

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Veronika Miklasová

Cirkadiánní hodiny v mozku a jejich funkce

Circadian clocks in the brain and their function

Bakalářská práce

Školitel: PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha 2016

Poděkování

Ráda bych poděkovala zejména své školitelce PharmDr. Aleně Sumové, DSc za její užitečné rady a vstřícný přístup při psaní bakalářské práce.

Prohlášení

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

V Praze, 30. 7. 2016

Podpis

Abstrakt

V mozku se nachází centrum řídící cirkadiánní rytmy, jehož funkci u savců zastávají suprachiasmatická jádra hypothalamu (SCN). Mimo těchto jader se v mozku nachází i další struktury, které se na celkové koordinaci cirkadiánních rytmů významně podílejí. Většina důležitých jader leží v hypothalamu a je neuronálně propojená se SCN. Tyto oblasti se podílejí na řízení základních fyziologických funkcí jako termoregulace, příjem potravy, spánek, bdění, hormonální sekrece a řízení lokomoční aktivity. Mimo hypothalamus se v mozku nachází další hodiny, které mají funkci dle místa svého uložení, např. hodiny v limbickém systému časově řídí kognitivní funkce. Hodiny uložené v čichových lalocích a v retině jsou autonomní a zcela nezávislé na centrálních hodinách v SCN. Tato práce se zaměřuje především na shrnutí údajů o extra-SCN oscilátorech v mozku a jejich úloze při regulaci různých fyziologických funkcí.

Klíčová slova: hodinové geny, cirkadiánní hodiny, mozek

Abstract

In the brain, there is a center regulating circadian rhythms, which is located in the SCN. Outside these nuclei, there are other structures, which contribute significantly to coordination of circadian rhythms. Most of those nuclei are located in the hypothalamus and are connected with the SCN. These areas are involved in the management of basic physiological functions such as thermoregulation, food intake, sleep/wake cycles, hormonal secretion and control of locomotor activity. Outside the hypothalamus, there are other clocks, which work according to their location, e.g., clock in the limbic system participates in the control of cognitive functions. The olfactory lobe and retina harbor autonomous clocks that operate independently of the SCN. This work is focused on summary of the information about the selected extra-SCN oscillators in the brain their regulation of physiological functions.

Key words: clock genes, circadian clocks, brain

Seznam použitých zkratek

| | |
|-----------------------|---|
| α -MSH | α -melanocyty-stimulující hormon |
| AANAT | akrylalkylamin N-acetyltransferáza |
| ACTH | adrenokortikotropní hormon |
| AMPK | AMP-aktivovaná protein kináza |
| ARC | arcuate nuclei |
| AVP | arginin-vasopresin |
| bHLH | basic helix-loop-helix |
| BMAL1 | brain and muscle ARNT-like protein 1 |
| BNSTov | bed nucleus of the stria terminalis |
| CCGs | hodinami kontrolované geny |
| CEA | centrální jádro amygdaly |
| CK1 δ/ϵ | kasein kináza 1 |
| CLC | cardiotrophine-like cytokine |
| CLOCK | circadian locomotor output cycles kaput |
| CRE | cyklický AMP responsivní element |
| CREB | cAMP responsivní element-vázající protein |
| CRY | krytochrom |
| DMH | dorsomediální jádro hypothalamu |
| FAA | food-anticipatory activity |
| FEO | food-entrainable oscillator |
| GABA | γ -aminobutyrická kyselina |
| GC | glukokortikoidy |
| GHT | genikulohypothalamický trakt |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| GR | glukokortikoidní receptor |
| GRE | glukokortikoidní responsivní element |
| GRP | gastrin uvolňující peptid |
| HPA | hypothalamus-pituitary-adrenal |
| HSE | heat shock element |
| HSF | heat shock transcription factor 1 |
| IGL | intergenikulární lístky |

| | |
|------------------|--|
| IML | intermediolaterální jádro |
| ipRGC | vnitřní fotosenzitivní retinální gangliové buňky |
| LHA | laterální hypothalamická oblast |
| MAPK | mitogenem aktivovaná protein kináza |
| MCH | melanin-koncentrující hormon |
| MTR | melatoninové receptor |
| NT | neurotensin |
| OB | čichové laloky |
| OX | orexin/hypokretin |
| PACAP | pituitary adenylate cyclase-activating peptide |
| PER | period geny |
| PGC1- α | peroxizom proliferátorem–aktivovatelný receptor gama koaktivátor 1- α |
| PK2 | prokineticin 2 |
| POMC | proopiomelanokortin |
| PPAR α | peroxizom proliferátorem–aktivovatelný receptor α |
| PVN | paraventrikulární jádro |
| REV-ERB α | reverse-erb alpha |
| RHT | retinohypothalamický trakt |
| RORs | retinoic acid orphan receptors |
| RVLM | rostrální ventrolaterální medula |
| SAD | sezónní afektivní porucha |
| SCG | superiorní cervikální ganglion |
| SCN | suprachiasmatické jádro |
| sPVZ | subparaventrikulární zóna |
| SRE | sérum responsivní element |
| SRF | sérum responsivní faktor |
| TMN | tuberomamilární jádro |
| VIP | vasoaktivní intestinální polypeptid |
| VLPO | ventrolaterální preoptické jádro |

Obsah

| | |
|---|----|
| 1. Úvod..... | 1 |
| 2. Cirkadiánní systém | 1 |
| 2.1. Molekulární mechanismus | 2 |
| 2.2. Synchronizace hodin | 3 |
| 2.2.1. Seřizování světlem | 4 |
| 2.2.2. Seřizování příjmem potravy..... | 5 |
| 2.2.3. Seřizování teplotou | 6 |
| 2.2.4. Seřizování hormonální sekrecí..... | 6 |
| 3. Centrální hodiny v mozku..... | 7 |
| 4. Periferní hodiny v mozku | 9 |
| 4.1. Subparaventriculární zóna (sPVZ)..... | 10 |
| 4.2. Dorsomediální jádro hypothalamu (DMH)..... | 11 |
| 4.3. Paraventriculární jádro (PVN) | 12 |
| 4.4. Arcuate nuclei (ARC) | 14 |
| 4.5. Laterální hypothalamická oblast (LHA) | 15 |
| 4.6. Ventrolaterální preoptická oblast (VLPO)..... | 16 |
| 4.7. Čichové laloky (OB) | 17 |
| 4.8. Raphe nuclei (RN)..... | 17 |
| 4.9. Limbický systém | 18 |
| 4.9.1. Amygdala..... | 19 |
| 4.9.2. Hippokampus | 19 |
| 4.9.3. Nucleus interstitialis striae terminalis (BNST)..... | 20 |
| 4.9.4. Habenula | 20 |
| 5. Retina..... | 21 |
| 6. Závěr | 21 |
| 7. Seznam použité literatury | 23 |

1. Úvod

Důsledkem otáčení Země kolem osy dochází k pravidelnému střídání dne a noci s intervalem 24 h. Tomuto jevu se přizpůsobily všechny organismy žijící na Zemi svými fyziologickými funkcemi a vykazují tzv. cirkadiánní rytmy od circa = přibližně, diem = den, tedy opakované děje s periodou blíží se jednomu dni. Dle aktivity rozlišujeme živočichy noční, kteří jsou aktivní během tmavé části dne a ve dne odpočívají, a pak živočichy denní, s opačnou strategií života. Střídání světla a tmy se tak stalo hlavním signálem, který živočichové zaznamenávají a podle nějž řídí svůj cyklus aktivity a spánku. Mechanismus řízení cirkadiánních rytmů je založený na vnitřních hodinách, které se vyskytují v každé buňce těla. Tyto buňky vykazují expresi hodinových genů, které jsou nezbytné pro vznik cirkadiánního signálu. Hodiny v mozku se dělí dle vzájemné hierarchie na centrální (tj. seřizované světlem a vysílající rytmický signál do zbytku těla) a periferní, tj. seřizované signály z centrálních hodin. Dále jsou hodiny děleny dle schopnosti samostatné tvorby a udržení rytmického signálu na autonomní (tj. schopné nezávisle vytvářet a udržovat rytmický signál) a podřízené (udržení rytmického signálu vyžaduje pravidelný input z autonomních hodin).

2. Cirkadiánní systém

Funkci centrálních hodin vykonávají suprachiasmatická jádra (SCN) ležící v hypothalamu (Pittendrigh, 1960). Jejich seřizování je zajištěno světelným signálem, který zaznamenává retina. Periferní hodiny lze rozdělit na hodiny neuronálního původu, ležící v mozku, a hodiny tkáňové v jednotlivých orgánech. SCN řídí periferní hodiny v těle pomocí mnoha signálů. Patří mezi ně endokrinní sekrece, teplotní rytmus a rytmus chování. Výsledkem této komunikace jsou pak jednotlivé fyziologické odpovědi organismu seřizené ke správné denní době. Cirkadiánní hodiny řídí např. rytmus kardiovaskulárního (krevní tlak, srdeční funkce), renálního (reabsorpce sodíku), imunitního (vrozená imunita, NF- κ B), endokrinního (melatonin, glukokortikoidy), reprodukčního (formace spermatoidů, estrový cyklus, ovulace) systému a metabolismu (metabolismus cukrů, lipidů) (Richards and Gumz, 2013). Při nesprávné funkci cirkadiánního systému může dojít k mnoha patologickým stavům. V případě

kardiovaskulárního systému je to zejména hypertenze, poruchy seřízení metabolismu se projevují výskytem obesity nebo diabetu 2. typu.

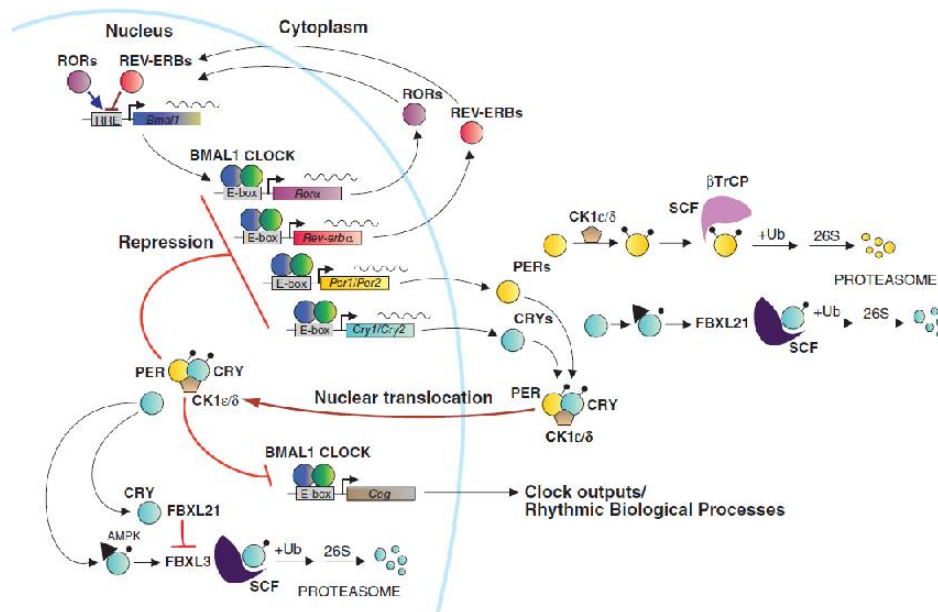
Periferní hodiny v mozku jsou významnou součástí celého cirkadiálního systému. Centrální hodiny mají sice nadřazenou funkci, ale teprve spolu s ostatními jádry hypothalamu a dalšími částmi mozku dávají dohromady funkční celek, který je schopný zajišťovat seřízení tkáňových hodin.

2.1. Molekulární mechanismus

Molekulární mechanismus je založen na řízení exprese hodinových genů, které jsou regulovány na základě zpětnovazebné molekulární smyčky (Obr. 1). Mezi základní hodinové geny patří *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (Clock)* a *Brain and Muscle ARNT-like protein 1 (Bmal1)* (Bunger et al., 2000; Vitaterna et al., 1994), *Period (Per 1, Per 2 a Per 3)* (Bae et al., 2001) a *Cryptochrome (Cry 1 a Cry2)* (van der Horst et al., 1999). Pozitivními regulátory transkripce jsou CLOCK a BMAL1 (ARNTL, MOP3), které spolu na začátku dne vytvářejí heterodimer pomocí PAS (PER-ARNT-SIM) domény. Po heterodimerizaci nasedají na E box, regulační oblast – enhancer v promotoru se sekvencí CACGTG pro geny *Per*, *Cry*, *Rors*, *Rev-Erbs*, vazbou přes basic helix-loop-helix (bHLH) doménu. Nasednutím na tuto oblast se aktivuje transkripce uvedených genů. BMAL1 a CLOCK jsou zodpovědné také za transkripci hodinami kontrovaných genů (CCGs, z angl. clock controlled genes), což jsou výchozí efekторы plnící funkci v tkáních. Negativními regulátory transkripce jsou PER a CRY, které se kumulují v cytoplasmě koncem dne, spolu tvoří také heterodimer a po fosforylaci specifickou kinázou CK1 δ/ϵ se translokují do jádra, kde přímo působí jako inhibitory transkripce genů původně aktivovaných CLOCK-BMAL1. Exprese BMAL1 je regulována přítomností jaderných receptorů - retinoic acid orphan receptors (RORs), které ji aktivují, a reverse-erb alpha (REV-ERB α), které ji inhibují. Posttranslační stabilita CRYs a PERs je dále regulována AMP-aktivovatelnými protein kinázami (AMPK) a kasein kinázami (CK1 δ/ϵ), které fosforylací spouštějí signální kaskádu pro E3 ubiquitin ligázu a proteiny jsou nakonec rozštěpány v proteasomu (Dunlap, 1999; Jin et al., 1999; Takahashi, 2015).

Per geny se navíc účastní výchozích regulačních mechanismů seřizování periferních i centrálních hodin jako tzv. geny časné odpovědi. V regulační oblasti promotoru těchto genů se kromě E boxu vyskytují další vazebná místa pro transkripční

faktory produkované k seřízení periferie. Patří mezi ně cyklický AMP responsivní element (CRE) vázající fosforylovaný cAMP responsivní element-vázající protein (P-CREB), heat shock element (HSE) vázající heat shock transcription factor 1 (HSF), sérum responsivní element (SRE) vázající sérum responsivní faktor (SRF) a glukokortikoidní responsivní element (GRE) vázající glukokortikoidní receptor (GR) (Bollinger and Schibler, 2014).



OBR. 1. Molekulární mechanismus zpětnovazebné kličky exprese hodinových genů (Takahashi, 2015).

2.2. Synchronizace hodin

Centrální hodiny v SCN běží autonomně s periodou cca 24 h na základě molekulárního mechanismu uvedeného výše. Nicméně i malá nepřesnost v rozsahu desetin by v průběhu času způsobila vychýlení celého cyklu od solárního dne. Proto je zapotřebí synchronizace SCN pomocí světla. Světelný signál je hlavním synchronizátorem (něm. Zeitgeber), který udává živočichům informaci o denní době. Na základě působení světla jsou hodiny v SCN seřizeny a běží s periodou přesně 24 h (Rusak et al., 1990). Kromě světelných signálů mohou být SCN seřizovány také některými nesvětelnými podněty. Např. posun ve fázi může způsobit stres skrze produkci GC (Al-Safadi et al., 2014), serotonin (Yamakawa and Antle, 2010) nebo leptin (Mendoza et al., 2011).

2.2.1. Seřizování světlem

Světelný signál, který synchronizuje centrální hodiny, zaznamenávají fotosenzitivní gangliové buňky (ipRGCs) v retině (Berson et al., 2002). Tyto gangliové buňky tvoří pigment melanopsin, který je citlivý k vnímání světelného záření (Provencio et al., 2000). Dohromady mohou spolupracovat i s tyčinkami a čípkami. Seřízení cirkadiálních hodin v SCN je však plně funkční i v případě nepřítomnosti tyčinek a čípků (Lucas et al., 2001), naopak nepřítomnost ipRGCs významně snižuje schopnost seřízení SCN (Chen et al., 2011). ipRGCs se tak jeví jako významný přepojovací bod mezi retinou a SCN. Myši s delecí melanopsinu vykazují stále schopnost synchronizace (Ruby et al., 2002), jelikož přijímají ještě signál od tyčinek a čípků, ale fáze resetování je zpomalena (Panda et al., 2002). Výsledky poukazují na fakt, že ipRGCs a melanopsin jsou hlavními mediátory této synchronizace. Existuje 5 morfologických subtypů (M1-5) gangliových buněk, ale jen M1 zajišťují projekci do SCN prostřednictvím retinohypothalamického traktu (RHT) (Chen et al., 2011; Schmidt et al., 2011). Světelný signál se šíří monosynaptickým propojením skrze RHT (Moore and Lenn, 1972) až do retinorecipientní části SCN, kde způsobí vylití neurotransmiterů glutamátu (Castel et al., 1993) a pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) (Hannibal et al., 1997). Neurotransmitery aktivují na neuronech SCN specifickou signální dráhu, zahrnující fosforylační kaskádu přes calcium/calmodulin kinázu II (Butcher et al., 2002) a mitogenem aktivovanou protein kinázu (MAPK) (Obrietan et al., 1998) až k fosforylaci CREB. P-CREB působí jako transkripční faktor pro *Per1* a *Per2*, které mají ve svém promotoru CRE (Travnickova-Bendova et al., 2002). Zvýšení koncentrace PER1 má ve výsledku vliv na posun fáze exprese hodinových genů: světelný puls ve druhé polovině noci vyvolá posun ve smyslu předběhnutí a světelný puls v první polovině noci vyvolá posun ve smyslu zpoždění. Exprese *Per2*, ačkoliv také obsahuje CRE ve svém promotoru, má vliv pouze na fázové zpoždění a využívá k tomu jiný než výše popsany mechanismus (Tischkau et al., 2003). Důležitou komponentou pro indukci exprese *Per2* se jeví cGMP-dependentní protein kináza II (cGKII). Pokud tato kináza chybí, inducibilita *Per2* je potlačena, což však neplatí pro *Per1* (Oster et al., 2003).

2.2.2. Seřizování příjmem potravy

Za normálních okolností, má-li živočich dostatek potravy, příjem je řízen centrálními hodinami v závislosti na fázi dne a potřebě. FAA (food-anticipatory activity), chování za účelem vyhledání potravy se tak vyskytuje v aktivní části dne. Omezíme-li však dostupnost potravy jen na tu část dne, kdy živočich spí, dojde k rozpojení centrálních a periferních hodin a FAA bude řízeno momentální přítomností potravy. Potrava se pak stává hlavním Zeitgeberem pro seřizování periferních hodin v těle, SCN však zůstává synchronizováno světlem (Damiola et al., 2000). Hodiny, které řídí FAA, tzv. FEO (food-entrainable oscillators), jsou na SCN nezávislé, fungují i v případě jeho nepřítomnosti (Krieger et al., 1977). Přesná anatomická poloha FEO zůstává dosud nevyřešena, je možné, že za celým mechanismem stojí více skupin jader a dohromady příjem potravy regulují (Escobar et al., 2009).

Přímým mezníkem v koordinaci metabolismu a hodinových genů jsou jaderné receptory hormonů, mezi které patří REV-ERB α a RORs zmíněné výše mezi hodinovými geny. Dalšími jsou peroxizom proliferátorem–aktivovatelný receptor α (PPAR α) (Chen and Yang, 2014) a peroxizom proliferátorem–aktivovatelný receptor gama koaktivátor 1- α (PGC1 α) (Liu et al., 2007), které stejně jako RORs působí aktivačně na transkripci *Bmal1*.

Významným intermediátem metabolických pochodů je NAD⁺ kofaktor, který zvyšuje vazebnou schopnost transkripčního faktoru NPAS2 (analog CLOCK) na DNA (Yoshii et al., 2013). NAD⁺-dependentní SIRT1 má také vliv na cirkadiánní funkci. Je to acetyláza aktivovaná NAD⁺, která funguje jako chromatin remodelující enzym, a interaguje s hodinovými geny, čímž dopomáhá při jejich přepisu (Nakahata et al., 2008).

Konečným a cílovým produktem metabolismu živin je ATP, energeticky bohatá sloučenina, která funguje jako pohon pro všechny fyziologické děje v buňce. Poměr ATP/AMP funguje jako aktivátor AMPK, která vykazuje schopnost degradovat CRY1 (Lamia et al., 2009). Těmito všemi cestami lze regulovat fázi periferních hodin v závislosti na příjmu potravy.

2.2.3. Seřizování teplotou

Tělesná teplota savců je regulována homeostaticky z mediální preoptické oblasti hypothalamu tak, aby byla udržována v rozmezí 36-40 °C. Během dne vykazuje tělesná teplota denní rytmus s oscilací v rozsahu 1-3 °C. Nejvyšší hodnoty lze naměřit během aktivní fáze dne a nejnižších hodnot dosahuje v době odpočinku. Tyto změny teplot jsou výsledkem cirkadiánní produkce tepla a jeho ztrát, které jsou kontrolovány SCN (Refinetti et al., 1994). I malé výchylky teplot, řízené centrálními hodinami, jsou schopné seřizování periferních hodin v těle (Brown et al., 2002). Zprostředkovatelem této synchronizace je heat shock factor 1 (HSF1). Tento transkripční faktor je konstitutivně exprimován během celého dne, při náhlém zvýšení teploty, které nastává nejvíce v neaktivnější části dne, dojde k jeho hyperfosforylaci a trimerizaci a tím aktivaci. Následně se translokuje do jádra, kde se váže na heat shock element (HSE) v promotoru genů, který tento element obsahují (Reinke et al., 2008), patří mezi ně mimo jiné i *Per* geny. Teplota se tak tímto mechanismem stává důležitým a univerzálním Zeitgeberem pro seřizování periferních hodin v těle.

2.2.4. Seřizování hormonální sekrecí

Řada hormonů v těle je vylučována s cirkadiánní periodou (melatonin, glukokortikoidy (GC), tyroidní, gonádní hormony, hormony regulující metabolismus živin) a některé z nich se podílejí na synchronizaci periferních hodin. Nejvýznamnějším synchronizátorem periferních hodin jsou GC (Cuesta et al., 2015), které se po interakci se svými receptory (GR) v buňkách váží do GRE v promotoru *Per* genů a spouští jejich transkripci (Cheon et al., 2013). Touto cestou může SCN řídit posun periferních hodin a synchronizovat je s vlastní fází exprese. V nedávné době byl navíc objeven negativní GRE (nGRE) v regulační oblasti takto ovládaných genů, který naopak po navázání GR do promotoru transkripci blokuje (Surjit et al., 2011). nGRE je např. přítomný v promotoru *Dec1*, jehož produktem je protein DEC, který se účastní v přídatné molekulární smyčce exprese hodinových genů (Tsang et al., 2012). Dalším významným hormonem seřizujícím periferii je melatonin, který skrze melatoninové receptory (MT1-2) předává signál dále do buňky. Více o regulaci sekrece GC a melatoninu v kapitole 4.3.

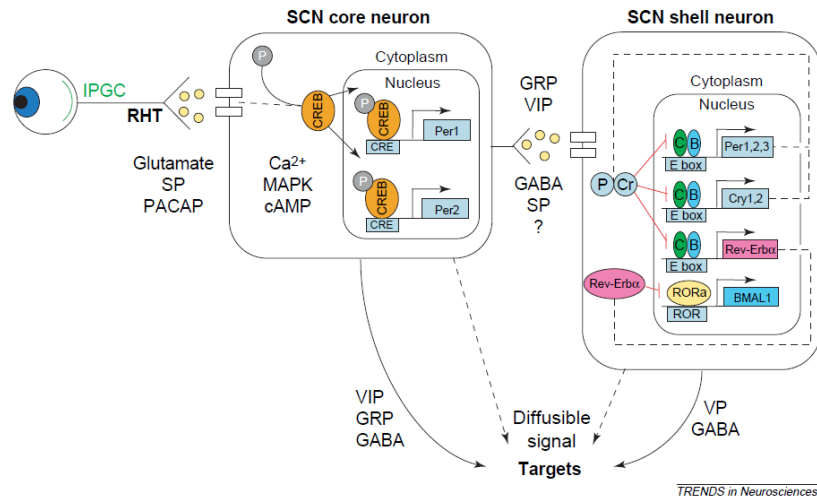
Za zmínku také stojí hormony insulin, leptin a ghrelin, které mají funkci v metabolismu živin. Sekrece insulinu pankreatem je řízená hodinovými geny nepřímo expresí CCGs příslušných intermediátů participujících v sekretorické dráze (Saini et al., 2016). Insulin, jakožto hlavní hormon řídící metabolismus cukrů, má schopnost indukce exprese *Per* genů v játrech, čímž se stává synchronizátorem pro tyto periferní hodiny (Yamajuku et al., 2012). Hormony leptin a ghrelin mají k sobě navzájem antagonistickou funkci. Leptin působí jako hormon sytosti, zatímco ghrelin působí při hladovění. Buňky produkující ghrelin, byly zvažovány jako jeden z možných FEO, jelikož jeho sekrece zvyšuje lokomoční aktivitu, pokud živočich hladoví (LeSauter et al., 2009).

3. Centrální hodiny v mozku

SCN jsou tvořena shluky neuronů ležícími v anteriorní části hypothalamu nad optických chiasmatalem. Anatomicky je lze rozdělit na centrální část (core) ležící ventrolaterálně a periferní část (shell) s dorzomediální polohou (Campos et al., 2014; Leak and Moore, 2001). SCN přijímá signály ze tří různých neuronálních drah. Světelný signál je veden přímo z retiny přes RHT a nepřímo z IGL (intergenikulární lístky) v thalamu přes GHT (genikulohypothalamický trakt). Třetí aferentní dráha je serotonergní spojení z raphe nucleí ve středním mozku (Moga and Moore, 1997).

Neurony obou subdivizí lze bezpečně rozlišit nejen polohou, ale i podle specifických peptidů, které produkují. V části „core“ se nacházejí neurony produkující VIP (vasoaktivní intestinální polypeptid), tyto neurony jsou navíc receptivním místem fotického signálu (Ibata et al., 1989). Dále se zde nacházejí neurony, které sekretují např. gastrin uvolňující peptid (GRP) a neurotensin (NT). Neurony „shell“ subdivize produkují např. AVP (arginin-vasopresin), angiotensin II nebo met-enkefalin (Abrahamson and Moore, 2001). Synchronizace uvnitř SCN popsána viz Obr. 2.

Mezi hlavní neuropřenašeče SCN patří γ -aminobutyrická kyselina (GABA) s inhibiční funkcí a glutamát, který působí naopak excitačně (Hermes et al., 1996).

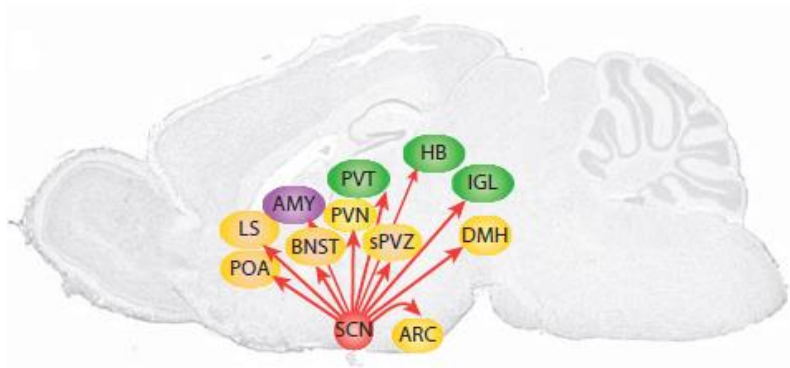


OBR. 2. Synchronizace uvnitř SCN (Antle and Silver, 2005). vlSCN přijímá světelný signál z RHT, na jehož základě vykazuje indukci časných Per genů. dmSCN vykazuje autonomní oscilace a na základě signálů od vlSCN je uzpůsobuje denní době. Signálními molekulami mezi SCN subdivizemi jsou VIP a GABA, které působí na své receptory VPAC2 a GABA zabudované v membránách buněk dmSCN.

SCN produkuje mimo již zmíněné faktory, i některé další, které se ukazují být zodpovědné za výchozí signál pro regulaci lokomoční aktivity a termoregulaci. Patří mezi ně například cardiotrophine-like cytokin (CLC), který je sekretován AVP pozitivními neurony v dorzální části SCN. Nejvyšší koncentrace dosahuje během fáze odpočinku, funkce tedy spočívá v inhibici lokomoční aktivity. (Kraves and Weitz, 2006).

Transformující růstový faktor- α (Kramer et al., 2001) a prokineticin 2 (PK2) mají obdobnou funkci jako CLC. Ztráta PK2 vede navíc k narušení termoregulačních funkcí. Expres obou faktorů CLC i PK2 je přímým cílem produktů hodinových genů CLOCK-BMAL1, proto jejich sekrece vykazuje cirkadiální rytmus (Cheng et al., 2002).

Eferentní dráhy vedou do mnoha částí mozku. Nej hustěji je inervována sPVZ, která přepojuje signály dále do mozku. Další dráhy viz Obr. 3.

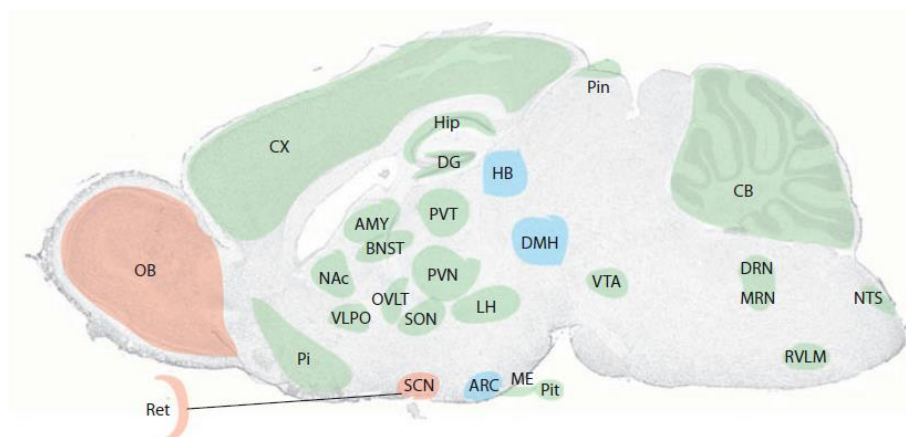


OBR. 3. Eferentní projekce ze SCN do hypothalamických (žluté) a thalamických (zelené) jader. AMY - amygdala; ARC - arcuate nuclei; BNST - nucleus interstitialis striae terminalis; DMH - dorsomediální hypothalamus; HB - habenula; IGL - intergenikulární listky; LS - laterální septum; POA - preoptická oblast; PVN - paraventriculární jádro hypothalamu; PVT - paraventriculární jádro thalamu; SCN - suprachiasmatická jádra; sPVZ - subparaventriculární zóna (Dibner et al., 2010).

4. Periferní hodiny v mozku

Všechny buňky mozku vykazují expresi hodinových genů, ale jen v některých je rytmus v jejich expresi řízen autonomně. Mezimozek, jakožto místo, kde se nachází SCN, vykazuje celkově sám o sobě vysokou míru rytmické exprese hodinových genů (Abe et al., 2002). Pak zejména epifyza a hypofýza jsou schopny oscilovat ještě 3 dny v podmínkách in vitro (Abe et al., 2002). Střední mozek, mozkový kmen s mozečkem a koncový mozek nevykazují autonomní oscilace vůbec, s výjimkou čichového laloku (Abe et al., 2002). Místa s potenciálními cirkadiálními oscilátory viz Obr. 4.

Projekce ze SCN vychází mnoha směry, nejvíce je ale soustředěna do oblastí v hypothalamu, který je znám jako centrální řídicí struktura mozku. Interakce SCN s ostatními jádry hypothalamu orchestruje základní fyziologické funkce jako termoregulace, rytmus lokomoční aktivity a odpočinku, cirkadiální příjem potravy a hormonální sekrece (Obr. 6). Mimo hypothalamus se cirkadiální systém uplatňuje i v řízení oblastí zodpovědných za motivační vyladění, paměť a další abstraktní funkce. Významným autonomním oscilátorem jsou čichové laloky a retina (viz 4.7 a 5).



OBR. 4. Potenciální cirkadiánní oscilátory v mozku. Červeně jsou označeny autonomní oscilátory, semiautonomní modře a podřazené zeleně. AMY - amygdala; ARC - arcuate nuclei; BNST - nucleus interstitialis striae terminalis; CB - cerebellum; CX - kortex; DG - dentální gyrus; DMH - dorsomediální hypothalamus; DRN - dorsální raphe nuclei; HB - habenula; Hip - hippocampus; LH - laterální hypothalamus; ME - mediální eminence; MRN - mediální raphe nuclei; NAc - nuclei accumbens; NTS - jádro solitárního traktu; OB – čichové laloky; OVL - vaskulární orgán laminy terminalis; Pi - piriformní kortex; Pin - epifýza; Pit - hypofýza; PVN - paraventriculární jádro hypothalamu; PVT - paraventriculární jádro thalamu; Ret - retina; RVL - rostrální ventrolaterální medula; SCN - suprachiasmatická jádra; SON - supraoptické jádro; VLPO - ventrolaterální preoptická oblast; VTA - ventrální tegmentální oblast (Dibner et al., 2010)

4.1. Subparaventriculární zóna (sPVZ)

Subparaventriculární zóna (sPVZ) se dělí na ventrální (vsPVZ) a dorzální část (dsPVZ) s odlišnou funkcí. Je to první a hlavní přepojovací bod mezi SCN a ostatními částmi mozku (Watts et al., 1987). V této oblasti byla pozorována exprese hodinových genů *Per1* a *Per2* (Ramanathan et al., 2006). SPVZ vykazuje endogenní rytmus exprese *Fos* genů a calbindinu (Schwartz et al., 2004), na kterém se mohou podílet vlastní vnitřní hodiny anebo pouze SCN. Hodiny sPVZ nejsou ještě zcela zmapované.

dsPVZ hraje významnou roli při vedení signálů řídicích regulaci teploty, vsPVZ má úlohu v regulaci rytmů spaní a lokomoční aktivity (Lu et al., 2001). Nachází se zde epidermal grow factor (EGF) receptory, na které působí TGF- α ze SCN. Touto cestou SCN inhibuje lokomoční aktivitu (Kramer et al., 2001). Tyto dvě oblasti lze ještě rozdělit na laterální a mediální část, lišící se aferentací ze SCN. Laterální část je více inervována vlSCN, které přijímá seřizovací signál z retiny, zatímco mediální část je propojena spíše s dmSCN (Vujovic et al., 2015). Hlavním mediátorem neuronů sPVZ je

GABA (Lein et al., 2007). Signály jsou dále předávány skrz vSPZ na dorsomediální jádro hypothalamu (DMH), které tvoří druhou přepojovací stanici k mnoha dalším jádrům mozku (viz 4.2.).

4.2. Dorsomediální jádro hypothalamu (DMH)

Dorsomediální jádro hypothalamu (DMH) tvoří důležité rozcestí v cirkadiálním systému. Projekce probíhá mnoha směry, a tím se stává DMH nepostradatelné při předávání signálů na další jádra mezimozku. Jeho odstranění vede k narušení funkcí regulujících spánek/bdění, příjem potravy, lokomoční aktivitu a uvolňování glukokortikoidů do krve (Chou et al., 2003). Aferentní dráhy vedou k DMH jednak přímo od SCN a poté nepřímo přes sPVZ. Mezi cílové eferentní oblasti patří mimo jiné laterální hypothalamus (LHA), vetrolaterální preoptická oblast (VLPO), arcuate nucleoli (ARC) a paraventriculární jádro (PVN) (Thompson et al., 1996).

DMH byl zvažován jako jedna z možných oblastí, ve které sídlí FEO (Mieda et al., 2006), nikoliv však jako jediná (Landry et al., 2006). Experiment s potkany s delecí genu *Bmal1* ukázal, že DMH obsahuje oscilátor, který pracuje nezávisle na SCN hodinách během seřizování potravou (Fuller et al., 2008). Omezení doby příjmu potravy do pravidelného časového rozmezí během dne indukuje expresi *Per* genů v DMH vždy v opačné fázi vzhledem k době podání krmiva. Potkani krmení ad libitum nebo nepravidelně během celého dne rytmickou expresi nevykazují (Verwey et al., 2009). Hodinové geny v DMH se možná účastní při regulaci denních teplotních rytmů (DiMicco and Zaretsky, 2007; Fuller et al., 2008).

Vnitro-hypothalamické spoje mezi DMH a SCN hrají důležitou roli při regulaci lokomoční aktivity. DMH vykazuje schopnost inhibovat SCN, a tím aktivovat lokomoční aktivitu. Tedy v době, kdy SCN vydává signály pro odpočinek a spánek, DMH je schopno tuto funkci vypnout a místo toho nastolit aktivní stav. Proto byla tato oblast zvažována jako jeden ze základních mechanismů pro aktivaci FAA (Acosta-Galvan et al., 2011).

4.3. Paraventriculární jádro (PVN)

Paraventriculární jádro hypothalamu (PVN) přijímá aferentní signál ze SCN jednak přímo a také nepřímo prostřednictvím DMH. Hodiny v této oblasti jsou závislé na SCN, nedokáží oscilovat *in vitro* (Abe et al., 2002). Exprese *Per1* a *Bmal1* má opačnou fázi k expresi těchto genů v SCN (Chun et al., 2015). SCN hodinové geny se exprimují se stejnou fází u nočních i denních živočichů, pokud obrátíme jejich denní rytmus, dojde k posunu exprese hodinových genů v PVN. Právě PVN by tak mohlo být centrum, které se podílí na odlišných autonomních funkcích pro řízení denní aktivity u odlišných druhů zvířat (Martin-Fairey et al., 2015).

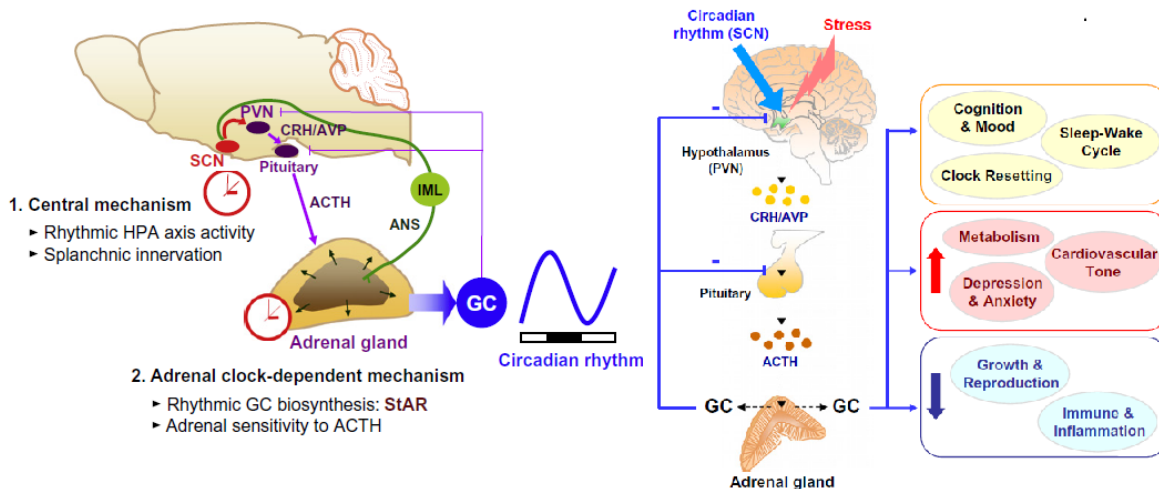
Přímá dráha ze SCN je zodpovědná za regulaci sekrece melatoninu (Moore and Danchenko, 2002). Melatonin je hormon vylučovaný epifýzou s cirkadiánním rytmem, nejvíce je uvolňován v noci a to jak u živočichů nočních, tak u živočichů denních (Ralph et al., 1971). SCN vysílá světlem synchronizovaný signál do PVN, odkud vede sympatická inervace přes intermediolaterální jádro (IML) a superiorní cervikální ganglia (SCG) až do epifýzy (Teclerian-Mesbah et al., 1999). Syntéza melatoninu je v noci podporována tonickým výlevem glutamátu ze SCN do PVN (Perreau-Lenz et al., 2004). V ranních hodinách dochází vlivem signálů ze SCN k aktivaci inhibiční GABA-nergí projekce do PVN, čímž dochází k přerušení synaptického aktivačního signálu do epifýzy, a tím se syntéza melatoninu následně zablokuje (Perreau-Lenz et al., 2005). Vnitřní hodiny PVN nemají na sekreci melatoninu vliv, posunutím jejich fáze se sekrece melatoninu nijak neovlivní (Martin-Fairey et al., 2015). Hlavním regulátorem sekrece je SCN, PVN tvoří pouze mezistanici sekreční dráhy.

Informaci o přítomnosti melatoninu předávají do buňky melatoninové receptory (MTR), které se nacházejí jak v mozku, tak v periferních orgánech. Dobře zdokumentované jsou MTR v SCN a pars tuberalis v hypofýze (Weaver et al., 1993). Další melatonin-senzitivní buňky se nacházejí např. v mozečku (Fauteck et al., 1994), hippocampu (Savaskan et al., 2002), ledvinách (Song et al., 1995), nadledvinách (Torres-Farfan et al., 2003) a mnohých dalších oblastech.

PVN má důležitou roli v cirkadiánní produkci GC, které jsou produkovány nadledvinami s nejvyššími hladinami před začátkem aktivní části dne (Buijs et al., 1993). Kromě toho během stresu dochází k zvýšené produkci GC skrze aktivaci HPA osy (z angl. hypothalamic-pituitary-adrenal). Z PVN se vylévá kortikotropin uvolňující hormon (CRH), který působí na hypofýzu, odkud se do krve dostává

adrenokortikotropní hormon (ACTH). ACTH nakonec stimuluje produkci GC v nadledvinách (Aguilera, 2011; Andreis et al., 1991) (Obr. 5). SCN kontroluje produkci GC jednak skrze výše popsanou HPA osu a jednak přímo světlem-indukovanou cestou sekrece. Z PVN vede sympatická projekce přes IML až do nadledvin (Ishida et al., 2005). V nadledvinách se navíc nachází vlastní cirkadiánní mechanismus ovlivňující sekreci GC (Son et al., 2008). Bylo prokázáno, že melatonin má schopnost inhibice ACTH-indukované cesty sekrece u primátů, čímž je zabráněno produkci GC v noci, kdy živočich odpočívá. Vzájemně se tak oba hormony u denních živočichů vylučují (Torres-Farfan et al., 2003).

PVN se také účastní autonomní inervace periferních orgánů. Reguluje sympatická vlákna, která inervují cévy a orgány jako např. srdce, ledviny a dřeň nadledvin. Z PVN vychází celkem 3 neuronální dráhy – přímá sestupná dráha do IML, dráha do vasomotorických neuronů rostrální ventrolaterální meduly (RVLM) a kolaterální projekce do IML i RVLM. PVN neurony konstantně vydávají inhibiční signál pomocí GABA neurotransmiteru a oxidu dusnatého. Teprve aktivační signál spustí výlev excitačních neurotransmiterů jako glutamátu a angiotenzinu II. Na základě příslušných neurotransmiterů tedy PVN reguluje např. tlak krve v cévách a tepovou frekvenci (Pyner, 2009).



OBR. 5. Organizace SCN-PVN regulace sekrece GC a jejich účinek na fyziologické funkce organismu (Son et al., 2011).

4.4. Arcuate nuclei (ARC)

ARC, které také přijímá přímý neuronální signál ze SCN (Campos et al., 2014), se podílí na regulaci příjmu potravy. Hodinové geny v této oblasti vykazují semiautonomní oscilace v expresi. Ze všech ostatních jader mezimozku právě ARC vykazovalo expresi ještě několik cyklů *in vitro* a oscilace byly nejrobustnější (Abe et al., 2002). ARC, jako potenciální extra-SCN pacemaker, se jeví jedním z kandidátů řídících FAA. Důležitou roli při řízení FAA rytmů pak mají *Cry* geny, které vykazují změny v periodě exprese v ARC při cíleném odstranění SCN (Uchida et al., 2016).

V ARC se nachází dvě odlišné populace neuronů, které produkují navzájem antagonistické substráty mající vliv na regulaci metabolismu. Na jedné straně stojí neurony produkující pro-opiomelanokortin (POMC), které tvoří α -melanocyty stimulujících hormon (α -MSH), který snižuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej. Na druhé straně stojí neurony produkující neuropeptid Y/agouti-related protein (NPY/AgRP), které mají naopak orexigenní vliv (Joly-Amado et al., 2014). SCN má přímý efekt na rytmickou neuronální aktivitu α -MSH/POMC neuronů v ARC, čímž může regulovat příjem potravy (Guzmán-Ruiz et al., 2013).

V ARC se dále nachází leptin-senzitivní buňky, které mají také roli v regulaci metabolismu živin. Leptinové receptory v ARC jsou spolu se signály ze SCN významným regulátorem příjmu potravy při krmení ad libitum. Cílená inaktivace těchto receptorů saporinovým toxinem vede k obezitě a hyperfágii (Li et al., 2012). Leptin je vylučovaný adipocyty k potlačení příjmu potravy při stavu sytosti a vyazuje na SCN-závislý trend rytmické sekrece (Kalsbeek et al., 2001). Zpětně bylo dokázáno, že leptin má schopnost seřizování hodin SCN ovlivněním exprese *Per* genů *in vitro*. *In vivo*, byl efekt prokazatelně menší, ale ukázalo se, že má vliv na posun fáze světelným signálem u samic myší (Mendoza et al., 2011).

Ghrelín je produkován žaludkem a jádry v hypothalamu. Ghrelín pozitivní neurony se nacházejí např. v ARC, DMH a LHA (Horvath et al., 2012). Uplatňuje se hlavně v seřizování SCN hodin – posunuje fázi exprese *Per2* ve smyslu předběhnutí, avšak pouze za podmínek kalorické restrikce potravy (Yannielli et al., 2007).

Nově byla prokázána účast ARC na termoregulaci. Z ARC vychází eferentní inervace do mediálního preoptického jádra (MnPO), které je ústředním regulátorem teploty organismu (Clapham, 2012). AVP neurony ze SCN, které také inervují tuto oblast, svým působením snižují basální teplotu před rozbřeskem u potkanů. Naproti

tomu MSH- α neurony z ARC působí na zvýšení teploty během noci (Guzmán-Ruiz et al., 2015).

4.5. Laterální hypothalamická oblast (LHA)

Laterální hypothalamická oblast (LHA) je centrum koordinace energetické rovnováhy a stavu bdělosti. Odstranění celé této oblasti vede k odmítání příjmu potravy i vody, což může vést v krajním případě až ke smrti (Teitelbaum and Stellar, 1954).

Hodiny v LHA jsou zcela závislé na SCN, exprese hodinových genů je velmi variabilní a arytmiická (Abe et al., 2002).

LHA obsahuje neurony produkující 3 typy neuropeptidů: orexin/hypocretin (OX), melanin-koncentrující hormon (MCH) a neurotensin (NT) (Brown et al., 2015). OX se účastní při regulaci spánku, jelikož vysoká koncentrace podporuje bdění a aktivitu, zatímco nízké hodnoty vedou k ospalosti. Mutace v genu kódujícím OX nebo jeho receptor vede k narkolepsii (Sutcliffe and de Lecea, 2000).

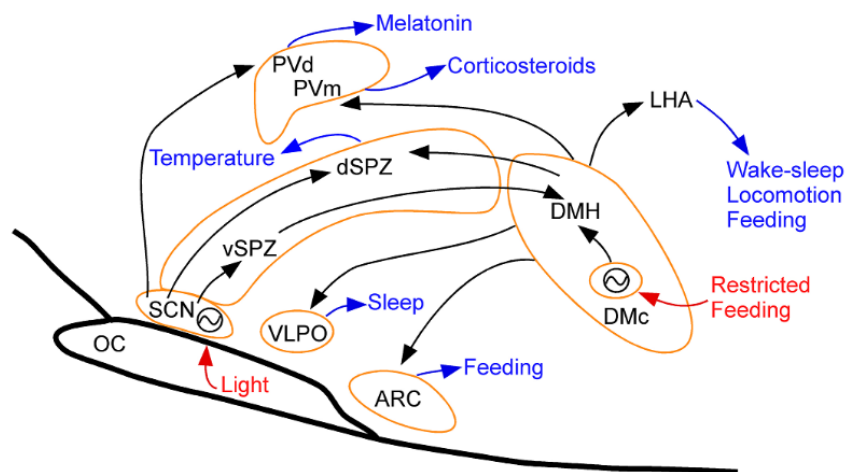
Hypokretinové/orexinové neurony jsou citlivé na leptin a ghrelin, což poukazuje na úzké propojení metabolismu s regulací spánku (Horvath et al., 2012; Mendoza et al., 2011). OX neurony navíc přispívají k FAA během restrikce potravy (Akiyama et al., 2004), a tím pádem k příjmu potravy.

MCH dosahuje nejvyšší koncentrace během spánku, v regulaci bdění má tedy spíše opačnou funkci vzhledem k OX (Blouin et al., 2013). Jeho zvýšená koncentrace vede k příjmu většího množství potravy a vody, vedoucí následně k obezitě (Qu et al., 1996). Celkově přispívá ke snížení rychlosti metabolismu a termogeneze (Glick et al., 2009). Cílená inaktivace MCH nebo jeho receptoru vede naopak ke zvýšení metabolismu a termogeneze, a tím k úbytku váhy (Marsh et al., 2002; Pereira-da-Silva et al., 2003).

NT má v metabolismu opačné účinky k výše uvedeným, tedy snižuje příjem potravy. Jeho funkce je synergická s leptinem. Leptin podporuje jeho vylučování, spolu koordinují snížení příjmu potravy a tím i hmotnosti (Kim et al., 2008). Další jeho funkce spočívá v kontrole lokomoční aktivity, kterou svým působením podporuje nebo inhibuje v závislosti na místě působení (Brown et al., 2015).

4.6. Ventrolaterální preoptická oblast (VLPO)

Ventrolaterální preoptická oblast hypothalamu (VLPO) je důležitá struktura, která se uplatňuje v řízení spánku. Odstranění této oblasti v mozku vede k nespavosti (John and Kumar, 1998). Hodiny jsou opět zcela závislé na SCN a nevykazují žádné autonomní oscilace (Abe et al., 2002). Z VLPO vychází eferentní dráha inervující histaminergní tuberomamilární jádro (TMN) v hypothalamu (Sherin et al., 1996). TMN je oblast zodpovědná za regulaci bdění (Steininger et al., 1999). VLPO inhibuje tuto funkci pomocí inhibičního neurotransmiteru GABA (Gallopín et al., 2000), čímž se stává regulátorem, který navozuje spánek (Lu et al., 2000). VLPO je inervována ze SCN nepřímo přes DMH, ale i přímo (Chou et al., 2002), ale tato přímá projekce je velmi slabá. Hlavní komunikaci mezi SCN a VLPO tak tvoří spíše nepřímá multisynaptická dráha a signální peptidy, které k VLPO přicházejí (Deurveilher et al., 2002; Novak and Nunez, 2000). SCN působí inhibičně na neurony VLPO, tedy proti navození spánku a tím podporuje bdění (Saint-Mleux et al., 2007). Během spánku jsou tedy neurony VLPO plně aktivní, během aktivity na ně naopak působí inhibiční signály – noradrenalin a acetylcholin z center v mozkovém kmeni, které podporují bdění (Gallopín et al., 2000).



OBR. 6. Propojení struktur v hypothalamu a jednotlivé fyziologické odpovědi zmíněné výše v textu (Saper, 2013).

4.7. Čichové laloky (OB)

Čichové laloky (OB) jsou jedinou strukturou v mozku mimo SCN, které autonomně exprimují hodinové geny s cirkadiánním rytmem, s nejvyšší hladinou u potkanů během stmívání, tj. na začátku jejich aktivní fáze (Abe et al., 2002). OB vykazují silné oscilace jak *Bmal1* (Honma et al., 1998), tak *Per1* a *Per2* genů a *Clock* (Shieh, 2003). SCN vykonávají v nepřímé interakci s OB pouze roli synchronizátoru, protože v případě nepřítomnosti SCN jsou OB stále schopné pravidelně oscilovat, ale perioda rytmu je o něco kratší a díky tomu se fázově předbíhají. SCN jsou tedy důležité pro správné seřízení periody a fáze rytmu hodin v OB tak, aby běžely v souladu s vnějším světelným režimem (Granados-Fuentes et al., 2006). OB jsou prvním mezníkem smyslové dráhy zajišťující čich, informace je dále předávána na vyšší centra mozku přes piriformní cortex, anteriorní olfaktorické jádro, amygdalu a hypothalamus. Výchozí signál z OB představuje VIP, díky kterému předávají signál na další části čichové dráhy (Miller et al., 2014). Citlivost OB na čichové podněty je řízena cirkadiánními hodinami a liší se s denní dobou. Během aktivní fáze dne jsou živočichové na tyto podněty nejcitlivější, během odpočinku naopak méně (Granados-Fuentes et al., 2006).

4.8. Raphe nuclei (RN)

Raphe nuclei (RN) leží ve střední části mozkového kmene a retikulární formace. Jeho hlavní funkce spočívá v produkci serotoninu, tj. neuropřenašeče, který se významně podílí na formování „dobré“ nálady. Při nedostatku serotoninu dochází ke změnám nálad, depresím až poruchám spánku (Morin, 1999). RN lze rozdělit na mediální (MRN) část a dorzální (DRN) část.

Exprese hodinových genů je *in vitro* zcela arytmiická a tudíž jsou hodiny v RN zcela závislé na SCN (Abe et al., 2002). Produkce serotoninu má cirkadiánní rytmus s nejvyšším hladinou v tmavé části dne u potkanů (Barassin et al., 2002). Stejně tak serotonergní receptory v recipientních buňkách jsou vytvářeny s pravidelným denním rytmem a mění se i v závislosti na fotoperiodě, což může souviset se změnami nálad při zkracování dne (Matheson et al., 2015).

Z MRN vychází hustá inervace do SCN, z níž cca 50% tvoří serotonergní neurony. Tato dráha je důležitá pro seřizování SCN hodin nesevětelnou cestou

(Yamakawa and Antle, 2010). Serotonergní inervace vede dále do většiny dalších oblastí mozku (Morin and Meyer-Bernstein, 1999). Aferentní inervace přichází do DRN nepřímo přes IGL od SCN (Morin, 2013) a také přímo od sítnice (Li et al., 2015).

Svou roli má serotonin i v regulaci metabolismu. Svým působením vede k nižšímu příjmu potravy (Fletcher and Paterson, 1989). Jeho nedostatek naopak vede k hyperfágii a obezitě (Waldbillig et al., 1981; Weltzin et al., 1995). Serotonin senzitivní buňky se nacházejí také v ARC (KANG et al., 2004), kde serotonin působí na sekreci α -MSH, který má právě anorexigenní účinky (Sohn et al., 2011). Touto cestou tedy serotonin působí na příjem potravy.

4.9. Limbický systém

Limbický systém tvoří složitý komplex různých struktur napříč mozkovými hemisférami. Lze ho rozdělit na korovou a podkorovou oblast. Podkorovou oblast tvoří amygdala, hipokampus, část thalamu a hypothalamu, habenula, některá jádra retikulární formace a striatum (McLachlan, 2009). Má funkci v řízení motivačního a emočního vyladění, účastní se v procesech paměti a podílí se na vyhodnocení smyslového vnímání. Expresí hodinových genů v těchto oblastech je podřízená SCN, ale může být také ovlivněna změnami v homeostáze a hormony, které ovlivňují motivační chování (Amir and Robinson, 2006; Segall et al., 2009). Naopak specifické motivační vyladění, řízené právě limbickým systémem jako strach, může významně ovlivňovat cirkadiánní rytmy a seřizování SCN (Amir and Stewart, 1998). Stres indukuje změny v expresi *Per* genů v různých částech mozku dle typu působícího stresoru. Procesivní stresory, tedy ty, které působí na organismus z vnějšího prostředí, působí nejprve na limbický systém a následně aktivují HPA osu, čímž dojde k uvolnění GC z nadledvin. Systemické stresory, které narušují homeostázu, působí rovnou na hypothalamická centra (Al-Safadi et al., 2014). Poruchy v cirkadiánním systému mohou vést k mnoha psychickým nemocem anebo jejich vývoj urychlit (deprese, bipolární porucha) (Dzirasa et al., 2011).

4.9.1. Amygdala

Amygdala má funkci ve formování paměti spojené s emočními prožitky, účastní se projevů chování při strachu a radosti. Projekce ze SCN do amygdaly vede přes paraventriculární jádro thalamu, které tvoří přepojovací stanici této neuronální dráhy (Peng and Bentivoglio, 2004). Seřizovacím signálem pro hodiny amygdaly (Chun et al., 2015) jsou GC, které působí na expresi *Per* genů v centrálním jádru amygdaly (CEA) a také v nucleus interstitialis striae terminalis (BNST) (Segall et al., 2009). Mezi další signály, které mají na expresi těchto genů vliv, patří také tyroidní, gonadální hormony a dopamin. Restrikce potravy, energetická disbalance a změna místního času např. při cestování nebo práci na směny, vede k rozpojení centrálních hodin od hodin amygdaly, což má za následek změny v náladě, které mohou vést až k depresi (Amir and Stewart, 2009; Savalli et al., 2015).

Mediátorem v komunikaci mezi strukturami limbického systému jsou monoaminy (serotonin a noradrenalin), které se účastní neuronální signalizace v amygdale a hipokampu. Jejich účast je nezbytná k formování uvedených abstraktních funkcí. Serotoninový systém je navíc citlivý na ghrelin, u kterého se prokázal pozitivní vliv na sekreci serotoninu v RN a jejich receptorů v amygdale (Hansson et al., 2014). Zkracování dne (tj. jeho světlé části), které nastává zejména na podzim a v zimě, způsobuje výkyvy v metabolismu monoaminů, ale i v oscilaci hodinových genů v těchto oblastech (Moriya et al., 2015). Nedostatek serotoninu je hlavní příčinou špatné nálady, která může vyústit až v tzv. sezónní depresi SAD (z angl. seasonal affective disorder), kterou trpí lidé právě na podzim a v zimě, kdy je fotoperioda dne výrazně zkrácená (Neumeister et al., 2001; Otsuka et al., 2014).

4.9.2. Hippokampus

Hippokampus je důležitý pro uchovávání dlouhodobé paměti a učení. Podílí se také na formování emocí. Tyto funkce jsou narušeny při dysfunkci hodinových genů (Chun et al., 2015), zejména pak při deficitu *Bmal1* (Wardlaw et al., 2014). V hipokampu bylo detekováno 663 CCGs, z nichž 30 má vztah k výše uvedeným funkcím. Jejich mutace může vést až k mentální retardaci různého stupně (Renaud et al., 2015). Hippokampus během dne vykazuje cirkadiální rytmus funkcí, které se podílejí právě na paměti i učení. Patří mezi ně např. neurogeneze (Tamai et al., 2008) a

dlouhodobá potenciace (Chaudhury et al., 2005). Vliv na funkce v hippocampu má melatonin, který zvyšuje expresi genů *Per* a *Bmal1* v této oblasti. Navíc jeho účinky vykazují schopnost remodelace hippocampálních neuronů (Ikeno and Nelson, 2015). Hippokampus vykazuje také citlivost k fotoperiodě. Expresie *Bmal1* se liší v závislosti na délce dne. Během kratších dnů je jeho exprese zvýšena. Remodelace neuronů – délka dendritů, hustota a propojení se mění s cirkadiánní periodou s různým trendem v závislosti na fotoperiodě. (Ikeno et al., 2013). Tento efekt by mohl také přispívat k SAD.

4.9.3. Nucleus interstitialis striae terminalis (BNST)

Hodiny v BNST jsou podřízené SCN. Expresie *Per* genů běží se stejnou periodou jako v centrálních hodinách (Amir et al., 2004). Většina funkcí BNST vykazuje cirkadiánní rytmus. Jakožto součást limbického systému se podílí na emočních prožitcích a formování reakcí na stres. Má také autonomní a neuroendokrinní funkci. Aferentní inervace přichází zejména ze struktur limbického systému, eferentní inervace vede do hypothalamu a částí mozkového kmene (Dong et al., 2001), kde se nachází centrum řídící kardiovaskulární funkce. BNST se podílí na těchto funkcích jako regulátor baroreceptorů a jejich odpovědi na změny tlaku (Crestani et al., 2006). Neuroendokrinní funkce spočívá v interakci s hypothalamickými jádry, které následně vylučují příslušné hormony do krve. Např. projekce do PVN jádra (Dong and Swanson, 2006) má vliv na sekreci CRH, čímž se BNST podílí na aktivaci HPA osy.

4.9.4. Habenula

Habenula jakožto součást epithalamu se řadí k semiautonomním oscilátorům, oscilace *Per* genů v epifýze přetrvává ještě několik dnů *in vitro*, tedy hodiny jsou schopné pracovat nezávisle na SCN (Abe et al., 2002; Guilding et al., 2010). Anatomicky lze habenulu rozdělit na laterální a mediální část (Geisler et al., 2003). Její funkce je spojena zejména s motivačním chováním, účastní se regulace cyklů spánku/bdění, ale i ve formování paměti (Hikosaka et al., 2008; Lecourtier and Kelly, 2007). Vnitřní hodiny řídí cirkadiánní rytmus elektrofyziologické aktivity neuronů v habenule nezávisle na SCN (Sakhi et al., 2014).

5. Retina

Sítnice oka (retina) je spolu s čichovými laloky (OB) další strukturou mozku, která vykazuje autonomní cirkadiánní oscilace zcela nezávisle na centrálních hodinách v SCN (Remé et al., 1991). Exprese hodinových genů byla prokázána ve fotoreceptivních buňkách retiny (Bailey et al., 2002), ale i v gangliových buňkách (Garbarino-Pico et al., 2004). Většina funkcí retiny je cirkadiánních, patří mezi ně např. citlivost k vnímání světelného záření (Bassi and Powers, 1987), exprese fotosenzitivních pigmentů (Iuvone et al., 2005), metabolismus fosfolipidů ve fotosenzitivních buňkách retiny (Guido et al., 2001) a mnohé další. Důležitou roli hraje cirkadiánní produkce melatoninu v retině (Tosini and Menaker, 1996), který se podílí na adaptaci oka ve tmě. Regulace produkce melatoninu závisí na enzymu akrylalkylamin N-acetyltransferáze (AANAT), která je exprimována v závislosti na cirkadiánním mechanismu. Promotor AANAT obsahuje jak E-box, čímž může být přímo regulována hodinovými geny, tak CRE element, k jehož aktivaci vede signalizační dráha indukovaná tmou přes cAMP. Antagonistickou funkci k melatoninu má dopamin, který se uplatňuje v adaptaci oka na světlo (Tosini et al., 2008).

6. Závěr

Cirkadiánní hodiny tvoří v organismu systém, který je důležitým regulačním mechanismem dávajícím organismu informaci o čase. V mozku jsou tyto hodiny vzájemně propojeny neuronálními a humorálními drahami. Fyziologické procesy jako glykolýza/glukoneogeneze, kardiovaskulární činnost, imunitní funkce a mnohé další jsou řízeny na základě molekulární odpovědi na expresi hodinových genů. Proto desynchronizace, způsobená prací na směny, časovými posuny při cestování přes časová pásma nebo nesprávným životním stylem, vede k mnoha zdravotním poruchám, např. může pravděpodobně-významně urychlit některá neurodegenerativní onemocnění (Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba) (Hatfield et al., 2004; Morton et al., 2005). Tato desynchronizace může také vést k různým metabolickým poruchám a následně se vyvinout až v komplexní metabolický syndrom.

U některých hodinových genů (*Per*, *Bmal1*) byl navíc prokázán tumor-supresivní účinek (Lee, 2006; Mullenders et al., 2009). DNA syntéza a replikace probíhá z protektivního hlediska před UV zářením zejména ve tmavé části dne.

Narušení cirkadiálního systému má tedy za následek narušení rovnováhy v kontrolní činnosti hodinových genů nad buněčným cyklem. Ze statistického hlediska lidé pracující na směny trpí častěji onkologickými nemocemi (Reiter et al., 2007).

Perspektiva se skrývá v komplexním pochopení celé interakce a synchronizace cirkadiálního systému ve všech tkáních organismu. Za tím účelem lze pak podat příslušné medikamenty, které cíleně seřídí hodiny v určitých částech mozku a tím nastolí opět rovnováhu v případné disbalanci a pomohou tak celkově zlepšit s tím spojené zdravotní problémy. Příkladem mohou být pozitivní výsledky s podáváním quetiapinu, který se užívá jako antipsychotikum, a který působí právě na expresi *Per* genů v amygdale a hippocampu, což má za následek pozitivní odezvu ve změně nálady (Moriya et al., 2014). Také terapie světlem je účinnou metodou, která má pozitivní účinky na sekreci monoaminergních neurotransmiterů v limbickém systému během tmavých dnů, a pomáhá tak lidem k dosažení lepšího psychického stavu. Účinky jsou však velmi individuální, a proto je nutné každého pacienta posuzovat zvlášť (Nussbaumer et al., 2015).

Na závěr lze doporučit dodržování zdravého životního stylu jako prevenci před civilizačními nemocemi současné doby. Zejména vyvážená strava během dne, úměrná fyzická aktivita a v neposlední řadě kvalitní alespoň 8 h spánek jsou nejlepší cestou k udržení dlouhodobého zdraví, silného těla i ducha.

7. Seznam použité literatury

- Abe, M., Herzog, E.D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., and Block, G.D. (2002). Circadian Rhythms in Isolated Brain Regions. *J. Neurosci.* 22, 350–356.
- Abrahamson, E.E., and Moore, R.Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res.* 916, 172–191.
- Acosta-Galvan, G., Yi, C.-X., Vliet, J. van der, Jhamandas, J.H., Panula, P., Angeles-Castellanos, M., Basualdo, M. del C., Escobar, C., and Buijs, R.M. (2011). Interaction between hypothalamic dorsomedial nucleus and the suprachiasmatic nucleus determines intensity of food anticipatory behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 5813–5818.
- Aguilera, G. (2011). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neuropeptides. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 7, 327–336.
- Akiyama, M., Yuasa, T., Hayasaka, N., Horikawa, K., Sakurai, T., and Shibata, S. (2004). Reduced food anticipatory activity in genetically orexin (hypocretin) neuron-ablated mice. *Eur. J. Neurosci.* 20, 3054–3062.
- Al-Safadi, S., Al-Safadi, A., Branchaud, M., Rutherford, S., Dayanandan, A., Robinson, B., and Amir, S. (2014). Stress-Induced Changes in the Expression of the Clock Protein PERIOD1 in the Rat Limbic Forebrain and Hypothalamus: Role of Stress Type, Time of Day, and Predictability. *PLoS ONE* 9, e111166.
- Amir, S., and Robinson, B. (2006). Thyroidectomy alters the daily pattern of expression of the clock protein, PER2, in the oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis and central nucleus of the amygdala in rats. *Neurosci. Lett.* 407, 254–257.
- Amir, S., and Stewart, J. (1998). Conditioned fear suppresses light-induced resetting of the circadian clock. *Neuroscience* 86, 345–351.
- Amir, S., and Stewart, J. (2009). Behavioral and hormonal regulation of expression of the clock protein, PER2, in the central extended amygdala. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1321–1328.
- Amir, S., Lamont, E.W., Robinson, B., and Stewart, J. (2004). A Circadian Rhythm in the Expression of PERIOD2 Protein Reveals a Novel SCN-Controlled Oscillator in the Oval Nucleus of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *J. Neurosci.* 24, 781–790.
- Andreis, P.G., Neri, G., and Nussdorfer, G.G. (1991). Corticotropin-releasing hormone (CRH) directly stimulates corticosterone secretion by the rat adrenal gland. *Endocrinology* 128, 1198–1200.
- Antle, M.C., and Silver, R. (2005). Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci.* 28, 145–151.
- Bae, K., Jin, X., Maywood, E.S., Hastings, M.H., Reppert, S.M., and Weaver, D.R. (2001). Differential Functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN Circadian Clock. *Neuron* 30, 525–536.
- Bailey, M.J., Chong, N.W., Xiong, J., and Cassone, V.M. (2002). Chickens' Cry2: molecular analysis of an avian cryptochrome in retinal and pineal photoreceptors. *FEBS Lett.* 513, 169–174.

- Barassin, S., Raison, S., Saboureau, M., Bienvenu, C., Maître, M., Malan, A., and Pévet, P. (2002). Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* *15*, 833–840.
- Bassi, C.J., and Powers, M.K. (1987). Circadian rhythm in goldfish visual sensitivity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* *28*, 1811–1815.
- Berson, D.M., Dunn, F.A., and Takao, M. (2002). Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science* *295*, 1070–1073.
- Blouin, A.M., Fried, I., Wilson, C.L., Staba, R.J., Behnke, E.J., Lam, H.A., Maidment, N.T., Karlsson, K.Æ., Lapierre, J.L., and Siegel, J.M. (2013). Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nat. Commun.* *4*, 1547.
- Bollinger, T., and Schibler, U. (2014). Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med. Wkly.*
- Brown, J.A., Woodworth, H.L., and Leininger, G.M. (2015). To ingest or rest? Specialized roles of lateral hypothalamic area neurons in coordinating energy balance. *Front. Syst. Neurosci.* *9*.
- Brown, S.A., Zumbrunn, G., Fleury-Olela, F., Preitner, N., and Schibler, U. (2002). Rhythms of Mammalian Body Temperature Can Sustain Peripheral Circadian Clocks. *Curr. Biol.* *12*, 1574–1583.
- Buijs, R.M., Kalsbeek, A., van der Woude, T.P., van Heerikhuize, J.J., and Shinn, S. (1993). Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *Am. J. Physiol.* *264*, R1186–R1192.
- Bunger, M.K., Wilsbacher, L.D., Moran, S.M., Clendenin, C., Radcliffe, L.A., Hogenesch, J.B., Simon, M.C., Takahashi, J.S., and Bradfield, C.A. (2000). *Mop3* Is an Essential Component of the Master Circadian Pacemaker in Mammals. *Cell* *103*, 1009–1017.
- Butcher, G.Q., Dziema, H., Collamore, M., Burgoon, P.W., and Obrietan, K. (2002). The p42/44 Mitogen-activated Protein Kinase Pathway Couples Photic Input to Circadian Clock Entrainment. *J. Biol. Chem.* *277*, 29519–29525.
- Campos, L.M.G., Cruz-Rizzolo, R.J., Watanabe, I.-S., Pinato, L., and Nogueira, M.I. (2014). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus based on the distribution of vasoactive intestinal peptide (VIP) and arginine vasopressin (AVP) immunoreactive fibers in the hypothalamus of *Sapajus apella*. *J. Chem. Neuroanat.* *57–58*, 42–53.
- Castel, M., Belenky, M., Cohen, S., Ottersen, O.P., and Storm-Mathisen, J. (1993). Glutamate-like Immunoreactivity in Retinal Terminals of the Mouse Suprachiasmatic Nucleus. *Eur. J. Neurosci.* *5*, 368–381.
- Chaudhury, D., Wang, L.M., and Colwell, C.S. (2005). Circadian Regulation of Hippocampal Long-Term Potentiation. *J. Biol. Rhythms* *20*, 225–236.
- Chen, L., and Yang, G. (2014). PPARs Integrate the Mammalian Clock and Energy Metabolism. *PPAR Res.* *2014*.
- Chen, S.-K., Badea, T.C., and Hattar, S. (2011). Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. [Letter]. *Nature* *476*, 92–95.

- Cheng, M.Y., Bullock, C.M., Li, C., Lee, A.G., Bermak, J.C., Belluzzi, J., Weaver, D.R., Leslie, F.M., and Zhou, Q.-Y. (2002). Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature* *417*, 405–410.
- Cheon, S., Park, N., Cho, S., and Kim, K. (2013). Glucocorticoid-mediated Period2 induction delays the phase of circadian rhythm. *Nucleic Acids Res.* *41*, 6161–6174.
- Chou, T.C., Bjorkum, A.A., Gaus, S.E., Lu, J., Scammell, T.E., and Saper, C.B. (2002). Afferents to the Ventrolateral Preoptic Nucleus. *J. Neurosci.* *22*, 977–990.
- Chou, T.C., Scammell, T.E., Gooley, J.J., Gaus, S.E., Saper, C.B., and Lu, J. (2003). Critical Role of Dorsomedial Hypothalamic Nucleus in a Wide Range of Behavioral Circadian Rhythms. *J. Neurosci.* *23*, 10691–10702.
- Chun, L.E., Woodruff, E.R., Morton, S., Hinds, L.R., and Spencer, R.L. (2015). Variations in Phase and Amplitude of Rhythmic Clock Gene Expression across Prefrontal Cortex, Hippocampus, Amygdala, and Hypothalamic Paraventricular and Suprachiasmatic Nuclei of Male and Female Rats. *J. Biol. Rhythms* *30*, 417–436.
- Clapham, J.C. (2012). Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* *63*, 111–123.
- Crestani, C.C., Alves, F.H.F., Resstel, L.B.M., and Corrêa, F.M. de A. (2006). The bed nucleus of the stria terminalis modulates baroreflex in rats. *Neuroreport* *17*, 1531–1535.
- Cuesta, M., Cermakian, N., and Boivin, D.B. (2015). Glucocorticoids entrain molecular clock components in human peripheral cells. *FASEB J.* *29*, 1360–1370.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., and Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* *14*, 2950–2961.
- Deurveilher, S., Burns, J., and Semba, K. (2002). Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to the ventrolateral preoptic nucleus: a dual tract-tracing study in rat. *Eur. J. Neurosci.* *16*, 1195–1213.
- Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010). The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annu. Rev. Physiol.* *72*, 517–549.
- DiMicco, J.A., and Zaretsky, D.V. (2007). The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* *292*, R47–R63.
- Dong, H.-W., and Swanson, L.W. (2006). Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: Cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance. *J. Comp. Neurol.* *494*, 142–178.
- Dong, H.-W., Petrovich, G.D., Watts, A.G., and Swanson, L.W. (2001). Basic organization of projections from the oval and fusiform nuclei of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat brain. *J. Comp. Neurol.* *436*, 430–455.
- Dunlap, J.C. (1999). Molecular Bases for Circadian Clocks. *Cell* *96*, 271–290.
- Dzirasa, K., McGarity, D.L., Bhattacharya, A., Kumar, S., Takahashi, J.S., Dunson, D., McClung, C.A., and Nicolelis, M.A.L. (2011). Impaired limbic gamma oscillatory synchrony during anxiety-related behavior in a genetic mouse model of bipolar mania. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 6449–6456.

- Escobar, C., Cailotto, C., Angeles-Castellanos, M., Delgado, R.S., and Buijs, R.M. (2009). Peripheral oscillators: the driving force for food-anticipatory activity. *Eur. J. Neurosci.* *30*, 1665–1675.
- Fauteck, J.D., Lerchl, A., Bergmann, M., Møller, M., Fraschini, F., Wittkowski, W., and Stankov, B. (1994). The adult human cerebellum is a target of the neuroendocrine system involved in the circadian timing. *Neurosci. Lett.* *179*, 60–64.
- Fletcher, P.J., and Paterson, I.A. (1989). A comparison of the effects of tryptamine and 5-hydroxytryptamine on feeding following injection into the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *32*, 907–911.
- Fuller, P.M., Lu, J., and Saper, C.B. (2008). Differential Rescue of Light- and Food-Entrainable Circadian Rhythms. *Science* *320*, 1074–1077.
- Gallopín, T., Fort, P., Eggermann, E., Cauli, B., Luppi, P.H., Rossier, J., Audinat, E., Mühlethaler, M., and Serafin, M. (2000). Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* *404*, 992–995.
- Garbarino-Pico, E., Carpentieri, A.R., Contin, M.A., Sarmiento, M.I.K., Brocco, M.A., Panzetta, P., Rosenstein, R.E., Caputto, B.L., and Guido, M.E. (2004). Retinal Ganglion Cells Are Autonomous Circadian Oscillators Synthesizing N-Acetylserotonin during the Day. *J. Biol. Chem.* *279*, 51172–51181.
- Geisler, S., Andres, K.H., and Veh, R.W. (2003). Morphologic and cytochemical criteria for the identification and delineation of individual subnuclei within the lateral habenular complex of the rat. *J. Comp. Neurol.* *458*, 78–97.
- Glick, M., Segal-Lieberman, G., Cohen, R., and Kronfeld-Schor, N. (2009). Chronic MCH infusion causes a decrease in energy expenditure and body temperature, and an increase in serum IGF-1 levels in mice. *Endocrine* *36*, 479–485.
- Granados-Fuentes, D., Tseng, A., and Herzog, E.D. (2006). A Circadian Clock in the Olfactory Bulb Controls Olfactory Responsivity. *J. Neurosci.* *26*, 12219–12225.
- Guido, M.E., Garbarino Pico, E., and Caputto, B.L. (2001). Circadian regulation of phospholipid metabolism in retinal photoreceptors and ganglion cells. *J. Neurochem.* *76*, 835–845.
- Guilding, C., Hughes, A.T.L., and Piggins, H.D. (2010). Circadian oscillators in the epithalamus. *Neuroscience* *169*, 1630–1639.
- Guzmán-Ruiz, M., Saderi, N., Cazarez-Márquez, F., Guerrero-Vargas, N.N., Basualdo, M.C., Acosta-Galván, G., and Buijs, R.M. (2013). The Suprachiasmatic Nucleus Changes the Daily Activity of the Arcuate Nucleus α -MSH Neurons in Male Rats. *Endocrinology* *155*, 525–535.
- Guzmán-Ruiz, M.A., Ramirez-Corona, A., Guerrero-Vargas, N.N., Sabath, E., Ramirez-Plascencia, O.D., Fuentes-Romero, R., León-Mercado, L.A., Sigales, M.B., Escobar, C., and Buijs, R.M. (2015). Role of the Suprachiasmatic and Arcuate Nuclei in Diurnal Temperature Regulation in the Rat. *J. Neurosci.* *35*, 15419–15429.
- Hannibal, J., Ding, J.M., Chen, D., Fahrenkrug, J., Larsen, P.J., Gillette, M.U., and Mikkelsen, J.D. (1997). Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP) in the Retinohypothalamic Tract: A Potential Daytime Regulator of the Biological Clock. *J. Neurosci.* *17*, 2637–2644.

- Hansson, C., Alvarez-Crespo, M., Taube, M., Skibicka, K.P., Schmidt, L., Karlsson-Lindahl, L., Egecioglu, E., Nissbrandt, H., and Dickson, S.L. (2014). Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice. *Neuropharmacology* 79, 498–505.
- Hatfield, C.F., Herbert, J., Someren, E.J.W. van, Hodges, J.R., and Hastings, M.H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 127, 1061–1074.
- Hermes, M.L., Coderre, E.M., Buijs, R.M., and Renaud, L.P. (1996). GABA and glutamate mediate rapid neurotransmission from suprachiasmatic nucleus to hypothalamic paraventricular nucleus in rat. *J. Physiol.* 496, 749–757.
- Hikosaka, O., Sesack, S.R., Lecourtier, L., and Shepard, P.D. (2008). Habenula - Crossroad between the Basal Ganglia and the Limbic System. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 11825–11829.
- Honma, S., Ikeda, M., Abe, H., Tanahashi, Y., Namihira, M., Honma, K., and Nomura, M. (1998). Circadian Oscillation of BMAL1, a Partner of a Mammalian Clock Gene Clock, in Rat Suprachiasmatic Nucleus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250, 83–87.
- van der Horst, G.T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A.P., van Leenen, D., et al. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* 398, 627–630.
- Horvath, T.L., Abizaid, A., Dietrich, M.O., Li, Y., Takahashi, J.S., and Bass, J. (2012). Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center. *Mol. Metab.* 1, 79–85.
- Ibata, Y., Takahashi, Y., Okamura, H., Kawakami, F., Terubayashi, H., Kubo, T., and Yanaihara, N. (1989). Vasoactive intestinal peptide (VIP)-like immunoreactive neurons located in the rat suprachiasmatic nucleus receive a direct retinal projection. *Neurosci. Lett.* 97, 1–5.
- Ikeno, T., and Nelson, R.J. (2015). Acute melatonin treatment alters dendritic morphology and circadian clock gene expression in the hippocampus of Siberian Hamsters. *Hippocampus* 25, 142–148.
- Ikeno, T., Weil, Z.M., and Nelson, R.J. (2013). Photoperiod affects the diurnal rhythm of hippocampal neuronal morphology of siberian hamsters. *Chronobiol. Int. J. Biol. Med. Rhythm Res.* 30, 1089–1100.
- Ishida, A., Mutoh, T., Ueyama, T., Bando, H., Masubuchi, S., Nakahara, D., Tsujimoto, G., and Okamura, H. (2005). Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab.* 2, 297–307.
- Iuvone, P.M., Tosini, G., Pozdeyev, N., Haque, R., Klein, D.C., and Chaurasia, S.S. (2005). Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 24, 433–456.
- Jin, X., Shearman, L.P., Weaver, D.R., Zylka, M.J., De Vries, G.J., and Reppert, S.M. (1999). A Molecular Mechanism Regulating Rhythmic Output from the Suprachiasmatic Circadian Clock. *Cell* 96, 57–68.
- John, J., and Kumar, V.M. (1998). Effect of NMDA lesion of the medial preoptic neurons on sleep and other functions. *Sleep* 21, 587–598.

- Joly-Amado, A., Cansell, C., Denis, R.G.P., Delbes, A.-S., Castel, J., Martinez, S., and Luquet, S. (2014). The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 725–737.
- Kalsbeek, A., Fliers, E., Romijn, J.A., la Fleur, S.E., Wortel, J., Bakker, O., Endert, E., and Buijs, R.M. (2001). The Suprachiasmatic Nucleus Generates the Diurnal Changes in Plasma Leptin Levels. *Endocrinology* 142, 2677–2685.
- KANG, Y.-M., CHEN, J.-Y., OUYANG, W., QIAO, J.-T., REYES-VAZQUEZ, C., and DAFNY, N. (2004). Serotonin Modulates Hypothalamic Neuronal Activity. *Int. J. Neurosci.* 114, 299–319.
- Kim, E.R., Leckstrom, A., and Mizuno, T.M. (2008). Impaired anorectic effect of leptin in neurotensin receptor 1-deficient mice. *Behav. Brain Res.* 194, 66–71.
- Kramer, A., Yang, F.-C., Snodgrass, P., Li, X., Scammell, T.E., Davis, F.C., and Weitz, C.J. (2001). Regulation of Daily Locomotor Activity and Sleep by Hypothalamic EGF Receptor Signaling. *Science* 294, 2511–2515.
- Kraves, S., and Weitz, C.J. (2006). A role for cardiotrophin-like cytokine in the circadian control of mammalian locomotor activity. *Nat. Neurosci.* 9, 212–219.
- Krieger, D.T., Hauser, H., and Krey, L.C. (1977). Suprachiasmatic Nuclear Lesions Do Not Abolish Food-Shifted Circadian Adrenal and Temperature Rhythmicity. *Science* 197, 398–399.
- Lamia, K.A., Sachdeva, U.M., DiTacchio, L., Williams, E.C., Alvarez, J.G., Egan, D.F., Vasquez, D.S., Juguilon, H., Panda, S., Shaw, R.J., et al. (2009). AMPK Regulates the Circadian Clock by Cryptochrome Phosphorylation and Degradation. *Science* 326, 437–440.
- Landry, G.J., Simon, M.M., Webb, I.C., and Mistlberger, R.E. (2006). Persistence of a behavioral food-anticipatory circadian rhythm following dorsomedial hypothalamic ablation in rats. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 290, R1527–R1534.
- Leak, R.K., and Moore, R.Y. (2001). Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J. Comp. Neurol.* 433, 312–334.
- Lecourtier, L., and Kelly, P.H. (2007). A conductor hidden in the orchestra? Role of the habenular complex in monoamine transmission and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 658–672.
- Lee, C.C. (2006). Tumor Suppression by the Mammalian Period Genes. *Cancer Causes Control* 17, 525–530.
- Lein, E.S., Hawrylycz, M.J., Ao, N., Ayres, M., Bensinger, A., Bernard, A., Boe, A.F., Boguski, M.S., Brockway, K.S., Byrnes, E.J., et al. (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 445, 168–176.
- LeSauter, J., Hoque, N., Weintraub, M., Pfaff, D.W., and Silver, R. (2009). Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 13582–13587.
- Li, A.-J., Wiater, M.F., Ostrom, M.T., Smith, B.R., Wang, Q., Dinh, T.T., Roberts, B.L., Jansen, H.T., and Ritter, S. (2012). Leptin-sensitive neurons in the arcuate nuclei contribute to endogenous feeding rhythms. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 302, R1313–R1326.

- Li, X., Ren, C., Huang, L., Lin, B., Pu, M., Pickard, G.E., and So, K.-F. (2015). The Dorsal Raphe Nucleus Receives Afferents From Alpha-Like Retinal Ganglion Cells and Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in the Rat. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* *56*, 8373.
- Liu, C., Li, S., Liu, T., Borjigin, J., and Lin, J.D. (2007). Transcriptional coactivator PGC-1[alpha] integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature* *447*, 477–481.
- Lu, J., Greco, M.A., Shiromani, P., and Saper, C.B. (2000). Effect of Lesions of the Ventrolateral Preoptic Nucleus on NREM and REM Sleep. *J. Neurosci.* *20*, 3830–3842.
- Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T.C., Gaus, S.E., Elmquist, J.K., Shiromani, P., and Saper, C.B. (2001). Contrasting Effects of Ibotenate Lesions of the Paraventricular Nucleus and Subparaventricular Zone on Sleep–Wake Cycle and Temperature Regulation. *J. Neurosci.* *21*, 4864–4874.
- Lucas, R.J., Freedman, M.S., Lupi, D., Munoz, M., David-Gray, Z.K., and Foster, R.G. (2001). Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behav. Brain Res.* *125*, 97–102.
- Marsh, D.J., Weingarth, D.T., Novi, D.E., Chen, H.Y., Trumbauer, M.E., Chen, A.S., Guan, X.-M., Jiang, M.M., Feng, Y., Camacho, R.E., et al. (2002). Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *99*, 3240–3245.
- Martin-Fairey, C.A., Ramanathan, C., Stowie, A., Walaszczyk, E., Smale, L., and Nunez, A.A. (2015). Plastic oscillators and fixed rhythms: Changes in the phase of clock-gene rhythms in the PVN are not reflected in the phase of the melatonin rhythm of grass rats. *Neuroscience* *288*, 178–186.
- Matheson, G.J., Schain, M., Almeida, R., Lundberg, J., Cselényi, Z., Borg, J., Varrone, A., Farde, L., and Cervenka, S. (2015). Diurnal and seasonal variation of the brain serotonin system in healthy male subjects. *NeuroImage* *112*, 225–231.
- McLachlan, R.S. (2009). A brief review of the anatomy and physiology of the limbic system. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* *36 Suppl 2*, S84–S87.
- Mendoza, J., Lopez-Lopez, C., Revel, F.G., Jeanneau, K., Delerue, F., Prinssen, E., Challet, E., Moreau, J.-L., and Grundschober, C. (2011). Dimorphic effects of leptin on the circadian and hypocretinergic systems of mice. *J. Neuroendocrinol.* *23*, 28–38.
- Mieda, M., Williams, S.C., Richardson, J.A., Tanaka, K., and Yanagisawa, M. (2006). The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *103*, 12150–12155.
- Miller, J.K., Granados-Fuentes, D., Wang, T., Marpegan, L., Holy, T.E., and Herzog, E.D. (2014). Vasoactive Intestinal Polypeptide Mediates Circadian Rhythms in Mammalian Olfactory Bulb and Olfaction. *J. Neurosci.* *34*, 6040–6046.
- Moga, M.M., and Moore, R.Y. (1997). Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* *389*, 508–534.
- Moore, R.Y., and Danchenko, R.L. (2002). Paraventricular-Subparaventricular Hypothalamic Lesions Selectively Affect Circadian Function. *Chronobiol. Int. J. Biol. Med. Rhythm Res.* *19*, 345.

- Moore, R.Y., and Lenn, N.J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* *146*, 1–14.
- Morin, L.P. (1999). Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann. Med.* *31*, 12–33.
- Morin, L.P. (2013). Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp. Neurol.* *243*, 4–20.
- Morin, L.P., and Meyer-Bernstein, E.L. (1999). The ascending serotonergic system in the hamster: comparison with projections of the dorsal and median raphe nuclei. *Neuroscience* *91*, 81–105.
- Moriya, S., Tahara, Y., Sasaki, H., Hamaguchi, Y., Kuriki, D., Ishikawa, R., Ishigooka, J., and Shibata, S. (2014). Effect of Quetiapine on *Per1*, *Per2*, and *Bmal1* Clock Gene Expression in the Mouse Amygdala and Hippocampus. *J. Pharmacol. Sci.* *125*, 329–332.
- Moriya, S., Tahara, Y., Sasaki, H., Ishigooka, J., and Shibata, S. (2015). Phase-delay in the light–dark cycle impairs clock gene expression and levels of serotonin, norepinephrine, and their metabolites in the mouse hippocampus and amygdala. *Sleep Med.* *16*, 1352–1359.
- Morton, A.J., Wood, N.I., Hastings, M.H., Hurelbrink, C., Barker, R.A., and Maywood, E.S. (2005). Disintegration of the Sleep-Wake Cycle and Circadian Timing in Huntington’s Disease. *J. Neurosci.* *25*, 157–163.
- Mullenders, J., Fabius, A.W.M., Madiredjo, M., Bernards, R., and Beijersbergen, R.L. (2009). A Large Scale shRNA Barcode Screen Identifies the Circadian Clock Component ARNTL as Putative Regulator of the p53 Tumor Suppressor Pathway. *PLoS ONE* *4*, 1–10.
- Nakahata, Y., Kaluzova, M., Grimaldi, B., Sahar, S., Hirayama, J., Chen, D., Guarente, L.P., and Sassone-Corsi, P. (2008). The NAD⁺-Dependent Deacetylase SIRT1 Modulates CLOCK-Mediated Chromatin Remodeling and Circadian Control. *Cell* *134*, 329–340.
- Neumeister, A., Konstantinidis, A., Praschak-Rieder, N., Willeit, M., Hilger, E., Stastny, J., and Kasper, S. (2001). Monoaminergic function in the pathogenesis of seasonal affective disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* *4*, 409–420.
- Novak, C.M., and Nunez, A.A. (2000). A sparse projection from the suprachiasmatic nucleus to the sleep active ventrolateral preoptic area in the rat. *Neuroreport* *11*, 93–96.
- Nussbaumer, B., Kaminski-Hartenthaler, A., Forneris, C.A., Morgan, L.C., Sonis, J.H., Gaynes, B.N., Greenblatt, A., Wipplinger, J., Lux, L.J., Winkler, D., et al. (2015). Light therapy for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* *11*, CD011269.
- Obrietan, K., Impey, S., and Storm, D.R. (1998). Light and circadian rhythmicity regulate MAP kinase activation in the suprachiasmatic nuclei. *Nat. Neurosci.* *1*, 693–700.
- Oster, H., Werner, C., Magnone, M.C., Mayser, H., Feil, R., Seeliger, M.W., Hofmann, F., and Albrecht, U. (2003). cGMP-Dependent Protein Kinase II Modulates mPer1 and mPer2 Gene Induction and Influences Phase Shifts of the Circadian Clock. *Curr. Biol.* *13*, 725–733.
- Otsuka, T., Kawai, M., Togo, Y., Goda, R., Kawase, T., Matsuo, H., Iwamoto, A., Nagasawa, M., Furuse, M., and Yasuo, S. (2014). Photoperiodic responses of depression-like behavior, the brain serotonergic system, and peripheral metabolism in laboratory mice. *Psychoneuroendocrinology* *40*, 37–47.

- Panda, S., Sato, T.K., Castrucci, A.M., Rollag, M.D., DeGrip, W.J., Hogenesch, J.B., Provencio, I., and Kay, S.A. (2002). Melanopsin (Opn4) Requirement for Normal Light-Induced Circadian Phase Shifting. *Science* 298, 2213–2216.
- Peng, Z.-C., and Bentivoglio, M. (2004). The thalamic paraventricular nucleus relays information from the suprachiasmatic nucleus to the amygdala: A combined anterograde and retrograde tracing study in the rat at the light and electron microscopic levels. *J. Neurocytol.* 33, 101–116.
- Pereira-da-Silva, M., Torsoni, M.A., Nourani, H.V., Augusto, V.D., Souza, C.T., Gasparetti, A.L., Carvalheira, J.B., Ventrucci, G., Marcondes, M.C.C.G., Cruz-Neto, A.P., et al. (2003). Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone Is Induced by Cold Exposure and Participates in the Control of Energy Expenditure in Rats. *Endocrinology* 144, 4831–4840.
- Perreau-Lenz, S., Kalsbeek, A., Pévet, P., and Buijs, R.M. (2004). Glutamatergic clock output stimulates melatonin synthesis at night. *Eur. J. Neurosci.* 19, 318–324.
- Perreau-Lenz, S., Kalsbeek, A., Van Der Vliet, J., Pévet, P., and 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, 797–803.
- Pittendrigh, C.S. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 25, 159–184.
- Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F., and Rollag, M.D. (2000). A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *J. Neurosci.* 20, 600–605.
- Pyner, S. (2009). Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Implications for cardiovascular regulation. *J. Chem. Neuroanat.* 38, 197–208.
- Qu, D., Ludwig, D.S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Mathes, W.F., Przypek, J., Kanarek, R., and Maratos-Flier, E. (1996). A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. [Letter]. *Nature* 380, 243–247.
- Ralph, C.L., Mull, D., Lynch, H.J., and Hedlund, L. (1971). A Melatonin Rhythm Persists in Rat Pineals in Darkness. *Endocrinology* 89, 1361–1366.
- Ramanathan, C., Nunez, A.A., Martinez, G.S., Schwartz, M.D., and Smale, L. (2006). Temporal and spatial distribution of immunoreactive PER1 and PER2 proteins in the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region of the diurnal grass rat (*Arvicanthis niloticus*). *Brain Res.* 1073–1074, 348–358.
- Refinetti, R., Kaufman, C.M., and Menaker, M. (1994). Complete suprachiasmatic lesions eliminate circadian rhythmicity of body temperature and locomotor activity in golden hamsters. *J. Comp. Physiol. [A]* 175, 223–232.
- Reinke, H., Saini, C., Fleury-Olela, F., Dibner, C., Benjamin, I.J., and Schibler, U. (2008). Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes Dev.* 22, 331–345.
- Reiter, R.J., Tan, D.-X., Korkmaz, A., Erren, T.C., Piekarski, C., Tamura, H., and Manchester, L.C. (2007). Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit. Rev. Oncog.* 13, 303–328.

- Remé, C.E., Wirz-Justice, A., and Terman, M. (1991). The visual input stage of the mammalian circadian pacemaking system: I. Is there a clock in the mammalian eye? *J. Biol. Rhythms* 6, 5–29.
- Renaud, J., Dumont, F., Khelfaoui, M., Foisset, S.R., Letourneur, F., Bienvenu, T., Khwaja, O., Dorseuil, O., and Billuart, P. (2015). Identification of intellectual disability genes showing circadian clock-dependent expression in the mouse hippocampus. *Neuroscience* 308, 11–50.
- Richards, J., and Gumz, M.L. (2013). Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 304, R1053–R1064.
- Ruby, N.F., Brennan, T.J., Xie, X., Cao, V., Franken, P., Heller, H.C., and O’Hara, B.F. (2002). Role of Melanopsin in Circadian Responses to Light. *Science* 298, 2211–2213.
- Rusak, B., Robertson, H.A., Wisden, W., and Hunt, S.P. (1990). Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 248, 1237–1240.
- Saini, C., Petrenko, V., Pulimeno, P., Giovannoni, L., Berney, T., Hebrok, M., Howald, C., Dermitzakis, E.T., and Dibner, C. (2016). A functional circadian clock is required for proper insulin secretion by human pancreatic islet cells. *Diabetes Obes. Metab.* 18, 355–365.
- Saint-Mleux, B., Bayer, L., Eggermann, E., Jones, B.E., Mühlethaler, M., and Serafin, M. (2007). Suprachiasmatic Modulation of Noradrenaline Release in the Ventrolateral Preoptic Nucleus. *J. Neurosci.* 27, 6412–6416.
- Sakhi, K., Belle, M.D.C., Gossan, N., Delagrangé, P., and Piggins, H.D. (2014). Daily variation in the electrophysiological activity of mouse medial habenula neurones. *J. Physiol.* 592, 587–603.
- Saper, C.B. (2013). The Central Circadian Timing System. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 747–751.
- Savalli, G., Diao, W., Schulz, S., Todtova, K., and Pollak, D.D. (2015). Diurnal Oscillation of Amygdala Clock Gene Expression and Loss of Synchrony in a Mouse Model of Depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, pyu095.
- Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Brydon, L., Jockers, R., Ravid, R., Wirz-Justice, A., and Müller-Spahn, F. (2002). Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer’s disease patients. *J. Pineal Res.* 32, 59–62.
- Schmidt, T.M., Chen, S.-K., and Hattar, S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci.* 34, 572–580.
- Schwartz, M.D., Nunez, A.A., and Smale, L. (2004). Differences in the suprachiasmatic nucleus and lower subparaventricular zone of diurnal and nocturnal rodents. *Neuroscience* 127, 13–23.
- Segall, L.A., Milet, A., Tronche, F., and Amir, S. (2009). Brain glucocorticoid receptors are necessary for the rhythmic expression of the clock protein, PERIOD2, in the central extended amygdala in mice. *Neurosci. Lett.* 457, 58–60.
- Shieh, K.-R. (2003). Distribution of the rhythm-related genes rPERIOD1, rPERIOD2, and rCLOCK, in the rat brain. *Neuroscience* 118, 831–843.
- Sohn, J.-W., Xu, Y., Jones, J.E., Wickman, K., Williams, K.W., and Elmquist, J.K. (2011). Serotonin 2C Receptor Activates a Distinct Population of Arcuate Pro-opiomelanocortin Neurons via TRPC Channels. *Neuron* 71, 488–497.

- Son, G.H., Chung, S., Choe, H.K., Kim, H.-D., Baik, S.-M., Lee, H., Lee, H.-W., Choi, S., Sun, W., Kim, H., et al. (2008). Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *105*, 20970–20975.
- Son, G.H., Chung, S., and Kim, K. (2011). The adrenal peripheral clock: Glucocorticoid and the circadian timing system. *Front. Neuroendocrinol.* *32*, 451–465.
- Song, Y., Tam, P.C., Poon, A.M., Brown, G.M., and Pang, S.F. (1995). 2-[125I]iodomelatonin-binding sites in the human kidney and the effect of guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *80*, 1560–1565.
- Steininger, T.L., Alam, M.N., Gong, H., Szymusiak, R., and McGinty, D. (1999). Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res.* *840*, 138–147.
- Surjit, M., Ganti, K.P., Mukherji, A., Ye, T., Hua, G., Metzger, D., Li, M., and Chambon, P. (2011). Widespread Negative Response Elements Mediate Direct Repression by Agonist-Liganded Glucocorticoid Receptor. *Cell* *145*, 224–241.
- Sutcliffe, J.G., and de Lecea, L. (2000). The hypocretins: Excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J. Neurosci. Res.* *62*, 161–168.
- Takahashi, J.S. (2015). Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes Obes. Metab.* *17*, 6–11.
- Tamai, S., Sanada, K., and Fukada, Y. (2008). Time-of-Day-Dependent Enhancement of Adult Neurogenesis in the Hippocampus. *PLoS ONE* *3*, 1–6.
- Tecler-Mesbah, R., Ter Horst, G. j., Postema, F., Wortel, J., and Buijs, R. m. (1999). Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus–pineal pathway. *J. Comp. Neurol.* *406*, 171–182.
- Teitelbaum, P., and Stellar, E. (1954). Recovery from the Failure to Eat Produced by Hypothalamic Lesions. *Science* *120*, 894–895.
- Thompson, R. h., Canteras, N. s., and Swanson, L. w. (1996). Organization of projections from the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: A PHA-L study in the rat. *J. Comp. Neurol.* *376*, 143–173.
- Tischkau, S.A., Mitchell, J.W., Tyan, S.-H., Buchanan, G.F., and Gillette, M.U. (2003). Ca²⁺/cAMP Response Element-binding Protein (CREB)-dependent Activation of Per1 Is Required for Light-induced Signaling in the Suprachiasmatic Nucleus Circadian Clock. *J. Biol. Chem.* *278*, 718–723.
- Torres-Farfan, C., Richter, H.G., Rojas-García, P., Vergara, M., Forcelledo, M.L., Valladares, L.E., Torrealba, F., Valenzuela, G.J., and Serón-Ferré, M. (2003). mt1 Melatonin Receptor in the Primate Adrenal Gland: Inhibition of Adrenocorticotropin-Stimulated Cortisol Production by Melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *88*, 450–458.
- Tosini, G., and Menaker, M. (1996). Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* *272*, 419.
- Tosini, G., Pozdeyev, N., Sakamoto, K., and Iuvone, P.M. (2008). The circadian clock system in the mammalian retina. *BioEssays* *30*, 624–633.

- Travnickova-Bendova, Z., Cermakian, N., Reppert, S.M., and Sassone-Corsi, P. (2002). Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *99*, 7728–7733.
- Tsang, A.H., Sánchez-Moreno, C., Bode, B., Rossner, M.J., Garaulet, M., and Oster, H. (2012). Tissue-specific interaction of Per1/2 and Dec2 in the regulation of fibroblast circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms* *27*, 478–489.
- Uchida, H., Nakamura, T.J., Takasu, N.N., Todo, T., Sakai, T., and Nakamura, W. (2016). Cryptochrome-dependent circadian periods in the arcuate nucleus. *Neurosci. Lett.* *610*, 123–128.
- Verwey, M., Lam, G.Y.M., and Amir, S. (2009). Circadian rhythms of PERIOD1 expression in the dorsomedial hypothalamic nucleus in the absence of entrained food-anticipatory activity rhythms in rats. *Eur. J. Neurosci.* *29*, 2217–2222.
- Vitaterna, M.H., King, D.P., Chang, A.-M., Kornhauser, J.M., Lowrey, P.L., McDonald, J.D., Dove, W.F., Pinto, L.H., Turek, F.W., and Takahashi, J.S. (1994). Mutagenesis and Mapping of a Mouse Gene, Clock, Essential for Circadian Behavior. *Science* *264*, 719–725.
- Vujovic, N., Gooley, J.J., Jhou, T.C., and Saper, C.B. (2015). Projections from the subparaventricular zone define four channels of output from the circadian timing system. *J. Comp. Neurol.* *523*, 2714–2737.
- Waldbillig, R.J., Bartness, T.J., and Stanley, B.G. (1981). Increased food intake, body weight, and adiposity in rats after regional neurochemical depletion of serotonin. *J. Comp. Physiol. Psychol.* *95*, 391–405.
- Wardlaw, S.M., Phan, T.X., Saraf, A., Chen, X., and Storm, D.R. (2014). Genetic disruption of the core circadian clock impairs hippocampus-dependent memory. *Learn. Mem.* *21*, 417–423.
- Watts, A.G., Swanson, L.W., and Sanchez-Watts, G. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *J. Comp. Neurol.* *258*, 204–229.
- Weaver, D.R., Stehle, J.H., Stopa, E.G., and Reppert, S.M. (1993). Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *76*, 295–301.
- Weltzin, T.E., Fernstrom, M.H., Fernstrom, J.D., Neuberger, S.K., and Kaye, W.H. (1995). Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* *152*, 1668–1671.
- Yamajuku, D., Inagaki, T., Haruma, T., Okubo, S., Kataoka, Y., Kobayashi, S., Ikegami, K., Laurent, T., Kojima, T., Noutomi, K., et al. (2012). Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci. Rep.* *2*.
- Yamakawa, G.R., and Antle, M.C. (2010). Phenotype and function of raphe projections to the suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* *31*, 1974–1983.
- Yannielli, P.C., Molyneux, P.C., Harrington, M.E., and Golombek, D.A. (2007). Ghrelin Effects on the Circadian System of Mice. *J. Neurosci.* *27*, 2890–2895.
- Yoshii, K., Ishijima, S., and Sagami, I. (2013). Effects of NAD(P)H and its derivatives on the DNA-binding activity of NPAS2, a mammalian circadian transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *437*, 386–391.