

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

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



Tereza Ludvíková

Cirkadiánní hodiny a detoxikační procesy v játrech
Circadian clock and detoxication processes in the liver

Bakalářská práce

Školitelka: Mgr. Dominika Pačesová, Ph.D.

Praha, 2023

Poděkování:

Ráda bych poděkovala své školitelce Mgr. Dominice Pačesové, Ph.D. za cenné rady, vstřícnost, ochotu, a především za všechnen její čas, který mi během psaní bakalářské práce věnovala. Velké díky patří i mé rodině, která mě ve studiu podporuje a je mi velkou psychickou oporou.

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, 2. 5. 2023

Tereza Ludvíková

Podpis:

Abstrakt

Cirkadiánní systém ovlivňuje téměř veškeré fyziologické procesy v těle savců. Mimo jiné i detoxikační procesy v játrech jsou pod cirkadiánní kontrolou. Jak centrální, tak periferní hodiny v játrech regulují expresi genů podílejících se na detoxikaci xenobiotických látek a léčiv. První část práce shrnuje hlavní charakteristiky centrálních a periferních cirkadiánních hodin, včetně jejich molekulární podstaty. Ve druhé části je pozornost soustředěna na hlavní funkce jaterní tkáně se zaměřením na detoxikační procesy. Třetí část je zaměřena na cirkadiánní rytmy v expresi a aktivitě enzymů zvaných cytochromy P450, které jsou nejdůležitějším systémem katalyzujícím fázi I detoxikace, dále se také krátce zaměřuje na vliv cirkadiánního systému na expresi jaderných receptorů a transkripčních faktorů PAR bZIP, které jsou zapojené do regulace transkripce cytochromů P450. Poslední část popisuje vliv cirkadiánního systému na účinnost a toxicitu vybraných léčiv, na metabolismus paracetamolu s hlavním účelem popsat, jak je časem podání ovlivněna paracetamolem indukovaná hepatotoxicita.

Klíčová slova: cirkadiánní systém, játra, detoxikace, cytochrom, paracetamol

Abstract

The circadian system influences almost all physiological processes in the mammalian body. Among other things, detoxication processes in the liver are under circadian control. Both central and peripheral clock in the liver regulate the expression of genes involved in the detoxication of xenobiotic substances and drugs. The first part of this thesis summarizes the main characteristics of the central and peripheral circadian clocks, including their molecular basis. The second part focuses on the main functions of liver tissue with a focus on detoxification processes. The emphasis of the third section is on circadian rhythms in the expression and activity of enzymes called cytochromes P450, which are the most important system catalyzing phase I detoxication, and also briefly discusses the influence of the circadian system on the expression of nuclear receptors and PAR bZIP transcription factors involved in the regulation of cytochrome P450 transcription. The last section describes the influence of the circadian system on the efficacy and toxicity of selected drugs, on paracetamol metabolism with the main purpose of describing how paracetamol-induced hepatotoxicity is affected by time of administration.

Key words: circadian system, liver, detoxication, cytochrome, paracetamol

Seznam použitých zkratk

ABC	–	ATP-binding cassette
ADME	–	absorption, distribution, metabolism, and excretion
ALAS1	–	5'-aminolevulinate synthase 1
AMPA	–	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMPK	–	AMP-activated protein kinase
APAP	–	acetaminophen
AVP	–	arginine vasopressin
BCRP	–	breast cancer resistance protein
bHLH	–	basic helix–loop–helix
BMAL1	–	brain and muscle ARNT-like protein-1
cAMP	–	cyclic adenosine monophosphate
CAR	–	constitutive androstane receptor
CCG	–	clock-controlled genes
CES	–	carboxylesterases
CES3	–	carboxylesterase 3
CKI δ	–	casein kinase I delta
CKI ϵ	–	casein kinase I epsilon
CLOCK	–	circadian locomotor output cycles kaput
CPA	–	cyclophosphamide
CRE	–	cAMP response element
CREB	–	cAMP response element-binding protein
CRY1, 2	–	cryptochrome 1, 2
CYP450	–	cytochromes P450
DBP	–	D-box binding protein
DNA	–	deoxyribonucleic acid
E-BOX	–	enhancer box
E4BP4	–	E4 promoter-binding protein 4
FBXL3	–	F-box and leucine rich repeat protein 3
FMO5	–	flavin-containing monooxygenase 5

GABA	–	gamma aminobutyric acid
GSH	–	gluthathion
GST	–	glutathione S-transferases
GSTA3	–	glutathione S-transferase alpha 3
HECT	–	homologous to E6-Associated Protein C-Terminus
HepaRG	–	human hepatic progenitor cell line
HepG2	–	hepatoblastoma cell line
HLF	–	hepatic leukemia factor
HNF	–	hepatocyte nuclear factor
HSP90	–	heat shock protein 90
INSIG1	–	insulin-induced gene 1
ipRGC	–	intrinsically photosensitive retinal ganglion cells
KLF10	–	krüppel-like factor 10
KLF15	–	krüppel-like factor 15
LXR	–	liver X receptor
MDR	–	multidrug resistance protein
miRNA	–	microribonucleic acid
mRNA	–	messenger ribonucleic acid
MRP	–	multidrug resistance-associated proteins
NAD	–	nicotinamide adenine dinucleotide
NADP	–	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAPQI	–	N-acetyl-p-benzochinon imin
NFIL3	–	nuclear factor, interleukin 3 regulated
NMDA	–	N-methyl-D-aspartate receptor
NPAS2	–	neuronal PAS domain protein 2
NR	–	nuclear receptors
NR1D1, 2	–	nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, 2
ODC	–	ornithine decarboxylase
PACAP	–	pituitary adenylate cyclase-activating peptide
PAR bZIP	–	prolin and acidic amino acid rich basic leucine zipper
PAS	–	Per-Arnt-Sim domain

PEPCK	–	phosphoenolpyruvate carboxykinase
PER1, 2	–	period1, 2
PGC1	–	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1
PKLR	–	pyruvate kinase liver and red blood cell
PPAR	–	peroxisome proliferator-activated receptor
PPAR α	–	peroxisome proliferator-activated receptor alpha
PPAR γ	–	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PTM	–	post-translational modification
PXR	–	pregnane X receptor
REV-ERB	–	orphan receptor
REV-ERB α	–	orphan receptor alpha
REV-ERB β	–	orphan receptor beta
RF	–	restricted feeding
RHT	–	retinohypothalamic tract
ROR	–	retinoic acid-related orphan receptor
RORE	–	ROR response element
ROR α	–	retinoic acid-related orphan receptor alpha
ROR β	–	retinoic acid-related orphan receptor beta
ROR γ	–	retinoic acid-related orphan receptor gamma
RRE	–	Rev response element
SCF	–	Skp1, Cullin, F-box protein
SCN	–	suprachiasmatic nucleus
Ser	–	serin
SHP	–	small heterodimer partner
SIRT1	–	sirtuin 1
SREBP	–	sterol regulatory element-binding protein
SULT	–	sulfotransferases
SULT1	–	sulfotransferase family 1
SULT2A7	–	sulfotransferase family 2A member 7
SUMO	–	small ubiquitin-like modifier
T3	–	triiodothyronine

T4	–	thyroxine
TEF	–	thyrotroph embryonic factor
TFPI	–	tissue factor pathway inhibitor
Thr	–	threonine
TTFL	–	transcription-translation feedback loop
UBE3A	–	ubiquitin-protein ligase EA3
UGT	–	UDP-glucuronosyltransferases
UGT1A1	–	UDP-glucuronosyltransferase family 1 member A1
VBP	–	vitellogenin promoter-binding protein
VIP	–	vasoactive intestinal polypeptide
ZT	–	zeitgeber time
β -TrCP	–	β -transducin repeat-containing protein
Ub	–	ubiquitin

Obsah

1	ÚVOD	1
2	CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM	2
2.1	CENTRÁLNÍ HODINY V SUPRACHIASMATICKÝCH JÁDRECH.....	2
2.2	PERIFERNÍ HODINY V JÁTRECH	3
2.3	MOLEKULÁRNÍ PODSTATA	4
2.3.1	<i>Princip fungování transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček</i>	5
2.3.2	<i>Posttranslační modifikace</i>	7
3	DETOXIKAČNÍ PROCESY V JÁTRECH	8
3.1	FUNKCE JATER	8
3.2	DETOXIKAČNÍ PROCESY	9
4	CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM A DETOXIKAČNÍ PROCESY V JÁTRECH ...10	
4.1	RODINA ENZYMŮ CYTOCHROMU P450	11
4.1.1	<i>Důkazy existence cirkadiánních rytmů v jaterních cytochromech P450</i> ..12	
4.1.2	<i>Cytochromy P450 a cirkadiánní regulace</i>	13
4.2	CIRKADIÁNNÍ RYTMY V JADERNÝCH RECEPTORECH A JEJICH ROLE V JATERNÍ DETOXIKACI	14
4.3	CIRKADIÁNNÍ RYTMY V TRANSKRIPČNÍCH FAKTORECH PAR BZIP A JEJICH ROLE V JATERNÍ DETOXIKACI	15
5	CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM A METABOLISMUS LÉČIV	16
5.1	VLIV CIRKADIÁNNÍCH RYTMŮ NA FARMAKOKINETIKU LÉČIV	17
5.2	HEPATOTOXICITA INDUKOVANÁ PARACETAMOLEM V ZÁVISLOSTI NA CIRKADIÁNNÍCH HODINÁCH	18
6	ZÁVĚR	20
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	21

1 Úvod

Živé systémy se přizpůsobily opakujícím se změnám prostředí, jako je střídání dne a noci v důsledku otáčení Země kolem své osy, což vedlo v průběhu evoluce ke vzniku endogenních cirkadiánních hodin, pomocí nichž se mohou orientovat v čase a udržovat rytmus s přibližně 24hodinovou periodou. Cirkadiánní systém u savců vykazuje hierarchickou strukturu. Skládá se z hlavních cirkadiánních hodin neboli pacemakeru, který je uložen v suprachiasmatických jádrech (SCN) v hypotalamu a periferních hodin nacházejících se v ostatních tkáních (Abe et al., 2002; Stephan a Zucker, 1972; Yamazaki et al., 2000). Důležitou vlastností cirkadiánních hodin je to, že po odstranění vnějších časových podnětů cirkadiánní rytmy přetrvávají, ale stále jsou schopny se znovu vnějšími podněty resetovat (Crosthwaite et al., 1995; Czeisler et al., 1981). Aby byla zachována synchronizace na úrovni celého organismu musí být periferní hodiny synchronizovány centrálními hodinami (Sinturel et al., 2021). Cirkadiánní oscilace jsou geneticky zakódovány molekulárními hodinami, které vykazují obdobnou molekulární architekturu jak v centrálních, tak periferních cirkadiánních hodinách (Yagita et al., 2001). Hodinový mechanismus spočívá v transkripci hodinových genů do jejich proteinových produktů, které se vzájemně ovlivňují v transkripčně-translačních zpětnovazebných smyčkách (TTFL; z angl. transcription-translation feedback loop) a jsou podkladem pro vznik cirkadiánních oscilací.

Periferní cirkadiánní hodiny se nacházejí téměř ve všech tkáních našeho těla, pro účel této bakalářské práce se však zaměřuji především na ty v játrech (Yoo et al., 2004). Játra patří mezi orgány, u kterých bylo prokázáno, že mají své vlastní cirkadiánní hodiny, které regulují rytmické procesy metabolismu a detoxikace endogenních i exogenních látek (Akhtar et al., 2002; Panda et al., 2002; Sollberger, 1964).

Cílem této práce je popsat, jak jsou detoxikační procesy a enzymy podílející se na detoxikaci odehrávající se v játrech ovlivňovány cirkadiánním systémem. Práce se podrobněji zaměřuje na to, jak je cirkadiánním systémem ovlivněna exprese a aktivita cytochromů P450 (CYP450), které zaujímají významné postavení v detoxikačních procesech v játrech. Dále je krátce pojednáváno o cirkadiánních rytmech v jaderných receptorech a transkripčních faktorech PAR bZIP (prolin and acidic amino acid rich basic leucine zipper) zapojených do regulaci transkripcce CYP450, čímž ovlivňují metabolismus xenobotik a hepatotoxicitu vyvolanou léky. V neposlední řadě práce popisuje vliv cirkadiánních hodin na farmakokinetiku vybraných léčiv a detoxikaci paracetamolu (APAP) se záměrem zjistit, zda je hepatotoxicita indukovaná APAP v játrech ovlivněna časem jeho podání.

2 Cirkadiánní systém

Cirkadiánní systém u savců je hierarchicky uspořádán. Primárním vstupním signálem je světlo, které podává informaci o vnějším prostředí hlavním cirkadiánním hodinám sídlícím v SCN. Na základě informací o světelných podmínkách okolí se v SCN upravují rytmy tak, aby odpovídaly přesně 24 hodinám a dále synchronizují periferní oscilátory (Ralph et al., 1990; Sujino et al., 2003; Yamazaki et al., 2000). Výstupní dráhy vycházející z SCN využívají autonomně-neuronální signalizace, sekreci hormonů (například glukokortikoidy a melatonin), modulaci tělesné teploty a příjem potravy (Balsalobre et al., 2000; Brown et al., 2002; Buhr et al., 2010; Stokkan et al., 2001; Ueyama et al., 1999).

Narušení cirkadiánního systému je spojováno s celou řadou závažných či méně závažných onemocnění (Barton et al., 1994; Huang et al., 2021; Shanmugam et al., 2013). Mezi četné komplikace patří poruchy a nepravidelnost spánku, psychické problémy, rozvoj obezity, deprese, oslabení imunity, metabolické poruchy, onemocnění jater, některé typy mozkových onemocnění a mnohé další (Buysse et al., 2008; Cappuccio et al., 2008; Grajewski et al., 2016; Jouffe et al., 2022).

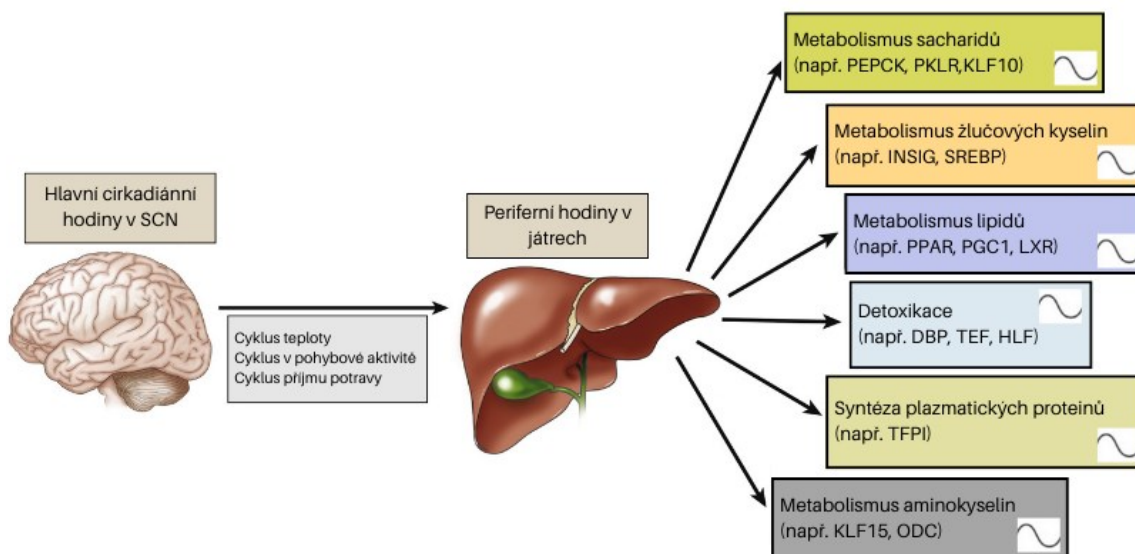
2.1 Centrální hodiny v suprachiasmatických jádrech

Světlo je dominantním externím synchronizátorem cirkadiánního systému. Světlo je vnímáno prostřednictvím vnitřně fotosenzitivních retinálních gangliových buněk sítnice (ipRGC; z angl. intrinsically photosensitive retinal ganglion cells). IpRGC na rozdíl od klasických fotoreceptorů (tyčinek a čípků) exprimují ftopigment melanopsin, který je citlivý na modré světlo, reagují na fotony depolarizací, mají extrémně pomalou kinetiku odezvy a jejich axony se promítají do několika mozkových center (Do et al., 2009; Lucas et al., 2003; Provencio et al., 2000). Retinohypotalamický trakt (RHT; z angl. retinohypothalamic tract) propojuje ipRGC s oblastí tzv. jádra v SCN (Berson et al., 2002; Güler et al., 2008). V reakci na aktivaci gangliových buněk se v SCN uvolňují neurotransmitery glutamátu a PACAP (z angl. pituitary adenylate cyclase-activating peptide), čímž se aktivují NMDA a AMPA receptory, což způsobí depolarizaci membrány a příliv Ca^{2+} (Hannibal et al., 2000; Ikeda et al., 2003; Lundkvist et al., 2005; Michel et al., 2006). Vápník aktivuje proteinkinázy, což vede k aktivaci CREB (cAMP response element-binding protein), který následně indukuje transkripci vazbou na CRE (vápníkové/cAMP responzivní elementy) a aktivuje expresi genů *Per1* a *Per2* (period) (B. Lee et al., 2010; Travnickova-Bendova et al., 2002).

SCN jsou sítí neuronálních oscilátorů, které se nacházejí v blízkosti překřížení optického chiasmatu v hypotalamu. Skládají se přibližně z 20 000 neuronů. SCN jsou funkčně i anatomicky rozdělena na dvě oblasti: ventrolaterální oblast „jádro“ a oblast dorzomediální „obal“ (z angl. core a shell; Abrahamson a Moore, 2001; Card a Moore, 1984). Neurony „jádra“, které přijímají synaptické vstupy z ipRGC, exprimují mimo jiné vazoaktivní intestinální peptid (VIP) a předávají světelné výstupy neuronům „obalu“, které exprimují především arginin vasopresin (AVP), který se podílí na nastavení fáze mozkových i periferních hodin (Evans et al., 2015). Hlavním primárním přenašečem většiny neuronů v SCN je kyselina gama-aminomáselná (GABA) (Okamura et al., 1989). (Strecker et al., 1997).

2.2 Periferní hodiny v játrech

SCN generují behaviorální, hormonální, fyziologické rytmy, které sjednocují buněčné autonomní oscilátory v periferních tkáních (Mohawk et al., 2012). Na základě těchto rytmů cirkadiánní hodiny v játrech generují rytmické procesy metabolismu, syntézy a detoxikace (Obr. 1).



Obr. 1: Cirkadiánní regulace fyziologie jater. Hlavní hypotalamické hodiny synchronizují periferní oscilátory, včetně cirkadiánních hodin v játrech. K synchronizaci jaterních hodin centrálními hodinami dochází například prostřednictvím rytmické aktivity, příjmu potravy a teploty. Jaterní hodiny řídí širokou škálu fyziologických procesů, včetně jaterní detoxikace. Rytmičná exprese genů zapojených do jaterního metabolismu a detoxikace dává vzniknout cirkadiánním rytmům v detoxikačních procesech. PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase), PKLR (pyruvate kinase liver and red blood cell), KLF10,15 (krüppel-like factor 10,15), INSIG (insulin-induced gene 1), SREBP (sterol regulatory element-binding protein), PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), PGC1 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1), LXR (liver X receptor), DBP (D-box binding protein), TEF (thyrotroph embryonic factor), HLF (hepatic leukemia factor), TFPI (tissue factor pathway inhibitor), ODC (ornithine decarboxylase). (Převzato a upraveno podle Reinke a Asher, 2016)

Studie z 21. století dokládají, že po odstranění SCN cirkadiánní oscilace v některých periferních tkáních přetrvávají, ale vedou k desynchronizaci na úrovni organismu (Sinturel et al., 2021; Yoo et al., 2004). Periferní cirkadiánní hodiny, jako jsou ty v játrech, jsou tedy schopny do určité míry nezávislé synchronizace i dalšími environmentálními podněty (tzv. *zeitgeber*). Teplota, sociální faktory, podávání léčiv, příjem potravy patří mezi silné „*zeitgeber*“ pro několik periferních hodin v různých orgánech (Atger et al., 2015; DeBruyne et al., 2014; Greenwell et al., 2019; Refinetti, 2010). Experimenty využívající časově omezeného krmení (RF; z angl. *time restricted feeding*) ukázaly, že denní rytmus v příjmu potravy je hlavním synchronizačním signálem pro cirkadiánní hodiny a cirkadiánní transkripční expresi v játrech a dalších periferních tkáních (Stokkan et al., 2001; Vollmers et al., 2009). Játra, jakožto důležitý metabolický a detoxikační orgán tudíž mohou řídit jaterní cirkadiánní rytmy na základě složení nebo načasování příjmu potravy, na druhé straně orgán jako jsou ledviny, budou výkyvy v příjmu potravy mnohem méně ovlivněny (Manella et al., 2021; Vollmers et al., 2009). Navíc se předpokládá, že změny v obvyklém načasování příjmu potravy mohou oddělit fázi periferních oscilátorů od fáze SCN (Damiola et al., 2000; Lamia et al., 2008; Stokkan et al., 2001). Toto tvrzení podepírají např. studie RF na myších, kdy při krmení v denním čase, tedy v době jejich neaktivity, došlo k posunu fáze v genové expresi v periferních oscilátorech až o 12 hodin, zatímco fáze v cyklické expresi genů v SCN zůstala nedotčena (Damiola et al., 2000; Mukherji et al., 2015). Více než 70 % cyklických myších jaterních transkriptomů ztrácí rytmus při nepravidelném příjmu potravy, ale vždy se jedná o děj, který je vratný (Eckel-Mahan et al., 2013; Greenwell et al., 2019).

Nezáleží pouze na době příjmu potravy, ale také na jejím složení. Bylo dokázáno, že cirkadiánní systém v játrech a tukové tkáni je citlivý na změny ve složení potravy (Kohsaka et al., 2007). Potrava s vysokým obsahem tuku u hlodavců posouvala fázi cirkadiánních hodin a vedla k metabolickým abnormalitám (Branecky et al., 2015; Mendoza et al., 2008).

2.3 Molekulární podstata

Hlavní podstatou generování cirkadiánních rytmů je pravidelná oscilace hodinových genů, jejich translace do proteinových produktů, posttranslační modifikace (PTM) a jejich vzájemné interakce.

Pozitivní zpětnovazebná smyčka je tvořena aktivátory neboli pozitivními prvky, které tvoří hodinové geny *Clock* (*circadian locomotor output cycles*) neboli jeho analog NPAS2 (*neuronal PAS domain protein 2*) a *Bmal1* (*brain and muscle ARNT-like protein 1*) kódující

transkripční faktory. *Clock* a *Bmal1* patří do stejné rodiny, jsou si sekvenčně podobné, obsahují doménu bHLH (helix-loop-helix) a PAS doménu, díky níž mohou dimerizovat (Gekakis et al., 1998). Pomocí DNA vazebného motivu se mohou vázat na enhancerovou oblast promotoru (5' CACGTG3') neboli na tzv. E-box a tím aktivovat transkripci represorů (Jin et al., 1999; Yoshitane et al., 2014).

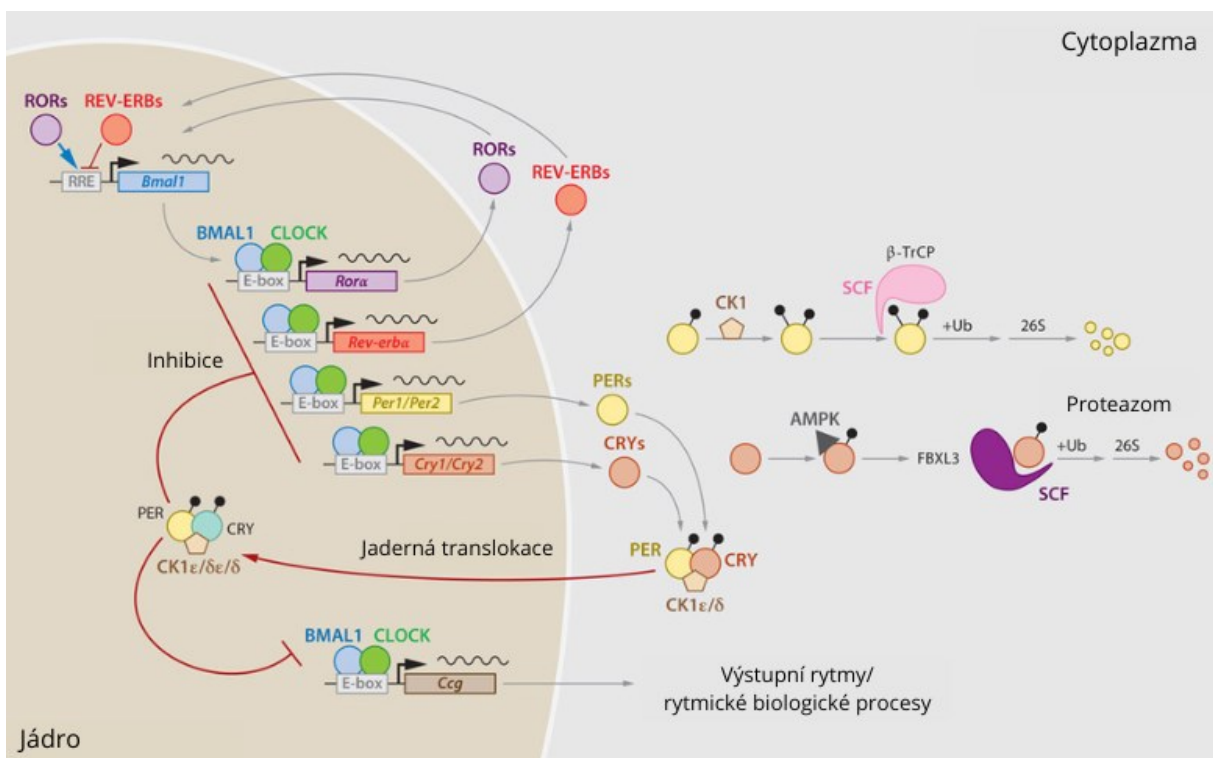
Negativní zpětnovazebnou smyčku tvoří represory neboli, negativními prvky. Sem se řadí geny *period1,2* (*Per1*, *Per2*) a *cytochrome1,2* (*Cry1*, *Cry2*). Byly provedeny experimenty na myších, s cíleným narušením genů *Per1* i *Per2* s účelem zjistit, jakou mají roli v cirkadiálním systému. Vyřazení *Per1* i *Per2* vedlo k úplné ztrátě cirkadiálních rytmů a tudíž se prokázalo, že hrají důležitou roli v udržování cirkadiální rytmicity (Bae et al., 2001; Shearman et al., 2000; Zheng et al., 2001).

2.3.1 Princip fungování transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček

Hlavní molekulární mechanismy, které jsou podkladem vzniku cirkadiálních oscilací v savčích buňkách, jsou TTFL, které můžeme rozdělit na hlavní a vedlejší smyčky a PTM (např. fosforylace). Jak je znázorněno na Obr. 2, hlavní zpětnovazebná smyčka je tvořena pozitivními prvky, ty heterodimerizují v cytoplazmě, vstupují do jádra, kde se akumulují a iniciují transkripci. V jádře heterodimer CLOCK/BMAL1 během dne nasedá na promotorový E-box negativních prvků a indukuje transkripci *Per* a *Cry* (Gekakis et al., 1998; Hao et al., 1997; Kume et al., 1999). Následně dochází k negativní zpětné vazbě působením proteinových produktů PER a CRY. Proteinové produkty PER a CRY jsou translatovány do cytoplazmy, kde spolu interagují a poté se přemisťují zpět do jádra, aby blokovaly, jinými slovy vypnuly vlastní transkripci, inhibičním působením na komplex CLOCK/BMAL1 (Kume et al., 1999; Sato et al., 2006). To má za výsledek disociaci CLOCK/BMAL1 od chromatinu (Kume et al., 1999). Aby se mohl nový cyklus znovu opakovat, musí dojít k degradaci PER/CRY heterodimerů (Akashi et al., 2002). Komplex PER/CRY je regulován komplexem E3 ubiquitin ligázou a následně degradován v proteozomu (Busino et al., 2007; Reischl et al., 2007). K přepisu a proteosyntéze dochází v SCN v subjektivní den, k translokaci do jádra a inhibici v noci a k degradaci komplexu PER/CRY na konci subjektivní noci (C. Lee et al., 2001).

Druhá hlavní zpětnovazebná smyčka je tvořena opět proteiny BMAL1 a CLOCK, které současně s iniciací přepisu genů *Per* a *Cry* iniciují transkripci genů *Ror* (α , β , γ ; z angl. RAR orphan receptor) a genů *Nr1d1, 2* (z angl. nuclear receptor subfamily 1 group D member1, 2) kódující jaderné receptory REV-ERB α a REV-ERB β . REV-ERBs a RORs patří mezi blízké příbuzné osířelé jaderné receptory (z angl. orphan nuclear receptors), které rozpoznávají

podobné cis elementy RORE (z angl. RORE response element) v cílových genech nejen *Bmal1* a o vazbu na nich kompetují (Forman et al., 1994). Zatímco REV-ERB funguje jako represor *Bmal1*, ROR je jeho transkripčním aktivátorem (Akashi a Takumi, 2005; Guillaumond et al., 2005). PER/CRY inhibují v noci CLOCK/BMAL1, dochází současně k inhibici přepisu REV-ERB α , tím pádem transkripční faktor ROR může aktivovat transkripci *Bmal1* (Preitner et al., 2002). V důsledku toho klesají hladiny BMAL1 během subjektivní noci, které jsou tak v antifázi k oscilacím PER a CRY během subjektivního dne (Ueda et al., 2002).



Obr. 2: Molekulární mechanismus cirkadiálních hodin savců. Na obrázku jsou graficky znázorněny základní TTFL cirkadiálních hodin. Hlavní TTFL je tvořena aktivátory CLOCK a BMAL1 a jejich cílovými geny *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*. CLOCK a BMAL1 tvoří heterodimerický komplex a aktivují transkripci genů *Per*, *Cry* a jiných cílových genů nazývaných tzv. *cgc* (geny řízené hodinami) navázáním na jejich E-boxy. Jakmile jejich koncentrace dosáhne určité hodnoty, multimerizují v cytoplazmě a přemísťují se do jadra, kde inhibují vlastní transkripci. Na regulaci zpětnovazebné smyčky se podílejí jaderné receptory REV-ERBs a RORs, které kompetují o vazbu na RORE a vzápětí potlačují/podporují transkripci *Bmal1*. Epigenetické mechanismy (např. acetylace, deacetylace a miRNA) hrají roli v regulaci exprese a funkcí hodinových genů. Stabilita proteinů PER a CRY je řízena jejich degradací v proteasomu (komplex 26 S). Proteiny určené k degradaci jsou nejprve fosforylovány kasein kinázou $I\epsilon/\delta$ a AMP kinázou, což je signálem k degradaci E3 ubiquitin ligázou (ligázový komplex SCF za účasti β -TrCP). AMPK (AMP-activated protein kinase), β -TrCP (β -transducin repeat-containing protein), SCF (Skp-Cullin-F-box protein), FBXL3 (F-box and leucine rich repeat protein 3), Ub (ubiquitin), CCG (clock-controlled genes). (Převzato a upraveno podle Mohawk et al., 2012)

Třetí zpětnovazebná smyčka je tvořena transkripčními faktory DBP (D-box binding protein) a NFIL3 (nuclear factor, interleukin 3 regulated), též nazývaný E4BP4 (E4 promoter-binding protein 4), které jsou regulovány opět heterodimerem CLOCK/BMAL1 a CRY1 (Ripperger a Schibler, 2006; Stratmann et al., 2010). Fáze rytmu DBP a E4BP4 je opačná a hladiny proteinů kolísají v téměř opačné fázi v SCN a játrech (Mitsui et al., 2001). DBP i NFIL3 se váží na elementy D-boxu na cirkadiálních promotorech, včetně ROR α a ROR β (Ueda et al., 2005).

Příkladem negativní smyčky, která propojuje cirkadiální hodiny s buněčným metabolismem je smyčka propojující heterodimer CLOCK/BMAL1 a kofaktory vnitrobuněčných redoxních reakcí, nikotinamidadenindinukleotidem (NAD). Intracelulární hladiny NAD⁺ vykazují 24hodinové rytmy (Nakahata et al., 2009). Redukované formy kofaktorů NAD(H) a NADP(H) podporují vazbu CLOCK/NPAS2:BMAL1 na DNA, zatímco jejich oxidované formy tuto vazbu inhibují (Rutter et al., 2001). Navíc nízká hladina NAD⁺ udržuje PER2 v cytoplazmě a snižuje expresi cirkadiálních genů regulovaných E-boxem a RORE (Ramsey et al., 2009).

Kromě výše popsáných TTFL, které hrají hlavní roli v tvorbě cirkadiálních rytmů, jsou molekulární oscilace regulovány a modulovány dalšími posttranskripčními modifikacemi a PTM a mnoha dalšími buněčnými a systémovými cirkadiálními mechanismy (Hirayama et al., 2007; Kondratov et al., 2003; C. Lee et al., 2001; Rutter et al., 2001).

2.3.2 Posttranslační modifikace

PTM regulují činnost hodinových genů, hrají zásadní roli v regulaci jejich stability, aktivity, buněčného umístění a degradaci (C. Lee et al., 2001). Mezi nejvýznamnější PTM v cirkadiálních rytmech patří například fosforylace, acetylace, SUMOylace, ubikvitinace a další (Akashi et al., 2002; Cardone et al., 2005; Hirayama et al., 2007).

Kasein kinázy hrají zásadní roli v cirkadiálních rytmech, konkrétně se jedná o kasein kinázu I epsilon (CKI ϵ) a delta (CKI δ). Účastní se fosforylace celé řady cirkadiálních proteinů, například CRY, BMAL1 či PER (Eide et al., 2002; Vielhaber et al., 2000). Nepatrné změny v aktivitě kináz způsobují jejich sníženou fosforylaci a vedou k extrémním změnám cirkadiálního denního cyklu. CKI ϵ a CKI δ mají na proteinu PER stejná vazebná místa a o vazbu na něm soutěží (Camacho et al., 2001). Fosforylace proteinu PER je nezbytná pro tvorbu dimeru PER/CRY a následný transport do jádra. PER fungují jako tzv. „scaffold“ proteiny, které přivádějí proteiny CRY a CKI ϵ do těsné blízkosti, aby mohl vzniknout multimerní komplex CKI ϵ -PER-CRY, který je schopen translokovat do jádra a fosforylovat BMAL1 (Eide et al.,

2002). Fosforylace Ser90 u BMAL1 podporuje jeho cytoplazmatickou/jadernou translokaci a je nezbytná pro heterodimerizaci s CLOCK a následnou transkripci (Tamaru et al., 2015). Některé fosforylace mohou vést k degradaci nebo právě naopak ke stabilizaci fosforylačních cílů (Akashi et al., 2002). PER2 má kolem 20ti fosforylačních míst, fosforylace Ser477, 478, 479 vede k jeho degradaci, zatímco fosforylace pěti serinů počínaje Ser662 k jeho stabilizaci (Shanware et al., 2011; Shirogane et al., 2005; Vanselow et al., 2006). Ubikvitin ligázy jsou následně zodpovědné za degradaci fosforylovaných proteinů. Zásluhou ligázy E3 typu HECT dochází k ubiquitinaci BMAL1 poté co je fosforylován na Ser17/Thr21 (Gossan et al., 2014; Sahar et al., 2010). Díky tomu heterodimer CLOCK/BMAL1 navázaný na E-box může být odstraněn.

Další důležitou PTM je acetylace, kdy například deacetyláza Sirt1 negativně reguluje expresi hodinových genů, tím, že katalyzuje deacetylaci a degradaci proteinu PER (Ashimori et al., 2021; Bellet et al., 2013). Metylace působí podobným způsobem a další PTM jsou také významné pro správné fungování cirkadiálních rytmů.

3 Detoxikační procesy v játrech

Náš organismus je denně vystaven působení různorodých toxických látek v podobě chemikálií, těžkých kovů, farmaceutických přípravků, doplňků stravy, drog, hormonů a látek znečišťujících životní prostředí. Nezbytným procesem pro zdravý a správně fungující organismus je proces zvaný detoxikace. Detoxikace potenciálně nebezpečných endogenních i exogenních látek zahrnuje tři fáze odehrávající se v játrech s hlavním cílem ukončit jejich biologické účinky, tedy neutralizovat, odstranit či zneškodnit toxické látky.

3.1 Funkce jater

Játra jsou hlavním místem biotransformace, podílejí se na metabolismu makronutrientů, regulaci objemu krve, produkci hormonů, produkci žluči, homeostázi lipidů či cholesterolu, podporují imunitní systém a odbourávání nežádoucích chemických látek, včetně mnoha současných léčiv (Trefts et al., 2017). Mimo jiné jsou hlavním místem deionizace T4 a T3 hormonů, ukládání životně důležitých kovů, syntézy či degradace cholesterolu a odbourávání hemu (Trapani, 2012; Visser et al., 1988). Pokud bychom se například podívali na odbourávání hemu více podrobněji, játra jsou důležitá především tím, že přijímají nekonjugovaný bilirubin, (degradační produkt hemu, který je v nekonjugovaném stavu při vyšších koncentracích toxický)

navázaný na albumin (S. Kumar a Bandyopadhyay, 2005; Kutty a Maines, 1981). V játrech dochází ke konjugaci kyselinou glukuronovou a bilirubin se stává hydrofilním (Billing et al., 1957). Většina je vyloučena žlučí dál do tlustého střeva a menší část je reabsorbována zpět do krevního řečiště (Tenhunen et al., 1968). Játra jsou také důležitá v metabolismu vitaminů, zaprvé hlavně proto, že se v nich většina vitaminů rozpustných v tucích uskládá. Zadruhé se zde vitaminy přeměňují z provitaminů na vitaminy a na jejich aktivní formy. Například vitamin A je uskládán v játrech. V případě potřeby je z jater uvolňován do krevního oběhu, popřípadě je přeměněn oxidací na aktivní formu, kyselinu retinovou, která je esenciální pro fototransdukcii (D'Ambrosio et al., 2011). V neposlední řadě řídí syntézu téměř všech plazmatických bílkovin v těle jako albuminu, všech srážecích faktorů kromě faktoru VIII, vazebných globulinů (Wion et al., 1985).

3.2 Detoxikační procesy

Hlavním principem detoxikace v játrech je chemická přeměna potenciálně toxických molekul neboli biotransformace. Proces detoxikace zahrnuje navázání, distribuci a eliminaci xenobiotik. Lipofilní povaha většiny xenobiotik umožňuje jejich difúzi přes biologické membrány, stejná vlastnost brání jejich vylučování z těla. Detoxikace v játrech spočívá právě především v transformaci endogenních a exogenních látek z jejich lipofilní formy na hydrofilní formu, kterou lze pak účinně vyloučit z těla ven (Reinke a Asher, 2016). Tato schopnost jater je závislá na expresi široké škály biotransformačních enzymů, jež mají rozmanitou substrátovou specifitu a jsou schopny si poradit s obrovským množstvím různých chemických struktur (Grant, 1991). Biotransformační procesy u savců obecně zahrnují třífázový proces: fáze I, fáze II a fáze III detoxifikace (někdy se fáze III neuvádí jako samostatná fáze, pouze jako transport metabolitů z těla ven; Xu et al., 2005).

Fáze I je první linií obrany, kdy se xenobiotika přeměňují na méně toxické látky. Dochází ke změnám v jejich chemické struktuře prostřednictvím oxidace, redukce a hydrolýzy za vzniku hydrofilnějších meziproductů (Y.-K. J. Zhang et al., 2009). První krok často zahrnuje navázání mnoha cizorodých látek, včetně klinicky používaných léků na jaderné receptory, což je aktivuje (NR; z angl. nuclear receptors; Zmrzljak a Rozman, 2012). Jakmile jsou aktivovány regulují cílové geny vazbou na promotorové nebo enhancerové sekvence na specifických rozpoznávacích místech (Nakata et al., 2006). Mezi cílové geny NR patří metabolizující enzymy jako jsou CYP450, ale také enzymy fáze II (Saini et al., 2004). Hlavními enzymy fáze I jsou především CYP450, ale i alkoholdehydrogenázy, aldehyddehydrogenázy,

karboxylesterázy (CES; z angl. carboxylesterases), oxidoreduktázy a další proteiny, které katalyzují některé z reakcí fáze I (Y.-K. J. Zhang et al., 2009).

Vedlejší produkty fáze I mohou stále představovat toxickou hrozbu pro tělo, proto je zapotřebí, aby modifikované metabolity vstupovaly do fáze II a předešlo se tak jejich nahromadění a následně poškození jater. V druhé fázi se spojují vzniklé meziprodukty s enzymy fáze II v procesu zvaném konjugace (Grant, 1991). Proteiny fáze II konjugují léčiva s hydrofilní molekulou za účelem zvýšení rozpustnosti, která usnadňuje jejich vylučování žlučí, stolicí a/nebo močí. Sulfatace (enzymy sulfotransferázy, SULT), glukuronidace (enzymy UDP-glukuronosyltransferázy, UGT) a konjugace glutathionu (enzymy glutathion-S-transferázy, GST) představují tři nejrozšířenější způsoby detoxikace ve fázi II (přehledně shrnuto v Zamek-Gliszczyński et al., 2006).

Poslední fází je vyloučení z těla neboli fáze III detoxikace. K vyloučení dochází pomocí transportérů, které vychytávají xenobiotika z krve do jater nebo pomáhají eliminaci již metabolizovaných xenobiotik. Pro transport metabolitů z hepatocytů do žluči slouží kanalikulární transportéry (z angl. canalicular transporter) zahrnující MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), BCRP (breast cancer resistance protein), MDR1 (multidrug resistance protein 1) a další. Další cestou je vylučování metabolitů močí, kdy jsou směřovány zpět do krve, odkud putují do ledvin a poté do moči. Příkladem takových transportérů jsou MRP3, 4 a 6 (Y.-K. J. Zhang et al., 2009; Zmrzljak a Rozman, 2012).

Ačkoliv se toxicita biotransformací většinou výrazně snižuje, ukázalo se, že v některých případech vznikají během metabolismu reaktivnější meziprodukty, které vykazují větší toxicitu než jejich mateřské sloučeniny. Příkladem je metabolismus APAP nebo aflatoxinu prostřednictvím CYP450, které dávají vzniknout toxickým meziproduktům (He et al., 2006). Aktivita enzymů fáze II musí být v rovnováze s enzymy fáze I, jinak se toxiny mohou v těle hromadit a nesprávně metabolizovat, a tak případně poškodit DNA a proteiny (Grant, 1991; Liu et al., 2023).

4 Cirkadiánní systém a detoxikační procesy v játrech

Cirkadiánní regulace jaterní detoxikace, zejména metabolismu xenobiotik, se zdá být jednou z klíčových rolí biologických hodin (Akhtar et al., 2002; Gachon a Firsov, 2011; Panda et al., 2002; Y.-K. J. Zhang et al., 2009). Ukázalo se, že velký počet detoxikačních drah, na kterých se podílejí CYP450, včetně metabolismu léků a xenobiotik, vykazuje cirkadiánní

oscilace v jejich expresi a aktivitě (Brownie et al., 1979; Gachon et al., 2006). Vzájemná závislost mezi cirkadiánními a metabolickým systémem způsobuje, že poruchy v jednom systému pravděpodobně recipročně ovlivní i druhý. Velká část genů, které vykazují denní oscilace ve své expresi, kóduje důležité regulátory metabolismu sacharidů, lipidů a cholesterolu a také regulátory detoxikačních mechanismů. V játrech mezi ně patří transkripční faktory rodiny PAR bZip (Gachon et al., 2006), represor E4BP4 příbuzný PAR bZip (Mitsui et al., 2001), NR (Yang et al., 2006) a další, které regulují expresi metabolizujících proteinů. Na základě modulace rytmické exprese genů zapojených do metabolismu a detoxikace vznikají oscilace v detoxikačních procesech (L. Zhang et al., 2022; Zhao et al., 2019).

Cirkadiánní regulace ve fázi I spočívá v rytmické expresi genů jaderných receptorů, které regulují expresi hlavních metabolizujících enzymů fáze I-III (Reinke a Asher, 2016). Mezi hlavní enzymy fáze I v játrech s cirkadiánní rytmiticitou v jejich expresi patří enzymy CYP450 (CYP1A2, CYP2A4/5, CYP2E1, CYP3A4, CYP2B10, CYP3A11, CYP4A10 a další) dále pak CES3, FMO5, SULT1 a další (Chen et al., 2020; Lavery et al., 1999; T. Zhang et al., 2018; Y.-K. J. Zhang et al., 2009). Obecně se exprese mRNA většiny enzymů účastnících se fáze I v játrech u myši zvyšuje během tmavé fáze dne, tedy v době, kdy přijímají potravu a mají největší šanci na vystavení se toxinům (Gachon et al., 2006; Y.-K. J. Zhang et al., 2009).

Většina enzymů fáze II se také rytmicky exprimuje, ale exprese vrcholí ve značně odlišných cirkadiánních fázích. Konjugace glutathionu v časně světelné fázi, glukuronidace v pozdní světelné fázi a sulfatace v časně tmavé fázi. Obecně se exprese mRNA enzymů fáze II zvyšuje během světelné fáze dne (Gachon et al., 2006; Guo et al., 2018; H. Xu et al., 2020).

Enzymy fáze III vykazují pouze mírnou nebo žádnou cirkadiánní rytmiticitu, s výjimkou některých transportérů z rodiny MDR (Kotaka et al., 2008; Murakami et al., 2008; Yu et al., 2019; Y.-K. J. Zhang et al., 2009).

4.1 Rodina enzymů cytochromu P450

Rodina enzymů CYP450 je nejdůležitějším enzymovým systémem katalyzujícím fázi I detoxikace. Podílejí se na metabolismu hormonů, lipidů, metabolismu melatoninu, kyseliny arachidonové, kofeinu, biosyntéze cholesterolu, žlučových kyselin, steroidních hormonů a dalších (přehledně shrnuto ve Froy, 2009). Jsou to membránově vázané hemoproteiny, které mají v aktivním místě hem-železné centrum, na kterém je navázán cystein-thiolátový ligand. Většina těchto enzymů funguje jako monooxygenázy, jež vkládají jeden atom kyslíku do lipofilního organického substrátu, což zapříčiní, že je substrát více hydrofilní. Jejich

koncentrace je nejmarkantnější v játrech, ale jsou přítomny i v jiných tkáních jako jsou například ledviny, placenta, gastrointestinální trakt, nadledviny nebo kůže (Zhao et al., 2019). CYP450 z rodiny 1-3 jsou zodpovědné za metabolismus až 75 % klinicky používaných léků, kam spadají psychoaktivní látky, včetně amfetaminů a opioidů, APAP, teofylinu, mitoxantronu, aflatoxinu B1 a mnoha dalších (He et al., 2006; Johnson et al., 2014; Rossato et al., 2013; T. Zhang et al., 2018; Z.-Y. Zhang a Kaminsky, 1995). Ovlivňují účinek, bezpečnost, biologickou dostupnost a rezistenci vůči lékům nebo reciprocně léky mají vliv na CYP450 (Zhao et al., 2021). Ze všech CYP450 v lidských játrech se nejhojněji vyskytuje CYP3A (přibližně 30 %), který metabolizuje více než 60 % léků dostupných na trhu, následuje CYP2C, CYP1A2 a CYP2E1 (Achour et al., 2014; Rendic a Guengerich, 2015; Shimada et al., 1994).

4.1.1 Důkazy existence cirkadiánních rytmů v jaterních cytochomech P450

Ve studii od Kim a Lee z roku 1998 bylo prokázáno, že jednorázová dávka APAP (400mg/kg), která byla podána intraperitoneálně myším v 8:00, 14:00 nebo 20:00 vyvolala ve 20:00 hodin u myši výrazně vyšší hepatotoxicitu, než pokud byla podána v 8:00 hodin ráno nebo ve 14:00 hodin, kdy nevyvolala téměř žádnou hepatotoxicitu. APAP se v játrech metabolizuje prostřednictvím CYP450 a jaterního glutathionu (GSH), který dosahuje vyšších hladin v 8 hodin ráno. Zdá se, že nižší biotransformační schopnost prostřednictvím CYP450 a vyšší hladiny GSH chrání játra před poškozením APAP. Jak je znázorněno na obr.3, CYP450 dosahují vyšších hladin v nočních hodinách. Tuto teorii podporuje i další studie, ve které byla prokázána vyšší exprese CYP450 v noci, což odpovídá větší hepatotoxicitě vyvolané APAP ve 20:00 hodin (Y.-K. J. Zhang et al., 2009). Aby se prokázala souvislost mezi cirkadiánním proteinem CLOCK a detoxikací v játrech, byly vytvořeny myši s knockoutem v genu *Clock* (*Clock*^{-/-}). Delece vedla k narušení denní exprese UGT1A1, SULT2A7 a některých enzymů CYP450 (Zhao et al., 2019). Navíc knockoutované myši *Clock*^{-/-} vykazovaly vyšší toxicitu kumarinu a cyklofosfamidu, která se zhoršovala v důsledku snížené detoxikace kumarinu a zvýšené tvorby toxického metabolitu. (Zhao et al., 2019).

V rámci zkoumání cirkadiánní regulace v buněčných kulturách hepatomu (HepaRG, HepG2) byly identifikovány cirkadiánní exprese v lidských CYP450 metabolizujících léky (Chen et al., 2020). V pokusu byly použity synchronizované buňky hepatomu za účelem detekovat roli cis elementů (E-box, D-box, RRE a RORE) v generování rytmických signálů. Bylo zjištěno, že z 10 hlavních genů CYP450 bylo 6 exprimováno rytmicky (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2E1 a 3A4), zatímco další čtyři nerytmicky (CYP1B1, 2A6, 2C9 a 2C19). Dále se potvrdila rytmická exprese CYP1A2, která byla řízena přímo proteinem BMAL1 vazbou na

jeho E-box, zatímco rytmická exprese CYP2E1 a CYP3A4 byla regulována vazbou na elementy E-boxu i D-boxu. K rytmickým oscilacím u CYP2B6 a CYP2C8 přispíval protein REV-ERB α vázající se na RRE. Tyto výsledky dokazují, že cirkadiánní exprese CYP450 je rytmická a je regulována prostřednictvím vazby cirkadiánních proteinů na jejich cis-elementy (Chen et al., 2020). Na základě užití reportérového genu luciferázy, bylo zjištěno že jaderný receptor REV-ERB α pozitivně reguluje rytmickou expresi CYP2E1 v myších játrech (L. Zhang et al., 2022).

4.1.2 Cytochromy P450 a cirkadiánní regulace

Jaterní aktivita CYP450, která výrazně ovlivňuje účinnost a toxicitu léčiv, v průběhu dne kolísá (Chen et al., 2020; Y.-K. J. Zhang et al., 2009). Byly prokázány cirkadiánní rytmy v expresi a aktivitě několika CYP450, včetně CYP2B10 (Gachon et al., 2006), CYP2E1 (Matsunaga et al., 2008), CYP1A2 (Chen et al., 2020) a dalších. Exprese CYP450 vrcholí v době aktivní fáze zvířat, podobně jako je tomu u zbytku mRNA enzymů fáze I (tj. v noci) (Radzialowski a Bousquet, 1968; Y.-K. J. Zhang et al., 2009).

CYP450 nejsou ve valné většině případů regulovány přímo přes heterodimer CLOCK/BMAL1, ale nepřímo prostřednictvím hodinami regulovaných genů, především prostřednictvím transkripčních faktorů PAR bZIP, ale i dalších. Existují však studie, které prokazují přímou regulaci prostřednictvím CLOCK a BMAL1. CLOCK a BMAL1 se mohou přímo vázat na jeden nebo více cis-prvků a aktivovat nebo potlačovat transkripci enzymů. Příkladem přímé regulace je studie, která prokázala přímou regulaci prostřednictvím vazby CLOCK na E-box CYP2A4/5 (Zhao et al., 2019). Chen et al. 2020 prokázali, že BMAL1 je přímým pozitivním regulátorem CYP1A2. Hodinové geny navíc mohou regulovat expresi metabolizujících enzymů kombinací přímého a nepřímého mechanismu. Bylo zjištěno, že CLOCK není jediným aktivátorem CYP2A5 (lidský CYP2A6), v předchozí studii přispívaly k jeho denní expresi další transkripční faktory DBP a PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors), tedy aktivace CYP2A5 může probíhat nejspíše přímo přes CLOCK, ale též nepřímým regulačním mechanismem (Deng et al., 2018; Zhao et al., 2019). Příkladem nepřímého mechanismu je regulace přes základní hodinový gen *Bmal1*. *Bmal1* propojuje cirkadiánní hodiny a metabolismus CYP3A11 prostřednictvím DBP/HNF4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α). Deficit *Bmal1* snižuje expresi CYP3A11 v myších játrech (Lin, Wang, et al., 2019).

Kromě výše zmíněných mechanismů se zdá, že transkripční faktory PAR bZIP a NR hrají klíčovou roli v regulaci transkripce CYP450 zapojených do detoxikačních fází (Gachon et al., 2006; Tong et al., 2019; Xiong et al., 2002; T. Zhang et al., 2018). Existují i další

transkripční faktory například HNF1 α , který je významný pro regulaci metabolismu, transportu glukózy a expresi několika metabolizujících enzymů. Cílené narušení genů pro *Hnf1 α* zapříčiní sníženou expresi CYP1A2 a CYP2E1, a naopak zvýšenou expresi CYP4A1 a CYP7A1 (Maher et al., 2006; Matsunaga et al., 2008).

4.2 Cirkadiánní rytmy v jaderných receptorech a jejich role v jaterní detoxikaci

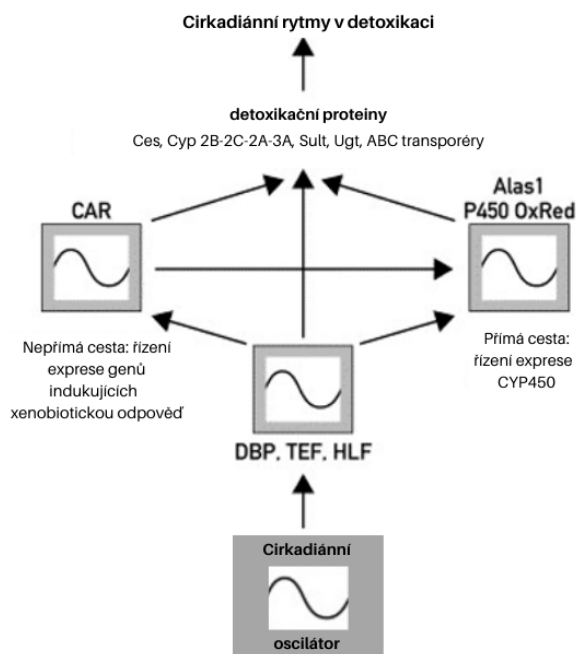
NR fungují jako xenobiotické senzory, které jsou hojně exprimované v játrech (Sugatani, 2001). V reakci na xenobiotické látky se hromadí v jádře a aktivují transkripci genů fáze I-III, které kódují enzymy metabolizující xenobiotika a léky (Goodwin et al., 2002; Thomas et al., 2013; T. Zhang et al., 2018). Modulací aktivity jaderných receptorů dochází ke změnám v metabolismu léků a dalších xenobiotik (Honma et al., 2002; Wei et al., 2000; T. Zhang et al., 2018). Ve studii od Yang et al. z roku 2006 bylo prokázáno, že více než 50 % analyzovaných myších jaderných receptorů podléhá regulaci cirkadiánními hodinami v jedné ze čtyř klíčových metabolických tkání. V játrech rytmicky oscilovaly receptory CAR (konstitutivní androstanový receptor), PPAR, SHP (small heterodimer partner), REV-ERB α , REV-ERB β , ROR γ a další, ale například PXR (pregnanový receptor X) v jaterní tkáni nevykazoval cirkadiánní rytmy (Yang et al., 2006). Předpokládá se, že NR jsou hodinami řízené geny (Kanno et al., 2004). Transkripce PPAR α je indukována vazbou CLOCK a BMAL1 na E-box, narozdíl od exprese PPAR γ , která je regulována PAR bZIP a E4BP4 prostřednictvím vazby na D-box (Canaple et al., 2006; Oishi et al., 2005; Takahashi et al., 2010). Gachon et al. v roce 2006 ukázali, že rytmická exprese CAR a SHP je regulována transkripčními faktory PARbZIP.

CAR a PPAR jsou klíčovými NR, které regulují rytmickou expresi CYP450 a ABC transportérů (R. Kumar et al., 2017; Thomas et al., 2013; Xiong et al., 2002). CAR aktivuje transkripci CYP2B, CYP3A a enzymů fáze II, jako je UGT (Goodwin et al., 2002; R. Kumar et al., 2017; Sueyoshi et al., 1999; Xiong et al., 2002). PPAR je transkripčním regulátorem jaterního CYP3A4, CYP2C8 a dalších (Maglich et al., 2002; Thomas et al., 2013, 2015). Dalším jaderným receptorem je SHP, který však postrádá doménu vázající DNA (Seol et al., 1996). Reguluje expresi interakcí s jinými NR a dalšími transkripčními faktory, kterou inhibuje (Ourlin et al., 2003). T. Zhang et al. v roce 2018 prokázali, že SHP je pozitivním transkripčním regulátorem mnoha enzymů CYP450, včetně CYP1A2, CYP2A5, CYP2B10 a CYP3A11.

4.3 Cirkadiánní rytmy v transkripčních faktorech PAR bZIP a jejich role v jaterní detoxikaci

PAR bZIP jsou členy rodiny transkripčních faktorů bohatých na prolin a kyselé aminokyseliny. U savců sem patří hlavní 3 členové: DBP, TEF (thyrotroph embryonic factor)/VBP (vitellogenin promoter-binding protein), HLF (hepatic leukemia factor) a jim příbuzný transkripční represor E4BP4 též nazývaný nukleární faktor, regulovaný NFIL3 (Drolet et al., 1991; Hunger et al., 1992; Iyer et al., 1991; Mueller et al., 1990). E4BP4 sdílí s DBP, TEF a HLF blízce příbuznou DNA vazebnou doménu, ale postrádá doménu PAR (Cowell et al., 1992). Tito zástupci jsou pro nás zajímaví, jelikož se rytmicky exprimují jak v neuronech SCN, tak v některých typech periferních tkání včetně jater a ledvin (Fonjallaz et al., 1996; Lopez-Molina, 1997; Ripperger et al., 2000; Wuarin a Schibler, 1990). Jejich exprese je regulována cirkadiánními hodinami prostřednictvím rytmické vazby CLOCK a BMAL1 na jejich promotorovou oblast (Ripperger a Schibler, 2006). Myši postrádající všechny 3 PAR bZIP geny jsou vysoce náchylné k toxicitě vyvolané xenobiotickými látkami (cyklofosfamid, mitoxantron), zrychleně stárnou, mají sklony ke vzniku epilepsie a předčasně umírají, přičemž věku jednoho roku se dožije méně než 20 % (Gachon et al. 2004, 2006).

PAR bZIP regulují transkripci různých genů zapojených do detoxikace a metabolismu. Z fáze I regulují transkripci CYP2B, CYP2C, CYP2A a CYP3A, z fáze II CES3, GSTA3 a další (Gachon et al., 2006; Lopez-Molina, 1997; Tong et al., 2019). DBP reguluje cirkadiánní expresi genů CYP3A4, CYP2A4 a CYP2A5 v myších játrech (Lavery et al. 1999). Takiguchi et al. v roce 2007 ukázali, že DBP a E4BP4 působí reciprokými mechanismy na transkripci CYP3A4, zatímco DBP transkripci CYP3A4 aktivuje, E4BP4 ji naopak inhibuje. E4BP4 soutěží s DBP, TEF a HLF o stejná vazebná místa, ale narozdíl od nich má opačnou fázi exprese mRNA v SCN a játrech (Mitsui et al., 2001). Negativně reguluje transkripci cílových genů, jedná se například o transkripci CYP3A11 (lidský CYP3A4), čímž ovlivňuje metabolismus léčiv a farmakokinetiku (Ben-Moshe et al., 2010; Tong et al., 2019). Různé úrovně, na kterých mohou transkripční faktory PAR bZip regulovat geny zapojené do detoxikace, jsou schematicky znázorněny na Obr. 3.



Obr. 3: Znázornění rozdílné úrovně regulace cirkadiánní detoxikace transkripčními faktory PAR bZIP. Cirkadiánní rytmy v expresi DBP, TEF, HLF jsou regulovány cirkadiánními oscilátory. Transkripční faktory řídí oscilace přímou či nepřímou cestou., což následně vyústí v rytmickou expresi detoxikačních proteinů (mezi ně se řadí CES, GST, UGT, CAR, CYP450 a další). V konečné fázi je samotná detoxikace cirkadiánním procesem. (Převzato a upraveno podle Gachon et al., 2006)

Jedná se o regulaci přímou nebo nepřímou. Přímá regulace probíhá navázáním PAR bZIP na promotorové oblasti cílových genů, například v případě CYP2A5 a CYP3A4 (Gachon et al., 2006; Takiguchi et al., 2007). Zdá se však, že transkripční faktory PARbZip působí na metabolismus xenobiotik především nepřímo, prostřednictvím CAR (Gachon et al., 2006). Hepatocyty a epiteliální buňky klků tenkého střeva jsou jediné buňky, u kterých je známo, že exprimují CAR ve vysokých hladinách (Qatanani a Moore, 2005). Uvnitř hepatocytů je CAR zadržován v cytoplazmě a tvoří komplex s proteiny tepelného šoku (HSP90) (Yoshinari et al., 2003). Po aktivaci (například navázáním fenobarbitalu) je translokován z cytoplasmy do jádra, kde podléhá dalším aktivačním krokům, které vedou k transkripční aktivaci jeho cílových genů, včetně CYP450 (Kawamoto et al., 1999; Swales a Negishi, 2004). Jak již bylo zmíněno výše, CAR indukuje expresi CYP2B, CYP3A, CYP2B10, enzymů fáze II, jako UGT (Gachon et al., 2006; Goodwin et al., 2002; R. Kumar et al., 2017; Sueyoshi et al., 1999; Xiong et al., 2002).

5 Cirkadiánní systém a metabolismus léčiv

Většina léčiv v našem těle podléhá různorodým biotransformačním procesům v játrech. Bylo prokázáno, že cirkadiánní oscilace ve farmakokinetice i farmakodynamice ovlivňují účinnost a toxicitu mnoha terapeutických látek u zvířat a lidí (Cao et al., 2005; Cui et al., 2003; Haus et al., 1972; Li et al., 2013; P. Lin et al., 2015). Hlavním cílem chronofarmakokinetiky je

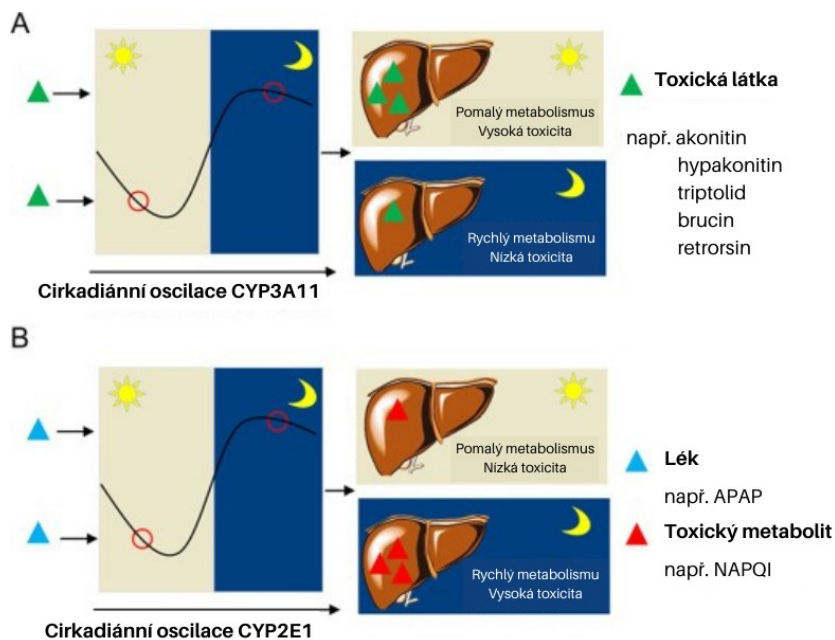
využít znalostí o cirkadiánních rytmech v kinetice léčiv, a tím lépe cílit na dobu jejich podávání, aby došlo k co největším možným léčebným účinkům a zároveň se snížila toxicita.

5.1 Vliv cirkadiánních rytmů na farmakokinetiku léčiv

Farmakokinetické procesy se obecně dělí na absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování léčiv (tzv. ADME). Farmakokinetika tedy sleduje osud léku od jeho podání, přes procesy, kterými lék v organismu prochází, až po jeho vyloučení a určuje koncentraci léčiva a metabolitu v cílových tkáních. Ze studií z posledních let vyplývá, že cirkadiánní systém ovlivňuje procesy ADME, klíčovou roli hrají především denní oscilace v expresi metabolizujících enzymů (např. CYP3A11, CYP2E1, CYP2B10) a transportérů (Y. Lin, Wang, et al., 2019; T. Zhang et al., 2018; Zhao et al., 2019). Jeden z prvních experimentů, který dokazoval vliv cirkadiánních hodin na účinnost a toxicitu léků byl proveden v roce 1981, kdy byly testovány cirkadiánní změny v biologické dostupnosti a účincích indometacinu (nesteroidní antirevmatikum s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými účinky) (Clench et al., 1981). Zjištěním bylo, že účinnost indometacinu je vyšší, pokud je lék podán ve večerních hodinách (Clench et al., 1981).

V dalších experimentech byly testovány knockouti pro různé hodinové geny. Myši s nulovou alelou *Bmal1*, mutací genu *Clock* vykazovaly zvýšenou toxicitu indukovanou cyklofosfamidem (CPA, lék používaný k léčbě různých forem rakoviny a k potlačení imunitního systému), zatímco myši, které měly knockoutované oba geny *Cry* byly odolnější oproti wild type myším (Gorbacheva et al., 2005). Gorbacheva et al. tak dokázali, že cirkadiánní hodiny ovlivňují expresi genů zapojených do metabolismu léčiv a podílí se na časově závislé toxicitě. V souladu se studií Gorbacheva et al. z roku 2005 je studie od Zhao et al. z roku 2019, kteří ukázali, že myši s nulovou alelou *Clock* vykazují zvýšenou toxicitu indukovanou CPA. Metabolismus CPA probíhá v játrech prostřednictvím CYP2B10 (lidský ortolog CYP2B6) který ho přeměňuje na toxický meziprodukt 4-hydroxycyklofosamid (Pass et al., 2005; Roy et al., 1999). Exprese CYP2B10 je regulována PAR bZIP prostřednictvím CAR, ale také proteinem CLOCK prostřednictvím REV-ERBa/β (Gachon et al., 2006; Zhao et al., 2019). Jaterní exprese CYP2B10 osciluje během dne s vyššími hladinami v časně světelné fázi, která způsobuje závažnější hepatotoxicitu v tuto denní dobu (Zhao et al., 2019). V dalším z experimentů byl ablatován gen pro *Bmal*, což vedlo ke sníženému metabolismu prostřednictvím CYP3A11 (Y. Lin, Wang et al., 2019). CYP3A11 (lidský ortolog CYP3A4) se podílí na metabolismu například akonitinu, hypakonitinu, triptolidu, brucinu a retrorsinu (Guo et al.,

2018; Lin et al., 2019; Zhou et al., 2019). Hepatotoxicita vyvolaná těmito léčivými byla umyšší závažnější ve dne v důsledku nižší exprese CYP3A11 (Obr. 4). (Y. Lin, Wang, et al., 2019; Zhou et al., 2019).



Obr. 4: Rozdílná chronotoxicita způsobená rytmickou expresí enzymů CYP3A11 (A) a CYP2E1 (B). Metabolismus zprostředkovaný CYP3A11 funguje jako detoxikační proces, zatímco metabolismus zprostředkovaný CYP2E1 produkuje toxický metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon imin). Chronotoxicita zprostředkovaná těmito dvěma enzymy vykazuje opačné trendy. Například vyšší exprese CYP3A11 během noční fáze vede k nižší hepatotoxicitě, zatímco vyšší exprese CYP2E1 vede k vyšší hepatotoxicitě (zvýšená tvorba toxického metabolitu). (Převzato a upraveno podle Yu et al., 2022)

5.2 Hepatotoxicita indukovaná paracetamolem v závislosti na cirkadiánních hodinách

APAP je analgetikem a antipyretikem jež bylo poprvé popsáno v roce 1878 a dnes je klinicky populárním a široce používaným a volně prodejným léčivem s podobnými účinky jako má ibuprofen a aspirin (Tan et al., 2020). Z dřívější literatury je známo, že strava významně ovlivňuje hepatotoxicitu indukovanou APAP, konkrétně hladovění ji zhoršuje (Matsunaga et al., 2004). Nedávné studie dokazují, že toxicita APAP je ovlivněna cirkadiánními hodinami, ať už se jedná o centrální cirkadiánní hodiny, které řídí biosyntézu gluthathionu nebo jaterní hodiny, které řídí syntézu CYP450 (Johnson et al., 2014). APAP je v terapeutických dávkách považován za bezpečný, avšak již od roku 1966 jen známo, že při jeho předávkování je toxický (Davidson a Eastham, 1966; Larson et al., 2005). V USA je každoročně hospitalizováno 50-80 000 pacientů na předávkování APAP, které způsobuje akutní selhání jater a ledvin a způsobí přibližně 500 úmrtí ročně (Gummin et al., 2022).

Hepatotoxicita APAP je připisována jeho biotransformaci na reaktivní metabolit N-acetyl-p-benzochinon imin (NAPQI) (Dahlin et al., 1984). Při terapeutických dávkách většina APAP podléhá v játrech biotransformačním procesům glukoronidace a sulfurace za vzniku netoxických meziproductů avšak vedlejší cestou (5-10 %) je přeměna prostřednictvím CYP450, především CYP2E1, na reaktivní meziproduct NAPQI (Cheung et al., 2005; Lee et al., 1996). NAPQI je toxická látka, která je schopna se v terapeutických dávkách vázat na cysteinový thiol GSH v hepatocytech za vzniku APAP-GSH, který může být vyloučen močí z těla ven (James et al., 2003). Předávkování však způsobuje, že jaterní GSH je saturován a APAP je přeměňován ve větší míře prostřednictvím CYP2E1 (Allameh et al., 1997). Vzniká velké množství NAPQI, který se váže na jaterní makromolekuly (mitochondriální proteiny a nukleové kyseliny) a narušuje tím elektronový transportní řetězec, což vede k mitochondriální dysfunkci, nevratnému poškození oxidačním stresem a nekróze jater (Jollow et al., 1974; Xie et al., 2014). Studie provedená na lidských pacientech, ve které byly sledovány hladiny biomarkerů mitochondriálního poškození, mitochondriální DNA a fragmentů jaderné DNA v plazmě po předávkování APAP ukázala, že hlavní příčinou hepatotoxicity u lidí je poškození mitochondriální DNA a fragmentace jaderné DNA (McGill et al., 2012).

Zdá se tedy, že nejdůležitějším enzymem pro vznik hepatotoxicity je CYP2E1, jelikož myši s delecí CYP2E1 netrpí poškozením jater vyvolaným APAP (Cheung et al., 2005; Zaher et al., 1998). Vytvořením knouckoutů v genech pro *Clock* a *Bmal1* a narušením zpětnovazebného represivního komplexu (např. *Per*) se prokázalo, že exprese CYP2E1 je pod cirkadiánní kontrolou (DeBruyne et al., 2014). Knouckouti vykazovali zvýšený metabolismus xenobiotik a menší citlivosti vůči hepatotoxicitě APAP (DeBruyne et al., 2014). Dalším potenciálním modulátorem metabolismu a hepatotoxicity APAP prostřednictvím exprese CYP2E1 by mohl být SHP nebo CAR (J. Zhang et al., 2002; T. Zhang et al., 2018). Nedávná studie od J. Lu et al. z roku 2020 potvrdila, že toxicita APAP u myši vykazuje cirkadiánní rytmus. Myši po nadměrném podání APAP v ZT12 (představuje začátek noci) vykazovaly závažnější poškození jater, než pokud byla stejná dávka podána v ZT0 (představuje začátek světelné fáze dne), navíc se zjistilo, že důležitou roli hraje hodinový gen *Per2* (Lu et al., 2020). Hepatotoxicita indukovaná APAP tudíž vykazuje silný cirkadiánní rytmus se závažnější hepatotoxicitou večer, což koreluje se zvýšenou expresí CYP2E1 v tuto denní dobu, který se podílí na vzniku toxického NAPQI a poškozuje jaterní tkáň (DeBruyne et al., 2014; Johnson et al., 2014; Matsunaga et al., 2008).

6 Závěr

Mnohé studie provedené na myších či na lidských kultivovaných buňkách prokazují cirkadiánní rytmy v expresi metabolizujících enzymů, jaderných receptorů, transkripčních faktorů a dalších jaterních genů, které se se svojí rytmickou expresí podílejí na vzniku cirkadiánních oscilací v detoxikačních procesech v játrech. Majoritní skupinou enzymů účastnících se fáze I detoxikace jsou CYP450. Většina enzymů CYP450 vykazuje cirkadiánní rytmicitu ve své expresi, s převážně vyššími hladinami exprese během tmavé fáze dne. Exprese CYP450 je regulována přímo přes heterodimer CLOCK/BMAL1, ale také prostřednictvím transkripčních faktorů, především PAR bZIP a jaderných receptorů, včetně CAR, SHP, REV-ERB α , REV-ERB β , ROR γ , PPAR. Klinické důsledky cirkadiánní rytmicity v expresi CYP450 jsou v práci ukázány na příkladu CYP2E1. CYP2E1 je považován za hlavního účastníka metabolismu APAP, který se podílí na vzniku toxického meziproductu NAPQI. Hepatotoxicity APAP vykazuje u myši silný cirkadiánní rytmus se závažnější toxicitou večer a mírnější toxicitou ráno, což koreluje s vyššími hladinami exprese CYP2E1 a vyšším metabolismem ve večerních hodinách.

Vzhledem k tomu, že cirkadiánní systém reguluje rytmickou expresi detoxikačních enzymů a transportérů, hraje tak klíčovou roli ve změnách toxicity a účinnosti léčiv. Především jaterní aktivita CYP450 výrazně ovlivňuje účinky léků, a proto jsou cirkadiánní rytmy v expresi CYP450 důležitým cílem pro studium metabolismu léčiv a farmakokinetiky. V této práci bylo popsáno, že například metabolismus cyklofosfamidu, indometacinu, akonitinu, hypakonitinu, triptolidu, brucinu a retrorsinu probíhá prostřednictvím cirkadiánně exprimovaných CYP450, které na základě vyšších/nížších hladin exprese ovlivňují terapeutické účinky léků. V klinické praxi je tudíž důležité zohledňovat vhodné načasování podávání léku, aby došlo k co největším možným léčebným účinkům a současně se zamezilo v maximální možné míře vedlejším účinkům.

7 Seznam použité literatury

- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., & Block, G. D. (2002). Circadian Rhythms in Isolated Brain Regions. *The Journal of Neuroscience*, *22*(1), 350–356.
- Abrahamson, E. E., & Moore, R. Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: Retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Research*, *916*(1–2), 172–191.
- Achour, B., Barber, J., & Rostami-Hodjegan, A. (2014). Expression of Hepatic Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes and Their Intercorrelations: A Meta-Analysis. *Drug Metabolism and Disposition*, *42*(8), 1349–1356.
- Akashi, M., & Takumi, T. (2005). The orphan nuclear receptor ROR α regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nature Structural & Molecular Biology*, *12*(5), 441–448.
- Akashi, M., Tsuchiya, Y., Yoshino, T., & Nishida, E. (2002). Control of Intracellular Dynamics of Mammalian Period Proteins by Casein Kinase I ϵ (CKI ϵ) and CKI δ in Cultured Cells. *Molecular and Cellular Biology*, *22*(6), 1693–1703.
- Akhtar, R. A., Reddy, A. B., Maywood, E. S., Clayton, J. D., King, V. M., Smith, A. G., Gant, T. W., Hastings, M. H., & Kyriacou, C. P. (2002). Circadian Cycling of the Mouse Liver Transcriptome, as Revealed by cDNA Microarray, Is Driven by the Suprachiasmatic Nucleus. *Current Biology*, *12*(7), 540–550.
- Allameh, A., Vansoun, E. Y., & Zarghi, A. (1997). Role of glutathione conjugation in protection of weanling rat liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Mechanisms of Ageing and Development*, *95*(1–2), 71–79.
- Ashimori, A., Nakahata, Y., Sato, T., Fukamizu, Y., Matsui, T., Yoshitane, H., Fukada, Y., Shinohara, K., & Bessho, Y. (2021). Attenuated SIRT1 Activity Leads to PER2 Cytoplasmic Localization and Dampens the Amplitude of Bmal1 Promoter-Driven Circadian Oscillation. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 647589.
- Atger, F., Gobet, C., Marquis, J., Martin, E., Wang, J., Weger, B., Lefebvre, G., Descombes, P., Naef, F., & Gachon, F. (2015). Circadian and feeding rhythms differentially affect rhythmic mRNA transcription and translation in mouse liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(47).
- Bae, K., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2001). Differential Functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN Circadian Clock. *Neuron*, *30*(2), 525–536.
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., Schütz, G., & Schibler, U. (2000). Resetting of Circadian Time in Peripheral Tissues by Glucocorticoid Signaling. *Science*, *289*(5488), 2344–2347.
- Barton, J., Folkard, S., Smith, L., & Poole, C. J. (1994). Effects on health of a change from a delaying to an advancing shift system. *Occupational and Environmental Medicine*, *51*(11), 749–755.
- Bellet, M. M., Nakahata, Y., Boudjelal, M., Watts, E., Mossakowska, D. E., Edwards, K. A., Cervantes, M., Astarita, G., Loh, C., Ellis, J. L., Vlasuk, G. P., & Sassone-Corsi, P. (2013). Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(9), 3333–3338.
- Ben-Moshe, Z., Vatine, G., Alon, S., Tovim, A., Mracek, P., Foulkes, N. S., & Gothilf, Y. (2010). Multiple PAR and E4BP4 bZIP transcription factors in zebrafish: diverse spatial and temporal expression patterns. *Chronobiology International*, *27*(8), 1509–1531.
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science*, *295*(5557), 1070–1073.
- Billing, B. H., Cole, P. G., & Lathe, G. H. (1957). The excretion of bilirubin as a diglucuronide giving the direct van den Bergh reaction. *The Biochemical Journal*, *65*(4), 774–784.
- Branecy, K. L., Niswender, K. D., & Pendergast, J. S. (2015). Disruption of Daily Rhythms by High-Fat Diet Is Reversible. *PLOS ONE*, *10*(9), e0137970.
- 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.
- Brownie, A. C., Kramer, R. E., & Gallant, S. (1979). The Cholesterol Side Chain Cleavage System of the Rat Adrenal Cortex and Its Relationship to the Circadian Rhythm. *Endocrinology*, *104*(5), 1266–1269.
- Buhr, E. D., Yoo, S.-H., & Takahashi, J. S. (2010). Temperature as a Universal Resetting Cue for

Mammalian Circadian Oscillators. *Science*, 330(6002), 379–385.

Busino, L., Bassermann, F., Maiolica, A., Lee, C., Nolan, P. M., Godinho, S. I. H., Draetta, G. F., & Pagano, M. (2007). SCF^{Fbx13} Controls the Oscillation of the Circadian Clock by Directing the Degradation of Cryptochrome Proteins. *Science*, 316(5826), 900–904.

Buysse, D. J., Angst, J., Gamma, A., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2008). Prevalence, Course, and Comorbidity of Insomnia and Depression in Young Adults. *Sleep*, 31(4), 473–480.

Camacho, F., Cilio, M., Guo, Y., Virshup, D. M., Patel, K., Khorkova, O., Styren, S., Morse, B., Yao, Z., & Keesler, G. A. (2001). Human casein kinase I δ phosphorylation of human circadian clock proteins period 1 and 2. *FEBS Letters*, 489(2–3), 159–165.

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 α Defines a Novel Positive Feedback Loop in the Rodent Liver Circadian Clock. *Molecular Endocrinology*, 20(8), 1715–1727.

Cao, Q.-R., Kim, T.-W., Choi, J. S., & Lee, B.-J. (2005). Circadian variations in the pharmacokinetics, tissue distribution and urinary excretion of nifedipine after a single oral administration to rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 26(9),

Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N.-B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep*, 31(5), 619–626.

Card, J. P., & Moore, R. Y. (1984). The suprachiasmatic nucleus of the golden hamster: Immunohistochemical analysis of cell and fiber distribution. *Neuroscience*, 13(2), 415–431.

Cardone, L., Hirayama, J., Giordano, F., Tamaru, T., Palvimo, J. J., & Sassone-Corsi, P. (2005). Circadian Clock Control by SUMOylation of BMAL1. *Science*, 309(5739), 1390–1394.

Clench, J., Reinberg, A., Dziewanowska, Z., Ghata, J., & Smolensky, M. (1981). Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 20(5), 359–369.

Cowell, I. G., Skinner, A., & Hurst, H. C. (1992). Transcriptional repression by a novel member of the bZIP family of transcription factors. *Molecular and Cellular Biology*, 12(7), 3070–3077.

Crosthwaite, S. K., Loros, J. J., & Dunlap, J. C. (1995). Light-induced resetting of a circadian clock is mediated by a rapid increase in frequency transcript. *Cell*, 81(7), 1003–1012.

Cui, Y., Sugimoto, K., Araki, N., & Fujimura, A. (2003). Evaluation of Chronopharmacodynamics of Indomethacin by the Kaolin-Induced Pain Model in Mice. *Chronobiology International*, 20(3), 473–484.

Czeisler, C. A., Richardson, G. S., Zimmerman, J. C., Moore-Ede, M. C., & Weitzman, E. D. (1981). Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. *Photochemistry and Photobiology*, 34(2), 239–247.

Dahlin, D. C., Miwa, G. T., Lu, A. Y., & Nelson, S. D. (1984). N-acetyl-p-benzoquinone imine: A cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(5), 1327–1331.

*D'Ambrosio, D. N., Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2011). Vitamin A Metabolism: An Update. *Nutrients*, 3(1), 63–103.

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.

Davidson, D. G., & Eastham, W. N. (1966). Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *BMJ*, 2(5512), 497–499.

DeBruyne, J. P., Weaver, D. R., & Dallmann, R. (2014). The Hepatic Circadian Clock Modulates Xenobiotic Metabolism in Mice. *Journal of Biological Rhythms*, 29(4), 277–287.

Deng, J., Guo, L., & Wu, B. (2018). Circadian Regulation of Hepatic Cytochrome P450 2a5 by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ . *Drug Metabolism and Disposition*, 46(11), 1538–1545.

Do, M. T. H., Kang, S. H., Xue, T., Zhong, H., Liao, H.-W., Bergles, D. E., & Yau, K.-W. (2009). Photon capture and signalling by melanopsin retinal ganglion cells. *Nature*, 457(7227), 281–287.

Drolet, D. W., Scully, K. M., Simmons, D. M., Wegner, M., Chu, K. T., Swanson, L. W., & Rosenfeld, M. G. (1991). TEF, a transcription factor expressed specifically in the anterior pituitary during embryogenesis, defines a new class of leucine zipper proteins. *Genes & Development*, 5(10), 1739–1753.

- Eckel-Mahan, K. L., Patel, V. R., de Mateo, S., Orozco-Solis, R., Ceglia, N. J., Sahar, S., Dilag-Penilla, S. A., Dyar, K. A., Baldi, P., & Sassone-Corsi, P. (2013). Reprogramming of the Circadian Clock by Nutritional Challenge. *Cell*, *155*(7), 1464–1478. 4
- Eide, E. J., Vielhaber, E. L., Hinz, W. A., & Virshup, D. M. (2002). The Circadian Regulatory Proteins BMAL1 and Cryptochromes Are Substrates of Casein Kinase I α . *Journal of Biological Chemistry*, *277*(19), 17248–17254.
- Evans, J. A., Suen, T.-C., Callif, B. L., Mitchell, A. S., Castanon-Cervantes, O., Baker, K. M., Kloehn, I., Baba, K., Teubner, B. J. W., Ehlen, J. C., Paul, K. N., Bartness, T. J., Tosini, G., Leise, T., & Davidson, A. J. (2015). Shell neurons of the master circadian clock coordinate the phase of tissue clocks throughout the brain and body. *BMC Biology*, *13*(1), 43.
- Fonjallaz, P., Ossipow, V., Wanner, G., & Schibler, U. (1996). The two PAR leucine zipper proteins, TEF and DBP, display similar circadian and tissue-specific expression, but have different target promoter preferences. *The EMBO Journal*, *15*(2), 351–362.
- Forman, B. M., Chen, J., Blumberg, B., Kliewer, S. A., Henshaw, R., Ong, E. S., & Evans, R. M. (1994). Cross-talk among ROR α 1 and the Rev-erb family of orphan nuclear receptors. *Molecular Endocrinology*, *8*(9), 1253–1261.
- *Gachon, F., & Firsov, D. (2011). The role of circadian timing system on drug metabolism and detoxification. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *7*(2), 147–158.
- Gachon, F., Fonjallaz, P., Damiola, F., Gos, P., Kodama, T., Zakany, J., Duboule, D., Petit, B., Tafti, M., & Schibler, U. (2004). The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy. *Genes & Development*, *18*(12), 1397–1412.
- Gachon, F., Olela, F. F., Schaad, O., Descombes, P., & Schibler, U. (2006). The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metabolism*, *4*(1), 25–36.
- 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.
- Goodwin, B., Hodgson, E., D’Costa, D. J., Robertson, G. R., & Liddle, C. (2002). Transcriptional Regulation of the Human *CYP3A4* Gene by the Constitutive Androstane Receptor. *Molecular Pharmacology*, *62*(2), 359–365.
- Gorbacheva, V. Y., Kondratov, R. V., Zhang, R., Cherukuri, S., Gudkov, A. V., Takahashi, J. S., & Antoch, M. P. (2005). Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(9), 3407–3412.
- Gossan, N. C., Zhang, F., Guo, B., Jin, D., Yoshitane, H., Yao, A., Glossop, N., Zhang, Y. Q., Fukada, Y., & Meng, Q.-J. (2014). The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor. *Nucleic Acids Research*, *42*(9), 5765–5775.
- Grajewski, B., Whelan, E. A., Nguyen, M. M., Kwan, L., & Cole, R. J. (2016). Sleep Disturbance in Female Flight Attendants and Teachers. *Aerospace Medicine and Human Performance*, *87*(7), 638–645.
- *Grant, D. M. (1991). Detoxification pathways in the liver. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *14*(4), 421–430.
- Greenwell, B. J., Trott, A. J., Beytebiere, J. R., Pao, S., Bosley, A., Beach, E., Finegan, P., Hernandez, C., & Menet, J. S. (2019). Rhythmic Food Intake Drives Rhythmic Gene Expression More Potently than the Hepatic Circadian Clock in Mice. *Cell Reports*, *27*(3), 649-657.e5.
- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V., & Cermakian, N. (2005). Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors. *Journal of Biological Rhythms*, *20*(5), 391–403.
- Güler, A. D., Ecker, J. L., Lall, G. S., Haq, S., Altimus, C. M., Liao, H.-W., Barnard, A. R., Cahill, H., Badea, T. C., Zhao, H., Hankins, M. W., Berson, D. M., Lucas, R. J., Yau, K.-W., & Hattar, S. (2008). Melanopsin cells are the principal conduits for rod–cone input to non-image-forming vision. *Nature*, *453*(7191), 102–105.
- *Gummin, D. D., Mowry, J. B., Beuhler, M. C., Spyker, D. A., Rivers, L. J., Feldman, R., Brown, K., Nathaniel, P. T. P., Bronstein, A. C., & Weber, J. A. (2022). 2021 Annual Report of the National Poison Data System © (NPDS) from America’s Poison Centers: 39th Annual Report. *Clinical Toxicology*, *60*(12), 1381–1643.

- Guo, L., Yu, F., Zhang, T., & Wu, B. (2018). The Clock Protein Bmal1 Regulates Circadian Expression and Activity of Sulfotransferase 1a1 in Mice. *Drug Metabolism and Disposition*, *46*(10), 1403–1410.
- Hannibal, J., Møller, M., Ottersen, O. P., & Fahrenkrug, J. (2000). PACAP and glutamate are co-stored in the retinohypothalamic tract. *The Journal of Comparative Neurology*, *418*(2), 147–155.
- Hao, H., Allen, D. L., & Hardin, P. E. (1997). A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling in *Drosophila melanogaster*. *Molecular and Cellular Biology*, *17*(7), 3687–3693.
- Haus, E., Halberg, F., Scheving, L. E., Pauly, J. E., Cardoso, S., Kühl, J. F. W., Sothorn, R. B., Shiotsuka, R. N., & Hwang, D. S. (1972). Increased Tolerance of Leukemic Mice to Arabinosyl Cytosine with Schedule Adjusted to Circadian System. *Science*, *177*(4043), 80–82.
- He, X.-Y., Tang, L., Wang, S.-L., Cai, Q.-S., Wang, J.-S., & Hong, J.-Y. (2006). Efficient activation of aflatoxin B1 by cytochrome P450 2A13, an enzyme predominantly expressed in human respiratory tract. *International Journal of Cancer*,
- 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.
- Honma, S., Kawamoto, T., Takagi, Y., Fujimoto, K., Sato, F., Noshiro, M., Kato, Y., & Honma, K. (2002). Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature*, *419*(6909), 841–844.
- Huang, J., Peng, X., Fan, R., Dong, K., Shi, X., Zhang, S., Yu, X., & Yang, Y. (2021). Disruption of Circadian Clocks Promotes Progression of Alzheimer’s Disease in Diabetic Mice. *Molecular Neurobiology*, *58*(9), 4404–4412.
- Hunger, S. P., Ohyashiki, K., Toyama, K., & Cleary, M. L. (1992). Hlf, a novel hepatic bZIP protein, shows altered DNA-binding properties following fusion to E2A in t(17;19) acute lymphoblastic leukemia. *Genes & Development*, *6*(9),
- Chen, M., Zhou, C., Zhang, T., & Wu, B. (2020). Identification of rhythmic human CYPs and their circadian regulators using synchronized hepatoma cells. *Xenobiotica*, *50*(9), 1052–1063.
- Cheung, C., Yu, A.-M., Ward, J. M., Krausz, K. W., Akiyama, T. E., Feigenbaum, L., & Gonzalez, F. J. (2005). The CYP2E1-humanized transgenic mouse: role of CYP2E1 in acetaminophen hepatotoxicity *Drug Metabolism and Disposition*, *33*(3), 449–457.
- Ikeda, M., Sugiyama, T., Wallace, C. S., Gompf, H. S., Yoshioka, T., Miyawaki, A., & Allen, C. N. (2003). Circadian Dynamics of Cytosolic and Nuclear Ca²⁺ in Single Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *Neuron*, *38*(2), 253–263.
- Iyer, S. V., Davis, D. L., Seal, S. N., & Burch, J. B. E. (1991). Chicken Vitellogenin Gene-Binding Protein, a Leucine Zipper Transcription Factor That Binds to an Important Control Element in the Chicken Vitellogenin II Promoter, Is Related to Rat DBP. *Molecular and Cellular Biology*, *11*(10), 4863–4875.
- James, L. P., Mayeux, P. R., & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*, *31*(12), 1499–1506.
- Jin, X., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Zylka, M. J., De Vries, G. J., & Reppert, S. M. (1999). A Molecular Mechanism Regulating Rhythmic Output from the Suprachiasmatic Circadian Clock. *Cell*, *96*(1), 57–68.
- Johnson, B. P., Walisser, J. A., Liu, Y., Shen, A. L., McDearmon, E. L., Moran, S. M., McIntosh, B. E., Vollrath, A. L., Schook, A. C., Takahashi, J. S., & Bradfield, C. A. (2014). Hepatocyte circadian clock controls acetaminophen bioactivation through NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(52), 18757–18762.
- Jollow, D. J., Thorgeirsson, S. S., Potter, W. Z., Hashimoto, M., & Mitchell, J. R. (1974). Acetaminophen-induced Hepatic Necrosis. *Pharmacology*, *12*(4–5), 251–271.
- Jouffe, C., Weger, B. D., Martin, E., Atger, F., Weger, M., Gobet, C., Ramnath, D., Charpagne, A., Morin-Rivron, D., Powell, E. E., Sweet, M. J., Masoodi, M., Uhlenhaut, N. H., & Gachon, F. (2022). Disruption of the circadian clock component BMAL1 elicits an endocrine adaption impacting on insulin sensitivity and liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(10), e2200083119.
- Kanno, Y., Otsuka, S., Hiromasa, T., Nakahama, T., & Inouye, Y. (2004). Diurnal difference in CAR mRNA expression. *Nuclear Receptor*, *2*(1), 6.
- Kawamoto, T., Sueyoshi, T., Zelko, I., Moore, R., Washburn, K., & Negishi, M. (1999). Phenobarbital-Responsive Nuclear Translocation of the Receptor CAR in Induction of the *CYP2B* Gene. *Molecular and Cellular Biology*, *19*(9), 6318–6322.

- Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., & Bass, J. (2007). High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metabolism*, 6(5), 414–421.
- Kondratov, R. V., Chernov, M. V., Kondratova, A. A., Gorbacheva, V. Y., Gudkov, A. V., & Antoch, M. P. (2003). BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: Posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. *Genes & Development*, 17(15), 1921–1932.
- Kotaka, M., Onishi, Y., Ohno, T., Akaike, T., & Ishida, N. (2008). Identification of negative transcriptional factor E4BP4-binding site in the mouse circadian-regulated gene *Mdr2*. *Neuroscience Research*, 60(3), 307–313.
- Kumar, R., Mota, L. C., Litoff, E. J., Rooney, J. P., Boswell, W. T., Courter, E., Henderson, C. M., Hernandez, J. P., Corton, J. C., Moore, D. D., & Baldwin, W. S. (2017). Compensatory changes in CYP expression in three different toxicology mouse models: CAR-null, *Cyp3a*-null, and *Cyp2b9/10/13*-null mice. *PLOS ONE*, 12(3), e0174355.
- *Kumar, S., & Bandyopadhyay, U. (2005). Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*, 157(3), 175–188.
- Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (1999). MCRY1 and mCRY2 Are Essential Components of the Negative Limb of the Circadian Clock Feedback Loop. *Cell*, 98(2), 193–205.
- Kutty, R. K., & Maines, M. D. (1981). Purification and characterization of biliverdin reductase from rat liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 256(8), 3956–3962.
- Lamia, K. A., Storch, K.-F., & Weitz, C. J. (2008). Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(39), 15172–15177.
- Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hyman, L. S., Reisch, J. S., Schiødt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O., Lee, W. M., & the Acute Liver Failure Study Group. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), 1364–1372.
- Lavery, D. J., Lopez-Molina, L., Margueron, R., Fleury-Olela, F., Conquet, F., Schibler, U., & Bonfils, C. (1999). Circadian Expression of the Steroid 15 α -Hydroxylase (*Cyp2a4*) and Coumarin 7-Hydroxylase (*Cyp2a5*) Genes in Mouse Liver Is Regulated by the PAR Leucine Zipper Transcription Factor DBP. *Molecular and Cellular Biology*, 19(10), 6488–6499.
- Lee, B., Aiqing Li, Hansen, K. F., Ruifeng Cao, Jae Hwa Yoon, & Obrietan, K. (2010). CREB Influences Timing and Entrainment of the SCN Circadian Clock. *Journal of Biological Rhythms*, 25(6), 410–420.
- 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, S. S. T., Buters, J. T. M., Pineau, T., Fernandez-Salguero, P., & Gonzalez, F. J. (1996). Role of CYP2E1 in the Hepatotoxicity of Acetaminophen. *Journal of Biological Chemistry*, 271(20), 12063–12067.
- Li, Q., Zhang, C., Shi, D., Zheng, Y., & Zheng, C. (2013). Chronopharmacokinetics of puerarin in diabetic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(3), 357.
- Lin, P., An, F., Xu, X., Zhao, L., Liu, L., Liu, N., Wang, P., Liu, J., Wang, L., & Li, M. (2015). Chronopharmacodynamics and mechanisms of antitumor effect induced by erlotinib in xenograft-bearing nude mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460(2), 362–367.
- Lin, Y., Wang, S., Zhou, Z., Guo, L., Yu, F., & Wu, B. (2019). *Bmal1* regulates circadian expression of cytochrome P450 3a11 and drug metabolism in mice. *Communications Biology*, 2(1), 378.
- Lin, Y., Zhou, Z., Yang, Z., Gao, L., Wang, S., Yu, P., & Wu, B. (2019). Circadian *Cyp3a11* metabolism contributes to chronotoxicity of hypaconitine in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 308, 288–293.
- Liu, L., Cui, H., Huang, Y., Yan, H., Zhou, Y., & Wan, Y. (2023). Molecular docking and in vitro evaluations reveal the role of human cytochrome P450 3A4 in the cross-coupling metabolism of phenolic xenobiotics. *Environmental Research*, 220, 115256.
- Lopez-Molina, L. (1997). The DBP gene is expressed according to a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus and influences circadian behavior. *The EMBO Journal*, 16(22), 6762–6771.
- Lu, J., Wang, H., Zhang, R., Wan, Z., Gao, H., Cai, J., Cheng, Y., Pu, D., Lin, T., Fan, C., & Sun, Y. (2020). Effects of Photoperiod on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Digestive Diseases and*

Sciences, 65(1), 178–188.

Lucas, R. J., Hattar, S., Takao, M., Berson, D. M., Foster, R. G., & Yau, K.-W. (2003). Diminished Pupillary Light Reflex at High Irradiances in Melanopsin-Knockout Mice. *Science*, 299(5604), 245–247.

Lundkvist, G. B., Kwak, Y., Davis, E. K., Tei, H., & Block, G. D. (2005). A Calcium Flux Is Required for Circadian Rhythm Generation in Mammalian Pacemaker Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25(33), 7682–7686.

Maglich, J. M., Stoltz, C. M., Goodwin, B., Hawkins-Brown, D., Moore, J. T., & Kliewer, S. A. (2002). Nuclear Pregnane X Receptor and Constitutive Androstane Receptor Regulate Overlapping but Distinct Sets of Genes Involved in Xenobiotic Detoxification. *Molecular Pharmacology*, 62(3), 638–646.

Maher, J. M., Slitt, A. L., Callaghan, T. N., Cheng, X., Cheung, C., Gonzalez, F. J., & Klaassen, C. D. (2006). Alterations in transporter expression in liver, kidney, and duodenum after targeted disruption of the transcription factor HNF1 α . *Biochemical Pharmacology*, 72(4), 512–522.

Manella, G., Sabath, E., Aviram, R., Dandavate, V., Ezagouri, S., Golik, M., Adamovich, Y., & Asher, G. (2021). The liver-clock coordinates rhythmicity of peripheral tissues in response to feeding. *Nature Metabolism*, 3(6), 829–842.

Matsunaga, N., Ikeda, M., Takiguchi, T., Koyanagi, S., & Ohdo, S. (2008). The molecular mechanism regulating 24-hour rhythm of *CYP2E1* expression in the mouse liver. *Hepatology*, 48(1), 240–251.

Matsunaga, N., Nakamura, N., Yoneda, N., Qin, T., Terazono, H., To, H., Higuchi, S., & Ohdo, S. (2004). Influence of Feeding Schedule on 24-h Rhythm of Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(2), 594–600.

McGill, M. R., Sharpe, M. R., Williams, C. D., Taha, M., Curry, S. C., & Jaeschke, H. (2012). The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1574–1583.

Mendoza, J., Pévet, P., & Challet, E. (2008). High-fat feeding alters the clock synchronization to light: High-fat diet alters circadian synchronization. *The Journal of Physiology*, 586(24), 5901–5910.

Michel, S., Itri, J., Han, J. H., Gnietczynski, K., & Colwell, C. S. (2006). Regulation of glutamatergic signalling by PACAP in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *BMC Neuroscience*, 7(1), 15.

Mitsui, S., Yamaguchi, S., Matsuo, T., Ishida, Y., & Okamura, H. (2001). Antagonistic role of E4BP4 and PAR proteins in the circadian oscillatory mechanism. *Genes & Development*, 15(8), 995–1006.

*Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012). Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 445–462.

Mueller, C. R., Maire, P., & Schibler, U. (1990). DBP, a liver-enriched transcriptional activator, is expressed late in ontogeny and its tissue specificity is determined posttranscriptionally. *Cell*, 61(2), 279–291.

Mukherji, A., Kobiita, A., & Chambon, P. (2015). Shifting the feeding of mice to the rest phase creates metabolic alterations, which, on their own, shift the peripheral circadian clocks by 12 hours. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48).

Murakami, Y., Higashi, Y., Matsunaga, N., Koyanagi, S., & Ohdo, S. (2008). Circadian Clock-Controlled Intestinal Expression of the Multidrug-Resistance Gene *mdr1a* in Mice. *Gastroenterology*, 135(5), 1636–1644.e3.

Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M., & Sassone-Corsi, P. (2009). Circadian Control of the NAD⁺ Salvage Pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 324(5927), 654–657.

*Nakata, K., Tanaka, Y., Nakano, T., Adachi, T., Tanaka, H., Kaminuma, T., & Ishikawa, T. (2006). Nuclear Receptor-Mediated Transcriptional Regulation in Phase I, II, and III Xenobiotic Metabolizing Systems. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 21(6), 437–457.

Oishi, K., Shirai, H., & Ishida, N. (2005). CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor α (*PPAR* α) in mice. *Biochemical Journal*, 386(3), 575–581.

Okamura, H., Bérød, A., Julien, J.-F., Geffard, M., Kitahama, K., Mallet, J., & Bobillier, P. (1989). Demonstration of GABAergic cell bodies in the suprachiasmatic nucleus: In situ hybridization of glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA and immunocytochemistry of GAD and GABA. *Neuroscience Letters*, 102(2–3), 131–136.

Ourlin, J. C., Lasserre, F., Pineau, T., Fabre, J. M., Sa-Cunha, A., Maurel, P., Vilarem, M.-J., & Pascussi, J. M. (2003). The Small Heterodimer Partner Interacts with the Pregnane X Receptor and Represses Its Transcriptional Activity. *Molecular Endocrinology*, 17(9), 1693–1703.

Panda, S., Antoch, M. P., Miller, B. H., Su, A. I., Schook, A. B., Straume, M., Schultz, P. G., Kay, S. A.,

Takahashi, J. S., & Hogenesch, J. B. (2002). Coordinated Transcription of Key Pathways in the Mouse by the Circadian Clock. *Cell*, *109*(3), 307–320.

Pass, G. J., Carrie, D., Boylan, M., Lorimore, S., Wright, E., Houston, B., Henderson, C. J., & Wolf, C. R. (2005). Role of Hepatic Cytochrome P450s in the Pharmacokinetics and Toxicity of Cyclophosphamide: Studies with the Hepatic Cytochrome P450 Reductase Null Mouse. *Cancer Research*, *65*(10), 4211–4217.

*P.B. Danielson, B. S. P. (2002). The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Current Drug Metabolism*, *3*(6), 561–597.

Preitner, N., Damiola, F., Luis-Lopez-Molina, Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The Orphan Nuclear Receptor REV-ERB α Controls Circadian Transcription within the Positive Limb of the Mammalian Circadian Oscillator. *Cell*, *110*(2), 251–260.

Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *The Journal of Neuroscience*, *20*(2), 600–605.

*Qatanani, M., & Moore, D. (2005). CAR, The Continuously Advancing Receptor, in Drug Metabolism and Disease. *Current Drug Metabolism*, *6*(4), 329–339.

Radzialowski, F. M., & Bousquet, W. F. (1968). Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *163*(1), 229–238.

Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. *Science*, *247*(4945), 975–978.

Ramsey, K. M., Yoshino, J., Brace, C. S., Abrassart, D., Kobayashi, Y., Marcheva, B., Hong, H.-K., Chong, J. L., Buhr, E. D., Lee, C., Takahashi, J. S., Imai, S., & Bass, J. (2009). Circadian Clock Feedback Cycle Through NAMPT-Mediated NAD⁺ Biosynthesis. *Science*, *324*(5927), 651–654.

*Refinetti, R. (2010). The circadian rhythm of body temperature. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, *15*(2), 564–594.

*Reinke, H., & Asher, G. (2016). Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. *Gastroenterology*, *150*(3), 574–580.

Reischl, S., Vanselow, K., Westermark, P. O., Thierfelder, N., Maier, B., Herzel, H., & Kramer, A. (2007). β -TrCP1-Mediated Degradation of PERIOD2 Is Essential for Circadian Dynamics. *Journal of Biological Rhythms*, *22*(5), 375–386.

Rendic, S., & Guengerich, F. P. (2015). Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chemical Research in Toxicology*, *28*(1), 38–42.

Ripperger, J. A., Shearman, L. P., Reppert, S. M., & Schibler, U. (2000). CLOCK, an essential pacemaker component, controls expression of the circadian transcription factor DBP. *Genes & Development*, *14*(6), 679–689.

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. h

Rossato, L. G., Costa, V. M., De Pinho, P. G., Arbo, M. D., De Freitas, V., Vilain, L., De Lourdes Bastos, M., Palmeira, C., & Remião, F. (2013). The metabolic profile of mitoxantrone and its relation with mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Archives of Toxicology*, *87*(10), 1809–1820.

Roy, P., Yu, L. J., Crespi, C. L., & Waxman, D. J. (1999). Development of a substrate-activity based approach to identify the major human liver P-450 catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation based on cDNA-expressed activities and liver microsomal P-450 profiles. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *27*(6), 655–666.

Rutter, J., Reick, M., Wu, L. C., & McKnight, S. L. (2001). Regulation of Clock and NPAS2 DNA Binding by the Redox State of NAD Cofactors. *Science*, *293*(5529), 510–514.

Sahar, S., Zocchi, L., Kinoshita, C., Borrelli, E., & Sassone-Corsi, P. (2010). Regulation of BMAL1 Protein Stability and Circadian Function by GSK3 β -Mediated Phosphorylation. *PLoS ONE*, *5*(1), e8561.

Saini, S. P. S., Sonoda, J., Xu, L., Toma, D., Uppal, H., Mu, Y., Ren, S., Moore, D. D., Evans, R. M., & Xie, W. (2004). A Novel Constitutive Androstane Receptor-Mediated and CYP3A-Independent Pathway of Bile Acid Detoxification. *Molecular Pharmacology*, *65*(2), 292–300.

Sato, T. K., Yamada, R. G., Ukai, H., Baggs, J. E., Miraglia, L. J., Kobayashi, T. J., Welsh, D. K., Kay, S. A., Ueda, H. R., & Hogenesch, J. B. (2006). Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nature Genetics*, *38*(3), 312–319.

Seol, W., Choi, H.-S., & Moore, D. D. (1996). An Orphan Nuclear Hormone Receptor That Lacks a DNA

Binding Domain and Heterodimerizes with Other Receptors. *Science*, 272(5266), 1336–1339.

Shanmugam, V., Wafi, A., Al-Taweel, N., & Büsselberg, D. (2013). Disruption of circadian rhythm increases the risk of cancer, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Local and Global Health Science*, 2013(1).

Shanware, N. P., Hutchinson, J. A., Kim, S. H., Zhan, L., Bowler, M. J., & Tibbetts, R. S. (2011). Casein Kinase 1-dependent Phosphorylation of Familial Advanced Sleep Phase Syndrome-associated Residues Controls PERIOD 2 Stability. *Journal of Biological Chemistry*, 286(14), 12766–12774.

Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., Maywood, E. S., Chaves, I., Zheng, B., Kume, K., Lee, C. C., van der Horst, G. T. J., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (2000). Interacting Molecular Loops in the Mammalian Circadian Clock. *Science*, 288(5468), 1013–1019.

Shimada, T., Yamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y., & Guengerich, F. P. (1994). Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270(1), 414–423.

Shirogane, T., Jin, J., Ang, X. L., & Harper, J. W. (2005). SCF β -TRCP Controls Clock-dependent Transcription via Casein Kinase 1-dependent Degradation of the Mammalian Period-1 (Per1) Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 26863–26872.

Sinturel, F., Gos, P., Petrenko, V., Hagedorn, C., Kreppel, F., Storch, K.-F., Knutti, D., Liani, A., Weitz, C., Emmenegger, Y., Franken, P., Bonacina, L., Dibner, C., & Schibler, U. (2021). Circadian hepatocyte clocks keep synchrony in the absence of a master pacemaker in the suprachiasmatic nucleus or other extrahepatic clocks. *Genes & Development*, 35(5–6), 329–334.

Sollberger, A. (1964). The control of circadian glycogen rhythms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 117(1), 519–554.

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*, 69(6), 1583–1586.

Stokkan, K.-A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., & Menaker, M. (2001). Entrainment of the Circadian Clock in the Liver by Feeding. *Science*, 291(5503), 490–493.

Stratmann, M., Stadler, F., Tamanini, F., van der Horst, G. T. J., & Ripperger, J. A. (2010). Flexible phase adjustment of circadian *albumin D site-binding protein* (*Dbp*) gene expression by CRYPTOCHROME1. *Genes & Development*, 24(12), 1317–1328.

Strecker, G. J., Wuarin, J.-P., & Dudek, F. E. (1997). GABA_A-Mediated Local Synaptic Pathways Connect Neurons in the Rat Suprachiasmatic Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 78(4), 2217–2220.

Sueyoshi, T., Kawamoto, T., Zelko, I., Honkakoski, P., & Negishi, M. (1999). The Repressed Nuclear Receptor CAR Responds to Phenobarbital in Activating the Human CYP2B6 Gene. *Journal of Biological Chemistry*, 274(10), 6043–6046.

Sugatani, J. (2001). The phenobarbital response enhancer module in the human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 gene and regulation by the nuclear receptor CAR. *Hepatology*, 33(5), 1232–1238.

Sujino, M., Masumoto, K., Yamaguchi, S., Van Der Horst, G. T. J., Okamura, H., & Inoué, S.-I. T. (2003). Suprachiasmatic Nucleus Grafts Restore Circadian Behavioral Rhythms of Genetically Arrhythmic Mice. *Current Biology*, 13(8), 664–668.

Swales, K., & Negishi, M. (2004). CAR, Driving into the Future. *Molecular Endocrinology*, 18(7), 1589–1598.

Takahashi, S., Inoue, I., Nakajima, Y., Seo, M., Nakano, T., Yang, F., Kumagai, M., Komoda, T., Awata, T., Ikeda, M., & Katayama, S. (2010). A Promoter in the Novel Exon of hPPAR γ Directs the Circadian Expression of PPAR γ . *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17(1), 73–83.

Takiguchi, T., Tomita, M., Matsunaga, N., Nakagawa, H., Koyanagi, S., & Ohdo, S. (2007). Molecular basis for rhythmic expression of CYP3A4 in serum-shocked HepG2 cells. *Pharmacogenetics and Genomics*, 17(12), 1047–1056.

Tamaru, T., Hattori, M., Honda, K., Nakahata, Y., Sassone-Corsi, P., van der Horst, G. T. J., Ozawa, T., & Takamatsu, K. (2015). CRY Drives Cyclic CK2-Mediated BMAL1 Phosphorylation to Control the Mammalian Circadian Clock. *PLOS Biology*, 13(11), e1002293.

- *Tan, E., Braithwaite, I., McKinlay, C. J. D., & Dalziel, S. R. (2020). Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(10), e2022398.
- Tenhunen, R., Marver, H. S., & Schmid, R. (1968). The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 61(2), 748–755.
- Thomas, M., Burk, O., Klumpp, B., Kandel, B. A., Damm, G., Weiss, T. S., Klein, K., Schwab, M., & Zanger, U. M. (2013). Direct Transcriptional Regulation of Human Hepatic Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by Peroxisome Proliferator–Activated Receptor Alpha (PPAR α). *Molecular Pharmacology*, 83(3), 709–718.
- Thomas, M., Winter, S., Klumpp, B., Turpeinen, M., Klein, K., Schwab, M., & Zanger, U. M. (2015). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α , directly regulates transcription of cytochrome P450 CYP2C8. *Frontiers in Pharmacology*, 6.
- Tong, Y., Zeng, P., Zhang, T., Zhao, M., Yu, P., & Wu, B. (2019). The transcription factor E4bp4 regulates the expression and activity of Cyp3a11 in mice. *Biochemical Pharmacology*, 163, 215–224.
- Trapani, L. (2012). Regulation and deregulation of cholesterol homeostasis: The liver as a metabolic “power station”. *World Journal of Hepatology*, 4(6), 184.
- Travnickova-Bendova, Z., Cermakian, N., Reppert, S. M., & Sassone-Corsi, P. (2002). Bimodal regulation of *mPeriod* promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(11), 7728–7733.
- Ueda, H. R., Hayashi, S., Chen, W., Sano, M., Machida, M., Shigeyoshi, Y., Iino, M., & Hashimoto, S. (2005). System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. *Nature Genetics*, 37(2), 187–192.
- Ueda, H. R., Chen, W., Adachi, A., Wakamatsu, H., Hayashi, S., Takasugi, T., Nagano, M., Nakahama, K., Suzuki, Y., Sugano, S., Iino, M., Shigeyoshi, Y., & Hashimoto, S. (2002). A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*, 418(6897), 534–539.
- Ueyama, T., Krout, K. E., Nguyen, X. V., Karpitskiy, V., Kollert, A., Mettenleiter, T. C., & Loewy, A. D. (1999). Suprachiasmatic nucleus: A central autonomic clock. *Nature Neuroscience*, 2(12), 1051–1053.
- Vanselow, K., Vanselow, J. T., Westermarck, P. O., Reischl, S., Maier, B., Korte, T., Herrmann, A., Herzel, H., Schlosser, A., & Kramer, A. (2006). Differential effects of PER2 phosphorylation: Molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). *Genes & Development*, 20(19), 2660–2672.
- Vielhaber, E., Eide, E., Rivers, A., Gao, Z.-H., & Virshup, D. M. (2000). Nuclear Entry of the Circadian Regulator mPER1 Is Controlled by Mammalian Casein Kinase I ϵ . *Molecular and Cellular Biology*, 20(13), 4888–4899.
- Visser, T. J., Kaptein, E., Terpstra, O. T., & Krenning, E. P. (1988). Deiodination of Thyroid Hormone by Human Liver. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(1), 17–24.
- Vollmers, C., Gill, S., DiTacchio, L., Pulivarthy, S. R., Le, H. D., & Panda, S. (2009). Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21453–21458.
- Wei, P., Zhang, J., Egan-Hafley, M., Liang, S., & Moore, D. D. (2000). The nuclear receptor CAR mediates specific xenobiotic induction of drug metabolism. *Nature*, 407(6806), 920–923.
- Wion, K. L., Kelly, D., Summerfield, J. A., Tuddenham, E. G. D., & Lawn, R. M. (1985). Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature*, 317(6039), 726–729.
- Wolf, K. K. (2005). Role of the nuclear receptor PXR in acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*.
- Wuarin, J., & Schibler, U. (1990). Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm. *Cell*, 63(6), 1257–1266.
- Xie, Y., McGill, M. R., Dorko, K., Kumer, S. C., Schmitt, T. M., Forster, J., & Jaeschke, H. (2014). Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279(3), 266–274.
- Xiong, H., Yoshinari, K., Brouwer, K. L. R., & Negishi, M. (2002). Role of Constitutive Androstane Receptor in the In Vivo Induction of Mrp3 and CYP2B1/2 by Phenobarbital. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(8), 918–923.
- *Xu, C., Li, C. Y.-T., & Kong, A.-N. T. (2005). Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of Pharmacal Research*, 28(3), 249–268.

Xu, H., Chen, M., Yu, F., Zhang, T., & Wu, B. (2020). Circadian Clock Component Rev-erb α Regulates Diurnal Rhythm of UDP-Glucuronosyltransferase 1a9 and Drug Glucuronidation in Mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 48(8), 681–689.

Yagita, K., Tamanini, F., Van Der Horst, G. T. J., & Okamura, H. (2001). Molecular Mechanisms of the Biological Clock in Cultured Fibroblasts. *Science*, 292(5515), 278–281.

Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G. D., Sakaki, Y., Menaker, M., & Tei, H. (2000). Resetting Central and Peripheral Circadian Oscillators in Transgenic Rats. *Science*, 288(5466), 682–685.

Yang, X., Downes, M., Yu, R. T., Bookout, A. L., He, W., Straume, M., Mangelsdorf, D. J., & Evans, R. M. (2006). Nuclear Receptor Expression Links the Circadian Clock to Metabolism. *Cell*, 126(4), 801–810.

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

Yoshinari, K., Kobayashi, K., Moore, R., Kawamoto, T., & Negishi, M. (2003). Identification of the nuclear receptor CAR:HSP90 complex in mouse liver and recruitment of protein phosphatase 2A in response to phenobarbital. *FEBS Letters*, 548(1–3), 17–20.

Yoshitane, H., Ozaki, H., Terajima, H., Du, N.-H., Suzuki, Y., Fujimori, T., Kosaka, N., Shimba, S., Sugano, S., Takagi, T., Iwasaki, W., & Fukada, Y. (2014). CLOCK-Controlled Polyphonic Regulation of Circadian Rhythms through Canonical and Noncanonical E-Boxes. *Molecular and Cellular Biology*, 34(10), 1776–1787.

Yu, F., Liu, Y., Zhang, R., Zhu, L., Zhang, T., & Shi, Y. (2022). Recent advances in circadian-regulated pharmacokinetics and its implications for chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 203, 115185. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115185>

Yu, F., Zhang, T., Zhou, C., Xu, H., Guo, L., Chen, M., & Wu, B. (2019). The Circadian Clock Gene *Bmal1* Controls Intestinal Exporter MRP2 and Drug Disposition. *Theranostics*, 9(10), 2754–2767.

Zaher, H., Buters, J. T. M., Ward, J. M., Bruno, M. K., Lucas, A. M., Stern, S. T., Cohen, S. D., & Gonzalez, F. J. (1998). Protection against Acetaminophen Toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 Double-Null Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 152(1), 193–199.

Zhang, J., Huang, W., Chua, S. S., Wei, P., & Moore, D. D. (2002). Modulation of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity by the Xenobiotic Receptor CAR. *Science*, 298(5592), 422–424.

Zhang, L., Zhang, F., Xiao, Y., Du, J., Zhang, X., Chen, M., & Wu, B. (2022). The nuclear receptor REV-ERB α regulates CYP2E1 expression and acetaminophen hepatotoxicity. *Xenobiotica*, 52(6), 633–643.

Zhang, T., Yu, F., Guo, L., Chen, M., Yuan, X., & Wu, B. (2018). Small Heterodimer Partner Regulates Circadian Cytochromes p450 and Drug-Induced Hepatotoxicity. *Theranostics*, 8(19), 5246–5258.

Zhang, Y.-K. J., Yeager, R. L., & Klaassen, C. D. (2009). Circadian Expression Profiles of Drug-Processing Genes and Transcription Factors in Mouse Liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), 106–115.

Zhang, Z.-Y., & Kaminsky, L. S. (1995). Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. *Biochemical Pharmacology*, 50(2), 205–211.

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12808.

Zhao, M., Zhao, H., Deng, J., Guo, L., & Wu, B. (2019). Role of the CLOCK protein in liver detoxification. *British Journal of Pharmacology*, 176(24), 4639–4652.

Zheng, B., Albrecht, U., Kaasik, K., Sage, M., Lu, W., Vaishnav, S., Li, Q., Sun, Z. S., Eichele, G., Bradley, A., & Lee, C. C. (2001). Nonredundant Roles of the mPer1 and mPer2 Genes in the Mammalian Circadian Clock. *Cell*, 105(5), 683–694.

Zhou, Z., Lin, Y., Gao, L., Yang, Z., Wang, S., & Wu, B. (2019). Cyp3a11 metabolism-based chronotoxicity of brucine in mice. *Toxicology Letters*, 313, 188–195.

*Zmrzljak, U. P., & Rozman, D. (2012). Circadian Regulation of the Hepatic Endobiotic and Xenobiotic Detoxification Pathways: The Time Matters. *Chemical Research in Toxicology*, 25(4), 811–824.

Přehledové články jsou označeny *