 1994).

Leptin působí prostřednictvím leptinového receptoru (*LEPR*), též známý jako *OBR* gen. Leptinový receptor se nachází v mnoha tkáních v několika alternativně sestřižených formách, což upozorňuje na možnost, že leptin působí v mnoha tkáních, včetně hypotalamu.

Chung s kolektivem v roce 1996 definovali hranice 18 kódujících exonů *LEPR*. *OBR* gen je umístěn na myším chromozomu 4 a obsahuje recesivní mutaci související s obezitou a diabetem (*db*) (Tartaglia *et al.*, 1995).

Takaya s kolektivem v roce 1996 identifikovali mutaci v *OBR* genu u obézních potkanů (fa / fa). Při této mutaci dochází k záměně A (adenosinu) za C (cytosin) v poloze 806. nukleotidu, což má za následek přeměnu jedné aminokyseliny glutaminu na prolin v poloze 269. Jiné obézní krysy měly bodovou mutaci v pozici 763. nukleotidu. Tato mutace zapříčiní předčasný stop kodon, který vede k celkovému nedostatku LEPR na buněčném povrchu. Tyto krysy se vyznačují morbidní obezitou, hyperfagií a četnými hormonálními poruchami (Wu-peng *et al.*, 1997).

V roce 2012 byla provedena studie na bližší charakteristiku prasečího *LEP* genu u experimentálního křížení Landrace s Iberským plemenem pro identifikaci polymorfismů spojených s produktivitou a vlastnostmi spojenými s jakostí. Sekvenování genu *LEP* umožnilo identifikovat 39 polymorfismů, z nichž 8 je nových. Tři intronové SNP s aditivními účinky mají vliv na živou a jateční hmotnost a dominantně působí na tloušťku hřbetního sádla. Byly zjištěny nové účinky obou *LEP* a *LEPR* polymorfismů na složení mastných kyselin v podkožním tuku. Výsledky naznačují, že alely genů *LEP* a *LEPR* iberských vepřů vedou ke zvýšení růstu, tučnosti a obsahu nasycených mastných kyselin v tuku, což by mohlo být zapříčiněno zvýšeným příjmem krmiva (Pérez-Montarelo *et al.*, 2012).

2.5.5 Gen *MC4R*

Tento gen kóduje protein patřící do rodiny melanokortinových receptorů. Melanokortinové receptory jsou spřaženy s transmembránovými G-proteiny, které reagují na malé peptidové hormony a vykazují různé funkce v různých typech tkáně. Narušení tohoto genu podporuje přejídání se vedoucí až k těžké obezitě a je spojeno se zvýšenými hladinami cholesterolu a inzulinovou rezistencí (Hinney *et al.*, 2010). *MC4R* je exprimován především v centrálním nervovém systému v hypotalamu, kde se podílí na řízení příjmu potravy a regulaci výdeje energie (Gantz *et al.*, 1993).

Vyřazením genu *MC4R* u modelových myší se zjistilo, že α -melanocyt stimulující hormon (α -MSH) a agouti protein (AGRP) ovlivňují energetickou homeostázu prostřednictvím MC receptorů. MC4 receptor se podílí na regulaci příjmu potravy. Při specifické inaktivaci *MC4R* dochází k přejídání se s následkem morbidní obezity. Myši s vyřazeným genem *MC4* nereagují na leptin, AGRP nebo α MSH. Často se uvádí,

že podobné mutace receptoru MC4, jsou nejčastější genetickou příčinou obezity u lidí (Marsh *et al.*, 1999).

Jiná populační studie hodnotila souvislost mezi polymorfismem V (valin) 103I (izoleucin) v genu *MC4R* a obezitou. Studie byla založena na populaci Spojeného království o celkovém počtu 8304 jedinců. Při analýze studie měli pacienti nesoucí izoleucinovou alelu 18% nižší riziko obezity. Tato studie potvrzuje, že polymorfismus V103I zabraňuje vzniku obezity u lidí na úrovni populace. Poskytuje důkaz, že specifické varianty genů mohou alespoň částečně vysvětlit náchylnost a odolnost vůči běžným formám lidské obezity. Lepší pochopení mechanismů, které jsou základem této asociace, pomůže zjistit, zda změny v aktivitě *MC4R* mají terapeutický potenciál (Young *et al.*, 2007).

Několik studií také uvedlo, že prasečí gen *MC4R* je spojován s příjmem krmiva, tukem a růstovými vlastnostmi. Kim s kolegy v roce 2000 studovali *MC4R* jako kandidátní gen pro kontrolu ekonomicky důležitých růstových a výkonnostních zvláštností u prasete. Substituční bodová mutace byla identifikována ve vysoce konzervativní oblasti genu *MCR*. Pro zjištění, zda došlo k asociaci polymorfismu *MC4R* s fenotypovou rozdílností, testovali mutaci ve velkém počtu jednotlivých zvířat z několika různých prasečích linií. Analýza ukázala výrazné sdružení *MC4R* genotypu s hřbetním sádlem a růstovou rychlostí v počtu linií k celkovému příjmu krmiva. Je pravděpodobné, že aminokyselinový zbytek *MC4R* mutace (nebo úzce související mutace) způsobuje významnou funkční změnu funkce *MC4R*. Mutace v tomto prasečím genu ukazují významnou podobnost s lidským genem *MC4R*, a proto je jejich aplikace stejně důležitá jak na hospodářských zvířatech, tak v humánní medicíně (Kim *et al.*, 2000).

2.6 Epigenetika

V posledních několika letech epigenetické regulace genové exprese představují potenciální možnost, která by mohla vysvětlit individuální rozdíly ve velikosti rizika obezity (Campion *et al.*, 2009).

Epigenetika může být definována jako dědičné změny, které jsou mitoticky stabilní a mají vliv na funkci genu, přičemž nedochází ke změnám v sekvenci DNA (Bird, 2002). Na molekulární úrovni epigenetické markery zahrnují metylaci genomové DNA, změny v organizaci chromatické modifikace histonů, nekódující mikro RNA (miRNA), genomový imprinting, nekovalentní mechanismy, a další jaderné proteiny, které jsou rozhodující pro epigenetické regulace genové exprese (Campion *et al.*, 2009).

Metylace DNA je reverzibilní proces, který je prováděn enzymy DNA metyltransferázou a DNA demethylázou. Princip tohoto procesu spočívá v přidání metylové skupiny na cytosin v konkrétních oblastech, tzv. CpG ostrovů. Oblasti s nižší transkripční aktivitou byly zjištěny jako vysoce metylované, zatímco hypometylace cytosinu byla spojena se zvýšenou expresí genu (Miranda a Jones, 2007). Epigenetické znaky se mohou změnit oproti DNA genotypům během života a mají heterogenní distribuci v tkáních. Nicméně, 5-metyl-cytosin představuje přibližně 1 % celkových bází DNA, a proto se odhadují na 70–80 % všech CpG dinukleotidů v genomu (Ehrlich *et al.*, 1982).

Epigenetické mechanismy se do značné míry shodují s fetálním metabolickým programováním. Bylo zjištěno, že při vystavení plodu nepříznivým podmínkám z hlediska nedostatečné výživy, dochází k adaptaci na tyto podmínky, a to formou změny genové exprese, která se týká regulace tkáňově specifických metylovaných cytosinů, modulace acetylace, diferenciaci buněk, a kmenových buněk (Sookoian *et al.*, 2013). Výživa matky je nejdůležitějším faktorem životního prostředí během vývoje plodu. V posledním desetiletí bylo provedeno mnoho studií poskytujících důkaz o tom, že strava matek během těhotenství může způsobit krátkodobé i dlouhodobé účinky na zdraví potomků, včetně metabolických syndromů. Nejcitlivější časové období pro vývojové programování nadměrné tukové tkáně je v době gestace a laktace (Lukaszewski *et al.*, 2013).

Podmínky prostředí v děloze mohou mít celoživotní vliv na náchylnost k rozvoji obézního fenotypu. Životoschopné žluté myši Agouti^(vy) slouží jako jeden z nejlepších

příkladů, jak životní prostředí interaguje s epigenetickou regulací genové exprese, a tím ovlivňuje fenotyp (Wolff *et al.*, 1998). Myši *agouti* gen ovlivňuje metylaci DNA na počátku vývoje tím, že ovlivňuje barvu srsti korelující s tělesnou hmotností dospělých jedinců. Při změnách matčiny stravy může dojít ke změně potomstva s velkými rozdíly v jednotlivé barvě srsti a obézním fenotypem, jelikož epigenetická modifikace *agouti* genu byla založena v raném vývoji. Tento účinek mateřské stravy na barvu srsti potomků byl způsoben zvýšením úrovně metylace u A^{VY} alely (Waterland a Jirtle, 2003). Tyto změny ve fenotypu jsou způsobeny metylacemi DNA, které byly získány v průběhu časného embryonálního vývoje a prošly přes mateřskou zárodečnou linii mající za následek stabilní mezigenerační přenos (Khosla *et al.*, 2001).

Jedna epigenetická studie se zabývala problematikou, zda vysokoenergetická strava může mít vliv na metylaci genu *LEP* v místě promotoru u krys. Výsledky ukazují, že metylace *LEP* může být ovlivněna obezitou indukovanou dietou (Milagro *et al.*, 2009).

Widiker s kolektivem se v roce 2010 zabývali stanovením metylačního stavu a hladiny exprese genu *MC4R*. Studie pracovala se vzorky z mozkové tkáně myší. Výsledky ukázaly, že metylace CpG byla snížena v odpovědi na dietu s vysokým obsahem tuku.

2.7 Diabetes mellitus

Tento typ onemocnění se často vyskytuje ve spojitosti s obezitou. Jedná se o chronické různorodé onemocnění charakterizované hyperglykemií (zvýšením krevního cukru nad normu). Nejčastějšími příznaky diabetu je častý pocit žízně, malátnost, opakující se infekce, špatně se hojící rány, ztráta hmotnosti a další. Toto onemocnění lze rozdělit do několika skupin.

Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) představuje 5-10 % ze všech případů tohoto onemocnění. Obvykle se vyskytuje v dětství nebo adolescenci a je obecně považováno za autoimunitní onemocnění. Při tomto onemocnění jsou napadány β -buňky Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, což v důsledku vede k hlubokému snížení koncentrace inzulínu v krvi (Imagawa *et al.*, 2001). Autoimunitní destrukce β -buněk má několik genetických předpokladů a je také spojena s faktory prostředí, které nejsou stále přesně definovány (American Diabetes Association, 2014).

Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) je nejběžnější forma, která postihuje téměř 90 % případů onemocnění. Obvykle se vyskytuje později než v době dospívání. V souvislosti s obezitou je téměř vždy spojena s časným nástupem inzulínové rezistence, dysfunkcí β -buněk, a nakonec nedostatkem inzulínu. Inzulínová rezistence se může zlepšit pomocí snížení tělesné hmotnosti, ale zřídka je obnovena do normálního stavu. Příčiny vzniku nemoci nejsou dobře charakterizovány a spolu s T1DM mohou mít také základní genetické predispozice. V současné době se odhaduje zhruba 382 milionů jednotlivců po celém světě trpících tímto onemocněním (Dagogo-Jack a Santiago, 1997). Tato forma diabetu je často diagnostikována o mnoho let později od jejího vzniku, protože se hyperglykémie vyvíjí postupně. Riziko vzniku této formy diabetu se zvyšuje s věkem, obezitou a nedostatkem fyzické aktivity. Vyskytuje se častěji u žen s předchozím GDM (gestačním diabetem) a u jedinců s hypertenzí. Často bývá spojováno se silnou genetickou predispozicí, více, než je tomu u autoimunitní formy diabetes mellitus 1. typu. Nicméně, genetika této formy diabetu je komplexní a není plně definována (American Diabetes Association, 2014).

Bližší specifikace dalších typů diabetu je velice obsáhlým tématem, které by přesahovalo rozsah této bakalářské práce.

2.8 Léčba obezity

2.8.1.1 Nutrigenetika a nutrigenomika

Nutrigenetika studuje účinek genetické variace v interakci mezi stravou a onemocněním, a to za účelem stanovení dietního doporučení. Zohledňuje možná rizika a přínosy specifických diet nebo složek potravy pro jedince, v závislosti na jejich genetických vlastnostech. Oproti tomu nutrigenomika studie vliv živin na genovou expresi (Müller a Kersten, 2003). Výživa je jedním z faktorů životního stylu, které přispívají k rozvoji a progresi obezity. Vhodný příjem energie a živin by měl být v takové míře, aby se zabránilo přibývání na váze. Kromě toho, epigenetické studie prokázaly, že některé živiny v potravě by mohly hrát roli v epigenetice, a regulovat tak expresi genu. Mnoho potravinových komponent může modulovat epigenetické jevy pomocí inhibice enzymů, jako jsou DNA metyltransferázy a histonové deacetylázy. Mezi tyto látky patří i vitamin B12 a kyselina listová, které poskytují metylovou skupinu pro metylační reakce DNA (McKay a Matherse, 2011).

Kucharski a kolegové v roce 2008 poskytli důkazy, že epigenetické informace by mohly být různě pozměněny nutriční dietou u včely medonosné (*Apis mellifera*). Kromě toho bylo zjištěno, že epigenetické modifikace mohou vyvolat zásadní změny ve vývoji včel s dopadem na reprodukční a behaviorální stav. Plodné královny a sterilní dělnice jsou alternativní formy dospělé samičí včely, které se vyvinou z geneticky identické larvy následujícím rozdílným krmením s mateří kašičkou. Když jsou včelí larvy krmeny mateří kašičkou, dojde k vypnutí exprese DNA Dnmt3 a jsou exprimovány jiné geny. Z většiny larev se poté vyvinou královny, zatímco u včelích larev, které nejsou krmeny mateří kašičkou, zůstává Dnmt3 aktivní a larvální vývoj končí stádiem dělnice.

Na základě současných znalostí by se dalo očekávat, že v budoucnu bude možné využívat informace obsažené v genomu pro nutriční poradenství. Individuální přístup diety by mohl zlepšit kvalitu života a prodloužit i jeho délku.

2.8.1.2 *Pohybová aktivita*

Pohybová aktivita je další důležitou složkou, která se podílí na ovlivnění obezity. Pravidelné cvičení je jedním z nejslibnějších opatření pro snížení nárůstu tělesné hmotnosti. Dále má pozitivní účinky i na zdraví a psychiku. Nejvíce studovaný příklad v interakci genů s fyzickou aktivitou obezity byl lidský FTO lokus. Výsledky silně naznačují, že zvýšené riziko obezity v důsledku genetické náchylnosti podle FTO variant může být změněno prostřednictvím fyzické aktivity. Tato zjištění zdůrazňují důležitou úlohu fyzické aktivity v boji proti obezitě v oblasti veřejného zdraví, a to zejména u geneticky citlivých jedinců (Rampersaud *et al.*, 2008). Polymorfismy v *MC4R* genu byly také nalezeny ve spojitosti s tělesnou aktivitou u francouzsko-kanadské rodiny. Výsledky ukazují, že variace DNA sekvence v lokusu genu *MC4R* může přispět k tendenci vést sedavý život (Loos *et al.*, 2005). Zdá se, že některé změny v DNA by mohly přispět k rozdílům v úrovni fyzické aktivity. Nové studie a identifikace nových lokusů zapojených do této interakce by mohly lépe objasnit a pomoci pochopit příčiny, které přispívají k rozvoji obezity (Albuquerque *et al.*, 2015).

2.8.1.3 *Medikamenty*

Farmakologické možnosti léčby jsou uvedeny pro osoby s BMI ≥ 30 kg / m² (obézní), nebo ty s BMI ≥ 25 kg / m² (mající nadváhu) se stávajícími přidruženými onemocněními, jako je například diabetes nebo hypertenze (Hainer *et al.*, 2011). V posledním desetiletí došlo k objevu, že některé léky ovlivňují dědičné variace. Způsob léčení obezity se zaměřuje na studium polymorfismů v rámci jednoho nebo více kandidátních genů pro sdružení s farmakologickými fenotypy. Tento způsob obezity je známý pod pojmem farmakogenetika. Běžné polymorfismy mohou být ovlivněny odezvou na farmakoterapii. Jen několik léků souvisejících s obezitou bylo schváleno pro trvalé používání ve Spojených státech amerických. Jedná se o léky orlistat, lorkaserin HCl, fentermin a topiramát s prodlouženým uvolňováním. Lorkaserin HCl a fentermin jsou léky, které působí centrálně na potlačení chutě k jídlu (O'Connor a Swick, 2013). Orlistat je lék, který upravuje metabolismus tím, že inhibuje gastrointestinální absorpci triacylglycerolů.

Problémem některých medikamentů jsou jejich nežádoucí účinky, jedním z nich je například deprese. Dalším důvodem zrušení registrace léku může být to, že se jedná o deriváty amfetaminu, čímž dochází k uvolňování noradrenalinu a dopaminu v centrální nervové soustavě. Mezi nežádoucí účinky patří také psychostimulační působení a s tím i přibývající návykovost (Hainer *et al.*, 2011).

2.8.1.4 *Chirurgický zákrok*

Chirurgický výkon je prováděn u pacientů s velice těžkou obezitou ($BMI \geq 40 \text{ kg / m}^2$), která je doprovázena dalším závažným onemocněním. Předpokládá se, že tento zákrok výrazně zlepší, či dokonce vyléčí onemocnění spjaté s obezitou. Chirurgickému zákroku by měla předcházet léčba dietou, cvičení a užívání léků. Chirurgický zákrok může být možností, jak vyřešit problém obezity snížením tělesné hmotnosti (Hainer *et al.*, 2011). Bližší charakteristika možností a druhů operačních zákroků převyšuje rámec této bakalářské práce a není nezbytně nutné, aby byla dále podrobně rozebírána.

U některých pacientů docházelo ke zvýšení tělesné hmotnosti i po chirurgickém zákroku. Studie objevily asociaci specifických polymorfismů s odpovědí na chirurgické zákroky. Použili rizikové alely ke zjištění spojitosti mezi několika polymorfismy jako je *FTO* a *MC4R* gen s pooperačním hubnutím. Naměřené údaje naznačují, že hubnutí jako odpověď na chirurgický zákrok je ovlivněno genetickou predispozicí a BMI (Still *et al.*, 2011).

Další podrobné studování genetických vlivů by mohlo být užitečné ke zvolení správného typu medikace a individuálnímu přístupu k pacientům.

3 ZÁVĚR

Obezita je multifaktoriální onemocnění, na kterém se podílí jak genetické dispozice, tak i enviromentální faktory a životní styl. Spolu s diabetem 2. typu se obezita stává civilizačním onemocněním, kdy můžeme hovořit dokonce o epidemii obezity. Vzniká následkem nadměrného hromadění tuku v těle doprovázeného zvyšující se hmotností, se kterou je spojována řada dalších onemocnění. Epidemiologická studie uvádí, že výskyt obezity vzrostl o 41 % mezi lety 1980 a 2013 a neustále roste. Globální vzestup obezity má vážné dopady, přispívá ke vzniku řady onemocnění včetně diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárních chorob, metabolického syndromu a některých druhů rakoviny. Z důvodu tohoto zjištění je stále zapotřebí bližší pochopení mechanismů ukládání tuků a rozvoje obezity.

Tato bakalářská práce shrnuje výsledky vědeckých studií vybraných genů pro metabolismus tuků a obezitu u člověka a zvířat, jejich variabilitu a funkce. U studií zaměřených na prasata je pozornost věnována stejným genetickým markerům, avšak pro protučnělost a kvalitu masa.

Gen *PPAR γ* byl stanoven jako hlavní regulátor pro rozvoj tukových buněk. Vědci vygenerovali substituční mutaci myšího modelu obsahující ekvivalent lidské mutace. Heterozygotní zvířata s touto mutací vykazovala hypertenzi a změnu distribuci tukové tkáně, podobně jako u lidských fenotypů. Na rozdíl od těžké inzulinové rezistence u pacientů s *PPAR γ* , mutantní myši měly normální citlivost na inzulin.

Myši s vyřazeným genem *FABP4* vykazovaly zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž těchto výsledků bylo dosaženo u modelových myši krměných stravou s vysokým obsahem tuku, i u modelů s genetickou predispozicí k obezitě. Je tedy zřejmé, že se gen *FABP4* na regulaci vzniku obezity podílí.

Gen *FTO* hraje důležitou roli v adipogenezi a jeho vyřazení je spojováno s vyšším indexem tělesné hmotnosti. Výsledky studie z roku 2010 uvádí zjištění, že při vyřazení genu *FTO* dochází ke zvýšení exprese genů souvisejících s tvorbou tukové tkáně.

První popsanou změnu leptinového genu *LEP* uvádí studie již z roku 1950. Při změně kodonu na nesmyslný kodon došlo u myši k vyřazení tohoto genu a ke vzniku obezity a neplodnosti.

Gen *MC4R* kóduje protein patřící do rodiny melanokortinových receptorů. Narušení tohoto genu podporuje přejídání se vedoucí až k těžké obezitě a je spojeno se zvýšenými hladinami cholesterolu a inzulínovou rezistencí.

Onemocnění, které je nejčastěji spojováno s obezitou, je diabetes mellitus. Jedná se o chronické onemocnění charakterizované zvýšením krevního cukru nad jeho normu. Nejčastějšími příznaky diabetu je častý pocit žízně, malátnost, opakující se infekce, špatně se hojící rány, ztráta hmotnosti a další. Nejběžnější formou je diabetes mellitus 2. typu, která zastupuje až 90 % případů tohoto onemocnění. Téměř vždy je spojena s časným nástupem inzulínové rezistence. Druhou formou je diabetes mellitus 1. typu, kdy příčinou je absolutní nedostatek inzulínu způsobený zánětem, který postihuje pankreatické β -buňky.

V posledním desetiletí je rozvíjejícím se odvětvím epigenetika, která se zabývá mechanismy ovlivňujícími fenotyp bez změny genotypu. Představují potenciální možnost vysvětlení individuálních rozdílů ve velikosti rizika obezity.

Léčba obezity nabízí řadu možností. Jako první se přistupuje k pohybové aktivitě, naopak krajním řešením je chirurgický zákrok. Jelikož je výživa jedním z faktorů, které přispívají k rozvoji obezity, možnosti léčby obezity nabízí také nutrigenetika a nutrigenomika.

Studium genetických příčin obezity a studium genů pro metabolismus a ukládání tuku je velice obsáhlým tématem. I přesto, že jsou genetické dispozice obezity předmětem obrovského množství vědeckých studií, bohužel často dochází k mylným výsledkům. K těm může docházet, pokud laboratorní podmínky testovaných modelových zvířat nejsou adekvátní, pokud je studie příliš malého rozsahu s malým počtem zkoumaných jedinců, pokud studie neobsahuje zkoumanou a zároveň kontrolní skupinu jedinců a také pokud jsou uvedena mylná epidemiologická data zkoumaných jedinců.

Je tedy zřejmé, že studium genetických příčin obezity a ukládání tuku není uzavřeným tématem a je zapotřebí dalších odborných studií o této problematice.

4 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ALBUQUERQUE, D., STICE, E., RODRÍGUEZ-LÓPEZ, R., MANCO, L., NÓBREGA, C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics*, (2015). 290(4): 1191-1221. ISSN 16174615.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, (2014). 37(Supplement 1): 81-90. ISSN 01495992
- BÄCKHED, F., MANCHESTER, J. K., SEMENKOVICH, C. F., GORDON, J. I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, (2007). 104: 979–984. ISSN 00278424.
- BANKS, W. A., JASPAN, J. B., HUANG, W., & KASTIN, A. J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*, (1997). 18(9): ISSN 01969781.
- BAYS, H., GONZÁLEZ-CAMPOY, J., BRAY, G., KITABCHI, A., BERGMAN, D., SCHORR, A., RODBARD, H., HENRY, R. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review Of Cardiovascular Therapy*, (2008). 6(3): 343-368. ISSN 14779072.
- BJÖRNTORP, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity reviews*, (2001).2(2): 73-86. ISSN 14677881.
- BOGARDUS, C., LILLIOJA, S., RAVUSSIN, E., ABBOTT, W., ZAWADZKI, J., YOUNG, A., KNOWLER, W., JACOBOWITZ, R., MOLL, P. Familial dependence of the resting metabolic rate. *New England Journal Of Medicine*, (1986). 315(2): 96-100. ISSN 00284793.
- BOURET, S., LEVIN, B. E., & OZANNE, S. E. Gene-environment interactions controlling energy and glucose homeostasis and the developmental origins of obesity. *Physiological reviews*, (2015). 95(1): 47-82. ISSN 00319333.
- BURGIO, E., LOPOMO, A., MIGLIORE, L. Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Molecular biology reports*, (2015). 42(4): 799-818. ISSN 03014851.
- CAMPIÓN, F., MILAGRO, F., MARTÍNEZ, J. Etiology and pathophysiology: individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev*, (2009). 10: 383–392. ISSN 14677881.
- CANNON, B., NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*, (2004). 84: 277–359. ISSN 00319333.

- CARON, A. M., STEPHENSON, R. Energy expenditure is affected by rate of accumulation of sleep deficit in rats. *Sleep*, (2010). 33(9): 1226-1235.
- CLÉMENT, K., FERRÉ, P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatric research*, (2003). 53(5): 721-725. ISSN 0031-3998.
- COLEMAN, D. L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, (1978). 14(3): 141-148. ISSN 0012186x
- D'ANGELO, C. S., KOIFFMANN, C. P. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. *J Obes*, (2012). 2012:845480. ISSN 0066-4219
- DAGOGO-JACK, S., & SANTIAGO, J. V. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Archives of internal medicine*, (1997). 157(16): 1802-1817. ISSN 00039926.
- DANKEL, S. N., FADNES, D. J., STAVRUM, A., STANSBERG, C., HOLDHUS, R., TUYEN, H., MELLGREN, G. Switch from Stress Response to Homeobox Transcription Factors in Adipose Tissue After Profound Fat Loss. *Plos ONE*, (2010). 5(6): 1-12. ISSN 19326203.
- DOMINGUEZ-BELLO, M. G., COSTELLO, E. K., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., FIERER, N., & KNIGHT, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2010). 107(26): 11971-11975. ISSN 0027-8424.
- DUMAS, M. E., BARTON, R. H., TOYE, A., CLOAREC, O., BLANCHER, C., ROTHWELL, A., FEARNSIDE, J., TATOUD, R., BLANC, V., LINDON, J. C., MITCHELL, S. C., HOLMES, E., MCCARTHY, M. I., SCOTT, J., GAUGUIER, D., NICHOLSON, J. K. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, (2006). 103: 12511–12516. ISSN 0027-8424
- EHRlich, M., GAMA-SOSA, M. A., HUANG, L. H., MIDGETT, R. M., KUO, K. C., McCUNE, R. A. AND GEHRKE, C. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res*, (1982). 10: 2709–2721. ISSN 03051048.
- FONTANESI, L., SCOTTI, E., BUTTAZZONI, L., DAVOLI, R., RUSSO, V. The porcine fat mass and obesity associated (FTO) gene is associated with fat deposition in Italian Duroc pigs. *Animal genetics*, (2009). 40(1): 90-93. ISSN 02689146.
- FREEDMAN, B. D., LEE, E. J., PARK, Y., & JAMESON, J. L. A dominant negative peroxisome proliferator-activated receptor- γ knock-in mouse exhibits features of the

- metabolic syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, (2005).280(17): 17118-17125. ISSN 00219258.
- GAN, L., LIU, Z., CAO, W., ZHANG, Z., SUN, C. FABP4 reversed the regulation of leptin on mitochondrial fatty acid oxidation in mice adipocytes. *Scientific reports*, (2015). 5: 13588. ISSN 20452322.
- GANTZ, I., MIWA, H., KONDA, Y., SHIMOTO, Y., TASHIRO, T., WATSON, S. J., DELVALLE, J., YAMADA, T. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, (1993). 268(20): 15174-15179. ISSN 00219258.
- GERBENS, F., JANSEN, A., ERP, A., HARDERS, F., MEUWISSEN, T. H., RETTENBERGER, G., VEERKAMP, J., PAS, M. The adipocyte fatty acid-binding protein locus: characterization and association with intramuscular fat content in pigs. *Mammalian Genome - Official Journal Of The International Mammalian Genome Society*, (1998). (12): 1022. ISSN 09388990.
- GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E., AGUILAR, CORDERO, M. J., PADILLA LÓPEZ, C. A., GARCÍA GARCÍA, I. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar*, (2012). 35(2): 285–293. ISSN 11376627.
- GOTO, T., KIM, M., TAKAHASHI, H., TAKAHASHI, N., KAWADA, T. Food Intake and Thermogenesis in Adipose Tissue. *The Korean Journal of Obesity*, (2016). 25(3): 109-114. ISSN 2383899x.
- GREINER, T., BÄCKHED, F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, (2011). 22: 117–123. SSN 18793061.
- GRINDFLEK, E., HOEN, N., SUNDVOLD, H., ROTHSCHILD, M. F., PLASTOW, G., LIEN, S. Investigation of a peroxisome proliferator-activated receptor gamma haplotype effect on meat quality and carcass traits in pigs. *Animal genetics*, (2004). 35(3): 238-241. ISSN 02689146.
- GUILHERME, A., VIRBASIOUS, J. V., PURI, V., CZECH, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, (2008). 9(5): 367–377. ISSN 14710072.
- GUSTAFSON, B., GOGG, S., HEDJAZIFAR, S., JENNDAHL, L., HAMMARSTEDT, A., SMITH, U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *American Journal of Physiology*, (2009). 297(5): 999–1003. ISSN 01931849.
- HAGAN, M. M., WAUFORD, P. K., CHANDLER, P. C., JARRETT, L. A., RYBAK, R. J., BLACKBURN, K. A new animal model of binge eating: key synergistic role of past

- caloric restriction and stress. *Physiology & behavior*, (2002). 77(1): 45-54. ISSN 00319384.
- HAINER, V., HAINEROVÁ, I. A., BENDLOVÁ, B., FLACHS P., FRIED, M., HANZULÍK, M., KOPECKÝ, J., KRCH, D., F., KUNEŠOVÁ, M., MÁLKOVÁ, I., MÜLLEROVÁ, D., PELIKÁNOVÁ, T., SVAČINA, Š., ŠTICH, V., VRBÍKOVÁ, J., WAGENKNECHT, M. *Základy klinické obezitologie* Praha: Grada Publishing, a.s., (2011). ISBN 978-80-247-3252-7.
- HALUZÍK, M. *Poruchy výživy a leptin*. Praha: Grada Publishing. (2002). ISBN 80-7169-972-1.
- HASLAM, D. W., JAMES, W. P. Obesity. *Lancet*, (2005). 366: 1197–1209. ISSN 01406736.
- HEIKKINEN, S., ARGMANN, C., FEIGE, J. N., KOUTNIKOVA, H., CHAMPY, M. F., DALI-YOUCF, N., AUWERX, J. The Pro12Ala PPAR γ 2 variant determines metabolism at the gene-environment interface. *Cell metabolism*, (2008). 9(1): 88-98. ISSN 15504131.
- HINNEY, A., VOGEL, C. I., HEBEBRAND, J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*, (2010). 19(3): 297-310. ISSN EDSGSO.
- HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha: Grada Publishing, (2006). 286 stran. ISBN 978–80–247–1562–9.
- HOTAMISLIGIL, G. S., JOHNSON, R. S., DISTEL, R. J., & ELLIS, R. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*, (1996). 274(5291): 1377. ISSN 00368075.
- HUSZAR, D., LYNCH, C. A., FAIRCHILD-HUNTRESS, V., DUNMORE, J. H., FANG, Q., BERKEMEIER, L. R., GU, W., KESTERSON, R. A., BOSTON, B. A., CONE, R. D., SMITH, F. J., CAMPFIELD, L. A., BURN, P., LEE, F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, (1997). 88:131–141. ISSN 15345807.
- CHMURZYŃSKA, A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of applied genetics*, (2006). 47(1): 39-48. ISSN 12341983.
- CHUNG, W. K., POWER-KEHOE, L., CHUA, M., LEE, R., & LEIBEL, R. L. Genomic structure of the human OB receptor and identification of two novel intronic microsatellites. *Genome research*, (1996). 6(12): 1192-1199. ISSN 10889051.
- IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, (2010). (1): 11. ISSN 14677881.

- IMAGAWA, A., HANAFUSA, T., TAMURA, S., MORIWAKI, M., ITOH, N., YAMAMOTO, K., IWAHASHI, H., YAMAGATA, K., WAGURI, M., NANMO, T., UNO, S., NAKAJIMA, H., NAMBA, M., KAWATA, S., MIYAGAWA, J., UNO, S. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes. *Diabetes*, (2001).50(6): 1269-1273. ISSN 00121797.
- JELÍNEK, P. A KOUDELA, K. Fyziologie hospodářských zvířat. V Brně: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, (2003). ISBN 80-7157-644-1.
- JIAO, Y., ZHANG, J., LU, L., XU, J., QIN, L. The Fto Gene Regulates the Proliferation and Differentiation of Pre-Adipocytes in Vitro. *Nutrients*, (2016). 8(2): 102. ISSN 20726643.
- JUNGHYO, J., GAVRILOVA, O., PACK, S., JOU, W., MULLEN, S., SUMNER, A., CUSHMAN, S., PERIWAL, V. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *Plos Computational Biology*, (2009). 5(3): 1-11. ISSN 1553734X.
- KHOSLA, S., DEAN, W., BROWN, D., REIK, W., FEIL, R. Culture of preimplantation mouse embryos affects fetal development and the expression of imprinted genes. *Biol Reprod*, (2001). 64: 918–926. ISSN 00063363.
- KIM, K. S., LARSEN, N., SHORT, T., PLASTOW, G., ROTHSCHILD, M. F. A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. *Mammalian Genome*, (2000). 11(2): 131-135. ISSN 09388990.
- KITTNAR, O. Lékařská fyziologie. 1. vyd. Praha: Grada, (2011). 790 s. ISBN 978-802-4730-684.
- KNUTSON, K. L. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, (2010). 24(5): 731-743. ISSN 1521690X.
- KOOLMAN, J., RÖHM, K. H. Barevný atlas biochemie. Praha: Grada Publishing, a.s., (2012). ISBN 978-80-247-2977-0.
- KUSHNER, R. F., LAWRENCE, V., KUMAR, S. Respiratory Disease. Practical Manual of Clinical Obesity, (2013). 5-11. ISBN 978-111-864-356-3.
- LAFONTAN, M., LANGIN, D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Progress in lipid research*, (2009). 48(5): 275-297. ISSN 18732194.
- LANTHIER, N., LECLERCQ, I. A. 2: Adipose tissues as endocrine target organs. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 28 (Obesity and the Gastrointestinal Tract), (2014). 545-558. ISSN 15321916.

- LEE, M., WALKER, B., BANDIERA, R., CHAPULI, R., STIMSON, R., QING, W., SCHEDL, A., MCHAFFIE, S., SERRELS, A., SLIGHT, J., THORNBURN, A., MARTÍNEZ-ESTRADA, O., HASTIE, N., CHAU, Y., & BERRY, R. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nature Cell Biology*, (2014) ISSN 14657392.
- LOOS, R. J. F., RANKINEN, T., TREMBLAY, A., PERUSSE, L., CHAGNON, Y., & BOUCHARD, C. Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study. *International journal of obesity*, (2005). 29(4): 420-428. ISSN 03070565.
- LUKASZEWSKI, M. A., EBERLÉ, D., VIEAU, D., BRETON, C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, (2013). 305: 1195–1207. ISSN 01931849.
- LUPPI, M., CERRI, M., MARTELLI, D., TUPONE, D., DEL VECCHIO, F., DI CRISTOFORO, A., PEREZ, E., ZAMBONI, G., AMICI, R. Waking and sleeping in the rat made obese through a high-fat hypercaloric diet. *Behavioural Brain Research*, (2014). 285: 145-152 ISSN 01664328.
- LUTZ, T., WOODS, S. Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol*, (2012). 5: 61. ISSN 19348290.
- MARSH, D. J., HOLLOPETER, G., HUSZAR, D., LAUFER, R., YAGALOFF, K. A., FISHER, S. L., PALMITER, R. D. Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. *Nature genetics*, (1999). 21(1): 119-122. ISSN 10614036.
- MATHES, W. F., AYLOR, D. L., MILLER, D. R., CHURCHILL, G. A., CHESLER, E. J., DE VILLENA, F. P., THREADGILL, D. W., POMP, D. Architecture of energy balance traits in emerging lines of the collaborative cross. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, (2011). 300(6): 1124–1134. ISSN: 1522-1555
- MATOUŠEK, B. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén. (2010). ISBN 978-80-7262-702-8.
- MAYER, J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med*, (1953). 249: 13–16. ISSN 10717323.
- MCKAY, J. A., MATHERS, J. C. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta physiologica*, (2011). 202(2): 103-118. ISSN 17481708.
- MILAGRO, F. I., CAMPION, J., GARCIA-DIAZ, D. F., GOYENECHEA, E., PATERNAIN, L., MARTINEZ, J. A. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, (2009). 65(1): 1-9. ISSN 11387548.

- MIRANDA, T. B, JONES, P. A. DNA methylation: the nuts and bolts of repression. *Journal Of Cellular Physiolog*, (2007).213: 384-90. ISSN 00219541.
- MÜLLER, M., KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics*, (2003). 4(4): 315-322. ISSN 14710056.
- MUTCH, D. M., CLÉMENT, K. Unravelling the genetics of human obesity. *PLoS*, (2006). *Genet 2*: 188. ISSN 15537390.
- NEDERGAARD, J., BENGTSSON, T., CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal Of Physiology. Endocrinology And Metabolism*, (2007). 293(2): 444-452. ISSN 01931849.
- NG, M., FLEMING, T., ROBINSON, M., THOMSON, B., GRAETZ, N., MARGONO, C., MULLANY, E. C., BIRYUKOV, S., ABBAFATI, C., ABERA, SF., ABRAHAM, JP., ABURMEILEH, N. M., ACHOKI, T., ALBUHAIRAN, F. S., ALEMU, Z. A., ALFONSO, R., ALI, M. K., ALI, R., GUZMAN, N. A., AMMAR, W., ANWARI, P., BANERJEE, A., BARQUERA, S., BASU, S., BENNETT, D. A., BHUTTA, Z., BLORE, J., CABRAL, N., NONATO, I.C., CHANG, J.C., CHOWDHURY, R., COURVILLE, K. J., CRIQUI, M. H., CUNDIFF, D. K., DABHADKAR, K. C., DANDONA, L., DAVIS, A., DAYAMA, A., DHARMARATNE, S. D., DING, E. L., DURRANI, A. M., ESTEGHAMATI, A., FARZADFAR, F., FAY, D. F., FEIGIN, V. L., FLAXMAN, A., FOROUZANFAR, M. H., GOTO, A., GREEN, M. A., GUPTA, R., HAFEZI-NEJAD, N., HANKEY, GJ., HAREWOOD, H. C., HAVMOELLER, R., HAY, S., HERNANDEZ, L., HUSSEINI, A., IDRISOV, B. T., IKEDA N., ISLAMI, ., JAHANGIR, E., JASSAL, S. K., JEE, S. H., JEFFREYS, M., JONAS, J. B., KABAGAMBE, E. K., KHALIFA, S. E., KENGNE. A. P. O. D., KHADER, Y. S., KHANG, Y. H., KIM, D., KIMOKOTI, R. W., KINGE, J. M., KOKUBO, Y., KOSEN, S., KWAN, G., LAI, T., LEINSALU, M., LI, Y., LIANG, X., LIU, S., LOGROSCINO, G., LOTUFO, P. A., LU, Y., MA, J., MAINOO, N. K., MENSAH, G. A., MERRIMAN, T. R., MOKDAD, A. H., MOSCHANDREAS, J., NAGHAVI, M., NAHEED, A., NAND, D., NARAYAN, K. M., NELSON, E. L., NEUHOUSER, M. L., NISAR, M. I., OHKUBO, T., OTI, S. O., PEDROZA, A., PRABHAKARAN, D., ROY, N., SAMPSON, U., SEO, H., SEPANLOU, S. G., SHIBUYA, K., SHIRI, R., SHIUE, I., SINGH, G. M., SINGH, J. A., SKIRBEKK, V., STAPELBERG, N. J., STURUA, L., SYKES, B. L., TOBIAS, M., TRAN, B. X., TRASANDE, L., TOYOSHIMA, H., VAN DE VIJVER, S., VASANKARI, T. J., VEERMAN, J. L., VELASQUEZ-MELELENDEZ, G., VLASSOV, V. V., VOLLSET, S. E., VOS, T., WANG, C., WANG, X., WEIDERPASS, E., WERDECKER, A., WRIGHT, J. L., YANG, Y. C., YATSUYA, H., YOON, .J, YOON, S. J., ZHAO, Y., ZHOU, M., ZHU, S., LOPEZ, A. D, MURRAY, C. J., GAKIDOU, E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, (2014). 384(9945): 766–781. ISSN 01406736.
- O’RAHILLY, S., FAROOQI, S. I. Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. *Diabetes*, (2008). 57(11): 2905–2910. ISSN 00121797.

- O'CONNOR, A., SWICK, A. G. Interface between pharmacotherapy and genes in human obesity. *Human heredity*, (2013). 75(2-4): 116-126. ISSN 00015652.
- ODEGAARD, J., CHAWLA, A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, (2012). 2(3): a007724. ISSN 21571422.
- OZATA, M., OZDEMIR, I. C., LICINIO, J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *Clin Endocrinol Metab*, (1999). 84: 3686–3695. ISSN 0021972X.
- PAP, A., CUARANTA-MONROY, I., PELOQUIN, M., & NAGY, L. Is the Mouse a Good Model of Human PPAR γ -Related Metabolic Diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, (2016). 17(8): 1236. ISSN 14220067.
- PÉREZ-MONTARELO, D., FERNÁNDEZ, A., FOLCH, J. M., PENA, R. N., OVILO, C., RODRIGUEZ, C., FERNÁNDEZ, A. I. Joint effects of porcine leptin and leptin receptor polymorphisms on productivity and quality traits. *Animal genetics*, (2012).43(6): 805-809. ISSN 02689146.
- PETERS, T., AUSMEIER, K., DILDROP, R., RÜTHER, U. The mouse fused toes (Ft) mutation is the result of a 1.6-Mb deletion including the entire Iroquois B gene cluster. *Mamm Genome*. (2002). 13(4): 186–188. ISSN 09388990.
- POHER, A.L., ALTIRRIBA, J., VEYRAT-DUREBEX, C., ROHNER-JEANRENAUD, F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, (2015). 6-4. ISSN 1664042X.
- RAMPERSAUD, E., MITCHELL, B. D., POLLIN, T. I., FU, M., SHEN, H., O'CONNELL, J. R., DUCHARME, J., HINES, S., SACK, P., NAGLIERI, SHULDINER, A. R., SNITKER, S. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Archives of internal medicine*, (2008). 168(16): 1791-1797. ISSN 00039926.
- RANGWALA, S. M., RHOADES, B., SHAPIRO, J. S., RICH, A. S., KIM, J. K., SHULMAN, G. I., LAZAR, M. A. Genetic modulation of PPAR γ phosphorylation regulates insulin sensitivity. *Developmental cell*, (2003). 5(4), 657-663. ISSN 15345807.
- RANKINEN, T., ZUBERI, A., CHAGNON, Y. C., WEISNAGEL, S. J., ARGYROPOULOS, G., WALTZ, B., PÉRUSSE, L., BOUCHARD, C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*, (2006). 14: 529–644. ISSN 19307381.

- RAVUSSIN, Y., XIAO, C., GAVRILOVA, O., REITMAN, M. L. Effect of Intermittent Cold Exposure on Brown Fat Activation, Obesity, and Energy Homeostasis in Mice. *PLoS One*, (2014). 9(1): 85876. ISSN 19326203.
- RAZZOLI, M., SANGHEZ, V., BARTOLOMUCCI, A. Chronic subordination stress induces hyperphagia and disrupts eating behavior in mice modeling binge-eating-like disorder. *Frontiers in nutrition*, (2015). 1: 30. ISSN 2296861X.
- RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B. M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural brain research*, (1995). 69(1): 55-63. ISSN 01664328.
- REMELY, M., AUMUELLER, E., MEROLD C., DWORZAK, S., HIPPE, B., ZANNER, J., POINTNER, A., BRATH, H., HASLBERGER, A.G. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene*, (2014). 537: 85–92. ISSN 03781119.
- RONKAINEN, J., HUUSKO, T. J., SOININEN, R., MONDINI, E., CINTI, F., MÄKELÄ, K. A., SALONURMI, T. Fat mass-and obesity-associated gene *Fto* affects the dietary response in mouse white adipose tissue. *Scientific Reports*, (2015). 5: 9233. ISSN 20452322.
- ROSEN, E. D., SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, (2006). 444(7121): 847–853. ISSN 00280836.
- SÄLLMAN, M. A., RASK-ANDERSEN, M., JACOBSSON, J. A., AMEUR, A., KALNINA, I., MOSCHONIS, G., JUHLIN S, BRINGELAND N, HEDBERG LA, IGNATOVICA V., CHROUSOS, G. P. Determination of the obesity-associated gene variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. *International Journal of Obesity*, (2013). 37(3): 424-431. ISSN 03070565.
- SANDHOLT, C. H., HANSEN, T., PEDERSEN, O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutr*, (2012). *Diabetes 2*: 37. ISSN 20444052.
- SHEN, W. J., SRIDHAR, K., BERNLOHR, D. A., KRAEMER, F. B. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (1999). 96(10): 5528-5532. ISSN 00278424.
- SCHMID, P. M., HEID, I., BUECHLER, C., STEEGE, A., RESCH, M., BIRNER, C., ENDEMANN, H. E., RIEGGER A. G., LUCHNER, A. Expression of fourteen novel obesity-related genes in zucker diabetic fatty rats. *Cardiovascular diabetology*, (2012). 11(1): 48. ISSN 14752840.
- SCHWARTZ, M. W., WOODS, S. C., PORTE, D. JR., SEELEY, R. J., BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. (2000). 404: 661-671.

- SOOKOIAN, S., GIANOTTI, T. F., BURGUEÑO, A. L., PIROLA, C. J. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr Res*, (2013). 73(4 Pt 2): 531–542. ISSN 00313998.
- STILL, C. D., WOOD, G. C., CHU, X., ERDMAN, R., MANNEY, C. H., BENOTTI, P. N., CAREY, D. J. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery. *Obesity*, (2011). 19(8): 1676-1683. SSN 1930-7381.
- STOCK, M. J., ROTHWELL, N. J. Role of brown adipose tissue thermogenesis in overfeeding: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, (1983). 76(1): 71–73. ISSN 01410768.
- STUNKARD, A. J., FOCH, T. T., HRUBEC, Z. A twin study of human obesity. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, (1986a). 256: 51–54. ISSN 15383598.
- STUNKARD, A. J., SORENSEN, T. I., HANIS, C., TEASDALE, T. W., CHAKRABORTY, R., SCHULL, W. J., SCHULSINGER, F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, (1986b). 314(4): 193–198. ISSN 08845336.
- TAKAYA, K., OGAWA, Y., ISSE, N., OKAZAKI, T., SATOH, N., MASUZAKI, H., NAKAO, K. Molecular cloning of rat leptin receptor isoform complementary DNAs—identification of a missense mutation in Zucker fatty (fa/fa) rats. *Biochemical and biophysical research communications*, (1996). 225(1): 75-83. ISSN 0006291X.
- TARTAGLIA, L. A., DEMBSKI, M., WENG, X., DENG, N., CULPEPPER, J., DEVOS, R., RICHARDS, G., CAMPFIELD, L., CLARK, F., DEEDS, J., MUIR, C., SANKER, S., MORIARTY, A., MOORE, K., SMUTKO, J., MAYS, G., WOOL, E., MONROE, C. TEPPER, R. I. Article: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, (1995). 83(7): 1263-1271. ISSN 00928674.
- TONTONOZ, P., SPIEGELMAN, B. M. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ . *Annu. Rev. Biochem.*, (2008). 77, 289-312. ISSN 00664154.
- TORRES, S. J., NOWSON, C. A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, (2007). 23(11): 887-894. ISSN 08999007.
- TSAI, F., COYLE, W. J. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? *Current gastroenterology reports*, (2009). 11(4): 307-313. ISSN 15228037.
- TSAI, Y. S., KIM, H. J., TAKAHASHI, N., KIM, H. S., HAGAMAN, J. R., KIM, J. K., MAEDA, N. Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPAR γ . *The Journal of clinical investigation*, (2004). 114(2): 240-249. ISSN 00219738.

- VERDICH, C., TOUBRO, S., BUEMANN, B., HOLST, J. J., BÜLOW, J., J, SIMONSEN, L, SØNDERGAARD, S, CHRISTENSEN, N, ASTRUP, A. Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obesity*, (2001). 9(8): 452-461. ISSN 19307381.
- WATERLAND, R. A., JIRTLE, R. L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular And Cellular Biology*, (2003). 23(15): 5293–5300. ISSN 02707306.
- WEISBERG, S. P., MCCANN, D., DESAI, M., ROSENBAUM, M., LEIBEL, R. L., & FERRANTE, A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, (2003). 112(12): 1796-1808. ISSN 00219738.
- WIDIKER, S., KÄRST, S., WAGENER, A., & BROCKMANN, G. A. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *Journal of applied genetics*, 51(2): (2010). 193-197. ISSN 12341983.
- WOLFF, G. L., KODELL, R. L., MOORE, S. R., COONEY, C. A. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *The FASEB Journal*, (1998). 12(11): 949–957. ISSN 08926638.
- WU-PENG, X. S., CHUA, S. C., OKADA, N., LIU, S. M., NICOLSON, M., & LEIBEL, R. L. Phenotype of the obese Koletsky (f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma-to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rat. *Diabetes*, (1997). 46(3): 513-518. ISSN 00121797.
- YOUNG, E. H., WAREHAM, N. J., FAROOQI, S., HINNEY, A., HEBEBRAND, J., SCHERAG, A., O'RAHILLY, S., BARROSO, I., SANDHU, M. S. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *International journal of obesity*, (2007). 31(9): 1437-1441. ISSN 03070565.
- ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L., FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, (1994). 372(6505): 425. ISSN 00280836.
- ZHU, Y., QI, C., KORENBERG, J. R., CHEN, X. N., NOYA, D., RAO, M. S., & REDDY, J. K. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proceedings of the national academy of sciences*, (1995). 92(17): 7921-7925.

5 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1: Ukládání tuku a mobilizace lipidů..	14
Obrázek 2: Bílá a hnědá tuková tkáň	18
Obrázek 3: Znázornění leptinu po příjmu potravy.....	24
Obrázek 4: Lokusy spojené s obezitou..	26
Tabulka 1: Hlavní adipokiny tukové tkáně.....	17

6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AGRP	agouti protein
AP-1	aktivační protein 1
ATP	adenosintrifosfát
BAT	hnědá tuková tkáň (angl. brown adipose tissue)
<i>BDNF</i>	mozkový neurotrofický faktor (angl. brain-derived neurotrophic factor)
BMI	index tělesné hmotnosti (angl. body mass index)
C / EBP	enhancer binding protein
DNA	deoxyribonukleová kyselina
<i>Dnmt3</i>	metyltransferáza 3
<i>ETV5</i>	ets variant 5
<i>FAIM2</i>	fas apoptotic inhibitory molecule 2
FFA	volná mastná kyselina
<i>FTO</i>	fat mass and obesity associated protein
GDM	gestační diabetes mellitus
<i>GNPDA2</i>	Glucosamine-6-Phosphate Deaminase 2
GWAS	celogenomová asociační studie (angl. genome-wide association study)
HSL	hormon-senzitivní lipáza
IMF	intramuskulární tuk
<i>KCTD15</i>	Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 15
<i>LEP</i>	leptin
<i>LEPR</i>	leptinový receptor
<i>MC4R</i>	melanokortinový receptor 4
<i>MCAD</i>	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
<i>MTCH2</i>	Mitochondrial Carrier 2
<i>NEGR1</i>	Neuronal Growth Regulator 1
<i>NRXN3</i>	Neurexin 3
PCR	polymerázová řetězová reakce (angl. Polymerase Chain Reaction)
<i>PPARγ</i>	peroxisomový receptor gama proliferátorem aktivovaný 2
SCAT	podkožní tuk

SEC16B	endoplasmic reticulum export factor
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (angl. Single Nucleotide Polymorphism)
T1DM	Diabetes mellitus 1 typu
TAG	triacylglycerol
<i>TFAP2B</i>	Transcription Factor AP-2 Beta (Activating Enhancer-Binding Protein 2 Beta)
<i>TMEM18</i>	Transmembrane Protein 18
TNF- α	faktor nádorové nekrózy
UCP-1	odpřahující protein 1 (angl. uncoupling protein 1)
VAT	nitrobřišní tuková tkáň
VLDL	Very low density lipoproteins
WAT	bílá tuková tkáň (angl. white adipose tissue)
α -MSH	alfa-melanocyt stimulující hormon