

# A PERIFÉRIÁS CIRKADIÁN ÓRÁK JELENTŐSÉGE AZ ANYAGCSEREZAVAROK KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Nagy Zsolt,<sup>(1, 2)</sup> Dr. Rácz Károly,<sup>(1, 3)</sup> Dr. Patócs Attila<sup>(2, 4)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) MTA – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

(3) MTA – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(4) Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A természetes élettani ritmus megváltozása számos betegség kialakulásában játszhat szerepet. A környezet ritmikus változásaihoz való alkalmazkodást a szervezetünkben található cirkadián óra segíti. A cirkadián óra zavarainak következtében a szervezet összehangolt működése megszűnik, ami különböző betegségek kifejlődéséhez vezethet. A cirkadián órát számos tényező, fény, hőmérséklet, hormonális mechanizmusok és az étkezés során keletkező anyagcseretermékek is képesek befolyásolni. A központi óra mellett az elmúlt évek kutatásainak eredményeként a figyelem egyre inkább a perifériás cirkadián órák jelentősége felé fordult. A perifériás cirkadián óra szinte minden szervünkben megtalálható, és számos szövetspecifikus folyamat szabályozásában vesz részt. Az ún. „óra gének” működésének zavara összefüggésbe hozható az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és a magas vérnyomás betegség kialakulásával. Az összefoglalóban a szerzők áttekintik, hogy a természetes élettani ritmus megváltozása, illetve az egyes szervekben található óra gének működésének zavara milyen mechanizmusok útján vezethet különböző kóros állapotok létrejöttéhez.

**Kulcsszavak:** cirkadián óra, metabolikus szindróma, cirkadián szabályozás, óra gének

## NAGY ZS, RÁ CZ K, PATÓ CS A: IMPORTANCE OF THE PERIPHERAL CIRCADIAN CLOCKS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC DISORDERS

**SUMMARY:** Alterations in physiological rhythms may play a role in the development of several pathological conditions. The circadian clock regulates the optimal adaptation of the organism to the environment. Disturbances of the circadian clock machinery disrupt the harmony of homeostasis of the organism which may lead to the development of several diseases. The circadian clock is driven by several factors such as light, temperature, hormonal mechanisms and feeding. In the past years it has become clear that in addition to the central clock, peripheral circadian clocks are present in almost all organs and they may govern the tissue-specific expression of several genes. Perturbations of clock genes are associated with the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and hypertension. In this review the authors highlight the molecular background which may explain how the altered physiological rhythm and disturbances of clock genes may lead to the development of different pathological conditions.

**Keywords:** circadian clock, metabolic syndrome, circadian regulation, clock genes

Magy Belorv Arch 2014; 67: xxx–xxx.

Már a XVIII. században megfigyelték, hogy számos élőlény biológiai aktivitása napszaktól függően változik. A nappalok és éjszakák periodikus váltakozása számos élettani és magatartás funkciót szabályoz. Sokáig nem volt azonban ismert, hogy mely környezeti tényezők vezérlik az élőlények természetes ritmusát. Megfigyelték, hogy a folyamatos sötétségben, állandó körülmények között tartott állatok is szabadon futó, megközelítőleg 24 órás periodicitású biológiai aktivitást mutatnak. Az 1950-es években számos, az állatok biológiai ritmusát vizsgáló kísérletet végeztek. Ezek a

fény, valamint a külső hőmérséklet szabályozó szerepét igazolták.<sup>36</sup> A cirkadián ritmus molekuláris hátterének feltárása az 1970-es években ecetmuslicákon (*Drosophila melanogaster*) végzett kísérletekkel kezdődött.<sup>17</sup> A cirkadián rendszer molekuláris mechanizmusára vonatkozó ismereteink azonban csak az elmúlt két évtizedben gyarapodtak ugrásszerűen.

A molekuláris cirkadián óra széles körben elterjedt a földi élőlények (cianobaktériumok, gombák, növények, állatok) között, és megközelítőleg 24 órás ciklussal oszcillál. Feltételezések szerint a cirkadián óra

már az ősi bakteriális rendszerekben is kialakulhatott, és a Naptól érkező ultraibolya fény DNS-károsító hatásainak kivédése céljából szabályozta a sejtosztódás folyamatát.<sup>8, 36</sup> Emlősökben a cirkadián óra csaknem minden sejtben megtalálható, önálló működésre képes rendszer, amelyeknek összehangolt működése szükséges az élettani folyamatok fenntartásához.

### Centrális és perifériás cirkadián óra

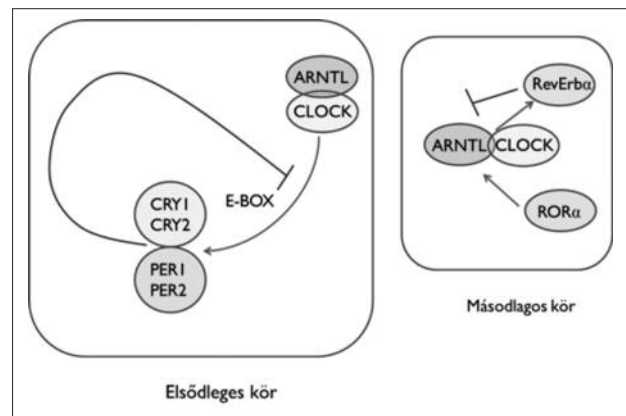
A központi cirkadián óra a hypothalamus nucleus suprachiasmaticus (SCN) magjában helyezkedik el. Az SCN-ben található idegsejtek különböző idegpályákon keresztül szabályozzák a táplálékfelvételt, az aktivitáspihenést és a testhőmérséklet napszaki ritmusát.<sup>29</sup> Az SCN központi cirkadián szabályozó szerepét igazoló kísérletekben kimutatták, hogy az SCN eltávolítása után egerekben a motoros aktivitás szabálytalanná válik, míg az SCN transzplantációjával a napszaki aktivitás visszatért.<sup>6</sup> A legtöbb emlősben a fény-sötétség váltakozása vezérli a központi cirkadián órát, azonban egyes tengeri, illetve éjszakai életmódot folytató élőlényekben ismertek ár-ápolási szerinti váltakozások, valamint a holdciklus vezérelte cirkadián rendszerek is. A fény a retina ganglionsejtjei, a retinohypothalamicus pálya közvetítésével az SCN-ben található neuroendokrin sejtek összefüggő, szinkronizált választát váltják ki. Az SCN sejtjei a fényt serkentő hatása nélkül is akár hetekig képesek összehangolt ritmikus működésre, és sejttenyészetben állandó körülmények között tartva hetekig autonóm cirkadián aktivitást mutatnak.<sup>6</sup> Ép retinohypothalamicus pálya szükséges ahhoz, hogy az SCN neuronjai mindig a külső környezetnek megfelelő fázisban működjenek. Az SCN sejtjei az autonóm idegrendszeren keresztül képesek a perifériás órák szabályozására, illetve különböző neuropeptidok (GABA, AVP, VIP, PK2) elválasztásával befolyásolják más agyi területek működését.<sup>6</sup>

A perifériás cirkadián óra legtöbb szervünkben megtalálható. Az SCN az autonóm idegrendszeren keresztül központi pacemakerként képes a perifériás órák működésének szabályozására. A perifériás órák azonban önálló, az SCN szabályozó szerepétől független működésre is képesek.<sup>45</sup> Egyes szervekből nyert szövettenyészetekben néhány napig fokozatosan csillapodó amplitúdóval a cirkadián gének ritmikus expressziója mutatható ki. Az önálló sejtek továbbra is fenntartják ritmusukat, sőt a sejtosztódás során átadják ezt a tulajdonságukat az utódsejteknek.<sup>31, 51</sup> Megfelelő szinkronizáló hatás nélkül a különböző sejtek molekuláris órái – a kissé eltérő periódusuk következtében – egymáshoz képest fokozatosan eltolódnak, végül szöveti szinten kioltják egymást. Az SCN eltávolításával megszűnik az autonóm idegrendszeren keresztül történő szabályozás, és a különböző szervekben a perifériás órák összehangoltsága is eltűnik.<sup>53</sup> A perifériás cirkadián órák működését a centrális idegrendszertől függetlenül a hőmérséklet változása, a táplálékfelvétel során keletkező

metabolitok, valamint hormonális mechanizmusok is szabályozzák.<sup>7, 28</sup>

### A cirkadián óra molekuláris mechanizmusa

A cirkadián óra molekuláris szinten két egymáshoz kapcsolódó szabályozó körből áll. A fő szabályozó körben a BMAL1, illetve CLOCK fehérjék egymással heterodimert alkotva serkentik a period (*PER1*, *PER2*, *PER3*), valamint cryptochrom (*CRY1*, *CRY2*) gének transzkripcióját. A period és cryptochrom gének gátolják a heterodimer transzkripció aktivitását, ezáltal megakadályozzák saját átíródásukat. A második szabályozó körben a BMAL1/CLOCK heterodimer aktiválja a *ROR*, valamint *RevErb* gének transzkripcióját. Míg a *ROR* család tagjai aktiváló, addig a *RevErb* család tagjai gátló hatást fejtenek ki a *BMAL1* gén átíródására.<sup>16</sup> A szabályozó körök visszacsatolási folyamatainak eredményeként a molekuláris cirkadián óra megközelítőleg 24 órás ciklussal oszcillál. A cirkadián óra megfelelő működésében poszttranszkripcionális módosulások (foszforiláció, ubikvitinálás) is fontos szerepet játszanak (1. ábra).<sup>19</sup>



1. ábra. A cirkadián óra molekuláris szerkezete

Rövidítések: ARNTL: aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like; BMAL1: brain and muscle Arnt-like 1; PER1, -2: period 1, -2; CRY1, -2: cryptochrome-1, -2; NR1D1: nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1; E-boks: enhancer box

### A cirkadián ritmus zavarának következményei

Számos bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy a megváltozott alvás-ébrenlét ciklus, a rendszertelen táplálkozás elhízáshoz, 2-es típusú cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához vezethet.<sup>26</sup> Pan és munkatársai éjszakai munkát végző ápolónővérek egészségének alakulását vizsgálták. A nagy elemszámú, prospektív vizsgálat összefüggést mutatott ki a testsúly, a 2-es típusú diabetes és az éjszakai munkavégzés között.<sup>35</sup> Ramadan ideje alatt a kizárólag nap-

nyugta utáni táplálkozás megváltoztatja a természetes cirkadián ritmust. Ramadan-gyakorlókban a kortizolszint este is magas marad, élettani ritmusa megszűnik. A megváltozott leptin- és adiponektinszintek mellett reggel, valamint este is a korábbiakhoz képest emelkedett inzulinrezisztenciát figyeltek meg.<sup>1</sup> A cirkadián ritmus zavarának élettani következményei kísérletes körülmények között rövid távon is előidézhetőek. Egy tanulmányban a résztvevőket 10 napon keresztül laboratóriumi körülmények között a szokásos, illetve megváltoztatott étkezési és alvási ritmus mellett vizsgálták. A szokásos ritmus megváltoztatása megfordította a kortizolelválasztás mintázatát, emelkedett étkezés utáni (posztprandiális) glükózsztintet váltott ki, valamint megemelte az átlagos artériás középnyomás értékét. A cirkadián ritmus eltolódása alacsonyabb leptinszintet eredményezett, ami az éhségérzet növelésén és az energiateljesítés csökkentésén keresztül elhízáshoz vezethet.<sup>40</sup> A cirkadián ritmus megváltozása és az elégtelen mennyiségű alvás molekuláris szinten is kimutatható változásokat okoz. Az alvásmegvonás befolyásolja a cirkadián órát kódoló gének expresszióját, illetve megváltoztatja a génexpresszió szabályozásában, a gyulladásban, az immun- és stresszválaszban szerepet játszó gének transzkripcióját is.<sup>30</sup>

### **Centrális cirkadián óra és a HPA tengely kapcsolata**

A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely hierarchikus szabályozása jól ismert. A hypothalamus paraventricularis magjában található neuroendokrin sejtek corticotrop releasing hormon (CRH) termelése serkenti a hypophysis mellső lebenyben az adrenocorticotrop hormon (ACTH) elválasztását. ACTH hatására a mellékvesekéregben fokozódik a kortikoszteroidok szintézise, ami negatív visszacsatolással szabályozza a corticotrop sejtek ACTH-termelését. Az endokrin rendszer megfelelő működésében igen fontos szerepe van a hormonok pulzatilis – ultradián, illetve cirkadián – elválasztásának. A CRH, valamint a kortikoszteroidok szintézisében is jelentős diurnális ritmus figyelhető meg.<sup>50</sup> A kortikoszteroidok a biológiailag aktív napszak kezdetén érik el csúcskoncentrációjukat a plazmában, emberben az ébredés előtti hajnali, míg rágcsálókban az esti órákban. A CRH ritmikus expressziójának fenntartásában fontos szerepe van az SCN-ből kapott beidegzésnek.<sup>15</sup> Az SCN sejteiben termelt számos neuropeptid közül elsősorban a vazopresszin szerepe ismert a HPA tengely szabályozásában. A vazopresszin szintje diurnális váltakozást mutat a cerebroszpinális folyadékban, és fontos szerepe van a ritmikus CRH-elválasztás szabályozásában.<sup>46</sup> Érdekes azonban, hogy nem sikerült egyértelműen kimutatni, hogy a plazma kortikoszteroidszintjében bekövetkező változásokat megelőzné a CRH vagy az ACTH ritmikus felszabadulása.<sup>12, 15</sup> Bár a hypophysiseredetű ACTH elengedhetetlen a mellékvesekéreg fiziológiás

működéséhez, úgy tűnik, a szteroidszintézis szabályozásában más tényezők is szerepet játszanak.<sup>3</sup> Hypophysectomizált állatokban folyamatosan adagolt ACTH mellett is fennmaradt a plazma kortikoszteroidkoncentrációjának napszaki ingadozása.<sup>27</sup> A kortizol napszaki ritmusa főműködésben dexamethasonnal szupprimált ACTH-szint mellett sem szűnik meg, bár a plazma kortikoszteroidkoncentrációja jelentősen csökken.<sup>47</sup>

Az SCN az autonóm idegrendszeren keresztül beidegzi a mellékvesét, így idegi úton képes a külvilágból érkező fényhatás közvetítésére.<sup>5</sup> Kimutatták, hogy fény hatására a szérumban és a nyálban is megemelkedik a kortizol szintje.<sup>14, 39</sup> A fénynek így az SCN közvetítésével fontos szerepe lehet a HPA tengely megfelelő működésében. A fény azonban nem az egyetlen szabályozó; állatkísérletek alapján úgy tűnik, az étkezés időzítése a cirkadián óra módosításán keresztül befolyásolhatja a HPA tengely működését.<sup>12</sup>

### **A perifériás cirkadián órák jelentősége**

#### *Mellékvese*

Perifériás cirkadián óra a mellékvese kéreg- és velőállományban is megtalálható. Microarray vizsgálatok alapján a mellékvesében expresszálódó gének közel 5%-a mutat cirkadián mintázatot. A cirkadián óra számos gén expresszióját szabályozza, amelyek a catecholaminok bioszintézisében, a koleszterin- és lipidanyagcserében, a kortikoszteroid-bioszintézisben, valamint a fehérje lebomlásának szabályozásában részt vevő fehérjéket kódolják.<sup>23, 33</sup> Állatkísérletek alapján a perifériás cirkadián óra napszaktól függően befolyásolhatja a mellékvesekéreg ACTH-érzékenységét.<sup>34</sup> Az óra zavara esetén megszűnik a kortikoszteroidok diurnális ritmusa, és a mellékvesekéreg képtelenné válik arra, hogy ACTH hatására megfelelő mennyiségű kortikoszteroidot képezzen. Mindezek befolyásolják a stresszválasz kialakulását is. A mellékvesekéregre szelektív Arntl –/– géniűtött egerekben akut stressz hatására elmarad a jellemző magatartási válaszreakció, kevésbé emelkedik a kortikoszteroidok plazmaszintje, és az egerekben a krónikus stressz okozta viselkedési változások sem alakulnak ki.<sup>22</sup> A perifériás cirkadián óra az ACTH-tól függetlenül, közvetlenül is képes befolyásolni a kortikoszteroidok termelését. A kortikoszteroidszintézis mértékének meghatározó lépése a koleszterin mitokondriumba történő felvétele, melyet a StAR transzportfehérje végez. A *StAR* gén többek között a cirkadián óra szabályozása alatt is áll, és expressziója cirkadián ingadozást mutat.<sup>42</sup> Bár microarray vizsgálatok nem erősítették meg a *StAR* ritmikus expresszióját, a kortikoszteroid-szintézisben részt vevő számos egyéb gén expressziójának napszaki ingadozását igazolták.

A cirkadián óra működésének zavara a mineralokortikoid-elválasztást is befolyásolja. A *Cry1/Cry2*

gének párhuzamos kiütése egerekben a plazma aldosteronkoncentrációjának emelkedését okozta, ami együtt járt a plazma reninaktivitásának csökkenésével. A génmódosított egerek átlagos vérnyomása alap körülmények között nem mutatott eltérést, de megszűnt a vérnyomás napszaki változékonysága. Nagy sótartalmú diéta hatására azonban a mutáns egyedekben rövid időn belül aldosteronfüggő magas vérnyomás alakult ki.<sup>9</sup>

### Endokrin hasnyálmirigy

A cirkadián ritmus felborulása emberben gyakran vezet anyagcserezavarhoz és cukorbetegség megjelenéséhez. Egyéb tényezők mellett a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben található cirkadián óra is felelős lehet a megfelelő inzulinválasztásért és glükózhomeosztázisért.<sup>38</sup> 2-es típusú diabeteses betegek szigetsejtjeiben a *PER2*, *PER3* és *CRY2* gének expressziója szignifikánsan alacsonyabb az egészséges egyénekhez képest, és összefüggést mutat a sejtek inzulintartalmával, valamint a glikozilált hemoglobin koncentrációjával.<sup>43</sup> A *Bmall* gén kiütésével megzavart cirkadián ritmusú egerekben  $\beta$ -sejt-diszfunkció és cukorbetegség alakul ki.<sup>20, 24</sup> A cirkadián óra  $\beta$ -sejtekre szelektív zavarát kiváltó kísérletek is azt igazolták, hogy az endokrin szigetsejtekben expresszálódó perifériás cirkadián óra működésének zavara felelős a glükózhomeosztázis megváltozásáért.<sup>21, 38</sup> Ezek az egerek normális testsúllyal, étvágygal és energiateljesítéssel rendelkeztek. A *Bmall* gén szövetspecifikus kiütésével azonban a sejtek nem voltak képesek glükóz hatására a megfelelő mennyiségű inzulin szekréciójára. Ezen kívül a  $\beta$ -sejtekben reaktív oxigénszármazékok halmozódtak fel a sejtek károsodott antioxidáns védekezésének következményeként.<sup>21</sup> A *RevErb $\alpha$*  (*NR1D1*) a perifériás cirkadián óra része, ugyanakkor nukleáris receptorként fontos szerepet tölt be a sejtek metabolizmusában.<sup>52</sup> A *RevErb $\alpha$*  silencer RNS-ekkel (siRNA) történő csendesítésével a  $\beta$ -sejtek inzulinexpressziója és -tartalma változatlan maradt, ugyanakkor glükóz hatására csökkent inzulinszekréciót figyeltek meg. A folyamat hátterében az exocitózisért felelős gének expressziójának csökkenését mutatták ki. Megfigyelték, hogy magas zsírtartalmú diéta hatására a *RevErb $\alpha$*  expressziós mintázata megváltozik, így elképzelhető, hogy az elhízás az előbbi mechanizmus alapján is kiválthatja az inzulinszekréció zavarát.<sup>48</sup>

A nikotinsav-amid- (NAD-) bioszintézis meghatározó enzime, a NAMPT és a NAD-dependens deacetyláz SIRT1 enzim működését a cirkadián óra is szabályozza. Ezek az enzimek számos metabolikus folyamatban érintettek; szerepüket a glükoneogenezisben, valamint a glükózfüggő inzulinválasztásban is kimutatták.<sup>26</sup> A sejtek NAD-ellátottsága nemcsak a sejtek anyagcsere-folyamatait határozza meg, hanem képes a cirkadián óra befolyásolására is. Mindez további fontos kapcsolatot jelenthet a cirkadián óra és a metabolikus funkciók között.

### Zsírszövet

Több állatfajban igazolták, hogy a fény-sötétség hossza hatással van a testsúlygyarapodásra, a lipidszintézist elősegítő enzimek működésére, valamint az energia-háztartásra.<sup>4</sup> Elhízás során a zsírsejt mennyisége megnövekedik, és ez metabolikus változásokat is okoz. A visceralis zsírsejt tömege szoros összefüggést mutat a metabolikus szindróma és kardiovaszkuláris betegségek megjelenésével. Több bizonyíték utal arra, hogy a cirkadián óra befolyásolhatja a zsírsejtek keletkezését és a visceralis-subcutan zsírsejt megoszlását.<sup>26</sup> Egerekben a *Bmall* gén kiütésével az embrionális fibroblastsejtek nem képesek zsírsejteké differenciálódni. Ugyanakkor, ha a sejtekbe visszajuttatták a *Bmall* gént, a differenciálódás folyamata újra elindult.<sup>41</sup> A fehér és barna zsírsejtben is kimutatták a perifériás cirkadián óra jelenlétét, amely számos gén periodikus expresszióját szabályozza.<sup>55</sup> Érdekes jelenség, hogy a visceralis zsírsejtben a subcutan zsírsejthez képest ellentétes ritmusú a peroxiszóma-proliferátor receptor gamma (*PPAR $\gamma$* ) és a 11- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (*HSD11B1*) expressziója, így a cirkadián óra működése régióként különbözhet.<sup>13</sup> Kimutatták, hogy a *RevErb $\alpha$*  a *PPAR $\gamma$* -val kölcsönhatásban fontos szerepet játszik a zsírsejt-differenciálódás szabályozásában.<sup>11</sup> A 11 $\beta$ -HSD1 enzim a sejten belül a kortizon kortizollá alakításával befolyásolhatja a lokális kortikoszteroidszintet; az enzim megváltozott aktivitása gyakran mutatható ki metabolikus betegségekben. Extrém mértékben elhízott betegek visceralis és subcutan zsírsejtében egyes óra gének expressziós szintje összefüggést mutat a derékbősséggel és a BMI-vel.<sup>26</sup>

A zsírsejtek az egész szervezet energia-háztartását befolyásoló számos hormonális hatású vegyületet, úgynevezett adipokinetet termelnek. Közülük a szinte kizárólag zsírsejtben képződő leptin szerepe gyakran merült fel az éhségérzet és az alapanyagcsere szabályozásában. Az SCN eltávolításával megzavart cirkadián órájú kísérleti állatokban megszűnik a leptin napszaki ritmusa. Elhízottakban a leptin szintje kisebb amplitúdójú diurnális ingadozást mutat. Egészségesekben az alvásmegvonás is hasonló változásokat okoz.<sup>4</sup> A pancreas  $\beta$ -sejtjeiben kimutatták, hogy a leptin szabályozza a nukleáris receptor *RevErb $\alpha$*  expresszióját, így az elhízás a  $\beta$ -sejt perifériás cirkadián órájának módosításán keresztül is befolyásolhatja az inzulinszekréciót.<sup>48</sup>

### Máj

A máj központi szerepet játszik a glükóz- és lipidhomeosztázis fenntartásában. Más szövetekhez hasonlóan a cirkadián óra a májban is számos gén szövetspecifikus periodikus expresszióját szabályozza.<sup>44, 49</sup> Ezek között a glikolízisben, a lipidmetabolizmusban, a sejtsztruktúra fenntartásában és a vezikuláris transzportban szerepet játszó gének is megtalálhatók.<sup>2</sup> Az SCN

eltávolításával számos gén veszíti el cirkadián expresszióját a májban.<sup>2, 37</sup> Glükokortikoidok szinkronizáló hatására azonban ezekben az állatokban a máj transzkriptom közel 60%-a újra cirkadián ritmust mutat.<sup>37</sup> Mellékvesekéreg-eltávolított egerekkel végzett kísérletek alapján úgy tűnik, hogy a májban bizonyos gének cirkadián ritmusához elengedhetetlen a glükokortikoidok jelenléte.<sup>32</sup>

Egerekben a *Bmal1* gén májra szelektív kiütésével már rövid éhezés alatt is hypoglykaemia alakult ki, amelynek hátterében a glükózhomeosztázist szabályozó gének megváltozott expressziója állt. Ezekben az állatokban a glükóz bolusban történő adását követően a vércukorszint magasabb, ráadásul lassabban tér vissza a fiziológiai szintre, mint a kontroll egerekben.<sup>18</sup> Mindez a máj megváltozott inzulinérzékenységével hozható összefüggésbe. Kimutatták, hogy a Clock/*Bmal1* heterodimer a *SIRT1* gén expressziójának szabályozásán keresztül befolyásolhatja a máj inzulinérzékenységét.<sup>54</sup>

Mindezeket túl állatkísérletek során megfigyelték, hogy 2-es típusú cukorbetegségben és magas zsírtartalmú diéta hatására megváltozik az óra gének működése.<sup>26</sup>

A lipidanyagcserében részt vevő fehérjék közül több fehérje mutat cirkadián mintázatot. Az epesav- és az apolipoprotein-szintézis szabályozásában is igazolható az óra gének szerepe.<sup>26</sup> A nukleáris receptor Rev-erba hiánya esetén a májsejtek nem képesek elegendő mennyiségű epesavat kiválasztani.<sup>10</sup> A Rev-erba az epesavszintézist végző koleszterin-7 $\alpha$ -hidroxiláz (CYP7A1) és a sterol regulatory element binding protein (SREBP) szabályozásán keresztül is befolyásolja a koleszterin- és lipidanyagcserét.<sup>25</sup>

## Következtetések

A közelmúltban számos kutatás igazolta a perifériás cirkadián órák fontos, szövetspecifikus szabályozó sze-

1. táblázat. A perifériás cirkadián óra működészavarának következményei az egyes szervekben

Referencia	Megváltoztatott óra gén	Tulajdonságok
<b>Mellékvese</b>		
Oster et al. <sup>34</sup>	Per2 <sup>-/-</sup> Cry1 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megváltozott ACTH-érzékenység</li> <li>• Kortizol ritmusa megszünt</li> </ul>
Leliavski et al. <sup>22</sup>	Bmal1 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elégtelen stresszválasz</li> <li>• Kortizol ritmusa megszünt</li> </ul>
Son et al. <sup>42</sup>	Per1 <sup>-/-</sup> Per2 <sup>-/-</sup> és Cry1 <sup>-/-</sup> Cry2 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• StAR ritmikus expressziója eltűnt</li> <li>• Kortizol ritmusa megszünt</li> </ul>
Doi et al. <sup>9</sup>	Cry1 <sup>-/-</sup> Cry2 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emelkedett plazmaaldoszteron-koncentráció</li> <li>• Sóbevitel-dependens magas vérnyomás</li> </ul>
<b>Hasnyálmirigy <math>\beta</math>-sejtek</b>		
Sadacca et al. <sup>38</sup>	Bmal1 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Változatlan étvágy és testsúly mellett glükózintolerancia</li> <li>• Elégtelen inzulinszekréció</li> </ul>
Lee et al. <sup>20</sup>	Bmal1 siRNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glükóz hatására elégtelen inzulinszekréció</li> <li>• ROS felhalmozódás</li> </ul>
Vieira et al. <sup>48</sup>	RevErb $\alpha$ siRNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elégtelen inzulinszekréció</li> <li>• Gátolt <math>\beta</math>-sejt-proliferáció</li> </ul>
<b>Zsírszövet</b>		
Shimba et al. <sup>41</sup>	Bmal1 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblastsejtek nem voltak képesek zsírsejteké differenciálódni</li> </ul>
Fontaine et al. <sup>11</sup>	RevErb $\alpha$ fokozott expresszió	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPAR<math>\gamma</math>-val kölcsönhatásban zsírsejtdifferenciáció szabályozása</li> </ul>
<b>Máj</b>		
Lamia et al. <sup>18</sup>	Bmal1 <sup>-/-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éhezési hypoglykaemia</li> <li>• Megváltozott glükózhomeosztázis</li> </ul>
Zhou et al. <sup>54</sup>	Clock és Bmal1 siRNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkent inzulinérzékenység a májsejtekben</li> </ul>
Duez et al. <sup>10</sup>	RevErb $\alpha$ KO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkent epesavszintézis</li> </ul>
Le Martelot et al. <sup>25</sup>	RevErb $\alpha$ KO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megváltozott koleszterinmetabolizmus</li> <li>• Csökkent epesav-termelődés</li> </ul>

repét (1. táblázat). A gének expressziójának megfelelő időzítése elengedhetetlen a szervezet homeosztázisának fenntartásához és az egyes szervek összehangolt működéséhez. Egyre több ismeret tárul fel arról, hogy a természetes cirkadián ritmus megváltozása a rendszertelen étkezés és a nem megfelelő mennyiségű és minőségű alvás következtében betegségek kifejlődéséhez vezet. A perifériás cirkadián órák működészavara magyarázatot adhat a betegségek hátterében zajló molekuláris folyamatokra. Az óra gének szerepének egyre pontosabb megértése a közeljövőben a perifériás órákat célzó gyógyszerek kifejlesztésével új támadáspontot tárhat fel számos betegség kezeléséhez.

## Irodalom

- Ajabnoor GM, Bahijri S, Borai A, Abdulkhalig AA, Al-Aama JY, Chrousos GP: Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. *PLoS One* 2014; **9**: e96500.
- Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, Clayton JD, King VM, Smith AG, Gant TW, Hastings MH, Kyriacou CP: Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*.2002; **12**: 540–550.
- Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP: Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**: 175–180.
- Bray MS, Young ME: Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev* 2007; **8**: 169–181.
- Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A: Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; **11**: 1535–1544.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U: The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 2010; **72**: 517–549.
- Dickmeis T: Glucocorticoids and the circadian clock: *J Endocrinol* 2009; **200**: 3–22.
- Dickmeis T, Foulkes NS: Glucocorticoids and circadian clock control of cell proliferation: At the interface between three dynamic systems. *Mol Cell Endocrinol* 2011; **331**: 11–22.
- Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nat Med* 2010; **16**: 67–74.
- Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, Derudas B, Bauge E, Havinga R, Bloks VW, Wolters H, van der Sluijs FH, Vennström B, Kuipers F, Staels B: Regulation of Bile Acid Synthesis by the Nuclear Receptor Rev-erbalpha. *Gastroenterology* 2008; **135**: 689–698.
- Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, Soncin F, Mandrup S, Fruchart J-C, Fruchart-Najib J, Staels B: The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; **278**: 37672–37680.
- Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL: Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; **296**: E888–897.
- Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Herández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, Garaulet M: Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**: 1481–1485.
- Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H: Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; **2**: 297–307.
- Kalsbeek a, van der Spek R, Lei J, Ender E, Buijs RM, Fliers E: Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; **349**: 20–29.
- Ko CH, Takahashi JS: Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; **15** Spec No: R271–277.
- Konopka RJ, Benzer S: Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci* 1971; **68**: 2112–2116.
- Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ: Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 15172–15177.
- Lee C, Etchegaray J, Cagampang FRA, Loudon ASI, Reppert SM: Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. *Cell* 2001; **107**: 855–867.
- Lee J, Kim M-S, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yehchoor VK: Loss of *Bmal1* leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in  $\beta$ -cells. *Islets* 2011; **3**: 381–388.
- Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, Nelson DL, Ma K, Moore DD, Yehchoor VK: *Bmal1* and  $\beta$ -cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced  $\beta$ -cell failure in mice. *Mol Cell Biol* 2013; **33**: 2327–2338.
- Leliavski A, Shostak A, Husse J, Oster H: Impaired glucocorticoid production and response to stress in *Arntl*-deficient male mice. *Endocrinology* 2014; **155**: 133–142.
- Lemos DR, Downs JL, Urbanski HF: Twenty-four-hour rhythmic gene expression in the rhesus macaque adrenal gland. *Mol Endocrinol* 2006; **20**: 1164–1176.
- Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J: Disruption of the clock components *CLOCK* and *BMAL1* leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010; **466**: 627–631.
- Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, Moschetta A, Schibler U: REV-ERBalpha participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol* 2009; **7**: e1000181.
- Maury E, Ramsey KM, Bass J: Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010; **106**: 447–462.
- Meier AH: Daily variation in concentration of plasma corticosteroid in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1976; **98**: 1475–1479.
- Mendoza J: Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol*. 2007; **19**: 127–137.

29. **Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS:** Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012; **35:** 445–462.
30. **Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, Lo JCY, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk D-J:** Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; **110:** E1132–1141.
31. **Nagoshi E, Saini C, Bauer C, Laroche T, Naef F, Schibler U:** Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. *Cell* 2004; **119:** 693–705.
32. **Oishi K, Amagai N, Shirai H, Kadota K, Ohkura N, Ishida N:** Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver. *DNA Res* 2005; **12:** 191–202.
33. **Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G:** Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms* 2006; **21:** 350–361.
34. **Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, Hoffmann MW, Eichele G:** The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006; **4:** 163–173.
35. **Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB:** Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011; **8:** e1001141.
36. **Pittendrigh CS:** TEMPORAL ORGANIZATION: Reflections of a Darwinian Clock-Watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; **55:** 17–54.
37. **Reddy AB, Maywood ES, Karp N a, King VM, Inoue Y, Gonzalez FJ, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH:** Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology* 2007; **45:** 1478–1488.
38. **Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ:** An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011; **54:** 120–124.
39. **Scheer FA, Buijs RM:** Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 3395–3398.
40. **Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA:** Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; **106:** 4453–4458.
41. **Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, Wada T, Aoyagi T, Tezuka M:** Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102:** 12071–12076.
42. **Son GH, Chung S, Choe HK, Kim H-D, Baik S-M, Lee H, Lee H-W, Choi S, Sun W, Kim H, Cho S, Lee KH, Kim K:** Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105:** 20970–20975.
43. **Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, Malmgren S, Dekker-Nitert M, Ling C, Mulder H:** Regulation of core clock genes in human islets. *Metabolism* 2012; **61:** 978–985.
44. **Storch K-F, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ:** Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; **417:** 78–83.
45. **Tahara Y, Kuroda H, Saito K, Nakajima Y, Kubo Y, Ohnishi N, Seo Y, Otsuka M, Fuse Y, Ohura Y, Komatsu T, Moriya Y, Okada S, Furutani N, Hirao A, Horikawa K, Kudo T, Shibata S:** In vivo monitoring of peripheral circadian clocks in the mouse. *Curr Biol* 2012; **22:** 1029–1034.
46. **Tonsfeldt KJ, Chappell PE:** Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; **349:** 3–12.
47. **Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Ebensperger R, Méndez N, Campino C, Richter HG, Valenzuela GJ, Serón-Ferré M:** Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 2008; **70:** 93–100.
48. **Vieira E, Marroquí L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I:** The clock gene *Rev-erba* regulates pancreatic  $\beta$ -cell function: modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology* 2012; **153:** 592–601.
49. **Vollmers C, Schmitz RJ, Nathanson J, Yeo G, Ecker JR, Panda S:** Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome. *Cell Metab* 2012; **16:** 833–845.
50. **Watts AG, Tanimura S, Sanchez-Watts G:** Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin gene transcription in the hypothalamic paraventricular nucleus of unstressed rats: daily rhythms and their interactions with corticosterone. *Endocrinology* 2004; **145:** 529–540.
51. **Welsh DK, Yoo S-H, Liu AC, Takahashi JS, Kay SA:** Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol* 2004; **14:** 2289–2295.
52. **Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM:** Nuclear Receptor Expression Links the Circadian Clock to Metabolism. *Cell* 2006; **126:** 801–810.
53. **Yoo S-H, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Siepkas SM, Hong H-K, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS:** PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101:** 5339–5346.
54. **Zhou B, Zhang Y, Zhang F, Xia Y, Liu J, Huang R, Wang Y, Hu Y, Wu J, Dai C, Wang H, Tu Y, Peng X, Wang Y, Zhai Q:** CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology* 2014; **59:** 2196–2206.
55. **Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, Wu X, Goh BC, Mynatt RL, Gimble JM:** Characterization of Peripheral Circadian Clocks in Adipose Tissues. *Diabetes* 2006; **55:** 962–970.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila  
 Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Kutatócsoport  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 Tel: +36 1 266-0926, fax: +36 1 266-0816  
 e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu