

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOCHEMICKÝCH VĚD



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**EPIGENETICKÉ ZMĚNY VYVOLANÉ OBEZITOU A  
JEJICH DĚDIČNOST**

**LUCIE ROUŠOVÁ**

**Vedoucí bakalářské práce: prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2022**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucí své práce prof. RNDr. Lence Skálové, Ph.D. za její čas, cenné rady, vstřícnost a trpělivost.

Lucie Roušová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 9. 5. 2022

# OBSAH

Abstrakt.....	6
Abstract.....	7
1. Úvod .....	8
2. Cíl práce .....	9
3. Epigenetické změny.....	10
3.1 Modifikace histonů .....	11
3.1.1 Acetylace histonů.....	11
3.1.2 Fosforylace histonů .....	12
3.1.3 Methylace histonů .....	12
3.1.4 Demethylace histonů .....	13
3.1.5 Deiminace.....	14
3.1.6 Vazba $\beta$ -N-acetylglukosaminu.....	14
3.1.7 ADP-ribosylace histonů .....	14
3.1.8 Ubiquitinace a sumoylace histonů.....	15
3.2 Methylace DNA .....	15
3.3 Genový imprinting .....	16
3.4 Inaktivace chromozomu X.....	17
4. Obezita .....	19
4.1 Oxidační stres.....	20
4.2 Obezita a endotel.....	21
4.3 Hypoxie.....	21
4.4 Zánět .....	22
4.4.1 Tumor nekrotizující faktor- $\alpha$ .....	22
4.4.2 Leptin.....	23
4.4.3 Adiponektin.....	23
4.5 Inzulínová rezistence.....	24
4.6 Nealkoholické tukové onemocnění jater .....	25

4.7	Enzymy ovlivňující obezitu .....	26
4.7.1	Slinná $\alpha$ -amylasa .....	26
4.7.2	O- $\beta$ -N-acetylglukosamin transferasa .....	26
4.7.3	Superoxid dismutasa .....	27
4.7.4	Glutathionperoxidasy .....	27
4.7.5	Katalasa .....	27
4.7.6	Paraoxonasy .....	28
4.7.7	AMP-aktivovaná proteinkinasa .....	28
5.	Epigenetické změny související s obezitou a jejich dědičnost.....	30
5.1	Epigenetické mediátory a obezita.....	31
5.2	Endokrinní disruptory a obezita.....	32
5.2.1	Bisfenol A .....	32
5.2.2	Pesticidy .....	33
5.3	Epigenetická regulace genů souvisejících s obezitou.....	33
5.4	Epigenetická regulace adipokinů .....	37
6.	Závěr.....	39
7.	Použité zkratky .....	40
8.	Zdroje obrázků.....	42
9.	Použitá literatura.....	43

## ABSTRAKT

Obezita, chronické onemocnění charakterizované ukládáním nadměrného množství tuku v těle, je příčinou vzniku mnoha dalších komorbidit. V posledních letech se toto onemocnění objevuje u čím dál mladších lidí. Na rozvoji obezity se podílí jak genetické, tak enviromentální faktory. Pojítkem mezi těmito faktory by mohly být epigenetické modifikace. Epigenetické změny jsou změny ve fenotypu člověka bez změny jeho genotypu. Tyto změny, mezi které se řadí methylace DNA a modifikace histonů, tedy ovlivňují expresi a funkci genů, bez změny sekvence DNA.

Cílem mé rešeršní bakalářské práce bylo vyhledat, které epigenetické změny jsou spojeny s obezitou a jaké geny jsou takto ovlivněny. Zaměřila jsem se jak na změny, které obezita vyvolává, tak na změny, které zapříčiňují vznik obezity. Dále jsem se snažila najít informace o tom, zda jsou tyto modifikace genomu dědičné a kolik generací je jimi případně ovlivněno.

Z dostupných informací je zřejmé, že existuje spousta epigenetických modifikací, které jsou nějakým způsobem spojeny s obezitou. Například byly zjištěny změny v genech proopiomelanokortinu, tapsinu či inzulinu podobnému růstovému faktoru 2. Některé modifikace jsou spojeny s otcovskou obezitou (např. gen hypoxií indukovatelného faktoru 3 alfa), ale mnohem více jich vzniká v důsledku mateřské obezity, popřípadě vysokotučné stravy matky v těhotenství. Epigenetické modifikace podporující obezitu také vznikají po vystavení matky endokrinním disruptorům. Stále se ale s tímto tématem pojí spousta otázek, jejichž zodpovězení bude vyžadovat další studie.

**Klíčová slova:** epigenetické změny, methylace, histony, obezita, oxidační stres, dědičnost, geny

## **ABSTRACT**

Obesity, a chronic disease characterized by the deposition of excessive amounts of fat in the body, is the cause of the development of many other comorbidities. In recent years, this disease appears in ever younger people. Both genetic and environmental factors are involved in the development of obesity. The link between these two factors could be epigenetic modifications. Epigenetic changes are changes in a person's phenotype without changing their genotype. These changes, which include DNA methylation and histone modification, thus affect gene expression and function, without altering the DNA sequence.

The aim of my bachelor thesis was to search out which epigenetic changes are associated with obesity and what genes are affected in this way. I focused on the changes that obesity causes, but also on the changes that cause obesity. I also tried to find information about whether these genome modifications are hereditary and how many generations are possibly affected by them.

From the available information, it is clear that there are a lot of epigenetic modifications that are somehow associated with obesity. For example, the changes in proopiomelanocortin, tpsin or insulin like growth factor 2 genes have been detected. Some modifications are associated with paternal obesity (e.g. the hypoxia-inducible factor 3 alpha gene), but much more modifications arise due to maternal obesity or the high-fatty diet of the mother during pregnancy. Epigenetic modifications supporting obesity also arise when the mother is exposed to endocrine disruptors. But there are still a lot of questions over this topic, which demand further studies.

**Keywords:** epigenetic changes, methylation, histones, obesity, oxidative stress, heredity, genes

# 1. Úvod

Obezita je závažné onemocnění definované jako nadměrné hromadění tuku, které je příčinou zdravotních komplikací a předčasné úmrtnosti. Obezita se v posledních letech stala epidemií, vyskytuje se nejen ve vyspělých, ale i v rozvojových zemích. Toto onemocnění propuká v čím dál mladším věku, tím pádem i komorbidity obezity se objevují v lidském životě daleko dříve. Příčina obezity je složitá, uplatňuje se v ní mnoho faktorů. Vědci se shodují, že obezita je výsledkem především interakcí genetických a enviromentálních faktorů, které jsou propojeny epigenetickými mechanismy.

Epigenetické změny ovlivňují fenotyp beze změny genotypu. Ovlivňují tedy funkci a expresi genů, beze změn v sekvencích DNA. Epigenetické značky jsou tkáňově specifické a zahrnují metylaci DNA a různé modifikace histonů, které ovlivňují buňky a jejich molekulární a metabolické procesy. O tom, jaké epigenetické změny se rozvinou rozhoduje hodně faktorů např. prostředí, ve kterém žijeme, strava, medikace atd.

Trendem posledních let je výzkum dědičnosti těchto epigenetických modifikací. Z hlediska následků obezity je zásadní to, jak moc budou ovlivněni potomci obézních rodičů. Některé epigenetické změny byly nalezeny jak u rodičů, tak u jejich potomků. Existuje hypotéza, že by se takto mohla obezita přenášet nejen na děti obézních lidí, ale i na jejich potomky z následující generace.

V této rešeršní práci jsem se zaměřila na ty epigenetické změny, které jsou spojeny s obezitou, ať už jako příčina nebo důsledek.



## 2. CÍL PRÁCE

Cílem mé rešeršní bakalářské práce bylo vyhledat informace o epigenetických změnách spojených s obezitou a o jejich dědičnosti.

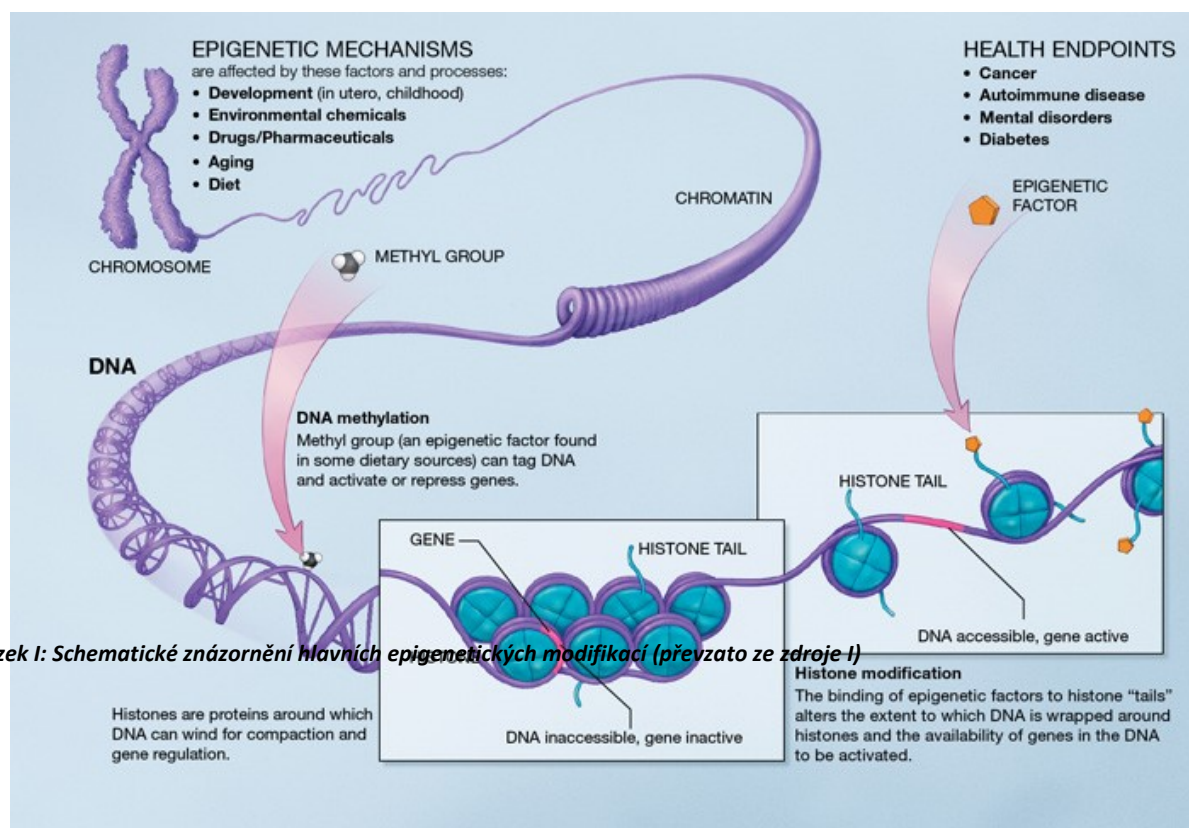
Díličími cíli bylo:

- shrnout základní informace o epigenetických modifikacích
- shrnout základní informace o obezitě
- zjistit, jaké epigenetické změny jsou spojeny s obezitou a jaké geny jsou takto ovlivněny
- najít informace o tom, zda jsou tyto modifikace genomu dědičné a kolik generací je jimi případně ovlivněno

### 3. EPIGENETICKÉ ZMĚNY

Epigenetické změny jsou modifikace, které mění fenotyp beze změn v genotypu. I přesto, že nejsou epigenetické informace zakódovány do DNA sekvence, mohou být přenášeny z jedné generace na druhou na buněčné úrovni či na úrovni celého organismu. Epigenetické mechanismy se uplatňují na úrovni transkripce, stejně tak i na post-transkripční úrovni genové aktivity a post-translačních modifikací (Halušková, 2010).

Buňky, které mají identické geny, původ a nacházejí se ve stejném prostředí, mohou vykazovat různé funkce, které jsou regulovány transkripčně i post-transkripčně. Velká část této transkripční proměnlivosti je zásluhou epigenetických mechanismů. Tyto procesy, jako je methylace DNA nebo modifikace histonů, jsou velmi důležité pro vytvoření, údržbu a dynamické změny v genové expresi. Tyto epigenetické stavy podporují funkci genomu, která je specifická pro daný buněčný typ v průběhu života. Epigenetické modifikace jsou nejdynamičtější během specifikace zárodečných buněk a časně embryogeneze (Tucci et al., 2019).



Obrázek 1: Schematické znázornění hlavních epigenetických modifikací (převzato ze zdroje 1)

### **3.1 Modifikace histonů**

Histony jsou důležité proteiny určující uspořádání DNA v chromatinu. Základní jednotka chromatinu, nukleosom, je tvořen DNA obtáčející se kolem oktávy histonů, která se skládá ze čtyř různých podjednotek - H2A, H2B, H3 a H4. Amino (N)-terminál každého histonu nese pozitivní náboj a je místem post-transkripčních modifikací. Tyto modifikace hrají zásadní roli ve většině biologických procesů podílejících se na regulaci organizace chromatinu a procesů jako je oprava, replikace a rekombinace DNA (Lennartsson a Ekwall, 2009).

Modifikace histonů působí prostřednictvím dvou hlavních mechanismů. První mechanismus zahrnuje úpravy histonů, které přímo ovlivňují celkovou strukturu chromatinu, a to buď na krátké nebo dlouhé vzdálenosti. Druhý mechanismus je založen na modifikaci, která reguluje vazbu molekul efektoru, jak pozitivně, tak negativně (Bannister a Kouzarides, 2011). K přepisu genetické informace z DNA do RNA dochází pouze po zpřístupnění sekvence přepisovaných genů DNA transkripčnímu aparátu. Obecně platí, že ve vysoce kondenzovaných oblastech chromozomů k transkripci dojít nemůže, musí tedy nastat remodelace chromatinu, na které se podílejí různé chemické modifikace histonů, jako např. methylace, acetylace, fosforylace, ubikvitinace, sumoylace a tail clipping (Procházka, Vodička, Vrtěl, 2018).

#### **3.1.1 Acetylace histonů**

Acetylaci podléhají především histonové lysiny. Jedná se o vysoce dynamický proces regulovaný protichůdným působením dvou rodin enzymů, histonových acetyltransferas (HAT) a histonových deacetylas (HDAC). HAT využívají jako kofaktor a donor acetylové skupiny acetylkoenzym A (acetyl-CoA) a katalyzují jeho přenos do  $\epsilon$ -aminoskupiny lysinových postranních řetězců. Dochází přitom k neutralizaci pozitivního náboje lysinu a výsledkem je oslabení interakce mezi DNA a histony, rozvolnění struktury DNA a usnadnění její transkripce. Existují dvě hlavní třídy HAT: typ A a B. HAT typu B jsou převážně cytoplazmatické, nedokáží acetylovat histony, které již byli uloženy do struktury chromatinu. Acetylují pouze volné, nově nasyntetizované histony, např. H4K5 a H4K12, tedy lysiny v poloze 5 a 12 na histonu H4. Enzymy HAT typu A jsou rozmanitější skupinou. Lze je rozdělit do tří skupin podle homologie aminokyselinové sekvence a

konformační struktury: rodiny GNAT, MYST a CBP / p300. Obecně, každý z těchto enzymů modifikuje více míst v N-terminálním řetězci histonů. Jejich schopnost neutralizovat pozitivní náboje dobře koreluje s fungováním enzymů v mnoha transkripčních koaktivátorech. Této regulaci však nepodléhají pouze koncové řetězce histonů, ale také další místa ve sbaleném jádru histonů (Bannister a Kouzarides, 2011).

Enzymy HDAC jsou známé pro svoji schopnost deacetylovat histony. Prostřednictvím této schopnosti HDAC obnovují pozitivní náboj lysinů, řídí interakci kladně nabitých histonů se záporně nabitou DNA a tím regulují konformaci chromatinu a transkripční aktivitu. Obecně platí, že vysoká aktivita HDAC je spojena s kondenzovaným, transkripčně neaktivním chromatinem. Kromě této epigenetické funkce některé HDAC také kontrolují stav acetylace a funkci mnoha cytoplazmatických proteinů a transkripčních faktorů. Na základě sekvenční homologie můžeme HDAC rozdělit do čtyř tříd. Třída I, II a IV jsou označovány jako "klasické" HDAC a zahrnují 11 členů rodiny. Klasické HDAC a sirtuiny se odlišují ve svých katalytických mechanismech. Klasické HDAC jsou závislé na přítomnosti zinečnatých iontů, zatímco sirtuiny vyžadují pro svou činnost specifický kofaktor NAD<sup>+</sup> (Witt et al., 2009).

### **3.1.2 Fosforylace histonů**

Stejně jako acetylace i fosforylace histonů je vysoce dynamický děj. Odehrává se na serinech, threoninech a tyrosinech, převážně v N-terminální části histonů. Rozsah fosforylace je řízen kinasami a fosfatasami, které tyto modifikace přidávají a odstraňují. Všechny identifikované kinasy přenášejí fosfátovou skupinu z adenosintrifosfátu (ATP) na hydroxylovou skupinu cílového řetězce aminokyselin. Modifikace přitom přidává do histonu významný negativní náboj, který ovlivňuje strukturu chromatinu (Bannister a Kouzarides, 2011).

### **3.1.3 Methylace histonů**

Methylaci podléhají hlavně zbytky lysinů a argininů, obvykle na podjednotkách H3 a H4. Na rozdíl od acetylace a fosforylace však methylace nemění náboj histonového proteinu. Je zajímavé, že v některých případech vede methylace k aktivaci příslušných genů (například H3K4 a H3K36), zatímco v jiných pozicích vede k umlčování (např.

H3K27). Lysiny mohou být mono-, di- nebo tri-methylované, zatímco argininy mohou být mono-methylované a di-methylované, a to buď symetricky nebo asymetricky (Vyskot, 2010).

Methylaci lysinu katalyzují lysinmethyltransferasy (HKMT), z nichž se převážná většina zaměřuje na methylaci lysinů na N-terminálních řetězcích histonů. Všechny HKMT obsahují doménu SET, která ukrývá enzymatickou aktivitu. Jedná se o relativně specifické enzymy, které katalyzují přenos methylové skupiny z S-adenosylmethioninu (SAM) do  $\epsilon$ -aminoskupin lysinů. Na methylaci argininu se podílí dvě třídy argininmethyltransferas, které společně tvoří poměrně velkou proteinovou rodinu, jejíž 11 členů je označováno jako PRMT. Všechny tyto enzymy přenášejí methylovou skupinu ze SAM do  $\omega$ -guanidinové skupiny argininu v různých substrátech. Methyltransferasy, jak pro arginin, tak pro lysin, mají výrazně rozšířené katalytické aktivní místo, které odlišuje tuto rozsáhlou skupinu methyltransferas od jiných enzymů závislých na SAM. Kapsa, která váže molekulu SAM je na jedné straně enzymu, zatímco peptidyl akceptorový kanál je na protilehlé straně. Molekula SAM a histonový substrát se tedy spojují z odlišných stran enzymu. Tento způsob vstupu do aktivního místa enzymu poskytuje příležitost navrhnout selektivní léky, které jsou schopny odlišit HKMT a PRMT od jiných methyltransferas (Bannister a Kouzarides, 2011).

### 3.1.4 Demethylace histonů

Dříve byla methylace považována za stabilní statickou modifikaci histonů, dnes už ovšem známe řadu různých reakcí, které se uplatňují jako demethylační mechanismy pro lysin i arginin. Prvotně byla objevena přeměna argininu na citrulin prostřednictvím deiminační reakce jako možný způsob, jak zvrátit methylaci argininu. Nejedná se o přímý zvrát methylace, ale přesto tento mechanismus zvrátil dogmata, že methylace je nevratná. O dva roky později byla identifikována první lysindemethylasa nazvaná jako lysin specifická demethylasa 1 (LSD1), která jako kofaktor využívá FAD. Demethylační reakce vyžaduje protonovaný dusík, a proto je kompatibilní pouze s mono- a di-methylovanými lysinovými substráty. Následně byla určena další třída lysindemethylas, jejíž enzymy byly schopny demethylovat i trimethylované lysiny. Používají odlišný katalytický mechanismus radikálního útoku s pomocí  $\alpha$ -ketoglutarátu jako kofaktoru.

Prvním enzymem objeveným jako tri-methyllysindemethylasa byl JMJD2. Stejně jako u methyltransferas mají demethylasy vysokou úroveň specifičnosti substrátu s ohledem na jejich cílový lysin (Bannister a Kouzarides, 2011).

### 3.1.5 Deiminace

Deiminace je konverze argininu na citrulin. V buňkách savců je tato reakce katalyzována enzymem peptidyldeiminasou (PADI4), která převádí v peptidech argininy na citrulin. Jedním z účinků deiminace je neutralizace pozitivního náboje argininu, protože citrulin je neutrální. Existují také důkazy, že PADI4 převádí i mono-methyl arginin, čímž účinně funguje jako arginindemethylasa. Na rozdíl od "pravé" demethylasy však reakce PADI4 neregeneruje nezměněný arginin (Bannister a Kouzarides, 2011).

### 3.1.6 Vazba $\beta$ -N-acetylglukosaminu

Mnoho proteinů, včetně histonů, je regulováno modifikací jejich serinových a threoninových zbytků vazbou  $\beta$ -N-acetylglukosaminu (O-GlcNAc). V buňkách savců existuje pouze jediný enzym, který katalyzuje přenos GlcNAc z UDP-GlcNAc na cílový protein, a to O-GlcNAc-transferasa. Stejně jako většina ostatních histonových modifikací, reakce s O-GlcNAc je vysoce dynamická, má vysokou míru obratu a existuje pouze jediný enzym schopný odstranit cukr,  $\beta$ -N-acetylglucosaminidasa (Bannister a Kouzarides, 2011).

### 3.1.7 ADP-ribosylace histonů

Bylo prokázáno, že histony podléhají mono- a poly-ADP-ribosylaci na reziduích glutamátu a argininu, ale o funkci této modifikace je toho málo známo. Zřejmé je, že modifikace je opět reverzibilní a propůjčuje histonu negativní náboj. Za poly-ADP-ribosylaci histonů je odpovědná rodina enzymů poly-ADP-ribosová polymerasa (PARP) a opačný účinek je katalyzován hydrolasami. Tyto enzymy společně kontrolují hladinu poly-ADP ribosylovaných histonů. Aktivace PARP-1 vede ke zvýšeným hladinám acetylace histonů, a navíc inhibuje demethylasu a vylučuje ji z chromatinu. Histonová mono-ADP-ribosylace, katalyzovaná mono-ADP-ribosyltransferasou, probíhá na všech histonech (Bannister a Kouzarides, 2011).

### 3.1.8 Ubiquitinace a sumoylace histonů

Ubiquitinace a sumoylace histonů jsou modifikace, které se dosti odlišují od předešlých úprav. Jedná se totiž o poměrně velké polypeptidy vážící se na histony. Ubiquitinace histonů může mít účinek buď aktivační nebo represivní, závisí na místě příslušného aminokyselinového rezidua. Polyubiquitinace je běžnou reakcí v proteolýze, ovšem u histonů se uplatňuje pouze monoubiquitinace lysinu, např. v pozici 123 na histonu H2B, kdy výsledkem tohoto děje je aktivace transkripce, nebo v pozici 119 na H2A, kde dochází k represi genu. Při sumoylaci se uchycují malé proteiny SUMO (small ubiquitin-like modifier) na cílové proteiny včetně histonů. SUMO je štěpen ve dvou konzervativních glycinech a poté přichycen karboxylovým terminálním koncem na lysin. Efekt sumoylace je represivní. Brání transkripční aktivaci tak, že zabraňují modifikacím histonů a blokují rezidua lysinů (Vyskot, 2010).

## 3.2 Methylace DNA

Methylace DNA je dalším významným epigenetickým mechanismem odehrávajícím se v genomu savců v tzv. CpG lokacích. CpG místa jsou oblasti DNA, kde po cytosinovém nukleotidu následuje guaninový nukleotid v lineární sekvenci bází ve směru 5' → 3'. Zde dochází k přenosu methylové skupiny do polohy C5 cytosinového kruhu za vytvoření 5-methylcytosinu. V savčím genomu je přibližně 70 % CpG zbytků methylováno. Distribuce je ale nerovnoměrná a většina genomu je chudá na CpG, ty jsou nahromaděny buď v rozsáhlých repetitivních sekvencích (satelity) nebo v CpG ostrůvcích. Tyto ostrůvky se vyskytují především v promotorových úsecích genů, blízko místa startu transkripce. Za normálních okolností nejsou methylované, a tak je za přítomnosti transkripčního faktoru umožněna transkripce genů. Repetitivní genomické sekvence roztroušené mezi zbytkem genomu jsou naopak silně methylovány a hrají roli ve vývoji nekódujících oblastí DNA a v tlumení endoparazitických a retrovirových transpozónů (Hofmanová, 2013).

Methylace DNA hraje zásadní úlohu v normálním vývoji a v inaktivaci chromozómu X. Je nástrojem, který umožňuje zapínat a vypínat geny ve správné době a na správném místě. Methylace reguluje expresi genů náborem proteinů, které se podílejí na represi genů nebo inhibují vazbu transkripčního faktoru na DNA. Methylace

DNA je katalyzována rodinou methyltransferas (DNMT), které přenášejí methylovou skupinu ze SAM na pátý uhlík rezidua cytosinu do tvaru 5mC. Tyto enzymy se výrazně podílejí na vývoji embrya. V době, kdy buňky dosáhnou konečné diferenciaci, je jejich aktivita snížena. Methylační vzorec DNA je tedy v post-mitotických buňkách stabilní a jedinečný a reguluje transkripci genů specifických pro tkáň. DNMT3a a DNMT3b jsou známy jako *de novo* DNMT, protože mohou vytvořit nový methylační vzorec pro čerstvě syntetizované DNA. DNMT3a i DNMT3b jsou si velmi podobné ve struktuře a funkci. Na rozdíl od DNMT1 jsou schopny methylovat jak nativní, tak syntetickou DNA bez preference hemimethylované DNA. DNMT1 funguje během replikace DNA, zkopíruje vzor methylace DNA z rodičovského DNA do nově syntetizovaného dceřiného pramene. Při replikaci DNA vyhledá replikační vidličku, kde se tvoří nová hemimethylovaná DNA. DNMT1 se váže na tuto nově syntetizovanou DNA, methyluje ji a přesně napodobuje původní methylační vzor na DNA. Kromě toho má DNMT1 také schopnost opravit DNA methylaci. Posledním členem rodiny DNMT je DNMT3L, protein, který postrádá katalytickou doménu přítomnou v ostatních enzimech DNMT. DNMT3L je vyjádřen hlavně v raném vývoji a je omezen na zárodečné buňky a brzlík v dospělosti. Nemá žádnou vlastní katalytickou funkci, pouze stimuluje aktivitu DNMT3a a DNMT3b. Jak se *de novo* DNMT zaměřují na specifické sekvence DNA, je stále nejasné. Bylo však navrženo, že DNMT3a a DNMT3b se mohou vázat na DNA prostřednictvím konzervované tetrapeptidové domény PWWP (Moore, Le, Fan, 2013).

### **3.3 Genový imprinting**

Buňky savců obsahují dvě sady chromozomů, jednu zděděnou od otce a druhou od matky. Mají tak dvě kopie každého genu. Každá tato kopie má stejný potenciál být v jakékoliv buňce aktivní. Genový imprinting je epigenetický mechanismus měnící tento potenciál tím, že omezuje expresi genu pouze na jeden z dvojice rodičovských chromozomů. Tento jev postihuje pouze několik stovek genů z přibližně 25 000 genů v našem genomu. Genový imprinting ovlivňuje mužské i ženské potomstvo a poskytuje jedincům značné zdravotní, společenské a intelektuální výhody. Charakteristickou vlastností genového imprintingu je, že působí pouze na jeden chromozom. Oba rodičovské chromozomy obvykle obsahují mnoho rozdílů v jednotlivých základních



párech (SNP). Ačkoli je imprinting nejčastěji spojován s represí transkripce, nemusí být nutně mechanismem tlumení. Tato dědičná značka pracuje na jakékoli úrovni genové regulace a má schopnost vyvolat rozdíly v projevu, které budou specifické pro rodiče (Barlow a Bartolomei, 2014).

Naprostá většina imprintovaných genů je umístěna ve shlcích po celém genomu. Každý shluk má jednu oblast řídící imprinting (ICR), která obsahuje právě specifickou metylaci pro rodičovskou alelu odvozenou ze zárodečné linie a řídí expresi více genů v celé doméně. Prvotní myšlenkou pro pozdější studie byl návrh, proč se aktivní a neaktivní alela genu chovají odlišně, i když jsou přítomny ve stejném jádře a jsou vystaveny stejným transkripčním faktorům. Bylo zjištěno, že geny si pamatovaly, od kterého rodiče pocházejí. Získání methylačních značek DNA v oblastech kontroly imprintingu (ICR) v zárodečné linii specifické pro rodiče původu je zásadní pro monoalelickou expresi otištěných genů v embryích a po oplodnění se uchovává jako vzpomínka na rodičovský původ. Imprintované geny se navíc výrazně odlišují od většiny genomu díky specifickým rysům. Tyto geny obsahují na různých elementech DNA metylaci specifickou pro rodičovskou alelu. Tato modifikace je předávána do zárodečné linie a udržována ve fázi rozsáhlého přeprogramování, ke kterému dochází po oplodnění v jiných částech genomu. Modely, které se snažily vysvětlit, proč by diploidní savci podporovali funkční haploidii v imprintovaných genech, naznačují, že tyto geny hrají důležitou roli v růstu plodu, zčásti při vyvažování rozporů mezi matkou a otcem. Imprintované geny mají jedinečné funkce v placentě, přičemž některé z nich jsou exprimovány a otištěny pouze v placentě (Bartolomei, Oakey, Wutz, 2020).

### **3.4 Inaktivace chromozomu X**

Inaktivace chromozomu X (XCI) je mechanismus, který má na starosti kompenzaci genetické dávky mezi ženami se dvěma chromozomy X a muži s jedním X. Chromozom X nese více genetického materiálu než chromozom Y, a proto, aby nedocházelo k nerovnováze, je jeden chromozom X u žen inaktivován. K XCI dochází během časného embryonálního vývoje ženy. Počáteční volbou se vybere jeden chromozom, který si buněčná linie udržuje až do dospělosti, zatímco druhý chromozom je umlčen při

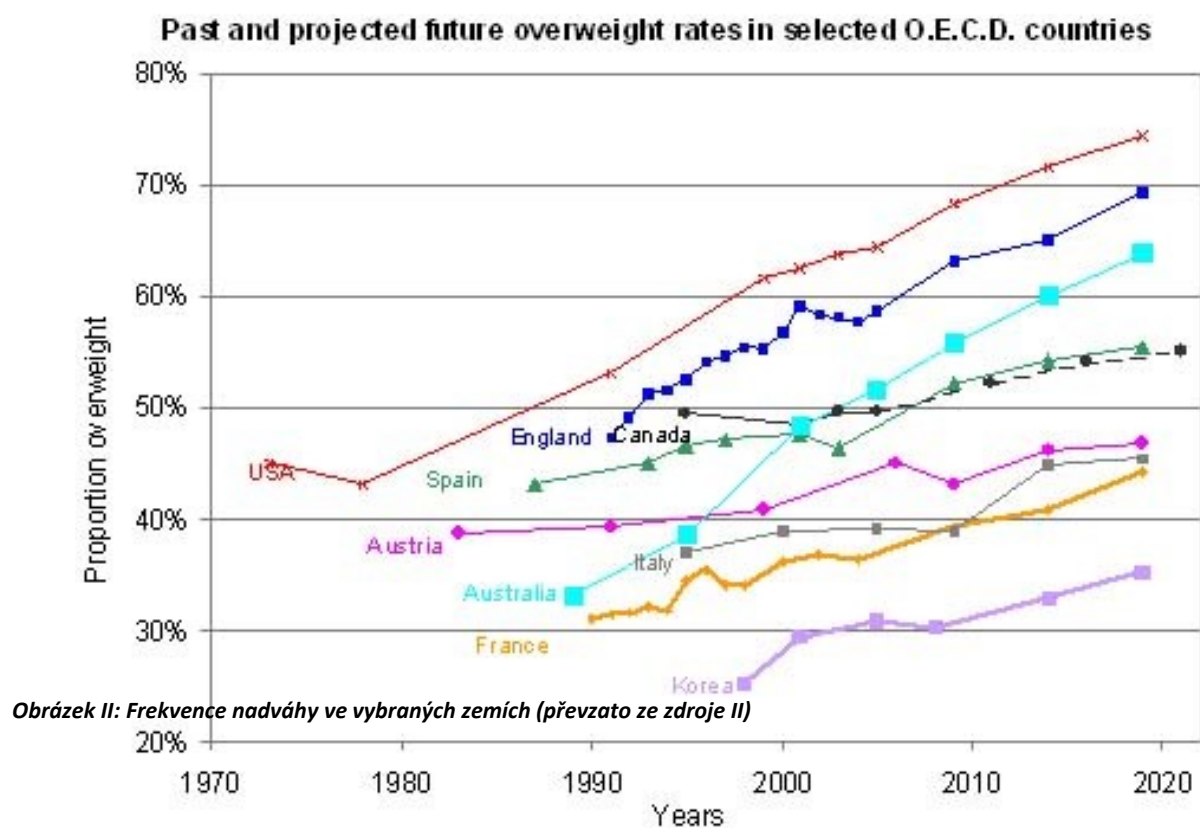
mitotickém dělení. Je přitom jedno, který bude inaktivován, některé ženy mají neaktivní maternální, jiné paternální. Některé geny, včetně těch, které se nacházejí ve spojených oblastech X a Y (pseudoautomální oblasti), jsou schopné inaktivaci uniknout. Díky této bialelické expresi mají ženy vyšší dávku těchto genů, což naznačuje, že tyto geny mohou kódovat specifické ženské role (Chang, 2006; Pereira, Dória, 2021).

XCI probíhá v několika krocích, které vedou k transkripčnímu tichu jednoho z X chromozomů. Proces je zahájen výběrem chromozomu, který má být inaktivován. Následuje iniciace, šíření a údržba XCI. Iniciaci má na starosti regulační lokus označovaný jako X-inaktivační centrum (Xic). Jedná se o oblast obsahující shlukované geny a regulační sekvence, a pokud je přítomna ve dvou kopiích, je nezbytná pro spuštění XCI. Udržení umlčených genů na X chromozomu je složitý jev, který vyžaduje spolupráci mnoha buněčných mechanismů. Nové studie naznačují, že XCI není tak stabilní, jak se dříve myslelo. XCI nemusí být trvalým stavem, lze jej zvrátit. U některých umlčených genů byla vypořádována reaktivace, a to jak ve tkáních fyziologických např. ve spermatozoidách nebo při stárnutí, tak patologických, např. u autoimunitních onemocnění či rakoviny (Pereira, 2021).

## 4. OBEZITA

Obezita je multifaktoriální onemocnění ovlivněné jak genetickými, tak environmentálními faktory. Za rozvoj obezity je nejčastěji odpovědný nízký energetický výdej v kombinaci s vysokým kalorickým příjmem, nižší fyzická aktivita či hormonální dysfunkce (Rupérez, Gil, Aguilera, 2014).

Tento závažný zdravotní stav je definovaný nadměrným hromaděním tuku. Břišní tuk je považován za jeden z hlavních rizikových faktorů pro onemocnění související s obezitou, jako jsou hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus II. typu a metabolický syndrom, ischemická choroba srdeční, mrtvice, nealkoholické tukové onemocnění jater. Akumulace tuku také podporuje prooxidační a prozánětlivé stavy (Čolák et al., 2021).



## 4.1 Oxidační stres

Oxidační stres je popisován jako nerovnováha mezi tvorbou reaktivních forem kyslíku (ROS) a jejich odstraňováním antioxidantní ochranou těla. Jako ROS se uplatňují molekuly peroxidu vodíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), superoxidu ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) a hydroxylového radikálu ( $\text{OH}^{\bullet}$ ). Při nadměrném kalorickém příjmu, snížení antioxidantní ochrany, zánětu nebo hypoxii se hladiny ROS zvyšují. K udržení homeostázy ROS v těle slouží obranný systém tvořený endogenními i exogenními antioxidanty. Endogenní antioxidanty jsou enzymy, které degradují ROS uvnitř i vně buněk. Patří mezi ně glutathionperoxidasy (GPX), katalasy (CAT), paraoxonasy (PON), superoxidodismutasy (SOD), glutathionreduktasy nebo cytochrom-c-oxidasy. Exogenní antioxidanty zahrnují vitamíny, karotenoidy, polyfenoly a stopové prvky jako selen a zinek (Rupérez, Gil, Aguilera, 2014). ROS jsou vedlejším produktem metabolismu, chrání tělo před mikroorganismy během infekčních procesů a podporují buněčné pochody, včetně signalizace. Podporují také adipogenezi, lipogenezi a proliferaci a diferenciaci preadipocytů na zralé adipocyty. ROS jsou velmi agresivní sloučeniny, které vytrhávají elektrony z jiných sloučenin a tím poškozují buněčné struktury (Pérez-Torres et al., 2021).

Oxidační stres může být jak důsledkem, tak spouštěčem obezity a jejích metabolických komplikací. Oxidační stres stimuluje ukládání tukové tkáně a proliferaci adipocytů, tím se zvyšuje sérová koncentrace volných mastných kyselin (FFA), které zároveň narušují metabolismus glukózy. Energetické substráty (tuky a glukóza) se mohou ukládat do jaterní, tukové a svalové tkáně a iniciovat mitochondriální a peroxisomální oxidaci. Zvýšená  $\beta$ -oxidace FFA a snížená aktivita cyklu kyseliny trikarboxylové (TCA) mohou způsobit, že mitochondriální transportní řetězec bude v nadměře produkovat superoxidový aniont. Vyšší  $\beta$ -oxidace mění mitochondriální poměr  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ , čímž se zvyšuje aktivace proteinkinasy C (PKC) a pokročilých glykosylačních koncových produktů. PKC zvyšuje aktivitu NADPH-oxidasy (NOX) a přispívá tak k další produkci ROS. Zvýšený oxidační stres vede k oxidaci proteinů, lipidů a DNA, mění se modulace genové exprese a signalizačních drah a dochází buněčnému poškození, které indukuje chronický zánět (Čolák et al., 2021).

## **4.2 Obezita a endotel**

Obezita vyvolává endoteliální dysfunkci. Vyšší obsah tuků v potravě snižuje vasodilataci. Kromě tuků se i oxidační stres podílí na dysfunkci endotelu tím, že snižuje expresi endotelově specifické syntasy oxidu dusnatého (eNOS) a tedy i biologickou dostupnost vazodilatátoru oxidu dusnatého (NO). Nasycené mastné kyseliny s dlouhými řetězci inhibují růst endoteliálních buněk indukci jejich apoptózy a nekrózy. Takto změněné endoteliální buňky jsou nakloněné prozánětlivým, proliferativním a prokoagulačním stavům a aterogenezi. Oxidační stres, LDL-oxidace a zvýšená exprese adhezních molekul v endoteliální vrstvě usnadňují adhezi leukocytů a infiltraci monocytů do subendoteliálního prostoru. Rozvíjí se akutní zánětlivá reakce, která se spolu s adipokiny podílí na arteriální tuhosti (Yucel, Arany, 2019; Čolák et al., 2021).

Hlavními producenty volných radikálů v cévách jsou aktivované prooxidační enzymy, jako je NOX, mitochondriální enzymy a enzymy endoplazmatického retikula. ROS zvyšují produkci endotelinu-1 (ET-1), který může stimulací svého receptoru indukovat NOX k tvorbě  $O_2^{\cdot-}$  a tím ještě více rozvíjet oxidační stres a zánět v endotelu. Zánětlivé buňky (makrofágy) se rovněž podílejí na vývoji oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce (Krzemińska et al., 2022).

Zatímco adiponektin zvyšuje produkci NO a svou schopností potlačit jaderný faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) působí anti-aterogenně, hyperleptinémie je spojována s hypertenzí a aterosklerózou. Leptin pomáhá při nábore leukocytů a makrofágů do endotelu, zesiluje zánětlivou reakci, stimuluje agregaci trombocytů a zvyšuje expresi pro-aterogenní lipoproteinové lipasy (Giammanco et al., 2020).

## **4.3 Hypoxie**

U obézních lidí často dochází k hypoxii tukové tkáně. Při nadměrném růstu adipózní tkáně se snižuje hustota kapilár kvůli nedostatečné angiogenezi a snižuje se průtok krve touto tkání. Stav zhoršuje i obstrukční spánková apnoe, která je běžná u obézních jedinců a vede ke snížení distribuce kyslíku do tkání. Tuková tkáň i hypoxie jsou spojeny se zvýšenou expresí mediátorů zánětu a sníženou expresí adiponektinu, což vede k rozvoji zánětu. Odpovědí na hypoxii tukové tkáně je glukózová intolerance,

protože adiponektin je spojen s normálním metabolismem glukózy a lipidů. Bylo také prokázáno, že hypoxie zasahuje do exprese leptinu, který moduluje inzulínovou rezistenci (Paley, Johnson, 2018).

## **4.4 Zánět**

Obezita je porucha, která podporuje rozvoj chronického zánětu. Systémový chronický metabolický zánět se podílí na rozvoji metabolického onemocnění. Při metabolickém zánětu se mění profily cirkulujících cytokinů, imunitní buňky se infiltrují do tkání a aktivují se zánětlivé cesty v tkáňovém parenchymu (Leite, Ribeiro, 2020.) Nadbytek tukové tkáně a hypertrofické adipocyty zvyšují fibrinogen, C-reaktivní protein (CRP) a další proteiny akutní fáze, včetně tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinu 6 (IL6) a interleukinu 34 (IL34), v cirkulující krvi. Zvýšení plazmatických prozánětlivých cytokinů indukuje vaskulární endoteliální odpověď. Může se zvýšit produkce adhezních molekul, které spolu s chemokiny indukovanými adipokinem stimulují nábor makrofágů do tukové tkáně. Výsledný lokální zánět podporuje lokální inzulínovou rezistenci. Podobný mechanismus je pozorován periferně, což vede k systémovému zánětu a následně k systémové inzulínové rezistenci (Zorena et al., 2020).

### **4.4.1 Tumor nekrotizující faktor- $\alpha$**

Hladina TNF- $\alpha$  se zvyšuje spolu se závažností obezity. Za fyziologických podmínek rostoucí hladiny TNF- $\alpha$  inhibují další nárůst tukové tkáně, ale dlouhodobě zvýšená tělesná hmotnost způsobuje rezistenci na TNF- $\alpha$ , což vede k dalšímu hromadění tuku. TNF- $\alpha$  zvyšuje lipolýzu, čímž zvyšuje obsah FFA v séru a tím podporuje rozvoj inzulínové rezistence. Stimulací molekul vaskulární adheze podporuje aterogenezi a hypertenzi. TNF- $\alpha$  indukuje syntézu ROS, které stimulují produkci zánětlivých cytokinů a aktivačního proteinu 1 (AP-1). TNF- $\alpha$  navíc působí jako chemoatraktant pro monocyty a neutrofile, zvyšuje cytotoxicitu monocytů a makrofágů a je jedním z mediátorů cytotoxicity. TNF- $\alpha$  indukuje rozpad hemato-retinální bariéry otevřením těsných spojů mezi retinálními vaskulárními endoteliálními buňkami a mezi retinálními pigmentovými epiteliálními buňkami (Zorena et al., 2020; Čolák et al., 2021).

#### 4.4.2 Leptin

Leptin, hormon tukové tkáně, přenáší informace o tělesných rezervách do CNS, snižuje chuť k jídlu, zvyšuje energetický výdej a prostřednictvím hypotalamické a sympatické signalizace reguluje glukózovou homeostázu nezávisle na působení inzulínu. U obezity se zvyšují cirkulující hladiny leptinu. Navzdory hyperleptinémii jsou však obézní jedinci rezistentní na leptin, nedochází tedy ke snížení chuti k jídlu a podpoře energetického výdeje. Předpokládá se, že jedním z mechanismů zodpovědných za leptinovou rezistenci je zánět (Feijóo-Bandín et al., 2020).

Leptin se uvolňuje z tukové tkáně do krevního řečiště a vstupuje do CNS pomocí receptorů pro leptin LEP-R, které jsou na hematoencefalické bariéře. Energetickou bilanci ovlivňuje jednak uvolňováním neuropeptidu Y (NPY) v obloukovitém hypotalamickém jádře a také inhibicí nervové dráhy stimulující chuti k jídlu (orexigenní) a aktivací anorexigenní cesty, která se zaměřuje k potlačení chuti k jídlu. Leptin ovlivňuje transkripci proopiomelanokortinu (POMC), jehož produkt hormon stimulující alfa-melanocyty je uvolňován do synapse, aktivuje neurony vazbou na melanokortinový receptor a vede k potlačení chuti k jídlu. Ztráta této funkce je nejčastější genetickou příčinou obezity u lidí (Obradovic et al., 2021).

Hyperleptinémie vyvolaná obezitou se účastní na vaskulárním zánětu. Stimuluje expresi zánětlivých cytokinů, jako je TNF- $\alpha$ , IL-2 a IL-6 a monocytů. Leptin zvyšuje oxidační stres aktivací proteinkinasy A, která zvyšuje oxidaci mastných kyselin a snižuje antioxidační aktivitu PON1 (Para, Albu, Porojan, 2021). Těžká časná obezita se vyvíjí ze vzácných genetických mutací, které ovlivňují leptinovou signalizaci. Takové mutace vedou k vrozenému deficitu leptinu nebo k rezistenci na leptin. Hyperleptinémie a odolnost vůči snižování tělesné hmotnosti jsou dvě charakteristiky typické obezity. Leptinová rezistence se vyskytuje v důsledku neschopnosti leptinu dosáhnout cílových buněk, snížené exprese LEP-R nebo narušené signalizace LEP-R (Obradovic et al., 2021).

#### 4.4.3 Adiponektin

Adiponektin je specificky produkován tukovou tkání. Existují tři cirkulující isoformy adiponektinu: trimer, hexamer a multimerní komplex o vysoké molekulové hmotnosti

(HMW). Adiponektin aktivuje dva typy receptorů, adiponektinový receptor 1 (AdipoR1) a adiponektinový receptor 2 (AdipoR2). AdipoR1 zprostředkovává aktivaci AMP-aktivované proteinkinasy (AMPK). AdipoR2 je exprimován v játrech a je spojen s aktivací receptoru alfa aktivovaného proliferátorem peroxisomu (PPAR- $\alpha$ ). Expze těchto receptorů snižuje inzulinovou rezistenci u obezity (Giammanco et al., 2020).

Plazmatický adiponektin je negativně korelován s hmotností tukové tkáně. Jeho hladiny se snižují u obezity a metabolického syndromu. Nižší plazmatické hladiny adiponektinu nebo snížená expze adiponektinových receptorů mohou mít zásadní roli ve vývoji inzulinové rezistence, diabetu 2. typu a metabolického syndromu (Para, Albu, Porojan, 2021). Adiponektin hraje důležitou roli v regulaci metabolismu lipidů a glukózy a při snižování oxidačního stresu. Adiponektin zvyšuje dostupnost NO s příznivými účinky na endoteliální funkci. Protizánětlivé účinky adiponektinu zahrnují potlačování produkce prozánětlivých cytokinů (IL-10, IL-6, TNF $\alpha$ , CRP). Adiponektin také indukuje zvýšení citlivosti na inzulin, má antiapoptotickou funkci na buňky a působí na hypotalamické úrovni jako regulátor energetické homeostázy. Zejména zvyšuje spotřebu energie, čímž způsobuje úbytek hmotnosti (Para, Albu, Porojan, 2021; Giammanco et al., 2020).

Rezistin je adipokin produkovaný tukovou tkání a pravděpodobně se podílí na rozvoji zánětu a inzulinové rezistence. Vědci se domnívají, že hladina rezistinu přímo koreluje se stupněm obezity, inzulinovou rezistencí a diabetem (Giammanco et al., 2020).

#### **4.5 Inzulínová rezistence**

Tuková tkáň moduluje metabolismus uvolňováním neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA), glycerolu, prozánětlivých cytokinů (TNF, IL-6) a adipokinů (leptin a adiponektin). Zvýšení NEFA může být nejkritičtější faktorem při modulaci citlivosti na inzulin. Vyšší koncentrace NEFA inhibují sekreci inzulinu, stimulují glukoneogenezi a podporují těžkou tkáňovou inzulinovou rezistenci (Gravina, Ferrari, Nebbiai, 2021). Sekreci inzulinu a transport glukózy v tukové tkáni a svalech narušuje také oxidační stres, čímž se podílí na rozvoji inzulinové rezistence a metabolického syndromu (Čolak et al., 2021).



Mechanismy zodpovědné za vývoj inzulinové rezistence u obézních pacientů nejsou stále zcela objasněny. Předpokládá se, že při zvýšení intramyocelulárních a intrahepatálních lipidů jsou potlačeny specifické složky transdukčních cest inzulinového signálu. Buňky imunitního systému, zejména makrofágy, se infiltrují do lipidových depotů, což vede k lokální i systémové zánětlivé aktivaci. Zánětlivé cytokiny inhibují transdukční dráhu inzulinové signalizace, což vede k inzulinové rezistenci (Kim, Scherer, 2021). TNF- $\alpha$ , produkovaný hlavně makrofágy v tukové tkáni, snižuje expresi inzulinového receptoru (IR) a také způsobuje nižší oxidaci NEFA v hepatocytech a buňkách kosterního svalstva. Sniženou rychlostí oxidace NEFA se zvyšuje akumulace intermediárních bioaktivních lipidových metabolitů, které zase inhibují aktivitu IR. Vyšší plazmatické hladiny IL-6 jsou spojeny se zvýšením hladin NEFA a byly popsány u pacientů s rysy inzulinové rezistence. IL-6 může hrát roli ve vývoji inzulinové rezistence u adipocytů a hepatocytů snížením exprese IR. Leptin inhibuje sekreci inzulinu  $\beta$  buňkami a snižuje expresi genu pre-proinzulinu. Adiponektin působí jako inzulin-senzibilizátor, vysoké hladiny adiponektinu zachovávají  $\beta$  buněčnou hmotu, nízké hladiny vyskytující se u obezity přispívají k inzulinové rezistenci (Gravina et al., 2021). Inkretin, glukózově závislý inzulinotropní polypeptid a glukagonu podobný peptid-1, jsou hormony vylučované z enteroendokrinních buněk po příjmu potravy. Tyto hormony stimulují sekreci inzulinu z  $\beta$  buněk v závislosti na glukóze. Dysregulace jejich sekrece jsou zaznamenávány u obezity nebo cukrovky (Chia, Egan, 2020).

#### ***4.6 Nealkoholické tukové onemocnění jater***

Na iniciaci nealkoholického tukového onemocnění jater (NAFLD) se podílí mnoho biochemických procesů, včetně oxidačního stresu, mitochondriální dysfunkce, zvýšené exprese prozánětlivých adipokinů a cytokinů a následné peroxidace lipidů. Nerovnováha metabolismu lipidů a inzulinová rezistence jsou považovány za počáteční krok pro rozvoj NAFLD. Zvětšená tuková tkáň iniciuje sekreci prozánětlivých cytokinů a adipokinů a infiltraci makrofágů, které úzce souvisí s inzulinovou rezistencí. Inzulinová neschopnost redukovat lipolýzu vede ke zvýšenému uvolňování FFA z tukové tkáně a jejich přílivu přímo do jater (Čolák et al., 2021).

Nadměrný příjem kalorií a tuků vede k akumulaci triglyceridů, celkového cholesterolu a FFA v játrech, což vyvolává jejich steatózu. Přetížením jater lipidy se zvyšuje peroxidace lipidů, která indukuje produkci ROS a steatohepatitidy. Zánět jater aktivuje mitogenem aktivovanou proteinkinasovou dráhu a NF- $\kappa$ B, což vede k inzulínové rezistenci. Inzulínová rezistence také podporuje de novo lipogenezi, což ještě více prohlubuje steatohepatitidu. Jsou aktivovány jaterní stelátové buňky, které se diferencují do buněk podobajících se myofibroblastům, syntetizují extracelulární matrix a rozvíjí se zjizvení a jaterní fibróza (Ota et al., 2021).

## **4.7 Enzymy ovlivňující obezitu**

### **4.7.1 Slinná $\alpha$ -amylasa**

$\alpha$ -Amylasy (AMY) katalyzují hydrolýzu škrobu za vzniku maltózy, maltotriózy a dextrinu. Slinná isoforma (sAMY) je enzym produkovaný buňkami slinných žláz reagujících na norepinefrin. Množství sAMY se liší u jednotlivých jedinců vlivem vnějších faktorů. Nové klinické studie hlásí spojitost mezi nízkou sérovou amylasou a obezitou, jak u myší, tak u lidí. První studie uváděly, že jedinci se sníženým počtem kopií sAMY, které souvisí s její nízkou aktivitou, trpí nadváhou či obezitou. Jedinci s obezitou mají často sníženou koncentraci sAMY, zatímco hladina pankreatické AMY může klesat u diabetiků závislých na inzulínu. Navzdory těmto nahromaděným důkazům nebyl klinický význam sérové, slinné a pankreatické AMY a jejich základních mechanismů zcela objasněn (Aldossari et al., 2019).

### **4.7.2 o- $\beta$ -N-acetylglukosamin transferasa**

Viscerální tuková tkáň je vysoce citlivá na dostupnost vnějších živin. Tok živin do biosyntetické dráhy hexosaminu vede k posttranslační modifikaci jaderných, cytoplazmatických a mitochondriálních proteinů O-vázaným  $\beta$ -N-acetylglukosaminem (O-GlcNAc). O-GlcNAc transferasa (OGT) je zodpovědná za připojení O-GlcNAc částí do cílových proteinů. Tato modifikace slouží jako mechanismus ke snímání živin, protože hladiny proteinů acetylovaných s O-GlcNAc v buňkách kolísají s dostupností živin. Dysregulovaná signalizace O-GlcNAc je spojena s narušeným ukládáním tuku. Ztráta tukové OGT specificky podporuje lipolýzu ve viscerálním tuku snížením O-GlcNAcylyce,

zatímco nadměrná exprese tukové OGT inhibuje lipolýzu tukové tkáně a podporuje dietou vyvolanou obezitu a inzulínovou rezistenci. Studie také naznačují, že zvýšená signalizace tukové O-GlcNAc je molekulárním podpisem obezity a diabetu (Yang et al., 2020).

#### **4.7.3 Superoxid dismutasa**

Superoxid dismutasy (SOD) jsou rodinou enzymatických antioxidantů, které neutralizují superoxidový aniont vyskytující se u obezity nebo hyperglykemie. U lidí se SOD vyskytuje ve formě tří izoenzymů: cytosolický SOD1, mitochondriální SOD2 a extracelulární SOD3. Souvislost SOD s obezitou je způsobena jeho ochrannou rolí jako antioxidantu. Extracelulární SOD3 neutralizuje superoxidový aniont v extracelulární matrici a narušuje tvorbu peroxynitritu, jednoho z mediátorů poškození pankreatických  $\beta$  buněk. SOD2 nacházející se v mitochondriích zabraňuje neutralizací zvýšené aktivaci odpojovacích proteinů (UCP) superoxidovým aniontem. Variabilita koncentrace/aktivity SOD mezi jedinci může být spojena se SNP v genech kódujících tyto izoenzymy. Genotypová variabilita je odpovědná za rozdílnou náchylnost jedinců k rozvoji obezity (Lewandowski et al., 2020; Robinett et al., 2018).

#### **4.7.4 Glutathionperoxidasa**

Obezita může snižovat antioxidační obranyschopnost tkání. V tukové tkáni dochází k vyčerpání glutathionu (GSH) a jeho snížená dostupnost může omezit schopnost GSH-peroxidasy (GPx) redukovat lipidové hydroperoxydy na alkoholy a peroxydy vodíku na vodu. Ve studiích byly genetické varianty GPx a jeho isoformy spojeny s oxidačním stresem, obezitou a metabolickým syndromem. U obézních jedinců byly nejčastěji objeveny SNP enzymů GPx3, GPx5 a GPx6 (Costa-Urrutia et al., 2020).

#### **4.7.5 Katalasa**

Katalasa je antioxidační enzym obsahující hem, za normálních podmínek je exprimován v peroxisomu a chrání před  $H_2O_2$  poškozením. Katalasa udržuje redoxní rovnováhu v peroxisomech rozkladem  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a  $O_2$  (Nitta et al., 2020). Spekuluje se, že  $H_2O_2$  akumulace v důsledku delece katalasy v tukové tkáni indukuje jak

adipogenezi, tak lipogenezi. Oxidační stres řízený nedostatkem katalasy zvyšuje diferenciaci preadipocytů na adipocyty. Pro lipogenezi vede zvýšený oxidační stres v tukové tkáni prostřednictvím zvýšeného  $H_2O_2$  k narušení mitochondriální biogeneze a funkce, a tím ke zvýšení syntézy lipidů spíše než oxidace lipidů (Shin et al., 2020).

#### **4.7.6 Paraoxonasy**

Enzymy paraoxonasy (PON) jsou antioxidační enzymy spojované s obezitou. PON1 je multifunkční enzym syntetizovaný v játrech a vylučovaný do plazmy, kde se asociuje s HDL. Hydrolyzuje širokou škálu substrátů (např. laktony, organofosforové pesticidy, arylestery) a je známý pro své antioxidační a protizánětlivé vlastnosti detoxikací LDL a metabolitů HDL (Diels, 2021). Nejen, že je jeho aktivita významně snížena u dětí s metabolickým syndromem a obezitou, ale některé z jeho genetických variant byly spojeny s dětskou obezitou. U rodiny PON bylo rozpoznáno několik SNP, které mohou být považovány za rizikový faktor obezity (Costa-Urrutia et al., 2020).

#### **4.7.7 AMP-aktivovaná proteinkinasa**

AMP-aktivovaná proteinkinasa (AMPK) je klíčový regulátor metabolismu lipidů a sacharidů. AMPK udržuje energetickou homeostázu sledováním poměru AMP a ATP. Aktivovaná AMPK udržuje produkci ATP prostřednictvím aktivace oxidace mastných kyselin a zároveň omezuje biosyntetické procesy spotřebovávající ATP, jako je glukoneogeneze a syntéza lipidů a proteinů. Dysfunkce signalizace AMPK nebo narušení její dráhy znamená metabolickou dysregulaci, která se podílí na různých onemocněních, jako jsou obezita a další metabolické onemocnění (Huang J. et al., 2018). Snížením aktivity AMPK dochází ke snížení příjmu potravy a snížení přírůstku tělesné hmotnosti a naopak. Aktivitu AMPK ovlivňuje mnoho hormonů, např. leptin, ghrelin, inzulín, ale i IL-6 (Liu et al., 2021).

Receptory aktivované proliferátory peroxisomů (PPAR) jsou skupinou jaderných receptorů, které působí jako transkripční faktory. Po vazbě ligandu se PPAR sestavují s retinoid-X-receptory a vytvářejí dimerní komplexy, které vykonávají důležité regulační

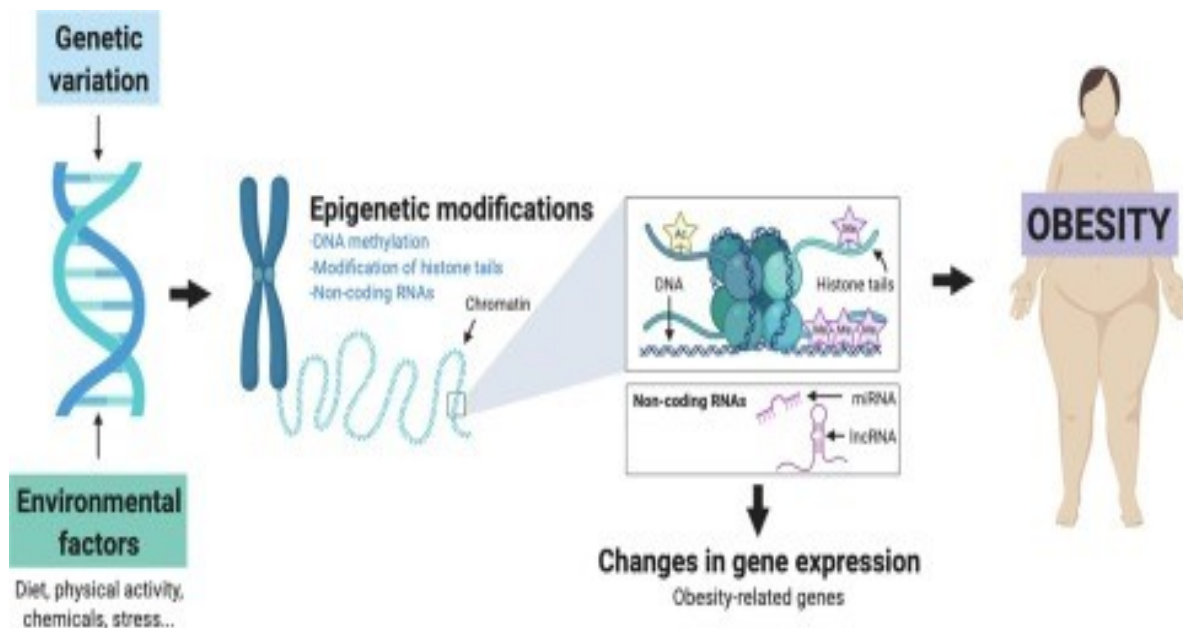
funkce. PPAR jsou dobře známé pro své důležité funkce v homeostáze lipidů a glukózy, snímání živin, zánětu, buněčné diferenciaci a vývoji. Existují tři isoformy PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  a PPAR $\gamma$ , které jsou diferencovaně exprimovány v odlišných tkáních a při aktivaci hrají různé role. PPAR $\alpha$  je exprimován ve tkáních s vysokou mírou katabolismu mastných kyselin, jako jsou játra. PPAR $\alpha$  snižuje glykolýzu a lipogenezi a zároveň zvyšuje příjem glukózy, syntézu glykogenu a oxidaci mastných kyselin. Exprese PPAR $\beta/\delta$  je prominentní v gastrointestinálním traktu a svalech, kde řídí metabolismus, využití glukózy a transport lipidů. PPAR $\gamma$  je exprimován v tukové tkáni, kde podporuje lipogenezi a diferenciaci adipocytů. Zlepšuje také sekreci inzulínu pankreatickými  $\beta$  buňkami, senzibilizaci kosterního svalstva na inzulín a glukoneogenezi v játrech. PPAR regulují energetický metabolismus a zánět, mají antifibrotické a protizánětlivé účinky (Porcuna et al., 2021).

## 5. EPIGENETICKÉ ZMĚNY SOUVISEJÍCÍ S OBEZITOU A JEJICH DĚDIČNOST

Hromadící se důkazy naznačují, že epigenom by mohl představovat flexibilní rozhraní interakcí mezi geny a prostředím a mimo jiné by mohl jiné hrát významnou roli v rozvoji i důsledcích obezity. Jak genetická propozice, tak faktory prostředí mohou měnit epigenetické modifikace, které modulují energetický metabolismus při obezitě. Obezita může zase ovlivnit epigenetické modifikace k regulaci energetického metabolismu (Gao et al., 2021).

Hypotéza vývojového původu zdraví a nemocí předpokládá, že expozice *in utero* a raný život ovlivňují náchylnost člověka k chronickým onemocněním v pozdějším životě (Thompson, 2020). Bylo zjištěno, že výživa matek je úzce spojena s obezitou u potomků. Nutriční i nenuutriční rizikové faktory spojené s obezitou, jako je hyperglykémie, záněť, endokrinní disruptory, hypoxie a oxidační stres se zdají být zapojeny do epigenetických modifikací, které ovlivňují adipogenezi. Studie na zvířecích modelech ukázaly, že strava bohatá na tuky a sacharidy s následným zvýšením tělesné hmotnosti může být spojena se změnami v methylaci DNA, které ovlivňují promotorovou oblast několika genů zapojených do energetické homeostázy a obezity (Chiurazzi et al., 2020).

Expozice matky před těhotenstvím a během těhotenství environmentálními či nutričními faktory, může vyvolat epigenetické změny u potomstva. V tomto případě je přenos epigenetických změn označován jako mezigenerační epigenetická dědičnost. U exponovaných matek (F0) jsou také vystaveni vyvíjející se potomci (F1) a jejich zárodečné buňky (F2). Přenos epigenetických změn vyplývajících z expozice matky v F0, které přetrvávají do generace F3 nebo dále, bez přímé expozice, se nazývá transgenerační dědičnost (Candler et al., 2019).



Obrázek III: Úloha epigenetiky ve vývoji obezity ( převzato ze zdroje III)

### 5.1 Epigenetické mediátory a obezita

Stavy methylace DNA jsou odlišné v tukové tkáni štíhlých a obézních lidí. Mechanismem změn DNA methylace u obézních lidí je odlišná exprese DNMT v tukové tkáni (Pham, Ji-Young, 2017). Vystavením vysokokalorické stravě dochází k podpoře exprese DNMT a její enzymatické aktivity, tím je zvýšena methylace jak u specifických genů, tak na úrovni celého genomu (Raciti et al.,2017). V tukové tkáni obézních myši byla nalezena vyšší exprese DNMT1 ve srovnání s hubenými protějšky. Zánětlivé faktory  $TNF\alpha$  a  $IL-1\beta$  mohou být zodpovědné za zvýšenou expresi a aktivitu DNMT1, což naznačuje, že zánět tukové tkáně může řídit hypermethylaci např. v promotoru adiponektinu (Pham, Ji-Young, 2017).

Enzymy HDAC třídy I ovlivňují diferenciaci tukové tkáně a expresi markerů funkčnosti adipocytů. Inhibice HDAC třídy I během diferenciaci silně stimuluje adipogenezi (Ferrari et al.,2020). Nadměrný příjem potravy u hlodavců a lidí ovlivňuje expresi SiRT1, enzymu patřícího do HDAC třídy III, který se podílí na regulaci adipogeneze (Nettore et al., 2021). Obézní lidé vykazují sníženou aktivitu HDAC5 a HDAC6 podílejících se na regulaci adipogeneze. Bylo prokázáno, že  $TNF\alpha$  indukuje translokaci HDAC3 do jádra v preadipocytech za účelem potlačení aktivity PPAR $\gamma$ . To naznačuje, že HDAC3 může hrát zásadní roli při zprostředkování účinků  $TNF\alpha$  v tukové

tkáni. Zdá se, že exprese a signalizace TNF $\alpha$  jsou regulovány několika HDAC (Pham, Ji-Young, 2017).

## **5.2 Endokrinní disruptory a obezita**

Předpokládá se, že epigenetické změny, jako je methylace cytosinových zbytků na DNA a posttranslační modifikace histonů mohou působit jako prostředník mezi rozvojem obezity u citlivých jedinců a škodlivými účinky endokrinních disruptorů (EDC). Expozice EDC během vývoje v raném věku může nepříznivě ovlivnit jednotlivce prostřednictvím epigenetických modifikací, které mohou měnit epigenom v zárodečné linii, což umožňuje přenos změn, včetně zvýšené náchylnosti k obezitě na další generace. Expozice EDC může měnit hladiny DNMT, histonových modifikátorů a SAM. Všechny tyto molekuly modifikují metylaci DNA na specifických genomických lokusech, což určuje změny v genové expresi (Nettore et al., 2021).

### **5.2.1 Bisfenol A**

Bisfenol A (BPA) může vyvolat změny v methylaci DNA a modifikace histonu. Studie *in vitro* provedené na buňkách 3T3-L1 vystavených BPA potvrzují, že tato sloučenina snižuje celkovou metylaci DNA a zvyšuje diferenciaci adipocytů. Tato epigenetická genová regulace může ukazovat souvislost mezi expozicí BPA a rozvojem obezity. U potkanů byla expozice BPA v raném věku zodpovědná za zvýšení tuku a steatózu jater v dospělosti. Tyto modifikace jsou doprovázeny změnami v epigenetické regulaci genů podílejících se na  $\beta$ -oxidaci, jako je karnitin palmitoyltransferasa. Zde expozice BPA podporuje metylaci DNA, acetylaci histonů H3 a H4, dimethylaci H3Me2K4 a trimethylaci H3Me3K36. U dětí matek exponovaných BPA došlo ke zvýšení hladin methylace spojených s genem *IGF2R*. Změny v hladinách methylace *IGF2R* byly spojeny se zvýšeným BMI u dívek, ale ne u chlapců, což naznačuje, že během vývoje nastává období, během kterého dochází expozicí BPA ke změnám v methylacích genů specifických pro pohlaví a ovlivňujících BMI během vývoje (Nettore et al., 2021).



## 5.2.2 Pesticidy

Studie v preadipocytech 3T3-L1 prokázaly, že expozice tributyltinchloridu (TBT) je spojena se sníženou hladinou celkové methylace DNA, což podporuje diferenciaci adipocytů. Tento jev byl také pozorován u stromálních buněk odvozených z tukové tkáně (ADSC) izolovaných od myší vystavených TBT *in utero*. ADSC jsou charakterizovány demethylací v promotorové oblasti některých cílových genů PPAR $\gamma$ , jako je *Fapb4* (Nettore et al., 2021).

Také další pesticid, dichlordifenyltrichlorethan (DDT), je spojen s obezitou. Expozice DDT během těhotenství může u plodu podporovat vznik obezity a souvisejících nemocí. Výsledky studie ukázaly, že vyšší úroveň expozice matky na začátku těhotenství byla spojena s nižší hmotností dítěte při narození, následovanou zvýšenou akumulací tělesného tuku od narození do školního věku. U potomků těhotných žen vystavených DDT bylo pozorováno zvýšení procenta tělesného tuku, zvláště u chlapců (Pontelli et al., 2016). Současná studie ukazuje, že DDT expozice gravidní samice během gonadálního určování pohlaví plodu podporuje epigenetickou transgenerační dědičnost některých onemocnění a epimutace spermií. U generace F1 a F2 nebyla zjištěna žádná významná patologie, ale významný nárůst onemocnění byl pozorován u samců a samic potkanů generace F3. Jak samci, tak samice zvířat linie DDT generace F3 měli významný nárůst obézního fenotypu (King et al., 2019).

## 5.3 Epigenetická regulace genů souvisejících s obezitou

V poslední době jsou prováděny studie zaměřující se na epigenetickou regulaci genů kódujících různé proteiny, které souvisejí s rozvojem obezity (Ács et al., 2017). Obezita u některého z rodičů byla při narození spojena s rozdíly v methylaci regulačních sekvencí genů, které zvyšují riziko obezity u lidských potomků. Bylo nalezeno několik míst CpG, která byla při narození diferencovaně methylována, z nichž nejvýraznější byl gen *TAPBP* (Martin et al., 2019). Gen *TAPBP* se nachází na chromozomu 6 a kóduje tapsin; transmembránový glykoprotein, který zprostředkovává interakci mezi nově sestavenými molekulami hlavního histokompatibilního komplexu třídy I (Gharipour et al. 2020). Klíčovým průkazem byla hypermethylace CpG místa v promotorové oblasti *TAPBP*, která byla spojena s mateřskou obezitou u mužských i ženských potomků.

Vyšší hladiny methylace *TAPBP* mohou snížit tapsin prostřednictvím snížené transkripční aktivity, což vede k narušení imunitní odpovědi a nižším odpovědím CD8 + T-buněk *in vitro*. Hypermethylace regulačních sekvencí v *TAPBP* při narození je spojena se zvýšeným rizikem obezity a kardiometabolické dysfunkce potomků (Martin et al., 2019). *TAPBP* je spojen s obezitou prostřednictvím cesty JNK. Tato cesta hraje zásadní roli v zánětlivé reakci, oxidačním stresu a rozvoji inzulínové rezistence. Aktivovaná JNK působí na NF-κB a aktivační protein-1 (AP-1), aby produkoval více zánětlivých faktorů, dále snižoval citlivost cílových buněk inzulínu na inzulín, nakonec vytvořil začarovaný kruh a zhoršil inzulínovou rezistenci (Gharipour et al., 2020).

U potomků obézních matek byla kromě genu *TAPBP* zvýšená methylace zjištěna i u dalších genů. Předpokládá se, že produkty těchto genů mohou zasahovat do buněčných procesů, jako je proliferace buněk, apoptóza, diferenciace a onkogeneze. Některé také hrají hlavní roli při aktivaci imunitní odpovědi a zánětu. Např. *DDR1* přispívá k rozvoji zánětlivých onemocnění. Gen *TLR5* je členem rodiny receptorů, které jsou spojeny se zánětem, obezitou a metabolickou dysfunkcí. *STMN1*, také známý jako stathmin 1, může hrát roli v progresi buněčného cyklu a jeho exprese kolísá s BMI (Martin et al., 2019).

Exprese genu inzulínu podobnému růstovému faktoru 2 (*IGF2*) koreluje přímo s obezitou a složením těla. *IGF2* spolu s *H19* jsou geny řídící regulaci růstu a složení těla. *IGF2* spouští hlavní signální transdukční dráhu prostřednictvím aktivace receptoru IGF1, který zprostředkovává anabolické účinky. Hypomethylace genu *IGF2* vede k vyšší expresi *IGF2*, který je zodpovědný za růst a somatický vývoj a je spojen se zvýšenou viscerální tukovou hmotou (Ács et al., 2017). Vyšší methylace *IGF2* DMR2b byla významně spojena s nižší celkovou tukovou hmotou, a naopak nižší methylace *IGF2* způsobuje nejen vyšší porodní hmotnost, ale i rozvoj obezity v dětství. Vzhledem k tomu, že *IGF2* je přednostně exprimován v raném embryonálním a fetálním vývoji a hraje kritickou roli v metabolických poruchách, mnoho studií uvádí souvislost snížené methylace *IGF2* s rodičovskou obezitou, vyšší váhou v dětství a vyšším výskytem nemocí souvisejících s obezitou (Song et al., 2018). Hypomethylace genu *IGF2* ve spermiích obézních jedinců přispěla k rozvoji obezity u potomků a je důkazem přenosu

epigenetických informací souvisejících s obezitou mezi otcem a potomstvem (Wu et al., 2021).

Snížení exprese genu *ANKRD26* způsobené hypermethyací promotoru na specifických CpG představuje častou epigenetickou změnu u obézních pacientů. Výsledky studií naznačují, že hypermethylace vyvolaná tučnou stravou na promotoru *ANKRD26* souvisela se zvýšenou vazbou DNMT3a a DNMT3b na stejnou oblast promotoru (Raciti et al., 2017). Prokázalo se, že genová exprese *ANKRD26* je snížena u obézních ve srovnání se štíhlými subjekty. Tyto změny korelují s prozánětlivým profilem a kardio-metabolickými rizikovými faktory obézních jedinců (Desiderio et al., 2019).

Gen proopiomelanokortinu (*POMC*), který kóduje anorexogenní neuropeptid, hraje ústřední roli v regulaci růstu a tělesné hmotnosti v hypotalamu prostřednictvím regulace sytosti a výdeje energie. U obézních potkanů byla popsána narušená hypotalamická signální transdukční cesta, protože dieta s vysokým obsahem tuku vyvolávala hypermethylaci promotorové oblasti *POMC*. U lidí je hypermethylace hraniční oblasti genu *POMC* intronu 2 a exonu 3 spojena s dětskou obezitou (Ács et al., 2017). Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že methylace genu *POMC* je ovlivněna prenatalním a postnatalním prostředím a spojena s následným fenotypem, který udává hmotnost a chuť k jídlu v dospělosti. Existují také předběžné důkazy u dětí, že methylace *POMC* je spojena se zvýšeným inzulinem nalačno. Environmentální a nutriční faktory však mohou ovlivnit methylaci DNA v průběhu celého dospělého života. Ze studií na zvířatech a lidech se zjistilo, že methylace *POMC* může být přenášena do dalších generací a tento přenos je zprostředkován otcovskou linií. (Candler et al., 2019).

Studie zaměřená na gen hypoxií indukovatelného faktoru 3 alfa (*HIF3A*) ukázala, že zvýšená methylace *HIF3A* souvisí se zvýšením BMI. Obézní děti měly vyšší úroveň methylace na jednom z devíti míst na tomto genu. Vědci se dokonce domnívají, že existuje pozitivní korelace mezi hladinami methylace, věku a BMI (Wang et al., 2015). U *HIF3A* byla pozorována genderově specifická korelace mezi otcovským BMI a methyací ve fetální pupečnickové krvi, a to hlavně u mužských potomků (Potabattula et al., 2019). Hladiny methylace *HIF3A* byli podobné jak v tukové tkáni, tak v krvi a ostatních tkáních.

Naproti tomu gen syntasy mastných kyselin (*FASN*) měl vyšší hladinu methylace pouze v některých tkáních těla. Takže zatímco BMI bylo spojen s methylací *HIF3A* v tukové tkáni i krvi, asociace BMI s methylací genu *FASN* byla významná pouze v tukové tkáni (Huang et al., 2016).

Studie ukázaly, že methylace DNA reguluje expresi *PPAR $\gamma$* . Dvě studie zkoumaly methylaci CpG genu *PPAR $\gamma$*  u dětí s nadváhou a obě potvrdily změny v methylaci. Bylo zjištěno, že úroveň methylace *PPAR $\gamma$*  negativně koreluje s expresí *PPAR $\gamma$*  (Huang G. et al., 2018). U obézních jedinců dochází v promotoru genu *PPAR $\gamma$*  k hypermethylaci spolu s jeho sníženou expresí. Nízké hladiny *PPAR $\gamma$*  jsou spojeny s výskytem obezity a diabetu. Expresi *PPAR $\gamma$*  také reguluje acetylace histonu. Byly nalezeny zvýšené hladiny acetylace H3K9 a H3K27, což je paralela se zvýšenou expresí *PPAR $\gamma$*  během diferenciaci z preadipocytů na zralé adipocyty (Porcuna et al.2021).

Lipoproteinová lipasa (LPL) hraje významnou roli v metabolickém zpracování plazmatických triglyceridů a jejich ukládání v tukové tkáni. Pokles exprese LPL byl již dříve pozorován v tukové tkáni obézních pacientů. Také BMI je negativně spojen s expresí LPL, byla pozorována pozitivní asociace s methylací DNA tohoto genu. Ve studii zaměřené na metabolický syndrom vykazovali pacienti s metabolickým syndromem významné zvýšení methylace genů *LPL* a nižší expresi LPL než zdravé subjekty. Stav methylace DNA na promotoru LPL by mohl být spojen s koncentracemi postprandiálních triglyceridů. Epigenetické hladiny promotoru LPL, klíčového enzymu v hydrolýze lipoproteinů bohatých na triglyceridy, by se tedy mohly podílet na vysokých koncentracích triglyceridů v krvi přítomných u subjektů s metabolickými poruchami (Castellano-Castillo et al., 2018).

Také v promotoru genu *PON1* byla monitorována úroveň methylace DNA pro 11 CpG míst. Byla prokázána významná souvislost mezi hypermethylací promotoru *PON1* a jeho sníženou expresí a aktivitou. Nižší aktivita *PON1* se projevuje nižší ochrannou rolí proti expozici životního prostředí, obezitě a NAFLD. Dříve provedené studie označily methylací způsobenou nižší expresí *PON1* jako rizikový faktor obezity (Diels et al.,2021).

## 5.4 Epigenetická regulace adipokinů

Výsledky mnoha studií ukázaly, že methylace promotoru genu leptinu (*LEP*) je významně nižší ve vzorcích krve obézních dětí než dětí štíhlých. Snížená methylace promotoru *LEP* během diferenciacie adipocytů se projevuje zvýšením hladiny LEP ve vzorcích krve u obézních subjektů. Všechna tato zjištění potvrzují zvýšenou hladinu LEP u obezity, která je potvrzena v mnoha předchozích studiích (El Sayed et al., 2018). Stupeň methylace DNA v promotoru *LEP* u obézních negativně koreluje s hmotností a BMI. Kromě toho se ukázalo, že hladina methylace DNA negativně korelovala s inzulínem nalačno, glukózou a celkovým cholesterolem (Sadashiv et al., 2021).

Zatímco v tělech obézních lidí je přítomna hypomethylace *LEP*, u plodu obézních matek je zvýšena methylace *LEP*, a tedy je nižší exprese LEP (Nogues et al., 2019). Methylace genu *LEP* je faktorem, který se podílí na metabolickém programování plodu. Glykémie matky tak ovlivňuje hladinu LEP u potomků. Methylace DNA promotoru *LEP* je ovlivněna perinatálními faktory, včetně obezity matky, růstu dítěte, genotypu a pohlaví. Toto metabolické programování plodu může být příčinou rostoucího výskytu obezity a může mít důsledky do několika generací (Crujeiras et al., 2015).

LEP reguluje expresi a aktivitu matricové metaloproteinasy-2 (MMP2). MMP2 hraje roli v degradaci kolagenu, řídí aktivitu funkčních molekul, včetně proteinů vazajících růstový faktor a receptorů růstového faktoru, které se podílejí na obezitě. MMP2 má klíčovou roli ve vývoji tukové tkáně. Některé studie ukázaly, že lidské adipocyty produkují MMP2 a její exprese je modulována obezitou. Výsledky studie methylace promotoru genu *MMP2* ukázaly hypomethylaci a zvýšené plazmatické hladiny MMP2 u obézních dospělých a dětí (El Sayed et al., 2018).

Adiponektin, adipokin, který reguluje systémový energetický výdej a citlivost na inzulín, je snížen v tukové tkáni při obezitě. Hladiny methylace DNA v lokusu genu adiponektinu v tukové tkáni byly pozitivně spojeny s BMI a obvodem pasu u těžce obézních pacientů (Gao et al., 2021). U dětí obézních rodičů byla pozorována také nižší hladina adiponektinu, která je zapříčiněná vyššími hladinami methylace promotoru genu pro adiponektin (Zhu, Cao, Li, 2019). Přítomna je taky hypermethylace DNA promotoru adiponektinového receptoru 2. Studie ale naznačují, že exprese placentárního

adiponektinu je řízena i jinými epigenetickými modifikacemi než jen methylací DNA. Nedávno byla popsána methylace H3K27 v lidské placentě. Proto je možné spekulovat, že methylace H3K27 by mohla být zapojena do placentární exprese adiponektinu (Nogues et al., 2019).

Další studie ukazuje, že s plazmatickými hladinami adiponektinu pozitivně koreluje methylace DNA IL6 a NF-kB. Obézní subjekty mají statisticky významně nižší hladiny průměrné methylace v promotorových oblastech IL6 a NF-kB ve srovnání s neobézními pacienty. S tím souhlasí, že nižší methylační profily u obézních subjektů znamenají vyšší plazmatické hladiny prozánětlivých cytokinů IL-6 a TNF- $\alpha$ , které hrají klíčovou roli ve zvýšeném riziku diabetu a kardiovaskulárních onemocnění spojených s obezitou. Promotor *IL-6* je hypometylován v bílých krvinkách pacientů postižených chronickými zánětlivými onemocněními. Nízká úroveň methylace promotoru genu NF-kB by mohla vysvětlit souvislost zjištěnou s plazmatickými hladinami TNF- $\alpha$ . Transkripční faktor NF-kB ve skutečnosti indukuje expresi prozánětlivých genů, včetně TNF- $\alpha$  a dalších cytokinů a chemokinů. U zdravých populací byly navíc interindividuální variace methylace DNA IL-6 a NF-kB z WBC spojeny s rizikovými faktory pro kardiovaskulární a metabolické poruchy (Fontanella et al., 2021).

Výsledky jednotlivých studií naznačují, že obezita u mužů může ovlivnit programování methylace DNA ve spermích a také ovlivnit epigenom příští generace. Epigenetická dědičnost by mohla pomoci vysvětlit rostoucí výskyt obezity, který nelze připsat genetickým faktorům samotným. Zbývá však ukázat, zda tyto změny mohou ovlivnit riziko vzniku obezity u potomků v dospělosti. K zodpovězení této otázky budou zapotřebí dlouhodobé studie (Potabattula et al., 2019).

## 6. ZÁVĚR

Epigenetické modifikace jsou změny v genové expresi, které ale nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Jsou to dynamické změny, které se mohou v průběhu života měnit. V rámci bakalářské práce byly vyhledány a shrnuty informace o epigenetických změnách spojených s obezitou a o jejich dědičnosti.

Obezita je multifaktoriální onemocnění. Na jejím rozvoji se velmi často podílí oxidační stres, který stimuluje ukládání tukové tkáně a proliferaci adipocytů. Oxidací proteinů, lipidů a nukleových kyselin poškozuje buňky a tím spouští systémový zánět také typický pro obezitu. Oxidační stres a zánět jsou rovněž odpovědné za rozvoj komplikací obezity, mezi které patří inzulínová rezistence nebo NAFLD.

V epigenetické modifikaci genů se uplatňují hlavně methylace DNA a acetylace histonů. Byla zjištěna souvislost mezi obezitou a epigenetickými změnami genů pro adipokiny leptin a adiponektin. Pozměněná byla i epigenetika mnoha dalších genů kódujících různé proteiny či enzymy. Např. gen *PPAR* je modifikován jak methylací DNA, tak i histonovou acetylací.

V genech *HIF3A* a *POMC* byla pozorována souvislost mezi epigenetickými modifikacemi a otcovskou obezitou, zatímco v genu pro leptin je závislost na obezitě mateřské. Téměř u všech epigeneticky modifikovaných genů souvisejících s obezitou byla pozorována mezigenerační epigenetická dědičnost. Přenos do několika následných generací se zatím odhaduje pouze u genu pro leptin. O tomto typu dědičnosti ještě neexistují přesvědčivé důkazy, k jejich získání jsou zapotřebí dlouhodobé studie.

## 7. POUŽITÉ ZKRATKY

Acetyl-CoA – Acetylkoenzym A

AdipoR1 – adiponektinový receptor 1

AMPK – adenosinmonofosfátem aktivovaná kinasa

AMY –  $\alpha$ -amylasa

ATP - adenosintrifosfát

CAT – katalasa

CRP – C-reaktivní protein

DNMT - methyltransferasa

eNOS – syntasa oxidu dusnatého

ET-1 – endotelin 1

FASN – syntasa mastných kyselin

FFA – volné mastné kyseliny

GPX – glutathion peroxidasa

GSH - glutathion

HAT - histonová acetyltransferasa

HDAC - histonová deacetylaza

HKMT – lysinmethyltransferasa

ICR – oblast řídící imprinting

IGF2 – inzulínu podobný růstový faktor 2

IL6 – interleukin 6

IR – inzulínový receptor



LEP-R – leptinový receptor

LSD1 – lysin specifická demethylasa 1

MMP2 - matricová metaloproteinasa-2

NAFLD – nealkoholické ztukovatění jater

NEFA – neesterifikované mastné kyseliny

NF- $\kappa$ B - jaderný faktor- $\kappa$ B

NO – oxid dusnatý

NOX – NADPH oxidasa

O-GlcNAc – O- $\beta$ -N-acetylglukosamin

OGT - O-GlcNAc transferasa

PADI4 – peptidyldeminasa

PARP - poly-ADP-ribózová polymerasa

PKC – proteinkinasa C

PON – paraoxonasa

POMC - proopiomelanokortin

PPAR - alfa receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu

PRMT – protein-arginin methyltransferasa

ROS – reaktivní formy kyslíku

SAM - S-adenosylmethionin

SNP – jednonukleotidový polymorfismus

SOD – superoxid dismutasy

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

XCI – inaktivace chromozomu X

## 8. ZDROJE OBRÁZKŮ

- I. A Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health.  
In: *National Institutes of Health* [online]. [cit. 2022-05-05]. Dostupné z:  
<http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>
- II. Minulé a předpokládané budoucí frekvence nadváhy ve vybraných zemích.  
In: *Global Sherpa* [online]. WordPress, 2011 [cit. 2022-05-07]. Dostupné z:  
<http://globalsherpa.org/nutrition-market-obesity-malnutrition/>
- III. Úloha epigenetiky ve vývoji obezity. In: *ScienceDirect* [online]. Elsevier B.V., 2020 [cit. 2022-05-05]. Dostupné z:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000629522030201X>

## 9. POUŽITÁ LITERATURA

1. ÁCS, Orsolya, Bálint PÉTERFIA, Péter HOLLÓSI, Andrea LUCZAY, Dóra TÖRÖK a András SZABÓ. Methylation Status of CYP27B1 and IGF2 Correlate to BMI SDS in Children with Obesity. *Obesity Facts* [online]. 2017, **10**(4), 353-362 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1662-4025. Dostupné z: doi:10.1159/000477462
2. ALDOSSARI, Norah Mubarak, Eman E. EL GABRY a Gihan E.H. GAWISH. Association between salivary amylase enzyme activity and obesity in Saudi Arabia. *Medicine* [online]. 2019, **98**(23) [cit. 2022-02-17]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000015878
3. BANNISTER, Andrew J a Tony KOUZARIDES. *Cell Research* [online]. 2011, **21**(3), 381-395 [cit. 2021-11-01]. ISSN 1001-0602. Dostupné z: doi:10.1038/cr.2011.22
4. BARLOW, D. P. a M. S. BARTOLOMEI. Genomic Imprinting in Mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. 2014, **6**(2), a018382-a018382 [cit. 2022-01-27]. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a018382
5. BARTOLOMEI, Marisa S., Rebecca J. OAKEY a Anton WUTZ. Genomic imprinting: An epigenetic regulatory system. *PLOS Genetics* [online]. 2020, **16**(8) [cit. 2021-11-10]. ISSN 1553-7404. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pgen.1008970
6. BIALESOVA, Lucia, Agné KULYTÉ, Paul PETRUS, et al. Epigenetic Regulation of PLIN 1 in Obese Women and its Relation to Lipolysis. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1), 616-625 [cit. 2022-04-28]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-09232-y
7. CASTELLANO-CASTILLO, Daniel, Isabel MORENO-INDIAS, José Carlos FERNÁNDEZ-GARCÍA, et al. Adipose Tissue LPL Methylation is Associated with Triglyceride Concentrations in the Metabolic Syndrome. *Clinical Chemistry* [online]. 2018, **64**(1), 210-218 [cit. 2022-04-28]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2017.277921
8. COSTA-URRUTIA, Paula, Aline Mariana FLORES-BUENDÍA, Iván ASCENCIO-MONTIEL, et al. Antioxidant Enzymes Haplotypes and Polymorphisms Associated with Obesity in Mexican Children. *Antioxidants* [online]. 2020, **9**(8) [cit. 2022-02-24]. ISSN 2076-3921. Dostupné z: doi:10.3390/antiox9080684

9. CRUJEIRAS, Ana B., Marcos C. CARREIRA, Begoña CABIA, Sara ANDRADE, Maria AMIL a Felipe F. CASANUEVA. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sciences* [online]. 2015, **140**, 57-63 [cit. 2022-04-20]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2015.05.003
10. ČOLAK, Emina, Dragana PAP, Domenico NUZZO, et al. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders: Molecular bases. *Journal of Medical Biochemistry* [online]. 2021, **40**(1), 1-9 [cit. 2021-11-10]. ISSN 1452-8258. Dostupné z: doi:10.5937/jomb0-24652
11. DIELS, Sara, Bart CUYBERS, Asta TVARIJONAVICIUTE, et al. A targeted multi-omics approach reveals paraoxonase-1 as a determinant of obesity-associated fatty liver disease. *Clinical Epigenetics* [online]. 2021, **13**(1) [cit. 2022-03-23]. ISSN 1868-7075. Dostupné z: doi:10.1186/s13148-021-01142-1
12. FEIJÓO-BANDÍN, Sandra, Alana ARAGÓN-HERRERA, Sandra MORAÑA-FERNÁNDEZ, et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(20) [cit. 2022-02-14]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21207711
13. FERRARI, Alessandra, Raffaella LONGO, Carolina PERI, et al. Inhibition of class I HDACs imprints adipogenesis toward oxidative and brown-like phenotype: Is There a Role for an Epigenetically Regulated Mechanism?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. 2020, **1865**(4) [cit. 2022-04-26]. ISSN 13881981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbalip.2019.158594
14. FONTANELLA, Rosaria Anna, Lucia SCISCIOLA, Maria Rosaria RIZZO, Surina SURINA, Celestino SARDU, Raffaele MARFELLA, Giuseppe PAOLISSO a Michelangela BARBIERI. Adiponectin Related Vascular and Cardiac Benefits in Obesity: Is There a Role for an Epigenetically Regulated Mechanism?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [online]. 2021, **8** [cit. 2022-04-26]. ISSN 2297-055X. Dostupné z: doi:10.3389/fcvm.2021.768026
15. GAO, Wei, Jia-Li LIU, Xiang LU, et al. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity: An epigenetic landscape. *Journal of Molecular Cell Biology* [online]. 2021, **13**(7), 480-499 [cit. 2022-04-20]. ISSN 1759-4685. Dostupné z: doi:10.1093/jmcb/mjab043

16. GHARIPOUR, Mojgan, Majid BAREKATAIN, Johoon SUNG, et al. The Epigenetic Overlap between Obesity and Mood Disorders: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(18), 325-340 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186758
17. GIAMMANCO, Marco, Herbert R. MARINI, Socrate PALLIO, et al. Adipokines in obesity and metabolic diseases. *Journal of Biological Research - Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale* [online]. 2020, **93**(2) [cit. 2022-02-15]. ISSN 2284-0230. Dostupné z: doi:10.4081/jbr.2020.8915
18. GRAVINA, Giovanni, Federica FERRARI a Grazia NEBBIAI. The obesity paradox and diabetes. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* [online]. 2021, **26**(4), 1057-1068 [cit. 2022-02-22]. ISSN 1590-1262. Dostupné z: doi:10.1007/s40519-020-01015-1
19. HALUŠKOVÁ, J. "Epigenetic studies in human diseases." *Folia Biol (Praha)* 56.3 (2010): 83-96.
20. HOFMANOVÁ, Jiřina. *Genotoxicita a karcinogeneze*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2013. Elportál. ISSN 1802-128X
21. HUANG, Jun, Ke LIU, Shan ZHU, Min XIE, Rui KANG, Lizhi CAO a Daolin TANG. AMPK regulates immunometabolism in sepsis. *Brain, Behavior, and Immunity* [online]. 2018, **72**, 89-100 [cit. 2022-03-03]. ISSN 08891591. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbi.2017.11.003
22. HUANG, Qi, Chaoyang MA, Li CHEN, Dan LUO, Rui CHEN a Fengxia LIANG. Mechanistic Insights Into the Interaction Between Transcription Factors and Epigenetic Modifications and the Contribution to the Development of Obesity. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2018, **9**(19) [cit. 2022-04-21]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00370
23. CHANG Samuel C. *Frontiers in Bioscience* [online]. 11. 2006 [cit. 2021-12-07]. ISSN 10939946. Dostupné z: <https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/1842>
24. CHIA, Chee W. a Josephine M. EGAN. Incretins in obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2020, **1461**(1), 104-126 [cit. 2022-02-22]. ISSN 0077-8923. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.14211

25. CHIURAZZI, Martina, Mauro COZZOLINO, Roberta Clara ORSINI, et al. Impact of Genetic Variations and Epigenetic Mechanisms on the Risk of Obesity: Is There a Role for an Epigenetically Regulated Mechanism?. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(23) [cit. 2022-04-26]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21239035
26. KING, Stephanie E, Margaux MCBIRNEY, Daniel BECK, Ingrid SADLER-RIGGLEMAN, Eric NILSSON a Michael K SKINNER. Sperm epimutation biomarkers of obesity and pathologies following DDT induced epigenetic transgenerational inheritance of disease: existe associação com a obesidade?. *Environmental Epigenetics* [online]. 2019, **5**(2), 753-766 [cit. 2022-04-24]. ISSN 2058-5888. Dostupné z: doi:10.1093/eep/dvz008
27. KRZEMIŃSKA, Julia, Magdalena WRONKA, Ewelina MŁYNARSKA, Beata FRAN CZYK a Jacek RYSZ. Arterial Hypertension—Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants* [online]. 2022, **11**(1) [cit. 2022-02-10]. ISSN 2076-3921. Dostupné z: doi:10.3390/antiox11010172
28. LEITE, Fernanda a Laura RIBEIRO. Dopaminergic Pathways in Obesity-Associated Inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* [online]. 2020, **15**(1) [cit. 2022-02-10]. ISSN 1557-1890. Dostupné z: doi:10.1007/s11481-019-09863-0
29. LENNARTSSON, Andreas a Karl EK WALL. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [online]. 2009, **1790**(9), 863-868 [cit. 2021-11-01]. ISSN 03044165. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbagen.2008.12.006
30. LEWANDOWSKI, Łukasz, Marta KEPINSKA a Halina MILNEROWICZ. Alterations in Concentration/Activity of Superoxide Dismutases in Context of Obesity and Selected Single Nucleotide Polymorphisms in Genes: SOD1, SOD2, SOD3. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(14) [cit. 2022-03-01]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21145069
31. LIU, Jingnan, Xiaobo WANG, Rui MA, Tianxia LI, Gongbo GUO, Bo NING, Timothy H. MORAN a Wanli W. SMITH. AMPK signaling mediates synphilin-1-induced hyperphagia and obesity in drosophila. *Journal of Cell Science* [online]. 2021, [cit. 2022-03-03]. ISSN 1477-9137. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.247742

32. MARTIN, Chantel L., Dereje JIMA, Gemma C. SHARP, et al. Maternal pre-pregnancy obesity, offspring cord blood DNA methylation, and offspring cardiometabolic health in early childhood: an epigenome-wide association study. *Epigenetics* [online]. 2019, **14**(4), 325-340 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1559-2294. Dostupné z: doi:10.1080/15592294.2019.1581594
33. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jan;38(1):23-38. doi: 10.1038/npp.2012.112. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22781841; PMCID: PMC3521964.
34. NETTORE, Immacolata Cristina, Fabiana FRANCHINI, Giuseppe PALATUCCI, Paolo Emidio MACCHIA a Paola UNGARO. Epigenetic Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Obesity. *Biomedicines* [online]. 2021, **9**(11) [cit. 2022-04-24]. ISSN 2227-9059. Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines9111716
35. NITTA, Yuuki, Sanae MURAOKA-HIRAYAMA a Koichi SAKURAI. Catalase is required for peroxisome maintenance during adipogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. 2020, **1865**(8) [cit. 2022-03-01]. ISSN 13881981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbalip.2020.158726
36. OBRADOVIC, Milan, Emina SUDAR-MILOVANOVIC, Sanja SOSKIC, Magbubah ESSACK, Swati ARYA, Alan J. STEWART, Takashi GOJOBORI a Esmā R. ISENOVIC. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2021, **12** [cit. 2022-01-31]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2021.585887
37. OTA, Tsuguhito, Olga JACHIMOWICZ-DUDA, Daniel ŚLĘZAK, Marlena ROBAKOWSKA a Małgorzata MRUGACZ. Molecular Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Carotenoids: Biosynthetic and Biofunctional Approaches* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2021, 2021-03-31, **21**(10), 223-229 [cit. 2022-04-28]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-981-15-7359-0. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-15-7360-6\_20
38. OU, Xiang-Hong, Cheng-Cheng ZHU a Shao-Chen SUN. Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *Journal of*

- Cellular Physiology* [online]. 2019, **234**(6), 7847-7855 [cit. 2022-04-28]. ISSN 0021-9541. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.27847
39. PALEY, Carole A. a Mark I. JOHNSON. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine?. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* [online]. 2018, **10**(1) [cit. 2022-02-08]. ISSN 2052-1847. Dostupné z: doi:10.1186/s13102-018-0097-1
40. PARA, Ioana, Adriana ALBU a Mihai D. POROJAN. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity. *Medicina* [online]. 2021, **57**(7) [cit. 2022-02-16]. ISSN 1648-9144. Dostupné z: doi:10.3390/medicina57070653
41. PEREIRA, Guilherme a Sofia DÓRIA. X-chromosome inactivation: implications in human disease. *Journal of Genetics* [online]. 2021, **100**(2) [cit. 2021-12-07]. ISSN 0022-1333. Dostupné z: doi:10.1007/s12041-021-01314-1
42. PÉREZ-TORRES, Israel, Vicente CASTREJÓN-TÉLLEZ, María Elena SOTO, María Esther RUBIO-RUIZ, Linaloe MANZANO-PECH a Verónica GUARNER-LANS. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, **22**(4) [cit. 2022-01-26]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22041786
43. PHAM, Tho X. a Lee JI-YOUNG. *Epigenetic Regulation of Adipokines* [online]. 2017 [cit. 2022-03-24]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18081740
44. PICONE, Pasquale, Marta DI CARLO, Domenico NUZZO, et al. Obesity and Alzheimer's disease: Molecular bases. *European Journal of Neuroscience* [online]. 2020, **52**(8), 3944-3950 [cit. 2021-11-10]. ISSN 0953-816X. Dostupné z: doi:10.1111/ejn.14758
45. PONTELLI, Regina Célia Nucci, Altacilio Aparecido NUNES, Sonia Valle Walter Borges de OLIVEIRA, Paolo Emidio MACCHIA a Paola UNGARO. Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos presentes em corpos hídricos: existe associação com a obesidade?. *Biomedicines* [online]. 2016, **21**(3), 753-766 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1413-8123. Dostupné z: doi:10.1590/1413-81232015213.25212015
46. PORCUNA, Jesús, Jorge MÍNGUEZ-MARTÍNEZ a Mercedes RICOTE. The PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic



- Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, **22**(19) [cit. 2022-04-21]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms221910573
47. POTABATTULA, Ramya, Marcus DITTRICH, Martin SCHORSCH, Thomas HAHN, Thomas HAAF, Nady EL HAJJ a Yvonne BÖTTCHER. Male obesity effects on sperm and next-generation cord blood DNA methylation. *PLOS ONE* [online]. 2019, **14**(6) [cit. 2022-04-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0218615
48. PROCHÁZKA, Martin, VODIČKA, Radek a VRTĚL, Radek. *Základy lékařské genetiky pro studenty všeobecného lékařství*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2018. ISBN 978-80-244-5368-2
49. RACITI, Gregory A., Rosa SPINELLI, Antonella DESIDERIO, et al. Specific CpG hypermethylation leads to Ankrd26 gene down-regulation in white adipose tissue of a mouse model of diet-induced obesity: Is There a Role for an Epigenetically Regulated Mechanism?. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1) [cit. 2022-04-26]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep43526
50. ROBINETT, Natalie G., Ryan L. PETERSON, Valeria C. CULOTTA, Marlena ROBAKOWSKA a Małgorzata MRUGACZ. Eukaryotic copper-only superoxide dismutases (SODs): A new class of SOD enzymes and SOD-like protein domains. *Journal of Biological Chemistry* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2018, 2021-03-31, **293**(13), 4636-4643 [cit. 2022-04-28]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-981-15-7359-0. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.TM117.000182
51. RUPÉREZ, Azahara, Angel GIL a Concepción AGUILERA. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2014, **15**(2), 3118-3144 [cit. 2021-12-02]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms15023118
52. SADASHIV, Perrine, Anupama MODI, Manoj KHOKHAR, et al. Leptin DNA Methylation and Its Association with Metabolic Risk Factors in a Northwest Indian Obese Population: An epigenetic landscape. *Clinical Epigenetics* [online]. 2021, **30**(3), 304-311 [cit. 2022-04-20]. ISSN 2508-6235. Dostupné z: doi:10.7570/jomes20131
53. SHIN, Su-Kyung, Hyun-Woo CHO, Seung-Eun SONG, Seung-Soon IM, Jae-Hoon BAE a Dae-Kyu SONG. Oxidative stress resulting from the removal of endogenous

- catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biology* [online]. 2020, **37** [cit. 2022-03-01]. ISSN 22132317. Dostupné z: doi:10.1016/j.redox.2020.101749
54. SONG, Min-Ae, Thomas ERNST, Maarit TIIRIKAINEN, et al. Methylation of imprinted IGF2 regions is associated with total, visceral, and hepatic adiposity in postmenopausal women: A Systematic Review. *Epigenetics* [online]. 2018, **13**(8), 858-865 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1559-2294. Dostupné z: doi:10.1080/15592294.2018.1518100
55. SUN, Yuhang, Rui LI, Guiying ZHAI, et al. DNA methylation of the *PLIN1* promoter downregulates expression in chicken lines. *Archives Animal Breeding* [online]. 2019, **62**(2), 375-382 [cit. 2022-04-28]. ISSN 2363-9822. Dostupné z: doi:10.5194/aab-62-375-2019
56. THOMPSON, Michael D. *Hepatology Communications* [online]. 2020, **4**(10) [cit. 2022-03-22]. ISSN 2471-254X. Dostupné z: doi:10.1002/hep4.1578
57. TUCCI, Valter, Anthony R. ISLES, Gavin KELSEY, et al. Genomic Imprinting and Physiological Processes in Mammals. *Cell* [online]. 2019, **176**(5), 952-965 [cit. 2021-11-10]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2019.01.043
58. VYSKOT, Boris. *Epigenetika*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. ISBN 978-80-244-2534-4.
59. WANG, Shuo, Jieyun SONG, Yide YANG, Yining ZHANG, Haijun WANG, Jun MA a Max COSTA. HIF3A DNA Methylation Is Associated with Childhood Obesity and ALT. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(12) [cit. 2022-04-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0145944
60. WITT, Olaf, Hedwig E. DEUBZER, Till MILDE a Ina OEHME. HDAC family: What are the cancer relevant targets?. *Cancer Letters* [online]. 2009, **277**(1), 8-21 [cit. 2022-01-25]. ISSN 03043835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2008.08.016
61. WU, Hai-Yan, Yi CHENG, Lu-Yang JIN, et al. Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation: A Systematic Review. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2021, **529**(8), 858-865 [cit. 2022-04-19]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2021.111264
62. YANG, Yunfan, Minnie FU, Min-Dian LI, et al. O-GlcNAc transferase inhibits visceral fat lipolysis and promotes diet-induced obesity. *Nature Communications* [online].

- 2020, **11**(1) [cit. 2022-02-28]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-13914-8
63. YUCEL, Nora a Zolt ARANY. Fat, obesity, and the endothelium. *Current Opinion in Physiology* [online]. 2019, **12**, 44-50 [cit. 2022-02-09]. ISSN 24688673. Dostupné z: doi:10.1016/j.cophys.2019.09.003
64. ZHU, Ziqiang, Fang CAO a Xiaozhong LI. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, **10** [cit. 2022-04-26]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00764
65. ZORENA, Katarzyna, Olga JACHIMOWICZ-DUDA, Daniel ŚLĘZAK, Marlena ROBAKOWSKA a Małgorzata MRUGACZ. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(10) [cit. 2022-04-28]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21103570