

Nobelova cena za fyziologii a lékařství v roce 2017

Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství v r. 2017 dostali tři američtí vědci – Jeffrey C. Hall a Michael Rosbash z Brandeis University a Michael W. Young z Rockefeller University. Jako první poodhalili molekulární mechanismus podmiňující chod biologických hodin, a to na modelu mušky octomilky (*Drosophila melanogaster*). Jak k tomuto objevu došlo, co mu předcházelo a proč byl tak důležitý?

Cena byla poprvé udělena za výsledky v oblasti chronobiologie (z řeckého *chronos* – čas), tedy nauky o čase v živých organismech. Chronobiologie byla zpočátku chápána jako věda o biologických, převážně denních rytmech v živých organismech. Těmto rytmům, jako jsou např. rytmy ve spánku a bdění u člověka nebo v pohybové aktivitě u zvířat, v tělesné teplotě, příjmu potravy a pití, v psychické a fyzické výkonnosti, v tvorbě různých hormonů apod., nebyla zpočátku věnována velká pozornost. Panovala domněnka, že představují jen pasivní odpovědi organismu na cykly ve vnějším prostředí, především na pravidelné střídání světla a tmy dané otáčením Země kolem její osy. Až v r. 1960 byl vědci na sympoziu *The Biological Clock*, konaném ve slavné newyorské Cold Spring Harbor Laboratory, jednoznačně vysloven závěr, že tyto „denní“ rytmy jsou organismům vrozené, neboť přetrvávají i ve zcela neperiodickém prostředí, zejména ve stálé tmě. V tomto prostředí však neběží s vnitřní periodou přesně 24hodinovou, ale s periodou pouze blízkou 24 hodinám. Rytmy byly proto nazvány cirkadiánními, z latinského *circa* – okolo a *dies* – den. Ke 24hodinovému dnu jsou pak rytmy synchronizovány pravidelným střídáním světla a tmavé periody dne, hlavně periodou světla. U zrodu chronobiologie stálo více vědců, z nichž vynikal zvláště americký vědec anglického původu Colin S. Pittendrigh a také německý fyziolog Jürgen Aschoff.

Když byla cirkadiánním rytmům přiznána jejich vrozenost, hledal se generátor této zhruba 24hodinové rytmicity, též označovaný cirkadiánní *pacemaker* a dnes tzv. biologické hodiny. U savců se podařilo centrální hodiny najít v r. 1974 ve dvou sluchlých nervových buňkách ležících blízko optického chiasmatu v části mozku zvané *hypotalamus*. Vzhledem ke své poloze byly tyto shluky pojmenovány *suprachiasmatická jádra*, zkráceně *SCN*, z anglického názvu *suprachiasmatic nuclei*. Stále však ještě nebyl znám molekulární mechanismus cirkadiánní rytmicity. Vzhledem k tomu, že rytmy jsou organismu vrozené, bylo zřejmé, že za rytmicitu musejí zodpovídat nějaké hodinové geny. V r. 1971 připravili Američané Ronald I. Konopka jako student a Seymour Benzer jako jeho školitel geneticky modifikované octomilky, a to s vnitřní periodou velmi krátkou,



1 Chlapec pracující jako „hodiny“ na ulicích mexické Meridy (2006) možná ani netuší, že v sobě sám nosí vnitřní hodiny. Převzato z Wikimedia Commons v souladu s podmínkami použití

pouze 19hodinovou, nebo s periodou velmi dlouhou, 29hodinovou, a také octomilky zcela arytmičké. Blíže neidentifikovaný gen odpovědný za tato atypická chování octomilky pak nazvali *per*, z anglického *period*.

Až velký nástup molekulárněbiologických metod však umožnil tento gen(y) izolovat a identifikovat. V r. 1984 J. C. Hall a M. Rosbash a nezávisle M. W. Young izolovali a popsali gen *per* z octomilky připravených Konopkou a Benzerem. Hall a Rosbash poté našli, že se proteinový produkt genu *per*, označovaný *PER*, hromadí v buňkách hodin octomilky v noci a je rozkládán během dne, tudíž jeho koncentrace vykazuje denní rytmus. V r. 1990 pak popsali, spolu s Paulem Hardinem, zpětnou negativní smyčku, kterou se tvorba *PER* sama reguluje. Nahromadí-li se hodně *PER*, vstoupí tento zpětně z cytoplazmy do jádra a zablokuje přepis svého vlastního genu *per*, a tudíž i svou produkci. V r. 1994 zjistil Young, že ke vstupu *PER* do jádra je u octomilky zapotřebí ještě další proteinový produkt – *TIM* hodinového genu *tim* (*timeless*). Americký badatel Steven M. Reppert spolu s českým vědcem Ivo Šaumanem z Entomologického ústavu Akademie věd ČR v Českých Budějovicích pak následující rok vysvětlili tento proces populárně v časopise *Neuron*, když popsali, jak *PER* a *TIM* v těsném objetí vtančí spolu v rytmu tanga do jádra.

Ale to se již psal r. 1995 a začal hon na hodinové geny savců. V r. 1996 byl v laboratoři Joe Takahashiho na Northwestern

University v Chicagu izolován první savčí a tudíž i lidský hodinový gen *clock*. Brzy poté byly ve více laboratořích, zejména pak v laboratoři S. M. Repperta na Harvard University v Bostonu, izolovány tři savčí *per* geny – *per1*, *per2* a *per3*, z nichž zejména *per1* a *per2* jsou důležité pro chod savčích hodin. Dnes známe 9 kanonických savčích hodinových genů, které tvoří negativní a pozitivní transkripčně-translační smyčky trvající přibližně 24 hodin. Převážně však jen gen *per* je podobný u octomilky a u savců a jeho popsání u této mušky významně pomohlo výzkumu molekulárního mechanismu savčích hodin. U savců se však proteinové produkty *PER1* a *PER2* nepárují s proteinovými produkty genu *tim* jako u octomilky, ale před vstupem do jádra se spojují s proteinovými produkty genů *cry1* a *cry2*. Tak výsledky nositelů Nobelovy ceny Halla, Rosbasha a Younga spustily výzkum molekulárního mechanismu biologických hodin a urychlily výzkum mechanismu těchto hodin u savců především díky podobnosti genu *per* u octomilky a savců.

Nalezení molekulární podstaty cirkadiánního rytmu změnilo i celkový pohled na chronobiologii. Přestala to být hlavně nauka o biologických rytmech, ale stala se z ní věda o celém časovém systému, o denním programu organismu. Proč? Rytmičká exprese hodinových genů byla postupně nalezena nejen v centrálních biologických hodinách v mozku, ale též ve všech studovaných periferních orgánech, a to i v případě, když byly tyto orgány chovány vně organismu. Začalo tak být zřejmé, že organismus se skládá z mnoha orgánových hodin. V těchto hodinách nejsou však periodicky vyjadřovány jen hodinové geny, ale stovky dalších genů v závislosti na činnosti daného orgánu. Pouze *SCN* v *hypotalamu* hrají však úlohu centrálních hodin, které koordinují čas v jednotlivých orgánech k jednotnému vnitřnímu času, a to především díky svému silnému rytmickému výstupu. A jen hodiny v *SCN* jsou synchronizovatelné světlem k vnějšímu 24hodinovému dnu.

Synchronizace denního časového systému s vnějším dnem a jednotlivých orgánových hodin s centrálními hodinami i navzájem mezi sebou může být narušena více faktory, např. nevhodným osvětlením v noční době, prací na směny, lety přes více časových pásem či spánkem nebo příjmem potravy v nevhodnou denní dobu (viz např. Živa 2016, 3: 102–103). Častá taková narušení mohou zvyšovat riziko různých poruch a onemocnění, např. nádorových, metabolických, kardiovaskulárních a gastrointestinálních onemocnění či poruch psychických, spánku i kognice a v neposlední řadě také imunitního systému. Prof. Colin S. Pittendrigh v Dopise přátelům před svou smrtí v r. 1996 prozíravě zdůrazňoval, že je nutno zvažovat nejen biologické hodiny jako takové, ale zejména celý integrující časový systém, časový program organismu. A měl pravdu. Škoda, že se nedožil doby, kdy jeho oboru chronobiologii byla udělena Nobelova cena. Měl by z toho velkou radost.