



RYTMY BIOLOGICZNE I MECHANIZM ZEGARA OKOŁODOBOWEGO W MÓZGU – NAGRODA NOBLA 2017

Bernadetta Bilska, Bartosz Doktor, Elżbieta Pyza (Kraków)

Streszczenie

Okołodobowe rytmy biologiczne występują prawie u wszystkich organizmów w ich procesach życiowych. U zwierząt rytmy generowane są przez zegary centralne zlokalizowane w mózgu oraz zegary peryferyczne, występujące w komórkach wielu narządów wewnętrznych. Zapewniają one homeostazę czasową organizmu, synchronizację wielu procesów z odpowiednią porą doby i pozwalają przygotować organizm na cykliczne zmiany w środowisku. Pierwszy gen zegara *per* i molekularny mechanizm zegara opisano u muszki *Drosophila melanogaster*. Później okazało się, że podobne geny zegara i jego mechanizm molekularny występuje również u ssaków. Za odkrycia zegara u *Drosophila*, przyznano w 2017 roku Nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny. Prawidłowe funkcjonowanie zegara, który generuje okołodobowe oscylacje w różnych procesach komórkowych, fizjologicznych oraz jego synchronizacja z dobowo zmieniającymi się czynnikami środowiska, gł. natężenia światła, są bardzo istotne do prawidłowego funkcjonowania organizmu w ciągu doby. Zaburzenia mechanizmu zegara lub jego desynchronizacja z warunkami zewnętrznymi prowadzą do rozwoju wielu chorób.

Abstract

Circadian rhythms have been detected in the living processes of almost all organisms. In animals they are generated by a central clock located in the brain and by peripheral clocks of internal organs. The first clock gene *per* and molecular mechanism of the clock have been reported in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. Later it was found that related genes and molecular mechanism of the clock are also similar in mammals. In 2017 the Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded for the discovery of the molecular mechanisms of the circadian clock. This generates circadian oscillations in cellular, physiological and other processes that are important for the normal functioning of an organism, so that disruption of the clock, its lack of communication with peripheral clocks, or any desynchronization of the clock with the daily changes of day and night can lead to many health problems and diseases.

W 2017 roku Nagrodę Nobla z fizjologii lub medycyny przyznano trzem naukowcom ze Stanów Zjednoczonych, którzy rozszyfrowali mechanizm okołodobowego zegara biologicznego. Zegar ten funkcjonuje w mózgu zarówno u kręgowców, z człowiekiem włącznie, jak i u bezkręgowców, m.in. u owada *Drosophila melanogaster*, zwanego popularnie muszką owocową. Naukowcy, którzy otrzymali Nagrodę Nobla wykorzystując ten gatunek do poznania mechanizmu zegara, to genetycy Michael Rosbash i Jeff Hall z Brandeis University oraz Michael Young z Rockefeller University.

Zjawisko rytmów biologicznych, generowanych przez wewnętrzne zegary organizmu w procesach

biochemicznych, komórkowych, fizjologicznych i innych, występuje prawie u wszystkich organizmów na Ziemi. Rytmy te wytworzyły się w różnorodnych procesach życiowych w toku ewolucji pod wpływem cyklicznych zmian w środowisku, np. dobowych zmian dnia i nocy – rytmy okołodobowe czy sezonowych zmian długości dnia w ciągu roku – rytmy okołoroczne (sezonowe). Rytmy okołodobowe są wynikiem obrotu naszej planety wokół własnej osi (zmiany dzień/noc), a rytmy okołoroczne jej obiegu wokół Słońca (zmiany pór roku). Oprócz zmian w natężeniu światła, cyklicznie zmienia się też temperatura powietrza, poziom opadów i inne czynniki środowiskowe, co z kolei ma duży

wpływ na organizmy. U zwierząt rytmy biologiczne są przykładem adaptacji, które dostosowały ich procesy biochemiczne, fizjologiczne, a także behavior, do cyklicznych zmian w środowisku i ich synchronizację z tymi zmianami [17].

Ze względu na długość okresu rytmu możemy wyróżnić rytmy: okołodobowe (cirkadiane, ang. *circadian*, z łac. *circa* – około, *dies* – dzień, o okresie zbliżonym do 24 godz.) [5], ultradiane (o okresie krótszym niż 24 godz.) i infradiane (o okresie dłuższym niż 24 godz., np. miesięczne, okołoroczne) [27]. Rytmy infradiane dotyczą zmian masy ciała, koloru sierści, ilości spożywanego pokarmu, poziomu metabolizmu czy aktywności rozrodczej w ciągu roku i zapewniają przeżycie, m.in. potomstwa w najbardziej korzystnej dla ich rozwoju porze roku [10, 26]. Z kolei rytmy ultradiane występują w rytmice skurczów serca, oddechania, uwalniania do krwi niektórych hormonów.

Obecność rytmów biologicznych o okresie okołodobowym w procesach życiowych organizmów jest najlepiej poznana i codziennie każdy z nas doświadcza działania zegara, który je generuje. Codziennie wieczorem lub na początku nocy jesteśmy senni i jest to sygnał z zegara wyznaczający porę zasypiania, a rano budzimy się – ponownie dzięki wskazaniom naszego wewnętrznego zegara i dlatego dla większości osób wskazania zegarka czy dźwięk budzika nie są potrzebne, bo dobowy rytm snu i czuwania generuje nasz wewnętrzny zegar w mózgu.

Przykładem rytmów okołodobowych jest także rytmika aktywności lokomotorycznej, zmian temperatury naszego ciała, stężenia hormonów we krwi, ciśnienia tętniczego, szybkości bicia serca, ekspresji wielu genów, syntezy białek, hormonów, aktywności enzymów, a także procesów psychosomatycznych, koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz wrażliwości na bodźce świetlne i inne [17].

Charakterystyczną cechą rytmów okołodobowych jest ich utrzymywanie się w stałych warunkach środowiska, tzn. w stałej ciemności, przy zachowaniu stałej temperatury i wilgotności powietrza. Taki niezależny od bodźców środowiskowych rytm określany jest jako rytm endogeny. W stałych warunkach środowiska rytmy te „dryfują”, czyli przesuwają się w fazie w kolejnych dobach, dlatego określane są również jako „wolno biegnące”, a ich okres staje się dłuższy lub krótszy od 24 godz. U ludzi niewidomych, którzy z powodu uszkodzenia siatkówki nie odbierają żadnych wrażeń świetlnych, dłuższy od 24-godzinnego endogeny rytm snu i czuwania prowadzi u nich do czasowego odwrócenia dobowej aktywności, a więc snu w dzień i aktywności psychomotorycznej w nocy. W środowisku naturalnym endogenne rytmy okoł-

dobowe są stale synchronizowane przez tzw. dawców czasu (niem. *Zeitgebers*, ang. *Time Givers*), z których najważniejszym jest światło. Oprócz bodźców świetlnych istnieją jeszcze inne (określane jako bodźce nieświetlne), takie jak dobowe zmiany temperatury, wilgotności, dostępności pokarmu i oddziaływań społecznych [24].

Powszechnie przyjęta koncepcja zakłada, że zegar biologiczny generujący rytmy endogenne składa się z trzech elementów: 1) oscylatora – odpowiedzialnego za generowanie rytmów; 2) szlaków aferentnych – które doprowadzają sygnały środowiskowe do zegara, synchronizując jego chód do cyklicznych zmian w środowisku zewnętrznym; 3) szlaków eferentnych, którymi następuje przekazywanie sygnałów z zegara do struktur efektorowych (komórek, tkanek, narządów organizmu [1], w których objawia się rytmika różnych procesów).

U ssaków zegar jest systemem oscylatorów zlokalizowanych w różnych narządach oraz nadrzędnego oscylatora znajdującego się w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN ang. *suprachiasmatic nuclei*) mózgu. Jest to bardzo mała, parzysta struktura, zbudowana z kilkunastu tysięcy komórek nerwowych, która u człowieka osiąga wielkość zaledwie kilku dziesiątych milimetra sześciennego. Jest on też nazywany zegarem centralnym (ang. *pacemaker*), ponieważ pod jego kontrolą znajdują się pozostałe oscylatory zlokalizowane poza SCN, określane jako peryferyczne. Dla pełnej synchronizacji rytmów pojedynczych komórek, tkanek i narządów niezbędny jest sygnał koordynujący, pochodzący z SCN. Sam SCN również otrzymuje sygnały zwrotne z oscylatorów peryferycznych, a endogeny okołodobowy rytm, generowany w SCN spontanicznie i w sposób ciągły, ulega synchronizacji do rytmu dobowego przez światło. Dlatego generowany przez zegar centralny w SCN rytm okołodobowy staje się rytmem dobowym w warunkach dzień/noc. SCN otrzymuje sygnały świetlne głównie z komórek zwojowych siatkówki, bezpośrednio reagujących na światło, które zawierają barwnik – melanopsynę. Melanopsynowe komórki zwojowe mają bardzo silnie rozbudowane drzewa dendrytyczne, co umożliwia im zbieranie informacji świetlnych z całego obszaru siatkówki, a następnie przesłanie ich do SCN. Neuroprzekaznikiem w tym szlaku jest aminokwas – kwas glutaminowy [23].

Ewolucyjnie rytmy biologiczne i mechanizm zegara są konserwatywne. Molekularny mechanizm zegara działa na podobnej zasadzie u ewolucyjnie oddalonych od siebie grup organizmów, takich jak ssaki, owady, grzyby czy sinice. Opiera się on na zasadzie pętli sprzężeń zwrotnych dodatnich i ujemnych,

a główną pętlą zegara jest pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego, w której produkt końcowy (białko) hamuje proces ekspresji własnego genu. Podstawowe geny zegara ssaków należą do dwóch rodzin: *Period* – *Per1*, *Per2*, *Per3* oraz *Cryptochrome* – *Cry1*, *Cry2*. Oprócz nich ważną rolę pełnią również *Clock* oraz *Bmal1*, które kodują białka zwane czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi ekspresję genów *Per* i *Cry*. Geny zegara ulegają ekspresji o określonej porze doby w wyniku przyłączenia się *Clock* i *Bmal1*, jako heterodimery *Clock/Bmal1*, do sekwencji regulatorowych tzw. promotorowych E-box genów *Per* i *Cry*. Po transkrypcji następuje translacja, która prowadzi do syntezy i akumulacji białek *Per* i *Cry* w cytoplazmie, a następnie po osiągnięciu odpowiedniego stężenia wszystkich białek, do tworzenia heterodimerów *Per* (1, 2 lub 3)/*Cry* (1 lub 2), które przechodzą do jądra komórkowego. W jądrze kompleksy *Per/Cry* rozdzielają się na monomery, *CRY* wiąże się do heterodimerów *Clock/Bmal1*, hamując tym samym transkrypcję *Per* i *Cry*, natomiast *Per* stymuluje ekspresję *Clock* i *Bmal1*. Gdy białka *Clock* i *Bmal1* osiągną odpowiedni poziom cały proces powtarza się, rozpoczy-

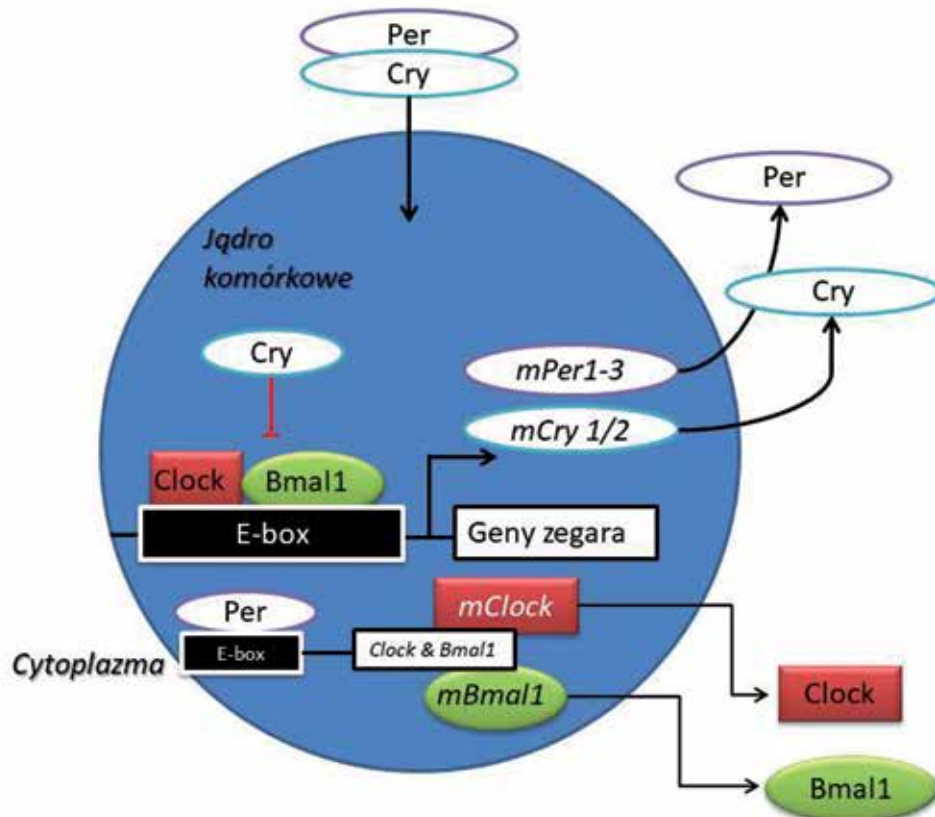
nając aktywację transkrypcji *Per* i *Cry* (Ryc. 1) [20].

Zanim poznano molekularny mechanizm zegara cirkadiannego u ssaków i innych kręgowców, pierwszy gen zegara *period* (*per*) opisano u muszki owocowej *Drosophila melanogaster* [18], a następnie molekularny mechanizm zegara został rozszyfrowany przez Rosbasha i Halla oraz Younga.

Zegar okołodobowy *Drosophila melanogaster*

Podobnie jak u ssaków zegar okołodobowy muszki owocowej zawiera nadrzędny oscylator (centralny) i oscylatory peryferyczne. Zegary peryferyczne ulokowane w różnych tkankach na terenie całego organizmu, m.in. w siatkówce, komórkach glejowych, jelitach czy jądrach. Natomiast zegar nadrzędny zlokalizowany jest w mózgu i tworzy go około 150 neuronów, podzielonych na kilka grup oddziałujących na siebie i ze sobą zsynchronizowanych.

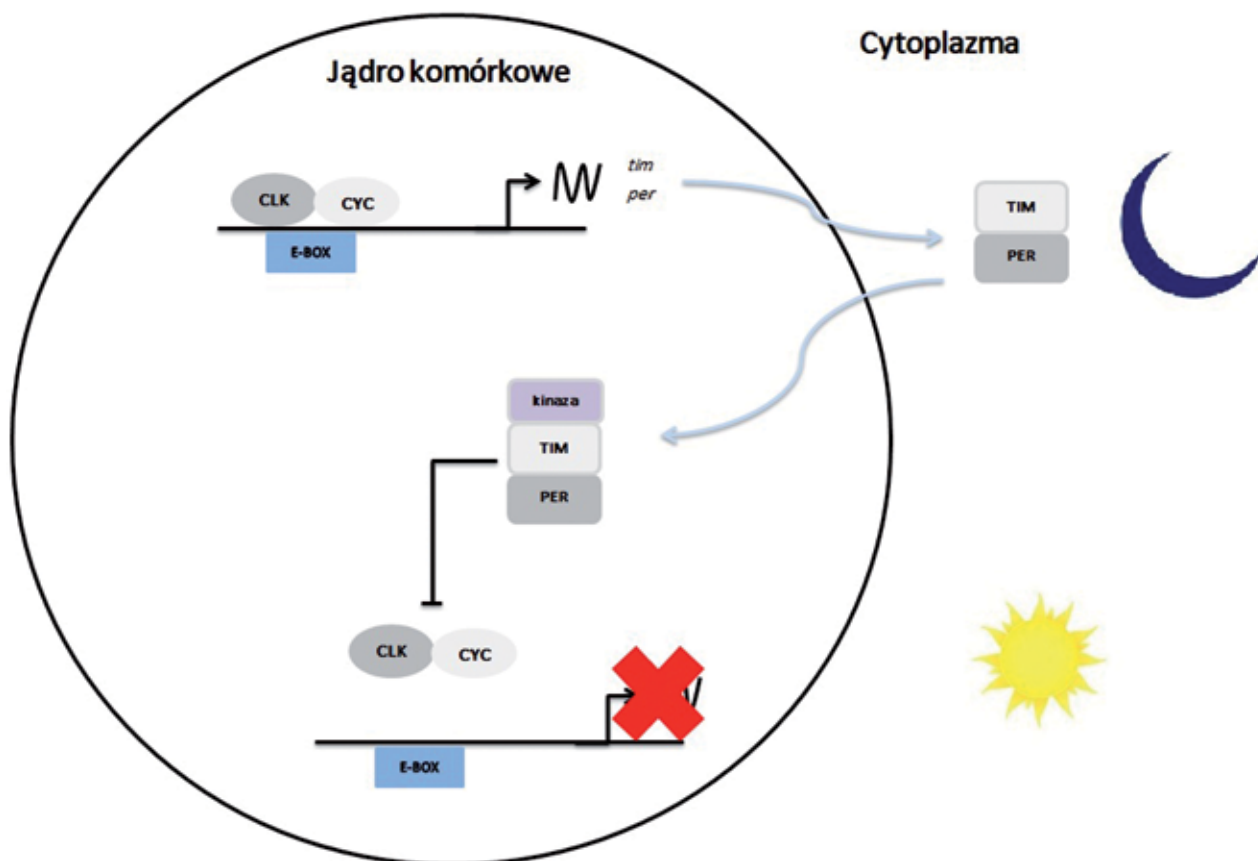
Zegar molekularny muszki owocowej *Drosophila melanogaster* tworzy kilkanaście genów zegara kodujących białka zegara, z których najważniejszymi genami są: *period* (*per*), *timeless* (*tim*), *clock* (*clk*)



Ryc. 1. Molekularny mechanizm zegara okołodobowego ssaków. Szczegółowy opis ryciny w tekście.

i *cycle* (*cyc*), a molekularny mechanizm zegara okołodobowego, odkryty przez Noblistów, opiera się na pętlach sprzężeń zwrotnych ujemnych i dodatnich. Geny *per* i *tim* ulegają rytmicznej ekspresji we wszystkich neuronach zegara, co oznacza, że poziom ich mRNA powstający po transkrypcji i poziom białek syntetyzowanych w czasie translacji zmienia się cyklicznie w ciągu doby. Ekspresja *per* i *tim* rozpoczyna się pod koniec dnia i jest najwyższa na początku nocy, a najwyższy poziom białek PER i TIM obserwuje się pod koniec nocy, i wtedy to PER i TIM tworzą heterodimery, które następnie przedostają się do jądra komórkowego [22]. W trakcie dnia TIM w cytoplazmie ulega degradacji, za co odpowiada białko CRY, a białko PER w formie monomeru jest fosforylowane przez kinazy CK2 i DBT [29]. Wysoka aktywność tych kinaz warunkuje utworzenie kompleksu PER/SLIMB i skierowanie PER do proteasomalnej degradacji [12]. Drugim kluczowym białkiem zegara jest wcześniej wspomniany TIM. Jest to białko, które łącząc się z białkiem PER, chroni je przed degradacją. TIM może również łączyć się z innym białkiem zaangażowanym w pracę zegara – CRY. CRY jest fotoreceptorem światła niebieskiego, które po absorpcji fali elektromagnetycznej o odpowiedniej

długości zmienia swoją konformację, tym samym przechodząc w formę aktywną. CRY w takiej formie przyłącza się do TIM, co skutkuje skierowaniem go na drogę proteasomalnej degradacji [28]. Kolejnymi komponentami zegara okołodobowego u muszki owocowej są białka CLK i CYC, które zaliczają się do czynników transkrypcyjnych. W jądrze komórkowym tworzą one heterodimer, który następnie przyłącza się do sekwencji E-box w rejonach promotorowych genów *per* i *tim*, aktywując ich transkrypcję. Jeżeli w jądrze komórkowym pojawią się białka PER-TIM-kinaza, to wówczas dochodzi do hiperfosforylacji białka CLK i tym samym zahamowania aktywności całego dimeru. CLK/CYC, nie mogąc przyłączyć się do sekwencji E-box, nie aktywuje ekspresji *per* i *tim*. W trakcie dnia, kiedy białka PER i TIM ulegają degradacji, aktywność CLK/CYC zostaje wznowiona, zamykając tym samym główną pętlę zegara okołodobowego [2] (**Ryc. 2**). Drugą pętlę sprzężenia zwrotnego tworzą białka VRILLE (VRI) i PDPε. Ekspresja genów kodujących te białka również zależna jest od dimeru CLK/CYC, który łączy się z sekwencjami E-box w ich rejonach promotorowych. Powstałe białko VRI ulega natychmiastowemu przetransportowaniu do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencjami



Ryc. 2. Molekularny mechanizm zegara okołodobowego *Drosophila melanogaster*. Szczegółowy opis ryciny w tekście.

V/P-box, znajdującymi się w rejonach promotorowych genów *cyc* i *clk*, hamując ich transkrypcję, co w efekcie powoduje spadek poziomu ich białek. Białko PDP ϵ powstaje w cytoplazmie z kilkugodzinnym opóźnieniem względem białka VRI, a stamtąd transportowane jest do jądra komórkowego. Działa ono jako represor VRI wiążąc się do sekwencji V/P-box i wznawiając transkrypcję genów *clk* i *cyc* [7]. Opisane tutaj dwie pętle sprzężenia zwrotnego tworzą podstawę działania zegara okołodobowego poprzez regulację ekspresji jego genów i białek.

Znaczenie zegara w regulacji procesów komórkowych

Obecność rytmiki okołodobowej w procesach komórkowych ma znaczenie w utrzymaniu kondycji organizmu. W narządach wewnętrznych, np. w wątrobie zegar wyznacza porę produkcji i uwalniania kwasów żółciowych, a w nerkach produkcję moczu w czasie aktywności. W nocy procesy te są hamowane. Zegar nie tylko wyznacza odpowiednią porę aktywności różnych narządów w ciągu doby, ale także zapewnia synchronizację procesów fizjologicznych różnych narządów, które są włączane o jednej porze doby, a wyłączane o innej. Jeszcze inną ważną funkcją zegara jest przewidywanie zmian w środowisku w ciągu doby i przygotowanie narządów i całego organizmu do aktywności, albo do snu, zanim jeszcze nastąpi zmiana natężenia światła w środowisku zewnętrznym. Dzięki temu zanim obudzimy się rano i wstaniemy z łóżka, nasz organizm jest już przygotowany do aktywności w dzień. Odwrotnie jest natomiast wieczorem, kiedy zegar hamuje procesy związane z aktywnością, a aktywuje te związane ze snem, jak obniżenie temperatury ciała, produkcja melatoniny – tzw. hormonu snu. Badania przeprowadzone w naszym zespole w Zakładzie Biologii i Obrazowania Komórki Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych wykazały, że zegar kontroluje też strukturę komórek nerwowych (neuronów i komórek gładkich) oraz liczbę połączeń pomiędzy neuronami, zwanych synapsami. U muszki *Drosophila melanogaster* stwierdziliśmy, że w czasie aktywności motorycznej neurony w części wzrokowej mózgu powiększają objętość długich wypustek – aksonów oraz kształt i długość krótkich wypustek – dendrytów, dzięki czemu mogą tworzyć więcej synaps. Istotnie większa liczba synaps przekazujących informacje świetlne z fotoreceptorów oka do neuronów mózgu występuje właśnie wtedy, gdy neurony zwiększają objętość i kształt. Takie cykliczne zmiany plastyczne nie zachodzą tylko w warunkach dnia i nocy, ale

także w stałej ciemności, co dowodzi regulacji tych zmian przez zegar okołodobowy [11, 25]. Także u myszy, tym razem w części mózgu zwanej korą somatosensoryczną, która odbiera bodźce dotykowe z wibrys – długich wąsów znajdujących się na pyszczku myszy, liczba synaps też zmienia się w rytmie dobowym [15]. W dzień w czasie snu zwiększa się liczba synaps pobudzających, a zmniejsza hamujących, natomiast w ciągu wysokiej aktywności lokomotorycznej myszy jest odwrotnie. To dowodzi, że w ciągu doby następuje przebudowa mózgu odpowiednio do zmian jego funkcji w fazie snu i aktywności oraz do zmian warunków panujących w środowisku. Częste zmiany pory snu i aktywności, np. u osób często podróżujących pomiędzy strefami czasowymi lub pracujących w systemie zmianowym wpływają na dobową rytmikę plastyczności, co może prowadzić do zaburzeń nastroju oraz zdolności do uczenia się i zapamiętywania.

Zegar okołodobowy niezbędny jest też do włączania procesów zabezpieczających nasz organizm czy organizmy roślin i zwierząt przed niekorzystnym wpływem środowiska. W fotoreceptorach oka u muszki owocowej wykryliśmy np. rytm zmian poziomu enzymu – oksygenazy hemowej zabezpieczającej fotoreceptory przed niekorzystnym wpływem promieniowania ultrafioletowego [8–9]. Dzięki regulacji zegara, rano, kiedy światło słoneczne bogate jest w ultrafiolet, zwiększa się poziom oksygenazy hemowej, która zmniejsza ilość wolnych rodników w fotoreceptorach, powodujących pęknięcia nici DNA w jądrze komórkowym. Brak funkcjonującego zegara u muszek nierytmicznych w wyniku mutacji genów zegara i wystawienie ich na działanie światła ultrafioletowego, powoduje liczne uszkodzenia DNA w fotoreceptorach, a także wysoką śmiertelność tych osobników.

Choroby XXI wieku a zegar biologiczny

Efekt działania zegara biologicznego zapewniają jego elementy wykonawcze – szlaki eferentne, czyli te, które przekazują informacje z głównego zegara do tkanek i narządów efektorowych. U ssaków w tym układzie bardzo ważną rolę pełni melatonina. Jest ona hormonem produkowanym głównie w szyszynce, ale także w siatkówce, przewodzie pokarmowym, szpiku kostnym czy gruczole Hardera (gruczoł występujący w oczodołach lądowych kręgowców, jego wydzielina zwilża powierzchnię rogówki). Melatonina wyprodukowana w szyszynce zostaje wydzielona do krwiobiegu oraz płynu mózgowo-rdzeniowego i jest transportowana do wszystkich narządów w organizmie.

Jej inaktywacja zachodzi głównie w wątrobie. Z kolei melatonina wyprodukowana w siatkówce działa tylko w obrębie oka, gdzie również podlega szybkiej, lokalnej degradacji. Synteza melatoniny szyszynkowej oraz siatkówkowej odbywa się w rytmie okołodobowym, generowanym przez zegar biologiczny i zsynchronizowanym ze zmieniającymi się warunkami oświetlenia. Najwyższy jej poziom występuje w nocy (pomiędzy 2:00 a 4:00), natomiast najniższy w ciągu dnia. W związku z tym, że endogenne rytmy syntezy melatoniny regulowany jest światłem, zmiany poziomu melatoniny dostarczają zwierzętom informację o zmieniających się porach roku. Wydłużający się dzień wiąże się z obniżoną produkcją melatoniny, co daje informację o zbliżającym się lecie, natomiast wydłużająca się noc, związana jest z wyższą produkcją tego hormonu, co dla zwierzęcia jest sygnałem nadchodzącej zimy. Ten fakt ma ogromne znaczenie w fizjologii wszystkich zwierząt [30]. Ponieważ produkcja melatoniny hamowana jest przez światło, jest ona zaburzona u osób, które pracują w systemie zmianowym. U osób tych bardzo często obserwuje się skłonność do wielu schorzeń, między innymi problemów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń snu, czy nawet zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory.

Odkrycie roli melatoniny w pracy zegara okołodobowego umożliwiło leczenie chronobiologicznych zaburzeń snu właśnie u osób pracujących w systemie zmianowym, przekraczających strefy czasowe, ale także u osób niewidomych czy autystycznych. Dostarczony przez nas o odpowiedniej porze doby hormon działa jak ten pochodzenia endogenne, a tym samym reguluje funkcjonowanie naszego organizmu [24].

Nasilenie różnych procesów fizjologicznych oraz komórkowych, w tym również praca zegara okołodobowego, w ciągu życia ulega zmianie. Zmiany te spowodowane są starzeniem się organizmu, spowolnieniem metabolizmu, bądź różnymi chorobami. Do jednych z ważniejszych, a także najbardziej uciążliwych chorób, zaliczane są choroby neurodegeneracyjne. Choroby te mogą powodować nieodwracalne zmiany w mózgu, a jednym z procesów, które zostają zaburzone w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, jest funkcjonowanie zegara okołodobowego. Przykładem takich chorób jest choroba Parkinsona, Alzheimerera czy Huntingtona. Chorzy cierpiący na te choroby mają problemy ze snem, takie jak fragmentacja snu, wzmożona aktywność nocna albo senność w dzień, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia ruchów gałek ocznych [14]. Za kontrolę snu odpowiedzialny jest w dużej mierze zegar okołodobowy.

Istnieją doniesienia, że to właśnie nieprawidłowo działający zegar okołodobowy jest przyczyną wyżej wymienionych objawów [4, 21, 32]. Udowodniono też, że u osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne zaburzony jest dobowy rytm produkcji i wydzielania melatoniny [14]. Innym hormonem mającym wpływ na sen jest kortyzol – hormon stresu, którego wydzielanie w przypadku chorób neurodegeneracyjnych jest też zaburzone. Maksimum wydzielania tego hormonu u osób zdrowych przypada na godziny poranne, natomiast osoby chore charakteryzują się podwyższonym jego poziomem przez cały dzień [6, 13, 31]. U chorych obserwuje się także nieprawidłowy dobowy rytm zmian temperatury ciała. Temperatura ludzkiego ciała rośnie w ciągu dnia osiągając swoje maksimum w nocy. U osób z chorobą Parkinsona rytm ten jest przesunięty w fazie, a maksymalna temperatura ciała jest znacznie niższa niż u osób zdrowych [33]. U osób chorych obserwuje się także zmiany rytmiki nastroju. Zwiększone pobudzenie, zmienność emocjonalna oraz agresja u osób zdrowych osiągają swoje maksimum w godzinach wieczornych, natomiast pacjenci z nasilonymi objawami chorobowymi są bardziej podatni na skoki emocjonalne przez cały dzień [3]. Choroby neurodegeneracyjne nie są jedynymi chorobami, które wydają się wpływać na zegar okołodobowy. Obecnie, styl życia wielu z nas charakteryzuje praca zmianowa (nie tylko w dzień, ale także w nocy), zmieniające się pory zajęć w szkołach, czy częste podróże samolotem przez różne strefy czasowe. Badania pokazują, że w szczególności praca o nieregularnym wymiarze godzinowym czy praca w nocy wpływa na porę wydzielania wcześniej wspomnianych hormonów, melatoniny i kortyzolu, a także katecholamin, hormonów endokrynnych, które są bardzo istotne dla układu krążenia. Osoby prowadzące wyżej wspomniany tryb życia mają zmieniony profil oraz amplitudę wydzielania tych czynników i są bardziej podatne na choroby serca [16]. Zegar okołodobowy kontroluje także procesy komórkowe takie jak różnicowanie się komórek, migracja bądź ich podziały. Bardzo ważnym aspektem, w którym te procesy biorą kluczowy udział, jest rozwój komórek nowotworowych. Dotychczasowe badania wykazały, że brak zegara: np. poprzez chirurgiczne usunięcie SCN, bądź mutacje genów zegara powodują przyspieszony rozwój nowotworów. Przy zahamowaniu działania molekularnego zegara komórki ulegają częstszej transformacji w komórki nowotworowe, ich migracja oraz podział również zachodzą w przyspieszonym tempie. Zaburzone zostają również procesy naprawcze DNA, których nieskuteczność przyczynia się do nowotworzenia [19]. Istnieją również wyniki

badań wskazujące, że podawanie leków o odpowiednich porach dnia osobom cierpiącym na nowotwory może mieć znaczenie w skuteczności leczenia. Przytoczone przykłady chorób pokazują jak dużo

towarzyszących im objawów jest skutkiem zaburzenia zegara okołodobowego oraz nasuwają hipotezę, że przywrócenie jego normalnego funkcjonowania może mieć duży wpływ na jakość życia chorych.

Bibliografia

1. Allada, R., & Chung, B. Y. (2010). Circadian organization of behavior and physiology in *Drosophila*. *Annual review of physiology*, 72, 605-624.
2. Allada, R., White, N. E., So, W. V., Hall, J. C., & Rosbash, M. (1998). A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, 93, 791-804.
3. Bachman, D., & Rabins, P. (2006). "Sundowning" and other temporally associated agitation states in dementia patients. *Annu. Rev. Med.*, 57, 499-511.
4. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Cicarelli, G. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1641-1649.
5. Bourguignon, C., & Storch, K. F. (2017). Control of rest: activity by a dopaminergic ultradian oscillator and the circadian clock. *Frontiers in neurology*, 8.
6. Breen, D. P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J. M., Reddy, A. B., & Barker, R. A. (2014). Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA neurology*, 75, 589-595.
7. Cyran, S. A., Buchsbaum, A. M., Reddy, K. L., Lin, M. C., Glossop, N. R., Hardin, P. E., ... & Blau, J. (2003). *vrille*, *Pdp1*, and *dClock* form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, 112, 329-341.
8. Damulewicz, M., Loboda, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., & Pyza, E. (2017). Interactions between the circadian clock and heme oxygenase in the retina of *Drosophila melanogaster*. *Molecular neurobiology*, 54, 4953-4962.
9. Damulewicz, M., Loboda, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., & Pyza, E. (2017). Haeme oxygenase protects against UV light DNA damages in the retina in clock-dependent manner. *Scientific Reports*, 7, 5197.
10. Diatropov, M. E., & Diatropova, M. A. (2017). Infradian Biorhythm of Thyroid Hormone Concentrations in Mammals and Birds. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162, 815-819.
11. Górska-Andrzejak, J., Damulewicz, M., & Pyza, E. (2015). Circadian changes in neuronal networks. *Current Opinion in Insect Science*, 7, 76-81.
12. Grima, B., Lamouroux, A., Chélot, E., Papin, C., Limbourg-Bouchon, B., & Rouyer, F. (2002). The F-box protein *slimb* controls the levels of clock proteins period and timeless. *Nature*, 420, 178.
13. Hatfield, C. F., Herbert, J., Van Someren, E. J. W., Hodges, J. R., & Hastings, M. H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, 127(5), 1061-1074.
14. Hood, S., & Amir, S. (2017). Neurodegeneration and the circadian clock. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 170.
15. Jasinska, M., Grzegorzcyk, A., Woznicka, O., Jasek, E., Kossut, M., Barbacka, Surowiak, G., ... & Pyza, E. (2015). Circadian rhythmicity of synapses in mouse somatosensory cortex. *European Journal of Neuroscience*, 42, 2585-2594.
16. Khaper, N., Bailey, C. D., Ghugre, N. R., Reitz, C., Awosanmi, Z., Waines, R., & Martino, T. A. (2017). Implications of Disturbances in Circadian Rhythms for Cardiovascular Health: A New Frontier in Free Radical Biology. *Free Radical Biology and Medicine*.
17. Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics*, 15, 271-277.
18. Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(9), 2112-2116.
19. Lamia, K. A. (2017). Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer. *F1000Research*, 6.

20. 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.
21. Morton, A. J., Wood, N. I., Hastings, M. H., Hurelbrink, C., Barker, R. A., & Maywood, E. S. (2005). Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 157-163.
22. Özkaya, Ö., & Rosato, E. (2012). The circadian clock of the fly: a neurogenetics journey through time. In *Advances in genetics*, 77, 79-123.
23. Pilorz, V., Helfrich-Förster, C., & Oster, H. (2018). The role of the circadian clock system in physiology. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 1-13.
24. Potter, G. D., Skene, D. J., Arendt, J., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. (2016). Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocrine reviews*, 37, 584-608.
25. Pyza E. (2010). Circadian rhythms in the fly's visual system. In: Dartt, D. A. *Encyclopedia of the Eye*, Academic Press, 1.
26. Smarr, B. L., Grant, A. D., Zucker, I., Prendergast, B. J., & Kriegsfeld, L. J. (2017). Sex differences in variability across timescales in BALB/c mice. *Biology of sex differences*, 8, 7.
27. Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Reinberg, A., Sackett-Lundeen, L., & Portaluppi, F. (2016). Circadian disruption: new clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology international*, 33, 1101-1119.
28. Stanewsky, R., Kaneko, M., Emery, P., Beretta, B., Wager-Smith, K., Kay, S. A., ... & Hall, J. C. (1998). The cryb mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell*, 95, 681-692.
29. Tang, C. H. A., Hinteregger, E., Shang, Y., & Rosbash, M. (2010). Light-mediated TIM degradation within *Drosophila* pacemaker neurons (s-LNvs) is neither necessary nor sufficient for delay zone phase shifts. *Neuron*, 66, 378-385.
30. von Gall, C., Stehle, J. H., & Weaver, D. R. (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell and tissue research*, 309, 151-162.
31. Waller, K. L., Mortensen, E. L., Avlund, K., Fagerlund, B., Lauritzen, M., Gammeltoft, S., & Jennum, P. (2016). Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nature and science of sleep*, 8, 47.
32. Weissová, K., Bartoš, A., Sládek, M., Nováková, M., & Sumová, A. (2016). Moderate changes in the circadian system of Alzheimer's disease patients detected in their home environment. *PloS one*, 11.
33. Zhong, G., Bolitho, S., Grunstein, R., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8.