



## Nutritivna modulacija metabolizma dokozaheksaenske kiseline kod dijabetičke dislipidemije

Voditelj Projekta: Izv. prof. dr. sc. Tomislav Mašek

Projekt financira: Hrvatska zaklada za znanost

Ustanova: Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Sažetak projektnog prijedloga

Dokozaheksaenska kiselina (DHA) je masna kiselina čija je koncentracija izuzetno velika u mozgu, koži, testisima i mrežnici oka. Biokemijski put sinteze DHA dugo vremena je bio nejasan, a trenutni model pretpostavlja kako nakon serije desaturacija i elongacija u endoplazmatskoj mrežici nastaje C24:6n3 koja odlazi u peroksisom gdje se jednim ciklusom  $\beta$ -oksidacije skraćuje u 22:6n3 (DHA) koja zatim odlazi natrag u endoplazmatsku mrežicu gdje bude esterificirana u odgovarajuće fosfolipide.

Nedostatak DHA može dovesti do teških bolesti ljudi i životinja, od smrtonosnih autosomalnih recesivnih do promjena u ponašanju i smetnji u učenju. Dodatno, DHA može imati važnu ulogu i u nizu bolesti koje se trenutno istražuju poput neurodegenerativnih, dijabetesa i dijabetičke neuropatije, metaboličkog sindroma i apoptoze tumorskih stanica. Količinu DHA u plazmi i tkivima određuje unos masnih kiselina hranom, natjecanje za enzime između n3 i n6 linije masnih kiselina i endogeni metabolizam. Svi ovi čimbenici mogu biti promijenjeni tijekom dijabetesa. Međutim, složenost sinteze trenutno onemogućava točno predviđanje razine DHA u tkivima dijabetičnih životinja.

U projektu ćemo istražiti učinak n3/n6 omjera lipida hrane i direktnog dodatka DHA kod dijabetesa tipa 1 i 2 na metabolizam DHA, oksidaciju u mitohondrijima i peroksisomima i DHA metabolom. Naša pretpostavka je da hranidbena modulacija može umanjiti učinak inzulina kod dijabetičke dislipidemija što može imati veliko značenje u tretmanu dijabetesa. Dodatno ćemo istražiti koji enzimi uključeni u mitohondrijsku i peroksisomsku  $\beta$ -oksidaciju mogu biti regulirani lipidima hrane.

Istraživanja će biti provedena na Wistar štakorima koji će biti nasumično podijeljeni u skupine s različitim hranidbenim tretmanima od varirajućih n3/n6 razina i povećane koncentracije DHA. Ovi hranidbeni tretmani će predstavljati moguće varijable u dijabetičkoj dislipidemiji koje mogu utjecati na koncentraciju DHA u plazmi i tkivima. Induciranje dijabetesa će biti provedeno primjenom streptozotocina (DM1) ili hranidbenim tretmanima s visokim udjelom fruktoze i masti (DM2). Integriranje rezultata iz pokusa 1 i 2 objasniti će promjene u koncentracijama DHA kod različitih tipova dijabetesa. Istraživanja na subcelularnoj razini omogućit će utvrđivanje učinka dijabetesa na mitohondrijsku i peroksisomsku  $\beta$ -oksidaciju i metabolizam DHA. Istraživanje metaboloma DHA povezat će prehranu, dijabetes i bioaktivne produkte DHA. Naposljetku, podaci iz cjelokupnog projekta rezultirat će integracijom znanja i boljim razumijevanjem biosinteze DHA.