

1.

Den v našem nitru

Co jsou biologické hodiny?

Vím, kým jsem byl, když jsem ráno vstal, ale myslím,
že jsem se od té doby určitě několikrát změnil.

LOUIS CARROLL

Synkopa je hudební pojem, který znamená kombinaci různých rytmů, jež společně zahrané vytvářejí hudební skladbu. Analogicky je synkopována i naše biologie, přičemž produktem jsme my. Všechno v nás je rytmické: elektrické impulzy generované naší nervovou soustavou, tep našeho srdce, uvolňování hormonů ze žláz, svalové kontrakce regulující naše trávení, jakož i mnoho dalších procesů, jež jsou všechny poháněny rytmickými endogenními změnami v našem těle. A některé z těchto rytmů souvisejí s místem, na němž žijeme.

Jednou z nejstarších intelektuálních výzev, kterým čelila naše civilizace, bylo objevení podstaty naší domoviny. Dnešní rozložení planet, které obíhají kolem Slunce, se v naší sluneční soustavě ustálilo přibližně před 4,6 miliardy let. Naše Země, podobně jako další planety, vznikla jako výsledek působení gravitace, jež vtáhla vířící plyny a prach do samostatného solárního tělesa a zformovala tak Zemi jako třetí planetu obíhající kolem Slunce. Raná Země byla kvůli četným kolizím s jinými tělesy roztavená. Ano, předpokládá se, že proto-Země utrpěla obrovský úder tělesa o velikosti Marsu jménem Theia. Měsíc pravděpodobně vznikl z „úlomků“ této kolize asi 100 milionů let po zformování Sluneční soustavy. Tento náraz údajně odchýlil Zemi od osy její „denní“ rotace, takže se nyní na své dráze kolem Slunce odklání o 23,4°, ačkoli je zde mírné „kolísání“ o několik stupňů. Tento sklon 23,4° při oběhu kolem

Slunce způsobuje roční sezonní cykly. Jednu část roku je ke Slunci přikloněna severní polokoule (léto) a jižní polokoule se odklání (zima). Po šesti měsících se situace obrací. Rozhodující je, že přitažlivá síla Měsíce stabilizuje sklon zemské osy a tlumí tak míru kolísání. To vedlo k vytvoření relativně stabilního klimatu na Zemi po miliardy let a mnozí se domnívají, že život na Zemi by bez této stabilizace Měsícem nikdy nezačal. Budeme-li parafrázovat píseň Rolling Stones, pak my všichni jsme dětmi Měsíce.

Zkrátka dnes bydlíme na relativně stálé a rytmické planetě, staré přibližně 4,5 miliardy let, jejíž rotace kolem vlastní osy trvá 24 hodin, nebo přesněji 23 hodin 56 minut a 4 vteřiny. Asi před 600 miliony let, kdy se začal objevovat složitější život, trval den pouze 21 hodin, takže Země zpomaluje. To je však jiný příběh. Naše Země v současnosti oběhne kolem Slunce za 365,26 dne a její sklon vůči ose rotace vytváří roční období. Měsíc oběhne kolem Země přibližně za 29,53 dne a jeho gravitační interakce se Zemí a Sluncem způsobuje příliv a odliv. Souhrn těchto geofyzikálních pohybů vytváří den, noc, roční období a slapové jevy. U mnoha živočichů, vlastně u většiny životních forem se vyvinuly biologické hodiny různých druhů, které předvídají alespoň jeden z těchto environmentálních cyklů (a někdy všechny) – denní, roční a lunární.

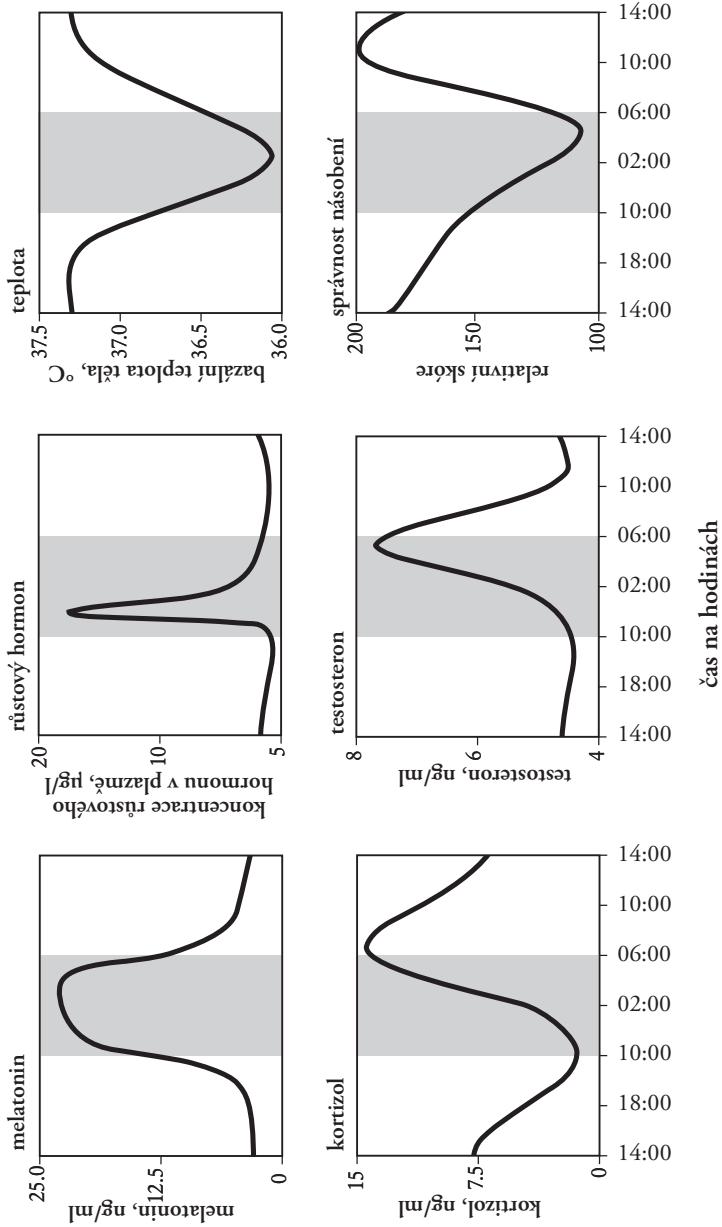
Rytmicita je tak všudypřítomným znakem života a našich každodenních prožitků, které považujeme za samozřejmé. Naše odpojení už možná ani nepřekvapuje: po většinu času nedokážeme vnímat své vnitřní pochody a přinejmenším v industrializovaných státech se přirozený rytmus dne a noci stírá elektrickým světlem a uměle vyráběným teplem. Pro většinu z nás slunce nikdy skutečně nezapadá a roční období již neovlivňují naše stravování nebo místo, kde žijeme. Potraviny jsou dostupné stále. Ve Velké Británii si můžeme po celý rok kupovat jahody z Keni nebo jižní Kalifornie, ale ještě před pětadvaceti lety trvala sezona domácích jahod pouze šest týdnů. Teplo doma nebo na pracovišti si můžeme vytvořit stisknutím vypínače. Dnes jsme izolováni od cyklů přírodního prostředí, které ovládaly naši evoluci. Hlavním cílem této knihy je opět se seznámit s jedním z těchto cyklů – s 24hodinovým cyklem dne a noci.

Záměrem studia fyziologie je pochopit funkčnost živých organismů. Jde o obsáhlý obor, který zahrnuje výzkum procesů uvnitř buněk,

působení nervové soustavy, regulace hormonů, fungování různých tělesných orgánů a vznik všech různorodých forem chování. Lidská fyziologická soustava se podobně jako u většiny ostatních živočichů organizuje kolem 24hodinového cyklu aktivity a odpočinku. V aktivní fázi, kdy si člověk hledá potravu a vodu a konzumuje je, musejí být orgány připraveny na příjem, zpracovávání, vstřebávání a uchovávání živin. Činnost orgánů, jako jsou žaludek, játra, tenké střevo, slinivka, jakož i jejich krevní zásobování je třeba během dne a noci náležitě upravovat. Ve spánku zůstáváme naživu díky mobilizaci uchované energie. Tato energie se pak používá k řízení mnoha důležitých činností včetně opravy tělesných tkání, odstraňování škodlivých toxinů nebo formování paměti a rozvíjení nových myšlenek v mozku. Jelikož fyziologické procesy vykazují takovýto výrazný denní vzorec, není divu, že naše výkonnost, závažnost nemocí i účinnost předepsaných léků se během 24hodinového dne mění. Několik příkladů těchto rytmických 24hodinových cirkadiánních změn vidíme na obrázku 1. Tyto rytmy jsou pozorovány již po staletí; zde se samozřejmě nabízí otázka: „Odkud pocházejí?“

Po staletí bylo jedním z hlavních cílů porozumění mozku určit, které jeho části plní jaké funkce, a jedná se o opravdu náročný úkol. V mnoha učebnicích si přečtete, že v lidském mozku existuje 100 miliard neuronů. Patrně nikdo přesně neví, odkud toto číslo pochází, ale každopádně je nesprávné. Brazilská badatelka Suzan Herculano-Houzel provedla

Obrázek 1. Příklady 24hodinových denních změn v lidských fyziologických procesech. Vidíme zde příklady denních změn pozorovaných ve fyziologii: hormon melatonin produkovaný epifýzou (viz obrázek 2);¹ růstový hormon uvolňovaný z hypofýzy;² tělesná teplota;^{1,3} „stresový hormon“ kortizol z nadledvin;¹ testosteron produkovaný pohlavními žlázami (varlaty u mužů a vaječníky u žen) a v malém množství i nadledvinami;⁴ a správnost v násobení, která představuje jeden aspekt našich kognitivních schopností.^{3,5} Mnohé z hormonů, jako je kortizol, se uvolňují jako určité „pulzy“, a tak je to, co zde vidíme, „vyhlazený průměr“ sekrece hormonu. Ohledně těchto rytmů je třeba zdůraznit dvě věci: za prvé se zde jedná o průměrné hodnoty, přičemž mezi jednotlivci existují rozdíly týkající se okamžiku, kdy tyto rytmy vrcholí, a jejich velikosti či amplitudy. Za druhé mnohé z těchto rytmů nebyly zaznamenány za konstantních podmínek, a přestože mají téměř jistě cirkadiánní komponentu, tedy za stálých podmínek by přetrvávaly po mnoho cyklů, je přesnější označovat je jako „diurnální“ (denní) změny. Význam těchto změn bude rozebírán v dalších kapitolách.



několik důkladných studií, aby na tuto otázku definitivně odpověděla, a její odpověď zněla, že průměrný lidský mozek obsahuje kolem 86 miliard neuronů.⁶ Víím, že to možná zní trochu jako středověká debata o tom, „kolik andělů se vejde na špičku jehly“, nicméně rozdíl 14 miliard neuronů je hodně velký. V celém mozku paviána je asi 14 miliard neuronů – a jen pro srovnání: myší mozek má 75 milionů neuronů, kočičí 250 milionů a sloní 257 miliard. 86 miliard je tedy hodně, a proto objev, že jenom 50 000 z nich pracuje společně jako „hlavní biologické hodiny“⁷ a koordinuje náš 24hodinový cirkadiánní rytmus, je skutečně pozoruhodným úspěchem.

V centru cirkadiánního systému lidí a všech savců se nachází mozková struktura zvaná „suprachiasmatické jádro“ (*suprachiasmatic nucleus*, SCN, viz obrázek 2). Objev této struktury má fascinující dějiny. Badatelé ve dvacátých letech 20. století si všimli, že potkani za konstantní tmy běhají v běhacím kole (podobném tomu křeččímu, které můžete koupit v obchodech s chovatelskými potřebami) s rytmy odpočinku (spánku) a aktivity, které jsou o něco kratší než 24 hodin. Toto zjištění bylo trochu šokující, protože tehdy ve dvacátých letech převládal názor, že chování vzniká v důsledku určitého podnětu – podobně jako reflex. Poskytnete konkrétní stimul a dostanete konkrétní typ reakce. Potkani však vykazovali rytmický vzorec denní aktivity bez očividného vnějšího podnětu. Tento vzorec se jevil jako vytvářený uvnitř zvířete, nikoli řízený světelnými změnami či dalšími stimuly. Co tedy tento rytmus pohánělo?

V rámci experimentů v padesátých a šedesátých letech minulého století byly potkanům odebírány různé tělní orgány ve snaze identifikovat tohoto hybatele, nicméně 24hodinové rytmy aktivity a klidu za stálých podmínek přetrvávaly. Poté byl zkoumán potkaní mozek. Chirurgickou lézí byly odebrány malé částčky mozku a poté byly zkoumány vzorce klidu a aktivity. Pokud se domníváte, že to bylo pro potkany něco špatného, je třeba mít na paměti, že v té době byla lobotomie i u lidí rutinní operací, postupem, při němž byla přerušena většina spojení k prefrontálnímu kortexu a od něj (viz obrázek 2, str. 33) za účelem „lечения“ psychických nemocí, a že vynálezce této techniky dostal Nobelovu cenu. Pokusy na potkaních naznačovaly, že „hodiny“ musejí sídlit někde hluboko v mozku, pravděpodobně v hypothalamu (obrázek

2), jelikož zničení této malé oblasti mozku mělo za následek „arytmicitu“ neboli úplnou ztrátu jakýchkoli 24hodinových vzorců aktivity a klidu.⁸ Tyto výzkumy pak pokračovaly i na počátku sedmdesátých let a jako hlavní kandidát se ukázalo SCN.^{9,10} Téměř o dvacet let později byla definitivní a rozhodující role SCN potvrzena u křečků zlatých. Martin Ralph a Michael Menaker, moji blízcí kolegové na Virginské univerzitě, koncem osmdesátých let objevili „mutantního“ křečka (tj. křečka s mutantním *tau* genem) s periodou aktivity a odpočinku 20 hodin, zatímco u nemutovaných zvířat byl tento vzorec blízký 24 hodinám. Suprachiasmatické jádro *tau*-mutantního křečka (s periodou 20 hodin) bylo transplantováno do hypotalamu nemutantního křečka (s periodou 24 hodin), jehož vlastní SCN bylo poškozeno a zvíře vykazovalo úplnou arytmicitu. Pozoruhodné bylo, že mutantní SCN nejenže obnovilo cirkadiánní rytmy křečka v běhání v kole, nýbrž – což je zásadní – obnovené rytmy měly periodu 20 hodin, nikoli 24! Transplantace jiných částí křeččího mozku neměla žádný efekt. Tato zjištění ukázala, že transplantované SCN musí obsahovat ony „hodiny“.¹¹ Živě si vzpomínám na tyto experimenty i na neuvěřitelné vzrušení, které jsme všichni cítili, když byla data každodenně shromažďována a my jsme zjistili, že obnovené rytmy mají periodu 20, nikoli 24 hodin.

SCN obsahuje asi 50 000 neuronů⁷ a pozoruhodné je, že každá z těchto buněk má své vlastní hodiny. To bylo poprvé ukázáno na potkanech, z jejichž SCN byly odděleny jednotlivé buňky a umístěny do buněčné kultury. Pak byla sledována elektrická aktivita jednotlivých buněk SCN, které vykazovaly pevné a nezávislé cirkadiánní rytmy – každá „odtikávala“ čas, který se mírně lišil od času ostatních. Navíc tyto jednotlivé neurony SCN pokračovaly v tikání v kultivační misce po celé týdny.¹² Jelikož se ukázalo, že hodiny mají právě buňky SCN, musel se tento hodinový mechanismus nacházet uvnitř buňky – musely tedy existovat molekulární hodiny! Toto byla vskutku pozoruhodná věc, která si žádala odpověď na otázku: Jak tento rytmus vzniká?

V roce 2017 dostali tři badatelé ze Spojených států amerických – Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash a Michael W. Young – Nobelovu cenu za objevení způsobu, jak tyto hodiny „tikají“. Dosáhli toho po téměř čtyřicetiletém výzkumu, kterému se věnovali někdy jako spolupracovníci,

někdy jako rivalové, přičemž svým dílkem do skládačky přispělo i mnoho mladých vědců. V době těch nejvýznamnějších objevů jsem pracoval na Virginské univerzitě. Hall, Rosbash nebo Young tehdy univerzitu navštěvovali a pořádali seminář o nejnovějších pokrocích. Jako vědci byli stejně brilantní, nicméně povahou se úplně lišili, každý z nich byl zcela svéráznou osobností. Například Jeff Hall, významný badatel rovněž v oblasti dějin americké občanské války, jednou při jakési významné příležitosti navštívil Virginskou univerzitu a vedl seminář o svých aktuálních poznatcích ohledně molekulárních hodin, přičemž měl na sobě kabát a čepku vojáků unionistických států Severu. Výběrem tohoto oblečení chtěl patrně provokovat, nicméně fakulta v samém srdci „starého Jihu“ to úplně ignorovala. Věda je mnohdy zobrazována jako lineární proces směřující od nevědomosti k osvícení. Ničím takovým však není; vždy zde

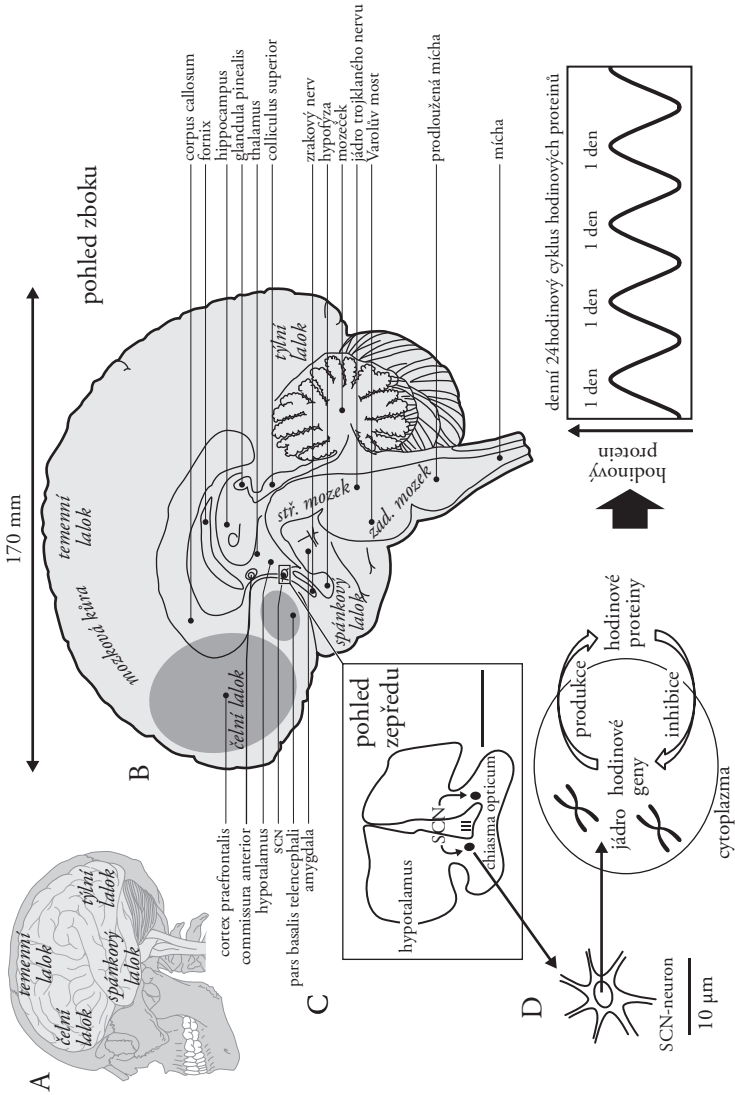
Obrázek 2.

A znázorňuje umístění lidského mozku uvnitř lebky a nejvýraznější mozkové laloky (parietální, frontální, okcipitální a temporální), které lze rozpoznat zvnějšku.

B nabízí pohled na mozek zboku podél středového řezu a ukazuje umístění klíčových vnitřních struktur. Typický lidský mozek zabírá asi 2 procenta celkové tělesné hmotnosti, ale spotřebovává 20 procent našeho celkového příjmu energie. Pouhých pět minut bez kyslíku může způsobit odumření mozkových buněk, což vede k vážnému poškození mozku. Mozek se skládá ze 73 procent vody, nicméně stačí pouze dvouprocentní dehydratace, aby se závažně zhoršily mozkové funkce, jako jsou pozornost, paměť a další kognitivní dovednosti. Vývoj našeho mozku se obvykle završí ve věku 25 let.

C ukazuje zvětšení suprachiasmatických jader (SCN) zepředu. SCN reprezentuje hlavní biologické hodiny. Nachází se po obou stranách třetí mozkové komory (III) a nad *chiasma opticus*, kde do mozku vstupují zrakové nervy a spojují se. Malé množství nervů ve zrakovém nervu, tzv. *tractus retinohypothalamicus*, vstupuje do SCN a poskytuje informaci z oka o světle či tmě kvůli synchronizaci (3. kapitola).

D znázorňuje jeden neuron SCN o průměru asi 10 μm (0,01 mm). SCN má přibližně 50 000 neuronů, z nichž každý může generovat cirkadiánní rytmus. Za normálních okolností jsou všechny navzájem propojeny. V jádře každého neuronu SCN se nacházejí „hodinové geny“, které vytvářejí zprávu řídící tvorbu hodinových proteinů. Tyto bílkoviny jsou vytvářeny v cytoplazmě, jež obklopuje jádro. Hodinové proteiny pak interagují a vytvářejí proteinový komplex, který se přesune do jádra, aby inhiboval neboli „vypnul“ produkci dalších hodinových proteinů. Po chvilce je tento bílkovinný komplex rozložen (degradován), což umožňuje hodinovým genům opět vytvářet hodinový protein. Výsledkem je zhruba 24hodinový cyklus produkce a rozkladu bílkoviny. Tento molekulární cyklus se převádí na signál (elektrický nebo hormonální), který koordinuje cirkadiánní hodiny ve zbytku těla.



existují chyby a slepé uličky a je fascinující si připomenout, jak často se tito mimořádní vědci mýlili, někdy i závažně. Ale jak se shromažďovala nová fakta, lidé si z toho vzali ponaučení, hypotéza byla korigována, na chyby se tiše zapomnělo a pokrok se opět prosadil. To je věda.

Pokrok, k němuž dospěli Hall, Rosbash a Young, nebyl dosažen pomocí lidí ani myší, nýbrž pomocí velmi vzdáleného příbuzného živočicha, drobné octomilky (*Drosophila*), což je tatáž muška, která se nám v létě rojí kolem mísy s ovocem a kterou mnohdy bezmyšlenkovitě rozmáčkne. Octomilka zůstává jedním z nejobvyklejších „modelových druhů“ používaných k pochopení způsobu, jímž geny ovlivňují fyziologické procesy a chování, a je studována již více než 100 let.¹³ Péče o tyto mouchy je relativně levná, jedinci se rychle množí a mají výborně probádanou genetiku. To všechno je činí nepostradatelnými pro základní výzkum, včetně výzkumu cirkadiálních hodin. Co tedy Hall, Rosbash a Young u octomilky objevili? Dráhy v buňce, které generují „molekulární hodinový stroj“, v podstatě sestávají ze „negativní zpětnovazebné smyčky“, jež se skládá z následujících kroků (obrázek 2D): Hodinové geny v jádře buňky vytvářejí zprávu, která poskytuje předlohu pro tvorbu hodinových proteinů. Tyto proteiny se tvoří v cytoplazmě (v části buňky obklopující jádro). Hodinové proteiny pak interagují a vytvářejí proteinový komplex, jenž se přesune do jádra, aby inhiboval neboli „vypnul“ produkci dalších hodinových proteinů. Po určité době se tento proteinový komplex rozloží, což umožní genům hodin znovu vykonávat svou funkci a vytvářet další hodinové proteiny. Výsledkem je 24hodinový cyklus produkce a rozkladu bílkovin. A toto jsou molekulární hodiny, inu – víceméně! Rychlost aktivace „hodinových genů“, produkce proteinů, sestavení proteinového komplexu, vstup proteinového komplexu do jádra, inhibice hodinových genů, rozpad proteinového komplexu a poté reaktivace hodinových genů, to všechno dohromady vytváří 24hodinový rytmus a změny (mutace) v kterémkoli z těchto kroků mohou hodiny buď zrychlit, zpomalit, nebo narušit.¹⁴ Právě taková mutace propůjčila „tau mutantnímu křečkoví“ 20hodinovou periodu místo té 24hodinové.¹⁵ Molekulární hodinový stroj všech živočichů, včetně vás a mě, je sestaven velmi podobným způsobem. A ještě pozoruhodnější to je, když si uvědomíme, že společného předka s octomilkou

jsme sdíleli před více než 570 miliony let, kdy jeden den na Zemi činil 22–23 hodin, což naznačuje, že se naše biologické hodiny musely za posledních stovek milionů let o několik hodin zpomalit.

24hodinový rytmus produkce a degradace hodinových proteinů působí jako signál k zapínání a vypínání bezpočtu genů a cirkadiánní tvorby jejich proteinů, které zase regulují rytmické fyziologické procesy a chování (obrázek 1). Naše současné chápání „molekulárních hodin“ je v jakékoli oblasti biologie nejúplnějším příkladem toho, jak geny nakonec vyvolávají určité chování, a právě za tuto první molekulární charakterizaci cirkadiánního rytmu u octomilky si Hall, Rosbash a Young bohatě zasloužili cestu do Stockholmu pro Nobelovu cenu, svědkem jejíhož předávání jsem měl to štěstí být i já.

Zajímavé je, že malé změny v našich hodinových genech (polymorfismy) byly spojeny s tím, zda máme „ranní“, „večerní“ nebo „střední“ typ biologických hodin. Ranní typy neboli „skřivani“ rádi brzy usínají a brzy vstávají a zdá se, že mají rychlejší biologické hodiny kvůli změnám v jednom nebo ve více svých hodinových genech.¹⁶ Naopak večerní typy neboli „sovy“ mají tyto hodiny pomalejší a raději chodí spát později a později vstávají. Takže svým příspěvkem k našim genům nám rodiče pořád ještě říkají, kdy máme vstávat a jít spát! Na typ biologických hodin se často odkazuje jako na „chronotyp“, a jak si povíme později, náš chronotyp ovlivňuje také věk a doba, kdy jsme vystaveni světlu za úsvitu nebo za soumraku. Vlastní chronotyp si můžete určit pomocí informací v Dodatku I.

Ačkoli SCN slouží u savců jako „hlavní hodiny“, nejsou jedinými.¹⁷ Dnes již víme, že existují hodiny v jaterních, svalových, pankreatických, tukových buňkách a pravděpodobně v buňkách každého tělesného orgánu a tkáně.¹⁸ Pozoruhodné je, že tyto „periferní buněčné hodiny“ patrně používají tentýž molekulární hodinový mechanismus s negativní zpětnovazebnou smyčkou jako hodiny v buňkách SCN. Tento objev přišel jako velký šok. Dobře si pamatuji, jak Ueli Schibler, který pracoval na ženevské univerzitě, v roce 1998 během jedné konference na Floridě poprvé představil svá zjištění, jež ukázala, že hodiny mají i buňky mimo SCN.¹⁹ Publikum slyšitelně lapalo po dechu. Hodinové geny v buňkách mimo SCN byly již sice objeveny, ale mnoho let se soudilo, že tyto geny

mají jinou funkci, a myšlenka, že buňky mimo SCN mohou obsahovat biologické hodiny, nebyla brána vážně. Důvodem bylo, že zničení SCN zrušilo i 24hodinové rytmy aktivity a uvolňování hormonů, jaké vidíme na obrázku 1.

Výzkumy plynoucí z léze SCN vedly k závěru, že SCN „pohánějí“ 24hodinové rytmy v celém těle. Dnes ovšem víme, že tento předpoklad byl přílišným zjednodušením. Ztrátu pozorovatelných rytmů po lézích SCN lze zdůvodnit dvěma klíčovými faktory: prvním je, že mnoho jednotlivých buněk periferních hodin se „utlumí“ a ztrácí svou rytmicitu po několika cyklech – bez jemného postrčení od SCN jim dochází „pára“. Druhým a mnohem důležitějším faktorem je, že bez signálu ze SCN se jednotlivé hodinové buňky ve tkáních a orgánech od sebe odpojují. Sice nadále tikají individuálně, nicméně v mírně odlišných periodách, takže v celé tkáni nebo orgánu se ztrácí koordinovaný 24hodinový rytmus²⁰ – jako kdybychom navštívili zámek, v němž by všechny starobylé hodiny začaly odbíjet v trochu odlišný čas. Tento objev vedl k poznatku, že SCN funguje jako pacemaker, který cirkadiánní aktivitu miliard jednotlivých cirkadiánních hodin v tělesných tkáních a orgánech koordinuje, nikoliv však přímo řídí. SCN je jako dirigent orchestru: udává časový signál, jenž koordinuje zbytek orchestru (těla), a bez dirigenta (SCN) se vše navzájem rozchází, takže místo symfonie vzniká biologická kakofonie, kdy se nedaří dělat správné věci ve správný čas.

Signální dráhy, které SCN využívá k synchronizaci neboli sladování těchto „periferních hodin“, dosud úplně neznáme, víme však, že SCN nevysílá do různých tělesných tkání a orgánů nekonečný počet jedinečných signálů. Spíše se zdá, že jejich počet je omezený a podílí se na něm autonomní nervová soustava (součást nervové soustavy, která odpovídá za ovládání nevědomě řízených tělesných funkcí) spolu s různými chemickými podněty. SCN kromě toho přijímá zpětnovazebné signály z jiných částí těla, včetně signálů o cyklu spánku a bdění, které upravují jeho aktivitu a umožňují celému tělu fungovat synchronně s měnícími se požadavky 24hodinového dne.^{20,21} Výsledkem je spleť cirkadiánní sítě koordinující rytmické fyziologické procesy a chování. Ztráta synchronizované aktivity mezi různými cirkadiánními hodinami, ať už v rámci orgánu, nebo mezi orgány, jako jsou žaludek a játra, se nazývá „vnitřní

desynchronizace“ a může způsobit závažné zdravotní problémy, o nichž budeme mluvit v dalších kapitolách.

Cirkadiánní systém jemně vyladuje naše těla na různé požadavky 24hodinového střídání dne a noci. Není-li však tento vnitřní časový systém připraven na vnější svět, nemá žádné praktické využití – a právě o tomto sladění „vnitřního“ a „vnějšího“ dne chci pojednat ve 3. kapitole. Předtím se ovšem ještě chci podívat na spánek, jenž představuje nejzřetelnější z našich 24hodinových vzorců chování.

Otázky a odpovědi

1. Kolik hodinových genů je třeba k vybudování molekulárních hodin?

Doby, kdy jsme mluvili o hodinovém genu jako takovém, jsou již dávno za námi. Je zde obtížné určit přesný počet, neboť ten záleží na tom, co pod zmíněným „hodinovým genem“ chápeme. Použitelnou definicí by bylo, že geny biologických hodin jsou jako ozubená kolečka mechanických hodin. Interagují specifickým způsobem a vytvářejí tak 24hodinový rytmus. Když jedno z těchto „koleček“ odstraníte nebo poškodíte, hodiny se výrazně změní nebo se dokonce zastaví. Podle této definice existuje uvnitř nás a dalších savců, například myší, asi dvacet rozličných hodinových genů, které pohánějí molekulární hodinový stroj.²² Nicméně toto je trochu zavádějící, protože je velmi mnoho dalších genů, jež přispívají k regulaci hodin, jejich stabilitě a nakonec i řízení cirkadiánních fyziologických procesů. Pokud zahrneme i tyto geny, může jich být až několik stovek. Zároveň je třeba mít na paměti, že všechny tyto hodinové geny plní i další funkce a regulují klíčové biologické procesy, jako je buněčné dělení či řízení metabolických procesů.

2. Jsou lidské cirkadiánní rytmy ovlivňovány elektromagnetickými poli (EMP)?

V současnosti neexistují jednoznačné důkazy o tom, že by EMP mohla změnit cirkadiánní rytmy člověka.²³ Absence důkazů však není důkazem

absence. Nicméně je mi slušné říci, že pokud tento efekt existuje, je nepatrný.

3. Má člověk „roční hodiny“?

Vykazujeme mnoho annuálních rytmů, včetně vrcholů týkajících se porodů, uvolňování hormonů, sebevražd, rakoviny a úmrtí. Například na severní polokouli je počet sebevražd na jaře – což možná protirečí intuici – zřetelně vyšší než v zimě kolem prosince, kdy je míra sebevražd nejnižší.²⁴ Mnozí argumentují tím, že jsme jako ovce, jeleni a mnozí další savci, kteří roční hodiny mají. To se však jen obtížně dokazuje experimenty, neboť dobrovolníci by se museli zdržovat nejméně tři roky v konstantních světelných a tepelných podmínkách, a etika podobných pokusů, nemluvě již o praxi hledání dobrovolníků, je nepřijatelná. Jiní tvrdí, že nemáme žádné roční rytmy, nýbrž jen přímo reagujeme na každoroční změny typu délky dne nebo teploty.²⁵

4. Mají zvířata suprachiasmatická jádra (SCN)?

Všichni savci, včetně vačnatců (například klokán) a vejcorodých z řádu ptakořitných (například ptakopysk), mají v mozku strukturu, která připomíná SCN. V provedených experimentech se ukázalo, že SCN plní funkci hlavních hodin, jež koordinují cirkadiánní rytmy „periferních hodin“. To však neplatí pro ptáky, plazy, obojživelníky a ryby. Tato zvířata mají více orgánů, které dokážou působit jako hlavní hodiny a nacházejí se ve strukturách podobných SCN v hypotalamu, epifýze, ba dokonce v očích. Velkou záhadou je, že u velmi blízkých druhů výrazně kolísá význam a interakce mezi SCN, epifýzou a očima. Například u vrabce domácího se zdá, že epifýza představuje dominantní hodiny, zatímco u křepelky tuto funkci plní oči. U holubů pak interagují všechny tři orgány!²⁶ Toto téma zaujalo jednoho z průkopníků cirkadiánního výzkumu Michaela Menakera, jehož blízkým přítelem a kolegou jsem se stal během svého pobytu na Virginské univerzitě.

5. Řídí geny a proteiny molekulárního hodinového mechanismu i způsoby chování, které nejsou vázány na hodiny?

Ano – a jak si vysvětlíme v 10. kapitole, mutace hodinových genů byly dány do souvislosti s rakovinou a jinými zdravotními potížemi, například duševními chorobami (viz 9. kapitolu). Pozoruhodné je, že se změnami v některých hodinových genech byla spojena i zvýšená touha po alkoholu.²⁷ Je-li nějaký gen zapojený do více než jedné činnosti, nazývá se „pleiotropní gen“. A je to spíše pravidlo než výjimka.

6. Vyvinuli si lidé týdenní nebo měsíční biologické rytmy?

O tomto tématu se hodně diskutovalo. Přestože je jasné, že živé organismy na Zemi si vyvinuly hodiny k předvídání geofyzikálních cyklů, mezi něž patří 24hodinový oběh Země kolem své osy, roční období a mořské slapové jevy řízené Měsícem, důkazy o vnitřních hodinách, které předvídají cykly vytvořené člověkem, jako jsou týden nebo měsíc, jsou mnohem méně jasné. Někteří je sice energicky obhajují,²⁸ nicméně většina cirkadiánních biologů argumentuje proti existenci biologických hodin s periodou 7 nebo 31 dnů, neboť zde neexistují žádné přesvědčivé důkazy!