



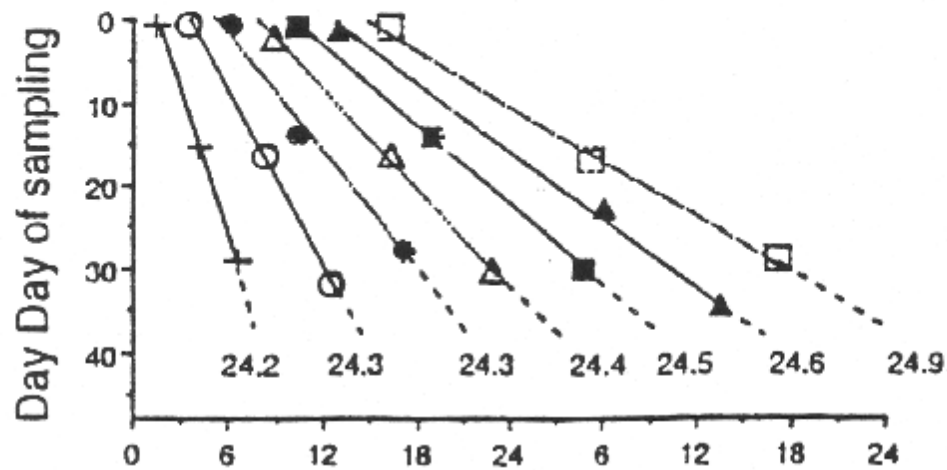
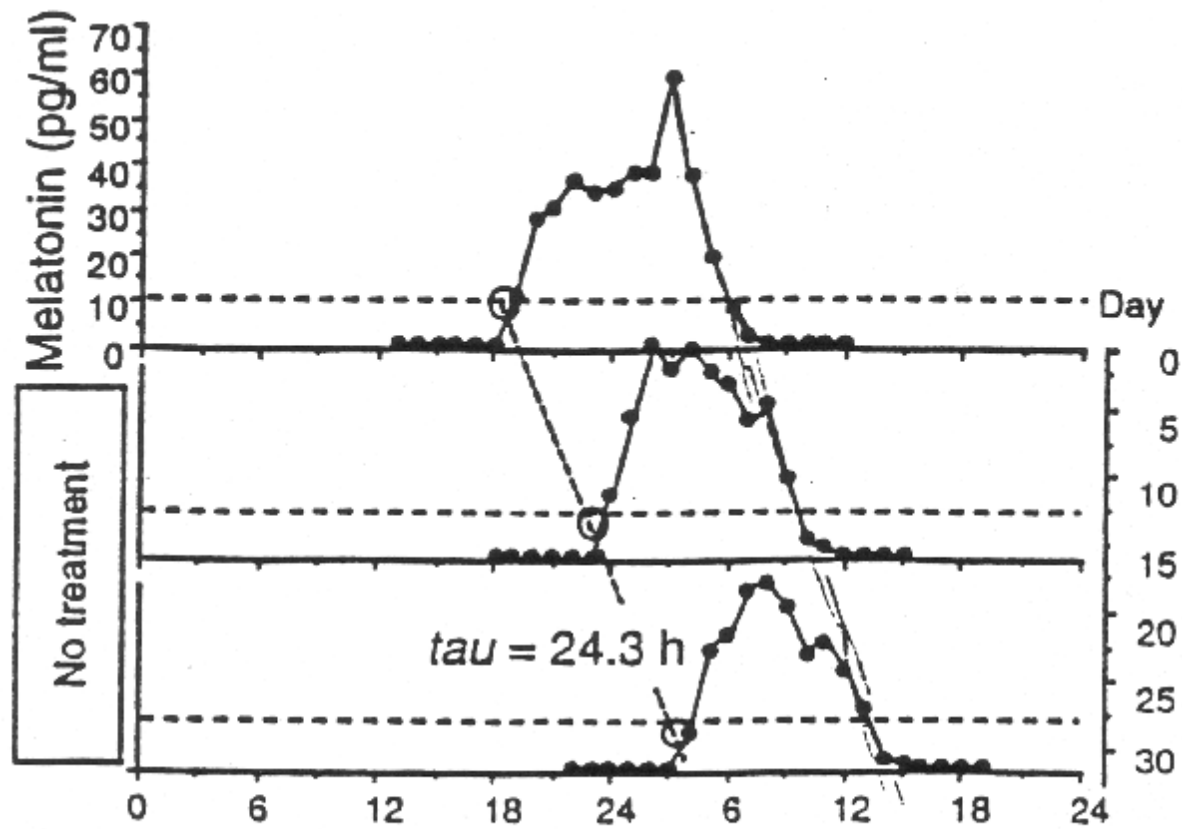
Časový systém: Cirkadiánní rytmy

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 moči
- v zapínání a vypínání genů





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**

THE PINEAL GLAND:

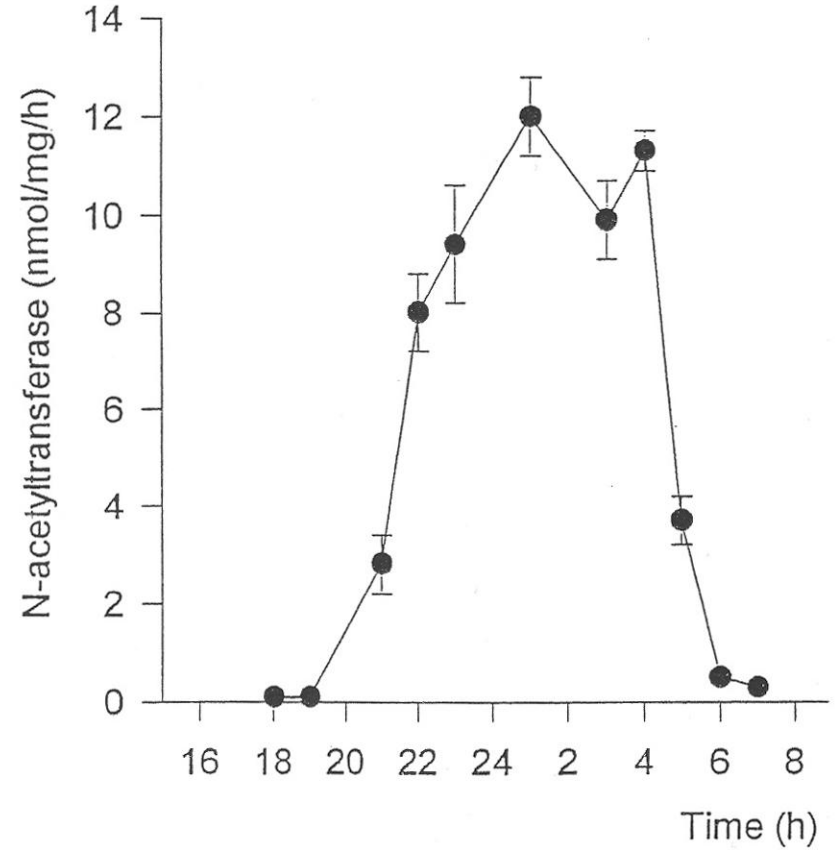
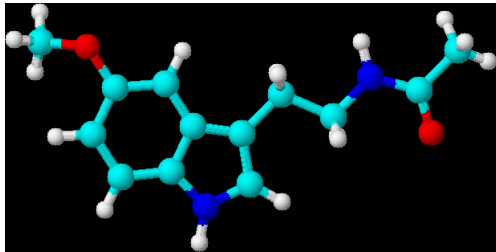
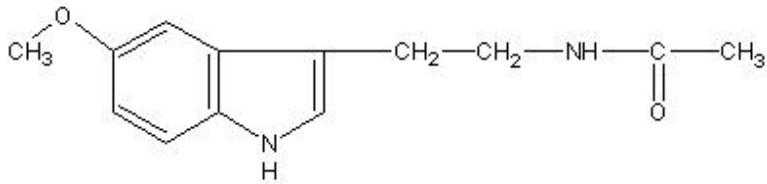
SEROTONIN

N-ACETYLTRANSFERASE

N-ACETYL SEROTONIN

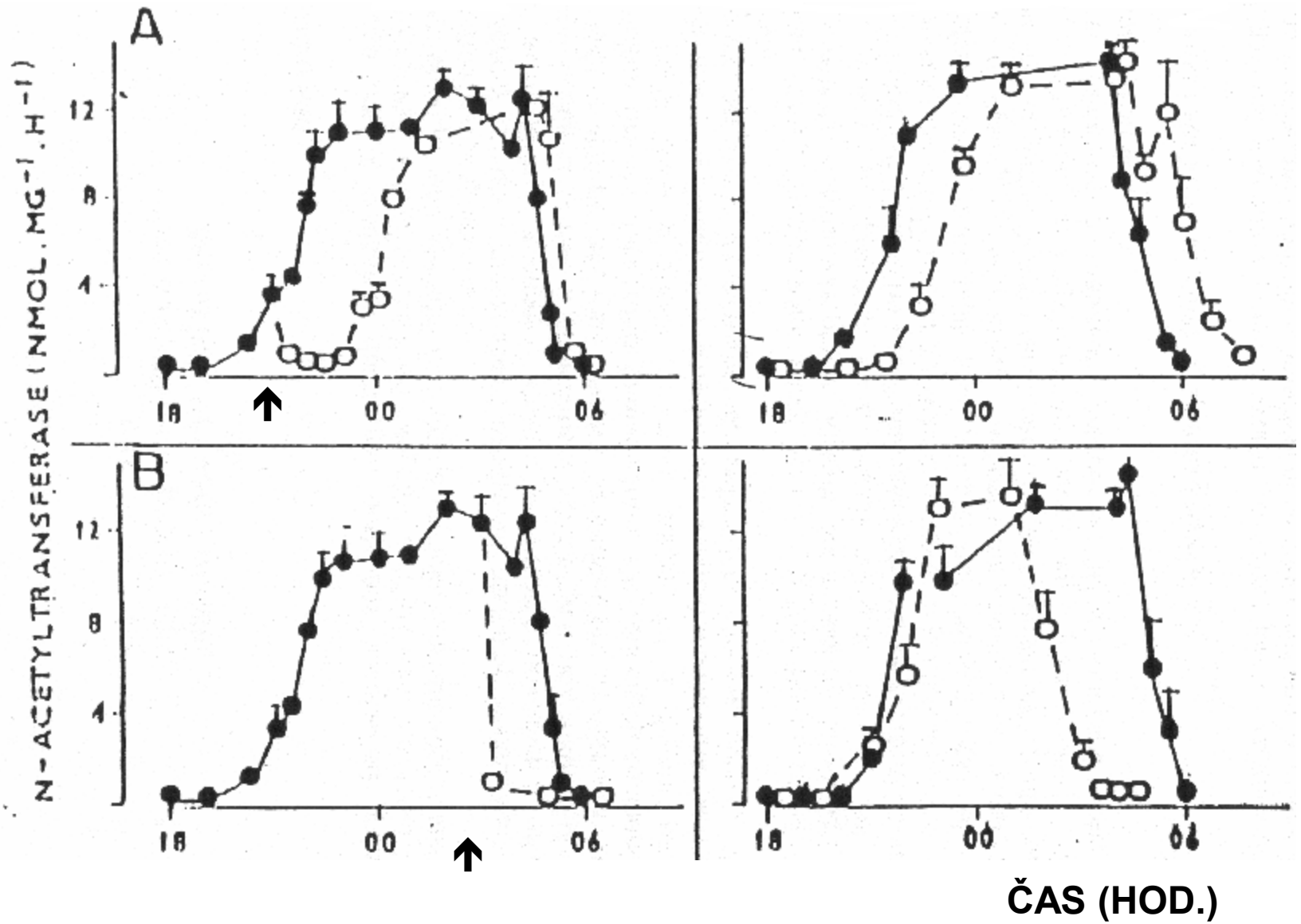
HYDROXYINDOL-O-METHYL
TRANSFERASE

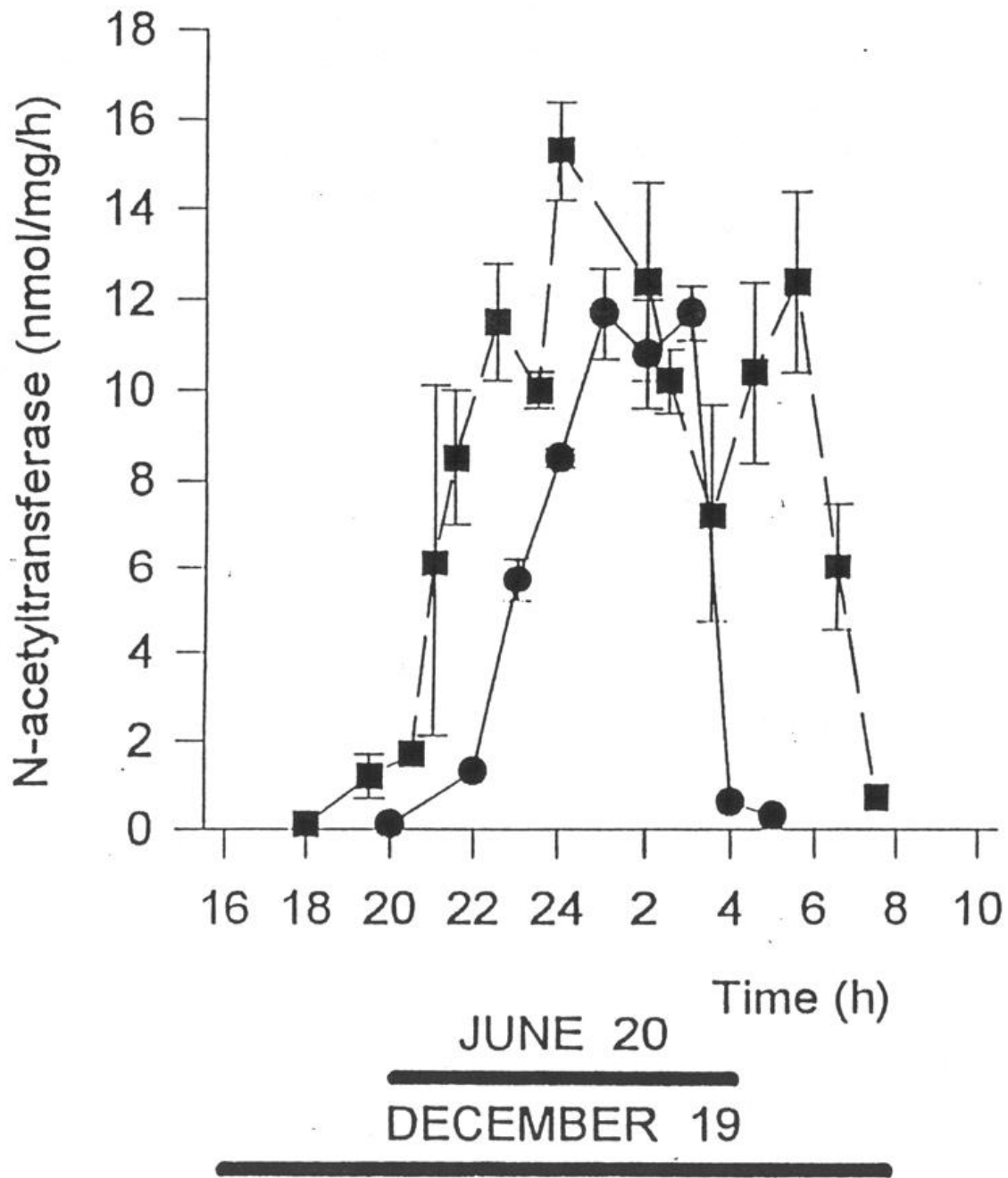
MELATONIN

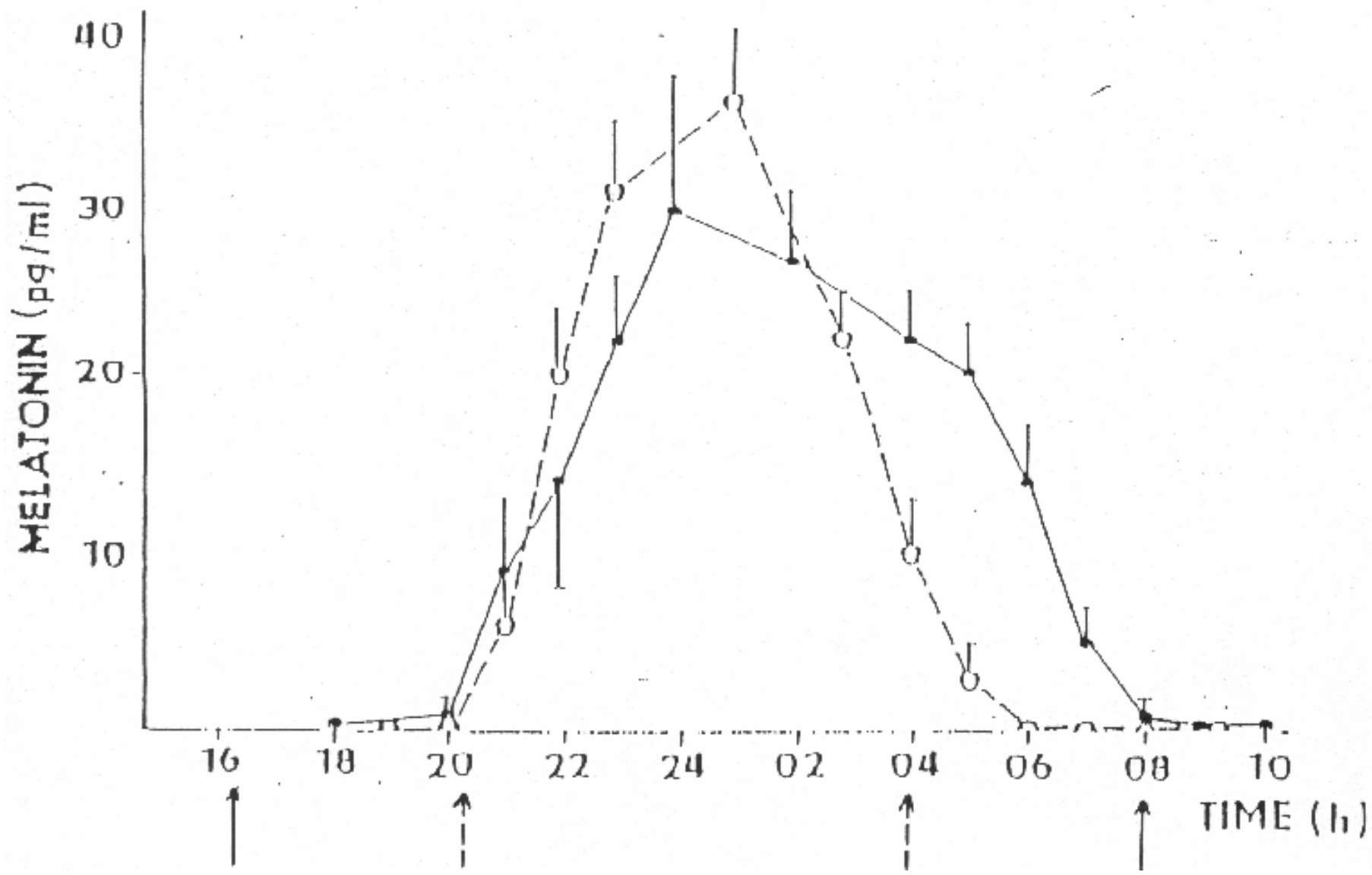


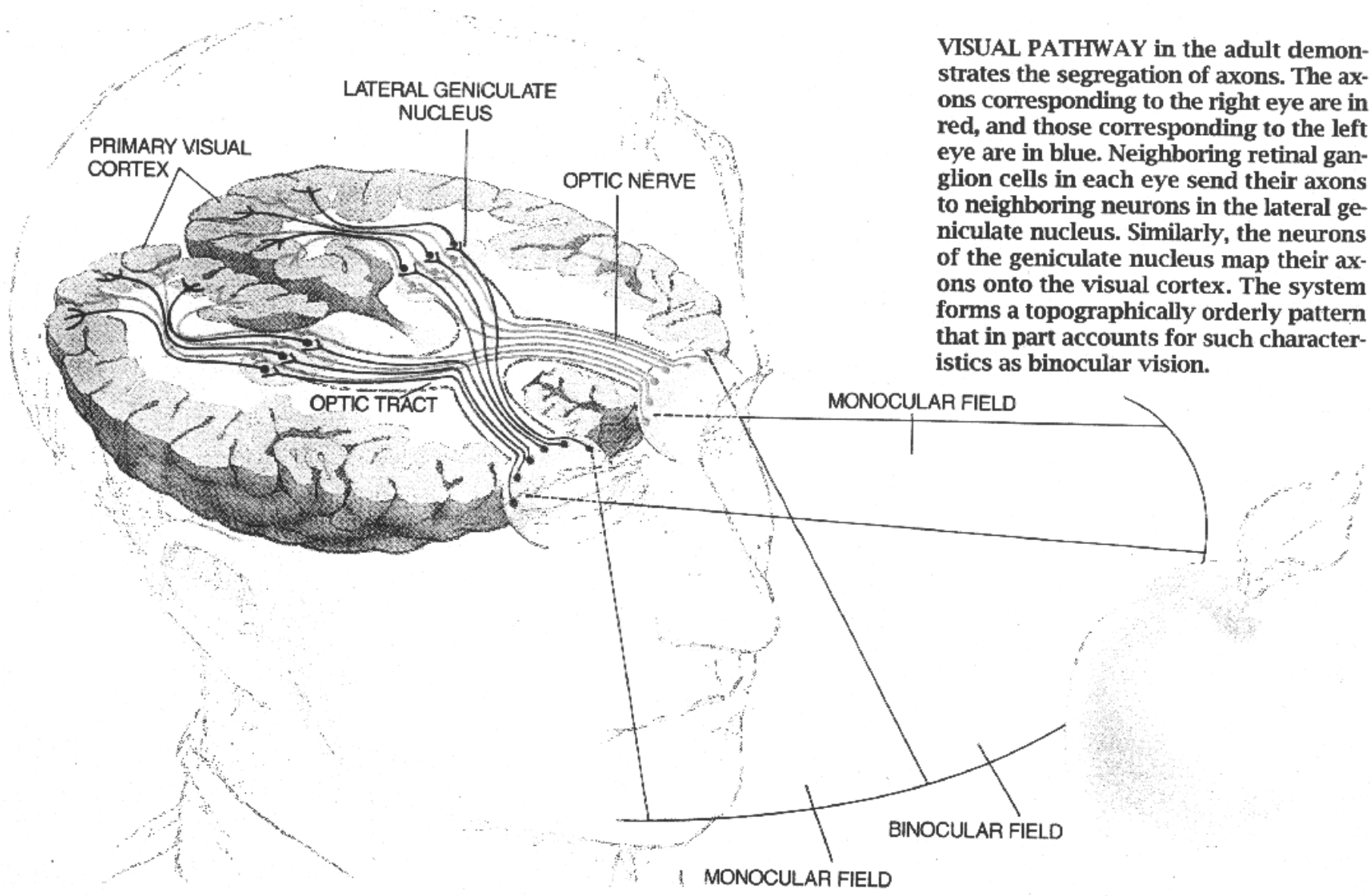
DEN 0

DEN 1

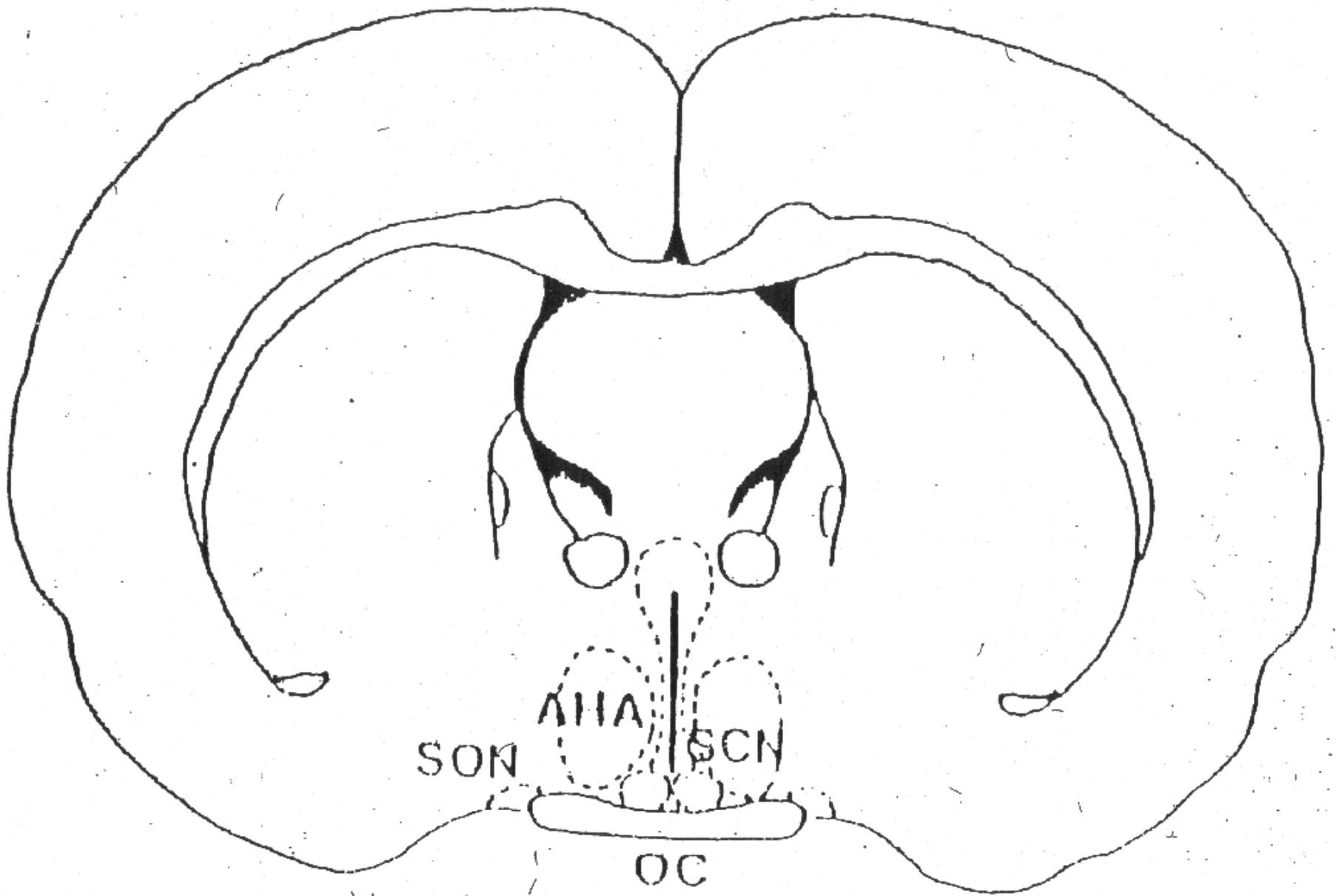






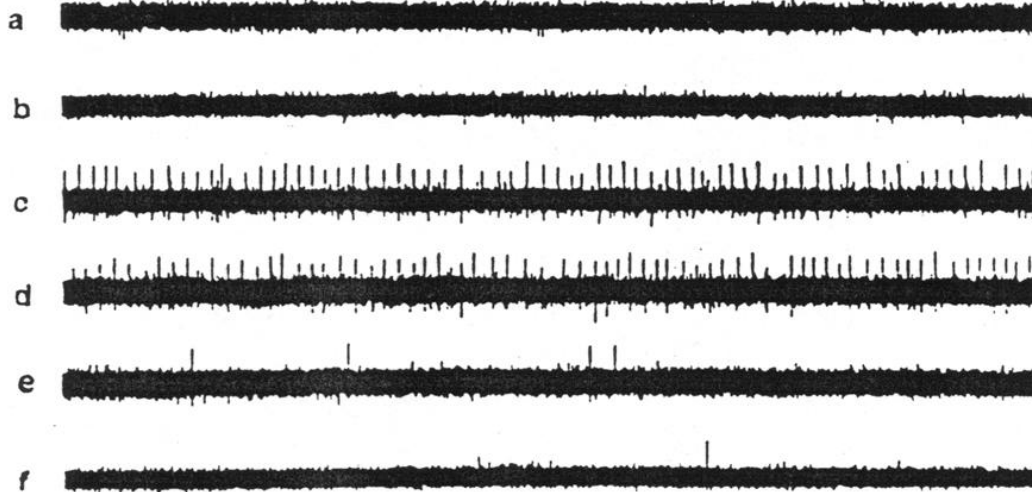
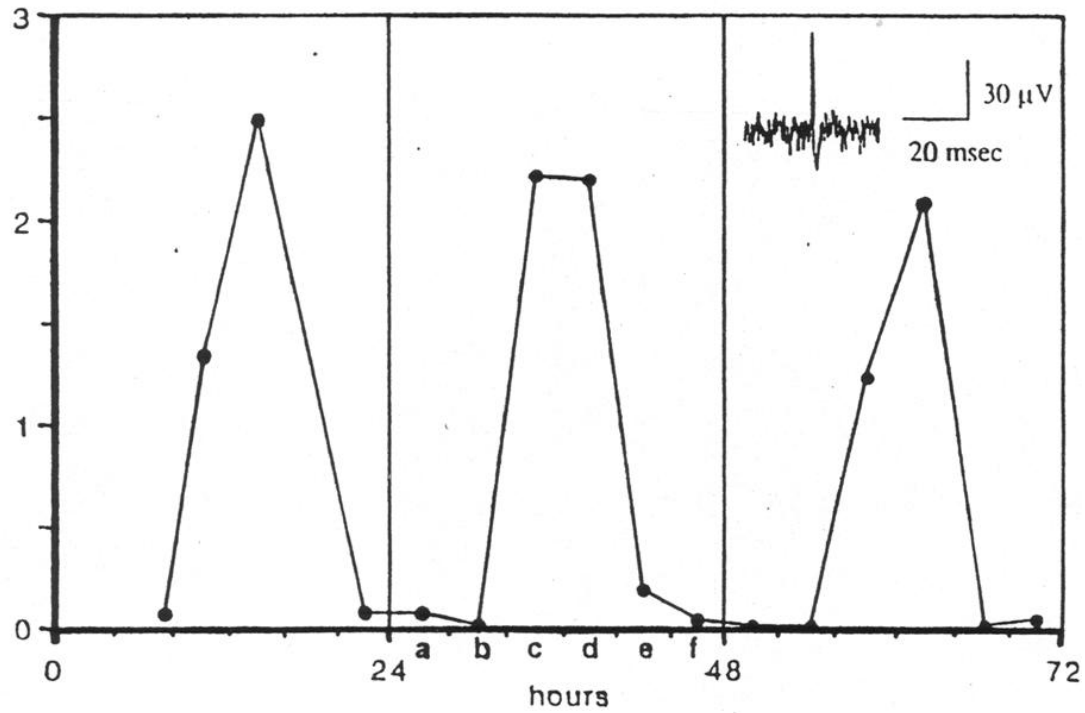


VISUAL PATHWAY in the adult demonstrates the segregation of axons. The axons corresponding to the right eye are in red, and those corresponding to the left eye are in blue. Neighboring retinal ganglion cells in each eye send their axons to neighboring neurons in the lateral geniculate nucleus. Similarly, 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.



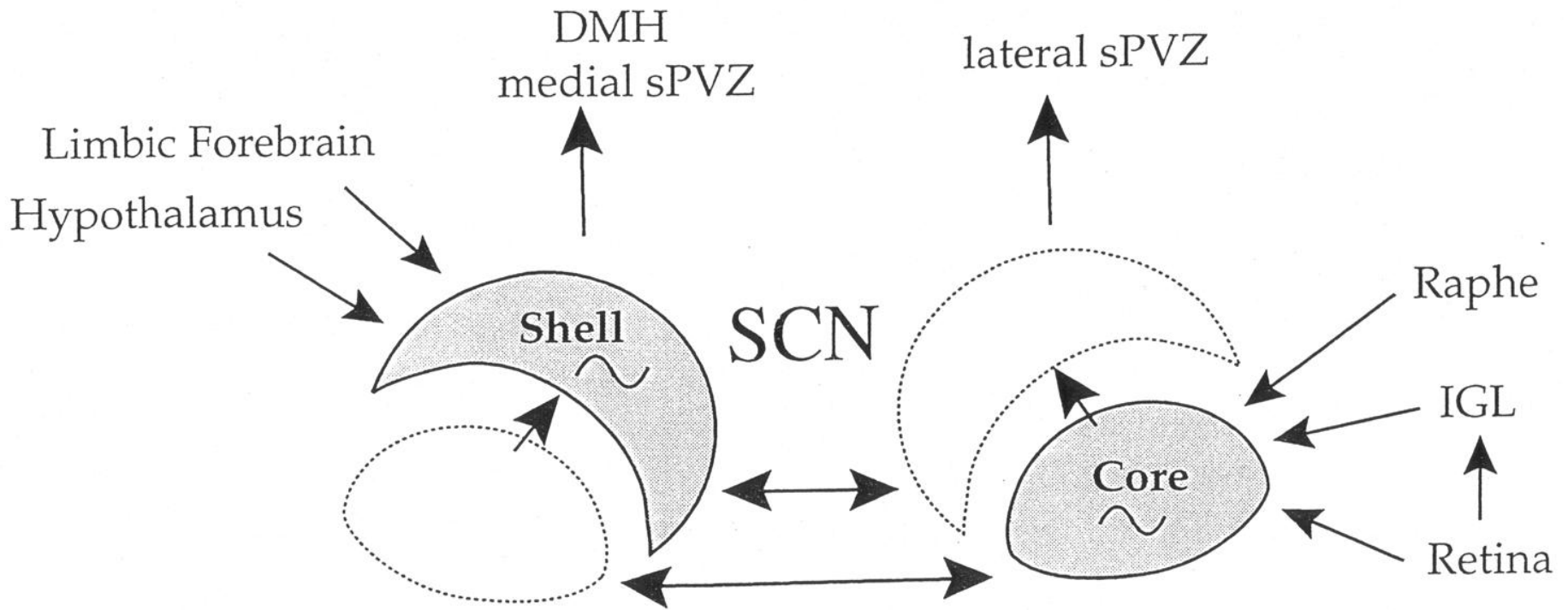


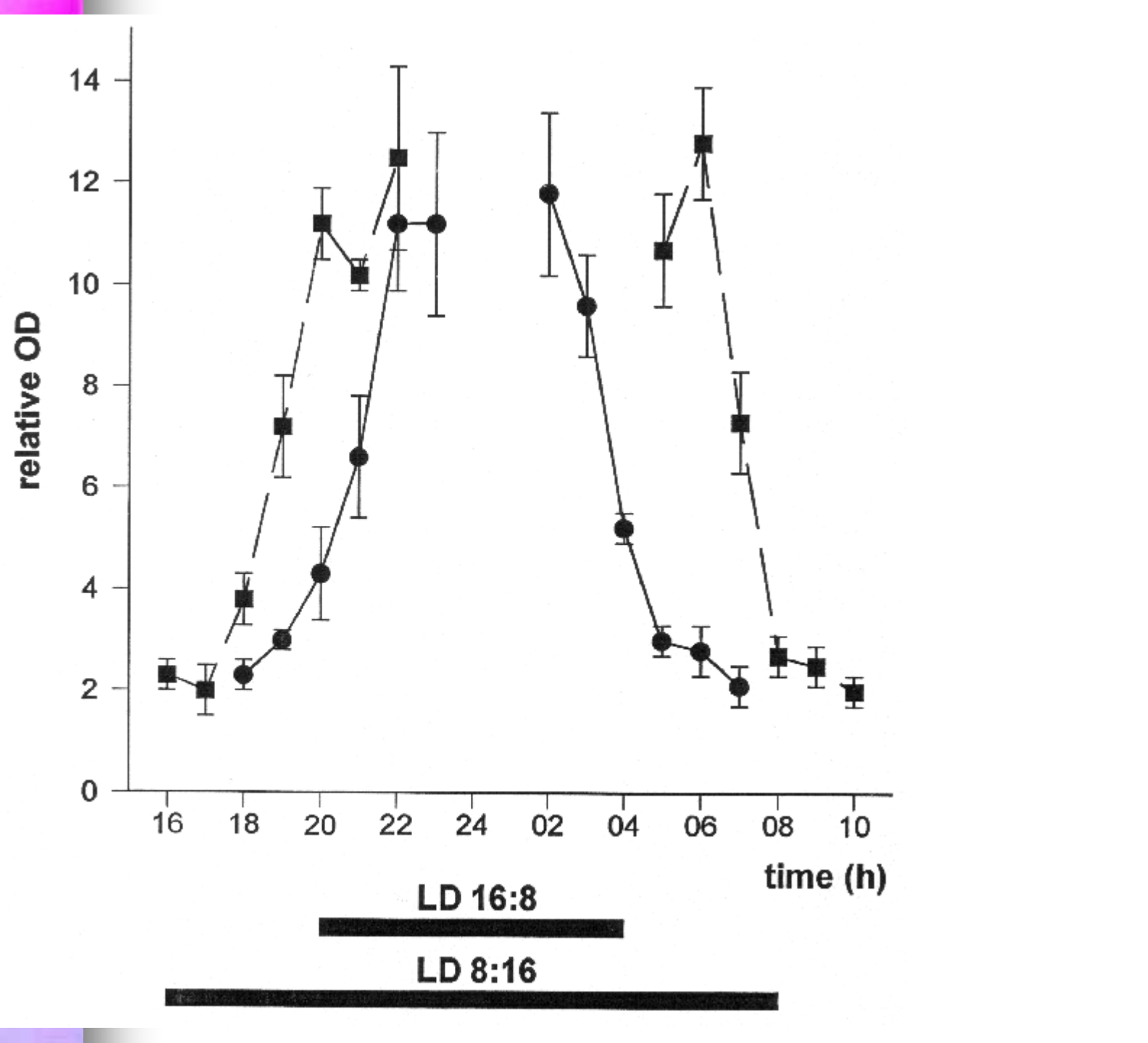
FREKVENCE VZRUCHU (Hz)



80 μ V

Hypothalamic Effector Systems





HODINOVÉ GENY SAVCŮ

Clock

BMal 1 (Mop 3), BMal 2

Per 1, Per 2 (Period)

Cry 1, Cry 2 (Cryptochrome)

Rev – Erb α

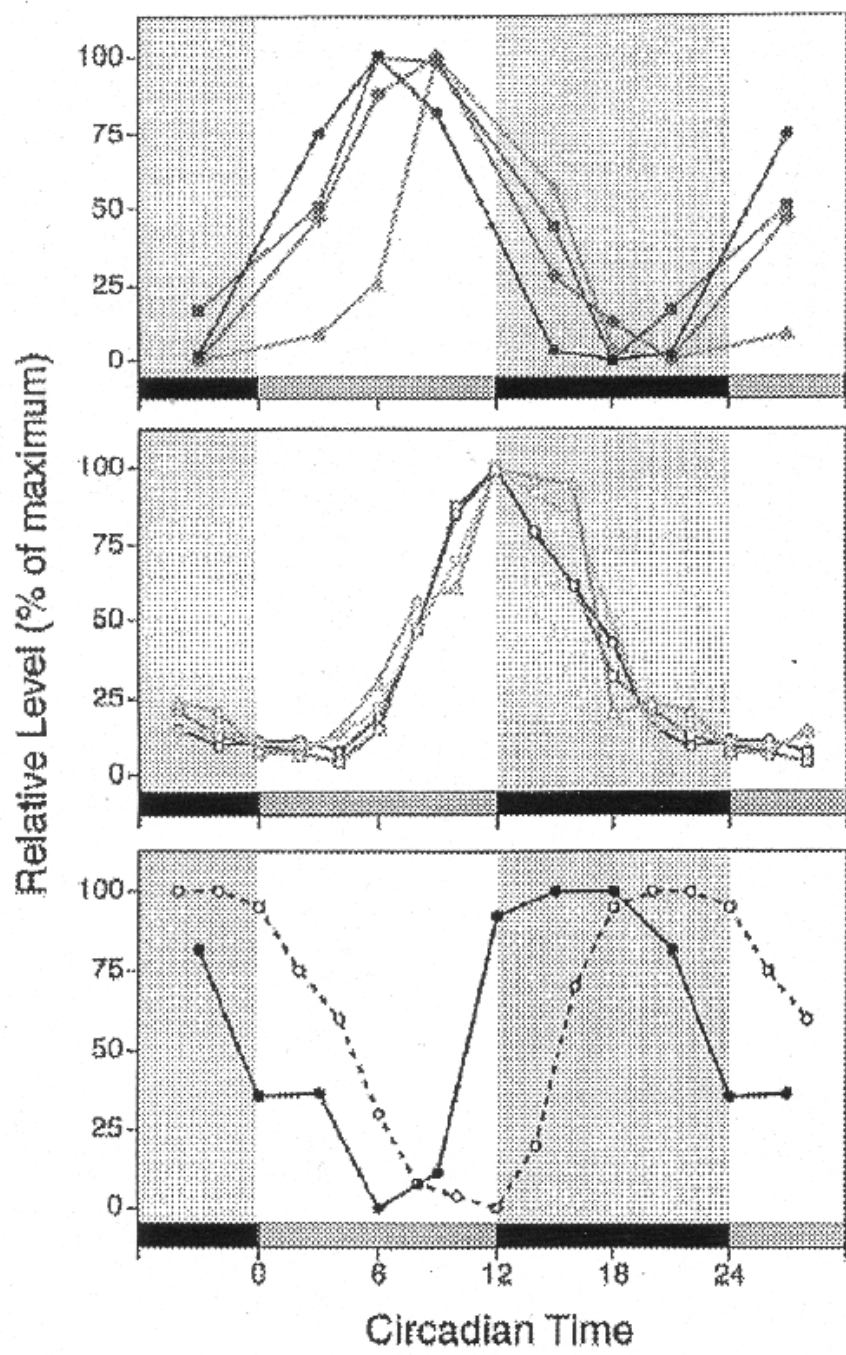
CK1 ϵ CK1 δ (kasein kinase)

GENY KONTROLOVANÉ HODINAMI

Per 3

AVP (arginin vasopresin)

Dbp (D-element binding protein)



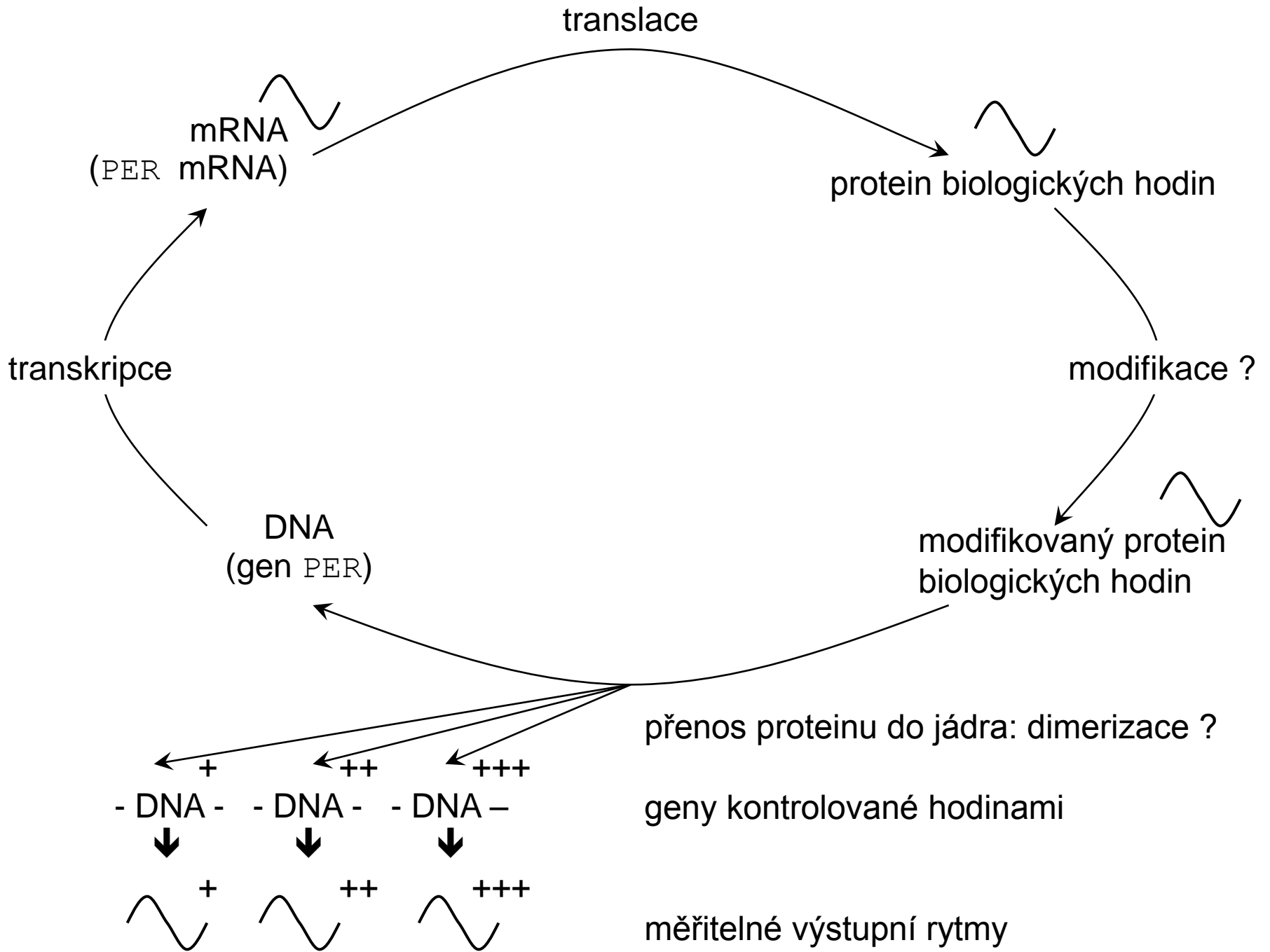
RNA Levels

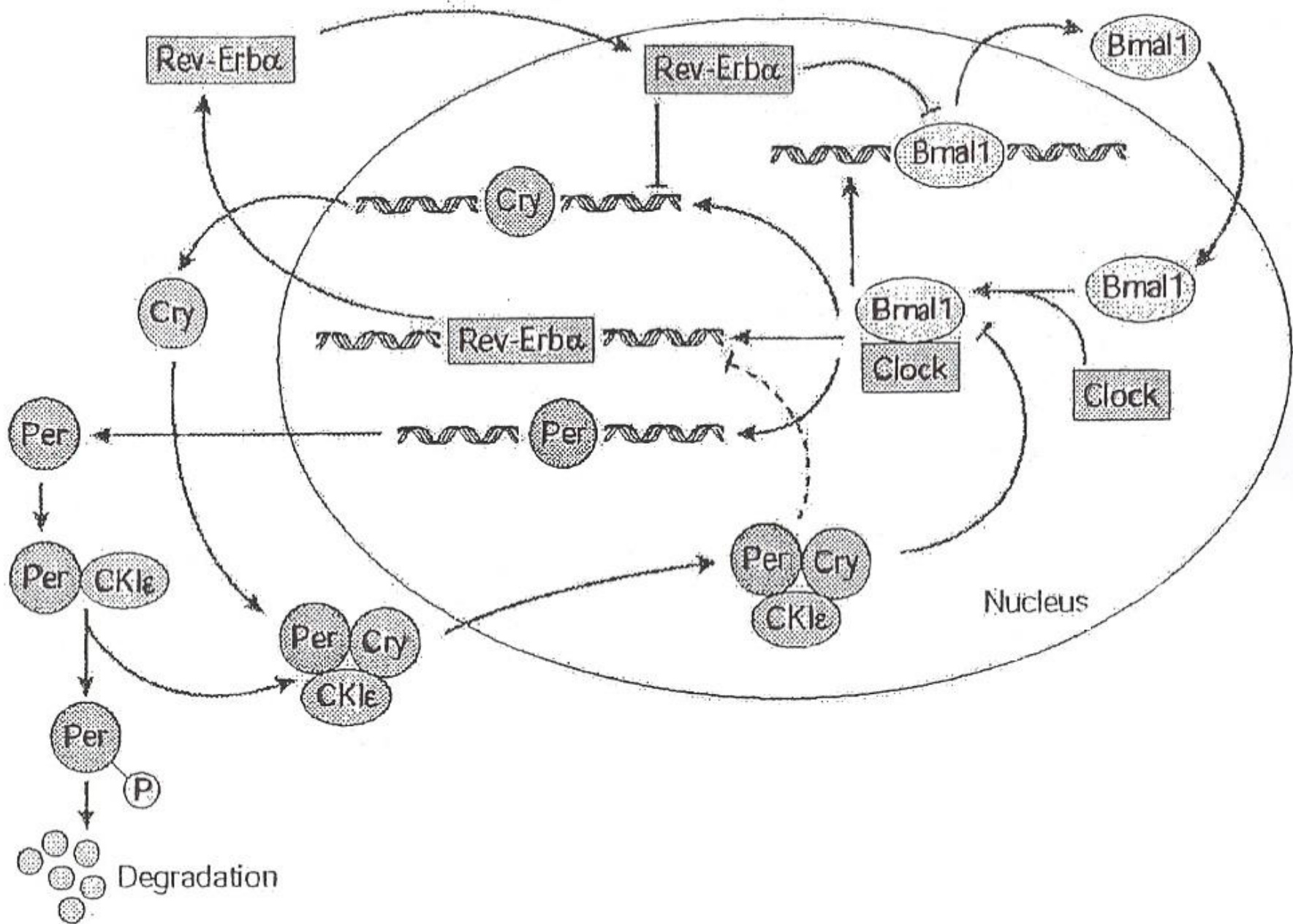
- *mPer1*
- - -■- - *mPer2*
- ...◇... *mPer3*
- · - · - *mCry1*

Protein Levels

- *mPER1*
- - -□- - *mPER2*
- ...◇... *mCRY1*
- · - · - *mCRY2*

- *Bmal1*
- - -□- - *BMAL1 (expected)*







**Jsou hodinové geny
zodpovědné za
CHRONOTYPY?**

Skřivánci versus sovy?



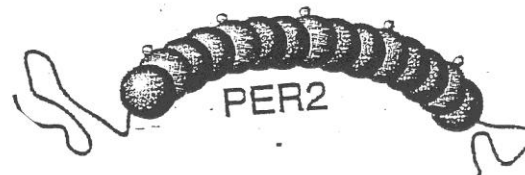
C.R: Jones.... & L.J. Ptáček
Nature Medicine 5, 1062 – 1065, 1999

	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



VIDĚNÍ

x

SYNCHRONIZACE

FOTORECEPTORY

Tyčinky a čípky
v retině

Gangliové buňky
v retině

FOTOPIGMENT

Rodopsin

Melanopsin

Optické nervy

RHT, GHT

Zraková kůra

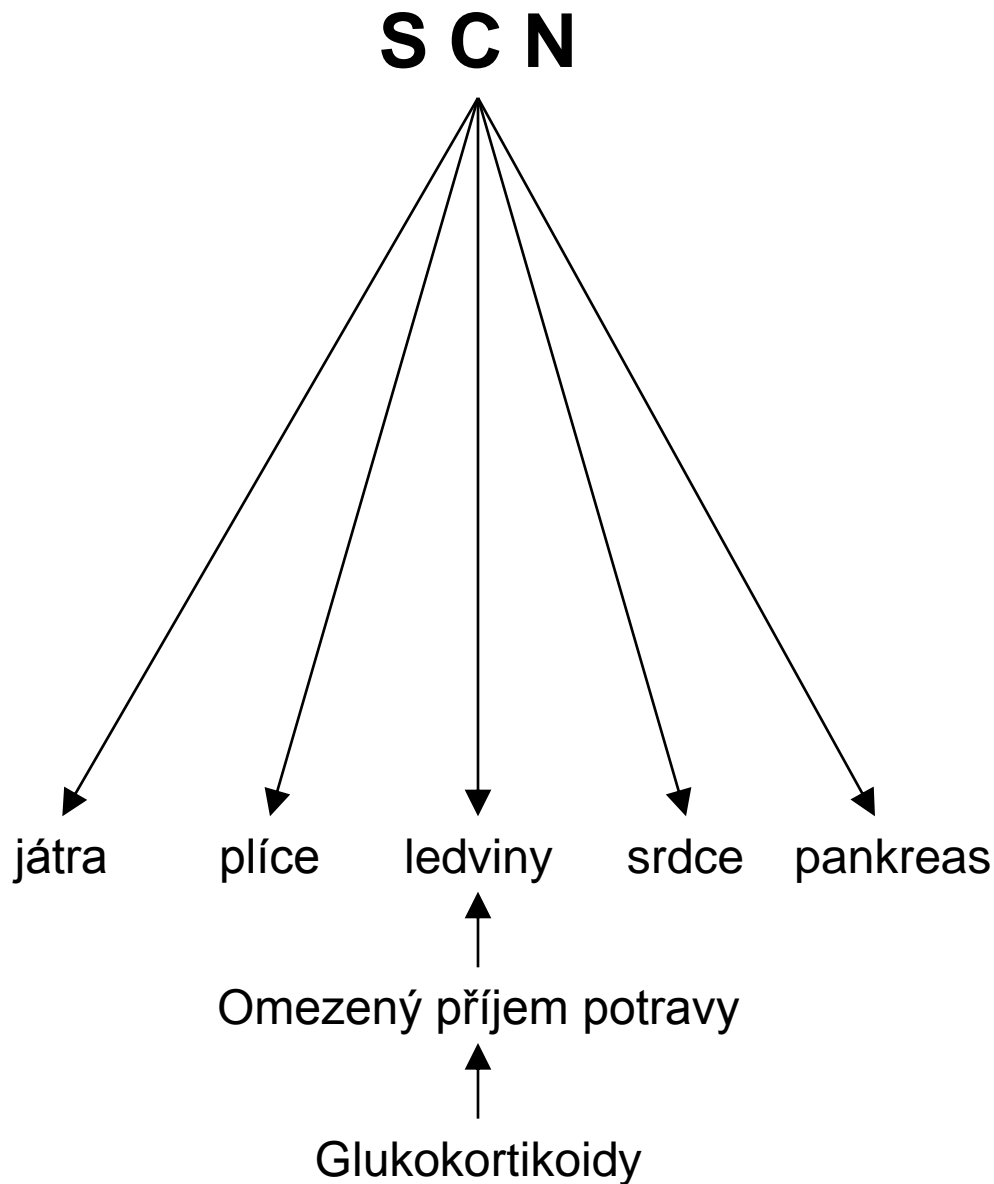
SCN; ?



- GLUTAMÁT
- cAMP; cGMP; Ca ionty; NO
- C-FOS; pCREB; PER1; PER2

Hierarchie cirkadiánního systému

Světlo
Melatonin
NPY





- SYNCHRONIZACE SCN: -
světlem
- SYNCHRONIZACE
PERIFÉRIE:
 - z SCN
 - potravou
 - kortikoidy
 - ?

PERIFERNÍ ORGÁNY JAKO HODINY

- Oscilace i v orgánové kultuře
- Různé periody a fáze
- Přetrvání oscilací in vitro i po lézi SCN
- Vymizí oscilace in vivo po lézi SCN?

**ORGÁNY JSOU SAMY HODINAMI,
ALE SCN MÁ FUNKCI KOORDINAČNÍ
A SYNCHRONIZAČNÍ**



AŽ 10% GENŮ V ORGÁNECH
EXPRIMOVÁNO RYTMICKY:

- GENY HODINOVÉ
- GENY BUNĚČNÉHO DĚLENÍ
- GENY PRO APOPTÓZU
- GENY SPECIFICKÉ PRO ORGÁNY

Částečná
hepatektomie

G₀

G₁

S

Nárůst
jater

HODINY
BUNĚČNÉHO
CYKLU

M

G₂

CDC 25

CDC 2
CYKLIN B



HODINY
CIRKADIÁNNÍ

BMAL 1
CLOCK

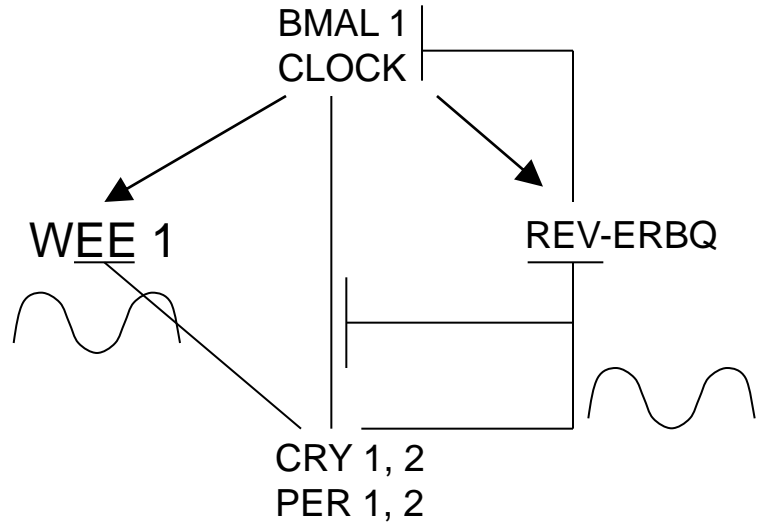
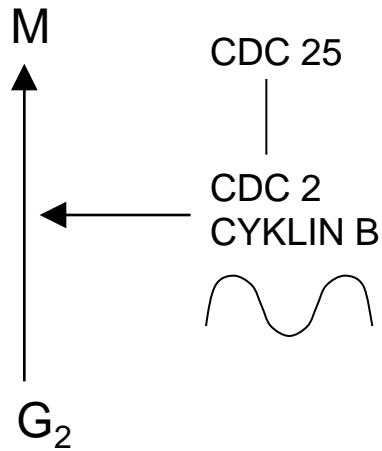
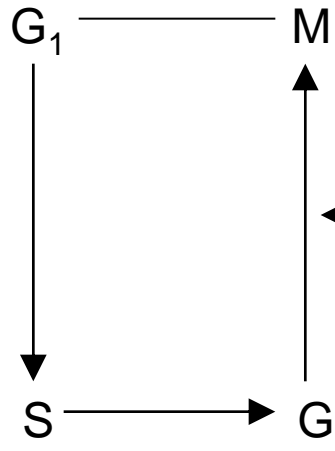
WEE 1

REV-ERBQ

CRY 1, 2
PER 1, 2



Přesýpací
hodiny



NÁDOROVÉ BUJENÍ

- PER2 → Bmal1/Clock — c Myc
- PER2 → p53 → apoptóza
- Slabý cirkadiánní systém



METABOLOCKÉ PORUCHY – OBEZITA

- V příjmu potravy (night eating syndrom)
- V rovnováze rytmu leptinu, ghrelinu, insulinu (např. při nedostatku spánku)
- Ve ztrátě chuti k jídlu (Clock mutantní myši)



PORUCHY RYTMICITY

- Volný běh
- DSPS
- ASPS
- Fragmentace časového systému
- Poruchy spánku
- Zvětšené riziko nádorů
- Metabolické poruchy



CHRONOBIOLOGIE

Molekulární biologie

Neurobiologie

Etologie

Pracovní lékařství

Sportovní lékařství

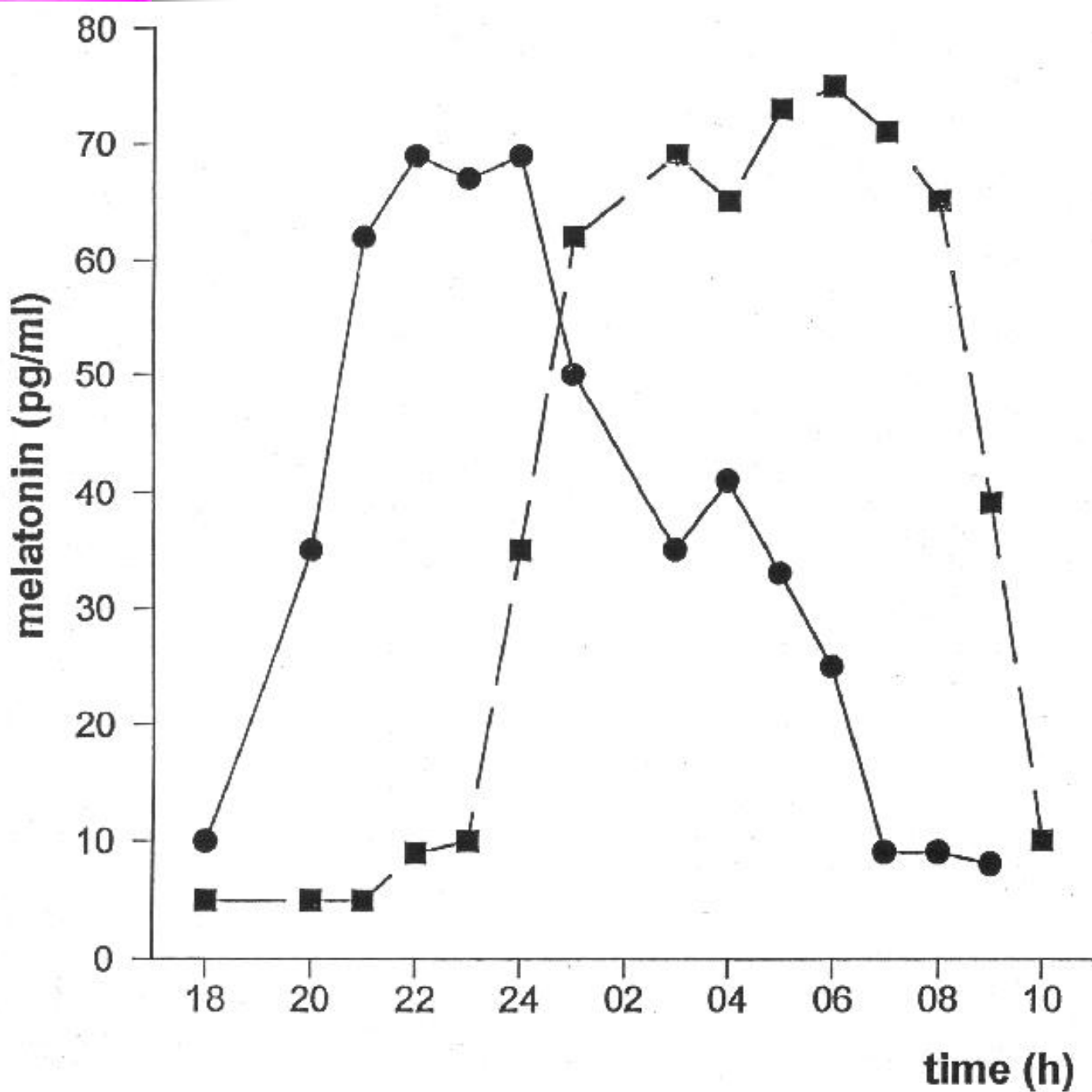
Psychologie

Psychiatrie

Neurologie

Onkologie

Endokrinologie







**The wonder of the world,
the beauty and the power,
the shapes of things,
their colour, lights and shades.
These I saw.
Look ye also while life lasts.**