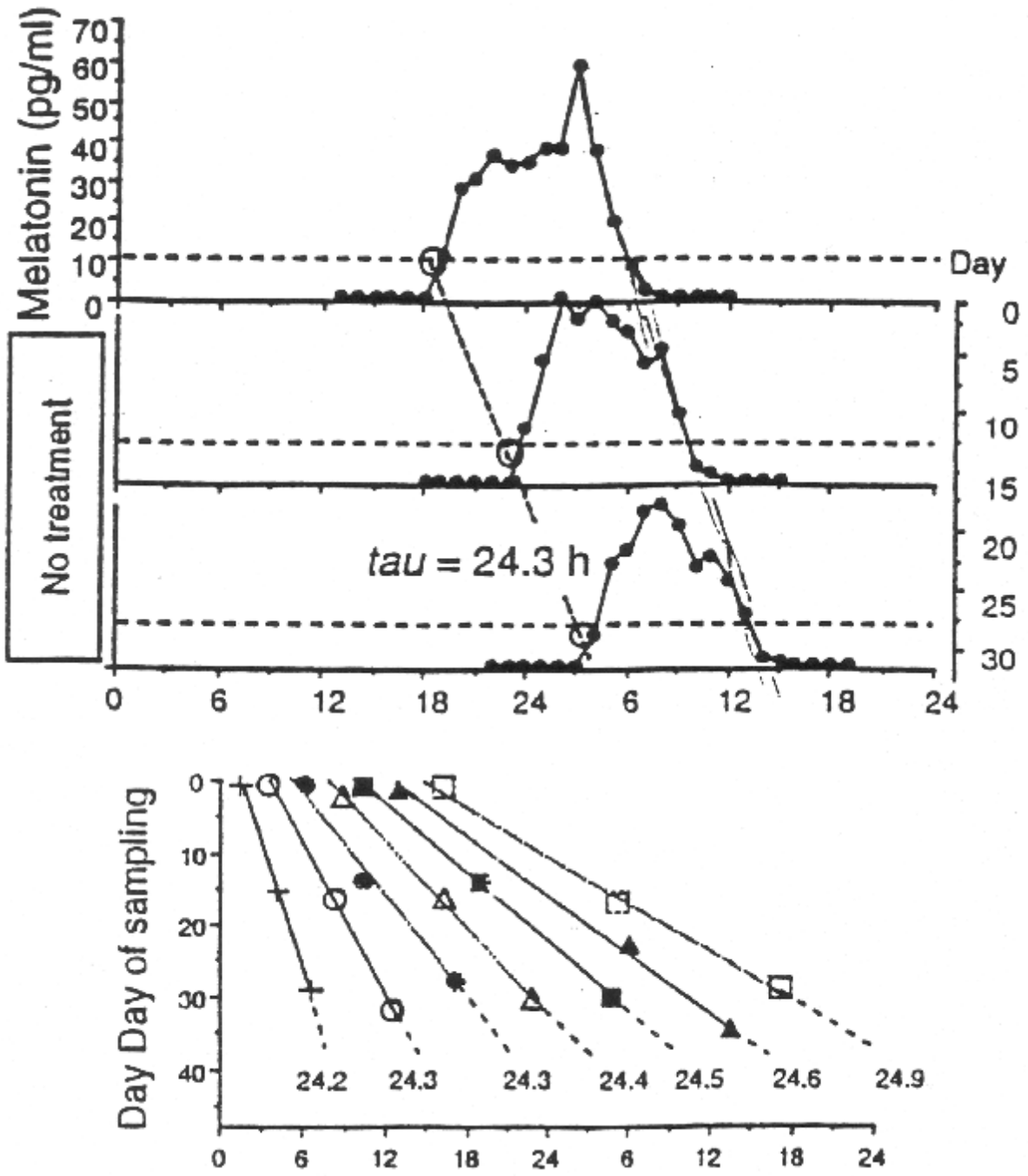
Vnitřní čas v nás

Helena Illnerová
Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.

CIRKADIANNÍ RYTMY

- ve spánku – bdění
- v tělesné teplotě
- v chování
- v příjmu pití a potravy
- v tvorbě hormonů
- v metabolismu
- Ve složení tekutin
- v zapínání a vypínání genů


Melatonin (pg/ml)
70
60
50
40
30
20
10
0
Day
0
5
10
15
20
25
30
No treatment
tau = 24.3 h
0
6
12
18
24
6
12
18
24
Day Day of sampling
0
10
20
30
40
24.2
24.3
24.3
24.4
24.5
24.6
24.9
0
6
12
18
24
6
12
18
24

SUBJEKTIVNÍ NOC

VEČER: ospalost vzrůstá
melatonin vzrůstá
tělesná teplota klesá

RÁNO: kortizol vzrůstá
melatonin klesá
tělesná teplota vzrůstá

SHODNE SE VŽDY SUBJEKTIVNÍ NOC se skutečnou nocí?

Vnější perioda T = 24 hod.

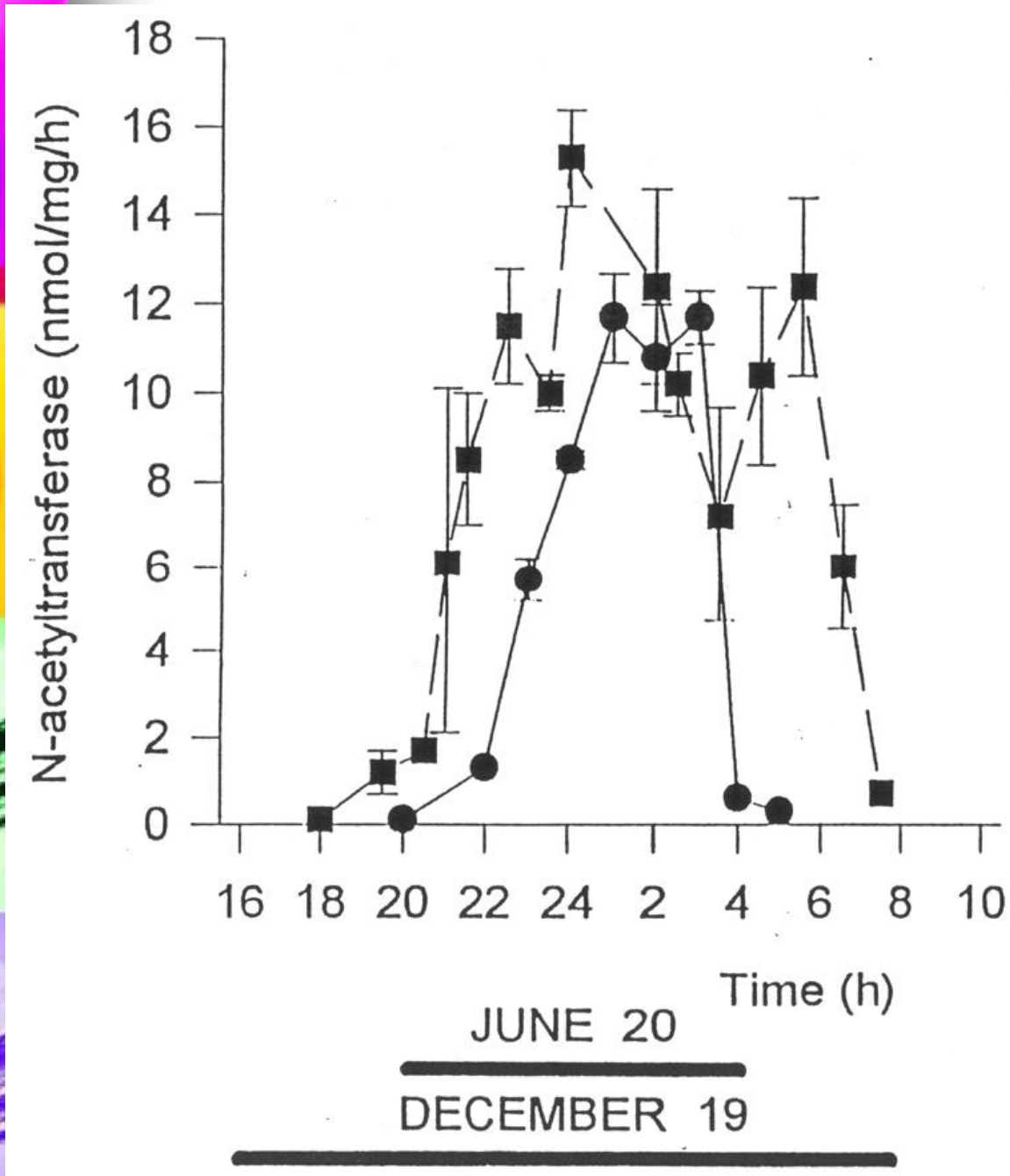
Synchronizace: Tau* = 24 hod.

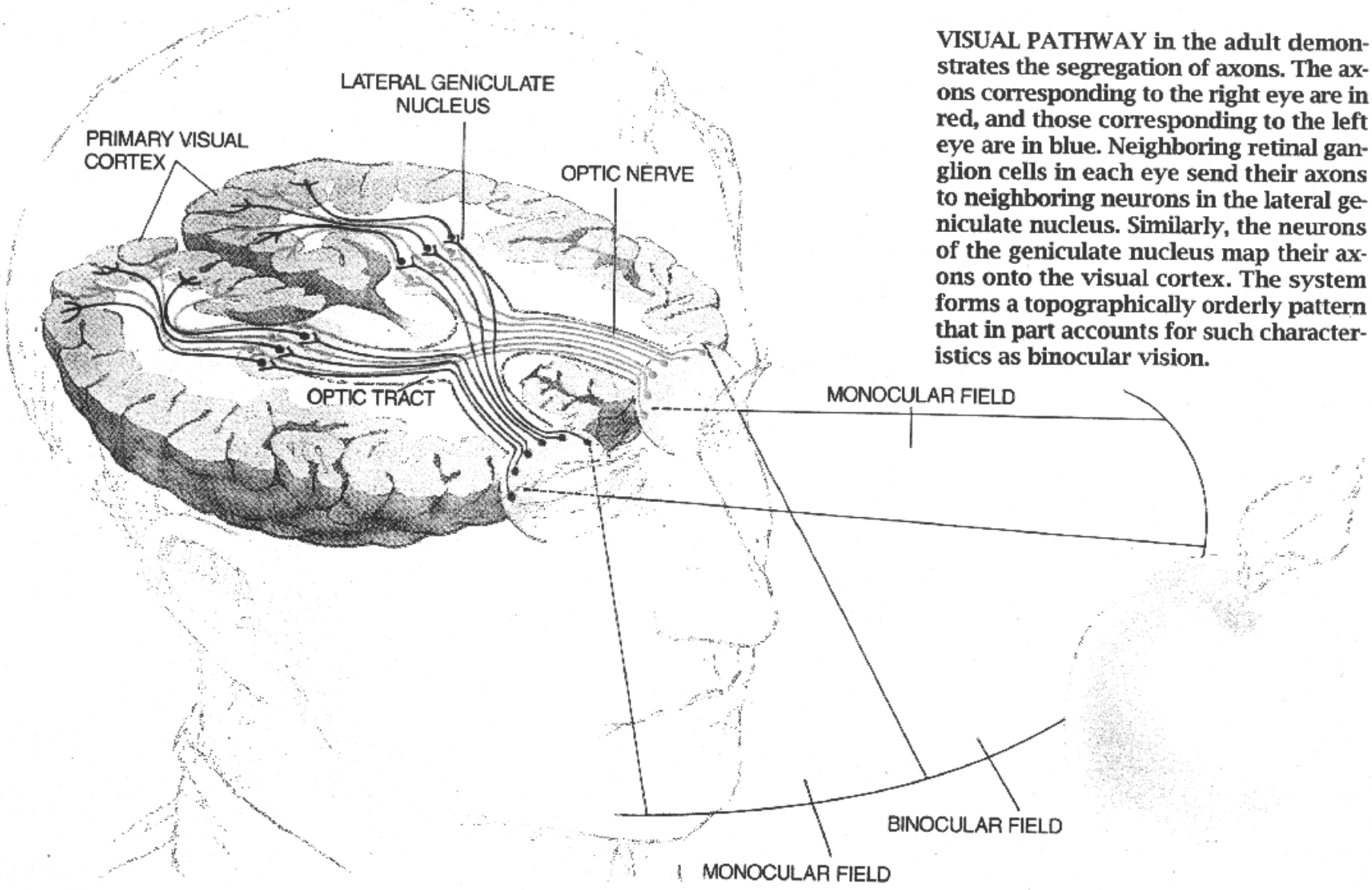
Tau > 24 hod.: **NUTNÉ DENNÍ PŘEDBĚHNUTÍ**

Tau < 24 hod.: **NUTNÉ DENNÍ ZPOŽDĚNÍ**

SYNCHRONIZACE SVĚTLEM

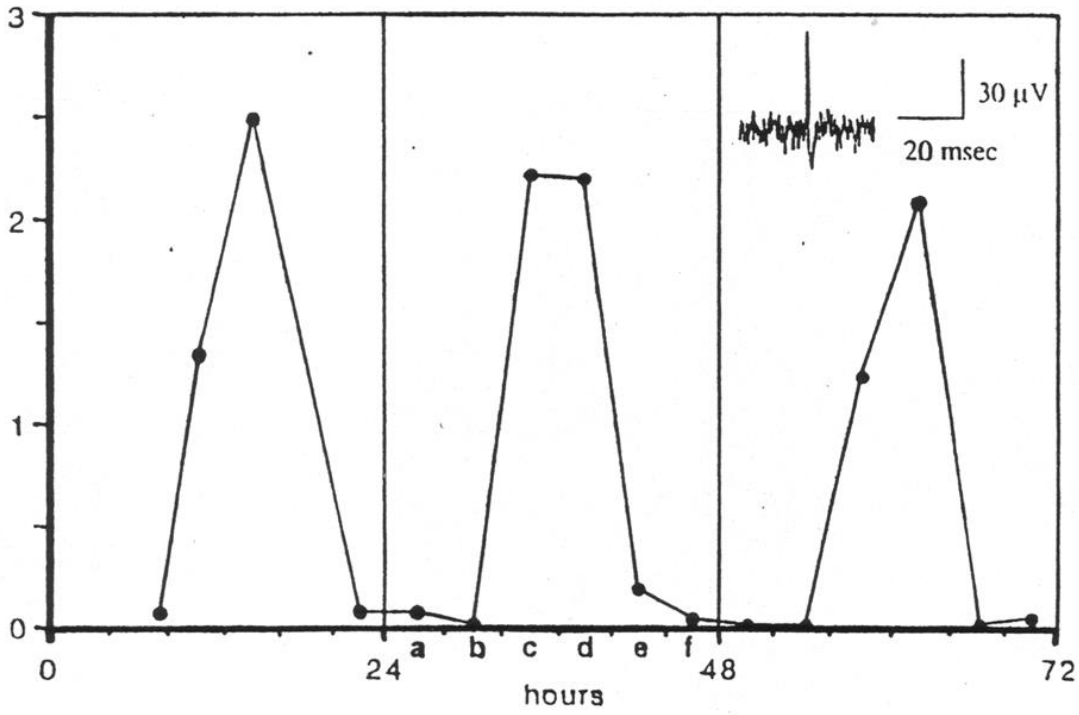
- **Světlo zvečera a v první polovině noci zpožďuje fázi rytmů**
- **Světlo ve druhé polovině noci a zrána způsobuje předběhnutí fáze rytmů**
- **Světlo během subjektivního dne nemění fázi rytmů**

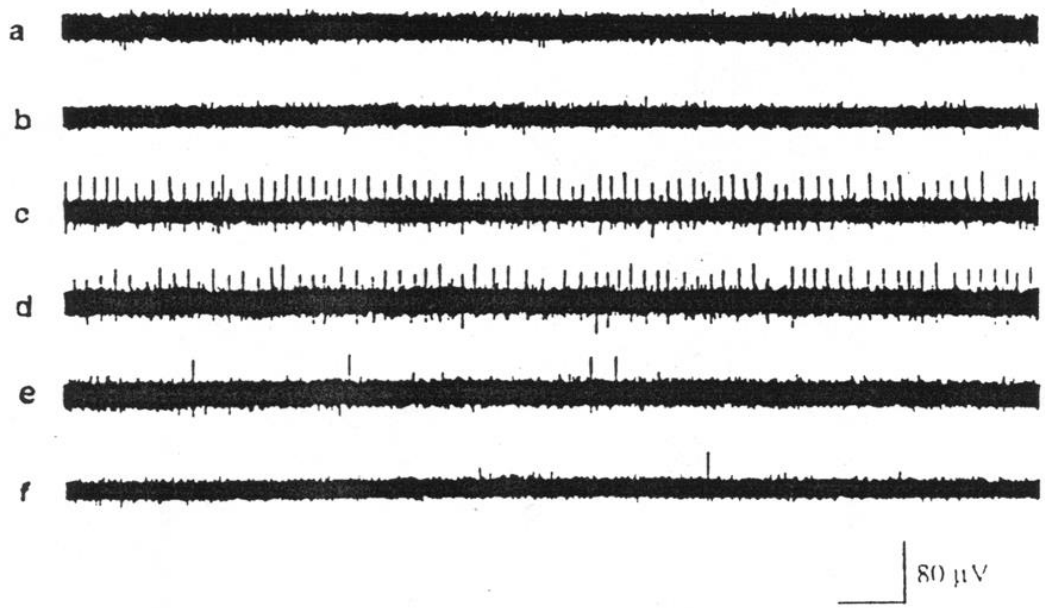

N-acetyltransferase (nmol/mg/h)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
16 18 20 22 24 2 4 6 8 10
Time (h)
JUNE 20
DECEMBER 19

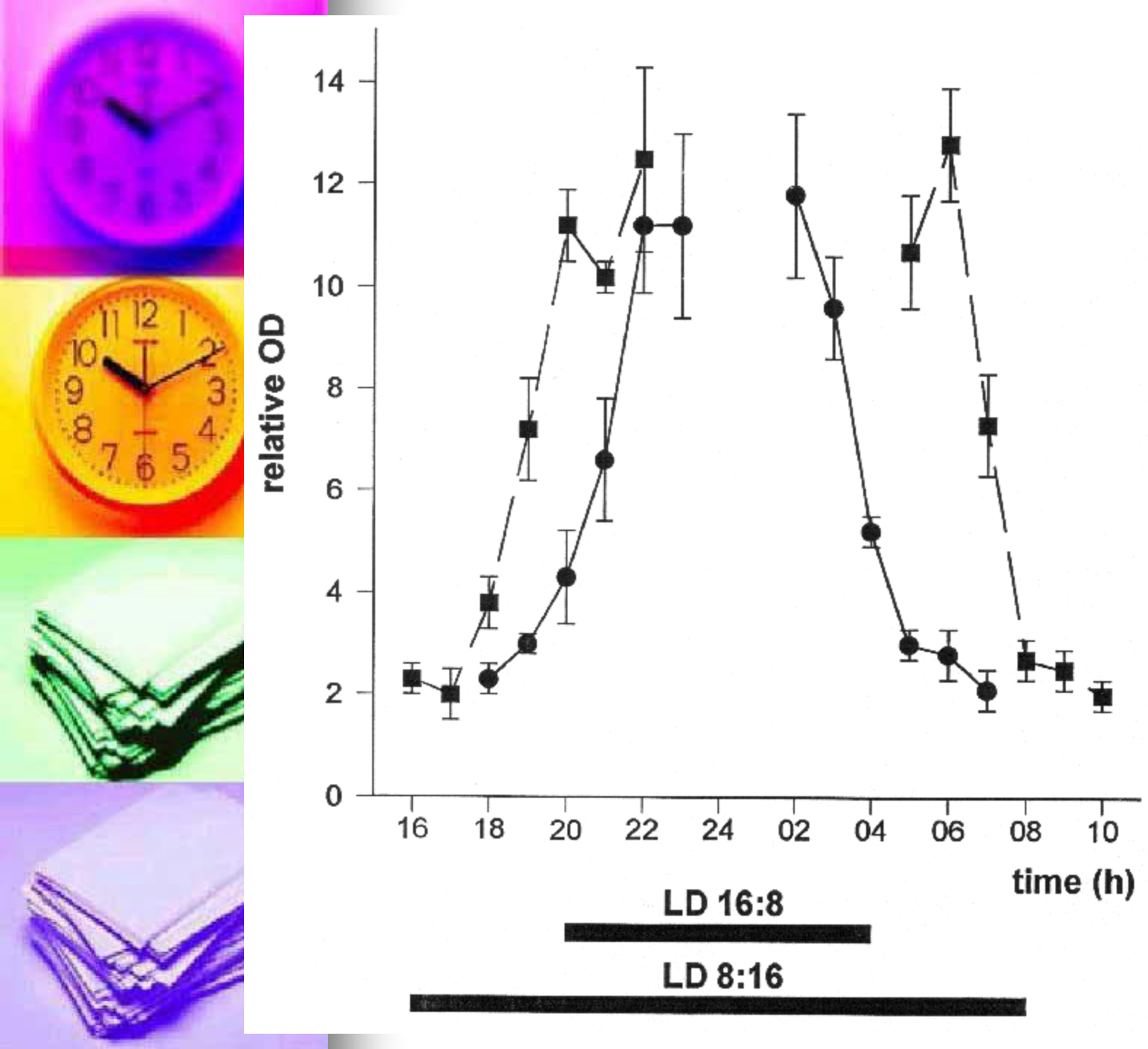


VISUAL PATHWAY in the adult demonstrates the segregation of axons. The axons corresponding to the right eye are in red, and those corresponding to the left eye are in blue. Neighboring retinal ganglion cells in each eye send their axons to neighboring neurons in the lateral geniculate nucleus. Similarly, the neurons of the geniculate nucleus map their axons onto the visual cortex. The system forms a topographically orderly pattern that in part accounts for such characteristics as binocular vision.

FREKVENCE VZRUCHŮ (Hz)





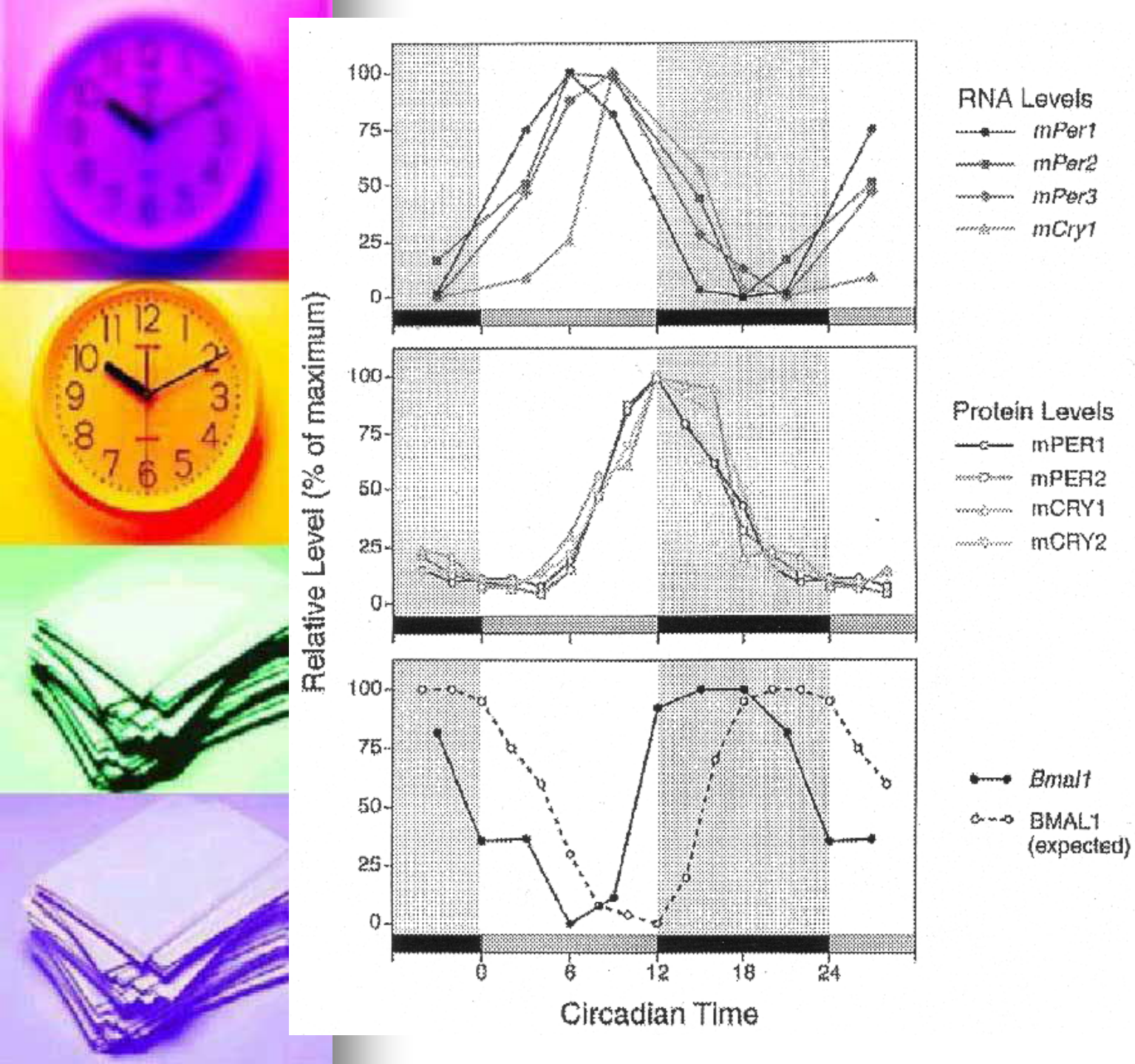

relative OD
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
02
04
06
08
10
time (h)
LD 16:8
LD 8:16

HODINOVÉ GENY SAVCŮ

Clock
BMal 1 (Mop 3), BMal 2
Per 1, Per 2 (Period)
Cry 1, Cry 2 (Cryptochrome)
Rev – Erb α
CK1 Є CK1 δ (kasein kinase)

GENY KONTROLOVANÉ HODINAMI

Per 3
AVP (arginin vasopresin)
Dbp (D-element binding protein)


Relative Level (% of maximum)
100
75
50
25
0
RNA Levels
mPer1
mPer2
mPer3
mCry1
Protein Levels
mPER1
mPER2
mCRY1
mCRY2
Bmal1
BMAL1
(expected)
0
6
12
18
24
Circadian Time

Jsou hodinové geny zodpovědné za CHRONOTYPY?

Skřivánci versus sovy?

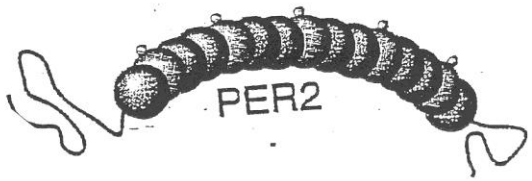
C.R: Jones.... & L.J. Ptáček
Nature Medicine 5, 1062 – 1065, 1999

	Kontroly(6)	FASPS(6)	Rozdíl
Začátek spánku	23:10	19:25	3:45
Konec spánku	07:44	04:18	3:26
První slow-wave spánek	23:55	20:14	3:41
První REM spánek	00:55	21:16	3:39
Začátek melatoninu	21:21	17:31	3:50
Teplotní minimum	03:35	23:22	4:13

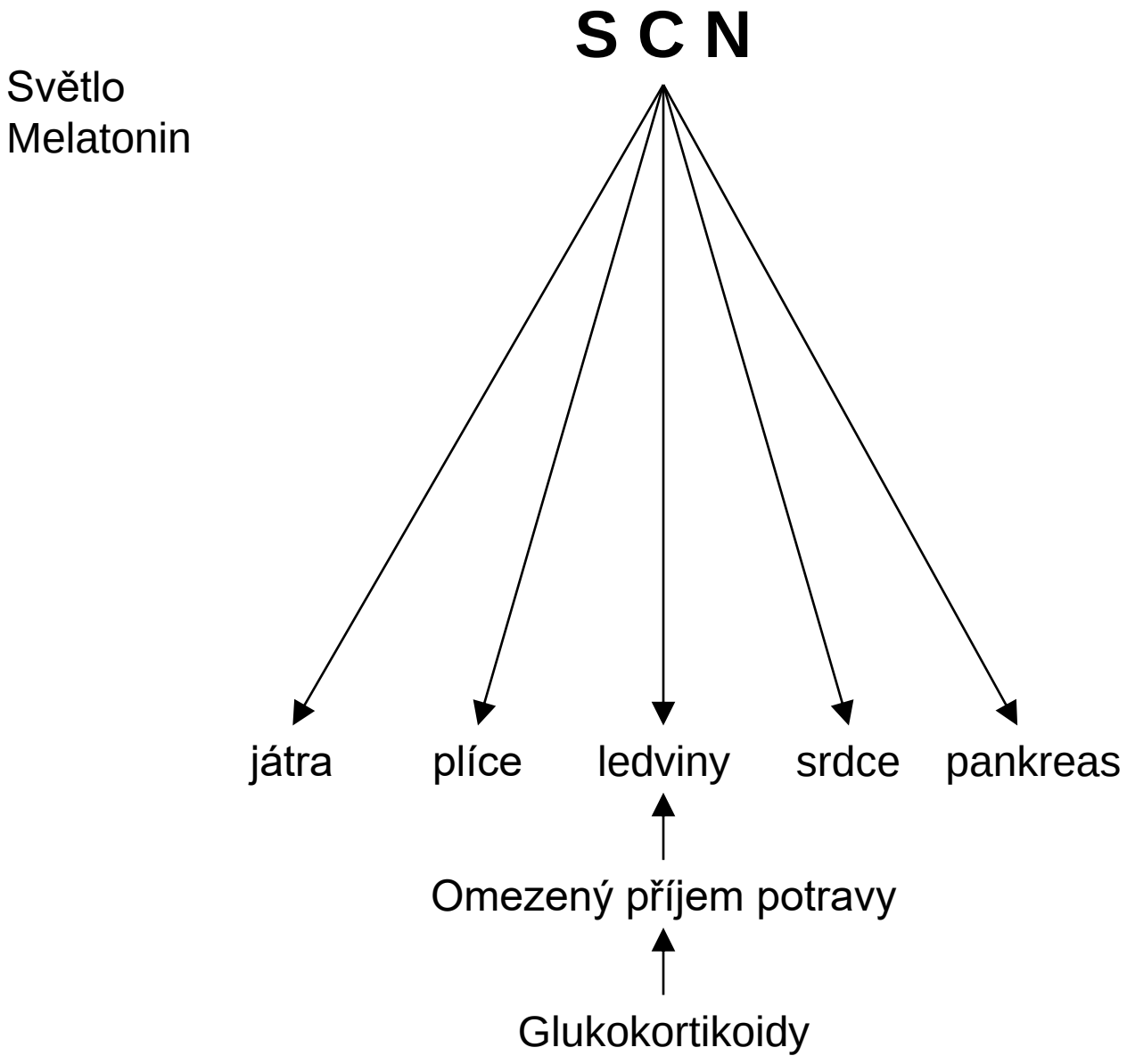
Tau (1) = 23.3 h

K.L. Toh ..... L.J. Ptáček, J.-H. Fu
Science 291, 1040 – 1043, 2001

Chromosom 2q
↓
mutace v hPer 2



Hierarchie časového systému



Synchronizace časového systému

- SYNCHRONIZACE SCN: světlem, melatoninem
- SYNCHRONIZACE PERIFÉRIE:

  z SCN (nervovými spoji), biologicky aktivními látkami, potravou, teplotou, kortizolem, spánkem a bděním, ?

PERIFERNÍ ORGÁNY JAKO HODINY

- Oscilace i v orgánové kultuře
- Různé periody jednotlivých buněk
- Nedostatečná komunikace mezi buňkami
- Bez SCN se čas periferních hodin rozejde
- Jen v SCN je vysoká mezibuněčná propojenost

ORGÁNY JSOU SAMY HODINAMI.
ALE SCN MÁ FUNKCI KOORDINAČNÍ
A SYNCHRONIZAČNÍ

Časový systém integruje pochody v organismu k jednomu času

AŽ 10% GENŮ V ORGÁNECH EXPRIMOVÁNO RYTMICKY:

- GENY HODINOVÉ
- GENY BUNĚČNÉHO DĚLENÍ
- GENY PRO buněčnou smrt
- GENY SPECIFICKÉ PRO ORGÁNY

Nádorové bujení

- Nízká exprese PER2-zvýšení c-Myc
- Nízká exprese PER2-snížená naprogramovaná smrt buněk
- Oslabení cirkadiánního systému-horší prognóza vývoje nádorových onemocnění

Provázanost metabolismu a časového systému

-Vyřazení hodinových genů-obezita, metabolický syndrom

-Zkrácená doba spánku-snížený leptin, zvýšený ghrelin, obezita, první příznaky diabetes II

-Stav nasycenosti může nastavovat hodiny v buňkách periferních orgánů

Narušení časového systému

-vyřazení nebo mutace hodinového genu

-stálé světlo

-časté přelety přes časová pásma

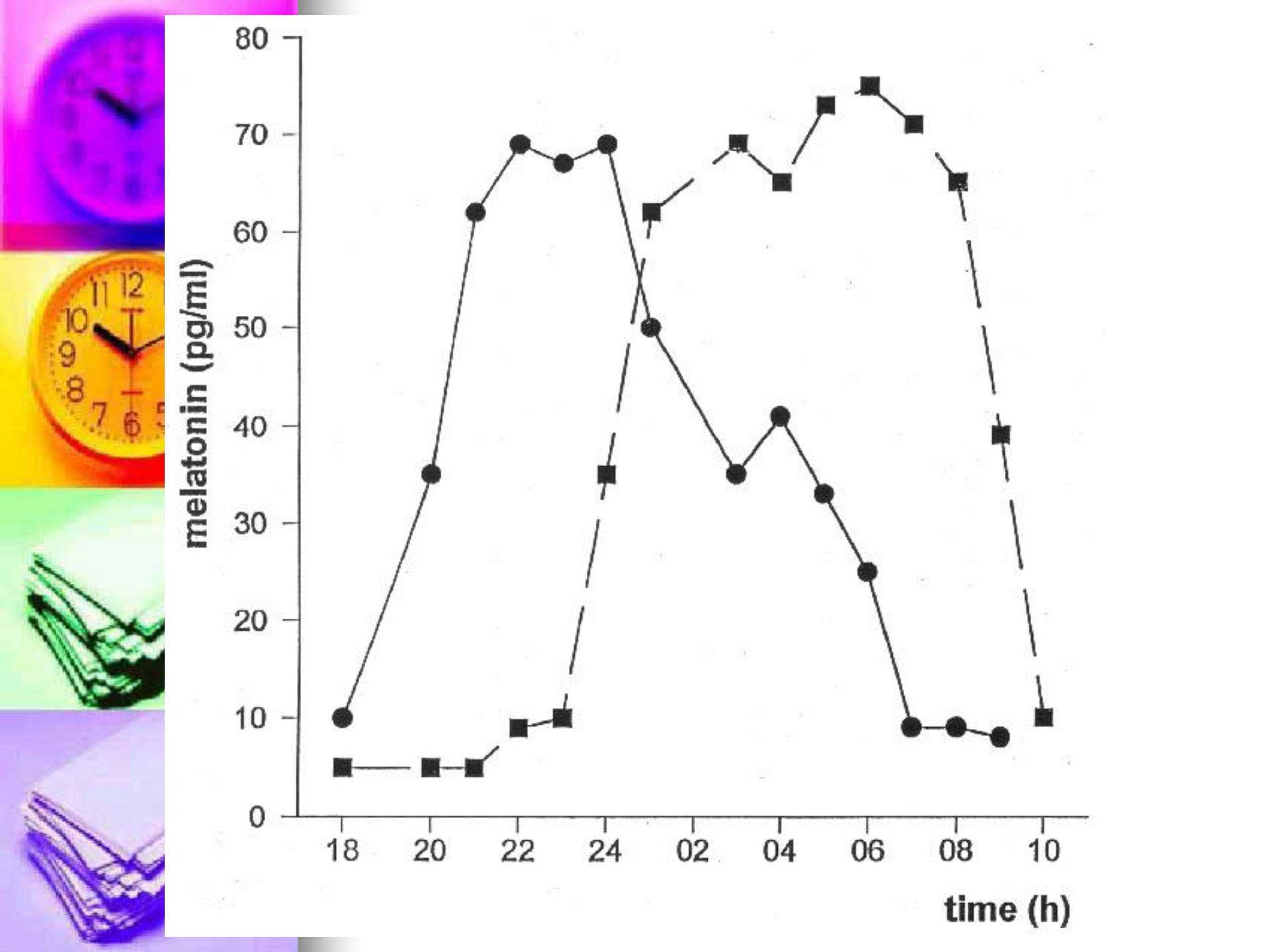
-směnný provoz

-stárnutí

-poruchy spánku

Důsledky narušení časového systému

-volný běh
-zvýšené riziko metabolických poruch
-zvýšené riziko nádorových onemocnění
-zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění
-spánkové poruchy, ASPS, DSPS
-mentální poruchy, SAD, deprese
-oslabeni imunitního systému


melatonin (pg/ml)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
18
20
22
24
02
04
06
08
10
time (h)

Předpoklad dobrého zdraví a dobré nálady

-Udržovat pravidelnou životosprávu
-Vykonávat činnosti v době, kdy je na ně organismus připraven
-Byt zesynchronizován se svým partnerem či partnerkou