

**Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Volodymyr Hlushchuk

**Vliv fyzické aktivity na cirkadiánní rytmy v kosterním svalstvu  
Effect of physical activity on circadian rhythms in the skeletal muscle**

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: prof. PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha, 2025

Děkuji mé školitelce, prof. PharmDr. Aleně Sumové, DSc., za odborné vedení a trpělivost. Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval sám z uvedené literatury a na základě konzultací se svou školitelkou. Při jazykové korektuře a stylistických úpravách textu jsem využil asistenci nástroje ChatGPT.

Praha 2025.

## **Abstrakt**

Cirkadiální rytmy jsou endogenní 24hodinové oscilace, které regulují široké spektrum fyziologických procesů včetně funkcí kosterního svalstva. Tato bakalářská práce se zabývá vlivem fyzické aktivity na periferní cirkadiální hodiny v kosterním svalu. Na základě analýzy literárních zdrojů jsou popsány molekulární mechanismy cirkadiálních hodin založené na transkripčně-translačních zpětnovazebných smyčkách, a způsob, jakým signální dráhy aktivované cvičením (kalcineurin-NFAT, AMPK, mTOR, REDD1) modifikují fázi i amplitudu cirkadiálních oscilací. Zvláštní pozornost je věnována načasování cvičení během dne, které podle studií ovlivňuje expresi hodinových genů, metabolické parametry a kapacitu regenerace. Práce také shrnuje potenciální aplikace tohoto poznatku v medicíně a sportu – od optimalizace tréninkových protokolů až po nefarmakologickou intervenci při poruchách spánku a metabolických onemocněních. Cílem je navrhnout principy personalizovaného načasování pohybové aktivity pro zlepšení výkonnosti a zdraví.

**Klíčová slova:** cirkadiální rytmy, kosterní svaly, fyzická aktivita, načasování cvičení, molekulární mechanismy, metabolismus.

## **Abstract**

Circadian rhythms are endogenous 24-hour oscillations that regulate numerous physiological processes, including skeletal muscle function. This bachelor's thesis investigates how physical exercise influences peripheral circadian clocks in skeletal muscle. Through a comprehensive literature review, the molecular mechanisms of circadian clocks are described, which are based on transcription-translation feedback loops, as well as the way in which exercise-activated signaling pathways (calcineurin-NFAT, AMPK, mTOR, REDD1) modify both the phase and amplitude of circadian oscillations. Special emphasis is placed on exercise timing; studies demonstrate that training at different times of day alters clock gene expression, metabolic outcomes, and regenerative capacity. The thesis further explores applications in medicine and sports, from optimizing training schedules to non-pharmacological interventions for sleep and metabolic disorders. The goal is to propose guidelines for personalized exercise timing to enhance performance and health.

**Key words:** circadian rhythms, skeletal muscle, physical activity, exercise timing, molecular mechanisms, metabolism.

# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Cirkadiánní rytmy v kosterním svalstvu</b> .....	<b>5</b>
2.1 Definice a význam cirkadiánních rytmů.....	5
2.2 Molekulární mechanismy cirkadiánních rytmů.....	6
2.3 Faktory ovlivňující cirkadiánní rytmy.....	8
<b>3. Cvičení a jeho účinky na kosterní svalstvo</b> .....	<b>9</b>
3.1 Fyziologické změny .....	9
3.1.1 Okamžitá odpověď na cvičení.....	9
3.1.2 Role laktátu.....	11
3.1.3 Mechanismus zánětu po cvičení.....	12
3.1.4 Regenerační fáze .....	12
3.1.5 Hypertrofie .....	15
3.1.6 Hormonální odpověď na cvičení.....	15
3.2 Molekulární dráhy aktivované cvičením.....	17
<b>4. Interakce mezi cvičením a cirkadiánním rytmem kosterního svalstva</b> .....	<b>17</b>
4.1 Vliv aktivity na cirkadiánní rytmy .....	18
4.2 Vliv denní doby na cvičení.....	20
4.3 Potenciální přínosy a aplikace .....	22
<b>5. Závěr</b> .....	<b>23</b>
<b>Seznam použité literatury</b> .....	<b>23</b>

## **1. Úvod**

Cirkadiánní rytmy představují základní biologické procesy, které se vyskytují prakticky ve všech buňkách savčího organismu a ovlivňují široké spektrum fyziologických funkcí. Tyto přibližně 24 hodinové oscilace, řízené vnitřními biologickými hodinami, zajišťují synchronizaci metabolických, hormonálních i behaviorálních procesů s denním světelným cyklem. Ačkoliv je hlavním pacemakerem suprachiasmatické jádro (SCN) v hypotalamu, v různých orgánech cirkadiánní hodiny mohou vykazovat autonomní rytmicitu – mezi nimi i kosterní svalstvo.

V posledních letech se objevuje rostoucí množství důkazů, že fyzická aktivita nejen ovlivňuje funkci svalů, ale také představuje významný synchronizační podnět pro periferní cirkadiánní hodiny. Mechanismy, jimiž pohybová aktivita ovlivňuje expresi hodinových genů ve svalových buňkách, jsou předmětem intenzivního výzkumu. Svalová kontrakce, změny hladin metabolitů a hormonální odpovědi mohou působit jako časová vodítka (zeitgebers), která modifikují jak fázi, tak amplitudu cirkadiánních oscilací ve svalech.

Zvláštní pozornost si zaslouží otázka načasování cvičení. Různé denní doby mohou aktivovat odlišné signální dráhy a vést k různým metabolickým i transkripčním odpovědím, což naznačuje potenciál optimalizace tréninku nejen z hlediska výkonu, ale i zdraví.

Tato bakalářská práce se bude zabývat vlivem zvýšené fyzické aktivity na cirkadiánní rytmy v kosterním svalstvu. Práce se zaměří na to, zda a jak jsou tyto rytmy ovlivňovány vnitřními a vnějšími faktory. Bude shrnuto, jak cvičení ovlivňuje molekulární mechanismy regulující cirkadiánní oscilace. Zvláštní pozornost bude věnována otázce, jaký význam má načasování cvičení během dne a jeho vlivu na funkci cirkadiánního hodin ve svalu. Cílem bude posouzení možnosti optimalizovat metabolické procesy správným plánováním pohybové aktivity během dne a shrnout potenciální přínosy synchronizace cvičení s cirkadiánními rytmy pro lékařství a sport.

## **2. Cirkadiánní rytmy v kosterním svalstvu**

### **2.1 Definice a význam cirkadiánních rytmů**

Cirkadiánní rytmy jsou endogenně řízený fyziologické, mentální a behaviorální změny, ke kterým dochází v těle během 24 hodinového cyklu (slovo "cirkadiánní" pochází z latinského "circa diem", což znamená "přibližně den"). Jsou regulovány vnitřními biologickými hodinami. U savců se tento systém skládá z centrálního pacemakeru – SCN (Moore & Klein, 1974), a

podřízených hodin v téměř každé buňce těla (Balsalobre et al., 1998). Cirkadiální rytmy ovlivňují procesy celého organismu včetně kosterního svalstva.

## 2.2 Molekulární mechanismy cirkadiálních rytmů

Během sedmdesátých let se rozběhl intenzivní molekulární výzkum cirkadiálních rytmů, když Konopka & Benzer (1971) odhalili mutaci genu *Period* u octomilky *Drosophila melanogaster*. Tento objev položil základy pro identifikaci samotného genu *Per*. Později studie ukázaly, že jádro hodinového mechanismu tvoří transkripčně-translační zpětnovazebná smyčka, která reguluje expresi cirkadiálních genů a syntézu odpovídajících proteinů (Hardin et al., 1990). Následně byly také popsány savčí hodinové geny: *Clock* (Antoch et al., 1997), *Bmal1* (Hogenesch et al., 1998) *Cry1* a *Cry2* (Thresher et al., 1998), *Rev-erba* (Preitner et al., 2002).

Základ molekulárního mechanismu cirkadiálních hodin savců je založen na dvou základních vzájemně propojených transkripčně-translačních zpětnovazebných smyčkách (TTFL) (Obr. 1), které společně zajišťují stabilní 24 hodinové oscilace genové exprese (Partch et al., 2014\*). Cyklus začíná tvorbou transkripčního faktoru CLOCK:BMAL1, jehož syntéza je řízena expresí genů *Clock* a *Bmal1* (Partch et al., 2014). Tyto faktory tvoří heterodimer a aktivují transkripci genů *Per* a *Cry* (Gekakis et al., 1998). Kromě toho CLOCK:BMAL1 nepřímo reguluje transkripci genů zodpovědných za cirkadiální výstup tím, že ovlivňuje hustotu chromatinu, čímž moduluje jejich dostupnost pro další aktivační faktory (Trott & Menet, 2018).

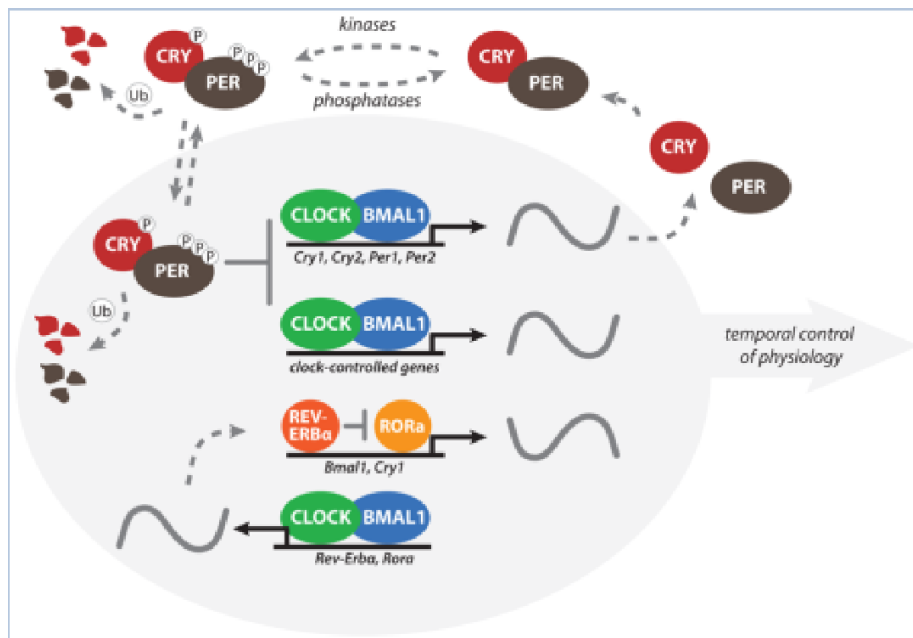
Po transkripci *Per* a *Cry* se jejich proteinové produkty (PER a CRY) hromadí v cytoplazmě a tvoří PER/CRY represivní komplexy (Obr. 1). Tyto komplexy následně vstupují do jádra (Obr. 1) prostřednictvím karyopherinu subunit beta 1 (KPNB1), který zajišťuje jejich transport přímou interakcí, nezávisle na importinu  $\alpha$  (Y. Lee et al., 2015). V jádře se PER/CRY interagují s heterodimerem CLOCK:BMAL1 (Obr. 1), potlačují jeho aktivitu a v souladu s tím potlačují následnou transkripci *Per* a *Cry* (C. Lee et al., 2001)

Když jsou PER a CRY degradovány prostřednictvím mechanismů závislých na ubikvitinu (Obr. 1) (Siepka et al., 2007), jejich inhibiční účinek na CLOCK:BMAL1 se postupně snižuje, což vede k obnovení transkripční aktivity a restartu cirkadiálního cyklu. Úplný cyklus trvá přibližně 24 hodin, což zaručuje periodicitu hodin.

Délka cyklu (perioda) je regulována kinázami CKI $\delta$  a CKI $\epsilon$ , které fosforylují PER a CRY a řídí jejich stabilitu a rychlost transportu do jádra (H. Lee et al., 2011; Partch et al., 2006). Toto působení kináz je vyváženo fosfatázami PP1 a PP5, které umožňují přesnou regulaci periodicity (H. Lee et al., 2011; Partch et al., 2006).

Druhá smyčka TTFL není kritická pro tvorbu cirkadiálního rytmu, ovlivňuje ale jeho periodu a vlastnosti fázového posunu – konkrétně snižuje amplitudu posunů a omezuje rozsah reakcí na synchronizační podněty (Preitner et al., 2002). Smyčka zahrnuje kontrolu transkripce prostřednictvím ROR ( $ROR\alpha$ ,  $ROR\beta$ ,  $ROR\gamma$ ) a REV-ERB proteinů ( $REV-ERB\alpha$ ,  $REV-ERB\beta$ ), které regulují expresi *Bmal1* (Obr. 1) (Preitner et al., 2002; T. K. Sato et al., 2004). V této smyčce CLOCK:BMAL1 aktivuje transkripci ROR i REV-ERB (Obr. 1) (Preitner et al., 2002). Hladina REV-ERB rychle stoupá, zatímco ROR je syntetizován na nízké úrovni (T. K. Sato et al., 2004) a proto dominuje vliv REV-ERB, který potlačuje expresi *Bmal1* (T. K. Sato et al., 2004). To vede k poklesu hladin BMAL1, což postupně snižuje transkripci ROR i REV-ERB. Hladina REV-ERB postupně klesá, čímž umožňuje ROR aktivovat transkripci *Bmal1*. Zvýšené hladiny BMAL1 vedou k vyšší tvorbě komplexů CLOCK:BMAL1, které následně aktivují expresi *Cry1*, která je součástí negativní zpětné vazby cirkadiálního hodinového mechanismu. Tak ROR/REV TTFL vytváří důležité fázové zpoždění mezi expresí *Cry1* a dalšími geny řízenými CLOCK:BMAL1, což zajišťuje delší periodicitu a jemné doladění rytmů (Preitner et al., 2002; Ukai-Tadenuma et al., 2011).

Obě smyčky TTFL poskytují odolnost vnějším vlivům a vytvářejí stabilní cirkadiální rytmus. Také optimálně synchronizují genovou expresi s místními fyziologickými potřebami, jako je metabolismus a reakce na vnější podněty.



**Obr. 1.** Na schématu jsou znázorněny klíčové složky molekulárního mechanismu cirkadiálních rytmů. BMAL1 – brain and muscle ARNT-like 1; CLOCK – circadian locomotor output cycles kaput; CRY – cryptochrome; PER – period; CKI – casein kinase I; PP – protein phosphatase. Zdroj obrázku: Partch et al., (2014)\*

### 2.3 Faktory ovlivňující cirkadiální rytmy

Přestože tyto rytmy mohou fungovat autonomně, důležitou vlastností cirkadiálních rytmů je jejich schopnost přizpůsobit se vlivu vnějších faktorů.

Nejstabilnějším vnějším faktorem pro seřizování hodin v SCN je denní světlo. Světelné signály přicházející přes sítnici jsou přenášeny přes retino-hypotalamický trakt do SCN (Moore & Lenn, 1972), což způsobuje uvolnění glutamátu (Liou et al., 1986), který aktivuje NMDA receptory umístěné na postsynaptických membránách buněk SCN. Aktivace těchto receptorů vede k otevření iontových kanálů, což umožňuje vstup vápníkových iontů do cytoplazmy buňky (MacDermott et al., 1986). Zvýšený tok vápníkových iontů do buňky spouští kaskádu proteinových kináz, které fosforylují  $Ca^{2+}$ /cAMP response element-binding protein (CREB) (Ginty et al., 1993). Fosforylovaný CREB (P-CREB) váže se na CRE-elementy ( $Ca^{2+}$ /cAMP response element) na promotoru genu *Per1*, čímž spouští jeho transkripci a expresi (Tischkau et al., 2003). Světelné signály přenášeny přes retino-hypotalamický trakt do SCN (Moore & Lenn, 1972), také ovlivňují uvolňování vazoaktivního intersticiálního peptidu (VIP) (Shinohara et al., 1993). Uvolněné VIP napomáhá synchronizaci cirkadiálních oscilátorů zvýšením aktivity adenylátcyklázy a fosfolipázy C, které řídí expresi klíčových hodinových genů, prostřednictvím druhých posílů, které, například, mění hladiny proteinu PER2 (An et al., 2011). Tímto způsobem mohou světelné signály ovlivnit hodiny v SCN.

SCN, jakožto centrální pacemaker, seřizuje periferní hodiny různými způsoby, například pomocí neuronálních spojení, humorálních signálů a prostřednictvím cyklu spánku a bdění (Brown et al., 2002; Silver et al., 1996). Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím periferní hodiny je tělesná teplota. Kolísání tělesné teploty během dne a noci je regulováno SCN a je nepřímo ovlivněno lokomoční aktivitou (Brown et al., 2002). Teplotní cyklus může pomáhat synchronizovat periferní cirkadiální oscilátory (Brown et al., 2002; Saini et al., 2012). Načasování doby příjmu potravy může také ovlivnit cirkadiální hodiny v periferních tkáních. Například studie (Damiola et al., 2000) prokázala, že omezení doby jídla může „odpojit“ periferní cirkadiální oscilátory od centrálního oscilátoru. To zdůrazňuje, že cirkadiální rytmy jsou silně spojeny s metabolismem a že režim v příjmu potravy může významně ovlivnit periferní cirkadiální hodiny nezávisle na centrálních hodinách.

Ačkoli bylo výše uvedeno, že cirkadiální rytmy jsou stabilní, ve skutečnosti je ovlivňuje mnoho faktorů, jako je expozice osvětlení, vnitřní teplota, načasování příjmu potravy a fyzická aktivita. Jedná se o adaptivní mechanismus, který umožňuje reagovat na neustále se měnící podmínky prostředí.

### 3. Cvičení a jeho účinky na kosterní svalstvo

**3.1 Fyziologické změny:** Popis fyziologických změn, ke kterým dochází v kosterním svalstvu při cvičení.

Pochopení fyziologických změn probíhajících v kosterním svalstvu během cvičení je nezbytnou podmínkou pro hlubší analýzu vlivu motorické aktivity na cirkadiánní rytmy. Procesy, jako je energetický metabolismus, kardiovaskulární adaptace, hormonální odpovědi a buněčné reakce, generují signály schopné modulovat aktivitu molekulárních hodin ve svalových buňkách. Tyto mechanismy nejen zajišťují optimální funkci svalové tkáně během fyzického zatížení, ale rovněž nepřímo ovlivňují expresi genů zapojených do regulace každodenních biologických oscilací. Analýza těchto změn je proto klíčová pro pochopení způsobů, jimiž fyzická aktivita interaguje s cirkadiánním systémem organismu.

#### 3.1.1 Okamžitá odpověď na cvičení

Bez svalové kontrakce není možné vykonávat žádnou fyzickou aktivitu. K dosažení tohoto děje se využívá ATP (Cain & Davies, 1962). Hlavním zdrojem energie pro obnovení úrovně ATP ve svalu je tříslučkový systém: kreatinfosfátová dráha (Samuel P. Bessman and Paul J. Geiger, 1981), glykolýza (Kewin E. Conley et al., 1997) a oxidativní fosforylace (Mark J. O'Brien et al., 1993).

V počáteční fázi svalové práce je využívána kreatinfosfátová cesta, která rychle regeneruje ATP prostřednictvím kreatinkinázové reakce (Bessman & Geiger, 1981). Kreatinkináza katalyzuje reverzibilní přenos fosfátu z kreatinfosfátu na ADP podle rovnice:



čímž umožňuje okamžité obnovení zásob ATP při intenzivní svalové práci (Bessman & Geiger, 1981), poskytuje ale energii pouze na krátkou dobu intenzivního cvičení (Conley et al., 1997). Například ve studii týmu (Conley et al., 1997), nebyla u testovaných lidí po cvičení předloktí zaznamenána aktivace glykolýzy v prvních 30-50 vteřinách, což dokládá, že během této úvodní fáze je primárním zdrojem ATP právě kreatinfosfátový systém a glykolytické dráhy se plně rozběhnou až po vyčerpání zásob kreatinfosfátu.

V následující fázi cvičení se aktivuje glykolýza (Conley et al., 1997) – enzymová dráha, řízená klíčovými alosterickými uzly hexokinázy, fosfofruktokinázy-1 (PFK-1) a pyruvátkinázy; PFK-

1 je podrobně regulována ATP (inhibice), AMP a fruktózou-2,6-bisfosfátem (aktivace) (Conley et al., 1997; Harden & Young, 1906). Při nedostatku kyslíku pyruvát redukuje laktátdehydrogenáza na laktát (Embden et al., 1933). Při dostatku O<sub>2</sub> vstupuje pyruvát, po přeměně na acetyl-CoA, do Krebsova cyklu (Krebs & Johnson, 1980) a NADH/FADH<sub>2</sub> produkované v glykolýze i cyklu kyseliny citronové jsou využity v oxidační fosforylaci v mitochondriích (Lehninger, 1949). Při dlouhodobé zátěži hraje oxidační fosforylace v mitochondriích hlavní roli v regeneraci ATP (O'Brien et al., 1993).

To však neplatí vždy, protože studie týmu (Medbo & Tabata, 1989) ukázala, že při vysoké intenzitě cvičení aerobní metabolismus hraje významnou roli v obnově syntézy ATP již od samotného začátku aktivity. Při intenzivním cvičení trvajícím 60 sekund byla zjištěna přibližně stejná míra podílu na energetickém krytí (Medbo & Tabata, 1989). Tyto mechanismy zajišťují udržení hladiny ATP ve svalových buňkách při zátěži.

Aby bylo zajištěno dostatečné energetické krytí pracujících svalů, během fyzické aktivity dochází k výrazným změnám v zásobení krví a spotřebě kyslíku (Andersen & Saltin, 1985). Například se zvyšuje spotřeba kyslíku, avšak pouze v pracujícím svalu (Andersen et al., 1985). Jedním z klíčových mechanismů k dosažení krytí energetických spotřeb je vazodilatace, tedy rozšíření cév v aktivních svalech, které zvyšuje průtok krve a tím i přísun kyslíku a živin (Corcondilas et al., 1964). Navzdory tomu krevní tlak neklesá, ale naopak se zvyšuje (Alam & Smirk, 1937), což je důsledkem redistribuce krve mezi orgány – zvýšené prokrvení aktivních svalů probíhá na úkor méně prioritních systémů, jako je, například, trávicí soustava (Musch et al., 1987). Tento efekt je umožněn vazokonstrikcí v cévách orgánů, které nejsou v daném okamžiku prioritní. Současně dochází ke zvýšení srdeční frekvence a minutového srdečního výdeje (Alam & Smirk, 1938), což umožňuje rychlejší transport kyslíku a živin k pracujícím svalům.

V úvodní fázi cvičení krevní oběh zpočátku nedokáže dodat do pracujících svalů dostatečné množství kyslíku pro aerobní resyntézu ATP, a proto převažují anaerobní mechanismy (Conley et al., 1997). Výsledkem je tzv. kyslíkový deficit, který se během cvičení postupně hromadí (Medbo & Tabata, 1989). Po skončení zátěže nastupuje fáze EPOC (excess post-exercise oxygen consumption), během níž organismus spotřebovává více kyslíku, než by odpovídalo klidovému stavu před tréninkem (DeVries & Gray, 1963). Rozsah a doba trvání EPOC rostou úměrně intenzitě a délce cvičení (Børsheim & Bahr, 2003\*). Během této fáze se obnovují energetické zásoby (kreatinfosfát, glykogen), odstraňují se metabolity (laktát) a normalizuje se

tělesná teplota. Zvýšená potřeba kyslíku může přetrvávat i po vyrovnání kyslíkového deficitu (DeVries & Gray, 1963), což může naznačovat další děje ve svalech kromě obnovy energetických zásob, například svalový růst.

### **3.1.2 Role laktátu**

V prvních fázích zátěže paralelně dochází k akumulaci laktátu (Medbo & Tabata, 1993). Tato akumulace může vest ke snížení intracelulárního pH, což krátkodobě snižuje kontraktilní schopnost (Debold et al., 2008). Nízké pH působí tak, že zhoršuje se činnost myozinu: uvolňuje ADP pomaleji a častěji tvoří neproduktivní aktomyozinové interakce – to vše zpomaluje pohyb svalových proteinů (Debold et al., 2008).

Zároveň laktát slouží jako důležitý metabolický signál. Ve studii (Hashimoto et al., 2007) bylo prokázáno, že laktát vyvolává up-regulaci 673 genů ve svalových buňkách. Proto může mít významný vliv pro další adaptace ve svalech, vyvolané cvičením, například indukci angiogeneze, tj. růst nových kapilár (Kumar et al., 2007), a modulace mitochondriální biogeneze (Hashimoto et al., 2007).

Laktát zvyšuje expresi faktoru vaskulárního endotelového růstu (VEGF) u endoteliálních (Kumar et al., 2007) i svalových buněk (Gavin et al., 2007). Tato regulace probíhá částečně skrze aktivaci hypoxií-indukovatelný faktor 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) a může být podpořena snížením pH (Gavin et al., 2007). Vysoká koncentrace VEGF stimuluje angiogenezi (Kumar et al., 2007), což vede k nárůstu kapilární sítě, zlepšuje perfuzi a dodávku kyslíku do pracujících svalů během následných tréninků.

Laktát rovněž indukuje expresi peroxisomu proliferator-aktivovaného receptoru gamma koaktivatoru-1-alfa (PGC-1 $\alpha$ ) (Hashimoto et al., 2007), hlavního koaktivátoru transkripce zodpovědného za mitochondriogenezi a oxidační metabolismus. Zvýšení hladiny PGC-1 $\alpha$  vede k nárůstu počtu a funkční aktivity mitochondrií (Hashimoto et al., 2007), což zlepšuje schopnost svalů pro aerobní oxidaci tuků a glukózy.

Tímto způsobem laktát není pouze konečný produkt, ale působí také jako klíčový metabolický signal, jenž spouští cévní a mitochondriální adaptace nezbytné ke zvýšení vytrvalosti a efektivity svalové činnosti.

### 3.1.3 Mechanismus zánětu po cvičení

Při intenzivním zatížení dochází k mikrotraumatizaci svalových vláken kvůli metabolickému a fyzickému stresu (Friden et al., 1983; Markus et al., 2021\*). V místě poranění se spouští lokální zánětlivá reakce. Poškozené buňky a imunitní buňky uvolňují prozánětlivé cytokiny (Markus et al., 2021\*; Ostrowski et al., 1998).

Studie ukazují, že hlavním cytokinem uvolňovaným při poškození svalstva je interleukin-6 (IL-6), jehož plazmatická koncentrace se výrazně zvyšuje již po 30 minutách zátěže a vrcholí na konci výkonu až 25 násobně oproti výchozí hodnotě (Ostrowski et al., 1998). Naopak koncentrace tumor necrosis faktoru alpha (TNF- $\alpha$ ) a interleukinu-1 beta (IL-1 $\beta$ ) během zátěže zůstávají většinou nezměněny, což podporuje myšlenku, že zánětlivá reakce po poškození svalů způsobeném cvičením se podobá reakci pozorované po fyzickém traumatu (Ostrowski et al., 1998).

IL-6 ve spolupráci se rozpustným interleukin-6 receptorem alpha (sIL-6R $\alpha$ ) vyvolává trvalé zvýšení permeability jednovrstevného endotelu prostřednictvím JAK/STAT3 signalizace, což vede ke snížení bariérové funkce kapilár a úniku plazmy do intersticiálního prostoru (Alsaffar et al., 2018).

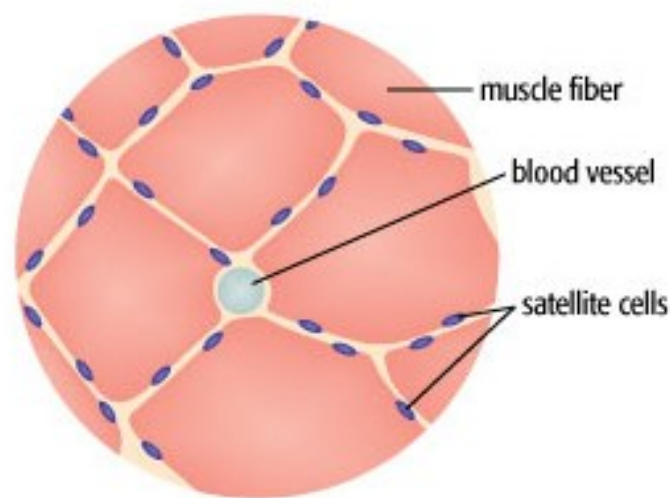
V intersticiálním prostoru se také akumulují produkty metabolismu (laktát, pyruvát) a metabolity rozkladu ATP (adenosin, inozin) (Markus et al., 2021\*). Zvýšení osmotického tlaku způsobuje dodatečný únik vody, které díky rozšířeným pórovým strukturám procházejí cévní stěnou, vytvářejí podmínky pro vznik edému. Tento mechanismus, zahrnující zánětlivou reakci, narušení integrity cévní stěny a osmotický výtok vody, představuje klíčový faktor v reparaci poškozených svalových tkání.

### 3.1.4 Regenerační fáze

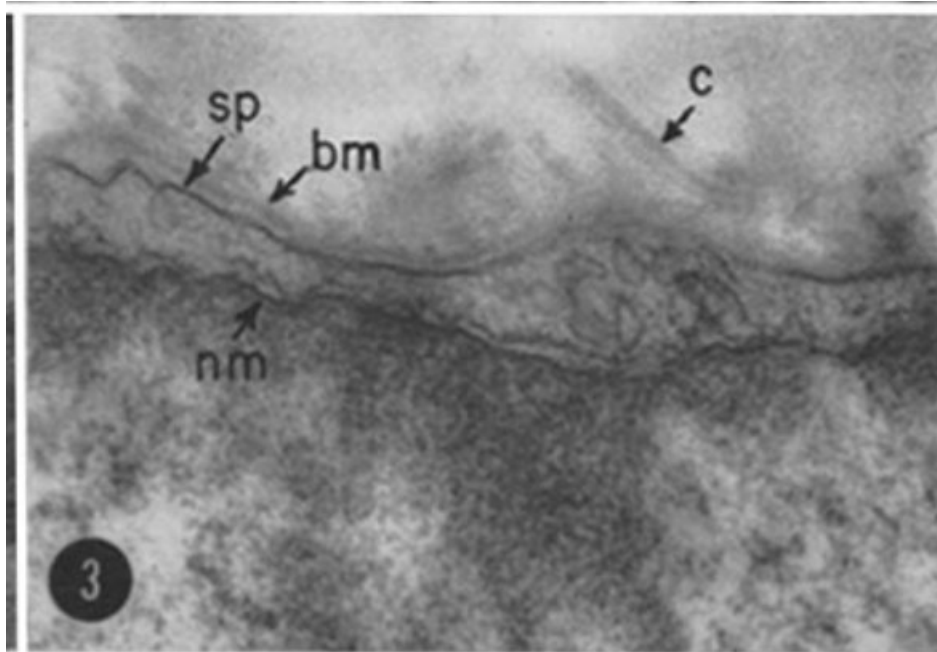
Po iniciální fázi zánětu se spouští proces odvodu škodlivých metabolitů. Aktivované prozánětlivé makrofágy fagocytují buněčné zbytky, odstraňují nekrotická vlákna a stimulují proliferaci satelitních buněk (Arnold et al., 2007). Satelitní buňky (Obr. 2,3) jsou buňky nacházející se mezi sarkolemou a bazální membránou svalového vlákna, které se po aktivaci podílejí na jeho regeneraci a růstu (Mauro, 1961). Prozánětlivé makrofágy postupně přecházejí v protizánětlivé, které podporují diferenciaci svalových satelitních buněk (Arnold et al., 2007). Jsou vylučovány signální molekuly, jako interleukin-10 (IL-10) a transforming growth factor

beta (TGF- $\beta$ ), které nepřímou stimulují expresi myogenních faktorů MyoD a Myogenin v aktivovaných satelitních buňkách (Alsaffar et al., 2018; Arnold et al., 2007). Tyto buňky se diferencují v myoblasty, jež se následně spojují a vytvářejí mnohojaderné myotuby (Bischoff, 1975).

Celý proces je ovlivněn cirkadiánními hodinami. *Bmal1* hraje zásadní roli nejen v řízení cirkadiánních rytmů, ale i ve svalové regeneraci. Nedávná studie (Kahn et al., 2025) ukázala, že vyřazení exprese *Bmal1* v satelitních buňkách (*SC-Bmal1*<sup>ikO</sup>) vede ke snížení maximální síly svalů přibližně o 20–25 %. Autoři (Kahn et al., 2025) navrhují, že tento pokles je pravděpodobně důsledkem poruch v kalciové homeostáze sarkoplazmatického retikula nebo změn v transkripci genů zodpovědných za fosforylaci myosinu. Nižší svalová síla znamená také menší mechanické zatížení vláken, což vede k redukci jejich poškození po úraze (Kahn et al., 2025). U *SC-Bmal1*<sup>ikO</sup> myši bylo 24 hodin po kontraktile indukovaném poranění kosterního svalu zaznamenáno o 62 % méně nekrotických vláken a o 83 % nižší infiltrace neutrofilů ve srovnání s kontrolní skupinou (Kahn et al., 2025).



**Obr. 2.** Schematický příčný řez svazkem kosterního svalu: polygonální útvary jsou svalová vlákna (muscle fiber), mezi nimi krevní céva (blood vessel) a pod sarkolemou satelitní buňky (satellite cells). Zdroj obrázku: APSU Biology, citováno v blogu Todda Dubnicoffa na CIRM Blog (2017)\*.



**Obr. 3.** Na ultratenkých řezech je vidět satelitní buňka s pohledem na její vnější povrch. V místě styku se svalovým vláknem jsou patrné kolagenní fibrily (c), obepínající celý obvod vlákna. Bazální lamina (bm) těsně přiléhá k sarkolemě svalové buňky (sp). Cytoplazma satelitní buňky se rozprostírá mezi jadernou membránou (nm) a plazmatickou membránou. Preparát byl zataven v Eponu, neobarveno, zvětšení 30 000×. Zdroj obrázku: Mauro (1961).

*Bmall* se podílí na regulaci myogeneze prostřednictvím interakce s klíčovým myogenním genem *MyoD*, který koordinuje proliferaci a diferenciaci satelitních buněk (Kahn et al., 2025). Při absenci exprese *Bmall* dochází k narušení denní periodicity exprese *MyoD* a časování aktivace satelitních buněk (Kahn et al., 2025). U SC-*Bmall*<sup>iKO</sup> myši dosahuje nejvyšší aktivity satelitních buněk již 24 hodin po zranění, zatímco u kontrolních zvířat až po 72 hodinách (Kahn et al., 2025). Tento předčasný nástup může souviset se sníženou zánětlivou odpovědí (Kahn et al., 2025). Po sedmi dnech bylo pozorováno neočekávané zesílení aktivity satelitních buněk u SC-*Bmall*<sup>iKO</sup> myši, což může naznačovat, že *Bmall* v satelitních buňkách hraje klíčovou roli pro správnou aktivaci a načasování exprese *MyoD* (Kahn et al., 2025).

Jak již bylo zmíněno, makrofágy infiltrující poraněnou oblast produkují molekuly (např. IL-10, TGF-β), které nepřímo modulují myogenezi (Alsaffar et al., 2018; Arnold et al., 2007). U myši SC-*Bmall*<sup>iKO</sup> byl zaznamenán nižší počet neutrofilů (Kahn et al., 2025), což může vést k menšímu množství protizánětlivých makrofágů (Marwick et al., 2018) a tím ke slabší imunitní stimulaci satelitních buněk. Výsledkem by pak byl oslabený průběh myogeneze. Nicméně toto tvrzení je pouze spekulativní a vyžaduje další ověření. Takovým způsobem může gen *Bmall* v

satelitních buňkách hrát zásadní roli v udržování svalové síly a koordinovat efektivní regenerativní odpověď po poškození (Kahn et al., 2025).

### **3.1.5 Hypertrofie**

Výsledkem probíhajících regeneračních procesů můžou nastat zásadní změny v proteomické a organelární architektuře svalu – hypertrofie (Haun et al., 2019\*). Dnes se rozlišují tři typy hypertrofie: myofibrilární hypertrofie, sarkoplazmatická hypertrofie a hypertrofie extracelulární matrix (Haun et al., 2019\*).

Myofibrilární hypertrofie znamená nárůst počtu a velikosti myofibril s akumulací kontraktilních proteinů (Haun et al., 2019\*). Například autoři (Shelmadine et al., 2009) ve své studii pozorovali po 28 dnech odporového (anaerobního) tréninku – silová cvičení s využitím vnějšího odporu (závaží) – významný nárůst koncentrace myofibrilárních proteinů.

Sarkoplazmatická hypertrofie je způsobena rozšířením objemu sarkoplazmy, včetně rozvětvení sarkoplazmatického retikula a t-tubulů (Haun et al., 2019\*). Zvýšení sarkoplazmatického objemu bylo prokázáno po 6 měsících odporového tréninku (MacDougall et al., 1982).

Hypertrofie pojivé tkáně je způsobena nárůstem objemu extracelulární matrix a zvýšení množství minerálů nebo bílkovin v mezibuněčném prostoru (Haun et al., 2019\*). Například studie týmu (Langberg et al., 2001) ukazuje projev této adaptace na mechanické zatížení, zejména v reakci na dlouhodobý, běh a pochodování, což jsou fyzické aktivity aerobní povahy. U člověka vystavenému mechanické zátěži bylo zpočátku zaznamenáno současné posílení jak produkce, tak i odbourávání kolagenu, ale s postupem času anabolické děje převáží, což má za následek celkový nárůst kolagenu typu I ve šlachových strukturách (Langberg et al., 2001).

### **3.1.6 Hormonální odpověď na cvičení**

Pro plnohodnotnou podporu všech výše uvedených procesů je zapotřebí celotělová regulace, která je zajišťována pomocí hormonálních reakcí.

Při fyzické zátěži dochází ke zvýšení hladiny adrenalinu, a to tím více, čím je cvičení intenzivnější a delší (Hartman et al., 1922). U silné zátěže nastává nárůst adrenalinu již během prvních několika minut a může přetrvávat i po jejím skončení (Hartman et al., 1922). Také během fyzické zátěže se koncentrace noradrenalinu v plazmě zvyšuje přibližně trojnásobně oproti výchozí úrovni (Dimsdale & Moss, 1980). Experimentální studie na myších ukázala, že

stimulace  $\beta$ -adrenergních receptorů přímo spouští rozklad glykogenu v kosterním svalstvu, čímž poskytuje rychlý zdroj glukózy pro svalové kontrakce (Gross et al., 1976).

Intenzita a denní doba cvičení ovlivňují hladiny kortizolu následovně. U středně trénovaných mužů vedlo 30 minutové běhání na pásu při male intenzitě k nepatrné změně kortizolu, zatímco při střední až vysoká intenzitě došlo k signifikantnímu nárůstu kortizolu (Hill et al., 2008). Přičemž absolutní sérové koncentrace kortizolu ve studii vykazují ranní vrchol (~454 nmol/l) a večerní minimum (~160 nmol/l) a to v důsledku cirkadiálního rytmu (Thuma et al., 1995). Změna nad bazální hodnotu při cvičení je srovnatelná jak ráno, tak večer, což naznačuje, že akční reakce na fyzickou zátěž není ovlivněna denní dobou (Thuma et al., 1995). Krátkodobé zvýšení kortizolu, i v rámci fyziologických výkyvů, výrazně stimuluje rozklad bílkovin v celém organismu a zvyšuje syntézu alaninu — klíčového substrátu pro glukoneogenezi (Simmons et al., 1984). To zdůrazňuje důležitou roli kortizolu v regulaci bílkovinného a energetického metabolismu ve stresových stavech.

Intenzivní aerobní zátěž představuje účinný podnět pro uvolňování růstového hormonu (Kanaley et al., 1997) a androgenních hormonů (Sutton et al., 1973). Růstový hormon významně podporuje syntézu bílkovin v kosterním svalstvu (Fryburg et al., 1992). Testosteron také zvyšuje syntézu bílkovin a svalovou hmotu (Griggs et al., 1989). Toto hraje klíčovou roli v dlouhodobé svalové adaptaci k zatížení.

Během fyzické zátěže dochází ke zvýšení koncentrace glukagonu v plazmě, zatímco hladina inzulínu klesá (Fryburg et al., 1992). U trénovaných jedinců jsou však tyto změny v reakci na cvičení méně výrazné (Fryburg et al., 1992). Glukagon stimuluje glukoneogenezi z laktátu a pyruvátu v játrech (Exton & Park, 1968) a tím udržuje potřebnou hladinu glukózy pro činnost svalů.

Ve studii Miro et al., 2023 bylo prokázáno, že při aerobním zatížení se cirkulující hladiny tyreoidálních hormonů v plazmě snižují, zatímco jejich koncentrace v kosterních svalech se zvyšuje. Navíc tyreoidální hormony mění lipidový profil membrán svalových vláken tím, že snižují poměr kyseliny stearové k olejové, což zvyšuje fluiditu membrán a podporuje zařazení inzulínového receptoru a transportéru glukózy typu 4 (GLUT-4), čímž se zlepšuje vytrvalost a inzulínová citlivost (Miro et al., 2023).

Růstový hormon, testosteron a tyreoidální hormony napomáhají dlouhodobé adaptaci: stimulují syntézu bílkovin, zvyšují inzulínovou citlivost a zlepšují energetickou efektivitu svalů, což v dlouhodobém horizontu vede ke zvýšení svalové hmoty a síly (Fryburg et al., 1992; Griggs et al., 1989; Miro et al., 2023), zatímco katecholaminy, kortizol, glukagon a inzulín zajišťují okamžitou mobilizaci nebo ukládání energetických zásob, udržují stabilní hladinu glukózy v krvi během a po zátěži (Exton & Park, 1968; Gross et al., 1976; Simmons et al., 1984). Takovým způsobem je zajišťována funkce svalu pomocí hormonálních reakcí.

**3.2. Molekulární dráhy aktivované cvičením:** Přehled klíčových molekulárních drah, které jsou aktivovány při cvičení.

Cvičení vyvolává řadu fyziologických změn a procesů uvnitř buňky. Například ve studii týmu (Chen et al., 2003) bylo ukázáno, že aktivita AMPK závisí na intenzitě cvičení. Aktivita AMPK úzce koreluje se zvýšeným využitím glukózy, zejména během cvičení střední a vysoké intenzity, což poukazuje na klíčovou roli AMPK v regulaci energetických požadavků (Chen et al., 2003). Zároveň AMPK nepřímo ovlivňuje oxidaci tuků – ta se zvyšuje při nízké intenzitě, ale při vysoké intenzitě prudce klesá, možná, v důsledku dominance oxidace sacharidů (Chen et al., 2003).

Studie (Drummond et al., 2009) ukázala, že silové zatížení vedlo ke zvýšení syntézy bílkovin přibližně o 40 % v kontrolní skupině, zatímco inhibice mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) pomocí rapamycinu tento efekt zcela zablokovala. Funkcí mTORC1 je tedy regulace translace bílkovin (Drummond et al., 2009). mTORC1 však nefunguje izolovaně, jelikož pro úplnou stimulaci syntézy bílkovin je nezbytná jeho interakce s dalšími signálními dráhami, zejména s extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) (Drummond et al., 2009).

Během 45 minutového fyzického zatížení byla v lidském kosterním svalu pozorována stabilizace a jaderná translokace HIF-1 $\alpha$  (Ameln et al., 2005). To vede k aktivaci transkripce cílových genů, zejména *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*, což podporuje angiogenezi a zlepšuje zásobení svalových buněk kyslíkem během a po cvičení (Ameln et al., 2005; Kumar et al., 2007).

Jsou také aktivovány dráhy *regulated in development and DNA damage-response 1 (REDD1)*, které ovlivňují genovou expresi a downregulují mTORC1 (Britto et al., 2014; Gordon et al., 2017; Murakami et al., 2011). Vzhledem k tomu, že aktivace REDD1 byla zaznamenána pouze

při dlouhotrvajícím aerobním cvičení (Murakami et al., 2011; Saracino et al., 2019), může to naznačovat funkční adaptaci, která napomáhá ukončení transkripce prostřednictvím downregulace mTORC1 s cílem šetřit zdroje energie. Vlivem fyzické aktivity jsou také aktivovány jiné klíčové molekulární dráhy, jako kalcineurin-NFAT signální dráhy závislé na vápníku (Dyar et al., 2015), které se bude více věnovat kapitola 4.1.

Při fyzické námaze se v těle uplatňují různé molekulární mechanismy, díky nimž lze na buněčné úrovni pozorovat, jak se organismus přizpůsobuje různým typům zátěže.

#### **4. Interakce mezi cvičením a cirkadiánním rytmem kosterního svalstva**

**4.1 Vliv aktivity na cirkadiánní rytmy:** Jak cvičení může ovlivnit cirkadiánní rytmy v kosterním svalstvu.

Od konce minulého století se vědci soustředili na téma, zda může fyzická aktivita ovlivnit chod molekulárních hodin. Bylo zjištěno, že gen *Per1* v SCN Syrského křečka reaguje nejen na světlo, ale také na behaviorální signály, jako je vyvolaná fyzická aktivita (Maywood et al., 1999). Zatímco světlo expresi *Per1* indukuje, behaviorální aktivita ji snižuje. To ovlivňuje rychlost akumulace proteinu PER1, který inhibuje aktivitu komplexu CLOCK/BMAL1. Výsledkem je, že světelné signály urychlují tento proces a posouvají fázi hodin na dřívější čas, zatímco behaviorální signály zpomalují akumulaci proteinu PER1 a zpožďují fázi. Tak změna exprese genu *Per1* následně hodiny v SCN seřizuje (Maywood et al., 1999). To zdůrazňuje roli fyzické aktivity jako faktoru, který může změnit fázi cirkadiánních hodin na molekulární úrovni. Rychlý fázový posun cirkadiánních oscilací po cvičení může být důsledkem změn chování, jako je běh, které umožňují regulaci molekulárních mechanismů v reakci na fyzické podněty (Maywood et al., 1999)

Bylo zjištěno, že fyzická aktivita řídí u myši přibližně 15 % cirkadiánních genů kosterního svalstva prostřednictvím kalcineurin-NFAT signální dráhy závislé na vápníku (Dyar et al., 2015). Kalcineurin je na vápníku závislá proteinová fosfatáza (Klee et al., 1979), která defosforylací aktivuje jaderný faktor aktivovaných T-buněk (NFAT) a umožňuje mu translokaci do jádra (Flanagan et al., 1991). V jádře NFAT funguje jako transkripční faktor, který se váže na specifické cis-elementy genů a aktivuje nebo potlačuje jejich expresi v závislosti na interakcích s jinými jadernými faktory (Martinez et al., 2015). Tento mechanismus umožňuje jemné doladění exprese genů ve svalových vláknech na základě fyzické aktivity a intracelulárních hladin vápníku (Dyar et al., 2015).

K regulaci dochází díky ovlivnění hladin hormonů, jako glukokortikoidy, aldosteron a epinefrin, které regulují expresi genů cirkadiálních hodin prostřednictvím dráhy REDD1 (Gordon et al., 2017), a to pouze v případě aerobního cvičení, protože aktivita REDD1 po anaerobním cvičení klesá (Saracino et al., 2019). Mechanismus spočívá v tom, že se výše uvedené hormony uvolňují v reakci na stresové situace nebo fyzickou námahu a vážou se na své receptory v buňkách, což aktivuje signální dráhy, které spouštějí expresi REDD1 proteinu (Gordon et al., 2017). Tak REDD1, jako mediátor, může regulovat expresi genů souvisejících s biologií svalů, například geny odpovědné za hypertrofii (např. *Junb*), udržování neuromuskulárního spojení (např. *Serpina3m*) nebo zvýšenou aerobní kapacitu (např. *Orm1*) během cvičení (Gordon et al., 2017). Mechanismus této regulace genové exprese ještě nebyl objasněn, předpokládá se, že ovlivňuje rychlost transkripce, míru obratu mRNA (mRNA turnover) nebo obojí (Gordon et al., 2017).

Je třeba poznamenat, že REDD1 je jedním z faktorů inhibice mTOR ve svalech (Britto et al., 2014). mTOR je důležitým regulátorem metabolismu ve svalech, jako například syntézy bílkovin (Drummond et al., 2009). Aktivace mTOR zrychluje oscilace cirkadiálních hodin, zatímco její inhibice prodlužuje délku cyklu (Ramanathan et al., 2018). V geneticky modifikovaných buňkách *Tsc2<sup>-/-</sup>*, kde je mTOR trvale aktivován, byla zjištěna zvýšená exprese klíčových proteinů cirkadiálních hodin, jako jsou BMAL1, CLOCK a CRY1 (Ramanathan et al., 2018). Tento účinek se vysvětluje skutečností, že mTOR snižuje degradaci BMAL1 (Lipton et al., 2017). To může vysvětlit proč mTOR také ovlivňuje amplitudu cirkadiálních oscilací, zvyšuje ji během aktivace a snižuje během inhibice (Ramanathan et al., 2018).

AMPK zase reguluje fosforylaci a degradaci proteinu CRY1, což přímo ovlivňuje chod molekulárních hodin (Lamia et al., 2009). AMPK působí jako chemický senzor energetického stavu těla a může signalizovat cirkadiálním hodinám změnu metabolické potřeby, čímž se stává klíčovým regulátorem metabolismu spojeného s cirkadiálními rytmy (Lamia et al., 2009).

Těmito mechanismy může načasování cvičení zvýšit amplitudu oscilací svalových cirkadiálních hodin prostřednictvím modulace metabolických drah a signálních procesů. Cvičení v určitých denních dobách může například aktivovat klíčové proteiny jako BMAL1 a PER1, které nejen ovlivňují kapacitu cvičení, ale také regulují metabolismus glukózy a lipidů a jejich účinnost se mění s denní dobou (Adamovich et al., 2021). Navíc, časované cvičení může ovlivnit svalový glykogen, který slouží nejen jako energetická rezerva, ale funguje také jako senzor, který aktivuje signální dráhy, jako je AMPK, což zase způsobuje zvýšenou expresi genů

odpovědných za oxidaci tuků (Febbraio et al., 2002). Tento mechanismus naznačuje, že trénink ve vhodné denní dobu může zvýšit metabolické výhody a zvýšit amplitudu oscilací cirkadiánních hodin ve svalu (S. Sato et al., 2019)

Podobná studie byla provedena ve svalu u lidí (Zambon et al., 2003). Výsledky studie ukázaly, že anaerobní cvičení může podporovat regulaci genů cirkadiánních hodin v kosterním svalu, jako jsou *Per2*, *Cry1* a *Bmal1*, a také hodinami kontrolovaných genů odpovědných za cirkadiánní výstup. To naznačuje, že cvičení může ovlivnit periferní hodiny nezávisle na centrálních hodinách v SCN (Zambon et al., 2003).

Tyto studie tedy podporují myšlenku, že fyzická aktivita může přímo regulovat cirkadiánní genovou expresi prostřednictvím různých signálních mechanismů nezávislých na centrálních hodinách. Proto, pravidelné cvičení může změnit fázi cirkadiánních hodin v kosterních svalech (Wolff & Esser, 2012). Fyzické cvičení může ovlivnit molekulární hodiny v periferních tkáních, zejména v kosterních svalech, a přispět ke změnám metabolických procesů (Wolff & Esser, 2012). To naznačuje, že fyzická aktivita nejen podporuje obecnou metabolickou adaptaci, ale také poskytuje tělu důležité informace pro synchronizaci cirkadiánních rytmů v různých tkáních (Wolff & Esser, 2012).

#### **4.2 Vliv denní doby na cvičení:** Význam načasování cvičení a jeho dopad na hodiny ve svalu

Denní doba, kdy se trénink provádí, hraje roli v regulaci cirkadiánních hodin kosterního svalstva. Například ranní cvičení zvyšuje plazmatické hladiny sacharidových metabolitů a lipoproteinů, zatímco večerní cvičení zvyšuje hladiny svalových lipidů a mitochondriálních proteinů, což dokazuje, že různé denní doby způsobují rozdíly ve svalové adaptaci na cvičení (Savikj et al., 2022). To může naznačovat vztah mezi dobou tréninku a fungováním cirkadiánních svalových mechanismů.

Oxidační kapacita svalů se také může měnit v závislosti na době tréninku. Vysoce intenzivní anaerobní trénink ve večerních hodinách výrazně zvyšuje oxidační kapacitu ve srovnání s ranním tréninkem (Zambon et al., 2003). To může poskytnout větší účinnost při využití energetických substrátů, jako je glukóza a lipidy (Zambon et al., 2003). Zvýšená oxidační kapacita svalů ve večerní dobu umožňuje intenzivnější využívání dostupných energetických zdrojů, optimalizaci metabolických procesů v souladu s denním rytmem (Zambon et al., 2003).

Významný vliv na cirkadiánní rytmus může být dán i tím, že cvičení aplikované na začátku aktivní fáze (u myši odpovídající nočnímu období, Zeitgeber Time 15 (ZT15) – 15 hodin od začátku světelná fáze) zvyšuje amplitudu denních oscilací genů a metabolitů spojených s metabolismem sacharidů (Obr. 4), zatímco cvičení během odpočinkové fáze (denní období u myši, ZT3) snižuje rytmickou aktivitu genů a metabolitů účastnících se metabolismu glycerolu (Obr. 4) (S. Sato et al., 2019). Tato časově specifická modulace metabolických drah odráží změnu efektivity využívání energetických zdrojů (preferenze sacharidů během aktivní fáze vs. lipidů během odpočinku) (S. Sato et al., 2019). Je však kritické poznamenat, že studie byla provedena na myších, které jsou nočními živočichy, a proto přímá extrapolace těchto zjištění na denní organismy, jako jsou lidé, vyžaduje opatrnost a další validaci v lidských studiích (S. Sato et al., 2019).

Lze tedy obecně shrnout, že různé tréninkové časy upravují genovou expresi a metabolické procesy, což pomáhá optimalizovat metabolismus podle denní doby. Metabolické dráhy odpovědné za produkci a využití energie reagují na signály z cirkadiánních hodin, vyladují svaly pro maximální efektivitu v určitou denní dobu, což následně ovlivňuje fungování cirkadiánních hodin ve svazech.



**Obr.4.** Schéma ukazuje, že cvičení během odpočinkové fáze („denní“ ZT 3) primárně zvyšuje glukózový metabolismus a celkovou energetickou spotřebu, zatímco cvičení ve fázi aktivity („noční“ ZT 15) aktivuje široké spektrum katabolických drah (glykolyzu, oxidaci tuků, rozklad aminokyselin, ketogenezi, HIF-1 $\alpha$ ), ale snižuje využití glukózy. Zdroj obrázku: (S. Sato et al., 2019)

### **4.3 Potenciální přínosy a aplikace:** Možné přínosy synchronizace cvičení s cirkadiánními rytmy a jejich praktické aplikace v medicíně a sportu

Synchronizace fyzického cvičení s cirkadiánními rytmy otevírá široké perspektivy pro lékařské a sportovní aplikace, protože tento přístup pomáhá optimalizovat fyzické a metabolické zdraví. Výzkum například ukazuje, že cvičení v určitou denní dobu může zlepšit kvalitu spánku a částečně synchronizovat cirkadiánní rytmy (Miyazaki et al., 2001). Zejména cvičení během dne může sloužit jako nefarmakologický způsob zlepšení spánku a přizpůsobení se novým světelným podmínkám, což je výhodné pro lidi s opožděnými fázemi spánku nebo syndromem nepravidelného spánku a bdění (Miyazaki et al., 2001).

Správně zvolená denní doba tréninku může mít významný vliv na metabolické parametry, což je výhodné zejména pro pacienty s metabolickými poruchami (Savikj et al., 2019). Studie na pacientech s diabetem 2. typu zjistila, že intenzivní odpolední cvičení snižuje hladinu glukózy v krvi účinněji než ranní cvičení. To zdůrazňuje důležitost denní doby pro glykemickou odpověď a je potenciálně cenné pro lékařské programy zaměřené na zlepšení metabolické kontroly u pacientů (Savikj et al., 2019).

Je třeba také poznamenat, že cvičení má potenciál snížit dyslipidémii a oxidační stres v kosterním svalstvu, a to i v případě nemocí způsobených narušením cirkadiánních rytmů, jako dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, diabetes a vaskulární demence (Gu et al., 2024). Studie ukazují, že pravidelné cvičení normalizuje antioxidační obranu svalů snížením apoptózy a zvýšením hladin enzymů, jako je kataláza a SOD2, které jsou kritické pro udržení svalové funkce při cirkadiánních poruchách (Gu et al., 2024).

Pokud jde o sport, výzkum naznačuje, že svalová síla se může výrazně zlepšit, pokud se trénink provádí pravidelně ve stejnou denní dobu (Souissi et al., 2002). Tento jev se nazývá „časová specifičnost“. Pravidelný trénink umožňuje tělu připravit se na vrcholovou aktivitu v určitou denní dobu, díky čemuž lze dosahovat lepších výsledků. Výsledky studií podporují přístup, podle kterého je žádoucí plánovat tělesnou přípravu na stejnou denní dobu, kdy se očekává rozhodující výkon nebo soutěž. To umožňuje sportovcům dosáhnout maximální připravenosti a výkonu ve správný okamžik (Souissi et al., 2002).

Realizace tréninku ve vhodnou dobu může přispět nejen k fyziologické, ale i psychické regeneraci díky udržení vysoké amplitudy cirkadiánních rytmů. Je ale nepravděpodobné, že by bylo možné vypracovat univerzální doporučení ohledně optimální doby pro trénink

(Adamovich et al., 2021), protože to závisí na řadě proměnných, jako individuální metabolické a fyziologické vlastnosti, zdravotní stav, věk a chronotyp (tj. multimodální konstrukce, která odráží individuální rozdíly v cirkadiánních rytmech různých fyziologických a behaviorálních procesů, jako jsou tělesná teplota, sekrece hormonů, např. kortizolu a melatoninu, kognitivní funkce, načasování příjmu potravy a cyklus spánku a bdění (Chauhan et al., 2023\*)) jedince. Také, vliv doby tréninku není jednoznačný a může se lišit v závislosti na typu tréninkového protokolu a denní době, kdy se výkon měří. Tyto složitosti znamenají, že doporučení musí být přizpůsobena individuálním potřebám a cílům, takže univerzální přístup je nerealistický. Přesto udržování těchto rytmů cvičením může sloužit jako nástroj prevence a léčby onemocnění spojených s narušením biorytmů, zejména metabolických poruch, což přispívá ke zkvalitnění života a efektivnější rekonvalescenci.

## 5. Závěr

Tato bakalářská práce shrnula poznatky o tom, že fyzická aktivita představuje významný modulátor cirkadiánních rytmů v kosterním svalstvu. Na molekulární úrovni byly popsány dvě hlavní transkripčně-translační zpětnovazební smyčky generující cirkadiánní signál (CLOCK:BMAL1 ↔ PER/CRY a ROR/REV-ERB ↔ BMAL1), jejichž dynamika je dále modulována signálními drahami aktivovanými cvičením (např. kalcineurin-NFAT, AMPK, mTOR, REDD1). Expresí klíčových hodinových genů (*Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1*) vykazuje změny amplitudy i fázového posunu v závislosti na intenzitě, délce a načasování cvičení.

Interpretace těchto poznatků naznačuje, že správné plánování pohybové aktivity může sloužit nejen ke zlepšení fyzického výkonu, ale i k optimalizaci metabolických procesů a podpoře synchronizace obvodových biorytmů. Největší přínos mohou přinést zejména následujícím skupinám:

- Osoby u nichž byla funkce hodin v SCN narušena nebo nevidomí: denní pohyb měl by pomáhat sladit cirkadiánní rytmy i bez světelné signalizace.
- Sportovci: trénink ve stejnou denní dobu měl by posilovat výkon díky časové specifčnosti.
- Cestovatelé s jet lagem: dopolední cvičení v destinaci mělo by urychlovat přizpůsobení novému časovému pásmu směrem na východ, a odpolední – směrem na západ.
- Pacienti s diabetem 2. typu: odpolední cvičení účinněji snižuje hladinu glukózy, a proto by mělo být součástí režimu pro zlepšení glykemie. Otázkou pro další výzkum však zůstává, zda

časované cvičení zlepši jak krátkodobou, tak dlouhodobou adaptaci. Ve studii (Savikj et al., 2022) autoři přímo uvádějí, že jejich protokol byl krátkodobý – trval pouze dva týdny. Lze tedy předpokládat, že pro personalizaci léčebných režimů by byla klíčovou dlouhodobá adaptace.

### Seznam použité literatury:

- Adamovich, Y., Dandavate, V., Ezagouri, S., Manella, G., Zwighaft, Z., Sobel, J., Kuperman, Y., Golik, M., Auerbach, A., & Itkin, M. (2021). Clock proteins and training modify exercise capacity in a daytime-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(35), e2101115118.
- Alam, M., & Smirk, F. H. (1937). Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *The Journal of Physiology*, *89*(4), 372.
- Alam, M., & Smirk, F. H. (1938). Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. *The Journal of Physiology*, *92*(2), 167.
- Alsaffar, H., Martino, N., Garrett, J. P., & Adam, A. P. (2018). Interleukin-6 promotes a sustained loss of endothelial barrier function via Janus kinase-mediated STAT3 phosphorylation and de novo protein synthesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, *314*, 589–602. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00235.2017>.-Vascular
- Ameln, H., Gustafsson, T., Sundberg, C. J., Okamoto, K., Jansson, E., Poellinger, L., & Makino, Y. (2005). Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*, *19*(8), 1009–1011.
- 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.
- Andersen, P., Adams, R. P., Sjogaard, G., Thorboe, A., & Saltin, B. (1985). Dynamic knee extension as model for study of isolated exercising muscle in humans. *Journal of Applied Physiology*, *59*(5), 1647–1653. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.5.1647>
- Andersen, P., & Saltin, B. (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *The Journal of Physiology*, *366*(1), 233–249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015794>
- Antoch, M. P., Song, E.-J., Chang, A.-M., Vitaterna, M. H., Zhao, Y., Wilsbacher, L. D., Sangoram, A. M., King, D. P., Pinto, L. H., & Takahashi, J. S. (1997). Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell*, *89*(4), 655–667.
- Arnold, L., Henry, A., Poron, F., Baba-Amer, Y., Van Rooijen, N., Plonquet, A., Gherardi, R. K., & Chazaud, B. (2007). Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *The Journal of Experimental Medicine*, *204*(5), 1057–1069.
- Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, *93*(6), 929–937.
- Bessman, S. P., & Geiger, P. J. (1981). Transport of Energy in Muscle: The Phosphorylcreatine Shuttle. *Science*, *211*(4481), 448–452. <https://doi.org/10.1126/science.6450446>
- Bischoff, R. (1975). Regeneration of single skeletal muscle fibers in vitro. *The Anatomical Record*, *182*(2), 215–235.

- \*Børsheim, E., & Bahr, R. (2003). Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Medicine*, 33, 1037–1060.
- Britto, F. A., Begue, G., Rossano, B., Docquier, A., Vernus, B., Sar, C., Ferry, A., Bonniou, A., Ollendorff, V., & Favier, F. B. (2014). REDD1 deletion prevents dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(11), E983–E993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00234.2014>
- Brown, S. A., Zumbrunn, G., Fleury-Olela, F., Preitner, N., & Schibler, U. (2002). Rhythms of Mammalian Body Temperature Can Sustain Peripheral Circadian Clocks. *Current Biology*, 12(18), 1574–1583. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01145-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01145-4)
- Cain, D. F., & Davies, R. E. (1962). Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 8(5), 361–366. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-291X\(62\)90008-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-291X(62)90008-6)
- \*Chauhan, S., Norbury, R., Faßbender, K. C., Ettinger, U., & Kumari, V. (2023). Beyond sleep: A multidimensional model of chronotype. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 148, 105114.
- Chen, Z.-P., Stephens, T. J., Murthy, S., Canny, B. J., Hargreaves, M., Witters, L. A., Kemp, B. E., & McConell, G. K. (2003). Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes*, 52(9), 2205–2212.
- Conley, K. E., Blei, M. L., Richards, T. L., Kushmerick, M. J., & Jubrias, S. A. (1997). Activation of glycolysis in human muscle in vivo. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 273(1), C306–C315. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.1.C306>
- Corcondilas, A., Koroxenidis, G. T., & Shepherd, J. T. (1964). Effect of a brief contraction of forearm muscles on forearm blood flow. *Journal of Applied Physiology*, 19(1), 142–146.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development*, 14(23), 2950–2961.
- Debold, E. P., Beck, S. E., & Warshaw, D. M. (2008). Effect of low pH on single skeletal muscle myosin mechanics and kinetics. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 295(1), C173–C179.
- DeVries, H. A., & Gray, D. E. (1963). Aftereffects of exercise upon resting metabolic rate. *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation*, 34(3), 314–321.
- Dimsdale, J. E., & Moss, J. (1980). Plasma Catecholamines in Stress and Exercise. *JAMA*, 243(4), 340–342. <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03300300018017>
- Drummond, M. J., Fry, C. S., Glynn, E. L., Dreyer, H. C., Dhanani, S., Timmerman, K. L., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2009). Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *The Journal of Physiology*, 587(7), 1535–1546.
- \*Dubnicoff, T. (2017). An unexpected link: Immune cells send muscle injury signal to activate stem cell regeneration. The Stem Cellar. Retrieved from <https://blog.cirm.ca.gov/2017/09/27/an-unexpected-link-immune-cells-send-muscle-injury-signal-to-activate-stem-cell-regeneration/>
- Dyar, K. A., Ciciliot, S., Tagliazucchi, G. M., Pallafacchina, G., Tothova, J., Argentini, C., Agatea, L., Abraham, R., Ahdesmäki, M., Forcato, M., Biccato, S., Schiaffino, S., & Blaauw, B. (2015). The calcineurin-NFAT pathway controls activity-dependent circadian gene expression in slow skeletal

- muscle. *Molecular Metabolism*, 4(11), 823–833.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.004>
- Embden, G., Deuticke, H. J., & Kraft, G. (1933). Über die intermediären Vorgänge bei der Glykolyse in der Muskulatur. *Klinische Wochenschrift*, 12(6), 213–215.
- Exton, J. H., & Park, C. R. (1968). Control of gluconeogenesis in liver: II. Effects of glucagon, catecholamines, and adenosine 3', 5'-monophosphate on gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Journal of Biological Chemistry*, 243(16), 4189–4196.
- Febbraio, M. A., Steensberg, A., Walsh, R., Koukoulas, I., Hall, G. van, Saltin, B., & Pedersen, B. K. (2002). Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 538(3), 911–917.
- Flanagan, W. M., Corthésy, B., Bram, R. J., & Crabtree, G. R. (1991). Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature*, 352(6338), 803–807.  
<https://doi.org/10.1038/352803a0>
- Friden, J., Sjöström, M., & Ekblom, B. (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *International Journal of Sports Medicine*, 4(03), 170–176.
- Fryburg, D. A., Louard, R. J., Gerow, K. E., Gelfand, R. A., & Barrett, E. J. (1992). Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans. *Diabetes*, 41(4), 424–429.
- Gavin, T. P., Drew, J. L., Kubik, C. J., Pofahl, W. E., & Hickner, R. C. (2007). Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiologica*, 191(2), 139–146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01723.x>
- 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*, 280(5369), 1564–1569. <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>
- Ginty, D. D., Kornhauser, J. M., Thompson, M. A., Bading, H., Mayo, K. E., Takahashi, J. S., & Greenberg, M. E. (1993). Regulation of CREB Phosphorylation in the Suprachiasmatic Nucleus by Light and a Circadian Clock. *Science*, 260(5105), 238–241.  
<https://doi.org/10.1126/science.8097062>
- Gordon, B. S., Steiner, J. L., Rossetti, M. L., Qiao, S., Ellisen, L. W., Govindarajan, S. S., Eroshkin, A. M., Williamson, D. L., & Coen, P. M. (2017). REDD1 induction regulates the skeletal muscle gene expression signature following acute aerobic exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 313(6), E737–E747.
- Griggs, R. C., Kingston, W., Jozefowicz, R. F., Herr, B. E., Forbes, G., & Halliday, D. (1989). Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*, 66(1), 498–503.
- Gross, S. R., Mayer, S. E., & Longshore, M. A. (1976). Stimulation of glycogenolysis by beta adrenergic agonists in skeletal muscle of mice with the phosphorylase kinase deficiency mutation (I strain). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 198(3), 526–538.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)30625-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)30625-7)
- Gu, Y., Seong, D.-H., Liu, W., Wang, Z., Jeong, Y. W., Kim, J.-C., Kang, D. R., Lee, R. J. E., Koh, J.-H., & Kim, S. H. (2024). Exercise improves muscle mitochondrial dysfunction-associated lipid profile under circadian rhythm disturbance. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*:

*Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 28(6), 515–526.

- Harden, A., & Young, W. J. (1906). The alcoholic ferment of yeast-juice. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 77(519), 405–420.
- Hardin, P. E., Hall, J. C., & Rosbash, M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 343(6258), 536–540.  
<https://doi.org/10.1038/343536a0>
- Hartman, F. A., Waite, R. H., & McCordock, H. A. (1922). The liberation of epinephrin during muscular exercise. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 62(2), 225–241.
- Hashimoto, T., Hussien, R., Oommen, S., Gohil, K., & Brooks, G. A. (2007). Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The FASEB Journal*, 21(10), 2602–2612. <https://doi.org/https://doi.org/10.1096/fj.07-8174com>
- \*Haun, C. T., Vann, C. G., Roberts, B. M., Vigotsky, A. D., Schoenfeld, B. J., & Roberts, M. D. (2019). A critical evaluation of the biological construct skeletal muscle hypertrophy: Size matters but so does the measurement. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR).  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00247>
- Hill, E. E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., & Hackney, A. C. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 31, 587–591.
- Hogenesch, J. B., Gu, Y.-Z., Jain, S., & Bradfield, C. A. (1998). The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(10), 5474–5479.
- Kahn, R. E., Zhu, P., Roy, I., Peek, C., Hawley, J. A., & Dayanidhi, S. (2025). Ablation of satellite cell-specific clock gene, *Bmal1*, alters force production, muscle damage, and repair following contractile-induced injury. *The FASEB Journal*, 39(2), e70325.
- Kanaley, J. A., Weltman, J. Y., Veldhuis, J. D., Rogol, A. D., Hartman, M. L., & Weltman, A. (1997). Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 83(5), 1756–1761. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.5.1756>
- Klee, C. B., Crouch, T. H., & Krinks, M. H. (1979). Calcineurin: a calcium-and calmodulin-binding protein of the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(12), 6270–6273.
- Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(9), 2112–2116.
- Krebs, H. A., & Johnson, W. A. (1980). The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. *FEBS Letters*, 117(S1), K2–K10.
- Kumar, V. B. S., Viji, R. I., Kiran, M. S., & Sudhakaran, P. R. (2007). Endothelial cell response to lactate: Implication of PAR modification of VEGF. *Journal of Cellular Physiology*, 211(2), 477–485. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcp.20955>
- Lamia, K. A., Sachdeva, U. M., DiTacchio, L., Williams, E. C., Alvarez, J. G., Egan, D. F., Vasquez, D. S., Juguilon, H., Panda, S., Shaw, R. J., Thompson, C. B., & Evans, R. M. (2009). AMPK Regulates the Circadian Clock by Cryptochrome Phosphorylation and Degradation. *Science*, 326(5951), 437–440. <https://doi.org/10.1126/science.1172156>

- Langberg, H., Rosendal, L., & Kjær, M. (2001). Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *The Journal of Physiology*, *534*(1), 297–302.
- Lee, C., Etchegaray, J.-P., Cagampang, F. R. A., Loudon, A. S. I., & Reppert, S. M. (2001). Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*, *107*(7), 855–867.
- Lee, H., Chen, R., Kim, H., Etchegaray, J.-P., Weaver, D. R., & Lee, C. (2011). The period of the circadian oscillator is primarily determined by the balance between casein kinase 1 and protein phosphatase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(39), 16451–16456.
- Lee, Y., Jang, A. R., Francey, L. J., Sehgal, A., & Hogenesch, J. B. (2015). KPNB1 mediates PER/CRY nuclear translocation and circadian clock function. *Elife*, *4*, e08647.
- Lehninger, A. L. (1949). Esterification of inorganic phosphate coupled to electron transport between dihydrodiphosphopyridine nucleotide and oxygen. II. *Journal of Biological Chemistry*, *178*(2), 625–644.
- Liou, S. Y., Shibata, S., Iwasaki, K., & Ueki, S. (1986). Optic nerve stimulation-induced increase of release of 3h-glutamate and 3h-aspartate but not 3h-gaba from the suprachiasmatic nucleus in slices of rat hypothalamus. *Brain Research Bulletin*, *16*(4), 527–531.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0361-9230\(86\)90182-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0361-9230(86)90182-6)
- Lipton, J. O., Boyle, L. M., Yuan, E. D., Hochstrasser, K. J., Chifamba, F. F., Nathan, A., Tsai, P. T., Davis, F., & Sahin, M. (2017). Aberrant proteostasis of BMAL1 underlies circadian abnormalities in a paradigmatic mTOR-opathy. *Cell Reports*, *20*(4), 868–880.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, *321*(6069), 519–522. <https://doi.org/10.1038/321519a0>
- MacDougall, J. D., Sale, D. G., Elder, G. C. B., & Sutton, J. R. (1982). Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *48*, 117–126.
- \*Markus, I., Constantini, K., Hoffman, J. R., Bartolomei, S., & Gepner, Y. (2021). Exercise-induced muscle damage: Mechanism, assessment and nutritional factors to accelerate recovery. *European Journal of Applied Physiology*, *121*, 969–992.
- Martinez, G. J., Pereira, R. M., Äijö, T., Kim, E. Y., Marangoni, F., Pipkin, M. E., Togher, S., Heissmeyer, V., Zhang, Y. C., & Crotty, S. (2015). The transcription factor NFAT promotes exhaustion of activated CD8<sup>+</sup> T cells. *Immunity*, *42*(2), 265–278.
- Marwick, J. A., Mills, R., Kay, O., Michail, K., Stephen, J., Rossi, A. G., Dransfield, I., & Hirani, N. (2018). Neutrophils induce macrophage anti-inflammatory reprogramming by suppressing NF- $\kappa$ B activation. *Cell Death & Disease*, *9*(6), 665.
- Mauro, A. (1961). Satellite cell of skeletal muscle fibers. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, *9*(2), 493.
- 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*, *96*(26), 15211–15216.
- Medbo, J. I., & Tabata, I. (1989). Relative importance of aerobic and anaerobic energy release during short-lasting exhausting bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, *67*(5), 1881–1886.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.5.1881>

- Medbo, J. I., & Tabata, I. (1993). Anaerobic energy release in working muscle during 30 s to 3 min of exhausting bicycling. *Journal of Applied Physiology*, 75(4), 1654–1660.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.4.1654>
- Miro, C., Nappi, A., Sagliocchi, S., Di Cicco, E., Murolo, M., Torabinejad, S., Acampora, L., Pastore, A., Luciano, P., La Civita, E., Terracciano, D., Stornaiuolo, M., Dentice, M., & Cicatiello, A. G. (2023). Thyroid Hormone Regulates the Lipid Content of Muscle Fibers, Thus Affecting Physical Exercise Performance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15).  
<https://doi.org/10.3390/ijms241512074>
- Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S., & Honma, K.-I. (2001). Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(1), R197–R205.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.1.R197>
- 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., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 146(1), 1–14. <https://doi.org/10.1002/cne.901460102>
- Murakami, T., Hasegawa, K., & Yoshinaga, M. (2011). Rapid induction of REDD1 expression by endurance exercise in rat skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 405(4), 615–619.
- Musch, T. I., Friedman, D. B., Pitetti, K. H., Haidet, G. C., Stray-Gundersen, J., Mitchell, J. H., & Ordway, G. A. (1987). Regional distribution of blood flow of dogs during graded dynamic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 63(6), 2269–2277.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.6.2269>
- O'BRIEN, M. J., VIGUIE, C. A., MAZZEO, R. S., & BROOKS, G. A. (1993). Carbohydrate dependence during marathon running. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 25(9).  
[https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/1993/09000/carbohydrate\\_dependence\\_during\\_marathon\\_running.7.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/1993/09000/carbohydrate_dependence_during_marathon_running.7.aspx)
- Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J. N., & Pedersen, B. K. (1998). A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *The Journal of Physiology*, 513(3), 889–894.
- \*Partch, C. L., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology*, 24(2), 90–99.
- Partch, C. L., Shields, K. F., Thompson, C. L., Selby, C. P., & Sancar, A. (2006). Posttranslational regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome and protein phosphatase 5. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(27), 10467–10472.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0604138103>
- Preitner, N., Damiola, F., 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.
- Ramanathan, C., Kathale, N. D., Liu, D., Lee, C., Freeman, D. A., Hogenesch, J. B., Cao, R., & Liu, A. C. (2018). mTOR signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS Genetics*, 14(5), e1007369.

- Saini, C., Morf, J., Stratmann, M., Gos, P., & Schibler, U. (2012). Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators. *Genes & Development, 26*(6), 567–580.
- Saracino, P. G., Rossetti, M. L., Steiner, J. L., & Gordon, B. S. (2019). Hormonal regulation of core clock gene expression in skeletal muscle following acute aerobic exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 508*(3), 871–876. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.034>
- Sato, S., Basse, A. L., Schönke, M., Chen, S., Samad, M., Altıntaş, A., Laker, R. C., Dalbram, E., Barrès, R., & Baldi, P. (2019). Time of exercise specifies the impact on muscle metabolic pathways and systemic energy homeostasis. *Cell Metabolism, 30*(1), 92–110.
- 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.
- Savikj, M., Gabriel, B. M., Alm, P. S., Smith, J., Caidahl, K., Björnholm, M., Fritz, T., Krook, A., Zierath, J. R., & Wallberg-Henriksson, H. (2019). Afternoon exercise is more efficacious than morning exercise at improving blood glucose levels in individuals with type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia, 62*, 233–237.
- Savikj, M., Stocks, B., Sato, S., Caidahl, K., Krook, A., Deshmukh, A. S., Zierath, J. R., & Wallberg-Henriksson, H. (2022). Exercise timing influences multi-tissue metabolome and skeletal muscle proteome profiles in type 2 diabetic patients—A randomized crossover trial. *Metabolism, 135*, 155268.
- Shelmadine, B., Cooke, M., Buford, T., Hudson, G., Redd, L., Leutholtz, B., & Willoughby, D. S. (2009). Effects of 28 days of resistance exercise and consuming a commercially available pre-workout supplement, NO-Shotgun®, on body composition, muscle strength and mass, markers of satellite cell activation, and clinical safety markers in males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition, 6*. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-6-16>
- Shinohara, K., Tominaga, K., Isobe, Y., & Inouye, S. T. (1993). Photic regulation of peptides located in the ventrolateral subdivision of the suprachiasmatic nucleus of the rat: daily variations of vasoactive intestinal polypeptide, gastrin-releasing peptide, and neuropeptide Y. *Journal of Neuroscience, 13*(2), 793–800.
- Siepkja, S. M., Yoo, S.-H., Park, J., Song, W., Kumar, V., Hu, Y., Lee, C., & Takahashi, J. S. (2007). Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression. *Cell, 129*(5), 1011–1023.
- Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A., & Lehman, M. N. (1996). A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature, 382*(6594), 810–813. <https://doi.org/10.1038/382810a0>
- Simmons, P. S., Miles, J. M., Gench, J. E., & Haymond, M. W. (1984). *Increased Proteolysis An Effect of Increases in Plasma Cortisol within the Physiologic Range*.
- 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.
- Sutton, J. R., Coleman, M. J., Casey, J., & Lazarus, L. (1973). Androgen responses during physical exercise. *Br Med J, 1*(5852), 520–522.

- Thresher, R. J., Vitaterna, M. H., Miyamoto, Y., Kazantsev, A., Hsu, D. S., Petit, C., Selby, C. P., Dawut, L., Smithies, O., Takahashi, J. S., & Sancar, A. (1998). Role of Mouse Cryptochrome Blue-Light Photoreceptor in Circadian Photoresponses. *Science*, *282*(5393), 1490–1494. <https://doi.org/10.1126/science.282.5393.1490>
- Thuma, J. R., Gilders, R., Verdun, M., & Loucks, A. B. (1995). Circadian rhythm of cortisol confounds cortisol responses to exercise: implications for future research. *Journal of Applied Physiology*, *78*(5), 1657–1664.
- Tischkau, S. A., Mitchell, J. W., Tyan, S.-H., Buchanan, G. F., & Gillette, M. U. (2003). Ca<sup>2+</sup>/cAMP response element-binding protein (CREB)-dependent activation of Per1 is required for light-induced signaling in the suprachiasmatic nucleus circadian clock. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(2), 718–723.
- Trott, A. J., & Menet, J. S. (2018). Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK: BMAL1. *PLoS Genetics*, *14*(1), e1007156.
- Ukai-Tadenuma, M., Yamada, R. G., Xu, H., Ripperger, J. A., Liu, A. C., & Ueda, H. R. (2011). Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell*, *144*(2), 268–281.
- WOLFF, G., & ESSER, K. A. (2012). Scheduled Exercise Phase Shifts the Circadian Clock in Skeletal Muscle. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *44*(9). [https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2012/09000/scheduled\\_exercise\\_phase\\_shifts\\_the\\_circadian.6.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2012/09000/scheduled_exercise_phase_shifts_the_circadian.6.aspx)
- Zambon, A. C., McDearmon, E. L., Salomonis, N., Vranizan, K. M., Johansen, K. L., Adey, D., Takahashi, J. S., Schambelan, M., & Conklin, B. R. (2003). Time-and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biology*, *4*, 1–12.

\*neprimární zdroje