

Abstrakt

Poruchy v rámci cirkadiánního, metabolického a imunitního systému přispívají ke vzniku metabolických onemocnění, včetně diabetu 2. typu. Cílem této disertační práce bylo prozkoumat vzájemné interakce mezi těmito třemi systémy ve vztahu k rozvoji metabolických poruch. Mnohé fyziologické procesy jsou u savců regulovány cirkadiánním systémem. Na molekulární úrovni jsou cirkadiánní hodiny v jednotlivých buňkách udržovány komplexem vzájemně propojených transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček. Cirkadiánní systém je hierarchicky uspořádán a skládá se z centrálních cirkadiánních hodin sídlících v suprachiasmatických jádrech (SCN) a z periferních oscilátorů, které se nacházejí v různých orgánech a tkáních, včetně pankreatu a složek vrozeného imunitního systému, jako jsou makrofágy a mikroglie. Centrální cirkadiánní hodiny synchronizují periferní oscilátory pomocí mnohočetných drah, včetně těch souvisejících se změnou metabolismu vlivem příjmu potravy, ke kterým jsou některé periferní oscilátory vysoce citlivé.

Rozpor mezi synchronizujícími signály pocházejícími z SCN a z příjmu potravy tak může vyvolat desynchronizaci mezi jednotlivými periferními oscilátory. Naše výsledky prokázaly, že režim obráceného a omezeného příjmu potravy (rRF z angl. reverse restricted feeding), kdy bylo jídlo dostupné pouze po omezenou dobu během neaktivní části dne, má rozdílný vliv na cirkadiánní hodiny v exokrinní a endokrinní tkáni pankreatu. Zatímco cirkadiánní hodiny v endokrinní tkáni se přizpůsobily času dostupnosti potravy, hodiny v exokrinní tkáni se staly zcela arytmičtějšími. Tento jev byl následkem protichůdné synchronizační signalizace dříve souběžných rytmů v krevních hladinách insulinu a kortikosteronu, které se důsledkem rRF časově rozpojily.

Změny v metabolismu také ovlivňují cirkadiánní hodiny v makrofázích. Mikroglie i makrofágy vykazují širokou škálu funkčních fenotypů. Vlastnosti jejich cirkadiánních hodin se dynamicky mění spolu se změnami jejich polarizace. Cirkadiánní hodiny v protizánětlivě polarizovaných makrofázích jsou navíc modulovány i aktivitou PPAR γ a procesem oxidace mastných kyselin.

Mikroglie hraje důležitou roli v udržování homeostázy v centrálním nervovém systému. Deplece mikroglíí z organotypických explantátů SCN narušuje robustnost a vytrvalost cirkadiánních rytmů generovaných centrálními hodinami. Přestože se cirkadiánní hodiny protizánětlivě polarizovaných mikroglíí nezdají být regulované aktivitou PPAR γ jako makrofágy, pozitivně ovlivňují funkci hodin v SCN.

Klíčová slova: cirkadiánní hodiny, pankreas, mikroglie, makrofágy, reverzní omezený příjem potravy, suprachiasmatická jádra.