

VNITŘNÍ ČASOVÝ SYSTÉM

prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc., PharmDr. Alena Sumová, CSc.

Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

Cirkadiánní systém dává organismu vnitřní denní program a může plnit i funkci kalendáře. Je to systém integrující: zahrnuje centrální hodiny, které koordinují a synchronizují oscilace v periferních orgánech. Současně se cirkadiánní systém vztahuje ke svému okolí, neboť je periodicky seřizován vnějšími podněty, zejména světelnými. Nauka o čase v biologii, zabývající se převážně cirkadiánní rytmitou, neboli tzv. chronobiologie zasahuje do četných odvětví teoretické medicíny, jako je fyziologie, biochemie, molekulární biologie, neurobiologie. Zasahuje však i do klinických oborů – vnitřního lékařství a endokrinologie, pracovního lékařství, neurologie, psychiatrie, onkologie apod. Zasahuje téměř všude. Je proto nutné jí věnovat pozornost a porozumět jí. A zasahuje i nás. Vede nás k uvědomění si toho, že je nutné zachovávat pravidelný denní řád, abychom úkony během dne vykonávali v době, kdy je na to náš organismus připraven, a nebyly nám tak zátěží.

Klíčová slova: cirkadiánní systém, biologické hodiny, SCN, periferní oscilátory, hodinové geny, melatonin, poruchy cirkadiánního systému.

THE ENDOGENOUS TIME KEEPING SYSTEM

The circadian system provides an endogenous daily programme for the entire organism and may fulfil even the role of a calendar. It is an integrating system: it encompasses a central clock and clocks in peripheral organs which are coordinated and synchronized by the central clock. At the same time the circadian system depends on its environment and is periodically entrained by surrounding stimuli, mostly by photic ones.

The discipline which studies the role of time in biology, the so called chronobiology, covers mostly the circadian rhythmicity and affects many branches of theoretical medicine like physiology, biochemistry, molecular biology, neurobiology. It intervenes, however, also in clinical disciplines-internal medicine, endocrinology, occupational medicine, neurology, psychiatry, oncology, etc. It affects almost everything. Therefore, it is necessary to pay attention to it and to understand it. Chronobiology affects even each of us in our ordinary life. Its understanding leads us to awareness of the necessity to keep a regular daily schedule in order to perform our everyday tasks at the appropriate time for them so that they could not stress us.

Key words: circadian system, biological clock, SCN, peripheral clocks, clock genes, melatonin, circadian disorders.

Psychiat. pro Praxi 2008; 9(5): 224–227

Cirkadiánní rytmy

Všechny dosud studované živé organismy vykazují denní rytmy ve stovkách dějů probíhajících na úrovni organismální, tkáňové, buněčné i molekulární. Člověk vykazuje významné rytmy např. ve spánku a bdění, v tělesné teplotě, v psychologickém a fyzickém výkonu, v tvorbě a uvolňování četných hormonů např. melatoninu z epifyzy či kortizolu z kůry nadledvinek, v metabolické aktivitě, ve složení tělních tekutin, v aktivitě četných enzymů, v zapínání a vypínání stovek genů apod. (3). Rytmy přetrvávají i tehdy, žijí-li organismy ve stálém, neperiodickém prostředí bez vědomí o vnějším čase, např. člověk v jeskyni či v izolovaném bunkru. Jsou organismu vrozené. V neperiodickém prostředí vykazují periodu Tau blížící se, ale nerovnající se přesně 24 hodinám, běží tedy volně časem. Nazývají se proto rytmy cirkadiánní, z latinského circa – zhruba a diem – den. Tau je charakteristická pro různé živočišné druhy. U člověka trvá v průměru 24,2 hodiny, ale může se pohybovat v rozmezí 23,3–25,0 hodiny (2). Více než 90 % lidí vykazuje Tau delší než 24 hodin.

Za normálních okolností jsou cirkadiánní rytmy synchronizovány s vnějším 24hodinovým dnem. Vnější synchronizátor „strhává“ vnitřní periodu Tau na periodu vnějšího synchronizátoru T tak, aby $Tau^* = T$. Nejdůležitějším synchronizátorem je pravi-

delné střídání světlé a tmavé periody dne, zejména světla část dne. Osvětlení zvečera a v první polovině subjektivní noci cirkadiánní rytmy zpožďuje, osvětlení ve druhé polovině noci a zrána působí jejich předběhnutí; osvětlení během dne fázi rytmů nemění (2). Polovina subjektivní noci člověka nastává v době jeho teplotního minima okolo třetí hodiny ránní. Pro člověka, jehož Tau je zpravidla delší než 24 hodin, je podstatné ranní osvětlení, které svým předběhajícím účinkem vyrovnává zpožďující se tendenci cirkadiánních rytmů. Cirkadiánní rytmy člověka mohou být příležitostně seřizovány i jinými než světelnými podněty, např. melatoninem.

Biologické hodiny v mozku

Biologické hodiny řídící cirkadiánní rytmy se nacházejí v párovém orgánu ve středním hypothalamu, v tzv. suprachiasmatických jádrech (SCN; z angl. suprachiasmatic nuclei), uložených po obou stranách třetí mozkové komory v těsné blízkosti optického chiasmatu (10). Vykazují robustní cirkadiánní rytmy v elektrické a metabolické aktivitě, v expresi okamžitých raných genů a hodinových genů, v tvorbě peptidů, např. arginin vasopresinu (AVP), a ve fotosenzitivě (4, 6, 10). Jednotlivé neurony SCN jsou samy oscilátory s periodami blížícími se 24 hodinám. Funkčně i morfologicky lze SCN dělit na část

dorzomediální (dm), tzv. skořápku, a ventrolaterální (vl), tzv. kůru (11). Dm SCN je zřejmě pravým sídlem cirkadiánní rytmicity, zatímco vl SCN přijímá spíše informaci o osvětlení. K fotosenzitivní odpovědi ve vl SCN dochází pouze během subjektivní noci jedince.

Světlo působí na SCN nepřímou přes sítnici oka. Ke světelné synchronizaci dochází překvapivě i u myši s degenerovanou sítnicí, které postrádají světločivé tyčinky a čípky, a i u některých nevidomých, kteří nevnímají světlo vědomě (3). Savci mají, kromě prostorového vidění zprostředkovaného tyčinkami a čípkami, i vidění „cirkadiánní“. Zprostředkovávají je některé gangliové buňky ve vnitřní vrstvě sítnice (1–2 %), které obsahují fotopigment melanopsin a jsou světločivé. Signál z těchto melanopsin obsahujících gangliových buněk je veden přímo k hodinám v SCN tzv. retinohypothalamickým traktem (RHT) a dále i do jiných blíže neurčených míst v mozku, kde by mohl ovlivňovat náladu či imunitní systém. Synchronizující systém je zřejmě redundantní. Pouze jsou-li vyraženy všechny tři druhy světločivých buněk v retině, tj. tyčinky, čípky i melanopsin obsahující gangliové buňky, stávají se hodiny v SCN nesynchronizovatelné světlem a běží volně časem. Při osvětlení v noci se z koncových zakončení RHT v SCN uvolňuje glutamát, který spustí kaskádu signálních dějů (7, 13).

Cirkadiánní hodiny u denních živočichů jsou nejčastěji synchronizovány celou světlou částí dne, tzv. fotoperiodou. Fotoperioda se v průběhu roku mění, a rytmicitu i funkční stav hodin v SCN tak mohou být modulovány roční dobou. Cirkadiánní hodiny pak slouží nejen jako denní časový program, ale i jako kalendář (15). I cirkadiánní rytmy člověka jsou modulovány vnější přirozenou fotoperiodou, pokud se jí člověk vystavuje.

Molekulární podstata cirkadiánní rytmicity

V posledním desetiletí byly izolovány hlavní hodinové geny savců, které jsou zodpovědné za cirkadiánní rytmicitu: Clock, Bmal1, Per1, Per2, Cry1, Cry2, Kasein kináza1 epsilon (CK1 epsilon), Rev-erb alfa a Rore (4, 6). Transkripty a proteiny produkované těmito geny tvoří negativní a pozitivní zpětnovazební transkripčně-translační smyčky, které jsou podstatou cirkadiánních rytmů. Transkripty i produkty hodinových genů, s výjimkou Clock a CK1 epsilon, vykazují v SCN samy cirkadiánní rytmy. Kromě hodinových genů existují stovky genů, jejichž exprese je hodinami řízena. Transkripty a produkty těchto genů však tvoří zpětnovazební smyčky. Geny kontrolované hodinami obsahují ve svých promotorech motiv, na který se mohou vázat produkty hodinových genů jako transkripční faktory.

Dle chování se lidé dělí na různé chronotypy (z řeckého chronos = čas), tj. na „skřivánky“, kteří brzy vstávají a brzy uléhají, na „sovy“, které si posouvají den do noci, a na další chronotypy pohybující se mezi nimi. Chronotyp může být dán geneticky (6). U „skřivánčí“ rodiny, jejíž členové měli spánek, tvorbu melatoninu v epifyze i teplotní minimum posunuté o čtyři hodiny dopředu vzhledem k normální populaci, byla nalezena jednobodová mutace v genu Per2, která vedla ke zkrácení celého cirkadiánního cyklu (18).

Světelný podnět v době subjektivní noci aktivuje expresi Per1 a Per2. Předpokládá se, že exprese Per po osvětlení v noci je součástí seřizování hodin v SCN ve smyslu zpoždění či předběhnutí (7).

Periferní oscilátory

Expresí hodinových genů osciluje nejen v centrálních hodinách v SCN, ale i v periferních orgánech, např. v játrech, srdci, plicích, v kosterním svalstvu, v ledvinách (6, 17). Molekulový mechanismus podmiňující cirkadiánní rytmicitu je tedy přítomen stejně tak v periferních orgánech jako v SCN. Analýza transkriptomu jednotlivých orgánů v různé denní dobu pomocí mikročipů ukazuje, že kromě hodinových genů jsou v tkáních cyklicky zapínány a vypínány i geny účastníci se buněčného dělení, programované smrti buněk či apoptózy a pak další

geny specifické pro funkci toho kterého orgánu (17). V játrech jsou to např. geny zapojené do klíčových metabolických cest. Až 10% všech genů v tkáních může být takto pod cirkadiánní kontrolou. SCN jako centrální hodiny jsou však nutné pro synchronizaci hodin v periferních tkáních k jednotnému času i pro synchronizaci oscilujících buněk v těchto tkáních.

Eferentní projekce z SCN směřují převážně k neuronům ve středním hypothalamu, který SCN obklopuje, zejména do oblastí s převažujícím množstvím interneuronů (9). Aktivita těchto preautonomních a neuroendokrinních cílových neuronů je kontrolována různě časovanými vlnami uvolňování vasopresinu, GABA a glutamátu ze zakončení v SCN. Neurony v SCN mohou být specializované pro tu kterou konečnou cílovou tkáň, jako je epifyza, játra či kůra nadledvinek. Cirkadiánní rytmy v periferních orgánech jsou nepřímo synchronizovatelné světelnými podněty prostřednictvím SCN (17). Mohou však být seřizovatelné i přímo, a to např. omezeným příjmem potravy. Omezením příjmu potravy pouze na určitou atypickou dobu tak může dojít k desynchronizaci rytmů v hodinách centrálních a periferních. Tato desynchronizace by mohla být příčinou i některých psychosomatických poruch (16). Kromě příjmu potravy mohou být periferní hodiny seřizovány také agonistami glukokortikoidových receptorů dexametasonem. Vzhledem k tomu, že sérové glukokortikoidy vykazují robustní rytmus, mohly by hrát úlohu i v synchronizaci periferních oscilátorů.

Melatonin a časový systém

Důležitou úlohu v časovém systému savců, a tudíž i člověka hraje hormon melatonin (1). Melatonin je chemicky 5-methoxy-N-acetyltryptamin. Tvoří se v epifyze acylací serotoninu na N-acetylserotonin (NAS) enzymem arylalkylamin-N-acetyltransferázou (AA-NAT) a následnou metylací NAS na melatonin. Aktivita AA-NAT vykazuje význačný cirkadiánní rytmus, s nočními hodnotami až stonásobně vyššími, než jsou hodnoty denní. Rytmus v AA-NAT tak pohání rytmus v tvorbě a koncentraci melatoninu. Přes den je melatonin v plazmě prakticky nedetekovatelný, v noci je jeho hladina vysoká. Doba večerního nárůstu melatoninu je považována za počátek a doba ranního poklesu za konec subjektivní noci jedince. Rytmus v AA-NAT, a tedy i v tvorbě melatoninu, je řízen z SCN. S prodloužováním délky dne zraje se délka melatoninového signálu u savců zkracuje, se zkracováním dne na podzim se délka signálu prodlužuje (8). Signál melatoninu tak slouží nejen jako ukazatel vnitřního času, ale i jako kalendář. U člověka se mění délka signálu melatoninu v závislosti na roční době pouze tehdy, je-li skutečně vystaven vnějšímu, nikoliv však umělému osvětlení od východu do západu slunce.

Melatonin je vychytáván specifickými receptory MT1 a MT2. Receptory jsou citlivé již ke 50–300 pM koncentraci melatoninu. Jsou lokalizovány přímo v SCN a dále v hippocampu, v pars tuberalis hypofýzy, v retině, arteriích, adipocytech atd. Melatonin, jeli podán ve vhodnou dobu, může nastavovat hodiny v SCN, posilovat časový systém, zkracovat dobu latence před usnutím a zlepšovat kvalitu spánku zřejmě spřahováním subpopulací oscilujících buněk v SCN. Melatonin též může roztahovat cévy na končetinách, potlačovat invazivnost nádorových buněk mamy a ve vysokých dávkách může sloužit i jako vychytávač volných radikálů.

Časový systém a tělesné funkce

Cirkadiánní systém zasahuje v různé míře do všech funkcí a systémů, jako je např. systém kardiovaskulární, neuroendokrinní či gastrointestinální. Pro příklad jsou uvedeny tři z těchto propojení.

Cirkadiánní systém a spánek

Cyklus spánků-bdění je regulován interakcí mezi cirkadiánním a homeostatickým procesem (5). Během dne převládá u člověka cirkadiánní tlak na bdění, který potlačuje homeostatický nárůst potřeby spánku daný délkou intervalu od probuzení. Obdobně konsolidovaný noční spánek je výsledkem cirkadiánního tlaku na spánek během subjektivní noci a snižujícího se homeostatického tlaku v úměře k délce spánku. Cirkadiánní regulace spánku je zprostředkována multisynaptickými projekcemi z SCN přes subparaventriculární zónu hypothalamu a dorsomedianální hypothalamické jádro do oblastí mozku, které se účastní regulace spánku-bdění, tvorby a uvolňování hormonů i příjmu potravy. Tato vícestupňová regulace cirkadiánního chování v hypothalamu umožňuje integraci podnětů z okolí, které modulují spánek-bdění.

Hodiny cirkadiánní a hodiny buněčného dělení

Některé geny savců, které se účastní buněčného dělení, jsou pod kontrolou proteinových produktů hodinových genů. Je to např. gen Wee1, jehož produkt ovládá kontrolní bod pro vstup do mitózy. Expresí Wee1 je pod pozitivní cirkadiánní kontrolou produktů hodinových genů Bmal1 a Clock a negativní kontrolou produktů genů Cry1,2 a Per 1,2 (14). Jiným příkladem je gen Per2, jehož proteinový produkt zprostředkovává útlum exprese onkogenu c-Myc, který hraje důležitou úlohu v proliferaci tkání (4, 6).

Cirkadiánní systém a metabolický stav

Cirkadiánní hodiny hrají důležitou úlohu i v procesech kontrolujících energetickou homeostázu savců, jako je metabolismus glukózy, lipidů či oxi-

dativní metabolismus v mitochondriích. SCN v době probuzení zajišťuje nejen citlivost k inzulinu a následně vychytávání glukózy svailem, ale současně i produkci glukózy v játrech a tím i dostatečný přísun tohoto energetického zdroje (9). Endogenní cirkadiánní rytmy v koncentraci glukózy, inzulinu a leptinu v lidské plazmě vrcholí právě okolo doby probouzení. Jedním z faktorů, který propojuje cirkadiánní hodiny s energetickým metabolismem, je transkripční koaktivátor PGC-1 alfa, který reguluje energetický metabolismus, je rytmicky exprimován v játrech a kosterním svalu a stimuluje expresi hodinových genů, jmenovitě Bmal1 a Rev-erb alfa (12).

Nejen cirkadiánní systém ovlivňuje metabolismus, ale naopak i metabolický stav buněk v periferních orgánech může modulovat hodinový mechanismus, např. redox stav nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) kofaktorů (17). Tato skutečnost může přispívat k seřizování periferních hodin příjmem potravy.

Poruchy cirkadiánního systému a jejich důsledky

Důsledky poruch cirkadiánního systému se postupně odкрývají tak, jak se odkrývá komplexnost celého systému. Cirkadiánní systém některých jedinců může volně běžet časem s vlastní vnitřní periodou. Setkáváme se s tím zejména u nevidomých, kteří ztratili možnost světelné synchronizace (2, 3). Nevidomé osoby je možné synchronizovat s vnějším dnem pravidelným podáváním melatoninu jednou za 24 hodin v době začátku jejich subjektivní noci. Volný běh vnitřních hodin mohou vykazovat i pracovníci ve směnném provozu či lidé s nedostatečně strukturovaným a pravidelným denním řádem. Léčbou je dodržování životosprávy se světlem během dne a tmou v noci. Poruchou je i abnormální nastavení fáze vnitřních hodin vzhledem k vnějšímu dni. Vyznačují se tím jedinci trpící syndromem zpožděného spánku (DSPS, z angl. delayed sleep phase syndrome) či předčasného spánku (ASPS, z angl. advanced sleep phase syndrome). V prvním případě je vhodnou te-

rapii osvětlování intenzivním světlem zrána, aby se cirkadiánní hodiny postižených subjektů předběhly, ve druhém případě osvětlení zvečera, aby se naopak hodiny zpzdily.

Fáze cirkadiánních hodin bývá také špatně nastavená vzhledem k okolnímu času po přeletech přes více časových pásem: vnitřní hodiny se přizpůsobují novému času jen pomalu. Tato vnitřní prodleva za dobou doletu bývá anglicky označována jako jet lag, tj. prodleva za tryskovým letadlem. Vystavení se intenzivnímu osvětlení v první polovině subjektivní noci urychluje přizpůsobení se při letech na západ, kdy se vnitřní hodiny musí zpzdít, vystavení osvětlení ve druhé polovině subjektivní noci urychluje naopak přizpůsobení se při letech na východ, kdy se hodiny musí předběhnout. Ve druhém případě napomáhá přizpůsobení se i podávání melatoninu na počátku noci.

K poruchám zaviněným nedostatečnou synchronizací s vnějším dnem se někdy počítá i sezónní afektivní porucha (SAD, z angl. seasonal affective disorder), tj. deprese přicházející s nástupem krátkých podzimních a zimních dnů. Není zcela jasné, zda SAD je zaviněna nedostatečnou synchronizací cirkadiánních hodin s vnějším dnem či obecně snížením intenzity osvětlení doprovázeným zhoršenou náladou, blues až depresí. Léčbou je osvětlování silným světlem, zejména v ranních hodinách (2).

Cirkadiánní rytmus může slábnout ve stáří, kdy se zmenšují rozdíly mezi maximy a minimy rytmů, tj. amplitudy rytmů, smazává se rozdíl mezi subjektivním dnem a subjektivní nocí a spánek se fragmentuje. Léčbou je intenzivní osvětlování během dne a podávání melatoninu večer; melatonin urychluje a posiluje spánek pravděpodobně spřažením oscilujících skupin neuronů v SCN. Zeslabení či narušení cirkadiánního systému zvyšuje pravděpodobnost nádorových onemocnění (4, 6). U epifysektomovaných zvířat zbavených rytmu melatoninu se zvyšuje spontánní tvorba nádorů mamy. I u lidí vede narušení časového systému, k jakému dochází např. při noční práci či ve směnném provozu, ke zvýšenému riziku

nádoru mamy. U myši s lézí SCN dochází k 2–3krát rychlejšímu růstu osteosarkomu a pankreatických adenokarcinomů a tím i ke zkrácení doby přežití než u kontrolních zvířat. Obdobně pacienti s metastazujícím kolorektálním nádorem či s nádorem mamy přežívají déle, vykazují-li význačné denní rytmy, ať již v plazmatické hladině kortizolu či ve spánku a bdění (4).

Cirkadiánní hodiny mohou působit jako supresor nádorového bujení na systémové i na celulární a molekulární úrovni. Na celulární a molekulární úrovni produkty hodinových genů mohou kontrolovat geny účastníci se buněčné proliferace a apoptózy. Významnou úlohu v obou dějích hraje Per2.

I souvislost mezi narušeními cirkadiánního systému a metabolickými poruchami byla popsána. Myši s mutovaným genem Clock či s vyřazeným genem Bmal1 vykazují metabolické abnormality, které připomínají metabolický syndrom (17). Myši s mutovaným Clock mají změněný vzorec příjmu potravy, jsou obézní a trpí hyperglykemií, hypoinzulinemií a jaterní steatózou. Navíc vykazují sníženou expresi genů pro orexin a ghrelin, které kódují peptidy účastníci se regulace bdělosti, apetitu a energetické bilance. Delece Bmal1 či mutace Clock též ovlivňují vývoj glukózové intolerance a inzulinové rezistence v odpověď na podávání vysokotuké diety. V souladu s možnou korelací mezi narušeným cirkadiánním systémem a metabolickými poruchami je i skutečnost, že u pracovníků ve směnném provozu, u starší populace či u lidí spících málo hodin je zvýšen výskyt obezity a metabolického syndromu.

prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc.

Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.

Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

e-mail: illnerova@kav.cas.cz

Literatura

1. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman and Hill, 1995: 331 p.
2. Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ. Chronobiology. Biological Timekeeping. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2004, 406 p.
3. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of Life. The Biological Clocks that Control the Daily Lives of Every Living Thing. New Haven and London: Yale University Press, 2004, 276 p.
4. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumor suppressor. Nature Reviews, Cancer, 2003, 3: 350–361.
5. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. J Biol Rhythms, 2006, 21: 482–493.
6. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. Nature Reviews, Neuroscience, 2003, 4: 649–661.
7. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. Zoological Science, 2004, 21: 359–368.
8. Illnerova H. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. In Klein DC, Moore RY, Reppert SM (Eds.) Suprachiasmatic Nucleus. The Mind's Clock, New York, Oxford: Oxford University Press, 1991, p. 197–216.
9. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. J Biol Rhythms, 2006, 21: 458–469.
10. Klein DC, Moore RY, Reppert SM (Eds.). Suprachiasmatic Nucleus. The Mind's Clock. New York, Oxford: Oxford University Press, 1991, 467 p.
11. Leak RK, Card JP, Moore RY. Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transsynaptic transport. Brain Res, 1999, 819: 23–32.
12. Liu C, Li S, Liu T et al. Transcriptional coactivator PGC-1 alfa integrates the mammalian clock and energy metabolism. Nature, 2007, 447: 477–484.
13. Meijer JH, Schwartz WJ. In search for the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms, 2001, 16: 302–311.
14. Schibler U. Liver regeneration clocks on. Science, 2003, 302: 234–235.
15. Schwartz WJ, de la Iglesia H, Zlomanczuk P, et al. Encoding Le Quattro Stagioni within the mammalian brain: photoperiodic orchestration through the suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms, 2001, 16: 302–311.
16. Smolík P. Poruchy spánku u duševních poruch. Nevšimalová S, Šonka K (Eds.) Poruchy spánku a bdění, 2. vydání, Praha: Galén, 2007, p. 303–322.
17. Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. J Biol Rhythms, 2006, 21: 494–506.
18. Xu Y, Toh KL, Jones CR et al. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. Cell, 2007, 128: 59–70.