

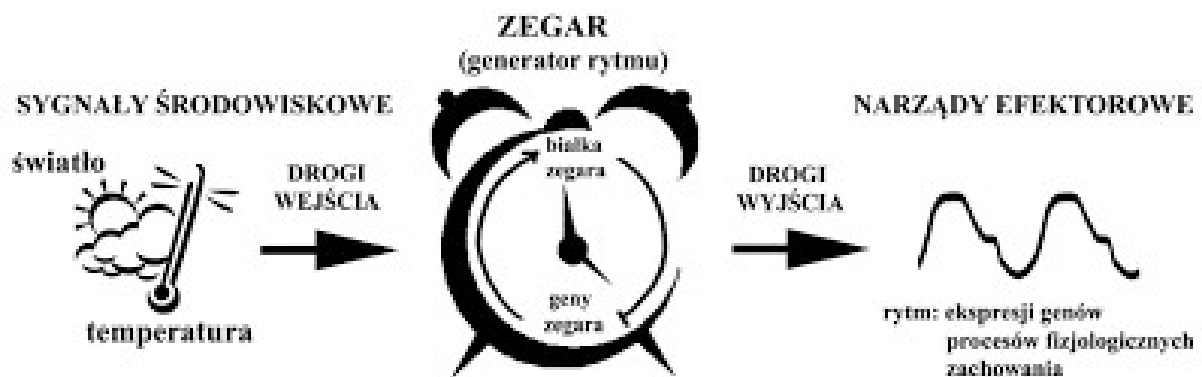
Zegar biologiczny (oraz o tym, co go reguluje)



Wspierają nas:

Wszystko na świecie ma swój określony porządek, po dniu następuje noc, a po zimie wiosna. Wszystko zmienia się w określonym czasie, zaczynając od zmian liczonych w milisekundach, przez zmiany dobowe, sezonowe, aż po roczne. Większość tych zmian organizmy wykształciły w toku ewolucji, dostosowując się do zmieniających się warunków na Ziemi. Zmiany oświetlenia, temperatury, dźwięki, dostęp do pokarmu czy interakcje socjalne są głównymi czynnikami wymuszającymi te adaptacje.

Tak samo inne organizmy wykształciły mechanizmy posiadające zdolność do odliczania czasu i na tej podstawie regulacji wszystkich procesów zachodzących w organizmie. Są to systemy zegarowe zbiorczo nazwane **zegarem biologicznym**. Przykładami zmian sezonowych mogą być: migracje, cykl reprodukcyjny czy okresowe zmiany futra. Natomiast do zmian okołodobowych (cirkadialnych, łac. *circa* – około; *dies* - dzień) można zaliczyć: zmiany stężenia hormonów we krwi (np. ACTH, prolaktyna, melatonina, hormon wzrostu), rytm sen-czuwanie, zmiany temperatury ciała i wiele innych.



Rys. 1. Schemat zegara biologicznego (za Górska-Andrzejak, 2011)

Rytm biologiczne

Wszystkie rytmy biologiczne mają swoje podstawowe cechy:

1. są one synchronizowane przez „dawcę czasu” – w przypadku organizmów żyjących na Ziemi jest nim zazwyczaj naturalne światło, a dokładniej słońce;
2. są one endogenne (wewnętrzne) – oznacza to, że są one generowane przez wewnętrzne oscylatory;
3. zostają zachowane w stałych warunkach – oznacza to, że wygenerowany rytm utrzymuje się przez kilka dni jeśli organizm trafi do stałych warunków



4. świetlnych (tzw. środowisko bezsygnałowe), takich jak stała ciemność bądź stałe światło;
5. są one zachowane w szerokim zakresie temperatur – organizm dostosowuje tempo niektórych procesów do aktualnie panującej temperatury (kompensacja temperaturowa).

Niezależnie od gatunku, czy jest to człowiek czy organizm jednokomórkowy, zegar biologiczny zbudowany jest z trzech głównych elementów (Ryc. 1):

1. szlaków doprowadzających informację o środowisku zewnętrznym (nazwane są inaczej szlakami aferentnymi);
2. właściwego zegara, pełniącego rolę generatora rytmów;
3. szlaków przy pomocy których rytmiczne sygnały powstające w zegarze są przesyłane do odpowiednich tkanek i komórek (nazwane są inaczej szlakami eferentnymi).



Fot. 1. Zegar jako pierwszy został opisany u muszki owocówki *Drosophila melanogaster* (Wikipedia Commons)

Opis ten jest bardzo ogólny i uniwersalny dla wszystkich organizmów żyjących na Ziemi. Zegar jako pierwszy został opisany u muszki owocówki *Drosophila melanogaster*. Schemat ten wydawał się być bardzo logiczny, więc naukowcy na podstawie analogii do zegara owadów zaczęli badać zegar u innych gatunków. Dlatego dzisiaj, najlepiej poznany i opisany zegarem biologicznym jest zegar ssaków.





Rys. 2. Budowa centralnego zegara biologicznego ssaków (za Lewczuk, 2007).

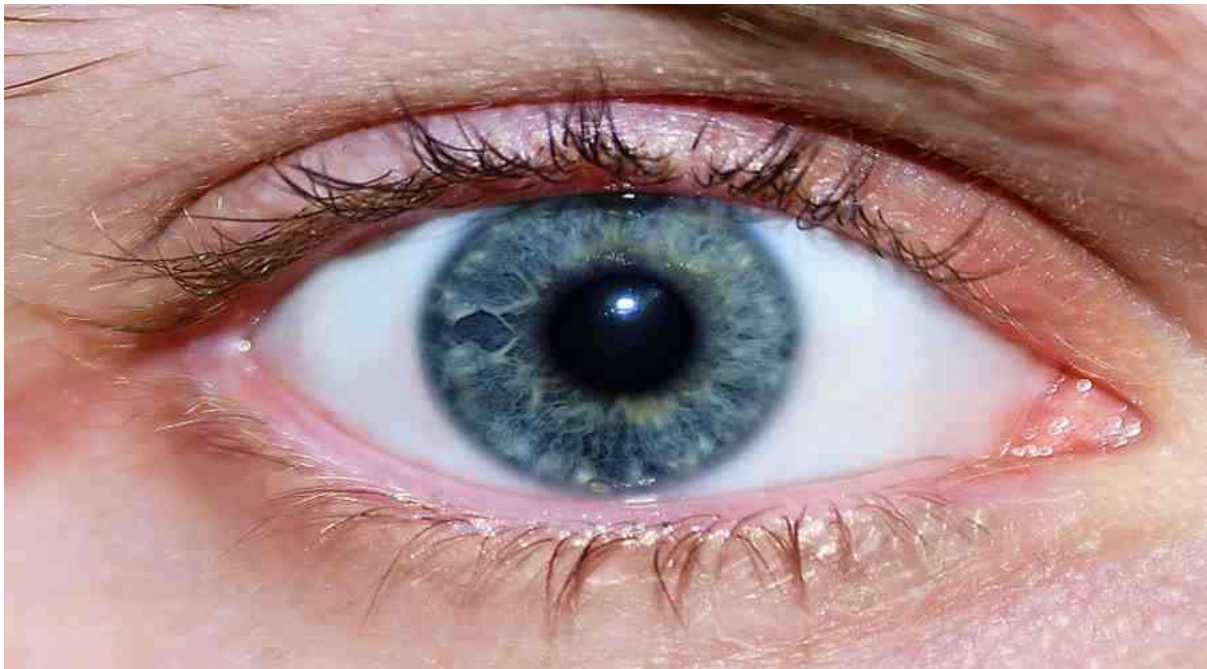
Światła odbierana jest przez podstawowe barwniki zlokalizowane w czopkach i pręcikach zlokalizowane w siatkówce oka. Wykazano jednak, że u myszy zmodyfikowanych genetycznie, które zostały pozbawione czopków i pręcików generowane rytmy nie różnią się od tych u myszy zdrowych. Badania te poszerzono i udowodniono, że w siatkówce oka jest dodatkowy światłoczuły barwnik melanopsyna. Pigment ten występuje w dendrytach oraz perykarionach niektórych neuronów warstwy zwojowej siatkówki. Zaś ich aksony wchodzi w skład szlaku podwzgórzowo-siatkówkowego łączącego oko z jądrem nadskrzyżowaniowym.

Dwa zegary

W organizmie można wyszczególnić dwa rodzaje zegara, jeden centralny zegar biologiczny zlokalizowany w centralnym układzie nerwowym oraz wiele zegarów peryferycznych zlokalizowanych w poszczególnych tkankach na obwodzie. W centralnym zegarze biologicznym ssaków rolę receptora pełni siatkówka oka, rolę generatora rytmów jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN, *ang. Suprachiasmatic nuclei*), a efektor szyszynka w raz z drogami nerwowymi łączącymi ją z SCN. Szyszynka przekształca sygnał nerwowy, w sygnał hormonalny, który wysyłany jest do wszystkich komórek organizmu.

Do 1998 roku uważano, że informacja

Za generowanie rytmów odpowiedzialny jest SCN. Jest to skupisko małych neuronów o średnicy perykarionów około 10-15 μm . Położony jest on w międzymózgowiu, dogrzebietowo od skrzyżowania wzrokowego i boczno-dobrzusnie od III komory mózgu. Neurony budujące SCN mają swoją szczególną cechę, jest nią zdolność do endogennej, spontanicznej cyklicznej aktywności o okresie zbliżonym do 24 godzin. Za generowanie okołodobowych zmian aktywności w neuronach SCN odpowiedzialne są geny zegarowe. Zestaw genów wspólnie nazwanych „genami zegarowymi” (CG, *ang. clock genes*) regulują rytmy dobowe. Ich produkty uważane są za współdziałające dynamicznie aby wywołać rytmiczną transkrypcję, translację genów a w konsekwencji procesy biochemiczne, fizjologiczne oraz zachowania.



Fot. 2. W centralnym zegarze biologicznym ssaków rolę receptora pełni siatkówka oka

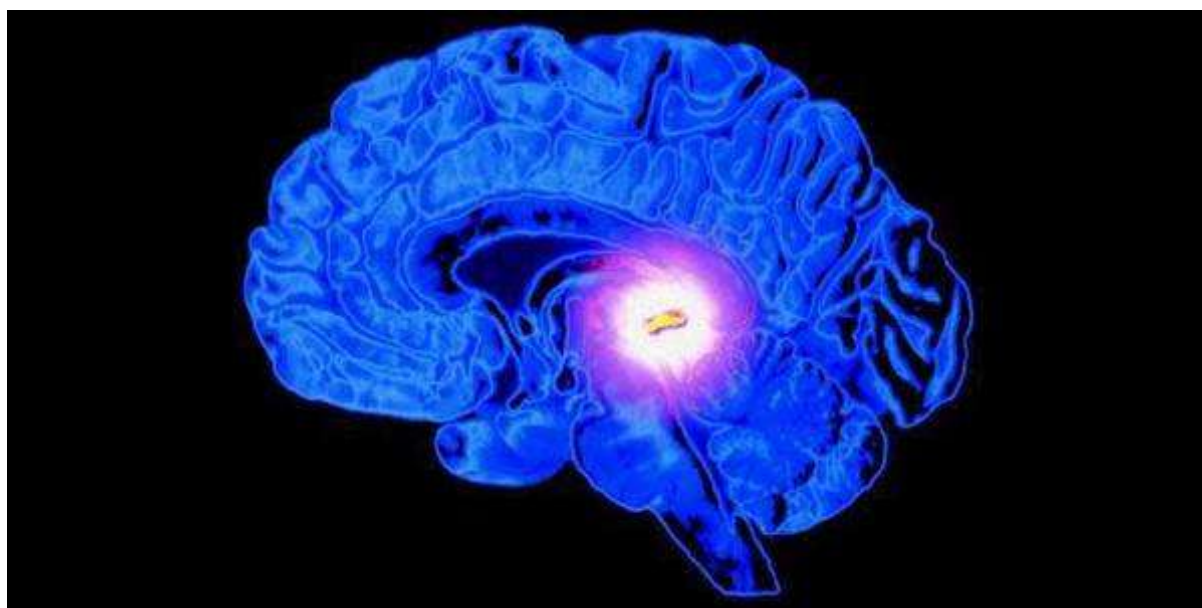
U wszystkich zwierząt można wyróżnić kanoniczne geny zegarowe: *Clock*, *Bmal1*, *Period 1-3*, *Cryptochrom 1-2*. Dodatkowo można je podzielić na elementy pozytywne: *Clock*, *Bmal1* oraz elementy ujemne: *Per1*, *Per2*, *Per3* oraz *Cry1* i *Cry2*. Geny te działają na zasadzie ujemnej pętli sprzężeń zwrotnych, oznacza to, że powstające białka hamują transkrypcję innych genów.

Informacja o aktywności SCN dociera do szyszynki drogami nerwowymi, w której skład wchodzi neurony jąder przykomorowych, jąder pośredniobocznych rdzenia kręgowego i neurony zwoju szyjnego doczaszkowego. Unerwienie współczulne

szyszynki tworzą aksony neuronów zwoju szyjnego doczaszkowego. Szyszynka jest nieparzystym gruczołem endokrynowym, zlokalizowanym w trzeciej komorze mózgu. Jest ona jednym z siedmiu narządów okołokomorowych. Oznacza to, że w jej obrębie bariera krew-mózg jest rozluźniona, może ona bez problemu wysyłać informację hormonalną do całego organizmu, ale również bezpośrednio odbierać informacje z obwodu.

Rytmiczna synteza melatoniny

Szyszynka zbudowana jest z różnych rodzajów komórek, jednak najważniejsze dla jej funkcji są komórki wydzielnicze – pinealocyty. To właśnie w nich zachodzi rytmiczna synteza melatoniny (MEL). W czasie ciemności neurony SCN mają niską aktywność co umożliwia uwalnianie z neuronów współczulnych noradrenaliny, która pobudza dwa rodzaje receptorów: β -adrenergiczne oraz α 1-adrenergiczne znajdujące się na powierzchni komórek budujących szyszynkę. Związanie się NA z receptorami β -adrenergicznymi znajdującymi się na błonach pinealocytów aktywuje enzym - cyklazę adenylanową, która prowadzi do wzrostu cAMP a w konsekwencji do syntezy melatoniny. Aktywacja receptorów α 1-adrenergicznych wzmacnia działanie NA, skutkuje to wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapnia Ca^{2+} oraz aktywacją kinazy białkowej C (PKC).



Fot. 3. Szyszynka przekształca sygnał nerwowy, w sygnał hormonalny, który wysyłany jest do wszystkich komórek organizmu.

W momencie nastania fazy jasnej (dzień) aktywność elektryczna SCN jest wysoka, w konsekwencji czego wydzielanie noradrenaliny jest hamowane.

Prekursorem MEL jest egzogeny aminokwas – tryptofan. Jest on aktywnie wychwytywany przez pinealocyty i zostaje przekształcony do 5-hydroksytryptofanu (5-HTRP). Reakcja ta katalizowana jest przez hydroksylazę tryptofanową (TPH). Następnie w wyniku reakcji dekarboksylacji katalizowanej przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów (AADC) powstaje serotonina (5-HT). W kolejnym etapie 5-HT jest przekształcana do N-acetyloserotoniny (NAS) przez N-acetylotransferazę aryloalkyloaminową (AA-NAT). W ostatnim etapie transferaza hydroksyindolo-O-metylowa (ASMT) katalizuje reakcję przekształcenia NAS w melatoninę. Synteza melatoniny limitowana jest przez jeden enzym, N-acetylotransferazę aryloalkyloaminową. Enzym ten jest degradowany gdy do szyszynki dochodzi informacja o świetle.

Melatonina po zsyntetyzowaniu nie jest magazynowana lecz natychmiast uwalniana do krwi, z którą dociera do komórek docelowych regulując ich działanie. Metabolizm MEL zachodzi głównie w wątrobie, poddawana jest tam hydroksylacji w pozycji C6 przy udziale monooksygenaz cytochromowych P450. W kolejnym kroku cząsteczka ta jest sulfonowana i wydalana w postaci 6-sulfatoksymelatoniny. Melatonina może być także metabolizowana przy pomocy sprzęgania jej z kwasem glukuronowym lub poddawana demetylacji. Dodatkowo synteza melatoniny zachodzi w wielu komórkach i tkankach organizmu, między innymi w przewodzie pokarmowym, skórze, szpiku kostnym, siatkówce oraz w komórkach układu odpornościowego (limfocyty i płytki krwi). Synteza ta może mieć charakter indukowalny bądź konstytutywny. Nie wpływa ona na zmiany rytmów biologicznych, natomiast działa lokalnie w miejscu wydzielania. Działanie to może być: intra-, para- lub autokrynowe. Ma ona wiele funkcji takich jak: działanie antyoksydacyjne, chroni organizm przed infekcjami, toksynami czy pasożytami. Dodatkowo może działać jako czynnik przeciwzapalny.

Peryferyczne zegary biologiczne

Poza układem nerwowym zlokalizowane są peryferyczne zegary biologiczne. Są lokalnymi ośrodkami generowania oscylacji w wielu narządach, ale całkowicie



podległymi kontroli zegara centralnego. Niestety, mechanizm ten nie jest dobrze poznany.

W dzisiejszym świecie człowiek zaburza działanie zegara biologicznego. Dzięki rozwojowi technologii, siatkówka odbiera informację o świetle w momencie gdy brak już światła słonecznego. Skutkuje to brakiem syntezy melatoniny co prowadzi do zaburzeń snu, a w konsekwencji do zaburzeń w funkcjonowaniu całego organizmu...

Źródła:

1. Lewczuk B., 2007. Siatkówka, jądro skrzyżowania oraz szyszynka jako elementy zegara biologicznego ssaków. *Medycyna Weterynaryjna*; 63(5): 506-511.
2. Skwarło-Sońta K., Majewski P.M., 2010. Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania. *Folia Medica Lodziensia*; 37(1): 15-55.
3. Zawilska J.B., Nowak J.Z., 2002. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen*; 2 (4): 127–136.
4. Górską-Andrzejak J., 2011. Jak „tyka” zegar biologiczny. *Wszecławiat*; 112: 4-6.

