



Akademie věd České republiky

Teze doktorské disertační práce
k získání titulu „doktor věd“
ve skupině věd biologicko-ekologických

Cirkadiánní systém, jeho vývoj a synchronizace světelnými a nesevělnými podněty

Komise pro obhajoby doktorských disertací v oboru zoologie a fyziologie živočichů

PharmDr. Alena Sumová, CSc.

Fyziologický ústav AVČR, v.v.i.

Praha 2007

OBSAH

1. Úvod	2
2. Cíl práce.....	7
3. Metodické přístupy.....	8
4. Výsledky a diskuse.....	10
4.1. Synchronizace cirkadiánního systému nesvětelnými podněty.....	10
4.1.1. Synchronizace vybuzením (arousal).....	10
4.1.2. Synchronizace melatoninem.....	13
4.2. Synchronizace cirkadiánního systému světlem a fotoperiodou.....	14
4.2.1. Vliv fotoperiody na rytmicitu v SCN.....	15
4.2.2. Vliv fotoperiody na délku subjektivní noci.....	16
4.2.3. Vliv fotoperiody na molekulární hodinový mechanismus.....	18
4.3. Ontogeneze cirkadiánního systému a jeho synchronizace.....	20
4.3.1. Vývoj rytmů v expresi genů v SCN.....	20
4.3.2. Vliv světla a fotoperiody na expresi genů v SCN za vývoje.....	21
4.3.3. Vývoj rytmů v expresi hodinových genů a jejich synchronizace v periferních tkáních.....	22
5. Závěr	23
6. Summary.....	24
7. Seznam použité literatury (mimo prací autora).....	26
8. Seznam prací autora	30
9. Citační ohlas prací autora.....	34

1. ÚVOD

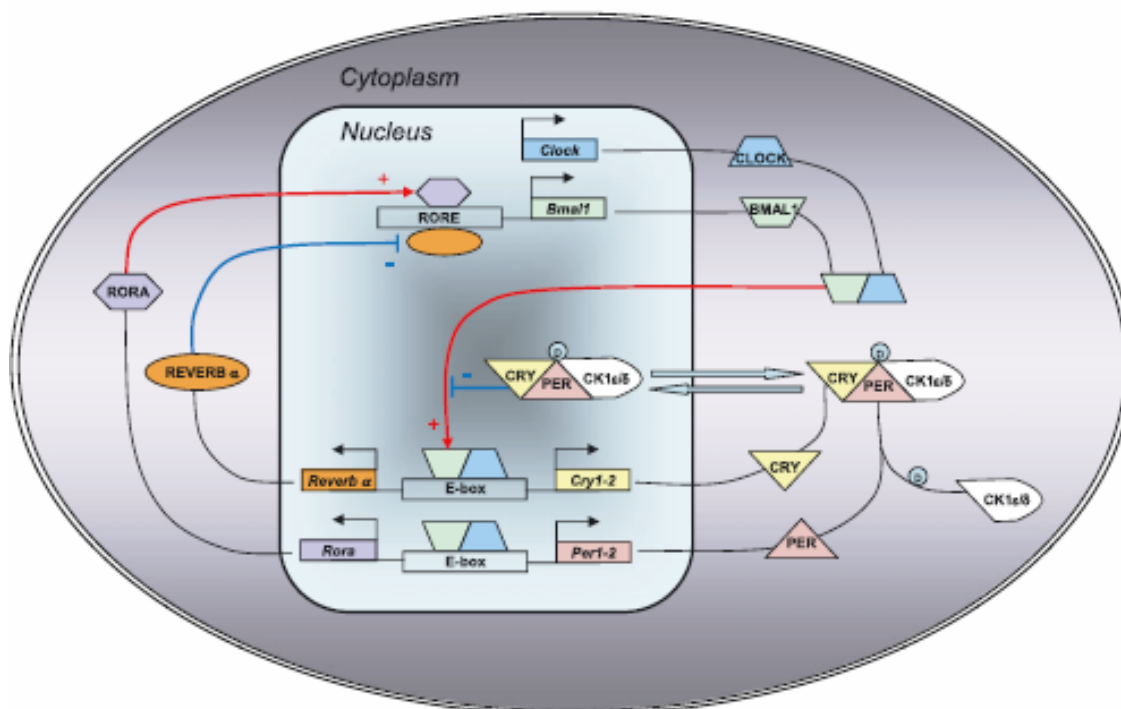
Cirkadiánní systém řídí rytmické funkce organismu opakující se s periodou přibližně 24 hodin (latin. *circa-diem*), projevující se na různých úrovních, tj. od úrovně behaviorální, přes fyziologické děje až na úroveň molekulární. Tímto systémem jsou vybaveny všechny dosud zkoumané organismy. U savců pozorujeme na behaviorální úrovni např. rytmické střídání pohybové aktivity, spánku a bdění, příjmu potravy apod., na úrovni fyziologických dějů např. rytmy v uvolňování hormonů, ve změnách teploty, v neuronální a metabolické aktivitě a na molekulární úrovni rytmické spínání celé řady regulačních genů apod. Cirkadiánní systém nastavuje fázi těchto rytmických dějů tak, aby se pravidelně opakovaly v přesně definované denní dobu. Tím umožňuje, aby byl organismus předem optimálně připraven na nastávající změny vnějšího prostředí, jako například na příchod dne, nástup optimální doby pro zajištění potravy nebo naopak pro vyhledání úkrytu před predátorem, apod. Vzhledem k tomu, že se vnější podmínky během dne mění, je nezbytnou vlastností cirkadiánního systému schopnost udržovat stálé fázové vztahy mezi vnějšími a vnitřními rytmickými ději. Cirkadiánní funkce organismů jsou proto synchronizovány s 24 hod. periodou solárního dne. Soulad mezi vnitřním a vnějším časem je nezbytným předpokladem dobrého zdraví nejen živočichů, ale také člověka.

V současném pojetí je savčí cirkadiánní systém složen z tzv. centrálních cirkadiánních hodin uložených v mozku a z velkého počtu tzv. periferních cirkadiánních hodin uložených v mnoha orgánech a tkáních (Hastings et al. 2003). Kromě toho jsou součástí tohoto systému i dráhy, které zprostředkují informaci cirkadiánních hodin o změnách ve vnějším prostředí, tzv. vstupní dráhy, a dráhy přenášející rytmické signály z cirkadiánních hodin, tzv. výstupní dráhy. Centrální hodiny jsou uloženy v hypothalamu v suprachiasmatických jádrech (SCN). Tyto párové shluky neuronů nejsou morfologicky

ani funkčně homogenní. Rozlišují se nejméně dvě vzájemně těsně propojené části, dorsomediální (DM), která vykazuje spontánní rytmy např. v uvolňování arginin vasopresinu (Yambe et al. 2002), a ventrolaterální (VL), která je přímo spojena s retinou, a ve které lze zde měřit řadu rytmů závislých na vnějším osvětlení, např. rytmus ve fotosensitivitě (Kornhauser et al. 1993). Periferní hodiny lze najít např. v buňkách jater, ledvin, srdce, sleziny, svalů, krevních buňkách, apod. (Balsalobre 2002). Jsou schopny udržovat cirkadiánní oscilace i bez přímého vlivu SCN (Yoo et al. 2004).

V nedávné době byla poodhalena podstata vzniku oscilací v cirkadiánních hodinách. Cirkadiánní rytmy jsou primárně generovány již na úrovni jednotlivých neuronů SCN (Welsh et al. 1995) a periferních buněk (Balsalobre et al. 1998), avšak vzájemná koordinace mezi jednotlivými oscilujícími buňkami je zřejmě nutná pro tvorbu synchronního výstupního signálu. „Hodinový stroj“ (angl. termín *clockwork*) je tvořen jednotlivými součástmi, hodinovými geny, jejichž rytmické spínání a vypínání s cirkadiánní periodou je řízeno zpětnovazebně pomocí jejich vlastních proteinových produktů. Ty mohou působit jako pozitivní a negativní elementy ve vzájemně propojených transkripčně – translačních zpětnovazebních smyčkách (Fu and Lee 2003; Reppert and Weaver 2001). Současný model vzniku cirkadiánních oscilací je znázorněn na obr. 1.

Cirkadiánní hodiny mohou v konstantních podmínkách, např. ve stálé tmě, běžet rychleji nebo pomaleji než s periodou 24 hodin, a to v závislosti na živočišném druhu. Proto musí být k periodě solárního dne, tj. 24 hod., pravidelně seřizovány. Nejsilnějším synchronizátorem centrálních hodin v SCN je střídání světla a tmy, zejména však světlá část dne. Světlo zasahující do první poloviny noci hodiny fázově zpožďuje a světlo zasahující do druhé poloviny noci je fázově urychluje. Světlo během světlé části dne nemá významný synchronizační vliv. Výsledkem synchronizačního procesu je sladění délky periody cirkadiánních hodin s vnějším 24- hodinovým dnem (Pittendrigh 1981).



Obr. 1. Model molekulárního mechanismu vzniku cirkadiánních oscilací. Hodinové proteiny BMAL1 a CLOCK tvoří heterodimery, které vstupují do jádra a po vazbě na promotory hodinových genů, např. *Per1,2*, *Cry1,2*, *Rev-erba* a *Rora* aktivují jejich transkripci. Se zpožděním je zahájena translace a stoupají hladiny hodinových proteinů PER1,2, CRY1,2, REV-ERB α a RORA. PER a CRY proteiny vytvářejí heterodimery, které po vstupu do jádra blokují aktivační vliv heterodimeru BMAL1:CLOCK na transkripci svých genů. REV-ERB α a RORA se podílí na regulaci exprese genu *Bmal1*.

Světlem mohou být přímo seřizovány pouze centrální hodiny v SCN. Ty pak předávají informaci o vnějším čase periferním hodinám pomocí svých výstupních drah, ať už humorálních či neuronálních. Mechanismus zprostředkující světelnou synchronizaci byl částečně popsán, avšak není ještě zdaleka plně prozkoumán. Světlo během noci vyvolá nejdříve odpověď ve VL SCN, tedy v místě kde se nacházejí terminály retino-hypotalamického traktu (RHT). Velmi rychle po osvětlení dochází v této části k indukci exprese IEG *c-fos* a *junB* a hodinových genů *Per1* a *Per2*. Teprve o něco později se odpověď v indukci hodinových genů objeví také v DM SCN, které je s VL částí propojeno (Yan and Silver 2002). Doba, po kterou lze tuto reakci vyvolat, je přitom samotnými hodinami přesně řízena. Může že k ní dojít pouze v době subjektivní noci a ne během subjektivního dne. Tento tzv. vrátkový mechanismus (z angl. termínu *gating*

mechanism) zajišťuje, že světlo vyvolá danou odpověď pouze v době, kdy je třeba hodiny synchronizovat.

Ačkoliv je cirkadiánní systém dominantně synchronizován světlem, řada nesvětelných podnětů jej může za určitých okolností také synchronizovat. Nesvětelné stimuly mohou však na rozdíl od světelných stimulů synchronizovat cirkadiánní systém během subjektivního dne. Jako nesvětelný synchronizátor může působit epifyzární hormon melatonin, jehož aplikace krátce před začátkem spontánní aktivity seřizuje rytmus v pohybové aktivitě potkana (Armstrong 1989). U křečka je melatonin jako synchronizátor neúčinný (Hastings et al. 1992), avšak řada behaviorálních podnětů vyvolává fázové předběhnutí rytmu v pohybové aktivitě, pokud jsou aplikovány v době okolo středu až druhé poloviny subjektivního dne. U Syrského křečka může mít synchronizační vliv například subkutánní aplikace fyziologického roztoku 2 hod. před spontánním začátkem pohybové aktivity (Hastings et al. 1992; Mead et al. 1992). Centrální hodiny v SCN jsou nesvětelnými podněty synchronizovány pravděpodobně prostřednictvím jeho spojení s thalamem pomocí genikulo-hypotalamického traktu (GHT), jehož mediátorem je neuropeptid Y (NPY). Na molekulární úrovni dochází vlivem nesvětlených podnětů k akutní inhibici exprese hodinových genů *Per1* a *Per2* v SCN a fázovému předběhnutí rytmu v *Per2* mRNA (Maywood et al. 1999).

Savčí periferní orgány mohou být seřizovány pouze nesvětelnými podněty, jelikož během evoluce ztratily schopnost fotosensitivity. SCN proto vysílá rytmické signály k těmto periferním hodinám a tak je seřizuje. Povaha těchto synchronizačních signálů není zatím dostatečně objasněna. Je však více než pravděpodobné, že se jedná jak o neuronální tak i humorální signalizaci (Buijs et al. 2003). Periferní orgány jsou však zřejmě seřizovány také celou řadou dalších faktorů zahrnujících rytmický přísun nutrietií, kolísání v tělesné teplotě, behaviorální vlivy apod. SCN přitom reguluje cirkadiánní oscilace

v různých periferních orgánech prostřednictvím rozdílných drah (Guo et al. 2005). V optimálních podmínkách tak SCN působí jako dirigent řídící orchestr periferních oscilátorů tak, aby hrály ve vzájemné synchronii. Za určitých okolností však mohou být některé periferní oscilátory synchronizovány i zcela nezávisle na fázi SCN. Pokud je například dostupnost potravy omezena pouze na dobu, kdy za normálních podmínek není zvíře aktivní a potravu nepřijímá, může příjem potravy okamžitě seřadit fázi molekulárních oscilací v játrech, aniž přitom dojde k synchronizaci centrálních hodin v SCN (Damiola et al. 2000; Stokkan et al. 2001). Tento mechanismus zřejmě zajišťuje adaptaci na změnu životně důležitých podmínek.

Morfologický vývoj SCN laboratorního potkana probíhá v několika fázích (Moore 1991, 1996). Je tvořeno mezi embryonálními dny (E) 14 a E17 ze specializované zóny ventrálního diencefalického germinálního epitelu. Neurony DM části jsou utvořeny dříve než neurony VL části. Synaptogeneze je však ještě během pozdního prenatálního období velmi nízká a postupně se zvyšuje během časného postnatálního období, nejintenzivněji mezi postnatálním dnem (P) 4 a P10. RHT se začíná formovat již těsně před narozením a je jasně identifikovatelný v P4. Již během prvního postnatálního dne jsou neurony SCN potkana schopny odpovídat na světelné pulsy indukci časného ranného genu *c-fos* (Leard et al. 1994) i přes to, že potkaní mláďata otevírají oči až v P15. S vývojem aferentních drah a postupující synaptogenezi je vývoj SCN ukončen okolo P10. Avšak první projevy vnitřní rytmicity SCN neuronů je možno detekovat již během pozdního prenatálního období, např. rytmus v metabolické aktivitě měřený pomocí vychytávání 2-deoxyglukózy (Reppert and Schwartz 1984), rytmus v elektrické aktivitě (Shibata and Moore 1987) nebo rytmus v expresi genu pro AVP (Reppert and Uhl 1987). Kromě toho byly pozorovány prenatální rytmy v expresi *Per1* u myši (Shimomura et al. 2001) a potkana (Ohta et al.

2002, 2003). Na základě všech těchto výsledků panovala až donedávna shoda v názoru, že novorozené mládě potkana disponuje plně funkčními cirkadiálními hodinami v SCN. O vývoji periferních hodin je toho dosud známo velmi málo. V srdci potkana začíná rytmická exprese hodinových genů *Per1* a *Bmal1* mezi P2 a P5, zatímco exprese *Per2* je rytmická až po P14 (Sakamoto et al. 2002).

Synchronizace cirkadiálních hodin začíná již během fetálního stádia pravděpodobně díky stimulům, kterými matka rytmicky působí přes placentu na vyvíjející se plod. Jedná se tedy výlučně o nesvětelnou synchronizaci (Reppert and Schwartz 1986; Reppert et al. 1988). K synchronizaci mláďat stejného vrhu přitom dochází velmi brzy během prenatalního vývoje, zřejmě v době, kdy ještě zdaleka není ukončen morfologický vývoj SCN plodu (Davis and Gorski 1988; Honma et al. 1984). Jako potenciální mediátory mateřské synchronizace v prenatalním období byly zvažovány hlavně melatonin (Rivkees and Reppert 1991) a dopamin (Viswanathan et al. 1994). Teprve po prvním týdnu života nastává přechod ke světelné synchronizaci a světlo zaujímá své dominantní postavení jako synchronizátor (Duncan et al. 1986). Periferní hodiny jsou během ontogeneze seřizovány jednak signály vysílanými z postupně se vyvíjejících SCN a současně i mateřskými podněty, mezi nimiž by významnou roli mohl hrát režim v krmení.

2. CÍL PRÁCE

Cílem jednotlivých studií, které tvoří součást této disertační práce, bylo přispět k poznání mechanismů, jakými je cirkadiální systém seřizován faktory vnějšího prostředí, a to jak v dospělosti, tak i během časně ontogeneze.

Vytýčení jednotlivých experimentálních otázek:

2.1. Zjistit, zda a jak vybrané nesvětelné podněty, jako je vybuzení aktivity (arousal) a

podávání melatonínu, synchronizují cirkadiánní systém

2.2. Zjistit, jak světlo a délka světlé části dne synchronizují cirkadiánní systém na molekulární úrovni

2.3. Zjistit, jak se během ontogeneze vyvíjejí molekulární mechanismy podmiňující cirkadiánní systém a jak je tento systém za vývoje synchronizován.

3. METODICKÉ PŘÍSTUPY

3.1. Experimentální zvířata

Studie byly prováděny na dvou modelových organismech: V převážné většině všech experimentů byly použiti potkani kmene Wistar:Han (Velaz s.r.o., Praha a BioTest s.r.o.). Pouze v případě experimentů sledujících vliv nuceného vybudení aktivity (viz. 4.1.1.) byli užití Syrští křečci (Wrights of Essen, Chelmsford, UK). Zvířata byla chována v podmínkách řízeného světelného režimu, kontrolované teploty a vlhkosti a měla po celou dobu experimentu volný přístup ke standardnímu krmivu a vodě.

3.2. Měření lokomoční aktivity

Zvířata (Syrský křeček) byla umístěna individuálně v klecích vybavených volně otočným kolem. Počet otáček byl zaznamenáván pomocí mikrosplínače každých 10 min na počítači Viglen HD40V, vybaveným programem Dataquest III (Minimiter, Sunriver, Oreg., USA) a výsledný aktogram byl vyhodnocen pro zjištění doby začátku pohybové aktivity, která je definována jako cirkadiánní čas (CT) 12. K tomuto času pak byla vztahována doba aplikace nesvětelného podnětu (vzbuzení a injekce fyziologického roztoku v CT10, tj. 2 hod. před očekávaným začátkem pohybové aktivity) a dalších látek

(serotonergní antagonisté ketanserin a ritanserin v CT6, tj. 6 hod. před očekávaným začátkem pohybové aktivity).

3.3. Stanovení hladiny kortizolu v séru

Vzorky krve byly odebírány pomocí srdeční punkce. Hladiny kortizolu v séru byly stanoveny pomocí dříve popsané metody ELISA (Cooper et al. 1989) se sensitivitou 20 pg/ml. Byla použita králičí primární protilátka proti kortizolu (Cambio, Cambridge, UK). Podrobnosti k metodice v publikaci Sumová et al., 1994.

3.4. Imunohistochemie

Pro detekci buněk produkujících příslušný antigen (viz níže) byla imunohistochemická stanovení prováděna pomocí modifikace dříve publikované metody (Ebling et al. 1991). V experimentech byly postupně používány následující polyklonální primární protilátky: anti c-Fos (poskytnuto D. Hancockem, Imperial Cancer Research Fund, London, UK), anti c-Fos (poskytnuto J.D. Mikkelsenem, Lundbeck, Denmark), anti-arginin vasopresin (VA-4, poskytnuto H. Gauerem, NIH, USA), anti-PER1 (poskytnuto S.M. Reppertem, Massachusetts General Hospital Biopolymer Core Facility), anti-PER2 a anti-CRY1 (ADI, Greenwich, CT). Počítání imunopositivních buněk bylo prováděno pomocí mikroskopu Olympus Provis AX napojeného na počítač vybavený softwarem umožňujícím analýzu obrazu (ImagePro, Olympus). Postupy imunohistochemie jsou podrobně popsány v publikacích Sumová et al., 1995, 2000, 2002 atd.

3.5. *In situ* hybridizace

Po dekapitaci zvířat v hluboké narkóze byly odebrané mozky nakrájeny na 12 μ m silné řezy, umístěny na podložní skla a následně podrobeny *in situ* hybridizaci za účelem

stanovení hladin příslušné mRNA. Postupně byly použity tři různé typy prób značených radioizotopem ^{35}S : c-DNA próba (*c-fos*, poskytnuta T. Curranem, Roche Institute of Mol. Biol., Nutley, NJ), oligonucleotidová próba (*arginine vasopresin-neurophysin*, poskytnuta G. Aguilera, NIH, USA) a ribopróby (*Per1*, *Per2* a *Cry1* poskytnuty H. Okamura, Kobe, Japan; *Bmal1* a *Clock* byly zaklonované M. Sládkem a M. Jáčem v naší laboratoři). Postupy *in situ* hybridizací jsou podrobně popsány v publikacích Sumová et al., 1995, 2003 apod.

3.6. Izolace RNA a RT-PCR

Totální RNA byla izolována z homogenátu jaterní tkáně. Koncentrace RNA byla stanovena spektrofotometricky při 260 nm a kvalita RNA byla zkontrolována elektroforézou na 1,5% agarózovém gelu a pomocí zařízení Agilent 2100 Bioanalyser. Reverzní transkripcí (ImProm-II RT kit, Promega, Madison, WI) byla získána cDNA. cDNA byla amplifikována v 20 μl PCR reakci s SYBR Green a Hot Start *Taq* polymerase mix (QuantiTect SYBR Green PCR kit, Qiagen) společně se specifickými primery hodinových genů (*Per1*, *Per2*, *Rev-erba*, *Bmal1*, *Clock*, *Cry1*) nebo referenčním genem (*β -2-mikroglobulin*) podle instrukcí výrobce. RT-PCR bylo prováděno Mgr. Martinem Sládkem a další detaily k metodě včetně sekvencí primerů viz. publikace Sládek et al., 2007.

4. VÝSLEDKY A DISKUSE

4.1. Synchronizace cirkadiálního systému nesevětelnými podněty

4.1.1. Synchronizace vybuzením (arousal)

Nesvětelné podněty mají rozdílnou schopnost synchronizovat cirkadiální systém v závislosti na živočišném druhu. Například vybuzení (arousal) během doby odpočinku je významným synchronizátorem u Syrského křečka, zatímco u potkana nemá na fázi cirkadiálních rytmů žádný významný vliv. Vybuzení lze dosáhnout již velmi jemným zásahem, jakým je subkutánní aplikace fyziologického roztoku křečkům chovaným ve stálé tmě, aplikovaná v době odpovídající cirkadiálnímu času 10 (CT10, z angl. *circadian time*; CT12 označuje začátek subjektivní noci a tedy dobu počátku spontánní pohybové aktivity), tedy 2 hod před dobou očekávaného spontánního probuzení (Hastings et al. 1992; Mead et al. 1992). Vlivem této aplikace je rytmus v pohybové aktivitě během následujících dnů fázově posunut ve smyslu předběhnutí přibližně o 1 až 1,5 hod. Pokud byl však stejný stimulus aplikován v době subjektivní noci či první poloviny subjektivního dne, neměl na rytmus v lokomoční aktivitě žádný synchronizační vliv.

Zjistili jsme, že k tomuto nesvětelnému stimulu je citlivá jen určitá subpopulace křečků, a to přibližně 80%. Zbýlých 20% populace nebylo schopno na uvedený nesvětelný stimulus reagovat (Sumová et al., 1994). Opakovaná aplikace nesvětelného stimulu každé 2 až 3 dny opakovaně v sérii celkem 14 po sobě následujících dnů vždy v době odpovídající CT10 vyvolávala kumulované fázové předběhnutí lokomoční aktivity průměrně o $3,22 \pm 0,47$ h (Sumová et al., 1994). Dalším testem jsme prokázali schopnost tohoto stimulu synchronizovat rytmus v pohybové aktivitě také v případě, pokud byl aplikován s periodou kratší než 24 hod (Sumová et al., 1996). Prokázali jsme tak, že uvedený nesvětelný stimulus je skutečně schopen synchronizovat cirkadiální rytmy u Syrského křečka.

Dalším naším cílem bylo zjistit, zda jsou mechanismy, kterými tento nesvětelný stimulus synchronizuje cirkadiální hodiny, totožné či odlišné od mechanismů, jimiž je zprostředkována světelná synchronizace. V době, kdy vznikla tato práce (léta 1993 až

1994) nebyla ještě povaha molekulárních mechanismů, které světelnou a nesvětelnou synchronizaci zprostředkovávají, známa. Dřívější studie ukázala, že uvedený nesvětelný stimulus nevyvolává na rozdíl od světelných stimulů indukci exprese *c-fos* v SCN křečků (Mead et al. 1992). Pomocí imunohistochemie (podrobný popis metody viz Sumová et al., 1994) jsme zjistili, že aplikace nesvětelného stimulu v CT10 neindukuje fosforylovaný CREB (cAMP response element binding protein). Výsledky tak jako první ukázaly, že buněčná odpověď SCN na nesvětelný stimulus je zcela odlišná od odpovědi pozorované při světelném fázovém posunu (Sumová et al., 1994). Dnes, po více než 10 letech je již známo, že skutečně molekulární podstata světelných a nesvětelných fázových posunů je zcela rozdílná a dochází k ní na úrovni exprese hodinových genů. Zatímco vlivem světla dochází po fosforylaci CREBu k indukci hodinových genů *Per*, během nesvětelné synchronizace dochází naopak ke snížení jejich exprese (Maywood et al. 1999). Ačkoliv v době vzniku naší práce nebyly savčí hodinové geny ještě identifikovány, naše výsledky položily základ další analýzy mechanismu nesvětelné synchronizace.

Významnou otázkou také bylo, jaký význam pro organismus má manipulace, kterou jsme používali k vyvolání nesvětelné synchronizace. Testovali jsme proto vliv této manipulace na míru adrenokortikální aktivace jako míry vybuzení (arousal). Zjistili jsme, že kortikosteroidní odpověď na aplikaci nesvětelného stimulu byla závislá na cirkadiánní fázi a pozitivně korelovala se schopností nesvětelného stimulu vyvolat fázový posun (Sumová et al., 1994). Výsledky tedy ukazují, že nesvětelná synchronizace je spojena s adrenokortikální aktivací a podporují hypotézu, že vybuzení neboli arousal může být významným synchronizátorem (Sumová et al., 1994).

Námi prokázaný vztah nesvětelné synchronizace a vybuzení neboli arousal otevřel otázku povahy centrálních drah, které zprostředkují nesvětelné fázové posuny cirkadiánních hodin. V současné době je nejvíce podporována hypotéza o vlivu inervace

z thalamu využívající NPY (Hastings et al. 1997; Maywood et al. 1997). Celá řada výsledků však naznačuje také významný vliv serotonergní inervace SCN ze středního mozku. Navíc je elektrická aktivita serotonergních buněk v dorsálním jádře přímo korelována se stupněm vybuzení zvířete (Jacobs and Azmitia 1992). Zvolili jsme originální přístup a pokusili jsme se zablokovat nesvětelné fázové posuny *in vivo* pomocí premedikace serotonergními antagonisty (Sumová et al., 1996). Zjistili jsme, že vlivem aplikace ritanserinu, antagonisty 5HT₂ a 5HT₇ receptorů a ketanserinu, antagonisty 5HT₂ receptorů, v CT6 byla významně redukována velikost fázového předběhnutí vyvolaného aplikací nesvětelného stimulu v CT10 (Sumová et al., 1996). Naše výsledky tak prokázaly, že endogenní serotonergní dráhy přispívají ke zprostředkování nesvětelné synchronizace, ale naznačují také vliv dalších drah a systémů při jejím zprostředkování.

4.1.2. Synchronizace melatoninem

Zatímco u křečka je melatonin jako nesvětelný synchronizátor neúčinný (Hastings et al. 1992), u laboratorního potkana může synchronizovat cirkadiální rytmy v pohybové aktivitě v konstantních podmínkách k 24 hod. periodě (Redman et al. 1983), případně nastavovat fázi těchto rytmů (Humlová and Illnerová 1990) a u potkana a člověka může urychlovat resynchronizaci rytmů k posunu světelného režimu (Arendt and Broadway 1987; Illnerová et al. 1989). Předpokládá se, že synchronizační účinek melatoninu je umožněn jeho vazbou na receptory přímo v SCN (Vaněček et al. 1987), což bylo prokázáno řadou experimentů na mozkových řízcích *in vitro*. Jako první jsme dokázali synchronizační efekt aplikace melatoninu na fázi rytmicity SCN v podmínkách *in vivo* (Sumová and Illnerová, 1996). Jako ukazatel fáze rytmicity SCN neuronů jsme sledovali rytmus ve světelné indukci cFos proteinu pomocí imunohistochemie. Potkanům chovaným na dlouhé fotoperiodě se 16 hod. světla a na krátké fotoperiodě s 8 hod. světla

jsme aplikovali melatonin intraperitoneálně v dávce 1 mg/kg v době odpovídající 3 hod před začátkem subjektivní noci, který jsme definovali jako první signifikantní večerní nárůst světlem indukovaného cFos proteinu (pro detaily metodického postupu viz Sumová and Illnerová, 1996). Tato farmakologická dávka a doba aplikace byly v dřívějších experimentech účinné při synchronizaci rytmu v pohybové aktivitě. Prokázali jsme, že aplikace melatoninu *in vivo* vyvolá okamžité fázové předběhnutí doby nárůstu ve fotoindukci cFos proteinu asi o 1,5 hod. Naše výsledky tak potvrdily výsledky studií *in vitro* a prokázaly, že melatonin seřizuje fázi cirkadiálních hodin v SCN laboratorního potkana.

4.2. Synchronizace cirkadiálního systému světlem a fotoperiodou, tj. délkou světlé části dne

Společným cílem našich studií zabývajících se světelnou a fotoperiodickou synchronizací bylo objasnění vlivu světla a délky dne na endogenní rytmicitu neuronů v SCN u laboratorního potkana. Naše práce publikované do roku 2000 využívaly jako ukazatel fáze rytmu v SCN rytmický profil v expresi *c-fos* mRNA (stanovené pomocí *in situ* hybridizace) nebo v tvorbě cFos proteinu (stanovené pomocí imunohistochemie). Světlem indukovaná exprese *c-fos* mRNA a cFos proteinu (Kornhauser 1993) nám díky svému rychlému nárůstu a poklesu na začátku a konci noci sloužila v konstantních podmínkách jako snadno odečitatelný marker začátku a konce subjektivní noci. Cirkadiální hodiny totiž dodnes nevyjasněným způsobem „vrátkují“ odpověď na světlo tak, že k fotoindukci *c-fos* dochází výhradně během subjektivní noci, tedy době, kdy lze hodiny světlem seřizovat. Vzhledem k tomu, že světlo indukuje expresi *c-fos* a tvorbu jeho proteinu výhradně ve VL SCN, mohli jsme sledovat odpověď na změnu světelných podmínek specificky v této retino-recipientní části SCN (Jáč et al., 2000). Brzy jsme však

učinili originální nález, že kromě rytmu ve fotoindukci *c-fos* ve VL SCN lze detekovat i rytmus ve spontánní produkci cFos proteinu v DM SCN (Sumová et al., 1998). Bohužel do dnešního dne nebyl zjištěn mechanismus, jakým je tento rytmus cirkadiánními hodinami řízen. Nevíme ani, zda neurony exprimující rytmicky *c-fos* jsou vlastními oscilátory, protože jsme zjistili, že většina těchto buněk není totožná s buňkami exprimujícími AVP, které jsou přitom lokalizovány také výhradně v DM SCN (Sumová et al., 2000). Rytmus v expresi AVP mRNA nám sloužil jako další ukazatel rytmicity výhradně v DM SCN (Jáč et al., 2000). Poté co byly identifikovány savčí hodinové geny a byl navržen model molekulárního mechanismu vzniku cirkadiánních oscilací (Reppert and Weaver 2001), jsme jako ukazatel fáze cirkadiánních hodin v SCN začali detekovat přímo expresi hodinových genů, např. *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1*, *Clock*, a hladiny jejich proteinových produktů PER1, PER2 a CRY1 (Sumová et al., 2002, 2003, 2007, Sumová and Illnerová, 2005).

4.2.1. Vliv fotoperiody na rytmicitu SCN, jmenovitě na rytmus ve fotoindukci cFos ve VL SCN a v expresi genů pro *c-fos* a *Avp* v DM SCN

O vlivu délky dne, tj. fotoperiody, na tzv. výstupní rytmy řízené hodinami (z angl. *overt rhythms*) byla publikována celá řada prací. Fotoperioda významně ovlivňuje především rytmy v hladině epifyzárního hormonu melatoninu a tvorbě enzymu arylalkylamin N-acetyltransferázy (AA-NAT) (Illnerová 1988, 1991; Illnerová and Vaněček 1980) a také v lokomoční aktivitě (Elliott and Tamarkin 1994; Puchalski and Lynch 1991). Naše studie však jako první přinesla důkaz, že fotoperiodická informace moduluje již samotné SCN, které podle délky dne mění svůj vnitřní stav a slouží tak organismu nejen jako cirkadiánní hodiny, ale i jako vnitřní kalendář. Prokázali jsme, že u dospělých potkanů chovaných na dlouhé fotoperiodě s 16 hod. světla a 8 hod. tmy

(LD16:8) a následně vypuštěných do tmy je interval, kdy lze světlem indukovat vysokou hladinu exprese *c-fos* mRNA a cFos proteinu ve VL SCN, signifikantně kratší než u potkanů chovaných na krátké fotoperiodě LD8:16 a vypuštěných do tmy (Sumová et al., 1995a). Podobně intervaly vysoké spontánní tvorby cFos proteinu a exprese *Ayp* v DM SCN byly delší na dlouhé než na krátké fotoperiodě (Sumová et al., 2000; Jáč et al., 2000). Stejný vliv na rytmus ve spontánní tvorbě cFos měla i přirozená venkovní fotoperioda v létě a v zimě, zahrnující stmívání a rozednívání. Prokázali jsme tak, že námi popsané rozdíly nejsou artefaktem nepřirozených světelných laboratorních podmínek (Jáč et al., 2000). Melatoninový signál není pro rozpoznání délky dne buňkami SCN potřebný, protože fotoperioda moduluje interval fotoindukce cFos v SCN i u potkanů zbavených epifýzy (Sumová and Illnerová, 1996). Naším dalším cílem bylo testovat hypotézu, že dlouhá fotoperioda skutečně způsobí dlouhodobou změnu funkčního stavu centrálních hodin, projevující se zkrácením délky subjektivní noci. Zjistili jsme, že po změně z dlouhé na krátkou fotoperiodu dochází pouze k postupnému prodlužování intervalu vymezujícího subjektivní noc, ať už měřeného jako interval ve fotoindukci cFos proteinu ve VL SCN (Sumová et al., 1995b) nebo interval ve spontánní tvorbě cFos v DM SCN (Sumová et al., 2000). K úplnému roztažení subjektivní noci došlo v obou případech až po 2 týdnech na krátké fotoperiodě.

4.2.2. Vliv fotoperiody na délku subjektivní noci stanovenou jako interval, kdy světelné podněty mohou vyvolat fázové posuny rytmů

V dalších pokusech jsme se snažili porovnat délku subjektivní noci na dlouhé a krátké fotoperiodě s použitím ještě dalšího ukazatele délky subjektivní noci, a to intervalu, kdy je možno vyvolat světelnými pulsy fázové posuny rytmu v AA NAT v epifýze. Takto definovaná délka subjektivní noci byla pak porovnávána s délkou definovanou intervalem

fotoindukce *c-fos* v SCN. U potkanů chovaných na dlouhé fotoperiodě jsme interval *c-fos* fotoindukce porovnávali také s intervalem, kdy je možno vyvolat fázový posun rytmu ve světle indukované cFos proteinu v SCN. Zjistili jsme, že všechny ukazatelé délky subjektivní noci spolu pozitivně korelují (Trávníčková et al., 1996, Jelínková et al., 2000), a že je tedy délka subjektivní noci na dlouhé fotoperiodě skutečně významně zkrácena. V dalších experimentech jsme si položili otázku, jak k tomuto zkrácení dochází. Porovnávali jsme proto vliv světelných pulsů na profil rytmu ve světle indukované tvorbě cFos proteinu v SCN potkanů chovaných na kratší fotoperiodě LD12:12 s vlivem pulsů na profil téhož rytmu na velmi dlouhé fotoperiodě LD18:6 (detaily metodického postupu viz Sumová and Illnerová, 1998). U potkanů chovaných na LD12:12 způsobil 1-hod. světelný puls aplikovaný během první poloviny noci fázové zpoždění nárůstu i poklesu hladin cFos měřené následující den po pulsu. Jednohodinový puls aplikovaný během druhé poloviny noci vyvolal fázové předběhnutí poklesu hladin cFos, avšak doba nárůstu nebyla ovlivněna. Vlivem 4-hod. světelného pulsu aplikovaného v době okolo půlnoci došlo k současnému zpoždění doby nárůstu a předběhnutí doby poklesu tak, že výsledně byl interval vysoké fotoindukce cFos významně zkrácen a amplituda rytmu byla snížena. Pokud byl světelný puls začínající před půlnocí prodloužen až do ranních hodin, bylo toto zkrácení intervalu fotoindukce cFos ještě významnější. U potkanů chovaných na LD18:6 jsme aplikovali světelné pulsy o poloviční délce trvání, tj. 30 min. Opět puls aplikovaný během první poloviny noci vyvolal fázové zpoždění jak nárůstu tak i poklesu hladin světlem indukovaného cFos během následujícího dne a puls aplikovaný během druhé poloviny noci pouze fázové předběhnutí jeho poklesu. Puls aplikovaný blíže středu noci vyvolal současně fázové předběhnutí nárůstu i zpoždění poklesu hladin světlem indukovaného cFos. Dokonce aplikace velmi krátkého světelného pulsu, pouze 5 min o půlnoci, měla za následek stejně dramatický dopad na profil rytmu v hladinách světlem

indukovaného cFos. Tyto výsledky velmi přesně korelovaly se synchronizačním vlivem stejných světelných pulsů na profily rytmu v aktivitě AA-NAT v epifyze (Illnerova 1988). Nejen že jsme jako první sledovali světelnou synchronizaci vnitřní rytmicity přímo v SCN *in vivo*, ale současně jsme prokázali, že délka pulsu má různý synchronizační vliv podle toho, jakou část subjektivní noci zasahuje. Dlouhý puls na krátké fotoperiodě tak může vyvolat stejný efekt jako krátký puls na dlouhé fotoperiodě. Prokázali jsme tedy, že délka subjektivní noci je na dlouhé fotoperiodě komprimována tak, že intervaly, kdy je možno vyvolat fázové předběhnutí, zpoždění či zhroucení amplitudy rytmu vlivem světla jsou zachovány, pouze trvají adekvátně kratší dobu.

4.2.3. Vliv fotoperiody na molekulární hodinový mechanismus

S identifikací savčích hodinových genů se nám dostal do rukou nástroj umožňující analyzovat změny funkčního stavu hodin v SCN přímo na úrovni molekulárního „hodinového mechanismu“ (z angl. *molecular clockwork*). Studie prováděné u Syrského křečka a myši ukázaly, že fotoperioda moduluje expresi na světlo sensitivních hodinových genů *Per* a produkci jejich proteinů v SCN (Messenger et al. 2000; Nuesslein-Hildesheim et al. 2000; Steinlechner et al. 2002; Tournier et al. 2003). V našich experimentech jsme prokázali, že také v SCN potkana je produkce PER1 proteinu (Sumová et al., 2002) a exprese *Per1* genu (Sumová et al., 2003) závislá na fotoperiodě. Na rozdíl od studií na křečcích a myších jsme však u potkana ukázali, že fotoperioda moduluje expresi hodinových genů a jejich proteinových produktů v podmínkách, kdy je zamezeno maskujícímu vlivu světla. Zjistili jsme, že spontánní denní nárůst v *Per1* expresi a produkci PER1 proteinu nastává dříve na dlouhé než na krátké fotoperiodě, a následně že interval vysoké hladiny *Per1* mRNA a PER1 proteinu je na dlouhé fotoperiodě významně prodloužen. Naše výsledky také ukázaly, že fotoperioda moduluje nejen profil rytmu

hodinových genů citlivých na světlo, ale také hodinových genů, které nejsou přímo světlem indukovatelné, jako *Cry1* a *Bmall* (Sumová et al., 2003). Profil rytmu v expresi *Bmall* si zachovával svůj anti-fázový vztah s profilem *Per* genů a interval jeho vysoké noční exprese trval déle na krátké než na dlouhé fotoperiodě. Zcela jiným způsobem byl fotoperiodou ovlivněn rytmus v expresi *Cry1*, kdy na dlouhé fotoperiodě je nárůst i pokles jeho exprese fázově předběhnut o 4 hod. ve srovnání s krátkou fotoperiodou, přičemž interval vysoké *Cry1* exprese se ale nemění. Je možné, že právě rozdílná fáze rytmu v expresi *Per* a *Cry* genů na dlouhé fotoperiodě determinuje dobu, po kterou jsou k dispozici odpovídající produkty těchto genů, tedy PER a CRY proteiny, které spolu musí tvořit heterodimery, aby byl umožněn jejich vstup do jádra a následné ovlivnění transkripce jejich genů (viz obr. 1). Tato doba může zřejmě záviset na fotoperiodě. Rozdílnou regulaci exprese *Per1* a *Cry1* genů jsme prokázali i při sledování dynamiky, s jakou se tato exprese přizpůsobuje změně fotoperiody z dlouhé na krátkou (pro metodické detaily viz manuskript Sumová et al., 2007). Po asymetrickém zkrácení fotoperiody se rytmy v expresi *Per1* a *Bmall* přizpůsobily této změně rychlejším a větším fázovým zpožděním ranního nárůstu exprese *Per1* a poklesu exprese *Bmall*, než večerního a nočního poklesu exprese *Per1* a nárůstu exprese *Bmall*. Profily obou rytmů zůstávaly během přechodových fází, tj. než došlo k úplné resynchronizaci, po celou dobu ve vzájemném anti-fázovém vztahu. Na rozdíl od toho rytmus v expresi *Cry1* 2. a 3. den po změně fotoperiody nebyl detekovatelný, ale 13. den po přechodu na krátkou fotoperiodu byl kompletně resynchronizovaný k novým fotoperiodickým podmínkám, a to současným přizpůsobením jak doby nárůstu tak i poklesu *Cry1* exprese (Sumová et al., 2007). Ačkoliv není ještě mechanismus fotoperiodické synchronizace zcela vyjasněn, naše výsledky naznačují, že fotoperioda seřizuje komplexně celý molekulární mechanismus zajišťující vznik cirkadiálních oscilací. Naše výsledky též naznačují, že odpověď na

fotoperiodu je v rámci SCN pravděpodobně prostorově specifická a že tedy námi pozorované neparalelní změny v profilech exprese jednotlivých hodinových by mohly být výsledkem přednastavení vzájemných fázových vztahů různých skupin neuronů v SCN (Inagaki et al. 2007; Rohling et al. 2006).

4.3. Ontogeneze cirkadiálního systému a jeho synchronizace světlem, délkou světlé části dne a potravou

4.3.1. Vývoj rytmů v expresi genů v SCN

V době, kdy jsme se začali zabývat otázkou vývoje cirkadiálních hodin během ontogeneze se obecně předpokládalo, že hodiny v SCN jsou zcela funkční již v době narození a lze je dokonce seřizovat ještě mnohem dříve, než je během prenatalního stádia ukončen jejich morfologický vývoj. Tyto závěry byly založeny na výsledcích získaných měření různých tzv. výstupních rytmů v SCN, o kterých je známo, že jsou v dospělosti hodinami řízeny. Avšak již při porovnání 3-denních a 10-denních mláďat jsme zjistili, že ještě ani v tomto postnatálním období není vývoj cirkadiální rytmicity v SCN zcela ukončen. 3-denní mláďata měla sice již dobře vyvinutý rytmus ve spontánní tvorbě cFos v DM SCN, avšak rytmus ve světlem indukované hladině cFos ve VL SCN nebyl ve srovnání s 10-denními mláďaty ještě zcela vyvinut (Bendová et al., 2004). Kromě toho, ačkoliv jsme u 3-denních mláďat detekovali významné rytmy v expresi hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Cry1* a *Bmal1*, amplituda těchto rytmů byla významně nižší než u 10-denních mláďat (Sládek et al., 2004). Rozhodli jsme se tedy sledovat profily v expresi hodinových genů ještě před narozením a zjistili jsme, že v E19 není exprese žádného ze sledovaných hodinových genů rytmická (Sládek et al. 2004). Navíc jsme prokázali, že v E19 je hladina proteinových produktů hodinových genů PER1, PER2 a CRY1 tak nízká, že je nelze pomocí imunohistochemie vůbec detekovat (Sládek et al., 2004). Bez přítomnosti těchto

proteinů je funkčnost transkripčně – translačních smyček jen ztěží vysvětlitelná. Přikláníme se tedy k názoru, že pokud vůbec jednotlivé neurony vykazují oscilace v expresi hodinových genů v E19, jsou tyto oscilace velmi slabé a vzájemně nesynchronizované. Dalšími pokusy jsme pak ukázali, jak se postupně objevují první rytmy v expresi hodinových genů okolo doby porodu a jak jejich amplituda postupně stoupá od prvního postnatálního (P1), přes P2, P3 až k P10 (Kováčiková et al., 2006). Vývoj této rytmicity tak velmi dobře koreloval s postupující synaptogenezí, která se pravděpodobně podílí na nárůstu amplitudy námi sledovaných rytmů.

4.3.2. Vliv světla a fotoperiody na expresi genů v SCN za vývoje

Dále nás zajímala otázka, kdy během vývoje začíná být SCN synchronizováno ke změně světelných podmínek. I když neurony SCN odpovídají na osvětlení indukcí exprese *c-fos* ihned po narození, ještě u 3-denních mláďat dochází k této fotoindukci kdykoliv během dne. To znamená, že tato odpověď není ještě hodinami kontrolována tak jako u dospělých potkanů (Bendová et al., 2004). Podobně lze u 1-denních mláďat indukovat expresi *Per1* mRNA během celého dne (Matějů et al., nepublikované výsledky). Schopnost cirkadiálních hodin kontrolovat interval, ve kterém jsou fotosensitivní a tedy schopné být synchronizovány světlem, se tak postupně vyvíjí mezi 3. a 10. dnem postnatálního vývoje.

Vývoj fotoperiodické synchronizace, tedy doby, kdy SCN začíná být synchronizováno délkou dne, je za světelnou synchronizací patrně opožděn. Zjistili jsme, že až teprve u 10-denních mláďat lze detekovat rozdíl v délce intervalu, kdy nelze v SCN světlem indukovat vysoké hladiny cFos proteinu, v závislosti na tom, zda byla chována na dlouhé nebo krátké fotoperiodě. Přitom ještě ani v tomto věku nebyl zmíněný interval ovlivněn délkou dne do stejné míry jako u dospělých zvířat (Bendová et al., 2004). V souladu s tím jsme

prokázali, že u 3-denních mláďat není profil v expresi hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Cry1* a *Bmal1* fotoperiodou ovlivněn a teprve u 10-denních mláďat dochází k rychlejšímu nárůstu hladin *Per1* a *Per2* mRNA na dlouhé než na krátké fotoperiodě. Profil v expresi *Cry1* byl fotoperiodou modulován teprve 20. den po narození a profil v expresi *Bmal1* dokonce ještě později (Kováčiková et al., 2005). Výsledky naznačují, že vývojový interval kdy dochází k úplné fotoperiodické synchronizaci molekulárního hodinového mechanismu odpovídá až době kolem odstavu (Sumová et al., 2006).

4.3.3. Vývoj rytmů v expresi hodinových genů a jejich synchronizace s vnějším dnem v periferních tkáních

Nevyřešenou otázkou bylo, kdy a jak se vyvíjí cirkadiánní hodiny v periferních tkáních a jak se vyvíjející SCN podílí na jejich vývoji. Sledovali jsme proto vývoj v současnosti nejlépe popsanych periferních hodin v játrech (Sládek et al., 2007). Pomocí RT-PCR jsme stanovily denní profily exprese hodinových genů *Per1*, *Per2*, *Rev-erba*, *Bmal1*, *Clock* a *Cry1* v játrech u embryí v E20 a dále u mláďat v P2, P10, P20 a P30. Zjistili jsme, že pouze *Rev-erba* mRNA vykazuje denní rytmus již od E20 a dále ve všech postnatálních stádiích. Hladiny mRNA ostatních hodinových genů začínaly vykazovat rytmické změny hladin až postupně během postnatálního vývoje – *Per1* v P10, *Bmal1* a *Per2* v P20, a všechny sledované geny byly rytmicky exprimovány teprve v P30, podobně jako je tomu u dospělých zvířat. Podobně bylo zjištěno, že v jiných periferních hodinách, v srdci laboratorního potkana, začíná rytmická exprese *Per1* a *Bmal1* mezi P2 a P5, zatímco exprese *Per2* až později než v P14 (Sakamoto et al. 2002). Zdá se tedy, že vývoj periferních hodin v játrech a srdci je za vývojem centrálních hodin v SCN opožděn. Zjistili jsme, že na rozdíl od nově vznikajících rytmů v SCN, se fáze vyvíjejících se rytmů v játrech s věkem posouvá a stejné fáze jako u dospělých je dosaženo teprve okolo doby

odstavu. Rytmus v expresi *Rev-erba* vykazoval vrchol v E20 během subjektivní noci, v P2 v době začátku subjektivního dne, v P10 během první poloviny a v P20 na konci subjektivního dne a v P30 během druhé poloviny subjektivního dne. Podobně se posouval také vrchol rytmické exprese *Per1* (Sládek et al., 2007). Je tedy zřejmé, že cirkadiánní hodiny v játrech jsou ve svém časném vývojovém stádiu synchronizovány převážně signály nezávislými na centrálních hodinách v SCN. Denní režim krmení matkou, a tedy rytmický příjem mateřského mléka, se zdá být jako nejpravděpodobnější zdroj tohoto synchronizačního signálu.

5. ZÁVĚR

Hlavní výsledky předkládané práce:

5.1. Nesvětelné podněty, jako je vybuzení (arousal) u Syrského křečka nebo aplikace melatoninu u laboratorního potkana, mohou působit jako významné nesvětelné synchronizátory cirkadiánních hodin v SCN. Při studiu mechanismu synchronizace vybuzením byla prokázána částečná účast serotonergní neurotransmise a korelace s mírou aktivace hypotalamo – hypofyzární osy.

5.2. Délka dne, tj. fotoperioda, mění funkční stav cirkadiánních hodin v SCN, které tak mohou sloužit v těle nejen jako denní hodiny, ale také jako kalendář. Fotoperioda moduluje rytmicitu jak ventrolaterální tak dorsomediální části SCN. Informace o změně délky dne je předávána pomocí výstupních signálů do ostatních částí těla. K ovlivnění cirkadiánních hodin v SCN fotoperiodou dochází na úrovni změn profilů exprese hodinových genů a jejich proteinů.

5.3. K vývoji cirkadiánních hodin v SCN laboratorního potkana dochází postupně a převážně během postnatálního období. Vývoj periferních hodin je za hodinami v SCN

vývojově opožděn. Světlo začíná synchronizovat cirkadiánní hodiny v SCN mezi 3. a 10. dnem po narození, zatímco délka dne až okolo doby odstavu. Periferní hodiny jsou po narození zřejmě seřizovány nejprve dobou krmení matkou a teprve okolo doby odstavu jsou plně synchronizovány SCN.

Význam nálezů

Cirkadiánní systém zaručuje správné vzájemné načasování průběhu fyziologických funkcí tak, aby výsledkem bylo dosažení optimálního zdraví organismu. Ještě donedávna jsme se domnívali, že vyřazení cirkadiánních hodin z funkce má z hlediska přežití organismu pouze okrajový význam. Jeho následky se zdály být z hlediska závažnosti pro naše zdraví spíše minoritní – poruchy spánku, poruchy koncentrace, deprese, neschopnost přizpůsobení se změně denního režimu apod. Dnes jsou však mnohé závažné tzv. civilizační choroby, jako je obezita, diabetes, kardiovaskulární choroby, nádorové onemocnění apod., dávány nově do souvislosti s poruchou cirkadiánní regulace organismu. Poznatky získané v této práci, týkající se mechanismů, jakými je cirkadiánní systém správně seřizován s vnějším prostředím, či jak se tento systém vyvíjí během ontogeneze, mohou mít proto význam zdaleka přesahující rámec oboru chronobiologie a mohly by v budoucnu sloužit jako základ pro rozvoj chronoterapie některých závažných onemocnění.

6. SUMMARY

Circadian time keeping system plays crucial role in temporal organization of physiological regulations in mammals. The aim of the present thesis was to advance our knowledge on mechanisms how the circadian system is entrained by different cues with

the outside world. Specific aims were: i/ to elucidate mechanisms how non-photoc cues, such as arousal and melatonin, entrain the circadian system, ii/ to elucidate how photic cues and especially the day length, i.e., the photoperiod, affect the circadian rhythmicity in the circadian clock located in the suprachiasmatic nuclei (SCN) and iii/ to find out when and how during ontogenesis the molecular clockwork underlying circadian system and photic entrainment of this clockwork develops. Results demonstrate: i/ Non-photoc cues, i.e., arousal in the Syrian hamster and melatonin injection in the rat, are able to reset the circadian clock within the SCN. Non-photoc entrainment by arousal of hamsters is partially mediated by the serotonergic neurotransmission and correlates with the level of adrenocortical activation. ii/ Duration of daylight, i.e., the photoperiod, affects the functional state of the circadian clock within the rat SCN. Therefore, the SCN clock serves not only as a daily timer but also as a calendar. The photoperiod modulates both subdivisions of the rat SCN, i.e., the ventrolateral and the dorsomedial part. Photoperiodic entrainment is accomplished at the transcriptional as well as at the translational level of the core clockwork. iii/ The circadian molecular clockwork within the rat SCN develops gradually during the late prenatal but mostly during the early postnatal period. Development of a peripheral clock within the liver is delayed as compared with that of the central SCN clock. Light and the photoperiod begins to entrain the SCN clock between the 3rd and 10th postnatal day but the full photoperiodic entrainment is achieved only around the time of weaning. The liver peripheral clock appears to be entrained primarily by the maternal feeding regime after birth. The SCN begins to fully entrain the peripheral clock only around the time of weaning.

The data demonstrate complexity of mechanisms underlying entrainment of the mammalian circadian system. This system plays a significant role in controlling many physiologic processes and malfunction of the system and its entrainment may contribute

to development of numerous serious civilization diseases, such as are cancer, metabolic syndrome or cardiovascular diseases. Understanding the mechanisms of the circadian system entrainment is thus crucial to optimize conditions necessary for human well being.

7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY (mimo prací autora)

1. Arendt J and Broadway J. Light and melatonin as zeitgebers in man. *Chronobiol Int* 4: 273-282, 1987.
2. Armstrong SM. Melatonin and circadian control in mammals. *Experientia* 45: 932-938, 1989.
3. Balsalobre A, Damiola F and Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 93: 929-937, 1998.
4. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 309: 193-199, 2002.
5. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD and Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 177: 17-26, 2003.
6. Cooper TR, Trunkfield HR, Zanella AJ and Booth WD. An enzyme-linked immunosorbent assay for cortisol in the saliva of man and domestic farm animals. *J Endocrinol* 123: R13-16, 1989.
7. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F and Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 14: 2950-2961., 2000.
8. Davis FC and Gorski RA. Development of hamster circadian rhythms: role of the maternal suprachiasmatic nucleus. *J Comp Physiol [A]* 162: 601-610, 1988.
9. Duncan MJ, Banister MJ and Reppert SM. Developmental appearance of light-dark entrainment in the rat. *Brain Res* 369: 326-330, 1986.
10. Ebling FJP, Maywood ES, Staley K, Humby T, Hancock DC, Waters CM, Evan GI and Hastings MH. The role of N-methyl-D-aspartate-type glutamatergic neurotransmission in the photic induction of immediate early gene expression in the suprachiasmatic nuclei of the Syrian hamsters. *J. Neuroendocrinology* 3: 641-652, 1991.
11. Elliott JA and Tamarkin L. Complex circadian regulation of pineal melatonin and wheel-running in Syrian hamsters. *J Comp Physiol [A]* 174: 469-484., 1994.
12. Fu L and Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer* 3: 350-361, 2003.

13. Guo H, Brewer JM, Champhekar A, Harris RB and Bittman EL. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 3111-3116, 2005.
14. Hastings MH, Mead SM, Vindlacheruvu RR, Ebling FJ, Maywood ES and Grosse J. Non-photoc phase shifting of the circadian activity rhythm of Syrian hamsters: the relative potency of arousal and melatonin. *Brain Res* 591: 20-26, 1992.
15. Hastings MH, Duffield GE, Ebling FJ, Kidd A, Maywood ES and Schurov I. Non-photoc signalling in the suprachiasmatic nucleus. *Biol Cell* 89: 495-503, 1997.
16. Hastings MH, Reddy AB and Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 4: 649-661, 2003.
17. Honma S, Honma KI, Shirakawa T and Hiroshige T. Maternal phase setting of fetal circadian oscillation underlying the plasma corticosterone rhythm in rats. *Endocrinology* 114: 1791-1796, 1984.
18. Humlova M and Illnerova H. Melatonin entrains the circadian rhythm in the rat pineal N-acetyltransferase activity. *Neuroendocrinology* 52: 196-199, 1990.
19. Illnerova H and Vanecek J. Pineal rhythm in N-acetyltransferase activity in rats under different artificial photoperiods and in natural daylight in the course of a year. *Neuroendocrinology* 31: 321-326, 1980.
20. Illnerova H. Entrainment of mammalian circadian rhythms in melatonin production by light. *Pineal Res. Rev.* 6: 173-217, 1988.
21. Illnerova H, Trentini GP and Maslova L. Melatonin accelerates reentrainment of the circadian rhythm of its own production after an 8-h advance of the light-dark cycle. *J Comp Physiol [A]* 166: 97-102, 1989.
22. Illnerova H. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. In: *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*, edited by Klein DC, Moore RJ and Reppert SM. New York: Oxford Univ. Press, 1991, p. 197-216.
23. Inagaki N, Honma S, Ono D, Tanahashi Y and Honma K. Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 7664-7669, 2007.
24. Jacobs BL and Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229, 1992.
25. Kornhauser JM, Mayo KM and Takahashi JS. Immediate-early gene expression in a mammalian circadian pacemaker: The suprachiasmatic nucleus. In: *Molecular Genetics of Biochemical Rhythms*, edited by Young MW. New York: Dekker, 1993, p. 271-307.
26. Kornhauser JM, Mayo, K. E., Takahashi, J.S. Immediate-early gene expression in a mammalian circadian pacemaker: the suprachiasmatic nucleus. In: *Molecular Genetics of Biochemical Rhythms*, edited by Young MW. New York: Dekker, 1993, p. 271-307.
27. Leard LE, Macdonald ES, Heller HC and Kilduff TS. Ontogeny of photic-induced c-fos mRNA expression in rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport* 5: 2683-2687, 1994.
28. Maywood ES, Smith E, Hall SJ and Hastings MH. A thalamic contribution to arousal-induced, non-photoc entrainment of the circadian clock of the Syrian hamster. *Eur J Neurosci* 9: 1739-1747, 1997.

29. Maywood ES, Mrosovsky N, Field MD and Hastings MH. Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 15211-15216, 1999.
30. Mead S, Ebling FJ, Maywood ES, Humby T, Herbert J and Hastings MH. A nonphotic stimulus causes instantaneous phase advances of the light-entrainable circadian oscillator of the Syrian hamster but does not induce the expression of c-fos in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* 12: 2516-2522, 1992.
31. Messenger S, Hazlerigg DG, Mercer JG and Morgan PJ. Photoperiod differentially regulates the expression of Per1 and ICER in the pars tuberalis and the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster. *Eur J Neurosci* 12: 2865-2870., 2000.
32. Moore RY. Development of the suprachiasmatic nucleus. In: *Suprachiasmatic Nucleus: the Mind's Clock*, edited by Klein DC, Moore RY and Reppert SM. New York: Oxford Univ. Press, 1991, p. 197-216.
33. Moore RY. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian timing system. In: *Hypothalamic Integration of Circadian Rhythms*, edited by Buijs RM, Kalsbeek A, Romijn HJ, Pennartz CM-A and Mirmiram M. Amsterdam: Elsevier, 1996, p. 101-117.
34. Nuesslein-Hildesheim B, O'Brien JA, Ebling FJ, Maywood ES and Hastings MH. The circadian cycle of mPER clock gene products in the suprachiasmatic nucleus of the siberian hamster encodes both daily and seasonal time. *Eur J Neurosci* 12: 2856-2864, 2000.
35. Ohta H, Honma S, Abe H and Honma K. Effects of nursing mothers on rPer1 and rPer2 circadian expressions in the neonatal rat suprachiasmatic nuclei vary with developmental stage. *Eur J Neurosci* 15: 1953-1960, 2002.
36. Ohta H, Honma S, Abe H and Honma K. Periodic absence of nursing mothers phase-shifts circadian rhythms of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of rat pups. *Eur J Neurosci* 17: 1628-1634, 2003.
37. Pittendrigh CL. Circadian systems: entrainment. In: *Biological Rhythms. Handbook of Behavioral Neurology*, edited by Aschoff J. New York: Plenum, 1981, p. 95-124.
38. Puchalski W and Lynch GR. Circadian characteristics of Djungarian hamsters: effects of photoperiodic pretreatment and artificial selection. *Am J Physiol* 261: R670-676, 1991.
39. Redman J, Armstrong S and Ng KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 219: 1089-1091, 1983.
40. Reppert SM and Schwartz WJ. The suprachiasmatic nuclei of the fetal rat: characterization of a functional circadian clock using ¹⁴C-labeled deoxyglucose. *J Neurosci* 4: 1677-1682, 1984.
41. Reppert SM and Schwartz WJ. Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system. *J Neurosci* 6: 2724-2729, 1986.
42. Reppert SM and Uhl GR. Vasopressin messenger ribonucleic acid in supraoptic and suprachiasmatic nuclei: appearance and circadian regulation during development. *Endocrinology* 120: 2483-2487., 1987.
43. Reppert SM, Weaver DR and Rivkees SA. Maternal communication of circadian phase to the developing mammal. *Psychoneuroendocrinology* 13: 63-78, 1988.

44. Reppert SM and Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 63: 647-676, 2001.
45. Rivkees SA and Reppert SM. Appearance of melatonin receptors during embryonic life in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Brain Res* 568: 345-349, 1991.
46. Rohling J, Wolters L and Meijer JH. Simulation of day-length encoding in the SCN: from single-cell to tissue-level organization. *J Biol Rhythms* 21: 301-313, 2006.
47. Sakamoto K, Oishi K, Nagase T, Miyazaki K and Ishida N. Circadian expression of clock genes during ontogeny in the rat heart. *Neuroreport* 13: 1239-1242, 2002.
48. Shibata S and Moore RY. Development of neuronal activity in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 431: 311-315, 1987.
49. Shimomura H, Moriya T, Sudo M, Wakamatsu H, Akiyama M, Miyake Y and Shibata S. Differential daily expression of Per1 and Per2 mRNA in the suprachiasmatic nucleus of fetal and early postnatal mice. *Eur J Neurosci* 13: 687-693., 2001.
50. Steinlechner S, Jacobmeier B, Scherbarth F, Dernbach H, Kruse F and Albrecht U. Robust circadian rhythmicity of Per1 and Per2 mutant mice in constant light, and dynamics of Per1 and Per2 gene expression under long and short photoperiods. *J Biol Rhythms* 17: 202-209, 2002.
51. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y and Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291: 490-493., 2001.
52. Tournier BB, Menet JS, Dardente H, Poirel VJ, Malan A, Masson-Pevet M, Pevet P and Vuillez P. Photoperiod differentially regulates clock genes' expression in the suprachiasmatic nucleus of Syrian hamster. *Neuroscience* 118: 317-322, 2003.
53. Vanecek J, Pavlik A and Illnerova H. Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography. *Brain Res* 435: 359-362, 1987.
54. Viswanathan N, Weaver DR, Reppert SM and Davis FC. Entrainment of the fetal hamster circadian pacemaker by prenatal injections of the dopamine agonist SKF 38393. *J Neurosci* 14: 5393-5398, 1994.
55. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M and Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 14: 697-706, 1995.
56. Yambe Y, Arima H, Kakiya S, Murase T and Oiso Y. Diurnal changes in arginine vasopressin gene transcription in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Mol Brain Res* 104: 132-136, 2002.
57. Yan L and Silver R. Differential induction and localization of mPer1 and mPer2 during advancing and delaying phase shifts. *Eur J Neurosci* 16: 1531-1540, 2002.
58. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Siepkas SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M and Takahashi JS. PERIOD2:LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 5339-5346, 2004.

8. SEZNAM PRACÍ AUTORA

Publikace tvořící součást disertační práce jsou zvýrazněny.

Primární publikace:

- 1/ Jakoubek B., Sumová A., Kosař E., Dědičová A.: Effects of ergot alkaloids on the stress induced analgesia. *Physiol. Bohemoslov.*, 35: 269-275, 1985
- 2/ Kosař E., Sumová A., Jakoubek B.: Ergot alkaloids inhibit ³H-naloxone binding to opiate receptors in the rat striatum and hippocampus. *Physiol. Bohemoslov.*, 35: 334-339, 1986
- 3/ Sumová A., Jakoubek B.: Analgesia and impact induced by anticipation stress: involvement of the endogenous opioid peptide system. *Brain Res.*, 503: 273-280, 1989
- 4/ Przewlocka B., Sumová A., Lason W.: The influence of conditioned fear-induced stress on the opioid systems in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 37: 661-666, 1990
- 5/ Sumová A., Ebling F.J.P., Maywood E.S., Herbert J., Hastings M.H.: Non-photic circadian entrainment in the Syrian hamster is not associated with phosphorylation of the transcriptional regulator CREB within the suprachiasmatic nucleus, but is associated with adrenocortical activation. *Neuroendocrinology*, 59: 579-589, 1994
- 6/ Sumová A., Trávníčková Z., Peters R., Schwartz W.J., Illnerová H.: The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all seasons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 7754-7758, 1995a
- 7/ Sumová A., Trávníčková Z., Illnerová H.: Memory on long but not short days is stored in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci. Lett.*, 200(3): 191-194, 1995b
- 8/ Sumová A., Maywood E.S., Selvage D., Ebling F.J.P., Hastings M.H.: Serotonergic antagonists impair arousal-induced phase shifts of the circadian system of the Syrian hamster. *Brain Research*, 709: 88-96, 1996
- 9/ Trávníčková Z., Sumová A., Peters R., Schwartz W.J., Illnerová H.: Photoperiod-dependent correlation between light-induced SCN of c-fos expression and resetting of circadian phase. *Am. J. Physiol.*, 271 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 40): R825-R831, 1996
- 10/ Sumová A., Illnerová H.: Endogenous melatonin signal does not mediate the effect of photoperiod on the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Research*, 725: 281-283, 1996
- 11/ Sumová A., Illnerová H.: Melatonin instantaneously resets intrinsic circadian rhythmicity in the rat suprachiasmatic nucleus, *Neurosci. Lett.*, 218(3): 181-184, 1996

- 12/ Sumová A., Vaněček J.: Melatonin inhibits GnRH-induced increase of cFos immunoreactivity in neonatal rat pituitary, *J. Neuroendocrinol.*, 9: 135-139, 1997
- 13/ Illnerová H., Sumová A.: Photic entrainment of the mammalian rhythm in melatonin production. *J. Biol. Rhythms*, 12(6): 547-555, 1997
- 14/ Sumová A., Illnerová H.: Photic resetting of intrinsic rhythmicity of the rat suprachiasmatic nucleus under various photoperiods. *Am. J. Physiol.*, 274 (Regul. Integr. Comp. Physiol. 43): R857-R863, 1998
- 15/ Sumová A., Trávníčková Z., Mikkelsen J.D., Illnerová H.: Spontaneous rhythm in cFos immunoreactivity in the dorsomedial part of the rat suprachiasmatic nucleus, *Brain Research*, 801: 254-258, 1998
- 16/ Illnerová H., Trávníčková Z., Jáč M., Sumová A.: Comparison of the pineal and SCN rhythmicity: effect of photic and non-photic stimuli, photoperiod and age. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 460: 247-260, 1999
- 17/ Jelínková D., Illnerová H., Sumová A.: Gate for photic resetting of intrinsic rhythmicity of the rat suprachiasmatic nucleus under a long photoperiod. *Neurosci. Lett.*, 280 (2): 143-146, 2000
- 18/ Sumová A., Trávníčková Z., Illnerová H.: Spontaneous cFos rhythm in the rat suprachiasmatic nucleus: location and effect of photoperiod. *Am. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol)*, 279 (6): R2262-R2269, 2000
- 19/ Jáč M., Sumová A., Illnerová H.: cFos rhythm in subdivisions of the rat suprachiasmatic nucleus under artificial and natural photoperiods. *Am. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol)*, 279 (6): R2270-R2276, 2000
- 20/ Jáč M., Kiss A., Sumová A., Illnerová H., Ježová D.: Daily profiles of arginine vasopressin mRNA in the suprachiasmatic, supraoptic and paraventricular nuclei of the rat hypothalamus under various photoperiods. *Brain Research*, 887 (2): 472-476, 2000
- 21/ Sumová A., Sládek M., Jáč M., Illnerová H.: The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Research*, 947 (2): 260-270, 2002
- 22/ Sumová A., Jáč M., Sládek M., Šauman I., Illnerová H.: Clock gene daily profile and their phase-relationship in the rat suprachiasmatic nucleus are affected by photoperiod. *J. Biol. Rhythms*, 18 (2): 134-144, 2003
- 23/ Bendová Z., Sumová A., Illnerová H.: Development of circadian rhythmicity and photoperiodic response in subdivisions of the rat suprachiasmatic nucleus. *Dev. Brain Res.*, 148(1):105-112, 2004
- 24/ Sládek M., Sumová A., Kováčiková Z., Bendová Z., Laurinová K., Illnerová H.: Insight into core clock mechanism of embryonic and early postnatal rat suprachiasmatic nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 6231-6236, 2004

- 25/ Sumová A. and Illnerová H.: Effect of photic stimuli disturbing overt circadian rhythms on the dorsomedial and ventrolateral SCN rhythmicity. *Brain Research*, 1048: 161-169, 2005
- 26/ Kováčiková Z., Sládek M., Laurinová K., Bendová Z., Illnerová H., Sumová A.: Ontogenesis of photoperiodic entrainment of the molecular core clockwork in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Research*, 1064: 83-89, 2005
- 27/ Kováčiková Z., Sládek M., Bendová Z., Illnerová H., Sumová A.: Expression of clock and clock-driven genes in the rat suprachiasmatic nucleus during late fetal and early postnatal development *J. Biol. Rhythms*, 21: 140-148, 2006
- 28/ Sumová A., Bendová Z., Sládek M., Kováčiková Z., El-Hennamy R., Laurinová K., Illnerová H. The rat circadian clockwork and its photoperiodic entrainment during development. *Chronobiol. Int.*, 23: 237-243, 2006
- 29/ Bendová Z., Sumová A.: Circadian rhythmicity of rPER1 and rPER2 in rat peripheral tissue. *Physiol. Res.*, 55: 623-632, 2006.
- 30/ Sládek M., Jindráková Z., Bendová Z., Illnerová H., Sumová A. Postnatal ontogenesis of the circadian clock in the rat liver. *Am. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol)* 292: R1224-R1229, 2007
- 31/ Sumová A., Kováčiková Z., Illnerová H.: Dynamics of the adjustment of clock gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus to an asymmetrical change from a long to a short photoperiod, *J. Biol. Rhythms*, 22: 259-267, 2007
- 32/ Sládek M., Rybová M., Jindráková Z., Zemanová Z., Polidarová L., Mrnka L., O'Neil J., Pácha J., Sumová A.: Insight into circadian clock within the rat colonic epithelial cells. *Gastroenterology*, in press 2007.

Přehledné články:

- 1/ Jakoubek B., Sumová A., Kosař E.: Stresová analgesie a opioidní peptidy. *Čs. Fysiologie*, 36: 3-23, 1987
- 2/ Hastings M.H., Ebling F.J.P., Grosse J., Herbert J., Maywood E.S., Mikkelsen J.D., Sumová A.: Immediate-early genes and the neural bases of photic and non-photoc entrainment. In: *Circadian clocks and their adjustment*, Chadwick DJ and Ackill K (eds.), Wiley, Chichester, London, Ciba Foundation Symposium 183, pp. 175-197, discussion 190-7, 1995.
- 3/ Illnerová H., Sumová A., Trávníčková Z., Jáč M., Jelínková D.: Hormones, Subjective Night and Season of the Year. *Physiol. Res.*, 49: (Suppl. 1): S1- S10, 2000

4/ Sumová A., Bendová Z., Sládek M., Kováčiková Z., Illnerová H.: Seasonal molecular timekeeping within the rat circadian clock. *Physiol. Res. (Suppl. 1)*: S167-S176, 2004

5/ Sumová A., Bendová Z., Sládek M., El-Hennamy R., Laurinová K., Jindráková Z., Illnerová H.: The setting the biological time in central and peripheral clocks during ontogenesis. Minireview. *FEBS Letters*, 580: 2836-2842, 2006

6/ Laurinová K., Sumová A.: Ontogenetický vývoj cirkadiálního systému savců. *Čs. Fyziologie*, 55: 148-154, 2006

Kapitoly v knihách:

1/ Sumová A., Ebling F.J.P., Herbert J., Maywood E.S., Moore E.M., Hastings M.H.: Non-photoc entrainment of circadian rhythms. In: *Adv. Pineal Res.8*, Chapter 14, Moller M and Pevet P (eds.), John Libbey & Comp. Ltd., London, Paris, Rome, 1994, pp. 117-131.

2/ Illnerová H., Trávníčková Z., Sumová A.: Entrainment of intrinsic rhythmicity of the rat suprachiasmatic nucleus and of an overt rhythm controlled by the nucleus. In: *Circadian System and Entrainment*, Honma K. and Honma S. (eds.), Hokkaido University Press, Sapporo 1998, pp. 71-88.

3/ Illnerová H., Trávníčková Z., Jáč M., Sumová A.: Comparison of the pineal and SCN rhythmicity. In: *Melatonin after four decades: An assessment of its potential*, Chapter 27, Olcese J. (ed.), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000, pp. 247-260.

9. CITAČNÍ OHLAS PRACÍ AUTORA

Celkový počet citací (bez autocitací) 459

Primární publikace:

Jakoubek B., Sumová A., Kosař E., Dědičová A.: Effects of ergot alkaloids on the stress induced analgesia. *Physiol. bohemoslov.*, 35: 269-275, 1985

Cituje:

1/ Foote RW, Buscher HH, Romer D, et al., LIFE SCIENCES 42 (2): 137-152 1988

Kosař E., Sumová A., Jakoubek B.: Ergot alkaloids inhibit ³H-naloxone binding to opiate receptors in the rat striatum and hippocampus. *Physiol. bohemoslov.*, 35: 334-339, 1986

Cituje:

1/ Bentley K.W., NATURAL PRODUCT REPORTS 5 (3): 265-292 JUN 1988

2/ Foote R.W., Buscher HH, Romer D, et al., LIFE SCIENCES 42 (2): 137-152 1988

Sumová A., Jakoubek B.: Analgesia and impact induced by anticipation stress: involvement of the endogenous opioid peptide system. *Brain Res.*, 503: 273-280, 1989

Cituje:

1/ Hebb A.L.O. et al., PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY 29 (8): 1225-1238 DEC 2005

2/ Bardi M. et al., AMERICAN JOURNAL OF PRIMATOLOGY 66 (3): 263-278 JUL 2005

3/ Pardon M.C., et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 20 (4): 1033-1050 AUG 2004

4/ Logan H.L. et al., JOURNAL OF PAIN 4 (9): 520-529 NOV 2003

5/ Kademian S. et al., NUTRITIONAL NEUROSCIENCE 5 (1): 53-57 2002

6/ Yamamotova A., et al., PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 87 (4): 161-168 OCT 2000

7/ Sanchez M.D. et al., PHARMACOLOGY 60 (1): 13-18 JAN 2000

8/ Ermidou-Pollet S. et al., JOURNAL OF TRACE AND MICROPROBE TECHNIQUES 17 (4): 503-514 1999

9/ Nishijo H. et al., HIPPOCAMPUS 7 (5): 536-548 1997

10/ Difede J.A. et al., PAIN 72 (1-2): 245-251 AUG 1997

11/ Gutierrez A.C., Keller E.A., JOURNAL OF NUTRITION 127 (5): 765-769 MAY 1997

12/ Tornatzky W., Miczek K.A., PSYCHOPHARMACOLOGY 121 (1): 135-144 SEP 1995

13/ Sotelo J., et al., NEUROLOGICAL RESEARCH 17 (3): 223-225 JUN 1995

14/ Salansky N., Fedotchev A., INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROSCIENCE 78 (3-4): 193-205 1994

15/ Murison R., Overmier J.B., JOURNAL OF PHYSIOLOGY-PARIS 87 (4): 253-259 1993

16/ Ruizgayo M. et al., BRAIN RESEARCH 571 (2): 306-312 FEB 7 1992

17/ Stevens C.W. et al., PAIN 46 (3): 315-326 SEP 1991

18/ Fadda P. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 129 (2): 315-317 AUG 19 1991

19/ Vyklicky L., PHYSIOLOGICAL RESEARCH 40 (2): 245-254 1991

20/ Olson G.A. et al., PEPTIDES 11 (6): 1277-1304 NOV-DEC 1990

Przewlocka B., Sumová A., Lason W.: The influence of conditioned fear-induced stress on the opioid systems in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 37: 661-666, 1990

Cituje:

- 1/ Hebb A.L.O. et al., PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY 29 (8): 1225-1238 DEC 2005
- 2/ Pardon M.C. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 20 (4): 1033-1050 AUG 2004
- 3/ Spruijt B.M. et al. , APPLIED ANIMAL BEHAVIOUR SCIENCE 72 (2): 145-171 APR 26 2001
- 4/ Stock H.S. et al., PHYSIOLOGY & BEHAVIOR 72 (3): 439-447 FEB 2001
- 5/ Takahashi M., Kaneto H., JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY 79 (1): 83-87 JAN 1999
- 6/ Huong N.T.T. et al., METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY 20 (1): 65-76 JAN-FEB 1998
- 7/ Sutton L.C. et al., BEHAVIORAL NEUROSCIENCE 111 (5): 1105-1113 OCT 1997
- 8/ Caldarone B.J. et al., PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY 21 (6): 981-995 AUG 1997
- 9/ Romita V.V. et al., BRAIN RESEARCH 761 (2): 192-202 JUL 4 1997
- 10/ Wedzony K. et al., EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 305 (1-3): 73-78 JUN 3 1996
- 11/ Huong N.T.T. et al., PHYTOMEDICINE 3 (1): 33-39 MAY 1996
- 12/ Konya H. et al., BRAIN RESEARCH 665 (1): 130-134 NOV 28 1994
- 13/ Smith FL, et al., JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 270 (3): 1177-1185 SEP 1994
- 14/ Olson G.A. et al., PEPTIDES 12 (6): 1407-1432 NOV-DEC 1991

Sumová A., Ebling F.J.P., Maywood E.S., Herbert J., Hastings M.H. : Non-photic circadian entrainment in the Syrian hamster is not associated with phosphorylation of the transcriptional regulator CREB within the suprachiasmatic nucleus, but is associated with adrenocortical activation. Neuroendocrinology, 59: 579-589, 1994

Cituje:

- 1/ Gannon R.L., Millan M.J., BRAIN RESEARCH 1083: 96-102 APR 14 2006
- 2/ Janik D. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 18 (2): 203-213 2001
- 3/ van Esseveldt L.K.E. et al., BRAIN RESEARCH REVIEWS 33 (1): 34-77 AUG 2000
- 4/ Challet E. et al., BRAIN RESEARCH 859 (2): 398-403 MAR 24 2000
- 5/ Lucas R.J. et al., ENDOCRINOLOGY 140 (2): 758-764 FEB 1999
- 6/ Best J.D. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 19 (2): 828-835 JAN 15 1999
- 7/ Hannibal J. et al. ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 865: 197-206 1998
- 8/ von Gall C. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 18 (24): 10389-10397 DEC 15 1998
- 9/ Kako K., Ishida N., NEUROSCIENCE RESEARCH 31 (4): 257-264 AUG 1998
- 10/ Hastings M.H. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 15 (5): 425-445 1998
- 11/ Isobe Y., Isobe M., BRAIN RESEARCH 800 (1): 78-85 JUL 27 1998
- 12/ Hastings M.H. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (8): 495-503 NOV 1997
- 13/ Konakchieva R. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (9): 587-596 DEC 1997
- 14/ Maywood E.S. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 9 (8): 1739-1747 AUG 1997
- 15/ Hannibal J. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17 (7): 2637-2644 APR 1 1997
- 16/ Challet E. et al., BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 84 (1-2): 275-284 MAR 1997
- 17/ Ding J.M. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17 (2): 667-675 JAN 15 1997
- 18/ Hastings M.H. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 111: 147-174 1996
- 19/ Ebling F.J.P. PROGRESS IN NEUROBIOLOGY 50 (2-3): 109-& OCT 1996

- 20/ Ebling F.J.P. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 41 (5): 257-268 1996
 21/ Bobrzynska K.J. et al., PHYSIOLOGY & BEHAVIOR 59 (2): 221-230 FEB 1996
 22/ Mrosovsky N. BIOLOGICAL REVIEWS OF THE CAMBRIDGE PHILOSOPHICAL SOCIETY 71 (3): 343-372 AUG 1996

Sumová A., Trávníčková Z., Peters R., Schwartz W.J., Illnerová H.: The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all seasons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 7754-7758, 1995

Cituje:

- 1/ Kumar S. et al., JOURNAL OF INSECT PHYSIOLOGY 53 (4): 332-342 APR 2007
 2/ VanderLeest H.T. et al., CURRENT BIOLOGY 17 (5): 468-473 MAR 6 2007
 3/ Spessert R. et al., NEUROSCIENCE 143 (2): 607-613 DEC 1 2006
 4/ Lincoln G.A., MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY 252 (1-2): 69-73 Sp. Iss. SI JUN 27 2006
 5/ Chen W.F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 21 (4): 256-271 AUG 2006
 6/ Rohling J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 21 (4): 301-313 AUG 2006
 7/ Rohleder N. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 23 (1): 105-111 JAN 2006
 8/ Herwig A. et al., JOURNAL OF PINEAL RESEARCH 40 (2): 177-183 MAR 2006
 9/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
 10/ Monecke S., Wollnik F., JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY B-BIOCHEMICAL SYSTEMIC AND ENVIRONMENTAL PHYSIOLOGY 175 (3): 167-183 APR 2005
 11/ Garidou-Boof M.L. et al., JOURNAL OF PINEAL RESEARCH 38 (3): 189-197 APR 2005
 12/ Geier F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (1): 83-93 FEB 2005
 13/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288 (1): R234-R242 JAN 2005
 14/ Freeman D.A. et al., BRAIN RESEARCH 1028 (1): 31-38 NOV 26 2004
 15/ de la Iglesia H.O. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 127 (1-2): 121-127 AUG 23 2004
 16/ Alizaid A.A. et al., BRAIN RESEARCH 1010 (1-2): 35-44 JUN 4 2004
 17/ Engel L. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 123 (1-2): 45-55 APR 7 2004
 18/ Hofman M.A., BIOLOGICAL REVIEWS 79 (1): 61-77 FEB 2004
 19/ Menet J.S. et al., NEUROSCIENCE 122 (3): 591-598 2003
 20/ Lincoln G.A. et al., JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 179 (1): 1-13 OCT 2003
 21/ Carr A.J.F. et al., CURRENT BIOLOGY 13 (17): 1543-1548 SEP 2 2003
 22/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 285 (3): R690-R700 SEP 2003
 24/ Antle M.C. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (4): 339-350 AUG 2003
 25/ Simonneaux V., Ribelayga C., PHARMACOLOGICAL REVIEWS 55 (2): 325-395 JUN 2003
 26/ Johnston J.D. et al., FASEB JOURNAL 17 (8): 810-815 MAY 2003
 27/ Garidou M.L. et al., ENDOCRINOLOGY 144 (6): 2461-2472 JUN 2003
 28/ Tournier B.B. et al., NEUROSCIENCE 118 (2): 317-322 2003
 29/ Gorman M.R. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 20 (2): 233-248 2003
 30/ Garidou M.L. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 284 (4): R1043-R1052 APR

- 2003
- 31/ Klosen P. et al., JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY & CYTOCHEMISTRY 50 (12): 1647-1657 DEC 2002
 - 32/ Van Someren E.J.W. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 138: 205-231 2002
 - 33/ Hofman M.A., Swaab D.F., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 138: 255-280 2002
 - 34/ Benstaali C. et al., PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY 444 (1-2): 73-79 MAY 2002
 - 35/ Steinlechner S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 17 (3): 202-209 JUN 2002
 - 36/ Gorman M.R., JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY A-NEUROETHOLOGY SENSORY NEURAL AND BEHAVIORAL PHYSIOLOGY 187 (10): 793-800 DEC 2001
 - 37/ Gorman M.R. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (6): 552-563 DEC 2001
 - 38/ Daan S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (2): 105-116 APR 2001
 - 39/ Goldman B.D., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 283-301 AUG 2001
 - 40/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
 - 41/ Wehr T.A. et al., JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 535 (3): 937-951 SEP 15 2001
 - 42/ Klerman E.B. et al., JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 86 (7): 3166-3170 JUL 2001
 - 43/ Menet J. et al., BRAIN RESEARCH 906 (1-2): 176-179 JUL 6 2001
 - 44/ Hofman M.A., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 32 (1): 17-34 FEB 2001
 - 45/ Cardinali D.P., NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 21 (1): 9-15 2000
 - 46/ Brandstatter R. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 97 (22): 12324-12328 OCT 24 2000
 - 47/ Nuesslein-Hildesheim B. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 12 (8): 2856-2864 AUG 2000
 - 48/ Pevet P. et al., ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 460: 233-245 1999
 - 49/ Jagota A. et al., NATURE NEUROSCIENCE 3 (4): 372-376 APR 2000
 - 50/ Hofman M.A., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 17 (3): 245-259 2000
 - 51/ Ribelayga C. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 278 (5): R1339-R1345 MAY 2000
 - 52/ Mrugala M. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 278 (4): R987-R994 APR 2000
 - 53/ Ribelayga C. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (2): 105-115 APR 1999
 - 54/ Mailloux A. et al., EXPERIMENTAL GERONTOLOGY 34 (6): 733-740 SEP 1999
 - 55/ Wang M.C. et al., JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY 81 (1): 29-33 SEP 1999
 - 56/ Jacob N. et al., BRAIN RESEARCH 828 (1-2): 83-90 MAY 15 1999
 - 57/ Vondrasova-Jelinkova D. et al., BRAIN RESEARCH 816 (1): 249-253 JAN 16 1999
 - 58/ Luboshitzky R. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 47 (3): 271-276 OCT 1998
 - 59/ Jacob N. et al., BRAIN RESEARCH 813 (1): 160-166 NOV 30 1998
 - 60/ Brusco L.I. et al., JOURNAL OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM 74 (1): 49-

61 NOV 25 1998

- 61/ Ahlersova E. et al., PHYSIOLOGICAL RESEARCH 46 (6): 443-449 1997
62/ Wirz-Justice A. ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY 55 (10): 861-862 OCT 1998
63/ Duncan M.J., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 57 (1): 142-148 JUN 1 1998
64/ Pevet P. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (9): 569-577 DEC 1997
65/ Wehr T.A. HORMONE RESEARCH 49 (3-4): 118-124 1998
66/ Wehr T.A. JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 12 (6): 518-527 DEC 1997
67/ Ruby N.F. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 273 (4): R1540-R1549 OCT 1997
68/ Nava F. et al., EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 331 (2-3): 267-274 JUL 23 1997
69/ Ibata Y. et al., NEUROSCIENTIST 3 (4): 215-225 JUL 1997
70/ Jacob N. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 229 (2): 117-120 JUN 27 1997
71/ Wehr T.A., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 111: 321-342 1996
72/ Pevet P. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 111: 369-384 1996
73/ Vondrasova D. et al., BRAIN RESEARCH 759 (1): 166-170 JUN 6 1997
74/ Scarbrough K. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 272 (4): R1219-R1225 APR 1997
75/ Dijk D.J., SEMINARS IN CELL & DEVELOPMENTAL BIOLOGY 7 (6): 831-836 DEC 1996
76/ Masana M.I. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 42 (2): 193-201 DEC 1996
77/ Stehle J.H. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 217 (2-3): 169-172 OCT 18 1996
78/ Sanabria E.R.G. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 216 (2): 105-108 SEP 27 1996
79/ Vuillez P. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 208 (1): 37-40 APR 12 1996
80/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 11 (1): 35-44 MAR 1996

Sumová A., Trávníčková Z., Illnerová H.: Memory on long but not short days is stored in the rat suprachiasmatic nucleus. Neurosci. Lett., 200(3): 191-194, 1995

Cituje:

- 1/ Monecke S., Wollnik F., JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY B-BIOCHEMICAL SYSTEMIC AND ENVIRONMENTAL PHYSIOLOGY 175 (3): 167-183 APR 2005
2/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288 (1): R234-R242 JAN 2005
3/ Freeman D.A. et al., BRAIN RESEARCH 1028 (1): 31-38 NOV 26 2004
4/ Gorman M.R., Elliott J.A., JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY A-NEUROETHOLOGY SENSORY NEURAL AND BEHAVIORAL PHYSIOLOGY 190 (8): 631-639 AUG 2004
5/ Refinetti R., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 20 (3): 417-440 2003
6/ Refinetti R., INTEGRATIVE PHYSIOLOGICAL AND BEHAVIORAL SCIENCE 37 (2): 114-127 APR-JUN 2002
7/ Benstaali C. et al., PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY 444 (1-2): 73-79 MAY 2002
8/ Steinlechner S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 17 (3): 202-209 JUN 2002
9/ Daan S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (2): 105-116 APR 2001

- 10/ Alila-Johansson A. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (3): 254-263 JUN 2001
- 11/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 12/ Brandstatter R. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 97 (22): 12324-12328 OCT 24 2000
- 13/ Mrugala M. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 278 (4): R987-R994 APR 2000
- 14/ Daymude J.A., Refinetti R., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 30 (2): 202-215 APR 1999
- 15/ Vondrasova-Jelinkova D. et al., BRAIN RESEARCH 816 (1): 249-253 JAN 16 1999
- 16/ Pevet P. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (9): 569-577 DEC 1997
- 17/ Ravault J.P., Chesneau D., JOURNAL OF PINEAL RESEARCH 21 (4): 218-224 NOV 1996
- 18/ Vuillez P. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 208 (1): 37-40 APR 12 1996

Sumová A., Maywood E.S., Selvage D., Ebling F.J.P., Hastings M.H.: Serotonergic antagonists impair arousal-induced phase shifts of the circadian system of the Syrian hamster. Brain Research, 709: 88-96, 1996

Cituje:

- 1/ Gannon R.L., Millan M.J., NEUROSCIENCE 137 (1): 287-299 2006
- 2/ Sharma V.K., Chandrashekar M.K., CURRENT SCIENCE 89 (7): 1136-1146 OCT 10 2005
- 3/ Malek Z.S. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 22 (4): 895-901 AUG 2005
- 4/ Caldelas I. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 36 (1-2): 23-37 FEB-APR 2005
- 5/ Holmberg P. et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 15 (3): 747-750 FEB 1 2005
- 6/ Chidambaram R. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 35 (3): 213-227 JUL 2004
- 7/ Kikuchi C. et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 13 (1): 61-64 JAN 6 2003
- 8/ Kikuchi C. et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 12 (18): 2549-2552 SEP 16 2002
- 9/ Kikuchi C. et al., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 45 (11): 2197-2206 MAY 23 2002
- 10/ Barassin S. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 15 (5): 833-840 MAR 2002
- 11/ Ehlen J.C. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 21 (14): 5351-5357 JUL 15 2001
- 12/ Barbacka-Surowiak G., Gut M., FOLIA BIOLOGICA-KRAKOW 49 (1-2): 77-84 2001
- 13/ Gannon R.L., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (1): 19-24 FEB 2001
- 14/ van Esseveldt L.K.E. et al., BRAIN RESEARCH REVIEWS 33 (1): 34-77 AUG 2000
- 15/ Byku M., Gannon R.L., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 15 (4): 300-305 AUG 2000
- 16/ Mistlberger R.E. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 31 (3): 240-283 2000
- 17/ Yannielli P.C. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 31 (3): 391-415 2000
- 18/ Glass J.D. et al., BRAIN RESEARCH 859 (2): 224-232 MAR 24 2000
- 19/ Duncan M.J. et al., BRAIN RESEARCH 856 (1-2): 213-219 FEB 21 2000
- 20/ Meyer-Bemstein E.L., Morin L.P., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 13 (6): 21/

494-505 DEC 1998

- 21/ Kohler M. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (2): 131-140 APR 1999
- 22/ Pitrosky B. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 277 (3): R812-R828 SEP 1999
- 23/ Duncan M.J. et al., BRAIN RESEARCH 829 (1-2): 39-45 MAY 22 1999
- 24/ Dudley T.E. et al., JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY 81 (4): 1469-1477 APR 1999
- 25/ Morin L.P., ANNALS OF MEDICINE 31 (1): 12-33 FEB 1999
- 26/ Kikuchi C. et al., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 42 (4): 533-535 FEB 25 1999
- 27/ Antle M.C. et al., BRAIN RESEARCH 813 (1): 139-149 NOV 30 1998
- 28/ Duffield G.E. et al., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 10 (11): 871-884 NOV 1998
- 29/ Hastings M.H. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 15 (5): 425-445 1998
- 30/ Kennaway D.J., Moyer R.W., BRAIN RESEARCH 806 (2): 257-270 SEP 28 1998
- 31/ Hastings M.H. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (8): 495-503 NOV 1997
- 32/ Dudley T.E. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 18 (13): 5045-5052 JUL 1 1998
- 33/ Mrosovsky N. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 15 (2): 147-158 1998
- 34/ Challet E. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 12 (3): 235-244 JUN 1997
- 35/ Bradbury M.J., BRAIN RESEARCH 768 (1-2): 125-134 SEP 12 1997
- 36/ Marchant E.G. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17 (20): 7974-7987 OCT 15 1997
- 37/ Maywood E.S. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 9 (8): 1739-1747 AUG 1997
- 38/ Hastings M.H. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 111: 147-174 1996
- 39/ Ebling F.J.P. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 41 (5): 257-268 1996

Trávníčková Z., Sumová A., Peters R., Schwartz W.J., Illnerová H.: Photoperiod-dependent correlation between light-induced SCN of c-fos expression and resetting of circadian phase. Am. J. Physiol., 271 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 40): R825-R831, 1996

Cituje:

- 1/ Hannibal J., Fahrenkrug J., ADVANCES IN ANATOMY EMBRYOLOGY AND CELL BIOLOGY 182: 1-71 2006
- 2/ Schwartz W.J. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 385 (1): 87-91 SEP 2 2005
- 3/ Menet J.S. et al., NEUROSCIENCE 122 (3): 591-598 2003
- 4/ Meijer J.H., Schwartz W.J., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (3): 235-249 JUN 2003
- 5/ de la Iglesia H.O., Schwartz W.J., NEUROREPORT 13 (6): 857-860 MAY 7 2002
- 6/ Zlomanczuk P. et al., EXPERIMENTAL NEUROLOGY 174 (2): 162-168 APR 2002
- 7/ Gorman M.R. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (6): 552-563 DEC 2001
- 8/ Mahoney M. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (2): 149-162 APR 2001
- 9/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 10/ Schwartz W.J. et al., NEUROSCIENCE 98 (3): 535-547 2000
- 11/ Caputto B.L., Guido M.E., NEUROCHEMICAL RESEARCH 25 (1): 153-162 JAN 2000
- 12/ Guido M.E. et al., NEUROSCIENCE 90 (2): 555-571 MAY 1999
- 13/ Rea M.A., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 15 (5): 395-423 1998
- 14/ Duncan M.J., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 57 (1): 142-148 JUN 1 1998

15/ Castel M. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 9 (9): 1950-1960 SEP 1997

Sumová A., Illnerová H.: Endogenous melatonin signal does not mediate the effect of photoperiod on the rat suprachiasmatic nucleus. Brain Research, 725: 281-283, 1996

Cituje:

- 1/ Wen J.C. et al., HORMONES AND BEHAVIOR 51 (1): 31-39 JAN 2007
- 2/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
- 3/ Tournier B.B. et al., NEUROSCIENCE 118 (2): 317-322 2003
- 4/ Freeman D.A. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 101 (1-2): 33-38 MAY 30 2002
- 5/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 6/ Pevet P. et al., ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 460: 233-245 1999
- 7/ Mrugala M. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 278 (4): R987-R994 APR 2000
- 8/ Ribelayga C. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (2): 105-115 APR 1999
- 9/ Mullins U.L. et al., JOURNAL OF RECEPTOR AND SIGNAL TRANSDUCTION RESEARCH 19 (5): 781-801 SEP 1999
- 10/ Jacob N. et al., BRAIN RESEARCH 828 (1-2): 83-90 MAY 15 1999
- 11/ Wittkowski W. et al., INTERNATIONAL REVIEW OF CYTOLOGY-A SURVEY OF CELL BIOLOGY 185: 157-194 1999
- 12/ Luboshitzky R. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 47 (3): 271-276 OCT 1998
- 13/ Jacob N. et al., et al., BRAIN RESEARCH 813 (1): 160-166 NOV 30 1998
- 14/ Duncan M.J., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 57 (1): 142-148 JUN 1 1998
- 15/ Pevet P. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (9): 569-577 DEC 1997
- 16/ Kumar V. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 52 (2): 242-248 DEC 15 1997
- 17/ Jacob N. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 229 (2): 117-120 JUN 27 1997

Sumová A., Illnerová H.: Melatonin instantaneously resets intrinsic circadian rhythmicity in the rat suprachiasmatic nucleus, Neuroscience Lett., 218(3): 181-184, 1996

Cituje:

- 1/ Agez L. et al., NEUROSCIENCE 144 (2): 522-530 JAN 19 2007
- 2/ Di Bella L., Gualano L., NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 27 (4): 425-432 AUG 2006
- 3/ Morin L.P., Allen C.N., BRAIN RESEARCH REVIEWS 51 (1): 1-60 JUN 2006
- 4/ Yannielli P., Harrington M.E., PROGRESS IN NEUROBIOLOGY 74 (1): 59-76 SEP 2004
- 5/ Poirel V.J. et al., NEUROSCIENCE 120 (3): 745-755 2003
- 6/ Yannielli P.C. et al., NEUROSCIENCE 112 (3): 677-685 2002
- 7/ Sharkey K.M., Eastman C.I., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 282 (2): R454-R463 FEB 2002
- 8/ Poser S., Storm D.R., INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE 19 (4): 387-394 JUL 2001
- 9/ Gauer F. et al., ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 460: 271-278 1999
- 10/ Poulos S.G., Borlongan C.V., NEUROSCIENCE LETTERS 280 (1): 33-36 FEB 11 2000
- 11/ Maywood E.S. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF

SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 96 (26): 15211-15216 DEC 21 1999

- 12/ Prendergast B.J., Freeman D.A., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (1): 62-71 FEB 1999
- 13/ Best J.D. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 19 (2): 828-835 JAN 15 1999
- 14/ Gauer F. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 60 (2): 193-202 OCT 1 1998
- 15/ Witte K. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 15 (2): 135-145 1998
- 16/ Travnickova Z., Illnerova H., JOURNAL OF PINEAL RESEARCH 23 (3): 136-141 OCT 1997

Sumová A., Vaněček J.: Melatonin inhibits GnRH-induced increase of cFos immunoreactivity in neonatal rat pituitary, J. Neuroendocrinol.,9: 135-139, 1997

Cituje:

- 1/ Di Bella L., Gualano L., NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 27 (4): 425-432 AUG 2006
- 2/ Gillespie J.M.A. et al., NEUROENDOCRINOLOGY 79 (2): 63-72 2004
- 3/ Rensing L., Ruoff P., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 19 (5): 807-864 2002
- 4/ Zhao H. et al., MOLECULAR REPRODUCTION AND DEVELOPMENT 61 (2): 192-199 FEB 2002
- 5/ Roy D., Belsham D.D., JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 277 (1): 251-258 JAN 4 2002
- 6/ Roy D. et al., ENDOCRINOLOGY 142 (11): 4711-4720 NOV 2001
- 7/ Hernandez-Diaz F.J. et al., NEUROENDOCRINOLOGY 73 (2): 111-122 FEB 2001
- 8/ Vanecek J., REVIEWS OF REPRODUCTION 4 (2): 67-72 MAY 1999
- 9/ Vanecek J., PHYSIOLOGICAL REVIEWS 78 (3): 687-721 JUL 1998
- 10/ Juszczak M., JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 49 (1): 151-163 MAR 1998

Illnerová H., Sumová A.: Photic entrainment of the mammalian rhythm in melatonin production. J. Biol. Rhythms, 12(6): 547-555, 1997

Cituje:

- 1/ Di Bella L., Gualano L., NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 27 (4): 425-432 AUG 2006
- 2/ Weinert D. et al., PHYSIOLOGY & BEHAVIOR 84 (5): 791-798 APR 13 2005
- 3/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288 (1): R234-R242 JAN 2005
- 4/ Engel L. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 123 (1-2): 45-55 APR 7 2004
- 5/ Johnston J.D. et al., NEUROSCIENCE 124 (4): 789-795 2004
- 6/ Slamberova R. et al., DEVELOPMENTAL PSYCHOBIOLOGY 43 (4): 281-289 DEC 2003
- 7/ Lincoln G.A. et al., JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 179 (1): 1-13 OCT 2003
- 8/ Khalsa S.B.S. et al., JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 549 (3): 945-952 JUN 15 2003
- 9/ Meijer J.H., Schwartz W.J., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (3): 235-249 JUN 2003
- 10/ Hofman M.A., Swaab D.F., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 138: 255-280 2002
- 11/ Prendergast B.J. et al., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 14 (4): 318-329 APR 2002
- 12/ Selmaoui B. et al., PHYSIOLOGY & BEHAVIOR 74 (4-5): 449-455 NOV-DEC 2001

- 13/ Stehle J.H. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 312-325 AUG 2001
- 14/ Slamberova R. et al., PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 26 (6): 565-576 AUG 2001
- 15/ Spessert R., Rapp M., NEUROREPORT 12 (4): 781-785 MAR 26 2001
- 16/ Armstrong S.M., ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 460: 283-297 1999
- 17/ Zawilska J.B. et al., JOURNAL OF PINEAL RESEARCH 29 (1): 1-7 AUG 2000
- 18/ Jean-Louis G. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 15 (3): 265-269 JUN 2000
- 19/ Kohler M. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 31 (3): 340-354 2000
- 20/ Rajchard J. et al., CZECH JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE 45 (4): 153-160 APR 2000
- 21/ Dahl G.E. et al., JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 83 (4): 885-893 APR 2000
- 22/ Rajchard J. et al., CZECH JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE 45 (3): 105-111 MAR 2000
- 23/ Ribelayga C. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (2): 105-115 APR 1999
- 24/ Shanahan T.L. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (3): 237-253 JUN 1999
- 25/ Arendt J. et al., SLEEP 22 (5): 625-635 AUG 1 1999
- 26/ Cagnacci A. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 12 (6): 509-517 DEC 1997
- 27/ LakinThomas P.L., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 12 (6): 575-578 DEC 1997

Sumová A., Illnerová H.: Photic resetting of intrinsic rhythmicity of the rat suprachiasmatic nucleus under various photoperiods. *Am. J. Physiol.*, 274 (Regul. Integr. Comp. Physiol. 43): R857-R863, 1998

Cituje:

- 1/ de la Iglesia H.O. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 127 (1-2): 121-127 AUG 23 2004
- 2/ Beaulé C. et al., JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 22 (3): 223-229 2004
- 3/ Vansteensel M.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (4): 297-306 AUG 2003
- 4/ Daan S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (2): 105-116 APR 2001
- 5/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 6/ Beaulé C. et al., NEUROSCIENCE 106 (2): 249-254 2001
- 7/ de la Iglesia H.O. et al., SCIENCE 290 (5492): 799-801 OCT 27 2000
- 8/ Edelstein K. et al., BRAIN RESEARCH 870 (1-2): 54-65 JUL 7 2000

Sumová A., Trávníčková Z., Mikkelsen J.D., Illnerová H.: Spontaneous rhythm in cFos immunoreactivity in the dorsomedial part of the rat suprachiasmatic nucleus, *Brain Research*, 801: 254-258, 1998

Cituje:

- 1/ Pang K.C.H. et al., AGE 28 (3): 283-296 SEP 2006
- 2/ Morin L.P., Allen C.N., BRAIN RESEARCH REVIEWS 51 (1): 1-60 JUN 2006
- 3/ Zhang L. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 290 (5): R1226-R1232 MAY 2006
- 4/ Mendoza J. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 22 (11): 2855-2862 DEC 2005

- 5/ Toledo R. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 36 (1-2): 47-55 FEB-APR 2005
- 6/ Silver R., Schwartz W.J., METHODS IN ENZYMOLOGY 393: 451-465 2005
- 7/ Miller J.P. et al., NEUROBIOLOGY OF AGING 26 (7): 1107-1115 JUL 2005
- 8/ Viyoch J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 280 (8): 6309-6315 FEB 25 2005
- 9/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288 (1): R234-R242 JAN 2005
- 10/ Schwartz M.D. et al., NEUROSCIENCE 127 (1): 13-23 2004
- 11/ Beaulé C. et al., JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 22 (3): 223-229 2004
- 12/ Peterfi Z. et al., NEUROSCIENCE 124 (3): 695-707 2004
- 13/ Rosenwasser A.M., PROGRESS IN PSYCHOBIOLOGY AND PHYSIOLOGICAL PSYCHOLOGY 18: 1-38 2003
- 14/ Lee H.S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (6): 435-449 DEC 2003
- 15/ Beaulé C., Amir S., NEUROSCIENCE 121 (2): 253-257 2003
- 16/ Meijer J.H., Schwartz W.J., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (3): 235-249 JUN 2003
- 17/ Sigworth L.A. et al., NEUROREPORT 14 (3): 443-447 MAR 3 2003
- 18/ Nishimura M. et al., NEUROSCIENCE 116 (4): 1141-1147 2003
- 19/ Allen G.C., Earnest D.J., NEUROREPORT 13 (16): 2027-2030 NOV 15 2002
- 20/ Chaudhury D., Colwell C.S., BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 133 (1): 95-108 JUN 15 2002
- 21/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 22/ Beaulé C. et al., NEUROSCIENCE 106 (2): 249-254 2001
- 23/ Nakamura W. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 14 (4): 666-674 AUG 2001
- 24/ Semba K. et al., BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 120 (1): 75-86 APR 8 2001
- 25/ Lemmer B. et al., BRAIN RESEARCH 883 (2): 250-257 NOV 17 2000
- 26/ Watanabe K. et al., BRAIN RESEARCH 877 (2): 361-366 SEP 22 2000
- 27/ Laorden M.L. et al., ENDOCRINOLOGY 141 (4): 1366-1376 APR 2000
- 28/ Schwartz W.J. et al., NEUROSCIENCE 98 (3): 535-547 2000
- 29/ Edelstein K. et al., BRAIN RESEARCH 870 (1-2): 54-65 JUL 7 2000
- 30/ Llamas M.M. et al., DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH 120 (1): 1-6 MAR 15 2000
- 31/ Caputto B.L., Guido M.E., NEUROCHEMICAL RESEARCH 25 (1): 153-162 JAN 2000
- 32/ Guido M.E. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (4): 275-280 AUG 1999
- 33/ Yan L. et al., NEUROSCIENCE 94 (1): 141-150 1999

Illnerová H., Trávníčková Z., Jáč M., Sumová A.: Comparison of the pineal and SCN rhythmicity: effect of photic and non-photoc stimuli, photoperiod and age. Adv. Exp. Med. Biol., 460: 247-260, 1999

Cituje:

- 1/ Benloucif S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (2): 178-188 APR 2005
- 2/ Wehr T.A. et al., JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 535 (3): 937-951 SEP 15 2001

Jelínková D., Illnerová H., Sumová A.: Gate for photic resetting of intrinsic rhythmicity of the rat suprachiasmatic nucleus under a long photoperiod. Neurosci. Lett., 280 (2): 143-146, 2000

Cituje:

- 1/ Fite K.V. et al., BRAIN RESEARCH 1031 (2): 245-252 JAN 21 2005
- 2/ Geier F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (1): 83-93 FEB 2005
- 3/ Heintzen C. et al., CELL 104 (3): 453-464 FEB 9 2001

Sumová A., Trávníčková Z., Illnerová H.: Spontaneous cFos rhythm in the rat suprachiasmatic nucleus: location and effect of photoperiod. Am. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol), 279 (6): R2262-R2269, 2000

Cituje:

- 1/ Pang K.C.H. A, et al., AGE 28 (3): 283-296 SEP 2006
- 2/ Granados-Fuentes D. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 26 (47): 12219-12225 NOV 22 2006
- 3/ Morin L.P., Allen C.N., BRAIN RESEARCH REVIEWS 51 (1): 1-60 JUN 2006
- 4/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
- 5/ Granados-Dominguez M. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 36 (1-2): 15-22 FEB-APR 2005
- 6/ Tsukahara S. et al., EXPERIMENTAL GERONTOLOGY 40 (3): 147-155 MAR 2005
- 7/ Miller J.P. et al., NEUROBIOLOGY OF AGING 26 (7): 1107-1115 JUL 2005
- 8/ Beaulé C. et al., JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 22 (3): 223-229 2004
- 9/ Schaap J. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 100 (26): 15994-15999 DEC 23 2003
- 10/ Allen G.C., Earnest D.J., NEUROREPORT 13 (16): 2027-2030 NOV 15 2002
- 11/ Refinetti R., INTEGRATIVE PHYSIOLOGICAL AND BEHAVIORAL SCIENCE 37 (2): 114-127 APR-JUN 2002
- 12/ Benstaali C. et al., PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY 444 (1-2): 73-79 MAY 2002
- 13/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 14/ Beaulé C. et al., NEUROSCIENCE 106 (2): 249-254 2001

Jáč M., Sumová A., Illnerová H.: cFos rhythm in subdivisions of the rat suprachiasmatic nucleus under artificial and natural photoperiods. Am. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol), 279 (6): R2270-R2276, 2000

Cituje:

- 1/ Stiller J.W., Postolache T.T., CLINICS IN SPORTS MEDICINE 24 (2): 205+ APR 2005
- 2/ Tsukahara S. et al., EXPERIMENTAL GERONTOLOGY 40 (3): 147-155 MAR 2005
- 3/ Jackson A.C. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 24 (37): 7985-7998 SEP 15 2004
- 4/ Schaap J. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 100 (26): 15994-15999 DEC 23 2003
- 5/ Kalsbeek A., Buijs R.M., CELL AND TISSUE RESEARCH 309 (1): 109-118 Sp. Iss. SI JUL 2002

Jáč M., Kiss A., Sumová A., Illnerová H., Ježová D.: Daily profiles of arginine vasopressin mRNA in the suprachiasmatic, supraoptic and paraventricular nuclei of the rat hypothalamus under various photoperiods. Brain Research, 887 (2): 472-476, 2000

Cituje:

- 1/ Tournier B.B. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25 (5): 1529-1536 MAR 2007
- 2/ Rohling J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 21 (4): 301-313 AUG 2006
- 3/ Van der Zee E.A. et al., BRAIN RESEARCH 1054 (2): 159-166 AUG 30 2005

- 4/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
- 5/ Stiller J.W., Postolache T.T., CLINICS IN SPORTS MEDICINE 24 (2): 205+ APR 2005
- 6/ Isobe Y., Nishino H., BRAIN RESEARCH 1013 (2): 204-211 JUL 9 2004
- 7/ Hofman M.A., BIOLOGICAL REVIEWS 79 (1): 61-77 FEB 2004
- 8/ Menet J.S. et al., NEUROSCIENCE 122 (3): 591-598 2003
- 9/ Swards T.V., Swards M.A., NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS 27 (3): 247-267 MAY 2003
- 10/ Simonneaux V., Ribelayga C., PHARMACOLOGICAL REVIEWS 55 (2): 325-395 JUN 2003
- 11/ Tournier B.B. et al., NEUROSCIENCE 118 (2): 317-322 2003
- 12/ Garidou M.L. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 284 (4): R1043-R1052 APR 2003
- 13/ Freeman D.A. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 101 (1-2): 33-38 MAY 30 2002
- 14/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001

Sumová A., Sládek M., Jáč M., Illnerová H.: The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Research*, 947 (2): 260-270, 2002

Cituje:

- 1/ VanderLeest H.T. et al., CURRENT BIOLOGY 17 (5): 468-473 MAR 6 2007
- 2/ Spessert R. et al., NEUROSCIENCE 143 (2): 607-613 DEC 1 2006
- 3/ Wang Y.Q. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 37 (2): 157-167 APR 2006
- 4/ Rohleder N. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 23 (1): 105-111 JAN 2006
- 5/ Rani S. et al., JOURNAL OF ORNITHOLOGY 146 (4): 355-364 OCT 2005
- 6/ Yan L. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25 (39): 9017-9026 SEP 28 2005
- 7/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
- 8/ Engel L. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 21 (8): 2297-2304 APR 2005
- 9/ Monecke S., Wollnik F. JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY B- BIOCHEMICAL SYSTEMIC AND ENVIRONMENTAL PHYSIOLOGY 175 (3): 167-183 APR 2005
- 10/ Geier F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (1): 83-93 FEB 2005
- 11/ Kumar V. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 35 (1-2): 121-144 FEB-APR 2004
- 12/ Bloch G. et al., INSECT BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY 34 (9): 879-891 SEP 2004
- 13/ de la Iglesia H.O. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 127 (1-2): 121-127 AUG 23 2004
- 14/ Engel L. et al., BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 318 (4): 983-986 JUN 11 2004
- 15/ Pavelka J. et al., EUROPEAN JOURNAL OF ENTOMOLOGY 100 (2): 255-265 2003

Sumová A., Jáč M., Sládek M., Šauman I., Illnerová H.: Clock gene daily profile and their phase-relationship in the rat suprachiasmatic nucleus are affected by photoperiod. *J. Biol. Rhythms*, 18 (2): 134-144, 2003

Cituje:

- 1/ Inagaki N. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 104 (18): 7664-7669 MAY 1 2007
- 2/ Kumar S. et al., JOURNAL OF INSECT PHYSIOLOGY 53 (4): 332-342 APR 2007
- 3/ Tournier B.B. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25 (5): 1529-1536 MAR 2007
- 4/ VanderLeest H.T. et al., CURRENT BIOLOGY 17 (5): 468-473 MAR 6 2007
- 5/ Spessert R. et al., NEUROSCIENCE 143 (2): 607-613 DEC 1 2006
- 6/ Herwig A. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 23 (1-2): 269-276 2006
- 7/ Isobe Y. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 36 (4): 349-359 OCT 2005
- 8/ Johnston J.D. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 21 (11): 2967-2974 JUN 2005
- 9/ Johnston J.D., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 17 (7): 459-465 JUL 2005
- 10/ Shieh K.R. et al., JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE 12 (1): 209-217 2005
- 11/ Engel L. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 21 (8): 2297-2304 APR 2005
- 12/ Geier F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (1): 83-93 FEB 2005
- 13/ Menet J.S. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288 (1): R234-R242 JAN 2005
- 14/ de la Iglesia H.O. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 127 (1-2): 121-127 AUG 23 2004
- 15/ Evans J.A. et al., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 286 (3): R539-R546 MAR 1 2004
- 16/ Schaap J. et al., PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 100 (26): 15994-15999 DEC 23 2003
- 17/ Kennaway D.J., FRONTIERS IN BIOSCIENCE 9: 56-62 JAN 2004
- 18/ Beaulieu C. et al., JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 21 (2): 133-147 2003

Bendová Z., Sumová A., Illnerová H.: Development of circadian rhythmicity and photoperiodic response in subdivisions of the rat suprachiasmatic nucleus. Dev. Brain Res. 148(1):105-112, 2004

Cituje:

- 1/ Weinert D., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 22 (2): 179-205 2005

Sládek M., Sumová A., Kováčiková Z., Bendová Z., Laurinová K., Illnerová H.: Insight into core clock mechanism of embryonic and early postnatal rat suprachiasmatic nucleus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 6231-6236, 2004

Cituje:

- 1/ Gerstner J.R., Landry C.F., NEUROCHEMICAL RESEARCH 32 (2): 241-250 FEB 2007
- 2/ Caldelas I. et al., NEUROSCIENCE 144 (2): 395-401 JAN 19 2007
- 3/ Vallone D. et al., DEVELOPMENTAL DYNAMICS 236 (1): 142-155 JAN 2007
- 4/ Pardini L., Kaeffer B., REPRODUCTION NUTRITION DEVELOPMENT 46 (5): 463-480 SEP-OCT 2006
- 5/ Torres-Farfan C. et al., ENDOCRINOLOGY 147 (10): 4618-4626 OCT 2006
- 6/ Ohta H. et al., PEDIATRIC RESEARCH 60 (3): 304-308 SEP 2006
- 7/ Jud C., Albrecht U., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 21 (2): 149-154 APR 2006
- 8/ Li X.D., Davis F.C., DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH 158 (1-2): 31-40 AUG 8

2005

- 9/ Weinert D., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 22 (2): 179-205 2005
- 10/ Antle M.C. et al., DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH 157 (1): 8-18 JUN 9 2005
- 11/ Okamura H., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 19 (5): 388-399 OCT 2004
- 12/ Hastings M.H., Herzog E.D., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 19 (5): 400-413 OCT 2004

Sumová A. and Illnerová H.: Effect of photic stimuli disturbing overt circadian rhythms on the dorsomedial and ventrolateral SCN rhythmicity. Brain Res., 1048: 161-169, 2005

Cituje:

- 1/ Gerics B. et al., JOURNAL OF ANATOMY 209 (2): 231-237 AUG 2006
- 2/ Mistlberger R.E., AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 291 (1): R177-R179 JUL 2006
- 3/ Landry G.J., Mistlberger R.E., BRAIN RESEARCH 1059 (1): 52-58 OCT 12 2005

Kováčiková Z., Sládek M., Laurinová K., Bendová Z., Illnerová H., Sumová A.: Ontogenesis of photoperiodic entrainment of the molecular core clockwork in the rat suprachiasmatic nucleus. Brain Res., 1064: 83-89, 2005

Cituje:

- 1/ VanItallie T.B., METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL 55 (10): S30-S35 Suppl. 2 OCT 2006
- 2/ Ohta H. et al., PEDIATRIC RESEARCH 60 (3): 304-308 SEP 2006

Kováčiková Z., Sládek M., Bendová Z., Illnerová H., Sumová A.: Expression of clock and clock-driven genes in the rat suprachiasmatic nucleus during late fetal and early postnatal development J. Biol. Rhythms 21: 140-148, 2006

Cituje:

- 1/ Vallone D. et al., DEVELOPMENTAL DYNAMICS 236 (1): 142-155 JAN 2007

Sumová A., Bendová Z., Sládek M., Kováčiková Z., El-Hennamy R., Laurinová K., Illnerová H. The rat circadian clockwork and its photoperiodic entrainment during development. Chronobiol. Int. 23: 237-243, 2006

Cituje:

- 1/ Wang G.Q. et al., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 24 (1): 9-20 2007

Přehledné články:

Hastings M.H., Ebling F.J.P., Grosse J., Herbert J., Maywood E.S., Mikkelsen J.D., Sumová A.: Immediate-early genes and the neural bases of photic and non-photoc entrainment. In: Circadian clocks and their adjustment, Chadwick DJ and Ackill K (eds.), Wiley, Chichester, London, Ciba Foundation Symposium 183, pp. 175-197, discussion 190-7, 1995.

Cituje:

- 1/ Weinert D., CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 22 (2): 179-205 2005
- 2/ Hofman M A., BIOLOGICAL REVIEWS 79 (1): 61-77 FEB 2004
- 3/ Beaulieu C. et al., JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 22 (3): 223-229 2004
- 4/ Kuhlman S.J. et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 23 (4): 1441-1450 FEB 15 2003
- 5/ Amir S. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 138: 191-203 2002
- 6/ Hofman M.A., Swaab DF, PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 138: 255-280 2002

- 7/ Schurov I.L. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 15 (2): 223-232 JAN 2002
- 8/ Schwartz W.J. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 16 (4): 302-311 AUG 2001
- 9/ Beaulé C. et al., NEUROSCIENCE 106 (2): 249-254 2001
- 10/ Arvanitogiannis A, Amir S, NEUROSCIENCE 104 (3): 615-618 2001
- 11/ Arvanitogiannis A. et al., NEUROSCIENCE 99 (3): 397-401 2000
- 12/ Edelstein K et al., BRAIN RESEARCH 870 (1-2): 54-65 JUL 7 2000
- 13/ Mistlberger R.E. et al., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 31 (3): 240-283 2000
- 14/ Prosser R.A., BIOLOGICAL RHYTHM RESEARCH 31 (3): 315-339 2000
- 15/ Benloucif S. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 14 (4): 281-289 AUG 1999
- 16/ Benloucif S. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 272 (1): 67-71 SEP 3 1999
- 17/ Manrique C. et al., SYNAPSE 33 (4): 314-323 SEP 15 1999
- 18/ Kalsbeek A. et al., NEUROSCIENCE 91 (2): 453-461 1999
- 19/ Duffield G.E. et al., FJP JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 408 (1): 73-96 MAY 24 1999
- 20/ Ebling F.J.P. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 47 (6): 575-584 DEC 1998
- 21/ Hastings M.H. et al., BIOLOGY OF THE CELL 89 (8): 495-503 NOV 1997
- 22/ Bellastella A. et al., HORMONE RESEARCH 49 (3-4): 153-157 1998
- 23/ McNulty S. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 10 (3): 1063-1072 MAR 1998
- 24/ Albrecht U. et al., CELL 91 (7): 1055-1064 DEC 26 1997
- 25/ Waterhouse J. et al., LANCET 350 (9091): 1611-1616 NOV 29 1997
- 26/ Castel M. et al., EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 9 (9): 1950-1960 SEP 1997
- 27/ Challet E. et al., BRAIN RESEARCH 770 (1-2): 228-236 OCT 3 1997
- 28/ Marchant E.G. Et al., JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17 (20): 7974-7987 OCT 15 1997
- 29/ Marchant E.G., Mistlberger R.E., BRAIN RESEARCH 765 (2): 273-282 AUG 15 1997
- 30/ Hastings M.H. et al., PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 111: 147-174 1996
- 31/ Crosthwaite S.K. et al., SCIENCE 276 (5313): 763-769 MAY 2 1997
- 32/ Dunlap J.C., ANNUAL REVIEW OF GENETICS 30: 579-601 1996
- 33/ Ebling F.J.P., PROGRESS IN NEUROBIOLOGY 50 (2-3): 109-& OCT 1996
- 34/ Ebling F.J.P. et al., BRAIN RESEARCH BULLETIN 41 (5): 257-268 1996
- 35/ Bennett M.R. et al., MOLECULAR BRAIN RESEARCH 42 (1): 140-144 NOV 1996
- 36/ Sanabria E.R.G. et al., NEUROSCIENCE LETTERS 216 (2): 105-108 SEP 27 1996
- 37/ Peters R.V. et al., BRAIN RESEARCH 728 (2): 231-241 JUL 29 1996
- 38/ Hastings M., JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 7 (5): 331-340 MAY 1995

Illnerová H., Sumová A., Trávníčková Z., Jáč M., Jelínková D.: Hormones, Subjective Night and Season of the Year. *Physiol. Res.* 49: (Suppl. 1): S1- S10, 2000

Cituje:

- 1/ Gorman M.R., Elliott J.A., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 18 (6): 502-512 DEC 2003
- 2/ Selmaoui B., Thibault L., NUTRITIONAL NEUROSCIENCE 5 (6): 417-426 DEC 2002
- 3/ Vigh B. et al., HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY 17 (2): 555-590 APR 2002

Sumová A., Bendová Z., Sládek M., Kováčiková Z., Illnerová H.: Seasonal molecular timekeeping within the rat circadian clock. *Physiol. Res.* (Suppl. 1): S167-S176, 2004

Citujе:

- 1/ Abizaid A. et al., NEURON 51 (6): 691-702 SEP 21 2006
- 2/ Morin L.P., Allen C.N., BRAIN RESEARCH REVIEWS 51 (1): 1-60 JUN 2006
- 3/ Hannibal J., Fahrenkrug J., ADVANCES IN ANATOMY EMBRYOLOGY AND CELL BIOLOGY 182: 1-71 2006
- 4/ Geier F. et al., JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS 20 (1): 83-93 FEB 2005
- 5/ Perreault M.L., Rollo C.D., CANADIAN JOURNAL OF ZOOLOGY-REVUE CANADIENNE DE ZOOLOGIE 82 (6): 950-965 JUN 2004