

ABSTRAKT

Cirkadiánní systém řídí behaviorální a fyziologické procesy u většiny organismů, tak aby byly seřízeny s vnějším podmínkami s periodou přibližně 24 hodin. Tento systém vznikl jako evoluční adaptace umožňující předvídat periodické změny prostředí na Zemi. U savců se cirkadiánní systém skládá z centrálního oscilátoru v suprachiasmatických jádrech (SCN) hypotalamu a oscilátorů v periferních orgánech a tkáních a na molekulární úrovni je řízen mechanismem rytmické exprese tzv. hodinových genů. Ontogeneze cirkadiánního systému je postupný proces a nejdůležitějšími změnami prochází během pozdní embryonální a rané postnatální fáze života. Na synchronizaci cirkadiánních hodin během časné ontogeneze se pravděpodobně podílí mnoho behaviorálních, hormonálních a metabolických signálů zprostředkovaných matkou. Přesné mechanismy mateřské synchronizace nejsou dosud plně objasněny. Cílem této práce bylo studium vývoje cirkadiánních hodin a jejich synchronizace prostřednictvím mateřských signálů u dvou modelových kmenů potkana - Wistar a spontánně hypertenzního potkana (SHR).

Popsali jsme ontogenetický vývoj cirkadiánních hodin v tlustém střevě mláďat potkana kmene Wistar od embryonálního věku až do odstavu. Naše výsledky naznačují možný molekulární mechanismus synchronizace hodin v tlustém střevě mláďat prostřednictvím kojení a ukazují vývojový přechod od mateřské synchronizace k synchronizaci na matce nezávislé. Zjistili jsme, že vývoj hodin v tlustém střevě dosáhne úrovně funkčního stavu dospělých jedinců ve dvacátý den po narození.

Dále jsme porovnali vývoj cirkadiánního systému u potkanů Wistar a SHR a odhalili významné rozdíly v dynamice vývoje cirkadiánních hodin u kmene SHR a jeho odlišnou citlivost na změny v příjmu potravy matky. V SCN a játrech SHR byl opožděn vývoj amplitudy exprese kanonického hodinového genu *Bmall*. Také jsme zjistili významné rozdíly v chování matek SHR a Wistar, s méně intenzivní mateřskou péčí u matek SHR, což může být faktorem přispívajícím k atypickému vývoji cirkadiánních hodin u tohoto kmene. Abychom tuto hypotézu potvrdili, provedli jsme řadu tzv. cross-fostering experimentů. Zjistili jsme, že rozdílná péče poskytovaná SHR matkou negativně ovlivnila synchronizaci centrálních hodin u mláďat potkana Wistar. Mateřská péče poskytovaná Wistar matkou mláďatům SHR naopak zlepšila rytmy řízené SCN a zlepšila synchronizaci s vnějším prostředím u těchto zvířat v dospělosti. Mnohem výrazněji než centrální hodiny ovlivnila péče matky jiného kmene synchronizaci hodin v játrech a tlustém střevě. Pokud byla mláďata vychovávána náhradní matkou stejného kmene, tento efekt jsme nepozorovali.

V dalším experimentu jsme testovali vliv každodenního vystavení matek stresu zároveň s mírným stresem způsobeným manipulací mláďat. Tato kombinace zvýšila hladiny glukokortikoidů v krvi mláďat potkana Wistar a způsobila fázový posun v rytmu exprese genu *Bmall* v jejich SCN. Tento efekt byl zcela vyrušen podáním antagonisty glukokortikoidních receptorů. U mláďat SHR už samotné stresování matek způsobilo fázový posun v rytmu exprese genu *Bmall* v SCN, tento účinek však pravděpodobně nebyl zprostředkován pouze glukokortikoidy.