

JOLANTA B. ZAWILSKA¹, JERZY Z. NOWAK²

Rytmy biologiczne – uniwersalny system odczytywania czasu

Ruchy rotacyjne Ziemi – obrót planety dookoła własnej osi oraz obieg Ziemi wokół Słońca – pociągają za sobą dobrze nam znane zjawiska następstwa dnia i nocy oraz następstwo pór roku. Dobowe i sezonowe zmiany środowiska naturalnego, w tym m.in. oświetlenia, temperatury czy opadów, wywierają ogromny wpływ na organizmy żywe i wymuszają cykliczne dostosowywanie się procesów fizjologicznych i biochemicznych do zmian środowiskowych. Organizmy roślinne i zwierzęce musiały zatem wytworzyć odpowiednie mechanizmy umożliwiające im „odczytywanie” wpływającego czasu, pory dnia i pory roku. W toku ewolucji wykształciły różnorodne rytmy biologiczne, które pozwalają im nie tylko zsynchronizować swoje funkcje życiowe ze zmianami zachodzącymi w środowisku, ale także – co okazało się niezwykle ważne dla przeżycia i sukcesu reprodukcyjnego – przewidywać nadchodzące zmiany w środowisku i odpowiednio wcześniej się do nich dostosować. Rytmy biologiczne są nie tylko powszechne, ale – z punktu widzenia mechanizmów molekularnych leżących u ich podłoża – również bardzo zachowane ewolucyjnie.

Do najlepiej poznanych i najczęściej występujących rytmów biologicznych należą rytmy okołodobowe, które przebiegają w cyklach trwających około 24 godzin. W rytmie okołodobowym zmieniają się m.in. stężenia krążących we krwi hormonów, aktywność lokomotoryczna (rytm sen-czuwanie), temperatura ciała, wrażliwość wzrokowa, koordynacja wzrokowo-ruchowa, ciśnienie tętnicze krwi i szybkość akcji serca, ekspresja niektórych genów czy aktywność enzymów. U wielu gatunków zwierząt aktywność rozrodcza, ilość spożywanego pokarmu, natężenie procesów metabolicznych, masa ciała, kolor sierści, piór bądź skóry, gęstość i długość sierści zmieniają się w ściśle określonych i zaprogramowanych cyklach rocznych. Cykle te m.in. pozwalają na przygotowanie się zwierzęcia do surowych i ciężkich warunków życia w zimie lub w porze suchej oraz na wydanie potomstwa w okresie zapewniającym największą dostępność pokarmu. Owca,

¹ Prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Centrum Biologii Medycznej PAN w Łodzi

² Prof. dr hab. Jerzy Z. Nowak, Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Centrum Biologii Medycznej PAN w Łodzi

wiewiórka ziemna, lis polarny, sarna, rezus, niedźwiedź czarny, chomik syberyjski i chomik syryjski – to tylko nieliczne przykłady zwierząt z dobrze poznanymi rytmami sezonowymi (okołorocznymi). Żyjące w strefach pozarównikowych ssaki i wiele gatunków ptaków do długoterminowego odmierzenia upływającego czasu wykorzystują zjawisko fotoperiodyzmu. Fotoperiodyzm rejestruje zachodzące na przestrzeni roku zmiany w długości dnia i „przekłada” je na zmiany w zachowaniu i fizjologii zwierzęcia. U podstaw fotoperiodyzmu leżą zjawiska tzw. fotoindukcji i fotorefrakcyjności. Fotoindukcja polega na zaprogramowanej genetycznie odpowiedzi organizmu na skracanie się lub wydłużanie dnia (często określanym mianem przejścia od długich do krótkich dni lub odwrotnie). Z kolei fotorefrakcyjność to zachodząca stopniowo na przestrzeni tygodni lub miesięcy adaptacyjna zmiana organizmu do skracającego się lub wydłużającego dnia o charakterze przeciwnym do efektu wywołanego w procesie fotoindukcji. Znajomość zjawiska fotoperiodyzmu i fotorefrakcyjności są wykorzystywane przez ludzi w hodowli zwierząt gospodarskich.

Dzięki osiągnięciom techniki (przede wszystkim sztuczemu oświetleniu i klimatyzacji) współczesnemu człowiekowi udało się w znaczącym stopniu wyalienować od cyklicznie zmieniających się warunków środowiska. Czy zatem tworząc sztuczne środowisko, w którym mieszkamy i pracujemy, zatraciliśmy zdolność do odpowiedzi na pory dnia i pory roku. Wydaje się, że nie. Część z nas preferuje „sowi” tryb życia i z trudem wstaje z łóżka przed 9-10 rano, natomiast inni, o aktywności skowronka, o tej godzinie pracują na pełnych obrotach. Chronotyp nie tylko rzutuje na wyniki naszej pracy, ale także na życie osobiste. Dla przykładu, wśród par niedobrych pod względem chronotypu (sowa-skowronek) nieporozumienia małżeńskie występują co najmniej czterokrotnie częściej niż u par o tym samym chronotypie. Badania ostatniej dekady wykazały, że u wielu osób zachowały się sezonowe zmiany nastroju, energii życiowej, aktywności psychoruchowej i metabolizmu. Zimą chętnie dłużej śpimy i więcej jemy (szczególnie pokarmów bogatych w węglowodany), jesteśmy bardziej melancholijni, przygnębieni, a nasza aktywność życiowa (zarówno na polu zawodowym, jak i towarzyskim) jest zdecydowanie mniejsza niż latem.

Geny zegarowe podstawą „tykania” zegara biologicznego

W odmierzeniu czasu w ciągu doby uczestniczy tzw. kompleks okołodobowy, w skład którego wchodzi (1) zegar biologiczny odpowiedzialny za wytwarzanie rytmu(ów) biologicznego, (2) szlaki doprowadzające sygnały środowiskowe do zegara oraz (3) szlaki, którymi następuje przekazywanie rytmicznego sygnału(ów) z zegara do struktur efektorowych organizmu. U ssaków naczelnym zegar biologiczny znajduje się w jądrach nadskrzyżowaniowych przedniej części podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*; SCN) – niewielkiej, bo zbudowanej z około 8000-14 000 gęsto upakowanych neuronów, struk-

tury mózgowej. Trzon unikalnej pracy zegara okołodobowego opiera się na właściwościach, kontroli ekspresji i wzajemnych powiązaniach funkcjonalnych, występujących w nim tzw. genów zegarowych. Dotychczas zidentyfikowano zaledwie kilkanaście genów zegarowych. Mechanizmy kontrolujące ich ekspresję – podobne u tak odległych ewolucyjnie gromad jak sinice, grzyby, owady, ssaki – wykorzystują zdolność białkowych produktów genów do pobudzania lub hamowania transkrypcji genów zegarowych. U ssaków podstawowe geny zegarowe to *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* i *Cry2* (te dwa ostatnie kodują syntezę kryptochromów). W modelu transkrypcyjno-translacyjnym okołodobowego zegara biologicznego ssaków heterodimery białek Clock-Bmal1 przyłączają się do promotora genów *Per1*, *Per2* i indukują ich transkrypcję. Po osiągnięciu przez nagromadzające się w cytoplazmie białka Period1 i Period2 odpowiednio wysokiego poziomu, dochodzi do powstawania ujemnych kompleksów transkrypcyjnych, w skład których, obok białek Period, wchodzi kryptochromy i tzw. białko Timeless (produkt genu *TIM*). Kompleksy te wiążą się z heterodimerami Clock-Bmal1 i uniemożliwiają im aktywację transkrypcji genów *Per*, zamykają pętlę transkrypcyjno-translacyjną.

Poza SCN geny zegarowe występują w innych rejonach mózgu, a także w tkankach obwodowych (np. w wątrobie, płucach, nerkach, mięśniach szkieletowych). Pomimo że w tkankach tych stwierdzono rytmiczne oscylacje o charakterze dobowym/okołodobowym, dla pełnej synchronizacji rytmów pojedynczych komórek danej tkanki i powstania jednorodnego, 24-godzinnego rytmu konieczny jest sygnał koordynujący z SCN.

Światło w roli zegarmistrza rytmów okołodobowych

Pracujący w środowisku bezsygnałowym (czyli pozbawiony informacji o upływającym czasie) nadrzędny zegar biologiczny zaczyna odmierzać długość doby w swoisty dla siebie sposób - najczęściej jest ona nieco dłuższa od 24 godzin (co, jak się uważa, jest konsekwencją długości astronomicznej doby), znacznie rzadziej krótsza. Mamy wówczas do czynienia ze swobodnie biegnącymi (dryfującymi) rytmami okołodobowymi. Zjawisko takie występuje np. u ludzi niewidomych, u których odbiegający od standardowego, 24-godzinnego, endogenny rytm sen-czuwanie prowadzi do okresowego „odwracania” dobowej aktywności (sen w ciągu dnia, aktywność psychomotoryczna w nocy). Do prawidłowej pracy nadrzędny zegar biologiczny potrzebuje zatem informacji ze środowiska zewnętrznego, spełniającej rolę dawcy czasu (niem. *Zeitgeber*), oraz szlaków, którymi będzie ona przenoszona z miejsc detekcji do zegara. Informacja ta jest najczęściej zakodowana w postaci zmian w intensywności oświetlenia środowiska. Rolę dawców czasu mogą także pełnić zmiany (cykliczne) temperatury lub wilgotności. Przez długi czas uważano, że za odbiór światła dla potrzeb zegara biologicznego odpowiadają

klasyczne komórki fotoreceptorowe siatkówki, czopki i pręciki. Badania ostatnich kilku lat obaliły ten dogmat. Wykazano mianowicie, że w siatkówkach różnych gromad kręgowców (a także w siatkówce człowieka) występuje mała populacja bezpośrednio światłoczułych komórek zwojowych, które zawierają nowo odkryty barwnik wzrokowy – melanopsynę. Melanopsynowe komórki zwojowe dzięki silnie rozbudowanemu drzewu dendrytycznemu zbierają informacje świetlne z obszaru całej siatkówki, a następnie przesyłają je do SCN. W przeciwieństwie do klasycznych fotoreceptorów pracują jako „liczniki fotonów”, rejestrując zachodzące w czasie zmiany w intensywności promieniowania. Odkrycie melanopsynowych komórek zwojowych pozwoliło na zrozumienie, dlaczego u niektórych osób niewidomych zegar biologiczny i generowane przez niego rytmy okołodobowe nadal podlegają synchronizacji przez światło.

W jaki sposób zegar informuje organizm o porze dnia?

Melatonina jako hormon ciemności

Trzecim kluczowym elementem kompleksu systemu okołodobowego są jego elementy wykonawcze oraz odpowiednie szlaki, które przekazują informację chronobiologiczną z głównego zegara do tkanek i narządów. U kręgowców jednym z najlepiej poznanych elementów efektorowych kompleksu jest melatonina, będąca od wielu lat przedmiotem prowadzonych przez nas badań. Melatonina powstaje w szyszynce, siatkówce, gruczole Hardera, przewodzie pokarmowym i w szpiku kostnym. Melatonina zsyntetyzowana w szyszynce jest szybko, pulsacyjnie wydzielana do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego; drogą tą dociera do narządów i tkanek całego organizmu, w których wywiera swoje działania biologiczne. Z kolei melatonina pochodzenia siatkówkowego działa miejscowo w obrębie oka. U przebadanych do tej pory gatunków zwierząt oraz u człowieka nasilenie biosyntezy melatoniny w szyszynce i siatkówce ulega w ciągu doby rytmicznym zmianom. Rytm ten ma charakter rytmu okołodobowego, jest wytwarzany przez wewnętrzny zegar biologiczny i zsynchronizowany z cyklicznie zmieniającymi się w ciągu doby warunkami oświetlenia. Synteza melatoniny jest wysoka w nocy (u człowieka maksymalny poziom melatoniny w osoczu występuje najczęściej w środku nocy, pomiędzy godziną 2. a 4.) i niska w ciągu dnia. Profil syntezy melatoniny w ciągu doby jest bardzo zmienny osobniczo, ale powtarzalny u jednego osobnika w ciągu kolejnych dni, i należy (obok rytmu aktywności ruchowej) do najwyraźniejszych rytmów okołodobowych. Melatonina pochodzenia jelitowego i szpikowego nie wykazuje natomiast rytmiki dobowej/okołodobowej.

Endogenne rytmy biosyntezy melatoniny jest zsynchronizowany z rytмами środowiskowymi, a najważniejszym czynnikiem środowiska zewnętrznego regulującym syntezę melatoniny jest światło. Należy podkreślić, że najsilniejsze działanie wywiera światło niebieskie, które jest odbierane głównie przez melanopsynę. Przeprowadzone przez

nas badania wykazały, że także promieniowanie z zakresu bliskiego nadfioletu reguluje okołodobowy rytm melatoniny. Światło nie tylko hamuje biosyntezę melatoniny (ostre działanie supresyjne), ale wpływając na zegar biologiczny sterujący okołodobowym rytmem produkcji hormonu, może także przesuwać fazy tego rytmu.

Znajomość regulacji przez światło rytmów biologicznych, w tym rytmu melatoniny, oraz wiedza na temat udziału melatoniny w pracy systemu okołodobowego pozwoliła na opracowanie nowych strategii leczenia chronobiologicznych zaburzeń snu. Z dobrodziejstw tej terapii korzystają pracownicy zmianowi i stacji polarnych, osoby o patologicznie „sowim” chronotypie, pasażerowie lotów transkontynentalnych oraz osoby niewidome, u których melatonina stosowana o odpowiedniej porze koryguje ustawienia wskazówek zegara biologicznego.

Literatura

- Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mrosovsky N. (2003) *Life between clocks – daily temporal patterns of human chronotypes*. „J. Biol. Rhythms” 18: 80-90.
- Zawilska J.B., Czarnecka K. (2006) *Melanopsyna – nowo odkryty chronobiologiczny receptor światła*. „Post. Biologii Komórki” 33: 229-246.
- Zawilska J.B., Nowak J.Z. (2002) *Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny*. „Sen” 2: 127-136.

Biological rhythms – an universal system for encoding the time information

The rhythmic structure of biological systems can be considered as one of the most fascinating adaptations to life on earth. A physiological significance and regulation of the two common biological rhythms, annual and circadian, are discussed.

Key words: biological rhythms, circadian clock, clock genes, melanopsin, melatonin