

## ABSTRAKT

Disertační práce je zaměřena na studium anorexigenních neuropeptidů, peptidu kokainem a amfetaminem regulovaného transkriptu (CART) a peptidu uvolňujícího prolaktin (PrRP), které snižují příjem potravy a tělesnou hmotnost.

Peptid CART je anorexigenní neuropeptid, u kterého přes všechny snahy nebyl nalezen jeho receptor. Peptid CART se specificky váže se na buněčnou linii PC12. Buňky PC12 diferencované v neuronový fenotyp vykazují vyšší počet vazebných míst oproti nediferencovaným buňkám. Buňky PC12 diferencované dexametasonem na chromafinní buňky vykazují vysokou nespecifickou vazbu a tím velmi nízký počet vazebných míst. Pro objasnění důležitosti disulfidových můstků ve struktuře peptidu CART byly syntetizovány analogy s jedním či dvěma disulfidovými můstky. Biologická aktivita byla u analogu se dvěma disulfidovými můstky v pozici 74-94 a 88-101. Při zkoumání buněčné signalizace u buněk PC12 peptid CART významně zvýšil aktivaci c-Jun a fosforylaci JNK, která předchází dráze c-Jun.

PrRP patří do rodiny RF-amidových peptidů a byl u něj potvrzen anorexigenní účinek. PrRP se váže na svůj receptor GPR10 a vykazuje vysokou afinitu i k receptoru pro neuropeptid FF (NPFF2). V naší laboratoři byly navrženy lipidované analogy PrRP, které po periferním podání snižují příjem potravy, a u kterých je předpokládán přestup přes hematoencefalickou bariéru. Byla testována biologická aktivita nových lipidovaných analogů PrRP s myristovou nebo palmitovou kyselinou na N-konci a se změnami Phe<sup>31</sup> za jiné aromatické nekódové aminokyseliny na C-konci, a to *in vitro* a *in vivo*. Lipidované analogy se vážou s vysokou afinitou k hypofyzární buněčné linii RC-4B/C a k buňkám s transfekovaným GPR10 nebo NPFF2. Navíc byla prokázána vazba lipidovaných analogů, nikoliv však přirozeného PrRP, na receptor neuropeptidu Y - Y5, který vykazuje homologii s GPR10.

Lipidované analogy PrRP31 výrazně a dlouhodobě snižovaly příjem potravy u hladových myší. Analogy palm-PrRP31, myr-PrRP20 a palmitoylovaný analog PheCl<sub>2</sub><sup>31</sup> byly dlouhodobě testovány na myších s dietou indukovanou obezitou a snížily výrazně hmotnost, příjem potravy a zlepšovaly metabolické parametry spojené s obezitou. Studium biologické aktivity lipidovaných analog PrRP a pochopení mechanismu jejich transportu je důležité pro jejich využití jako potenciálních antiobezitik.