

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

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



Tereza Chlumská

Molekulární mechanismy vlivu cirkadiánních rytmů na kognitivní výkonnost člověka
Molecular mechanisms of the influence of circadian rhythms on human cognitive
performance

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu práce RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D., za cenné rady a připomínky, které přispěly k vypracování této bakalářské práce.

Prohlášení:

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

V Jičíně, dne 6.8.2024

Tereza Chlumská

Abstrakt

Cirkadiánní rytmus je biologický cyklus v lidském těle trvající přibližně 24 hodin, který reguluje mnoho tělesných funkcí, včetně těch kognitivních. Tento cyklus je na molekulární úrovni řízen transkripčně-translačními zpětnovazebnými smyčkami, složenými z cirkadiánních genů *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* a *CRY*. Kognitivní funkce, jako je paměť, pozornost a exekutivní (výkonné funkce) jsou výrazně ovlivňovány těmito cirkadiánními rytmy prostřednictvím regulace tělesné teploty, regulace sekrece hormonů a regulace cyklu spánku a bdění. Variace v hodinových genech, známé jako polymorfismy, vedou ke vzniku odlišných chronotypů, které se projevují jako individuální rozdíly ve vnitřním časování biologických procesů. Tyto specifické polymorfismy v hodinových genech ale mohou také modifikovat citlivost jedince na narušení cirkadiánních rytmů, což má za následek ovlivnění kognitivní výkonnosti. Tato práce se zaměřuje na molekulární mechanismy, kterými cirkadiánní rytmy a genetické polymorfismy ovlivňují kognitivní funkce.

Klíčová slova

Cirkadiánní rytmus, hodinové geny, chronotyp, polymorfismus, kognitivní funkce

Abstract

The circadian rhythm is a biological cycle in the human body lasting approximately 24 hours that regulates many bodily functions, including cognitive ones. This cycle is managed at the molecular level by transcription-translation feedback loops composed of the circadian genes *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* and *CRY*. Cognitive functions such as memory, attention, and executive functions are strongly influenced by these circadian rhythms through the regulation of body temperature, regulation of hormone secretion, and regulation of the sleep-wake cycle. Variations in clock genes, known as polymorphisms, result in distinct chronotypes that manifest as individual differences in the internal timing of biological processes. However, these specific polymorphisms in clock genes can also modify an individual's sensitivity to disruptions in circadian rhythms, resulting in an impact on cognitive performance. This work focuses on the molecular mechanisms by which circadian rhythms and genetic polymorphisms affect cognitive function.

Keywords

Circadian rhythm, clock genes, chronotype, polymorphism, cognitive functions

Obsah

Úvod	1
1. Cirkadiánní rytmy	2
1.1. Funkce cirkadiánních rytmů	2
1.2. Molekulární podstata fungování cirkadiánních rytmů	4
1.3. Geny cirkadiánních hodin	6
1.3.1. <i>CLOCK</i>	6
1.3.2. <i>BMALI</i>	6
1.3.3. <i>PER</i>	7
1.3.4. <i>CRY</i>	8
1.4. Role remodelace chromatinu v cirkadiánních hodinách	9
1.4.1. Fosforylace	9
1.4.2. Acetylace a deacetylace	10
1.4.3. Methylace	11
2. Chronotypy	12
2.1. Ranní, večerní a neutrální typy	12
2.2. Role polymorfismů genů cirkadiánních hodin	13
3. Kognitivní výkonnost	15
3.1. Exekutivní funkce	15
3.1.1. Inhibice (Inhibiční kontrola)	16
3.1.2. Pracovní paměť	17
3.1.3. Kognitivní flexibilita	18
3.2. Paměť	18
3.3. Pozornost	21
3.4. Závislost výkonu na cirkadiánní rytmitě	22
3.4.1. Role tělesné teploty v kognitivním výkonu	23
3.4.2. Hormony a jejich funkce v kognici	23
3.4.3. Regulace cyklu spánek/bdění	24
3.5. Polymorfismy v hodinových genech ovlivňující kognici	25
3.5.1. <i>CLOCK</i> a jeho polymorfismy	25
3.5.2. <i>PER2/3</i> a jeho polymorfismy	26
3.5.3. <i>BMALI</i> a jeho polymorfismus ovlivňující paměť	28

Závěr.....	29
Seznam použitých zdrojů.....	30
Seznam obrázků.....	40

Seznam použitých zkratek

3 β -HSD – 3 β -hydroxysteroidová dehydrogenáza (z angl. 3 β – hydroxysteroid dehydrogenase)

ACTR – aktivátor pro receptory štítné žlázy a retinoidů (z angl. activator for thyroid and retinoid receptors)

AD – Alzheimerova choroba (z angl. Alzheimer's disease)

ADHD – porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (attention-deficit hyperactivity disorder)

bHLH/PAS – basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim

BMAL – z angl. brain and muscle arnt-like

CAR – z angl. cortisol awakening response

Ck1 – kasein kináza 1 (z angl. casein kinase 1)

CLOCK – z angl. circadian locomotor output cycles kaput

CRY – z angl. cryptochrome

DBP – z angl. D-box binding PAR bZIP protein

EFs – exekutivní funkce (z angl. executive functions)

EZH2 – enzym (z angl. enhancer of zeste homolog)

FASP – fosforylační místo spojené s genetickou poruchou spánkového rytmu (z angl. familial advanced sleep phase)

HAT – histonacetyltransferázy/histonacetyltransferázový (z angl. histone acetyltransferase)

HDAC – histondeacetylázy (z angl. histone deacetylase)

Lys – lysin

MCI – mírná kognitivní porucha (z angl. mild cognitive impairment)

MLL1 – gen kódující methyltransferázu (z angl. mixed-lineage leukemia 1)

MYST – rodina histonacetyltransferáz (podle zkratek Moz Ybf2 Sas2 Tip60)

NAD⁺ - nikotinamidadenin dinukleotid (z angl. nicotinamide adenine dinucleotide)

NFIL3 – transkripční faktor regulovaný interleukinem 3 (z angl. nuclear factor, interleukin 3 regulated)

PER – z angl. period circadian regulator

PFC – prefrontální kortext (z angl. prefrontal cortex)

PHR – fotolýza-homologní oblast (z angl. photolyase-homologous region)

REV-ERB – sirotčí jaderný receptor (z angl. orphan nuclear receptor from the reverse erythroblastosis virus)

ROR – retinoidní receptor spojený s kyselinou retinovou (z angl. retinoic acid-related orphan receptor)

RORE – ROR-vazebné elementy (z angl. retinoic acid-related orphan receptor elements)

SCD – subjektivní kognitivní porucha (z angl. subjective cognitive decline)

SCN – suprachiasmatické jádro (z angl. suprachiasmatic nucleus)

SIRT1 – NAD-dependentní deacetyláza sirtuin-1

SNP – jednonukleotidový polymorfismus (z angl. single nucleotide polymorphism)

SRC – steroidní receptorový koaktivátor (z angl. steroid receptor coactivator)

StAR – akutní regulační protein steroidogeneze (z angl. steroidogenic acute regulatory protein)

TOL – z angl. Tower of London test

UTR – nepřekládaná oblast mRNA (z angl. untranslated region)

VNTR – proměnlivý počet tandemových repetitiv (z angl. variable number of tandem repeat)

Wee-1 – z angl. Wee1-like protein kinase

Úvod

Cirkadiánní rytmus je přirozený, biologický cyklus trvající přibližně 24 hodin. Základním regulátorem tohoto rytmu je SCN (suprachiasmatické jádro, z angl. suprachiasmatic nucleus), malá struktura v hypothalamu, která je zodpovědná za příjem informací z vnějšího prostředí.

Když dojde k příjmu těchto informací, SCN spustí expresi genů, které jsou součástí transkripčně-translačních vazebných smyček, které jsou základním molekulárním mechanismem funkce cirkadiánního rytmu. Součástí transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček jsou hodinové geny, jejichž správná exprese napomáhá optimální funkci cirkadiánního rytmu, jenž má účinek na řadu fyziologických funkcí lidského těla, a to včetně kognitivních funkcí. V těchto genech se ovšem vyskytují určité polymorfismy. Ty mohou buď ovlivňovat typ chronotypu (tzv. cirkadiánní fenotyp neboli projev cirkadiánního rytmu) anebo přímo souviset s negativním ale i pozitivním dopadem na paměť, pozornost nebo různé oblasti exekutivních funkcí.

Cílem této bakalářské práce je prozkoumat molekulární mechanismy, kterými cirkadiánní rytmy včetně genetických polymorfismů ovlivňují kognitivní funkce. Zvláštní pozornost bude věnována tomu, jak variace v genech *CLOCK*, *BMAL1* a jednotlivých genů z rodiny *PER* ovlivňují nejen chronotyp, ale také specifické aspekty kognitivní výkonnosti jako jsou paměť, pozornost a exekutivní funkce.

1. Cirkadiánní rytmy

Pojem cirkadiánní vychází z latinského „*circa diem*“ („přibližně jeden den“). Je to tedy rytmus, který trvá přibližně jeden den, tedy 24 hodin (Bauducco et al., 2020).

Jedná se o systém podílející se na organizaci a regulaci široké škály biologických funkcí během již zmiňované čtyřadvacetihodinové periody (Sarlus, 2019).

1.1. Funkce cirkadiánních rytmů

Mezi funkce, které cirkadiánní rytmus ovlivňuje, zařazujeme funkce metabolismu, cykly spánku a bdění, kardiovaskulární a endokrinní funkce, funkce trávicí soustavy a imunitního systému (Sarlus, 2019).

Kromě těchto funkcí cirkadiánní rytmy hrají důležitou roli také v kognitivní výkonnosti člověka, a to ve třech základních neuropsychologických procesech, v pozornosti (Valdez et al., 2005), paměti (Folkard & Monk, 1980) a v exekutivních funkcích (Ramírez et al., 2006, García et al., 2012).

Důležitou roli v řízení tohoto čtyřadvacetihodinového rytmu mají dvě skupiny faktorů – endogenní oscilátory, mezi které patří tzv. suprachiasmatická jádra a exogenní faktory, které nesou souhrnné označení „zeitgebers“ (Zou et al., 2022).

Jako „zeitgeber“ (z něm., přeloženo jako „dárce času“) je označován jakýkoli vnější nebo enviromentální faktor, který hraje důležitou roli při synchronizaci cirkadiánního rytmu a zajišťuje správné fungování organismu. Těmito enviromentálními faktory mohou být například teplota, dostupnost kyslíku, dostupnost živin nebo světlo, které je označováno jako nejdůležitější „zeitgeber“. Cirkadiánní rytmy jsou tak každý den synchronizovány s vnějšími světelnými signály (Yalçın et al., 2022). Tím je zajištěna cyklická aktivita v důležitých fyziologických procesech, jako je regulace tělesné teploty (Wright et al., 2002), spánkových cyklů (Van Cauter & Turek, 2010) nebo regulace sekrece hormonů (Zakaria et al., 2016).

Hlavním endogenním oscilátorem je suprachiasmatické jádro (dále jen SCN, z angl. suprachiasmatic nucleus). Jedná se o malou, párovou strukturu v přední části hypotalamu, umístěnou nad optickým chiasmatem, ve které se nachází centrální regulátor cirkadiánního systému (Dibner et al., 2010).

Skládá se ze dvou malých shluků neuronů, které jsou propojeny prostřednictvím parakrinních signálních mechanismů (např. pomocí signalizace vápníku, cyklického

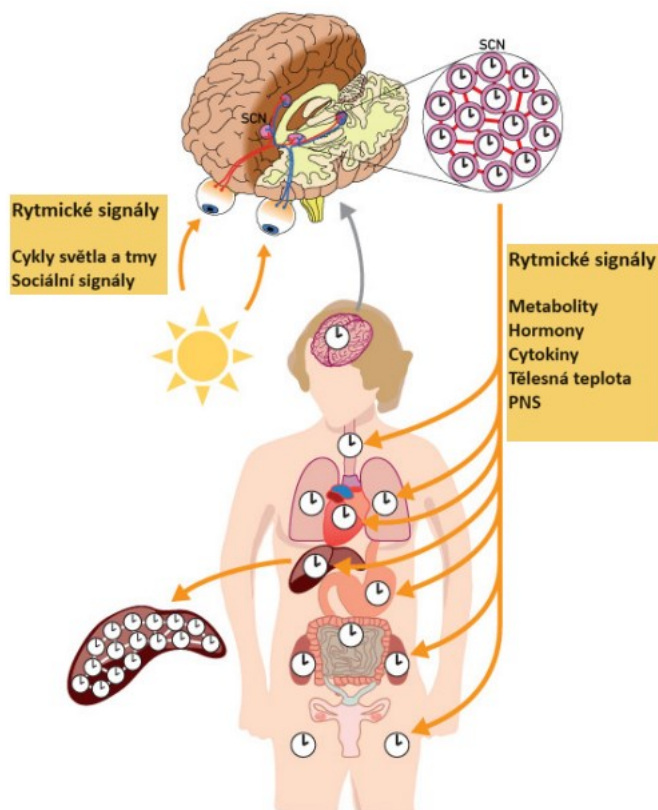
adenosinmonofosfátu nebo signalizace vasointestinálním peptidem pomocí receptoru VPAC2) za účelem udržení fázové koherence (Bollinger & Schibler, 2014).

Informace ze světelných signálů jsou detekovány fotosenzitivními gangliovými buňkami na sítnici tzv. ipRGCs (z angl. intrinsically photosensitive retinal ganglion cells) a prostřednictvím retinohypotalamické dráhy přenášeny do SCN (Logan & McClung, 2019).

Příjmem informace v SCN posléze dochází ke změně exprese jednotlivých hodinových genů ve specifických neuronech a k přenosu získané informace do ostatních oblastí mozku a do periferních orgánů, kterými jsou například játra, slinivka břišní, nebo ledviny (Dibner et al., 2010).

SCN jsou tak zodpovědná za přijímání jednotlivých informací od exogenních faktorů, a za koordinaci těla tak, aby udržovalo vnitřní rytmus odpovídající vnějšímu prostředí (Jagannath et al., 2017 podle Zou et al., 2022).

Koordinace cirkadiálních systémů je podstatná pro správnou fyziologickou funkci organismu a pro zajištění dobrého fyzického i duševního zdraví (Rosenwasser & Turek, 2015). (viz Obrázek č. 1)



Obrázek č. 1: **Stavba savčího cirkadiálního systému.** Suprachiasmatické jádro (SCN) obsahuje centrální hodiny, zodpovědné za rytmy v chování a ve fyziologii je složeno ze dvou malých shluků neuronů vzájemně propojených synaptickými a parakrinními mechanismy (označeno červenými čarami spojujícími neurony). Fáze SCN je upravována každý den světelnými signály přijímanými na sítnici. Hodiny v periferních orgánech jsou

synchronizovány skrz SCN pomocí metabolitů, hormonů, cytokinů, tělesné teploty nebo prostřednictvím neuronálních signálů z PNS (periferního nervového systému). V játrech zůstávají oscilátory propojeny i za nepřítomnosti signálů z SCN (upraveno podle Bollinger & Schibler, 2014).

1.2. Molekulární podstata fungování cirkadiálních rytmů

Molekulární mechanismus působení cirkadiálních rytmů spočívá v transkripčně-translačních zpětnovazebných smyčkách, takzvaných TTFLs (z angl. transcription translation feedback loops). Tyto smyčky jsou složeny z genů cirkadiálních hodin a řídí jejich rytmickou expresi v průběhu čtyřiařicetihodinové periody (Yalçın et al., 2022).

V hlavní smyčce (označována jako pozitivní) dochází k heterodimerizaci dvou transkripčních faktorů – CLOCK a BMAL1. Ty spolu vytváří komplex CLOCK/BMAL1, který na sebe začne navazovat koaktivátorové proteiny CBP/p300 (Bollinger & Schibler, 2014).

Tím dochází k iniciaci transkripce cílových genů z rodiny PER a CRY, které obsahují E-box promotorové nebo enhancerové sekvence (Patke et al., 2020).

Proteiny genů *PER* a *CRY* se hromadí, dimerizují a dochází k tvorbě komplexu PER/CRY (Mohawk et al., 2012).

Vzniklý heterodimer PER/CRY je translokován do jádra, kde interaguje s CLOCK/BMAL1 a inhibuje jeho působení. Potlačuje tím transkripci svých vlastních genů a vytváří takzvanou negativní smyčku (Shearman et al., 2000 podle Ko & Takahashi, 2006).

Expese genů *PER* a *CRY* je regulována řadou dalších mechanismů. Degradace proteinů PER a CRY je regulována kinázami a jakmile se hladina proteinů PER a CRY začne snižovat, CLOCK/BMAL1 zahájí nový cirkadiální cyklus (Takahashi, 2017).

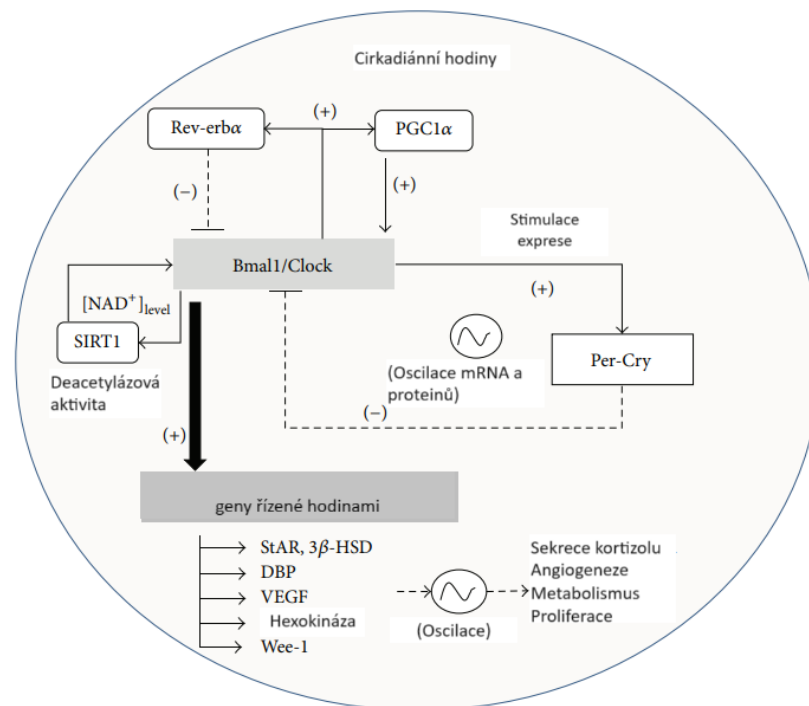
Tato zpětnovazebná smyčka trvá zhruba 24 hodin a cirkulace proteinů PER a CRY je regulována prostřednictvím komplexů E3 ubikvitin ligázy (Mohawk et al., 2012).

Kromě genů *PER* a *CRY* jsou cílovými složkami komplexu CLOCK/BMAL1 i jaderné receptory REV-ERB α a REV-ERB β , které společně s retinoidními receptory ROR α , ROR β a ROR γ tvoří druhou smyčku, která zajišťuje rytmickou expresi *BMAL1*. REV-ERB a ROR spolu kompetují o navázání na RORE vazebné elementy přítomné v genu *BMAL1*. Jak ROR, tak REV-ERB jsou vazbou na RORE schopny gen *BMAL1* regulovat – buď pozitivně anebo negativně. Vazba ROR na RORE elementy způsobí aktivaci transkripce *BMAL1*, zatímco vazba REV-ERB na RORE transkripční proces potlačí (Guillaumond et al., 2005).

Kromě již zmíněných existuje ještě další smyčka, která zahrnuje D-box vázající protein (DBP) a protein regulovaný interleukinem-3 (NFIL3). Tyto proteiny jsou aktivovány prostřednictvím CLOCK/BMAL1 a vážou se na D-box promotorové oblasti některých hodinových genů. Transkripční faktory typu PARbzip, TEF a HLF poté kompetují s NFIL3 o případnou aktivaci nebo inhibici exprese hodinových genů, obsahujících právě D-box promotorové oblasti (Mitsui et al., 2001).

Kromě genů se molekulárního mechanismu působení účastní také několik modulátorů, které zajišťují úpravu výstupních signálů. Patří sem například SIRT1 a PGC1 α (Bellet et al., 2011 a Liu et al., 2007 podle Valenzuela et al., 2016).

Systém těchto modulátorů poskytuje výstupní signály pro hexokinázu (Solt et al., 2012), DBP protein (Ueda et al., 2002), steroidogenní enzymy StAR a 3 β -HSD (Torres-Farfan, et al., 2009) a Wee-1 (Matsuo et al., 2003). To vede k cirkadiánní oscilaci fyziologických funkcí, tak jak popisuje Obrázek č. 2.



Obrázek č. 2: **Molekulární mechanismus cirkadiánních hodin.** Pozitivní regulace genů *CLOCK* a *BMAL1* stimuluje negativní regulátory *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2* a řídí geny cirkadiánních hodin *StAR*, *3 β -HSD*, *DBP*, *VEGF*, *Wee-1* a enzym hexokinázu. Molekulární hodiny zároveň regulují deacetylázovou aktivitu SIRT1 prostřednictvím regulace poměru NAD⁺/NADH (upraveno podle Valenzuela et al., 2016).

1.3. Geny cirkadiálních hodin

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, cirkadiální hodiny jsou organizovány transkripčně-translačními smyčkami, které se skládají z řady hodinových genů.

Konkrétně se jedná o geny *CLOCK*, *BMAL1*, 3 periodové geny (*PER1*, *PER2*, *PER3*) a 2 geny kryptochromové (*CRY1* a *CRY2*) (Rosenwasser & Turek, 2015).

V následujících podkapitolách jsou podrobně rozepsány funkce a aktivity jednotlivých genů.

1.3.1. *CLOCK*

CLOCK (z angl. circadian locomotor output cycles kaput) byl první identifikovaný hodinový gen u savců, jehož příbuzným paralogem je gen *NPAS2* (DeBruyne et al., 2007).

Na základě analýz bylo zjištěno, že gen *CLOCK* vykazuje jisté strukturní podobnosti se zástupci z rodin histonacetyltransferáz (z angl. HATs). Konkrétně se jedná o rodinu MYST (název podle členů *MOZ*, *Ybf2*, *Sas3*, *Sas2*, *Tip60*) a rodinu SRC. Analýza odhalila, že karboxy-terminální oblast genu bohatá na glutamin vykazuje velkou sekvenční homologii právě s karboxy-terminální oblastí na *ACTR* z rodiny SRC. Kromě této podobnosti, vykazují *CLOCK* a *ACTR* ještě několik dalších podobných strukturních rysů. Jedná se například o přítomnost bHLH-PAS domény, NRID domény anebo oblasti bohaté na serin. Zároveň bylo odhaleno, že tato doména u genu *CLOCK* obsahuje motiv, který je podobný motivu, který ve své sekvenci obsahují zástupci z rodiny MYST, jako je například *Esa1*. Na základě tohoto zjištění, byla provedena analýza, která potvrdila, že protein *CLOCK* vykazuje histonacetyltransferázovou (dále jen „HAT“) aktivitu. Na základě dalších testů bylo také zjištěno, že ačkoliv gen *BMAL1* nevykazuje aktivitu histonové acetyltransferázy, tak heterodimerizace jeho proteinového produktu s *CLOCK* jednoznačně přispívá k modulaci jeho HAT aktivity. Analýza prokázala, že v přítomnosti *BMAL1* byla zvýšena až 4x. HAT aktivita je nezbytná pro udržení správné cirkadiální rytmicity, hraje důležitou roli při kontrole cirkadiálních genů *PER1* a *DBP* a přímo ovlivňuje modifikaci chromatinu (Doi et al., 2006).

1.3.2. *BMAL1*

BMAL1 (z angl. brain and muscle arnt-like) je transkripční faktor, který jako pozitivní regulátor hraje důležitou roli při udržování cirkadiálních hodin u savců. Je hojně zastoupen

jak v neuronech, tak i v gliových buňkách. Spolu s transkripčním faktorem *CLOCK* ve své struktuře obsahuje doménu bHLH/PAS (Zheng et al., 2023).

Pas doména, která mimo jiné slouží k vazbě proteinů, zajišťuje heterodimerizaci mezi BMAL1 a CLOCK a tím tvorbu komplexu CLOCK/BMAL1. Naproti tomu bHLH (basic helix-loop-helix) je DNA-vazebná doména, která umožňuje vazbu komplexu CLOCK/BMAL1 na E-oblasti genů (Piggins, 2002).

Co se týče exprese tohoto genu, probíhá v různých oblastech mozku. V relativně vysoké míře je exprimován v lalocích (parietální, okcipitální, frontální, temporální), v nižší míře potom v mozkové kůře, thalamu, mezencephalonu nebo mozečku (Zheng et al., 2023).

Protože má proteinový produkt genu *BMAL1* z hlediska struktury a funkce velké podobnosti s proteiny c-MYC a HIF1A, které jsou regulátory elongace transkripce, tak bylo zkoumáno, zda i BMAL1 nemá svoji roli při genové transkripci. Na základě provedeného pokusu bylo potvrzeno, že BMAL1 reguluje exprese genů během iniciace transkripce (Xiong, et al., 2016).

1.3.3. *PER*

Geny *PER* (period circadian regulators) jsou důležitou součástí již zmíněné zpětnovazebné negativní smyčky (Takeda & Maemura, 2015).

V té tvoří komplex nejen s geny z rodiny *CRY* ale i s kasein kinázou 1 ϵ/δ a inhibují aktivitu CLOCK/BMAL1 (Takahashi, 2017).

Proteiny PER1, PER2a PER3 jsou důležitým cílem post-translačních modifikací, zejména fosforylace. Ta se v rámci PER týká tří aminokyselin – serinu, threoninu a tyrosinu a probíhá v cytoplazmě (Vanselow & Kramer, 2007).

Fosforylace proteinů PER hraje klíčovou roli nejen ve změně jejich stabilizace, subcelulární lokalizace nebo degradace proteazomálními drahami, ale má celkově důležitou funkci v regulaci aktivity cirkadiálních oscilací (Lee et al., 2009).

Jak již bylo zmíněno, v rámci stavby komplexů PER/CRY se zabýváme také kinázami, které zastávají důležitou funkci při tvorbě cirkadiálních rytmů (Leloup & Goldbeter, 2011).

Konkrétně zde hovoříme o rodině Ck1 (kasein kinázy 1). Je to skupina serin/threoninových enzymů, které se kromě regulace cirkadiálních rytmů podílejí i na regulaci mnoha dalších fyziologických funkcí. Enzymy z této rodiny se mimo jiné vyznačují tím, že ve své struktuře obsahují konzervovanou kinázovou doménu a C-terminální regulační doménu (Cheong & Vishrup, 2011).

Na samotné fosforylaci proteinů PER se však podílí pouze 2 členové z této rodiny, a to kasein kináza 1 δ (Ck1 δ) a kasein kináza 1 ϵ (Ck1 ϵ) (Wilkins et al., 2007).

Na základě experimentů bylo zjištěno, že na PER2 se nacházejí 2 různá Ck1-závislá fosforylační místa – FASP a tzv. „fosfodegronové místo“, jejichž fosforylace může různorodě ovlivňovat PER. Fosforylací FASP lze dosáhnout vyšší stabilizace proteinu PER. Naproti tomu fosforylace fosfodegronového místa umožňuje navázání β -TrCP, čímž dochází k ubiquitinaci proteinu a posléze k jeho degradaci prostřednictvím proteazomální dráhy (Zhou et al., 2015).

Hladina PER dosahuje svého maxima na začátku noci a po fosforylaci a degradaci dochází k poklesu hladiny PER na začátku dne. To je nezbytné pro správné udržení cirkadiálních oscilací (Eng et al., 2017).

1.3.4. CRY

Jedná se o geny kryptochromové. Kryptochromový gen byl poprvé objeven u rostliny *Arabidopsis thaliana*. (Ahmad & Cashmore, 1993).

Tyto geny jsou součástí cirkadiálního systému a slouží v něm jako fotoreceptory. Na základě jejich sekvenční homologie s DNA fotolázami lze říci, že jsou evolučně příbuzné. I přesto, že mají obdobnou trojrozměrnou strukturu, kryptochromy nevykazují žádnou fotolytickou (reparační) aktivitu. Kromě PHR oblasti a karboxy-terminální domény CCT obsahuje jejich struktura také dva chromofory, které mohou pohlcovat světlo určité vlnové délky (Lin & Todo, 2005).

Doména PHR má velmi vysokou afinitu vůči flavin adenin dinukleotidu (FAD) a díky tomu slouží CRY jako fotoreceptory pro modré a UV světlo (Kavet & Brain, 2021).

U lidí se vyskytují 2 typy těchto genů – *CRY1* a *CRY2*. Oba tyto geny jsou s vysokou mírou exprimovány v gangliových buňkách (Miyamoto & Sancar, 1998).

Kryptochromy interagují, jak již víme, s geny z rodiny PER a společně fungují jako represory aktivity komplexu CLOCK/BMAL1.

1.4. Role remodelace chromatinu v cirkadiálních hodinách

Pro kontrolu správné exprese hodinových genů v rámci cirkadiálních rytmů jsou důležité remodelace chromatinu. Podstatnou roli v těchto přestavbách mají post-translační modifikace N-konců histonů. Patří mezi ně například fosforylace, acetylace anebo methylylace. Vzájemná kombinace těchto modifikací je posléze schopna svým působením vyvolávat konformační změny ve struktuře chromatinu (Strahl & Allis, 2000).

Chromatin je nukleoproteinová struktura skládající se z nukleosomů (základní stavební jednotka). Nukleosom je oktamer – skládá se z 8 silně bazických histonů, každý histon se zde vyskytuje ve 2 kopiích (H2A, H2B, H3, H4). Enzymy důležité pro remodelaci chromatinu účinně působí na tyto histony a modifikují je (Groth et al., 2007).

Remodelace chromatinu mu umožňuje přecházet mezi dvěma stavy – kondenzovaným a dekonenzovaným a každý z těchto stavů vykonává jiné funkce (Nakahata et al., 2007).

V procesu remodelace chromatinu má zásadní roli také komplex CLOCK/BMAL1. Jeho působení na promotorové oblasti cílových genů (*PER*, *CRY*) má zásluhu o otevírání chromatinu (Mendoza-Viveros et al., 2017).

Zároveň proteiny CLOCK a BMAL1 interagují s histonacetyltransferázami a podporují tak acetylaci histonu H3 (Etchegaray et al., 2003).

Alespoň 10 % všech buněčných transkriptů hraje roli v cirkadiálních hodinách (Panda et al., 2002).

1.4.1. Fosforylace

Fosforylace je mimořádná tím, že je přímo spojena s intracelulárními signálními drahami. Příjmem nočního světelného impulzu dochází k aktivaci transdukčního systému a tím ke stimulaci kináz a k fosforylaci ser10 na histonu H3. Probíhá za pomoci kináz, konkrétně serin/threoninových kináz, na N-koncích histonů. Fosforylace se týká serinu a místa pro tuto modifikaci jsou přítomna na všech hlavních histonech a jsou konzervována mezi druhy (Cheung et al., 2000 podle Nakahata et al., 2007).

K acetylaci dochází bezprostředně po fosforylaci, fosforylovaný N-konec H3 histonu je vhodnější pro působení HATs, než histon, který by fosforylovaný nebyl (Lo et al., 2001).

1.4.2. Acetylace a deacetylace

Co se týče acetylace histonů, během ní dochází k připojení acetylové skupiny na lysin nacházející se na N-koncové části histonů, která „trčí“ ven z nukleosomu. Dochází tak k dekonenzaci chromatinu, která podporuje transkripci genů. Naproti tomu deacetylace způsobuje větší zkompatnění chromatinu, tudíž podporuje kondenzaci a potlačuje exprese genů. Enzymy, které se těchto dvou modifikací účastní jsou histonacetyltransferázy (HATs) a histonové deacetylázy (HDACs) (Wade & Wolffe, 1997).

Mezi látky, které se týkají acetylace bychom ale také mohli zařadit gen *CLOCK*, který vykazuje HAT aktivitu (viz podkapitola „*CLOCK*“). *CLOCK* řídí acetylaci histonu H3 (Doi et al., 2006) a zároveň acetylaci *BMAL1* (Hirayama et al., 2007).

Histonové deacetylázy jsou u savců rozděleny do 4 základních tříd (Yang & Seto, 2008). Nejdůležitější pro nás je třída číslo III., která sestává ze sedmi enzymů označených jako SIRT1-SIRT7. Tyto enzymy se od zbytku tříd odlišují tím, že jsou schopny pomocí NAD^+ sledovat energetický metabolismus buňky (Bordone & Guarente, 2005). Nejdůležitějším zástupcem je zde sirtuin1 (dále jen SIRT1). Jedná se o jaderný protein řídící důležité metabolické a fyziologické procesy. Mimo to má také jistou roli v ovlivňování stability hodinových proteinů jako je třeba *PER2* nebo *BMAL1* (Nakahata et al., 2008).

Na úrovni chromatinu deacetylázová aktivita SIRT1 cílí na lys9 a lys14 na histonu H3 a na lys16 na histonu H4. Vykazuje HDAC aktivitu, závislou na NAD^+ , které využívá jako koenzym (Imai et al., 2000).

Prostřednictvím NAD^+ zprostředkovává SIRT1 přenos signálů mezi metabolismem a cirkadiánními hodinami (Mendoza-Viveros et al., 2017).

Samotná hladina exprese tohoto genu není cyklická, co však cyklického je, je jeho enzymatická HDAC aktivita (Ramsey et al., 2009).

SIRT1 interaguje s *CLOCK* a funguje jako reostat jeho funkce (Nakahata et al., 2008).

Je schopen svou HDAC aktivitou neutralizovat acetylaci *BMAL1* na lys537 (Nakahata et al., 2008). Zároveň je schopen interagovat s proteiny *PER2*, deacetylovat je a destabilizovat (Asher et al., 2008) nebo regulovat geny CCG prostřednictvím deacetylace *MLL1* (Aguilar-Arnal et al., 2015).

Pokud by došlo ke ztrátě nebo porušení genu *SIRT1*, mohlo by to vést k poruchám v cirkadiánním rytmu (Nakahata et al., 2008).

1.4.3. Methylace

Další důležitou modifikací histonů je methylace. Účinky methylace závisí na konkrétním aminokyselinovém zbytku, který je modifikován a dále pak na tom, zda se jedná o mono-, di-, nebo tri-methylaci (Kouzarides, 2007).

Účastní se jí enzymy methyltransferázy. Konkrétně dva z těchto enzymů interagují s komplexem CLOCK/BMAL1 a to MLL1 (Katada & Sassone-Corsi, 2010) a EZH2 (Etchegaray et al., 2006).

EZH2 je součástí PRC2 komplexu, který spouští deacetylaci a následnou methylaci lys27 na histonu H3 (H3K27). EZH2 zajišťuje methylaci na promotorech PER1 a PER2 a je nezbytný pro transkripční represi proteinů CRY (Etchegaray et al., 2006).

Naproti tomu methyltransferáza MLL1 která působí na lys4 na histonu H3 (H3K4) podporuje cirkadiánní transkripci (Katada & Sassone-Corsi, 2010).

Další methylázou je MLL3, která ačkoliv neinteraguje s komplexem CLOCK/BMAL1, tak i tak je nezbytná pro trimethylaci H3K4 (Valekunja et al., 2013).

Tato post-translační modifikace se týká výhradně lysinu, není to však jediná aminokyselina, která může být methylována. Další takovou aminokyselinou je arginin (Kouzarides, 20007).

2. Chronotypy

Cirkadiánní rytmus (vedle funkcí jako je regulace tělesné teploty nebo sekrece hormonů) hraje také zásadní roli při regulaci cyklu spánku a bdění. Variabilita cirkadiánního rytmu se projevuje různou délkou periody a s tím souvisejícími časovými preferencemi jednotlivců probouzet se a uléhat ke spánku. Tato variabilita se projevuje jako tzv. cirkadiánní fenotyp neboli chronotyp (individuální projev cirkadiánní rytmicity) (Zavada et al., 2005).

V souvislosti s chronotypy se lze také setkat s jevem označovaným jako „cirkadiánní nesoulad“. Jedná se o nerovnováhu mezi daným chronotypem jedince a jeho fyzickým, případně sociálním prostředím (Fischer et al., 2016).

Sladění denních aktivit s individuálním chronotypem je podstatné pro správné fungování lidského organismu a jejich nesoulad může vyvolávat řadu patologických projevů spojených s metabolismem. Existuje také zvýšené riziko vzniku řady neurodegenerativních onemocnění (Yalçin et al., 2022).

Chronotyp tak může zásadním způsobem ovlivňovat životní styl a kognitivní funkce (Montaruli et al., 2021).

2.1. Ranní, večerní a neutrální typy

Chronotyp lze rozdělit do třech základních typů. Rozlišují se typy ranní (M-typy), neutrální (N-typy) a večerní (E-typy). M-typy a E-typy se ještě dále dělí na dvě další podskupiny – střední a extrémní (Montaruli et al., 2021).

Velmi převažujícím typem jsou N-typy, jejichž zastoupení je v lidské populaci okolo 60 % (Adan et al., 2012).

Jedinci s extrémními M-chronotypy jsou označováni jako „skřivani“. Jedná se o skupinu lidí, kteří chodí velmi brzy spát a zároveň brzy vstávají. Preferují být aktivní spíše v ranních/dopoledních hodinách a v této době také dosahují své vrcholové fyzické a psychické aktivity. Naproti tomu extrémní E-typy neboli „sovy“ upřednostňují chodit spát velmi pozdě a pozdě se probouzet. Na základě toho preferují být aktivní až v druhé polovině dne a během ní také dosahují své vrcholové výkonnosti. Jedinci se středními M a E chronotypy se blíží k jedné nebo druhé preferenci, nevykazují však extrémní chování. N-typy nevykazují ani jednu z těchto preferencí, někdy jsou také označováni jako „jedinci bez preference“ (Montaruli et al., 2021).

Lidé vykazující chronotyp typu M byli na základě analýz a testů vyhodnoceni jako ti, kteří jsou více cílevědomí a svědomití. E-typy byli naopak charakterizováni jako ti, kteří jsou náchylnější ke vzniku mentálních poruch, osobnostních poruch nebo poruch příjmu potravy. Mimo jiné také zkonsumují větší množství kofeinu než typy ranní (Montaruli et al., 2021).

Chronotyp může být ovlivněn věkem (Carskadon et al., 1999), pohlavím (Roenneberg et al., 2004) nebo například geografickou polohou (státem, městem anebo venkovem) (Roenneberg, 2012.).

Přestože je chronotyp částečně geneticky podmíněný a může tak být dědičný, není zcela neměnný a jedinec si může svůj chronotyp do jisté míry přizpůsobit v závislosti na životních podmínkách a svém chování (Roenneberg & Merrow, 2007).

Důležitý aspekt v rámci rozdílu mezi ranními a večerními typy hraje produkce hormonu melatoninu. Jedná se o tzv. „hormon spánku“, který je produkován šišinkou a prostřednictvím své rytmické syntézy ovlivňuje lidské chování a fyziologické procesy. Jak už jeho přezdívka napovídá, podporuje spánek prostřednictvím svých vasodilatačních účinků, které způsobují pokles tělesné teploty během spánku (Montaruli et al., 2021).

Vzhledem k rozdílným chronotypům také vznikla řada jednoduchých testů (dotazníků), díky kterým lze stanovit chronotyp daného jedince. Mezi ně patří například MEQ (morningness-eveningness questionnaire) (Horne & Östberg, 1976), rMEQ (the reduced morningness-eveningness questionnaire) (Adan & Almirall, 1991) nebo MCTQ (munich chronotype questionnaire) (Roenneberg et al., 2003).

2.2. Role polymorfismů genů cirkadiálních hodin

Důležitým faktorem ve vzniku odlišných chronotypů jsou polymorfismy hodinových genů (Katzenberg et al., 1998, Mishima, 2005).

Tato podkapitola pojednává konkrétně o dvou typech těchto polymorfismů, a to jednonukleotidových polymorfismech SNP (z angl. single nucleotide polymorphism) a o polymorfismech tandemových repetitivních VNTR (z angl. variable number of tandem repeats polymorphism).

Navzdory mnoha provedeným studiím ale nelze s jistotou prokázat, že polymorfismy v hodinových genech souvisí se vznikem konkrétního chronotypu, protože některé studie tento vztah potvrzují, (Katzenberg et al., 1998, Mishima, 2005) zatímco jiné jej neprokázaly (Pedrazzoli et al, 2009, Robilliard et al., 2002).

V rámci následujících odstavců bych se chtěla zaměřit na 4 studie, které potvrzují spojení genetických polymorfismů s preferencí ranního nebo večerního chronotypu u genů *CLOCK*, *PER1*, *PER2* a *PER3*.

S jednou z prvních hypotéz ohledně role polymorfismu v genu *CLOCK* přišel v roce 1998 Daniel Katzenberg. Domníval se, že polymorfismy genu *CLOCK* mohou ovlivňovat ranní a večerní chronotypy. Při sekvenování genu byl identifikován polymorfismus ve 3'-UTR nepřekládané oblasti, a to substituce thyminu za cytosin na pozici 3111. V následném vyhodnocení tak vědci určili vztah mezi alelou 3111C a preferencí večerního chronotypu (Katzenberg et al., 1998).

Stojí ale za zmínku, že ačkoliv byl stejný experiment úspěšně zreplicován u japonské populace (Mishima, 2005), tak například pokusy provedené v brazilské (Pedrazzoli et al., 2009) a britské populaci (Robilliard et al, 2002) k potvrzení Katzenbergova výsledku nevedly.

V roce 2006 byl proveden vůbec první objev týkající se vztahu mezi polymorfismem v genu *PER1* a preferencí ranního nebo večerního chronotypu. Jedná se o polymorfismus T2434C v exonu 18, tzv. „tichý“ polymorfismus, což znamená, že při jeho vzniku nedochází ke změně sekvence kódovaného proteinu. Na základě výsledků tohoto zkoumání došli autoři k závěru, že tento polymorfismus je spojen s diurnální preferencí. Konkrétně, že jedinci, kteří vykazují ranní preferenci jsou častějšími nositeli alely C, oproti lidem s večerním typem chronotypu (Carpen et al., 2006).

Dalším genem je *PER2*. U něj hovoříme o tzv. *missense* polymorfismu, způsobujícím substituci aminokyselin. Tato mutace vede ke snížení úrovně fosforylace *PER2*, čímž dochází ke zkrácení cirkadiální periody (Hida et al., 2014).

Carpen a spol. provedli pokus, ve kterém identifikovali v rámci genu *PER2* pět důležitých *missense* polymorfismů, z čehož ale pouze jeden souvisel s diurnální preferencí (= upřednostňování ranní nebo večerní doby pro aktivitu). Jednalo se o polymorfismus C111G v 5' UTR nepřekládané oblasti, u kterého dochází k substituci cytosinu na guanin. Tento polymorfismus souvisí s ranním chronotypem (Carpen et al., 2005).

Mimořádný význam měl výzkum polymorfismu v genu *PER3* zorganizovaný skupinou vědců pod vedením Simona N. Archera. V hodinovém genu *PER3* je přítomný VNTR polymorfismus, který tvoří buď čtyři nebo pět tandemových repetit. Analýza výsledků tohoto experimentu prokázala, že frekvence alely s pěti opakováními je výrazně vyšší u jedinců s extrémní ranní chronotypy v porovnání s jedinci s extrémním večerním chronotypem, u nichž je zase vyšší frekvence alely se čtyřmi opakováními (Archer et al., 2003).

3. Kognitivní výkonnost

Důležitou roli v rámci lidské výkonnosti hrají kognitivní procesy. Ty zahrnují všechny děje spojené se získáváním, ukládáním, vyhledáváním a zpracováváním informací (Bayne et al., 2019).

Základní kognitivní funkce, které jsou ovlivňovány cirkadiánními rytmy, jsou exekutivní funkce, pozornost a paměť. Ty budou podrobně rozebrány v následujících podkapitolách.

3.1. Exekutivní funkce

Exekutivní funkce (EFs – z angl. executive functions) jsou souborem mozkových funkcí důležitých pro psychické a fyzické zdraví a jsou klíčové pro mnoho lidských úkonů. Pomáhají nám s úsudkem nebo s rozhodováním. Hrají roli v řešení situací (a to i těch neznámých, se kterými jsme se dosud nesetkali). Účastní se také plánování, stanovování si cílů nebo při přizpůsobování se novým situacím. Mimo to hrají rovněž zásadní roli při řízení sociálního života a při regulaci chování (Cristofori et al., 2019).

Kromě těchto mnoha funkcí EFs také řídí zbylé komponenty kognitivní výkonnosti, pozornost a paměť (Van der Linden et al., 2000 podle Cristofori et al., 2019).

Ve správném řízení exekutivních funkcí hrají důležitou roli frontální laloky, konkrétně tedy prefrontální kortex (dále jen PFC, z angl. prefrontal cortex). Ten je propojen s dalšími kortikálními a subkortikálními oblastmi mozku. Všechny tyto oblasti poté společně ovlivňují a zajišťují správné působení exekutivních funkcí (Gilbert & Burgess, 2008).

V průběhu let také vznikla celá řada modelů a pohledů na to, jakým způsobem lze chápat a rozdělit exekutivní systém. Následuje přehled některých z nich.

V roce 1973 Alexandr Luria navrhl první model týkající se EFs. Stanovil čtyři základní složky, které tento systém tvoří. Jednalo se o anticipaci, plánování, provádění a sebekontrolu (Luria 1973 podle Cristofori et al., 2019).

Muriel Lezak v roce 1995 přišla s definicí tvrdící, že EFs jsou mentálními schopnostmi a že jsou nezbytné pro stanovování a realizování cílů (Lezak, 1995 podle Cristofori et al., 2019).

O několik málo let později, v roce 2001 Sohlberg a Mateer stanovili další model EFs, který nezahrnoval jako u Luria jen čtyři složky, ale šest. Patřily mezi ně motivace, inhibice reakce, vytrvalost, organizace, generativní myšlení a uvědomění (Sohlberg & Mateer, 2001).

V roce 2007 poté Badre a D'Esposito přišli s teorií, která se týkala PFC a jeho role ve flexibilitě a organizaci (Badre & D'Esposito, 2007).

V současné době se můžeme setkat s mnoha studii, které exekutivní systém dělí na rozdílný počet částí. Podle Pablo Valdeze, který cituje Lezak, existuje těchto částí dokonce až osm (iniciativa, inhibice, flexibilita, plánování, previze, sebekontrola, verifikace a korekce) (Lezak 2012 podle Valdez, 2018).

Naproti tomu Irene Cristofori se ve své práci věnuje systému, který zahrnuje již zmíněných 6 složek (Cristofori et al., 2019).

Každý autor má tedy na systém exekutivních funkcí trochu odlišný pohled. Lze se ale obecně shodnout na tom, že existují tři základní složky EFs (ze kterých jsou posléze poskládány složitější exekutivní funkce jako je třeba již zmíněný úsudek nebo plánování), a to inhibice (inhibiční kontrola), pracovní paměť a kognitivní flexibilita (Diamond, 2006).

3.1.1. Inhibice (Inhibiční kontrola)

Inhibice neboli inhibiční kontrola je jednou z klíčových exekutivních funkcí, která spočívá ve schopnosti ovládat svou pozornost, chování, myšlenky a emoce. Jelikož je lidské chování pod velkým vlivem vnějších podnětů, inhibiční kontrola umožňuje jakýmsi způsobem modulovat naše chování a vytvářet tak adekvátní reakce na dané situace. Pokud bychom nebyli schopni vykonávat inhibiční kontrolu, naše chování by bylo zcela ovlivněno emočními impulzy nebo vnějšími podněty. Samotná inhibice je dále ještě rozdělena na 2 části. Na kontrolu interferencí (sem spadá inhibiční kontrola pozornosti a kognitivní inhibice) a sebekontrolu (Diamond, 2013).

První složkou je kontrola interference, konkrétně inhibiční kontrola pozornosti. Ta umožňuje zaměření naší pozornosti na konkrétní věci, konkrétní situace a zároveň s tím potlačení pozornosti vůči jiným, rušivým podnětům, které nás nezajímají (Posner & DiGirolamo, 1998 podle Diamond, 2013).

Druhým aspektem v rámci kontroly interference je kognitivní inhibice. Ta zahrnuje potlačení nepotřebných myšlenek a vzpomínek. Zároveň také hraje podstatnou roli při podpoře pracovní paměti (Anderson & Levy, 2009).

Druhým článkem inhibice je sebekontrola. Jedná se o schopnost mít kontrolu nad svým chováním a nad svými emocemi. Díky sebekontrolě jsme schopni odolávat nejrůznějším pokušením (např. dát si čokoládu, když držíme dietu) a nepodléhat impulzivnímu jednání (Diamond, 2013).

Kromě tohoto je dalším důležitým úkolem sebekontroly disciplína. Disciplína znamená být soustředěný a vytrvalý v úkolech navzdory rušivým podnětům a pokušením vzdát se. Úkolem sebekontroly je ale také „hlídat“ naši mysl, neříkat hned to první, co nám přijde na mysl a nevyvozovat nějaké předčasné závěry (Diamond, 2013).

3.1.2. Pracovní paměť

Pracovní paměť umožňuje manipulaci a práci s informacemi získanými během života (Alloway, 2010).

Na základě této charakteristiky vyvstává otázka, zda vůbec existuje rozdíl mezi touto pamětí a krátkodobou pamětí.

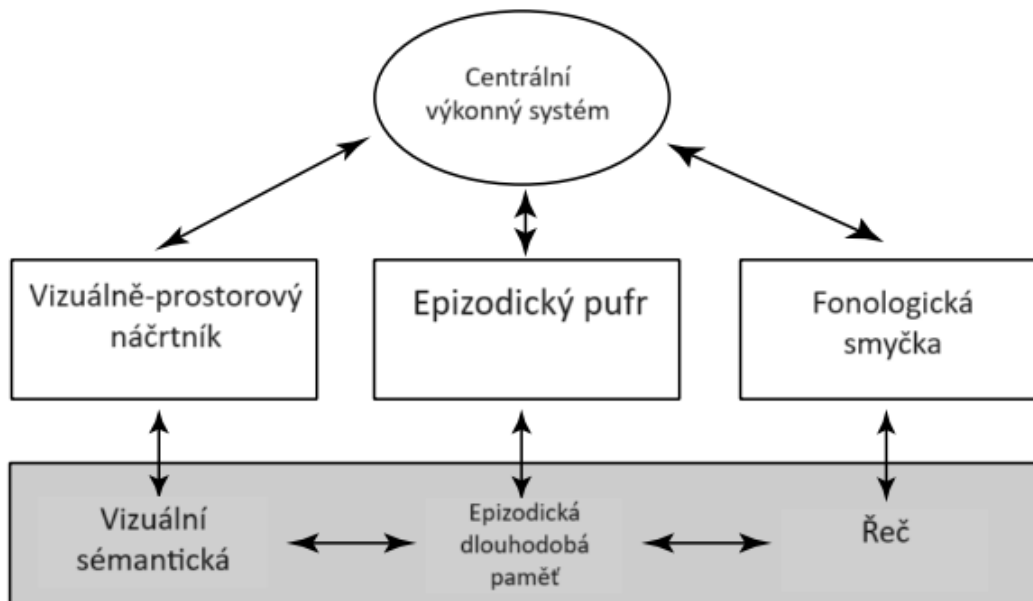
Odpověď zní, že ano. Baddeley (2012) přišel s tím, že se pracovní paměť vyvinula z paměti krátkodobé. Krátkodobá paměť jako taková slouží pouze a jen k dočasnému uchování informací, aniž by s nimi bylo aktivně manipulováno. Naproti tomu pracovní paměť nejen dočasně uchovává informace, ale také s nimi aktivně pracuje. Na základě těchto informací by se tedy dal vyvodit takový závěr, že pracovní paměť je jakousi aktivní složkou krátkodobé paměti.

Paměť není nikdy tvořena jedním systémem. A tak je to i v případě pracovní paměti. Podle Allana Baddeleyho a Grahama Hitcha je pracovní paměť složena ze tří vzájemně spolupracujících složek. Jsou jimi vizuálně-prostorová složka, fonologická složka (fonologická smyčka) a centrální výkonný systém (Baddeley & Hitch, 1974, dle Baddeley, 2012).

Fonologická smyčka umožňuje ukládání informací, získaných v podobě mluvené řeči nebo v podobě zvuku. Druhou složkou je vizuálně-prostorová složka, někdy také označována jako vizuálně-prostorový „náčrtník“. Ten manipuluje s informacemi, získanými vizuální a prostorovou cestou. Třetí částí pracovní paměti je pak centrální výkonný systém, který kontroluje a reguluje správné fungování ostatních složek pracovní paměti (Otsuka & Osaka, 2014).

V roce 2000 ale Baddeley přidal k tomuto tříkomponentovému modelu ještě jednu další část a to tzv. epizodický pufr (z angl. episodic buffer). Ten zajišťuje dočasnou integraci a uchování různých druhů informací. Umožňuje mimo jiné propojení jednotlivých informací, které pocházejí z různých smyslových vjemů (viz Obrázek č. 3) (Baddeley, 2000).

Kvůli tomu, že velmi dobře aktivně pracuje se získanými informacemi, je pracovní paměť velmi důležitá například při provádění nejrůznějších matematických operací. Napomáhá rovněž při rychlém rozhodování (Diamond, 2013).



Obrázek č. 3: Současná verze Baddeleyho modelu pracovní paměti. Zahrnuje vizuálně-prostorový náčrtník, epizodický pufr, fonologickou smyčku a centrální výkonný systém (upraveno podle Baddeley, 2000).

3.1.3. Kognitivní flexibilita

Poslední základní exekutivní funkcí je takzvaná kognitivní flexibilita. Podstatnou informací je to, že staví své základy na inhibiční kontrole a pracovní paměti (Davidson et al., 2006).

Umožňuje změnu perspektivy, a to buď prostorově nebo na základě mezilidských vztahů. Změnu perspektivy prostorově si lze definovat následovně: „Jak by něco vypadalo, pokud bychom to viděli z jiného úhlu?“. Co se týče mezilidské změny perspektivy, zde hovoříme o tom, jak by daná situace vypadala, pokud bychom ji viděli pohledem jiné osoby?“. Toto není ale jediná schopnost, kterou nám kognitivní flexibilita umožňuje. Zahrnuje také schopnost přizpůsobovat se změnám nebo využívat nečekaných příležitostí (Diamond, 2013).

3.2. Paměť

Paměť je důležitá kognitivní schopnost, jejíž podstatou je ukládání, uchovávání a následné vybavování si jednotlivých informací a zkušeností. Ty je paměť schopna přijímat

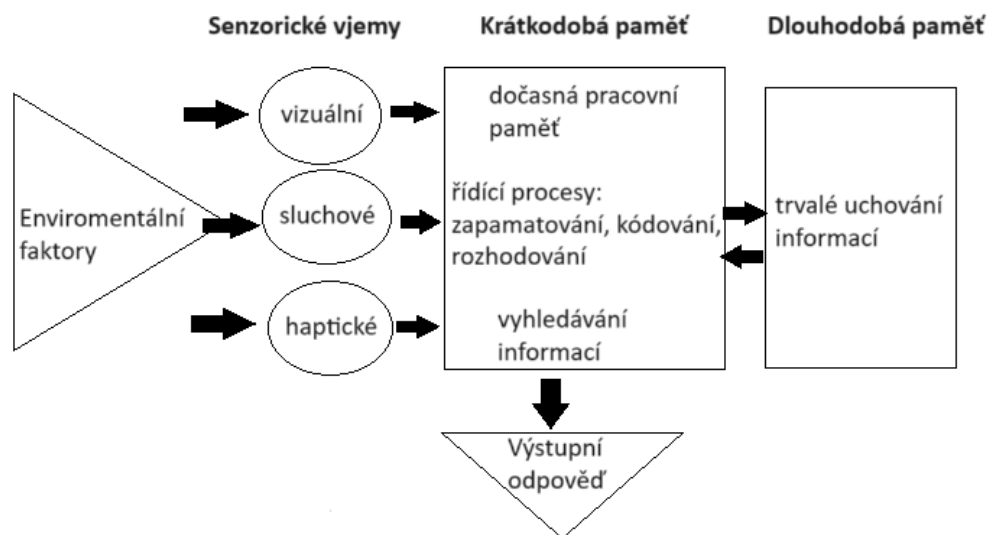
v nejrůznějších podobách, a to například pomocí zraku, čichu nebo prostřednictvím emocí (Zeman, 2017).

Je ale také důležité zmínit to, že paměť není jenom jedna, ale že je velmi složitým celkem tvořeným důležitými, vzájemně spolupracujícími a propojenými systémy (Baddeley, 2013).

Existuje mnoho různých druhů pamětí.

Vůbec prvními, kdo přišli s návrhem rozdělení paměti byli Richard Atkinson a Richard Shiffrin, kteří v roce 1968 vytvořili takzvaný modální model paměti. Ten zahrnuje právě již zmíněné tři základní typy paměti, odlišené na základě rozdílné doby uchování získaných informací. Jedná se o paměť sensorickou, krátkodobou a dlouhodobou (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Postupem času byl však tento model doplněn o ještě několik dalších druhů pamětí.



Obrázek č. 4: Tok informací paměti podle Atkinsona a Shiffrina (upraveno podle Baddeley, 2013).

Paměť může být rozdělována do mnoha typů podle různých kritérií. Prvním typem je paměť sensorická, která se rozlišuje podle typu ukládané informace. Je to typ paměti, který nám umožňuje příjem informací prostřednictvím smyslů (zrak, čich, chuť) a jejich krátkodobé uchování. Z této paměti je potom daná informace předávána buď do paměti krátkodobé, anebo dlouhodobé (Muknšnáblova, 2019).

Paměť krátkodobá a dlouhodobá se liší délkou trvání. Krátkodobá slouží k okamžitému využití přijaté informace. Je ale kapacitně omezená a trvá jen velmi krátký čas, přibližně 20 sekund. Často bývá ale informace, která je v ní uložena, převedena do paměti dlouhodobé.

Ta se naopak vyznačuje tím, že je schopna v sobě uchovávat informace od několika minut až po několik let (Muknsnáblova, 2019).

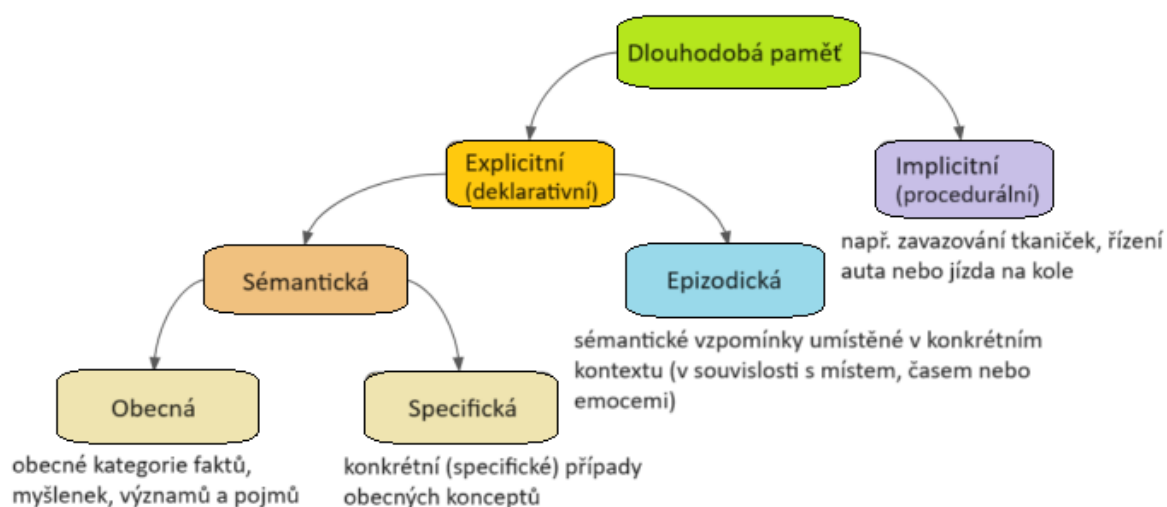
Dalo by se říci, že dlouhodobá paměť je tou nejsložitější ze všech. Jako taková se totiž ještě dělí na několik dalších podtypů.

Její základní rozdělení je na implicitní a explicitní. Implicitní paměť (nebo také procedurální, nedeklarativní) je nevědomá. Pomáhá nám automaticky provádět činnosti, aniž bychom o tom museli přemýšlet (například jízda na kole, v autě, psaní na klávesnici...). Zahrnuje naučené návyky a dovednosti, které se provádějí bez vědomého úsilí (Rommelzwaal et al., 2019).

Explicitní (deklarativní) je tzv. vědomá paměť. Umožňuje nám si pamatovat fakta a události. Zahrnuje vědomé vzpomínky a znalosti. Je ale ještě dále rozdělena, a to na sémantickou a epizodickou paměť. Epizodická paměť uchovává naše osobní zážitky a prožitky. Týká se událostí, které jsme v minulosti prožili a máme k nim nějaký osobní vztah (Rusina, 2004).

Sémantická na druhou stranu je typem paměti, která uchovává obecné znalosti o světě, zahrnuje fakta, pojmy, zeměpisné znalosti nebo vzorce (Rusina, 2004). Je možné ji rozdělit na dvě. A to na paměť obecnou, která uchovává obecné pojmy a fakta a specifickou, která se vyznačuje tím, že uchovává konkrétní znalosti o určitých věcech nebo tématech (Rommelzwaal et al., 2019).

V některých studiích se ale lze setkat ještě s podtypem implicitní paměti a to je tzv. priming. Priming je vlastně jakýsi jev, kdy naše předchozí zkušenosti ovlivňují, jak reagujeme nebo jak vnímáme/přijímáme nové informace. Na základě minulých událostí nebo zkušeností můžeme danou situaci snadněji rozpoznat a lépe na ni reagovat (Rusina, 2004).



Obrázek č. 5: **Typy dlouhodobé paměti.** Patří mezi ně paměť explicitní a implicitní, explicitní se dále dělí na sémantickou a epizodickou. Sémantická může být dále ještě rozdělena na obecnou a na specifickou. (upraveno podle Remmelzwaal et al., 2019)

3.3. Pozornost

Poslední kognitivní funkcí je pozornost.

Velmi zjednodušeně je pozornost schopností, díky které jsme schopni se zaměřovat a soustředit na konkrétní podněty okolo nás a zároveň na ně příslušným způsobem reagovat (Cohen, 2014).

Dostupné zdroje ukazují, že výzkum pozornosti přináší různé pohledy na její fungování i na její jednotlivé složky.

Harvey (2019) rozděluje pozornost na dvě hlavní složky: selektivní pozornost a udržitelnou pozornost, nazývanou bdělost. Naopak Ocasio (2011) navrhuje tříčlenné dělení zahrnující selektivní pozornost, výkonnou pozornost a bdělost. Někteří autoři, jako například Posner a Rafal (1987) (podle Valdeze, 2018), přichází se členěním pozornosti až na čtyři složky, a to selektivní pozornost, udržovanou (trvalou) pozornost, tonickou bdělost a fázičnou bdělost.

Jelikož chybí ucelený pohled na rozdělení a jednotlivé typy pozornosti, budou v následujících odstavcích popsány všechny typy, které byly zmíněny výše.

Selektivní pozornost nám umožňuje zaměřit se na konkrétní informace v našem okolí a zároveň ignorovat ty, které jsou rušivé nebo nepodstatné. Tato schopnost nám umožňuje se soustředit na to, co je pro nás důležité, zatímco ostatní vjemy nevnímáme, nebo je dokonce

zcela přehlídíme (Harvey, 2019). Zakládá se na tom, že náš mozek je schopen přijímat pouze omezené množství informací, a tak by se dalo říct, že si tato část pozornosti vlastně „vybírá“ ty podněty, které jsou pro ni důležité.

Výkonná pozornost hraje klíčovou roli v kognitivních procesech spojených s pamětí. Je nezbytná pro mnoho úkolů, jako je například plánování, rozhodování se, řešení problémů nebo konfliktů (Parasurman, 2000 podle Ocasio, 2011). Tato pozornost nám dovoluje zpracovávat a uchovávat více informací najednou, dělat několik věcí současně a udržovat je v pracovní paměti (Ocasio, 2011).

Trvalá pozornost je schopnost udržovat pozornost a reagovat na podněty po delší časové období (Valdez, 2018). Dalo by se tedy říci, že udržovaná pozornost je vlastně bdělostí, protože její charakteristika je velmi podobná, ne-li úplně stejná jako u udržované pozornosti. Někteří autoři, jako například Harvey (2019) právě tyto pojmy zaměňují.

Bdělost se dělí do dvou základních typů, a to na fázičnou a tonickou bdělost. Fázičnou bdělost napomáhá rychle reagovat na nečekávané a náhlé změny v prostředí. To znamená, že nám umožňuje okamžitě přesměrovat pozornost na důležité podněty, které mohou signalizovat možné nebezpečí a tím fungovat jako varovné signály a je tak ně nutná okamžitá reakce (Xu et al., 2021).

Tonická bdělost je schopnost udržovat pozornost a reagovat na vnější podněty po dlouhou dobu. Umožňuje nám zpracovávat informace a reagovat na situace v jakýkoli okamžik bez ohledu na podmínky (Xu et al., 2021).

3.4. Závislost výkonu na cirkadiánní rytmicitě

Kognitivní funkce mozku jsou, stejně jako mnoho jiných, regulovány vnitřními cirkadiánními hodinami. Jak již bylo zmíněno dříve, tyto rytmy hrají roli zejména ve třech základních neuropsychologických procesech a to paměti, pozornosti a exekutivních funkcích. Tyto kognitivní procesy dosahují maximálního výkonu během dne, zatímco v noci dochází k jejich poklesu (Owens et al, 2010 podle Valdez et al., 2014)

Kolísání v kognitivních funkcích je spojeno s tím, že cirkadiánní rytmy ovlivňují a regulují celou řadu pochodů v lidském těle, (hlavně regulaci tělesné teploty, sekreci hormonů nebo cyklus spánku a bdění), díky kterým je posléze zajištěna správnost fungování jednotlivých kognitivních funkcí (viz následující podkapitoly).

Důležitým faktorem v rámci vztahu cirkadiálního rytmu a kognice je mimo jiné také chronotyp, který odráží individuální preference pro určité denní doby aktivity a výkonu. Podle toho, zda jsou jedinci ranní nebo večerní typy, dosahuje jejich kognitivní výkon maxima buď ráno nebo ve večerních hodinách (Hahn et al., 2012).

Pro správnou funkci kognitivních funkcí je nutný správný průběh cirkadiálních rytmů. Pokud by došlo k jejich narušení (například vlivem nepravidelné práce na směny), mohlo by to vést k poklesu výkonu v kognitivních procesech (Malau et al., 2024), a zvýšení potenciálního rizika vzniku závažnějších zdravotních problémů jako je například Alzheimerova choroba (Heinzinger et al., 2021).

3.4.1. Role tělesné teploty v kognitivním výkonu

Tělesná teplota je individuálně variabilní a během dne se mění v důsledku cirkadiálních rytmů. Její kolísání tak přímo ovlivňuje jednotlivé aspekty kognitivních funkcí. Obvykle dosahuje maxima kolem 18. hodiny a minima brzy ráno, přibližně kolem 3. hodiny. Vyšší tělesná teplota je spojena s lepší bdělostí a kognitivním výkonem, zatímco nižší teplota může souviset s únavou a poklesem kognitivního výkonu. Lidé tedy dosahují nejlepšího výkonu v procesech paměti nebo pozornosti, když je jejich tělesná teplota na vrcholu. Naopak při nízké teplotě může výkon v těchto oblastech kognice výrazně klesat (Wright et al., 2002).

Existuje ale studie, zabývající se výzkumem tělesné teploty u starších dospělých, která potvrzuje, že u nich je nižší tělesná teplota spojena s lepšími výkony v oblastech jako je epizodická paměť, exekutivní funkce nebo při rychlém zpracování informací a že vyšší tělesná teplota naopak může tyto funkce poškozovat (Eggenberger et al., 2021).

3.4.2. Hormony a jejich funkce v kognici

Melatonin je hormon, jehož sekrece je ovlivňována cirkadiálními rytmy. Je produkován šišinkou a jeho produkce dosahuje nejvyšší hladiny v noci. Hraje důležitou roli v procesech spojených s pamětí. Zejména proto, že snižuje oxidační stres, chrání neurony před poškozením a tím může mít pozitivní vliv na paměťové funkce, zejména tedy na proces konsolidace. Jelikož tento proces probíhá během spánku, melatonin v něm hraje důležitou roli. Přestože mechanismy, kterými melatonin ovlivňuje konsolidaci paměti nejsou zcela jasné, jeho účinky na paměťové funkce naznačují, že se na tomto procesu podílí (Zakaria et al., 2016).

Kortizol je steroidní hormon, uvolňovaný kůrou nadledvin po aktivaci prostřednictvím SCN (Law & Clow, 2020). Oproti melatoninu začíná být kortizol ve větší míře produkován v momentě, kdy se spánek blíží ke konci a jeho nejvyššího nárůstu je dosaženo po probuzení (Weitzman et al., 1971). Jeho množství postupně narůstá a do hodiny od probuzení je jeho hladina velmi vysoká. Tento proces je označován jako CAR (z angl. cortisol awakening response) (Pruessner et al., 1997). Poté jeho hladina v průběhu dne postupně klesá, v noci, je pak jeho produkce inhibována a místo něj se do hry opět dostává melatonin (Benarroch, 2011 podle Law & Clow, 2020).

Účinky kortizolu na kognitivní výkonnost mohou mít, podle následujících dostupných studií, buď pozitivní nebo negativní účinek, a to v závislosti na tom, o jakou konkrétní kognitivní funkci se jedná.

Velikost CAR je spojena s pozitivním vlivem na epizodickou paměť u zdravých dospělých (Ennis et al 2016). Ve vzorku starších účastníků tým Mirjam Geerlings (2015) ukázal, že vyšší hladiny kortizolu 45 minut po probuzení jsou spojeny s lepší rychlostí zpracování informací, pracovní pamětí a výkonnou (exekutivní) funkcí. Nedávná studie také prokázala pozitivní spojení mezi akutním zvýšením endogenního kortizolu a okamžitým, krátkodobým zlepšením kognitivní flexibility (Dierolf et al, 2016). Naopak negativní účinek kortizolu se objevuje tehdy, kdy je jeho zvýšená hladina v krvi během spánku. Dochází tak k negativnímu ovlivnění konsolidace paměti (Born & Wagner, 2009).

3.4.3. Regulace cyklu spánek/bdění

Cyklus spánek/bdění je přirozený rytmus, který reguluje střídání období spánku a bdění během dne. Je řízen cirkadiánními rytmy a je zásadní pro správnou funkci kognitivních schopností (Van Cauter & Turek, 2010).

Doba, po kterou jsme bdělí, má tak přímý vliv na naše kognitivní schopnosti. V momentě, kdy jsme dlouho vzhůru, efektivita našich kognitivních funkcí začne postupně klesat v důsledku únavy, což se projeví zhoršením funkcí jako je pracovní paměť nebo pozornost. To znamená, že čím déle jsme vzhůru, tím hůře se nám pracuje, přemýšlí a soustředí (McMahon et al., 2018).

Může také dojít k narušení tohoto cyklu v důsledku nedostatku spánku nebo vlivem stresu. Tato narušení mohou vést k problémům, které se týkají soustředění nebo paměti a mohou hrozit i závažnějšími zdravotními problémy (Rajuskar & Badarke, 2024).

3.5. Polymorfismy v hodinových genech ovlivňující kognici

Polymorfismy hodinových genů jsou spojeny s účinkem na paměť, pozornost nebo nejrůznější exekutivní funkce (Bessi et al., 2021, Kissling et. al, 2008, Xu et al., 2010).

Chtěla bych se zde nejdříve zaměřit na 3 polymorfismy, které již byly zmíněny v souvislosti s možným účinkem na preferenci chronotypů. Jedná se o polymorfismy v genech *CLOCK*, *PER2* a *PER3*. Poslední kapitola se pak bude věnovat polymorfismu v genu *BMAL1*, který, ač nemá vliv na diurnální preferenci, ovlivňuje prostřednictvím svého polymorfismu paměť.

3.5.1. *CLOCK* a jeho polymorfismy

Polymorfismus T3111C (neboli rs1801260) se pojí s večerní preferencí. Mimo tento efekt může ale také působit jako rizikový faktor způsobující vyšší riziko vzniku poruch kognitivních funkcí, jako je paměť a pozornost, a to v souvislosti se vznikem dvou závažných onemocnění, kterými jsou porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou a Alzheimerova choroba. Jelikož obě tato onemocnění by si zasloužila podrobnější zkoumání a mohla by být zpracována jako samostatná témata, budou zde jen krátce charakterizována.

Porucha pozornosti s hyperaktivitou neboli ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) je neurovývojová porucha vyznačující se nepozorností, hyperaktivitou a impulzivitou (Claesdotter et al., 2018). Negativně ovlivňuje celou řadu kognitivních funkcí, včetně pracovní paměti, pozornosti nebo také vyvolává u jedinců impulzivní (nekontrolovatelné) chování. Mimo to negativně působí na exekutivní funkce, jako je například schopnost plánovat nebo strategicky přemýšlet a regulovat své chování. Ačkoliv je spíše záležitostí jedinců v dětském věku, mohou se její symptomy projevit i v dospělosti (Claesdotter et al., 2018).

Christian Kissling a spol. v roce 2008 provedli analýzu polymorfismu T3111C a došli k závěru, že hraje roli při vzniku ADHD. Alela obsahující cytosin, který substituuje původní thymin může mít pozitivní vliv a to takový, že může bránit vzniku ADHD u dospělých lidí. Naproti tomu thymin je zde rizikovým faktorem a může tak „podpořit“ vznik ADHD (Kissling et al., 2008).

Po dvou letech provedli Xu a spol. experiment, který se snažil potvrdit Kisslingův výzkum a také ho potvrdil se závěrem, že polymorfismus T3111C genu *CLOCK* v 3'-UTR oblasti může být rizikovým faktorem pro vývoj ADHD (Xu et al., 2010).

Druhým onemocněním, při kterém může být tento polymorfismus rizikovým faktorem je Alzheimerova choroba (dále jen AD z angl. Alzheimer's disease).

Jedná se o onemocnění, které přímo způsobuje postupnou degeneraci kognitivních funkcí, paměti (hlavně pracovní a dlouhodobé) a celé řady exekutivních funkcí, zahrnujících problémy s plánováním, organizováním, řešením problémů, vykonáváním nejrůznějších úkolů nebo třeba kognitivní flexibility (Silva et al., 2022).

Polymorfismus rs1801260 byl v tomto případě zkoumán v čínské populaci a výsledkem bylo zjištění, že nositelé alely C mají vyšší riziko rozvoje AD (Yang et al., 2013).

Není to ale jediný polymorfismus, v rámci genu *CLOCK*, jehož výskyt koreluje s AD. Podle dostupných zdrojů mohou takovými dalšími polymorfismy být například rs4580704 a rs1554483 (Chen et al., 2013).

3.5.2. *PER2/3 a jeho polymorfismy*

Polymorfismus v genu *PER2* označovaný jako C111G má vliv na vznik ranního chronotypu. Může ale také ovlivňovat kognitivní funkce, jako je paměť nebo exekutivní funkce. Tento polymorfismus má souvislost se dvěma poruchami spojenými s kognitivní výkonností, a to je subjektivní kognitivní úpadek a mírná kognitivní porucha (Bessi et al., 2021).

Subjektivní kognitivní porucha neboli SCD (subjective cognitive decline) je stav, kdy jedinec vnímá pokles svých kognitivních schopností. Tato porucha je považována za ranou fázi Alzheimerovy choroby a časem se v ní může vyvinout (Jessen et al., 2014).

Mírná kognitivní porucha neboli MCI (mild cognitive impairment) představuje přechodnou fázi mezi správným fungováním kognitivních funkcí a AD. Jedinci s MCI mají zvýšené riziko rozvoje AD, dochází u nich ke zhoršení buď jedné nebo rovnou několika kognitivních funkcí najednou (Albert et al., 2013).

V desetileté studii, jež byla prvně publikována v roce 2021, byl zkoumán vzájemný vztah mezi polymorfismem C111G genu *PER2* a rizikem rozvoje AD u jedinců s SCD a MCI. Tento polymorfismus představuje substituci cytosinu za guanin na pozici 111 (Bessi et al., 2021).

Výsledky ukázaly, že alela G v polymorfismu *PER2* C111G může být spojena se zvýšeným rizikem přechodu k AD u osob s SCD. U jedinců s MCI, kteří byli nositeli alely G, byly zaznamenány horší výsledky v testech hodnotících jazykové schopnosti, exekutivní funkce a paměť ve srovnání s těmi, kteří tuto alelu nenesli. Dále bylo zjištěno, že výskyt alely

G byl vyšší u pacientů s SCD, u kterých následně došlo k přechodu do AD (Bessi et al., 2021).

V rámci genu *PER3* existuje polymorfismus, který může mít vliv na kognitivní funkce, zejména na exekutivní funkce, jako je plánování, a to je polymorfismus rs57875989 (González-Giraldo et al., 2015).

Jak již bylo popsáno výše v kapitole 2.2., tento polymorfismus se skládá buď ze čtyř nebo z pěti tandemových repetit. V rámci této studie byli využiti jedinci s genotypy 4/4, 4/5 a 5/5. Jedinci s genotypem 4/4 mají dvě alely, obě se čtyřmi opakujícími se sekvencemi. Genotyp 4/5 znamená, že jedinci mají jednu alelu se čtyřmi opakováními a druhou alelu s pěti opakováními. Poslední genotyp 5/5 znamená, že jedinec má dvě alely, obě s pěti opakováními. Pro posouzení kognitivních funkcí byl každému testovanému subjektu předložen Tower of London (TOL) test, zaměřený na plánování. Podle výsledků bylo zjištěno, že jedinci s genotypem 4/4 v genu *PER3* dosáhli lepších výsledků v TOL testu, což naznačuje, že tento genotyp může být spojen s lepšími kognitivními funkcemi v oblasti plánování. Důvodů může být celá řada. Genotyp 4/4 může být spojen s vyšší kognitivní flexibilitou, což je schopnost přizpůsobit se novým informacím, která je důležitá pro efektivní plánování a rozhodování. Ačkoli nebyly zjištěny významné rozdíly v průměrné délce spánku mezi genotypy, jedinci s genotypem 4/4 mohou rovněž vykazovat lepší spánkové návyky, což by mohlo přispívat k jejich lepšímu výkonu v plánovacích úlohách (González-Giraldo et al., 2015).

Tento VNTR polymorfismus byl však také zkoumán v souvislosti s vlivem na spánek a kognitivní výkon během bdění. Do studie byli zahrnuti jedinci s genotypy 4/4 a 5/5. Bylo zjištěno, že jedinci s genotypem 5/5 vykazují zvýšené množství pomalého spánku. To naznačuje, že tento polymorfismus může ovlivnit, jak tělo reguluje spánek. Také bylo zjištěno, že jedinci s genotypem 5/5 vykazují větší pokles výkonu v oblasti kognitivních funkcí, jako je schopnost vykonávat úkoly vyžadující pozornost, soustředění a rychlé rozhodování, a to v důsledku spánkové deprivace. Tímto způsobem jsou tito jedinci citlivější na negativní dopady nedostatku spánku na jejich kognitivní funkce. V důsledku narušení spánkového cyklu může mít polymorfismus *PER3* přímý vliv na paměť a pozornost. (Viola et al., 2007).

3.5.3. BMAL1 a jeho polymorfismus ovlivňující paměť

Ačkoliv gen *BMAL1* nehraje roli ve vzniku konkrétní diurnální preference, tak i u něj se vyskytuje polymorfismus, který má vliv na kognitivní funkce. Jedná se o rs900147, který byl zkoumán v souvislosti s rozvojem amnestické mírné kognitivní poruchy (aMCI) (Li et al., 2021).

Jelikož MCI může ovlivňovat nejrůznější kognitivní funkce, tak tato je označena jako amnestická, protože přímo souvisí s poruchou paměti (Petersen et al., 2002). Konkrétně způsobuje poruchu epizodické paměti, díky které jsme schopni se učit a uchovávat nové informace (Albert et al., 2013).

Polymorfismus rs900147 je SNP polymorfismus, při kterém dochází k substituci adeninu (A) za guanin (G). Tato substituce může významně ovlivnit funkci genu, což se může projevit změnami v jeho expresi nebo ve funkci jeho proteinového produktu. Tyto změny mají dopad na biologické procesy, včetně regulace cirkadiálních rytmů. Výzkum ukázal, že jedinci s aMCI vykazovali výrazně vyšší frekvenci alely G ve srovnání se zdravými jedinci. U těch naopak převládala alela A. Autoři studie došli k závěru, že alela s adeninem může mít ochranný efekt proti vzniku aMCI, zatímco nositelé guaninu jsou náchylnější k rozvoji této nemoci (Li et al., 2021).

Závěr

Správný průběh cirkadiánních rytmů během dne je klíčovým faktorem pro správné a optimální fungování paměti, pozornosti a exekutivních funkcí. Tyto rytmy mohou být narušeny vnějšími vlivy, psychickými poruchami nebo nezdravým životním stylem, což jsou aspekty, které je možné do jisté míry ovlivnit. Co však ovlivnit nelze, je přítomnost polymorfismů v hodinových genech (*CLOCK*, *PER*, *BMAL1*), které cirkadiánní rytmy regulují.

Polymorfismy v genech cirkadiánních rytmů mají významný vliv na kognitivní funkce nejenom přímo, ale i prostřednictvím chronotypů. Přítomnost těchto polymorfismů byla identifikována u čtyř hlavních hodinových genů, které podmiňují vznik ranních a večerních chronotypů. Ranní chronotypy, charakterizované maximálním výkonem (nejen) v kognitivních procesech, jsou spojeny s polymorfismy v genech *PER1*, *PER2* a polymorfismem se čtyřmi opakováními u genu *PER3*. Večerní chronotyp, preferující večerní hodiny pro práci a aktivitu je spojen s variací pěti opakováních v *PER3* a s polymorfismem genu *CLOCK*. Oba chronotypy dosahují maximálního výkonu v kognitivních funkcích v různých fázích dne, podle toho, který ze dvou zmíněných je u daných jedinců přítomný.

Přítomnost tří ze čtyř zmíněných polymorfismů má přímý vliv na kognitivní výkonnost, nejen skrze chronotyp. Geny *CLOCK*, *PER2* a *PER3* jsou spojeny s rizikem rozvoje poruch, které kognici oslabují. Polymorfismus T3111C genu *CLOCK* je spojen nejen s večerní preferencí ale také s poškozením kognitivních funkcí, zejména paměti (Alzheimerova choroba) a pozornosti (ADHD). Polymorfismus C111G v genu *PER2* ovlivňuje vznik ranního chronotypu a poškozuje exekutivní funkce a paměť. Tento polymorfismus je přímo spojen se vznikem MCI a může vést až k AD.

PER3 a jeho VNTR polymorfismus rs57875989 ovlivňuje plánování a kvalitu spánku.

Variace v genu *BMAL1*, ačkoliv neovlivňuje chronotyp, hraje významnou roli v kognitivní výkonnosti. Jeho polymorfismus rs900147 je spojen s aMCI, která poškozuje epizodickou paměť.

Ačkoliv některé studie ukazují rozporuplné výsledky ohledně souvislosti mezi polymorfismy v genech a diurnální preferencí, vliv těchto polymorfismů na kognitivní funkce je potvrzen. Polymorfismy v hodinových genech tak prokazatelně hrají výraznou roli v možném riziku vzniku poruch kognitivní soustavy.

Seznam použitých zdrojů

- Adan, A., & Almirall, H. (1991). Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual Differences*. 12(3): 241-253.
- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*. 29(9): 1153-1175.
- Aguilar-Arnal, L., Katada, S., Orozco-Solis, R., & Sassone-Corsi, P. (2015). NAD⁺-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nature Structural & Molecular Biology*. 22(4): 312-318.
- Ahmad, M., & Cashmore, A. R. (1993). HY4 gene of *A. thaliana* encodes a protein with characteristics of a blue-light photoreceptor. *Nature*, 366(6451), 162-166.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2013). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 11(1): 96-106.
- Alloway, T. P. (2010). *Improving working memory: Supporting students' learning*. Sage.
- *Anderson, M. C., & Levy, B. J. (2009). Suppressing unwanted memories. *Current Directions in Psychological Science*, 18(4): 189-194.
- Archer, S. N., Robilliard, D. L., Skene, D. J., Smits, M., Williams, A., Arendt, J., & von Schantz, M. (2003). A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 26(4): 413-415.
- Asher, G., Gatfield, D., Stratmann, M., Reinke, H., Dibner, C., Kreppel, F., Mostoslavsky, R., Alt, F. W., & Schibler, U. (2008). SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 134(2): 317-328.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and Its Control Processes. *The Psychology of Learning and Motivation*. 2, 89-195.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11): 417-423.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*. 63(1): 1-29.
- Baddeley, A. D. (2013). Essentials of human memory. *Psychology Press Classic Editions*. 2014, 27-140.
- Badre, D., & D'Esposito, M. (2007). Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 19(12): 2082-2099.

- Bauducco S., Richardson C., & Gradisar, M. (2020). Chronotype, circadian rhythms and mood. *Current Opinion in Physiology*, 34: 77-83.
- Bessi, V., Giacomucci, G., Mazzeo, S., Bagnoli, S., Padiglioni, S., Balestrini, J., Tomaiuolo, G., Piaceri, I., Carraro, M., Bracco, L., Sorbi, S., & Nacmias, B. (2021). PER2 C111G polymorphism, cognitive reserve and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: A 10year follow-up study. *European Journal of Neurology*. 28(1): 56-65.
- *Bollinger, T., & Schibler, U. (2014). Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Medical Weekly*, 144(2930): w13984-w13984.
- *Bordone, L., & Guarente, L. 2005. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 6(4): 298-305.
- *Born, J., & Wagner, U. (2009). Sleep, hormones, and memory. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 36(4): 809-829.
- Carpen, J. D., Archer, S. N., Skene, D. J., Smits, M., & von Schantz, M. (2005). A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference. *Journal of Sleep Research*. 14(3): 293-297.
- Carpen, J. D., von Schantz, M., Smits, M., Skene, D. J., & Archer, S. N. (2006). A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. *Journal of Human Genetics*. 51(12): 1122-1125.
- Carskadon, M. A., Labyak, S. E., Acebo, C., & Seifer, R. (1999). Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neuroscience Letters*. 260(2): 129-132.
- Claesdotter, E., Cervin, M., Åkerlund, S., Råstam, M., & Lindvall, M. (2018). The effects of ADHD on cognitive performance. *Nordic Journal of Psychiatry*. 72(3): 158-163.
- Cohen, R. A. (2014). The Neuropsychology of Attention. *Springer Science+Business Media, Second Edition*. pp. 3-965.
- *Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handbook of Clinical Neurology*, 163(3), 197-219.
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11): 2037-2078.
- DeBruyne, J. P., Weaver, D. R., & Reppert, S. M. (2007). CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nature Neuroscience*, 10(5): 543-545.
- Diamond, A. (2006). The Early Development of Executive Functions.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1): 135-168.

*Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annual Review of Physiology*, 72(1): 517-549.

Dierolf, A. M., Arlt, L. E., Roelofs, K., Kölsch, M., Hülsemann, M. J., Schächinger, H., & Naumann, E. (2016). Effects of basal and acute cortisol on cognitive flexibility in an emotional task switching paradigm in men. *Hormones and Behavior*. 81(1): 12-19.

Doi, M., Hirayama, J., & Sassone-Corsi, P. (2006). Circadian Regulator CLOCK Is a Histone Acetyltransferase. *Cell*, 125(3): 497-508.

Eggenberger, P., Bürgisser, M., Rossi, R.M., & Annaheim, S. (2021). Body temperature is associated with cognitive performance in older adults with and without mild cognitive impairment: A cross-sectional analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 13(1): 585904.

Eng, G. W. L., Edison, D., & Virshup, D. M. (2017). Site-specific phosphorylation of casein kinase 1 δ (CK1 δ) regulates its activity towards the circadian regulator PER2. *PLOS ONE*, 12(5): e0177834.

Ennis, G.E., Moffat, S.D., & Hertzog, C. (2016). The cortisol awakening response and cognition across the adult lifespan. *Brain and Cognition*. 105(1): 66-77.

Etchegaray, J. P., Yang, X., DeBruyne, J. P., Peters, A. H. F. M., Weaver, D. R., Jenuwein, T., & Reppert, S. M. (2006). The Polycomb Group Protein EZH2 Is Required for Mammalian Circadian Clock Function. *The Journal of Biological Chemistry*. 281(30): 21209-21215.

Etchegaray, J.P., Lee, C., Wade, P.A., & Reppert, S.M. (2003). Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock. *Nature*. 421(6919): 177-182.

Fischer, D., Vetter, C., & Roenneberg, T. (2016). A novel method to visualise and quantify circadian misalignment. *Scientific Reports*. 6: 38601.

Folkard, S., & Monk, T. H. (1980). Circadian rhythms in human memory. *British Journal of Psychology*, 71(2), 295-307.

García, A., Ramírez, C., Martínez, B., & Valdez, P. (2012). Circadian rhythms in two components of executive functions: cognitive inhibition and flexibility. *Biological Rhythm Research*, 43(1), 49-63.

Geerlings, M. I., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., Garcia, M. E., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2015). Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*. 85(11): 976-983.

Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*. 18(3): R110-R114.

González-Giraldo, Y., González-Reyes, R. E., Mueller, S. T., Piper, B. J., Adan, A., & Forero, D. A. (2015). Differences in planning performance, a neurocognitive endophenotype, are associated with a functional variant in PER3 gene. *Chronobiology International*. 32(5): 591-595.

*Groth, A., Rocha, W., Verreault, A., & Almouzni, G. (2007). Chromatin challenges during DNA replication and repair. *Cell*. 128(4): 721-733.

- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V., & Cermakian, N. (2005). Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *Journal of Biological Rhythms*, 20(5): 391-403.
- Hahn, C., Cowell, J. M., Wiprzycka, U. J., Goldstein, D., Ralph, M., Hasher, L., & Zelazo, P. D. (2012). Circadian rhythms in executive function during the transition to adolescence: the effect of synchrony between chronotype and time of day. *Developmental Science*. 15(3): 408-416.
- Harvey, P. D. (2019). Domains of cognition and their assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 21(3), 227-237.
- Heinzinger, C., Wang, L., Bena, J., Bekris, L., Foldvary-Schaefer, N., Pillai, J., Rao, S., Rao, S., Leverenz, J., & Mehra, R. (2021). Elucidating circadian and sleep phenotypes and relation to cognitive impairment in Alzheimer's dementia. *SLEEP*, 44(Supplement 2), A166- A167.
- Hida, A., Kitamura, S., Katayose, Y., Kato, M., Ono, H., Kadotani, H., Uchiyama, M., Ebisawa, T., Inoue, Y., Kamei, Y., Okawa, M., Takahashi, K., & Mishima, K. (2014). Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a PER3 Polymorphism with Morningness–Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Scientific Reports*. 4: 6309.
- Hirayama J., Sahar S., Grimaldi B., Tamaru T., Takamatsu K., Nakahata Y., & Sassone-Corsi P. (2007). CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*. 450(7172): 1086-1090.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*, 4(2): 97-110.
- Chen, H., Huang, C.-Q., You, C., Wang, Z.-R., & Si-qing, H. (2013). Polymorphism of CLOCK gene rs 4580704 C>G is associated with susceptibility of Alzheimer's disease in a Chinese population. *Archives of Medical Research*. 44(3): 203-207.
- Chen, Q., Huang, C.-Q., Hu, X.-Y., Li, S.-B., & Zhang, X.-M. (2013). Functional CLOCK gene rs1554483 G/C polymorphism is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese population. *Journal of International Medical Research*. 41(2): 340-346.
- Cheong, J. K., & Virshup, D. M. (2011). Casein kinase 1: Complexity in the family. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 43(4): 465-469.
- Imai, S., Armstrong, C.M., Kaerberlein, M., & Guarente, L. (2000). Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 403(6771): 795-800.

*Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., Rabins, L. A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D. M., Sachdev, P. S., de la Sayette, V., Saykin, A. J., Scheltens, P., Shulman, M. B., Slavin, M. J., Sperling, R. A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P. J., Wagner, M., & Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 10(6): 844-852.

Katada, S., Imhof, A., & Sassone-Corsi, P. (2010). The histone methyltransferase MLL1 permits the oscillation of circadian gene expression. *Nature Structural & Molecular Biology*. 17(12): 1414-1421.

Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., Lin, L., King, D. P., Takahashi, J. S., & Mignot, E. (1998). A CLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference. *SLEEP*. 21(6): 569-576.

*Kavet, R., & Brain, J. (2021). Cryptochromes in mammals and birds: Clock or magnetic compass? *Physiology*, 36(2): 183-194.

Kissling, C., Retz, W., Wiemann, S., Coogan, A. N., Clement, R. M., Hünnerkopf, R., Conner, A. C., Freitag, C. M., Rösler, M., & Thome, J. (2008). A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 147(3): 333-338.

*Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, 15(2): 271-277.

Kouzarides, T. (2007). Chromatin Modifications and Their Function. *Cell*. 128(4): 693-705.

Law, R., & Clow, A. (2020). Stress, the cortisol awakening response and cognitive function. *International Review of Neurobiology*. 150(1): 187-217.

Lee, H., Chen, R., Lee, Y., Yoo, S., & Lee, C. (2009). Essential roles of CKI δ and CKI ϵ in the mammalian circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50): 21359-21364.

Leloup, J.-C., & Goldbeter, A. (2011). Modelling the dual role of Per phosphorylation and its effect on the period and phase of the mammalian circadian clock. *IET Systems Biology*, 5(1): 44-49.

Li, J., Chang, Y., Zhao, C., Wang, T., Xue, J., & Cai, Y. (2021). The ARNTL polymorphism rs900147 is associated with the risk of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment in a Chinese population. *Biological Rhythm Research*. 52(1): 146-152.

*Lin, C., & Todo, T. (2005). The cryptochromes. *Genome Biology*, 6: 1-9.

Lo, W.-S., Duggan, L., Emre, N. C. T., Belotserkovskya, R., Lane, W. S., Shiekhattar, R., & Berger, S. L. (2001). Snf1—a histone kinase that works in concert with the histone acetyltransferase Gcn5 to regulate transcription. *Science*. 293(5532): 1142-1146.

- Logan, R. W., & McClung, C. A. (2019). Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience*. 20(1): 49-65.
- Malau, B.L., Agustina, A., Prawiroharjo, P., Wiratman, W., & Werdhani, R.A. (2024). The relationship between shift work patterns and cognitive function disorders in health workers at Hospital X, West Java, Indonesia. *Sriwijaya Journal of Neurology*. 2(1): 56-61.
- Matsuo, T., Yamaguchi, S., Mitsui, S., Emi, A., Shimoda, F., & Okamura, H. (2003). Control Mechanism of the Circadian Clock for Timing of Cell Division in Vivo. *Science*. 302(5643): 255-259.
- McMahon, W. R., Ftouni, S., Drummond, S. P. A., Maruff, P., Lockley, S. W., Rajaratnam, S. M. W., & Anderson, C. (2018). The wake maintenance zone shows task dependent changes in cognitive function following one night without sleep. *Sleep*. 41(10): zsy148.
- *Mendoza-Viveros, L., Bouchard-Cannon, P., Hegazi, S., Cheng, A. H., Pastore, S., & Cheng, H.-Y. M. (2017). Molecular modulators of the circadian clock: Lessons from flies and mice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74: 1035-1059.
- Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H., & Mishima, Y. (2005). The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 133(1): 101-104.
- Mitsui, S., Yamaguchi, S., Matsuo, T., Ishida, Y., & Okamura, H. (2001). Antagonistic role of E4BP4 and PAR proteins in the circadian oscillatory mechanism. *Genes & Development*, 15(8): 995-1006.
- Miyamoto, Y., & Sancar, A. (1998). Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95(11): 6097-6102.
- *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.
- *Montaruli, A., Castelli, L., Mulè, A., Scurati, R., Esposito, F., Galasso, L., & Roveda, E. (2021). Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 11(4): 487.
- Muknšnáblová, P. M. (2019). PAMĚŤ JAKO NAŠE NEJVĚTŠÍ BOHATSTVÍ. *K MODERNÍMU OŠETŘO*. 45.
- *Nakahata, Y., Grimaldi, B., Sahar, S., Hirayama, J., & Sassone-Corsi, P. (2007). Signaling to the circadian clock: plasticity by chromatin remodeling. *Current Opinion in Cell Biology*, 19(2): 230-237.
- Nakahata, Y., Kaluzova, M., Grimaldi, B., Sahar, S., Hirayama, J., Chen, D., Guarente, L. P., & Sassone-Corsi, P. (2008). The NAD⁺-Dependent Deacetylase SIRT1 Modulates CLOCK-Mediated Chromatin Remodeling and Circadian Control. *Cell*. 134(2): 329-340.
- *Ocasio, W. (2011). Attention to Attention. *Organization Science*. 22(5): 1286-1296.

- Otsuka, Y., & Osaka, N. (2014). High-performers use the phonological loop less to process mental arithmetic during working memory tasks. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 68(5): 878-886.
- Panda, S., Antoch, M. P., Miller, B. H., Su, A. I., Schook, A. B., Straume, M., Schultz, P. G., Kay, S. A., Takahashi, J. S., & Hogenesch, J. B. (2002). Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*, 109(3): 307-320.
- Patke, A., Young, M. W., & Axelrod, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(2): 67-84.
- Piggins, H. D. (2002). Human clock genes. *Annals of Medicine*. 34(5): 394-400.
- Pruessner, J.C., Wolf, O.T., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*. 61(26): 2539-2549.
- Rajuskar, C., & Badarke, V. (2024). Influence of Sleep Deprivation on Cognitive Performance. *International Journal for Multidisciplinary Research*. 6(1): 1-6.
- Ramírez, C., Talamantes, J., García, A., Morales, M., Valdez, P., & Menna-Barreto, L. (2006). Circadian rhythms in phonological and visuospatial storage components of working memory. *Biological Rhythm Research*, 37(5), 433-441.
- Ramsey, K. M., Yoshino, J., Brace, C. S., Abrassart, D., Kobayashi, Y., Marcheva, B., Hong, H.-K., Chong, J. L., Buhr, E. D., Lee, C., Takahashi, J. S., Imai, S., & Bass, J. (2009). Circadian Clock Feedback Cycle Through NAMPT-Mediated NAD⁺ Biosynthesis. *Science*. 324(5927): 651-654.
- *Rommelzwaal, L. A., Ellis, G. F. R., & Tapson, J. (2019). One-time learning and reverse salience signals with a Salience Affected Neural Network (SANN). arXiv preprint arXiv:1908.03532. August 12, 2019: 1-33.
- Robilliard, D. L., Archer, S. N., Arendt, J., Lockley, S. W., Hack, L. M., English, J., Leger, D., Smits, M. G., Williams, A., Skene, D. J., & von Schantz, M. (2002). The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects. *Journal of Sleep Research*. 11(4): 305-312.
- Roenneberg, T. (2012). What is chronotype? *Sleep and Biological Rhythms*. 10: 75-76.
- *Roenneberg, T., & Merrow, M. (2007). Entrainment of the Human Circadian Clock. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 72(1): 293-299.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Merrow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*. 14(24): R1038-R1039.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Merrow, M. (2003). Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18(1): 80-90.
- Rosenwasser, A. M., & Turek, F. W. (2015). Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Medicine Clinics*, 10(4): 403-412.

- Rusina, R. (2004). Paměť a její poruchy. *Neurologia pre prax*. 3(2004), 200-201.
- Sarlus, H., Fontana, J. M., Tserga, E., Meltser, I., Cederroth, C. R., & Canlon, B. (2019). Circadian integration of inflammation and glucocorticoid actions: Implications for the cochlea. *Hearing Research*, 377(1), 53-60.
- *Silva, P. C. D., Oliveira, L. L. V., Teixeira, R. L. P., Brito, M. L. A., & Filippe, A. R. T. M. (2022). Executive Functions in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1): 81-99.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*. Guilford Press.
- Solt, L. A., Wang, Y., Banerjee, S., Hughes, T., Kojetin, D. J., Lundasen, T., Shin, Y., Liu, J., Cameron, M. D., Noel, R., Yoo, S.-H., Takahashi, J. S., Butler, A. A., Kamenecka, T. M., & Burris, T. P. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*. 485(7396): 62-68.
- *Strahl, B. D., & Allis, C. D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*. 403(6765): 41-45.
- *Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, 18(3): 164-179.
- Takeda, N., & Maemura, K. (2015). The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 72(18): 3225-3234.
- Bayne, T., Brainard, D., Byrne, R. W., Chittka, L., Clayton, N., Heyes, C., Mather, J., Ölveczky, B., Shadlen, M., Suddendorf, T., Webb, B., (2019). What is cognition? *Current Biology*. 29(13): R608-R615.
- Torres-Farfan, C., Abarzua-Catalan, L., Valenzuela, F. J., Mendez, N., Richter, H. G., Valenzuela, G. J., & Seron-Ferre, M. (2009). Cryptochrome 2 expression level is critical for adrenocorticotropin stimulation of cortisol production in the capuchin monkey adrenal. *Endocrinology*. 150(6): 2717-2722.
- Ueda, H. R., Chen, W., Adachi, A., Wakamatsu, H., Hayashi, S., Takasugi, T., Nagano, M., Nakahama, K., Suzuki, Y., Sugano, S., Iino, M., Shigeyoshi, Y., & Hashimoto, S. (2002). A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*. 418(6897): 534-539.
- *Valdez, P. (2018). Homeostatic and circadian regulation of cognitive performance. *Biological Rhythm Research*. 50(1): 85-93.
- *Valdez, P., Ramírez, C., & García, A. (2014). Circadian Rhythms in Cognitive Processes: Implications for School Learning. *Mind, Brain, and Education*. 8(4): 161-168.
- Valdez, P., Ramírez, C., García, A., Talamantes, J., Armijo, P., & Borrani, J. (2005). Circadian rhythms in components of attention. *Biological Rhythm Research*, 36(1-2), 57-65.

Valekunja, U. K., Edgar, R. S., Oklejewicz, M., van der Horst, G. T. J., O'Neill, J. S., Tamanini, F., Turner, D. J., & Reddy, A. B. (2013). Histone methyltransferase MLL3 contributes to genome-scale circadian transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 110(4): 1554-1559.

*Valenzuela, F. J., Vera, J., Venegas, C., Muñoz, S., Oyarce, S., Muñoz, K., & Lagunas, C. (2016). Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: A review of the literature. *International Journal of Endocrinology*, 2016(2746909): 1-12.

Van Cauter, E., and Turek, F. W. (2010). Roles of Sleep-Wake and Dark-Light Cycles in the Control of Endocrine, Metabolic, Cardiovascular, and Cognitive Function. *Comprehensive Physiology*. 15(3): 313-330.

Vanselow, K., & Kramer, A. (2007). Role of Phosphorylation in the Mammalian Circadian Clock. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72(1): 167-176.

Viola, A. U., Archer, S. N., James, L. M., Groeger, J. A., Lo, J. C. Y., Skene, D. J., von Schantz, M., & Dijk, D. J. (2007). PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Current Biology*. 17(7): 613-618.

Wade, P. A., & Wolffe, A. P. (1997). Chromatin: Histone acetyltransferases in control. *Current Biology*, 7(2): R82-R84.

Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology*. 33(1): 14-22.

*Wilkins, A. K., Barton, P. I., & Tidor, B. (2007). The Per2 negative feedback loop sets the period in the mammalian circadian clock mechanism. *PLoS Computational Biology*. 3(12): e242.

Wright, K. P., Hull, J. T., & Czeisler, C. A. (2002). Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(6), R1370-R1377.

Xiong, W., Li, J., Zhang, E., & Huang, H. (2016). BMAL1 regulates transcription initiation and activates circadian clock gene expression in mammals. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 473(4): 1019-1025.

*Xu, S., Akioma, M., & Yuan, Z. (2021). Relationship between circadian rhythm and brain cognitive functions. *Frontiers of Optoelectronics*. 14(3): 278-287.

Xu, X., Breen, G., Chen, C.-K., Huang, Y.-S., Wu, Y.-Y., & Asherson, P. (2010). Association study between a polymorphism at the 3'-untranslated region of CLOCK gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions*. 6: 1-5.

*Yalçın, M., Mundorf, A., Thiel, F., Amatriain-Fernández, S., Schulze Kalthoff, I., Beucke, J.-C., Budde, H., Garthus-Niegel, S., Peterburs, J., & Relógio, A. (2022). It's About Time: The Circadian Network as Time-Keeper for Cognitive Functioning, Locomotor Activity and Mental Health. *Frontiers in Physiology*, 13(873237): 1-29.

Yang, X.J., & Seto, E. (2008). The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 9(3): 206-218.

Yang, Y.-K., Peng, X.-D., Li, Y.-H., Wang, Z.-R., Chang-quan, H., Hui, W., & Liu, Q.-X. (2013). The Polymorphism of CLOCK Gene 3111T/C Is Associated With Susceptibility of Alzheimer Disease in Chinese Population. *Journal of Investigative Medicine*. 61(7): 1084-1087.

*Zakaria, R., Ahmad, A. H., & Othman, Z. (2016). The Potential Role of Melatonin on Memory Function: Lessons from Rodent Studies. *Folia Biologica (Praha)*, 62(5): 181-187.

Zavada, A., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., Daan, S., & Roenneberg, T. (2005). Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness score. *Chronobiology International*. 22(2): 267-278.

Zeman, K. (2017). Lidská paměť. *Universitas*, 1(17): 29-35.

Zheng, Y., Pan, L., Wang, F., Yan, J., Wang, T., Xia, Y., Yao, L., Deng, K., Zheng, Y., Xia, X., Su, Z., Chen, H., Lin, J., Ding, Z., Zhang, K., Zhang, M., & Chen, Y. (2023). Neural function of Bmal1: an overview. *Cell & Bioscience*, 13(1): 1-18.

Zhou, M., Kim, J. K., Eng, G. W. L., Forger, D. B., & Virshup, D. M. (2015). A Period2 phosphoswitch regulates and temperature compensates circadian period. *Molecular Cell*, 60(1): 77-88.

*Zou, H., Zhou, H., Yan, R., Yao, Z., & Lu, Q. (2022). Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 16(3): 811771.

Seznam obrázků

Obrázek č. 4: Stavba savčího cirkadiálního systému

Obrázek č. 5: Molekulární mechanismus cirkadiálních hodin

Obrázek č. 6: Současná verze Baddeleyho modelu pracovní paměti

Obrázek č. 4: Tok informací pamětí podle Atkinsona a Shiffrina

Obrázek č. 5: Typy dlouhodobé paměti