

Abstrakt

Cirkadiánní systém je důležitým koordinátorem fyziologických funkcí savčího organismu. Jeho základními stavebními prvky jsou buněčné oscilátory nacházející se jak v suprachiasmatických jádrech hypotalamu (SCN), která reprezentují centrální oscilátor, tak napříč všemi buňkami periferních tkání, představujících periferní oscilátory. Periferní oscilátory, obdobně jako ty centrální, generují cirkadiánní oscilace na úrovni exprese tzv. hodinových genů a jejich proteinů. Oscilace v expresi hodinových genů mají na úrovni periferních hodin autonomní charakter, ale pro zajištění robustní rytmické exprese je potřebná jejich vzájemná synchronizace. Hlavním synchronizátorem pro periferní hodiny jsou rytmické signály vysílané z SCN, včetně těch, které souvisejí s rytmem v příjmu potravy. Poruchy na úrovni exprese hodinových genů a také rozporné synchronizační signály, mohou vyústit v různé patofyziologické projevy. Vhodným modelem pro výzkum spojitostí mezi narušením cirkadiánního systému a postupným rozvojem hypertenze a metabolických onemocnění u savců představují spontánně hypertenzní potkani (SHR). V řadě prací byly prokázány odlišnosti v rytmické expresi hodinových genů u tohoto kmene ve srovnání s normotenzními skupinami Wistar/Wistar-Kyoto. Cílem této práce je poskytnout vhled do vývoje rytmické exprese hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Rev-erba* a *Bmal1* v rámci časné postnatální ontogeneze periferních oscilátorů v tkáni jater, distálního kolonu a srdce SHR. Výsledky ukazují, že vývoj rytmické exprese těchto hodinových genů je pro každou tkáň specifický. Z *in vitro* experimentů, prováděných na kultuře fibroblastů vyplývá, že schopnost odpovídat na synchronizační signály je u SHR vývojově specifická. Navíc embryonální fibroblasty SHR nejsou na rozdíl od Wistar schopny po synchronizaci glukokortikoidy vyvolat synchronní rytmickou expresi žádného z hodinových genů. U dospělých jedinců SHR je už sice přítomna rytmická exprese *Per2*, *Rev-erba* a *Bmal1* mRNA, ale s významně nižší hladinou než u Wistar. Výsledky diplomové práce tak přispěly k ještě hlubšímu poznání odlišností cirkadiánního systému u potkana kmene SHR ve srovnání s normotenzními potkany kmene Wistar.

Klíčová slova: centrální hodiny, periferní oscilátory, hodinové geny, ontogeneze, synchronizace, spontánně hypertenzní potkan, fibroblasty, dexametazon