

ABSTRAKT

Cirkadiánní systém řídí načasování behaviorálních a fyziologických procesů většiny organismů s periodou zhruba 24 h. U savců se cirkadiánní systém skládá z centrálního oscilátoru v suprachiasmatických jádrech hypothalamu (SCN) a z periferních oscilátorů uložených v mnoha orgánech jako jsou játra, srdce, plíce, svaly, střeva atd. Periferní oscilátory jsou autonomní, mohou fungovat nezávisle na SCN a být seřizovány změnou doby příjmu potravy. Narušení vnitřního časového systému v důsledku např. nepravidelného režimu nebo práce na směny může vést k rozvoji nejružnějších onemocnění, např. spánkových poruch, trávicích problémů a různých druhů nádorových onemocnění. Pochopení fungování molekulárního mechanismu cirkadiánních hodin může usnadnit léčbu onemocnění způsobených poruchami cirkadiánního systému.

Ve své disertační práci jsem se zaměřila na identifikaci a synchronizaci cirkadiánních hodin v trávicím systému potkana a na jejich vývoj během ontogeneze. Kromě toho byl také studován cirkadiánní systém kmene potkana vykazující patologii, tzn. spontánně hypertenzního potkana (SHR).

Podařilo se nám identifikovat cirkadiánní hodiny v jednotlivých částech střeva a zjistili jsme, že tyto hodiny jsou vzájemně synchronizovány s fázovým zpožděním ve směru kranio-kaudální osy trávicího traktu.

Naše data dále ukazují, že hodiny v gastrointestinálním traktu (GIT) se liší v odolnosti k narušení vlivem vystavení dlouhodobému stálému světlu. Narušená rytmicita může být obnovena změnou doby příjmu potravy (RF) s různou účinností v jednotlivých gastrointestinálních (GI) tkáních. Cirkadiánní hodiny v tlustém střevu se zdají být více citlivé na změny vnějších podmínek v porovnání s hodinami v játrech a dvanáctníku.

Rytmická exprese hodinových genů v tlustém střevu se vyvíjí postupně během postnatální ontogeneze prostřednictvím změn v jejich vzájemném nastavení fází a amplitudě až do stavu shodného s dospělými jedinci ve věku 30 dnů. Prenatálně může mateřská cirkadiánní fáze modulovat budoucí vývoj střevních hodin mláďat. Postnatálně poté přítomnost/nepřítomnost rytmické mateřské péče ovlivňuje fázování exprese hodinových genů v tlustém střevu.

Nakonec jsme prokázali odlišnosti v organizaci cirkadiánního systému SHR v porovnání s kontrolními normotenzními potkany kmene Wistar. Tyto změny mohou vést ke špatnému časovému řízení genové exprese v periferních orgánech. Kromě toho byli SHR na úrovni chování více citliví na změnu doby příjmu potravy, což korelovalo se zvýšenou citlivostí jejich jaterních hodin. Výsledky naznačily potenciální roli genu *Bmal2* v adaptaci jaterních hodin na RF.