

**Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Veronika Sejrková**

Vliv mateřské obezity na postnatální ontogenezi cirkadiálních hodin  
Effect of maternal obesity on postnatal development of circadian clocks

Bakalářská práce

Školitel: Prof. PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha, 2022

**Poděkování:**

Děkuji své paní školitelce Prof. PharmDr. Aleně Sumové, DSc. za odborné vedení práce, cenné rady, trpělivost a osobní konzultace, které mi pomohly při vypracování této bakalářské práce.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 4. 8. 2022

---

Veronika Sejrková

## **Abstrakt**

Tato práce je zaměřena na vliv obezity u matky na vývoj cirkadiánních hodin u potomstva během gestace a postnatálního života. Zároveň práce shrnuje dopady mateřské obezity na zdraví potomstva v dospělém stadiu. Centrální hodinový oscilátor (SCN) je v postnatálním životě synchronizován s vnějšími podmínkami skrze střídání světla a tmy, ale v době ontogeneze hlavního oscilátoru a periferních oscilátorů je SCN synchronizován mateřskými signály, a to jak behaviorálními, metabolickými, tak i hormonálními. V případě narušení cirkadiánního a metabolických procesů matky vlivem obezity, dochází při gestaci a při kojení k nesprávné synchronizaci hodin potomků, což může mít dlouhodobý vliv na jejich zdraví později během života. Mateřská obezita je považována za hlavní spouštěč pozdějšího výskytu obezity.

**Klíčová slova:** cirkadiánní hodiny, obezita, vysokotuká dieta, metabolismus, ontogeneze

**Abstract:**

This thesis focuses on the synchronizing effect of obesity in mothers on ontogenesis of the circadian system in their offspring during gestation and postnatal life. Additionally, the work summarizes its impact on health of offspring in adulthood. During postnatal life, the central clock oscillator (SCN) is synchronized with external conditions through alternating period of light and darkness, but during prenatal ontogenesis of the main oscillator and peripheral oscillators, the SCN is synchronized with maternal signals, both behavioral, metabolic and hormonal. In the event of disruption of the maternal circadian and metabolic systems due to obesity, the circadian clocks of the offspring are incorrectly synchronized during gestation and breastfeeding, which may have a long-term effect on their health later during postnatal life. Maternal obesity is considered the main trigger for obesity occurring later.

**Key words:** circadian clock, obesity, high fat diet, metabolism, ontogenesis

## Seznam použitých zkratek

ARC	arcuate nucleus
AVP	arginin vasopresin
BMAL1	brain and muscle Amt-like protein 1
CK1 $\epsilon$	kasein kináza 1 $\epsilon$
Clock	Circadian locomotor output cycles kaput
CRH	kortikoliberin-hormon
Cry1,2	Cryptochrom
GABA	$\gamma$ -aminomáselná kyselina
GRP	gastrin-releasing peptid
HFD	high-fat diet
HPA	osa hypotalamu s hypofýzou a nadledvinami
LD	cyklus light/dark
NAD1	nikotinamidadenindinukleotid
NPY	orexigenní peptid
Per1,2	Period 1,2
POMC	proopiomelanokortin
RHT	retinohypotalamický trakt
Rora	RAR-related orphan receptor A
SCFA	mastné kyseliny s krátkým řetzcem
SCN	suprachiasmatické jádro
VIP	vasoaktivní intestinální peptid
STH	růstový hormon

# Obsah

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM</b> .....	<b>1</b>
2.1. CO JSOU TO CIRKADIÁNNÍ HODINY .....	1
2.2. STRUKTURA A FUNKCE CIRKADIÁNNÍHO SYSTÉMU .....	2
2.2.1. <i>Suprachiamatická jádra</i> .....	3
2.2.2. <i>Ostatní oscilátory mozku</i> .....	4
2.2.3. <i>Oscilátory v periferních tkáních</i> .....	4
<b>3. MOLEKULÁRNÍ MECHANISMUS CIRKADIÁNNÍCH HODIN</b> .....	<b>5</b>
<b>4. HLAVNÍ PROPOJENÍ METABOLISMU A CIRKADIÁNNÍCH HODIN</b> .....	<b>7</b>
4.1. VLIV TEPLoty NA CIRKADIÁNNÍ HODINY .....	7
4.2. VLIV HORMONŮ NA CIRKADIÁNNÍ HODINY .....	8
4.3. VLIV MIKROBIOMU NA CIRKADIÁNNÍ HODINY .....	10
<b>5. ONTOGENEZE</b> .....	<b>10</b>
5.1. ONTOGENEZE CIRKADIÁNNÍCH HODIN .....	10
5.1.1. <i>V jaké fázi vývoje začínají SCN vykazovat signál?</i> .....	11
5.2. ONTOGENEZE PERIFERNÍCH OSCILÁTORŮ .....	11
5.3. ONTOGENEZE TKÁNÍ ZAPOJENÝCH DO METABOLISMU .....	12
5.3.1. <i>Ontogeneze hodin v játrech</i> .....	12
5.3.2. <i>Ontogeneze hodin ve střevě</i> .....	13
5.4. ONTOGENEZE STŘEVNÍHO MIKROBIOMU .....	14
<b>6. SYNCHRONIZACE CIRKADIÁNNÍCH HODIN BĚHEM ONTOGENEZE</b> .....	<b>15</b>
6.1. NESVĚTELNÉ PODNĚTY .....	15
6.1.1. <i>Synchronizace během prenatalního období</i> .....	15
6.1.2. <i>Synchronizace během postnatálního období</i> .....	17
6.2. SVĚTELNÉ PODNĚTY .....	19
6.2.1. <i>Ontogeneze světelné synchronizace</i> .....	19
<b>7. VLIV MATERNÁLNÍ OBEZITY NA POSTNATÁLNÍ ONTOGENEZI CIRKADIÁNNÍCH HODIN</b> .....	<b>19</b>
7.1. OBEZITA A DALŠÍ FAKTORY PODMIŇUJÍCÍ VZNIK METABOLICKÝCH PORUCH U POTOMKŮ .....	22
7.1.1. <i>ARC a regulace příjmu potravy</i> .....	23
7.1.2. <i>Záněť a vliv obezity na neurální vývoj</i> .....	24
7.1.3. <i>Genetické a stravovací faktory podmiňující vznik obezity u potomků</i> .....	24
7.1.4. <i>Role klíčových hormonů a molekul v rozvoji obezity</i> .....	25
7.2. DŮSLEDKY OBEZITY U MATKY V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ/BŘEZOSTI NA ŽIVOT POTOMKA .....	26
<b>8. ZÁVĚR</b> .....	<b>28</b>
<b>9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>29</b>

## 1. ÚVOD

Téměř všechny organismy na Zemi mají vnitřní časový organizátor času, díky němuž jsou schopny se přizpůsobit periodickým podmínkám, které jsou vytvořeny na Zemi, jako je například cyklus střídání dne a noci, ročních období anebo cyklus lunární či cyklus přílivu a odlivu.

Rytmy, které vznikly jako adaptace na střídání dne a noci, jsou řízeny vnitřními, takzvanými cirkadiánními hodinami. Význam slova cirkadiánní pochází z latinského slova *circa diem*, což znamená přibližně jeden den. Cirkadiánní hodiny jsou endogenní povahy, což znamená, že řídí rytmy v konstantním prostředí s vnitřní periodou přibližně 24 hodin. Cirkadiánní hodiny jsou seřizovány k periodě vnějších cyklů pomocí vnějších synchronizátorů tzv. Zeitgeberů. Synchronizace je proces, kterým synchronizátor seřizuje fázi a periodu rytmu. Nejvýznamějším vnějším synchronizátorem cirkadiánních hodin je cyklus střídání světla a tmy. Světlo seřizuje centrální hodiny (pacemaker), které se nachází v suprachiasmatických jádrech hypotalamu (SCN). Centrální hodiny pak seřizují periferní oscilátory v dalších částech mozku a v ostatních orgánech a tkáních v těle. K vývoji cirkadiánního systému dochází jak během prenatální, tak postnatální ontogeneze. Embryonální vývoj hodin je naprogramován, první rytmy se v SCN začínají vykazovat v prenatálním období těsně před narozením a pak stoupá jejich robustnost po narození s nárůstem synapsí a dokončením synaptogeneze SCN. Vývoj periferních hodin je opožděn za vývojem centrálních hodin a k rozvoji rytmu v periférii dochází mnohem později.

K synchronizaci během prenatálního a raně postnatálního období dochází pomocí rytmických mateřských signálů. Pokud je mateřská synchronizace narušena, může u potomků docházet k nepříznivému vývoji a vzniku chorob.

## 2. CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM

### 2.1. Co jsou to cirkadiánní hodiny

Každý organismus je vnímavý ke změnám denních podmínek prostředí. Lidé a živočichové mají v mozku strukturu, která umožňuje sledování času. Tomuto tělnímu „časovači“ říkáme cirkadiánní hodiny. Hodiny se v evoluci vyvinuly u všech organismů včetně savců, kde se podílejí na časové regulaci fyziologických funkcí mozku a periferních orgánů. Umožňují komunikaci s vnějším prostředím a tím regulují vnitrobuněčné a tělní procesy (Feillet a Albrecht, 2010). Cirkadiánní hodiny vytváří rytmický signál s periodou přibližně 24 hodin (Klein a kol., 1991).

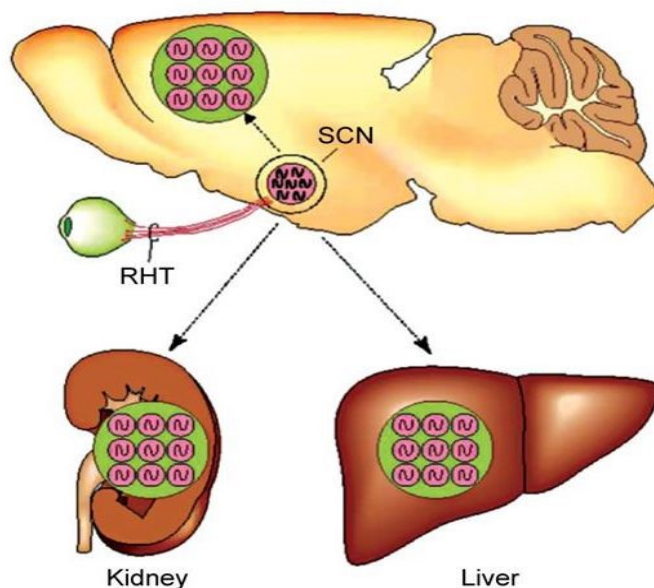
## 2.2. Struktura a funkce cirkadiálního systému

Cirkadiální systém savců je hierarchicky uspořádán (viz obrázek 1). Součástí cirkadiálního systému je centrální pacemaker uložený v SCN (Ralph a kol., 1990). Hodinový mechanismus se však nachází jak v neuronech SCN, tak v ostatních částech mozku, ale také např. v kosterní svalovině, játrech, plicích, srdci, ledvinách a dalších periferních tkáních. Ve všech těchto periferních oblastech též dochází k rytmické expresi hodinových genů (Yamazaki a kol., 2000; Sládek a kol., 2007).

Pacemaker v SCN je synchronizován pomocí cyklu střídání dne a noci (shrnuto v Ashton a kol., 2022). Světlo je jeden z nejsilnějších Zeitgeberů (z němčiny slovo zeit=čas a slovo geber=dárce; Roenneberg a kol., 2007), odpověď na něj ale záleží na intenzitě a době působení (Pittendrigh a Daan, 1976). U savců je přenos světla do SCN zajišťován díky sítnici (retině) prostřednictvím retino-hypotalamického traktu (RHT; Foster a kol., 1991). Sítnice je tvořena třemi typy fotoreceptivních buněk, a to tyčinkami, čípkami a fotoreceptory ve fotosenzitivních retinálních gangliových buňkách (ipRGC). Tyto ipRGC exprimují fotopigment melanopsin (OPN4) a jsou schopné tak synchronizovat hodiny v SCN nezávisle na ostatních receptorech (Hattar a kol., 2002). Pokud však není melanopsin syntetizován, mohou tuto funkci synchronizace částečně nahradit tyčinky a čípkami (Lall a kol., 2010). Hodiny v SCN jsou tak s vnějším solárním dnem seřizovány signály z ipRGC, které integrují informace z tyčinek a čípků (shrnuto v Begemann a kol., 2020). Seřizené hodiny v SCN pak vytváří rytmické signály, které předávají ostatním mozkovým/periferním oscilátorům a seřizují je tak s vnějším solárním dnem (shrnuto v Dibner a kol., 2010).

Molekulární mechanismus vzniku rytmického signálu je založen na zpětnovazbených smyčkách transkripce a translace (viz kapitola 4).





Obrázek 1 – Hierarchické uspořádání cirkadiánního systému. Pacemaker uložený v suprachiasmatických jádrech (SCN) hypotalamu získává informace z vnějšího prostředí skrz retinohypotalamický trakt (RHT). SCN následně synchronizuje další oscilátory mozku a oscilátory na periférii (Reppert a Weaver, 2002).

### 2.2.1. Suprachiasmatická jádra

SCN jsou párová mozková struktura ležící v předním hypotalamu nad křížením optických nervů (chiasma opticum) a přiléhající těsně ke III. mozkové komoře (shrnuto v Klein a kol., 1991).

SCN laboratorních hlodavců je tvořeno hustou sítí přibližně 20 000 neuronů, tedy každé z jader obsahuje 10 000 neuronů (Abrahamson a Moore, 2001). Každé z jader má 2 části, a to ventrolaterální část, takzvané „jádro“ (angl. „core“) a dorsomediální část, takzvaný „obal“ (angl. „shell“). Ventrolaterální část jádra je přilehlá k chiasma opticum a zprostředkovává informaci o světle díky spojení se sítnicí. Naopak dorsomediální část jádra, obklopující ventrolaterální část jádra, je zodpovědná za endogenní rytmickou aktivitu (Moore a kol., 2002; Welsh a kol., 2010). Jak ventrolaterální tak i dorsomediální část jádra produkuje specifické neurotransmitery (Abrahamson a kol., 2001). Součástí ventrolaterální oblasti jsou neurony, které produkují vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP) a gastrin-releasing peptid (GRP). Dorsomediální část obsahuje mnoho neuronů syntetizujících arginin-vasopresin (AVP; Moore a kol., 2002). Téměř všechny neurony SCN jsou GABA-ergní (Herzog a kol., 2017). VIP působí jako hlavní synchronizátor cirkadiánních oscilátorů v SCN (An a kol., 2013). VIP-produkující buňky přijímají vstupní signály z RHT. Mají tak hlavní podíl na seřizování SCN světlem (Harmar a kol., 2002). Kromě toho má signalizace prostřednictvím VIP též synchronizační vliv na buněčně-autonomní cirkadiánní oscilátory

v SCN (Brancaccio a kol., 2003). Naopak neurotransmitter GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná), který je produkován a akceptován všemi neurony SCN (Moore a Speh, 1993; Moldavan a kol., 2015), upravuje fázové vztahy mezi buňkami SCN v průběhu denních a ročních cyklů (Liu a Reppert, 2000). Přítomnost GABA není sama o sobě zásadní pro udržení synchronizace mezi buněčnými oscilátory, ale může se na synchronizaci SCN podílet (Liu a Reppert, 2000; Aton a kol., 2006; Evans a kol., 2013; Freeman a kol., 2013). Receptory pro AVP a GRP jsou velmi hojně exprimovány v SCN a pokud není syntetizován VIP, zastupují jeho funkci v koordinaci mezi buňkami (Maywood a kol., 2011). VIP, který se uvolňuje ze subpopulace neuronů v „core“ udržuje synchronicitu neuronů v „shell“. Neurony v „shell“ naopak regulují odezvu neuronů v „core“ na vstup ze sítnice (Herzog a kol., 2017).

Pacemaker má vysoký stupeň mezibuněčných spojů a neurony v něm vytváří hustou propojenou neuronální síť, tudíž jsou hodiny v SCN velmi málo náchylné ke změnám hladin hormonů či metabolickým změnám (Partch a kol., 2014).

### 2.2.2 Ostatní oscilátory mozku

Ostatní oscilátory v CNS též podléhají synchronizačním signálům z SCN (Inouye a kol., 1979). Cirkadiální hodiny se vyskytují v různých oblastech mozku, ale endogenní cirkadiální rytmy byly u laboratorních zvířat prokázány zejména v oblasti čichových bulbů (OB), laterální habenule, hipokampu, amygdale a v součástech corpus striatum, konkrétně nucleus accumbens (NAc) a caudate putamen ( shrnuto v review Begemann a kol., 2020).

### 2.2.3. Oscilátory v periferních tkáních

Periferní buňky generují cirkadiální rytmus (Schibler a kol., 2003), jsou synchronizované cyklem světlo/tma (LD cyklus z angl. light/darkness), ale prostřednictvím signálů z SCN, které integruje své vlastní oscilace s LD cyklem (Yamazaki a kol., 2000).

Periferní oscilátory v mozku se od hlavního pacemakeru v SCN liší ve stupni jejich intercelulární komunikace (Liu a kol., 2007). Jsou závislé na rytmických synchronizačních signálech z SCN, které jsou uskutečněny pomocí neuronálních spojů, cirkulujících hormonů, teploty a nebo metabolických podnětů (Ralph a kol., 1990; Yang a kol., 2007).

Za dominantní Zeitgeber metabolicky významných periferních oscilátorů je považována doba příjmu potravy, což bylo prokázáno především u laboratorních hlodavců (Schibler a kol., 2003). Pokud je u nočních živočichů podávána potrava během dne, tak dojde k převrácení rytmu genové exprese hodinových genů v některých periferních tkáních (Damiola a kol., 2000). Za další synchronizátor periferních hodin lze považovat glukokortikoidy (GC), které

udržují synchronizaci mezi SCN a periferií (Balsalobre a kol., 2000). U hlodavců je hlavním glukokortikoidem kortikosteron a u lidí kortizol (shrnuto v Challet, 2015).

### 3. MOLEKULÁRNÍ MECHANISMUS CIRKADIÁNNÍCH HODIN

Cirkadiánní oscilátory fungují na základě přítomnosti a aktivity sady hodinových genů. Mezi základní hodinové geny řadíme *Bmal1*, *Clock*, homology genu *Cryptochrom* - *Cry1* a *Cry2*, homology genu *Period* - *Per1*, *Per2* a *Per3*. Po translaci mRNA těchto genů dojde ke vzniku proteinů zapojených do vzájemně propojených translačně-transkripčních zpětnovazebných smyček označovaných jako TTFL (transcriptional-translational feedback loops; shrnuto v Reppert a Weaver, 2002). Základní mechanismus je tvořen dvěma vzájemně propojenými TTFL, které fungují společně při řízení rytmické exprese hodinových genů a vytváření 24-hodinové rytmicity (Huang a kol., 2012; viz obrázek 2).

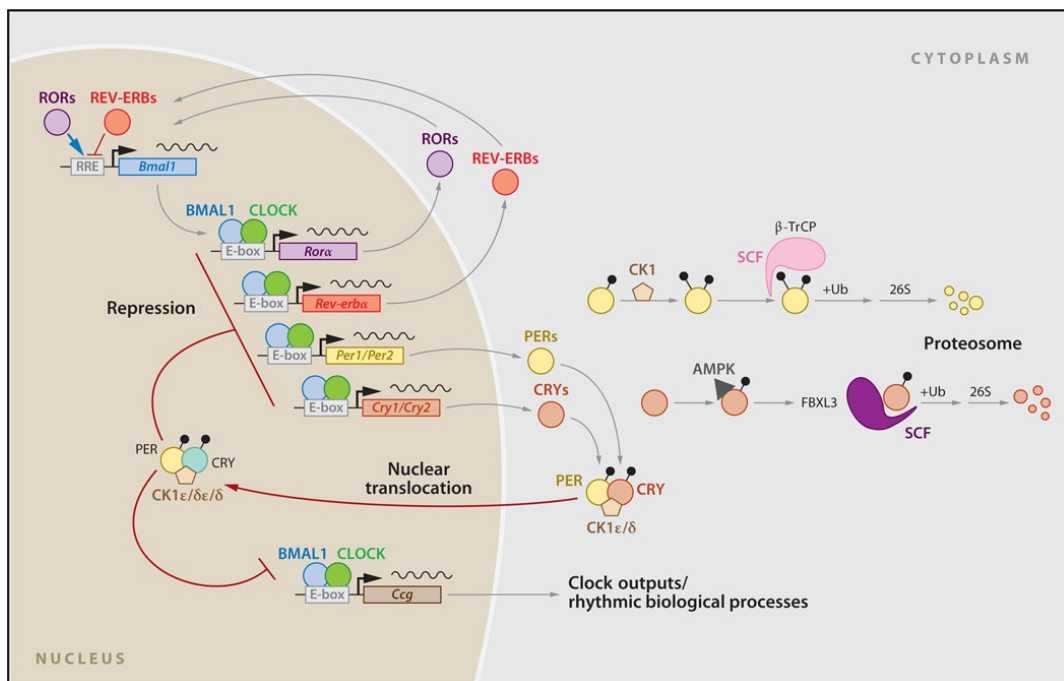
Za hlavní komponenty jádra TTFL jsou považovány 4 integrální hodinové proteiny, zmíněné výše (Huang a kol., 2012). Geny *Bmal1* a *Clock*, které kódují pozitivní element zpětnovazebné smyčky (Gallego and Virshup, 2007), obsahují domény helix-loop-helix (bHLH) a PAS (King a kol., 1997; Isojima a kol., 2003). Pomocí PAS domény tvoří proteiny CLOCK a BMAL1 heterodimer, který se pomocí bHLH domény váže na enhancerové elementy, tzv. E-boxy, v promotorových oblastech hodinových genů a aktivuje transkripci. Vazbou na E-boxy je regulována transkripce hodinových genů, *Per*, *Cry* a dalších genů (Gekakis a kol., 1998). Hladiny pozitivního elementu CLOCK:BMAL1 slabě kolísají v oscilaci, či nevykazují žádný rytmus (Isojima a kol., 2003). Negativní element zpětnovazebné smyčky je tvořen heterokomplexy PER a CRY (Gallego a Virshup., 2007), které vykazují robustní oscilace (Kume a kol., 1999). CRY protein je tvořen FAD doménou a součástí sekvence PER proteinu je PAS doména (Malhotra a kol., 1995; Kume a kol., 1999).

Po vazbě heterodimeru tvořeného transkripčními faktory, CLOCK a BMAL1, na E-boxy v promotorech hodinových genů *Per* a *Cry*, dochází k aktivaci jejich rytmické exprese a posléze v cytoplasmě k translaci CRY a PER proteinů. Následně vytváří tyto dva proteiny represivní heterokomplex (Trott a Menet, 2018). Koncem subjektivního dne je koncentrace PER a CRY nejvyšší. Poté tyto heterokomplexy translokují do jádra, kde interagují s dimerem CLOCK: BMAL1 (Vielhaber a kol., 2000) a inhibují jeho transkripční aktivitu, čímž inhibují vlastní transkripci (Gallego a Virshup, 2007; Busino a kol., 2007). Během subjektivní noci koncentrace PER:CRY klesá a přestává tak tento heterokomplex inhibovat aktivitu CLOCK:BMAL1. Jakmile dojde k odbourání PER:CRY, CLOCK:BMAL1 opět aktivuje

transkripci *Per* a *Cry*. Hladiny transkriptu *Bmal1* mají nejvyšší koncentraci o cirkadiánní půlnoci a též vykazují nejvyšší cirkadiánní rytmus (Isojima a kol., 2003).

Za správné fungování TTFL a hlavně délku jejich periody jsou zodpovědné kinázy, které fosforylují negativní elementy PER a CRY. Řadíme mezi ně CKI $\epsilon$  a CKI $\delta$ . Kináza CKI $\epsilon$  zajišťuje správný průběh translace a transkripce a navíc řídí čas vstupu proteinů PER a CRY do jádra, případně i jejich degradaci v proteasomu (Vielhaber a kol., 2000; Isojima a kol., 2003).

Součástí přídavné smyčky TTFL jsou jaderné receptory ROR-related orphan receptor (ROR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) a REV-ERB( $\alpha$ ,  $\beta$ ). Kromě hodinových genů *Per* a *Cry* aktivuje na začátku cirkadiánního dne CLOCK:BMAL1 také přepis genů *Nr1d1* a *Nr1d2* kódujících jaderné receptory REV-ERB $\alpha$  a REV-ERB $\beta$ , a genů *Rora*, *Rorb*, respektive *Rorc*, kódující REV-ERB/ retinoic acid-related orphan receptor (RORs; ROR $\alpha$ , ROR $\beta$  a ROR $\gamma$ ; Takahashi, 2017). REV-ERB a ROR spolu soutěží o vazebná místa (ROREs) a tím rytmicky regulují expresi *Bmal1* aktivací nebo potlačením jeho transkripce (Trott a Menet, 2018). RORs aktivují expresi BMAL1, zatímco REV-ERBs jej potlačují (Preitner a kol. 2002; Sato a kol., 2004), REV-ERB $\alpha$  reguluje transkripci genů *Bmal1* a *Clock*, zatímco *Rev-erba* je sám negativně regulován proteinem PER (Preitner a kol., 2002).



Obrázek 2 – Obrázek schématu molekulárního mechanismu biologických hodin, který vede ke vzniku cirkadiánních oscilací. Na obrázku je viditelná pozitivní a negativní zpětnovazební smyčka zahrnující *Bmal1*, *Clock*, *Per* a *Cry*. Obrázek též zahrnuje smyčku *Rev-erbs* a *Rors*. Pro detailní vysvětlení viz. text výše (Mohawk a kol., 2013).

## 4. HLAVNÍ PROPOJENÍ METABOLISMU A CIRKADIÁNNÍCH HODIN

Cirkadiánní systém má velmi významný vliv na metabolismus a reguluje ho ve 24-hodinových cyklech (shrnutí v review Gnocchi a Bruscalupi, 2017). Cirkadiánní systém synchronizuje procesy katabolismu/anabolismu s vnějšími podněty spojenými se světelnými podmínkami (Tarquini a Mazzoccoli, 2017). Pokud dojde ke změně načasování metabolických procesů, tak se mohou desynchronizovat periferní hodiny v tkáních zapojených do metabolismu, např. ve slinivce, v játrech, nebo v trávicí trubici. K těmto desynchronizacím dochází z důvodu externě narušených behaviorálních rytmů (expozice světlu/tmě; spánek/bdělost; odpočinek/aktivita; krmení/půst), což vede dlouhodobě ke vzniku metabolických poruch jako je obezita, metabolický syndrom či diabetes 2. typu, jak vyplývá ze studií sledujících lidi pracující ve střídavém provozu (Skene a kol., 2018).

Většina živočichů funguje během života v cirkadiánním rytmu, kdy během aktivní fáze, v době krmení, převažuje fáze anabolismu a během spánkové fáze, ve fázi hladovění, převažuje katabolismus. Rychlost a směr těchto procesů v orgánech zapojených do metabolismu jsou řízeny 2 mechanismy: 1) anticipačním mechanismem, který je řízený endogenními cirkadiánními hodinami v metabolické tkáni, které skrz transkripční faktory a koregulátory organizují rytmickou genovou expresi metabolických enzymů a 2) responsivním mechanismem, jenž může být regulován jak neuronálními, behaviorálními či endokrinními faktory z vnějšího prostředí (shrnutí v review Ding a kol., 2018).

Na metabolismus a jeho funkci má kromě cirkadiánních hodin vliv řada dalších faktorů, mezi které řadíme spánek, hormony a s nimi spojené procesy pro zajištění glukozové homeostázy. Jako další faktory se uvádí například mikrobiom a syntéza žlučových kyselin (shrnutí v reviews Summa a Turek, 2014; Rázc a kol., 2018).

### 4.1. Vliv teploty na cirkadiánní hodiny

Teplotu lze považovat za primární synchronizační faktor pro cirkadiánní rytmy ve všech organismech s výjimkou homoiotermních obratlovců (Liu a kol., 1998; Glaser a Stanewsky, 2005; Lahiri a kol., 2005). U savců je však primárním synchronizátorem světlo (viz výše), a proto teplota ovlivňuje cirkadiánní rytmy jen s malou účinností (Hoffmann, 1969). Cirkadiánní rytmy tělesné teploty jsou řízeny skrze SCN. Z tohoto důvodu musí být SCN naprosto odolné vůči drobným změnám v teplotních podmínkách, musí být tzv. teplotně kompenzováno, protože jinak by byla narušena synchronizace hodin v SCN (Buhr a kol., 2010). Brown a kol. (2002) zjistili, že při výkyvu cyklů okolní teploty, může být změněna fáze rytmů v jiných částech mozku, ale SCN je stále synchronizováno s vnějším cyklem světla. Též byl studován vliv teploty na synchronizaci rytmů v periferních oscilátorech a bylo

prokázáno, že k synchronizaci rytmu s teplotou zde dochází, ale SCN je, podobně jako v předchozím pokuse, odolné. Odolnost SCN vůči teplotním změnám je zajištěna celulární komunikací dorsomediální a ventrolaterální části SCN (Buhr a kol., 2010). Avšak jiná situace nastává v případě juvenilních a novorozeneckých potkanů, jejichž SCN jsou citlivější na teplotní cykly (Herzog a Huckfeldt, 2003).

Teplotní synchronizace rytmů SCN se u novorozenců vyvíjí do 2. dne po narození a zároveň se vyvíjí dříve než vlastní rytmy tělesné teploty. Přítomnost matky může měnit teplotu mozku a narušit tak normální cirkadiánní načasování (Herzog a Huckfeldt, 2003).

#### 4.2. Vliv hormonů na cirkadiánní hodiny

Hormony jsou klíčové molekuly pro metabolickou homeostázi. Většina hormonů vykazuje robustní cirkadiánní rytmus, který je kromě enviromentálních a behaviorálních (spánek/bdění) podmínek ovlivňován i cirkadiánními hodinami (shrnuto v Gamble a kol., 2014). Pokud dojde k narušení tohoto cirkadiánního rytmu, naruší se rovnováha v endokrinním systému a může to vést ke vzniku metabolické poruchy (Bedrosian a kol., 2016). Na cirkadiánní bázi oscilují také hormony citlivé na příjem potravy, což jsou konkrétně inzulin, leptin, ghrelin a adiponektin (Gnocchi a Bruscalupi, 2017).

Regulační hormon leptin ovlivňuje chuť k jídlu a tělesnou hmotnost, tím že vyvolává pocit nasycenosti (Rázc a kol., 2018) a potlačuje tak příjem potravy (Lopéz a kol., 2000). S hladinou leptinu v těle koreluje stupěň adiposity (shrnuto v Mantzoros a kol., 2011). Vysokou hladinu leptinu mají obecně obezní jedinci a přirozeně ženy, u kterých je stimulován estrogenem a potlačován testosteronem (shrnuto Park a Ahima, 2015). Spánková deprivace v důsledcích snižuje hladinu leptinu a zvyšuje hladinu ghreluinu (Mullington a kol., 2003). Leptin zprostředkovává fázový posun SCN (Prosser a Bergeron, 2003).

Ghrelin je jeden z adipogenních hormonů, který společně s kortikosteroidy doprovází adipogenezi (Rázc a kol., 2018). Hlavní funkcí ghreluinu je stimulace chuti k jídlu (Abizaid a kol., 2006). Je vylučován těsně před dobou příjmu potravy bez ohledu na vnější podmínky, jelikož produkci zajišťují oxyntické buňky s vlastními cirkadiánními hodinami (LeSauter a kol., 2009). U hlodavců též ghrelin reguluje expresi hodinových genů SCN. Ghrelin se zpětnovazebně dostává do mozku přes hematoencefalickou bariéru, čímž může v době očekávaného příchodu potravy působit na cirkadiánní systém a přispívat k časování zvýšeného příjmu potravy (Yannielli a kol., 2007).

U člověka se glukogeneze odehrává během dne, ale samotná glykogenolýza, kdy dochází ke štěpení glykogenu v játrech a svalovině na jednotkovou glukosu, se odehrává

v noci během spánku, kdy je tělo ve stavu hladovění (Lund a kol., 2001; Doi a kol., 2010). Tudíž hladina glukózy je nejvyšší během noci a její koncentrace se zvyšuje a koreluje s hladinou růstového hormonu STH (Van Cauter a kol., 1991). Metabolismus glukosy závisí na načasování a složení potravy. To do jaké míry sacharidy cirkadiální hodiny ovlivňují, závisí z určité části na složení sacharidů. Dobře stravitelné sacharidy mají silnější synchronizační vliv než špatně stravitelné sacharidy. Bylo prokázáno, že vysoce stravitelný škrob ve srovnání se špatně stravitelným škrobem zvyšuje více glykémii a ta zase zvyšuje hladinu inzulínu. Experiment ukázal, že injekce inzulínu zvyšuje expresi genu *Per2* v játrech, má tedy vliv na dynamiku hodinového mechanismu a vyvolává fázové posuny (Furutani a kol., 2015). Z toho vyplývá, že potraviny uvolňující inzulín se podílejí na fázovém posunu periferních hodin (Oike a kol., 2011; Furutani a kol., 2015). K narušení fázového vztahu mezi SCN a periferními hodinami dochází, pokud je potrava přijímána v nesprávnou dobu (Eckel-Mahan, 2013) a podle studií má i chvilkové narušení působením živin jako je například vysokotuká dieta dlouhodobější účinky na rytmus cirkadiálních hodin (shrnuto v reviews Ribas-Latre a Eckel-Mahan, 2016).

Z pankreatických  $\beta$ -buněk jsou syntetizovány dva hormony, inzulín a amylin. Amylin působí společně s inzulínem a reguluje hladinu glukosy v krvi (glykémii), která je vyšší u obezních jedinců (Moghadam a kol., 2017). Sekrece inzulínu vyvolaná příjmem potravy vyvolává změny v expresi hodinových genů v játrech, včetně up-regulace *Per2* mRNA a down-regulace *Rev-erba* (Tahara a kol., 2011). Antagonistou inzulínu je glukagon, hormon produkováný  $\alpha$ -buňkami pankreatu, který zvyšuje plazmatickou koncentraci glukosy jako odpověď na hypoglykémii vyvolanou inzulínem (Freychet a kol., 1988).

Dojde-li k vystavení jedince vysoké hladině stresu, zvýší se u něj hladina kortizolu (Leprout a kol., 1997; Rázc a kol., 2018). GC mohou hrát roli i v resynchronizaci hodin (Kiessling a kol., 2010). Pokud dojde k momentálnímu nárůstu koncentrace GC při akutní stresové reakci, tak mají vliv na potlačení chuti k jídlu a mohou mít vliv na pokles tělesné hmotnosti (shrnuto v Razzoli a kol., 2017). Ale v případě chronického stresu nastává vlivem GC hyperglykémie a zvyšuje se chuť na velmi kalorická jídla (Dallman a kol., 2003). Dlouhodobě tedy snižují citlivost na inzulín a mohou posílit rozvoj diabetu 2. typu (shrnuto v Joseph a Golden, 2017). Zvýšená hladina GC podporuje a zvyšuje expresi orexigenního hypotalamického peptidu NPY prostřednictvím inhibice CRH (Zakrzewska a kol., 1999). Aktivace osy HPA zvyšuje uvolňování opioidů (O'Hare a kol., 2004), které zpětně snižují aktivitu HPA osy a tím zmírňují stresové reakce v souvislosti se zvýšeným příjmem potravy

(shrnutí v Kreek a Koob, 1998). V případě chronického stresu se jídlo může stát návykovým (shrnutí v Volkow a kol., 2017).

SCN hlodavců nejsou přímo citlivé na synchronizační vlivy cirkulujících GC (Pezúk a kol., 2012), protože SCN dospělců téměř nevykazují expresi glukokortikoidních receptorů. Zatímco na synchronizaci periferních hodin po příjmu potravy GC vliv mají (shrnutí v Challet, 2015).

#### 4.3. Vliv mikrobiomu na cirkadiální hodiny

Na cirkadiální systém a jeho rytmy má vliv mikrobiom trávicí soustavy (Mistlberger a Antle, 2011; Bermon a kol., 2015). Mikrobiom během fermentace potravy vytváří SCFA (mastné kyseliny s krátkým řetězcem), které organismus využívá jako zdroj energie a některé molekuly jako butyrát, propionát a acetát zřejmě působí jako ochrana proti obezitě a inzulinové rezistenci (Gao a kol., 2009; Lin a kol., 2012).

Na cirkadiální rytmicitu má vliv i syntéza žlučových kyselin v játrech. Jsou syntetizovány z cholesterolu a jsou konjugované s taurinem, nebo glycinem, čímž získávají finální konjugovanou podobu. V lumen střev se mikrobiomem dekonjuguje a nekonjugované žlučové kyseliny mají vliv na amplitudu a periodu cirkadiální genové exprese hodinových genů (Govindarajan a kol., 2016).

## 5. ONTOGENEZE

### 5.1. Ontogeneze cirkadiálních hodin

Studie ontogenetického vývoje SCN byly prováděny nejvíce na potkanech. Jejich SCN se vyvíjí z morfologického hlediska postupně (Moore, 1991). Prenatální období trvá přibližně 22 dní a 14. den embryonálního vývoje (E14) se začínají vyvíjet neurony SCN (neurogeneze). Neurogeneze trvá až do E17. Vývoj neuronů se uskutečňuje ze specializované zóny ventrálního diencephálního germinálního (zárodečného) epitelu, jenž je součástí periventrikulárních buněk. Během E15-E16 dochází k vývoji ventrolaterální zóny SCN, o den později, tj. E16-E17 k vývoji dorsomediální zóny SCN. Neurogeneze je ukončena v E18, ale morfologicky neurony dozrávají postupně a to až 10. dne postnatálního vývoje (P10). K vývoji synapsí v SCN dochází pomaleji. Den po ukončení neurogeneze, v E19, lze pozorovat jen velmi malý počet synapsí, protože mezibuněčné spojení se začínají rozvíjet až v pozdním prenatálním a časném postnatálním období. Počet synapsí stoupá pomalu do P4 a veliký nárůst se objevuje mezi P4 – P10. V P10 je již hustota synapsí kompletně utvořena a jsou přítomny všechny typy synapsí jako v dospělosti (Moore a Bernstein, 1989; shrnutí Weinert, 2005). U lidí se SCN tvoří do 18. týdne těhotenství (Reppert a kol., 1988).



### 5.1.1. V jaké fázi vývoje začínají SCN vykazovat signál?

Rytmicita savčích SCN se vyvíjí ve více vývojových stádiích (Sumová a kol., 2008). V několika studiích byly zkoumány denní profily cirkadiánní exprese hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1*, *Clock* a proteinů PER1, PER2, CRY1 během 3 různých dnů ontogenetického vývoje, konkrétně v E19, P3 a P10. Všechny výše zmíněné hodinové geny byly v E19 v SCN exprimovány, avšak cirkadiánní rytmus v expresi těchto genů nebyl detekován. Též nebyly detekovatelné ani proteinové produkty genů *Per1*, *Per2* a *Cry1* (tedy PER1, PER2 a CRY1; Sládek a kol., 2004).

Avšak v E19–E21, kdy je ukončena neurogeneze (viz výše), byl detekován cirkadiánní rytmus v metabolické aktivitě SCN, která byla měřená pomocí vychytávání 2-deoxyglukosy (Reppert a Schwartz, 1984). 2-deoxyglukosa, značená C14, je markerem metabolické aktivity (Schwartz, 1991). Změna metabolické aktivity mezi dnem a nocí byla zjištěna pomocí tohoto markeru a to u potkaních fetů mezi embryonálními dny E19–E21 (Reppert a Schwartz, 1984). Cirkadiánní rytmus ve fetální metabolické aktivitě SCN je endogenní (Shibata a Moore, 1988).

V E20 se začínají poprvé objevovat rytmy v hodinových genech *Per1* a *Per2* (Ohta a kol., 2002; Ohta a kol., 2003, Houdek a Sumová, 2014). Ve vývojovém stadiu P3 byly detekovatelné rytmy v mRNA *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1*. Tyto rytmy dozrávají postupně od P3 do P10, kdy je amplituda postupně výraznější (Sládek a kol., 2004). Rytmická exprese *Clock* není detekována ani ve stadiu P3 či P10, stejně ani jako u dospělých savčích SCN (Sládek a kol., 2004). Denní profil genu *Avp* byl sledován pomocí *in situ* hybridizace detekcí heteronukleární RNA (hnRNA), což je indikátor transkripce genu *Avp*, v SCN plodů v E20 a u novorozených potkanů v P1–P2 (Kováčiková a kol., 2006). V jiné studii byl detekován rytmus exprese *Avp* v E21 (Reppert a Uhl, 1987). Ze studií vyplývá, že denní profily *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1* a *Clock* mRNA byly detekovány ve vývojových stádiích od E20, P1 a P2. Denní profil exprese *Avp* v E20 a P1 (Kováčiková a kol., 2006).

U myší je prvotní rytmus v expresi *Per1* detekován na E17, což odpovídá kratší gestační periodě u myší. Rytmus exprese *Per2* byl popsán až v P6 (Shimomura a kol., 2001).

### 5.2. Ontogeneze periferních oscilátorů

Synchronizovaný cirkadiánní rytmus v genové expresi se vyvíjí u periferních oscilátorů později než u SCN. Zatímco cyklická exprese hodinových genů v potkaních SCN nastává již mezi E19–P3 (Ohta a kol., 2002; Ohta a kol., 2003; Sládek a kol., 2004), u periferních oscilátorů k tomu dochází později a v principu převážně postnatálně. Například srdeční tkáň u potkanů začíná vykazovat cirkadiánní expresi v genu *Per1* a *Bmal1* mezi P2–P5,

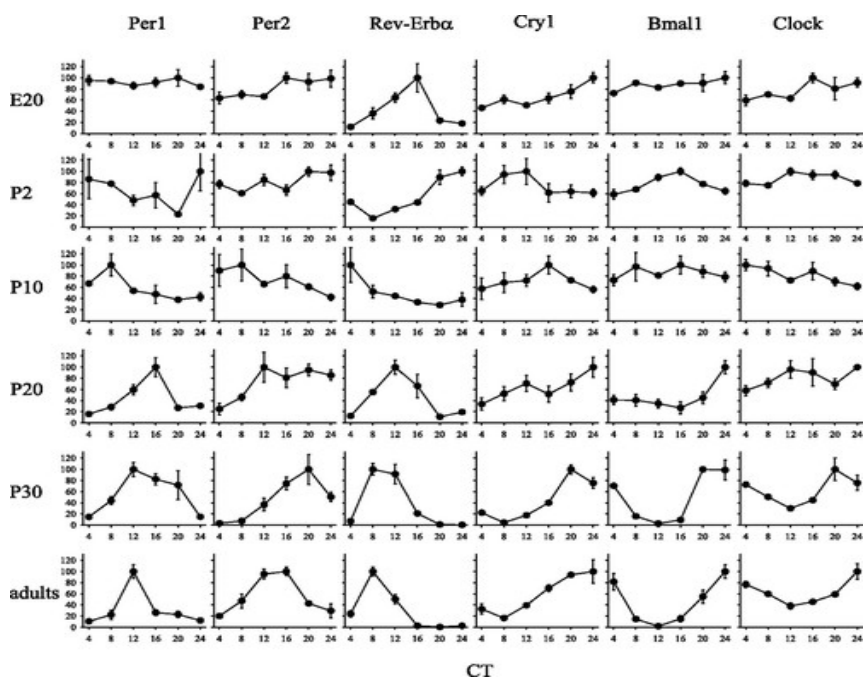
ale exprese genu *Per2* je rytmická až v P14 (Sakamoto a kol., 2002). V mozkové kůře se rytmus v expresi *mPer1* a *mPer2* objevuje později než v SCN, konkrétně v postnatálních dnech P14-P50 (Shimomura a kol., 2001). V E20 byla detekována pouze exprese v mRNA *Rev-erba*, ale ostatní hodinové geny (*Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmall* a *Clock*) nikoliv (Shimomura a kol., 2001).

Během ontogeneze se v některých periferních tkáních mění fáze v rytmu expresi hodinových genů (Sládek a kol., 2007). Vývoj oscilací v játrech byl podobný jako v srdci a mění se během vývoje (Sakamoto a kol., 2002; Sládek a kol., 2007). Doba, kdy má rytmus maximální hodnotu (akrofáze) se během postnatální ontogeneze mění a tyto změny ve fázi mohou být způsobeny režimem kojení matkou ve spolupráci s behaviorální aktivitou. Noční hlodavci kojí mláďata především během denní doby, kdy odpočívají v hnízdě (shrnuto v Weinert, 2005), mláďata pak začínají přijímat potravu v noci až v průběhu odstavu od matky. Tyto změny v krmném režimu se odráží ve změnách fází rytmů v expresi hodinových genů v játrech mláďat (Sumová a kol., 2008).

### 5.3. Ontogeneze tkání zapojených do metabolismu

#### 5.3.1. Ontogeneze hodin v játrech

Hodiny v játrech se vyvíjí postnatálně a postupně. V práci Sládek a kol. (2007) byly analyzovány denní profily exprese mRNA hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Clock*, *Bmall* a *Rev-erba* v játrech plodů v E20 a pak u mláďat v P2, P10, P20, P30 (stejně jako u tlustého střeva). V E20 byl detekován pouze rytmus v *Rev-erba* s vysokou amplitudou a *Cry1* s nízkou amplitudou (Sládek a kol., 2007). Dva dny po porodu byl opakovaně detekován vysokoamplitudový rytmus v *Rev-erba* a pak dále *Bmall* s nízkou amplitudou, ale nebyl zjištěn rytmus v expresi ostatních hodinových genů. V P10 byly rytmicky exprimovány pouze *Per1* a *Rev-erba*. V P20 byl detekován rytmus v expresi *Per1*, *Per2*, *Rev-erba* a *Bmall*, ale exprese *Clock* a *Cry1* byla nerytmická. Přibližně v P30 je vývoj hodin v játrech dokončen a v tomto vývojovém stádiu jsou již všechny geny rytmicky vyjádřeny. Exprese *Rev-erba* s vysokou amplitudou vykazovala rytmus ve všech stádiích (E20, P2, P10, P20 i P30), ostatní geny vykazovaly rytmus s vysokou amplitudou až od stádia P10 (Sládek a kol., 2007; viz obrázek 3)



Obrázek 3 – Jsou zde graficky naznačeny denní profily exprese hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Rev-erba*, *Cry1*, *Bmal1*, *Clock* v játrech potkanů během E20, P2, P10, P20, P30 a plně dospělém jedinci. CT na horizontální linii představuje cirkadiánní čas, kdy CT 12-24 představuje subjektivní noc (převzato z Sládek a kol., 2007).

### 5.3.2. Ontogeneze hodin ve střevě

Během ontogeneze se morfologie a funkce střeva výrazně mění již od prenatalního období a změny pokračují až do postnatálního období a až do úplného odstavení. Střevní vývoj se dokončuje po odstavení z důvodu změn v zažívání. Primitivní střevní trubice je založena časně prenatalně, ale u hlodavců se například vývoj krypt v tlustém střevě tvoří až po narození a rozvíjí se postnatálně (shrnuto v Pácha, 2000). Během období sání a odstavení, složení stravy a doba příjmu potravy mění vývoj střeva ze strukturálního a funkčního hlediska v důsledku vlivu na geny, které určují tento vývoj (Buddington a Sangild, 2011). Gastrointestinální trakt je funkční ihned po narození. Je schopen trávení, vstřebávání a vylučování vody, elektrolytů i živin a též funguje jako selektivní bariéra (Pácha a Sumová, 2013), ale až v P20 je u potkanů ukončen střevní transport makromolekul (Teichberg a kol., 1992).

Denní profily hodinových genů v tlustém střevě byly detekovatelné už v E20, ale během P2, P10, P20 a P30 prošly významnými změnami ve vzájemném fázování mezi jednotlivými rytmy genové exprese (Polidarová a kol., 2014). Dospělého stavu bylo dosaženo v P20. V E20 byla detekována cirkadiánní rytmicita v denních profilech exprese *Per1*, *Per2*, *Rev-erba* a *Cry1*, zatímco v *Clock* nikoliv. V P2 byly rytmické profily pouze pro *Per1*, *Per2* a *Cry1*, protože v P2 je mládě již vystaveno arytmiickému příjmu mateřského mléka, který

nemá jasný rytmus a které může mít synchronizační funkci díky rytmům látek , které obsahuje. Může tedy docházet k úpravě rytmů probíhajících v uterinním prostředí. To může být jeden z důvodů, proč v P2 jsou exprimovány rytmicky pouze některé geny (Polidarová a kol., 2014). V P10 byla detekována cirkadiánní exprese v *Per1*, *Per2*, *Rev-erba* a *Bmall*. V P10 se ve srovnání s dřívějšími vývojovými stadii rytmy exprese genu *Per1* a *Per2* obecně posunuly do první poloviny subjektivního dne a *Rev-erba* a *Bmall* se zpozdily na druhou část subjektivní noci. Ale v P10 načasování akrofázi a jejich vzájemných fází zcela neodpovídalo střevním hodinám dospělých, u nichž jsou *Rev-erba* a *Bmall* v antifázi (Sládek a kol, 2007; 2012). V P20 už byly všechny geny exprimovány rytmicky s výjimkou *Clock*. Rytmy v expresi *Per2* a *Rev-erba* byly oproti P10 v zcela obrácené fázi, jelikož už se noční krmení může stávat silnějším podnětem pro střevo než kojení matkou (Polidarová a kol., 2014). V P30 už jsou *Rev-erba* a *Bmall* rytmické s vysokou amplitudou, *Cry1* a *Clock* s nízkou amplitudou, ale *Per* geny (Buddington a Diamond, 1990; Buddington a Sangild, 2011) nejsou rytmické. Tento stav odpovídá stavu hodin v tlustém střevě u dospělého jedince (Sládek a kol, 2007; 2012). Důkazem jsou amplitudy rytmů exprese *Rev-erba* a *Bmall*, protože v P30 byly vyšší ve srovnání s dřívějšími vývojovými stadii, což značí, že cirkadiánní hodiny v tlustém střevě jsou při P30 plně vyzrálé (Polidarová a kol., 2014)

#### 5.4. Ontogeneze střevního mikrobiomu

Střevní mikrobiom se začíná vyvíjet již v intrauterinní fázi vývoje plodu. Téměř finální podobu získává přibližně ve 3. roce života (Yatsunenka a kol., 2012). Mikrobiom má endokrinní povahu (Bermon a kol., 2015), vylučuje molekuly na hormonální bázi a lze ho během života pozměnit vnějšími faktory včetně kojení (Bermon a kol., 2015). Na časný vývoj mikrobiomu po narození má vliv i způsob porodu. Mikrobiom novorozenec získá částečně od matky (Yatsunenka a kol., 2012). Dítě narozené vaginálně získává mikrobiom vaginálním mikrobiomem matky, pokud je však dítě narozeno císařským řezem, k přenosu mateřského mikrobiomu nedochází (Dominguez-Bello, 2010). Mikrobiální kolonizace hraje roli v mozkových funkcích. Živočichové bez mikrobiomu mají pozměněnou neurofyziologii a chování. Část fenotypů však může být skze mikrobiom postnatálně obnovena, na což má vliv mateřský gestační mikrobiom při regulaci vývojových procesů. Střevní mikrobiom je také zcela nepostradatelný pro regulaci nepříznivých účinků, jako je např. HFD (high-fat diet). Není však známo, zda-li má mikrobiom vliv na neurovývoj již *in utero* (prostřednictvím narušené mikroflory matky), či postnatálně prostřednictvím vertikálně přenášených změn

v mikrobiomu novorozence. Podle výzkumů mají potomci matek ochuzených o mikrobiom v E14,5 snížený objem a délku axonů. V souhrnu je mateřský mikrobiom nepostradatelný především v období časně až střední gravidity/gestace, kdy mikrobiom podporuje neurovývoj plodu (Vuong a kol., 2020).

## 6. SYNCHRONIZACE CIRKADIÁNNÍCH HODIN BĚHEM ONTOGENEZE

Ke správnému fungování cirkadiánního systému je nutná vzájemná synchronizace centrálních a periferních hodin. Pro synchronizaci je nutná korekce chodu hodin signály z okolního prostředí prostřednictvím tzv. zeitgeberů (viz výše), což je u savců především cyklus světlo-tma. V raném embryonálním vývoji a počátečních postnatálních dnech jsou ale účinné především nesvětelné podněty (shrnutí v Weinert, 2005) a to z důvodu vývoje plodů v uteru, kde není dostatek světla a plody nemají vyvinutý RHT, který v dospělosti zajišťuje světelnou synchronizaci SCN (Speh a Moore, 1993).

### 6.1. Nesvětelné podněty

#### 6.1.1. Synchronizace během prenatálního období

Hodiny plodu jsou synchronizovány prostřednictvím mateřských podnětů. Synchronizace vnějším osvětlením je zajištěna skrze mateřský cirkadiánní systém. Ve studii Reppert a Schwartz (1983) je zmínka o volném běhu SCN v čase u oslepených matek, jejichž plody mají rytmus metabolické aktivity též synchronizován s volným rytmem jejich matek. Matčiny centrální hodiny však mají pouze synchronizační funkci, ale negenerují rytmy fetů (Shibata a Moore, 1988).

U křečků zlatých podle výzkumu dochází k synchronizaci fetálních SCN s matkou těsně po dokončení neurogeneze SCN. V případě léze mateřských SCN během E10 nedošlo k synchronizaci fetálních SCN, pokud byl ale pokus proveden o dva dny později, tzv. E12, kdy je ukončena neurogeneze, tak k synchronizaci došlo (Davis a Gorski, 1988).

Povaha synchronizačního signálu/molekuly pro fetální SCN je předmětem zkoumání po dlouhou dobu. Jedná se o velké množství mateřských rytmů jak behaviorálních, metabolických, tak i hormonálních. Z hlediska hormonů byla prokázána úloha hormonu melatoninu, který snadno prochází placentou (Reppert a kol., 1979). Mateřský melatonin má vliv na synchronizaci fetálních SCN i u lidí a primátů (shrnutí v Seron-Ferre a kol., 2002). Jak dospělec tak i plod má ve svém SCN melatoninové receptory, což značí vliv melatoninu na cirkadiánní rytmicitu už *in utero* (Reppert a kol., 1988). Když byla provedena pinealektomie (chirurgické odstranění epifýzy) u březích samic potkanů, tak rytmus v metabolické aktivitě fetálních SCN narušen nebyl. Rytmus nebyl narušen ani v případě

jednotlivě odstraněných endokrinních orgánů jako hypofýza, nadledvinky, štítná žláza a vaječníky (Reppert a Schwartz, 1986). Pokud je březím matkám provedena léze SCN a následně pravidelně injikován melatonin, dojde k obnově synchronizace u fetálních SCN i přes nepřítomnost mateřských SCN (Davis a Mannion, 1988). Melatonin má účinek i pokud je aplikován mláďatům injekčně, ale pouze do P6, poté efekt pomine. Injekčně podaný melatonin slouží k synchronizaci novorozených mláďat (Grosse a kol., 1996). Pokusy s transplantáty SCN potvrzují, že fetální SCN má synchronizovatelný oscilátor, který je přímo senzitivní k melatoninu, ale u křečků je toto pouze dočasné a během vývoje se senzitivita snižuje (Grosse a Davis, 1998). Otázkou zůstává, zda mají melatoninové receptory význam pro synchronizaci vyvíjejících se hodin v periférii. Ve studii Houdek a spol. (2015) chtěli autoři objasnit, zda melatonin podávaný během prenatálního stadia může synchronizovat rytmy genové exprese v SCN a játrech plodů potkanů, které byly vzájemně desynchronizovány expozicí matek ve stálém světle (LL z angl. light-light). Březím samicím byl během posledních 5 dnů gravidity podáván pravidelně ve stejnou denní dobu exogenní melatonin, který by podle předpokladů mohl synchronizovat denní profily genové exprese v SCN plodů potkanů. Geny *c-fos* a *Avp* byly využity jako markery fetálních hodin v SCN, jelikož u novorozených potkanů vykazovaly rytmus v expresi s vysokou amplitudou a oba jsou exprimovány v dorsomediální části SCN, kde dochází k vazbě melatoninu. U samic udržovaných v LL nebyly detekovány významné rytmy v expresi *c-fos* a *Avp*, ale opakované injekce melatoninu profily obou genů u novorozených potkanů synchronizovaly. Mláďata kontrolních matek byly arytmičné, zatímco mláďata matek, kterým byl podáván melatonin, vykazovaly významný cirkadiánní rytmus. To dokazuje, že melatonin má přímý účinek na SCN. Mateřský melatonin by mohl sloužit i jako synchronizační podnět pro fetální jaterní hodiny.

Za další mechanismus mateřské synchronizace fetálních SCN je považováno zapojení dopaminergního systému. Když byla březím samicím provedena léze SCN a následně jim byl v pravidelných intervalech podáván agonista D1 receptoru, SKF38393, tak došlo k synchronizaci SCN jak u plodů, tak u novorozených mláďat křečků a potkanů (Viswanathan a kol., 1994; Weaver a Reppert, 1995; Grosse a Davis, 1999). Dopaminergní podněty mohou působit na SCN stejně jako melatonin, protože SCN exprimují D1 receptor (Weaver a kol., 1992; Viswanathan a kol., 1994). Pokud je podáván již výše zmíněný agonista D1 receptoru, tak dochází k indukci exprese *c-fos* genu u SCN plodů (Weaver a kol., 1992; Viswanathan a kol., 1994; Bender a kol., 1997). Exprese okamžitých a časných genů *c-fos*, *junB* a *erg-1* je indukována světlem v SCN dospělých zvířat (shrnuto v Hastings a kol., 1995). Indukce *c-fos*

po aktivaci D1 receptoru může souviset se synchronizací fetálních hodin. Jak melatonin, tak dopaminergní podněty synchronizují fetální hodiny do opačných fází bez ohledu na čas podání (Viswanathan a Davis, 1997).

Weaver a Reppert (1989) prováděli pokusy, kdy březím samicím odstranili SCN a omezili jim přístup k potravě. Potrava jim byla podávána pouze v určitých intervalech během dne. Změna v příjmu potravy synchronizovala hodiny fétů. Příjem potravy má však synchronizační vliv na fetální SCN pouze za situace, kdy jsou signály z mateřských SCN narušeny například vystavením stálému světlu (Nováková a kol., 2010). Z těchto údajů je jasné, že primární vliv na synchronizaci fetálních hodin mají mateřské signály z SCN, ale pokud je tento signál narušený, může příjem potravy zastoupit roli mateřských SCN v synchronizaci fetálních hodin. Rytmus v příjmu potravy způsobuje fluktuaci živin nebo metabolitů v krvi. Všechny tyto signály jsou schopné synchronizovat cirkadiánní periferní oscilátory v dospělosti (Sakamoto a Ishida, 2000; Stokkan a kol., 2001; Brown a kol., 2002; Rutter a kol., 2002).

Na synchronizaci fetálních cirkadiánních hodin se tedy podílí několik mateřských signálů, které se navzájem doplňují (shrnuto v Weinert, 2005). Mezi mateřské signály byly nedávno zařazeny také GC. Je prokázáno, že SCN plodu může vnímat GC signály a potenciálně je využit jako mateřské naváděcí signály. Tento mateřský GC signál je modulován placentární bariérou, která zajišťuje lokální GC metabolismus prostřednictvím konverze aktivní formy na neaktivní. V období před příchodem porodu je koncentrace GC zvýšená. GC mají vliv jak na vývoj hodin, tak na jejich synchronizaci. Tento fakt byl prokázán tím, že potkaní SCN v E17 byly kultivované v mediích bez DEX a vykazovaly rytmy s rozptýlenými periodami, ale po přidání DEX byla dramaticky pozměněna jak perioda tak i fáze rytmu (Čečmanová a kol., 2019).

Mateřské signály seřizují fázi vyvíjejících se SCN, protože posunutí mateřských SCN během gravidity přeprogramuje fázi vývoje fetálních hodin (Lužná a kol., 2020). Fetální SCN reaguje na jejich narušení i ve fázi, kdy ještě nebyly vyvinuty rytmy na úrovni genové exprese. Zároveň bylo odhaleno, že v raném vývoji SCN plodu mohou mateřské signály nahrazovat chybějící mezibuněčnou síť synapsí a řídit populační rytmus buněk dříve, než SCN plně dozrají (Greiner a kol., 2022).

#### 6.1.2. Synchronizace během postnatálního období

U malých hlodavců (křečci, potkaní, myši) jsou hodiny citlivé k mateřským signálům i v postnatálním období. Mateřská synchronizace je nejsilnější prvních pár dní po porodu.

Naopak u prekociálních hlodavců (morčata, bodlinatka) je velmi silná komunikace mezi plodem a matkou, ale po porodu matka nemá žádný vliv, jelikož po narození jsou tyto živočichové schopni samostatného života a jejich SCN jsou synchronizovány prostřednictvím cyklu světlo-tma (shrnutí v Weinert, 2005). Účinnost mateřské synchronizace klesá s dozráváním cirkadárního systému mláďete (Reppert a kol., 1984; Viswanathan, 1999).

K prokázání silného mateřského vlivu na synchronizaci hodin mláďat byly provedeny pokusy, při nichž byla využita výchova potomků náhradní matkou („cross-fostering“). Pokud je mláďe v prvních dnech vychováno náhradní matkou, dochází k synchronizaci s cirkadiálními hodinami náhradní matky (Hiroshige a kol., 1982; Reppert a kol., 1984; Honma a kol., 1987; Duffield a Ebling, 1998; Olejníková a kol., 2018).

Altraciální savci jsou závislí na mateřské péči a na kojení mateřským mlékem (Thiels a kol., 1990). Kojící matky produkují chemické látky či feromony, které zajišťují přilákání mláďat k sání mléka (Leon, 1975; Porter a Doane, 1976). Pokud je matka nepřítomná, novorozec je vystaven stresu, jak fyziologickým tak psychickým stresorům. Absence matky pozmění schopnost reakce osy novorozeneckého hypotalamu s hypofýzou a nadledvinami (HPA) na vnější podněty (Dent a kol., 2000a, 2000b; Meaney, 2001). Kojení ať už samotné či v kombinaci s jinými faktory, může způsobit rytmickou synchronizaci SCN mláďat (shrnutí v Weinert, 2005).

Od P14, poté co otevřou oči, začínají potkani měnit své stravovací návyky, přecházejí na pevnou stravu a s touto změnou i na noční stravování. Tyto změny se mohou projevit i v denním rytmu koncentrace jaterního glykogenu. Ten vrcholí u novorozenců uprostřed temné fáze a o 8 hodin později než u dospělců (shrnutí v Weinert, 2005).

Další studie byla provedena na novorozenech potkanech, které byly po porodu oslepeny a byly odchovány náhradními matkami vystavenými vzájemně obráceným cyklům světla a tmy. Obě skupiny vykazovaly prokazatelné výkyvy v cirkadiálních rytmech exprese *Per1* a *Per2*, což dokazuje vliv mateřské synchronizace cirkadiálních hodin na novorozenecké SCN, ale zároveň tato studie prokázala, že vliv kojení na synchronizaci novorozeneckých hodin v SCN závisí na vývojovém stádiu (Ohta a kol., 2002). Proto se o rok později ve studii stejní autoři (Ohta a kol., 2003) zaměřili na vliv nepřítomnosti matek a zjistili, že nepřítomnost matky během světelné fáze převrátila cirkadiální rytmus v hladinách mRNA *Per1* a *Per2* v novorozeneckém SCN, zatímco pokud měly matky synchronizovány SCN v opačném režimu, došlo k posunu rytmu *Per* exprese v SCN pouze o 2 hodiny (Ohta a kol., 2003). Z těchto dvou studií vyplývá, že vliv na synchronizaci hodin mláďat má také absence matky. Pokud je matka nepřítomná v periodických intervalech během prvního týdne života,



má to vliv na synchronizaci novorozeneckých hodin, ale pravděpodobně prostřednictvím stresové reakce a aktivaci osy hypotalamus–hypofýza–nadledviny a jejích hormonů.

## 6.2. Světelné podněty

### 6.2.1. Ontogeneze světelné synchronizace

U potkanů se tvoří zrakový nerv v E15 z axonů retinálních gangliových buněk, které opouštějí retinu. Optické chiasma a primární optický trakt se vytváří během E16-E17 společně s RHT. V E18-P1 je SCN a optické chiasma odděleno zřetelnou linií. Dva dny po narození začínají axony optického chiasma pronikat dále do ventrální části SCN, v níž pak mezi P4-P10 dochází k aktivní synaptogenezi. Hustota inervace postupně vzrůstá a finální dospělé podoby dosahuje v P15 (Moore, 1991; Speh and Moore, 1993).

Pro stanovení období, kdy začíná být cirkadiánní systém mláďat citlivý na světlo, bylo provedeno několik experimentálních studií. Metodou stanovení 2-deoxyglukózy se ukázalo, že metabolická aktivita v SCN po expozici světlem se zvyšuje ihned po narození (Fuchs a Moore, 1980). Klíčový enzym pro produkci melatoninu v hypofýze (pineální N-acetyltransferáza; NAT) byl vystaven stálému světlu ke stanovení metabolické aktivity. Cirkadiánní rytmus v enzymu NAT je kontrolován SCN a poprvé se vyskytuje v P3, ale inhibice NAT po expozici světlem v noci byla pozorována až v P6 (Vaněček a Illnerová, 1985; Bronstein et al., 1990). V jiném experimentu byla různě stará mláďata chována v režimu světla a tmy, u kterého byla měněna fáze a následně byl pozorován NAT rytmus. Výsledky ukazují, že synchronizace světlem nastává v P6, ale světelná synchronizace zcela nahradí matku až v P8 (Duncan a kol., 1986).

U dospělých jedinců světlo indukuje expresi genu *c-fos* pouze v době subjektivní noci (tzv. gate), to je v době, kdy světelné impulzy způsobují také fázové posuny cirkadiánní rytmicity (Kornhauser a kol., 1990; Rusak a kol., 1990; Colwell a Foster, 1992). Cirkadiánní „gating“ je předpokladem pro synchronizaci světlem a tmou. Ve studii Reppert a Weaver (1995) byl „gating“ popsán již v P2, ale ve studii Matějů a kol. (2009)<sup>i</sup> až v rozmezí P5-P10.

Ze studií vyplývá, že SCN je senzitivní ke světlu v den narození, ale během prvního postnatálního týdne se dovršuje jeho vývoj a s ním i mechanismus světelné synchronizace jeho vyvíjejících se rytmů.

## 7. VLIV MATERNÁLNÍ OBEZITY NA POSTNATÁLNÍ ONTOGENEZI CIRKADÁNNÍCH HODIN

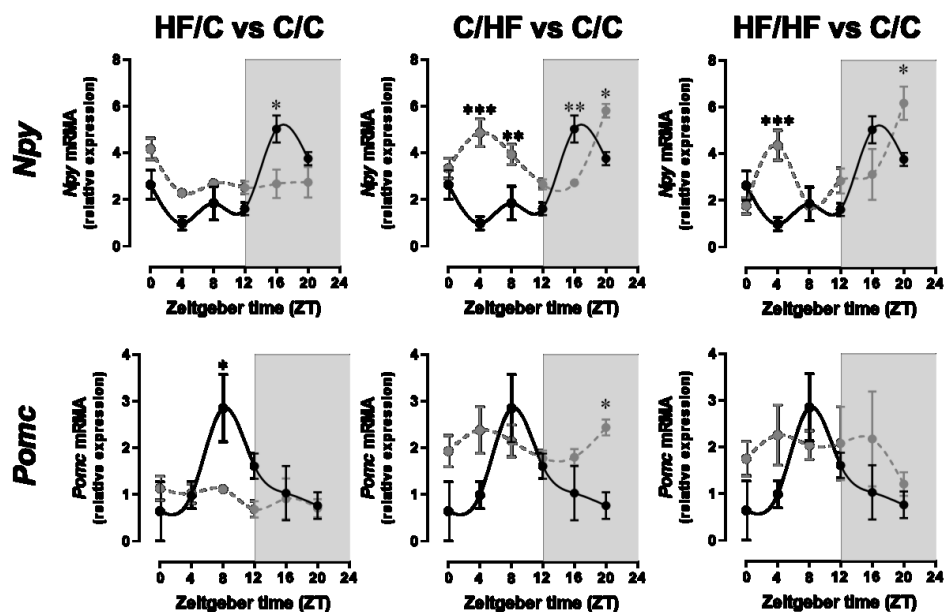
Prevalence obezity je v posledních letech velmi vysoká, celosvětově 13,7 % dospělých mužů a 21,5 % dospělých žen se potýká s obezitou (Thompson a kol., 2018). V USA má

nadváhu přibližně 64 % žen v reprodukčním věku, 35 % z nich je obézní a většina populace konzumuje nadbytek tuků v potravě. Problematický je výskyt obezity u gravidních žen, jelikož *in utero* prostředí a časné postnatální prostředí má dlouhodobý dopad na fyziologii i chování potomků (Thompson a kol., 2017). Ve studii Thompson a kol. (2017) byly využity modely nehumánních primátů (NHP; non-human primates), které jsou ke studiu vhodnější. Mají podobnou vývojovou ontogenezi mozku, placentární strukturu a rozvíjí celé spektrum metabolických chorob jako člověk (Thompson a kol., 2017). Pomocí HNP modelů bylo prokázáno, že *in utero* nadvýživa negativně ovlivňuje vývoj plodu, zvyšuje se aktivace zánětlivých cytokinů v placentě (Frias a kol., 2011) a hypotalamu (Grayson a kol., 2010) a také dochází ke snížené plasticitě  $\alpha$ -buněk v pankreatu (Comstock a kol., 2012).

Mezi metabolismem a denním cirkadiánním rytmem existuje úzké propojení, jehož porušení podporuje rozvoj obezity a metabolických onemocnění. Narušení cirkadiánních rytmů ovlivňuje zejména tkáň regulující metabolismus, jako jsou játra, kosterní svalstvo, hnědá a bílá tuková hmota. Režim příjmu potravy, druh diety či půst mohou upravit chod hodin v těchto tkáních. Expozice mateřské obezity narušuje dráhy navazující na aktivaci PPARa receptorů (peroxisome proliferator-activated receptor) a AMPK (cAMP-activated protein kinase), což jsou klíčové regulátory v  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin a chrání před vznikem obezity (Borengasser a kol., 2014). V této studii byla také zkoumána hypotéza, zdali mateřská obezita během nitroděložního vývoje a krátkodobá vysokotuká dieta HFD po odstavu mláděte, nenarušuje cirkadiánní rytmus a metabolismus jater potomků. Mateřská obezita sama o sobě neměla vliv na rytmy ani úroveň exprese *Cry*, *Per* *Clock* a *Bmal*, ale pokud byli potomci obézních matek krmeni HFD, byla hladina exprese těchto genů snížena. Potomci obézních matek krmeni HFD mají zhoršenou aktivaci  $\beta$ -oxidace mastných kyselin kvůli narušeným PPARa receptorům. Potomci obézních matek tedy nejsou schopni adekvátně mobilizovat lipidy. Dalším regulačním faktorem  $\beta$ -oxidace MK v játrech je SIRT3, který má u potomků obézních samic také sníženou expresi. Tyto fakta nám ukazují, že obezita matky zhoršuje dráhy zapojené do metabolismu jaterních lipidů (PPARa; SIRT3), což po odstavu zvyšuje u potomka pravděpodobnost vzniku nealkoholového tukového onemocnění jater a k rozvoji obezity v pozdějším věku.

Potomci primátů krmených HFD během březosti mají změněnou expresi hodinových genů již ve fetálních, tak i v juvenilních játrech. Potomci obézních samic hlodavců mají též změněnou expresi jaterních hodinových genů, což přispívá ke zhoršenému metabolismu. Stále ale nebylo zjištěno, zdali má mateřská obezita nebo HFD během raného vývoje vliv na hodiny

v hypotalamu. Proto byla vytvořena hypotéza, že dietou vyvolaná obezita během gestace myši by mohla být jednou z příčin rozvoje obezity změnou denních vzorců exprese hodinových genů a genů, které jsou zodpovědné v mozku za vznik chuti k jídlu. Byl proveden pokus, kdy bylo u potomků pozorováno, jaké množství potravy sní a jakou mají aktivitu během 24 hodin (cyklus LD12:12). Mláďata byla sledována každé 4 hodiny, zároveň s hladinami transkriptů hodinových genů a regulačních genů chuti k jídlu v SCN a ARC (nucleus arcuatus; viz níže). Kontrolní skupina myši (skupina C/C; potomci štíhlých samic na kontrolní dietě) konzumovala většinu potravy během temné části LD cyklu, což znamená, že vykazovala správný vzorec chování. Naopak mláďata obézních samic (HF/C skupina; potomci obézních samic na kontrolní dietě) přijímala potravu i během dne, což celkově převýšilo jejich příjem kalorií. Stejnou predispozici mají i jedinci, kteří jsou krmeni HFD (HF/HF skupina). Ve studii byla dále využita mláďata hubených samic, které byly krmeny HFD (C/HF skupina; Cleal a kol., 2019). Ve studii Cleal a kol. (2019) bylo tedy poprvé prokázáno, že zvýšený denní příjem potravy je následek zvýšené aktivity krmení jak ve dne, tak v noci. Vyšší příjem potravy měli vždy potomci, kteří byli na HFD, bez ohledu na metabolický stav matky (štíhlá/obézní). Zvýšená aktivita příjmu potravy ale stále převládala v noční době, a to jak u potomků obézních samic krmených HFD, tak i u obézních samic krmených kontrolní dietou. Noční aktivita byla ale u skupin nižší (obrázek 4). Zvýšený příjem kalorií během dne a snížený energetický výdej v noci by mohly přispívat k obezitě potomků, proto se tým zaměřil na sledování nervových drah, které regulují aktivitu a příjem potravy, se zaměřením na SCN a ARC, aby zjistili, jestli obezita během gestace a krmení HFD po odstavení, mění vzorce genové exprese v těchto hypotalamických jádrech. Pozorována byla rytmická exprese *Npy* a *Pomc* v ARC. U kontrolních C/C potomků měl *Npy* nejvyšší amplitudu během časné subjektivní noci. Což je přesný opak exprese u skupiny potkanů C/HF. Ti měli nejvyšší amplitudu *Npy* před příchodem tmy, nebo těsně po příchodu světla. Ale nejvyšší amplitudu v expresi *Pomc* vykazovaly oba studijní potkani stejně, a to během dne.



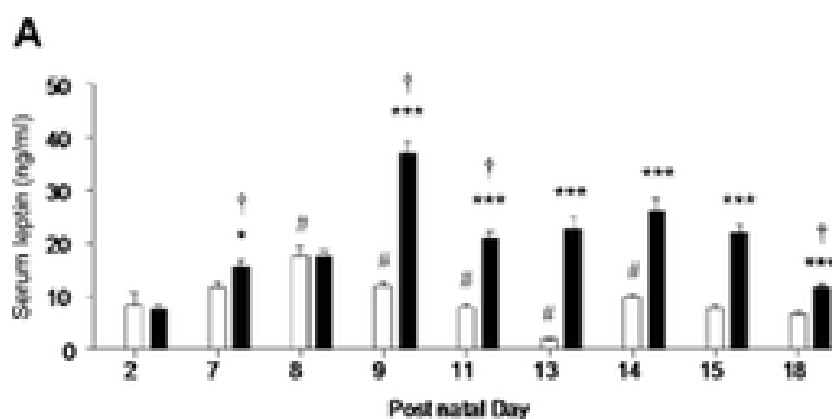
Obrázek 4 – Hladiny transkriptů genů *Npy* a *Pomc* stanovené z tkání ARC každé 4 hodiny u 15-týdenních mláďat, C/C mláďata – hubených matek na kontrolní dietě (černé čáry); HF/C mláďata – obézních matek na kontrolní dietě (šedivé čáry); C/HF mláďata – hubených matek s HFD; HF/HF mláďata – obézní matky s HFD (Cleal a kol., 2019).

### 7.1. Obezita a další faktory podmiňující vznik metabolických poruch u potomků

Udržování cirkadiálních rytmů v SCN je zcela zásadní pro optimální integraci nervových drah s ARC regulujících příjem potravy a aktivitu. Perinatální expozice mateřské obezitě je spojována s reorganizací těchto drah. Změny na úrovni transkriptů *Per2* a *Cry2* v SCN, které tvoří dimer a inhibují CLOCK:BMAL1, vedou k celkové poruše funkce cirkadiálního systému. To pak v důsledku může ohrozit integraci nervových drah regulující právě příjem potravy a aktivitu, což zvyšuje pozdější riziko vzniku obezity a s ní spojené metabolické dysfunkce u potomků. (Cleal a kol., 2019). Mezi mechanismy, které v těhotenství a během kojení zvyšují riziko metabolických poruch u potomků patří: a) změněný vývoj hypotalamu v kritických obdobích vývojové plasticity (změny v mateřské stravě mohou vést ke změnám ve vedení neuroendokrinních drah v hypotalamu, které regulují energetickou rovnováhu a chuť k jídlu u potomků b) hormonální faktory, které mohou nadměrnou výživou matky časně vývojově malprogramovat metabolismus včetně inzulinu, leptinu a ghrelinu. V této souvislosti může mateřská obezita také modifikovat funkci hematoencefalické bariéry, s pozměněnou organizací a prostupností pro tyto hormonální faktory, jenž směřují k ARC (shrnutí v Reynolds a kol., 2017).

### 7.1.1. ARC a regulace příjmu potravy

ARC slouží k regulaci rovnováhy mezi příjmem potravy a výdejem energie prostřednictvím dvou orexigenních proteinů: neuropeptidu Y (NPY), proteinu příbuzného Agouti-related protein (AgRP) a dvou anorexigenních peptidů: proopiomelanokortinu (POMC) a CART (cocaine-and amphetamine-regulated transcript). Neurony ARC mají propojení s ostatními částmi mozku, ale pro metabolismus je zásadní spojení s paraventriculárním jádrem (PVN; shrnuto v Zambrano a Nathanielsz, 2013; Cleal a kol., 2019). SCN je ve spojení s ARC za účelem řízení cirkadiálního rytmu v příjmu potravy (Cleal a kol., 2019). Spojení SCN a ARC se vytváří u mláďat potkana během prvních třech týdnů života současně s vysokými hladinami leptinu v periferní krvi. U mláďat kontrolních matek trvá maximální hladina leptinu 4–5 dní po narození, ale mláďata obézních matek mají v plazmě odlišný vrchol leptinu, má vyšší hladinu. Ale stejně jako u kontrolních jedinců se jeho hladina leptinu nezvyšuje po P9 a spíše klesá v dalších vývojových stádiích (obrázek 5; Kirk a kol., 2009). Mateřská obezita, která byla navozena HFD před a během březosti mění signalizační funkce leptinu, inzulinu a zároveň expresi orexigenních a anorexigenních peptidů ve fetálním hypotalamu potkanů (Gupta a kol., 2009). Féty vykazují zvýšené hladiny mRNA leptinu a NPY, což je známkou toho, že fetý exprimují orexigenní peptidy, což může mít souvislost s hyperfágií, která se přenáší do rozvoje obezity v postnatálním životě (shrnuje v Zambrano a Nathanielsz, 2013). Za fyziologické situace, pokud nastává nárůst tuků, tak se zvyšuje i hladina leptinu a inzulinu prostřednictvím aktivace neuronů POMC a následnou inhibicí NPY a peptidu souvisejícího s AgRP. Vzniká tak negativní zpětnovazebná smyčka, která reguluje příjem a zabraňuje obezitě. (shrnuje v Reynolds a kol., 2017).



Obrázek 5 – Hladiny leptinu v séru mláďat potkanů. Kontrolní jedinci představují bílé sloupce a plně sloupce obézní jedince (převzato ze Zambrano a Nathanielsz, 2013)

Studie odhalily význam cirkadiánní funkce integrace ARC s SCN, která řídí každodenní změny hladin *Npy* a *Pomc* pro regulaci příjmu potravy. Pokud je zvýšená exprese *Npy*, mohou myši přijímat více kalorií během noci, zatímco zvýšená hladina transkriptů *Pomc* může mít za následek inhibici příjmu potravy během dne. Chronické krmení HFD extrémně snížilo počet POMC neuronů, což stačí ke zvýšení krmení a velkému nárůstu tělesné hmotnosti (Cleal a kol., 2019).

#### 7.1.2 Zánět a vliv obezity na neurální vývoj

Mateřský metabolický stav a typ stravování během gravidity má vliv na budoucí riziko rozvoje metabolických onemocnění u potomstva. Gestační faktory, jako je zvýšený přírůstek tělesné hmotnosti matky, obezita a narušený metabolismus glukosy, mohou rovněž ovlivnit vývoj mozku potomků, což může mít dopad i na vyšší riziko vzniku neuropsychiatrických poruch (Rodriguez a kol., 2008). Perinatální výživa má též velký vliv na neurální vývoj u dětí – vystavení plodu *in utero* „western diet“ zvyšuje riziko neuropsychiatrických poruch, jako je ASD (porucha autistického spektra), ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou) či schizofrenie (Rodriguez a kol., 2008; Rodriguez, 2010; Buss a kol., 2012). V preklinických animálních studiích bylo zjištěno, že fetální expozice obezitě indukované dietou má za následek nervové přeprogramování v mnoha oblastech mozku a neuroendokrinních systémech. Neurovývojové a behaviorální aberace vyvolané dietou jsou ve spojení se zánětlivou odpovědí nervového systému (Poon a kol., 2016).

Zánět je považován za klíčový mechanismus podílející se na programování plodu, protože je rozsáhle zapojen do patofyziologie obezity, cukrovky a vysokého krevního tlaku (Thompson a kol., 2018). Chronické metabolické stavy vyvolávají systémový zánět a mění mikroprostředí, což má za následek hypertrofní růst, oxidativní stres, hypoxii, změněnou regulaci lipidů a metabolismu glukosy (shrnutí v Monteiro a Azevedo, 2010). Zánět v děloze může být přenesen z matky na plod (Burns a kol., 2015). Bylo například prokázáno, že dlouhodobá expozice HFD a obezita zvyšují faktory podporující odumírání adipocytů, které zvyšují koncentraci extracelulárních volných mastných kyselin, inzulinovou rezistenci a potřebu protizánětlivé funkce ATM (aktivovaný makrofág tukové tkáně; Thompson a kol., 2018).

#### 7.1.3. Genetické a stravovací faktory podmiňující vznik obezity u potomků

Podle genetických studií je prokázáno, že BMI dětí koreluje více s BMI matky než otcem, což svědčí o tom, že mimo genetických faktorů může k rozvoji obezity u potomků

příspěť i *in utero* prostředí (Danielzik a kol., 2002). Expozice mateřské obezité *in utero* vede opět k programování metabolismu, což má za následek zvýšenou náchylnost k obezitě potomků. Náchylnost k obezitě potomků ale závisí i na několika faktorech: načasování, stupeň a povaha kalorického omezení, povahy postnatální stravy a na zkoumaném animálním modelu (Shankar a kol., 2008). Ve studiích. Khan a kol. (2004, 2003 a 2005) bylo zjištěno u potkanů, že konzumace stravy s vysokým obsahem sádla od 10 dnů před početím až po odstavu vede u potomků do 6 měsíců k hyperinzulémii, adipozitě, zvýšené hypertenzi a endoteliální dysfunkci.

#### 7.1.4. Role klíčových hormonů a molekul v rozvoj obezity

Obezita se často vyvine u potomků, jejichž matka byla krmena HFD v kombinaci s hyperfágií a má pozmeněný hypotalamický vývoj, který se odráží ve změnách exprese klíčových hormonů (inzulin, ghrelin atp.) Leptin a inzulin jsou neurotrofní látky, tudíž za nepříznivého vývoje mohou podpořit změny v jejich dostupnosti během vývojové plasticity. Ale obézní mateřské prostředí má vliv na změnu rozvoje centrálních drah regulujících chuť k jídlu a také energetickou bilanci. Nejvíce pokusů bylo provedeno na hlodavcích, především potkanech. Lidský a hlodavčí vývoj neuronálních drah, které regulují energetickou bilanci a kontrolují chuť k jídlu, je ale výrazně odlišný (Sullivan a kol., 2011). U hlodavců probíhá v novorozeneckém stadiu, ale u člověka v období prenatalním (shrnuto v Grove a kol., 2005). V pokusech ale i přes tyto rozdíly jsou výsledky paralelní s většími zvířaty.

Podle práce Kirka a kol. (2009), je u novorozených obézních potkanů detekovatelný dlouhotrvající vzestup leptinu, též se u nich vyskytuje hyperlipidemie a mají paralelně zvýšenou hypotalamickou *Pomc* mRNA a sníženou expresi *Npy* (Chen a kol., 2008).

HFD u matek může podporovat proliferaci neuroepitheliálních a neuronálních prekurzorů v hypotalamu během vývoje *in utero*. Poté následuje diferenciaci a proliferaci neuronů, které následně migrují do hypotalamu. V hypotalamu dochází k dominanci těchto nově vytvořených neuronů, které exprimují orexigenní peptidy (Chang a kol., 2008). Zvýšená neurogeneze propojená s hyperlipidemií, může z dlouhodobého hlediska způsobit změny na fyziologické a behaviorální úrovni, které se u potomstva objeví po odstavu, včetně hyperfagie, preference tuku v potravě a zvýšení tělesné hmotnosti (shrnuto v Reynolds a kol., 2017). Peptidy regulující příjem potravy a chuť k jídlu (ghrelin, glukagon, peptid YY, cholecystokinin a nesfastin-1) jsou produkovány GI traktem prostřednictvím osy spojující mozek a střevo. Narušení této regulace může být základem pro programované metabolické

poruchy, včetně obezity. Ghrelin má podíl na homeostáze prostřednictvím působení v ARC a působí i na neurony NPY a AgRP. Dráhy v hypotalamu s citlivostí ke ghrelinu jsou regulovány prostřednictvím koncentrace inzulinu a leptinu (Hewson a kol., 2002). Ghrelin zprostředkovává růst nervových vláken v ARC během prvních dnů života novorozence, pokud ale dojde ke změnám v hladinách ghrelinu během vývoje, může to mít dopad na zvýšenou adipozitu v dospělosti (Steculorum a kol., 2015).

Jak již bylo zmíněno výše, mozek hlodavců dozrává několik dní po narození, proto má veliký vliv sání mléka, které je primárním zdrojem živin po narození. Pokud je obsah látek v mléku během sání změněno, má velký vliv na dozrávání hypotalamu, které může být zprostředkováno změnami koncentrací mléčných hormonů. Novorozenci potkanů obézních matek vykazují předčasný nárůst cirkulujícího inzulinu paralelně s odlišnostmi v neonatálním nárůstu leptinu, který má zvýšenou expresi mRNA ve viscerální tukové tkáni (Kirk a kol., 2009). Prodloužené uvolňování vysokých koncentrací leptinu novorozenými potkany vedlo k leptinové rezistenci a trvalým účinkům na hypotalamickou funkci zahrnující ARC a PVN (Purcell a kol., 2011).

## 7.2. Důsledky obezity u matky v průběhu těhotenství/březosti na život potomka

Obezita matky během těhotenství a kojení má dopad na několik metabolických faktorů u jejich potomků. Řadí se mezi ně zvýšená tělesná hmotnost, tuková hmota se sníženou citlivostí na inzulin, zvýšená hladina glukosy a triacylglyceridů v krvi, zvýšená depozice lipidů a poruchy metabolismu mastných kyselin v játrech dospělých, zvýšené hladiny leptinu a hypotalamické změny neuropeptidů regulujících chuť k jídlu (shrnuto v Zambrano a Nathanielsz, 2013). Vliv mateřské obezity vyvolaný dietou s vysokým obsahem tuků („western diet“) byl studován u hlodavců (Gupta a kol., 2009; Kirk a kol., 2009; Zambrano a kol., 2010) i primátů (Bayol a kol., 2010, Bouanane a kol., 2010). Výsledky těchto studií prokázaly, že u obou druhů mění mateřská obezita metabolismus jater u potomků. „Western diet“ vyvolává nealkoholické ztučnění jater v dospělosti. Samčí potomci vykazovaly jaterní steatózu indukovanou změnou jaterní exprese genů spojených s citlivostí na inzulin se zvýšenou lipogenezí a oxidací lipidů. Naopak samičí potomci vykazovaly genovou expresi, která se rovnala jaterní inzulinové rezistenci (Bayol a kol., 2010). Navíc potomci potkaních matek s obezitou měli zvýšenou koncentraci glukosy, inzulinu, leptinu, VLDL (very-low-density lipoprotein), apolipoproteinu B100, hladin lipidů a došlo u nich i k trvalému snížení jaterní  $\beta$ -oxidace a zvýšení v jaterní lipogenezi (shrnuto v Zambrano a Nathanielsz, 2013). Ve studii McCurdy a kol. (2009) se zaměřili na důsledek HFD a obezity matek u potomků



nehumánních primátů, kteří byli mírně omezeni v růstu. Tito potomci vykazovali ztučněná játra, zvýšené triacylglyceridy, PEPCK (fosfoenolpyruvát-karboxykinasa) a měli zvýšený oxidační stres.

V souhrnu mateřská obezita a HFD zvyšuje riziko vzniku neuropsychiatrických poruch či schizofrenie, inzulinové rezistence, adipozitu, hypertenzi a endotelialní dysfunkci. U dospělých potomků se také projevuje hyperfágie, preference tuků ve stravě, zároveň mají zvýšenou tělesnou hmotnost a vyšší pravděpodobnost rozvoje obezity (viz výše).

## 8. ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout všechny současné informace ohledně vlivu obezity matky na SCN, periferní hodiny a tkáně zapojených do metabolismu, zároveň jsem se v práci i krátce zaměřila na ontogenezi cirkadiálního systému a metabolických tkání.

U potkanů se samotná SCN začínají vyvíjet v E14, kdy vznikají samostatné neurony a tento proces trvá přibližně do E17. Z morfologického hlediska je ale vývoj dokončen postupně do P10, kdy je zároveň dokončena i synaptogeneze. Naopak samotná ontogeneze periferních oscilátorů jater a střev je dokončena později, kdy jsou detekovatelné všechny hladiny transkriptů hodinových genů, což je u potkana v P30. Ontogeneze tkání zapojených do metabolismu je ale dlouhý proces, při kterém se funkce a morfologie orgánů mění až do úplného odstavu od matky. Matka má velmi silný synchronizační účinek na vyvíjející se cirkadiální hodiny jak v prenatálním, tak časném postnatálním období. Hodiny v SCN jsou sice ke světlu citlivé den po narození, ale světlo je schopno je synchronizovat v P8. Do té doby je matka hlavním synchronizačním stimulem. Podle všech dosavadních studií obezita matky či dietou-indukovaná obezita ovlivňuje expresi genů cirkadiálních hodin v SCN. Dochází tak k narušení cirkadiálních rytmů, které jsou zcela zásadní pro příjem potravy a pro aktivitu. K tomuto narušení dochází již v uterinním prostředí.

Obezitou navozená desynchronizace cirkadiálních hodin matek má desynchronizační vliv i na metabolismus jater a metabolického systému u potomků. Je jasně prokazatelné, že riziko onemocnění v pozdějším věku se zvyšuje u plodů obézních matek, které během vývojového programování poskytují nevhodné prostředí. Navíc důkazy ze studií propojují obezitu matek se zvýšeným rizikem rozvoje obezity a souvisejících kardiometabolických poruch u potomstva v dospělosti. Interakce metabolického stavu matky a genetické predispozice jedince jsou považovány za primární mediátory v etiologii současné epidemie obezity.

## 9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

---

ABIZAID A., LIU Zhong-Wu, ANDREWS Z. B., SHANABROUGH M., BOROK E., ELSWORTH J. D., ROTH R. H., SLEEMAN M. W., PICCIOTTO M. R., TSCHÖP M. H., GAO Xiao-Bing, HORVATH T. L., Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite, *Journal of Clinical Investigation*, 2006, roč. 116, č. 12, s. 3229–3239

ABRAHAMSON E. E. a R. Y. MOORE, Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections, *Brain Research*, 2001, roč. 916, č. 1–2, s. 172–191

AN S., HARANG R., MEEKER K., GRANADOS-FUENTES D., TSAI C. A., MAZUSKI C., KIM J., DOYLE 3rd F. J., PETZOLD L. R., HERZOG E. D., A neuropeptide speeds circadian entrainment by reducing intercellular synchrony, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, roč. 110, č. 46, s. E4355–4361

ASHTON A., FOSTER R. G. a JAGANNATH A., Photic Entrainment of the Circadian System: REVIEW, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, roč. 23, č. 2, s. 729

ATON S. J., HUETTNER J., STRAUME M., HERZOG E. D., GABA and Gi/o differentially control circadian rhythms and synchrony in clock neurons, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, roč. 103, č. 50, s. 19188–19193

BALSALOBRE A., BROWN S. A., MARCACCI L., TRONCHE F., KELLENDONK C., REICHARDT H. M., SCHÜTZ G., SHIBLER U., Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science (New York, N.Y.)*. 2000, roč. 289, č. 5488, s. 2344–2347

BAYOL, S. A., SIMBI B. H., FOWKES R. C., STICKLAND N. C., A maternal „junk food" diet in pregnancy and lactation promotes nonalcoholic Fatty liver disease in rat offspring, *Endocrinology*, 2010, roč. 151, č. 4, s. 1451–1461

BEDROSIAN, T. A., FONKEN L. K. a NELSON R. J., Endocrine Effects of Circadian Disruption-REVIEW, *Annual Review of Physiology*, 2016, roč. 78, s. 109–131

BEGEMANN K., NEUMANN A.-M. a OSTER H., Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain-REVIEW, *Acta Physiologica*, 2020, roč. 229, č. 1, s. e13446

BENDER M., DRAGO J. a RIVKEES S. A., D1 receptors mediate dopamine action in the fetal suprachiasmatic nuclei: studies of mice with targeted deletion of the D1 dopamine receptor gene, *Brain Research. Molecular Brain Research*, 1997, roč. 49, č. 1–2, s. 271–277

BERMON S., PETRIZ B., KAJENIE A., PRESTES J., CASTELL L., FRANCO O. L., The microbiota: an exercise immunology perspective-REVIEW, *Exercise Immunology Review*, 2015, roč. 21, s. 70–79

BORENGASSER, S. J., KANG P., FASKE J., GOMES-ACEVEDO H., BLACKBURN M. L., BADGER T. M., SHANKAR K., High Fat Diet and In Utero Exposure to Maternal Obesity Disrupts Circadian Rhythm and Leads to Metabolic Programming of Liver in Rat Offspring, *PLoS ONE*, 2014, roč. 9, č. 1, s. e84209

BOUANANE S., MERZOUK H., BENKALFAT N. B., SOULIMANE N., MERZOUK S. A., GRESTITI J., TESSIER CH., NARCE M., Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2010, roč. 59, č. 12, s. 1701–1709

BRANCACCIO M., MAYWOOD E. S., CHESHAM J. E., LOUDON A. S. I., HASTINGS M.H., A Gq-Ca<sup>2+</sup> axis controls circuit-level encoding of circadian time in the suprachiasmatic nucleus, *Neuron*, 2013, roč. 78, č. 4, s. 714–728

BRONSTEIN D. M., HAAK K.A., TORRES G., LYTLE L.D., Light-induced changes in pineal gland N-acetyltransferase activity: developmental aspects, *Neuroendocrinology*, 1990, roč. 51, č. 2, s. 139–146

BROWN S. A., ZUMBRUNN G., FLEURY-OLELA F., PREITNER N., SHIBLER U., Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks, *Current biology*, 2002, roč. 12, č. 18, s. 1574–1583.

- 
- BUDDINGTON, R. K. a DIAMOND J. M., Ontogenetic development of monosaccharide and amino acid transporters in rabbit intestine, *The American Journal of Physiology*, 1990, roč. 259, č. 4 Pt 1, s. G544-55
- BUDDINGTON, R. K. a SANGILD P. T., Companion animals symposium: development of the mammalian gastrointestinal tract, the resident microbiota, and the role of diet in early life—REVIEW, *Journal of Animal Science*, 2011, roč. 89, č. 5, s. 1506–1519
- BUHR E. D., YOO S.-H. a TAKAHASHI J. S., Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators, *Science (New York, N.Y.)*, 2010, roč. 330, č. 6002, s. 379–385
- BURNS CH., HALL S. T., SMITH R., BLACKWELL C., Cytokine Levels in Late Pregnancy: Are Female Infants Better Protected Against Inflammation?, *Frontiers in Immunology*, 2015, roč. 6, s. 318
- BUSINO L., BASSERMANN F., MAIOLICA A., LEE CH., NOLAN P. M., GODINHO S. I. H., DRAETTA G. F., PAGANO M., SCFFbx13 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins, *Science (New York, N.Y.)*, 2007, roč. 316, č. 5826, s. 900–904
- BUSS C., ENTRINGER S., DAVIS E. P., HOBEL C. J., SWANSON J. M., WADHWA P. D., SANDMAN C. A., Impaired executive function mediates the association between maternal pre-pregnancy body mass index and child ADHD symptoms, *PloS One*, 2012, roč. 7, č. 6, s. e37758
- CLEAL J. K., BRUCE K. D., SHEARER J. L., THOMAS H., PLUME J., GREGORY L., SHEPARD J. N., SPIERS-FITZGERALD K. L., MANI R., LEWIS R. M., LILLYCROP K. A., HANSON M. A., BYRNE CH. D., CAGAMPANG F. R., Maternal Obesity during Pregnancy Alters Daily Activity and Feeding Cycles, and Hypothalamic Clock Gene Expression in Adult Male Mouse Offspring, *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, roč. 20, č. 21, s. 5408
- COLWELL C. S. a FOSTER R. G., Photic regulation of Fos-like immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus of the mouse, *The Journal of Comparative Neurology*, 1992, roč. 324, č. 2, s. 135–142
- ČEČMANOVÁ V., HOUDEK P., ŠUCHMANOVÁ K., SLÁDEK M., SUMOVÁ A., Development and Entrainment of the Fetal Clock in the Suprachiasmatic Nuclei: The Role of Glucocorticoids, *Journal of Biological Rhythms*, SAGE Publications Inc, 2019, roč. 34, č. 3, s. 307–322
- DAAN S. a PITTENDRIGH C. S., A Functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents, *Journal of comparative physiology*, 1976, roč. 106, č. 3, s. 253–266.
- DALLMAN M. F., PECORARO N., AKANA S. F., LA FLEUR S. E., GOMEZ F., HOUSHYAR H., BELL M. E., BHATNAGAR S., LEUGERO K. D., MANALO S., Chronic stress and obesity: a new view of „comfort food“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, roč. 100, č. 20, s. 11696–11701
- DAMIOLA F., MINH N. L., PREITNER N., KORNMANN B., FLEURY-OLELA F., SCHIBLER U., Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus, *Genes & Development*, 2000, roč. 14, č. 23, s. 2950–2961
- DANIELZIK S., LANGNÄSE K., MAST M., SPETHMANN C., MÜLLER M. J., Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children, *European Journal of Nutrition*, 2002, roč. 41, č. 3, s. 132–138
- DAVIS, F. C. a GORSKI R. A., Development of hamster circadian rhythms: role of the maternal suprachiasmatic nucleus, *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 1988, roč. 162, č. 5, s. 601–610
- DAVIS, F. C. a MANNION J., Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections to the mother, *The American Journal of Physiology*, 1988, roč. 255, č. 3 Pt 2, s. R439-448
- DENT G. W., OKIMOTO D. K., SMITH M. A., LEVINE S., Stress-induced alterations in corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the paraventricular nucleus during ontogeny, *Neuroendocrinology*, 2000, roč. 71, č. 6, s. 333–342

- 
- DENT, G. W., SMITH M. A. a LEVINE S., Rapid induction of corticotropin-releasing hormone gene transcription in the paraventricular nucleus of the developing rat, *Endocrinology*, 2000, roč. 141, č. 5, s. 1593–1598
- DIBNER CH., SCHIBLER U. a ALBRECHT U., The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks-REVIEW, *Annual Review of Physiology*, 2010, roč. 72, s. 517–549
- DING G., GONG Y., ECKEL-MAHAN K., SUN Z., Central Circadian Clock Regulates Energy Metabolism-REVIEW, *Advances in experimental medicine and biology*, 2018, roč. 1090, s. 79–103
- DOI R., OISHI K. a ISHIDA N., CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of *Gys2*, *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, roč. 285, č. 29, s. 22114–22121
- DOMINGUEZ-BELLO M. G., COSTELLO E. K., CONTRERAS M., MAGRIS M., HIDALGO G., FIERER N., KNIGHT R., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, roč. 107, č. 26, s. 11971–11975
- DUFFIELD G. E. a EBLING F. J., Maternal entrainment of the developing circadian system in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*), *Journal of Biological Rhythms*, 1998, roč. 13, č. 4, s. 315–329
- DUNCAN M. J., BANISTER M. J. a REPERT S. M., Developmental appearance of light-dark entrainment in the rat, *Brain Research*, 1986, roč. 369, č. 1–2, s. 326–330
- ECKEL-MAHAN K. L., PATEL V. R., DE MATEO S., OROZCO-SOLIS R., CEGLIA N. J., SAHAR S., DILAG-PENILLA S., DYAR K. A., BALDI P., SASSONE-CORSI P., Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge, *Cell*, 2013, roč. 155, č. 7, s. 1464–1478
- EVANS J. A., LEISE T. L., CASTANO O., DAVIDSON A. J., Dynamic interactions mediated by nonredundant signaling mechanisms couple circadian clock neurons, *Neuron*, 2013, roč. 80, č. 4, s. 973–983
- FEILLET C. a ALBRECHT U., Clocks, Brain Function, and Dysfunction-REVIEW. In: ALBRECHT, Urs, ed., *The Circadian Clock*. New York, NY: Springer, 2010, s. 229–282. Protein Reviews
- FOSTER R. G., PROVENCIO I., HUDSON D., FISKE S., DE GRIP W., MENAKER M., Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd), *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 1991, roč. 169, č. 1, s. 39–50
- FREEMAN G. M. Jr., KROCK R. M., ATON S. J., THABEN P., HERZOG E. D., GABA networks destabilize genetic oscillations in the circadian pacemaker, *Neuron*, 2013, roč. 78, č. 5, s. 799–806
- FREYCHET L., RIZKALLA S. W., DESPLANQUE N., BASDEVANT A., ZIRINIS P., TCHOBROUTSKY G., SLAMA G., Effect of intranasal glucagon on blood glucose levels in healthy subjects and hypoglycaemic patients with insulin-dependent diabetes, *Lancet (London, England)*, 1988, roč. 1, č. 8599, s. 1364–1366
- FRIAS A. E., MORGAN T. K., EVANS A. E., RASANEN J., OH K. Y., THORNBURG K. L., GROVE K. L., Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of still birth in a nonhuman primate model of excess nutrition, *Endocrinology*, 2011, roč. 152, č. 6, s. 2456–2464
- FUCHS J. L. a MOORE R. Y., Development of circadian rhythmicity and light responsiveness in the rat suprachiasmatic nucleus: a study using the 2-deoxy[1-14C]glucose method, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980, roč. 77, č. 2, s. 1204–1208
- FURUTANI A., IKEDA Y., ITOKAWA M., NAHAGAMA H., OHTSU T., FURUTANI N., KAMAGATA M., YANG Z.-H., HIRASAWA A., TAHARA Y., SHIBATA S., Fish Oil Accelerates Diet-Induced Entrainment of the Mouse Peripheral Clock via GPR120, *PloS One*, 2015, roč. 10, č. 7, s. e0132472
- GALLEGO M. a VIRSHUP D. M., Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock-REVIEW, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, roč. 8, č. 2, s. 139–148

- 
- GAMBLE K., BERRY R., FRANK S. J., YOUNG M. E., Circadian clock control of endocrine factors-REVIEW, *Nature Reviews. Endocrinology*, 2014, roč. 10, č. 8, s. 466–475
- GAO Z., YIN J., ZHANG J., WARD R. E., MARTIN R. J., LEFEVRE M., CEFALU W. T., YE J., Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice, *Diabetes*, 2009, roč. 58, č. 7, s. 1509–1517
- GEKAKIS N., STAKNIS D., NGUYEN H. B., DAVIS F. C., WILSBACHER L. D., KING D. P., TAKAHASHI J.S., WEITZ C. J., Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism, *Science (New York, N.Y.)*, 1998, roč. 280, č. 5369, s. 1564–1569
- GLASER F. T. a STANEWSKY R., Temperature synchronization of the Drosophila circadian clock, *Current biology*, 2005, roč. 15, č. 15, s. 1352–1363
- GNOCCI D. a BRUSCALUPI G., Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications-REVIEW, *Biology*, 2017, roč. 6, č. 1, s. E10
- GOVINDARAJAN K., MACSHARRY J., SHANAHAN F., JOYCE S. A., GAHAN C. G. M., Unconjugated Bile Acids Influence Expression of Circadian Genes: A Potential Mechanism for Microbe-Host Crosstalk, *PLoS ONE*. 2016, roč. 11, č. 12, s. e0167319
- GRAYSON B. E., LEVASSEUR P. R., WILLIAMS S. M., SMITH M. S., MARKS D. L., GROVE K. L., Changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet, *Endocrinology*, 2010, roč. 151, č. 4, s. 1622–1632
- GREINER P., HOUDEK P., SLÁDEK M., SUMOVÁ A., Early rhythmicity in the fetal suprachiasmatic nuclei in response to maternal signals detected by omics approach, *PLoS biology*, 2022, roč. 20, č. 5, s. e3001637
- GROSSE, J. a DAVIS F. C., Transient entrainment of a circadian pacemaker during development by dopaminergic activation in Syrian hamsters, *Brain Research Bulletin*, 1999, roč. 48, č. 2, s. 185–194
- GROSSE J., VELICKOVIC A. a DAVIS F. C., Entrainment of Syrian hamster circadian activity rhythms by neonatal melatonin injections, *The American Journal of Physiology*, 1996, roč. 270, č. 3 Pt 2, s. R533-540
- GROSSE J., a DAVIS F. C., Melatonin Entrainment of the Restored Circadian Activity Rhythms of Syrian Hamsters Bearing Fetal Suprachiasmatic Nucleus Grafts, *The Journal of Neuroscience*, 1998, roč. 18, č. 19, s. 8032–8037
- GROVE K. L., GRAYSON B. E., GLAVAS M. M., XIAO X. O., SMITH M. S., Development of metabolic systems-REVIEW, *Physiology & Behavior*, 2005, roč. 86, č. 5, s. 646–660
- GUPTA A., SRINIVASAN M., THAMADILOK S., PATEL M. S., Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats, *The Journal of Endocrinology*, 2009, roč. 200, č. 3, s. 293–300
- HARMAR A. J., MARSTON H. M., SHEN S., SPRATT CH., WEST K. M., SHEWARD J. W., MORRISON CH. F., DORIN J. R., PIGGINS H. D., REUBI J. C., KELLY J. S., MAYWOOD E. S., HASTINGS M. H., The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei, *Cell*, 2002, roč. 109, č. 4, s. 497–508
- HASTINGS M., Circadian rhythms: peering into the molecular clockwork, *Journal of Neuroendocrinology*, 1995, roč. 7, č. 5, s. 331-340
- HATTAR S., LIAO H. W., TAKAO M., BERSON D. M., YAU K. W., Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science*. American Association for the Advancement of Science, 2002, roč. 295, č. 5557, s. 1065–1070
- HERZOG E. D., HERMANSTYNE T., SMYLLIE N. J., HASTINGS M. H., Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms-REVIEW, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2017, roč. 9, č. 1, s. a027706
- HERZOG E. D. a HUCKFELDT R. M., Circadian entrainment to temperature, but not light, in the isolated suprachiasmatic nucleus, *Journal of Neurophysiology*, 2003, roč. 90, č. 2, s. 763–770

---

HEWSON A. K., TUNG L. Y. C., CONNELL, TOOKMAN L., DICKSON S. L., The Rat Arcuate Nucleus Integrates Peripheral Signals Provided by Leptin, Insulin, and a Ghrelin Mimetic, *Diabetes*, 2002, roč. 51, č. 12, s. 3412–3419

HIROSHIGE T., HONMA K., WATANABE K., Prenatal onset and maternal modifications of the circadian rhythm of plasma corticosterone in blind infantile rats, *The Journal of Physiology*, 1982, roč. 325, s. 521–532

HOFFMANN K., Die relative Wirksamkeit von Zeitgebern, *Oecologia*, 1969, roč. 3, č. 2, s. 184–206

HONMA K., HONMA S., SHIRAKAWA T., HIROSHIGE T., Phase setting of circadian locomotor rhythm of infant rats, *The American Journal of Physiology*, 1987, roč. 252, č. 2 Pt 2, s. R256–261

HOUDEK P., POLIDAROVÁ L., NOVÁKOVÁ M., MATĚJŮ K., KUBÍK Š., SUMOVÁ A., Melatonin administered during the fetal stage affects circadian clock in the suprachiasmatic nucleus but not in the liver, *Developmental Neurobiology*, 2015, roč. 75, č. 2, s. 131–144

HOUDEK P., SUMOVÁ A., In vivo initiation of clock gene expression rhythmicity in fetal rat suprachiasmatic nuclei, *PloS One*, 2014, roč. 9, č. 9, s. e107360

HUANG N., CHELLIAH Y., SHAN Y., TAYLOR C. A., YOO S.-H., PARTCH C., GREEN C. B., ZHANG H., TAKAHASHI J. S., Crystal Structure of the Heterodimeric CLOCK:BMAL1 Transcriptional Activator Complex, *Science (New York, N.Y.)*, 2012, roč. 337, č. 6091, s. 189–194

CHALLET E., Keeping circadian time with hormones-REVIEW, *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2015, roč. 17 Suppl 1, s. 76–83

CHANG G.-Q., GAYSINSKAYA V., KARATAYEV O., LEIBOWITZ S. F., Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2008, roč. 28, č. 46, s. 12107–12119

CHEN H., SIMAR D., LAMBERT K., MERCIER J., MORRIS M. J., Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism, *Endocrinology*, 2008, roč. 149, č. 11, s. 5348–5356

INOUE S. T. a KAWAMURA H., Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic „island“ containing the suprachiasmatic nucleus, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1979, roč. 76, č. 11, s. 5962–5966.

ISOJIMA Y., OKUMURA N. a NAGAI K., Molecular mechanism of mammalian circadian clock-review, *Journal of Biochemistry*, 2003, roč. 134, č. 6, s. 777–784

JOSEPH J. J. a GOLDEN S. H., Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus.-REVIEW, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017, roč. 1391, č. 1, s. 20–34

KHAN I. Y., DEKOU V., DOUGLAS G., JENSEN R., HANSON M. A., POSTON L., TAYLOR P. D., A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring, *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2005, roč. 288, č. 1, s. R127–133

KHAN I., DEKOU V., HANSON M., POSTON L., TAYLOR P., Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring, *Circulation*, 2004, roč. 110, č. 9, s. 1097–1102

KHAN I. Y., TAYLOR P. D., DEKOU V., SEED P. T., LAKASING L., GRAHAM D., DOMINICZAK A. F., HANSON M. A., POSTON L., Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats, *Hypertension*, 2003, roč. 41, č. 1, s. 168–175

KIESSLING S., EICHELE G., OSTER H., Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag, *The Journal of Clinical Investigation*, 2010, roč. 120, č. 7, s. 2600–2609

- 
- KING D. P., ZHAO Y., SANGORAM A. M., WILSBACHER L. D., TANAKA M., ANTOCH M. P., STEEVES T. D., VITATERNA M. H., KORNHAUSER J. M., LOWREY P. L., TUREK F. W., J. S. TAKAHASHI, Positional Cloning of the Mouse Circadian Clock Gene, *Cell*, 1997, roč. 89, č. 4, s. 641–653
- KIRK S. L., SAMUELSSON A.-M., ARGENTON M., DHONYE H., KALAMATIANOS T., POSTON L., TAYLOR P. D., COEN C. W., Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring, *PloS One*, 2009, roč. 4, č. 6, s. e5870
- KORNHAUSER J. M., NELSON D. E., MAYO K. E., TAKAHASHI J. S., Photic and circadian regulation of c-fos gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus, *Neuron*, 1990, roč. 5, č. 2, s. 127–134
- KOVÁČIKOVÁ Z., SLÁDEK M., BENDO VÁ Z., ILLNEROVÁ H., SUMOVÁ A., Expression of Clock and Clock-Driven Genes in the Rat Suprachiasmatic Nucleus during Late Fetal and Early Postnatal Development, *Journal of Biological Rhythms*. SAGE Publications Inc, 2006, roč. 21, č. 2, s. 140–148
- KREEK, M. J. a KOOB G. F. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways-REVIEW, *Drug and Alcohol Dependence*, 1998, roč. 51, č. 1–2, s. 23–47
- KUME K., ZYLKA M. J., SRIRAM S., SHEARMAN L. P., WEAVER D. R., JIN X., MAYWOOD E. S., HASTINGS M. H., REPPERT S. M., mCRY1 and mCRY2 Are Essential Components of the Negative Limb of the Circadian Clock Feedback Loop, *Cell*, Elsevier, 1999, roč. 98, č. 2, s. 193–205
- LAHIRI K., VALLONE D., GONDI S. B., SANTORIELLO C., DICKMEIS T., FOULKES N. S., Temperature regulates transcription in the zebrafish circadian clock, *PLoS biology*, 2005, roč. 3, č. 11, s. e351
- LALL G. S., REVELL V. L., MOMIJI H., AL ENEZI J., ALTIMUS C. M., GÜLER A. D., AGUILAR C., CAMERON M. A., ALLENDER S., HANKINS M. W., LUCAS R. J., Distinct Contributions of Rod, Cone, and Melanopsin Photoreceptors to Encoding Irradiance, *Neuron*, 2010, roč. 66, č. 3, s. 417–428
- LEON M. Dietary control of maternal pheromone in the lactating rat, *Physiology & Behavior*, 1975, roč. 14, č. 3, s. 311–319
- LEPROULT R., COPINSCHI G., BUXTON O., VAN CAUTER E., Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening, *Sleep*, 1997, roč. 20, č. 10, s. 865–870
- LESAUTER J., HOQUE N., WEINTRAUB M., PFAFF D. W., SILVER R., Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, roč. 106, č. 32, s. 13582–13587
- LIN H. V., FRASSETTO A., KOWALIK E. J. Jr., NAWROCKI A. R., LU M. M., KOSINSKI J. R., HUBERT J. A., SZETO D., YAO X., FORREST G., MARSH D., Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms, *PloS One*, 2012, roč. 7, č. 4, s. e35240
- LIU Y., MERROW M., LOROS J. J., DUNLAP J. C., How temperature changes reset a circadian oscillator, *Science (New York, N.Y.)*, 1998, roč. 281, č. 5378, s. 825–829
- LIU A. C., WELSH D. K., KO C. H., TRAN H. G., ZHANG E. E., PRIEST A. A., BUHR E. D., SINGER O., MEEKER K., VERMA I. M., DOUYLE 3rd F. J., TAKAHASHI J. S., KAY S. A., Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network, *Cell*, 2007, roč. 129, č. 3, s. 605–616
- LIU, C. a REPPERT S. M., GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock, *Neuron*, 2000, roč. 25, č. 1, s. 123–128
- LÓPEZ M., SEOANE L., GARCÍA M. C., LAGO F., CASANUEVA F. F., SENARÍS R., DIÉGUEZ C., Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, roč. 269, č. 1, s. 41–45
- LUND J., ARENDT J., HAMPTON S. M., ENGLISH J., MORGAN L., M., Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica, *The Journal of Endocrinology*, 2001, roč. 171, č. 3, s. 557–564



---

LUŽNÁ V., HOUDEK P., LIŠKA K., SUMOVÁ A., Challenging the Integrity of Rhythmic Maternal Signals Revealed Gene-Specific Responses in the Fetal Suprachiasmatic Nuclei, *Frontiers in Neuroscience*, 2020, roč. 14, s. 613531

MALHOTRA K., KIM S. T., BATSCHAUER A., DAWUT L., SANCAR A., Putative blue-light photoreceptors from *Arabidopsis thaliana* and *Sinapis alba* with a high degree of sequence homology to DNA photolyase contain the two photolyase cofactors but lack DNA repair activity. *Biochemistry*. 1995, roč. 34, č. 20, s. 6892–6899

MANTZOROS CH. S., MAGKOS F., BRINKOETTER M., SIENKIEWICZ E., DARDENO T. A., KIM S.-Y., HAMNVIK O.-P. R., KONIARIS A.-R., Leptin in human physiology and pathophysiology-REVIEW, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 2011, roč. 301, č. 4, s. E567-584

MATEJŮ K., BENDO VÁ Z., EL-HENNAMY R., SLÁDEK M., SOSNIYENKO S., SUMOVÁ A., Development of the light sensitivity of the clock genes *Period1* and *Period2*, and immediate-early gene *c-fos* within the rat suprachiasmatic nucleus, *The European Journal of Neuroscience*, 2009, roč. 29, č. 3, s. 490–501

MAYWOOD E., CHESHAM J., O'BRIEN J. A., HASTINGS M. H., A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, roč. 108, č. 34, s. 14306–14311

MCCURDY C. E., BISHOP J. M., WILLIAMS S. M., GRAYSON B., E., SMITH M. S., FRIEDMAN J. E., GROVE K., L., Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates, *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, roč. 119, č. 2, s. 323–335

MEANEY M. J., Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations-REVIEW, *Annual Review of Neuroscience*, 2001, roč. 24, s. 1161–1192

MISTLBERGER R. E., ANTLE M. C., Entrainment of circadian clocks in mammals by arousal and food, *Essays in Biochemistry*, 2011, roč. 49, č. 1, s. 119–136

MOGHADAM A. A., MORAN T. H., DAILEY M. J., Alterations in circadian and meal-induced gut peptide levels in lean and obese rats, *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 2017, roč. 242, č. 18, s. 1786–1794

MOHAWK J. A., GREEN C. B., TAKAHASHI J. S., Central and peripheral circadian clocks in mammals-REVIEW, *Annual review of neuroscience*, 2012, roč. 35, s. 445–462

MOLDAVAN M., CRAVETCHI O., WILLIAMS M., IRWIN R. P., AICHER S. A., ALLEN CH. N., Localization and expression of GABA transporters in the suprachiasmatic nucleus, *The European Journal of Neuroscience*, 2015, roč. 42, č. 12, s. 3018–3032

MONTEIRO R. a AZEVEDO I., Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome-REVIEW, *Mediators of Inflammation*, 2010, roč. 2010, s. 289645

MOORE R. Y. a SPEH J. C., GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system, *Neuroscience Letters*, 1993, roč. 150, č. 1, s. 112–116

MOORE R. Y., SPEH J. C., LEAK R. K., Suprachiasmatic nucleus organization, *Cell and Tissue Research*, 2002, roč. 309, č. 1, s. 89–98

MOORE R. Y. a BERNSTEIN M. E., Synaptogenesis in the rat suprachiasmatic nucleus demonstrated by electron microscopy and synapsin I immunoreactivity, *The Journal of Neuroscience*, 1989, roč. 9, č. 6, s. 2151–2162

MULLINGTON J.M., CHAN J. L., VAN DONGEN H. P., SZUBA M. P., SAMARAS J., PRICE N. J., MEIER-EWERT H. K., DINGES D. F., MANTROZOS C. S., Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men, *Journal of Neuroendocrinology*, 2003, roč. 15, č. 9, s. 851–854

NOVÁKOVÁ M., SLÁDEK M., SUMOVÁ A., Exposure of pregnant rats to restricted feeding schedule synchronizes the SCN clocks of their fetuses under constant light but not under a light-dark regime, *Journal of*

---

*Biological Rhythms*, 2010, roč. 25, č. 5, s. 350–360

O'HARE E., SHAW D. L., TIERNEY K. J., E-M KIM, LEVINE A. S., SHEPHARD R. A., Behavioral and neurochemical mechanisms of the action of mild stress in the enhancement of feeding, *Behavioral Neuroscience*, 2004, roč. 118, č. 1, s. 173–177

OHTA H., HONMA S., ABE H., HONMA KEN-ICHI, Effects of nursing mothers on rPer1 and rPer2 circadian expressions in the neonatal rat suprachiasmatic nuclei vary with developmental stage, *The European Journal of Neuroscience*, 2002, roč. 15, č. 12, s. 1953–1960

OHTA H., HONMA S., ABE H., HONMA KEN-ICHI, Periodic absence of nursing mothers phase-shifts circadian rhythms of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of rat pups, *European Journal of Neuroscience*, 2003, roč. 17, č. 8, s. 1628–1634

OIKE H., NAGAI K., FUKUSHIMA T., ISHIDA N., KOBORI M., Feeding cues and injected nutrients induce acute expression of multiple clock genes in the mouse liver, *PLoS One*, 2011, roč. 6, č. 8, s. e23709

OLEJNÍKOVÁ L., POLIDAROVÁ L., BEHULIAK M., SLÁDEK M., SUMOVÁ A., Circadian alignment in a foster mother improves the offspring's pathological phenotype, *The Journal of Physiology*, 2018, roč. 596, č. 23, s. 5757–5775

PÁCHA J., Development of intestinal transport function in mammals-REVIEW, *Physiological Reviews*, 2000, roč. 80, č. 4, s. 1633–1667

PARTCH C. L., GREEN C. B., TAKAHASHI J. S., Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock-REVIEW, *Trends in cell biology*, 2014, roč. 24, č. 2, s. 90–99

PARK H.-K., AHIMA R. S., Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism-REVIEW, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2015, roč. 64, č. 1, s. 24–34

PEZÜK P., MOHAWK J. A., WANG L. A., MENAKER M., Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators, *Endocrinology*, 2012, roč. 153, č. 10, s. 4775–4783

POLIDAROVÁ L., OLEJNÍKOVÁ L., PAUŠLYOVÁ L., SLÁDEK M., SOTÁK M., PÁCHA J., SUMOVÁ A., Development and entrainment of the colonic circadian clock during ontogenesis, *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, roč. 306, č. 4, s. G346–356

POON K., ABRAMOVA D., HO H. T., LEIBOWITZ S., Prenatal fat-rich diet exposure alters responses of embryonic neurons to the chemokine, CCL2, in the hypothalamus, *Neuroscience*, 2016, roč. 324, s. 407–419

PORTER R. H. a DOANE H. M., Maternal pheromone in the spiny mouse (*Acomys cahirinus*), *Physiology & Behavior*, 1976, roč. 16, č. 1, s. 75–78

PREITNER N., DAMIOLA F., LOPEZ-MOLINA L., ZAKANY J., DUBOULE D., ALBRECHT U., SCHIBLER U., The orphan nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator, *Cell*, 2002, roč. 110, č. 2, s. 251–260

PROSSER R. A. a BERGERON H. E., Leptin phase-advances the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro, *Neuroscience Letters*, 2003, roč. 336, č. 3, s. 139–142

PURCELL R. H., SUN B., PASS L. L., POWER M. L., MORAN T. H., TAMASHIRO K. L. K., Maternal stress and high-fat diet effect on maternal behavior, milk composition, and pup ingestive behavior, *Physiology & Behavior*, 2011, roč. 104, č. 3, s. 474–479

RALPH M. R., FOSTER R. G., DAVIS F. C., MENAKER M., Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period, *Science (New York, N.Y.)*, 1990, roč. 247, č. 4945, s. 975–978

RAZZOLI M., PEARSON C., CROW S., BARTOLOMUCCI A., Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models-REVIEW, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017, roč. 76, č. Pt A, s. 154–162

REPPERT S. M., COLEMAN R. J., HEATH H. W., SWEDLOW J. R., Pineal N-acetyltransferase activity in 10-

---

day-old rats: a paradigm for studying the developing circadian system, *Endocrinology*, 1984, roč. 115, č. 3, s. 918–925

REPPERT S. M. a SCHWARTZ W. J., Maternal coordination of the fetal biological clock in utero, *Science (New York, N.Y.)*, 1983, roč. 220, č. 4600, s. 969–971

REPPERT S. M. a SCHWARTZ W. J., Maternal endocrine extirpations do not abolish maternal coordination of the fetal circadian clock, *Endocrinology*, 1986, roč. 119, č. 4, s. 1763–1767

REPPERT S. M. a SCHWARTZ W. J., The suprachiasmatic nuclei of the fetal rat: characterization of a functional circadian clock using <sup>14</sup>C-labeled deoxyglucose, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 1984, roč. 4, č. 7, s. 1677–1682

REPPERT S. M. a UHL G. R., Vasopressin messenger ribonucleic acid in supraoptic and suprachiasmatic nuclei: appearance and circadian regulation during development, *Endocrinology*, 1987, roč. 120, č. 6, s. 2483–2487

REPPERT S. M., WEAVER D. R., RIVKEES S. A., STOPA E. G., Putative melatonin receptors in a human biological clock, *Science (New York, N.Y.)*, 1988, roč. 242, č. 4875, s. 78–81

REPPERT S. M. a WEAVER D. R., Coordination of circadian timing in mammals-REVIEW, *Nature*, 2002, roč. 418, č. 6901, s. 935–941

REYNOLDS C. M., SEGOVIA S. A., VICKERS M. H., Experimental Models of Maternal Obesity and Neuroendocrine Programming of Metabolic Disorders in Offspring-REVIEW, *Frontiers in Endocrinology*, 2017, roč. 8, s. 245

RIBAS-LATRE A. a ECKEL-MAHAN K., Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health-REVIEW, *Molecular Metabolism*, 2016, roč. 5, č. 3, s. 133–152

RODRIGUEZ A., MIETTUNEN J., HENRIKSEN T. B., OLSEN J., OBEL J., TAANILA A., EBELING H., LINNET K. M., MOILANEN I., JÄRVELIN, Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts, *International Journal of Obesity (2005)*, 2008, roč. 32, č. 3, s. 550–557

RODRIGUEZ A., Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children, *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2010, roč. 51, č. 2, s. 134–143

ROENNEBERG T., KUMAR J. C., MERROW M., The human circadian clock entrains to sun time, *Current biology*, 2007, roč. 17, č. 2, s. R44–45

RUSAK B., ROBERTSON H. A., WISDEN W., HUNT S. P., Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus, *Science (New York, N.Y.)*, 1990, roč. 248, č. 4960, s. 1237–1240

RUTTER J., REICK M., MCKNIGHT S. L., Metabolism and the control of circadian rhythms-REVIEW, *Annual Review of Biochemistry*, 2002, roč. 71, s. 307–331

SAKAMOTO K. a ISHIDA N., Light-induced phase-shifts in the circadian expression rhythm of mammalian period genes in the mouse heart, *The European Journal of Neuroscience*, 2000, roč. 12, č. 11, s. 4003–4006

SAKAMOTO K., OISHI K., NAGASE T., MIYAZAKI K., ISHIDA N., Circadian expression of clock genes during ontogeny in the rat heart, *Neuroreport*, 2002, roč. 13, č. 10, s. 1239–1242

SATO T. K., PANDA S., MIRAGLIA L. J., REYES T. M., RUDIC R. D., MCNAMARA P., NAIK K. A., FITZGERALD G. A., KAY S. A., HOGENNESCH J. B., A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock, *Neuron*, 2004, roč. 43, č. 4, s. 527–537

SERÓN-FERRÉ M., TORRES C., PARRAGUEZ V. H., VERGARA M., VALLADARES L., FORCELLEDO M. L., CONSTANDIL L., VALENZUELA G., Perinatal neuroendocrine regulation. Development of the circadian time-keeping system-REVIEW, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, roč. 186, č. 2, s. 169–173

SHANKAR K., HARRELL A., LIU X., GILCHRIST J. M., RONIS M. J. J., BADGER T. M., Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and*

---

*Comparative Physiology*, 2008, roč. 294, č. 2, s. R528–R538

SHIBATA S. a MOORE R. Y., Development of a fetal circadian rhythm after disruption of the maternal circadian systém, *Brain Research*, 1988, roč. 469, č. 1–2, s. 313–317

SHIMOMURA H., MORIYA T., WAKAMATSU H., AKIYAMA M., MIYAKE Y., SHIBATA S., Differential daily expression of Per1 and Per2 mRNA in the suprachiasmatic nucleus of fetal and early postnatal mice, *The European Journal of Neuroscience*, 2001, roč. 13, č. 4, s. 687–693

SCHIBLER U., RIPPERGER J., BROWN S. A., Peripheral Circadian Oscillators in Mammals: Time and Food, *Journal of Biological Rhythms*, 2003, roč. 18, č. 3, s. 250–260

SCHWARTZ W. J., KLEIN, D. C., MOORE, R. Y. & REPPERT, S. M. (1991) in *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*, eds (Oxford Univ. Press, New York), str. 144–156

SKENE D., SKORNYAKOV E., CHOWDHURY N. R., GAJULA R. P., MIDDLETON B., SATTERFIELD B. C., PORTER K. I., VAN DONGEN H. P. A., GADDAMEEDHI S., Separation of circadian-and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, roč. 115, č. 30, s. 7825–7830

SLÁDEK M., JINDRÁKOVÁ Z., BENDO VÁ Z., SUMOVÁ A., Postnatal ontogenesis of the circadian clock within the rat liver, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, American Physiological Society, 2007, roč. 292, č. 3, s. R1224–R1229

SLÁDEK M., POLIDAROVÁ L., NOVÁKOVÁ M., PARKANOVÁ D., SUMOVÁ A., Early chronotype and tissue-specific alterations of circadian clock function in spontaneously hypertensive rats, *PloS One*, 2012, roč. 7, č. 10, s. e46951

SLÁDEK M., RYBOVÁ M., JINDRÁKOVÁ Z., ZEMANOVÁ Z., POLIDAROVÁ L., MRNKA L., O'NEILL J., PÁCHA J., SUMOVÁ A., Insight Into the Circadian Clock Within Rat Colonic Epithelial Cells, *Gastroenterology*, 2007, roč. 133, č. 4, s. 1240–1249

SLÁDEK M., SUMOVÁ A., KOVÁČIKOVÁ Z., BENDO VÁ Z., LAURINOVÁ K., ILLNEROVÁ, Insight into molecular core clock mechanism of embryonic and early postnatal rat suprachiasmatic nukleus, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, roč. 101, č. 16, s. 6231–6236

SPEH J. C. a MOORE R. Y., Retinohypothalamic tract development in the hamster and rat, *Brain Research, Developmental Brain Research*. 1993, roč. 76, č. 2, s. 171–181

STECULORUM S. M., COLLDEN G., COUPE B., CROIZIER S., LOCKIE S., ANDREWS Z. B., JAROSH F., KLUSSMANN S., BOURET S. G., Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits, *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, roč. 125, č. 2, s. 846–858

STOKKAN K. A., YAMAZAKI S., TEI H., SAKAKI Y., MENAKER M., Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding, *Science (New York, N.Y.)*, 2001, roč. 291, č. 5503, s. 490–493

SULLIVAN E. L., SMITH M. S., GROVE K. L., Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood, *Neuroendocrinology*, 2011, roč. 93, č. 1, s. 1–8

SUMMA K. C. a TUREK F. W., Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation-REVIEW, *Advances in Nutrition*, 2014, roč. 5, č. 3, s. 312S-319S

SUMOVÁ A., BENDO VÁ Z., SLÁDEK M., EL-HENNAMY R., MATĚJŮ K., POLIDAROVÁ L., SOSNIYENKO S., ILLNEROVÁ H., Circadian molecular clocks tick along ontogenesis-REVIEW, *Physiological Research*, 2008, s. S139–S148

TAHARA Y., OTSUKA M., FUSE Y., HIRAO A., SHIBATA S., Refeeding after fasting elicits insulin-dependent regulation of Per2 and Rev-erba with shifts in the liver clock, *Journal of Biological Rhythms*, 2011, roč. 26, č. 3, s. 230–240

TARQUINI R. a MAZZOCCOLI G., Clock Genes, Metabolism, and Cardiovascular Risk, *Heart Failure*

---

*Clinics*, 2017, roč. 13, č. 4, s. 645–655

TEICHBERG S., WAPNIR R. A., MOYSE J., LIFSHITZ F., Development of the neonatal rat small intestinal barrier to nonspecific macromolecular absorption. II. Role of dietary corticosterone, *Pediatric Research*, 1992, roč. 32, č. 1, s. 50–57

THIELS E., ALBERTS J. R., CRAMER C. P., Weaning in rats: II. Pup behavior patterns, *Developmental Psychobiology*, 1990, roč. 23, č. 6, s. 495–510

THOMPSON J. R., GUSTAFSSON H. C., DECAPO M., TAKAHASHI D. L., BAGLEY J. L., DEAN T. A., KIEVIT P., FAIR D. A., SULLIVAN E. L., Maternal Diet, Metabolic State, and Inflammatory Response Exert Unique and Long-Lasting Influences on Offspring Behavior in Non-Human Primates, *Frontiers in Endocrinology*, 2018, roč. 9, s. 161

THOMPSON J. R., VALLEAU J. C., BARLING A. N., FRANCO J. G., DECAPO M., BAGLEY J. L., SULLIVAN E. L., Exposure to a High-Fat Diet during Early Development Programs Behavior and Impairs the Central Serotonergic System in Juvenile Non-Human Primates, *Frontiers in Endocrinology*, 2017, roč. 8, s. 164

TROTT A. J., MENET J. S., Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1, *PLoS Genetics*, 2018, roč. 14, č. 1, s. e1007156

VAN CAUTER E., BLACKMAN J. D., ROLAND D., SPIRE J. P., REFETOFF S., POLONSKY K. S., Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep, *Journal of Clinical Investigation*, 1991, roč. 88, č. 3, s. 934–942

VANĚCEK J. a ILLNEROVÁ H., Effect of short and long photoperiods on pineal N-acetyltransferase rhythm and on growth of testes and brown adipose tissue in developing rats, *Neuroendocrinology*, 1985, roč. 41, č. 3, s. 186–191

VIELHABER E., EIDE E., RIVERS A., GAO Z. H., VIRSHUP D. M., Nuclear entry of the circadian regulator mPER1 is controlled by mammalian casein kinase I epsilon, *Molecular and Cellular Biology*, 2000, roč. 20, č. 13, s. 4888–4899

VISWANATHAN N., Maternal entrainment in the circadian activity rhythm of laboratory mouse (C57BL/6J), *Physiology & Behavior*, 1999, roč. 68, č. 1–2, s. 157–162

VISWANATHAN N. a DAVIS F. C., Single prenatal injections of melatonin or the D1-dopamine receptor agonist SKF 38393 to pregnant hamsters sets the offsprings' circadian rhythms to phases 180 degrees apart, *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 1997, roč. 180, č. 4, s. 339–346

VISWANATHAN N., WEAVER D. R., REPPERT S. M., DAVIS F. C., Entrainment of the fetal hamster circadian pacemaker by prenatal injections of the dopamine agonist SKF 38393, *The Journal of Neuroscience*, 1994, roč. 14, č. 9, s. 5393–5398

VOLKOW N. D., WISE R. A., BALER R., The dopamine motive system: implications for drug and food addiction-REVIEW, *Nature Reviews, Neuroscience*, 2017, roč. 18, č. 12, s. 741–752

VUONG H. E., PRONOVOST G., N., WILLIAMS D. W., COLEY E., J. L., SIEGLER E. L., QIU A., KAZANSTEV M., WILSON CH. J., RENDON T., HSIAO E. Y., The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice, *Nature*, 2020, roč. 586, č. 7828, s. 281–286

WEAVER D. R. a REPPERT S. M., Definition of the developmental transition from dopaminergic to photic regulation of c-fos gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus, *Brain Research Molecular Brain Research*, 1995, roč. 33, č. 1, s. 136–148

WEAVER D. R. a REPPERT S. M., Periodic feeding of SCN-lesioned pregnant rats entrains the fetal biological clock, *Brain Research. Developmental Brain Research*, 1989, roč. 46, č. 2, s. 291–296

WEAVER D. R., RIVKEES S. A., REPPERT S. M., D1-dopamine receptors activate c-fos expression in the fetal suprachiasmatic nuclei, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

---

1992, roč. 89, č. 19, s. 9201–9204

WEINERT D., Ontogenetic Development of the Mammalian Circadian System-REVIEW, *Chronobiology International*, 2005, roč. 22, č. 2, s. 179–205

WELSH D. K., TAKAHASHI S. J., KAY S. A., Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties-REVIEW, *Annual review of physiology*, 2010, roč. 72, s. 551–577

YAMAZAKI S., NUMANO R., ABE M., HIDA A., TAKAHASHI R., UEDA M., BLOCK G. D., SAKAKI Y., MENAKER M., TEI H., Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats, *Science (New York, N.Y.)*, 2000, roč. 288, č. 5466, s. 682–685

YANG X., LAMIA K. A., EVANS R. M., Nuclear receptors, metabolism, and the circadian clock-REVIEW, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 2007, roč. 72, s. 387–394

YANNIELLI P. C., MOLYNEUX P. C., HARRINGTON M. E., GOLOMBEK D. A., Ghrelin effects on the circadian system of mice, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2007, roč. 27, č. 11, s. 2890–2895

YATSUNENKO T., REY F. E., MANARY M. J., TREHAN I., DOMINIGUEZ-BELLO M. G., CONTRERAS M., MAGRIS M., HIDALGO G., BALDASSANO R. N., ANOHKIN A. P., HEATH A. C., WARNER B., REEDER J., KUCZYNSKI J., CAPORASO G. J., LOZUPONE C. A., LAUBER CH., CLEMENTE J. C., KNIGHTS D., KNIGHT R., GORDON J. I., Human gut microbiome viewed across age and geography, *Nature*, 2012, roč. 486, č. 7402, s. 222–227.

ZAKRZEWSKA K. E., CUSIN I., STRICKER- KRONGRAD A., BOSS O., RICQUIER D., JEANRENAUD B., Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat, *Diabetes*, 1999, roč. 48, č. 2, s. 365–370

ZAMBRANO E., MARTÍNEZ-SAMAYOA P. M., RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ G. L., NATHANIELSZ P. W., Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats, *The Journal of Physiology*, 2010, roč. 588, č. Pt 10, s. 1791–1799

ZAMBRANO E. a NATHANIELSZ P. W., Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: evidence from animal studies-REVIEW, *Nutrition Reviews*, 2013, roč. 71 Suppl 1, s. S42-54