

SOUHRN

Kosterní sval hraje významnou roli v udržování metabolické homeostázy celého organismu. Metabolické změny v kosterním svalu přispívají k patogenezi celé řady onemocnění, jako je obezita, diabetes 2. typu a hypertenze. Nadbytek a nevhodné složení živin negativně ovlivňují metabolismus kosterního svalu. Porozumění mechanismům, kterými k tomu dochází, je tedy důležitým cílem metabolického výzkumu. Cílem této práce bylo sledovat viabilitu buněk kosterního svalu a parametry mitochondriální respirace po experimentálně indukovaných změnách v dostupnosti nebo složení vybraných živin (mastných kyselin a glutaminu). Pokusili jsme se také objasnit mechanismy zodpovědné za pozorované změny, jako je poškození mitochondriální DNA (mtDNA) nebo aktivace jaderných receptorů. Jako *in vitro* model kosterního svalu byly použity kultivované svalové buňky. Dále jsme sledovali mitochondriální funkci a akumulaci tuku v kosterním svalu u veganů, tedy jedinců konzumujících striktně rostlinnou stravu.

Na svalových buňkách linie C2C12 jsme studovali účinky volných mastných kyselin (VMK). Zjistili jsme, že již relativně nízké dávky nasycené kyseliny palmitové zvýšily produkci peroxidu vodíku, indukovaly poškození mtDNA a mitochondriální respirační dysfunkci a snížily viabilitu myoblastů. Diferencované myotuby byly více rezistentní vůči lipotoxickému účinku kyseliny palmitové a navzdory signifikantnímu poškození mtDNA nedošlo k poškození mitochondriální respirace ani snížení viability. Mitochondriálně cílené antioxidanty MitoQ a MitoTEMPOL nebyly schopné zabránit poškození vyvolanému kyselinou palmitovou. Na stejném modelu jsme ukázali, že nenasycené VMK efektivně chrání buňky před lipotoxickým účinkem kyseliny palmitové, nicméně tento účinek není zprostředkován aktivací jaderných receptorů peroxisome proliferator-activated receptors δ (PPAR δ). Dále jsme studovali účinky různých koncentrací aminokyseliny glutaminu na lidských svalových buňkách. Zjistili jsme, že koncentrace glutaminu odpovídající mírné hypoglutaminémii je buňkami dobře tolerovaná a je optimální pro proliferaci myoblastů a pro účinnou oxidativní fosforylaci myoblastů i myotub. Vyšší hladiny glutaminu již vedly k odpražení mitochondriální respirace.

V poslední studii prezentované v této práci jsme ukázali, že jedinci konzumující striktně rostlinnou stravu mají vyšší inzulínovou sensitivitu než omnivorní kontroly, přestože množství mitochondrií a tuku v kosterním svalu těchto jedinců se od kontrol neliší.

Věříme, že tyto výsledky přispějí k porozumění účinků vybraných živin (nasycených a nenasycených mastných kyselin a glutaminu) na energetický metabolismus kosterního svalu. Lepší pochopení procesů probíhajících na buněčné úrovni, asociovaných se změnami dostupnosti těchto živin, může sloužit jako základ pro prevenci a léčbu mnoha patologických stavů.