

Biološka ura – tudi zanjo je prišel čas za Nobelovo nagrado iz medicine

Radovan Komel



Jeffrey C. Hall.

Michael Rosbash.

Michael W. Young.

Številni so bili namigi, da bo Nobelovo nagrado za leto 2017 prejelo revolucionarno odkritje načina za načrtno preurejanja genoma z metodo CRISPR, vendar se je Nobelov odbor namesto tega raje odločil za raziskavo, ki prikazuje mehanizem, s katerim se ljudje, živali in rastline odzivajo na različne faze dneva. CRISPR, ki ga številni uvrščajo med najbolj odmevna odkritja stoletja, že nekaj let čaka na svojo potrditev z Nobelovo nagrado, najverjetneje zaradi postopka uveljavljanja patentne zaščite in v izogib nesporazumu med odkritelji, ki si lastijo prvenstvo pri odkritju. Nobelovo nagrado v medicini za leto 2017 si tako delijo trije ameriški znanstveniki, in sicer, kot pravi Nobelov odbor, »za odkritje molekularnih mehanizmov, ki nadzorujejo cirkadijski ritem ali biološko uro«. Njihovo delo je pomagalo osvetliti eno od osrednjih skrivnosti človeškega življenja: zakaj potrebujemo spanec in kako se to zgodi. Cirkadijski ritem je način, kako se telo samodejno uravnava z dnevnim časom in vpliva na spa-

nec, vedenje, raven hormonov, telesno temperaturo in presnovo.

Ti znanstveniki so Jeffrey C. Hall z Univerze v Mainu, Michael Rosbash z Medicinskega inštituta Howard Hughes Univerze Brandies v Walthamu in Michael W. Young z Univerze Rockefeller v New Yorku.

Prve oblike življenja na Zemlji so vzniknile pred dobrimi 3,5 milijarde, po nekaterih teorijah celo pred štirimi milijardami let, kmalu po nastanku oceanov. V evoluciji so se v nadaljnjih milijardah in milijonih let iz preprostih enoceličnih razvili zapleteni večcelični organizmi, vse do gliv, rastlin, živali in človeka. Razvoj je zahteval stalno prilagajanje spreminjajočemu se okolju kot posledici različnih geoloških obdobij in seveda tudi kratkotrajnejših fizikalnih dejavnikov ter interakcij med samimi različnimi življenjskimi oblikami. Davek je bil visok in velja ocena, da je do danes izumrlo več kot 99 odstotkov vseh vrst organizmov (več kot pet milijard različnih vrst), ki so se ka-

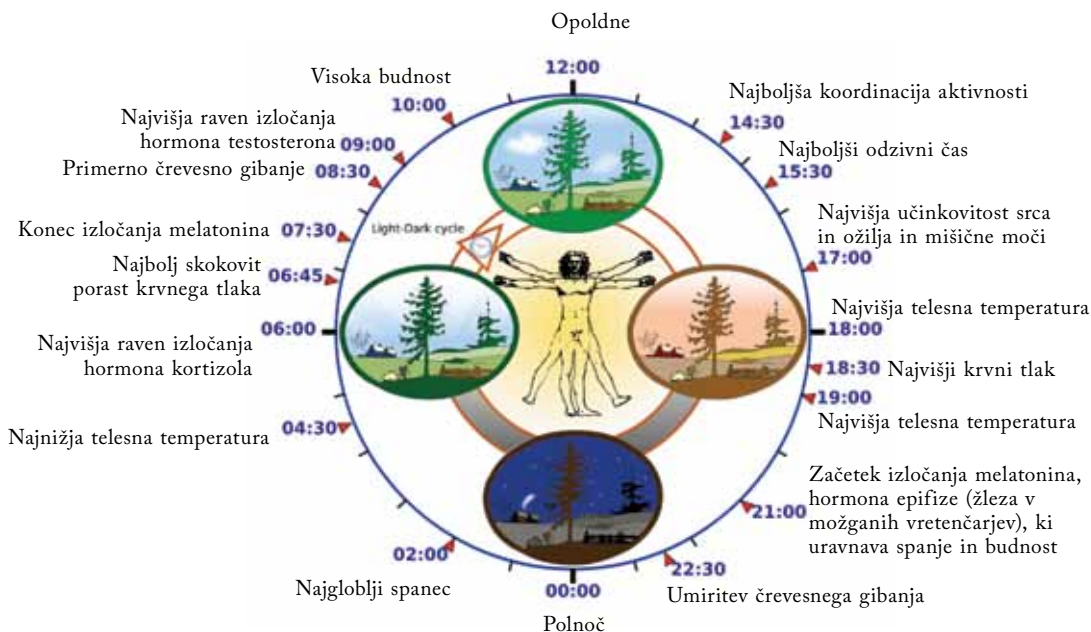
darkoli pojavile med razvojem življenja na Zemlji. Preživele vrste so sicer lahko zelo različne, imajo pa tudi številne skupne ali podobne lastnosti, ki so posledica evoliucijskih prilagoditev na temeljne dejavnike okolja, kot so ozračje, podnebne razmere, prisotnost vode, sestava tal in seveda vsi pojavi, povezani z vrtenjem Zemlje, najpomembnejše stalnice pri razvoju in obstoju življenja. Za različne zemljepisne položaje so sicer značilna razmeroma različna okolja in organizmi se tem prilagajajo, vsem pa je skupna velika sprememba svetlobe in toplote med izmenjavo dneva in noči. Za prilagoditev temu, stalno ponavljajočemu se spreminjanju, se je razvila notranja biološka ura, ki organizmom pomaga pri optimizaciji njihove presnove in vedénja. Bitje, ki je dejavno podnevi, ponoči miruje in ne potrebuje intenzivne energijske presnove, obratno

velja za organizme, ki so dejavni ponoči. Omenjeni izmenjavni dejavnosti (24-urnemu ciklu) pravimo dnevno-nočni ali cirkadijski ritem; izraz je sestavljen iz latinskih izrazov »circa« (približno) in »dies« (dan) oziroma »diem« (drugi sklon besede »dies«), kar bi v tem primeru pomenilo »približno en dan« (latinsko *circa diem*).

Fiziološki odziv organizma na dolžino dneva in noči je življenjskega pomena tako za rastline kot živali, vključno s človekom, saj je podlaga vzorcem spanja in prehranjevanja, ki vključujejo uravnavanje dejavnosti možganov, telesne toplote, proizvodnje hormonov, metabolizma ... Cirkadijski sistem je pomemben za dojemanje dolžine dneva in je pomemben dejavnik preživetja, saj omogoča pravočasno predvidevanje dnevnih in tudi sezonskih temperaturnih sprememb, dostopnosti hrane in časovne dejavnosti plenilcev,

Človekov dnevno-nočni cirkadijski ritem. Biološka ura vpliva na vsakodnevni ritem mnogih fizioloških procesov. Slika prikazuje cirkadijske vzorce, značilne za nekoga, ki vstaja zgodaj zjutraj, kosi okrog poldneva in gre spat ob deseti uri zvečer. Čeprav se cirkadijski ritmi navadno ujemajo (sinhronizirajo) s cikli svetlobe in temnega časa, lahko nanje vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so temperatura okolja, časi obroka, stres in telesna vadba.

Vir: Wikipedia; https://en.wikipedia.org/wiki/Circadian_rhythm#/media/File:Biological_clock_human.svg.



s tem pa so povezane tudi selitve, zimovanje in razmnoževanje.

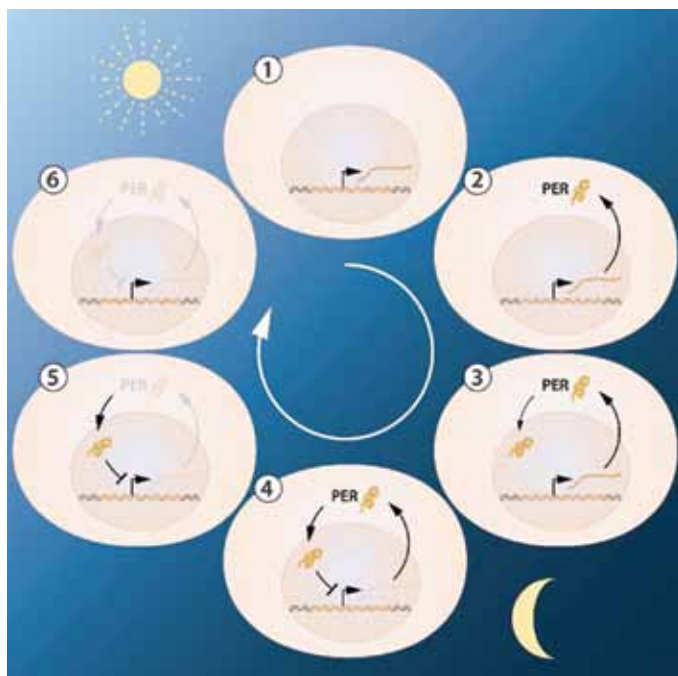
Življenje na Zemlji je usklajeno z menjavo dneva in noči

Najbolj neposredni posledici vrtenja planeta Zemlje sta ritmična izmenjava dneva in noči in s tem povezana sprememba temperature okolja, kar se ciklično ponavlja iz dneva v dan. Živi organizmi to seveda zaznavajo in temu prilagajajo svoje dejavnosti. Več stoletij in desetletij so potekale razprave, kako rastline in živali »vedo«, kako morajo ravnati, ko se znoči in ko se svita ali ko je bleščeč vroč dan ali temna hladna noč. Gre samo za takojšen odgovor na trenutno spremembo in spodbudo iz okolja ali pa obstaja nekakšna notranja ura, ki jim to zapoveduje? Kako to, da celo nekatere rastline, ki so »preprostejše« od živali, sledijo dnevno-nočni menjavi, in to na zelo viden način? Taka rastlina je na primer drevo mimoza, ki ob nastopu noči povese svoje liste, da bi jih ob svitanju ponovno razprla. Davnega leta 1729 se je francoski astronom Jean Jacques d'Ortous de Marian odločil, da bo izvedel znanstveni poskus: mimozo je za daljši čas zaprl v temen prostor in videl je, da so se njeni listi ob določenih obdobjih dneva več zaporednih dni ritmično razpirali in povešali, ne glede na odsotnost svetlobe. Predpostavil je, da resnično obstaja nekakšna v evoluciji razvita neodvisna notranja ura, ki vzdržuje mimozin biološki ritem tudi, ko se njeno zunanje okolje ne spreminja. Šele dvesto let kasneje je nemški biolog Erwin Brüning opravil tudi natančno meritev: tokrat je izbral fižol in njegove liste povezal s kimografom. Kimograf je razmeroma preprosta merilna naprava, sestavljena iz počasi vrtečega se bobna, na katerem je ovit risalni papir, nanj pa pisalo, ki je z občutljivo vzmetjo, povezano z izvorom spremembe (v našem primeru je to rastlinski list), riše s časom spreminjajoče se dogajanje (v našem primeru so to spremembe v gibanju lista). Zapisi so mu pokazali dolžino trajanja (pe-

riodo) posameznega kroga (cikla) dnevno-nočne spremembe, ki se ritmično ponavlja, in to, da imajo različne vrste rastlin lahko tudi različne periode dnevno-nočnega ritma. S križanjem rastlin, ki imajo različne periode, je pridobil rastline, ki so imele vmesne periode, kar je nakazovalo, da bi cirkadijski ritmi pri rastlinah lahko imeli genetsko osnovo.

Odkrivanje molekularnih osnov dnevno-nočnega ritma

Sredi šestdesetih let minulega stoletja sta se problema lotila Seymour Benzer in njegov študent Ronald Konopka, raziskovalca Kalifornijskega tehnološkega inštituta. Primerjala sta mutante sadne mušice drozofile (v tistih časih zelo uporabljanega modela v genetskih raziskavah), ki so se razlikovali v periodah dnevno-nočnega cikla. Mutante sta pridobivala z uporabo kemijskih mutagenih snovi in pri vsakem ugotavljala dolžino dnevno-nočnega cikla. V nadaljevanju sta primerjala sadno mušico s periodo, krajšo od 19 ur, mušico s periodo, daljšo od 28 ur, in nestabilno, neritmično mušico. Z nizom primerjalnih genetskih poskusov sta končno opredelila položaj v kromosomu X sadne mušice, kjer naj bi se nahajal gen, odgovoren za uravnavanje dnevno-nočnega cikla, in končno tudi sam gen, ki sta ga poimenovala *period* (*Per*). Mutacije tega gena naj bi seveda bile odgovorne tudi za razlike v dnevno-nočnem ciklu med mutanti sadne mušice. Potrebni so bili še nadaljnjih petnajst let, da so gen tudi osamili in mu določili molekularno zgradbo, pri čemer so ključno vlogo imeli Jeffrey Hall, Michael Rosbash in Michael W. Young, prejemniki Nobelove nagrade za fiziologijo oziroma medicino za leto 2017. Seveda omenjene nagrade niso dobili kar tako, temveč za poglobljene raziskave, ki so sledile in s katerimi so prišli do produkta tega gena, proteina PER. Hall in Rosbash sta ugotovila, da se količina proteina v možganovini sadne mušice ciklično spreminja: ponoči se kopiči in nato čez dan

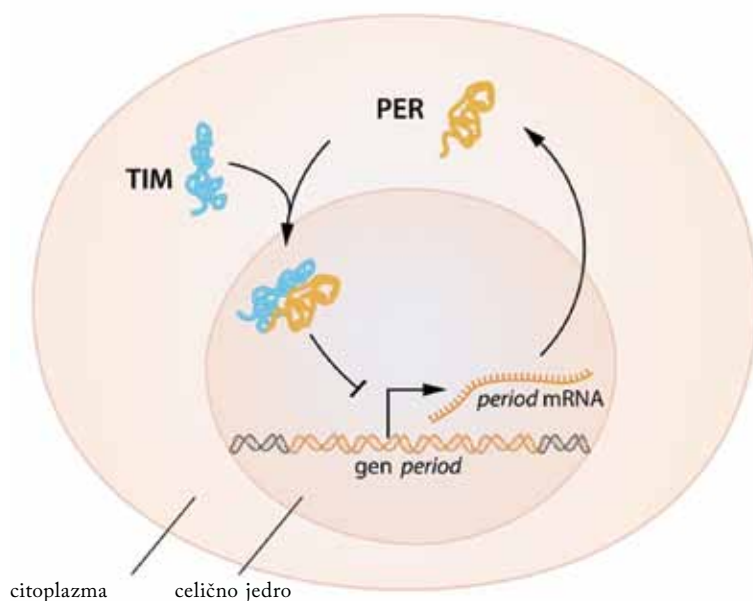


Prikaz uravnavanja izražanja gena Per s povratno zanko: (1-2) Na začetku noči se gen Per začne izražati, prepisovati v ustrezno mRNA, ki zapuša celično jedro in na ribosomih v citoplazmi služi kot matrica za prevod genske informacije (zaporedja nukleotidov gena Per oziroma njegove mRNA) v zgradbo (zaporedje aminokislin) proteina PER, ki iz citoplazme nato začne vstopati v celično jedro (3). Povišana količina proteina pa ima v jedru za posledico tudi zastoj izražanja njegovega lastnega gena Per (4), dokler se to popolnoma ne ustavi (5). Nato se zdani in nakopičeni protein PER se začne razgrajevati (5-6). Ko ga počasi zmanjkuje, se ponovno vzbudi izražanje njegovega gena in cikel se ponovi.

Vir: <https://www.nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/2017/press.html>.

razgrajuje, skladno s cikličnim izražanjem gena – njegovo izražanje (ki se kaže v količini ustrezne mRNA) je najvišje v začetku noči, nekaj ur pred pojavom največje koli-

čine proteina, naraščanje količine proteina pa ima za posledico upadanje izražanja gena. Pravimo, da se gen *Per* izraža ciklično oziroma da oscilira. Oscilacija je podvržena



Sodelovanje proteinov TIM in PER pri uravnavanju cikličnega izražanja gena Per. Skupaj sodelujeta kot zaviralca prepisovanja gena Per.

Vir: <https://www.nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/2017/press.html>.

načelu biokemijske povratne zanke: ko biosinteza nekega proteina doseže kritično vrednost, začne višek proteina delovati kot zaviralec svoje lastne proizvodnje, ko količina proteina zaradi porabe v presnovi upade, pa se njegova biosinteza ponovno obudi.

Young je malo zatem našel še en gen, poimenoval ga je *brezčasni* (angleško *timeless*, *Tim*), ki se tako kot *Per* izraža ciklično, njegov, v nočnih urah navzoči proteinski produkt, protein TIM, pa vpliva na potek cirkadijskega ritma s tem, da se v citoplazmi začne vezati na protein PER, preprečuje njegovo razgradnjo in mu omogoča vstop v celično jedro.

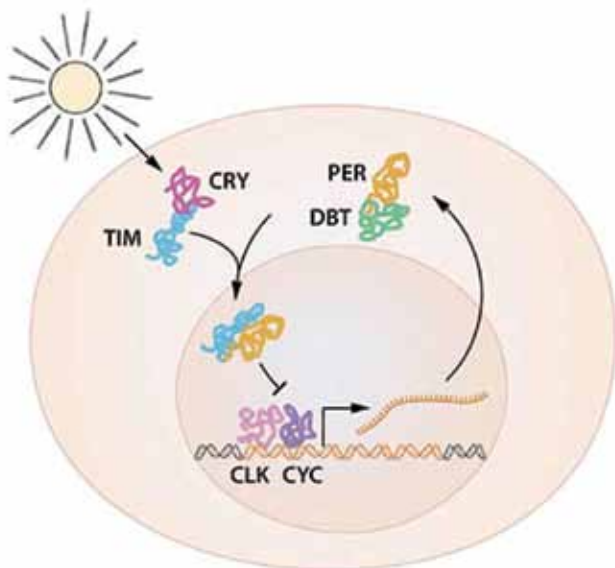
Treba je bilo še razvozlati vprašanje, na kakšen način se gena *Tim* in *Per* aktivirata, kaj in kakšni so spodbujevalci njenega izražanja. Rešitev je prišla z odkritjem genov *clock* (*ura*) in *cycle* (*cikel*) ter njunih proteinskih produktov CLK in CYC, ki se medsebojno povežeta v zgradbo spodbujevalca izražanja obeh, genov *Tim* in *Per*.

Osrednja notranja biološka ura, uravnavanje dnevno-nočnega ritma, poteka na enak ali

podoben način pri večini večceličnih organizmov, vključno s človekom, udeleženi proteini pa so evolucijske različice proteinov, opisanih pri sadni mušici. Rastline za ta namen sicer večinoma uporabljajo drugačne proteine, vendar tudi v tem primeru s podobnim načinom delovanja. Biološka ura je bila dokazana celo pri nekaterih bakterijah (cianobakterijah), vendar so tam biokemijske osnove osciliranja nekoliko drugačne, ne temeljijo na menjavi izražanja genov spodbujevalcev in zaviralcev, temveč na zaporedju oziroma menjavi reakcij dodajanja in odvzemanja fosfatne skupine ter reakcij oksidacije in redukcije proteinov, ki so udeleženi v presnovnih procesih bakterije.

Cirkadijski sistem je usklajeno omrežje med seboj povezanih oscilatorjev in povratnih zank

PER in ostali omenjeni cirkadijski proteini (TIM, CLK, CYC, DBT, CRY) delujejo kot primarni spodbujevalci ali zaviralci izražanja primarnih cirkadijskih genov, ti pa sodelujejo pri uravnavanju cikličnega izražanja



Sodelovanje vseh proteinov pri uravnavanju cikličnega izražanja (osciliranja) gena Per. V predhodnih slikah smo razložili, da združba proteinov CLK-CYC, ki se izražata na začetku noči, spodbudi izražanje gena Per, kar povzroči kopičenje proteina PER v citoplazmi celice. Obenem se začne izražati tudi gen Tim in na novo nastali protein TIM se poveže s proteinom PER, kar tega zaščiti pred razgradnjo in mu omogoči vstop v celično jedro in tam zaustavi izražanje njegovega lastnega gena Per. Jutranja svetloba nato aktivira protein CRY (produkt fotoreceptorskega gena cry), da se poveže s proteinom TIM in ga popelje v razgradnjo; s tem protein PER ostane nezaščiten, nanj se veže stalno prisoten protein DBT (produkt gena doubletime, dvočasni), ga fosforilira in povde v razgradnjo. Vir: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/advanced_medicineprize2017.pdf.

več sto drugih genov v našem organizmu. Spodbujevalci povzročijo, da začnejo nastajati zaviralci, ti pa zavrejo tvorbo spodbujevalcev. Tekmovanje med spodbujevalci in zaviralci sestavlja dnevno-nočni cikel celične ure, ki traja približno 24 ur in se ponavlja iz dneva v dan, kar se dogaja v vseh celicah organizma. Periferne notranje ure različnih tkiv nadzorujejo za tkivo značilne fiziološke procese, njihov potek in proizvodi pa so kot nekakšen »časovni vodnik« notranjih ur v drugih telesnih tkivih, saj se tkiva med seboj usklajujejo s hormonskimi in živčnimi signali. Posebno vlogo pri tem ima ritem prehrane, saj notranji organi ne morejo uporabljati svetlobe kot glavnega sledilca časa. Možgani imajo vlogo osrednjega koordinatorja (usklajevalca) in spodbujevalnika, saj je njihova naloga, da lokalne samovzdržne dnevno-nočne ritme v posameznih celicah oziroma tkivih in organih usklajujejo (synchronizirajo) in tudi prilagajajo zunanemu okolju, kar pomeni, da biološko uro organizma dnevno časovno ponastavljajo. Očesna mrežnica sprejme svetlobni signal in tega kot živčni dražljaj posreduje tako imenovanemu suprakiazmičnemu jedru v hipotalamusu v možganih, kjer nevroni preko proteina PER uskladijo svoje celične ure in v harmoniji začnejo ciklično proizvajati peptidne hormone in posrednike živčnih signalov. Možgani preko peptidnih hormonov in živčnih dražljajev v 24-urnem ciklu svoje osrednje cirkadijske ure uravnavajo delovanje ostalih organov, ti pa, kot rečeno, s povratnimi sporočili sodelujejo z možgani pri uravnavanju življenjskih funkcij organizma. Cirkadijska oziroma dnevno-nočna biološka ura je pomemben upravljelec številnih fizioloških vlog, kot so uravnavanje telesne temperature, presnova, imunski odgovor, delovanje srca in ožilja, izločanje hormonov, krvni tlak, delovanje ledvic in cikel spanja-budnosti. Kot biološka bitja ne moremo biti vsi na vrhuncu energije ves dan. Včasih moramo biti na visoki pripravljenosti in sposobni hitrega odziva, v drugem času pa

moramo jesti, počivati in spati, da bi ponovno pridobili energijo. Naša telesna ura ureja te faze, zato večina od nas spimo ponoči in smo budni čez dan – čeprav zaradi različne genetske zasnove in drugih dejavnikov obstajajo pomembne razlike med ljudmi, ko se počutimo najbolj budni in najbolj zaspani.

Naša notranja biološka ura je povezana z razvojem človeške vrste

Posestovanje notranje telesne ure nam pomaga, da zvesto sledimo svojemu biološkemu urniku, ki določa, kdaj bomo zaspani, kdaj bomo lačni in razpoloženi za najboljšo prebavo, v katerem času dneva bomo najbolj duševno pozorni in/ali fizično sposobni. Večina ljudi ima precej »povprečne« kronotipe (nagnjenost k spanju kot vedenjski odraz notranje biološke ure), nekateri se raje zbuja malo prej, nekateri kasneje, majhni pa sta skupini ljudi, ki vstajajo zelo zgodaj ali zelo pozno. Pri tem ne gre samo za to, da bi ubogali nekakšen »notranji občutek«, gre za ukaz, ki ga lahko natančno prepoznamo z merjenjem telesne temperature in ravni nekaterih hormonov v krvi ob različnih časih dneva. Ljudski rek sicer pravi »rana ura – zlata ura«, vendar pa, zakaj za razliko od »zgodnjih ptic« nekateri ljudje lahko vstajajo pozno in so v svojih dejavnostih boljši celo v poznih večernih urah? Odgovor je preprost: njihova naravna notranja ura je tako uravnavana. Obstaja evolucijska razlaga, zakaj imajo ljudje tako raznolike telesne ure. Med razvojem človeštva je bilo verjetno koristno, da so posamezniki bili bolj pozorni v različnih obdobjih dneva. To je omogočilo izbranim članom skupine, da ostanejo budni ponoči in tako pravočasno opazijo plenilce, lovcem pa ulov plena, ki ga je bilo lažje uloviti ponoči. Za nabiralce pa so bile dragocene zgodnje jutranje ure, za katere so bili značilni lažje gibanje v odsotnosti sončne pripeke, odsotnost nočnih plenilcev ter obilje sveže hrane. Časovni vedenjski vzorec današnjih ljudi je v skladu z evolucijsko razlago. Na splošno velja, da imajo majhni otroci zgo-

dnejši kronotip, ki se podaljšuje z adolescenco, v kasnejšem življenjskem obdobju pa se spet krajša, kar se tudi ujema z življenjskim obdobjem (okoli dvajsetega leta), ko ljudje dosežejo vrhunsko atletske sposobnost.

Širok spekter človeških kronotipov upošteva tudi več drugih spremenljivk. V večini svojega življenja imajo moški nekoliko kasnejšo nagnjenost k spancu kot ženske. Poleg tega ljudje potrebujejo tudi različne količine spanja. Večina odraslih za dobro počutje potrebuje sedem do devet ur spanja, nekateri pa tudi nekoliko več ali manj, zelo malo pa veliko več ali manj. To pomeni, da je pri teh notranja biološka ura oziroma njihov cirkadijski cikel nekoliko daljši ali krajši od 24-urnega cikla našega planeta. Ljudje s krajšim ciklom zato gredo zgodaj spat in vstajajo ob sončnem vzhodu, za ljudi z daljšim kronotipom pa je značilno, da lahko ostanejo budni in delavni pozno v noč.

Ko se naše življenje ne ujema več s telesno uro, se stvari začnejo zapletati

Ker je v vsakdanjem življenju nemogoče uskladiti našo naravno danost z dnevnimi potrebami, se številni ljudje borijo z delovnim ali šolskim urnikom. Samo dejstvo, da nas večina uporablja alarme za zbujanje, pomeni, da se naši dnevi začnejo, preden smo biološko budni, po drugi strani pa prepozno odhajamo spat. Spanje je nujno za normalno delovanje možganov, oviranje biološke ure pa je povezano z motnjami spanja, izmenično se lahko pojavljajo obdobja evforičnosti in depresije, lahko pride celo do resnih nevroloških motenj, kot so paraliza, mišična oslabeledost, slaba koordinacija, izguba občutka, zmedenost, bolečina in spremenjene ravni zavesti. Biološka ura vpliva na naše zaznavanje, razmišljanje, spomin, voljo in čustva. Prizadevanje, da bi svoje življenje uskladili s cirkadijskim ritmom, zato ni samo stvar lastne izbire – v njem tiči tudi odgovor na biološko vprašanje, zakaj na določenem urniku uspevamo, na drugem pa gre vse narobe.

Navade, ki so del našega urnika, le neradi in s težavo spreminjamo. Ko nastopi trenutek, ko se življenje ne ujema več z našim telesnim urnikom, se stvari začnejo zapletati. Tak primer je nočno delo ali izpostavljenost močni svetlobi ponoči, kar vzpostavi konflikt med dejansko potrebo (fizična in umska dejavnost, energijska presnova, potreba po »dnevni hormonih«) in prednastavljeno biološko uro (izločanje »nočnih hormonov«, stanje mirovanja, počitek). Pride do neravnovesja v presnovi, saj se na primer presnovni encimi izločajo v času, ko hrane ni, hormoni, ki se izločajo v »nepravem času«, pa spodbujajo telesne dejavnosti, za katere v dejanskem trenutku ni potrebe. Sledi prilagoditev, prestavljanje telesne ure, kar v enkratnem dogodku ali v krajšem obdobju ni problematično. Časovni raspored pa se redno spreminja pri ljudeh, ki delajo v poklicih, ki zahtevajo nenehno izmenjavanje dnevnega in nočnega dela – zdravstveno osebje, delavci v industrijskih obratih in družbeno pomembnih službah, ki delajo v več izmenah, letalsko osebje na čezoceanskih letih ... Ti doživljajo stalno spreminjanje urnika svetlobe in teme, ki mu prilagajajo tudi urnik prehrane, popolnoma neskladen z njihovo notranjo uro. Njeno ponavljajoče se in nepopolno prestavljanje je zato vzrok, da kronično živijo v časovnem neskladju s svojo biološko uro; zaradi neravnovesja v presnovi lažje pridobivajo telesno težo, bolj so podvrženi duševnim motnjam, kot sta tesnoba ali depresija, in imajo povišano tveganje za razvoj degenerativnih živčnih obolenj, vnetnih procesov in celo nekaterih oblik raka. Biološke spremembe, ki zaradi neskladja nastopijo, so dovolj pomembne, da je Mednarodna agencija za raziskave raka izmensko delo uvrstila med verjetne rakotvorne dejavnike.

Kronomedicina je posebna veja medicine

Kronomedicina je posebna veja medicine, ki pri diagnostiki in zdravljenju bolezni upošteva spoznanja kronobiologije, področja biologije, ki preučuje periodične (ciklične) pojave v živih organizmih in njihovo prilagajanje na sončne in lunarne ritme. Izraz kronobiologija izvira iz treh starogrških besed: »chronos« pomeni »čas«, »bio« »življenje« in »logos« »znanost«.

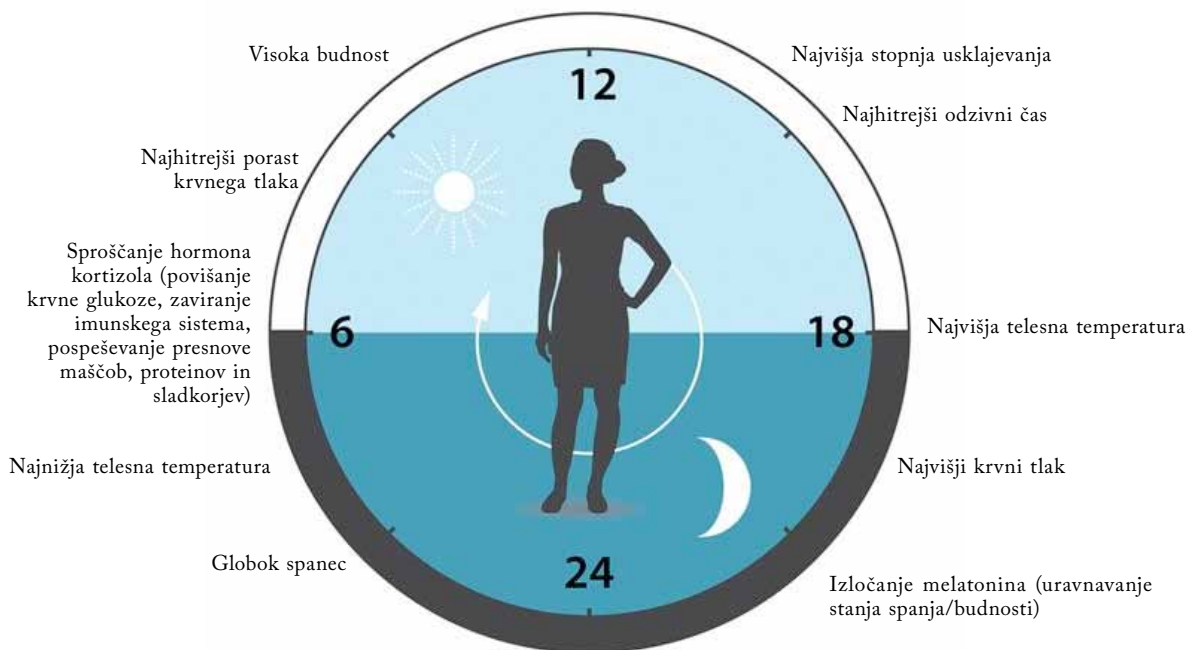
Kronomedicinsko zdravljenje, kronoterapija, temelji na spoznanjih, ki izvirajo iz preučevanja interakcije med cirkadijskim ritmom, boleznijo in zdravili. Znano je, da se znaki bolezni, kot so povišani krvni tlak, bolezni srca in ožilja, bolezni dihal in živčne motnje, periodično spreminjajo v različnih obdobjih dneva in noči, za nekatere motnje, kot so tesnoba, depresija, bipolarni motnje in bolezni prebavil, pa so značilna tudi sezonska nihanja.

Zjutraj je krvni tlak najvišji, najvišja je tudi raven hormonov, kot sta kortizol in adrenalin, zato so takrat znaki bolezni srca in ožilja najbolj izraziti. Ponoči se raven hormona noradrenalina močno zniža, poveča pa se izločanje signalnih molekul, ki so dejavniki vnetja (vnetni citokini), zato se takrat lahko poslabša stanje astmatičnih obolenj. Ljudje, ki trpijo za revmatoidnim artritisom, tožijo o večjih težavah pri razgibavanju in o oteklosti in bolečinah v sklepih zjutraj, medtem ko bolniki z osteoartritisom trpijo hujše bolečine ponoči. Želodčne težave, kot so zgaga in razjede, se ponoči navadno poslabšajo, kar je povezano z izločanjem želodčne kisline, ki je med deseto uro zvečer in drugo uro zjutraj dva- do trikrat višje kot podnevi. Za odmerek zdravila je zato zelo pomembno, kdaj zdravilo vzamemo. Agresivna protivnetna in protibolečinska zdravila so lahko manj škodljiva za želodčno sluzni-

Biolška dnevno-nočna ura predvideva in prilagodi našo fiziologijo na različne faze dneva.

Pomaga uravnovati vzorce spanja in prehranjevanja, sproščanje hormonov, krvni tlak in telesno temperaturo.

Vir: <https://www.nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/2017/press.html>.



co, če jih vzamemo ponoči in ne čez dan. Zdravila za uravnavanje krvnega tlaka in za zdravljenje bolezni srca in ožilja pa bodo najbolj učinkovita v jutranjih urah.

Do sedaj se je kronoterapija osredotočala predvsem na prilagajanje odmerka in jemanja zdravil v času, ko so ta lahko najbolj učinkovita ali resnično potrebna, saj se vse to nanaša na zdravila, ki so neposredno usmerjena v dejavnike bolezni oziroma so namenjena blaženju simptomov bolezni. Ker je presnova zdravil podvržena cirkadijskemu ritmu, v katerem se posamezniki lahko tudi nekoliko razlikujemo, s primernim, bolniku prilagojenim časovnim režimom zdravljenja povečamo učinkovitost zdravil in zmanjšamo stranske učinke zdravljenja. Kronoterapija se danes uporablja na različnih kliničnih področjih, kot so zdravljenje astme, nekaterih vrst raka, povišanega krvnega tlaka in več vrst depresije in psihiatričnih bolezni. V zadnjem času je vzniknil nov pristop, ki je usmerjen v iskanje zdravil, s katerimi bi vplivali neposredno na sestavine (beljakovine) samega dnevno-nočnega cikla in tako »premaknjeno« biološko uro povrnili v »prave tirnice«.

Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash in Michael W. Young so prejeli nagrado za razumevanje skrivnosti, kako življenje spremlja čas, se mu prilagaja in se spreminja glede na gibanje Sonca. Prikazali so, kako biološka ura lahko vpliva na načine delovanja telesa, vključno z metabolizmom, in pojasnili, kako lahko, če je ovirana ali celo izločena, povzroči velike težave ljudem in drugim oblikam življenja. Njihovo delo ne vsiljuje nasvetov za urejanje lastnega cirkadijskega ritma ali izboljšanje življenjskih navad, ven-

dar pa je poudarilo pomen dobrega življenjskega sloga, ki med drugim vključuje tudi ohranjanje dobrih vzorcev spanja, usklajenih z vrtenjem Zemlje in premikanjem sončne svetlobe.

Viri:

Nobelprize.org: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 – Press Release 2017-10-02; https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html.

Nobelprize.org: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 – Advanced Information – Scientific Background: Discoveries of Molecular Mechanisms Controlling the Circadian Rhythm; https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/advanced.html.

Kevin Loria, 2017: Three scientists just won the Nobel Prize for discovering how body clocks are regulated — here's why that's such a big deal. Business Insider, April 5.

Damjana Rozman, 2017: Cirkadiana ura in cirkadiani ritem. Delo, priloga Znanost, 22. 11. 2017.

Anuj Maheshwari, Narsingh Verma, 2017:

Chronomedicine: A Unique Concept to Manage Human Diseases. In: Progress in Medicine, Vol. 1, Chpt. 75. The Association of Physicians of India.

Jet lag

»Jet lag« je fiziološko stanje, ki je posledica sprememb v telesnih cirkadijskih ritmičnem telesu zaradi hitre spremembe zemeljskega časovnega pasu oziroma cikla dnevne svetlobe in teme, pri kateri telo izgubi sinhronizacijo z obrati našega planeta. Gre za eno od najbolj izrazitih spalnih motenj, povezanih s cirkadijskim ritmom. Pojav je najbolj poznan pri dolgih čezoceanskih letalskih poletih. Izraz izvira iz angleškega izraza »jet aircraft«, po slovensko

»reaktivno letalo«, ki zaradi hitrosti poleta potnikom prepreči, da bi se prilagodili novemu časovnemu pasu. Nekdo, ki potuje iz New Yorka v London, se počuti, kot da bi se znašel pet ur pred krajevnim časom. Ker se Zemlja vrti v smeri od zahoda proti vzhodu, bi polet v obratni smeri, to je od vzhoda proti zahodu, vodil celo do izrazitejše motnje cirkadijskega cikla. Stanje lahko traja več dni, preden se popotnik popolnoma prilagodi novemu časovnemu pasu.

Potovanje s pomočjo propelerskih letal, z ladjo ali z vlakom je počasnejše in na krajše razdalje, zato navadno ne povzroča problema. Kljub temu pa se »jet lag« lahko zgodi tudi pri krajših domačih poletih brez časovne razlike, če je v kombinaciji z dolgim časom vožnje z avtomobilom, še posebej med večernim in zgodnjim jutranjim časom. S problemom pa se izrazito soočajo letalski piloti, posadke in potniki, ki pogosto potujejo na dolge razdalje. Letalski prevozniki imajo zato predpise za boj proti utrujenosti pilotov, ki jo povzroča »jet lag«. Uveljavljena smernica je obdobje enega dneva obnove oziroma počitka na preseženi časovni pas.

Cirkadijske težave mladostnikov

Poleg potovanja čez časovni pas je še mnogo drugih stvari, ki nas lahko spravijo iz sinhronizacije, na primer budnost do poznih nočnih ur za zabavo ter študij in delo v izmenskem slogu, kar je zelo pogost pojav v najstniških letih. Dokazano dejstvo je, da starost pomembno vpliva na število ur, potrebnih za spanje: najstniki potrebujejo skoraj 9,5 ure, medtem ko odrasli ne več kot 7 ur spanca. Eden od glavnih razlogov za to je daljši cirkadijski cikel pri najstnikih zaradi večjega sproščanja hormonov in večjih zahtev po fizični dejavnosti. Zaradi spremembe v načinu življenja se začetek izločanja melatonina, hormona, ki spodbuja spanje, zavleče pozno v noč in soočimo se z izgubo spanca. Raziskave so pokazale, da najstniki, ki zaradi šolskih in delovnih obveznosti tudi razmeroma zgodaj vstajajo, dnevno povprečno izgubijo skoraj tri ure spanca. Šole, ki so to upoštevale in študentskim spalnim potrebam prilagodile šolski urnik, so beležile boljše študijske rezultate in manj vedenjskih problemov pri svojih študentih.

Zimska otožnost

Zimska depresivnost je motnja, ki je lahko povezana z dolžino dneva. Melatonin je hormon, ki se izloča ponoči. Na raven njegovega izločanja vpliva dolžina dneva, ki se seveda spreminja z letnimi časi. Hormon izloča žleza češarika (epifiza ali »tretje oko«), ki se nahaja točno v središču možganov in je strateško pomembna za dobro duševno zdravje. Poleg melatonina, ki je pomemben za dober spanec, žleza izloča tudi serotonin, ki nam daje občutek dobrega počutja in sreče. Znanstveniki so ugotovili, da so ravni melatonina višje pozimi, ko so dnevi krajši, posledice pa so zmanjšana aktivnost ter lenobnost in povečana potreba po spanju. Naravna ali umetna sončna svetloba zgodaj zjutraj pa izboljša duševno zdravje, saj zavira proizvodnjo melatonina.
