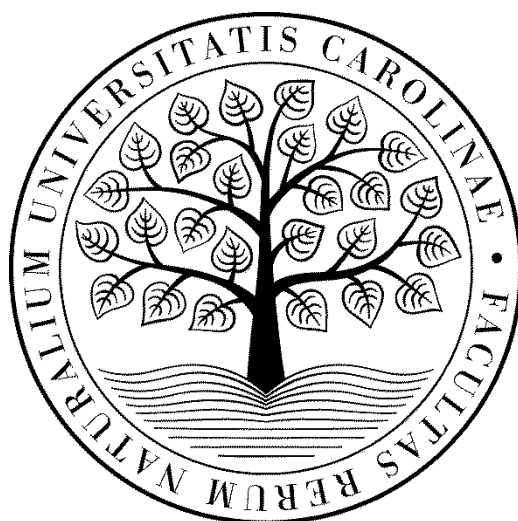


**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Obor: Biologie



Toušková Barbora

**Vliv spánku na svalovou hypertrofii**  
**Effects of sleep on muscle hypertrophy**

Bakalářská práce

Školitelka: Mgr. Kateřina Skálová

Praha, 2024

## Poděkování

Ráda bych poděkovala zejména vedoucí mé práce Mgr. Kateřině Skálové za neskutečnou trpělivost, vstřícnost a mnoho praktických rad, bez kterých by tato práce nevznikla. Dále bych ráda poděkovala všem, kteří mě v mé práci podporovali. Mé rodině za to, že přežili všechny mé nálady a zvládli to se mnou až do konce. Příteli za nekonečnou podporu, lásku a energii do psaní a všem kamarádům za jejich trpělivost a čas, který mi na psaní dopřáli.

## Prohlášení

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

V Rakovníku, 26.4.2024

Podpis:

Toušková Barbora

## Abstrakt

Spánek představuje jeden ze základních aspektů lidského života a zdraví a ovlivňuje mnoho fyziologických funkcí včetně svalové hypertrofie. Spánek je řízen mnoha vnějšími i vnitřními stimuly jako je například cirkadiánní rytmus, tělesná teplota, exprese genů a syntéza hormonů a neurotransmiterů například melatoninu nebo adenosinu. Svalová hypertrofie je komplexní proces zvětšování svalových vláken, který je spojen s mnoha metabolickými procesy a signálními dráhami mezi které patří IGF-1-PI3K-Akt-mTOR a je korigována hormony jako jsou například testosteron, GH nebo myostatin a activin. Většina těchto hypertrofických činitelů je blízce spojena s kvalitním a dostatečně dlouhým spánkem. Nedostatek spánku, tedy spánková deprivace, negativně ovlivňuje téměř všechny procesy účastnící se svalové hypertrofie a v dlouhodobém měřítku způsobuje naopak ztrátu svalové hmoty.

## Klíčová slova

Spánek, cirkadiánní rytmus, melatonin, svalová hypertrofie, Akt, mTOR, spánková deprivace

## Abstract

Sleep represents one of the fundamental aspects of human life and health, influencing many physiological functions including muscle hypertrophy. Sleep is regulated by various external and internal stimuli, such as the circadian rhythm, body temperature, gene expression, and the synthesis of hormones and neurotransmitters such as melatonin and adenosine. Muscle hypertrophy is a complex process of enlarging muscle fibers, which is associated with numerous metabolic processes and signaling pathways, including the IGF-1-PI3K-Akt-mTOR axis, and is regulated by hormones such as testosterone, GH, myostatin, and activin. Most of these hypertrophic factors are closely linked to quality and sufficient duration of sleep. Sleep deprivation negatively affects almost all processes involved in muscle hypertrophy and, in the long term, leads to muscle loss instead.

### Key words:

Sleep, circadian rhythm, melatonin, muscle hypertrophy, Akt, mTOR, sleep deprivation

## Seznam použitých zkratek

ADP – adenosindifosfát	IL – interleukin
Akt/PKB - proteinkináza B	MBP - myosin binding protein
ALK - activin receptor-like kináza	mTOR - mammalian target of rapamycin
AMP – adenosinmonofosfát	Myod1 - myoblast determination protein 1
AMPK - adenosin monofosfát dependentní kináza	NF-kappa B - nuclear factor kappa B
ATP – adenosintrifosfát	NREM - non-rapid eye movement
BMAL1 - brain and muscle arnt-like protein-1	PDK1 - fosfoinositid dependentní proteinkináza 1
cAMP - cyklický adenosin monofosfát	PIP2 - fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu
Cdk2 - cyklin dependentní kináza 2	PIP3 - fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát
CLK kináza - CDC-like kinases	PI3K - fosfatidylinositol-3 kináza
CLOCK - circadian locomotor output cycles kaput	REM - rapid eye movement
ERK – extracelular singla-regulated kinase	RHT - retinohypothalamic tract
expresí FGF2 - fibroblast growth factor 2	ROS - reactive oxygen species
F-aktin – filamentární aktin	SCN - suprachiasmatické jádro
FOXO - forkhead box	SR proteiny - serine and arginine-rich
G-aktin - monomerní aktin	SWS – slow wave sleep
GH - growth hormone	S6K – S6 kináza
GHRH - GH-releasing hormone	TGFβ - transforming growth factor β
IGF1 - insulin-like growth factor 1	TNF-alpha - tumor necrosis factor alpha

# Obsah

1	Úvod.....	1
2	Spánek.....	2
2.1	Regulace spánku.....	3
2.1.1	Tělesná teplota.....	3
2.1.2	Proces S a Proces C.....	3
2.1.3	Cirkadiánní rytmus a suprachiasmatické jádro (SCN).....	4
2.1.4	Melatonin.....	7
2.1.5	Adenosin.....	8
3	Svalová hypertrofie.....	9
3.1	Stavba kosterního svalu.....	9
3.2	Signální dráhy spojené s hypertrofií.....	11
3.2.1	Insulin-like Growth Factor 1 – IGF-1.....	11
3.2.2	PI3K-Akt-mTOR.....	12
3.2.3	Myostatin/Activin.....	14
4	Vliv spánku na svalovou hypertrofii.....	15
4.1	Svaly a cirkadiánní geny.....	15
4.1.1	MyoD1.....	15
4.1.2	Cirkadiánní geny a mTOR dráha.....	15
4.2	GH a IGF-1 a spánek.....	16
4.3	Melatonin a svaly.....	17
5	Spánková deprivace.....	19
5.1	Spánková deprivace a svaly.....	19
5.1.1	Spánková deprivace a hodinové geny.....	20
5.1.2	Spánková deprivace a GH/IGF-1.....	20
5.1.3	Spánková deprivace a PI3K-Akt-mTOR dráha.....	21
5.1.4	Spánková deprivace, testosteron a myostatin.....	21
6	Závěr.....	23
7	Přehled použité literatury.....	25

# 1 Úvod

Spánek představuje jeden ze zásadních pilířů života každého organismu. Pro člověka představuje až jednu třetinu dvaceti čtyř hodinového denního rytmu a má vliv na širokou škálu fyziologických procesů včetně fyzického a duševního zdraví, kognitivních schopností, emoční stability a imunitního systému. Jedním z procesů, který spánek ovlivňuje, je svalová hypertrofie, tedy růst svalu. Svaly mají klíčovou roli ve vykonávání každodenních aktivit, správném fungování řady metabolických procesů a jsou úzce spjaté s nervovým systémem. Dostatečná délka a kvalita spánku má pozitivní vliv na růst svalů a jeho nedostatek se na procesu svalové hypertrofie negativně podepisuje.

Cílem této práce je přiblížit problematiku spánku a jeho vlivu na proces svalové hypertrofie.

Tato práce shrnuje základní spánkové procesy a jeho regulaci vlivem vnějších a vnitřních podnětů. Dále se práce zaměřuje na popis svalové hypertrofie a hlavních signálních drah s ní spojených, rozebírá stavbu kosterního svalu a věnuje se i důležitým hormonům svalovou hypertrofií ovlivňujícím a regulujícím. Nakonec se pokouší spojit oba tyto procesy dohromady, dokázat a vysvětlit pozitivní vliv spánku na růst svalů a jeho fundamentální roli v procesu svalové hypertrofie. Úplným závěrem práce popisuje negativní dopad nedostatku spánku a spánkové deprivace na růst svalů a jejich spojení se svalovou atrofií.

## 2 Spánek

Spánek je základním fyziologickým procesem lidského organismu, jehož význam lze odůvodnit i z hlediska evoluční biologie. Pokud by spánek nebyl esenciální pro přežití, evoluční tlak by pravděpodobně vedl k jeho redukci nebo ztrátě v průběhu času. Skutečnost, že spánek tvoří významnou část denního režimu člověka s doporučenou délkou 7-9 hodin denně, naznačuje jeho klíčovou roli ve fyziologických procesech a adaptaci organismu na okolní prostředí.

Spánek je proces celkového utlumení organismu, snížení pohybu celého těla, neschopnost reakcí na vnější podněty a zvuky a potlačení kognitivních funkcí. Je charakterizován postupnými změnami behaviorálních a fyziologických vlastností organismu (Chokroverty, 2010).

Spánek je rozdělen do dvou základních stavů – REM spánek (rapid eye movement) (Aserinsky & Kleitman, 1953) a NREM spánek (non-REM), které se periodicky střídají v průběhu noci (K.-S. Chen et al., 2018). V průběhu REM spánku se epizodicky objevují trhavé pohyby očí a pohyby některých dalších obličejových svalů, ostatní svaly našeho těla jsou však nepohyblivé, takovému stavu se říká atonie (Romigi et al., 2023). Při REM spánku jsou přítomny theta vlny a je spojen s výskytem snů (Hirshkowitz, 2004). Dohromady tvoří REM spánek 20-25 % celkového spánku (Chokroverty, 2010). NREM spánek je naopak spojen s pomalými vlnami (SWS – slow wave sleep), slabým svalovým tonem a nízkou kognitivní a psychologickou aktivitou. NREM spánek je přítomen ze 75-80 % celkové doby spánku (Chokroverty, 2010) a je rozdělen do tří fází, které se dělí podle hloubky spánku na lehký (N1), hlubší (N2) a nejhlubší (N3) (Charbonnier et al., 2011; Tian et al., 2017). REM a NREM spánek se za noc vystřídají přibližně 4-6 krát, přičemž celkový cyklus trvá 90-100 minut (Chokroverty, 2010; Chen et al., 2018; Memar & Faradji, 2018).

Spánek má na lidský organismus významný vliv a děje se při něm mnoho důležitých procesů. Mezi ty nejdůležitější patří celková regenerace organismu. V průběhu spánku se snižuje celkový energetický výdej, při němž jsou regulovány pocity hladu a sytosti (Jung et al., 2011; Seol et al., 2023). Má pozitivní účinky na imunitní systém tím, že zvyšuje primární imunitní reakce, což je první odezva imunitního systému po setkání s patogenem pomocí aktivací B a T lymfocytů, které se množí a produkují protilátky (Chaplin, 2010). Spánek snižuje riziko vzniku kardiovaskulárních chorob (Al-Abri et al., 2023; Nagai et al., 2010), snižuje krevní tlak (Ali et al., 2020), tepovou frekvenci (Y. Xu et al., 2023) a má protizánětlivé účinky. Dále má prokazatelně pozitivní vliv na učení a paměť (Schäfer et al., 2020), zvyšuje neuromotorické dovednosti a jejich učení (Sousa et al., 2022), snižuje vznik a rozvoj psychologických poruch jako jsou deprese (X. Li et al., 2023) nebo posttraumatická stresová porucha (Agorastos & Olf, 2021; Miller et al., 2020). Nedostatek spánku pozitivně koreluje s nižšími neurobehaviorálními a neurokognitivními výkony (Assefa et al., 2015).



## 2.1 Regulace spánku

### 2.1.1 Tělesná teplota

Tělesná teplota jedince se během dne mění (C. Harding et al., 2019; Obermeyer et al., 2017). Mají na ní vliv jak vnitřní fyziologické pochody těla, tak vnější vlivy zapříčiněné jak změnou teploty okolí, sociálními interakcemi, pohybem, příjmem potravy apod. (A. Chen et al., 2022; Inagaki & Human, 2020; Perry et al., 2020). Teplotu lidského těla ovlivňuje také cirkadiánní systém a je také regulována řadou fyziologických procesů jako jsou například hormony (Baker et al., 2020). Tělesná teplota (konkrétněji teplota jádra) se ale mění i během spánku. Obecně lze říci, že teplota těla během spánku je celkově nižší než během dne (Barrett et al., 1993; Park et al., 2015; X. Xu & Lian, 2024). Pokles teploty se nicméně objevuje i několik hodin před spánkem. Nejnižší teplota před nástupem spánku je zhruba jednu hodinu před usnutím a po usnutí i nadále klesá (Kräuchi et al., 2000). Je to signál připravenosti organismu na spánek (Murphy & Campbell, 1997). Nejvýznamnější propad teploty se pohybuje kolem 70-80 minut po usnutí (Gillberg & Åkerstedt, 1982; Kräuchi et al., 2000) a to přibližně o  $0.31 \pm 0.09^{\circ}\text{C}$  (Barrett et al., 1993). V průběhu noci se může lehce zvyšovat a opět klesat v závislosti na hloubce spánku. S přicházejícím rámem a postupným probouzením se tělesná teplota opět zvyšuje (Gillberg & Åkerstedt, 1982; Park et al., 2015).

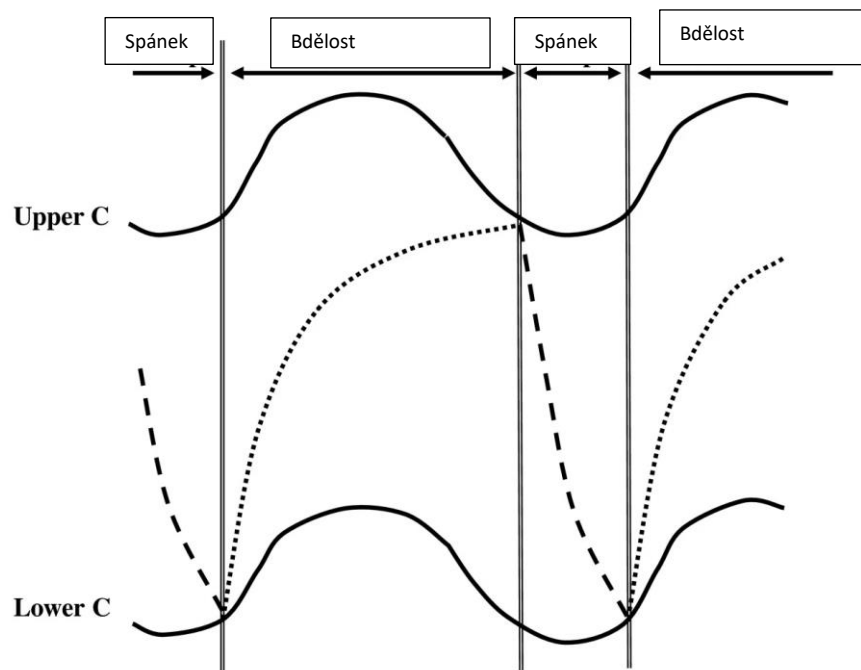
Kromě cirkadiánního systému, metabolické aktivity a hormonální regulace, mají na tělesnou teplotu vliv i termoregulační centra, konkrétně preoptic-anterior hypothalamus, který je pomocí nervových spojení a chemických signálů napojen na SCN (suprachiasmatické jádro, suprachiasmatic nuclei) (Krauchi & Deboer, 2010); a jejich neurony (warm-sensitive/citlivé na teplo, cold-sensitive/citlivé na chlad) ovlivňují snižování teploty mozku a těla při nástupu NREM spánku, kdy je více zvýšena aktivita neuronů citlivých na teplo (E. C. Harding et al., 2019). Při REM spánku se naopak lehce zvyšuje teplota mozku (Hoekstra et al., 2019). Přesný důvod je předmětem spekulací, nicméně se předpokládá, že je to důsledkem zvýšení průtoku krve z teplejšího tělesného jádra do mozku (Bergel et al., 2018) nebo naopak jen jako nefunkční vedlejší produkt funkcí zvýšené neuronální aktivity (Lyamin et al., 2018).

Důvod snižování tělesné teploty není stoprocentně objasněn, nicméně existuje několik možných důvodů. Například snížení energetického výdeje nebo regulace genové exprese (E. C. Harding et al., 2020), která funguje na základě CLK kináz (CDC-like kinases), které reagují na změnu teploty, fosforylují SR proteiny (Serine and arginine-rich), které jsou zapojené v sestřihu RNA a tím ovlivňují transkripci genů (Haltenhof et al., 2020; Preußner et al., 2017).

### 2.1.2 Proces S a Proces C

Spánek (respektive střídání bdění a spánku) a jeho regulace je možné popsat více způsoby a modely (Beersma, 1998), jedním z nich je dvouprocesový model zobrazující interakci dvou proměnných: homeostatický Proces S (sleep-dependent, na spánku závislý) a cirkadiánní Proces C

(sleep-independent circadian, na spánku nezávislý cirkadiánní) (Borbély, 1982). Hodnota Procesu S v rámci tohoto modelu stoupá v době bdění, v jeho průběhu se dále exponenciálně zvyšuje a během spánku zase snižuje (Puente Muñoz et al., 2002). Proces C má dvě komponenty: Upper C a Lower C, které se periodicky střídají během 24 hodin (Klerman et al., 1996) přibližně stejně jako se mění tělesná teplota. Střídání mezi stavem bdění a spánku je závislé na oscilaci těchto dvou procesů 24hodinového cyklu. Tyto dva procesy sice společně vytvářejí potřebu spánku a spánek a bdění regulují, ale fungují samostatně a na sobě částečně nezávisle (Borbély, 1982; Van Dongen & Dinges, 2003) Zatímco Proces S je závislý na samotném střídání spánku a bdění, Proces C je regulován cirkadiánním systémem a jeho oscilací (Klerman et al., 1996). Proces S postupně stoupá až do chvíle, co se střetne s hladinou Upper C. Toto je doba, kdy nám začíná spánek. Od té doby klesá, dokud se neseťká s hladinou Lower C. V tomto okamžiku nastává bdění a celý model se opakuje (Waterhouse et al., 2012) (viz *Obrázek 1*). Oba tyto procesy jsou navzájem spojeny i s měnící se tělesnou teplotou v průběhu dne a dalšími metabolickými a endokrinními procesy (Borbély, 1982).



*Obrázek 1* (Waterhouse et al., 2012) – Hladiny S a C v průběhu dne

Hladina Procesu C je znázorněna plnou čarou s označením Upper a Lower C, Proces S je znázorněn tečkovanou čarou v průběhu bdění, kdy se exponenciálně zvyšuje, dokud nedosáhne k hladině Upper C. V tuto chvíli začíná spánek. Čárkovaně je proces S znázorněn v průběhu spánku, kdy se snižuje a ve chvíli setkání hladin s Lower C nastává bděllost a opět se jeho hladina zvyšuje.

### 2.1.3 Cirkadiánní rytmus a suprachiasmatické jádro (SCN)

Cirkadiánní rytmy jsou cyklicky se opakující biologické změny na úrovni organismu, kdy jeden cyklus trvá přibližně 24 hodin (Czeisler et al., 1999; Vitaterna et al., 2001). Tyto rytmy jsou jednak méněregulované střídáním dne a noci díky rotaci Země kolem své osy, ale také dalšími vnitřními tzv.

„biologickými hodinami“. Biologické hodiny je systém fyziologických procesů v těle, které zodpovídají za správné načasování určitých změn na úrovni organismu v konkrétní časovou dobu (Kleitman, 1949; Lane et al., 2023; Mohawk et al., 2012). Všechny tyto změny jsou synchronizovaně koordinovány jak na úrovni jedince, tak v rámci celé populace a jiných organismů. Tyto cirkadiánní rytmy se totiž objevují u všech zatím známých forem života, tedy jak bakterií, rostlin, hub, živočichů a samozřejmě lidí. (Bus et al., 2023; Froy, 2011; Hendricks et al., 2000; Lane et al., 2023; Mohawk et al., 2012; Newman et al., 2008; Pokhilko et al., 2012; Tobler & Neuner-Jehle, 1992)

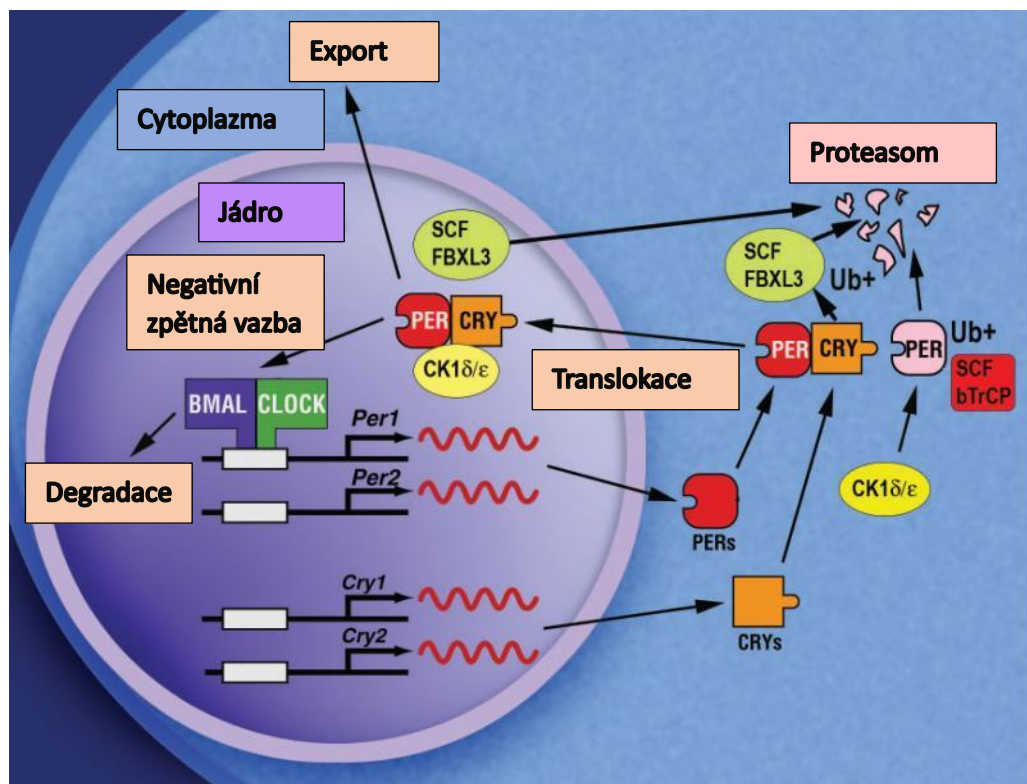
Cirkadiánní rytmy mají své charakteristické vlastnosti, například jsou nezávislé a soběstačné. Nejsou závislé na vnějších podmínkách, avšak změny vnějších podmínek napomáhají cirkadiánní systém korigovat (Vitaterna et al., 2001). Cirkadiánní systém se tedy s vnějšími podmínkami přirozeně synchronizuje (D. M. Berson et al., 2002; Daan & Pittendrigh, 1976; Didikoglu et al., 2023; Pamuk & Turan, 2022). S tím souvisí i problémy moderních technologií (chytré telefony, televize, dopravní prostředky atd.) (Hysing et al., 2015). Například při cestování z jednoho časového pásma do druhého nejsou biologické hodiny synchronizované s lokálními podmínkami. Náš cirkadiánní systém je fyziologicky nastaven na střídání dne a noci na konkrétním místě, proto poté při rychlém přesunu do místa s časově rozdílným střídáním dne a noci je mozek stále „nastaven“ na nám fyziologicky přirozené podmínky a trvá několik dní, než se dokáže synchronizovat s tavnými novými podmínkami (Kantermann et al., 2007; Suvanto et al., 1993). V extrémních případech se objevuje fenomén zvaný jet lag, což je porucha cirkadiánního rytmu, která se vyskytuje při cestování letadlem přes více časových pásem, které se projevuje obtížemi se spánkem, usínáním, bolestmi hlavy, špatnou koncentrací a únavou (Herxheimer, 2014; Janse van Rensburg et al., 2020; F. Zhang et al., 2020). Kromě střídání světla a tmy může být cirkadiánní systém synchronizován také například fyzickou aktivitou, změnou teploty, sociálními interakcemi anebo příjmem potravy (BaHamman & Pirzada, 2023; Fernandes et al., 2021; Shen et al., 2023; Sonker & Singaravel, 2021).

Centrum cirkadiánního systému je lokalizováno v hypothalamu, kde jsou shluky nervových buněk (asi 10 000 neuronů) (Rasmussen & Bellinger, 2018) známých jako suprachiasmatická jádra (Golombek & Rosenstein, 2010). Tato jádra jsou regulována měnící se světelnými podmínkami a přijímají informace o těchto podmínkách z retiny oka, která je spojena s hypothalamem (tzv. Retinohypothalamic tract – RHT, což je nervová dráha spojující sítnici oka s hypothalamem v mozku, je tvořena axony vnitřně fotosenzitivních retinálních gangliových buněk) (Jiao YY et al., 1999). Mezi neurotransmitery, které jsou při této signalizaci využity patří například glutamát (Ebling, 1996), který zprostředkovává informace o světelném signálu do hodinového systému organismu (Hannibal, 2002). Světlo dopadající na retinu způsobuje aktivaci dráhy melanopsinu (D. Berson, 2003), což je fotonpigment, který je citlivý na krátké vlnové délky světla (Lucas et al., 2014). Tato aktivace způsobuje v buňkách depolarizaci, která vede k vylití glutamátu z glutamátergních neuronů, aktivaci SCN a expresi genů, které poté regulují potřebnou reakci na světlo (zúžení zornice, negativní maskování (potlačení

chování a pohybu v reakci na světlo) apod.) (Jagannath et al., 2015; Mrosovsky & Hattar, 2003;) a stejně tak napomáhají synchronizaci SCN v rámci cyklu dne a noci.

Přestože je SCN primární a základní struktura pro regulaci 24. hodinového cyklu v těle, jednotlivé orgány mohou též samostatně vykazovat cirkadiánní autoregulaci (Yamazaki et al., 2000).

Cirkadiánní systém funguje na principu negativní zpětnovazebné transkripční a translační smyčky hodinových genů (Sato et al., 2006). Heterodimer transkripčních faktorů CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) a BMAL1 (brain and muscle arnt-like protein-1) nasedají na E-box regulační sekvenci, tím aktivují transkripci genů z rodiny Cryptochrome (*Cry1*, *Cry2*) a Period (*Per1*, *Per2*), což vede ke zvýšení hladin CRY a PER proteinových represorů (Gekakis et al., 1998), které jsou společně v komplexu s casein kinázou translokovány do jádra a inhibují aktivitu CLOCK a BMAL1 a tím transkripci nových genů (Kume et al., 1999; C. Lee et al., 2001).



Obrázek 2 – Schéma negativní zpětnovazebné smyčky biologických hodin (Siepeka et al., 2007)

Komplex BMAL1 (brain and muscle arnt-like protein-1) - CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) aktivuje transkripci genů *Per1*, *Per2* (Period), *Cry1*, *Cry2* (Cryptochrome) Proteiny PER a CRY spolu v cytoplazmě interagují a translokují do jádra v komplexu s CK1  $\delta/\epsilon$  (casein kinase 1). Tam tento komplex interaguje s BMAL1-CLOCK a inhibuje transkripci genů *Per* a *Cry*. Proteiny FBXL3 (F-box/LRR-repeat protein 3) a  $\beta$ -TrCP (Beta transducin repeat-containing protein) je mohou označit ubiquitinací pro jejich degradaci v proteasomu.

## 2.1.4 Melatonin

Jedním z dalších důležitých regulátorů spánku je hormon melatonin, který kromě jiných fyziologických procesů snižuje tělesnou teplotu, funguje jako signál pro tělo, aby se připravilo na spánek. Je to jeden z hlavních synchronizátorů periferních hodin (Dawson & Encel, 1993). Melatonin má dále významný vliv na imunitní systém, jelikož pomocí interleukinů reguluje zánětlivost v těle. Zabraňuje translokaci NF-kappa B (nuclear factor kappa B, transkripční faktory ovlivňující expresi genů důležitých pro zánětlivé reakce, imunitu a buněčnou smrt) (Mitchell et al., 2016) z cytoplazmy do jádra. Tím reguluje tvorbu interleukinů (IL, protein skupiny cytokinů - signálních proteinů modulující imunitní odpověď, koordinující například zánětlivou nebo stresovou reakci) (Khan et al., 2023) a TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha, protein skupiny cytokinů regulující růstové faktory, transkripční faktory, způsobuje smrt, spouští proliferaci a diferenciaci) (Idriss & Naismith, 2000). Díky tomu melatonin snižuje zánětlivou reakci (S.-J. Li et al., 2022; Reiter et al., 2000). Melatonin má také antioxidační účinky a vede ke zvyšování exprese antioxidačních enzymů superoxid dismutázy a glutathion peroxidázy (Mayo et al., 2002).

Melatonin neboli N-acetyl-5-methoxytryptamin je indolový hormon produkován primárně epifýzou (konkrétně z buněk pinealocytů), jehož prekurzorem je hormon serotonin syntetizován z aminokyseliny tryptofanu (Malhotra et al., 2004). Serotonin se nejprve acetyluje N-acetyltransferázou a poté je methylován hydroxyindol-O-methyltransferasou na melatonin (Axelrod & Weissbach, 1960). Jeho sekrece je pevně synchronizována s cyklem světla a tmy, který je hlavním vnějším činitelem ovlivňujícím cirkadiánní rytmy. Hladina melatoninu klesá se zvyšující se intenzitou modrého spektra světla, jelikož jeho syntéza je světem blokována, a naopak stoupá při snižující se intenzitě světla (Redlin, 2001). To je způsobeno stimulací specifických fotoreceptorů v sítnici, známých jako melanospinové gangliové buňky, které reagují na světelné podněty. Tyto buňky přenášejí informace o intenzitě světla na SCN v hypothalamu, které funguje jako „centrální hodiny“ cirkadiánního systému. SCN pak inhibuje produkci melatoninu. (Hannibal et al., 2017; Hattar et al., 2002; Nasir-Ahmad et al., 2019) Tímto způsobem se mění jeho hladina, a to napomáhá navozovat stav spánku/bdění. Takto to funguje při standardních délkách dne a noci. Při nestandardních podmínkách jako jsou delší dny (polární den) zastavuje nebo snižuje světlo produkci hladiny melatoninu (Pattyn et al., 2017). Zastavení jeho produkce je pozorováno i při vystavování se umělému osvětlení ve večerních či nočních hodinách (Y. Zhang & Papantoniou, 2019). Navíc i používání moderních technologií s vysokým zastoupením modrého spektra světla (světlo s vysokou frekvencí a krátkou vlnovou délkou v rozmezí přibližně 450-495 nanometrů) v pozdějších hodinách snižuje vyplavování melatoninu (Lockley et al., 2003).

Melatoninová dráha je řízena centrálními hodinami přes SCN. Z SCN dostává epifýza signál k syntéze melatoninu, čímž ovlivňuje a řídí vnitřní hodiny ostatních lidských orgánů a uvolňování neurotransmiterů, například moduluje aktivitu osy hypofýza/nadledvinky a tím ovlivňuje syntézu kortikoidů (Malhotra et al., 2004).

### 2.1.5 Adenosin

Adenosin je mimo jiné neuromodulátor produkován nervovými zakončeními a působí na receptory na většině buněk. Pro všechny adenosinové receptory je typická interakce s G proteiny, které ovlivňují činnost adenylátcyklázy a tím koncentraci cAMP (cyklický adenosin monofosfát). Adenosinové receptory se nazývají A1, A2, A2B a A3 adenosinové receptory (Borea et al., 2016). Receptor A2 zvyšuje koncentraci cAMP a má excitační funkci, zatímco A1 a A3 koncentraci cAMP snižují a jejich funkce je inhibiční. Obecně se ale adenosin řadí mezi primárně inhibiční neuromodulátory (záleží ale na typu receptorů a jejich afinitě) (Porkka-Heiskanen, 1999), jelikož inhibuje vylití acetylcholinu (Jackisch et al., 1984) a glutamátu (Banie & Nicholls, 1993). Mezi blokátory těchto receptorů patří například kofein (Schwierin et al., 1996).

Adenosin se v těle vyskytuje převážně v podobě ATP (adenosintrifosfát), ADP (adenosindifosfát) nebo AMP (adenosinmonofosfát), což jsou molekuly důležité jako zdroj energie pro buněčné procesy v těle, jsou zásobárnou energie a hrají roli v téměř všech procesech našeho těla. Tvorba adenosinu je regulována hlavně neuronální aktivitou (Pull & McIlwain, 1972). Extracelulární adenosin je primárně odvozen z ATP, ale přestože mají stejnou adeninovou část, adenosin je hlavně neurotransmitter s účinky na centrální nervový systém. Většina ATP je hydrolyzována na ADP, který může být dále defosforylován na AMP. Dále defosforylací AMP enzymem je 5'-ecto-nucleotidáza pak vzniká adenosin (al-Rashida & Iqbal, 2014). Koncentrace adenosinu se zvyšuje například při hypoxii nebo ischemii (Van Wylen et al., 1986). Hladinu extracelulárního adenosinu reguluje dále také adenosin kináza, která adenosin fosforyluje a dále například adenosin deamináza (Reichert et al., 2022). Při zvýšení hladiny adenosinu je adenosin přenesen z extracelulárního do intracelulárního prostoru pomocí adenosinových transportérů (Brundege & Dunwiddie, 1996).

Kofein je antagonist adenosinových receptorů. Po jeho navázání na tyto receptory prodlužuje bdělost a snižuje potřebu spánku a únavy. Naopak samotný adenosin má na tyto receptory opačný efekt, tedy zvyšuje potřebu spánku (Schwierin et al., 1996). Adenosin se nezvyšuje jen při hypoxii. Hladina extracelulárního adenosinu se zvyšuje i během dne a dále stoupá s prodlužující se dobou bdělosti. Hladina adenosinu se v těchto případech aktivitou cholinergních neuronů zvyšuje a adenosin se akumuluje v basálním předním mozku. Takto zvýšený adenosin inhibuje nervovou aktivitu podporující bdění a tím umocňuje potřebu spánku (Blanco-Centurion et al., 2006). Naopak při spánku se hladina adenosinu postupně snižuje (Porkka-Heiskanen et al., 1997), tím se snižuje počet inhibovaných neuronů bdělosti. Toto spolu s dalšími faktory způsobuje probouzení organismu. Po probuzení se může adenosin opět kumulovat a jeho koncentrace stoupá a tento proces se opakuje.

### 3 Svalová hypertrofie

Svalová hypertrofie je nárůst svalové hmoty, její zesílení a zvětšení svalových vláken (Glass, 2005). Pokud by se jednalo o zvýšení počtu svalových vláken, mluvili bychom o hyperplasii (Schoenfeld, 2010). Svalová hypertrofie nastává při zvýšené svalové zátěži. Svaly jsou při zátěži novými nebo intenzivními stimuly přetěžovány a dochází k drobnému porušení svalových vláken. To vede k aktivaci signálních drah a buněčných mechanismů, které vedou ke zvýšené syntéze bílkovin, nárůstu velikosti svalových vláken a svaly jsou regenerovány pomocí satelitních buněk, cytokinů a interleukinů (Lim et al., 2022; Peake et al., 2017). Zapínají se myogenní dráhy, které vedou ke zvětšení myofibrilárních proteinů myosinu a aktinu. Také se při těchto procesech zvýší celkový počet paralelních sarkomer (viz 3.1. Stavba kosterního svalu) (Toigo & Boutellier, 2006).

Existuje více druhů hypertrofie. Kromě klasické hypertrofie se objevuje například sarkoplasmatická hypertrofie. To je stav, kdy se zvětšuje objem sarkoplasmy, která vyplňuje prostor mezi svalovými vlákny. Konvenční hypertrofie je zvětšení svalové hmoty (myofibril) přímo v průběhu silového tréninku. Dále například existuje postupná akumulace a shlukování proteinů myofibril před růstem svalových vláken, tento jev se nazývá jednoduše shlukování myofibril (myofibril packing, myofibrilární hypertrofie) (Roberts et al., 2020). Při sarkoplasmatické hypertrofii se ovšem jedná pouze o svalový nárůst z důvodu otoku buněk, nikoli o nárůst silový, z tohoto důvodu se občas nazývá nefunkční hypertrofie (Schoenfeld, 2010).

#### 3.1 Stavba kosterního svalu

Mezi svalovými vlákny je napříč organismy široká diverzita. Rozdíly jsou pozorovány ve funkčnosti, morfologicky a strukturně (Schiaffino & Reggiani, 1994). Lidské svaly jsou fyziologicky, funkčně i strukturně rozdílné díky odlišnému způsobu pohybu a způsobu života (chůze po dvou nohách, vzpřímený postoj atd.). Dalším podstatným rozdílem je vývoj nervové soustavy (Dalise et al., 2020; Rodrigues et al., 2019).

Zjednodušeně se sval skládá z myofibril (soubory aktinových a myosinových filament), které jsou složeny do sarkomer. Sarkomery se rozlišují podle toho, jakým způsobem jsou v nich poskládána filamenta aktin a myosin, což jsou specifické bílkoviny fungující jako molekulární motory. Z-linie je souhrn tenkých aktinových filament ohraničujících sarkomeru, M-linie je tlustá myozinová filamenta vedoucí středem sarkomery, I-band je část, kde se aktinová filamenta nepřekrývají ta myozinová, A-band je část sarkomery, kde se myozinová filamenta překrývají s aktinovými a H-zona je oblast, kde se nachází pouze myozinová filamenta (Burgoyne et al., 2015; Dreizen et al., 1984; Lange et al., 2020; Wang et al., 2021). Jejich vzájemná aktivita umožňuje stah svalu (viz dále). Jednotlivá svalová vlákna se seskupují a tvoří primární svalový svazek. Ty se spojují a vytvářejí sekundární svalový svazek a dále až svazky vyšších řádů, které dohromady formují svalové snopce tvořící sval (Gillies & Lieber, 2011; Mukund & Subramaniam, 2020).

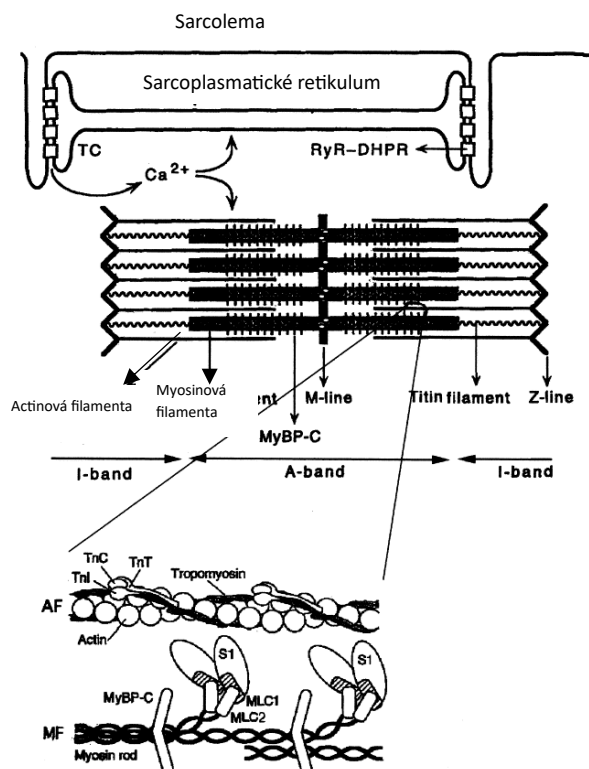
Existují rozdílné typy svalových vláken. Typ I – slow twitch/slow oxidative nebo také pomalá červená svalová vlákna, typ II.A nebo II.X – fast twitch, fast oxidative glycolytic, rychlá červená vlákna, typ II.B – fast glycolytic, což jsou rychlá bílá vlákna (Burke et al., 1971; Murgia et al., 2015, 2021; Talbot & Maves, 2016). Bylo nalezeno více typů svalových vláken, sedm až osm (Staron, 1997; Sciote et al., 1994). Primárně jsou tyto svaly rozdělovány podle různých kritérií. Například na základě jejich aktivity s myofibrilární ATPázou (Bárány, 1967) nebo podle aktivity různých metabolických enzymů (Burke et al., 1971; Murgia et al., 2015; Ogata & Mori, 1964).

Myosin je svalový protein skládající se z těžkých a lehkých řetězců a hraje důležitou roli jako molekulární motor při svalové kontrakci. Myosinová rodina je velice obsáhlá, nicméně v kosterním svalu a v sarkomerách se převážně vyskytuje myosin typu II (Sellers et al., 1996). Na myosin se nadále vážou myosin vazebné proteiny (myosin binding proteins, MBP). Mezi hlavní MBP patří například C-protein (Okagaki et al., 1993) vážící se na C terminální oblast anebo subfragment 2 (S2), který se váže na N terminální oblast (Gruen & Gautel, 1999).

Aktinová filamenta jsou tvořena molekulami aktinu. Mezi dvěma aktinovými vlákny jsou vloženy molekuly tropomyosinu, které se skládají z aktinových monomerů, a je spojen s troponinovým komplexem. Aktin se dále dělí na F-aktin (filamentární) (Hanson & Lowy, 1963) a G-aktin (monomerní) (Kabsch et al., 1990; Ulferts et al., 2021).

V relaxovaném svalu je nízká hladina vápenatých iontů. Na začátku kontrakce svalu se z nervového systému nervový vzruch nese k svalovým buňkám, na které poté signál působí. To způsobí, uvolnění vápníku ze sarkoplazmatického retikula, který se poté do buňky svalu dostává skrz vápníkové kanály. Vápenaté ionty se váží na protein troponin, to způsobí posun tropomyosinu, který uvolní místo mezi molekulami aktinu a myosinu. V tuto chvíli se na aktin naváže hlava myosinu (Cho et al., 2017). Při tomto procesu je hydrolyzován ATP na ADP a fosfát, myosin mění konformaci a pohybuje se ke kladnému pólu aktinového vlákna, kam se váže a tím způsobí svalovou kontrakci. Poté je ADP uvolněno, myosin se vrací do původní polohy. Toto způsobí natažení aktinového vlákna a povolení svalu, který je schopen stejný proces opakovat (Sugi et al., 2018). K zastavení kontrakce dochází ve chvíli, kdy jsou vápenaté ionty z myofibril odstraněny (Cho et al., 2017).





Obrázek 3 – Schéma srdeční sarkomery (Bottinelli & Reggiani, 2000)

Od shora sarkolema, pod ní sarkoplasmatické retikulum, ze kterého jsou vypouštěny z ryanodinových receptorů (RyR-DHPR) terminálních cisteren (TC) ionty vápníku, které působí na aktinová a myozinová filamenta. Dále je zde vidět M-linie, Z-linie a titinová filamenta, která dohromady tvoří I-band a A-band. Na myozinových filamentech je myosin binding protein C (MyBP-C). Vespod je zvětšené detailní schéma aktinových (AF) a myozinových (MF) filament. Je zde vidět na aktinovém vlákně Troponin I (TnI), Troponin C, Troponin T, Tropomyosin. Pod ním na myozinovém vlákně myosin binding protein C (MyBP-C), S1 fragmenty, myosinový lehký řetězec 1 a 2 (MLC1, MLC2)

## 3.2 Signální dráhy spojené s hypertrofií

Svaly identifikují mechanickou stimulaci, která je na ně vyvíjena. Této stimulaci se říká mechanotransdukce. (Jabre et al., 2021). Identifikace probíhá na základě konformační změny proteinů během svalové kontrakce (například u adenosin monofosfát dependentní kinázy – AMPK) (Musi et al., 2003), dostupnosti živin (Yu & Czech, 1984) nebo celkovému energetickému stavu buňky (Ihlemann et al., 2000). Celkový růst svalové hmoty závisí hlavně na proteinovém obratu, tedy zvýšení rychlosti syntézy bílkovin a snížení jejich degradace (Tipton & Wolfe, 2001).

### 3.2.1 Insulin-like Growth Factor 1 – IGF-1

IGF-1 je růstový hormon, který je primárně produkován játry a je indukován růstovým hormonem (GH – growth hormone) (Mauras, 1997). Vykazuje anabolické účinky na svalovou hmotu, stimuluje replikaci myoblastů, zvyšuje expresi myogenních genů, diferenciaci myogenních buněk. Tento růstový hormon se váže na specifické insulinové a IGF1 receptory a jeho celkové zvýšení vede ke svalové hypertrofii (Coleman et al., 1995; Florini, 1987; Florini & Magri, 1989; O'Neill et al., 2015). Produkce IGF-1 může být indukována i lokálně. V kosterní svalovině je při optimálním stimulu, tedy adekvátním zatížení a natažení, které je větší, než na který je sval přirozeně „zvyklý“, indukován sestřih

IGF-1 genových produktů, což napomáhá adaptaci svaloviny na tyto intenzivní nebo nové stimuly (Goldspink, 1999). Takto lokálně zvýšený IGF-1 specializovaný pro daný sval vede ke svalové hypertrofii (DeVol et al., 1990; Musarò et al., 2001). Existují různé isoformy IGF-1 jako například IGF-1Ea vyskytující se primárně v srdeční svalovině, kde se uplatňuje při hojení a regeneraci (Gallego-Colon et al., 2015; Santini et al., 2007, 2011; Vinciguerra et al., 2009). IGF-1Ea se ale vyskytuje i v kosterní svalovině, kde jeho redukce vede ke snížení myogeneze (Matheny & Nindl, 2011). Dalším typem je IGF-1Eb, jehož aktivita se zvyšuje při mechanické stimulaci svalu a jeho zvýšení indukuje tvorbu satelitních buněk, tedy myogenních buněk, dále zlepšuje regeneraci a podporuje růst tkání (Feng & von Bartheld, 2011; Goldspink, 2005; Goldspink et al., 2010; Rotwein, 1986). Poslední typ je IGF-1Ec, jehož aktivita indukuje růst a hypertrofii v mechanicky zatěženém a stimulovaném svalu (Philippou et al., 2009; Schlegel et al., 2013).

### 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR

Fosfatidylinositol-3 kináza (PI3K) – Akt (proteinkináza B, PKB) – mammalian target of rapamycin (mTOR) je signální dráha, která hraje důležitou roli v metabolismu buňky, buněčném růstu a její proliferaci.

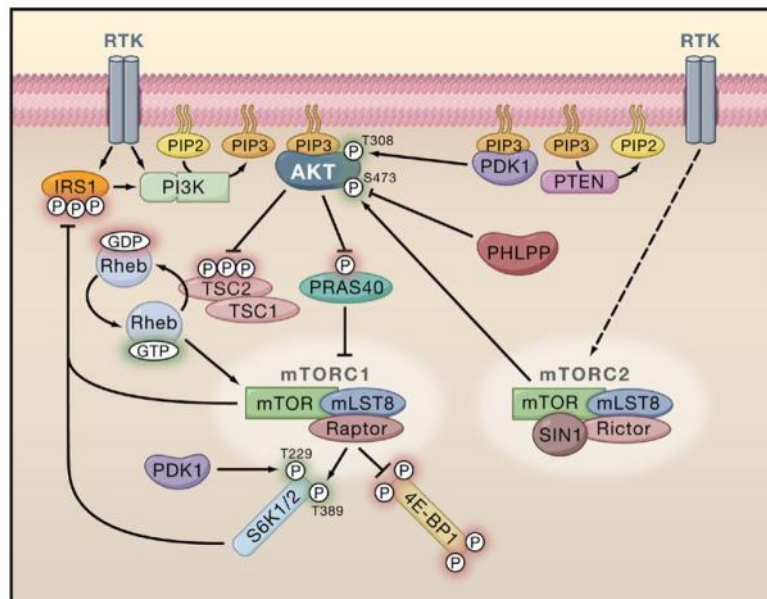
IGF-1 při vazbě na IGF-1 receptor aktivuje PI3K, díky jejíž fosforylační aktivitě vzniká z fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu (PIP2) druhý posel fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát (PIP3). PIP3 se váže na Akt a fosfoinositid dependentní proteinkinázu 1 (PDK1) (Manning & Cantley, 2007). Akt je proteinkináza aktivovaná PIP3 a dalšími signály, která po aktivaci fosforyluje cílové proteiny v buňce, což vede k regulaci buněčných procesů jako buněčný růst, metabolismus, buněčný cyklus apod. Akt stimuluje proteinovou syntézu skrz mammalian target of rapamycin (mTOR) (Edinger & Thompson, 2002; Yin et al., 2020) například skrz fosforylaci TSC2, což je protein, který svou aktivitou inhibuje buněčnou proliferaci a buněčný růst. (Inoki et al., 2002).

Zároveň Akt svou fosforylační aktivitou inhibuje proteinovou degradaci díky potlačení funkce transkripčních faktorů z rodiny FOXO (forkhead box) (McManus et al., 2004), které hrají roli v regulaci metabolismu, buněčné proliferaci, odolnosti vůči stresu a které zajišťují ubiquitinaci a degradaci svalových proteinů (Link, 2019). Aktivovaná PKB dále indukuje hypertrofii a regeneraci svalu (Pallafacchina et al., 2002).

mTOR je proteinkináza, která fosforyluje proteiny důležité v regulaci buněčných procesů, například metabolismu, anabolismu a katabolismu, buněčné proliferace apod (Saxton & Sabatini, 2017; Zhu et al., 2022). mTOR vytváří dva komplexy – mTORC1 a mTORC2 (Jacinto et al., 2004; Loewith et al., 2002), jejichž aktivita v této signalizaci se liší. mTORC1 i mTORC2 fosforylují především AGC kinázy, což jsou Ser/Thr kinázy, mezi něž patří PDK1, PKB, S6K a další (Leroux et al., 2018). V této signální dráze mTORC1 fosforyluje Akt (Sarbassov et al., 2005) a mTORC1 fosforyluje S6 kinázu (S6K) a eIF-4E-binding protein, které hrají roli v regulaci protein syntézy, buněčného růstu, proliferaci, translaci proteinů atd. (Guertin et al., 2006; Magnuson et al., 2012; Teleman et al., 2005). mTORC1 je

kromě růstových faktorů regulován také dostupností aminokyselin, jejichž nedostatek má za následek snížení mTOR signalizace a tím způsobuje pokles syntézy proteinů (Long et al., 2005). Nedostatek aminokyselin deaktivuje S6 kinázu a defosforyluje eIF-4E binding protein (Hara et al., 1998).

V signalizaci mTOR dráhy a proteinové syntéze hraje ještě roli ERK (extracelular signal-regulated kinase, extracelulárně regulovaná kináza), která v aktivním stádiu fosforyluje TSC2 (Ma et al., 2007), který aktivuje mTORC1 a tím také zahajuje signální kaskádu vedoucí k syntéze proteinu (Winter et al., 2011).



Obrázek 4 – PI3K-Akt-mTOR signalizace, aktivace Akt (Manning & Cantley, 2007)

Aktivované receptory tyrosin kinázy (RTK) aktivují fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) přímo nebo skrz fosforylaci IRS1 (Insulin receptor substrate 1). PI3K fosforyluje fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP2) a vzniká fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfát (PIP3). PTEN (Phosphatase and tensin homolog) fosfatáza potlačuje výše zmíněnou signální dráhu. Na PIP3 se váží Akt a PDK1 (fosfoinositid dependentní proteinkináza 1), která potom fosforyluje aktivační smyčku Akt na T308. RTK také aktivuje komplex mTORC2, který potom fosforyluje Akt na S473, který může být defosforylován fosfatázou PHLPP. (Pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase). Akt aktivuje komplex mTORC1 fosforylací TSC2 (Tuberous sclerosis 2) v komplexu s TSC1 (Tuberous sclerosis1), což zablokuje schopnost TSC2 aktivovat GTPázu pro Rheb (Ras homolog enriched in brain), čímž se akumuluje Rheb-GTP, který aktivuje mTORC1, který fosforyluje další proteiny jako například 4E-BP1 (Eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) binding protein 1) a motivy kinázy S6K1/2. S6K může také fosforylovat PDK1. Další možností aktivace mTORC1 skrz Akt je prostřednictvím PRAS40 (The proline-rich Akt substrate of 40 kDa). Ve chvíli, kdy jsou aktivovány mTORC1 i S6K, fosforylují se serinové zbytky IRS1, které jsou následně degradovány. Takto funguje negativní zpětná vazba k zeslabení PI3K-Akt signalizace.

### 3.2.3 Myostatin/Activin

Myostatin je protein, který je součástí rodiny transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) Myostatin je produkován svalovými vlákny a funguje jako negativní regulátor svalové tkáně, to znamená, že svou aktivitou inhibuje růst svalu (McPherron et al., 1997). Myostatin svou aktivitou inhibuje proliferaci a diferenciaci myoblastů (kmenové buňky kosterní svaloviny, předchůdci svalových buněk) skrz inhibici transkripčních faktorů (například *MyoD* a jiné), které jsou důležité ve svalové myogenezi (tvorba svalů způsobená seskupováním jednotlivých myoblastů do svalových vláken) (Bentzinger et al., 2012; Langley et al., 2002; McFarlane et al., 2011; Ríos et al., 2002). Ke své funkci potřebuje navíc ještě minimálně jeden protein z rodiny TGF $\beta$  – Activin. Activin je primárně produkován gonádami, u nichž stimuluje uvolňování folikulostimulačního hormonu (Bernard & Tran, 2013; Moody et al., 2022). Kromě toho activin funguje i v jiných tkáních, kde mezi jeho funkce patří například buněčná proliferace a diferenciacie (Clotman & Lemaigre, 2006) nebo hojení ran (Bamberger et al., 2005).

Myostatin a activin se váží na receptory typu I (ActRIB/ALK4 a ALK5) (Rebbapragada et al., 2003) a typu II (ActRIIB) (Rebbapragada et al., 2003) a ACVR2 (S.-J. Lee & McPherron, 2001), které po navázání na activin receptor-like kinázu (ALK) indukují fosforylaci proteinů Smad2/3 (Rebbapragada et al., 2003), které poté svou aktivitou dokáží regulovat transkripci konkrétních genů, která vede k degradaci svalových proteinů (Moustakas et al., 2001; R. Sartori et al., 2009).

Inhibicí myostatinové dráhy je možné docílit vyšší hypertrofie a zabránit svalové atrofii (S.-J. Lee et al., 2012). Mezi takovéto inhibitory patří například follistatin, myostatin propeptid (S.-J. Lee & McPherron, 2001) nebo GASP-1/GASP-2 (Hill et al., 2003), což jsou inhibičně vazebné proteiny. Follistatin reguluje myostatinovou, a i activinovou dráhu (S.-J. Lee et al., 2010). Jeho aktivita reguluje svalový růst jak na systematické úrovni, ale primárně na úrovni lokální, například rozdílnými efekty mezi anteriorními a posteriorními svaly (Y. Liu et al., 2021). Mezi další inhibitory myostatinové dráhy patří také hormon testosteron (Ghanim et al., 2019).

Myostatin dále modifikuje poměr mezi svalovou a tukovou hmotou. Snížení aktivity myostatinu vede k celkové tělesné rekompozici, konkrétně zvýšení procenta svalové hmoty a snížení procenta tělesného tuku (McPherron & Lee, 2002).

## 4 Vliv spánku na svalovou hypertrofii

Spánek má na lidský organismus a tělesné zdraví, metabolismus a psychologické funkce opravdu zásadní vliv. Svalová hmota je zase důležitá pro optimální fyzickou zdatnost, funkčnost těla a metabolickou flexibilitu (Baskin et al., 2015) (viz výše). Během spánku se aktivuje mnoho signálních drah ovlivňující regulaci tvorby, proliferace a diferenciaci svalových buněk a bílkovin, což způsobuje růst svalové tkáně a svalovou hypertrofii.

### 4.1 Svaly a cirkadiální geny

Spánek a cirkadiální systém řídí a ovlivňují mnoho tkání a orgánů v těle, ale také každá tkáň zvláště disponuje svými vlastními geny (CCG – Clock-controlled genes), které jsou ovlivňovány hodinovými geny. Každý orgán a tkáň proto má vlastní cirkadiální regulaci. Kosterní svalstvo také disponuje geny, které se řídí cirkadiálními mechanismy, které hrají roli v metabolismu, transkripci a myogenezi (McCarthy et al., 2007) a jejich exprese je převážně v souladu s aktivní pohybovou fází dne (Wolff & Esser, 2012). Bylo nalezeno přes více než 2300 CCG (Pizarro et al., 2012). Mezi geny účastníci se regulace svalové tkáně patří *Bmal1*, *Per2* a *Cry2*, které patří mezi základní hodinové geny. Přímo svalově specifické cirkadiálně řízené geny jsou například *Atrogin1*, *MuRF1*, *Myh1*, *MyoD1*, *Ucp3* (McCarthy et al., 2007).

#### 4.1.1 MyoD1

*Myod1* (myoblast determination protein 1) je svalově specifický cirkadiálně řízený gen regulující diferenciaci svalových buněk a jejich regeneraci (Davis et al., 1987; Rudnicki et al., 1993; Tapscott, 2005; Weintraub et al., 1989).

*Myod1* se účastní transkripce, reguluje například myogenezi (tvorba svalů způsobená seskupováním jednotlivých myoblastů do svalových vláken) (Bentzinger et al., 2012; Rudnicki et al., 1993) a zachování svalové hmoty. Indukuje svalovou diferenciaci, tedy přeměňuje fibroblasty do buněk svalové tkáně (Choi et al., 1990; Tapscott et al., 1988). Exprese *Myod1* je nejvyšší v noci (McCarthy et al., 2007) a je přímo regulována transkripčními aktivátory BMAL1 a CLOCK, které se váží na enhancer („zesilovač“) promotoru *Myod1* (Andrews et al., 2010). Navíc transkripční faktor MYOD1 se poté zpětně váže na enhancer promotoru *Bmal1* a reguluje a zesiluje transkripci *Bmal1* (Hodge et al., 2019). Tyto dva geny tedy fungují synergicky a zesilují cirkadiální expresi svalově specifického hodinového genu.

#### 4.1.2 Cirkadiální geny a mTOR dráha

Mezi další hodinami kontrolované geny se řadí geny, které jsou zapojené do proteinové syntézy a celkového metabolismu bílkovin. Jsou to geny *Ddit4* a *Ddit4l*. (*Redd1*, *Redd2* nebo také *Rpt801*, *Rpt801l*) (McCarthy et al., 2007). Tyto geny jsou indukované stresovou reakcí nebo hypoxií a inhibují mTOR dráhu (Brugarolas et al., 2004; Corradetti et al., 2005; Sofer et al., 2005). *Ddit4l* je navíc během

počáteční fáze hypertrofie downregulován, tedy organismus snižuje jeho produkci (McCarthy et al., 2007) a upregulován (jeho produkce se zvyšuje) v počátečních fázích svalové atrofie (Pisani et al., 2005).

Cirkadiánní rytmy fungují na principu oscilace trvající přibližně 24 hodin (Yoo et al., 2004). Tato oscilace se prostřednictvím různých fyziologických změn projevuje ve všech typech tkání a orgánů na úrovni například transkripční nebo metabolické. SCN získává informace z vnějšího prostředí různými podněty jako je světlo, fyzická aktivita, příjem potravy atd. O světelných podmínkách získává SCN informace skrz RHT (viz 2.1.3. Cirkadiánní rytmus a suprachiasmatické jádro), to poté ovlivňuje molekulární hodiny, které prostřednictvím neurohumorálních signálů (tedy komunikačních mechanismů zahrnujících interakci nervového a endokrinního systému) a teploty synchronizují svaly a další orgány díky transkripci příslušných genů (Balsalobre et al., 2000; Brown et al., 2002). Většina této regulace v kosterní svalovině spouští transkripci genů podílejících se na metabolismu substrátu, v případě svalu metabolismu glukózy a inzulínové signalizace (Baron et al., 1988). Mezi geny hrající roli v inzulínové signalizaci v kosterní svalovině patří například *Irs1*, *Tbc1dl1* nebo *Insr*. Tyto geny vykazují cirkadiánní expresi pro optimální regulaci hladiny glukózy v krvi. Jejich exprese je zastavena přes den, když SCN registruje světelné stimuly skrz RHT (Pizarro et al., 2012), takže senzitivita na insulin se v průběhu dne v kosterním svalu snižuje a v noci naopak zvyšuje. Navíc i melatonin zlepšuje inzulínovou senzitivitu, jelikož ovlivňuje receptory na buňkách Langerhansových ostrůvků (buňky slinivky břišní), které regulují sekreci inzulínu (Heo et al., 2018a; Ramracheya et al., 2008; Zanuto et al., 2013). Insulin hraje roli v dráze PI3K-Akt-mTOR jakožto jeden z hlavních aktivátorů této signální kaskády (viz 3.2.2. PI3K-Akt-mTOR). Zvýšení inzulínové senzitivity svalů v noci znamená potencionální zvýšení aktivity PI3K-Akt-mTOR signální kaskády a zvýšení proteinové syntézy na základě aktivace mTOR.

Regulace proteinové syntézy na základě signalizace S6K/ERK-mTOR také vykazuje cirkadiánní aktivitu (Chang et al., 2017). Aktivita ERK a S6K vede k fosforylaci a aktivaci mTOR signální kaskády, která zapřičiňuje zvyšování proteinové syntézy (viz 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR). V noci je aktivita ERK a S6K v kosterním svalu vyšší než přes den (Chang et al., 2017), to znamená potencionální zvýšení proteinové syntézy ve svalu a zvýšení svalové hypertrofie během spánku.

## 4.2 GH a IGF-1 a spánek

GH (Growth hormone) a IGF-1 se řadí mezi molekuly účastnící se a vyvolávající anabolické reakce a napomáhající stimulovat svalový růst. Mezi další anabolické hormony se řadí také například testosteron (Fink et al., 2018). Hladina hormonů GH i IGF-1 se během dne a noci mění.

GH je vylučován hypofýzou a je regulován GHRH (GH-releasing hormone), který stimuluje jeho syntézu a somatostatinem, který jeho syntézu inhibuje (Hartman et al., 1993). Sekrece GH je stimulovaná během spánku, je na spánku závislá a nevykazuje vlastní cirkadiánní rytmus. Nicméně jeho sekrece se mění v závislosti na dalších faktorech jako je věk, pohlaví, metabolismus, tělesná aktivita apod. Během spánku se zvyšuje, a naopak v nepřítomnosti spánku je výrazně snížena (Sassin et al.,

1969). Vyplavování GH začíná během několika desítek minut po zahájení spánku (cca 30-40 min) a maximálních hodnot dosahuje přibližně kolem 70-90 minut. Poté jeho hladina zůstává stabilní a s postupem času se zase snižuje (Takahashi et al., 1968) Maximální koncentrace hladiny GH je spojena s nástupem SWS (slow wave sleep) při NREM spánku (Honda et al., 1969) a při snížení zastoupení NREM spánku vede k poklesu vyplavování GH (Sassin et al., 1969). Vyplavování GH není závislé pouze na NREM spánku. V jeho průběhu nastává zvýšení vyplavování GH častěji, nicméně už nejsou spojeny s nástupem SWS, ale mohou nastat i během REM spánku. To naznačuje, že GH není pevně závislý na SWS, ale jeho hodnoty jsou během něj nejvyšší (Davidson et al., 1991).

Oba hormony hrají roli v růstu buněk a proteinovému metabolismu a navzájem se ovlivňují. Produkce IGF-1 je závislá na tvorbě a koncentraci GH. Se zvyšující se hladinou GH se zvyšuje i hladina IGF-1, který poté pomocí zpětnovazebné smyčky uvolňování GH naopak potlačuje (Daughaday, 2000). IGF-1 totiž stimuluje sekreci somatostatinu, který inhibuje produkci GH (Romero et al., 2012). Tedy zvýšení GH v průběhu spánku vede ke zvýšené produkci IGF-1, který poté ovlivňuje proliferaci myoblastů a růst svalové tkáně. Zvýšená koncentrace IGF-1 je spojena se zvýšením delta spánku (Prinz et al., 1995).

### 4.3 Melatonin a svaly

Syntéza melatoninu probíhá kromě epifyzy také v jiných orgánech a tkáních. Enzymy spjaté se syntézou melatoninu se vyskytují také v sítnici (Cardinali & Rosner, 1971), mozečku (Bubenik et al., 1974) a dalších tkáních jako například žaludek, varlata, mícha, mozková kůra atd. (Stefulj et al., 2001) Melatonin se také syntetizuje v enterochromafinních buňkách střeva (Raikhlin & Kvetnoy, 1976), brzlíku, srdci, placentě, játrech, ale jeho přítomnost je detekována i v kosterní svalovině (Sanchez-Hidalgo et al., 2009; Stefulj et al., 2001).

Během stavů oxidativního stresu a zvýšeného zánětu dochází k významnému poškození strukturálních a funkčních prvků v kosterních svalech, zejména k poškození proteinů a DNA. Toto poškození má za následek ztrátu svalové hmoty a snížení svalové síly, což může vést k oslabení a poruchám pohybu (Mecocci et al., 1999; Powers et al., 2005).

Melatonin zachycuje volné radikály a snižuje oxidační poškození (viz 2.1.4 Melatonin), čímž dokáže zlepšit svalový metabolismus a sílu (Obayashi et al., 2016). Také díky těmto antioxidačním účinkům zlepšuje stav a tvar svalových mitochondrií, jelikož inhibuje póry mitochondriální permeability a tím udržuje mitochondriální membránový potenciál a zachovává mitochondriální funkce (Favero et al., 2017, 2019; Hibaoui et al., 2011; Luchetti et al., 2007).

Mitochondrie jsou buněčné organely produkující energii ve formě adenosintrifosfátu (ATP), který je nejdůležitějším zdrojem energie celého organismu (Dong & Tsai, 2023). Svaly využívají energii ATP zejména pro zkrácení svalového vlákna, které závisí na hydrolýze ATP v těžkém řetězci myosinu (viz 3.1 Stavba kosterního svalu). Díky tomu jsou mitochondrie velice důležité v motorické aktivitě svalu (Prompers et al., 2014). Melatonin se podílí i na zlepšení této svalové motoriky prostřednictvím

ovlivnění morfologie mitochondrií. Konkrétněji například hodinový gen *Bmal1* hraje roli v mitochondriální dynamice, remodelaci a metabolické aktivitě, což způsobuje efektivnější a rychlejší tvorbu ATP (Jacobi et al., 2015). Těmito efekty na svalové mitochondrie může mít melatonin pozitivní vliv na svalovou hypertrofii díky zlepšení svalové síly a výdrže, která je se svalovou hypertrofií velmi těsně spojena.

Melatonin dále zlepšuje ve svalech glukózovou homeostázu tím, že dokáže obnovit vazodilatace (rozšíření cév) indukované inzulinem, jejichž defekt se projevuje zejména při vysoké inzulinové rezistenci a neschopnosti buněk efektivně vychytávat glukózu. Inzulin zvyšuje uvolňování oxidu dusnatého, což způsobuje vazodilataci (Manrique et al., 2014). Melatonin zlepšuje vazodilataci tím, že zvyšuje insulinem indukovanou fosforylaci Akt a endotelové syntázy oxidu dusnatého, které potom zvyšují hladinu oxidu dusnatého v cévách, což obnovuje vazodilataci (Contreras-Alcantara et al., 2010; Heo et al., 2018; C. Sartori et al., 2009). Navíc také zvyšuje glukózový transport a zvyšuje fosforylaci PI3K (Ha et al., 2006). Tím dokáže přispět ke svalové hypertrofii, jelikož dráha PI3K-Akt-mTOR se svalové hypertrofie účastní (viz 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR). Melatonin hraje pozitivní roli i při svalové regeneraci a léčbě, jelikož inhibuje apoptózu a snižuje zánětlivost (Stratos et al., 2012). Zlepšením svalové regenerace může melatonin pomoci při zvětšení hypertrofie svalu. Zvýšená hladina melatoninu také v kosterním svalu vyvolává expresi genů spojených se svalovou hypertrofií, genů vývoje svalových vláken a buněčné diferenciaci. Tato exprese je doprovázena zvýšenou expresí IGF-1 (W. Chen et al., 2023).



## 5 Spánková deprivace

Spánková deprivace je stav nedostatku spánku (z důvodu jeho zkrácení nebo naprosté absence) v průběhu několika nocí, která se negativně odráží na zdravotním, psychickém, mentálním i fyzickém stavu organismu (Abrams, 2015). Pokud nedostatek spánku trvá delší dobu, může se takovýto nedostatek akumulovat a vytváří se tzv. „spánkový dluh“, což je rozdíl mezi potřebnou dobou spánku a dobou získaného spánku. Tedy chronický nedostatek spánku bez potřebné regenerace (Carskadon & Dement, 1981; Guzzetti & Banks, 2023; Webb & Agnew, 1975). Podle množství spánkového dluhu se odvíjí i zotavovací spánek (recovery sleep), který je potřeba k tomu, aby se organismus s nedostatkem spánku vyrovnal a nevyskytovaly se u něj negativní dopady spojené se spánkovou deprivací a spánkovým dluhem. Délka zotavovacího spánku by měla být minimálně shodná nebo převyšovat doporučovanou délku spánku (7-8 h), to znamená, že by se měla pohybovat v rozmezí 8-10 hodin (Guzzetti & Banks, 2023).

Mezi negativní důsledky nedostatku spánku patří psychické a kognitivní problémy spojené s učením, pozorností, pamětí, náladou apod. Nedostatek spánku způsobuje například sníženou kapacitu paměti a zhoršenou konsolidaci informací (Chai et al., 2020; Cousins et al., 2018; Feld et al., 2016; Hennecke et al., 2021). Při spánkové deprivaci se objevují emoční výkyvy a nestabilita (Tomaso et al., 2021), pomalé a nevhodné rozhodování (Killgore et al., 2007) a zhoršená pozornost (Mota Albuquerque et al., 2023).

Kromě kognitivních a psychických problémů se mezi negativní dopady spánkové deprivace řadí i fyzické problémy spojené s nemocemi. Spánková deprivace zvyšuje zánětlivost v těle a zvyšuje oxidativní stres vyvolaný zvýšeným výskytem volných radikálů ROS (reactive oxygen species) (Vaccaro et al., 2020), které při jejich nadměrné hladině v těle způsobují poškození proteinů, lipidů nebo celých buněk (Birben et al., 2012; Katerji et al., 2019). Zvýšení hladiny ROS a dalších radikálů v těle vede k aktivaci protizánětlivé imunitní odpovědi skrz vyplavování protizánětlivých cytokinů (signálních proteinů imunitní odpovědi, které aktivují proliferaci dalších buněk imunitního systému) (Dzierzewski et al., 2020; C. Liu et al., 2021; Prabhakar, 2013). Tato protizánětlivá reakce má poté dopad na zdravotní problémy a nemoci spojené s nedostatkem spánku jako například vyšší riziko kardiovaskulárních potíží (Pan et al., 2023), zvýšení krevního tlaku (Sá Gomes e Farias et al., 2022), snížení insulinové senzitivity (Buxton et al., 2010) a rozvoj obezity (Zhou et al., 2019).

### 5.1 Spánková deprivace a svaly

Spánková deprivace patří mezi katabolické stresory (Saner et al., 2020), které zvyšují riziko ztráty svalů, tedy svalové atrofie, svalové síly a funkce. Nedostatek spánku způsobuje sníženou syntézu svalových proteinů, jelikož snižuje hladiny hormonů stojících za anabolickými procesy těla jako je například pozitivní regulátor svalové hmoty testosteron (Griggs et al., 1989). Testosteron navíc vykazuje fluktuaci během dne a jeho hladina v těle se během spánku zvyšuje (Axelsson et al., 2005). Při spánkové deprivaci je jeho hladina snižena, a to má za následek pokles syntézy svalových proteinů a redukcii

svalové hmoty (Lamon et al., 2021) (viz dále). Nedostatek spánku také zvyšuje hladinu kortizolu, což je hormon, který je vyplavován primárně při stresové reakci a mezi jeho účinky mimo jiné patří i degradace svalových proteinů a potlačení syntézy svalových proteinů (Braun & Marks, 2015; Kayali et al., 1987; Lamon et al., 2021).

### 5.1.1 Spánková deprivace a hodinové geny

Spánková deprivace má za následek změny v expresi genů (Cedernaes et al., 2015; Cirelli et al., 2004; Terao et al., 2006). Cirkadiánní rytmus je vytvářen specifickými geny, kterým se říká „hodinové geny“ (viz 2.1.3 Cirkadiánní rytmus a suprachiasmatické jádro). Hodinové geny se také vyskytují v regulaci svalového metabolismu (viz 4.1 Svaly a cirkadiánní geny). Spánková deprivace způsobuje pokles a výrazné zpoždění či pozastavení exprese hodinových genů *Per1/2*, *Cry1*, *Bmal1* a *Clock* (Cedernaes et al., 2015; Wisor et al., 2008). Exprese těchto genů během dne a noci osciluje, při spánkové deprivaci se ale tato oscilace zpožďuje nebo naprosto pozastavuje. Při spánkové deprivaci se může například exprese genu *Per1/2* zpoždit o více než hodinu od jejího běžného rytmu (James et al., 2007; Kavčič et al., 2011). Všechny tyto geny se také zapojují do regulace insulinové senzitivity skrz glukózový transportér a další komponenty insulinové dráhy (Dyar et al., 2014; J. Liu et al., 2016). Pokles těchto hodinových genů má tedy za následek negativní regulaci insulinové dráhy a potenciální insulinovou resistenci, která negativně ovlivňuje svalovou hypertrofii (viz 4.1.2 Cirkadiánní geny a mTOR dráha). Během spánkové deprivace je snížena i exprese genu *MyoD1* (Gomes Galvani et al., 2021; Schwarz et al., 2013), který se také účastní regulace svalové hypertrofie (viz 4.1.1 MyoD1).

### 5.1.2 Spánková deprivace a GH/IGF-1

GH a IGF-1 jsou jeden z klíčových elementů svalové hypertrofie a syntézy svalových proteinů. Produkce IGF-1 je závislá na koncentraci GH a navzájem se regulují skrz zpětnovazebnou smyčku (viz 4.2 GH a IGF-1 a spánek). Při vazbě IGF-1 na receptory aktivující PI3K a Akt způsobuje skrz další dráhy svalový růst (viz 3.2.1 Insulin-like Growth Factor 1 – IGF-1 a 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR). Spánková deprivace je asociovaná se sníženou hladinou IGF-1 (Chennaoui et al., 2014), což má za následek pokles procesu fosforylace Akt a syntézy svalových proteinů (H. Chen et al., 2014). Sekrece GH je primárně asociovaná s nástupem slow-wave sleep (SWS) (viz 4.2 GH a IGF-1 a spánek). Pokud je tedy spánkový cyklus narušen, je narušena i sekrece GH (Weitzman et al., 1974) a během celé noci bez spánku je jeho uvolňování pozastaveno (Brandenberger et al., 2000). Při zotavovacím spánku po noci spánkové deprivace se zvyšuje jak hladina SWS, tak hladiny GH a IGF-1 (Brandenberger et al., 2000; Chennaoui et al., 2014). Toto naznačuje, že dlouhodobá, chronická spánková deprivace bez kvalitního zotavovacího spánku může mít negativní vliv na obě tyto složky účastnící se svalové hypertrofie, což by způsobovalo pokles syntézy svalových bílkovin a celkové snížení svalové hypertrofie. Inhibici produkce IGF-1, syntézy svalových proteinů a indukci proteinové degradace způsobuje také hormon kortizol (Dattilo et al., 2011), jehož produkce se zvyšuje jako odpověď na fyziologický nebo psychický stres. Během

spánkové deprivace, což je pro organismus další ze stresových faktorů, se přes noc zvyšuje hladina kortizolu (Dattilo et al., 2011; Omisade et al., 2010; Spiegel et al., 1999; Weibel L. et al., 1995; Wright et al., 2015), což má za následek pokles svalové hypertrofie a ztrátu svalové hmoty skrz inhibici IGF-1 a proteinové syntézy.

### 5.1.3 Spánková deprivace a PI3K-Akt-mTOR dráha

PI3K-Akt-mTOR dráha je další důležitou komponentou syntézy svalových proteinů, zvýšení svalové hypertrofie a svalové síly. Aktivace této dráhy je vyvolaná vazbou IGF-1. (viz 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR). Snížením hladin IGF-1 díky spánkové deprivaci (viz 5.1.2 Spánková deprivace a GH/IGF-1) se sníží i aktivita celé dráhy PI3K-Akt-mTOR, což má za následek snížení syntézy svalových proteinů a svalové hypertrofie. Nedostatek spánku a spánková deprivace je pro organismus intenzivní stresor vedoucí ke zvýšení kyslíkových radikálů (ROS) (Birben et al., 2012; Vaccaro et al., 2020), které inhibují mTOR signalizaci (L. Chen et al., 2010; L. Zhang et al., 2009). Peroxid vodíku (patřící do skupiny ROS) inaktivuje tyrosin fosfatázu, která inhibuje PI3K a stejně tak inaktivuje protein fosfatázu 2A, která inaktivuje Akt (Raman & Pervaiz, 2019; Salmeen et al., 2003). Inaktivaci těchto dvou kináz je inhibována celá dráha PI3K-Akt-mTOR, což vede k inhibici syntézy svalových proteinů a snížené svalové hypertrofii.

### 5.1.4 Spánková deprivace, testosteron a myostatin

Testosteron je androgenní hormon, který má anabolický efekt na svalovou hmotu a podporuje svalovou hypertrofii (Bhasin et al., 2001; Sinha-Hikim et al., 2002; Tuček et al., 1976). Zvýšené hladiny testosteronu pozitivně korelují se zvýšenou expresí FGF2 (fibroblast growth factor 2), což je jeden ze stimulačních modulátorů satelitních buněk, který aktivuje jejich proliferaci (Ghanim et al., 2019). Satelitní buňky jsou kmenové buňky schopné se po jejich aktivaci diferencovat a fúzovat se svalovými vlákny a tím ovlivňují růst buněk (Johnson et al., 2023; Mauro, 1961). Testosteron svou aktivitou také podporuje fosforylaci Akt a tím ovlivňuje mTOR dráhu vedoucí ke svalové hypertrofii (White et al., 2013). Další vlastností testosteronu je jeho schopnost inhibovat aktivitu myostatínu (Ghanim et al., 2019c; Kawada et al., 2006; Mandler et al., 2007), což je negativní regulátor svalového růstu (viz 3.2.3 Myostatin/Activin). Myostatin má stejně jako testosteron vliv na satelitní buňky. Na rozdíl od testosteronu, myostatin vykazuje negativní vliv na diferenciaci a aktivaci satelitních buněk, jelikož zvyšuje produkci inhibitoru Cdk2 (cyklin dependentní kinázy 2), která je zásadní v buněčném cyklu (konkrétněji v přechodu buňky do S fáze buněčného dělení) (Lundberg & Weinberg, 1999; McCroskery et al., 2003; Mohan & Asakura, 2017; Taylor et al., 2001; Thomas et al., 2000).

Spánková deprivace má za následek snížení hladiny testosteronu (Leproult, 2011; Su et al., 2021). Snížení hladiny testosteronu koreluje se sníženou hladinou IGF-1 a fosforylací Akt a tím ovlivňuje mTOR signální dráhu (Basualto-Alarcon et al., 2013; White et al., 2013) (viz výše). Navíc snížená hladina testosteronu zvyšuje expresi transkripčního z rodiny FOXO, který svou aktivitou

podporuje proteinovou degradaci na základě ubiquitinace (viz 3.2.2 PI3K-Akt-mTOR) (White et al., 2013). Také hladina myostatinu je ovlivněna sníženou hladinou testosteronu. Pokud je nedostatkem spánku snížena hladina testosteronu, má to za následek sníženou inhibici myostatinu a potenciální zvýšení svalové degradace, pokles svalové hmoty a svalovou atrofii.

## 6 Závěr

Tato bakalářská práce shrnuje pozitivní vliv spánku na svalovou hypertrofii a rozebírá všechny základní procesy s nimi spojené. Závěrem se snaží poukázat na negativní dopad spánkové deprivace na růst svalů.

Spánek má na proces svalové hypertrofie významný vliv primárně díky ovlivnění signálních drah se svalovou hypertrofií souvisejících. Kosterní svalstvo je regulováno geny, které se řídí cirkadiánními mechanismy a cirkadiánně řízenými geny. Mezi takovéto geny patří *Bmal1*, *Per2* a *Cry2*, což jsou základní hodinové geny. Patří sem i cirkadiánně řízené svalově specifické geny *MyoD1*, *MuRF1* a jiné. *MyoD1* reguluje diferenciaci svalových buněk, myogenezi, zachování svalové hmoty atd. Jeho exprese je nejvyšší v noci během spánku.

Spánek ovlivňuje i dráhu mTOR (dráha vedoucí mimo jiné k syntéze proteinů), která je silně propojena s metabolismem glukózy a insulinové signalizace, primárně skrz insulin, který funguje jako jeden z aktivátorů této dráhy. Melatonin, hormon vyplavovaný jako signál pro tělo, aby se připravovalo na spánek, dokáže zlepšovat inzulinovou senzitivitu, což by mohlo vést k zvýšení aktivity mTOR dráhy a následnému zvýšení syntézy proteinů. Dalším aktivátorem mTOR dráhy je také IGF-1, jehož syntéza je stimulována díky GH. Syntéze GH je zvýšena během spánku. Oba tyto hormony jsou primárně syntetizovány během spánku, a to ovlivňuje i syntézu bílkovin a svalovou hypertrofii díky aktivaci mTOR dráhy. Melatonin kromě zlepšení insulinové senzitivity zachycuje volné radikály a má antioxidační vlastnosti. Také zlepšuje stav svalových mitochondrií, které fungují jako zásobárna energie v těle, která je poté použita k motorické a silové aktivitě svalu, což jsou také další aspekty svalové hypertrofie.

Nedostatek spánku, tedy spánková deprivace má negativní dopad na svalovou hypertrofii a může se projevit i svalovou atrofií. Snížená doba spánku je spojena se sníženou syntézou svalových proteinů, jelikož snižuje syntézu hormonů spojených se zvyšováním procesu svalové hypertrofie, jako je například testosteron. Testosteron stimuluje proliferaci satelitních buněk, které fúzí se svalovými buňkami a tím ovlivňují jejich růst. Dále testosteron podporuje fosforylaci Akt kinázy, která se účastní signální dráhy mTOR a tím zvyšuje syntézu proteinů. Testosteron také inhibuje aktivitu myostatinu, což je negativní regulátor svalového růstu, čímž se zvyšuje proteinová degradace a svalová atrofie.

Během spánkové deprivace je narušena nebo pozastavena také syntéza GH a s ním souvisejícího IGF-1, což vede k celkovému poklesu aktivity dráhy PI3K-Akt-mTOR a snížení syntézy svalových proteinů. Při nedostatku spánku se také zvyšuje hladina kortizolu, který inhibuje produkci IGF-1, a také peroxidu vodíku, který skrz tyrosin fosfatázu a protein fosfatázu 2A inaktivuje PI3K a Akt, čímž také inhibuje mTOR kaskádu a syntézu bílkovin.

Spánková deprivace má vliv i na expresi hodinových a dalších genů. Způsobuje pokles, zpoždění nebo úplné pozastavení exprese hodinových genů *Per1/2*, *Cry1*, *Bmal1* a *Clock*, které se také účastní regulace insulinové dráhy a mohou způsobovat insulinovou rezistenci, což negativně ovlivňuje svalovou

hypertrofii. Spánkovou deprivací se také snižuje exprese *MyoD1*, který je rovněž spojen s procesem svalové hypertrofie.

Téma spánku se v této práci probírá velmi okrajově a celý jeho proces je shrnut do několika základních bodů. Spánek i téma cirkadiálních rytmů je velmi rozsáhlá, komplexní oblast a její celkové shrnutí by bylo velmi obtížné na zpracování. Z tohoto důvodu se text věnuje pouze základním tématům, která určitým způsobem souvisejí s procesem svalové hypertrofie.

Tato práce a všechna probíraná témata se primárně zaměřují na problematiku svalové hypertrofie z pohledu molekulárního a fyziologického. Proces svalové hypertrofie je velice komplexní a zahrnuje mnoho dalších faktorů, které ji ovlivňují, jako je například optimální pohyb, silový trénink, kvalitní a dostatečná strava, suplementace apod. Tyto všechny aspekty jsou z obsahu práce vynechány, přestože jsou pro celý proces svalové hypertrofie esenciální a bez nich by se jí nedalo docílit.

V rámci tématu spánkové deprivace se práce věnuje pouze z velké části tématům, která byla doposud v rámci zadané problematiky zmíněna a nevěnuje se jiným tématům, která spánková deprivace negativně ovlivňuje.

Navíc se tato bakalářská práce také cíleně věnuje pouze a jenom procesu svalové hypertrofie a nevěnuje pozornost dalším procesům, které jsou spánkem ovlivněny. V souvislosti s problematikou svalové hypertrofie se často mluví i o celkové tělesné rekonpozici a procentu tukové tkáně, na které má spánek také velice zásadní vliv. Tato témata však nejsou v textu práce rozebírána.

## 7 Přehled použité literatury

- Abrams, R. M. (2015). Sleep Deprivation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(3), 493–506. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.05.013>
- Agorastos, A., & Olf, M. (2021). Sleep, circadian system and traumatic stress. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1956746>
- Al-Abri, M. A., Al-Yaarubi, S., & Said, E. A. (2023). Circadian Rhythm, Sleep, and Immune Response and the Fight against COVID-19. *Oman Medical Journal*, 38(2), e477–e477. <https://doi.org/10.5001/omj.2023.38>
- Ali, W., Gao, G., & Bakris, G. L. (2020). Improved Sleep Quality Improves Blood Pressure Control among Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *American Journal of Nephrology*, 51(3), 249–254. <https://doi.org/10.1159/000505895>
- al-Rashida, M., & Iqbal, J. (2014). Therapeutic Potentials of Ecto-Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase, Ecto-Nucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase, Ecto-5'-Nucleotidase, and Alkaline Phosphatase Inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 34(4), 703–743. <https://doi.org/10.1002/med.21302>
- Andrews, J. L., Zhang, X., McCarthy, J. J., McDearmon, E. L., Hornberger, T. A., Russell, B., Campbell, K. S., Arbogast, S., Reid, M. B., Walker, J. R., Hogenesch, J. B., Takahashi, J. S., & Esser, K. A. (2010). CLOCK and BMAL1 regulate *MyoD* and are necessary for maintenance of skeletal muscle phenotype and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(44), 19090–19095. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014523107>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, 118(3062), 273–274. <https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>
- Assefa, S. Z., Diaz-Abad, M., Wickwire, E. M., & Scharf, S. M. (2015). The functions of sleep. In *AIMS Neuroscience* (Vol. 2, Issue 3, pp. 155–171). AIMS Press. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2015.3.155>
- Axelrod, J., & Weissbach, H. (1960). Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin. *Science*, 131(3409), 1312–1312. <https://doi.org/10.1126/science.131.3409.1312>
- Axelsson, J., Ingre, M., Åkerstedt, T., & Holmbäck, U. (2005). Effects of Acutely Displaced Sleep on Testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4530–4535. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0520>
- BaHammam, A. S., & Pirzada, A. (2023). Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism—A Narrative Review. *Clocks & Sleep*, 5(3), 507–535. <https://doi.org/10.3390/clockssleep5030034>
- Baker, F. C., Siboz, F., & Fuller, A. (2020). Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle. *Temperature*, 7(3), 226–262. <https://doi.org/10.1080/23328940.2020.1735927>
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., Schütz, G., & Schibler, U. (2000). Resetting of Circadian Time in Peripheral Tissues by Glucocorticoid Signaling. *Science*, 289(5488), 2344–2347. <https://doi.org/10.1126/science.289.5488.2344>
- Bamberger, C., Schäfer, A., Antsiferova, M., Tychsen, B., Pankow, S., Müller, M., Rülcke, T., Paus, R., & Werner, S. (2005). Activin Controls Skin Morphogenesis and Wound Repair Predominantly

- via Stromal Cells and in a Concentration-Dependent Manner via Keratinocytes. *The American Journal of Pathology*, 167(3), 733–747. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62047-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62047-0)
- Banie, A. P., & Nicholls, D. G. (1993). Adenosine A<sub>1</sub> Receptor Inhibition of Glutamate Exocytosis and Protein Kinase C-Mediated Decoupling. *Journal of Neurochemistry*, 60(3), 1081–1086. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03257.x>
- Bárány, M. (1967). ATPase Activity of Myosin Correlated with Speed of Muscle Shortening. *The Journal of General Physiology*, 50(6), 197–218. <https://doi.org/10.1085/jgp.50.6.197>
- Baron, A. D., Brechtel, G., Wallace, P., & Edelman, S. V. (1988). Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 255(6), E769–E774. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1988.255.6.E769>
- Barrett, J., Lack, L., & Morris, M. (1993). The sleep-evoked decrease of body temperature. *Sleep*, 16(2), 93–99.
- Baskin, K. K., Winders, B. R., & Olson, E. N. (2015). Muscle as a “Mediator” of Systemic Metabolism. *Cell Metabolism*, 21(2), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.021>
- Basualto-Alarcon, C., Jorquera, G., Altamirano, F., Jaimovich, E., & Estrada, M. (2013). Testosterone Signals through mTOR and Androgen Receptor to Induce Muscle Hypertrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45(9), 1712–1720. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31828cf5f3>
- Beersma, D. G. M. (1998). Models of human sleep regulation. *Sleep Medicine Reviews*, 2(1), 31–43. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(98\)90052-1](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(98)90052-1)
- Bentzinger, C. F., Wang, Y. X., & Rudnicki, M. A. (2012). Building Muscle: Molecular Regulation of Myogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(2), a008342–a008342. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008342>
- Bergel, A., Deffieux, T., Demené, C., Tanter, M., & Cohen, I. (2018). Local hippocampal fast gamma rhythms precede brain-wide hyperemic patterns during spontaneous rodent REM sleep. *Nature Communications*, 9(1), 5364. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07752-3>
- Bernard, D. J., & Tran, S. (2013). Mechanisms of Activin-Stimulated FSH Synthesis: The Story of a Pig and a FOX1. *Biology of Reproduction*, 88(3). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.107797>
- Berson, D. (2003). Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*, 26(6), 314–320. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00130-9)
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science*, 295(5557), 1070–1073. <https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Bhasin, S., Woodhouse, L., Casaburi, R., Singh, A. B., Bhasin, D., Berman, N., Chen, X., Yarasheski, K. E., Magliano, L., Dzekov, C., Dzekov, J., Bross, R., Phillips, J., Sinha-Hikim, I., Shen, R., & Storer, T. W. (2001). Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 281(6), E1172–E1181. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Blanco-Centurion, C., Xu, M., Murillo-Rodriguez, E., Gerashchenko, D., Shiromani, A. M., Salin-Pascual, R. J., Hof, P. R., & Shiromani, P. J. (2006). Adenosine and Sleep Homeostasis in the



- Basal Forebrain. *The Journal of Neuroscience*, 26(31), 8092–8100.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2181-06.2006>
- Borbely, A. A. (n.d.). *Human Neurobiol(P982) 1: 195-204 Human Neuobiology A Two Process Model of Sleep Regulation*.
- Borbely, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Borea, P. A., Gessi, S., Merighi, S., & Varani, K. (2016). Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(6), 419–434. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>
- Bottinelli, R., & Reggiani, C. (2000). Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 73(2–4), 195–262.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(00\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(00)00006-7)
- Brandenberger, G., Gronfier, C., Chapotot, F., Simon, C., & Piquard, F. (2000). Effect of sleep deprivation on overall 24 h growth-hormone secretion. *The Lancet*, 356(9239), 1408.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02847-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02847-6)
- Braun, T. P., & Marks, D. L. (2015). The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00012>
- Brown, S. A., Zumbrunn, G., Fleury-Olela, F., Preitner, N., & Schibler, U. (2002). Rhythms of Mammalian Body Temperature Can Sustain Peripheral Circadian Clocks. *Current Biology*, 12(18), 1574–1583. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01145-4](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01145-4)
- Brugarolas, J., Lei, K., Hurley, R. L., Manning, B. D., Reiling, J. H., Hafen, E., Witters, L. A., Ellisen, L. W., & Kaelin, W. G. (2004). Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex. *Genes & Development*, 18(23), 2893–2904.  
<https://doi.org/10.1101/gad.1256804>
- Brundege, J. M., & Dunwiddie, T. V. (1996). Modulation of Excitatory Synaptic Transmission by Adenosine Released from Single Hippocampal Pyramidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 16(18), 5603–5612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-18-05603.1996>
- Bubenik, G. A., Brown, G. M., Uhler, I., & Grota, L. J. (1974). Immunohistological localization of N-acetyldolealkylamines in pineal gland, retina and cerebellum. *Brain Research*, 81(2), 233–242.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90938-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90938-X)
- Burgoyne, T., Morris, E. P., & Luther, P. K. (2015). Three-Dimensional Structure of Vertebrate Muscle Z-Band: The Small-Square Lattice Z-Band in Rat Cardiac Muscle. *Journal of Molecular Biology*, 427(22), 3527–3537. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.08.018>
- Burke, R. E., Levine, D. N., Zajac, F. E., Tsairis, P., & Engel, W. K. (1971). Mammalian Motor Units: Physiological-Histochemical Correlation in Three Types in Cat Gastrocnemius. *Science*, 174(4010), 709–712. <https://doi.org/10.1126/science.174.4010.709>
- Bus, J. D., Boumans, I. J. M. M., Engel, J., te Beest, D. E., Webb, L. E., & Bokkers, E. A. M. (2023). Circadian rhythms and diurnal patterns in the feed intake behaviour of growing-finishing pigs. *Scientific Reports*, 13(1), 16021. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42612-1>
- Buxton, O. M., Pavlova, M., Reid, E. W., Wang, W., Simonson, D. C., & Adler, G. K. (2010). Sleep Restriction for 1 Week Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes*, 59(9), 2126–2133.  
<https://doi.org/10.2337/db09-0699>

- CARDINALI, D. P., & ROSNER, J. M. (1971). Retinal Localization of the Hydroxyindole-O-methyl Transferase (HIOMT) in the Rat. *Endocrinology*, *89*(1), 301–303. <https://doi.org/10.1210/endo-89-1-301>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1981). Cumulative Effects of Sleep Restriction on Daytime Sleepiness. *Psychophysiology*, *18*(2), 107–113. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02921.x>
- Cedernaes, J., Osler, M. E., Voisin, S., Broman, J.-E., Vogel, H., Dickson, S. L., Zierath, J. R., Schiöth, H. B., & Benedict, C. (2015). Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(9), E1255–E1261. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2284>
- Chai, Y., Fang, Z., Yang, F. N., Xu, S., Deng, Y., Raine, A., Wang, J., Yu, M., Basner, M., Goel, N., Kim, J. J., Wolk, D. A., Detre, J. A., Dinges, D. F., & Rao, H. (2020). Two nights of recovery sleep restores hippocampal connectivity but not episodic memory after total sleep deprivation. *Scientific Reports*, *10*(1), 8774. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65086-x>
- Chang, S., Yoshihara, T., Machida, S., & Naito, H. (2017). Circadian rhythm of intracellular protein synthesis signaling in rat cardiac and skeletal muscles. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *9*, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.005>
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(2), S3–S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
- Charbonnier, S., Zoubek, L., Lesecq, S., & Chapotot, F. (2011). Self-evaluated automatic classifier as a decision-support tool for sleep/wake staging. *Computers in Biology and Medicine*, *41*(6), 380–389. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.04.001>
- Chen, A., Zhu, J., Lin, Q., & Liu, W. (2022). A Comparative Study of Forehead Temperature and Core Body Temperature under Varying Ambient Temperature Conditions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(23), 15883. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315883>
- Chen, H., Zhao, Z., Zheng, J., Chen, X., Zou, J., Shi, Y., & Liu, Z. (2014). The effect of IGF-1 on symptoms of sleep deprivation in a rat model of inflammatory heart disease and metabolic syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *446*(4), 843–849. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.123>
- Chen, K.-S., Xu, M., Zhang, Z., Chang, W.-C., Gaj, T., Schaffer, D. V., & Dan, Y. (2018). A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep. *Neuron*, *97*(5), 1168–1176.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.005>
- Chen, L., Xu, B., Liu, L., Luo, Y., Yin, J., Zhou, H., Chen, W., Shen, T., Han, X., & Huang, S. (2010). Hydrogen peroxide inhibits mTOR signaling by activation of AMPK $\alpha$  leading to apoptosis of neuronal cells. *Laboratory Investigation*, *90*(5), 762–773. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.36>
- Chen, W., Tu, Y., Cai, P., Wang, L., Zhou, Y., Liu, S., Huang, Y., Zhang, S., Gu, X., Yi, W., & Shan, T. (2023). Melatonin supplementation promotes muscle fiber hypertrophy and regulates lipid metabolism of skeletal muscle in weaned piglets. *Journal of Animal Science*, *101*. <https://doi.org/10.1093/jas/skad256>
- Chennaoui, M., Drogou, C., Sauvet, F., Gomez-Merino, D., Scofield, D. E., & Nindl, B. C. (2014). Effect of acute sleep deprivation and recovery on Insulin-like Growth Factor-I responses and

- inflammatory gene expression in healthy men. *European Cytokine Network*, 25(3), 52–57.  
<https://doi.org/10.1684/ecn.2014.0356>
- Cho, C.-H., Woo, J. S., Perez, C. F., & Lee, E. H. (2017). A focus on extracellular Ca<sup>2+</sup> entry into skeletal muscle. *Experimental & Molecular Medicine*, 49(9), e378–e378.  
<https://doi.org/10.1038/emm.2017.208>
- Choi, J., Costa, M. L., Mermelstein, C. S., Chagas, C., Holtzer, S., & Holtzer, H. (1990). MyoD converts primary dermal fibroblasts, chondroblasts, smooth muscle, and retinal pigmented epithelial cells into striated mononucleated myoblasts and multinucleated myotubes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(20), 7988–7992.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.87.20.7988>
- Chokroverty, S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. In *Indian J Med Res* (Vol. 131).  
<http://journals.lww.com/ijmr>
- Cirelli, C., Gutierrez, C. M., & Tononi, G. (2004). Extensive and Divergent Effects of Sleep and Wakefulness on Brain Gene Expression. *Neuron*, 41(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00814-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00814-6)
- Clotman, F., & Lemaigre, F. P. (2006). Control of Hepatic Differentiation by Activin/TGF&beta; Signaling. *Cell Cycle*, 5(2), 168–171. <https://doi.org/10.4161/cc.5.2.2341>
- Coleman, M. E., DeMayo, F., Yin, K. C., Lee, H. M., Geske, R., Montgomery, C., & Schwartz, R. J. (1995). Myogenic Vector Expression of Insulin-like Growth Factor I Stimulates Muscle Cell Differentiation and Myofiber Hypertrophy in Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 270(20), 12109–12116. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.20.12109>
- Contreras-Alcantara, S., Baba, K., & Tosini, G. (2010). Removal of Melatonin Receptor Type 1 Induces Insulin Resistance in the Mouse. *Obesity*, 18(9), 1861–1863.  
<https://doi.org/10.1038/oby.2010.24>
- Corradetti, M. N., Inoki, K., & Guan, K.-L. (2005). The Stress-induced Proteins RTP801 and RTP801L Are Negative Regulators of the Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 280(11), 9769–9772. <https://doi.org/10.1074/jbc.C400557200>
- Cousins, J. N., Sasmita, K., & Chee, M. W. L. (2018). Memory encoding is impaired after multiple nights of partial sleep restriction. *Journal of Sleep Research*, 27(1), 138–145.  
<https://doi.org/10.1111/jsr.12578>
- Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., Ronda, J. M., Silva, E. J., Allan, J. S., Emens, J. S., Dijk, D.-J., & Kronauer, R. E. (1999). Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science*, 284(5423), 2177–2181. <https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>
- Daan, S., & Pittendrigh, C. S. (1976). A Functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of Comparative Physiology ? A*, 106(3), 253–266.  
<https://doi.org/10.1007/BF01417857>
- Dalise, S., Azzollini, V., & Chisari, C. (2020). Brain and Muscle: How Central Nervous System Disorders Can Modify the Skeletal Muscle. *Diagnostics*, 10(12), 1047.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10121047>
- Dattilo, M., Antunes, H. K. M., Medeiros, A., Mônico Neto, M., Souza, H. S., Tufik, S., & de Mello, M. T. (2011). Sleep and muscle recovery: Endocrinological and molecular basis for a new and

- promising hypothesis. *Medical Hypotheses*, 77(2), 220–222.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.017>
- Daughaday, W. H. (2000). Growth hormone axis overview - somatomedin hypothesis. *Pediatric Nephrology*, 14(7), 537–540. <https://doi.org/10.1007/s004670000334>
- Davidson, J. R., Moldofsky, H., & Lue, F. A. (1991). Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 16(2), 96–102.
- Davis, R. L., Weintraub, H., & Lassar, A. B. (1987). Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell*, 51(6), 987–1000. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90585-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90585-X)
- Dawson, D., & Encel, N. (1993). Melatonin and sleep in humans. In *Journal of Pineal Research* (Vol. 15, Issue 1, pp. 1–12). <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1993.tb00503.x>
- DeVol, D. L., Rotwein, P., Sadow, J. L., Novakofski, J., & Bechtel, P. J. (1990). Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 259(1), E89–E95.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.259.1.E89>
- Didikoglu, A., Mohammadian, N., Johnson, S., van Tongeren, M., Wright, P., Casson, A. J., Brown, T. M., & Lucas, R. J. (2023). Associations between light exposure and sleep timing and sleepiness while awake in a sample of UK adults in everyday life. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(42). <https://doi.org/10.1073/pnas.2301608120>
- Dong, H., & Tsai, S.-Y. (2023). Mitochondrial Properties in Skeletal Muscle Fiber. *Cells*, 12(17), 2183. <https://doi.org/10.3390/cells12172183>
- Dreizen, P., Herman, L., & Berger, J. E. (1984). *Structural Studies of Glycerinated Skeletal Muscle. I. A-Band Length and Cross-Bridge Period in ATP-Contracted Fibers* (pp. 135–155).  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4703-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4703-3_12)
- Dyar, K. A., Ciciliot, S., Wright, L. E., Biensø, R. S., Tagliazucchi, G. M., Patel, V. R., Forcato, M., Paz, M. I. P., Gudiksen, A., Solagna, F., Albiero, M., Moretti, I., Eckel-Mahan, K. L., Baldi, P., Sassone-Corsi, P., Rizzuto, R., Biciato, S., Pilegaard, H., Blaauw, B., & Schiaffino, S. (2014). Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Molecular Metabolism*, 3(1), 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.10.005>
- Dzierzewski, J. M., Donovan, E. K., Kay, D. B., Sannes, T. S., & Bradbrook, K. E. (2020). Sleep Inconsistency and Markers of Inflammation. *Frontiers in Neurology*, 11.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01042>
- Ebling, F. J. P. (1996). The role of glutamate in the photic regulation of the suprachiasmatic nucleus. *Progress in Neurobiology*, 50(2–3), 109–132. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00032-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00032-9)
- Edinger, A. L., & Thompson, C. B. (2002). Akt Maintains Cell Size and Survival by Increasing mTOR-dependent Nutrient Uptake. *Molecular Biology of the Cell*, 13(7), 2276–2288.  
<https://doi.org/10.1091/mbc.01-12-0584>
- Favero, G., Bonomini, F., Franco, C., & Rezzani, R. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>
- Favero, G., Trapletti, V., Bonomini, F., Stacchiotti, A., Lavazza, A., Rodella, L., & Rezzani, R. (2017). Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1389. <https://doi.org/10.3390/ijms18071389>

- Feld, G. B., Weis, P. P., & Born, J. (2016). The Limited Capacity of Sleep-Dependent Memory Consolidation. *Frontiers in Psychology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01368>
- Feng, C.-Y., & von Bartheld, C. S. (2011). Expression of insulin-like growth factor 1 isoforms in the rabbit oculomotor system. *Growth Hormone & IGF Research*, 21(4), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2011.06.001>
- Fernandes, P., Pereira, L. de M., Horta, N. A. C., Cardoso, T. S. R., Coimbra, C. C., Szawka, R. E., Pereira, G. S., & Poletini, M. O. (2021). Social interaction masking contributes to changes in the activity of the suprachiasmatic nucleus and impacts on circadian rhythms. *Physiology & Behavior*, 237, 113420. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113420>
- Fink, J., Schoenfeld, B. J., & Nakazato, K. (2018). The role of hormones in muscle hypertrophy. *The Physician and Sportsmedicine*, 46(1), 129–134. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1406778>
- Florini, J. R. (1987). Hormonal control of muscle growth. *Muscle & Nerve*, 10(7), 577–598. <https://doi.org/10.1002/mus.880100702>
- Florini, J. R., & Magri, K. A. (1989). Effects of growth factors on myogenic differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 256(4), C701–C711. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1989.256.4.C701>
- Froy, O. (2011). Circadian Rhythms, Aging, and Life Span in Mammals. *Physiology*, 26(4), 225–235. <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2011>
- Gallego-Colon, E., Sampson, R. D., Sattler, S., Schneider, M. D., Rosenthal, N., & Tonkin, J. (2015). Cardiac-Restricted IGF-1Ea Overexpression Reduces the Early Accumulation of Inflammatory Myeloid Cells and Mediates Expression of Extracellular Matrix Remodelling Genes after Myocardial Infarction. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/484357>
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism. *Science*, 280(5369), 1564–1569. <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>
- Ghanim, H., Dhindsa, S., Batra, M., Green, K., Abuaysheh, S., Kuhadiya, N. D., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2019a). Effect of Testosterone on FGF2, MRF4, and Myostatin in Hypogonadotropic Hypogonadism: Relevance to Muscle Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2094–2102. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01832>
- Ghanim, H., Dhindsa, S., Batra, M., Green, K., Abuaysheh, S., Kuhadiya, N. D., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2019b). Effect of Testosterone on FGF2, MRF4, and Myostatin in Hypogonadotropic Hypogonadism: Relevance to Muscle Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2094–2102. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01832>
- Ghanim, H., Dhindsa, S., Batra, M., Green, K., Abuaysheh, S., Kuhadiya, N. D., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2019c). Effect of Testosterone on FGF2, MRF4, and Myostatin in Hypogonadotropic Hypogonadism: Relevance to Muscle Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2094–2102. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01832>
- Gillberg, M., & Åkerstedt, T. (1982). Hody Temperature and Sleep at Different Times of Day. *Sleep*, 5(4), 378–388. <https://doi.org/10.1093/sleep/5.4.378>
- Gillies, A. R., & Lieber, R. L. (2011). Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle & Nerve*, 44(3), 318–331. <https://doi.org/10.1002/mus.22094>

- Glass, D. J. (2005). Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(10), 1974–1984. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2005.04.018>
- GOLDSPINK, G. (1999). Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *Journal of Anatomy*, 194(3), 323–334. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1999.19430323.x>
- Goldspink, G. (2005). Mechanical Signals, IGF-I Gene Splicing, and Muscle Adaptation. *Physiology*, 20(4), 232–238. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2005>
- Goldspink, G., Wessner, B., Tschan, H., & Bachl, N. (2010). Growth Factors, Muscle Function, and Doping. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(1), 169–181. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.11.001>
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). *Physiology of Circadian Entrainment*. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009.-Mammalian>
- Gomes Galvani, M., Moreira Antunes, H. K., Monico-Neto, M., Yujra, V. Q., Prado, C. M., Quintana, H. T., de Oliveira, F., & Ribeiro, D. A. (2021). Sleep Deprivation Interferes with JAK/STAT Signaling Pathway and Myogenesis in the Masseter Muscle of Rats. *Medical Principles and Practice*, 30(3), 253–261. <https://doi.org/10.1159/000515307>
- Griggs, R. C., Kingston, W., Jozefowicz, R. F., Herr, B. E., Forbes, G., & Halliday, D. (1989). Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*, 66(1), 498–503. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.1.498>
- Gruen, M., & Gautel, M. (1999). Mutations in  $\beta$ -myosin S2 that cause familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) abolish the interaction with the regulatory domain of myosin-binding protein-C 1 1 Edited by J. Karn. *Journal of Molecular Biology*, 286(3), 933–949. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2522>
- Guertin, D. A., Stevens, D. M., Thoreen, C. C., Burds, A. A., Kalaany, N. Y., Moffat, J., Brown, M., Fitzgerald, K. J., & Sabatini, D. M. (2006). Ablation in Mice of the mTORC Components raptor, rictor, or mLST8 Reveals that mTORC2 Is Required for Signaling to Akt-FOXO and PKC $\alpha$ , but Not S6K1. *Developmental Cell*, 11(6), 859–871. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.10.007>
- Guzzetti, J. R., & Banks, S. (2023). Dynamics of recovery sleep from chronic sleep restriction. *SLEEP Advances*, 4(1). <https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpac044>
- Ha, E., Yim, S., Chung, J., Yoon, K., Kang, I., Cho, Y. H., & Baik, H. H. (2006). Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C murine skeletal muscle cells. *Journal of Pineal Research*, 41(1), 67–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00334.x>
- Haltenhof, T., Kotte, A., De Bortoli, F., Schiefer, S., Meinke, S., Emmerichs, A.-K., Petermann, K. K., Timmermann, B., Imhof, P., Franz, A., Loll, B., Wahl, M. C., Preußner, M., & Heyd, F. (2020). A Conserved Kinase-Based Body-Temperature Sensor Globally Controls Alternative Splicing and Gene Expression. *Molecular Cell*, 78(1), 57-69.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.01.028>
- Hannibal, J. (2002). Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 73–88. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0574-3>
- Hannibal, J., Christiansen, A. T., Heegaard, S., Fahrenkrug, J., & Kiilgaard, J. F. (2017). Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *Journal of Comparative Neurology*, 525(8), 1934–1961. <https://doi.org/10.1002/cne.24181>

- Hanson, J., & Lowy, J. (1963). The structure of F-actin and of actin filaments isolated from muscle. *Journal of Molecular Biology*, 6(1), 46-55. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(63\)80081-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(63)80081-9)
- Hara, K., Yonezawa, K., Weng, Q.-P., Kozlowski, M. T., Belham, C., & Avruch, J. (1998). Amino Acid Sufficiency and mTOR Regulate p70 S6 Kinase and eIF-4E BP1 through a Common Effector Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 273(23), 14484-14494. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.23.14484>
- Harding, C., Pompei, F., Bordonaro, S. F., McGillicuddy, D. C., Burmistrov, D., & Sanchez, L. D. (2019). The daily, weekly, and seasonal cycles of body temperature analyzed at large scale. *Chronobiology International*, 36(12), 1646-1657. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1663863>
- Harding, E. C., Franks, N. P., & Wisden, W. (2019). The temperature dependence of sleep. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 13, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00336>
- Harding, E. C., Franks, N. P., & Wisden, W. (2020). Sleep and thermoregulation. *Current Opinion in Physiology*.
- Hartman, M. L., Veldhuis, J. D., & Thorner, M. O. (1993). Normal Control of Growth Hormone Secretion. *Hormone Research*, 40(1-3), 37-47. <https://doi.org/10.1159/000183766>
- Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K.-W. (2002). Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science*, 295(5557), 1065-1070. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- Hendricks, J. C., Finn, S. M., Panckeri, K. A., Chavkin, J., Williams, J. A., Sehgal, A., & Pack, A. I. (2000). Rest in Drosophila Is a Sleep-like State. *Neuron*, 25(1), 129-138. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80877-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80877-6)
- Hennecke, E., Lange, D., Steenbergen, F., Fronczek-Poncelet, J., Elmenhorst, D., Bauer, A., Aeschbach, D., & Elmenhorst, E. (2021). Adverse interaction effects of chronic and acute sleep deficits on spatial working memory but not on verbal working memory or declarative memory. *Journal of Sleep Research*, 30(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13225>
- Heo, J., Yoon, D. W., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., & Kim, N. H. (2018a). Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *Journal of Pineal Research*, 65(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12493>
- Heo, J., Yoon, D. W., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., & Kim, N. H. (2018b). Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *Journal of Pineal Research*, 65(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12493>
- Herxheimer, A. (2014). Jet lag. *BMJ Clinical Evidence*, 2014.
- Hibaoui, Y., Reutenauer-Patte, J., Patthey-Vuadens, O., Ruegg, U. T., & Dorchies, O. M. (2011). Melatonin improves muscle function of the dystrophic mdx5Cv mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pineal Research*, 51(2), 163-171. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00871.x>
- Hill, J. J., Qiu, Y., Hewick, R. M., & Wolfman, N. M. (2003). Regulation of Myostatin in Vivo by Growth and Differentiation Factor-Associated Serum Protein-1: A Novel Protein with Protease

- Inhibitor and Follistatin Domains. *Molecular Endocrinology*, 17(6), 1144–1154.  
<https://doi.org/10.1210/me.2002-0366>
- Hirshkowitz, M. (2004). Normal human sleep: an overview. *Medical Clinics of North America*, 88(3), 551–565. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.01.001>
- Hodge, B. A., Zhang, X., Gutierrez-Monreal, M. A., Cao, Y., Hammers, D. W., Yao, Z., Wolff, C. A., Du, P., Kemler, D., Judge, A. R., & Esser, K. A. (2019). MYOD1 functions as a clock amplifier as well as a critical co-factor for downstream circadian gene expression in muscle. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.43017>
- Hoekstra, M. M., Emmenegger, Y., Hubbard, J., & Franken, P. (2019). Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) adjusts clock-gene expression and REM-sleep recovery following sleep deprivation. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.43400>
- HONDA, Y., TAKAHASHI, K., TAKAHASHI, S., AZUMI, K., IRIE, M., SAKUMA, M., TSUSHIMA, T., & SHIZUME, K. (1969). Growth Hormone Secretion During Nocturnal Sleep in Normal Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(1), 20–29. <https://doi.org/10.1210/jcem-29-1-20>
- Hysing, M., Pallesen, S., Stormark, K. M., Jakobsen, R., Lundervold, A. J., & Sivertsen, B. (2015). Sleep and use of electronic devices in adolescence: results from a large population-based study. *BMJ Open*, 5(1), e006748–e006748. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006748>
- Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, 50(3), 184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
- Ihlemann, J., Ploug, T., Hellsten, Y., & Galbo, H. (2000). Effect of stimulation frequency on contraction-induced glucose transport in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 279(4), E862–E867. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.4.E862>
- Inagaki, T. K., & Human, L. J. (2020). Physical and social warmth: Warmer daily body temperature is associated with greater feelings of social connection. *Emotion*, 20(6), 1093–1097. <https://doi.org/10.1037/emo0000618>
- Inoki, K., Li, Y., Zhu, T., Wu, J., & Guan, K.-L. (2002). TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nature Cell Biology*, 4(9), 648–657. <https://doi.org/10.1038/ncb839>
- Jabre, S., Hleihel, W., & Coirault, C. (2021). Nuclear Mechanotransduction in Skeletal Muscle. *Cells*, 10(2), 318. <https://doi.org/10.3390/cells10020318>
- Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M. A., Hall, A., & Hall, M. N. (2004). Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nature Cell Biology*, 6(11), 1122–1128. <https://doi.org/10.1038/ncb1183>
- Jackisch, R., Strittmatter, H., Kasakov, L., & Hertting, G. (1984). Endogenous adenosine as a modulator of hippocampal acetylcholine release. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327(4), 319–325. <https://doi.org/10.1007/BF00506243>
- Jacobi, D., Liu, S., Burkewitz, K., Kory, N., Knudsen, N. H., Alexander, R. K., Unluturk, U., Li, X., Kong, X., Hyde, A. L., Gangl, M. R., Mair, W. B., & Lee, C.-H. (2015). Hepatic Bmal1 Regulates Rhythmic Mitochondrial Dynamics and Promotes Metabolic Fitness. *Cell Metabolism*, 22(4), 709–720. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.006>



- James, F. O., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2007). Circadian Rhythms of Melatonin, Cortisol, and Clock Gene Expression During Simulated Night Shift Work. *Sleep*, *30*(11), 1427–1436. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1427>
- Janse van Rensburg, D. C., Jansen van Rensburg, A., Fowler, P., Fullagar, H., Stevens, D., Halson, S., Bender, A., Vincent, G., Claassen-Smithers, A., Dunican, I., Roach, G. D., Sargent, C., Lastella, M., & Cronje, T. (2020). How to manage travel fatigue and jet lag in athletes? . *British Journal of Sports Medicine*, *54*(16), 960–968. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101635>
- Jiao YY, Lee TM, & Rusak B. (1999). Photic responses of suprachiasmatic area neurons in diurnal degus (Octodon degus) and nocturnal rats (Rattus norvegicus). *Brain Res* *817*: 93–103.
- Johnson, A. L., Kamal, M., & Parise, G. (2023). The Role of Supporting Cell Populations in Satellite Cell Mediated Muscle Repair. *Cells*, *12*(15), 1968. <https://doi.org/10.3390/cells12151968>
- Jung, C. M., Melanson, E. L., Frydendall, E. J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P. (2011). Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *The Journal of Physiology*, *589*(1), 235–244. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.197517>
- Kabsch, W., Mannherz, H. G., Suck, D., Pai, E. F., & Holmes, K. C. (1990). Atomic structure of the actin: DNase I complex. *Nature*, *347*(6288), 37–44. <https://doi.org/10.1038/347037a0>
- Kantermann, T., Juda, M., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2007). The Human Circadian Clock's Seasonal Adjustment Is Disrupted by Daylight Saving Time. *Current Biology*, *17*(22), 1996–2000. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.025>
- Katerji, M., Filippova, M., & Duerksen-Hughes, P. (2019). Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 1–29. <https://doi.org/10.1155/2019/1279250>
- Kavčič, P., Rojc, B., Dolenc-Grošelj, L., Claustrat, B., Fujs, K., & Poljak, M. (2011). The impact of sleep deprivation and nighttime light exposure on clock gene expression in humans. *Croatian Medical Journal*, *52*(5), 594–603. <https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.594>
- Kawada, S., Okuno, M., & Ishii, N. (2006). Testosterone Causes Decrease in the Content of Skeletal Muscle Myostatin. *International Journal of Sport and Health Science*, *4*, 44–48. <https://doi.org/10.5432/ijshs.4.44>
- Kayali, A. G., Young, V. R., & Goodman, M. N. (1987). Sensitivity of myofibrillar proteins to glucocorticoid-induced muscle proteolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *252*(5), E621–E626. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1987.252.5.E621>
- Khan, A. W., Farooq, M., Hwang, M.-J., Haseeb, M., & Choi, S. (2023). Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(9), 7960. <https://doi.org/10.3390/ijms24097960>
- Killgore, W. D. S., Killgore, D. B., Day, L. M., Li, C., Kamimori, G. H., & Balkin, T. J. (2007). The Effects of 53 Hours of Sleep Deprivation on Moral Judgment. *Sleep*, *30*(3), 345–352. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.345>
- Kleitman, N. (1949). Biological Rhythms and Cycles. *Physiological Reviews*, *29*(1), 1–30. <https://doi.org/10.1152/physrev.1949.29.1.1>
- Klerman, E. B., Dijk, D. J., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (1996). Simulations of light effects on the human circadian pacemaker: implications for assessment of intrinsic period. *American*

- Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 270(1), R271–R282. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.1.R271>
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (2000). Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3), R741–R748. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741>
- Krauchi, K., & Deboer, T. (2010). The interrelationship between sleep regulation and thermoregulation. In *Frontiers in Bioscience* (Vol. 15).
- Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (1999). mCRY1 and mCRY2 Are Essential Components of the Negative Limb of the Circadian Clock Feedback Loop. *Cell*, 98(2), 193–205. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81014-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81014-4)
- Lamon, S., Morabito, A., Arentson-Lantz, E., Knowles, O., Vincent, G. E., Condo, D., Alexander, S. E., Garnham, A., Paddon-Jones, D., & Aisbett, B. (2021). The effect of acute sleep deprivation on skeletal muscle protein synthesis and the hormonal environment. *Physiological Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.14814/phy2.14660>
- Lane, J. M., Qian, J., Mignot, E., Redline, S., Scheer, F. A. J. L., & Saxena, R. (2023). Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 24(1), 4–20. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00519-z>
- Lange, S., Pinotsis, N., Agarkova, I., & Ehler, E. (2020). The M-band: The underestimated part of the sarcomere. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867(3), 118440. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.02.003>
- Langley, B., Thomas, M., Bishop, A., Sharma, M., Gilmour, S., & Kambadur, R. (2002). Myostatin Inhibits Myoblast Differentiation by Down-regulating MyoD Expression. *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), 49831–49840. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204291200>
- Lee, C., Etchegaray, J.-P., Cagampang, F. R. A., Loudon, A. S. I., & Reppert, S. M. (2001). Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. *Cell*, 107(7), 855–867. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00610-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00610-9)
- Lee, S.-J., Huynh, T. V., Lee, Y.-S., Sebald, S. M., Wilcox-Adelman, S. A., Iwamori, N., Lepper, C., Matzuk, M. M., & Fan, C.-M. (2012). Role of satellite cells versus myofibers in muscle hypertrophy induced by inhibition of the myostatin/activin signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(35). <https://doi.org/10.1073/pnas.1206410109>
- Lee, S.-J., Lee, Y.-S., Zimmers, T. A., Soleimani, A., Matzuk, M. M., Tsuchida, K., Cohn, R. D., & Barton, E. R. (2010). Regulation of Muscle Mass by Follistatin and Activins. *Molecular Endocrinology*, 24(10), 1998–2008. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0127>
- Lee, S.-J., & McPherron, A. C. (2001). Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16), 9306–9311. <https://doi.org/10.1073/pnas.151270098>
- Leproult, R. (2011). Effect of 1 Week of Sleep Restriction on Testosterone Levels in Young Healthy Men. *JAMA*, 305(21), 2173. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.710>
- Leroux, A. E., Schulze, J. O., & Biondi, R. M. (2018). AGC kinases, mechanisms of regulation and innovative drug development. *Seminars in Cancer Biology*, 48, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.011>

- Li, S.-J., Cheng, W.-L., Kao, Y.-H., Chung, C.-C., Trang, N. N., & Chen, Y.-J. (2022). Melatonin Inhibits NF- $\kappa$ B/CREB/Runx2 Signaling and Alleviates Aortic Valve Calcification. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.885293>
- Li, X., Wei, J., Zhang, X., Meng, Z., & Zhu, W. (2023). Relationship between night-sleep duration and risk for depression among middle-aged and older people: A dose–response meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1085091>
- Lim, C., Nunes, E. A., Currier, B. S., McLeon, J. C., Thomas, A. C. Q., & Phillips, S. M. (2022). An Evidence-Based Narrative Review of Mechanisms of Resistance Exercise–Induced Human Skeletal Muscle Hypertrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 54(9), 1546–1559. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002929>
- Link, W. (2019). *Introduction to FOXO Biology* (pp. 1–9). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8900-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8900-3_1)
- Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*, 8(15). <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Liu, J., Zhou, B., Yan, M., Huang, R., Wang, Y., He, Z., Yang, Y., Dai, C., Wang, Y., Zhang, F., & Zhai, Q. (2016). CLOCK and BMAL1 Regulate Muscle Insulin Sensitivity via SIRT1 in Male Mice. *Endocrinology*, 157(6), 2259–2269. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2027>
- Liu, Y., Lehar, A., Rydzik, R., Chandok, H., Lee, Y.-S., Youngstrom, D. W., George, J., Matzuk, M. M., Germain-Lee, E. L., & Lee, S.-J. (2021). Local versus systemic control of bone and skeletal muscle mass by components of the transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(33). <https://doi.org/10.1073/pnas.2111401118>
- Lockley, S. W., Brainard, G. C., & Czeisler, C. A. (2003). High Sensitivity of the Human Circadian Melatonin Rhythm to Resetting by Short Wavelength Light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4502–4505. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030570>
- Loewith, R., Jacinto, E., Wullschleger, S., Lorberg, A., Cresspo, J. L., Bonenfant, D., Oppliger, W., Jenoe, P., & Hall, M. N. (2002). Two TOR Complexes, Only One of which Is Rapamycin Sensitive, Have Distinct Roles in Cell Growth Control. *Molecular Cell*, 10(3), 457–468. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00636-6](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00636-6)
- Long, X., Ortiz-Vega, S., Lin, Y., & Avruch, J. (2005). Rheb Binding to Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Is Regulated by Amino Acid Sufficiency. *Journal of Biological Chemistry*, 280(25), 23433–23436. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500169200>
- Lucas, R. J., Peirson, S. N., Berson, D. M., Brown, T. M., Cooper, H. M., Czeisler, C. A., Figueiro, M. G., Gamlin, P. D., Lockley, S. W., O’Hagan, J. B., Price, L. L. A., Provencio, I., Skene, D. J., & Brainard, G. C. (2014). Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.004>
- Luchetti, F., Canonico, B., Mannello, F., Masoni, C., D’Emilio, A., Battistelli, M., Papa, S., & Falcieri, E. (2007). Melatonin reduces early changes in intramitochondrial cardiolipin during apoptosis in U937 cell line. *Toxicology in Vitro*, 21(2), 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.08.003>
- Lundberg, A. S., & Weinberg, R. A. (1999). Control of the cell cycle and apoptosis. *European Journal of Cancer*, 35(14), 1886–1894. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00292-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00292-0)

- Lyamin, O. I., Kosenko, P. O., Korneva, S. M., Vyssotski, A. L., Mukhametov, L. M., & Siegel, J. M. (2018). Fur Seals Suppress REM Sleep for Very Long Periods without Subsequent Rebound. *Current Biology*, 28(12), 2000-2005.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.022>
- Ma, L., Teruya-Feldstein, J., Bonner, P., Bernardi, R., Franz, D. N., Witte, D., Cordon-Cardo, C., & Pandolfi, P. P. (2007). Identification of S664 TSC2 Phosphorylation as a Marker for Extracellular Signal-Regulated Kinase-Mediated mTOR Activation in Tuberous Sclerosis and Human Cancer. *Cancer Research*, 67(15), 7106–7112. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4798>
- Magnuson, B., Ekim, B., & Fingar, D. C. (2012). Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochemical Journal*, 441(1), 1–21. <https://doi.org/10.1042/BJ20110892>
- Malhotra, S., Sawhney, G., & Pandhi, P. (2004). The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *MedGenMed : Medscape General Medicine*, 6(2), 46.
- Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell*, 129(7), 1261–1274. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009>
- Manrique, C., Lastra, G., & Sowers, J. R. (2014). New insights into insulin action and resistance in the vasculature. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1311(1), 138–150. <https://doi.org/10.1111/nyas.12395>
- Matheny, R. W., & Nindl, B. C. (2011). Loss of IGF-IEa or IGF-IEb Impairs Myogenic Differentiation. *Endocrinology*, 152(5), 1923–1934. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1279>
- MAURAS, N. (1997). Growth hormone, IGF-I and growth. New views of old concepts. Modern endocrinology and diabetes series, volume 4 By Thomas J. Merimee and Zvi Laron. London, Freund, 1996, \$130 (266 pages), ISBN 965-294-092-5. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 8(6), 256–257. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(97\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(97)00054-4)
- Mauro, A. (1961). SATELLITE CELL OF SKELETAL MUSCLE FIBERS. *The Journal of Cell Biology*, 9(2), 493–495. <https://doi.org/10.1083/jcb.9.2.493>
- Mayo, J. C., Sainz, R. M., Antolín, I., Herrera, F., Martin, V., & Rodriguez, C. (2002). Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(10), 1706–1713. <https://doi.org/10.1007/PL00012498>
- McCarthy, J. J., Andrews, J. L., McDearmon, E. L., Campbell, K. S., Barber, B. K., Miller, B. H., Walker, J. R., Hogenesch, J. B., Takahashi, J. S., & Esser, K. A. (2007). Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiological Genomics*, 31(1), 86–95. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00066.2007>
- McCroskery, S., Thomas, M., Maxwell, L., Sharma, M., & Kambadur, R. (2003). Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *The Journal of Cell Biology*, 162(6), 1135–1147. <https://doi.org/10.1083/jcb.200207056>
- McFarlane, C., Hui, G. Z., Amanda, W. Z. W., Lau, H. Y., Lokireddy, S., XiaoJia, G., Mouly, V., Butler-Browne, G., Gluckman, P. D., Sharma, M., & Kambadur, R. (2011). Human myostatin negatively regulates human myoblast growth and differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 301(1), C195–C203. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00012.2011>
- McManus, E. J., Collins, B. J., Ashby, P. R., Prescott, A. R., Murray-Tait, V., Armit, L. J., Arthur, J. S. C., & Alessi, D. R. (2004). The in vivo role of PtdIns(3,4,5)P3 binding to PDK1 PH domain defined by knockin mutation. *The EMBO Journal*, 23(10), 2071–2082. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600218>

- McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S.-J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature*, 387(6628), 83–90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- McPherron, A. C., & Lee, S.-J. (2002). Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 109(5), 595–601. <https://doi.org/10.1172/JCI13562>
- Mecocci, P., Fanó, G., Fulle, S., MacGarvey, U., Shinobu, L., Polidori, M. C., Cherubini, A., Vecchiet, J., Senin, U., & Beal, M. F. (1999). Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(3–4), 303–308. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00208-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00208-1)
- Mendler, L., Baka, Z., Kovács-Simon, A., & Dux, L. (2007). Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 361(1), 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.07.023>
- Miller, K. E., Brownlow, J. A., & Gehrman, P. R. (2020). Sleep in PTSD: treatment approaches and outcomes. *Current Opinion in Psychology*, 34, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.08.017>
- Mitchell, S., Vargas, J., & Hoffmann, A. (2016). Signaling via the NF $\kappa$ B system. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 8(3), 227–241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
- Mohan, A., & Asakura, A. (2017). CDK inhibitors for muscle stem cell differentiation and self-renewal. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 6(2), 65–74. <https://doi.org/10.7600/jpfs.6.65>
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012). Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 445–462. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Moody, S. C., Whiley, P. A. F., Western, P. S., & Loveland, K. L. (2022). The Impact of Activin A on Fetal Gonocytes: Chronic Versus Acute Exposure Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.896747>
- Mota Albuquerque, P., Ribeiro Franco, C. M., & Sampaio Rocha-Filho, P. A. (2023). Assessing the impact of sleep restriction on the attention and executive functions of medical students: a prospective cohort study. *Acta Neurologica Belgica*, 123(4), 1421–1427. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02250-w>
- Moustakas, A., Souchelnytskyi, S., & Heldin, C.-H. (2001). Smad regulation in TGF- $\beta$  signal transduction. *Journal of Cell Science*, 114(24), 4359–4369. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.24.4359>
- Mrosovsky, N., & Hattar, S. (2003). Impaired Masking Responses to Light in Melanopsin-Knockout Mice. *Chronobiology International*, 20(6), 989–999. <https://doi.org/10.1081/CBI-120026043>
- Mukund, K., & Subramaniam, S. (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/wsbm.1462>
- Murgia, M., Nagaraj, N., Deshmukh, A. S., Zeiler, M., Cancellara, P., Moretti, I., Reggiani, C., Schiaffino, S., & Mann, M. (2015). Single muscle fiber proteomics reveals unexpected mitochondrial specialization. *EMBO Reports*, 16(3), 387–395. <https://doi.org/10.15252/embr.201439757>

- Murgia, M., Nogara, L., Baraldo, M., Reggiani, C., Mann, M., & Schiaffino, S. (2021). Protein profile of fiber types in human skeletal muscle: a single-fiber proteomics study. *Skeletal Muscle*, *11*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13395-021-00279-0>
- Murphy, P. J., & Campbell, S. S. (1997). Sleep Onset Nighttime Drop in Body Temperature: A Physiological Trigger for Sleep Onset? In *Sleep* (Vol. 20, Issue 7). <https://academic.oup.com/sleep/article/20/7/505/2732131>
- Musarò, A., McCullagh, K., Paul, A., Houghton, L., Dobrowolny, G., Molinaro, M., Barton, E. R., L Sweeney, H., & Rosenthal, N. (2001). Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nature Genetics*, *27*(2), 195–200. <https://doi.org/10.1038/84839>
- Musi, N., Yu, H., & Goodyear, L. J. (2003). AMP-activated protein kinase regulation and action in skeletal muscle during exercise. *Biochemical Society Transactions*, *31*(1), 191–195. <https://doi.org/10.1042/bst0310191>
- Nagai, M., Hoshida, S., & Kario, K. (2010). Sleep Duration as a Risk Factor for Cardiovascular Disease- a Review of the Recent Literature. *Current Cardiology Reviews*, *6*(1), 54–61. <https://doi.org/10.2174/157340310790231635>
- Nasir-Ahmad, S., Lee, S. C. S., Martin, P. R., & Grünert, U. (2019). Melanopsin-expressing ganglion cells in human retina: Morphology, distribution, and synaptic connections. *Journal of Comparative Neurology*, *527*(1), 312–327. <https://doi.org/10.1002/cne.24176>
- Newman, S. M., Paletz, E. M., Rattenborg, N. C., Obermeyer, W. H., & Benca, R. M. (2008). Sleep deprivation in the pigeon using the Disk-Over-Water method. *Physiology & Behavior*, *93*(1–2), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.07.012>
- Obayashi, K., Saeki, K., Maegawa, T., Iwamoto, J., Sakai, T., Otaki, N., Kataoka, H., & Kurumatani, N. (2016). Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *71*(9), 1235–1240. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw030>
- Obermeyer, Z., Samra, J. K., & Mullainathan, S. (2017). Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ*, j5468. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5468>
- OGATA, T., & MORI, M. (1964). HISTOCHEMICAL STUDY OF OXIDATIVE ENZYMES IN VERTEBRATE MUSCLES. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *12*(3), 171–182. <https://doi.org/10.1177/12.3.171>
- Okagaki, T., Weber, F. E., Fischman, D. A., Vaughan, K. T., Mikawa, T., & Reinach, F. C. (1993). The major myosin-binding domain of skeletal muscle MyBP-C (C protein) resides in the COOH-terminal, immunoglobulin C2 motif. *The Journal of Cell Biology*, *123*(3), 619–626. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.3.619>
- Omisade, A., Buxton, O. M., & Rusak, B. (2010). Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiology & Behavior*, *99*(5), 651–656. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.01.028>
- O'Neill, B. T., Lauritzen, H. P. M. M., Hirshman, M. F., Smyth, G., Goodyear, L. J., & Kahn, C. R. (2015). Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell Reports*, *11*(8), 1220–1235. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.037>

- Pallafacchina, G., Calabria, E., Serrano, A. L., Kalhovde, J. M., & Schiaffino, S. (2002). A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(14), 9213–9218. <https://doi.org/10.1073/pnas.142166599>
- Pamuk, K., & Turan, N. (2022). The effect of light on sleep quality and physiological parameters in patients in the intensive care unit. *Applied Nursing Research*, *66*, 151607. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2022.151607>
- Pan, Y., Zhou, Y., Shi, X., He, S., & Lai, W. (2023). The association between sleep deprivation and the risk of cardiovascular diseases: A systematic meta-analysis. *Biomedical Reports*, *19*(5), 78. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1660>
- Park, I., Kayaba, M., Iwayama, K., Ogata, H., Sengoku, Y., Tokuyama, K., & Satoh, M. (2015). Relationship between metabolic rate and core body temperature during sleep in human. *Sleep Medicine*, *16*, S186–S187. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.02.1377>
- Pattyn, N., Mairesse, O., Cortoos, A., Marcoen, N., Neyt, X., & Meeusen, R. (2017). Sleep during an Antarctic summer expedition: new light on “polar insomnia”. *Journal of Applied Physiology*, *122*(4), 788–794. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00606.2016>
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology*, *122*(3), 559–570. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>
- Perry, R. J., Lyu, K., Rabin-Court, A., Dong, J., Li, X., Yang, Y., Qing, H., Wang, A., Yang, X., & Shulman, G. I. (2020). Leptin mediates postprandial increases in body temperature through hypothalamus–adrenal medulla–adipose tissue crosstalk. *Journal of Clinical Investigation*, *130*(4), 2001–2016. <https://doi.org/10.1172/JCI134699>
- Philippou, A., Papageorgiou, E., Bogdanis, G., Halapas, A., Sourla, A., Maridaki, M., Pissimissis, N., & Koutsilieris, M. (2009). Expression of IGF-1 isoforms after exercise-induced muscle damage in humans: characterization of the MGF E peptide actions in vitro. *In Vivo (Athens, Greece)*, *23*(4), 567–575.
- Pisani, D. F., Leclerc, L., Jarretou, G., Marini, J.-F., & Dechesne, C. A. (2005). SMHS1 is involved in oxidative/glycolytic-energy metabolism balance of muscle fibers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *326*(4), 788–793. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.111>
- Pizarro, A., Hayer, K., Lahens, N. F., & Hogenesch, J. B. (2012a). CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles. *Nucleic Acids Research*, *41*(D1), D1009–D1013. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1161>
- Pizarro, A., Hayer, K., Lahens, N. F., & Hogenesch, J. B. (2012b). CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles. *Nucleic Acids Research*, *41*(D1), D1009–D1013. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1161>
- Pokhilko, A., Fernández, A. P., Edwards, K. D., Southern, M. M., Halliday, K. J., & Millar, A. J. (2012). The clock gene circuit in Arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops. *Molecular Systems Biology*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/msb.2012.6>
- Porkka-Heiskanen, T. (1999). Adenosine in sleep and wakefulness. In *Annals of Medicine* (Vol. 31, Issue 2, pp. 125–129). Royal Society of Medicine Press Ltd. <https://doi.org/10.3109/07853899908998788>

- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjørkum, A. A., Greene, R. W., & McCarley, R. W. (1997). Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science*, 276(5316), 1265–1268. <https://doi.org/10.1126/science.276.5316.1265>
- Powers, S. K., Kavazis, A. N., & DeRuisseau, K. C. (2005). Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(2), R337–R344. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00469.2004>
- Prabhakar, O. (2013). Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 386(8), 705–710. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0871-2>
- Preußner, M., Goldammer, G., Neumann, A., Haltenhof, T., Rautenstrauch, P., Müller-McNicoll, M., & Heyd, F. (2017). Body Temperature Cycles Control Rhythmic Alternative Splicing in Mammals. *Molecular Cell*, 67(3), 433–446.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.006>
- Prinz, P. N., Moe, K. E., Dulberg, E. M., Larsen, L. H., Vitiello, M. V., Toivola, B., & Merriam, G. R. (1995). Higher Plasma IGF-1 Levels Are Associated With Increased Delta Sleep in Healthy Older Men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 50A(4), M222–M226. <https://doi.org/10.1093/gerona/50A.4.M222>
- Prompers, J. J., Wessels, B., Kemp, G. J., & Nicolay, K. (2014). MITOCHONDRIA: Investigation of in vivo muscle mitochondrial function by 31P magnetic resonance spectroscopy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 50, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.014>
- Puente Muñoz, A. I., Pérez Martínez, D. A., & Villalibre Valderrey, I. (2002). El papel del sueño de ondas lentas en la regulación homeostática del sueño. *Revista de Neurología*, 34(03), 211. <https://doi.org/10.33588/rn.3403.2001292>
- Pull, I., & McIlwain, H. (1972). Metabolism of [14C]adenine and derivatives by cerebral tissues, superfused and electrically stimulated. *Biochemical Journal*, 126(4), 965–973. <https://doi.org/10.1042/bj1260965>
- Raikhlin, N. T., & Kvetnoy, I. M. (1976). Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochemica*, 55(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/S0065-1281\(76\)80092-X](https://doi.org/10.1016/S0065-1281(76)80092-X)
- Raman, D., & Pervaiz, S. (2019). Redox inhibition of protein phosphatase PP2A: Potential implications in oncogenesis and its progression. *Redox Biology*, 27, 101105. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101105>
- Ramracheya, R. D., Muller, D. S., Squires, P. E., Brereton, H., Sugden, D., Huang, G. C., Amiel, S. A., Jones, P. M., & Persaud, S. J. (2008). Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *Journal of Pineal Research*, 44(3), 273–279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x>
- Rasmussen, C. G., & Bellinger, M. (2018). An overview of plant division-plane orientation. *New Phytologist*, 219(2), 505–512. <https://doi.org/10.1111/nph.15183>
- Rebbapragada, A., Benchabane, H., Wrana, J. L., Celeste, A. J., & Attisano, L. (2003a). Myostatin Signals through a Transforming Growth Factor  $\beta$ -Like Signaling Pathway To Block Adipogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, 23(20), 7230–7242. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.20.7230-7242.2003>
- Rebbapragada, A., Benchabane, H., Wrana, J. L., Celeste, A. J., & Attisano, L. (2003b). Myostatin Signals through a Transforming Growth Factor  $\beta$ -Like Signaling Pathway To Block



- Adipogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, 23(20), 7230–7242.  
<https://doi.org/10.1128/MCB.23.20.7230-7242.2003>
- Redlin, U. (2001). NEURAL BASIS AND BIOLOGICAL FUNCTION OF MASKING BY LIGHT IN MAMMALS: SUPPRESSION OF MELATONIN AND LOCOMOTOR ACTIVITY. *Chronobiology International*, 18(5), 737–758. <https://doi.org/10.1081/CBI-100107511>
- Reichert, C. F., Deboer, T., & Landolt, H. P. (2022). Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. In *Journal of Sleep Research* (Vol. 31, Issue 4). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jsr.13597>
- REITER, R. J., CALVO, J. R., KARBOWNIK, M., QI, W., & TAN, D. X. (2000). Melatonin and Its Relation to the Immune System and Inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917(1), 376–386. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05402.x>
- Ríos, R., Carneiro, I., Arce, V. M., & Devesa, J. (2002). Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(5), C993–C999. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00372.2001>
- Roberts, M. D., Haun, C. T., Vann, C. G., Osburn, S. C., & Young, K. C. (2020). Sarcoplasmic Hypertrophy in Skeletal Muscle: A Scientific “Unicorn” or Resistance Training Adaptation? In *Frontiers in Physiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00816>
- Rodrigues, A. C. Z., Messi, M. L., Wang, Z., Abba, M. C., Pereyra, A., Birbrair, A., Zhang, T., O’Meara, M., Kwan, P., Lopez, E. I. S., Willis, M. S., Mintz, A., Files, D. C., Furdui, C., Oppenheim, R. W., & Delbono, O. (2019). The sympathetic nervous system regulates skeletal muscle motor innervation and acetylcholine receptor stability. *Acta Physiologica*, 225(3). <https://doi.org/10.1111/apha.13195>
- Romero, C. J., Pine-Twaddell, E., Sima, D. I., Miller, R. S., He, L., Wondisford, F., & Radovick, S. (2012). Insulin-Like Growth Factor 1 Mediates Negative Feedback to Somatotroph GH Expression via POU1F1/CREB Binding Protein Interactions. *Molecular and Cellular Biology*, 32(21), 4258–4269. <https://doi.org/10.1128/MCB.00171-12>
- Romigi, A., Caccamo, M., Testa, F., Ticconi, D., Cappellano, S., Di Gioia, B., Vitrani, G., Rosenzweig, I., & Centonze, D. (2023). Muscle atonia index during multiple sleep latency test: A possible marker to differentiate narcolepsy from other hypersomnias. *Clinical Neurophysiology*, 149, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.01.019>
- Rotwein, P. (1986). Two insulin-like growth factor I messenger RNAs are expressed in human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(1), 77–81. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.1.77>
- Rudnicki, M. A., Schnegelsberg, P. N. J., Stead, R. H., Braun, T., Arnold, H.-H., & Jaenisch, R. (1993a). MyoD or Myf-5 is required for the formation of skeletal muscle. *Cell*, 75(7), 1351–1359. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90621-V](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90621-V)
- Rudnicki, M. A., Schnegelsberg, P. N. J., Stead, R. H., Braun, T., Arnold, H.-H., & Jaenisch, R. (1993b). MyoD or Myf-5 is required for the formation of skeletal muscle. *Cell*, 75(7), 1351–1359. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90621-V](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90621-V)
- Sá Gomes e Farias, A. V., de Lima Cavalcanti, M. P., de Passos Junior, M. A., & Vechio Koike, B. del. (2022). The association between sleep deprivation and arterial pressure variations. *Sleep Medicine: X*, 4, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2022.100042>

- Salmeen, A., Andersen, J. N., Myers, M. P., Meng, T.-C., Hinks, J. A., Tonks, N. K., & Barford, D. (2003). Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B involves a sulphenyl-amide intermediate. *Nature*, *423*(6941), 769–773. <https://doi.org/10.1038/nature01680>
- Sanchez-Hidalgo, M., de la Lastra, C. A., Carrascosa-Salmoral, M. P., Naranjo, M. C., Gomez-Corvera, A., Caballero, B., & Guerrero, J. M. (2009). Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues. *Experimental Gerontology*, *44*(5), 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.02.002>
- Saner, N. J., Lee, M. J. -C., Pitchford, N. W., Kuang, J., Roach, G. D., Garnham, A., Stokes, T., Phillips, S. M., Bishop, D. J., & Bartlett, J. D. (2020). The effect of sleep restriction, with or without high-intensity interval exercise, on myofibrillar protein synthesis in healthy young men. *The Journal of Physiology*, *598*(8), 1523–1536. <https://doi.org/10.1113/JP278828>
- Santini, M. P., Lexow, J., Borsellino, G., Slonimski, E., Zarrinpashneh, E., Poggioli, T., & Rosenthal, N. (2011). IGF-1Ea induces vessel formation after injury and mediates bone marrow and heart cross-talk through the expression of specific cytokines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *410*(2), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.05.081>
- Santini, M. P., Tsao, L., Monassier, L., Theodoropoulos, C., Carter, J., Lara-Pezzi, E., Slonimsky, E., Salimova, E., Delafontaine, P., Song, Y.-H., Bergmann, M., Freund, C., Suzuki, K., & Rosenthal, N. (2007). Enhancing Repair of the Mammalian Heart. *Circulation Research*, *100*(12), 1732–1740. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.148791>
- Sarbassov, D. D., Guertin, D. A., Ali, S. M., & Sabatini, D. M. (2005). Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, *307*(5712), 1098–1101. <https://doi.org/10.1126/science.1106148>
- Sartori, C., Dessen, P., Mathieu, C., Monney, A., Bloch, J., Nicod, P., Scherrer, U., & Duplain, H. (2009). Melatonin Improves Glucose Homeostasis and Endothelial Vascular Function in High-Fat Diet-Fed Insulin-Resistant Mice. *Endocrinology*, *150*(12), 5311–5317. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0425>
- Sartori, R., Milan, G., Patron, M., Mammucari, C., Blaauw, B., Abraham, R., & Sandri, M. (2009). Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *296*(6), C1248–C1257. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00104.2009>
- Sassin, J. F., Parker, D. C., Johnson, L. C., Rossmann, L. G., Mace, J. W., & Gotlin, R. W. (1969). Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep: Preliminary study. *Life Sciences*, *8*(23), 1299–1307. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(69\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(69)90034-4)
- Sato, T. K., Yamada, R. G., Ukai, H., Baggs, J. E., Miraglia, L. J., Kobayashi, T. J., Welsh, D. K., Kay, S. A., Ueda, H. R., & Hogenesch, J. B. (2006). Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nature Genetics*, *38*(3), 312–319. <https://doi.org/10.1038/ng1745>
- Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, *168*(6), 960–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
- Schäfer, S. K., Wirth, B. E., Staginnus, M., Becker, N., Michael, T., & Sopp, M. R. (2020). Sleep's impact on emotional recognition memory: A meta-analysis of whole-night, nap, and REM sleep effects. *Sleep Medicine Reviews*, *51*, 101280. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101280>
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (1994). Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *77*(2), 493–501. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.2.493>

- Schlegel, W., Raimann, A., Halbauer, D., Scharmer, D., Sagmeister, S., Wessner, B., Helmreich, M., Haeusler, G., & Egerbacher, M. (2013). Insulin-Like Growth Factor I (IGF-1) Ec/Mechano Growth Factor – A Splice Variant of IGF-1 within the Growth Plate. *PLoS ONE*, *8*(10), e76133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076133>
- Schoenfeld, B. J. (2010). The Mechanisms of Muscle Hypertrophy and Their Application to Resistance Training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *24*(10), 2857–2872. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3>
- Schwarz, P., Graham, W., Li, F., Locke, M., & Peever, J. (2013). Sleep deprivation impairs functional muscle recovery following injury. *Sleep Medicine*, *14*, e262. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.638>
- Schwierin, B., Borbély, A. A., & Tobler, I. (1996). Effects of N6-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, *300*(3), 163–171. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(96\)00021-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00021-0)
- Sellers, J. R., Goodson, H. V., & Wang, F. (1996). A myosin family reunion. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, *17*(1), 7–22. <https://doi.org/10.1007/BF00140320>
- Seol, J., Kokudo, C., Park, I., Zhang, S., Yajima, K., Okura, T., & Tokuyama, K. (2023). Energy metabolism and thermoregulation during sleep in young and old females. *Scientific Reports*, *13*(1), 10416. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37407-3>
- Shen, B., Ma, C., Wu, G., Liu, H., Chen, L., & Yang, G. (2023). Effects of exercise on circadian rhythms in humans. *Frontiers in Pharmacology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1282357>
- Siepkka, S. M., Yoo, S.-H., Park, J., Lee, C., & Takahashi, J. S. (2007). Genetics and Neurobiology of Circadian Clocks in Mammals. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *72*(1), 251–259. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.052>
- Sinha-Hikim, I., Artaza, J., Woodhouse, L., Gonzalez-Cadavid, N., Singh, A. B., Lee, M. I., Storer, T. W., Casaburi, R., Shen, R., & Bhasin, S. (2002). Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *283*(1), E154–E164. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00502.2001>
- Sofer, A., Lei, K., Johannessen, C. M., & Ellisen, L. W. (2005). Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1. *Molecular and Cellular Biology*, *25*(14), 5834–5845. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005>
- Sonker, P., & Singaravel, M. (2021). Gender difference in circadian clock responses for social interaction with conspecific of the opposite-sex. *Chronobiology International*, *38*(2), 212–223. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1844724>
- Sousa, F. Y. M., Silva, Y. de M. R. e, Santos, A. K. da S., Palma, G. C. dos S., Lemos, R. L. F., & Bonuzzi, G. M. G. (2022). The role of nocturnal sleep on the retention, adaptability, and relearning rate of a motor skill. *Motriz: Revista de Educação Física*, *28*. <https://doi.org/10.1590/s1980-657420220017221>
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, *354*(9188), 1435–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
- Staron, R. S. (1997). Human Skeletal Muscle Fiber Types: Delineation, Development, and Distribution. *Canadian Journal of Applied Physiology*, *22*(4), 307–327. <https://doi.org/10.1139/h97-020>

- Stefulj, J., Hörtnner, M., Ghosh, M., Schauenstein, K., Rinner, I., Wölfler, A., Semmler, J., & Liebmann, P. M. (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*, *30*(4), 243–247. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2001.300408.x>
- Stratos, I., Richter, N., Rotter, R., Li, Z., Zechner, D., Mittlmeier, T., & Vollmar, B. (2012). Melatonin restores muscle regeneration and enhances muscle function after crush injury in rats. *Journal of Pineal Research*, *52*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00919.x>
- Su, L., Zhang, S., Zhu, J., Wu, J., & Jiao, Y. (2021). Effect of partial and total sleep deprivation on serum testosterone in healthy males: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, *88*, 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.10.031>
- Sugi, H., Akimoto, T., & Chaen, S. (2018). Basic properties of ATP-induced myosin head movement in hydrated myosin filaments, studied using the gas environmental chamber. *Micron*, *112*, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2018.06.003>
- Suvanto, S., Harma, M., Ilmarinen, J., & Partinen, M. (1993). Effects of 10 h time zone changes on female flight attendants' circadian rhythms of body temperature, alertness, and visual search. *Ergonomics*, *36*(6), 613–625. <https://doi.org/10.1080/00140139308967924>
- Takahashi, Y., Kipnis, D. M., & Daughaday, W. H. (1968). Growth hormone secretion during sleep. *Journal of Clinical Investigation*, *47*(9), 2079–2090. <https://doi.org/10.1172/JCI105893>
- Talbot, J., & Maves, L. (2016). Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *WIREs Developmental Biology*, *5*(4), 518–534. <https://doi.org/10.1002/wdev.230>
- Tapscott, S. J. (2005). The circuitry of a master switch: MyoD and the regulation of skeletal muscle gene transcription. *Development*, *132*(12), 2685–2695. <https://doi.org/10.1242/dev.01874>
- Tapscott, S. J., Davis, R. L., Thayer, M. J., Cheng, P.-F., Weintraub, H., & Lassar, A. B. (1988). MyoD1: A Nuclear Phosphoprotein Requiring a Myc Homology Region to Convert Fibroblasts to Myoblasts. *Science*, *242*(4877), 405–411. <https://doi.org/10.1126/science.3175662>
- Taylor, W. E., Bhasin, S., Artaza, J., Byhower, F., Azam, M., Willard, D. H., Kull, F. C., & Gonzalez-Cadavid, N. (2001). Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *280*(2), E221–E228. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E221>
- Teleman, A. A., Chen, Y.-W., & Cohen, S. M. (2005). 4E-BP functions as a metabolic brake used under stress conditions but not during normal growth. *Genes & Development*, *19*(16), 1844–1848. <https://doi.org/10.1101/gad.341505>
- Terao, A., Wisor, J. P., Peyron, C., Apte-Deshpande, A., Wurts, S. W., Edgar, D. M., & Kilduff, T. S. (2006). Gene expression in the rat brain during sleep deprivation and recovery sleep: an Affymetrix GeneChip® study. *Neuroscience*, *137*(2), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.059>
- Thomas, M., Langley, B., Berry, C., Sharma, M., Kirk, S., Bass, J., & Kambadur, R. (2000). Myostatin, a Negative Regulator of Muscle Growth, Functions by Inhibiting Myoblast Proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(51), 40235–40243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004356200>
- Tipton, K. D., & Wolfe, R. R. (2001). Exercise, Protein Metabolism and Muscle Growth. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 109–132.

- Tobler, I., & Neuner-Jehle, M. (1992). 24-h variation of vigilance in the cockroach *Blaberus giganteus*. *Journal of Sleep Research*, *1*(4), 231–239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00044.x>
- Toigo, M., & Boutellier, U. (2006). New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. In *European Journal of Applied Physiology* (Vol. 97, Issue 6, pp. 643–663). <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0238-1>
- Tomaso, C. C., Johnson, A. B., & Nelson, T. D. (2021). The effect of sleep deprivation and restriction on mood, emotion, and emotion regulation: three meta-analyses in one. *Sleep*, *44*(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa289>
- Tuček, S., Košťířová, D., & Gutmann, E. (1976). Testosterone-induced changes of choline acetyltransferase and cholinesterase activities in rat levator ani muscle. *Journal of the Neurological Sciences*, *27*(3), 353–362. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(76\)90007-1](https://doi.org/10.1016/0022-510X(76)90007-1)
- Vaccaro, A., Kaplan Dor, Y., Nambara, K., Pollina, E. A., Lin, C., Greenberg, M. E., & Rogulja, D. (2020). Sleep Loss Can Cause Death through Accumulation of Reactive Oxygen Species in the Gut. *Cell*, *181*(6), 1307-1328.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.049>
- Van Dongen, H. P. A., & Dinges, D. F. (2003). Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep–wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *Journal of Sleep Research*, *12*(3), 181–187. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00357.x>
- Van Wylen, D. G. L., Park, T. S., Rubio, R., & Berne, R. M. (1986). Increases in Cerebral Interstitial Fluid Adenosine Concentration during Hypoxia, Local Potassium Infusion, and Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *6*(5), 522–528. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1986.97>
- Vinciguerra, M., Santini, M. P., Claycomb, W. C., Ladurner, A. G., & Rosenthal, N. (2009). Local IGF-1 isoform protects cardiomyocytes from hypertrophic and oxidative stresses via SirT1 activity. *Aging*, *2*(1), 43–62. <https://doi.org/10.18632/aging.100107>
- Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview of circadian rhythms. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, *25*(2), 85–93.
- Wang, Z., Grange, M., Wagner, T., Kho, A. L., Gautel, M., & Raunser, S. (2021). The molecular basis for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle. *Cell*, *184*(8), 2135-2150.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.047>
- Waterhouse, J., Fukuda, Y., & Morita, T. (2012). Daily rhythms of the sleep-wake cycle. In *Journal of Physiological Anthropology* (Vol. 31, Issue 1, pp. 1–14). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-31-5>
- Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1975). Are we chronically sleep deprived? *Bulletin of the Psychonomic Society*, *6*(1), 47–48. <https://doi.org/10.3758/BF03333140>
- Weibel L., L.P.P.E., Follenius M., Spiegel K., Ehrhart J., & Brandenberger G. (1995). Comparative Effect of Night and Daytime Sleep on the 24-Hour Cortisol Secretory Profile. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.7.549>
- Weintraub, H., Tapscott, S. J., Davis, R. L., Thayer, M. J., Adam, M. A., Lassar, A. B., & Miller, A. D. (1989). Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver, and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *86*(14), 5434–5438. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.14.5434>

- Weitzman, E. D., Nogueira, Ch., Perlow, M., Fukushima, D., Sassin, J., McGregor, P., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1974). Effects of a Prolonged 3-Hour Sleep-Wake Cycle on Sleep Stages, Plasma Cortisol, Growth Hormone and Body Temperature in Man\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(6), 1018–1030. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-6-1018>
- White, J. P., Gao, S., Puppa, M. J., Sato, S., Welle, S. L., & Carson, J. A. (2013). Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 365(2), 174–186. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.10.019>
- Winter, J. N., Jefferson, L. S., & Kimball, S. R. (2011). ERK and Akt signaling pathways function through parallel mechanisms to promote mTORC1 signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 300(5), C1172–C1180. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00504.2010>
- Wisor, J. P., Pasumarthi, R. K., Gerashchenko, D., Thompson, C. L., Pathak, S., Sancar, A., Franken, P., Lein, E. S., & Kilduff, T. S. (2008). Sleep Deprivation Effects on Circadian Clock Gene Expression in the Cerebral Cortex Parallel Electroencephalographic Differences among Mouse Strains. *The Journal of Neuroscience*, 28(28), 7193–7201. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1150-08.2008>
- WOLFF, G., & ESSER, K. A. (2012). Scheduled Exercise Phase Shifts the Circadian Clock in Skeletal Muscle. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(9), 1663–1670. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318255cf4c>
- Wright, K. P., Drake, A. L., Frey, D. J., Fleshner, M., Desouza, C. A., Gronfier, C., & Czeisler, C. A. (2015). Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain, Behavior, and Immunity*, 47, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004>
- Xu, X., & Lian, Z. (2024). A sleep staging model based on core body temperature rhythm. *Energy and Buildings*, 310, 114099. <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2024.114099>
- Xu, Y., Qu, B., Liu, F., Gong, Z., Zhang, Y., & Xu, D. (2023). Sleep Deprivation and Heart Rate Variability in Healthy Volunteers: Effects of REM and SWS Sleep Deprivation. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2023, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2023/7121295>
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G. D., Sakaki, Y., Menaker, M., & Tei, H. (2000). Resetting Central and Peripheral Circadian Oscillators in Transgenic Rats. *Science*, 288(5466), 682–685. <https://doi.org/10.1126/science.288.5466.682>
- Yin, L., Lu, L., Lin, X., & Wang, X. (2020). Crucial role of androgen receptor in resistance and endurance trainings-induced muscle hypertrophy through IGF-1/IGF-1R- PI3K/Akt- mTOR pathway. *Nutrition & Metabolism*, 17(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00446-y>
- Yoo, S.-H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Siepkka, S. M., Hong, H.-K., Oh, W. J., Yoo, O. J., Menaker, M., & Takahashi, J. S. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(15), 5339–5346. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308709101>
- Yu, K. T., & Czech, M. P. (1984). The type I insulin-like growth factor receptor mediates the rapid effects of multiplication-stimulating activity on membrane transport systems in rat soleus muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 259(5), 3090–3095. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)43264-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)43264-9)
- Zanuto, R., Siqueira-Filho, M. A., Caperuto, L. C., Bacurau, R. F. P., Hirata, E., Peliciari-Garcia, R. A., do Amaral, F. G., Marçal, A. C., Ribeiro, L. M., Camporez, J. P. G., Carpinelli, Â. R., Bordin, S.,

- Cipolla-Neto, J., & Carvalho, C. R. O. (2013). Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *Journal of Pineal Research*, *55*(2), 156–165. <https://doi.org/10.1111/jpi.12056>
- Zhang, F., Li, W., Li, H., Gao, S., Sweeney, J. A., Jia, Z., & Gong, Q. (2020). The effect of jet lag on the human brain: A neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, *41*(9), 2281–2291. <https://doi.org/10.1002/hbm.24945>
- Zhang, L., Kimball, S. R., Jefferson, L. S., & Shenberger, J. S. (2009). Hydrogen peroxide impairs insulin-stimulated assembly of mTORC1. *Free Radical Biology and Medicine*, *46*(11), 1500–1509. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.001>
- Zhang, Y., & Papantoniou, K. (2019). Night shift work and its carcinogenicity. *The Lancet Oncology*, *20*(10), e550. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30578-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30578-9)
- Zhou, Q., Zhang, M., & Hu, D. (2019). Dose-response association between sleep duration and obesity risk: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep and Breathing*, *23*(4), 1035–1045. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01824-4>
- Zhu, J., Wang, H., & Jiang, X. (2022). mTORC1 beyond anabolic metabolism: Regulation of cell death. *Journal of Cell Biology*, *221*(12). <https://doi.org/10.1083/jcb.202208103>