

**GLANDULA PINEALIS**

**CIRKADIÁNNÍ RYTMY**

# Co je to?

Je to pořád všude kolem nás, není to vidět ani slyšet.

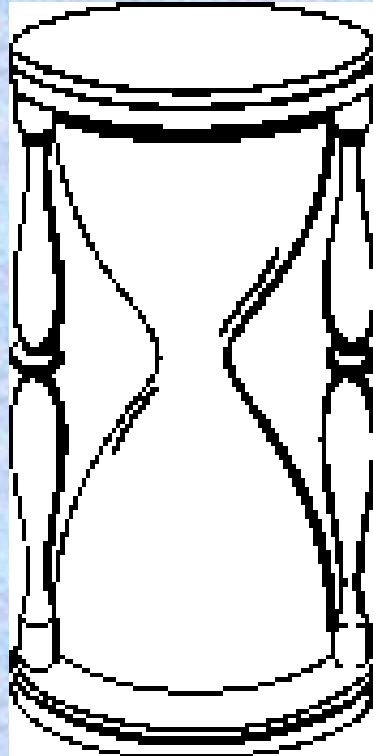
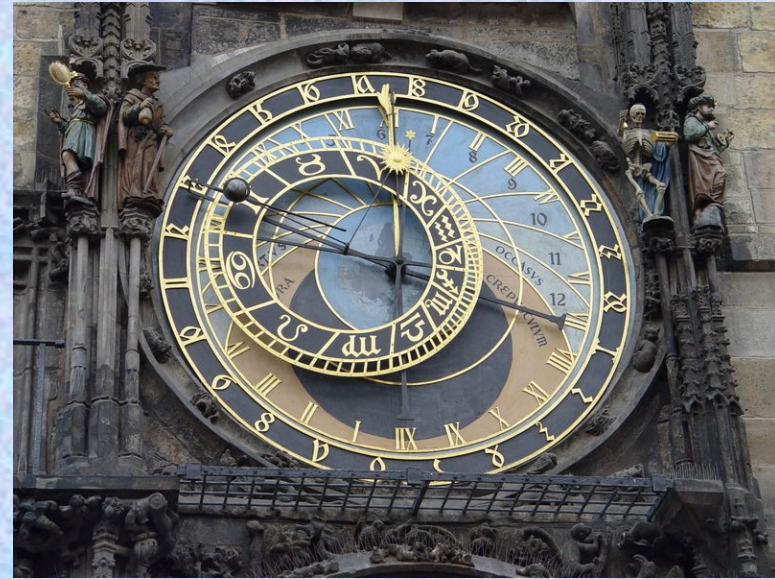
Nelze se toho dotknout ani si k tomu čichnout.

Život se bez toho neobejde.

Tvoří to součást každého příběhu.

.....„Čas – to je pouho pouhé prozatím“ .....

.....“ někdy stačí dát jen dech“ .....





# Biorytmy - chronobiologie

- **Rytmus:**

- určitá funkce či biologická proměnná je v nějaké fázi a za určitou stejnou dobu se do této fáze opět vrací; se nazývá
- **perioda rytmu:** doba, která uplyne, než se opět funkce či biologická proměnná dostane do stejné fáze

- Dělení rytmů podle period:

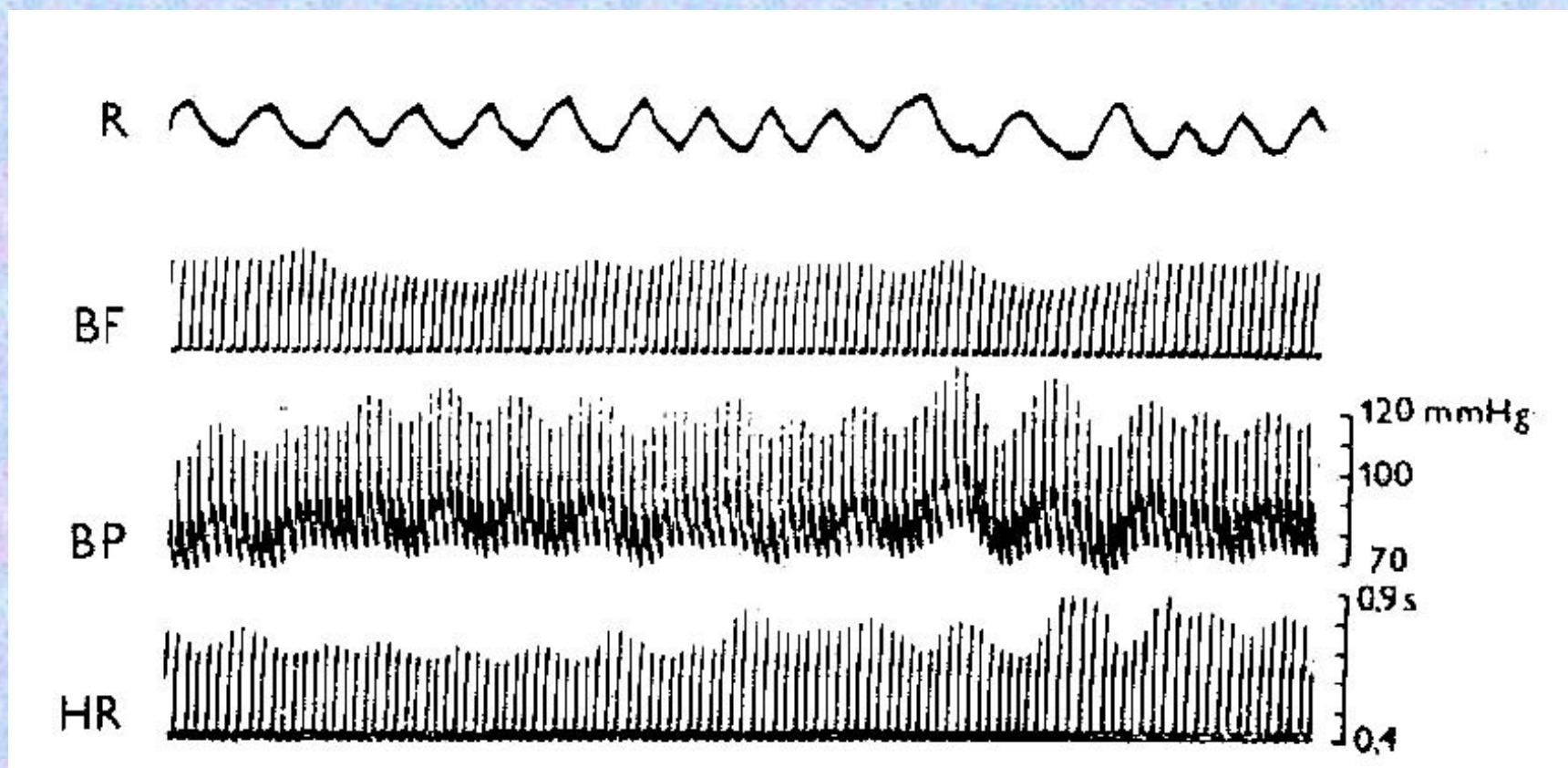
- **ultradiánní:** perioda je výrazně kratší než 24 hodin (od několika sekund až po 20 hodin); příklady: rytmy v dýchání, v nervové činnosti
- **cirkadiánní:** rytmy zhruba 24-hodinové; příklad: rytmus spánku a bdění u člověka, u zvířat jde o rytmus v tzv. lokomoční aktivitě – zvířata s pohybovou aktivitou ve dne nebo v noci
- **infradiánní:** perioda je výrazně delší než 24 hodin; příklad: menstruační cyklus žen, estrální cyklus u zvířat (cirkaseptánní=7dní, cirkavigintánní=14dnů, cirkatrigintánní, cirkalunární, cirkaanulární)

# TYPY SEKRECE

*dle časového hlediska uvolňování hormonu:*

- **Stálá sekrece** – hormony štítné žlázy
- **Pulzní sekrece** – GnRH (gonadoliberin)
- **Sekrece dodržující cirkadiánní rytmus** (přibližně 24hodinový) – hormony z kůry nadledvin
- **Sekrece s měsíčním kolísáním** – ženské pohlavní hormony
- **Sekrece „on demande“** (dle potřeby) – např. inzulin: regulující hladinu glukózy v krvi

# Záznam dýchání a vln v oběhových parametrech (Peňázův plethysmomanometr)

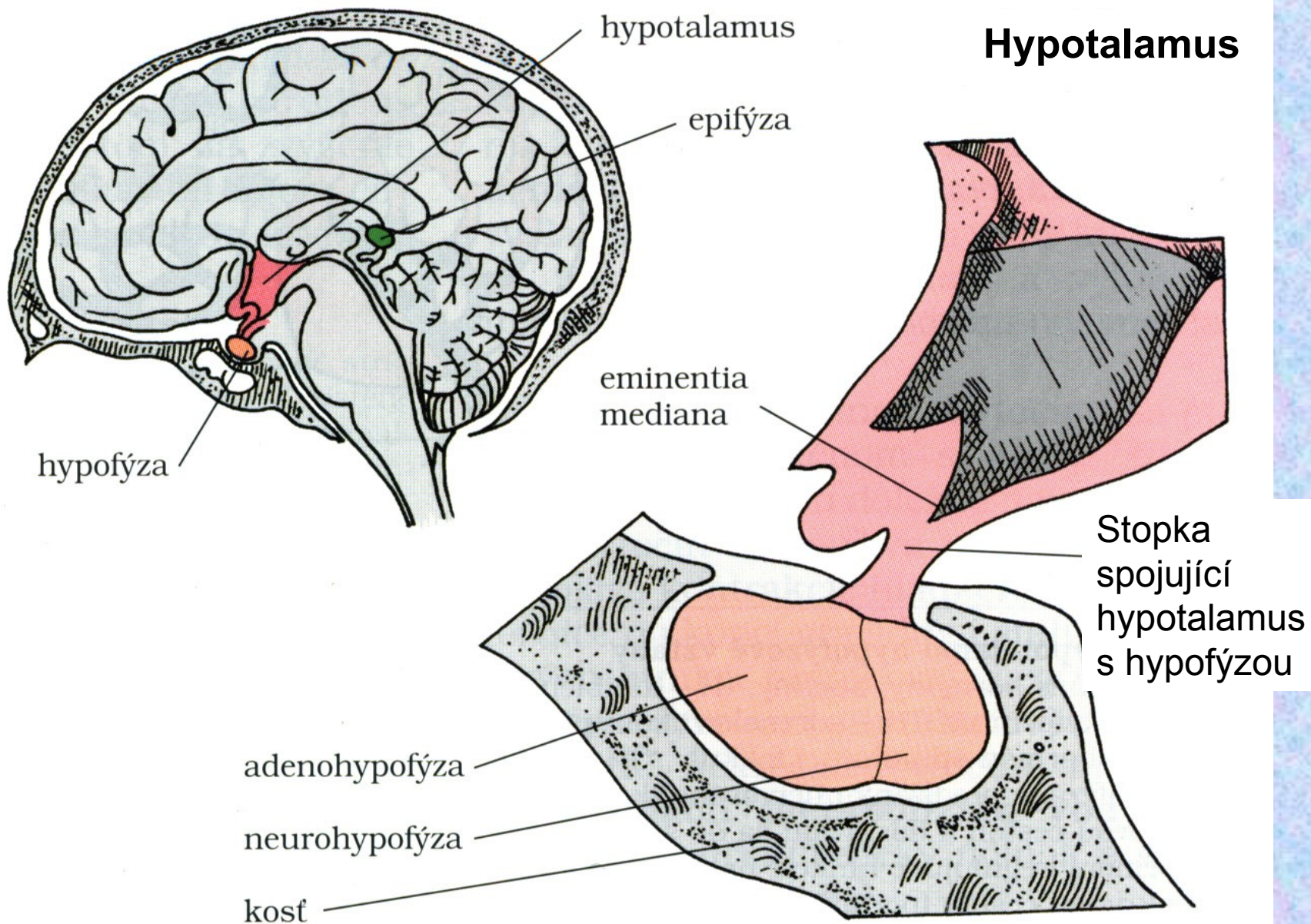


(archiv Fyziologického ústavu)



- U člověka: cirkadiánní rytmus
- Endogenní s periodou rytmu:  $25 \pm 1,5$  hodiny
- Je synchronizován pomocí exogenních vlivů (např. střídáním světla a tmy nebo teplotním cyklem, cyklem v příjmu potravy či sociálním stimulem) na 24hodin
- Nejdůležitější exogenní udavatel času pro 24hod synchronizaci je jasné světlo:
  - vstupní dráha: **retinální gangliové buňky** (nový ftopigment-melanopsin) přes tractus retinohypothalamicus do suprachiasmatického jádra (SCN)

# Sagitální řez mozkem ve střední čáře



# Hlavní oscilátor: SCN

- SCN – je párová struktura s vysokou hustotou buněk, lokalizovaná přímo na vrcholu chiasma opticum
  - U člověka - 50 000 neuronů (u hlodavců 20 000)
  - Hraje zásadní roli v generování cirkadiálních rytmů
  - dokázáno na zvířecích experimentech

# Výstupní dráhy

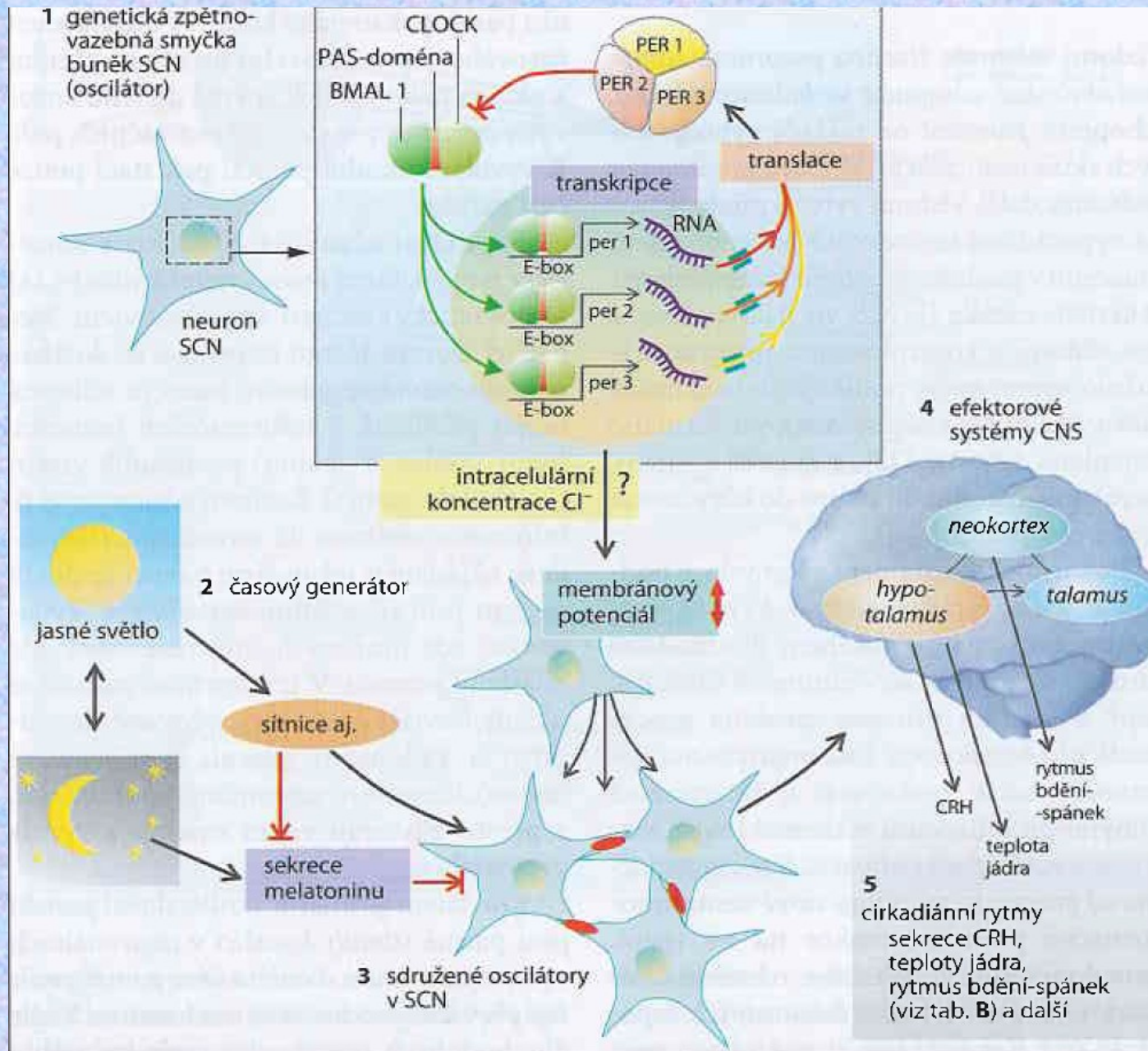
- **Neuronální nebo humorální**
  - +Anatomické multisynaptické dráhy k periferním orgánům – srdce, játra, ledviny
  - +Humorální působky a metabolity
- přispívají k regulaci periferních cirkadiánních oscilátorů (mimo SCN)

# Jak fungují vnitřní hodiny:

## transkripčně-translační regulační smyčka

- Hodinové geny - „Period genes“ (PER) –první geny převzaté od mušky octomilky(drozofily) do lidské říše (Konopka a Benzer, 1971)
- Neurony v SCN mají zapnutou **transkripci tzv. hodinových genů**, které kódují **proteiny CLOCK, BMAL1, PER 1-3**
- CLOCK a BMAL1 spolu vytvoří dimer, v podobě dimeru fungují jako transkripční faktor s aktivací genů pro PER1-3; až jsou proteiny PER1-3 nasyntetizovány, vytvoří trimer, který následně inhibuje schopnost CLOCK a BMAL1 tvořit dimer - snížení jejich vlastní tvorby do doby než jsou buňkou odbourány (negativní zpětná vazba) - celý cyklus pak začíná znovu (délka jeho trvání je 25hodin)

- **PER** – **p**eriod gene
- **CLOCK** – **c**ircadian **l**ocomotor **o**utput **c**ycles **k**aput
- **BMAL1** (ARNTL) – **b**rain and **m**uscle **a**ryl hydrocarbon **r**eceptor **n**uclear **t**ranslocator
- **PAS** domena – PER-ARNTL-SIM
- **E-Box** –controlled genes
- **CRY** genes – cryptochrome

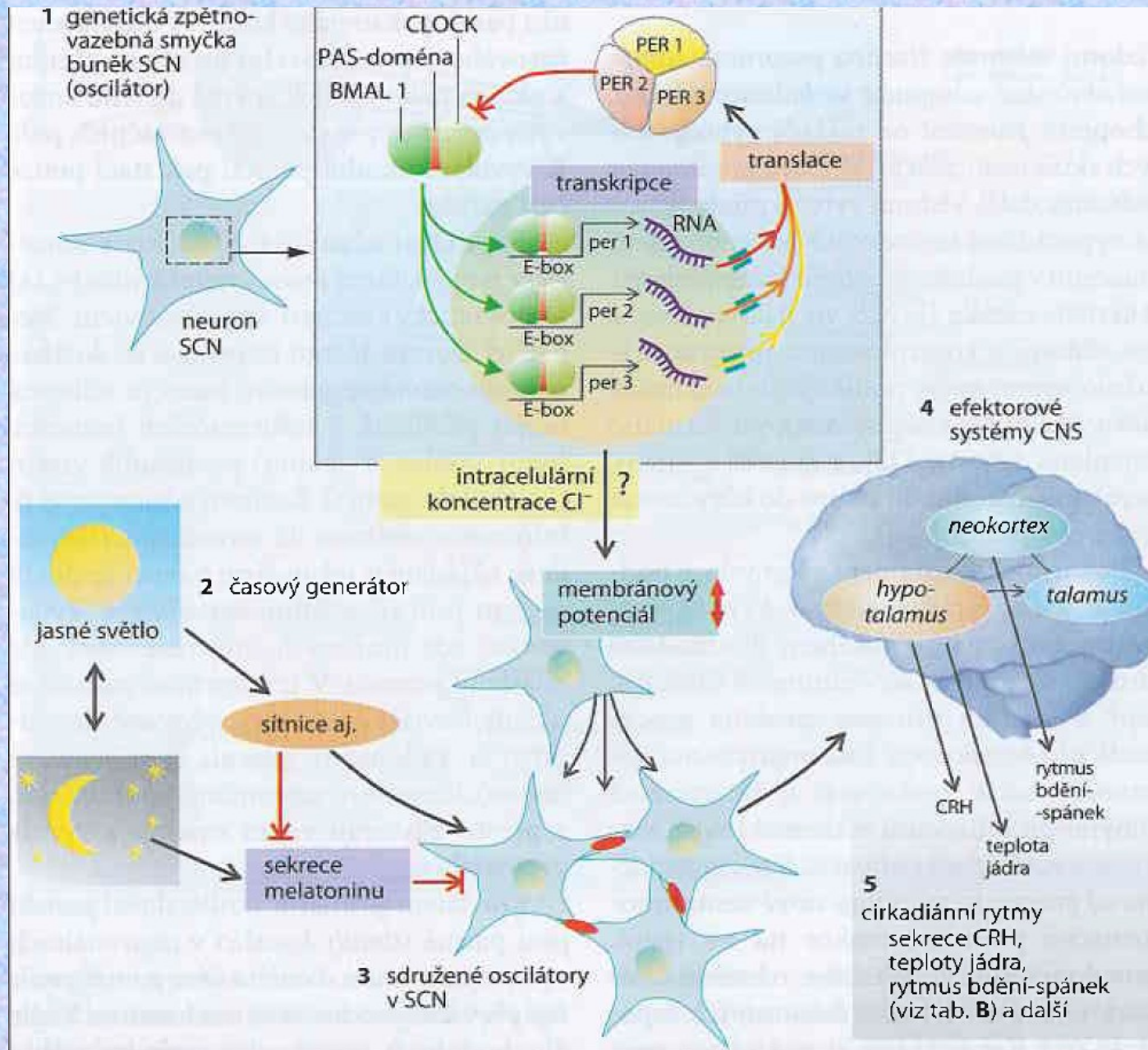


(Silbernagl at al. 2006)

# Jak fungují vnitřní hodiny

- Přítomnost hodinových proteinů v buňce **ovlivňuje její membránový potenciál** a ten má zpětně vliv na syntézu a funkci jednotlivých proteinů
- (v SCN je spousta buněk, těžko lze nastavit tak, aby všechny buňky syntetizovaly hodinové proteiny stejnou rychlostí, ale změny membránového potenciálu jedné buňky ovlivňují membránový potenciál dalších buněk a na druhou stranu změny membránového potenciálu ovlivňují i transkripci hodinových genů - tímto způsobem je syntéza v SCN synchronizovaná)

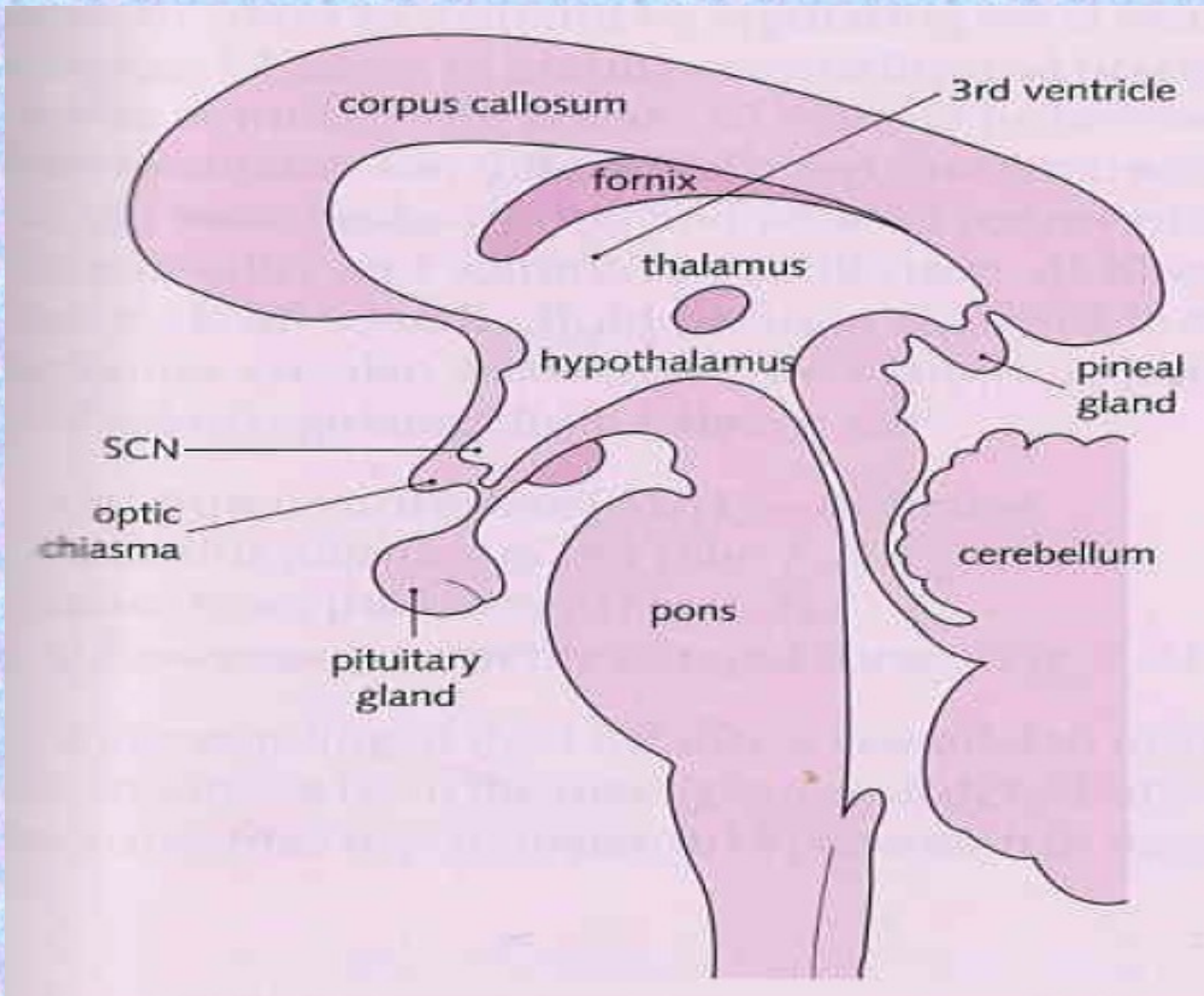




(Silbernagl at al. 2006)

# Synchronizace s vnějšími hodinami

- Pomocí **epifýzy** a jejího **hormonu melatoninu**



je to malá žláza,  
která se  
nachází na zadním  
konci corpus  
callosum a tvoří  
část střechy  
v zadní stěně třetí  
komory

- Mikrostruktura epifýzy:

: složena ze 2 typů nervových buněk – pinealocytů = specializované sekreční neurony + gliové podpůrné buňky

: bohaté krevní zásobení – kapilární síť kolem pinealocytů

: inervovaná z mnoha částí mozku, hlavní spoje jsou:

**se suprachiasmatickými jádry (SCN)**

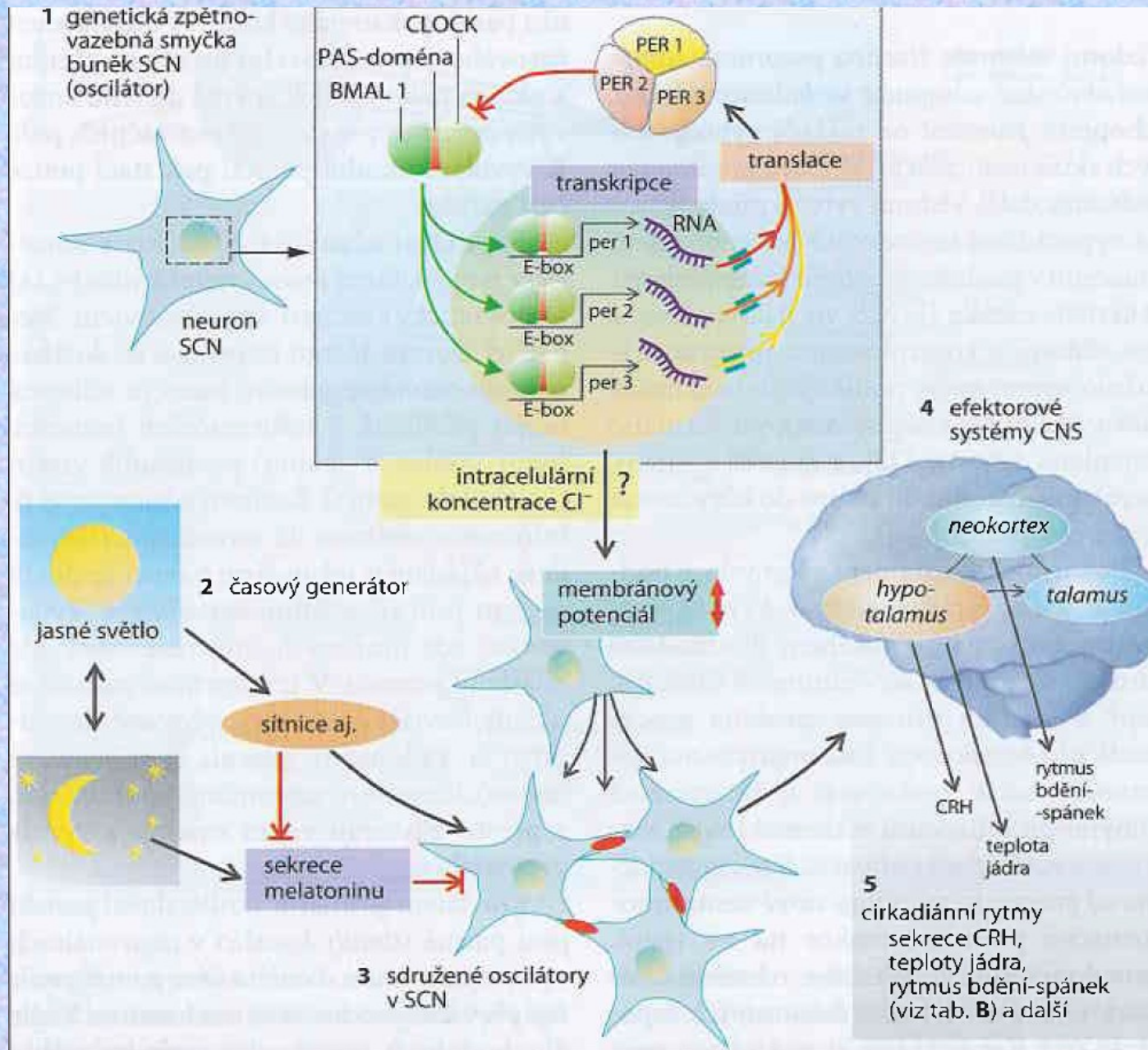
**s retinou**

**se sympatickým nervovým systémem**

**multisynaptická sympatická dráha:** paraventriculární jádro v hypotalamu + horním krčním sympatickým gangliem – SCG; uvolňuje noradrenalin z epifýzy - beta adrenergní receptory –stimulace cAMP-aktivace genové exprese genu kódujícího AA-NAT=arylalkylamin-N-acetyltransferázu

# Synchronizace s vnějšími hodinami

- Pomocí **epifýzy** a jejího **hormonu melatoninu**
- Melatonin – derivát tryptofanu – 4stupňová biosyntéza - serotonin+další úpravy (N-acetylace a metylace na OH skupině)
- Za N acetylaci je odpovědná **arylalkylamin-N-acetyltransferáza** - **aktivita tohoto enzymu je ovlivňována světlem** -svou funkci vykonává **pouze v noci** (epifýza má spoje se sítnicí, které zajišťují informaci o přítomnosti či nepřítomnosti vnějšího světla)

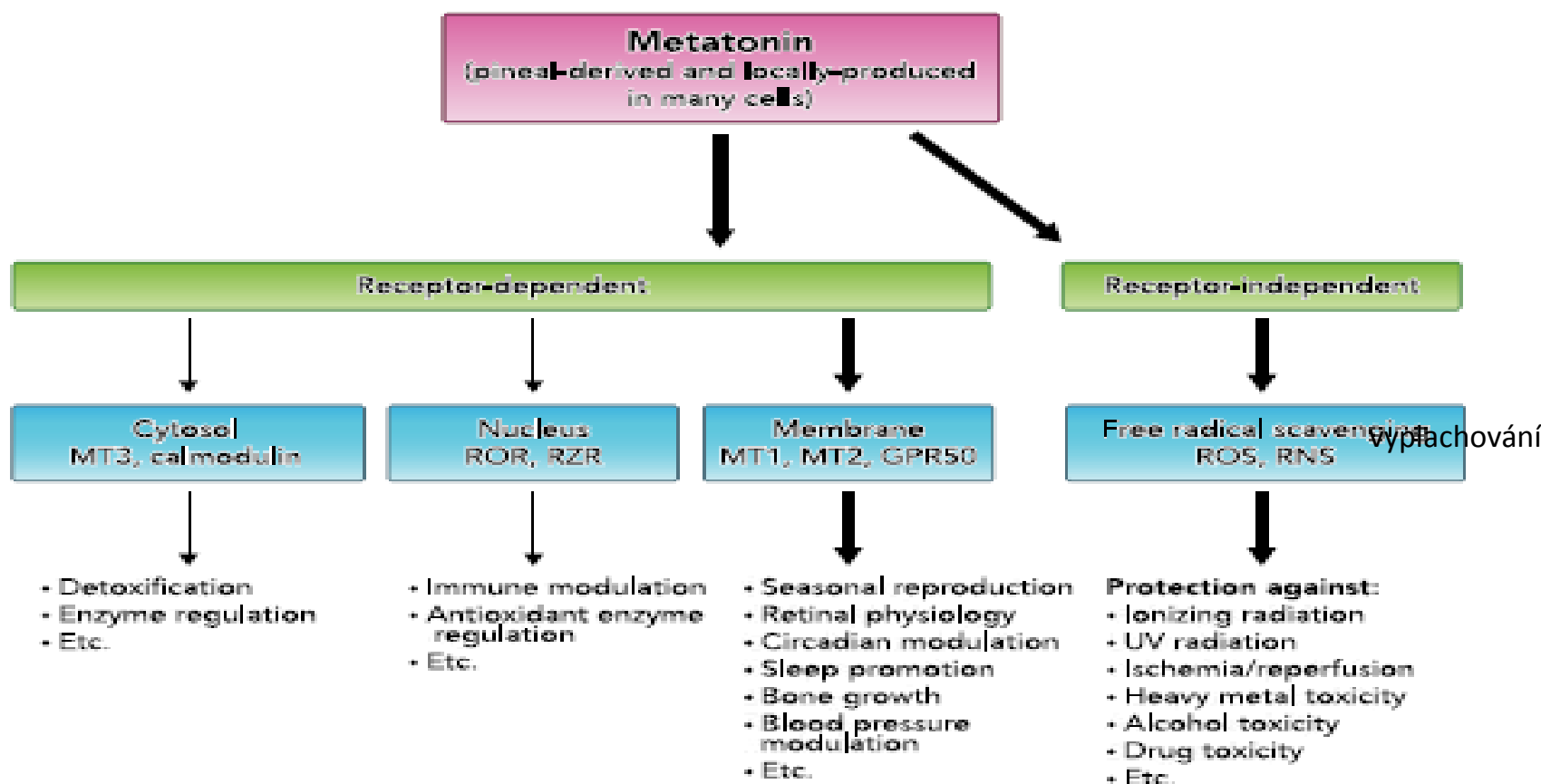


(Silbernagl et al. 2006)

# Melatonin - funkce

- Resetuje SCN (synchronizuje tak naše vnitřní hodiny s vnějším světem)
- Indukuje spánek (správně se melatonin tvoří pouze v noci a jeho zvýšená hladina má tzv. hypnotický efekt)
- Ovlivňuje sexuální chování (důležité u zvířat, změny hladiny melatoninu v průběhu roku navozují např. říji)

# Melatonin – pleiotropní účinek



**FIGURE 4. Some of the numerous actions of melatonin in mammals**  
 Melatonin has both receptor-dependent and receptor-independent actions. The indole binds to well known membrane receptors (MT1 and MT2) and, via several signal transduction pathways, influences a host of physiological effects. MT1 and MT2 may homo- and/or heterodimerize in some cases, and they may interact with nuclear receptors (binding sites). There is considerable debate regarding the existence/function of the orphan nuclear melatonin receptors ROR and RZR. The cytosolic receptor, MT3, is a detoxifying enzyme, quinone reductase 2. Receptor-independent actions are mediated by the ability of melatonin and its metabolites to scavenge reactive oxygen (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). These actions allow melatonin to protect against a wide variety of toxins and processes that generate highly toxic reactants. Any cell can simultaneously respond to melatonin by both its receptor-mediated and receptor-independent actions. Many of the documented physiological and molecular actions of melatonin are not listed in this figure. Additionally, the figure does not include melatonin functions in nonvertebrates or in plants.



# Melatonin – vliv na anuální rytmy

- V průběhu ročních období také dochází ke kolísání délky dne a noci – v zimě – dlouhodobě je zvýšená hladina melatoninu – dochází tak k vnitřní desynchronizaci - spojení s tzv. sezónními depresemi – „**seasonal affective disorder**“

# Spoje SCN a periferie

- Pomocí **nervových** a **humorálních** signálů – nejvíce prozkoumané
- SCN – spoje s paraventriculárním jádrem hypotalamu-produkce liberinů a statinů....hormony hypotalamu a hypofýzy – výrazné cirkadiánní rytmy
- SCN – dorzomediální hypotalamus a nucleus arcuatus – regulace příjmu potravy
- SCN a další orgány: komunikace přes autonomní nervový systém-sympatikus a parasympatikus=významný výstup pro synchronizaci periferních oscilátorů (srdce, játra, ledviny a další)
- Difuzibilní látky – transformující růstový faktor nebo prokineticin
- Nejuniverzálnější posel – glukokortikoidy
- Nejlépe prostudovaný endokrinní rytmický signál je melatonin

# Poruchy cirkadiánních rytmů

- **Poruchy spánku**

(u starších lidí není jasný a prudký vzestup hladiny melatoninu při setmění)

- **sleep delay** (zpožděné usínání)-problém v noci usnout, ráno se špatně vstává. Léčba: podává se melatonin v době, kdy chce usnout

- **phase advance** (posun fáze dopředu)-usínají bez problémů, ale dříve, pak se ráno probouzí příliš brzy (nemohou dospat). Léčba: ozáření jasným světlem v době, kdy chce usnout, ale měl by být ještě vzhůru

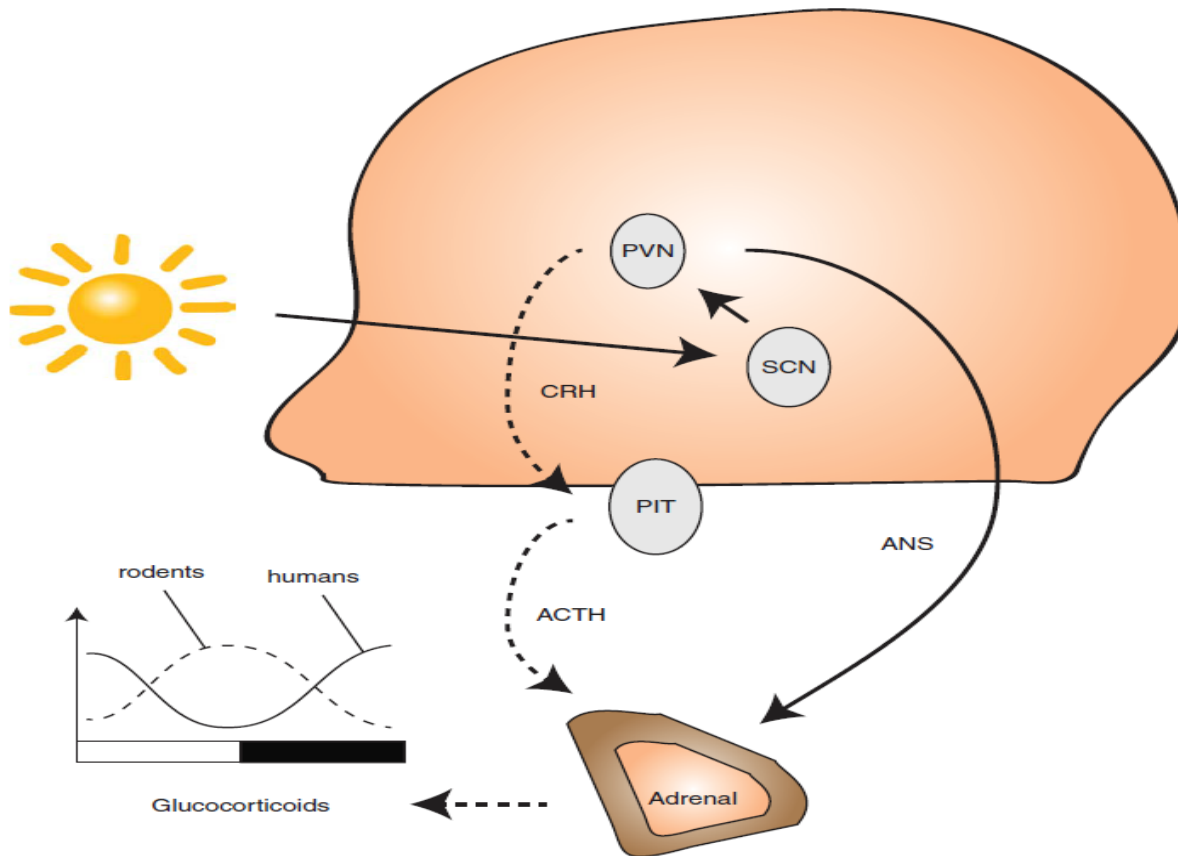
# Nemoc cestovatelů – JET LAG syndrom

- Projeví se při cestování přes více časových pásem najednou
- doma, odkud odlétají, je epifýza a SCN synchronizována – při přeletu přes časová pásma dojde k desynchronizaci: SCN nastaveno jako doma, ale epifýza udává jiný rytmus světlo-tma-po nějaké době se opět synchronizují
- Pomoc rychlejší adaptaci: před cestou – v letadle- několik dní po příletu – brát melatonin v době, kdy si dle nového času přejeme jít spát
- Na západ – fázové zpoždování – v astronomickém čase se vracíme zpátky, na východ – fázové předbíhání;

# Zdravotní problematika

- Práce na směny
  - únava, poruchy spánku, vředová choroba, častější výskyt onkologických diagnóz, hypertenze, infarkt myokardu.....

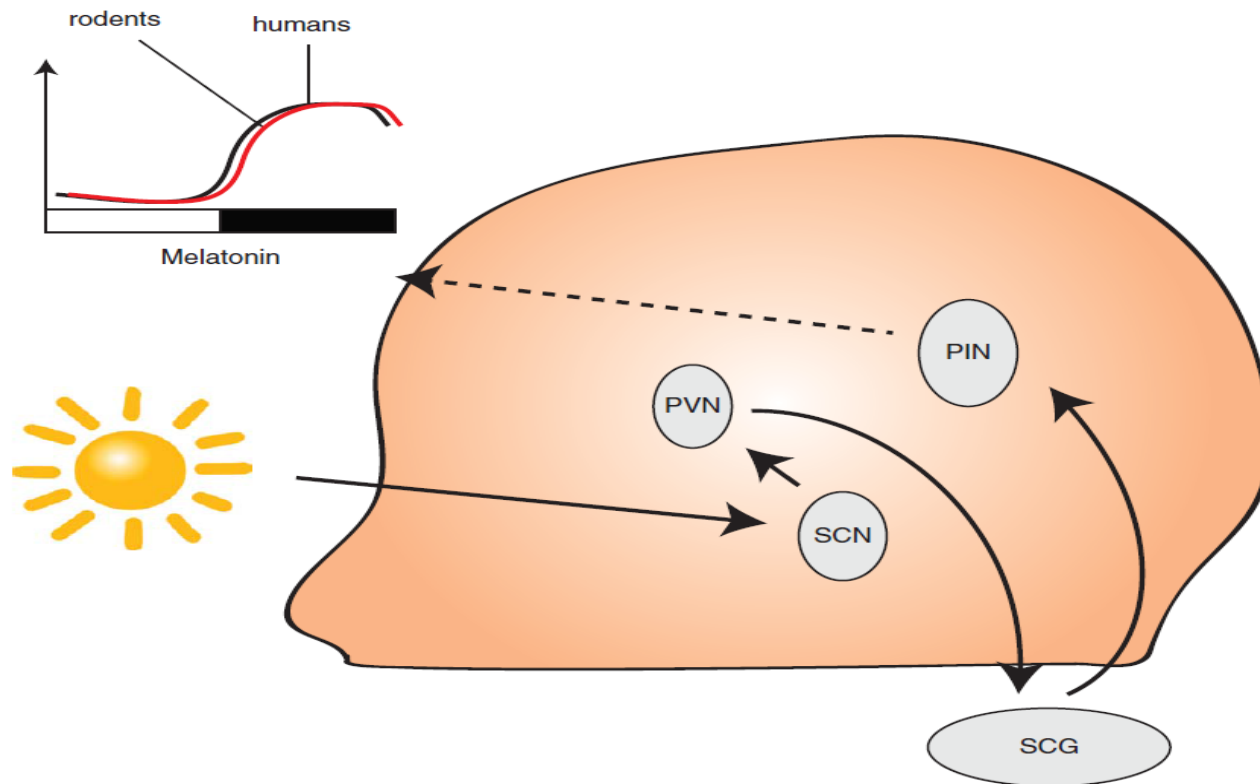
Při léčbě – důležitý i čas podání léků



**Figure 2**

Interaction of central and peripheral clocks in the regulation of GC secretion. The SCN innervates the PVN from where rhythmic CRH release triggers secretion of ACTH from the pituitary (PIT). At the same time autonomic innervation (ANS) of the adrenal resets adrenocortical clocks regulating sensitivity of the steroidogenic machinery to ACTH.

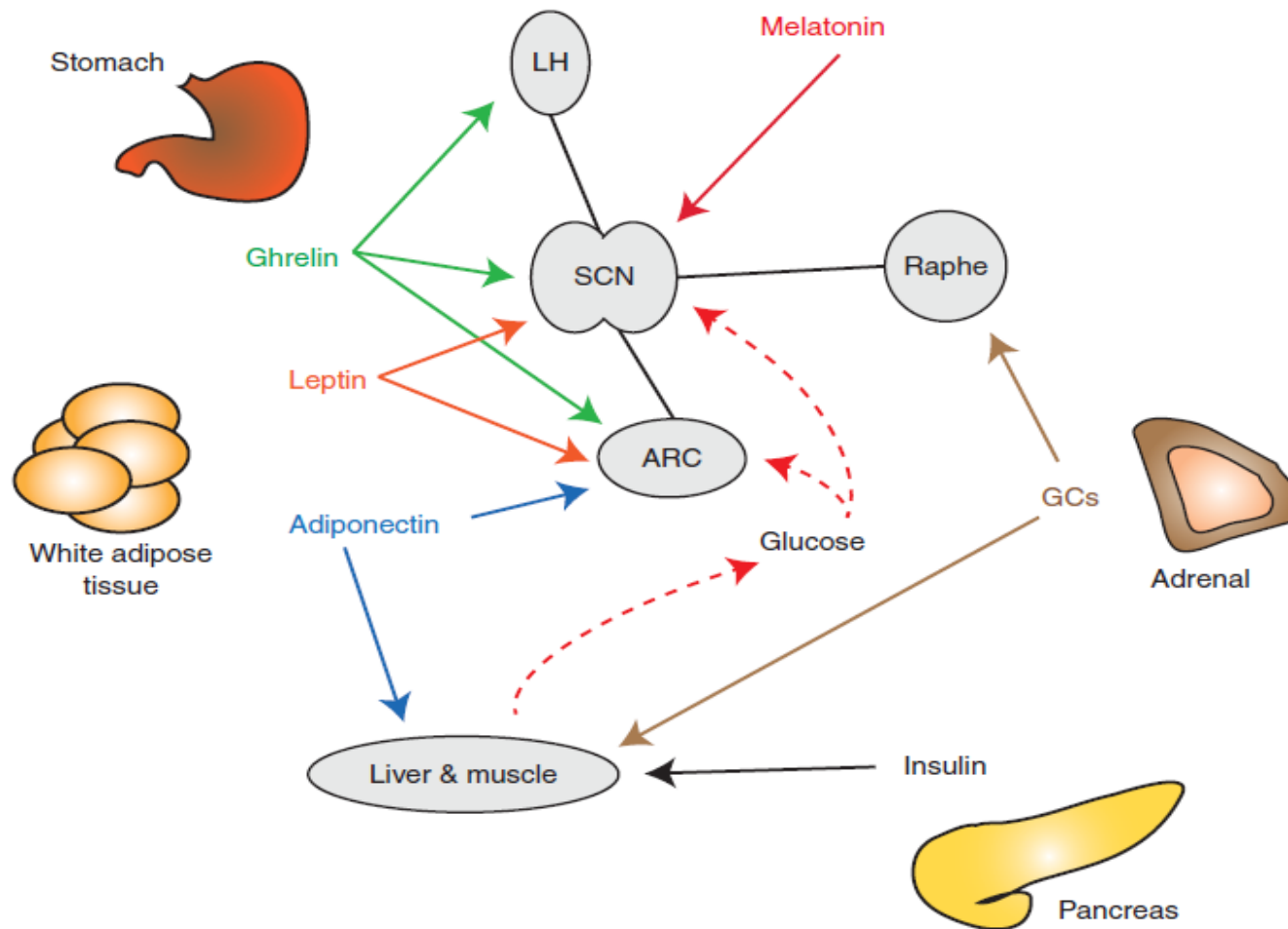
Synchrony between HPA axis activity and adrenal ACTH gating results in high amplitude and robust circadian GC rhythms. GC rhythms are phase-shifted between nocturnal and diurnal species indicating differential interpretation of SCN signals at downstream targets.



**Figure 3**

Melatonin release from the pineal is driven by the SCN pacemaker. The SCN innervates the PVN from where autonomous fibres descend into the spinal cord and out via the superior cervical ganglia (SCG) to reach the pineal gland (PIN). Clock genes are expressed in the pineal, but a functional

contribution of a potential pineal clock to melatonin production has not been demonstrated. Unlike GCs, melatonin secretion is always confined to the dark phase, regardless of the activity profile of the animal.



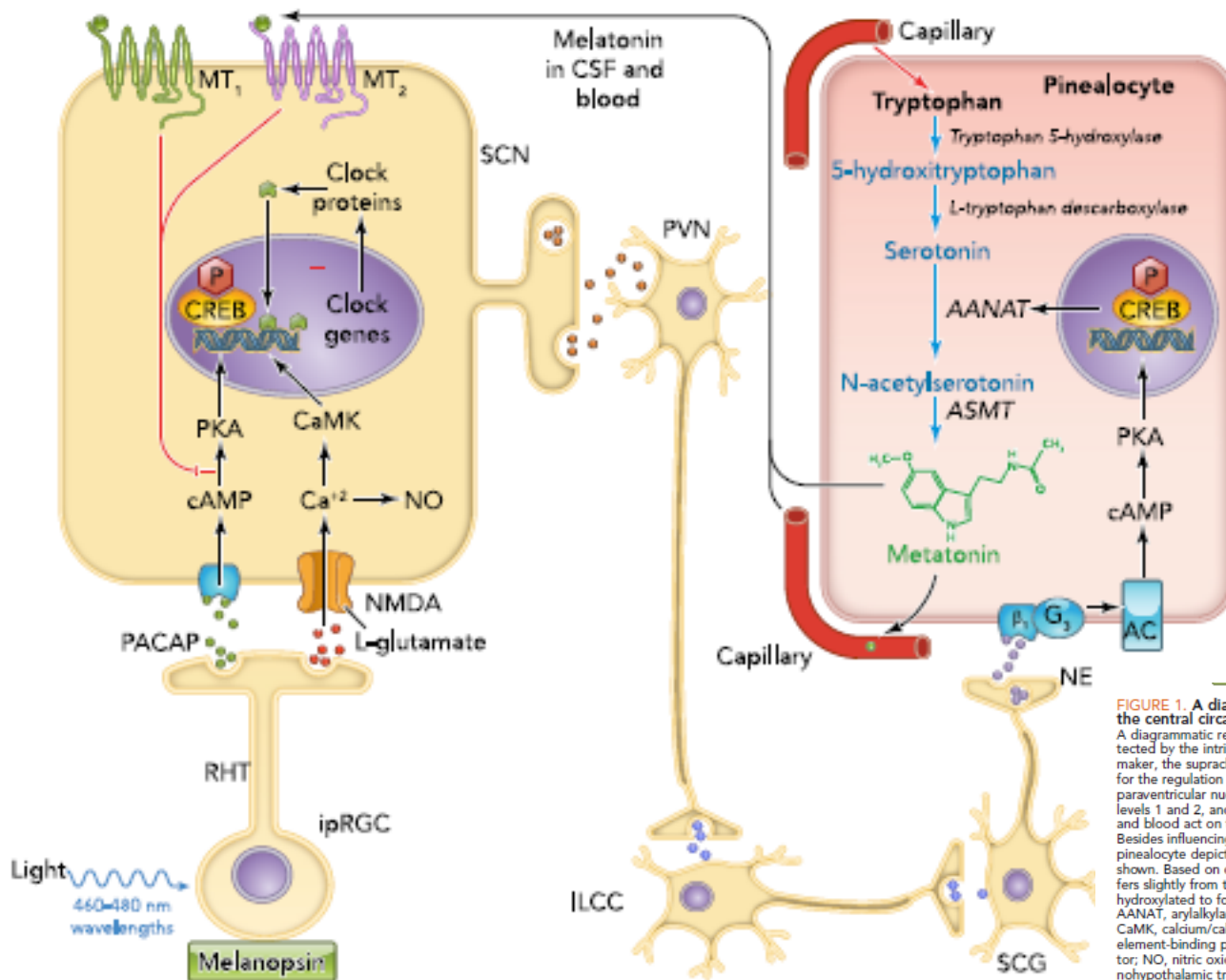
**Figure 4**

Endocrine feedback to the circadian clock. Various hormones can directly or indirectly feedback on central and peripheral clock function. In the brain endocrine targets with connections to the SCN include the orexinergic neurons of the lateral hypothalamus (LH), the arcuate nucleus (ARC), and

the raphe nuclei of the brainstem. Other endocrine effects may be mediated via peripheral tissues and clocks such as the liver and muscle. For details see text.

(Tsang at al. 2014)





**FIGURE 1. A diagrammatic representation of the means by which light wavelengths regulate the central circadian pacemaker**  
 A diagrammatic representation of the means by which 460- to 480-nm light wavelengths (blue light), detected by the intrinsically photoreceptive retinal ganglion cells (ipRGC), regulate the central circadian pacemaker, the suprachiasmatic nucleus (SCN), and the transfer of photoperiodic information to the pineal gland for the regulation of melatonin synthesis from tryptophan. This vertebrate pathway involves synapses in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus, the intermediolateral cell column (ILCC) at thoracic cord levels 1 and 2, and the superior cervical ganglia (SCG). Melatonin released into the cerebrospinal fluid (CSF) and blood act on the SCN to modulate its circadian activity and on circadian oscillations in peripheral tissues. Besides influencing circadian rhythms, melatonin has many other functions, as summarized in the text. In the pinealocyte depicted at the top right, melatonin synthesis as it occurs in the mammalian pineal gland is shown. Based on currently available data, the synthetic pathway for melatonin production in plant cells differs slightly from that in animals. In plants, tryptophan is initially decarboxylated to tryptamine, which is then hydroxylated to form serotonin. The final two steps are similar to those in the mammalian pineal gland. AANAT, arylalkylamine N-acetyltransferase; AC, adenylate cyclase; ASMT, acetylserotonin methyl transferase; CaMK, calcium/calmodulin protein kinase; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CREB, cAMP response element-binding protein; CSF, cerebrospinal fluid; NE, norepinephrine; NMDA, N-methyl-D-aspartate receptor; NO, nitric oxide; PACAP, pituitary adenylyl cyclase-activating peptide; PKA, protein kinase A; RHT, retinohypothalamic tract.

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



Photo: Brian Summers

**Jeffrey C. Hall**

Prize share: 1/3



Photo: Scott Eisen, HHMI

**Michael Rosbash**

Prize share: 1/3



Photo: Mario Morgado

**Michael W. Young**

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 was awarded jointly to Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young *"for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm"*.

# Literatura

- Russel J. Reiter, Dun XianTan, Ahmet Korkmaz and Sergio A.Rosales-Corral. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.2 pp.293–307, 2014 doi:10.1093/humupd/dmt054
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. přeprac. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X
- Anthony A Tsang, Johanna L Barclay and Henrik Oster. Interactions between endocrine and circadian systems. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014, vol. 52, pp. R1-R16. doi:10.1530/JME-13-0118
- JAVORKA, Kamil. *Lekárska fyziologia*. 3, prep. a dopl. vyd. Martin: Vydavateľstvo Osveta, c2009. ISBN 978-80-8063-291-5.