

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Aneta Fenclová**

Pravidelná pohybová aktivita jako cirkadiánní Zeitgeber

Regular physical activity as a circadian Zeitgeber

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Doc. RNDr. Zdeňka Bendová, Ph.D.

Praha 2023

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své školitelce Doc. RNDr. Zdeňce Bendové, Ph.D. za trpělivost, vstřícnost, milý přístup a za čas, který mi během psaní práce byla ochotná věnovat. Dále bych chtěla poděkovat přátelům a rodině za jejich podporu.

## **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. května 2023

---

## **Abstrakt**

Funkce téměř každé buňky v těle je řízena cirkadiánním systémem. Na celotělové úrovni se tento systém skládá z hlavního oscilátoru, který je tvořen suprachiasmatickým jádrem hypotalamu a periferních oscilátorů jednotlivých orgánů a tkání. Tento systém je citlivý na periodické změny ve vnějším prostředí, zejména na střídání světla a tmy, a v nevhodných světelných podmínkách může dojít k desynchronizaci jak tohoto časového systému se solárním cyklem, tak ke vzájemné desynchronizaci jednotlivých orgánů a tkání. Tento časový nesoulad fyziologických procesů může způsobovat řadu nemocí a metabolických poruch, a částečně mu lze předcházet pravidelnou pohybovou aktivitou. Denní oscilace cirkadiánních rytmů v mnoha kardiovaskulárních a metabolických parametrech také určují také ideální denní dobu pro anaerobní výkonnost.

Tato bakalářská práce je výběrem a porovnáním informací z odborné literatury a dostupných studií zabývajících se vzájemným vlivem pohybové aktivity a cirkadiánních rytmů. Jsou zde zmíněné práce testující efekt pohybové aktivity při vnitřní desynchronizaci rytmu melatoninu a spánkového režimu, na cirkadiánní synchronizaci kosterního svalu i vliv cirkadiánní rytmicity na sportovní výkon, cirkadiánně řízené vyplavování glukokortikoidů ve vztahu k pohybové aktivitě a fyziologické mechanismy doprovázející tyto jevy.

Klíčová slova: cirkadiánní, synchronizace, hodinové geny, pohybová aktivita, sportovní výkon, glukokortikoidy, melatonin

## **Abstract**

The function of almost every cell in the body is regulated by the circadian system. At the whole-body level, this system consists of the main oscillator, which is formed by the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, and peripheral oscillators of individual organs and tissues. This system is sensitive to periodic changes in the external environment, particularly to the alternation of light and darkness, and under unfavorable lighting conditions, it can lead to desynchronization of both this timing system with the solar cycle and the mutual desynchronization of individual organs and tissues. This temporal mismatch of physiological processes can cause a range of diseases and metabolic disorders, and can be partially prevented by regular physical activity. Daily oscillations of circadian rhythms in many cardiovascular and metabolic parameters also determine the ideal time of day for anaerobic performance.

This bachelor's thesis is a selection and comparison of information from professional literature and available studies dealing with the mutual influence of physical activity and circadian rhythms. There are works mentioned here that test the effect of physical activity on internal desynchronization of the melatonin rhythm and sleep pattern, on the circadian synchronization of skeletal muscle, as well as the influence of circadian rhythmicity on sport performance, circadian-regulated cortisol release in relation to physical activity, and the physiological mechanisms accompanying these phenomena.

Keywords: circadian, synchronization, clock genes, physical activity, sports performance, cortisol, melatonin

## Obsah

1	Úvod .....	1
2	Cirkadiánní rytmy .....	2
2.1	Molekulární mechanismus udržující cirkadiánní rytmy.....	3
2.1.1	První zpětnovazební smyčka .....	3
2.1.2	Sekundární zpětnovazební smyčka .....	3
3	Synchronizace endogenního systému s vnějším prostředím .....	4
3.1	Světelná synchronizace .....	5
3.1.1	Výstupní dráhy suprachiasmatického jádra .....	5
3.1.2	Fázové posuny indukované světlem.....	6
3.2	Nesvětelná synchronizace .....	7
3.2.1	Stres .....	8
3.2.2	Pohybová aktivita .....	8
3.2.2.1	Vliv pohybové aktivity na regulaci spánku a rytmy melatoninu.....	9
3.2.2.2	Vliv cirkadiánní regulace na kosterní svalstvo a sportovní výkon .....	10
3.2.2.3	Glukokortikoidy a adrenergní synchronizace .....	13
3.2.2.4	Hypoxie .....	15
4	Závěr .....	16
5	Seznam použité literatury .....	18

## Seznam použitých zkratek

AANAT	Arylalkylamin N-acetyltransferase
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
AVP	Arginine vasopressin
bHLH	Basic helix-loop-helix
BMAL1	Brain and muscle ARNT-like protein 1
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CK1 $\delta$	Casein kinase 1delta
CK1 $\epsilon$	Casein kinase 1 epsilon
CLOCK	Circadian locomotor output cycles kaput
CREB	cAMP-response element binding
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRY	Cryptochrome
CT	Circadian time
DD	Dark/dark cycle
dmSCN	Dorsomedial suprachiasmatic nucleus
GABA	Gamma aminobutyric acid
GRP	Gastrin-releasing peptide
HIF1 $\alpha$	Hypoxia-inducible factor 1 alpha
HIF1 $\beta$	Hypoxia-inducible factor 1 beta
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
ChIP	Chromatin immunoprecipitation
ipRGC	Intrinsic photosensitive retinal ganglion cell

LD	Light/dark cycle
LRE	Light responsive element
mRNA	Messenger RNA
MHPG	3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
NMDA	N-methyl-D-aspartate
Nr1d1	Nuclear receptor subfamily 1 group D member 1
PACAP	Pituitary adenylyl cyclase activating polypeptide
PAS	Per-ARNT-Sim
PER	Period
PPARGC-1 $\alpha$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 - alpha
PVN	Paraventricular nucleus
RHT	Retinohypothalamic tract
ROR $\alpha$	Retinoic acid-related orphan receptor alfa
RORE	ROR respose element
ROS	Reactive oxygen species
RT-PCR	Reversed transcription polymerase chain reaction
SAM	Sympathetic-adrenal-medullary
SCN	Suprachiasmatic nucleus
StAR	Steroidogenic acuter regulatory protein
TH	Tyrosine hydroxylase
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide
vISCN	Ventrolateral suprachiasmatic nucleus

## 1 Úvod

Cirkadiánní systém udržuje pravidelný endogenní rytmus trvající přibližně 24 hodin. Jedná se o soubor hlavních a periferních oscilátorů, které mezi sebou navzájem interagují a ovlivňují fyziologické procesy v celém těle. Nesoulad v rytmech těchto oscilátorů může organismus negativně ovlivnit a bývá příčinou kardiovaskulárních či metabolických poruch. Proto je systém udržován podněty z vnějšího prostředí tzv. zeitgebery. Hlavním zeitgeberem je světlo, které skrze oční retinu synchronizuje hlavní oscilátor suprachiasmatického jádra hypotalamu. Nicméně například pohybová aktivita, na kterou se tato práce zaměřuje, může také, rozvržená v pravidelných intervalech, působit jako významný synchronizátor.

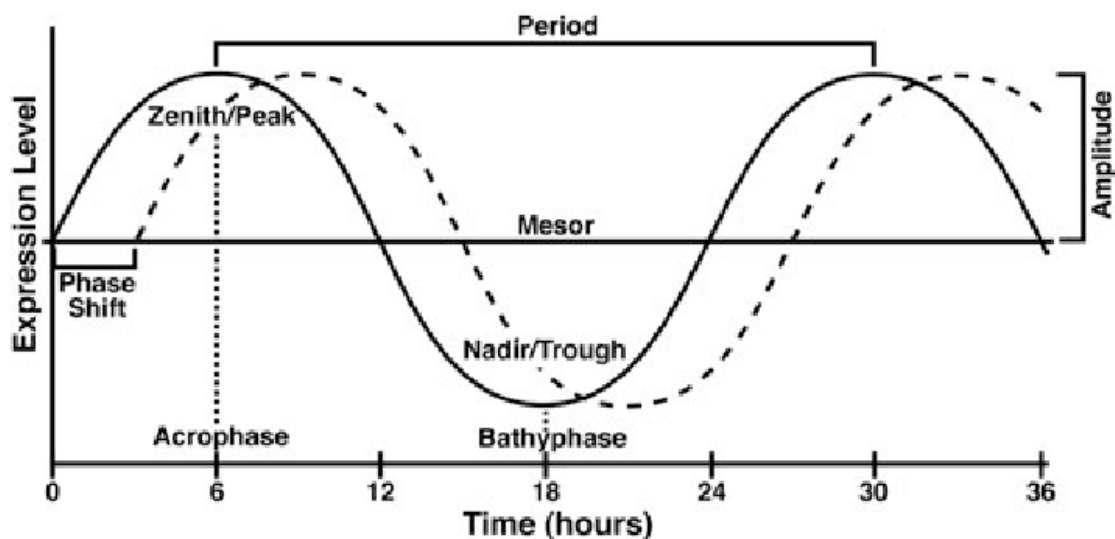
Na začátek vysvětluji základní chronobiologické termíny, procesy v podobě zpětnovazebných smyček hodinových genů a mechanismy světelné synchronizace. V hlavní části popisuji roli cvičení v resynchronizaci spánkového režimu i rytmu melatoninu. Dále shrnuji některé poznatky z oblasti sportovního výkonu z hlediska jeho závislosti na denní době cvičení a chronotypu jedince. V poslední hlavní kapitole se zaměřuji převážně na rytmické vyplavování glukokortikoidů.



## 2 Cirkadiánní rytmy

V roce 1729 francouzský astronom Jean Jacques d'Ortous de Mairan popsal rytmický pohyb listů rostliny mimosa. Ty se otevíraly a uzavíraly v závislosti na tom, jestli byl den či noc. Takové vlastnosti mimosa vykazovala i v případě jejího umístění do podmínek s omezeným přístupem denního světla, konkrétně do tmavého kouta pod jeho pracovním stolem. U mnoha živočišných a rostlinných druhů byla později pozorována stejná rytmická činnost, což nasvědčovalo tomu, že tyto organismy vlastní také endogenně řízený systém a nejedná se pouze o reakci na změnu světelných podmínek okolí (Korf & von Gall, 2013).

Pravidelná perioda, kterou cirkadiánní systém udržuje, je přibližně 24 hodin (Pittendrigh et al., 1959; obr. 1). Generátor tohoto rytmu, hlavní oscilátor, se nachází v suprachiasmatickém jádru (SCN) hypotalamu (Moore & Eichler, 1972). Tyto hlavní hodiny se starají o synchronizaci behaviorálních rytmů, jako je například příjem potravy a spánkový režim. Druhým typem jsou periferní hodiny, které se starají o rytmicitu typickou pro daný orgán či tkáň (například homeostázu glukózy). Periferní hodiny jsou synchronizované humorální a neurální signalizací přímo z hlavních hodin, které seřizují geneticky podmíněné buněčné oscilátory dané tkáně (Bass & Takahashi, 2010).



**Obrázek č. 1:** Grafické znázornění denních oscilací daného parametru (v tomto případě exprese genu) a základní parametry – perioda (doba jednoho cirkadiánního úseku), akrofáze (doba dosažení nejvyšší hodnoty parametru – „peak“), batyfáze (opak akrofáze, doba dosažení nejnižší hodnoty rytmu – „nadir“), mesor (střední hodnota mezi nejnižším a nejvyšším bodem sinusové křivky) a amplituda (hodnota mezi mesorem a nejvyšším bodem

křivky). Fázový posun znázorněn přerušovanou čarou nastane po narušení rytmu vnějším podnětem (viz dále). Obrázek je převzat ze studie (Wilking et al., 2013).

## 2.1 Molekulární mechanismus udržující cirkadiální rytmy

Savčí hodinové geny a jejich produkty interagují v navzájem propojených zpětnovazebných smyčkách (Ripperger & Schibler, 2006). Ačkoli se molekulární podstatou generování cirkadiálních oscilací nyní zabývá řada studií, průlomovými objeviteli v této oblasti byli Ronald Konopka a Seymour Benzer. V jejich studii z roku 1972 popsali na modelu *Drosophila melanogaster* gen *period* (*Per*), nacházející se na chromozomu X. Ve své studii popsali tři mutanty tohoto genu, kteří vykazovali výrazné změny v cirkadiální periodě lokomoční aktivity. Jejich cirkadiální rytmy byly buď významně delší, kratší, či dokonce nepravidelné (Konopka & Benzer, 1971).

### 2.1.1 První zpětnovazebná smyčka

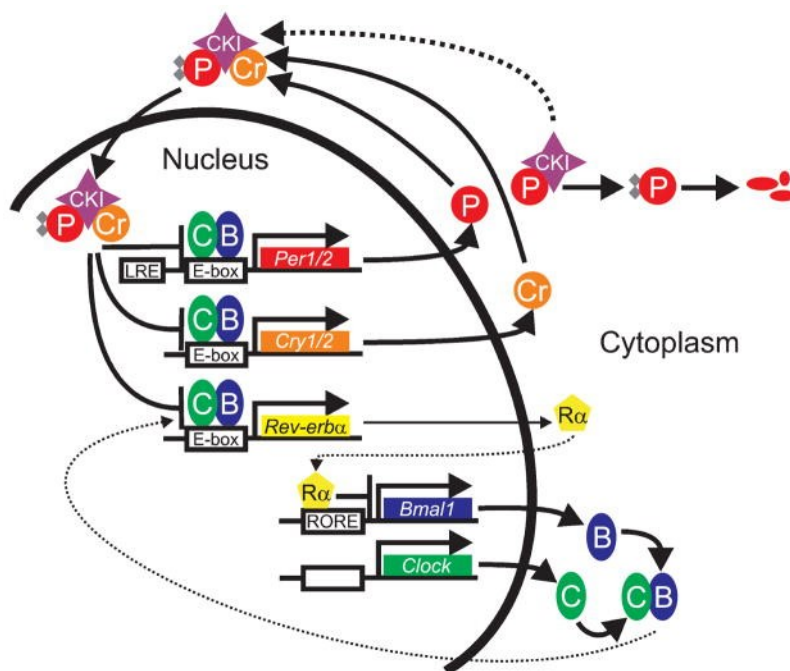
Geny *Clock* a *Bmal1* kódují proteiny rodiny bHLH-PAS (basic helix-loop-helix-Per-ARNT-Sim), CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput) a BMAL1 (Brain and muscle ARNT-like protein 1). Po jejich heterodimerizaci se z nich stávají pozitivní regulátory první zpětnovazebné smyčky. Navázáním na E-box v promotoru genů *Per* a *Cry* (cryptochrome) se zahájí jejich transkripce (Gekakis et al., 1998). Vzniklé proteiny PER a CRY se hromadí v cytoplasmě a následně dimerizují. Komplexy opět vstupují do jádra a inhibují vlastní transkripci navázáním na komplex CLOCK:BMAL1. Působí tak jako negativní regulátory zpětnovazebné smyčky (Kume et al., 1999; van der Horst et al., 1999).

### 2.1.2 Sekundární zpětnovazebná smyčka

Aby se rytmus primární zpětnovazebné smyčky udržel, sekundární smyčka systém stabilizuje. Komplex transkripčních faktorů CLOCK:BMAL1 ovlivňuje také transkripci, podobně jako u *Per* a *Cry* vazbou na E-box, transkripci jaderného receptoru *Rev-erba* a *Rora* (*retinoic acid-related orphan receptor  $\alpha$* ). Vzniklé proteinové produkty těchto genů ovlivňují transkripci genu *Bmal1* navázáním na RORE (ROR response element) tedy na enhancerový element jeho promotoru. *Rev-erba* působí jako inhibitor a *Rora* jako aktivátor transkripce genu *Bmal 1* (Preitner et al., 2002; T. K. Sato et al., 2004).

Cirkadiální perioda této zpětnovazebné smyčky je udržována posttranslačními modifikacemi. Zásadní pro tuto regulaci jsou kasein kinázy CK1 $\epsilon$  a CK1 $\delta$ , které fosforylují

proteiny PER. Důsledkem je jejich transport do proteasomu a následná degradace (obr. 2; Akashi et al., 2002; Lee et al., 2009).



**Obrázek č. 2:** Schéma první a druhé zpětnovazebné smyčky. Heterodimery CLOCK:BMAL1 (CB) zahajují transkripci genů *Per1/2* a *Cry 1/2* nasednutím na E-box v jejich promotoru. PER (P) je fosforylován CK1 – šedé kosočtverce značí fosfátovou skupinu a po heterodimerizaci s CRY (Cr) inhibují svou transkripci po navázání na CLOCK:BMAL1 (první zpětnovazebná smyčka). *Rev-erba* a *Rorα* regulují transkripci genu *Bmal1* a udržují tak stabilní rytmus hodin (sekundární zpětnovazebná smyčka). LRE – „light responsive element“ v promotorech *Per*, viz níže. Obrázek je převzat ze studie: (Lowrey & Takahashi, 2004).

### 3 Synchronizace endogenního systému s vnějším prostředím

K udržení pravidelného rytmu celého cirkadiálního systému je nutná jeho synchronizace s vnějším prostředím. Synchronizátory, tedy podněty z vnějšího prostředí, které ovlivňují systém vnitřních hodin, nazval prof. J. Ashoff termínem zeitgebery.

Hlavní Zeitgeber je podmíněn rotací Země kolem své osy. Jedná se o střídání dne a noci (obecně světla a tmy), přičemž fotoperioda, délka světelné části dne, je determinována sezónními, geofyzikálními změnami. Důležité zeitgebery jsou také teplota, příjem potravy nebo například pohybová aktivita, na kterou je tato práce zaměřena (Korf & von Gall, 2013).

### 3.1 Světelná synchronizace

Hlavní signál pro světelnou synchronizaci získává SCN z retiny oka. Fotoreceptory tyčinky a čípky, zodpovědné za obrazové vidění, jsou v neobrazové dráze doplněny třetím typem fotoreceptoru tak, aby systém vedení světla do SCN a jiných oblastí mozku bylo možné zachovat i po jejich případném poškození (Berson et al., 2002).

Tímto třetím receptorem jsou gangliové buňky (ipRGCs, intrinsic photosensitive retinal ganglion cell), které obsahují fotopigment melanopsin (Provencio et al., 2000). Melanopsin výborně reaguje zejména na světlo z modré části spektra, tedy vlnovou délku okolo 480 nm, typickou pro střední část dne. Po depolarizaci ipRGC se dostává signál o světle do SCN retinohypotalamickým traktem (RHT), tedy axony ipRGCs (Berson et al., 2002). Hlavními neurotransmitery této dráhy jsou glutamát a PACAP (pituitary adenyl cyclase activating polypeptide). Glutamát se naváže na NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptory v SCN, což vede ke zvýšení hladiny vápenatých iontů uvnitř buňky. Výsledkem je fosforylace transkripčního faktoru CREB (cAMP-response element binding). PACAP se váže na své receptory spřažené s G-proteiny a zvyšuje hladinu cAMP (cyclic adenosine monophosphate) v buňce. V průběhu dne ovlivňují SCN neurotransmitery různě. Glutamát fosforyluje CREB během noci a PACAP během dne, což je dáno supresí PACAP melatoninem (Colwell, 2001; von Gall et al., 1998). Nakonec CREB spustí transkripci genů *Per1* a *Per2* tím, že se naváže na CRE element v jejich promotoru (obr. 2: LRE – „light responsive element“; Travnickova-Bendova et al., 2002). Výsledkem je fázový posun cirkadiálních rytmů indukovaný danými světelnými impulzy z vnějšího prostředí.

#### 3.1.1 Výstupní dráhy suprachiasmatického jádra

Jak uvádím výše, synchronizované dráhy se SCN jsou klíčové k řízení hodin v periferních tkáních. Samotné SCN se skládá ze dvou částí – dorsomediální (dmSCN; „plášť“) a ventrolaterální (vlSCN; „jádro“; Moore et al., 2002). Tyto části jsou neurochemicky odlišné, například VIP (vasoactive intestinal polypeptide) a GRP (gastrin-releasing peptide) jsou většinou produkovány vlSCN a AVP (arginine vasopressin) je exprimován dmSCN, který zároveň přijímá méně signálů přímo z RHT (Lokshin et al., 2015; Moore et al., 2002). Téměř všechny neurony SCN však produkují neurotransmitter GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná; Moore & Speh, 1993). GABAergní projekce z SCN do paraventriculárního jádra (PVN) hypotalamu je jednou z hlavních výstupních drah do celého organismu.

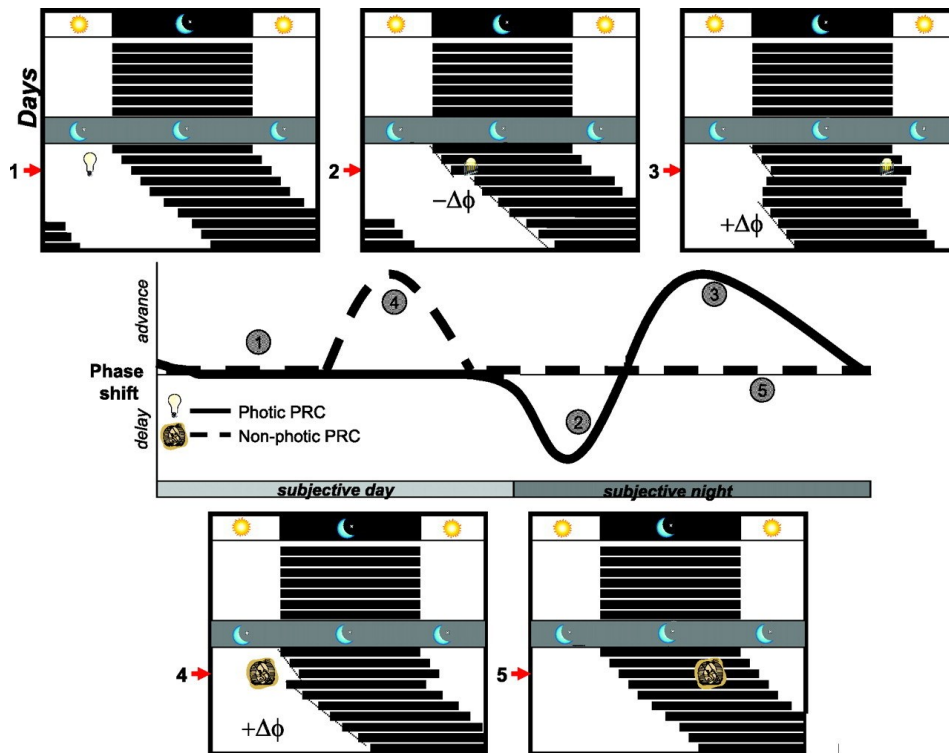
Tato dráhaje například zodpovědná za rytmickou produkci melatoninu v epifýze (Perreault et al., 2004). Melatonin je hormon, který je za normálních podmínek epifýzou produkovaný pouze v noci a pouze ve tmě. Signalizace z SCN řídí rytmickou aktivitu PVN, které následně tento rytmus transformuje do aktivity sympatického systému. Vazba norepinefrinu, rytmicky uvolňovaného z postgangliového neuronu, s adrenergními receptory na pinealocytech vede k zahájení transkripce enzymu AANAT (arylalkylamin N-acetyltransferase), který je třetím klíčovým enzymem v syntetické dráze melatoninu. Z epifýzy se melatonin vyléva do krevního oběhu a prostředkovává synchronizaci periferních tkání s fází rytmů v SCN (Gupta et al., 2005; Moore & Klein, 1974).

### 3.1.2 Fázové posuny indukované světlem

Pro studium fázových posunů indukovaných světlem se experimentálně využívá světelných pulzů u jedinců udržovaných v konstantní tmě (DD, z angl. „dark/dark“). Testovaní jedinci jsou nejprve synchronizováni cykly světla a tmy (LD, z angl. „light/dark“ – tedy 12 hodin světla a 12 hodin tmy) po dobu několika týdnů. Poté jsou kontrolně udržováni v DD. To umožňuje identifikaci délky endogenně řízené cirkadiánní periody bez vlivu světla využitého v LD podmínkách a definici délky tzv. subjektivního dne a subjektivní noci (Lowrey & Takahashi, 2004; Pittendrigh, 1981).

K výzkumu efektu světla na fázi rytmu je nejčastěji využíváno pozorování motorické aktivity testovaných subjektů. Velikost fázového posunu závisí na době, kdy došlo ke světelnému impulzu, na jeho intenzitě a době trvání (Nelson & Takahashi, 1991). Pro měření se využívá rozdělení dne na 24 úseků (CT – z angl. „circadian time“), přičemž subjektivní den odpovídá CT0 – CT12 a subjektivní noc CT12 – CT24. Maximální fázové zpoždění je způsobeno světelnými pulzy na začátku subjektivní noci (CT13 – CT15) a největšího fázového předběhnutí je docíleno světelnými impulzy v CT18 – CT20 (Pittendrigh, 1981). Oproti tomu během subjektivního dne světelný pulz nemá vliv na cirkadiánní rytmus, a k posunu nedochází (Pittendrigh & Daan, 1976).

Druh fázového posunu, předběhnutí či zpoždění fáze, je tedy určen dobou vystavení zeitgeberu (světelnému nebo nesvětelnému). Tento efekt lze vyjádřit pomocí fázově responzivní křivky (obr. 3; Golombek & Rosenstein, 2010).



**Obrázek č. 3:** Závislost průběhu fázově responzivní křivky (uprostřed) na době vystavení zeitgeberu. Horní část obrázku vyjadřují fázové posuny pohybové aktivity, které byly způsobeny světelnými pulzy během subjektivního dne (1; bez vyvolání fázového posunu), začátku subjektivní noci (2; fázové zpoždění) a ke konci subjektivní noci (3; fázové předběhnutí). Pod fázově responzivní křivkou jsou naznačeny fázové posuny ovlivněné nesvětelnými stimuly (například běháním v kole) během střední části subjektivního dne (4; fázové předběhnutí) a subjektivní noci (5; bez efektu na průběh rytmu). Fázově responzivní křivka oba typy stimulů porovnává. Světelná synchronizace je označena plnou čarou a nesvětelná synchronizace čarou přerušovanou. Obrázek je převzat ze studie (Golombek & Rosenstein, 2010).

### 3.2 Nesvětelná synchronizace

V každé buňce organismu existuje set hodinových genů, které vytváří regulační smyčky generující cirkadiánní oscilace ve fyziologických procesech každého orgánu a tkáně (Balsalobre et al., 1998). Studie z roku 2004, ve které autoři testovali cirkadiánní oscilace in vitro pomocí PERIOD2:LUCIFERASE (PER2:LUC) fúzního proteinu, dokázala nezávislost oscilací genetického mechanismu v periferních tkáních na SCN. Mechanismus generovaný samotnými tkáněmi byl udržen v in vitro podmínkách po dobu více než 20 dní (Yoo et al., 2004).

### 3.2.1 Stres

Jedním z nesvětelných synchronizátorů je stres. Velikost fázového posunu závisí na typu stresového podnětu. Sociální stres, běhání hlodavce v kole a spánková deprivace způsobená ruční manipulací způsobovaly u křečků signifikantní fázový posun v behaviorálních rytmech. Oproti tomu stres znemožňující pohyb jedince nezpůsobil fázový posun v jejich lokomoční aktivitě (Antle & Mistlberger, 2000; Mistlberger et al., 2003; Reeb & Mrosovsky, 1989).

Odpověď na nesvětelné podněty se může lišit také v závislosti na druhu testovaných subjektů. Například dráždivé podněty jako je běhání v kole a ruční manipulace, aplikované uprostřed světelné části dne po dobu tří hodin, mají u syrských křečků za následek výrazné fázové předběhnutí jejich behaviorálního rytmu (Mistlberger et al., 2002). Avšak stejné dráždivé stimuly nevyvolávají žádné fázové změny behaviorálních rytmů u myši nebo potkanů (Mistlberger, 1991).

### 3.2.2 Pohybová aktivita

Dalším faktorem generujícím fázové posuny je pohybová aktivita, jeden z hlavních stresorů. Časové rozložení pohybové aktivity během dne indukuje fázové posuny cirkadiálních rytmů v souladu s fázově responzivní křivkou popsanou na obr. 3. Experimenty prováděné v podmínkách DD ukázaly, že samotné nucené běhání v kole během subjektivního dne indukuje fázové posuny v rytmu aktivity testovaných jedinců. Například syrské křečci, u kterých byla aktivita vynucená po dobu dvou hodin mezi CT4 – CT11 vykazovali signifikantní fázové předběhnutí. Fázové zpoždění bylo zaznamenáno po vynucené aktivitě mezi CT23 – CT3 a mezi CT17 – CT20 (Reeb & Mrosovsky, 1989).

V podmínkách DD byly dále prokazovány účinky běhání v kole na rytmickou expresi hodinových genů v SCN. Vynucenou aktivitou byly u syrských křečků downregulovány exprese genů *Per1* a *Per2* (Maywood et al., 1999). Tento efekt je pravděpodobně způsoben aferentní inervací SCN z intergenikulárního lústku talamu a serotonergních rapheálních jader a na molekulární úrovni zajišťován intracelulární signalizací neuropeptidu Y, melatoninu nebo serotoninu (Biello & Mrosovsky, 1996; Carr et al., 1981; Edgar et al., 1997; Van Reeth et al., 1994). Na druhou stranu za LD podmínek byla u myši pozorována změna PER2:LUC bioluminiscence v plicích a kosterním svalu. Změna však nebyla pozorována v SCN (Wolff & Esser, 2012). Cvičení je tedy synchronizátorem periferních tkání i SCN, ale vliv na SCN má jen tehdy, pokud jsou dodrženy konstantní DD podmínky.

Studie z roku 1996 porovnávala efekt běhání v kole v tříhodinových intervalech u hlodavců v závislosti na tom, zda se jednalo o dobrovolnou (v podobě běhání v kole) nebo nucenou aktivitu (v podobě běžícího pásu). Nucená aktivita vyvolávala velmi malý či žádný fázový posun behaviorálních rytmů (pití nebo pohyb) v porovnání s tou dobrovolnou (Marchant & Mistlberger, 1996).

Naopak novější studie, která porovnávala běhání v kole a nucený běh na běžícím pásu, prokázala větší účinnost nucené aktivity, a to jak na fázové zpoždění, tak předběhnutí. Pro detekci fázových posunů, byly měřeny rytmy bioluminiscence PER2:LUC transgenních myší v ledvinách, játrech a podčelistních slinných žlázách in vivo. Největšího fázového předběhnutí bylo dosaženo u myší, které byly nuceny běhat uprostřed neaktivní periody. Kromě toho byla ve zmíněných orgánech pozorována exprese i jiných hodinových genů pomocí RT-PCR (reversed transcription polymerase chain reaction) – *Per1*, *Per2*, *Bmal1* a *Rev-erba*. Efekt u těchto jednotlivých genů byl odlišný. Podobné účinky jako u bioluminiscence, tedy větší fázové posuny zapříčiněné nuceným během na běžícím pásu, vykazovaly geny *Per2* a *Bmal1*. U mRNA genů *Per1* a *Rev-erba* pozorovatelé zaznamenali srovnatelné fázové předběhnutí rytmu jejich exprese jak při dobrovolné, tak i při nucené pohybové aktivitě. Výjimkou bylo velké fázové předběhnutí v ledvinách a nadledvinách (Sasaki et al., 2016).

#### 3.2.2.1 Vliv pohybové aktivity na regulaci spánku a rytmy melatoninu

Efekt pohybové aktivity na fázi cirkadiálních rytmů byl pozorován nejen u hlodavců. Nemálo výzkumů bylo zaměřeno na to, jak se vliv cvičení projevuje v regulaci cirkadiálních rytmů u lidí. Některé studie se zabývaly odlišnostmi v regulaci spánkového režimu a melatoninu a ukázaly, že spánek je údajně možné synchronizovat nesvětelnými zeitgebery nezávisle na cirkadiálních oscilacích. (Barger et al., 2004; Yamanaka et al., 2010, 2014).

Jedna studie se zabývala zajímavým experimentem, ve kterém se posouval spánkový režim a doba bdělosti byla považována za nesvětelný zeitgeber. Celý experiment probíhal v podmínkách tzv. konstatní rutiny a světlo nepřekračovalo po celou dobu pokusu intenzitu 10 luxů. Spánkový režim jedinců byl posunut o osm hodin vpřed a udržován v časech 16 – 24 po osm dní. Výsledky ukazují, že zatímco spánkový rytmus se přizpůsobil nastavenému režimu, rytmus melatoninu nikoliv a i po 8 dnech začátku spánku v 16 h si zachovával maximální hladinu mezi 1 – 3 hodinou ránní, tedy v době, kdy byli probandi již probouzeni. Tyto výsledky poukazují na vnitřní desynchronizaci organismu např. u lidí pracujících na směny, a



upozorňují na to, že rytmus aktivity a bdění se může řídit jinými synchronizačními principy než hlavní pacemaker regulující produkci melatoninu.

Ve druhé části experimentu si jednotliví účastníci řídili spánkový rytmus sami a zaznamenávala se pohybová aktivita a rytmus v produkci melatoninu. Po šesti dnech došlo k resynchronizaci spánkového cyklu s původním světelným režimem a probandi chodili spát opět v době kolem půlnoci, avšak docíleno jí bylo buď fázovým předběhnutím, nebo fázovým zpožděním. To záviselo na fázovém úhlu mezi píkem rytmu v melatoninu a začátkem spánku, tedy na tom, jestli začátek spánku pík melatoninu spíše předbíhal nebo se za ním zpožďoval (Hashimoto et al., 2004).

V navazujícím experimentu z téže laboratoře byla resynchronizace spánkového režimu po vynucených 8 h posunech urychlena pohybovou aktivitou v podobě dvouhodinového cvičení dvakrát denně (tři a sedm hodin od probuzení jedince, střídání běhu a jízdy na rotopedu). K částečné resynchronizaci došlo u cvičící skupiny už první den, oproti tomu kontrolní skupina tak rychle nereagovala (Yamanaka et al., 2010).

V návaznosti na předchozí studie byly potvrzeny pozitivní účinky cvičení v průběhu synchronizační fáze experimentu (opět dvakrát dvě hodiny jízdy na kole v tentýž čas) v prevenci proti desynchronizaci rytmu melatoninu a spánku. V studii z roku 2014 autoři využili navíc silného světla (více než 5000 luxů) na začátku dne. Kromě spánkového režimu (fázové předběhnutí o osm hodin) tedy došlo k fázovému posunu i v rytmu melatoninu (avšak světlo mohlo zároveň zesílit efekt posunu i pro spánkový režim). V případě cvičící skupiny došlo k fázovému předběhnutí v rytmu melatoninu v průměru o 6,9 hodin. Necvičící skupina vykazovala fázové předběhnutí menší, v průměru 2 hodiny (Yamanaka et al., 2014).

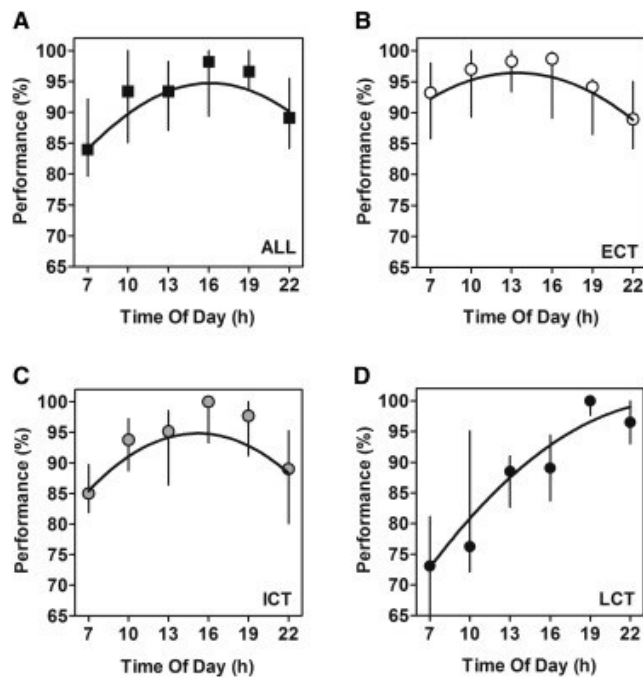
Poznatky ze série těchto experimentů lze aplikovat na jedince pracující ve směnném provozu nebo jedince, u nichž došlo k desynchronizaci při cestování přes více časových pásem. Cvičením by tyto osoby mohly předcházet negativním účinkům spojených s těmito činnostmi.

#### *3.2.2.2 Vliv cirkadiánní regulace na kosterní svalstvo a sportovní výkon*

Účinnost sportovního výkonu se ukazuje být cirkadiánně variabilní. Co se týká aerobní fyzické aktivity, musíme hovořit o nejednoznačných výsledcích. Nelze přesně říci, která denní doba je pro takový typ pohybové aktivity nejvhodnější, tedy kdy můžeme hodnotit aerobní výkonnost jako vysokou a kdy nikoli. Anaerobní výkonnost je nízká v průběhu ranních hodin

(Chtourou & Souissi, 2012). Nejvyšší anaerobní výkonnosti může jedinec dosáhnout během pozdního odpoledne/brzkého večera, kdy má taktéž nejvyšší tělesnou teplotu. Zvýšení tělesné teploty má za následek usnadnění vazby mezi aktinem a myozinem ve svalových vláknech, zvyšuje svalovou poddajnost a urychluje metabolismus, což poukazuje na příznivé účinky zahřátí před fyzickým výkonem (Chtourou & Souissi, 2012; Racinais, 2010; Teo et al., 2011). Pokud byli probandi vystaveni intenzivní fyzické zátěži během ranních hodin třikrát týdně po dobu osmi týdnů, svalová výkonnost v ranních hodinách se zvýšila. Následkem toho se snížila maximální výkonnost v odpoledních hodinách. Probandi vystavení stejným podmínkám v odpoledních hodinách zvýšili svou maximální výkonnost, přičemž výkonnost v ranních hodinách nebyla ovlivněna (Chtourou et al., 2012; Souissi et al., 2002). Studie z roku 2016 tuto teorii podporuje, autoři nicméně naznačili, že efekt je viditelný až po delší době (konkrétně po dvanácti týdnech; Küüsmaa et al., 2016). Další podobně zaměřená studie však nedošla ke stejným výsledkům. U obou skupin jedinců, jedna cvičící ráno a druhá večer, byl zaznamenán nárůst ve výkonnosti. Výsledky těchto skupin byly srovnatelné a neprokázaly závislost tohoto parametru na denní době (Blonc et al., 2010). Samotní autoři výsledek částečně připisují okolním podmínkám. Vyšší teplota prostředí mohla způsobit pasivní prohřátí a mít za následek srovnatelnou výkonnost v ranních a večerních hodinách.

Rozdíly ve svalové výkonnosti se ukazují také v závislosti na daném chronotypu (cirkadiálním fenotypu) jedince. Autoři jedné z hlavních studií testující vztah mezi chronotypem a fyzickou výkonností rozdělili dvacet sportovců na závodní úrovni (konkrétně hokejisty), stejného věku a pohlaví, na základě osobních preferencí (doba probuzení jedince, preferenční doba tréninku apod.). Získali tři kategorie sportovců – s časným, středním a pozdním cirkadiálním fenotypem. Na základě beep testu (metody používané k měření aerobní kapacity sportovce) byla zjištěná maximální výkonnost jednotlivých probandů (obr. 4). Jedinci s brzkým cirkadiálním fenotypem byli nejvýkonnější 5, 6 hodin (s odchylkou 1, 44) po synchronizovaném probuzení a jedinci se středním cirkadiálním fenotypem 6, 5 hodin (s odchylkou 0, 74) po synchronizovaném probuzení. Překvapivě výkonnost třetí skupiny byla nejvyšší až po 11, 2 hodinách (s odchylkou 0, 93) od probuzení (Facer-Childs & Brandstaetter, 2015).



**Obrázek č. 4:** Denní variace individuální výkonnosti testovaných jedinců jako funkce denní doby. Graf A – výkonnost všech subjektů dohromady (dvacet jedinců); graf B – výkonnost časného cirkadiánního fenotypu (pět jedinců); graf C – výkonnost středního cirkadiánního fenotypu (deset jedinců); graf D – výkonnost pozdního cirkadiánního fenotypu (pět jedinců). Obrázek je převzat ze studie (Facer-Childs & Brandstaetter, 2015).

Experimenty na molekulární úrovni odhalily, že protein hodinového genu, jaderný receptor REV-ERB $\alpha$ , je zodpovědný za regulaci metabolismu glukózy a lipidů v játrech, taktéž za adipogenezi. V makrofázích je zase jedním ze zprostředkovatelů zánětlivé reakce. V kosterním svalu delece genu *Nr1d1* (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1), který kóduje REV-ERB $\alpha$ , u myši způsobila snížení počtu mitochondrií, upregulaci autofagie a zhoršení jejich oxidativní funkce. To mělo posléze negativní dopad na výkon (Woldt et al., 2013). Mimo to má tento receptor vliv i na objem svalové hmoty. Jeho absence vyvolala zvýšení exprese genů souvisejících s atrofií, jíž si spojujeme především se svalovým úbytkem (Mayeuf-Louchart et al., 2017).

Pozitivní efekt cvičení na narušené rytmy v expresi hodinových genů byl pozorován například ve studii z roku 2013. U myši mutace hodinového genu *Clock* měla signifikantní vliv na funkčnost a obsah mitochondrií v kosterním svalu. Byl zaznamenán výrazný úbytek PPARGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 – alpha; o 44 %), mitochondriálního transkripčního faktoru-A (o 45 %) a také počtu mitochondrií (o 16 %),

jejichž exprese je kontrolována hodinovými geny. Úbytek těchto faktorů vedl ke snížení tolerance zátěže, definována jako doba dosažení vyčerpání při běhu na běžícím pásu, o polovinu. Opětovné zvýšení exprese PPAR $\alpha$  bylo pozorováno po osmitýdenním vytrvalostním tréninku, to pak vedlo k téměř trojnásobnému zvýšení tolerance vůči podnětům fyzické aktivity. Schopnost testovaných subjektů adaptovat se na chronickou fyzickou námahu byla vlivem vytrvalostního tréninku částečně obnovena (Pastore & Hood, 2013).

### 3.2.2.3 *Glukokortikoidy a adrenergní synchronizace*

Jedním ze synchronizátorů periferních hodin, spojených s pohybovou aktivitou, jsou glukokortikoidy. Glukokortikoidy mají mnoho funkcí. Vliv mají například na imunitní systém, reprodukci, růst, funkci kardiovaskulárního systému, kognitivní funkce nebo na naši náladu (Copinschi et al. cit. podle Oster et al., 2017).

Mimo jiné jsou vyplavovány i během akutního stresu, tedy při pohybové aktivitě. V chronobiologickém výzkumu se pro resynchronizaci exprese hodinových genů kultivovaných buněk často využívá syntetický glukokortikoid dexamethason (Balsalobre et al., 2000). Glukokortikoidní receptor je přítomen ve většině buněk periferních tkání, ale v suprachiasmatickém jádře nikoliv (De Kloet et al., 1988). Zmíněná studie z roku 2000 tento předpoklad potvrzuje. Dexamethason indukoval u potkanů fázový posun cirkadiálních hodin v srdci, ledvinách a játrech, tedy v periferních tkáních. Naopak rytmus v expresi genů v neuronech SCN neovlivnil (Balsalobre et al., 2000).

Důkazy o sekreci glukokortikoidů v denních cyklech se objevovaly již v 50. letech 20. století měřeními z krevní plazmy (Migeon et al., 1956). Cirkadiální sekrece glukokortikoidů je nejvíce závislá na rytmickém vyplavování adenokortikotropního hormonu (ACTH), řídícího funkci kůry nadledvin. Amplituda ACTH a glukokortikoidních rytmů je u člověka velmi podobná. Vyplavování ACTH je způsobené kortikotropin-releasing hormonem (CRH), vyplavovaným z PVN, přičemž PVN přijímá signály přímo ze SCN. Jedná se o neuroendokrinní cestu, která se nazývá osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA – z angl. „hypothalamic-pituitary-adrenal axis“). Vyplavení glukokortikoidů je navíc závislé na synaptických nervových spojkách, které vedou signál přímo z PVN do nadledvin (Herman et al., 2003; McEwen & Stellar, 1993).

Za normálních podmínek ACTH a kortizol (pokud bereme v úvahu člověka) vykazují nejvyšší koncentrace brzy ráno. Během dne jejich úroveň klesá a obvykle kolem půlnoci jsou koncentrovány nejméně. V pozdní fázi spánku se úroveň opět zvyšuje a jejich kumulace vrcholí opět brzy ráno, kdy způsobí naše probuzení. U hlodavců s noční aktivitou je hladina kortikosteronu nejvyšší při setmění, kdy začínají být aktivní (Kalsbeek et al., 2012).

Cvičení je jedním z faktorů, který zvyšuje sekreci glukokortikoidů. Například zvyšování denní maximální hodnoty vrcholu koncentrace kortikosteronu v plazmě je u hlodavců způsobeno dobrovolným chronickým cvičením. Přestože se zvýší hladina kortikosteronu, hodnoty ACTH zůstanou stejné (Bornstein & Chrousos, 1999). Studie z roku 2007 se zaměřila na příčiny tohoto fenoménu. Signifikantně vyšší expresi vykazoval vlivem chronického cvičení protein StAR (steroidogenic acute regulatory protein), který je schopný přenosu cholesterolu do mitochondriální membrány. Studie dále zkoumala katecholaminy, produkty SAM (sympathetic-adrenal-medullary) osy a též enzym katalyzující jejich syntézu. To z toho důvodu, že stimulace nadledvin katecholaminy může výlev kortikosteronu ovlivnit. Vysoké hladiny vykazoval enzym tyrosin hydroxyláza TH. StAR i TH vykazovaly stejnou amplitudu a fázi v rytmech exprese jako kortikosteron, což potvrzuje účinky chronického cvičení na jeho výlev (Ottawa et al., 2007).

Druhá část výše uvedené studie, která porovnávala nucené a dobrovolné cvičení, potvrdila zvýšené hladiny kortikosteronu a norepinefrinu (noradrenalinu) doprovázejí synchronizaci periferních tkání fyzickou aktivitou (Sasaki et al., 2016). V případě norepinefrinu autoři měřili také množství jeho metabolitu 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykolu (MHPG). Při nuceném běhání myši na běžícím pásu byly naměřeny vysoké hodnoty norepinefrinu a MHPG v jak v krevním séru, tak v játrech a ledvinách, zatímco po dobrovolném běhání v kole byly koncentrace nízké. Podobný výsledek byl zaznamenán i v případě kortikosteronu. Nucená aktivita na jeho hladinu v krevním séru měla větší vliv než aktivita dobrovolná. Hladina ACTH byla v obou případech však téměř identická. Studie také ukázala, že adrenalectomie v kombinaci s blokací adrenergických receptorů zcela zablokovala synchronizaci periferních tkání po nuceném běhání na běžícím pásu.

Pokud porovnáme tři rozdílné skupiny běžců – trénovaní jedinci, rekreačně trénující a netrénující – koncentrace kortizolu a ACTH ve večerních hodinách stoupla pouze u trénovaných jedinců. Trénovaní jedinci navíc podle studie vykazovali známky

hyperkortisolismu při vysoké zátěži, zmenšila se u nich totiž odpověď ACTH a kortizolu vůči CRH a nedošlo tak k redukci odpovědi HPA osy (Luger et al., 1987).

#### 3.2.2.4 Hypoxie

Také hypoxii je možné sledovat ve svalech po fyzické námaze. Ukázalo se, že transkripční faktory CLOCK/BMAL1 a HIF1 $\alpha$ /HIF1 $\beta$  (z angl. „hypoxia-inducible factor“) mají shodnou PAS doménu, důležitou pro vzájemnou dimerizaci. Navíc komplex HIF1 $\alpha$ /HIF1 $\beta$  se váže na E-box promotorů *Per1* a *Per2*, což bylo pozorováno pomocí analýzy CHIP (chromatinové in situ hybridizace). Některé další práce ukázaly, že pro zahájení transkripce *Per2* je nutná vazba BMAL1 na HIF1 $\alpha$ . Navíc po opakované indukci hypoxie ve fibroblastech v in vitro podmínkách se zmenšila amplituda a prodloužila perioda hodinových genů (Peek et al., 2017; Wang et al., 2022; Wu et al., 2017).

V dalších studiích byla pro simulaci hypoxie podávaná látka dimethyloxalyglycin. Tyto studie popisují, že interakce mezi HIF1 $\alpha$  a cirkadiálním systémem ovlivňují metabolickou adaptaci na nedostatek kyslíku (S. Sato et al., 2019; Wu et al., 2017). Studie z roku 2019 se zabývala vztahem mezi HIF1 $\alpha$  a cvičením, stejně jako jejich společným účinkem na metabolické dráhy. Ovlivněna byla zejména aktivace glykolýzy (HIF1 $\alpha$  se váže přímo na promotory některých genů glykolýzy) v kosterním svalu myši, a to na počátku aktivní fáze jedince (S. Sato et al., 2019).

## 4 Závěr

Ve své práci shrnuji poznatky o pohybové aktivitě, stresoru synchronizujícím cirkadiální rytmy. Takto komplexní téma mi umožnilo vztah mezi cirkadiálními rytmy a pohybem prozkoumat z různých hledisek, na druhou stranu bylo náročné se zaměřit pouze na několik z nich.

Ačkoli dominantním synchronizátorem SCN je světlo, nesvětelné zeitgebery, tedy i pohybová aktivita, může rytmy SCN ovlivnit, pokud pravidelné střídání světla a tmy ve vnějším prostředí chybí. Tyto zeitgebery fungují však především jako synchronizátory jednotlivých periferních orgánů a tkání. Bylo také prokázáno, že nucená pohybová aktivita má u myši větší vliv než aktivita dobrovolná, a to jak na fázové posuny cirkadiálních rytmů, tak na vyplavování glukokortikoidů a norepinefrinu. Nucená aktivita pro ně mohla být více stresující, zatímco dobrovolná aktivita působila také jako jistá odměna. Několik studií poukázalo na odlišnosti v synchronizaci rytmů bdění a spánku a v synchronizaci drah syntézy melatoninu. Resynchronizaci spánkového režimu i rytmu melatoninu po indukovaných fázových posunech urychlilo přesně časově rozvržené cvičení. Výkonnost při anaerobní aktivitě je obvykle nejvyšší v pozdních odpoledních hodinách a nejnižší v hodinách ranních, což může být spojeno s obdobnou fází teploty během dne. Zároveň se toto rozvržení výkonnosti během dne liší v závislosti na lidském chronotypu. Je také pravděpodobné, že zatímco odpolední cvičení maximální výkonnost zvýší, ranní cvičení výkonnost zvýší pouze v ranních hodinách, ale odpolední pík se sníží. Ukázalo se také, že delecí některých hodinových genů, například *Nr1d1* a *Clock*, došlo například k úbytkům mitochondrií nebo ke zhoršení jejich oxidativní funkce v kosterních svalech. Některé studie také prokázaly souvislost mezi zvyšováním hladiny kortikosteronu v krevní plazmě nezávisle na vyplavování ACTH při chronickém cvičení, zvýšenou expresí proteinu StAR a stimulací nadledvin enzymem TH. Cvičení podle některých výzkumů také modifikuje metabolické dráhy časově specifickým způsobem prostřednictvím HIF1 $\alpha$ , který působí jako klíčový mezičlánek.

Budoucí výzkumy by mohly vést k vývoji nových strategií pro prevenci různých onemocnění a metabolických poruch, jako jsou například choroby spojené s kardiovaskulárním systémem, diabetem melitem či obezitou. Pro tyto účely je nutné zjistit, jaký typ pohybové aktivity a jaká denní doba je pro danou problematiku nejvhodnější. Další potenciál výzkumu je v oblasti

sportu. Optimalizace časového rozvrhu i s ohledem na chronotyp jedince může vést k lepším sportovním výsledkům.



## 5 Seznam použité literatury

- Akashi, M., Tsuchiya, Y., Yoshino, T., & Nishida, E. (2002). Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Molecular and Cellular Biology*, *22*(6), 1693–1703. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.6.1693-1703.2002>
- Antle, M. C., & Mistlberger, R. E. (2000). Circadian clock resetting by sleep deprivation without exercise in the Syrian hamster. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(24), 9326–9332. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-09326.2000>
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., Schütz, G., & Schibler, U. (2000). Resetting of Circadian Time in Peripheral Tissues by Glucocorticoid Signaling. *Science*, *289*(5488), 2344–2347. <https://doi.org/10.1126/science.289.5488.2344>
- Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, *93*(6), 929–937. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81199-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81199-x)
- Barger, L. K., Wright, K. P., Hughes, R. J., & Czeisler, C. A. (2004). Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *286*(6), R1077–1084. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00397.2003>
- Bass, J., & Takahashi, J. S. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6009), 1349–1354. <https://doi.org/10.1126/science.1195027>
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science (New York, N.Y.)*, *295*(5557), 1070–1073. <https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Biello, S. M., & Mrosovsky, N. (1996). Phase response curves to neuropeptide Y in wildtype and tau mutant hamsters. *Journal of Biological Rhythms*, *11*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1177/074873049601100103>
- Blonc, S., Perrot, S., Racinais, S., Aussepe, S., & Hue, O. (2010). Effects of 5 weeks of training at the same time of day on the diurnal variations of maximal muscle power performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *24*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181b295d6>
- Bornstein, S. R., & Chrousos, G. P. (1999). Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *84*(5), 1729–1736. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5631>
- Carr, D. B., Reppert, S. M., Bullen, B., Skrinar, G., Beitins, I., Arnold, M., Rosenblatt, M., Martin, J. B., & McArthur, J. W. (1981). Plasma melatonin increases during exercise in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *53*(1), 224–225. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-223>
- Colwell, C. S. (2001). NMDA-evoked calcium transients and currents in the suprachiasmatic nucleus: Gating by the circadian system. *The European Journal of Neuroscience*, *13*(7), 1420–1428. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01517.x>
- De Kloet, E. R., Rosenfeld, P., Van Eekelen, J. A. M., Sutanto, W., & Levine, S. (1988). Stress, glucocorticoids and development. In *Progress in Brain Research* (Roč. 73, s. 101–120). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60500-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60500-2)
- Edgar, D. M., Reid, M. S., & Dement, W. C. (1997). Serotonergic afferents mediate activity-dependent entrainment of the mouse circadian clock. *The American Journal of Physiology*, *273*(1 Pt 2), R265–269. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.1.R265>
- Facer-Childs, E., & Brandstaetter, R. (2015). The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Current Biology: CB*, *25*(4), 518–522. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.12.036>

- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science (New York, N.Y.)*, *280*(5369), 1564–1569. <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, *90*(3), 1063–1102. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>
- Gupta, B. B. P., Spessert, R., & Vollrath, L. (2005). Molecular components and mechanism of adrenergic signal transduction in mammalian pineal gland: Regulation of melatonin synthesis. *Indian Journal of Experimental Biology*, *43*(2), 115–149.
- Halberg, F. (1959). [Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle]. *Internationale Zeitschrift Fur Vitaminforschung. Beiheft*, *10*, 225–296.
- Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S., & Honma, K. (2004). Non-photoc entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep and Biological Rhythms*, *2*(1), 29–36. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2003.00078.x>
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *24*(3), 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Chtourou, H., Driss, T., Souissi, S., Gam, A., Chaouachi, A., & Souissi, N. (2012). The effect of strength training at the same time of the day on the diurnal fluctuations of muscular anaerobic performances. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *26*(1), 217–225. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31821d5e8d>
- Chtourou, H., & Souissi, N. (2012). The effect of training at a specific time of day: A review. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *26*(7), 1984–2005. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31825770a7>
- Kalsbeek, A., van der Spek, R., Lei, J., Endert, E., Buijs, R. M., & Fliers, E. (2012). Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *349*(1), 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.042>
- Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *68*(9), 2112–2116. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.9.2112>
- Korf, H.-W., & von Gall, C. (2013). Circadian Physiology. In D. W. Pfaff (Ed.), *Neuroscience in the 21st Century* (s. 1813–1845). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1997-6\\_65](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1997-6_65)
- Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (1999). MCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell*, *98*(2), 193–205. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81014-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81014-4)
- Kuusmaa, M., Schumann, M., Sedliak, M., Kraemer, W. J., Newton, R. U., Malinen, J.-P., Nyman, K., Häkkinen, A., & Häkkinen, K. (2016). Effects of morning versus evening combined strength and endurance training on physical performance, muscle hypertrophy, and serum hormone concentrations. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *41*(12), 1285–1294. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0271>
- Lee, H., Chen, R., Lee, Y., Yoo, S., & Lee, C. (2009). Essential roles of CKI $\delta$  and CKI $\epsilon$  in the mammalian circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(50), 21359–21364. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906651106>
- Lokshin, M., LeSauter, J., & Silver, R. (2015). Selective Distribution of Retinal Input to Mouse SCN Revealed in Analysis of Sagittal Sections. *Journal of Biological Rhythms*, *30*(3), 251–257. <https://doi.org/10.1177/0748730415584058>
- Lowrey, P. L., & Takahashi, J. S. (2004). Mammalian circadian biology: Elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *5*, 407–441. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.175925>

- Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallucci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., Loriaux, D. L., & Chrousos, G. P. (1987). Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *The New England Journal of Medicine*, *316*(21), 1309–1315. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162105>
- Marchant, E. G., & Mistlberger, R. E. (1996). Entrainment and phase shifting of circadian rhythms in mice by forced treadmill running. *Physiology & Behavior*, *60*(2), 657–663. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)80045-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)80045-x)
- Mayeuf-Louchart, A., Thorel, Q., Delhaye, S., Beauchamp, J., Duhem, C., Danckaert, A., Lancel, S., Pourcet, B., Woldt, E., Boulinguez, A., Ferri, L., Zecchin, M., Staels, B., Sebti, Y., & Duez, H. (2017). Rev-erb- $\alpha$  regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass. *Scientific Reports*, *7*(1), 14383. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14596-2>
- Maywood, E. S., Mrosovsky, N., Field, M. D., & Hastings, M. H. (1999). Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(26), 15211–15216. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15211>
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, *153*(18), 2093–2101.
- Migeon, C. J., Tyler, F. H., Mahoney, J. P., Florentin, A. A., Castle, H., Bliss, E. L., & Samuels, L. T. (1956). The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion on 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *16*(5), 622–633. <https://doi.org/10.1210/jcem-16-5-622>
- Mistlberger, R. E. (1991). Effects of daily schedules of forced activity on free-running rhythms in the rat. *Journal of Biological Rhythms*, *6*(1), 71–80. <https://doi.org/10.1177/074873049100600108>
- Mistlberger, R. E., Antle, M. C., Webb, I. C., Jones, M., Weinberg, J., & Pollock, M. S. (2003). Circadian clock resetting by arousal in Syrian hamsters: The role of stress and activity. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *285*(4), R917-925. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2003>
- Mistlberger, R. E., Belcourt, J., & Antle, M. C. (2002). Circadian clock resetting by sleep deprivation without exercise in Syrian hamsters: Dark pulses revisited. *Journal of Biological Rhythms*, *17*(3), 227–237. <https://doi.org/10.1177/07430402017003006>
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, *42*(1), 201–206. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)
- Moore, R. Y., & Klein, D. C. (1974). Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Research*, *71*(1), 17–33. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90188-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90188-7)
- Moore, R. Y., & Speh, J. C. (1993). GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neuroscience Letters*, *150*(1), 112–116. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90120-a](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90120-a)
- Moore, R. Y., Speh, J. C., & Leak, R. K. (2002). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, *309*(1), 89–98. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0575-2>
- Nelson, D. E., & Takahashi, J. S. (1991). Sensitivity and integration in a visual pathway for circadian entrainment in the hamster (*Mesocricetus auratus*). *The Journal of Physiology*, *439*, 115–145. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018660>
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D.-J., Lightman, S., Vgontzas, A., & Van Cauter, E. (2017). The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, *38*(1), 3–45. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1080>
- Otawa, M., Arai, H., & Atomi, Y. (2007). Molecular aspects of adrenal regulation for circadian glucocorticoid synthesis by chronic voluntary exercise. *Life Sciences*, *80*(8), 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.023>

- Pastore, S., & Hood, D. A. (2013). Endurance training ameliorates the metabolic and performance characteristics of circadian Clock mutant mice. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *114*(8), 1076–1084. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01505.2012>
- Peek, C. B., Levine, D. C., Cedernaes, J., Taguchi, A., Kobayashi, Y., Tsai, S. J., Bonar, N. A., McNulty, M. R., Ramsey, K. M., & Bass, J. (2017). Circadian Clock Interaction with HIF1 $\alpha$  Mediates Oxygenic Metabolism and Anaerobic Glycolysis in Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, *25*(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.010>
- Perreau-Lenz, S., Kalsbeek, A., Pévet, P., & Buijs, R. M. (2004). Glutamatergic clock output stimulates melatonin synthesis at night. *European Journal of Neuroscience*, *19*(2), 318–324. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2003.03132.x>
- Pingitore, A., Lima, G. P. P., Mastorci, F., Quinones, A., Iervasi, G., & Vassalle, C. (2015). Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *31*(7–8), 916–922. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.005>
- Pittendrigh, C. S. (1981). Circadian Systems: Entrainment. In J. Aschoff (Ed.), *Biological Rhythms* (s. 95–124). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6552-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6552-9_7)
- Pittendrigh, C. S., Bruce, V. G., Rosensweig, N. S., & Rubin, M. L. (1959). Growth Patterns in Neurospora: A Biological Clock in Neurospora. *Nature*, *184*(4681), 169–170. <https://doi.org/10.1038/184169a0>
- Pittendrigh, C. S., & Daan, S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents: I. The stability and lability of spontaneous frequency. *Journal of Comparative Physiology ? A*, *106*(3), 223–252. <https://doi.org/10.1007/BF01417856>
- Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, *110*(2), 251–260. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00825-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00825-5)
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(2), 600–605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-02-00600.2000>
- Racinais, S. (2010). Different effects of heat exposure upon exercise performance in the morning and afternoon. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *20 Suppl 3*, 80–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01212.x>
- Reebs, S. G., & Mrosovsky, N. (1989). Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: Entrainment and phase response curve. *Journal of Biological Rhythms*, *4*(1), 39–48. <https://doi.org/10.1177/074873048900400103>
- Ripperger, J. A., & Schibler, U. (2006). Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nature Genetics*, *38*(3), 369–374. <https://doi.org/10.1038/ng1738>
- Sasaki, H., Hattori, Y., Ikeda, Y., Kamagata, M., Iwami, S., Yasuda, S., Tahara, Y., & Shibata, S. (2016). Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2::LUC mice. *Scientific Reports*, *6*, 27607. <https://doi.org/10.1038/srep27607>
- Sato, S., Basse, A. L., Schönke, M., Chen, S., Samad, M., Altıntaş, A., Laker, R. C., Dalbram, E., Barrès, R., Baldi, P., Treebak, J. T., Zierath, J. R., & Sassone-Corsi, P. (2019). Time of Exercise Specifies the Impact on Muscle Metabolic Pathways and Systemic Energy Homeostasis. *Cell Metabolism*, *30*(1), 92–110.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.013>
- 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., & Hogenesch, J. B. (2004). A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, *43*(4), 527–537. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.018>

- Souissi, N., Gauthier, A., Sesboüé, B., Larue, J., & Davenne, D. (2002). Effects of regular training at the same time of day on diurnal fluctuations in muscular performance. *Journal of Sports Sciences*, *20*(11), 929–937. <https://doi.org/10.1080/026404102320761813>
- Teo, W., Newton, M. J., & McGuigan, M. R. (2011). Circadian rhythms in exercise performance: Implications for hormonal and muscular adaptation. *Journal of Sports Science & Medicine*, *10*(4), 600–606.
- Travnickova-Bendova, Z., Cermakian, N., Reppert, S. M., & Sassone-Corsi, P. (2002). Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(11), 7728–7733. <https://doi.org/10.1073/pnas.102075599>
- van der Horst, G. T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A. P., van Leenen, D., Buijs, R., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H., & Yasui, A. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, *398*(6728), 627–630. <https://doi.org/10.1038/19323>
- Van Reeth, O., Sturis, J., Byrne, M. M., Blackman, J. D., L'Hermite-Balériaux, M., Leproult, R., Oliner, C., Refetoff, S., Turek, F. W., & Van Cauter, E. (1994). Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *The American Journal of Physiology*, *266*(6 Pt 1), E964-974. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1994.266.6.E964>
- von Gall, C., Duffield, G. E., Hastings, M. H., Kopp, M. D., Dehghani, F., Korf, H. W., & Stehle, J. H. (1998). CREB in the mouse SCN: A molecular interface coding the phase-adjusting stimuli light, glutamate, PACAP, and melatonin for clockwork access. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *18*(24), 10389–10397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-24-10389.1998>
- Wang, C., Zhang, Y., Wang, Z., Yu, W., Tong, M., & Yan, Z. (2022). Stabilization of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  alleviates osteoarthritis via interacting with Per2 and resetting the circadian clock. *Tissue & Cell*, *79*, 101942. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101942>
- Wilking, M., Ndiaye, M., Mukhtar, H., & Ahmad, N. (2013). Circadian rhythm connections to oxidative stress: Implications for human health. *Antioxidants & Redox Signaling*, *19*(2), 192–208. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4889>
- Woldt, E., Sebti, Y., Solt, L. A., Duhem, C., Lancel, S., Eeckhoutte, J., Hesselink, M. K. C., Paquet, C., Delhaye, S., Shin, Y., Kamenecka, T. M., Schaart, G., Lefebvre, P., Nevière, R., Burris, T. P., Schrauwen, P., Staels, B., & Duez, H. (2013). Rev-erb- $\alpha$  modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nature Medicine*, *19*(8), 1039–1046. <https://doi.org/10.1038/nm.3213>
- Wolff, G., & Esser, K. A. (2012). Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(9), 1663–1670. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318255cf4c>
- Wu, Y., Tang, D., Liu, N., Xiong, W., Huang, H., Li, Y., Ma, Z., Zhao, H., Chen, P., Qi, X., & Zhang, E. E. (2017). Reciprocal Regulation between the Circadian Clock and Hypoxia Signaling at the Genome Level in Mammals. *Cell Metabolism*, *25*(1), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.009>
- Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Natsubori, A., Nishide, S.-Y., Honma, S., & Honma, K.-I. (2014). Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *307*(5), R546-557. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00087.2014>
- Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Tanahashi, Y., Nishide, S.-Y., Honma, S., & Honma, K.-I. (2010). Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *298*(3), R681-691. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00345.2009>

Yoo, S.-H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Siepk, S. M., Hong, H.-K., Oh, W. J., Yoo, O. J., Menaker, M., & Takahashi, J. S. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(15), 5339–5346. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308709101>