

Vnitřní časový systém

prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc., PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Cirkadiánní systém dává organismu vnitřní denní program a může plnit i funkci kalendáře. Je to systém integrující: zahrnuje centrální hodiny, které koordinují a synchronizují oscilace v periferních orgánech. Současně se cirkadiánní systém vztahuje ke svému okolí, neboť je periodicky seřizován vnějšími podněty, zejména světelnými. Nauka o čase v biologii, zabývající se převážně cirkadiánní rytmitou, neboli tzv. chronobiologie, zasahuje do četných odvětví teoretické medicíny, jako je fyziologie, biochemie, molekulární biologie, neurobiologie. Zasahuje však i do klinických oborů – vnitřního lékařství a endokrinologie, pracovního lékařství, neurologie, psychiatrie, onkologie apod. Zasahuje téměř všude. Je proto nutné jí věnovat pozornost a porozumět jí. A zasahuje i nás. Vede nás k uvědomění si toho, že je nutné zachovávat pravidelný denní řád, abychom úkony během dne vykonávali v době, kdy je na to náš organizmus připraven a nebyly nám tak zátěží.

Klíčová slova: cirkadiánní systém, biologické hodiny, SCN, periferní oscilátory, hodinové geny, melatonin, poruchy cirkadiánního systému.

Internal timing system

The circadian system provides an endogenous daily programme for the entire organism and may fulfil even the role of a calendar. It is an integrating system: it encompasses a central clock and clocks in peripheral organs which are coordinated and synchronized by the central clock. At the same time the circadian system depends on its environment and is periodically entrained by surrounding stimuli, mostly by photic ones. The discipline which studies the role of time in biology, the so called chronobiology, covers mostly the circadian rhythmicity and affects many branches of theoretical medicine like physiology, biochemistry, molecular biology, neurobiology. It intervenes, however, also in clinical disciplines-internal medicine, endocrinology, occupational medicine, neurology, psychiatry, oncology, etc. It affects almost everything. Therefore, it is necessary to pay attention to it and to understand it. Chronobiology affects even each of us in our ordinary life. Its understanding leads us to awareness of the necessity to keep a regular daily schedule in order to perform our everyday tasks at the appropriate time for them so that they could not stress us.

Key words: circadian system, biological clock, SCN, peripheral clocks, clock genes, melatonin, circadian disorders.

Med. praxi 2011; 8(9): 374–378

Cirkadiánní rytmy

Všechny dosud studované živé organismy vykazují denní rytmy ve stovkách dějů probíhajících na úrovni organismální, tkáňové, buněčné i molekulární. Člověk vykazuje významné rytmy, např. ve spánku a bdění, v tělesné teplotě, v psychickém a fyzickém výkonu, v tvorbě a uvolňování četných hormonů, např. melatoninu z epifyzy či kortizolu z kůry nadledvinek, v metabolické aktivitě, ve složení tělních tekutin, v aktivitě četných enzymů, v zapínání a vypínání stovek genů apod. (9). Rytmy přetrvávají i tehdy, žijí-li organismy ve stálém, neperiodickém prostředí bez vědomí o vnějším čase, např. člověk v jeskyni či v izolovaném bunkru. Jsou organismu vrozené. V neperiodickém prostředí vykazují periodu Tau blížíci se, ale nerovnající se přesně 24 hodinám, běží tedy volně časem. Nazývají se proto rytmy cirkadiánní, z latinského circa – kolem a diem – dne. Tau je charakteristická pro různé živočišné druhy. U člověka trvá v průměru 24,2 hodiny, ale může se pohybovat v rozmezí 23,3–25,0 hodiny (7). Více než 90 % lidí vykazuje Tau delší než 24 hodin.

Za normálních okolností jsou cirkadiánní rytmy synchronizovány s vnějším 24hodinovým

dnem. Vnější synchronizátor „strhává“ vnitřní periodu Tau na periodu vnějšího synchronizátoru $T=24$ hodin tak, aby $\tau=T$. Nejdůležitějším synchronizátorem je pravidelné střídání světla a tmavé periody dne, zejména světlá část dne. Osvětlení zvečera a v první polovině subjektivní noci cirkadiánní rytmy zpožďuje, osvětlení ve druhé polovině noci a zrána působí jejich předběhnutí; osvětlení během dne fázi rytmů nemění (7). Polovina subjektivní noci člověka nastává v době jeho teplotního minima okolo třetí hodiny ranní. Pro člověka, jehož Tau je zpravidla delší než 24 hodin, je podstatné ranní osvětlení, které svým předběhajícím účinkem vyrovnává zpožďující se tendenci cirkadiánních rytmů. Cirkadiánní rytmy člověka mohou být příležitostně seřizovány i jinými než světelnými podněty, např. melatoninem.

Biologické hodiny v mozku

Biologické hodiny řídící cirkadiánní rytmy se nacházejí v párovém orgánu ve středním hypotalamu, v tzv. suprachiasmatických jádrech (SCN; z angl. suprachiasmatic nuclei), uložených po obou stranách třetí mozkové komory v těs-

né blízkosti optického chiasmatu (16). Vykazují robustní cirkadiánní rytmy v elektrické a metabolické aktivitě, v expresi okamžitých raných genů a hodinových genů, v tvorbě peptidů, např. arginin vasopresinu (AVP) a ve fotosenzitivě (10,12,16). Jednotlivé neurony SCN jsou samy oscilátory s periodami blízcími se 24 hodinám. Funkčně i morfologicky lze SCN dělit na část dorzomediální (dm), tzv. skořápku a ventrolaterální (vl), tzv. kůru (18). Dm SCN je zřejmě pravým sídlem cirkadiánní rytmicity, zatímco vl SCN přijímá spíše informaci o osvětlení. K fotosenzitivní odpovědi ve vl SCN dochází pouze během subjektivní noci jedince.

Světlo působí na SCN nepřímo přes sítnici oka. Ke světelné synchronizaci dochází překvapivě i u myši s degenerovanou sítnicí, které postrádají světločivé tyčinky a čípky, a i u některých nevidomých, kteří nevnímají světlo vědomě (9). Savci mají, kromě prostorového vidění zprostředkovaného tyčinkami a čípkami, i vidění „cirkadiánní“. Zprostředkovávají je některé gangliové buňky ve vnitřní vrstvě sítnice (1–2 %), které obsahují fotonigment melanopsin a jsou světločivé. Signál z těchto melanopsin, obsahujících gangliové

buňky, je veden přímo k hodinám v SCN, tzv. retinohypothalamickým traktem (RHT), kde může nastavovat biologické hodiny, tj. zpožďovat či předbíhat jejich fázi, a dále i do jiných blíže neurčených míst v mozku, kde by mohl ovlivňovat náladu či imunitní systém. Nastavování biologických hodin je nejcitlivější na světlo modré o vlnové délce 460–480 nm. Toto světlo je také nejúčinnější v potlačení noční tvorby epifyzárního hormonu melatoninu, ve snížení ospalosti a zvýšení bdělosti, pozornosti a fyzického výkonu (5). A právě některé obrazovky počítačů a televizí, před kterými večer často trávíme čas, stejně tak jako moderní energetické fluorescenční žárovky, emitují více modrého světla, které může zpožďovat večerní nástup ospalosti. Světelný synchronizující systém je zřejmě redundantní. Pouze jsou-li vyřazeny všechny tři druhy světločivých buněk v retině, tj. tyčinky, čípky i melanopsin obsahující gangliové buňky, stávají se hodiny v SCN nesynchronizovatelné světlem a běží volně časem. Při osvětlení v noci se z koncových zakončení RHT v SCN uvolňuje glutamát, který spustí kaskádu signálních dějů (13, 19). Cirkadiánní hodiny u denních živočichů jsou nejčastěji synchronizovány celou světlou částí dne, tzv. fotoperiodou. Fotoperioda se v průběhu roku mění a rytmicitu i funkční stav hodin v SCN tak mohou být modulovány roční dobou. Cirkadiánní hodiny pak slouží nejen jako denní časový program, ale i jako kalendář (21). I cirkadiánní rytmy člověka jsou modulovány vnější přirozenou fotoperiodou, pokud se jí člověk vystavuje.

Molekulární podstata cirkadiánní rytmicity

V posledním desetiletí byly izolovány hlavní hodinové geny savců, které jsou zodpovědné za cirkadiánní rytmicitu: Clock, Bmal1, Per1, Per2, Cry1, Cry2, Kasein kináza1, epsilon, (CK1 epsilon), Rev-erb alfa a Rore (10, 12). Transkripty a proteinové produkty těchto genů tvoří negativní a pozitivní zpětnovazebné transkripčně-translační smyčky, které jsou podstatou cirkadiánních rytmů. Transkripty i produkty hodinových genů, s výjimkou Clock a CK1 epsilon, vykazují v SCN samy cirkadiánní rytmy. Kromě hodinových genů existují stovky genů, jejichž exprese je hodinami řízena. Transkripty a produkty těchto genů však tvoří zpětnovazebné smyčky. Geny kontrolované hodinami obsahují ve svých promotorech motiv, na které se mohou vázat produkty hodinových genů jako transkripční faktory.

Dle chování se lidé dělí na různé chronotypy (z řeckého chronos = čas), tj. na „skřivánky“, kteří brzy vstávají a brzy uléhají a mají periodu Tau

kratší než 24 hodin a na „sovy“, které si zpožďují den do noci. Chronotyp je zřejmě určen geneticky (12). U „skřivánčí“ rodiny, jejíž členové měli spánek, tvorbu melatoninu v epifyze i teplotní minimum posunuto o čtyři hodiny dopředu vzhledem k normální populaci, byla nalezena jednobodová mutace v genu Per2, která vedla ke zkrácení celého cirkadiánního cyklu (25). Délka periody Tau je zřejmě dána mírou fosforylace proteinových produktů genů Per, danou aktivitou enzymu CK1 epsilon, a dále genů Cry, danou aktivitou enzymu adenosinmonofosfát kinasy (3, 12). Světelný podnět v době subjektivní noci, nejvíce zejména modré světlo, aktivuje expresi Per1 a Per2. Předpokládá se, že exprese Per po osvětlení v noci je součástí seřizování hodin v SCN ve smyslu zpoždění či předběhnutí (13).

Periferní oscilátory

Exprese hodinových genů osciluje nejen v centrálních hodinách v SCN, ale i v jiných částech mozku a zejména v periferních orgánech, např. v játrech, srdci, plicích, v kosterním svalu, v ledvinách (12, 24). Molekulový mechanismus podmiňující cirkadiánní rytmicitu je tedy přítomen stejně tak v periferních orgánech, jako v SCN. Analýza transkriptomu jednotlivých orgánů v různé denní dobu pomocí mikročipů ukazuje, že kromě hodinových genů jsou v tkáních cyklicky zapínány a vypínány i geny účastníci se buněčného dělení, programované smrti buněk, čili apoptózy a pak další geny specifické pro funkci toho kterého orgánu (24). V játrech jsou to např. geny zapojené do klíčových metabolických cest. Až 10% všech genů v tkáních může být takto pod cirkadiánní kontrolou. SCN jako centrální hodiny jsou však nutné pro synchronizaci hodin v periferních tkáních k jednotnému času i pro synchronizaci oscilujících buněk v těchto tkáních.

Eferentní projekce z SCN směřují převážně k neuronům ve středním hypotalamu, který SCN obklopuje, zejména do oblastí s převažujícím množstvím interneuronů (15). Aktivita těchto preautonomních a neuroendokrinních cílových neuronů je kontrolována různě časovanými vlnami uvolňování vasopresinu, GABA a glutamátu ze zakončení v SCN. Neurony v SCN mohou být specializované pro tu kterou konečnou cílovou tkáň, jako je epifyza, játra či kůra nadledvinek. Cirkadiánní rytmy v periferních orgánech jsou nepřímo synchronizované světelnými podněty prostřednictvím SCN (24). SCN seřizuje např. rytmus ve spánku-bdění, v tvorbě a uvolňování glukokortikoidů, v tělesné teplotě či v příjmu potravy a tyto rytmy pak regulují rytmy periferní (4). Ty však mohou být seřizovány i přímo, a to např.

omezeným příjmem potravy. Omezením příjmu potravy pouze na určitou atypickou dobu tak může dojít k desynchronizaci rytmů v hodinách centrálních a periferních. Tato desynchronizace by mohla být příčinou i některých psychosomatických poruch (23). Kromě příjmu potravy mohou být periferní hodiny seřizovány také agonistou glukokortikoidových receptorů dexamethasonem. Vzhledem k existenci centrálních a periferních hodin a jejich vzájemné propojenosti mluvíme o celém časovém systému organismu. Tento systém ovlivňuje všechny funkce a systémy, např. systém kardiovaskulární, neuroendokrinní či gastrointestinální (22).

Časový systém

Časový systém a rytmická tvorba melatoninu v epifyze

Důležitou úlohu v časovém systému savců, a tudíž i člověka, hraje hormon melatonin (1), chemicky 5-methoxy-N-acetyltryptamin. Rytmus jeho tvorby je řízen z SCN. Přes den je melatonin v plazmě prakticky nedetekovatelný, v noci je jeho hladina vysoká. Doba večerního nárustu melatoninu je považována za počátek a doba ranního poklesu za konec subjektivní noci jedince. S prodlužováním délky dne zjara se délka melatoninového signálu u savců zkracuje, se zkracováním dne na podzim se délka signálu prodlužuje (14). Signál melatoninu tak slouží nejen jako ukazatel vnitřního času, ale i jako kalendář. U člověka se mění délka signálu melatoninu v závislosti na roční době pouze tehdy, je-li skutečně vystaven vnějšímu, nikoliv však umělému, osvětlení od východu do západu slunce. Melatonin je vychytáván specifickými receptory MT1 a MT2, které jsou lokalizovány přímo v SCN a dále v hippocampu, v pars tuberalis hypofýzy, v retině, artériích, adipocytech atd. Je-li podáván ve vhodnou dobu, může nastavovat hodiny v SCN, posilovat časový systém, zkracovat dobu latence před usnutím a zlepšovat kvalitu spánku, zřejmě spřáhováním subpopulací oscilujících buněk v SCN. Melatonin také roztahováním cévek na končetinách snižuje tělesnou teplotu a dále potlačuje invazivnost nádorových buněk mamy a ve vysokých dávkách může sloužit i jako vychytávač volných radikálů. V Česku je dostupný pod názvem circadin.

Časový systém a spánek

Cyklus spánek-bdění je regulován interakcí mezi cirkadiánním a homeostatickým procesem (11). Během dne převládá u člověka cirkadiánní tlak na bdění, který potlačuje homeostatický nárůst potřeby spánku daný délkou intervalu

od probuzení. Obdobně konsolidovaný noční spánek je výsledkem cirkadiánního tlaku na spánek během subjektivní noci a snižujícího se homeostatického tlaku v úměře k délce spánku. Cirkadiánní regulace spánku je zprostředkována multisynaptickými projekcemi z SCN přes subparaventriculární zónu hypotalamu a dorzomedianální hypotalamické jádro do oblasti mozku, která se účastní regulace spánku-bdění, tvorby a uvolňování hormonů i příjmu potravy. Tato vícestupňová regulace cirkadiánního chování v hypotalamu umožňuje integraci podnětů z okolí, které modulují spánek-bdění.

Časový systém a buněčné dělení

Některé geny savců, které se účastní buněčného dělení, jsou pod kontrolou proteinových produktů hodinových genů. Je to např. gen *Wee1*, jehož produkt ovládá kontrolní bod pro vstup do mitózy. Expres *Wee1* je pod pozitivní cirkadiánní kontrolou produktů hodinových genů *Bmal1* a *Clock* a negativní kontrolou produktů genů *Cry1,2* a *Per 1,2* (20). Proteinový produkt hodinového genu *Per2* přímo zprostředkovává útlum exprese onkogenu *c Myc*, který hraje důležitou úlohu v proliferaci tkání. *Per 2* také aktivuje apoptózu (10, 12). Proteinový produkt hodinového genu *Bmal1* ovlivňuje též propouštění buněk do dělení a tudíž proliferaci tkání (26).

Časový systém a metabolismus

Cirkadiánní systém ovlivňuje metabolismus lidského organismu. Ve dne, v době bdělosti a příjmu potravy, je vyšší sekrece inzulínu z pankreatu, syntéza glykogenu, cholesterolu a žlučové kyseliny v játrech, lipogeneza a tvorba adipokinetinu v tukové tkáni a je též zvýšené vychytávání mastných kyselin a zvýšený glykolytický metabolismus ve svalu. K večeru se snižuje sekrece inzulínu a zvyšuje se rezistence k němu. A v noci, v době spánku a hladovění, je zvýšená sekrece glukagonu z pankreatu, glukoneogeneza, glykolyza a biogeneza mitochondrií v játrech, zvyšuje se i katabolismus lipidů a sekrece leptinu v tukové tkáni a oxidativní metabolismus v kosterním svalu (3). Procesy cirkadiánní a metabolické jsou propojeny více způsoby, zejména však nukleárními hormonálními receptory, mezi nimiž nejdůležitější úlohu hraje hodinový gen *Rev-erb alfa*, který je zapínán a vypínán rytmicky pod kontrolou proteinových produktů hodinových genů *Bmal1* a *Clock* (3). Proteinový produkt *Rev-erb alfa* ovlivňuje např. glukoneogenezu, syntézu žlučové kyseliny či tvorbu lipidů ve vazbě na histon deacetylazu

(3, 8). Tak jako cirkadiánní hodiny ovlivňují a řídí metabolismus, může naopak přísun výživy do periferních tkání a stav jejich „nasycenosti či hladu“ ovlivňovat biologické hodiny v těchto tkáních. Metabolickými senzory nutričního stavu, které spřahují metabolické cykly s hodinami, jsou zejména poměr AMP/ATP (adenosin-5'-trifosfát/adenosin-5'-monofosfát) a hladina NAD⁺ (nikotinamidadeninukleotidfosfát).

Poruchy cirkadáního systému a jejich důsledky

Genetické poruchy v hodinových genech u animálních modelů

Myši s mutovaným genem *Clock* či s vyřazeným genem *Bmal1* vykazují metabolické abnormality, které připomínají metabolický syndrom (17). Myši s mutovaným *Clock* mají změněný vzorec příjmu potravy, jsou obézní a trpí hyperglykemií, hypoinzulinemií a jaterní steatózou. Navíc vykazují sníženou expresi genů pro orexin a grelin, které kódují peptidy účastníci se regulace bdělosti, apetitu a energetické bilance. Snížená exprese *Rev-erb alfa* vede ke zvýšené tvorbě lipidů až k případné jaterní steatóze. A vyřazení genů *Cry1,2* u myši má za následek hromadění jaterních tuků a dále zvýšenou tvorbu aldosteronu v nadledvinkách a vznik hypertenze citlivé na podávání soli (3, 6). Vyřazení genu *Per2* či snížení exprese genu *Bmal1* urychluje vývoj nádorů u myši, zatímco zvýšení exprese *Per2* inhibuje proliferaci nádorů (26). Vyřazení některých hodinových genů či jejich mutace tak ovlivňuje metabolismus, nádorové bujení či kardiovaskulární systém u animálních modelů.

Nedostatečná synchronizace cirkadiánního systému s vnějším dnem

Cirkadiánní systém některých jedinců může volně běžet časem s vlastní vnitřní periodou. Setkáváme se s tím zejména u nevidomých, kteří ztratili možnost světelné synchronizace (7, 9). Je však možné je synchronizovat s vnějším dnem pravidelným podáváním melatoninu jednou za 24 hodin v době začátku jejich subjektivní noci. Volný běh vnitřních hodin mohou vykazovat i lidé s nedostatečně strukturovaným a pravidelným denním řádem. Léčbou je dodržování životní správy se světlem během dne a tmou v noci. Poruchou je i abnormální nastavení fáze vnitřních hodin vzhledem k vnějšímu dni. Vyznačují se tím jedinci trpící syndromem zpožděného spánku (DSPS, z angl. delayed sleep phase syndrome) či předčasného spánku (ASPS, z angl. advanced sleep phase syndrome). V prvním případě je vhodnou terapií osvětlování intenzivním svět-

lem zrání, aby se cirkadiánní hodiny postižených subjektů předběhly, ve druhém případě osvětlení zvečera, aby se naopak hodiny zpozdily.

K poruchám zaviněným nedostatečnou synchronizací s vnějším dnem se někdy počítá i sezónní afektivní porucha (SAD, z angl. seasonal affective disorder), tj. deprese přicházející s nástupem krátkých podzimních a zimních dnů. Není zcela jasné, zda SAD je zaviněna nedostatečnou synchronizací cirkadiánních hodin s vnějším dnem či obecně snížením intenzity osvětlení doprovázeným zhoršenou náladou, blues až depresí. Léčbou je osvětlování silným světlem, zejména v ranních hodinách (7). Cirkadiánní rytmus může být špatně synchronizován s vnějším dnem i ve stáří, kdy může slábnout, rozdíly mezi maximy a minimy rytmů se zmenšují, smazává se rozdíl mezi subjektivním dnem a subjektivní nocí a spánek se fragmentuje. Léčbou je intenzivní osvětlování během dne a podávání melatoninu večer.

Vynucené narušování cirkadiánního seřízení fyziologických funkcí a systémů

K narušení cirkadiánního seřízení fyziologických funkcí dochází zejména při směnném provozu či při častých letech přes více časových pásem, kdy organismus musí vykonávat činnosti, např. spát či přijímat potravu, v době, kdy dle svého vnitřního času na ně není připraven. Tyto činnosti pak mohou ovlivňovat jeho periferní hodiny, aniž ovlivní hodiny centrální v SCN v mozku (3). Narušené seřízení či narušená synchronizace centrálních a periferních hodin může vést ke zkrácené době spánku a zhoršení jeho kvality. K přechodnému zkrácení doby spánku může vést i přechod na letní čas (2). Důsledkem zkráceného spánku může být snížení hladiny hormonu sytosti leptinu a zvýšení hladiny hormonu hladu grelinu v plazmě, zvýšená spotřeba jídla a zvýšené riziko pro obezitu, diabetes 2 či pro vysoký krevní tlak a kardiovaskulární onemocnění (12, 17). Narušené cirkadiánní seřízení funkcí při směnném provozu zvyšuje také riziko metabolického syndromu, gastrointestinálních poruch a vývoje zhoubných nádorů (12). Myši, které jsou podrobovány opakovaným změnám světelného režimu, které simulují přelety přes časová pásma na východ či západ, podléhají „jet-lagu“, jsou náchylnější k spontánní či indukované tvorbě zhoubných nádorů a mají oslabený imunitní systém (12).

Závěr

Silný časový systém koordinující činnost celého organismu k jednotnému standardnímu času, který udávají centrální biologické hodiny v mozku,

sníží riziko metabolických, kardiovaskulárních, nádorových, spánkových, mentálních a dalších onemocnění. K tomu, abychom měli silný časový systém a žili s ním v souladu, tj. abychom vykonávali činnosti v době, kdy je na ně organismus připraven a ne v době náhodné, je zapotřebí, abychom zachovávali pravidelnou denní životosprávu, chodili stále ve stejnou dobu spát a ve stejnou dobu vstávali, přes den byli aktivní a vystavovali se jasnému dennímu světlu, zvláště pak po ránu, vyvarovali se jasného světla ve večerních hodinách před spaním či v hodinách nočních včetně sezení před jasnými počítačovými a televizními monitory s modrým světlem, nejedli pozdě večer či v noci, když se probudíme.

Již naše babičky a prababičky věděly, že pravidelná životospráva je základ dobrého zdraví. Oceňme tuto jejich experimentální moudrost a tím spíše žijme podle ní v době, kdy ji máme již i teoreticky podloženou.

*Převzato a upraveno
z Psychiatr. praxi 2008; 9(5): 224–227.*

Literatura

1. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman and Hill, 1995; 331p.
2. Barnes CM, Wagner DJ. Changing to daylight saving time cuts ito sleep and increases workplace injuries. J Appl Psychol, 2009, 94: 1305–1317.
3. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. Science, 2010, 330: 1349–1354.
4. Buhr ED, YOO SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. Science 2010, 330: 379–385.
5. Cajochen C, Frey S, Anders D, et al. Evening exposure to a light emitting diodes (LED) -backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. J Appl Physiol, 2011; J Appl Physiol, 2011; 110: 1432–1438.
6. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nature Medicine, 2010; 16: 67–75.
7. Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ. Chronobiology. Biological Timekeeping. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2004; 406p.
8. Feng D, Liu T, Sun Z, et al. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase3 controls hepatic lipid metabolism. Science, 2011; 331: 1315–1319.
9. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of Life. The Biological Clocks that Control the Daily Lives of Every Living Thing. New Haven and London: Yale University Press, 2004; 276p.
10. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumor suppressor. Nature Reviews, Cancer, 2003; 3: 350–361.
11. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. J Biol Rhythms, 2006; 21: 482–493.
12. Hastings MH, O'Neill JS, Maywood JS. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. J Endocr, 2006; 195: 187–198.
13. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. Zoological Science, 2004; 21: 359–368.
14. Illnerova H, Klein DC, Moore RY, Reppert SM (Eds.). The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. Suprachiasmatic Nucleus. The Mind's Clock, New York, Oxford: Oxford University Press, 1991; p197–216.
15. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. J Biol Rhythms, 2006; 21: 458–469.
16. Klein DC, Moore RY, Reppert SM, (Eds). Suprachiasmatic Nucleus. The Mind's Clock. New York, Oxford: Oxford University Press, 1991; 467p.
17. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, et al. Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism. FEBS Letters, 2008; 582: 142–151.
18. Leak RK, Card JP, Moore RY. Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. Brain Res, 1999; 819: 23–32.
19. Meijer JH, Schwartz WJ. In search for the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms, 2001; 16: 302–311.
20. Schibler U. Liver regeneration clocks on. Science, 2003; 302: 234–235.
21. Schwartz WJ, de la Iglesia H, Zlomanczuk P, et al. Encoding Le Quattro Stagioni within the mammalian brain: photoperiodic orchestration through the suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms, 2001; 16: 302–311.
22. Sládek M, Rybová M, Jindráková Z, et al. Insight into the circadian clock within rat colonic epithelial cells. Gastroenterology, 2007; 133: 1240–1249.
23. Smolík P. Poruchy spánku u duševních poruch. V Nevšimálová S, Šonka K. (Eds.) Poruchy spánku a bdění, 2. vydání, Praha, Galén, 2007; p303–322.
24. Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. J Biol Rhythms, 2006; 21: 494–506.
25. Xu Y, Toh KL, Jones CR, et al. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. Cell, 2007; 128: 59–70.
26. Eng ZL, Wu MW, Sun J, et al. Effect of the biological clock gene Bmal1 on tumour growth and anti-cancer drug activity. J Biochem, 2010; 148: 319–326.

*Článek přijat redakcí: 30. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2011*

prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc.
Fyziologický ústav AV ČR
Videňská 1083, 142 20 Praha 4
illnerova@kav.cas.cz
