Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

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

Klára Bittnerová

Úloha jaderných receptorů při cirkadiánní regulaci metabolických funkcí
The role of nuclear receptors in circadian regulation of metabolic functions

Bakalářská práce

Školitel:
prof. PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha, 2025

Poděkování

Moc ráda bych poděkovala své vedoucí práce prof. PharmDr. Aleně Sumové Dsc., za odborné a cenné rady, velkou trpělivost a čas strávený vedením mé bakalářské práce. Ráda bych také poděkovala mé rodině za neskutečnou podporu, bez které by tato práce nevznikla.

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, 28. 04. 2025

Podpis

Klára Bittnerová

Abstrakt

Tato bakalářská práce zkoumá složitou úlohu jaderných receptorů v cirkadiánní regulaci metabolických funkcí, což je kritický aspekt udržení homeostázy v živých organismech. Cirkadiánní rytmy řízené vnitřními biologickými hodinami, které jsou přítomny téměř ve všech formách života, hrají zásadní roli v koordinaci časování fyziologických procesů, včetně metabolismu, spánku a produkce hormonů. Jaderné receptory, které představují proteinové faktory ovlivňující genovou expresi, zprostředkovávají převod cirkadiánních signálů do buněčných odpovědí a tím umožňují časově přesnou regulaci genové exprese.

Prostřednictvím komplexního přehledu literatury tato práce objasňuje, jak jaderné receptory interagují s cirkadiánním mechanismem k modulaci metabolických drah.

Klíčová slova: jaderné receptory, cirkadiánní, SCN, metabolismus

Abstract

This thesis explores the intricate role of nuclear receptors in the circadian regulation of metabolic functions, a critical aspect of maintaining hemeostasis in living organisms.

Circadian rhytms, governed by internal biological clocks, which are present in nearly all forms of life, play a fundamental role in coordinating the timing of physiological processes, including metabolism, sleep and hormone production. Nuclear receptors, which are protein factors influencing gene expression, mediate the translation of circadian signals into cellular responses, thereby enabling temporally precise regulation of gene expression.

Through a complex literature review, this thesis elucidates how nuclear receptors interact with circadian machinery to modulate metabolic pathways.

Keywords: nuclear receptors, circadian, SCN, metabolism

Seznam použitých zkratek

NRs	nuclear receptors; jaderné receptory
AF-1	activation function 1; aktivační doména 1
DBD	DNA-binding domain; doména vážící DNA
DNA	deoxyribonucleic acid; deoxyribonukleová kyselina
LBD	ligand-binding domain; doména vážící ligand
HRE	hormone response elements; na hormony odpovídající elementy
NTD	N-terminal domain; N-koncová doména
NLS	nuclear localization signal; jaderný lokalizační signál
CTD	C-terminal domain; C-koncová doména
RXR	retinoid X receptors; receptor retinoidu X
RAR	retinoic acid receptor; receptor kyseliny retinové
T-RA	all-trans retinoic acid; all-trans retinová kyselina
9C-RA	9-cis retinoic acid; 9-cis retinová kyselina
RARE	retinoic acid response element; prvek odpovídající na kyselinu retinovou
GR	glucocorticoid receptor; glukokortikoidní receptor
MR	mineralocorticoid receptor; mineralokortikoidní receptor
ER	estrogen receptor; estrogenový receptor
PR	progesterone receptor; progesteronový receptor
BUS	B-upstream segment
DHT	dihydrotestosterone; dihydrotestosteron
AR	androgen receptor; androgenní receptor
SARMs	selective androgen receptor modulators; selektivní modulátory androgenních receptorů
TR	thyroid hormone receptor; receptor pro hormony štítné žlázy
THRA	thyroid hormone receptor group A; receptor pro hormony štínté žlázy skupina A
THRB	thyroid hormone receptor group B; receptor pro hormony štínté žlázy skupina B
GRE	glucocortiod reponse element; na glukokortikoidy odpovídající element
GPER1	G-protein coupled estrogen receptor 1; estrogenový receptor spřažený s G-proteinem 1
AP-1	activator protein 1; aktivační protein 1
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; jaderný faktor kappa B
CI	zinc finger motif class I; zinkový prst typu I
CII	zinc finger motif class II; zinkový prst typu II
MAPK	mitogen-activated protein kinase; mitogenem aktivovaná proteinkináza
cAMP	cyclic adenosine monophosphate; cyklický adenosinmonofosfát
VDR	vitamin D receptor; receptor pro vitamin D
VDRE	vitamin D receptor elements; na vitamin D odpovídající elementy

PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor; receptor aktivovaný proliferátory peroxisomů
LXR	liver X receptor; jaterní X receptor
FXR	farnesoid X receptor; farnesoidní X receptor
PXR	pregnane X receptor; pregnanový X receptor
ROR	retinoic acid receptor-related orphan receptor; sirotčí receptor příbuzný receptoru kyseliny retinové
Nurr	nuclear receptor 1 related protein; protein příbuzný jadernému receptoru 1
NOR1	neuron-derived orphan receptor 1; neuronální sirotčí receptor 1
ERR	estrogen-related receptor; receptor příbuzný estrogenu
RHT	retinohypothalamic tract; retinohypothalamický trakt
SCN	suprachiasmatic nukleus; suprachiazmatické jádro
VIP	vasoactive intestinal peptid; vasoaktivní intestinální peptid
VPAC2	vasoactive intestinal peptide receptor type 2; vasoaktivní intestinální peptid typu 2
Ck1ε	casein kinase 1 epsilon; kasein kináza 1 epsilon
TTFL	transcriptional-translational feedback loop; transkripčně-translační zpětnovazebná smyčka
RTH	retinohypothalamic tract; retinohypotalamický trakt
GABA	gamma-aminobutyric acid; kyselina gama-aminomáselná
CLOCK	circadian locomotor output cycles kaput
BMAL1	brain and muscle ARNT-like 1; ARNT-podobný protein 1 v mozku a svalech
PER	period proteins; proteiny periody
CRY	cryptochrome proteins; kryptochromové proteiny
ACC1	acetyl-coenzyme A carboxylase 1; acetyl-koenzym A karboxyláza 1
FAS	fatty acid synthase; syntáza mastných kyselin
SCD1	stearoyl-coenzyme A desaturase 1; stearoyl-koenzym A desaturáza 1
IRS	insulin receptor substrate; substrát inzulinového receptoru
GLUT4	glucose transporter type 4; glukózový transportér typu 4
Cyp7b1	cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1*;* gen pro enzym Cyp7b1 (cytochrom P450)
PI3K	phosphoinositide 3-kinase; fosfatidylinositol-3-kináza
RORE	ROR response element; odpovídající element pro ROR
RRE	Rev-ERB response element; odpovídající element pro ROR
CRE	cAMP response element; odpovídající element pro cAMP
CCGs	clock-controlled genes; geny řízené hodinami
MLL1	mixed-lineage leukemia 1; smíšeně-liniová leukémie 1
JARID1α	jumonji AT-rich interaktiv domain 1A

mRNA	messenger ribonucleic acid; messengerová ribonukleová kyselina
CDK5	cyclin-dependent kinase 5; na cyklinu závislá kináza 5
H3K9	histone H3 lysine 9
H3K14	histone H3 lysine 14

OBSAH

ÚVOD **1**

1 JADERNÉ RECEPTORY **2**

1.1 FUNKCE 2
1.2 STRUKTURA 2
1.3 MECHANISMUS PŮSOBENÍ 3
1.4 KLASIFIKACE JEDNOTLIVÝCH RECEPTORŮ 4
1.4.1 Dle sekvenční homologie, evoluce *4*
1.4.2 Dle lokalizace *5*
1.4.3 Dle vazby na DNA a dimerizace *5*
1.4.4 Dle typu ligandu *5*

2 CIRKADIÁNNÍ RYTMY **9**

2.1 SCN 9
2.1.1 Prenatální aktivita *10*
2.1.2 Postnatální aktivita *10*
2.1.3 Funkční organizace a synchronizace SCN *10*

3 JADERNÉ RECEPTORY V KONTEXTU METABOLICKÝCH DRAH A CIRKADIÁNNÍ REGULCE **11**

3.1 PPARS 11
3.1.1 PPARα *11*
3.1.2 PPARβ/δ *12*
3.1.3 PPARγ *12*
3.2 REV-ERBS 13
3.3 RORS 14
3.4 LXR 14
3.5 FXR 14
3.6 MOLEKULÁRNÍ ZÁKLAD CIRKADIÁNNÍ REGULACE 15
3.6.1 Hodinové geny *15*
3.6.2 TTFL *15*
3.7 SYNCHRONIZACE CENTRÁLNÍCH A PERIFERNÍCH HODIN 16
3.8 PROPOJENÍ S METABOLISMEM 17
3.9 POSTTRANSKRIPČNÍ A POSTTRANSLAČNÍ MODIFIKACE V CIRKADIÁNNÍ REGULACI 17
3.10 EPIGENETICKÉ MECHANISMY V ŘÍZENÍ RYTMICKÉ GENOVÉ EXPRESE 18
3.11 VLIV METABOLICKÝCH SIGNÁLŮ A LIGANDŮ NA AKTIVITU JADERNÝCH RECEPTORŮ 18
3.12 OBOUSMĚRNÁ REGULACE 18

ZÁVĚR **19**

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY **20**

ÚVOD

V posledních desetiletích se vědecká komunita intenzivně zabývala studiem molekulárních mechanismů, které stojí za časovou regulací fyziologických procesů v živých organismech. Živé organismy jsou neustále vystaveny cyklickým změnám v prostředí, na které se musely během evoluce adaptovat. Mechanismem celé této adaptace jsou cirkadiánní rytmy, které umožňují synchronizaci těch vnějších změn prostředí – jako je střídání dne a noci, s procesy vnitřními - fyziologickými.

Významnou roli v propojení cirkadiánního systému s metabolickými dráhami hrají jaderné receptory, specifická skupina transkripčních faktorů citlivých na ligandy. Tyto receptory reagují na změny v dostupnosti živin a hormonů a zároveň podléhají cirkadiánní regulaci, čímž se podílí na udržování metabolické rovnováhy v buňkách a tkáních. Některé i přímo ovlivňují expresi klíčových genů řídících metabolismus lipidů, glukózy a energetické homeostázy.

Porozumění těmto komplexním interakcím mezi cirkadiánními hodinami a jadernými receptory je důležité nejen z hlediska základního výzkumu, ale také pro klinickou praxi. Poruchy této regulace mohou přispívat k rozvoji metabolických onemocnění jako je např. obezita, diabetes nebo metabolický syndrom.

Tato práce se zaměřuje na vztah mezi jadernými receptory a cirkadiánní regulací metabolických procesů. Cílem je představit jednotlivé složky těchto regulací, shrnout prvotní i současné poznatky o této problematice a vysvětlit mechanismy propojení těchto problémů.

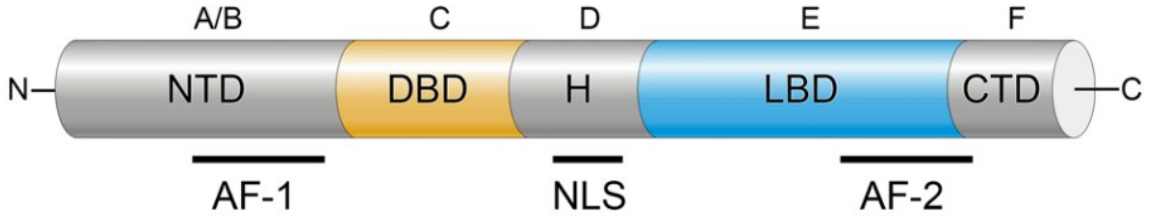
1 JADERNÉ RECEPTORY

1.1 Funkce

Jaderné receptory – „NRs“ (z anglického nuclear receptors), jsou transkripční faktory, které regulují expresi genů v reakci na hormonální a metabolické signály (Francis et al., 2003). Ačkoliv jsou NRs primárně transkripční faktory, některé z nich mohou ovlivňovat buněčné procesy i v cytoplasmě (Sever and Glass, 2013). Hrají zásadní roli v udržování rovnováhy mezi vnějšími signály a vnitřními odpověďmi buněk. Působí jako integrační uzly, které překládají informace o nutričním stavu, hladinách hormonů nebo energetické potřebě do odpovídající genové aktivity. Díky své schopnosti ovlivňovat stovky genů se podílejí na regulaci klíčových metabolických procesů, jako je lipogeneze, glukoneogeneze nebo detoxikace (Evans & Mangelsdorf, 2014) - představují např. klíčové regulátory transkripce genů zapojených do metabolismu xenobiotik, včetně cytochromů P450 (Honkakoski & Negishi, 2000). Kromě toho zajišťují tkáňově specifickou a časově přesnou regulaci, což je nezbytné pro adaptaci organismu na proměnlivé podmínky prostředí (Evans & Mangelsdorf, 2014).

1.2 Struktura

NRs mají podobné uspořádání funkčních částí – na jejich začátku se nachází proměnlivá doména s aktivačními oblastmi (označovaná jako AF-1; activation function 1), která se významně liší mezi jednotlivými receptory. Uprostřed je vysoce konzervovaná oblast – DBD (DNA – binding domain) - schopná vázat specifické úseky DNA pomocí dvou zinkových prstů (CI a CII). Další doména je krátká oblast zajišťující přesun receptoru do buněčného jádra (Mangelsdorf et al., 1995). Poslední, karboxyterminální část, která váže ligandy (LBD; ligand-binding domain), je vysoce konzervovaná a zahrnuje motivační oblast AF-2 (activation function 2), která zajišťuje vazbu koaktivátorů po navázání ligandu. Vznik schopnosti vázat ligandy mohl být jedním z klíčových kroků v evoluci jaderných receptorů (Owen & Zelent, 2000).



Obrázek 1 - Struktura domén jaderných receptorů; *V N-koncové části receptoru je tzv. NTD (N-terminal domain) obsahující aktivační doménu AF-1. Vedle se nachází DBD se zinkovými prsty. Dále*

v segmentu D je tzv. hinge region, flexibilní oblast spojující DBD a LDB, obsahující navíc NLS (nuclear localization signal), který umožňuje transport do jádra. V segmentu E se nachází LBD obsahující druhou aktivační doménu - AF-2 a na C-koncové části je CTD (C-terminal domain) ***(Frigo et al., 2021).***

Receptory mohou existovat jako monomery, homodimery nebo heterodimery a aktivované se vážou na specifické sekvence DNA nazývané jako HRE (hormone response elements). (Sever and Glass, 2013). Rozhodujícím prvkem pro rozpoznání konkrétního typu HRE je právě první zinkový prst CI. Druhý zinkový prst CII přispívá ke stabilizaci interakce s DNA a může hrát roli při dimerizaci receptorů. Společně tak tyto dvě domény umožňují receptorům vázat se na palindromatické sekvence jako dimery, přičemž každá monomerní podjednotka rozpoznává jednu polovinu cílové sekvence (Green et al., 1988). Většina jaderných receptorů vykazuje transkripční aktivitu ve formě dimerů, přičemž se může jednat o homodimery nebo heterodimery tvořené s retinoidním X receptorem (RXR, NR2B1) (Francis et al., 2003).

1.3 Mechanismus působení

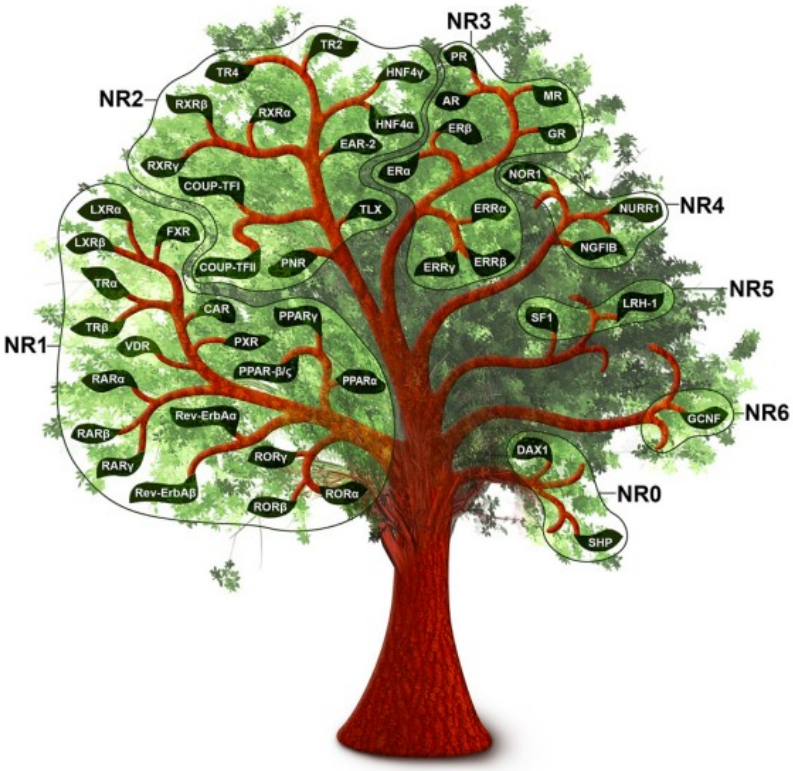
Jaderné receptory fungují jako ligandem aktivované transkripční faktory. Po navázání nízkomolekulárního ligandu schopného prostoupit membránou dojde ke konformační změně receptoru, která umožňuje jeho aktivaci. U některých receptorů následuje translokace z cytoplazmy do jádra, jiné jsou v jádře přítomny trvale (Evans, 1988).

Účinek jaderného receptoru závisí na několika faktorech – přítomnosti koaktivátorů a korepresorů, typu ligandu, dostupnosti cílových genů a také v jakém typu tkáně a buňky se receptor nachází. Tato variabilita je důležitá, protože umožňuje jemně ladit genovou expresi v závislosti na vnitřních i vnějších podmínkách (Chawla et al., 2001, podpořeno Evans & Mangelsdorf, 2014).

1.4 Klasifikace jednotlivých receptorů

1.4.1 Dle sekvenční homologie, evoluce

Jaderné receptory představují rozsáhlou superrodinu transkripčních faktorů, proto byla zavedena standardizovaná nomenklatura jaderných receptorů, díky které tyto proteiny lze klasifikovat na základě evolučních vztahů a struktury konzervovaných funkčních domén do šesti hlavních podrodin označených jako NR1 až NR6. Každý jaderný receptor je označován dle schématu NRXAY, kde X je číslo podrodiny, A je skupina receptorů a Y je individuální receptor. Zvláštní postavení má skupina NR0, jejíž členové postrádají klasickou DBD a zpravidla nepůsobí jako transkripční aktivátory, ale spíše jako regulační moduly jiných receptorů (Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999).



Obrázek 2 - Fylogenetický strom jaderných receptorů (Frigo et al., 2021)

Výše uvedené rozdělení do 6 skupin podle fylogeneze je modernější a přesnější. Někde se ale můžeme setkat se starším a jednodušším rozdělením jaderných receptorů a to např. do dvou tříd, podle mechanismu působení a lokalizace:

1.4.2 Dle lokalizace

1.4.2.1 Třída I - cytoplazmatické receptory

Receptory první třídy se nacházejí v cytoplazmě a po navázání ligandu podléhají konformační změně, která vede k jejich translokaci do jádra, kde se vážou na DNA ve formě homodimerů. Typicky sem patří receptory pro steroidní hormony (Mangelsdorf et al., 1995).

1.4.2.2 Třída II – jaderné receptory

Receptory druhé třídy jsou lokalizovány v jádře trvale, bez ohledu na přítomnost ligandu. Patří mezi ně například receptory pro thyroidní hormony, retinoidy či vitamin D (Mangelsdorf et al., 1995). Tyto receptory se na DNA vážou jako heterodimery s RXR (Kliewer et al., 1992).

1.4.3 Dle vazby na DNA a dimerizace

Další možností rozdělení je více funkční – dle vazby na DNA a dimerizace do 4 základních subrodin, se kterým se lze setkat např. ve článku Novac & Hainzel 2004, kde autoři sami upozorňují, že tato klasifikace „*is very broad and does not take into account the evolutionary relationship between nuclear receptors*“ a byla již dříve známa a používána v oboru.

1.4.4 Dle typu ligandu

Na základě sekvenční podobnosti a funkčních domén vážících DNA a ligandy, které určují jejich funkční zařazení, se jaderné receptory velmi běžně dělí do tří hlavních domén a to jsou receptory pro steroidní hormony, receptory reagující na hormony štítné žlázy, vitaminy A a D či metabolity a sirotčí receptory (Kumar & Thompson, 1999).

1.4.4.1 Receptory pro steroidní hormony

Steroidní receptory představují specifickou větev NR, které se nevyvinuly společně ostatními typy hormonálních receptorů, ale vznikly v jiné části vývojového stromu (Baker, 1997, Markov et al., 2009). Dělí se podle typu hormonu, na který reagují a to na glukokortikoidní (GR), mineralokortikoidní (MR), estrogenní (ER), progesteronový (PR) a androgenní (AR) (Evans, 1988). Každý z těchto receptorů má odlišný evoluční původ, kdy GR a MR vznikly duplikací ze společného předka zvaného kortikoidní receptor, který se vyskytoval u mihulí (Baker et al., 2015). Podobně PR a AR pocházejí z vývojové větve, která navazuje na starší receptory vázající 3-ketosteroidy (Thornton, 2001). Estrogenní receptor je pak považován za nejstarší typ steroidního receptoru, přítomný již u primitivních strunatců, i když jeho schopnost vázat estradiol se vyvinula až později (Bridgham et al., 2008).

1.4.4.1.1 Glukokortikoidní receptor

Jak z názvu vyplývá, GR váží steroidní hormony glukokortikoidy. Po navázání glukokortikoidu se receptor translokuje z cytoplazmy do jádra, kde reguluje transkripci genů (Galigniana et al., 1998; Heitzer et al., 2007). GR působí přes dvě hlavní cesty a to přes cestu transaktivace, kdy se jako homodimer váže na GRE (glucocorticoid response elements) a aktivuje geny, které např. zvyšují glukoneogenezi (Newton, 2000). Druhou cestou je cesta transreprese, kdy GR tlumí aktivitu prozánětlivých genů nepřímo přes interakci s transkripčními faktory AP-1 nebo NF- κB, proto se v klinické praxi právě glukokortikoidy hojně používají jako protizánětlivé látky pro kontrolu akutních i chronických zánětů (Yang-yen et al., 1990; Adcock et al., 2004). Kromě těchto klasických genomových účinků však současné studie ukazují, že glukokortikoidy mohou vyvolávat i velmi rychlé negenomové reakce, které probíhají nezávisle na regulaci genové exprese. Tyto akutní mechanismy zahrnují např. změny v Ca^{2+} nebo aktivaci signálních kináz a mohou být zprostředkovány i specifickými membránovými receptory (shrnuto Pannetieri et al., 2019). Glukokortikoidy ovlivňují široké spektrum životně důležitých fyziologických funkcí. Sehravájí klíčovou úlohu při udržení bazální i stresové homeostázy, regulují růst, reprodukci, intermediární metabolismus, imunitní a zánětlivé reakce a na funkci centrálního nervového a kardiovaskulárního systému (Boumpas et al., 1993; Sapolsky et al., 2000; Walker, 2007). Kortizol, hlavní glukokortikoid u člověka, pak může v tkáních s nízkou aktivitou enzymu 11β-HSD2 aktivovat mineralokortikoidní receptor a tím ovlivňovat vodní a elekrolytovou rovnováhu (shrnuto v Nicolaides et al., 2010).

1.4.4.1.2 Mineralokortikoidní receptor

Mineralokortikoidní receptor se aktivuje především aldosteronem, ale vysokou afinitu k němu má i výše zmíněný kortizol (Funder et al., 1973; Krozowski & Funder, 1983). V ledvinách reguluje resorpci sodíku a vylučování draslíku, čímž ovlivňuje krevní tlak a rovnováhu tělesných tekutin (Simpson et al., 1953). MR se však vyskytuje i v dalších tkáních, jako je srdce, cévy nebo mozek (Berecek et al., 1982; Pearce et al., 1987). Aby nedocházelo k jeho nežádoucí aktivaci kortizolem, působí v těchto tkáních také již výše zmíněný enzym 11β-HSD2, který kortizol převádí na inaktivní kortizon (shrnuto ve Funder et al., 2005).

1.4.4.1.3 Estrogenový receptor

Existují 3 typy estrogenových receptorů – ERα, ERβ a GPER1 (G-protein coupled estrogen receptor 1), kdy ERα byl objeven jako první a je nejlépe prozkoumaný, ERβ byl identifikován téměř o 40 let později a má odlišné funkce (Nilsson et al., 2001). Zatímco jsou tyto dva

receptory primárně lokalizovány v jádře, GPER1 je lokalizován v plazmatické membráně buňky a je zodpovědný za rychlé, negenomické účinky estrogenu (např. aktivaci kaskád MAPK, zvýšení cAMP - cyclic adenosine monophosphate, mobilizaci Ca^{2+}) (Filardo et al., 2007). Různé izoformy receptorů ERα a ERβ mohou ovlivňovat estrogenovou signalizaci a regulaci genové exprese odlišnými způsoby a může docházet i k opačné buněčné odpovědi na estrogenový signál. Výsledný efekt závisí mimo jiné i na poměrném zastoupení jednotlivých izoforem v konkrétní tkáni (Heldring et al., 2007).

1.4.4.1.4 Progesteronový receptor

U progesteronových receptorů existují dvě hlavní izoformy PR-A a PR-B, které vznikají z téhož genu pomocí alternativních promotorů a rozdílů ve startovacím místě transkripce. Izoforma PR-B obsahuje navíc specifický úsek na N-terminálním konci, tzv. B-upstream segment (BUS), díky kterému má u některých cílových genů silnější transkripční aktivitu (Kumar et al., 2013). Oproti tomu PR-A působí více jako transkripční represor PR-B a dalších steroidních receptorů (např. GR, MR, ER). Studie na myších ukázaly, že PR-A je také klíčový pro děložní funkce, zatímco PR-B hraje zásadní roli ve vývoji mléčné žlázy (Conneely et al., 2002). Tyto izoformy mohou v některých tkáních působit synergicky, ale mohou mít také protichůdné působení. Výslednou hormonální odpověď určuje jejich poměr. Tato diverzita funkcí zvýrazňuje význam přesné regulace exprese jednotlivých izoforem v rámci fyziologických i patologických procesů (Mulac-Jericevic, 2000; Conneely et al., 2002).

1.4.4.1.5 Androgenový receptor

Androgenové receptory hrají klíčovou roli v organogenezi, fyziologii a patologii různých tkání (Tsai & O'Malley, 1994). Jeho aktivace probíhá prostřednictvím vazby na androgenní hormony, jako je testosteron nebo jeho aktivnější metabolit dihydrotestosteron (DHT). Oba tyto ligandy AR mohou aktivovat receptor v různých tkáních, což může vést jak k prospěšným, tak i k patologickým účinkům (např. hypertrofie prostaty) (Morradian et al., 1987). Aby se předešlo vedlejším účinkům spojeným s aktivací AR v nežádoucích tkáních, byly vyvinuty selektivní modulátory AR (SARMs), které cílí receptor tkáňově specificky (Dalton, 1998). AR je exprimován v mnoha tkáních, včetně kosterního svalstva, varlat, prostaty, prsu a dělohy (Ruizeveld et al., 1991).

1.4.4.2 Receptory regulující homeostázu a vývoj

1.4.4.2.1 Receptory pro hormony štítné žlázy

Receptory pro hormony štítné žlázy neboli thyroidní receptory ovlivňují expresi širokého spektra genů nejen aktivačně, ale i represivně. V játrech prostřednictvím T3 regulují klíčové

metabolické dráhy, přičemž významná část cílových genů podléhá inhibici, například v oblastech glukoneogeneze, lipogeneze nebo signalizace inzulinu (Yen, 2001). Dělí se na TRα a TRβ, které jsou kódovány různými geny THRA a THRB (Lazar, 1993). TRα vytváří dvě hlavní izoformy prostřednictvím alternativního sestřihu – TRα-1 a TRα-2, kdy má každá jinou funkci (Mitsuhashi et al., 1988), TRα-1 je funkční receptor a TRα-2 neváže T3 a inhibuje funkci aktivních receptorů (Koenig et al., 1989). Izoformy TRβ (TRβ-1, TRβ-2) mají také jiné funkce, liší se N-koncovou sekvencí a vznikají pomocí alternativních promotorů (Hodin et al., 1989).

TRα-1 má nejvyšší expresi ve skeletálním svalu a hnědé tukové tkáni, přičemž TRβ-1 se nejvíce exprimuje v játrech, mozku a ledvinách (Hodin et al., 1990) a TRβ-2 má specifickou expresi v adenohypofýze, některých oblastech hypothalamu, v rozvíjejícím se mozku a vnitřním uchu (Bradley et al., 1992, Bradley et al., 1994).

1.4.4.2.2 Receptory pro retinoidy (deriváty vitamínu A)

1.4.4.2.2.1 RXR

Retinoidní X receptory tvoří jednu ze dvou hlavních rodin jaderných receptorů, které zprostředkovávají účinky retinoidů. Rozlišujeme tři typy – RXRα, RXRβ a RXRγ), které jsou všechny aktivovány 9-cis retinoovou kyselinou (9C-RA), ke které se váží s velkou afinitou (Leid, Kastner & Chambon, 1992). Objev této kyseliny jakožto ligandu RXR vedl k redefinici RXR jako prvního „adoptovaného“ orphan receptoru. Ukázalo se, že RXR tvoří heterodimery s mnoha dalšími jadernými receptory, čímž se stal ústředním článkem ve vzniku nových regulačních drah (Heyman et al., 1992). Objev 9-cis-retinové kyseliny jako ligandu RXR odstartoval tzv. „RXR Big Bang“ – klíčový moment molekulární endokrinologie, který zásadně rozšířil chápání regulace genové exprese a metabolických drah (Evans et al., 2014).

1.4.4.2.2.2 RAR

Naopak RAR (retinoic acid receptors), mezi které patří objevené subtypy RARα, RARβ a RARγ (Germain et al., 2006; podpořeno v diMasi 2015) preferují a s velkou afinitou se váží k all-trans retinové kyselině (T-RA), přičemž se na ně může vázat i 9C-RA, ale už o něco slaběji (Allenby et al., 1993). RARα, RARβ a RARγ regulují transkripci genů skrze vazbu na RARE (retinoic acid response element) prvky jako ligand-dependentní transkripční faktory. Kromě toho mají i negenomické efekty – ovlivňují signalizační dráhy (např. MAPK, PI3K/AKT) (Di Masi et al., 2015).

Jelikož je tedy T-RA hlavním ligandem pro RAR a jelikož jsou RXR evolučně starší než RAR, 9C-RA může být nejspíš původnější signální molekulou než T-RA (Leid, Kastner & Chambon, 1992).

1.4.4.2.3 **Receptory pro vitamin D (VDR)**

VDR po navázání ligandu (kalcitriolu) tvoří heterodimer s RXR a váže se na VDRE (vitamin D response elements) v promotorových oblastech cílových genů, čímž moduluje jejich expresi VDR je široce exprimován, včetně střeva, ledvin, kostí, mozku a kůži, ale i v imunitních buňkách (shrnuto v Carlberg; 2022). Jeho aktivace ovlivňuje řadu fyziologických procesů včetně metabolismu vápníku a fosfátu, imunitní odpovědi a buněčné proliferace a diferenciace (Haussler et al., 1997).

1.4.4.2.4 **Receptory pro metabolické produkty**

Receptory pro metabolické produkty jako jsou např. PPARs, REV-ERBs, LXRs, FXR a budou více rozebírány v kapitole 4. Mezi další receptory v této kategorii patří ještě např. PXR.

1.4.4.3 Orphan receptory

Oprhan receptory jako RORs budou také více probrány v kapitole 4.

Mezi další orphan receptory se pak dále řadí receptory jako např. Nurrs, NOR1, COUP-TFs a ERRs.

2 CIRKADIÁNNÍ RYTMY

Cirkadiánní rytmy představují endogenně generované oscilace s periodou přibližně 24 hodin, které koordinují časování širokého spektra fyziologických procesů, jako je spánek, hormonální sekrece, tělesná teplota či metabolismus (Takashi & Turek, 1987). Tyto rytmy přetrvávají i v konstantních podmínkách bez vnějších podnětů, což svědčí o jejich vnitřním genetickém základu (Moore & Eichler, 1972).

2.1 SCN

Centrálním „pacemakerem tohoto systému je suprachiasmatické jádro (SCN) v předním hypothalamu, jehož narušení vede k zániku rytmické aktivity jak v chování, tak v hormonálních oscilacích (Stephan & Zucker, 1972). SCN přijímá informace o světelném prostředí prostřednictvím retinohypothalamického traktu (RHT), který přenáší signály z fotosenzitivních gangliových buněk sítnice obsahujících melanopsin (Hattar et. Al, 2002).

2.1.1 Prenatální aktivita

Suprachiasmatické jádro je funkčně aktivní již v prenatálním období, kdy vykazuje rytmickou metabolickou aktivitu i bez přítomnosti světelných podnětů. Rytmus v této fázi odpovídá rytmicitě mateřského SCN, což naznačuje přenos časové informace mezi matkou a plodem – přímá měření poté prokázala, že aktivita v aktivním SCN je nejvyšší ve dne, stejně jako v SCN matky (Reppert & Schwartz, 1983).

2.1.2 Postnatální aktivita

V období raného vývoje, kdy ještě nejsou cirkadiánní hodiny potomka plně funkční, sehrává výraznou roli matka, která předává časové signály skrze své chování, tělesnou teplotu a režim kojení (Ohta et al., 2002; Viswanathan, 1999). Tyto vnější rytmické podněty mohou sloužit jako dočasný náhradní synchronizační mechanizmus pro zatím nezralý centrální i periferní časový systém mláděte (Sumová et at., 2006). Význam této mateřské regulace spočívá zejména v její schopnosti vytvářet soulad mezi prostředím a vnitřními biologickými rytmy, což je zásadní pro správné načasování fyziologických procesů, včetně těch metabolických, které jsou částečně řízeny aktivitou jaderných receptorů (Reppert & Schwartz, 1986; Sládek et al., 2007).

2.1.3 Funkční organizace a synchronizace SCN

Přesná koordinace vnitřních oscilátorů v jednotlivých buňkách SCN je výsledkem jejich propojení do funkční neuronové sítě, která vytváří rytmický výstup schopný řídit celotělové cirkadiánní nastavení (Yamaguchi et al., 2003). Koordinace je zajištěna především prostřednictvím vasoaktivního intestinálního peptidu (VIP), který se váže na receptor VPAC2 vasoactive intestinal peptide receptor type 2), čímž aktivuje dráhy závislé na cAMP a Ca^{2+} (An et al., 2011).

Denní oscilace elektrické aktivity neuronů SCN jsou výsledkem změn v propustnosti iontových kanálů - během dne dominuje depolarizační sodíkový proud, v noci naopak hyperpolarizační proud přes draslíkové kanály, což vytváří tzv. „bicyklový model“ střídání vzrušivosti (Flourakis et al., 2015).

SCN obsahuje nejen neurony, ale i astrocyty, které se podílejí na generování a ladění cirkadiánního rytmu. Astrocyty vykazují svoji cirkadiánní rytmycitu, která je fázově opožděna vůči neuronální aktivitě, a hrají roli v řízení rytmu prostřednictvím uvolňování glutamátu (Brancaccio et al., 2017). Manipulace cirkadiánního mechanismu v astrocytech může měnit periodu chování, což ukazuje, že astrocyty nejsou pouze podpůrné buňky, ale

mají přímý vliv na nastavení rytmu (Tso et al., 2017). Glutamát uvolňovaný z astrocytů ovlivňuje GABAergní tonus neuronů SCN a tím přispívá k noční inhibici jejich elektrické aktivity (Brancaccio et al., 2017).

Významnou roli v propojení mezi SCN a periferními hodinami sehrávají cirkulující signály a nervové výstupy, které aktivují receptory v cílových tkáních (Sato et al., 2004). Mezi nimi se nachází i jaderné receptory, které fungují jako přímé efektory cirkadiánních podnětů a zprostředkovávají tkáňově specifické odpovědi (shrnuto v Herzog et al., 2017). Tímto způsobem se SCN stává klíčovým bodem integrace mezi rytmickým signálem a regulací metabolických funkcí, což je zásadní pro udržení homeostázy.

3 JADERNÉ RECEPTORY V KONTEXTU METABOLICKÝCH DRAH A CIRKADIÁNNÍ REGULCE

3.1 PPARs

PPARs neboli peroxizomové poliferátor-aktivované receptory patří mezi NR, které svou aktivitou ovlivňují expresi genů vázaných zejména na lipidový a energetický metabolismus (shrnuto v Hong et al., 2019 a Duszka &Wahli, 2020). Aktivní PPAR tvoří heterodimer s receptorem RXR a tento komplex se následně váže na specifické sekvence DNA zvané PPRE (PPAR response elements), čímž spouští nebo tlumí transkripci cílových genů (shrnuto v Duszka &Wahli, 2020 a Cariello et al., 2021). Existují tři hlavní izoformy a to PPARα, PPARβ/δ a PPARγ, které se liší jak svou distribucí v různých typech tkání, tak i ligandy a funkcí (shrnuto v Hong et al., 2019). PPARγ jsou navíc časově řízené a samy také ovlivňují expresi genů, které se podílejí na cirkadiánní regulaci metabolismu, což z nich dělá klíčové hráče v propojení vnitřních biologických hodin a energetické rovnováhy (shrnuto v Duszka &Wahli, 2020; Gómez-Boronat et al., 2022).

3.1.1 PPARα

PPARα je hodně exprimován v játrech, srdci, ledvinách a hnědé tukové tkáni - tedy v orgánech s vysokou mírou oxidace mastných kyselin (Desvergne et al., 2006). Po aktivaci podporuje transkripci genů zajišťujících β-oxidaci mastných kyselin, ketogenezi, transport lipidů a syntézu lipoproteinů (Mandard et al., 2004; shrnuto v Cariello et al., 2021). Tyto procesy hrají zásadní roli především během hladovění, kdy PPARα umožňuje mobilizaci tukových zásob a tvorbu ketolátek jako alternativního zdroje energie (Leone et al., 1999; Kersten et al., 1999). Bylo také prokázáno, že aktivace těchto receptorů vede ke zvýšení

hladiny HDL cholesterolu a snížení hladin triglyceridů, což je důvod, proč se jeho agonisté (zejména fibráty) využívají v léčbě dyslipidémie (Fruchart et al., 1999; Staels et al., 1998). V neposlední řadě má PPARα také protizánětlivé účinky, což ukázaly studie na myších modelech zánětu, kdy aktivace pomocí fenofibrátu snížila expresi zánětlivých cytokinů (Peters et al., 2012). Tato schopnost regulovat metabolické i imunitní dráhy je úzce propojena s jeho rytmickou expresí, ovlivňuje totiž i expresi klíčového genu *Bmal1* a zároveň je jeho vlastní exprese řízena hodinovým systémem (Canaple et al., 2006; Wang et al., 2005).

3.1.2 PPARβ/δ

PPARβ/δ má širokou tkáňovou distribuci, ale obzvlášť významný je v kosterním svalstvu, kde podporuje oxidaci mastných kyselin, zvyšuje mitochondriální aktivitu a posiluje svalovou vytrvalost (Luquet et al., 2003; Narkar et al., 2008). Aktivací tohoto receptoru se v metabolismu jako hlavní zdroj energie začnou využívat mastné kyseliny, což vede ke zlepšení citlivosti na inzulin a ochraně před lipotoxicitou (Tanaka et al., 2003; Muoio et al., 2002). Dále bylo prokázáno, že PPARβ/δ hraje roli i v časově regulované kontrole metabolismu - např. jeho exprese v hnědé tukové tkáni a svalech kolísá během dne a ovlivňuje rytmickou expresi genů lipogeneze, jako jsou ACC1 (acetyl-coenzyme A carboxylase 1), FAS (fatty acid synthase) nebo SCD1 (stearoyl-coenzyme A desaturase 1) (Wang et al., 2006) Zároveň se objevují náznaky, že může zasahovat i do centrálního hodinového systému - konkrétně ovlivňovat reakci SCN na světelné podněty a tím nepřímo modulovat chování závislé na cirkadiánní rytmicitě (Gómez-Boronat et al., 2022). Jeho úloha v zánětlivých procesech a nádorové biologii je však kontroverzní - některé studie ukazují, že aktivace PPARβ/δ může podpořit angiogenezi a progresi nádorů (shrnuto ve Wagner & Wagner, 2020), jiné naopak potvrzují jeho protizánětlivý potenciál (Chawla et al., 2001; Takata et al., 2008).

3.1.3 PPARγ

PPARγ je dominantní v bílé tukové tkáni, kde reguluje diferenciaci adipocytů, lipogenezi a ukládání tuků (Tontonoz et al., 1994; Rosen et al., 1999). Tento receptor rovněž výrazně ovlivňuje inzulinovou senzitivitu a to nejen tím, že podporuje tvorbu funkční tukové tkáně, která je nezbytná pro udržení glukózové homeostázy, ale i tím, že přesměrovává mastné kyseliny z cirkulace do adipocytů, čímž snižuje lipotoxicitu (Muoio et al., 2002; Heikkinen et al., 2007; Picard & Auwerx, 2002). Dále podporuje transkripci klíčových komponent inzulinového signálního řetězce, jako jsou IRS-1 (insulin receptor substrate 1), IRS-2 (insulin receptor substrate 2), PI3K (phosphoinositide 3-kinase) nebo GLUT4 (glucose transporter type 4), čímž přímo zvyšuje příjem glukózy v cílových buňkách (Zhang et al., 2004).

Významnou funkci sehrává také v kontextu adipokinů, protože podporuje expresi adiponektinu, který zvyšuje inzulinovou citlivost a stimuluje oxidaci mastných kyselin (Yamauchi et al., 2001).

Z hlediska cirkadiánní regulace se ukazuje, že PPARγ má rytmickou expresi v tukové tkáni, játrech i cévách. Zajímavé je, že může ovlivňovat i samotné hodinové geny - stimuluje například expresi *Bmal1* a *Rev-Erbα* a je úzce propojen s koaktivátorem PGC-1α, který sám podléhá rytmické regulaci (shrnuto v Duszka & Wahli, 2020; Liu et al., 2007).

3.2 REV-ERBs

REV-ERBs, konkrétně REV-ERBα (NR1D1) a jeho paralog REV-ERBβ (NR1D2), jsou jaderné receptory, které fungují jako transkripční represory a jsou úzce propojeny s cirkadiánní regulací a metabolismem (Preitner er al., 2002). Váží se na RORE (Rev-erb/ROR response element) sekvence v promotorech cílových genů, kde působí jako inhibiční prvky v rámci negativní větve cirkadiánních hodin (Liu et al., 2008). Tvoří funkčně významný pár, který se podílí na stabilizační smyčce cirkadiánního molekulárního mechanismu, kde regulují rytmickou aktivitu promotorů závislých na prvcích RRE (Rev-ERB response element)(Cho et al., 2024).

Např. v myších játrech se vážou na tisíce míst v genomu (tzv. cistromy), přičemž více než 50 % těchto vazebných míst je společných pro obě izoformy. Mezi jejich cíle patří kromě metabolických genů také klíčové hodinové geny jako *Clock, Cry1, Cry2, Per1, Per2* a *Bmal1*. Cistromy REV-ERBs se také významně překrývají s BMAL1 a více než 750 genů je regulováno všemi třemi faktory - BMAL1, REV-ERBα a REV-ERBβ (Cho et al., 2012).

Jsou aktivovány hemem, což z nich činí také senzory metabolického stavu buňky a zároveň nástroje cirkadiánní regulace - prostřednictvím této vazby mohou přenášet metabolické signály do rytmicky řízené genové exprese (Raghuram et al., 2007; Pardee et al., 2009)

Funkce REV-ERBβ byla dlouho považována za redundantní, ale současná absence obou těchto jaderných receptorů vede ke ztrátě rytmicity ve většině původně oscilujících genů včetně těch, které patří k základním hodinovým komponentám i metabolickým vstupním drahám (Bugge et al., 2012). Dochází ke zkrácení cirkadiánní periody, fragmentaci rytmu a snížení amplitudy behaviorální aktivity. Tento stav je doprovázen výraznými metabolickými poruchami, jako je zvýšení hladiny glukózy a triglyceridů, snížení volných mastných kyselin a změny respiratorního kvocientu. Popisované změny odpovídají zásahu do základního

cirkadiánního řízení energetického metabolismu, REV-ERBα a REV-ERBβ tedy představují nedílnou součást hlavního hodinového oscilátoru, nikoliv jen jeho stabilizační složku (Cho et al., 2012).

3.3 RORs

Skupina ROR (retinoic acid-related orphan receptors) - zejména RORα a RORγ - představují funkční antagonisty REV-ERB receptorů v rámci regulace cirkadiánního rytmu tak, že se podílejí na pozitivní regulaci. (Ueda et al., 2002). Kromě úlohy v TTFL (která bude vysvětlena v několika odstavcích dále), mají RORα a RORγ významný vliv i na metabolismus: RORα reguluje geny spojené s oxidací mastných kyselin a glukózovou homeostázou, např. *Glut4 (glucose transporter type 4)* v kosterním svalu a *Cyp7b1* (*cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1)* v játrech (Lau et al., 2008). RORγ se výrazně podílí na regulaci lipidového metabolismu a imunitní homeostázy, přičemž jeho expresní rytmus je sám o sobě řízen cirkadiánně (Takeda et al., 2012). Oba receptory jsou aktivovány endogenními ligandy, zejména oxysteroly, což umožňuje jejich propojení s aktuálním metabolickým stavem buňky Lau et al., 2008).

3.4 LXR

LXR (Liver X receptor) představuje důležitý jaderný receptor zapojený do řízení lipidového a cholesterolového metabolismu. Existují dvě izoformy - alfa a beta, přičemž LXRα je vysoce exprimován v játrech, adipózní tkání či makrofázích, zatímco LXRβ má spíše širokou expresi napříč tkáněmi. Obě izoformy jsou aktivovány oxysteroly, tedy oxidovanými deriváty oxyserolu (shrnuto v Krasowski et al., 2011). LXR také interaguje s cirkadiánním systémem - konkrétně s RORα a BMAL1 - a může být sám rytmicky exprimová v játrech. Bylo rovněž popsáno, že mezi LXR a cirkadiánními faktory existuje oboustranné potlačení jejich transkripční aktivity (shrnuto ve Wada et al., 2008).

3.5[3.4] FXR

FXR (Farnesoid X receptor) je také lipid-senzitivní jaderný receptor, který hraje klíčovou roli v regulaci metabolismu žlučových kyselin, cholestrolu a glukózy (shrnuto v Krasowski et al., 2008). Co se týká cirkadiánní regulace, FXR vykazuje rytmickou expresi zejména v játrech a navíc ovlivňuje geny, které jsou zároveň reuglovány cirkadiánními faktory. Tento průnik metabolické a časové regulace se u FXR dobře ukazuje i na tom, že jeho aktivita souvisí s denními změnami v hladinách žlučových kyselin a jejich zpětnou vazbou na syntézu. Také se ukazuje, že FXR může být ovlivněn i ztrátou funkce jiných jaderných receptorů (jako je

např. RORα), což z něj dělá součást širší sítě vzájemně propojených regulačních drah (shrnuto ve Wada et al., 2008).

3.6[3.5] Molekulární základ cirkadiánní regulace

3.6.1 Hodinové geny

Bylo identifikováno několik hodinových genů, kteří se podílejí na regulaci vnitřních biologických rytmů. Mezi hlavní představitele patří *Per1 (period 1), Per2 (period 2), Per3 (period 3), Cry1 (cryptochrome 1), Cry2 (cryptochrome 2), Clock (circadian locomotor output cycles kaput), Bmal1 (brain and muscle ARNT-like 1)* a enzym Ck1ε (casein kinase 1 epsilon) (Cermakian & Sassone-Corsi, 2000; Clayton et al., 2001). Tyto geny vytvářejí základ molekulárních mechanismů, které umožňují přesné načasování buněčných procesů v průběhu dne a noci. Jejich aktivita probíhá rytmicky a ovlivňuje expresi celé řady dalších genů, čímž dochází ke koordinaci různých tělesných funkcí (shrnuto v Piggins et al., 2002). Mají zásadní význam nejen pro regulaci spánkového cyklu, ale také pro další fyziologické děje, jako je udržování tělesné teploty, hormonální sekrece nebo metabolické procesy (Panda et al., 2002).

3.6.2[3.5.1] TTFL

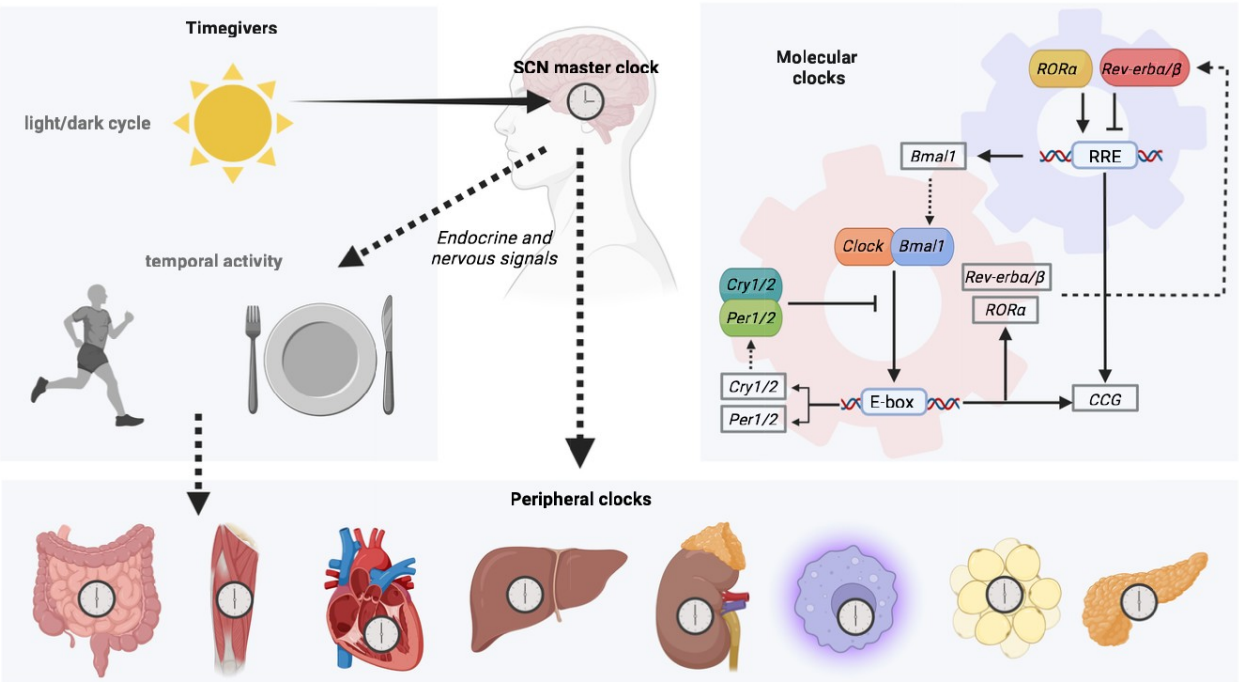
Základem vnitřního molekulárního času je transkripčně-translační zpětnovazebná smyčka (TTFL), která koordinuje expresi hodinových genů ve 24hodinovém cyklu. Klíčovým krokem v její pozitivní větvi je aktivace transkripce genů *Period* (*Per1, Per2* a *Per3*) a *Cryptochrome* (*Cry1 a Cry2*) (Gekakis et al., 1998, Takahashi, 2017; Serin et al., 2023) vazbou heterodimeru CLOCK:BMAL1 na E-box sekvence v promotorech cílových genů (shrnuto v Hurley et al., 2016). Po translaci vzniklé PER a CRY proteiny se následně hromadí v cytoplazmě a po určitém zpoždění vstupují do jádra, kde inhibují svou vlastní expresi (shrnuto v Yi et al., 2022).

Celá TTFL je stabilizována pomocí druhotné regulační smyčky, ve které vystupují jaderné receptory RORα a REV-ERBα. Ty se váží na RORE sekvence v promotoru genu *Bmal1*, přičemž RORα jeho transkripci stimuluje, zatímco REV-ERBα ji potlačuje (Preitner et al., 2002; Adlanmerini & Lazar, 2023). Tato represivní funkce je zprostředkována schopností REV-ERBα rekrutovat korepresorový komplex NCoR/HDAC3, který podporuje uzavření chromatinu a tlumí transkripci (Yin et al., 2006). Jelikož endogenním ligandem tohoto receptoru je hem, jehož vazba stabilizuje interakci s NCoR, zesiluje se tím represivní efekt receptoru (Raghuram et al., 2007) a REV-ERBα je tak přímým propojením mezi metabolismem a cirkadiánní regulací, neboť hladina hemu je závislá na metabolickém stavu buňky.

Tato kompetitivní regulace je zásadní pro udržení správného tempa a rytmičnosti cirkadiánního cyklu v různých tkáních. Funkční význam tohoto mechanismu se potvrzuje i v případech, kdy delece obou izoforem REV-ERBs vede ke ztrátě rytmické exprese v periferních hodinách i centrálním SCN (Bugge et al., 2012; shrnuto v Adlanmerini & Lazar, 2023).

3.7 Synchronizace centrálních a periferních hodin

Centrální hodiny v SCN jsou synchronizovány světelným režimem, zatímco periferní hodiny (např. v játrech, tukové tkáni nebo pohlavních orgánech) reagují především na rytmus příjmu potravy a hormonální signály. Jaderné receptory PPARs, RORs a REV-ERBs zde sehrávají klíčovou roli jako efektory těchto metabolických podnětů. Například u ryb byl prokázán rozdíl mezi světelně řízeným hypothalamem a potravou řízenými játry, což ukazuje na rozdílné dominantní zeitgebery pro různé orgány (Gómez-Boronat et al., 2022). Dále bylo zjištěno, že např. desynchronizace mezi centrálním SCN a periferními hodinami, např. u REV-ERB knock-out modelu, vede k metabolickým poruchám včetně obezity a inzulinové rezistence (shrnuto v Adlanmerini & Lazar, 2023).



Obrázek 3 - Hierarchický model cirkadiánního systému a základních mechanismů s ním spojených

Tento obrázek ilustruje propojení mezi vnějšími časovými podněty, centrálními a periferními hodinami a jejich molekulárním mechanismem. Světlo, fyzická aktivita a příjem potravy ovlivňují hodiny v SCN, které skrze nervové a hormonální signály synchronizují hodiny v periferních orgánech. Na buněčné úrovni jsou

cirkadiánní rytmy řízeny smyčkami transkripce a zpětné inhibice. Klíčové proteiny CLOCK a BMAL1 *aktivují expresi genů Per a Cry, jejichž produkty tento proces zpětně tlumí. Regulalce Bmal1 navíc probíhá prostřednictvím RORα (aktivátor) a REV-ERBα/β (represory). Výsledkem je rytmická exprese CCGs, které koordinují metabolické procesy v čase* ***(Adlanmerini, M., & Lazar, M. A. (2023)***.

3.8[3.6] **Propojení s metabolismem**

Funkce TTFL není omezena pouze na udržování rytmu v expresi tzv. kanonických hodinových genů (tedy genů nezbytných pro funkci cirkadiánního oscilátoru), ale prostřednictvím CCGs (clock-controlled genes) zasahuje do celé řady fyziologických procesů, včetně metabolické regulace. Transkripční faktory CLOCK:BMAL1 kromě genů *Per* a *Cry* aktivují také expresi mnoha výstupních genů vázaných na energetický metabolismus, jako jsou enzymy glukoneogeneze (*Pck1, G6pc*), lipidového metabolismu (*Elovl3, Cyp7a1*) nebo transportérů glukózy a mastných kyselin (Yi et al. 2022; Zhang-sun et al., 2023; Adlanmerini & Lazar, 2023). V této výstupní části cirkadiánní regulace sehrávají důležitou roli také jaderné receptory jako REV-ERBα, RORα nebo PPARγ, které navazují na rytmickou aktivitu TTFL a překládají ji do časově specifické regulace metabolismu v periferních tkáních (Raghuram et al., 2007; Hong et al., 2019; Reinke & Asher, 2016). Takto dochází např. k rytmické oscilaci exprese enzymů lipogeneze v játrech během spánkové fáze nebo aktivaci β-oxidace mastných kyselin během lačnění. Dále bylo prokázáno, že desynchronizace TTFL vede k narušení metabolické homeostázy, inzulinové rezistence a zvýšenému riziku obezity či diabetu 2. typu (Schrander et al., 2024; Adlanmerini & Lazar, 2023).

3.9[3.7] **Posttranskripční a posttranslační modifikace v cirkadiánní regulaci**

Vedle transkripčních mechanismů hrají v regulaci cirkadiánních rytmů zásadní roli i posttranskripční a posttranslační úpravy. Například m6A metylace mRNA transkriptů genů *Clock, Bmal1, Per nebo REV-ERBα* může ovlivňovat jejich stabilitu a délku cirkadiánního cyklu (Zhang et al., 2023). U PPARγ byla prokázána také regulace prostřednictvím fosforylace - její inhibice (např. přes CDK5) může potlačit nežádoucí účinky aktivace tohoto receptoru, což je významné pro farmakologickou modulaci (shrnuto v Hong et al., 2019).

Posttranslační modifikace jsou rovněž klíčové pro kanonické hodinové proteiny - např. fosforylace proteinů PER kinázami *CKε/ δ* ovlivňuje jejich degradaci a tím i periodu oscilace TFFL (Zhou et al., 2015). Také acetylace a sumoylace BMAL1 nebo CLOCK modulují jejich transkripční aktivitu a stabilitu, protein CLOCK vykazuje vlastní histonacetyltransferázovou aktivitu (HAT), kterou acetyluje histony H3K9 a H3K14, ale rovněž i svého partnera BMAL1

– tato modifikace je nezbytná pro aktivaci transkripce cílových genů (Doi et al., 2006; Hirayama et al., 2007).

3.10[3.8] Epigenetické mechanismy v řízení rytmické genové exprese

Epigenetická regulace je nezbytnou součástí funkce cirkadiánních hodin a významně se uplnatňuje při rytmické transkripci genů. REV-ERBα reguluje transkripci cílových genů prostřednictvím interakce s korepresorovým komplexem NcoR/HDAC3, který zajišťuje deacetylaci histonů a tím i tvorbu represivního chromatinu (Yin et al., 2006; Zhang-sun et al., 2023). Dále bylo prokázáno, že acetylace histonů typu H3K9 a H3K14 a jejich rytmická metylace (např. H3K4me3) hrají důležitou roli při časování exprese jak kanonických hodinových genů, tak i CCGs, což zajišťuje enzymatická aktivita CLOCK (fungující zároveň jako HAT), MLL1 (mixed-lineage leukemia 1) nebo JARID1a (jumonji AT-rich interaktiv domain 1A) (Ripperger, J. A., & Schibler, 2006; shrnuto v Hurley et al., 2016).

3.11[3.9] Vliv metabolických signálů a ligandů na aktivitu jaderných receptorů

PPARα, exprimovaný hlavně v játrech, se aktivuje např. během hladovění a podporuje ketogenezi a β-oxidaci mastných kyselin - tu podporuje i široce exprimovaný PPARβ/δ. PPARγ, dominantní v bílé tukové tkáni pak naproti tomu reguluje lipogenezi a zajišťuje ukládání tuků v postprandiálním stavu (po jídle) (shrnuto v Hong et al., 2019). Zároveň PPARγ ovlivňuje aktivitu cirkadiánních genů - jejich rytmická exprese byla pozorována v různých metabolických tkáních a je modulována v závislosti na čase krmení (Schibler et al., 2003; Reinke & Asher, 2016).

3.12[3.10] Obousměrná regulace

PPARγ jsou nejen regulovány cirkadiánními hodinami, ale i samy regulují expresi výstupních genů zapojených do metabolismu lipidů, glukózy a energie. PPARα aktivuje geny podílející se na β-oxidaci v játrech, svalech i tukové tkáni, zatímco PPARγ reguluje expresi transportérů mastných kyselin a lipogenních enzymů v tukové tkáni. Tyto výstupní dráhy často oscilují v cirkadiánním rytmu, a proto jejich správné časování je klíčové pro udržení metabolické homeostázy (shrnuto v Hong et al., 2019).

Vztah TTFL a PPARs lze chápat jako obousměrný: zatímco PPARγ jsou aktivovány metabolickými signály a určují výstupní geny, jsou zároveň jejich promotory často pod kontrolou CLOCK:BMAL1 komplexu (Reinke, H., & Asher, 2016). Tím je zajištěna časově specifická koordinace metabolických procesů s aktuálním fyziologickým stavem organismu.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce shrnuje poznatky o propojení jaderných receptorů s cirkadiánní regulací metabolických funkcí. Bylo ukázáno, že jaderné receptory nepředstavují pouze pasivní cíle rytmických molekulárních signálů, ale naopak se aktivně podílejí na utváření rytmické genové exprese, a to jak v centrálním cirkadiánním oscilátoru, tak v periferních hodinách. Díky své schopnosti reagovat na metabolické signály a zároveň rytmicky regulovat expresi genů se stávají důležitým integračním bodem mezi vnitřními hodinami a metabolickým prostředím buňky.

Detailně byly představeny různé třídy jaderných receptorů a jejich zapojení do konkrétních metabolických drah. Zvláštní pozornost byla věnována receptorům PPARs, RORs a REV-ERBs.

Jaderné receptory RORα a REV-ERBα představují klíčové komponenty tzv. sekundární zpětnovazebné smyčky molekulárních hodin, která stabilizuje oscilaci hlavní transkripční smyčky. REV-ERBα funguje jako represor *Bmal1*, zatímco RORα naopak tuto transkripci stimuluju - oba receptory se přitom vážou na identický prvek v promotorech cílových genů označovaný jako RORE (Preitner et al., 2002; Zhang-sun et al., 2023; shrnuto v Adlanmerini & Lazar, 2023). Tato kompetitivní regulace je zásadní pro udržení správného tempa a rytmičnosti cirkadiánního cyklu v různých tkáních. Funkční význam tohoto mechanismu se potvrzuje i v případech, kdy delece obou izoforem REV-ERBs vede ke ztrátě rytmické exprese v periferních hodinách i centrálním SCN (Bugge et al., 2012; shrnuto v Adlanmerini & Lazar, 2023). PPARs receptory zase hrají zásadní roli v propojení metabolického stavu organismu s cirkadiánním systémem - jejich aktivita je časově regulovaná a zároveň samy ovlivňují rytmickou expresi genů zapojených do lipidového a energetického metabolismu.

Jejich funkce byla diskutována nejen na úrovni regulace genové exprese, ale i v kontextu posttranskripčních a epigenetických mechanismů, které napomáhají časové koordinaci buněčných procesů.

Závěrem lze říci, že jaderné receptory představují zásadní složku cirkadiánně řízeného systému, která umožňuje flexibilní a přesnou odpověď organismu na změny v prostředí i ve vnitřním metabolickém stavu. Vzhledem ke komplexitě jejich působení a neustále se rozšiřujícím poznatkům z oblasti chronobiologie lze očekávat, že tento obor zůstane i nadále předmětem intenzivního výzkumu.

Seznam použité literatury

(* - označení pro sekudnární citace)

*Adlanmerini, M., & Lazar, M. A. (2023). The REV-ERB Nuclear Receptors: Timekeepers for the Core Clock Period and Metabolism. Endocrinology, 164(6), bqad069. https://doi.org/10.1210/endocr/bqad069

Adcock, I. M., Ito, K., & Barnes, P. J. (2004). Glucocorticoids: effects on gene transcription. Proceedings of the American Thoracic Society, 1(3), 247–254. https://doi.org/10.1513/pats.200402-001MS

Allenby, G., Bocquel, M. T., Saunders, M., Kazmer, S., Speck, J., Rosenberger, M., Lovey, A., Kastner, P., Grippo, J. F., & Chambon, P. (1993). Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: interactions with endogenous retinoic acids. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90(1), 30–34. https://doi.org/10.1073/pnas.90.1.30

An, S., Irwin, R. P., Allen, C. N., Tsai, C., & Herzog, E. D. (2011). Vasoactive intestinal polypeptide requires parallel changes in adenylate cyclase and phospholipase C to entrain circadian rhythms to a predictable phase. Journal of neurophysiology, 105(5), 2289–2296. https://doi.org/10.1152/jn.00966.2010

Baker M. E. (1997). Steroid receptor phylogeny and vertebrate origins. Molecular and cellular endocrinology, 135(2), 101–107. https://doi.org/10.1016/s0303-7207(97)00207-4

Baker, M. E., Nelson, D. R., & Studer, R. A. (2015). Origin of the response to adrenal and sex steroids: Roles of promiscuity and co-evolution of enzymes and steroid receptors. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 151, 12–24. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.020

Berecek, K. H., Barron, K. W., Webb, R. L., & Brody, M. J. (1982). Vasopressin-central nervous system interactions in the development of DOCA hypertension. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 4(3 Pt 2), 131–137.

Bradley, D. J., Towle, H. C., & Young, W. S., 3rd (1992). Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 12(6), 2288–2302. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-06-02288.1992

Bradley, D. J., Towle, H. C., & Young, W. S., 3rd (1994). Alpha and beta thyroid hormone receptor (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 91(2), 439–443. https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.439

Brancaccio, M., Patton, A. P., Chesham, J. E., Maywood, E. S., & Hastings, M. H. (2017). Astrocytes Control Circadian Timekeeping in the Suprachiasmatic Nucleus via Glutamatergic Signaling. Neuron, 93(6), 1420–1435.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.030

Bridgham, J. T., Brown, J. E., Rodríguez-Marí, A., Catchen, J. M., & Thornton, J. W. (2008). Evolution of a new function by degenerative mutation in cephalochordate steroid receptors. PLoS genetics, 4(9), e1000191. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000191

Boumpas, D. T., Chrousos, G. P., Wilder, R. L., Cupps, T. R., & Balow, J. E. (1993). Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Annals of internal medicine, 119(12), 1198–1208. https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007

Bugge, A., Feng, D., Everett, L. J., Briggs, E. R., Mullican, S. E., Wang, F., Jager, J., & Lazar, M. A. (2012). Rev-erbα and Rev-erbβ coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. Genes & development, 26(7), 657–667. https://doi.org/10.1101/gad.186858.112

*Carlberg C. (2022). Vitamin D and Its Target Genes. Nutrients, 14(7), 1354. https://doi.org/10.3390/nu14071354

Canaple, L., Rambaud, J., Dkhissi-Benyahya, O., Rayet, B., Tan, N. S., Michalik, L., Delaunay, F., Wahli, W., & Laudet, V. (2006). Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 20(8), 1715–1727. https://doi.org/10.1210/me.2006-0052

*Cariello, M., Piccinin, E., & Moschetta, A. (2021). Transcriptional Regulation of Metabolic Pathways via Lipid-Sensing Nuclear Receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology, 11(5), 1519–1539. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.01.012

Cermakian, N., & Sassone-Corsi, P. (2000). Multilevel regulation of the circadian clock. Nature reviews. Molecular cell biology, 1(1), 59–67. https://doi.org/10.1038/35036078

Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. Science (New York, N.Y.), 294(5548), 1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

Cho, H., Yun, A., Kim, J., Park, E., Jung, J. W., Chung, S., & Son, G. H. (2024). Functional Characterization of Circadian Nuclear Receptors REV-ERBα and REV-ERBβ in Human Osteosarcoma Cell Cultures. International journal of molecular sciences, 25(2), 770. https://doi.org/10.3390/ijms25020770

Cho, H., Zhao, X., Hatori, M., Yu, R. T., Barish, G. D., Lam, M. T., Chong, L. W., DiTacchio, L., Atkins, A. R., Glass, C. K., Liddle, C., Auwerx, J., Downes, M., Panda, S., & Evans, R. M. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-α and REV-ERB-β. Nature, 485(7396), 123–127. https://doi.org/10.1038/nature11048

Clayton, J. D., Kyriacou, C. P., & Reppert, S. M. (2001). Keeping time with the human genome. Nature, 409(6822), 829–831. https://doi.org/10.1038/35057006

Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B., DeMayo, F., Lydon, J. P., & O'Malley, B. W. (2002). Reproductive functions of progesterone receptors. Recent progress in hormone research, 57, 339–355. https://doi.org/10.1210/rp.57.1.339

Dalton, J. T., Mukherjee, A., Zhu, Z., Kirkovsky, L., & Miller, D. D. (1998). Discovery of nonsteroidal androgens. Biochemical and biophysical research communications, 244(1), 1–4. https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8209

Desvergne, B., Michalik, L., & Wahli, W. (2006). Transcriptional regulation of metabolism. Physiological reviews, 86(2), 465–514. https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2005

di Masi, A., Leboffe, L., De Marinis, E., Pagano, F., Cicconi, L., Rochette-Egly, C., Lo-Coco, F., Ascenzi, P., & Nervi, C. (2015). Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Molecular aspects of medicine*, *41*, 1–115. https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.003

*Duszka, K., & Wahli, W. (2020). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as Molecular Links between Caloric Restriction and Circadian Rhythm. Nutrients, 12(11), 3476. https://doi.org/10.3390/nu12113476

Evans R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science (New York, N.Y.), 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

*Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2014). Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. Cell, 157(1), 255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

Filardo, E., Quinn, J., Pang, Y., Graeber, C., Shaw, S., Dong, J., & Thomas, P. (2007). Activation of the novel estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 (GPR30) at the plasma membrane. Endocrinology, 148(7), 3236–3245. https://doi.org/10.1210/en.2006-1605

Flourakis, M., Kula-Eversole, E., Hutchison, A. L., Han, T. H., Aranda, K., Moose, D. L., White, K. P., Dinner, A. R., Lear, B. C., Ren, D., Diekman, C. O., Raman, I. M., & Allada, R. (2015). A Conserved Bicycle Model for Circadian Clock Control of Membrane Excitability. Cell, 162(4), 836–848. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.036

Francis, G. A., Fayard, E., Picard, F., & Auwerx, J. (2003). Nuclear receptors and the control of metabolism. Annual review of physiology, 65, 261–311. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142528

Frigo, D. E., Bondesson, M., & Williams, C. (2021). Nuclear receptors: from molecular mechanisms to therapeutics. Essays in biochemistry, 65(6), 847–856. https://doi.org/10.1042/EBC20210020

Fruchart, J. C., Duriez, P., & Staels, B. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. Current opinion in lipidology, 10(3), 245–257. https://doi.org/10.1097/00041433-199906000-00007

*Funder J. W. (2005). Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. Heart failure reviews, 10(1), 15–22. https://doi.org/10.1007/s10741-005-2344-2

Funder, J. W., Feldman, D., & Edelman, I. S. (1973). The roles of plasma binding and receptor specificity in the mineralocorticoid action of aldosterone. Endocrinology, 92(4), 994–1004. https://doi.org/10.1210/endo-92-4-994

Galigniana, M. D., Scruggs, J. L., Herrington, J., Welsh, M. J., Carter-Su, C., Housley, P. R., & Pratt, W. B. (1998). Heat shock protein 90-dependent (geldanamycin-inhibited) movement of the glucocorticoid receptor through the cytoplasm to the nucleus requires intact cytoskeleton. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 12(12), 1903–1913. https://doi.org/10.1210/mend.12.12.0204

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

Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., & Laudet, V. (2006). Overview of nomenclature of nuclear receptors. Pharmacological reviews, 58(4), 685–704. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.2

Green, S., Kumar, V., Theulaz, I., Wahli, W., & Chambon, P. (1988). The N-terminal DNA-binding 'zinc finger' of the oestrogen and glucocorticoid receptors determines target gene specificity. The EMBO journal, 7(10), 3037–3044. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb03168.x

Gómez-Boronat, M., De Pedro, N., Alonso-Gómez, Á. L., Delgado, M. J., & Isorna, E. (2022). Nuclear Receptors (PPARs, REV-ERBs, RORs) and Clock Gene Rhythms in Goldfish (Carassius auratus) Are Differently Regulated in Hypothalamus and Liver. Frontiers in physiology, 13, 903799. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.903799

Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K. W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science (New York, N.Y.), 295(5557), 1065–1070. https://doi.org/10.1126/science.1069609

Haussler, M. R., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Remus, L. S., Selznick, S. H., & Whitfield, G. K. (1997). The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. The Journal of endocrinology, 154 Suppl, S57–S73.

Heikkinen, S., Auwerx, J., & Argmann, C. A. (2007). PPARgamma in human and mouse physiology. Biochimica et biophysica acta, 1771(8), 999–1013. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.03.006

*Heitzer, M. D., Wolf, I. M., Sanchez, E. R., Witchel, S. F., & DeFranco, D. B. (2007). Glucocorticoid receptor physiology. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 8(4), 321–330. https://doi.org/10.1007/s11154-007-9059-8

Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A., Treuter, E., Warner, M., & Gustafsson, J. A. (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiological reviews, 87(3), 905–931. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006

*Herzog, E. D., Hermanstyne, T., Smyllie, N. J., & Hastings, M. H. (2017). Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 9(1), a027706. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706

Heyman, R. A., Mangelsdorf, D. J., Dyck, J. A., Stein, R. B., Eichele, G., Evans, R. M., & Thaller, C. (1992). 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. Cell, 68(2), 397–406. https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90479-v

Hirayama, J., Sahar, S., Grimaldi, B., Tamaru, T., Takamatsu, K., Nakahata, Y., & Sassone-Corsi, P. (2007). CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. Nature, 450(7172), 1086–1090. https://doi.org/10.1038/nature06394

Hodin, R. A., Lazar, M. A., & Chin, W. W. (1990). Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat c-erbA messenger RNA species by thyroid hormone. The Journal of clinical investigation, 85(1), 101–105. https://doi.org/10.1172/JCI114398

Hodin, R. A., Lazar, M. A., Wintman, B. I., Darling, D. S., Koenig, R. J., Larsen, P. R., Moore, D. D., & Chin, W. W. (1989). Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. Science (New York, N.Y.), 244(4900), 76–79. https://doi.org/10.1126/science.2539642

*Hong, F., Pan, S., Guo, Y., Xu, P., & Zhai, Y. (2019). PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. Molecules (Basel, Switzerland), 24(14), 2545. https://doi.org/10.3390/molecules24142545

Honkakoski, P., & Negishi, M. (2000). Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. The Biochemical journal, 347(Pt 2), 321–337. https://doi.org/10.1042/0264-6021:3470321

*Hurley, J. M., Loros, J. J., & Dunlap, J. C. (2016). Circadian Oscillators: Around the Transcription-Translation Feedback Loop and on to Output. Trends in biochemical sciences, 41(10), 834–846. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.07.009

Kersten, S., Seydoux, J., Peters, J. M., Gonzalez, F. J., Desvergne, B., & Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. The Journal of clinical investigation, 103(11), 1489–1498. https://doi.org/10.1172/JCI6223

Kliewer, S. A., Umesono, K., Noonan, D. J., Heyman, R. A., & Evans, R. M. (1992). Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. Nature, 358(6389), 771–774. https://doi.org/10.1038/358771a0

Koenig, R. J., Lazar, M. A., Hodin, R. A., Brent, G. A., Larsen, P. R., Chin, W. W., & Moore, D. D. (1989). Inhibition of thyroid hormone action by a non-hormone binding c-erbA protein generated by alternative mRNA splicing. Nature, 337, 659–661. https://doi.org/10.1038/337659a0

* Krasowski, M. D., Ni, A., Hagey, L. R., & Ekins, S. (2011). Evolution of promiscuous nuclear hormone receptors: LXR, FXR, VDR, PXR, and CAR. Molecular and cellular endocrinology, 334(1-2), 39–48. https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.06.016

Krozowski, Z. S., & Funder, J. W. (1983). Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 80(19), 6056–6060. https://doi.org/10.1073/pnas.80.19.6056

Kumar, R., & Thompson, E. B. (1999). The structure of the nuclear hormone receptors. Steroids, 64(5), 310–319. https://doi.org/10.1016/s0039-128x(99)00014-8

Kumar, R., Moure, C. M., Khan, S. H., Callaway, C., Grimm, S. L., Goswami, D., Griffin, P. R., & Edwards, D. P. (2013). Regulation of the structurally dynamic N-terminal domain of progesterone receptor by protein-induced folding. The Journal of biological chemistry, 288(42), 30285–30299. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.491787

Lau, P., Fitzsimmons, R. L., Raichur, S., Wang, S. C., Lechtken, A., & Muscat, G. E. (2008). The orphan nuclear receptor, RORalpha, regulates gene expression that controls lipid metabolism: staggerer (SG/SG) mice are resistant to diet-induced obesity. The Journal of biological chemistry, 283(26), 18411–18421. https://doi.org/10.1074/jbc.M710526200

Lazar M. A. (1993). Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocrine reviews, 14(2), 184–193. https://doi.org/10.1210/edrv-14-2-184

Leid, M., Kastner, P., & Chambon, P. (1992). Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways. Trends in biochemical sciences, 17(10), 427–433. https://doi.org/10.1016/0968-0004(92)90014-z

Leone, T. C., Weinheimer, C. J., & Kelly, D. P. (1999). A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96(13), 7473–7478. https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7473

Liu, A. C., Tran, H. G., Zhang, E. E., Priest, A. A., Welsh, D. K., & Kay, S. A. (2008). Redundant function of REV-ERBalpha and beta and non-essential role for Bmal1 cycling in transcriptional regulation of intracellular circadian rhythms. PLoS genetics, 4(2), e1000023. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000023

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., Doyle, F. J., 3rd, Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2007). Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network. Cell, 129(3), 605–616. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.047

Luquet, S., Lopez-Soriano, J., Holst, D., Fredenrich, A., Melki, J., Rassoulzadegan, M., & Grimaldi, P. A. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 17(15), 2299–2301. https://doi.org/10.1096/fj.03-0269fje

Mandard, S., Müller, M., & Kersten, S. (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 61(4), 393–416. https://doi.org/10.1007/s00018-003-3216-3

Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-x

Markov, G. V., Tavares, R., Dauphin-Villemant, C., Demeneix, B. A., Baker, M. E., & Laudet, V. (2009). Independent elaboration of steroid hormone signaling pathways in metazoans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106(29), 11913–11918. https://doi.org/10.1073/pnas.0812138106

Mitsuhashi, T., Tennyson, G. E., & Nikodem, V. M. (1988). Alternative splicing generates messages encoding rat c-erbA proteins that do not bind thyroid hormone. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 85(16), 5804–5808. https://doi.org/10.1073/pnas.85.16.5804

Mooradian, A. D., Morley, J. E., & Korenman, S. G. (1987). Biological actions of androgens. Endocrine reviews, 8(1), 1–28. https://doi.org/10.1210/edrv-8-1-1

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

Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R. A., DeMayo, F. J., Lydon, J. P., & Conneely, O. M. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. Science (New York, N.Y.), 289(5485), 1751–1754. https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1751

Muoio, D. M., Way, J. M., Tanner, C. J., Winegar, D. A., Kliewer, S. A., Houmard, J. A., Kraus, W. E., & Dohm, G. L. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha regulates fatty acid

utilization in primary human skeletal muscle cells. Diabetes, 51(4), 901–909. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.901

Narkar, V. A., Downes, M., Yu, R. T., Embler, E., Wang, Y. X., Banayo, E., Mihaylova, M. M., Nelson, M. C., Zou, Y., Juguilon, H., Kang, H., Shaw, R. J., & Evans, R. M. (2008). AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. Cell, 134(3), 405–415. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.051

Newton R. (2000). Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?. Thorax, 55(7), 603–613. https://doi.org/10.1136/thorax.55.7.603

*Nicolaides, N. C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2010). The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. Steroids, 75(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.09.002

Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., Enmark, E., Pettersson, K., Warner, M., & Gustafsson, J. A. (2001). Mechanisms of estrogen action. Physiological reviews, 81(4), 1535–1565. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1535

Nuclear Receptors Nomenclature Committee (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80726-6

Ohta, H., Honma, S., Abe, H., & Honma, K. (2002). 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, 15(12), 1953–1960. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02016.x

Owen, G. I., & Zelent, A. (2000). Origins and evolutionary diversification of the nuclear receptor superfamily. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 57(5), 809–827. https://doi.org/10.1007/s000180050043

Panda, S., Hogenesch, J. B., & Kay, S. A. (2002). Circadian rhythms from flies to human. Nature, 417(6886), 329–335. https://doi.org/10.1038/417329a

Pardee, K. I., Xu, X., Reinking, J., Schuetz, A., Dong, A., Liu, S., Zhang, R., Tiefenbach, J., Lajoie, G., Plotnikov, A. N., Botchkarev, A., Krause, H. M., & Edwards, A. (2009). The structural basis of gas-responsive transcription by the human nuclear hormone receptor REV-ERBbeta. PLoS biology, 7(2), e43. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000043

*Panettieri, R. A., Schaafsma, D., Amrani, Y., Koziol-White, C., Ostrom, R., & Tliba, O. (2019). Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. Trends in pharmacological sciences, 40(1), 38–49. https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002

Pearce, P., & Funder, J. W. (1987). High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in rat heart. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 14(11-12), 859–866. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1987.tb02422.x

Peters, J. M., Shah, Y. M., & Gonzalez, F. J. (2012). The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention. Nature reviews. Cancer, 12(3), 181–195. https://doi.org/10.1038/nrc3214

Picard, F., & Auwerx, J. (2002). PPAR(gamma) and glucose homeostasis. Annual review of nutrition, 22, 167–197. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.010402.102808

*Piggins H. D. (2002). Human clock genes. Annals of medicine, 34(5), 394–400. https://doi.org/10.1080/078538902320772142

Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERBalpha 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

Raghuram, S., Stayrook, K. R., Huang, P., Rogers, P. M., Nosie, A. K., McClure, D. B., Burris, L. L., Khorasanizadeh, S., Burris, T. P., & Rastinejad, F. (2007). Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors REV-ERBalpha and REV-ERBbeta. Nature structural & molecular biology, 14(12), 1207–1213. https://doi.org/10.1038/nsmb1344

Reinke, H., & Asher, G. (2016). Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. Gastroenterology, 150(3), 574–580. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.043

Reppert, S. M., & Schwartz, W. J. (1983). Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. Science (New York, N.Y.), 220(4600), 969–971. https://doi.org/10.1126/science.6844923

Reppert, S. M., & Schwartz, W. J. (1986). Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 6(9), 2724–2729. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-09-02724.1986

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

Rosen, E. D., Sarraf, P., Troy, A. E., Bradwin, G., Moore, K., Milstone, D. S., Spiegelman, B. M., & Mortensen, R. M. (1999). PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. Molecular cell, 4(4), 611–617. https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80211-7

Ruizeveld de Winter, J. A., Trapman, J., Vermey, M., Mulder, E., Zegers, N. D., & van der Kwast, T. H. (1991). Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society, 39(7), 927–936. https://doi.org/10.1177/39.7.1865110

Sakamoto, K., Norona, F. E., Alzate-Correa, D., Scarberry, D., Hoyt, K. R., & Obrietan, K. (2013). Clock and light regulation of the CREB coactivator CRTC1 in the suprachiasmatic circadian clock. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 33(21), 9021–9027. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4202-12.2013

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

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

Schibler, U., Ripperger, J., & Brown, S. A. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. Journal of biological rhythms, 18(3), 250–260. https://doi.org/10.1177/0748730403018003007

Serin, I., Pehlivan, S., Demir, I., Oyacı, Y., & Pehlivan, M. (2023). A New Clock is Running for Multiple Myeloma: Circadian Clock Protein-Period 3 (PER-3) Polymorphism. Balkan journal of medical genetics : BJMG, 25(2), 37–43. https://doi.org/10.2478/bjmg-2022-0026

Sever, R., & Glass, C. K. (2013). Signaling by nuclear receptors. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 5(3), a016709. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016709

SIMPSON, S. A., TAIT, J. F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., VON EUW, J., & REICHSTEIN, T. (1953). Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel [Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism]. Experientia, 9(9), 333–335. https://doi.org/10.1007/BF02155834

Sládek, M., Jindráková, Z., Bendová, Z., & Sumová, A. (2007). Postnatal ontogenesis of the circadian clock within the rat liver. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology, 292(3), R1224–R1229. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00184.2006

Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., & Fruchart, J. C. (1998). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation, 98(19), 2088–2093. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088

Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 69(6), 1583–1586. https://doi.org/10.1073/pnas.69.6.1583

Sumová, A., Bendová, Z., Sládek, M., El-Hennamy, R., Laurinová, K., Jindráková, Z., & Illnerová, H. (2006). Setting the biological time in central and peripheral clocks during ontogenesis. FEBS letters, 580(12), 2836–2842. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.03.023

Takahashi J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nature reviews. Genetics, 18(3), 164–179. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150

Takata, Y., Liu, J., Yin, F., Collins, A. R., Lyon, C. J., Lee, C. H., Atkins, A. R., Downes, M., Barish, G. D., Evans, R. M., Hsueh, W. A., & Tangirala, R. K. (2008). PPARdelta-mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105(11), 4277–4282. https://doi.org/10.1073/pnas.0708647105

Takeda, Y., Jothi, R., Birault, V., & Jetten, A. M. (2012). RORγ directly regulates the circadian expression of clock genes and downstream targets in vivo. Nucleic acids research, 40(17), 8519–8535. https://doi.org/10.1093/nar/gks630

Tanaka, T., Yamamoto, J., Iwasaki, S., Asaba, H., Hamura, H., Ikeda, Y., Watanabe, M., Magoori, K., Ioka, R. X., Tachibana, K., Watanabe, Y., Uchiyama, Y., Sumi, K., Iguchi, H., Ito, S., Doi, T.,

Hamakubo, T., Naito, M., Auwerx, J., Yanagisawa, M., … Sakai, J. (2003). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(26), 15924–15929. https://doi.org/10.1073/pnas.0306981100

Thornton J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(10), 5671–5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annual review of biochemistry, 63, 451–486. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.002315

Tso, C. F., Simon, T., Greenlaw, A. C., Puri, T., Mieda, M., & Herzog, E. D. (2017). Astrocytes Regulate Daily Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus and Behavior. Current biology : CB, 27(7), 1055–1061. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.037

Tontonoz, P., Hu, E., & Spiegelman, B. M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. Cell, 79(7), 1147–1156. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90006-x

Ueda, H. R., Matsumoto, A., Kawamura, M., Iino, M., Tanimura, T., & Hashimoto, S. (2002). Genome-wide transcriptional orchestration of circadian rhythms in Drosophila. The Journal of biological chemistry, 277(16), 14048–14052. https://doi.org/10.1074/jbc.C100765200

Viswanathan N. (1999). Maternal entrainment in the circadian activity rhythm of laboratory mouse (C57BL/6J). Physiology & behavior, 68(1-2), 157–162. https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00157-2

* Wada, T., Kang, H. S., Jetten, A. M., & Xie, W. (2008). The emerging role of nuclear receptor RORalpha and its crosstalk with LXR in xeno- and endobiotic gene regulation. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.), 233(10), 1191–1201. https://doi.org/10.3181/0802-MR-50

Wagner, N., & Wagner, K. D. (2020). The Role of PPARs in Disease. Cells, 9(11), 2367. https://doi.org/10.3390/cells9112367

Walker B. R. (2007). Glucocorticoids and cardiovascular disease. European journal of endocrinology, 157(5), 545–559. https://doi.org/10.1530/EJE-07-0455

Yamaguchi, S., Isejima, H., Matsuo, T., Okura, R., Yagita, K., Kobayashi, M., & Okamura, H. (2003). Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. Science (New York, N.Y.), 302(5649), 1408–1412. https://doi.org/10.1126/science.1089287

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M. L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., … Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nature medicine, 7(8), 941–946. https://doi.org/10.1038/90984

Yang-Yen, H. F., Chambard, J. C., Sun, Y. L., Smeal, T., Schmidt, T. J., Drouin, J., & Karin, M. (1990). Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition

of DNA binding due to direct protein-protein interaction. Cell, 62(6), 1205–1215. https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90396-v

Yen P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiological reviews, 81(3), 1097–1142. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097

*Yi, J. S., Díaz, N. M., D'Souza, S., & Buhr, E. D. (2022). The molecular clockwork of mammalian cells. Seminars in cell & developmental biology, 126, 87–96. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.012

Yin, L., Wang, J., Klein, P. S., & Lazar, M. A. (2006). Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. Science (New York, N.Y.), 311(5763), 1002–1005. https://doi.org/10.1126/science.1121613

Zhang, J., Fu, M., Cui, T., Xiong, C., Xu, K., Zhong, W., Xiao, Y., Floyd, D., Liang, J., Li, E., Song, Q., & Chen, Y. E. (2004). Selective disruption of PPARgamma 2 impairs the development of adipose tissue and insulin sensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(29), 10703–10708. https://doi.org/10.1073/pnas.0403652101

Zhang-Sun, Z. Y., Xu, X. Z., Escames, G., Lei, W. R., Zhao, L., Zhou, Y. Z., Tian, Y., Ren, Y. N., Acuña-Castroviejo, D., & Yang, Y. (2023). Targeting NR1D1 in organ injury: challenges and prospects. Military Medical Research, 10(1), 62. https://doi.org/10.1186/s40779-023-00495-3

Zhou, M., Kim, J. K., Eng, G. W., Forger, D. B., & Virshup, D. M. (2015). A Period2 Phosphoswitch Regulates and Temperature Compensates Circadian Period. Molecular cell, 60(1), 77–88. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.022