

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Studijní obor: B-MOBIBO

Aneta Astrová

Vzájemná interakce mezi glukokortikoidy a cirkadiánními hodinami
Mutual interaction between glucocorticoids and the circadian clock

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Školitel: prof. PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha, 2025

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 22. 4. 2025

Podpis

Aneta Astrová

Poděkování

Chtěla bych velmi poděkovat své vedoucí práce prof. PharmDr. Aleně Sumové, DSc. za její ochotu, nápomocnost, trpělivost a odborné vedení mé práce. Dále děkuji své matce, otci a kamarádovi Ondrovi za jejich pomoc a oporu během psaní, ale i celého studia.

Abstrakt

Glukokortikoidy, steroidní hormony produkované v kůře nadledvin, jsou zásadními regulátory mnoha fyziologických dějů a klíčovými hormony osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), aktivované mimo jiné stresem. Kromě stresové odpovědi vykazuje sekrece glukokortikoidů i výraznou denní rytmicitu, která je klíčovým důkazem o řídícím vlivu vnitřního cirkadiánního systému na osu HPA. Tento vztah je však komplexní a obousměrný, neboť glukokortikoidy samy působí na některé komponenty biologických hodin a podílí se především na seřizování periferních hodin organismu, fungující jako důležitý humorální synchronizační signál. Porozumění této vzájemné regulaci je klíčové, jelikož její narušení je spojeno s řadou patofyziologických stavů. Tato práce shrnuje základní mechanismy, kterými cirkadiánní systém řídí rytmickou aktivitu HPA osy a produkci glukokortikoidů, a popisuje, jak glukokortikoidy zpětně modulují hodinový systém. Závěrem stručně nastiňuje příklady onemocnění, jako jsou metabolické, endokrinní či neuropsychiatrické poruchy, u nichž hraje deregulace souhry mezi glukokortikoidy a cirkadiánními rytmy významnou roli.

Klíčová slova: glukokortikoidy, cirkadiánní hodiny, cirkadiánní rytmy, kortizol, HPA osa, suprachiasmatická jádra, periferní hodiny, autonomní nervový systém

Abstract

Glucocorticoids, steroid hormones produced in the adrenal cortex, are essential regulators of many physiological processes and key hormones of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, activated, among others, by stress. In addition to the stress response, glucocorticoid secretion exhibits a marked diurnal rhythmicity, which is key evidence of the controlling influence of the internal circadian system on the HPA axis. However, this relationship is complex and bidirectional, as glucocorticoids themselves act on some components of the biological clock and are primarily involved in adjusting the body's peripheral clock, functioning as an important humoral synchronization signal. Understanding this reciprocal regulation is crucial, as its disruption is associated with a number of pathophysiological conditions. This thesis summarizes the basic mechanisms by which the circadian system controls the rhythmic activity of the HPA axis and glucocorticoid production, and describes how glucocorticoids retroactively modulate the clock system. Finally, it briefly outlines examples of diseases, such as metabolic, endocrine, or neuropsychiatric disorders, in which deregulation of the interplay between glucocorticoids and circadian rhythms plays an important role.

Keywords: glucocorticoids, circadian clock, circadian rhythms, cortisol, HPA axis, suprachiasmatic nucleus, peripheral clock, autonomic nervous system

Seznam zkratek

11 β -HSD1/2	11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1/2
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AVP	arginin vasopresin
BMAL1	brain and muscle Arnt-like protein 1
CAR	kalretinin
CBP	cortisol binding protein
CFS	chronic fatigue syndrome – chronický únavový syndrom
CK1	kasein kináza 1
CLOCK	circadian locomotor output cycles kaput
CORT	kortikosteron
CREB	cAMP response element binding protein
CRH	corticotropin releasing hormone – hormon uvolňující kortikotropin
CRY1/2	Cryptochrome
CYP11A1 / P450 _{scc}	cholesterol side-chain cleavage enzyme
DBP	D site binding protein
DHM	dorzomediální jádra hypothalamu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GC	glukokortikoidy
GR	glukokortikoidní receptor
GRP	gastrin releasing peptide - gastrin uvolňující peptid
GRE	glukokortikoidní response element
nGRE	negativní glukokortikoidní response element
HNF4A	hepatocyte nuclear factor 4 alpha
HPA	hypothalamo-hypofyzární-nadledvinová osa
HSP90	heat shock protein 90 - faktor teplotního šoku 90

IML	intramediolaterální jádro
MC2R	melanokortinový receptor typu 2
LD	light-dark – světlo-tma
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
MR	mineralokortikoidní receptory
NFIL3	nuclear factor, interleukin 3 regulated
PER 1/2/3	period circadian regulator 1/2/3
PKA	proteinkináza A
PTSD	posttraumatická stresová porucha
PVN	paraventriculární jádra hypothalamu
REV-ERB α/β	nuclear receptor subfamily 1 group D member 1/2
RF	omezené krmení
RHT	retinohypothalamický trakt
ROR α/β	the retinoid-related orphan nuclear receptor α/β
SAD	sezónní afektivní porucha
SCN	suprachiasmatická jádra
StAR	steroidogenic acute regulatory protein
TTFL	transkripčně-translační zpětnovazebné smyčky
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
ZF	zona fasciculata
ZG	zona glomerulosa
ZR	zona reticularis

Obsah

1	Úvod	1
2	Glukokortikoidy	2
2.1	Syntéza a struktura glukokortikoidů	2
2.2	Glukokortikoidní transport a receptory	3
3	Cirkadiánní systém	6
3.1	Centrální hodiny.....	6
3.1.1	Hodinové geny a molekulární mechanismy cirkadiánního řízení	7
3.1.2	Seřizování centrálních hodin	10
3.2	Periferní hodiny a jejich seřizování	11
4	Vliv cirkadiánních rytmů na glukokortikoidy	11
4.1	HPA Osa.....	12
4.2	Autonomní nervový systém a lokální nadleřinový pacemaker	15
4.3	Regulace na úrovni periferních hodin v nadleřvině	16
5	Působení glukokortikoidů na cirkadiánní hodiny	17
6	Poruchy cirkadiánních rytmů glukokortikoidů	18
6.1	Cushingův syndrom a adrenální insuficience	18
6.2	Chronický únavový syndrom.....	19
6.3	Sociální vlivy narušující cirkadiánní GC rytmy	20
6.4	Zdravotní důsledky polymorfismů genu pro glukokortikoidní receptor	20
7	Závěr	22
8	Použitá literatura.....	23

1 Úvod

Život na Zemi se vyvíjel pod vlivem střídání světla a tmy, což formovalo základní biologické procesy. Schopnost organismů přizpůsobovat fyziologii těmto rytmům je zásadní pro přežití a udržení homeostázy. Tuto adaptaci zajišťuje cirkadiánní systém – vnitřní časomíra, jejímž centrem jsou hodiny v suprachiasmatických jádrech (SCN) hypothalamu. Tyto centrální hodiny koordinují periferní oscilátory v téměř všech tělesných buňkách prostřednictvím molekulárních transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček.

Mezi hormony s výraznou cirkadiánní rytmitou patří glukokortikoidy, steroidní hormony produkované v kůře nadledvin. Jejich sekreci řídí hypothalamo–hypofyzární-nadledvinová osa (HPA), která je pod vlivem SCN. Glukokortikoidy, jako je kortizol u lidí či kortikosteron u hlodavců, jsou známé svou rolí ve stresové odpovědi, ale významně ovlivňují i metabolismus, imunitní systém a kognitivní funkce.

Cirkadiánní systém a glukokortikoidy tvoří propojenou síť. Na jedné straně glukokortikoidy slouží jako humorální signály synchronizující periferní hodiny. Na straně druhé zpětně ovlivňují funkci centrálních a periferních oscilátorů. Do této souhry zasahuje i autonomní nervový systém a lokální hodinový mechanismus v nadledvinách, který moduluje citlivost glukokortikoidů na ACTH.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na vzájemnou interakci mezi glukokortikoidy a cirkadiánními hodinami. Popisuje obousměrné regulační mechanismy, jejich význam pro homeostázu a adaptaci organismu, a zabývá se patologiemi, které mohou vzniknout při jejich narušení, včetně endokrinních, metabolických a neuropsychiatrických poruch.

2 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GC) patří do skupiny steroidních hormonů, jež jsou syntetizovány v kůře nadledvin, jako důsledek působení adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který je produkován ve stresových situacích (Norris et al., 2013). GC představují hormony s rytmickým uvolňováním, které jsou řízeny SCN. Současně jsou i klíčovými přenašeči cirkadiálních informací do periferních tkání (Pezük et al., 2012). V lidském těle se v největší míře vyskytuje kortizol, jakožto klíčový zástupce z rodiny GC. Avšak u jiných savců, například u hlodavců, se na místo kortizolu vyskytuje kortikosteron. V těle se vytváří v kůře nadledvin kortizon, jakožto neaktivní forma GC u člověka. Ten slouží jako zásobní pool kortizolu, v případech, kdy je potřeba jeho zvýšená koncentrace v organismu (Wood, 1996).

Účinky této skupiny steroidních hormonů se účastní široké škály fyziologických procesů, které se projevují napříč organismy (Koren et al., 2012). Regulují procesy zánětlivých reakcí a imunosuprese, stimulace glukoneogeneze, ontogeneze, stimulace imunitního systému, odbourávání lipidů a dalších funkcí spojených s metabolismem *(shrnuto v Coutinho et al., 2011). Kromě těchto fyziologických procesů mohou také ovlivňovat náladu (Dieterich et al., 2019) a kognitivní funkce (Rooszendaal & McGaugh, 1997). Díky jejich silným protizánětlivým účinkům jsou GC velmi rozšířeny v moderní medicíně, například k léčbě revmatoidní artritidy (Buttgereit et al., 2013).

2.1 Syntéza a struktura glukokortikoidů

Nadledviny jsou párové orgány situované nad ledvinami, skládající se z kůry a dřene. Samotná žláza je obklopena pouzdrem z pojivové tkáně, která slouží k udržení její struktury a tvaru. Hlavní funkcí kůry nadledvin je produkce mineralokortikoidů a glukokortikoidních hormonů. U dospělých lidí se kůra skládá ze tří histologicky odlišných zón: zóna glomerulosa (ZG), umístěná bezprostředně pod pouzdrem, zona fasciculata (ZF), nacházející se uprostřed a zona reticularis (ZR), což je nejnvnitřnější zóna vedle dřene *(shrnuto v Barret et al., 2016). U dospělých jedinců syntetizuje ZG mineralokortikoidy, které ovlivňují homeostázu solí a vody. ZR produkuje androgeny a za glukokortikoidní a v menší míře i androgenní produkci je zodpovědná hlavně ZF (Rege, 2014). Avšak produkce GC neprobíhá výhradně v kůře nadledvin. Různé periferní tkáně a orgány mají schopnost lokálně syntetizovat GC přímo z cholesterolu (Mueller et al., 2007; Qiao et al., 2009)

Steroidogeneze začíná transportem cholesterolu do mitochondriální vnitřní membrány, prostřednictvím steroidogenního regulačního proteinu StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein), jehož produkce je indukována ACTH (Arakane et al., 1997). Klíčovým enzymem v počáteční fázi syntézy GC je cholesteroldezmoláza (P450_{ssc}), patřící do rodiny cytochromů P450. Cholesteroldezmoláza

katalyzuje přerušení postranního řetězce cholesterolu (Malkoski et al., 1999), což je první a regulačně limitující krok steroidogeneze umožňující započítí konverze cholesterolu na pregnenolon. Tento proces umožňuje kvantitativní regulaci syntézy steroidních hormonů (Chung et al., 1986; Miller, 2002)

V ZF dochází k produkci GC pomocí enzymatické kaskády. Výchozím produktem této dráhy je neaktivní forma kortizolu – kortizon. Ten je následně v cílových tkáních, zejména v játrech, přeměněn na aktivní kortizol, pomocí enzymu 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD1). Tento enzym tak hraje klíčovou roli v regulaci lokální dostupnosti aktivních GC (Morgan et al., 2009). K zabránění aktivace mineralokortikoidních receptorů kortizolem, slouží 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2 *(shrnuto v Hammond, 1990). Tímto mechanismem buď moduluje odpověď tkání na glukokortikoidní signalizaci, nebo dále ovlivňuje zpětnovazebnou regulaci prostřednictvím hypothalamo-hypofyzárně-nadledvinové osy (HPA z angl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (Kotelevtsev et al., 1997).

2.2 Glukokortikoidní transport a receptory

Působení GC můžeme podle mechanismu účinku rozdělit na jaderné (genomické, specifické) a epinukleární (negenomické, nespecifické) (Stojadinovic et al., 2013). Pro GC známe 2 typy receptorů, jimiž jsou glukokortikoidní receptory (GR) a receptory mineralokortikoidní (MR) (Oakley et al., 2021). GR jsou exprimovány téměř ve všech somatických buňkách, díky pleiotropním účinkům GC (Cole et al., 1995).

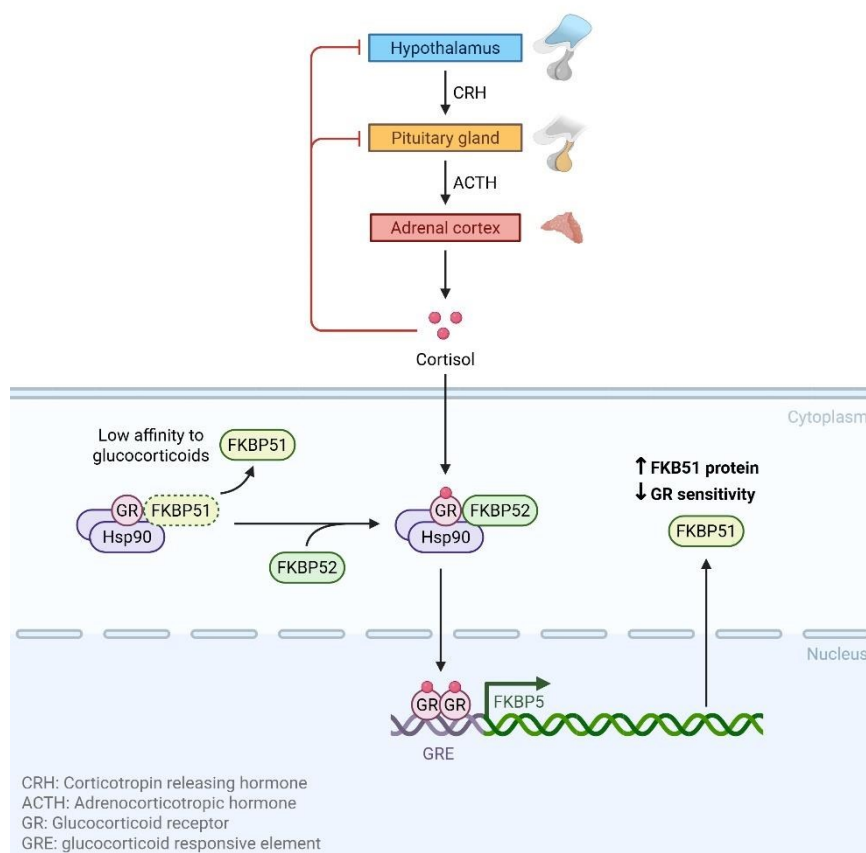
MR se vyznačuje vysokou afinitou k aldosteronu (mineralokortikoid) i GC, zatímco GR selektivně rozpoznává pouze GC při vyšších koncentracích (Reul et al., 1985). Přestože MR dokáže odlišit GC od aldosteronu, bylo zjištěno, že v určitých tkáních, jako jsou například ledviny, preferenčně váže aldosteron (Edwards et al., 1988). GR jsou klíčové pro návrat HPA osy do rovnováhy po stresu, zatímco MR udržují bazální aktivitu HPA osy a nastavují práh stresové odpovědi (Ratka et al., 1989).

V nepřítomnosti ligandu se GR vyskytují v neaktivním stavu v cytosolu vázané na chaperonové proteiny (z angl. heat shock protein, HSP90, HSP70) a imunofiliny (viz. Obr 1) (Lagadari et al., 2016). Tyto proteiny zajišťují stabilitu receptoru, udržují jeho správnou strukturu, zabraňují jeho přesunu do jádra a blokují jeho schopnost interagovat s DNA. Tento proteinový komplex stabilizuje GR a zajišťuje jeho vysokou afinitu k ligandu (Galigniana et al., 2001; Guo et al., 2001).

K aktivaci GR dochází během stresové odpovědi, popřípadě během cirkadiálního maxima (George et al., 2017). Kortizol je uvolněn do krve ve vazbě s globulinovým proteinem CBP (cortisol

binding protein) (Kilgour et al., 2014). Vazba GC na specifické receptory v cílových tkáních umožňuje jejich působení. Po navázání ligandu a následném uvolnění GR z proteinového komplexu dochází k aktivaci receptoru a díky změně jeho konformace, vytváří GR homodimer. Po navázání na takto aktivovaný intracelulární cytoplazmatický GR se komplex kortizol-GR translokuje do jádra buňky, jelikož interaguje s importním systémem (John et al., 2011; Scheinman et al., 1995). V jádře působí homodimer GR na úrovni DNA, prostřednictvím vazby na specifické palindromické sekvence DNA, nazývané glukokortikoidní response element (GRE). Tyto sekvence mohou být lokalizovány jak v blízkých, tak vzdálených regulačních oblastech genů a ovlivňují jejich expresi, ať už aktivací či potlačením transkripce (Luisi et al., 1991). Tímto mechanismem jsou zprostředkovány specifické účinky v různých typech buněk těla, včetně fibroblastů, bílých krvinek a dalších tkáních (Choi et al., 2023; Oakley et al., 2021; Sacta et al., 2018).

Negative Feedback in Molecular Stress Signaling



Obrázek 1 – Schéma negativní zpětné vazby během stresové reakce; šipky znázorňující tok signálů CRH z hypothalamu do hypofýzy. ACTH z hypofýzy do nadledviny. Kortizol z nadledvin do cílových tkání a zpět do hypothalamu/hypofýzy; (<https://BioRender.com>). Upřesněno v textu.

GRE hraje klíčovou roli v indukci mnoha genů závislých na GC, a proto bývá označován jako aktivační nebo pozitivní GRE. Zároveň se ukázalo, že vazba GR na kanonické GRE může vést k represi cílových genů (Uhlenhaut et al., 2013). Represi závislou na GC zprostředkovává negativní GRE (nGRE) (Surjit et al., 2011), který se od GRE liší v sekvenci, spacerem a tím, že oba monomery GR, které se na ni váží nehomodimerizují (Hudson et al., 2012).

3 Cirkadiánní systém

Cirkadiánní rytmus je klíčový fyziologický mechanismus ovlivňující širokou škálu procesů v organismu. Jeho narušení může mít negativní dopad na lidské zdraví, a to jak na fyzické (Roenneberg et al., 2012), tak na psychické úrovni (Chellappa et al., 2020). Hlavním regulátorem těchto rytmů jsou centrální biologické hodiny umístěné v suprachiasmatických jádrech hypothalamu (SCN) (viz níže) (Moore et al., 1972), které se jako jediné synchronizují s vnějším cyklem světlo/tma (LD) přes retinohypothalamický trakt (Sadun et al., 1984). Elektrická aktivita neuronů SCN vykazuje cirkadiánní oscilace i v jednotlivých izolovaných neuronech, což dokládá jejich buněčně autonomní povahu oscilátoru (Welsh et al., 1995). Cirkadiánní hodiny se vyskytují i u jednobuněčných organismů, přičemž nejjednodušší známé hodiny byly objeveny u cyanobakterií. I přes svou jednoduchost – jsou složeny pouze ze tří proteinů – vytvářejí přesné 24hodinové oscilace (Nakajima et al., 2005). V těle dospělých savců je systém řízení denních rytmů uspořádán hierarchicky. SCN představuje dominantní cirkadiánní pacemaker u savců, v němž jsou umístěny geneticky kódované molekulární hodiny, sloužící k synchronizaci periferních hodin v celém těle (Ralph et al., 1990).

Charakteristickou vlastností cirkadiánních rytmů jsou vnitřní biologické hodiny s endogenní povahou, což znamená, že přetrvávají i bez vnějších časových signálů a potvrzují tak svou autonomii (Giebultowicz, 2004; Moore et al., 1972). Vnitřní perioda těchto hodin (označovaná jako Tau) se u lidí pohybuje kolem 24,18 hodin a vykazuje značnou stabilitu i ve stáří (Czeisler et al., 1999). Tento vnitřní časoměrný mechanismus řídí většinu fyziologických a behaviorálních procesů u savců, ačkoliv u zvířat žijících v polárních oblastech může docházet k výjimkám (Lu et al., 2010) a umožňuje jim předvídat změny v prostředí a optimálně na ně reagovat v průběhu dne.

3.1 Centrální hodiny

Hlavní oscilátor je bilaterální struktura tvořená přibližně 20 000 neurony, nacházející se v hypothalamu. Je umístěna přesně nad optickým chiasmátem, po obou stranách třetí mozkové komory (Abrahamson et al., 2001). SCN neurony tvoří síť buněk, přičemž každá buňka funguje jako autonomní oscilátor. Díky vzájemnému propojení a synchronizaci v rámci této sítě vzniká jednotný a robustní cirkadiánní rytmus, který je přesnější a odolnější vůči rušení než oscilace jednotlivých izolovaných buněk (Takahashi et al., 2010).

Dle citlivosti na světlo lze rozdělit buňky SCN do dvou skupin neuronů, a to podle toho jaké neurotransmitery produkují a jak jsou mezi sebou propojené (Card et al., 1984). První skupinu tvoří neurony jádra (ventrolaterální část), které produkují vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP) a gastrin

uvolňující peptid (GRP). V těchto neuronech jsou uvedené peptidy často kolokalizovány s neurotransmiterem GABA. Tato oblast přijímá informace z retiny, přičemž VIP-produkující buňky hrají zásadní roli v nastavování SCN na základě světelných podnětů (Harmar et al., 2002). Oproti tomu neurotransmiter GABA, jenž je produkován a akceptován téměř všemi neurony (Moore et al. 1993), reguluje fázové vztahy mezi buňkami SCN v závislosti na denních a sezónních cyklech (Liu et al, 2000).

Druhou hlavní skupinu tvoří neurony tzv. obalu, které obklopují jádro, zahrnují především neurony v dorsomediální části (Abrahamson et al., 2001). Na rozdíl od neuronů jádra přijímá tato oblast signály zejména z nevizuálních oblastí mozkové kůry (Moga et al., 1995), vykazuje autonomní endogenní rytmickou aktivitu s periodou 24 hodin (Welsh et al., 1995). Pomocí svých nervových výstupů pak tyto centrální hodiny synchronizují podřízené hodiny v různých částech mozku. Zásadní je jejich vliv na hodiny v mediálním hypothalamu, které následně řídí uvolňování hormonů, arginin-vazopresinu (AVP) a kalretininu (CAR), často v koexpresi s GABA a ovlivňují tak činnost autonomního nervového systému (Abrahamson et al., 2001; Jacobowitz et al., 1991; Welsh et al., 1995).

3.1.1 Hodinové geny a molekulární mechanismy cirkadiálního řízení

Klíčovým krokem v mechanismu 24hodinového cyklu biologických hodin je řízený vstup proteinových produktů cirkadiálních genů zpět do buněčného jádra (Yagita et al., 2000). Tyto základní hodinové geny jsou exprimovány prakticky v každém neuronu SCN (Dardente et al., 2002). Základem cirkadiálního oscilátoru je systém vzájemně propojených transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček (Shearman et al., 2000). Tyto smyčky zajišťují rytmickou regulaci exprese hodinových genů a jejich následnou řízenou degradaci, což v důsledku umožňuje vznik stabilních cirkadiálních oscilací na úrovni jednotlivých buněk (Welsh et al., 1995). Neuronální síť SCN vykazuje vysokou úroveň plasticity, což umožňuje její adaptaci na sezónní změny a regulaci cirkadiálních rytmů prostřednictvím změn v neurotransmitterové expresi a propojení neuronů (Porcu et al., 2022). V kultivovaných buňkách oscilace přetrvávají, ovšem v rozptýlených kulturách dochází k utlumené aktivitě oscilací (Webb et al., 2009).

Důležitými transkripčními faktory jsou CLOCK (z angl. Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) a BMAL1 (z angl. Brain and Muscle ARNT-like protein 1) podporující přepis cílových genů (Gekakis et al., 1998; Hogenesch et al., 1998). CLOCK a BMAL1 proteiny dimerizují za tvorby heterodimeru. V jádru se váží na promotorovou sekvenci E-box dalších hodinových genů, mezi něž patří rodiny genů Period (PER1, PER2 a PER3) a Cryptochrome (CRY1 a CRY2) a tím je aktivují. Proteiny CRY1/2 a PER1/2 potlačují transaktivaci genů zajištěnou CLOCK/BMAL1 a to tím způsobem, že se

v cytoplasmě spojují a tvoří komplex PER:CRY. Ten je následně translokován zpět do jádra, kde inhibuje transkripční aktivitu BMAL1:CLOCK (Gekakis et al., 1998; Kume et al., 1999; Lee et al., 2001). Po přirozené degradaci komplexů PER/CRY je inhibice CLOCK/BMAL1 ukončena a začne nový cirkadiánní (~24 h) cyklus (Shearman et al., 2000).

Jaderné receptory ROR α a REV-ERB α se podílí na tvorbě druhé regulační smyčky v cirkadiánním rytmu. Kromě genů PER a CRY aktivuje komplex BMAL1:CLOCK, prostřednictvím již zmíněných E-boxů, také transkripci genů pro jaderné receptory ROR (retinoid related orphan receptor), REV-ERB α a REV-ERB β (Preitner et al., 2002; Sato et al., 2004; Triqueneaux et al., 2004). Tyto jaderné receptory fungují na aktivátor/represorové rovině. Receptory REV-ERB působí jako represory, inhibující transkripci BMAL1 a řídí zpětnovazebnou smyčku cirkadiánních rytmů, zatímco ROR ji aktivují, čímž ovlivňují celkovou amplitudu cirkadiánních rytmů (Guillaumond et al., 2005; Cho et al., 2012). Proteiny ROR jsou klíčovými transkripčními regulátory metabolismu lipidů. Tyto jaderné receptory podléhají denní regulaci v játrech, bílé a hnědé tukové tkáni i svalech, čímž propojují molekulární hodiny s transkripčními sítěmi zodpovědnými za energetický metabolismus (Preitner et al., 2002; Yang et al., 2006).

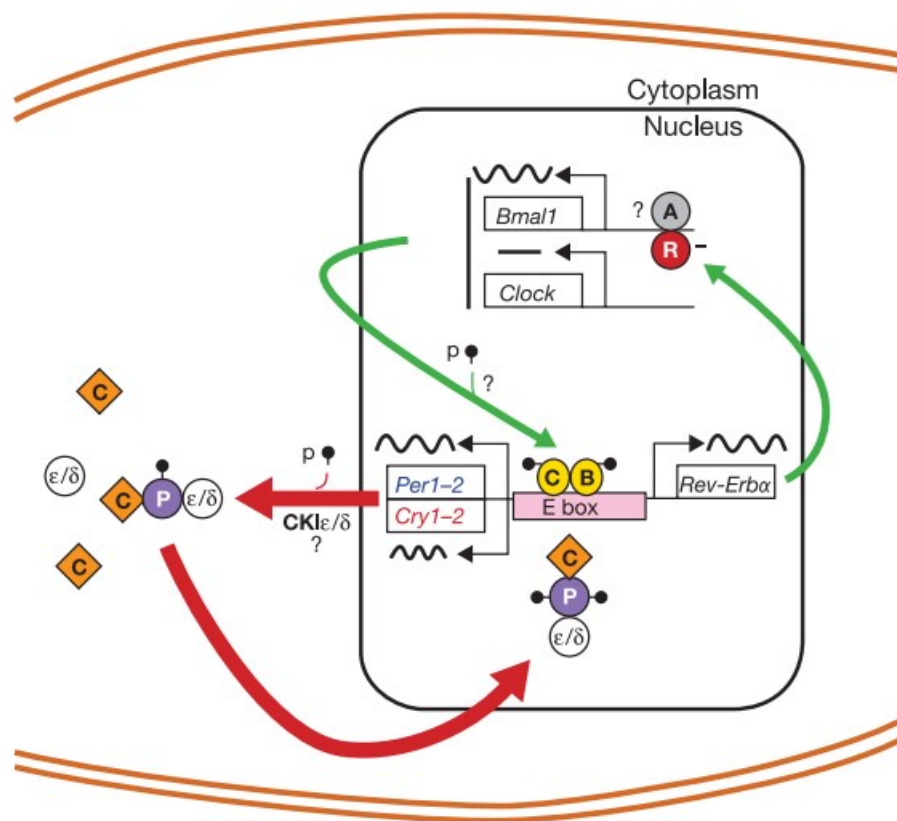
Bylo zjištěno, že tento molekulární mechanismus řídí expresi velké části genů, které jsou také exprimovány s cirkadiánní rytmitou. Tyto geny nejsou nezbytné pro samotný molekulární chod biologických hodin, ale jejich exprese je řízena hodinovým mechanismem a jejich proteinové produkty se podílí na různých buněčných úkolech. Proto jsou označovány jako hodinami kontrolované geny (*clock-controlled genes*). Rytmicky aktivované geny hrají klíčovou roli v přenosu cirkadiánního signálu z centrálního pacemakeru do periferních tkání (Akhtar et al., 2002; Kume et al., 1999; Storch et al., 2002), kde podléhají kontrole specifické pro danou tkáň (Storch et al., 2002). SCN tedy hraje významnou roli co se týče řízení transkripčních cyklů a jejich odstranění způsobuje oslabení či narušení rytmů na tkáňové i orgánové úrovni (Akhtar et al., 2002; Sakamoto et al., 1998).

Narušení funkce hodinových genů, například jejich mutací či delecí, nevyhnutelně ovlivňuje správné fungování cirkadiánních hodin, což se projevuje změnami v rytmitě fyziologických procesů a chování (Bunger et al., 2000; Vitaterna et al., 1994). Zatímco mutace hodinových genů (jednotlivě nebo v kombinaci) ovlivňují různé aspekty cirkadiánní rytmicity, některé specifické projevy, jako je anticipační chování spojené s pravidelným krmením, mohou zůstat překvapivě zachovány nebo jen mírně oslabeny (Storch et al., 2009).

Na třetí zpětnovazebné smyčce se podílejí D-box binding proteiny (DBP) společně s NFIL3 proteiny (také známy jako E4BP4), které jsou transkribovány komplexem CLOCK/BMAL1 (Ripperger et al., 2006). Tyto proteiny se vážou na D-box elementy v promotorech klíčových hodinových genů, včetně

genů ROR α a ROR β , čímž poskytují další úroveň stabilizace hlavních regulačních smyček (Ueda et al., 2005).

Fosforylace klíčových hodinových proteinů za pomoci kináz vede k jejich následné degradaci. Kasein kináza 1 (CK1) se vyskytuje ve dvou variantách: delta (CK1 δ) a epsilon (CK1 ϵ) (Eide et al., 2005). CK1 ϵ je jednou z klíčových kináz cirkadiálního systému a podílí se na regulaci načasování negativní zpětné vazby transkripce genů CLOCK a BMAL1. Tento proces probíhá prostřednictvím fosforylace proteinů PER1 a PER2, což vede jednak k jejich degradaci v proteasomu a zároveň maskuje jejich jaderný lokalizační signál. Výsledkem je opožděný přesun PER/CRY komplexů do jádra, což následně prodlužuje celkovou délku cirkadiální periody (Eide et al., 2005; Lee et al., 2001; Lowrey et al., 2000).



Obrázek 2 – Schéma zpětnovazebné smyčky cirkadiálního systému u savců, zelené šipky – přímý (pozitivní) směr smyčky, červené šipky – zpětný (negativní) směr smyčky; C – CLOCK; B – BMAL1, P – PER proteiny, C – CRY protein, ϵ/δ – CK1 ϵ /CK1 δ , p – fosforylace, A – aktivátor, R – REV-ERBA. Převzato z review (Reppert & Weaver, 2002). Upřesněno v textu.

Posttranslační modifikace tedy hrají zásadní roli při regulaci cirkadiálních rytmů, a to i bez funkčního BMAL1 (O'Neill et al., 2011). Zjistilo se totiž, že i když je BMAL1 považován za klíčový faktor cirkadiálního rytmu, jeho knockoutované buňky (BMAL1 $^{-/-}$) stále vykazují 24hodinové oscilace

transkriptomu, proteomu a fosfoproteomu, což naznačuje, že kinázy a fosfatázy mohou udržovat cirkadiánní rytmus i bez transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček (Ray et al., 2020).

3.1.2 Seřizování centrálních hodin

Ačkoliv neurony SCN oscilují samostatně, potřebují pro synchronizaci s okolním prostředím externí vstup, označovaný jako Zeitgeber (z němčiny slovo zeit=čas, gebe=dárce). Hlavním synchronizátorem centrálních hodin je světlo *(shrnuť v Grandin et al., 2006). Fotické signály procházejí čočkou a jsou vnímány sítnicí odkud se retinohypothalamickým traktem (RHT) přenášejí do SCN (Abrahamson & Moore, 2001). Důležitou roli hrají neurotransmitery a neuropeptidy, které se podílí na řízení synchronizace cyklu na základě střídání dne a noci v různých tkáních (Ono et al., 2019). L-Glutamát je hlavním neurotransmiterem zprostředkujícím světelné informace do SCN (Moldavan et al., 2010). V SCN tyto signály synchronizují centrální hodiny s geofyzikálním časem, ovlivňují expresi hodinových genů a rytmickou elektrickou aktivitu (Shigeyoshi et al., 1997). Signály z SCN také regulují produkci melatoninu v epifýze (Buijs, La Fleur, et al., 2003). SCN tedy přijímá přímé, ale i nepřímé projekce ze sítnice, které jsou nezbytné pro přizpůsobení cirkadiánních rytmů změnám v prostředí (Abrahamson & Moore, 2001).

Specificky cirkadiánní rytmus syntézy melatoninu v epifýze je pod kontrolou komplexní nervové dráhy vycházející z SCN. Tato dráha zahrnuje spojení do paraventrikulárních jader hypotalamu (PVN) (Swanson et al., 1975), následně k sympatickým pregangliovým neuronům v míše (IML) (Saper et al., 1976) a noradrenergím neuronům v horním krční gangliu (SCG), které přímo inervují epifýzu (Rando et al., 1981). Bylo prokázáno, že poškození SCN, PVN nebo odstranění SCG vede k vymizení denní/noční oscilace melatoninu, což potvrzuje klíčovou roli těchto struktur v regulaci cirkadiánního rytmu epifýzy (Klein et al., 1983; Moore & Klein, 1974). Poškození SCN nejen odstraňuje jeho inhibiční vliv, ale zároveň i stimulaci melatoninu, což naznačuje, že SCN využívá kombinaci excitačních a inhibičních signálů k řízení melatoninového rytmu (Moore et al., 1974; Perreau-Lenz et al., 2005).

Tento mechanismus pravděpodobně přispívá k adaptaci organismu na změny délky dne a sezónní regulaci biologických rytmů (VanderLeest et al., 2007). Naopak úroveň kortikosteronu vykazuje cirkadiánní rytmus s vrcholem na začátku noci a jeho produkce je regulována HPA osou (Koukkari & Sothorn, 2006). Studie na myších a potkanech in vitro ukázaly, že většina neuronů je aktivní kolem poledne, některé vykazují aktivitu za svítání a soumraku, a relativně málo neuronů je aktivních v průběhu noci (Schaap et al., 2003; VanderLeest et al., 2007).

3.2 Periferní hodiny a jejich seřizování

Periferní hodiny jsou vnitřní časové mechanismy nacházející se ve všech somatických buňkách mimo centrální hodiny v SCN hypothalamu a skládající se ze stejných částí jako oscilátor SCN (Balsalobre et al., 2000; Peng et al., 2003). Mechanismus, jakým signály SCN seřizují hodiny v periferních tkáních zahrnuje citlivost některých hodinových genů v periferních oscilátorech k signálům z SCN, kterými může dojít k přenastavení periferních hodin (Balsalobre et al., 2000; Jin et al., 1999). Pokud jsou periferní buňky sledovány v *in vitro* podmínkách, rozcházejí se v periodách a fázích. To naznačuje, že jim chybí funkční propojení, zatímco explantáty SCN oscilují po dobu několika týdnů až měsíců. Bez signálu ze SCN se rytmy postupně desynchronizují (Yamazaki et al., 2000; Yoo et al., 2004). SCN reguluje rytmy téměř v celém těle, včetně rytmů spánku a bdění, sekreci hormonů a rytmů v orgánech, jako jsou játra, ledviny a srdce (Yamazaki et al., 2000), přičemž jeho poškození vede k vymizení denního rytmu (Abe et al., 1979). Synchronizace periferních orgánů a tkání je řízena inervací periferních orgánů a humorální signalizací. Kromě vlivu SCN hrají roli při synchronizaci periferních hodin i další mechanismy, jako jsou režim příjmu potravy, rytmické kolísání teploty (Brown et al., 2002), hladiny GC, aktivátory proteinkináz A a C a fibroblastový růstový faktor (Damiola et al., 2000) *(shrnuto v Dibner et al., 2009). Výzkum (Sujino et al., 2012) na potkanech bez nadledvin zjistila, že exogenní kortikosteron (CORT) synchronizuje hodiny ledvin a plic, ale ne jater. Jaterní hodiny byly naopak fázovány časem krmení, i když byl CORT podán v opačné fázi. Potvrzuje to dominanci potravy jako synchronizátoru pro játra, zatímco glukokortikoidy jsou silným zeitgeberem pro jiné periferní orgány.

4 Vliv cirkadiánních rytmů na glukokortikoidy

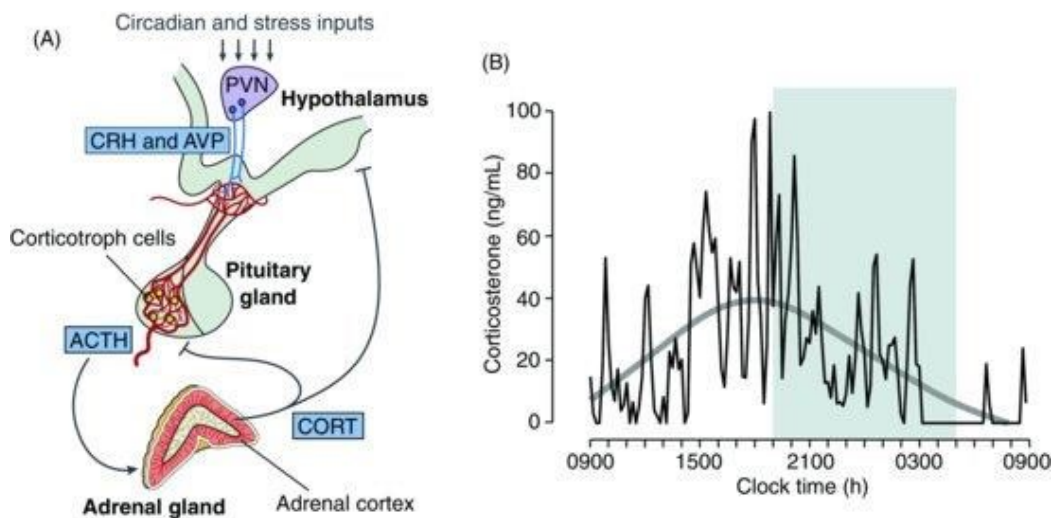
Sekrece GC je pod komplexní kontrolou centrálních cirkadiánních hodin v SCN. SCN reguluje rytmické uvolňování GC několika způsoby: přímo i nepřímo ovlivňuje periodickou sekreci hormonu (CRH) z hypothalamu, který následně řídí produkci (ACTH) v hypofýze (Girotti et al., 2009). Syntéza samotného CRH je také pod cirkadiánní kontrolou, jelikož její pre-mRNA vykazuje denní variace. Uvolňování ACTH však značně předchází nástup transkripce genu CRH, což naznačuje, že spojení těchto dvou procesů může být pouze volné (Watts et al., 2004). SCN zároveň působí na nadledviny prostřednictvím autonomního nervového systému (Girotti et al., 2009).

Výsledná sekrece kortizolu tak vykazuje jak základní cirkadiánní rytmicitu s pulzativním charakterem, tak schopnost akutního uvolnění v reakci na stres (Kirschbaum et al., 1993; Qian et al., 2012). Tyto GC pak ovlivňují široké spektrum procesů, orgánů a tkání v celém těle, přičemž jejich působení je zprostředkováno především osou HPA (Chung et al., 2017). GC však nejsou jen pasivním výstupem, ale působí zpětně na některé komponenty biologických hodin, a tak se zřejmě podílí na seřizování periferních hodin organismu (Girotti et al., 2009). V cirkadiánním systému hrají GC roli klíčového humorálního mediátoru, který přenáší synchronizační signály z SCN do periferních hodin. Proto jsou hladiny cirkulujících GC přísně regulovány SCN, čímž pomáhají synchronizovat biologické rytmy v celém organismu (Chung et al., 2017).

4.1 HPA Osa

Uvolňování kortizolu je regulováno zpětnou kontrolou osy HPA. Tato osa se skládá z několika propojených komponent, které tvoří složitý systém. Jeho klíčovou úlohou je zajišťovat rovnováhu a přizpůsobovat fyziologické procesy stresovým podnětům prostřednictvím ovlivnění chování a metabolismu organismu. Jejimi základními částmi jsou v hypothalamu nacházející se paraventriculární jádra (PVN), přední lalok hypofýzy a kůra nadledvin *(shrnutí v Chrousos et al., 1992).

Aktivování neuronů v PVN započíná HPA osu, to má za následek produkci arginin vasopresinu (AVP) a kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH). Díky jejich uvolňování z hypothalamu, dochází ke stimulaci adenohipofýzy, která spouští syntézu a sekreci adrenokortikotropní hormonu (ACTH) do krevního řečiště (viz Obr. 3A). ACTH se poté v ZF váže na svůj specifický receptor (Evanson et al., 2010) spojený s G proteinem (melanokortinový receptor 2 - MC2R) (Nanba et al., 2016), čímž dochází k aktivaci adenylcyklázy, zvýšené tvorbě cAMP (Roy et al., 2012) a následně aktivaci proteinkinázy A (PKA). PKA ovlivňuje aktivitu specifických transkripčních faktorů prostřednictvím fosforylace v buněčném jádře (Sun et al., 2018). Aktivace signální dráhy PKA stimuluje jaderné transkripční faktory, jako je CREB (cAMP response element-binding protein), které následně iniciují transkripční aktivaci několika genů zodpovědných za steroidogenezi, včetně StAR (Manna et al., 2002).



Obrázek 3 – Schéma zapojení HPA osy a její cirkadiánní regulace; (A) Schéma znázorňuje centrální regulaci HPA osy; (B) znázorňuje typický cirkadiánní průběh sekrece kortikosteronu u potkana během 24hodinového cyklu. Hladiny kortikosteronu kulminují v aktivní fázi zvířete (tmavá fáze, vyznačena zeleným pozadím), což odpovídá funkčnímu propojení SCN s PVN a rytmickému řízení aktivity HPA osy. Převzato z review (Spiga et al., 2014). Upřesněno v textu.

ACTH v ZF v kůře nadledvin stimuluje k produkci a sekreci glukokortikoidních hormonů, tedy i kortizolu (Dallman et al., 1987; Dallman et al., 1973). Nárůst hladiny GC spouští zpětnovazebnou regulaci, při které po dosažení určité prahové koncentrace v krvi dochází k inhibici aktivity HPA osy (Evanson et al., 2010). Po uvolnění do krevního oběhu se GC distribuují do různých cílových orgánů, jako jsou játra, mozek, srdce a cévy, kde vykonávají své metabolické a kardiovaskulární účinky (Basarrate et al., 2024).

Vliv SCN v regulaci HPA osy hraje důležitou roli, tedy i v rytmickém uvolňování ACTH a GC sekreci. Při ablaci SCN dochází k neschopnosti obnovení denních rytmů ACTH a GC (Abe et al., 1979). Když však byl křečkům s lézí transplantován štěp SCN, došlo k obnovení cirkadiánní rytmicity v lokomoci, avšak rytmus GC obnoven nebyl. Z toho vyplývá důležitost přímého synaptického propojení ke kontrole HPA osy (Meyer-Bernstein et al., 1999).

SCN ovlivňuje ultradiánní rytmus sekrece GC, charakterizovaný pulzním uvolňováním GC přibližně jednou za hodinu (Jasper et al., 1991). Plazmatické hodiny ACTH rovněž vykazují pulzní sekreci, která obecně předchází pulzům GC a sleduje podobný denní vzorec, i když charakteristiky pulzů

(např. jejich amplituda či přesné načasování) nemusí být vždy dokonale synchronní (Carnes et al., 1986). Zajímavým zjištěním je, že striktní závislost pulzů GC na bezprostředně předcházejících pulzech ACTH není absolutní (Lilley et al., 2012). To naznačuje aktivní roli samotných nadledvin, jejichž dříve popsané vnitřní hodiny modulují citlivost na ACTH během dne. Efektivita ACTH jako primárního spouštěče sekrece GC tak není konstantní. Podporují to i *in vitro* studie ukazující schopnost ACTH resetovat adrenální rytmus (Yoder et al., 2014). Přestože téměř ve všech periferních tkáních dochází ke kontrole hodin vlivem GC, centrální řídicí hodiny v SCN mozku zůstávají těmito účinky nedotčeny. Tato odolnost SCN vůči GC je dána tím, že neurony SCN neexprimují GR, tudíž cirkadiální rytmy GC nemají vliv na SCN (Balsalobre et al., 2000).

Eferentní dráha, jež vede ze SCN do PVN v hypothalamu, synchronizuje nadledvinové hodiny regulující citlivost nadledvin na rytmickou stimulaci ACTH v závislosti na denní době. Typický denní profil sekrece ACTH a kortizolu zahrnuje maximum krátce po ránu, postupné snižování přes den, nejnižší aktivitu v období kolem půlnoci a výrazný nárůst v pozdním spánku, který obnovuje ranní maximum. Opačně je tomu u nočních živočichů (viz Obr. 3B) (Balsalobre et al., 2000; Leproult et al., 1997; Weitzman et al., 1971). Eferentních přímých drah mezi SCN a medioparvocelulární zóny (mpPVN) v hypothalamu, kde se nacházejí neurony exprimující AVP a CRH, však není mnoho (Sawchenko et al., 1984; Vrang et al., 1995). SCN ovšem nepůsobí izolovaně a nepřímou kontrolují produkci ACTH tím, že inervují okolní neurony subparaventriculární zóny (subPVZ) a dorzomediálního jádra hypothalamu (DHM). Tyto struktury jsou dále propojeny s neurony CRH a AVP v PVN, a přenášejí signály i do jiných částí mozku (Horst & Luiten, 1986) *(shrnutí v Buijs, Van Eden, et al., 2003). Díky tomuto propojení může SCN řídit cirkadiální rytmy v různých částech mozku současně. I přesto, že SCN výrazně ovlivňuje denní rytmus sekrece ACTH a kortikosteroidů, přímé anatomické spojení mezi SCN a CRH neurony v PVN nebylo potvrzeno. Studie ukázala, že vlákna SCN kontaktují především oblasti přilehlé k paraventriculární části PVN, nikoliv samotné CRH neurony (Buijs, Markman, et al., 1993).

Experimenty ukázaly, že po odstranění SCN u potkanů (nočních živočichů) dochází ke zvýšení sekrece kortikosteronu, zejména během jejich klidové fáze (během dne). To naznačuje, že SCN za normálních okolností inhibuje sekreci kortikosteronu během klidové periody (Buijs, Kalsbeek, et al., 1993). Ačkoliv SCN řídí rytmus HPA osy u všech savců, mechanismy zajišťující vrchol sekrece na začátku aktivní fáze se mohou lišit mezi nočními a denními druhy. Například signální molekuly jako hypothalamický vazopresin (AVP), ovlivňované SCN, mohou mít protichůdné účinky na výsledný rytmus kortikosteronu u nočních ve srovnání s denními druhy, což přispívá k jejich opačnému fázování rytmu (Kalsbeek et al., 2008). Jedním ze zprostředkovatelů inhibice HPA osy je AVP, který jako neurotransmitter vykazuje denní rytmus uvolňování v mozkomíšním moku a v oblastech SCN. AVP

pravděpodobně inhibuje sekreci kortikosteroidů nepřímo – regulací aktivity neuronů v PVN a DHM, které dále ovlivňují CRH neurony (Buijs, Markman, et al., 1993; Reppert et al., 1981).

Zároveň díky jeho uvolňování z neuronů mpPVN do mediální eminence napomáhá stimulaci sekrece ACTH (Kalsbeek et al., 2008), čímž formuje celkový denní profil GC (Kalsbeek et al., 1992, 1996). Další možnost inhibice HPA osy je existence lokálních cirkadiánních mechanismů v PVN a hypofýze (Girotti et al., 2009).

4.2 Autonomní nervový systém a lokální nadledvinový pacemaker

HPA osa není jediným prostředkem, jak SCN reguluje cirkadiánní změny aktivity nadledvin (Ueyama et al., 1999). V periferních orgánech a tkáních, včetně nadledvin, existují také autonomní cirkadiánní hodiny (Andrews, 1971; Andrews et al., 1964) a srdci (Tharp et al., 1965). SCN je koordinátorem všech těchto autonomních periferních hodin (Yamazaki et al., 2000).

Pro cirkadiánní rytmus GC nemusí být vždy pravidelné uvolňování CRH a ACTH klíčové, i u potkanů, kteří byli podrobena hypofyzektomii a mají implantovány peletky uvolňující ACTH, přetrvává rytmus GC v plasmě (Ottenweller et al., 1982). Tyto a dříve zmíněné pokusy naznačují, že pro udržení stabilního adrenálního rytmu je zapotřebí další regulační mechanismus.

Alternativní cestou pro regulaci je nervové propojení SCN a nadledvin skrze autonomní nervový systém (Ueyama et al., 1999). Dle pokusu s využitím transneuronálního retrográdního sledování transportu viru bylo zjištěno, že jednou z možností přenosu cirkadiánního signálu je dráha vedoucí z SCN, prostřednictvím preautonomních neuronů PVN, dostávají signál ze SCN pomocí vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP) nebo AVP (Buijs et al., 1999). Dráha pak vede do IML a následně do nadledvin prostřednictvím splanchnického nervu (Stevens, 2006).

Sympatická inervace umožňuje rychlý přenos vnějších světelných podnětů přes SCN do nadledvin, což u myši během subjektivní noci zvyšuje uvolňování GC, avšak hladiny ACTH zůstávají nezměněné, to poukazuje na nezávislost aktivity osy HPA (Ishida et al., 2005). Světelný signál zvyšuje aktivitu nadledvinové inervace pouze při neporušeném SCN, zatímco denervace nadledvin zabraňuje v uvolňování kortikosteronu po světelné stimulaci, jelikož ruší fotickou indukci hodinového genu PER1 v nadledvinách (Ishida et al., 2005; Nijima et al., 1993). Dalším důkazem nezávislosti dráhy na HPA ose je opožděná sekrece GC během krátkého dne ve srovnání s jejich rychlým uvolňováním při stresové reakci (Ishida et al., 2005). Tento proces navíc nezávisí na syntéze GC, ani na lokálních hodinách v buňkách kůry nadledvin, které je produkují (Chung et al., 2017).

Dalším faktorem podílejícím se na regulaci cirkadiánních GC rytmů je samotný lokální nadledvinový oscilátor, který je synchronizovaný za pomoci splachnické inervace (Ulrich-Lai et al., 2006). Ten reguluje denní variabilitu v citlivosti nadledvin na ACTH společně se SCN, a tím i cirkadiánní sekreci GC. Zároveň nadledviny reagují nejintenzivněji na ACTH právě v době, kdy je jeho hladina v oběhu nejvyšší. Tím mohou regulovat cirkadiánní složku stresové reakce, energetické homeostázy, rovnováhy minerálů a reprodukce (Dallman et al., 1978; Ishida et al., 2005; Oster et al., 2006). Periferní hodiny v nadledvinách hrají důležitou roli mezi ostatními, vzhledem k tomu že se kortikoidy účastní synchronizace většiny periferních oscilátorů a řídí tak metabolické rytmy, ledvin, mozku a jater (Yamazaki et al., 2000).

4.3 Regulace na úrovni periferních hodin v nadledvině

K vzájemnému ovlivnění systému regulujícího denní rytmy a stresové odpovědi dochází v periferních tkáních. Některé hodinové geny taktéž obsahují promotory s GRE např. PER2, REV-ERB α , díky kterým mohou GC ovlivňovat jejich expresi (Cheon et al., 2013; Zheng et al., 2023). PER1 ve svém promotoru obsahuje jak GRE elementy, tak i E-box, tudíž je schopen reagovat jak na vazbu BMAL1/CLOCK, tak i na vazbu GR (Conway-Campbell et al., 2010). Díky GRE v promotoru PER1, které jsou funkční u myši, je gen PER1 schopen zprostředkovat expresi mRNA pod vlivem GC v orgánech jako jsou játra, ledviny a srdce (Burioka et al., 2007). CRY proteiny jsou schopné svou interakcí s C-koncem GR změnit jeho transkripční schopnost a při jejich nedostatku u myši způsobují represi GR. Myši, které postrádají geny pro tyto kryptochromy mají narušenou HPA osu a jaterní metabolismus, což vede k metabolickým poruchám, jako je intolerance glukózy a zvýšená produkce GC (Lamia et al., 2011).

Komplex CLOCK/BMAL1 se fyzicky váže C-terminální částí CLOCK proteinu na GR v jeho ligand-vazebné oblasti, což vede k omezení aktivity GR při přepisování genů spojených se stresovou odpovědí. Tento mechanismus je dále posílen histon-acetyl-transferázovou aktivitou CLOCK, která prostřednictvím acetylace lyzinových klastrů v „hinge“ oblasti GR modifikuje jejich afinitu k GRE, čímž oslabuje expresi genů (Nader et al., 2009). Dysfunkce komplexu CLOCK/BMAL1 vede k narušení regulace glukózové homeostázy a oslabení reakce na hypoglykémii, což může vést k rozvoji metabolických poruch (Rudic et al., 2004).

V kultivovaných fibroblastech byl dokázán další regulační mechanismus, kdy mezi GR a hodinovým systémem dochází k vzájemné regulaci na úrovni proteinu. V cytosolu buňky interagují proteiny REV-ERB α , HSP90 a GR, přičemž REV-ERB α se váže na C-terminální doménu a GR na N-terminální doménu HSP90 a v závislosti na fázi hodin se distribuují rozdílně mezi jádrem a cytosolem

(Gibbs et al., 2012). Kromě své negativní role v mechanismu cirkadiálních hodin se REV-ERB α podílí také na regulaci tvorby tukové tkáně (Le Martelot et al., 2009), diferenciaci myoblastů (Mayeuf-Louchart et al., 2017) a metabolismu jater (Cho et al., 2012)

5 Působení glukokortikoidů na cirkadiální hodiny

Bylo dokázáno, že samotné GC zpětně ovlivňují periferní cirkadiální hodiny, jelikož jsou schopné synchronizovat expresi zhruba 60 % cirkadiálního transkriptomu, tím že řídí transkripční kaskády. Toho dosahují tím, že ačkoliv jsou stále pod vlivem centrálních hodin, nepřímo regulují expresi klíčových hodinových genů (*Per1*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1*, *Dbp*) a přímo působí na diverzifikovanou škálu následných cílů v periferních tkáních (Reddy et al., 2007).

Ve studii bylo dokázáno, že podání GC prednisolonu u lidí zvyšuje expresi hodinového genu PER1 v buňkách periferní krve, a to jak *in vitro*, tak i *in vivo*. Výrazně přitom nemění hladiny jiných genů jako PER2 nebo CLOCK, což naznačuje specifický účinek právě na PER1 (Fukuoka et al., 2005). Další studie ukázala, že pro udržení rytmu hodinových genů v některých částech mozku (např. amygdala) je důležitý rytmický průběh GC během dne. Pokud se GC podávaly bez rytmu (např. stálá dávka), rytmicita exprese genů zmizela. Naproti tomu, když byl zachován jejich přirozený denní cyklus, rytmus se obnovil (Segall et al., 2006).

Kromě GRE se v rámci GC regulace cirkadiálních genů v hepatocytárních jádrech vyskytuje klíčový transkripční faktor HNF4A, který má pod kontrolou většinu jaterního transkriptomu (Reddy et al., 2007). Reguluje řadu metabolických cest, mezi něž patří ureageneze, produkce sérových proteinů a aktivity genů cytochromu P450. Dysfunkce tohoto transkripčního faktoru přispívá k patogenezi diabetu mellitu 2. typu (Inoue et al., 2002; Odom et al., 2004). HNF4A nese ve své sekvenci intronové kanonické E-boxy na které cílí komplex CLOCK/BMAL1 a také obsahuje několik GRE sekvencí. Díky těmto sekvencím podléhá cirkadiální a glukokortikoidní kontrole (Reddy et al., 2007).

Zamýšlelo se, že stres z omezeného přístupu k potravě (restricted feeding, RF) může vést ke zvýšení hladin GC, které by mohli působit jakožto signál pro posun periferních hodin. Tato teorie však potvrzena nebyla, přestože RF hladiny GC zvyšuje, tyto změny pravděpodobně nejsou hlavním signálem, který by posouval cirkadiální hodiny v játrech (Stokkan et al., 2001).

6 Poruchy cirkadiánních rytmů glukokortikoidů

Denní rytmus GC hraje roli u různých onemocnění spojených s jejich abnormálními hladinami. U těchto pacientů je rytmicitata GC často narušena, což může vést k výrazným problémům souvisejícím s dysfunkcí cirkadiánního systému (So et al., 2009). Udržování pravidelného 24hodinového rytmu je zásadní předpoklad dobrého zdravotního stavu, proto práce na směny může vést k zvýšenému riziku různých onemocnění, mezi něž patří metabolické a kardiovaskulární choroby, či neuropsychiatrické poruchy (Champaneri et al., 2012; Ljoså et al., 2011; Scheer et al., 2009). Není však vždy jasné, jestli je narušení GC rytmu důsledkem či příčinou. Proto správné porozumění regulace a funkce GC je zásadní pro léčbu onemocnění jimi způsobenými.

6.1 Cushingův syndrom a adrenální insuficience

Cushingův syndrom, je závažné, i když relativně vzácné, endokrinní onemocnění způsobené chronickým nadbytkem GC (Clayton et al., 2011). Diagnóza tohoto syndromu může být náročná, mimo jiné i kvůli překrývajícím se symptomům s jinými stavy a potřebě pečlivého biochemického testování (Nieman et al., 2008). Přesné epidemiologické údaje, zejména pro vzácnější formy, mohou být také omezené (Etxabe & Vazquez, 1994). Z hlediska příčiny se Cushingův syndrom dělí na dvě hlavní kategorie: ACTH-dependentní a ACTH-independentní (Li et al., 2022). U ACTH-dependentních forem je nadprodukce kortizolu způsobena nadměrnou stimulací nadledvin vysokými hladinami ACTH. Nejčastější endogenní příčinou je adenom hypofýzy produkující ACTH. Naopak u ACTH-independentních forem produkují nadledviny kortizol autonomně, nezávisle na ACTH, jehož hladiny jsou typicky potlačené zpětnou vazbou (Li et al., 2022; Lindholm et al., 2001). Mezi hlavní aspekty u pacientů s Cushingovým syndromem je silně pulzující sekrece kortizolu a ACTH a snížený poměr kortizolu vůči ACTH, jelikož nadledviny reagují méně citlivě na ACTH. Vzhledem k tomu, že diurnální rytmus uvolňování kortizolu zůstal ve studii zachován jen u některých pacientů, dochází také k deregulaci jejich cirkadiánní kontroly (van den Berg et al., 1995). Většina pacientů s hyperkortizolismem má zvýšené riziko poruchy metabolismu glukózy, častokrát vedoucí k diabetes mellitus 2, dále k hypertenzi, dyslipidemii (Faggiano et al., 2003), ateroskleróze a osteoporóze (Kim et al., 2018; Neary et al., 2013). Nejčastější příčinou úmrtí však bývá hlavně kardiovaskulární onemocnění, jako je infarkt či mrtvice (Lindholm et al., 2001). Při včasné a účinné léčbě může dojít k výraznému zlepšení prognózy, ačkoliv i nadále mohou přetrvávat zdravotní komplikace. Jako hlavní metoda léčby se využívá transsfenoidní operace hypofýzy, adrenalectomie, popřípadě radioterapie v případě neúspěchu předešlých metod (Lindholm et al., 2001).

Opačnou diagnózou ke Cushingovu syndromu je adrenální insufice (AI), při které nadledviny nevytvářejí dostatek GC. Mezi její příčiny patří Addisonova choroba, kdy dochází k autoimunitnímu zničení kůry nadledvin a může být doprovázen i dalšími autoimunitními poškození endokrinního systému. Dalšími příčinami může být vrozená hyperplazie nadledvin doprovázená nesprávnou produkcí steroidních hormonů, tuberkolózou nebo určitými onemocněními hypofýzy. Mezi důsledky insufice patří náchylnost na stres, hypoglykemie, hypotenze, přehnaná imunitní odpověď a nespočet psychických problémů (Anglin et al., 2006; Dunlop, 1963; Giebels et al., 2014).

Jak hyperkortizolismus, tak hypokortizolismus jsou spojeny s poruchami cirkadiálního rytmu, které mohou zahrnovat problémy se spánkem, únavu během aktivní části dne a kognitivními poruchami (Landgraf et al., 2014; Pasquali et al., 2006).

6.2 Chronický únavový syndrom

Další diagnózou spojenou s nefunkčností cirkadiálního GC rytmu, je chronický únavový syndrom (z angl. chronic fatigue syndrome, CFS) neboli myalgická encefalomyelitida (Hornig et al., 2015; Jerjes et al., 2005). Touto nemocí se rozumí multisystémové neuroimunitní onemocnění (viz níže). Pojí se s ním dlouhotrvající únava, kterou odpočinek nijak nelepší a při zátěži, ať už fyzické či psychické, se zhoršuje. Dále problémy s krátkodobou pamětí a koncentrací, bolestí svalů, kostí, hlavy a v krku (Jason et al., 1999). U pacientů většinou dochází k deregulaci neuroendokrinního (Jerjes et al., 2005), autonomního (Yamaguti et al., 2013) a imunitního systému (Hornig et al., 2015) a poruchami energetického metabolismu (Tomas et al., 2017). Výzkumy u pacientů ukazují na změny v expresi cirkadiálních genů, jež byly dokázané změnami v aktivitě a teplotě (Cambras et al., 2018). U lidí trpících CFS byla dále zjištěna autoimunitní dysfunkce hypothalamu a hypofýzy, která způsobuje hypofunkci HPA osy, a tedy i sníženou produkci ACTH a kortizolu (De Bellis et al., 2021). Předpokládá se však, že hypokortizolismus je také částečně způsoben vlivem nedostatku spánku, pohybu a stresu (Roberts et al., 2004; Tak et al., 2011). Ačkoliv bylo prokázáno, že podávání kortizolu pacientům trpících CFS může vést k zmírnění některých symptomů a zlepšení kvality života, není tato léčba úplně podporována, jelikož pomáhá pouze úzkému spektru pacientů a není znám účinek dlouhodobého podávání (Nijhof et al., 2014).

6.3 Sociální vlivy narušující cirkadiální GC rytmy

V dnešní době pracuje stále více lidí s nepřirozenými denními rutinami, hlavně kvůli rostoucí poptávce po nepřetržitém provozu v odvětvích jako jsou zdravotnictví, průmyslová výroba, logistika nebo služby. S tím souvisí závažné zdravotní problémy způsobené dlouhodobým narušováním vnitřních cirkadiálních rytmů, jako jsou práce na směny, jet lag, poruchy spánku a špatně načasované stravování (Scheer et al., 2009; Segawa et al., 1987). U lidí pracujících na směny dochází často k narušení cirkadiálního rytmu kortizolu, což svědčí o deregulaci osy HPA. Typicky bývá pozorována nižší ranní odpověď kortizolu, tedy jeho nižší vrchol po probuzení, přičemž tyto změny rytmu mohou přetrvávat i během dnů volna (Brum et al., 2022). Dále tito lidé často trpí metabolickým syndromem, což je soubor metabolických poruch, které společně zvyšují riziko diabetu mellitu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění, dyslipidémie a obezity (Logan et al., 2012; Scheer et al., 2009). Ačkoliv je metabolický syndrom odlišný od Cushingova syndromu (který je způsoben výrazným nadbytkem kortizolu), sdílí s ním některé rysy, jako je inzulínová rezistence či obezita. K rozvoji těchto metabolických poruch mohou přispívat jemnější změny v regulaci HPA osy nebo změny v lokální tkáňové aktivitě kortizolu, například prostřednictvím enzymu 11 β -HSD1 (Walker, 2006). Je tedy pravděpodobné, že chronické narušení cirkadiálního rytmu GC oslabuje schopnost organismu adaptovat se na změny v prostředí, což může vést k rozvoji patologických následků.

Chronický stres nebo dlouhodobě zvýšená hladina GC mohou vést ke změnám v hipokampu, což souvisí s poruchami paměti, učením, depresí a úzkostí (Bremner et al., 2004; Kaymak et al., 2010). Hypokortizolismus, zároveň se zvýšenou citlivostí HPA osy a silnou negativní vazbou kortizolu, je často pozorován u pacientů s PTSD (posttraumatická stresová porucha, z angl. post-traumatic stress disorder) (Yehuda et al., 1993). Oproti tomu lidé trpící depresí vykazují hyperaktivitu HPA osy způsobenou poruchou negativní zpětné vazby a rovněž i vyššími hladinami cirkulujícího kortizolu s jeho ploššími denními rytmy (Jarcho et al., 2013). U pacientů trpících sezónní afektivní poruchou (z angl. seasonal affective disorder, SAD) můžeme také sledovat fázově zpožděné cirkadiální rytmy a jejich nízkou amplitudu, která koreluje s nízkými výkyvy kortizolu (Avery et al., 1997). V této souvislosti stojí za zmínku, že manické epizody bipolární poruchy souvisí s fázovým předstihem (posunem dopředu) v cirkadiálních rytmech, jako je denní profil slinného kortizolu a rytmus exprese hodinových genů. Naopak, depresivní epizody u téže poruchy jsou spojeny s fázovým zpožděním (posunem dozadu) těchto rytmů (Moon et al., 2016).

6.4 Zdravotní důsledky polymorfismů genu pro glukokortikoidní receptor

Na predispozici pro metabolické poruchy se podílí také polymorfismy GR, které ovlivňují jejich citlivosti na GC. V *in vivo* studii bylo prokázáno, že polymorfismus ER22/23EK zapříčiňuje zvýšenou

rezistenci vůči kortizolu způsobenou sníženou transkripční aktivitou (Raef et al., 2008). U nositelů tohoto polymorfismu byl zpozorován příznivější metabolický profil, související se sníženou pravděpodobností vzniku kardiovaskulárních onemocnění, diabetu 2. typu, nízkými hladinami cholesterolu a dlouhověkostí u mužů (Van Rossum, Feelders, et al., 2004; Van Rossum, Voorhoeve, et al., 2004). Naopak se zvýšenou citlivostí na GC se pojí polymorfismy N363S a BclI, které mají oproti ER22/23EK spíše opačný efekt, převážně spojený se zvýšeným rizikem obezity (Huizenga et al., 1998; Weaver et al., 1992). Avšak tento polymorfismus současně působí projektivně a snižuje riziko vzniku revmatoidní artritidy (Van Oosten et al., 2010).

7 Závěr

Glukokortikoidní hormony a cirkadiánní systém jsou dva úzce propojené regulační mechanismy, jejichž vzájemné působení je nezbytné pro vnitřní organizaci a adaptaci organismu na střídání dne a noci. Glukokortikoidy nejsou pouze konečným produktem reakce na stres, ale také hlavním výstupním signálem centrálních hodin SCN, které přispívají k synchronizaci periferních rytmů v jednotlivých orgánech a tkáních.

Nejnovější poznatky ukazují, že oba tyto systémy spolu komunikují jak pomocí hormonálních mechanismů, tak i prostřednictvím autonomního nervového systému. Navíc nadledviny mají vnitřní cirkadiánní hodiny, které řídí cyklus jejich citlivosti k ACTH. Samotné glukokortikoidy mezitím také ovlivňují expresi genů cirkadiánních hodin, a přispívají tak k jemnému vyladění rytmické aktivity v buňkách nezávisle na centrálních hodinách.

Narušení této rovnováhy může být škodlivé. Chronický stres, narušení spánku, změna načasování příjmu potravy nebo práce na směny mohou vést k deregulaci osy HPA a cirkadiánního systému a podílejí se na vzniku metabolických onemocnění, onemocnění imunitního systému nebo neuropsychiatrických onemocnění.

Znalost mechanismů vzájemné regulace glukokortikoidů a cirkadiánních hodin má tedy základní biologický i klinický význam. Přesné načasování farmakologické léčby, tzv. chronoterapie, by mohlo v budoucnu hrát významnou roli v terapii onemocnění souvisejících s narušenými biologickými rytmy.

8 Použitá literatura

- Abe, K., Kroning, J., Greer, M. A., & Critchlow, V. (1979). Effects of Destruction of the Suprachiasmatic Nuclei on the Circadian Rhythms in Plasma Corticosterone, Body Temperature, Feeding and Plasma Thyrotropin. *Neuroendocrinology*, *29*(2), 119–131.
- Abrahamson, E. E., Leak, R. K., & Moore, R. Y. (2001). The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal. *NeuroReport*, *12*(2).
- 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.
- 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.
- Andrews, R. V. (1971). Circadian rhythms in adrenal organ cultures. *Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch*, *117*(1).
- Andrews, R. V., & Edgar Folk, G. (1964). Circadian metabolic patterns in cultured hamster adrenal glands. *Comparative Biochemistry And Physiology*, *11*(4).
- Anglin, R. E., Rosebush, P. I., & Mazurek, M. F. (2006). The neuropsychiatric profile of Addison's disease: Revisiting a forgotten phenomenon. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *18*(4), 450–459.
- Arakane, F., King, S. R., Du, Y., Kallen, C. B., Walsh, L. P., Watari, H., Stocco, D. M., & Strauss, J. F. (1997). Phosphorylation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) modulates its steroidogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*, *272*(51), 32656–32662.
- Avery, D. H., Dahl, K., Savage, M. V., Brengelmann, G. L., Larsen, L. H., Kenny, M. A., Eder, D. N., Vitiello, M. V., & Prinz, P. N. (1997). Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Biological Psychiatry*, *41*(11), 1109–1123.
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., Schutz, G., & Schibler, U. (2000). Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, *289*(5488).
- *Barret, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2016). Ganong, Wf - Review of Medical Physiology. In *Deutsche Medizinische Wochenschrift*.
- Basarrate, S., Monzel, A. S., Smith, J. L. M., Marsland, A. L., Trumpff, C., & Picard, M. (2024). Glucocorticoid and Adrenergic Receptor Distribution Across Human Organs and Tissues: A Map for Stress Transduction. *Psychosomatic Medicine*, *86*(2), 89–98.

- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G., Newcomer, J. W., & Charney, D. S. (2004). Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biological Psychiatry*, *55*(8), 811–815.
- Brown, S. A., Zimbrunn, 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.
- Brum, M. C. B., Senger, M. B., Schnorr, C. C., Ehlert, L. R., & Da Costa Rodrigues, T. (2022). Effect of night-shift work on cortisol circadian rhythm and melatonin levels. *Sleep Science*, *15*(2), 143–148.
- Buijs, R. M., Kalsbeek, A., Van der Woude, T. P., Van Heerikhuize, J. J., & Shinn, S. (1993). Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *Brain Research*, *580*(1-2), pp. 62-67
- Buijs, R. M., La Fleur, S. E., Wortel, J., Van Heyningen, C., Zuiddam, L., Mettenleiter, T. C., Kalsbeek, A., Nagai, K., & Nijima, A. (2003). The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *464*(1), 36–48.
- Buijs, R. M., Markman, M., Nunes-Cardoso, B., Hou, Y. -X, & Shinn, S. (1993). Projections of the suprachiasmatic nucleus to stress-related areas in the rat hypothalamus: A light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, *335*(1), 42–54.
- *Buijs, R. M., Van Eden, C. G., Goncharuk, V. D., & Kalsbeek, A. (2003). CIRCADIAN AND SEASONAL RHYTHMS The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *Journal of Endocrinology*, *177*, 17–26.
- Buijs, R. M., Wortel, J., Heerikhuize, J. J. Van, Feenstra, M. G. P., Horst, G. J. Ter, Romijn, H. J., & Kalsbeek, A. (1999). Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *European Journal of Neuroscience*, *11*(5), 1535–1544.
- Bunger, M. K., Wilsbacher, L. D., Moran, S. M., Clendenin, C., Radcliffe, L. A., Hogenesch, J. B., Simon, M. C., Takahashi, J. S., & Bradfield, C. A. (2000). Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, *103*(7), 1009–1017.
- Burioka, N., Fukuoka, Y., Takata, M., Endo, M., Miyata, M., Chikumi, H., Tomita, K., Kodani, M., Touge, H., Takeda, K., Sumikawa, T., Yamaguchi, K., Ueda, Y., Nakazaki, H., Suyama, H., Yamasaki, A., Sano, H., Igishi, T., & Shimizu, E. (2007). Circadian Rhythms in the CNS and Peripheral Clock Disorders: Function of Clock Genes: Influence of Medication for Bronchial Asthma on Circadian Gene. *Journal of Pharmacological Sciences*, *103*(2), 144–149.
- Buttgereit, F., Mehta, D., Kirwan, J., Szechinski, J., Boers, M., Alten, R. E., Supronik, J., Szombati, I., Romer, U., Witte, S., & Saag, K. G. (2013). Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(2), 204–210.

- Cambras, T., Castro-Marrero, J., Zaragoza, M. C., Díez-Noguera, A., & Alegre, J. (2018). Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *PLOS ONE*, *13*(6), e0198106.
- 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.
- Carnes, M., Brownfield, M. S., Kalin, N. H., Lent, S., & Barksdale, C. M. (1986). Episodic secretion of ACTH in rats. *Peptides*, *7*(2), 219–223.
- Champaneri, S., Xu, X., Carnethon, M. R., Bertoni, A. G., Seeman, T., Roux, A. D., & Golden, S. H. (2012). Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism*, *61*(7), 986–995.
- Chellappa, S. L., Morris, C. J., & Scheer, F. A. J. L. (2020). Circadian misalignment increases mood vulnerability in simulated shift work. *Scientific Reports 2020 10:1*, *10*(1), 1–10.
- Cheon, S., Park, N., Cho, S., & Kim, K. (2013). Glucocorticoid-mediated Period2 induction delays the phase of circadian rhythm. *Nucleic Acids Research*, *41*(12), 6161–6174.
- Cho, H., Zhao, X., Hatori, M., Yu, R. T., Barish, G. D., Lam, M. T., Chong, L. W., Ditacchio, L., Atkins, A. R., Glass, C. K., Liddle, C., Auwerx, J., Downes, M., Panda, S., & Evans, R. M. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature 2012 485:7396*, *485*(7396), 123–127.
- Choi, D., Kang, W., Park, S., Son, B., & Park, T. (2023). Identification of Glucocorticoid Receptor Target Genes That Potentially Inhibit Collagen Synthesis in Human Dermal Fibroblasts. *Biomolecules*, *13*(6), 978.
- *Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*, *267*(9), 1244–1252.
- Chung, B. C., Matteson, K. J., Voutilainen, R., Mohandas, T. K., & Miller, W. L. (1986). Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *83*(23), 8962–8966.
- Chung, S., Lee, E. J., Cha, H. K., Kim, J., Kim, D., Son, G. H., & Kim, K. (2017). Cooperative roles of the suprachiasmatic nucleus central clock and the adrenal clock in controlling circadian glucocorticoid rhythm. *Scientific Reports*, *7*.
- Clayton, R. N., Raskauskiene, D., Reulen, R. C., & Jones, P. W. (2011). Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(3), 632–642.
- Cole, T. J., Blendy, J. A., Monaghan, A. P., Kriegstein, K., Schmid, W., Aguzzi, A., Fantuzzi, G., Hummler, E., Unsicker, K., & Schütz, G. (1995). Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes & Development*, *9*(13), 1608–1621.

- Conway-Campbell, B. L., Sarabdjitsingh, R. A., McKenna, M. A., Pooley, J. R., Kershaw, Y. M., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., & Lightman, S. L. (2010). Glucocorticoid Ultradian Rhythmicity Directs Cyclical Gene Pulsing of the Clock Gene *Period 1* in Rat Hippocampus. *Journal of Neuroendocrinology*, *22*(10), 1093–1100.
- *Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *335*(1), 2–13.
- Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., Ronda, J. M., Silva, E. J., Allan, J. S., Emens, J. S., Dijk, D. J., & Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, *284*(5423).
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Cascio, C. S., Darlington, D. N., Jacobson, L., & Levin, N. (1987). Regulation of ACTH Secretion: Variations on a Theme of B. *Recent Progress in Hormone Research*, *43*, 113–173.
- Dallman, M. F., Engeland, W. C., Rose, J. C., Wilkinson, C. W., Shinsako, J., & Siedenburg, F. (1978). Nycthemeral rhythm in adrenal responsiveness to ACTH.
- Dallman, M. F., & Jones, M. T. (1973). Corticosteroid Feedback Control of ACTH Secretion: Effect of Stress-Induced Corticosterone Secretion on Subsequent Stress Responses in the Rat. *Endocrinology*, *92*(5), 1367–1375.
- Damiola, F., Le Minli, 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.
- Dardente, H., Klosin, P., Caldelas, I., Pévet, P., & Masson-Pévet, M. (2002). Phenotype of *Per1*- and *Per2*-expressing neurons in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal rodent (*Arvicanthis ansorgei*): Comparison with a nocturnal species, the rat. *Cell and Tissue Research*, *310*(1), 85–92.
- De Bellis, A., Bellastella, G., Pernice, V., Cirillo, P., Longo, M., Maio, A., Scappaticcio, L., Maiorino, M. I., Bellastella, A., Esposito, K., & Montoya, J. G. (2021). Hypothalamic-Pituitary Autoimmunity and Related Impairment of Hormone Secretions in Chronic Fatigue Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(12), e5147–e5155.
- *Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2009). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, *72*(Volume 72, 2010), 517–549.
- Dieterich, A., Srivastava, P., Sharif, A., Stech, K., Floeder, J., Yohn, S. E., & Samuels, B. A. (2019). Chronic corticosterone administration induces negative valence and impairs positive valence behaviors in mice. *Translational Psychiatry* *2019 9:1*, *9*(1), 1–13.
- Dunlop, D. (1963). Eight-six Cases of Addison's Disease. *British Medical Journal*, *2*(5362), 887.

- Edwards, C. R. W., Burt, D., McIntyre, M. A., De Kloet, E. R., Stewart, P. M., Brett, L., Sutanto, W. S., & Monder, C. (1988). LOCALISATION OF 11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE—TISSUE SPECIFIC PROTECTOR OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR. *The Lancet*, 332(8618), 986–989.
- Eide, E. J., Woolf, M. F., Kang, H., Woolf, P., Hurst, W., Camacho, F., Vielhaber, E. L., Giovanni, A., & Virshup, D. M. (2005). Control of mammalian circadian rhythm by CKepsilon-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Molecular and Cellular Biology*, 25(7), 2795–2807.
- Etxabe, J., & Vazquez, J. A. (1994). Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, 40(4), 479–484.
- Evanson, N. K., Tasker, J. G., Hill, M. N., Hillard, C. J., & Herman, J. P. (2010). Fast Feedback Inhibition of the HPA Axis by Glucocorticoids Is Mediated by Endocannabinoid Signaling. *Endocrinology*, 151(10), 4811–4819.
- Faggiano, A., Pivonello, R., Spiezia, S., De Martino, M. C., Filippella, M., Di Somma, C., Lombardi, G., & Colao, A. (2003). Cardiovascular Risk Factors and Common Carotid Artery Caliber and Stiffness in Patients with Cushing's Disease during Active Disease and 1 Year after Disease Remission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2527–2533.
- Fukuoka, Y., Burioka, N., Takata, M., Ohdo, S., Miyata, M., Endo, M., & Shimizu, E. (2005). Glucocorticoid administration increases hPer1 mRNA levels in human peripheral blood mononuclear cells in vitro or in vivo [1]. *Journal of Biological Rhythms*, 20(6), 550–553.
- Galigniana, M. D., Radanyi, C., Renoir, J. M., Housley, P. R., & Pratt, W. B. (2001). Evidence that the Peptidylprolyl Isomerase Domain of the hsp90-binding Immunophilin FKBP52 is Involved in Both Dynein Interaction and Glucocorticoid Receptor Movement to the Nucleus. *Journal of Biological Chemistry*, 276(18), 14884–14889.
- 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.
- George, C. L., Birnie, M. T., Flynn, B. P., Kershaw, Y. M., Lightman, S. L., & Conway-Campbell, B. L. (2017). Ultradian glucocorticoid exposure directs gene-dependent and tissue-specific mRNA expression patterns in vivo. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 439, 46–53.
- Gibbs, J. E., Blaikley, J., Beesley, S., Matthews, L., Simpson, K. D., Boyce, S. H., Farrow, S. N., Else, K. J., Singh, D., Ray, D. W., & Loudon, A. S. I. (2012). The nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(2), 582–587.
- Giebels, V., Repping-Wuts, H., Bleijenberg, G., Kroese, J. M., Stikkelbroeck, N., & Hermus, A. (2014). Severe fatigue in patients with adrenal insufficiency: Physical, psychosocial and endocrine determinants. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(3), 293–301.

- Giebultowicz, J. (2004). Chronobiology: Biological Timekeeping. *Integrative and Comparative Biology*, 44(3).
- Girotti, M., Weinberg, M. S., & Spencer, R. L. (2009). Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: System-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 296(4), 888–897.
- *Grandin, L. D., Alloy, L. B., & Abramson, L. Y. (2006). The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clinical Psychology Review*, 26(6), 679–694.
- 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).
- Guo, Y., Guettouche, T., Fenna, M., Boellmann, F., Pratt, W. B., Toft, D. O., Smith, D. F., & Voellmy, R. (2001). Evidence for a Mechanism of Repression of Heat Shock Factor 1 Transcriptional Activity by a Multichaperone Complex. *Journal of Biological Chemistry*, 276(49), 45791–45799.
- *Hammond, G. L. (1990). Molecular Properties of Corticosteroid Binding Globulin and the Sex-Steroid Binding Proteins. *Endocrine Reviews*, 11(1), 65–79.
- Harmar, A. J., Marston, H. M., Shen, S., Spratt, C., West, K. M., Sheward, W. J., Morrison, C. F., Dorin, J. R., Piggins, H. D., Reubi, J. C., Kelly, J. S., Maywood, E. S., & Hastings, M. H. (2002). The VPAC2 receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell*, 109(4).
- Hogenesch, J. B., Gu, Y. Z., Jain, S., & Bradfield, C. A. (1998). The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(10), 5474–5479.
- Hornig, M., Montoya, J. G., Klimas, N. G., Levine, S., Felsenstein, D., Bateman, L., Peterson, D. L., Gottschalk, C. G., Schultz, A. F., Che, X., Eddy, M. L., Komaroff, A. L., & Lipkin, W. I. (2015). Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Science Advances*, 1(1).
- Horst, G. J. T., & Luiten, P. G. M. (1986). The projections of the dorsomedial hypothalamic nucleus in the rat. *Brain Research Bulletin*, 16(2), 231–248.
- Hudson, W. H., Youn, C., & Ortlund, E. A. (2012). The structural basis of direct glucocorticoid-mediated transrepression. *Nature Structural & Molecular Biology* 2012 20:1, 20(1), 53–58.
- Huizenga, N. A. T. M., Koper, J. W., de Lange, P., Pols, H. A. P., Stolk, R. P., Burger, H., Grobbee, D. E., Brinkmann, A. O., de Jong, F. H., & Lamberts, S. W. J. (1998). A Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene May Be Associated with an Increased Sensitivity to Glucocorticoids in Vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(1), 144–151.

- Inoue, Y., Hayhurst, G. P., Inoue, J., Mori, M., & Gonzalez, F. J. (2002). Defective ureagenesis in mice carrying a liver-specific disruption of hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α): HNF4 α regulates ornithine transcarbamylase in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25257–25265.
- Ishida, A., Mutoh, T., Ueyama, T., Bando, H., Masubuchi, S., Nakahara, D., Tsujimoto, G., & Okamura, H. (2005). Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metabolism*, 2(5), 297–307.
- Jacobowitz, D. M., & Winsky, L. (1991). Immunocytochemical localization of calretinin in the forebrain of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 304(2), 198–218.
- Jarcho, M. R., Slavich, G. M., Tylova-Stein, H., Wolkowitz, O. M., & Burke, H. M. (2013). Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biological Psychology*, 93(1), 150–158.
- Jason, L. A., Richman, J. A., Rademaker, A. W., Jordan, K. M., Plioplys, A. V., Taylor, R. R., McCready, W., Huang, C. F., & Plioplys, S. (1999). A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 159(18), 2129–2137.
- Jasper, M. S., & Engeland, W. C. (1991). Synchronous ultradian rhythms in adrenocortical secretion detected by microdialysis in awake rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 261(5), pp. R1257-R1267
- Jerjes, W. K., Cleare, A. J., Wessely, S., Wood, P. J., & Taylor, N. F. (2005). Diurnal patterns of salivary cortisol and cortisone output in chronic fatigue syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 87(2–3), 299–304.
- 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.
- John, S., Sabo, P. J., Thurman, R. E., Sung, M. H., Biddie, S. C., Johnson, T. A., Hager, G. L., & Stamatoyannopoulos, J. A. (2011). Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nature Genetics* 2011 43:3, 43(3), 264–268.
- Kalsbeek, A., Buijs, R. M., van Heerikhuize, J. J., Arts, M., & van der Woude, T. P. (1992). Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research*, 580(1–2), 62–67.
- Kalsbeek, A., Van Heerikhuize, J. J., Wortel, J., & Buijs, R. M. (1996). A Diurnal Rhythm of Stimulatory Input to the Hypothalamo–Pituitary–Adrenal System as Revealed by Timed Intrahypothalamic Administration of the Vasopressin V1Antagonist. *Journal of Neuroscience*, 16(17), 5555–5565.
- Kalsbeek, A., Verhagen, L. A. W., Schallij, I., Foppen, E., Saboureau, M., Bothorel, B., Buijs, R. M., & Pévet, P. (2008). Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species. *European Journal of Neuroscience*, 27(4), 818–827.

- Kaymak, S. U., Demir, B., Şentürk, S., Tatar, I., Aldur, M. M., & Uluğ, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(3), 217–223.
- Kilgour, A. H. M., Semple, S., Marshall, I., Andrews, P., Andrew, R., & Walker, B. R. (2014). 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in the Brain Does Not Contribute to Systemic Interconversion of Cortisol and Cortisone in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 483.
- Kim, B. J., Kwak, M. K., Ahn, S. H., Kim, J. S., Lee, S. H., & Koh, J. M. (2018). The association of cortisol and adrenal androgen with trabecular bone score in patients with adrenal incidentaloma with and without autonomous cortisol secretion. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(10), 2299–2307.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81.
- Klein, D. C., Smoot, R., Weller, J. L., Higa, S., Markey, S. P., Creed, G. J., & Jacobowitz, D. M. (1983). Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic→ spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Research Bulletin*, 10(5), 647–652.
- Koren, L., Whiteside, D., Fahlman, Å., Ruckstuhl, K., Kutz, S., Checkley, S., Dumond, M., & Wynne-Edwards, K. (2012). Cortisol and corticosterone independence in cortisol-dominant wildlife. *General and Comparative Endocrinology*, 177(1), 113–119.
- Kotelevtsev, Y., Holmes, M. C., Burchell, A., Houston, P. M., Schmoll, D., Jamieson, P., Best, R., Brown, R., Edwards, C. R. W., Seckl, J. R., & Mullins, J. J. (1997). *1-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress*. 94, 14924–14929.
- Koukkari, W. L., & Sothorn, R. B. (2006). Introducing biological rhythms. *Introducing Biological Rhythms*, 1–655.
- 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.
- Lagadari, M., Zgajnar, N. R., Gallo, L. I., & Galigniana, M. D. (2016). Hsp90-binding immunophilin FKBP51 forms complexes with hTERT enhancing telomerase activity. *Molecular Oncology*, 10(7), 1086–1098.
- Lamia, K. A., Papp, S. J., Yu, R. T., Barish, G. D., Uhlentaut, N. H., Jonker, J. W., Downes, M., & Evans, R. M. (2011). Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature* 2011 480:7378, 480(7378), 552–556.

- Landgraf, D., McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2014). Circadian Clock and Stress Interactions in the Molecular Biology of Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, *16*(10), 1–11.
- Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Lo Sasso, G., Moschetta, A., & Schibler, U. (2009). REV-ERB α Participates in Circadian SREBP Signaling and Bile Acid Homeostasis. *PLOS Biology*, *7*(9), e1000181.
- 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.
- Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep*, *20*(10), 865–870.
- Li, Z., Zhang, C., Geng, C., & Song, Y. (2022). Metabolic profile differences in ACTH-dependent and ACTH-independent Cushing syndrome. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, *8*(1), 36–40.
- Lilley, T. R., Wotus, C., Taylor, D., Lee, J. M., & De La Iglesia, H. O. (2012). Circadian Regulation of Cortisol Release in Behaviorally Split Golden Hamsters. *Endocrinology*, *153*(2), 732–738.
- Lindholm, J., Juul, S., Jørgensen, J. O. L., Astrup, J., Bjerre, P., Feldt-Rasmussen, U., Hagen, C., Jørgensen, J., Kosteljanetz, M., Kristensen, L. Ø., Laurberg, P., Schmidt, K., & Weeke, J. (2001). Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(1), 117–123.
- Liu, C., & Reppert, S. M. (2000). GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, *25*(1).
- Ljoså, C. H., Tyssen, R., & Lau, B. (2011). Mental distress among shift workers in Norwegian offshore petroleum industry - Relative influence of individual and psychosocial work factors. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, *37*(6), 551–555.
- Logan, R. W., Zhang, C., Murugan, S., O'Connell, S., Levitt, D., Rosenwasser, A. M., & Sarkar, D. K. (2012). Chronic Shift-Lag Alters the Circadian Clock of NK Cells and Promotes Lung Cancer Growth in Rats. *The Journal of Immunology*, *188*(6), 2583–2591.
- Lowrey, P. L., Shimomura, K., Antoch, M. P., Yamazaki, S., Zemenides, P. D., Ralph, M. R., Menaker, M., & Takahashi, J. S. (2000). Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science*, *288*(5465).
- Lu, W., Meng, Q. J., Tyler, N. J. C., Stokkan, K. A., & Loudon, A. S. I. (2010). A Circadian Clock Is Not Required in an Arctic Mammal. *Current Biology*, *20*(6).
- Luisi, B. F., Xu, W. X., Otwinowski, Z., Freedman, L. P., Yamamoto, K. R., & Sigler, P. B. (1991). Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. *Nature* *1991* *352*:6335, *352*(6335), 497–505.

- Malkoski, S. P., & Dorin, R. I. (1999). *Composite Glucocorticoid Regulation at a Functionally Defined Negative Glucocorticoid Response Element of the Human Corticotropin-Releasing Hormone Gene.*
- Manna, P. R., Dyson, M. T., Eubank, D. W., Clark, B. J., Lalli, E., Sassone-Corsi, P., Zeleznik, A. J., & Stocco, D. M. (2002). Regulation of Steroidogenesis and the Steroidogenic Acute Regulatory Protein by a Member of the cAMP Response-Element Binding Protein Family. *Molecular Endocrinology*, *16*(1), 184–199.
- Mayeuf-Louchart, A., Thorel, Q., Delhaye, S., Beauchamp, J., Duhem, C., Danckaert, A., Lancel, S., Pourcet, B., Woldt, E., Boulinguez, A., Ferri, L., Zecchin, M., Staels, B., Sebti, Y., & Duez, H. (2017). Rev-erb- α regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass. *Scientific Reports 2017 7:1*, *7*(1), 1–11.
- Meyer-Bernstein, E. L., Jetton, A. E., Matsumoto, S. I., Markuns, J. F., Lehman, M. N., & Bittman, E. L. (1999). Effects of Suprachiasmatic Transplants on Circadian Rhythms of Neuroendocrine Function in Golden Hamsters (Neurosci Abstr 19:236.17, 1993). *Endocrinology*, *140*(1), 207–218.
- Miller, W. L. (2002). Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *198*(1–2), 7–14.
- Moga, M. M., Weis, R. P., & Moore, R. Y. (1995). Efferent projections of the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *359*(2), 221–238.
- Moldavan, M. G., & Allen, C. N. (2010). Retinohypothalamic tract synapses in the rat suprachiasmatic nucleus demonstrate short-term synaptic plasticity. *Journal of Neurophysiology*, *103*(5).
- Moon, J. H., Cho, C. H., Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, H., Kang, S. G., Park, Y. M., Yoon, H. K., Kim, L., Jee, H. J., An, H., Kripke, D. F., & Lee, H. J. (2016). Advanced Circadian Phase in Mania and Delayed Circadian Phase in Mixed Mania and Depression Returned to Normal after Treatment of Bipolar Disorder. *EBioMedicine*, *11*, 285–295.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, *42*(1).
- Moore, R. Y., & Klein, D. C. (1974). Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Research*, *71*(1), 17–33.
- Moore, & Speh. (1993). *GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system - ScienceDirect.*
- Morgan, S. A., Sherlock, M., Gathercole, L. L., Lavery, G. G., Lenaghan, C., Bujalska, I. J., Laber, D., Yu, A., Convey, G., Mayers, R., Hegyi, K., Sethi, J. K., Stewart, P. M., Smith, D. M., & Tomlinson, J. W. (2009). 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Regulates Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Diabetes*, *58*(11), 2506–2515.

- Mueller, M., Atanasov, A., Cima, I., Corazza, N., Schoonjans, K., & Brunner, T. (2007). Differential Regulation of Glucocorticoid Synthesis in Murine Intestinal Epithelial Versus Adrenocortical Cell Lines. *Endocrinology*, *148*(3), 1445–1453.
- Nader, N., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2009). Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications. *The FASEB Journal*, *23*(5), 1572.
- Nakajima, M., Imai, K., Ito, H., Nishiwaki, T., Murayama, Y., Iwasaki, H., Oyama, T., & Kondo, T. (2005). Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. *Science*, *308*(5720).
- Nanba, K., Chen, A. X., Turcu, A. F., & Rainey, W. E. (2016). H295R expression of melanocortin 2 receptor accessory protein results in ACTH responsiveness. *Journal of Molecular Endocrinology*, *56*(2), 69–76.
- Neary, N. M., Booker, O. J., Abel, B. S., Matta, J. R., Muldoon, N., Sinaii, N., Pettigrew, R. I., Nieman, L. K., & Gharib, A. M. (2013). Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(5), 2045–2052.
- Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., Montori, V. M., & Edwards, H. (2008). The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(5), 1526–1540.
- Nijijima, A., Nagai, K., Nagai, N., & Akagawa, H. (1993). Effects of light stimulation on the activity of the autonomic nerves in anesthetized rats. *Physiology & Behavior*, *54*(3), 555–561.
- Nijhof, S. L., Rutten, J. M. T. M., Uiterwaal, C. S. P. M., Bleijenberg, G., Kimpfen, J. L. L., & Putte, E. M. van de. (2014). The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, *42*, 199–206.
- Norris, D., & Carr, J. (2013). Vertebrate Endocrinology: Fifth Edition. In *Vertebrate Endocrinology: Fifth Edition*.
- Oakley, R. H., Whirledge, S. D., Petrillo, M. G., Riddick, N. V., Xu, X., Moy, S. S., & Cidlowski, J. A. (2021). Combinatorial actions of glucocorticoid and mineralocorticoid stress hormone receptors are required for preventing neurodegeneration of the mouse hippocampus. *Neurobiology of Stress*, *15*, 100369.
- Odom, D. T., Zizlsperger, H., Gordon, D. B., Bell, G. W., Rinaldi, N. J., Murray, H. L., Volkert, T. L., Schreiber, J., Rolfe, P. A., Gifford, D. K., Fraenkel, E., Bell, G. I., & Young, R. A. (2004). Control of Pancreas and Liver Gene Expression by HNF Transcription Factors. *Science*, *303*(5662), 1378–1381.
- O'Neill, J. S., & Reddy, A. B. (2011). Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* *2011* *469*:7331, *469*(7331), 498–503.

- Ono, D., Honma, K. ichi, Yanagawa, Y., Yamanaka, A., & Honma, S. (2019). GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian output rhythms in mice. *Communications Biology* 2019 2:1, 2(1), 1–12.
- Oster, H., Damerow, S., Kiessling, S., Jakubcakova, V., Abraham, D., Tian, J., Hoffmann, M. W., & Eichele, G. (2006). The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metabolism*, 4(2), 163–173.
- Ottenweller, J. E., & Meier, A. H. (1982). Adrenal Innervation May Be an Extrapituitary Mechanism Able to Regulate Adrenocortical Rhythmicity in Rats. *Endocrinology*, 111(4), 1334–1338.
- Pasquali, R., Vicennati, V., Cacciari, M., & Pagotto, U. (2006). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1083(1), 111–128.
- Peng, Y., Stoleru, D., Levine, J. D., Hall, J. C., & Rosbash, M. (2003). Drosophila free-running rhythms require intercellular communication. *PLoS Biology*, 1(1).
- Perreau-Lenz, S., Kalsbeek, A., Van Der Vliet, J., Pévet, P., & Buijs, R. M. (2005). In vivo evidence for a controlled offset of melatonin synthesis at dawn by the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Neuroscience*, 130(3), 797–803.
- Pezük, P., Mohawk, J. A., Wang, L. A., & Menaker, M. (2012). Glucocorticoids as Entraining Signals for Peripheral Circadian Oscillators. *Endocrinology*, 153(10), 4775–4783.
- Porcu, A., Nilsson, A., Booreddy, S., Barnes, S. A., Welsh, D. K., & Dulcis, D. (2022). Seasonal changes in day length induce multisynaptic neurotransmitter switching to regulate hypothalamic network activity and behavior. *Science Advances*, 8(35), 9867.
- 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.
- Qian, X., Droste, S. K., Lightman, S. L., Reul, J. M. H. M., & Linthorst, A. C. E. (2012). Circadian and Ultradian Rhythms of Free Glucocorticoid Hormone Are Highly Synchronized between the Blood, the Subcutaneous Tissue, and the Brain. *Endocrinology*, 153(9), 4346–4353.
- Qiao, S., Okret, S., & Jondal, M. (2009). Thymocyte-Synthesized Glucocorticoids Play a Role in Thymocyte Homeostasis and Are Down-Regulated by Adrenocorticotrophic Hormone. *Endocrinology*, 150(9), 4163–4169.
- Raef, H., Baitei, E. Y., Zou, M., & Shi, Y. (2008). Genotype–phenotype correlation in a family with primary cortisol resistance: possible modulating effect of the ER22/23EK polymorphism. *European Journal of Endocrinology*, 158(4), 577–582.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. *Science*, 247(4945).

- Rando, T. A., Bowers, C. W., & Zigmond, R. E. (1981). Localization of neurons in the rat spinal cord which project to the superior cervical ganglion. *Journal of Comparative Neurology*, *196*(1), 73–83.
- Ratka, A., Sutanto, W., Bloemers, M., & De Kloet, E. R. (1989). On the Role of Brain Mineralocorticoid (Type I) and Glucocorticoid (Type II) Receptors in Neuroendocrine Regulation. *Neuroendocrinology*, *50*(2), 117–123.
- Ray, S., Valekunja, U. K., Stangherlin, A., Howell, S. A., Sniijders, A. P., Damodaran, G., & Reddy, A. B. (2020). Circadian rhythms in the absence of the clock gene *Bmal1*. *Science*, *367*(6479), 800–806.
- Reddy, A. B., Maywood, E. S., Karp, N. A., King, V. M., Inoue, Y., Gonzalez, F. J., Lilley, K. S., Kyriacou, C. P., & Hastings, M. H. (2007). Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*, *45*(6).
- Rege, J. (2014). *The steroid metabolome and transcriptome of the human adrenal gland*.
- Reppert, S. M., Artman, H. G., Swaminathan, S., & Fisher, D. A. (1981). Vasopressin Exhibits a Rhythmic Daily Pattern in Cerebrospinal Fluid But Not in Blood. *Science*, *213*(4513), 1256–1257.
- *Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* *2002* *418*:6901, *418*(6901), 935–941.
- Reul, J. M. H. M., & De Kloet, E. R. (1985). Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505–2511.
- Ripperger, J. A., & Schibler, U. (2006). Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian *Dbp* transcription and chromatin transitions. *Nature Genetics* *2006* *38*:3, *38*(3), 369–374.
- Roberts, A. D. L., Wessely, S., Chalder, T., Papadopoulos, A., & Cleare, A. J. (2004). Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, *184*(2), 136–141.
- Roenneberg, T., Allebrandt, K. V., Meroow, M., & Vetter, C. (2012). Social jetlag and obesity. *Current Biology*, *22*(10), 939–943.
- Rozenendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997). Glucocorticoid Receptor Agonist and Antagonist Administration into the Basolateral but Not Central Amygdala Modulates Memory Storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, *67*(2), 176–179.
- Roy, S., Roy, S. J., Pinard, S., Agulleiro, M. J., Cerdá-Reverter, J. M., Parent, J. L., & Gallo-Payet, N. (2012). The C-terminal domains of melanocortin-2 receptor (MC2R) accessory proteins (MRAP1) influence their localization and ACTH-induced cAMP production. *General and Comparative Endocrinology*, *176*(2), 265–274.

- Rudic, R. D., McNamara, P., Curtis, A. M., Boston, R. C., Panda, S., Hogenesch, J. B., & FitzGerald, G. A. (2004). BMAL1 and CLOCK, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis. *PLoS Biology*, *2*(11), e377.
- Sacta, M. A., Tharmalingam, B., Coppo, M., Rollins, D. A., Deochand, D. K., Benjamin, B., Yu, L., Zhang, B., Hu, X., Li, R., Chinenov, Y., & Rogatsky, I. (2018). Gene-specific mechanisms direct glucocorticoid-receptor-driven repression of inflammatory response genes in macrophages. *ELife*, *7*.
- Sadun, A. A., Schaechter, J. D., & Smith, L. E. H. (1984). A retinohypothalamic pathway in man: light mediation of circadian rhythms. *Brain Research*, *302*(2), 371–377.
- Sakamoto, K., Nagase, T., Fukui, H., Horikawa, K., Okada, T., Tanaka, H., Sato, K., Miyake, Y., Ohara, O., Kako, K., & Ishida, N. (1998). Multitissue circadian expression of rat period homolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(42), 27039–27042.
- Saper, C. B., Loewy, A. D., Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1976). Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Research*, *117*(2), 305–312.
- Sato, T. K., Panda, S., Miraglia, L. J., Reyes, T. M., Rudic, R. D., McNamara, P., Naik, K. A., Fitzgerald, G. A., Kay, S. A., & Hogenesch, J. B. (2004). A functional genomics strategy reveals rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, *43*(4), 527–537.
- Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., & Vale, W. W. (1984). Co-expression of corticotropin-releasing factor and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons of the adrenalectomized rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *81*(6), 1883–1887.
- Schaap, J., Albus, H., VanderLeest, H. T., Eilers, P. H. C., D  t  ri, L., & Meijer, J. H. (2003). Heterogeneity of rhythmic suprachiasmatic nucleus neurons: Implications for circadian waveform and photoperiodic encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(26), 15994–15999.
- Scheer, F. A. J. L., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(11), 4453–4458.
- Scheinman, R. I., Cogswell, P. C., Lofquist, A. K., & Baldwin, A. S. (1995). Role of Transcriptional Activation of I  B   in Mediation of Immunosuppression by Glucocorticoids. *Science*, *270*(5234), 283–286.
- Segall, L. A., Perrin, J. S., Walker, C. D., Stewart, J., & Amir, S. (2006). Glucocorticoid rhythms control the rhythm of expression of the clock protein, Period2, in oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis and central nucleus of the amygdala in rats. *Neuroscience*, *140*(3), 753–757.
- Segawa, K., Nakazawa, S., Tsukamoto, Y., Kurita, Y., Goto, H., Fukui, A., & Takano, K. (1987). Peptic ulcer is prevalent among shift workers. *Digestive Diseases and Sciences*, *32*(5), 449–453.

- 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.
- Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yamamoto, S., Takekida, S., Yan, L., Tei, H., Moriya, T., Shibata, S., Loros, J. J., Dunlap, J. C., & Okamura, H. (1997). Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*, *91*(7), 1043–1053.
- So, A. Y. L., Bernal, T. U., Pillsbury, M. L., Yamamoto, K. R., & Feldman, B. J. (2009). Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(41), 17582–17587.
- *Spiga, F., Walker, J. J., Terry, J. R., & Lightman, S. L. (2014). HPA Axis-Rhythms. *Comprehensive Physiology*, *4*(3), 1273–1298.
- Stevens, R. (2006). Gray's Anatomy for Students. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, *88*(5).
- Stojadinovic, O., Sawaya, A., Pastar, I., & Tomic-Canic, M. (2013). Glucocorticoid Receptor Localizes to Adherens Junctions at the Plasma Membrane of Keratinocytes. *PLOS ONE*, *8*(4), e63453.
- 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.
- Storch, K. F., Lipan, O., Leykin, I., Viswanathan, N., Davis, F. C., Wong, W. H., & Weitz, C. J. (2002). Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* *2002* *417*:6884, *417*(6884), 78–83.
- Storch, K. F., & Weitz, C. J. (2009). Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(16), 6808–6813.
- Sujino, M., Furukawa, K., Koinuma, S., Fujioka, A., Nagano, M., Iigo, M., & Shigeyoshi, Y. (2012). Differential Entrainment of Peripheral Clocks in the Rat by Glucocorticoid and Feeding. *Endocrinology*, *153*(5), 2277–2286.
- Sun, Z., Hou, D., Liu, S., Fu, W., Wang, J., & Liang, Z. (2018). Norepinephrine inhibits the cytotoxicity of NK92-M1 cells via the β 2-adrenoceptor/cAMP/PKA/p-CREB signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, *17*(6).
- Surjit, M., Ganti, K. P., Mukherji, A., Ye, T., Hua, G., Metzger, D., Li, M., & Chambon, P. (2011). Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor. *Cell*, *145*(2), 224–241.
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1975). The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology*, *160*(1), 1–12.

- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S., & Rosmalen, J. G. M. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, *87*(2), 183–194.
- Takahashi, J. S., Ko, C. H., Yamada, Y. R., Welsh, D. K., Buhr, E. D., Liu, A. C., Zhang, E. E., Ralph, M. R., Kay, S. A., & Forger, D. B. (2010). Emergence of noise-induced oscillations in the central circadian pacemaker. *PLoS Biology*, *8*(10).
- Tharp, G. D., & Edgar Folk, G. (1965). Rhythmic changes in rate of the mammalian heart and heart cells during prolonged isolation. *Comparative Biochemistry And Physiology*, *14*(2).
- Tomas, C., Brown, A., Strassheim, V., Elson, J., Newton, J., & Manning, P. (2017). Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. *PLOS ONE*, *12*(10), e0186802.
- Triqueneaux, G., Thenot, S., Kakizawa, T., Antoch, M. P., Safi, R., Takahashi, J. S., Delaunay, F., & Laudet, V. (2004). The orphan receptor Rev-erb α gene is a target of the circadian clock pacemaker. *Journal of Molecular Endocrinology*, *33*(3), 585–608.
- 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* 2005 37:2, *37*(2), 187–192.
- Ueyama, T., Krout, K. E., Van Nguyen, X., Karpitskiy, V., Kollert, A., Mettenleiter, T. C., & Loewy, A. D. (1999). Suprachiasmatic nucleus: a central autonomic clock. *Nature Neuroscience* 1999 2:12, *2*(12), 1051–1053.
- Uhlenhaut, N. H., Barish, G. D., Yu, R. T., Downes, M., Karunasiri, M., Liddle, C., Schwalie, P., Hübner, N., & Evans, R. M. (2013). Insights into Negative Regulation by the Glucocorticoid Receptor from Genome-wide Profiling of Inflammatory Cistromes. *Molecular Cell*, *49*(1), 158–171.
- Ulrich-Lai, Y. M., Arnhold, M. M., & Engeland, W. C. (2006). Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *290*(4), 1128–1135.
- van den Berg, G., Frölich, M., Veldhuis, J. D., & Roelfsema, F. (1995). Combined amplification of the pulsatile and basal modes of adrenocorticotropin and cortisol secretion in patients with Cushing's disease: evidence for decreased responsiveness of the adrenal glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *80*(12), 3750–3757.
- Van Oosten, M. J. M., Dolhain, R. J. E. M., Koper, J. W., van Rossum, E. F. C., Emonts, M., Han, K. H., Wouters, J. M. G. W., Hazes, J. M. W., Lamberts, S. W. J., & Feelders, R. A. (2010). Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, *12*(4), 1–8.

- Van Rossum, E. F. C., Feelders, R. A., Van Den Beld, A. W., Uitterlinden, A. G., Janssen, J. A. M. J. L., Ester, W., Brinkmann, A. O., Grobbee, D. E., De Jong, F. H., Pols, H. A. P., Koper, J. W., & Lamberts, S. W. J. (2004). Association of the ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene with survival and C-reactive protein levels in elderly men. *The American Journal of Medicine*, *117*(3), 158–162.
- Van Rossum, E. F. C., Voorhoeve, P. G., Te Velde, S. J., Koper, J. W., Delemarre-Van De Waal, H. A., Kemper, H. C. G., & Lamberts, S. W. J. (2004). The ER22/23EK Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene Is Associated with a Beneficial Body Composition and Muscle Strength in Young Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(8), 4004–4009.
- VanderLeest, H. T., Houben, T., Michel, S., Deboer, T., Albus, H., Vansteensel, M. J., Block, G. D., & Meijer, J. H. (2007). Seasonal Encoding by the Circadian Pacemaker of the SCN. *Current Biology*, *17*(5), 468–473.
- Vitaterna, M. H., King, D. P., Chang, A. M., Kernhauser, J. M., Lowrey, P. L., McDonald, J. D., Dove, W. F., Pinto, L. H., Turek, F. W., & Takahashi, J. S. (1994). Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. *Science*, *264*(5159).
- Vrang, N., Larsen, P. J., & Mikkelsen, J. D. (1995). Direct projection from the suprachiasmatic nucleus to hypophysiotrophic corticotropin-releasing factor immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus demonstrated by means ofPhaseolus vulgaris-leucoagglutinin tract tracing. *Brain Research*, *684*(1), 61–69.
- Walker, B. R. (2006). Cortisol—cause and cure for metabolic syndrome? *Diabetic Medicine*, *23*(12), 1281–1288.
- Watts, A. G., Tanimura, S., & Sanchez-Watts, G. (2004). Corticotropin-Releasing Hormone and Arginine Vasopressin Gene Transcription in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Unstressed Rats: Daily Rhythms and Their Interactions with Corticosterone. *Endocrinology*, *145*(2), 529–540.
- Weaver, J. U., Hitman, G. A., & Kopelman, P. G. (1992). An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *Journal of Molecular Endocrinology*, *9*(3), 295–300.
- Webb, A. B., Angelo, N., Huettner, J. E., & Herzog, E. D. (2009). Intrinsic, nondeterministic circadian rhythm generation in identified mammalian neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(38).
- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four Hour Pattern of the Episodic Secretion of Cortisol in Normal Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *33*(1), 14–22.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., & Reppert, S. M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, *14*(4), 697–706.

- Wood, E. J. (1996). Harper's biochemistry 24th edition. *Biochemical Education*, 24(4).
- Yagita, K., Yamaguchi, S., Tamanini, F., Van Der Horst, G. T. J., Hoeijmakers, J. H. J., Yasui, A., Loros, J. J., Dunlap, J. C., & Okamura, H. (2000). Dimerization and nuclear entry of mPER proteins in mammalian cells. *Genes & Development*, 14(11), 1353–1363.
- Yamaguti, K., Tajima, S., & Kuratsune, H. (2013). Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmune Biology*, 4(4), 281–289.
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R. I., 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.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S., & Mason, J. W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(1), 83–86.
- Yoder, J. M., Brandeland, M., & Engeland, W. C. (2014). Phase-dependent resetting of the adrenal clock by ACTH in vitro. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 306(6), 387–393.
- Yoo, S. H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Siepkka, 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.
- Zheng, G., Pang, S., Wang, J., Wang, F., Wang, Q., Yang, L., Ji, M., Xie, D., Zhu, S., Chen, Y., Zhou, Y., Higgins, G. A., Wiley, J. W., Hou, X., & Lin, R. (2023). Glucocorticoid receptor-mediated Nr1d1 chromatin circadian misalignment in stress-induced irritable bowel syndrome. *IScience*, 26(7).