

Obezita je jedním z nejvíce rozšířených onemocnění na světě, ale její současná léčba má mnoho omezení. Peptid uvolňující prolaktin (PrRP) je neuropeptid snižující příjem potravy po podání do třetí mozkové komory, tuto schopnost však ztrácí po periferním podání. Lipidizace peptidů zvyšuje jejich stabilitu v krevním řečišti a usnadňuje jejich centrální účinek po periferním podání. V naší laboratoři byly vyvinuty lipidizované analogy PrRP, které mohou být perspektivním řešením pro léčbu obezity. Dříve jsme prokázali, že lipidizované analogy PrRP při periferním podání významně snižují příjem potravy a tělesnou hmotnost u myši. Palm-PrRP31 a palm¹¹-PrRP31 byly identifikovány jako klíčové analogy s těmito účinky a v této studii jsme se zaměřili na zkoumání mechanismu účinků těchto analogů *in vitro*.

Přirozený PrRP31 se váže ke svému receptoru GPR10 a s vysokou afinitou i na receptor pro neuropeptid FF 2. typu (NPFFR2), které jsou oba exprimovány v oblastech zapojených do regulace příjmu potravy. Palmitoylace PrRP31 zvýšila jejich vazebné a agonistické vlastnosti pro receptory GPR10 i NPFFR2. Lipidizované analogy také vykazovaly vyšší afinitu než přirozený PrRP31 k dalšímu receptoru neuropeptidu FF, NPFFR1, což naznačuje, že NPFFR1 by mohl být novým potenciálním cílem lipidizovaných PrRP31 analogů. V buňkách exprimujících receptory GPR10, NPFFR2 a NPFFR1, byly studovány buněčné signální dráhy, které by mohly být základem účinků palmitoylovaných analogů PrRP31. Palmitoylované analogy PrRP31 stimulovaly aktivaci několika signalizačních kaskád, jako jsou MAPK, Akt a CREB, a transkripčních faktorů c-Fos a c-Jun, které se účastní regulace různých buněčných procesů, jako je progresse buněčného cyklu, migrace a diferenciaci.

Druhá část práce byla zaměřena na *in vivo* experimenty zahrnující metabolickou fenotypizaci myši s deficitem NPFFR2 a myši s deficitem GPR10/NPFFR2, krměných buď standardní nebo vysokotukovou dietou, a jejich srovnáním s kontrolními myšmi. Delece receptoru NPFFR2 vedla ke glukózové intoleranci, která byla zhoršena vysokotukovou dietou. Navíc myši s vyřazeným NPFFR2 vykazovaly narušenou centrální signální dráhu PI3K/Akt. Delece receptorů GPR10 a NPFFR2 vedla ke změnám, které byly závislé na pohlaví a dietě vedoucím k prediabetickým symptomům. Při podávání stravy s vysokým obsahem tuků vykazovala obě pohlaví hyperinzulinémií. Navíc samice myši s deficitem GPR10/NPFFR2 také vykazovaly zhoršenou glukózovou toleranci a hyperglykémii, když byly krměny vysokotukovou dietou.