

## Tsirkadiaankell

Päeval, mil Mike Young sai teada, et on võitnud 2017. aasta Nobeli füsioloogia- või meditsiiniauhinna, rääkis ta spontaansel tähistamisüritusel Rockefelleri ülikooli õppejõudude klubis ühe huvitava loo: idee sellest, et meie und ja teisi käitumisi suunab molekulaarne kell, naerdi esialgu välja: „Geenid reguleerivad käitumist? Keegi ei uskunud seda.“ Ent enam kui kolmkümmend viis aastat kestnud teadustöö kinnitas, et meie ärkvelolekut/unetsükli (koos enamiku teiste füsioloogiliste funktsioonide ja käitumistega) reguleerib tõepoolest molekulaarne kell, mis esialgu avastati äädikakärbestel. See kell on aluseks „Kuidas magavad beebid“ meetodile ja selles peatükis tutvustan lähemalt nimetatud kella komponente, seda, kus see kell asub ja millised tegurid seda mõjutavad.

Meil kõigil on olemas sisemine kell. See kell aitab meil organiseerida oma päeva, reguleerida käitumist ja kehalisi funktsioone, nii nagu on näha ka lk 31 asuval joonisel tsirkadiaankellast. Kell ütleb meile, et me läheksime igal öhtul magama ja tõuseksime hommikul üles. Kell ütleb meile, et me sööksime hommikust, lõunat ja õhtust ning valmistaksime oma keha neil kellaaegadel ette toitu optimaalselt omastama ja seedima. Kell reguleerib meie kehatemperatuuri ja immuunsüsteemi. Ka kõik meie vaimse seisundiga seotud aspektid nagu tuju, erksus ja innukus muutuvad päeva jooksul ning neid reguleerib sisemine tsirkadiaankell.

Mis asi on tsirkadiaankell ja kuidas on see reguleeritud? Vastavalt tsirkadiaankella loomulikule rütmile on magamise jaoks parim aeg öösel, aga näiteks füüsiliselt aktiivse tegevuse jaoks on parim aeg pärastlõuna ning seedimine toimib kõige aktiivsemalt hommikul. Teaduslikult nimetatakse seda tsirkadiaanrütmiks; ladina keeles tähendab *circa* „ligikaudu“ ja *diem* „päeva“, kokku seega „ligikaudu päev“, sest just nii pikk on ühe tsükli pikkus – ligikaudu päev. Tsirkadiaanrütm juhhib meie kehas pea kõiki füsioloogilisi protsesse.

Kõigil loomadel, samuti taimedel on tsirkadiaankell, mis aitab kogu planeedil oleval elul valmistuda päevaseks päikesevalguseks ja soojusteks ning öiseks pimeduseks ja külmaks. Taimed peavad suuna-

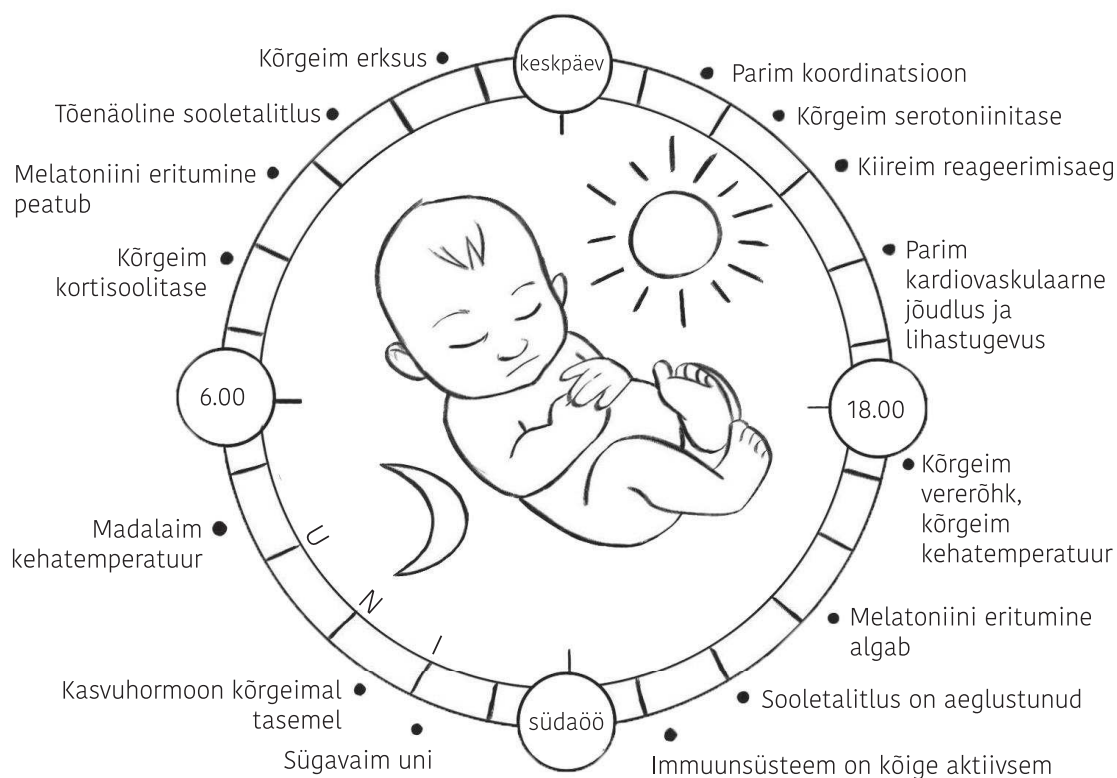
Tsirkadiaanrütm juhhib meie kehas pea kõiki füsioloogilisi protsesse.

ma oma lehed nii, et oleks võimalik alustada fotosünteesiga kohe, kui esimesed päikesekiired neid puudutavad. Kiskjad kasutavad tsirkadiaankella jahipidamise aja ning

saakloomade leidmise jaoks, näiteks kui gasellid kogunevad jõe äärde jooma loojangu eel, siis peaks lõvi minema vee äärde enne seda, et saakloomast mitte ilma jääda. Külmadel laiuskraadidel elavad loomad peavad otsima enne päikeseloojangut varju öise külma eest. Need on vaid mõned näited loomariigist, mis illustreerivad tsirkadiaankella toimimist – nimelt keskkondlikeks muudatusteks *valmistumine*.

Mis juhtub, kui panna taim täiesti pimedasse ruumi, kuhu päike mitte kunagi ei paista? Taime lehed kasvavad ikka suunaga eeldatava päikesevalguse poole ja liiguvad kaduma läinud päikest otsides n-ö päeva jooksul ühest ilmakaarest teise. Niiskuse hoidmiseks sulgeb taim „ööseks“ oma lehed. Seda kõike pilkases pimeduses. Kõige hämmastavam on see, et taim teeb seda kõike täpselt nii kaua, kuni ta elab. Täielikus pimeduses ei kesta see kuigi kaua.

Huvitav, ütlete nüüd, ent mis on sellel kõigel pistmist minu ja mu beebiga?



### Tsirkadiaankell

Meie sisemine kell loob päevase rütmi unele, erksusele, tujule, seedimisele, südame löögisagedusele ja tervele hulgale füsioloogilistele parameetritele, näiteks immuunsüsteemile ja hormoonide talitlusele. Kell hoolitseb selle eest, et oleksime kogu päeva optimaalselt valmis meie ümber toimuvateks muutusteks, näiteks väsimustundeks õhtul, kui on aeg minna magama, ning näljatundeks ja seedimiseks, kui on aeg süüa.

### Kella võim

Oletame, et te lähete tavaliselt magama kell 23 ja tõusete üles kell 7. Kui ma paneksin teid ilma akendeta korterisse, kus puudub päikesevalgus, kus ei ole telerit, kella, internetti ega ühtegi teist ajanäitajat ja kus on vaid elektrivalgus, nii palju süüa kui hing ihaldab, raamatud ja terve hulk filme ning te võite oma päeva ise korraldada, otsustades, millal panna tuled põlema ja millal minna magama, mis siis teie arvates juhtub?

Tegelikult on sellist eksperimenti tehtud, seda on korratud erinevate sihtgruppidega eri riikides. Tuleb välja, et inimene järgib täpselt oma tavapärase elu rütmi. Te lähetsite endiselt magama ja tõuseksite üles oma tavapärasel ajal, seda iga päev, kuni te neis tingimustes elate. Niisugune ongi kella võim ning te mõistate, et see on midagi väga sobivat väikesele beebile – minna magama kell 23 ja ärgata kell 7, nii iga päev.

## Kuidas kell töötab

Kuidas kell töötab ja kuidas kasutada seda teadmist, et meie laps magaks kogu öö? Maakera pöörlemise tõttu ümber oma telje, mis kestab 24 tundi, on meie sisemisel kellal arenenud välja umbes 24-tunnine tsirkadiaanrütm. Ühe tsükli pikkus on 24 tundi ja seda kutsutakse perioodiks. Kui maakera pöörlemine oleks aeglasem, oleksid päevad pikemad ja perioodid ilmselt pikemad kui 24 tundi.

Mis juhib meie sisemist kella ja mis teavitab meid kellaajast? Ligi viiskümmend aastat tagasi avastasid teadlased, et kella juhivad teatud geenid meie kehas, nn kellageenid. 1970. aastate alguses California tehnikainstituudis töötanud teadlased Ron Konopka ja Seymour Benzer esitasid küsimuse, kas on olemas geene, mida on vaja teatud käitumise jaoks, mis tavaliselt leiab aset ainult mingil kindlal ajal päevast. Nad leidsid vastuse, uurides tillukest äädikakärbest *Drosophila melanogaster*. Normaalse arengu korral kooruvad kärbse munadest vastsed, kes söövad palju ja kasvavad kiiresti. Viis päeva hiljem, moonde käigus, hakkavad vastsed nukkuma. Nukkumise ajal saab vastsest valmik. Kümme päeva pärast muna munemist väljub nukust täiskasvanud kärbes.

## KOOPI- JA PUNKRIEKSPERIMENDID

Esimene teadlane, kes uuris inimese käitumist ühiskonnast ja 24-tunnisest tegevustsüklist eemal, oli Nathaniel Kleitman, kes jälgis tsirkadiaanrütme ühe kuu jooksul juunis-juulis 1938, paigutades inimesed Kentucky Mammutikoopasse. Ta kehtestas uuritavatele kunstliku režiimi: 24 tunni asemel oli ööpäeva pikkuseks kas 21 või 28 tundi. Ta jälgis inimeste kehatemperatuuri ja südame löögisagedust ning lootis avastada, kas inimesed on valmis kergelt muutma oma endogeensust, s.t keha kohanemist 21-tunnise või 28-tunnise ööpäevaga, või püsivad nad 24-tunnises rütmis. Ta leidis, et inimesed jäävad 24 tunni juurde isegi siis, kui väline keskkond ütleb midagi muud, mis on väga selgeks tõenduseks sisemise tsirkadiaanrütmi olemasolust.

Saksa teadlased eesotsas dr Jürgen Aschoffiga viisid läbi sellega sarnase eksperimendi 1960. aastatel, seades Baieris Andechsis asuvas maa-aluses teise maailmasõja aegses punkris sisse katsekorteri. Uuringus osalejatel paluti lülitada valgus sisse ja välja vastavalt oma soovile ning jätkata oma igapäevase/-õise rutiiniga. Mitmed katses osalenud tudengid kasutasid seda aega eksamiteks valmistumiseks. 1980. aastate alguses, kui programmiga lõpetati, oli nn punkrieksperimendis osalenud enam kui 300 vabatahtlikku. Järeldus oli selge: isegi valguse puudumisel jäävad inimesed järgima 24-tunnist rütmi, mis kinnitab veel kord sisemise tsirkadiaankella olemasolu.

Huvitaval kombel toimub nukust väljumine enamasti ühel kindlal ajal – varahommikul –, ilmselt selleks, et vastsündinud kärbsed saaksid lüüa tiivad valla päevases soojuses ning harjuda enne valguse ja soojuse kadumist oma uue kehaga. Selleks, et teha kindlaks, kas kärbeste hommikuse nukust väljumise põhjuseks on mingid geenid, mürgitasid Konopka ja Benzer äädikakärbsed DNA-d kahjustava kemikaali või mutageeniga, häirides suvaliselt individuaalsete geenide funktsioneerimist, ja uurisid siis, kas see mõjutas nukust väljumise ajastust.

Tõepoolest, teatud mutatsioonid muutsid kärbeste nukust väljumise aja ebakorrapäraseks, kõik kärbsed ei väljunud enam tingimata hommikul, mutatsiooniga kärbsed tegid seda suvalisel ajal päeval või öösel. Lisaks leidsid teadlased veel kaks mutatsiooni, mis kärbeste käitumise ebakorrapäraseks muutmise asemel hoopis kas pikendasid või lühendasid nende 24-tunnist koorumistsükli nukukestast, muutes selle vastavalt kas 19-tunniseks või 28-tunniseks.

Äädikakärbsega läbi viidud uurimuste puhul on tavaks nimetada gene probleemide järgi, mida tekitab geeni puudumine. Kuna

Meie laboratoorium ja mitmed teised avastasid kellageenide võrgustiku, mis vastutab meie kehakella eest.

Konopka ja Benzeri avastatud mutatsioonid põhjustavad muutusi käitumise perioodilisuses, siis nimetasid teadlased ebakorrapäraselt käituvate kärbeste geenid vastavalt kas perioodiks, lühikeseks

perioodiks või pikaks perioodiks. Aastaid hiljem oli Michael Young esimene, kes kloonis perioodigeeni ja kirjeldas selle geneetilist identiteeti. Just see avastus – esimese kellageeni kloonimine – tõi talle ja ta kahele kolleegile aastal 2017 Nobeli preemia. Tänu perioodigeeni avastamisele oli võimalik mõista tsirkadiaanrütmi geneetilist alust.

Sellest teedrajavast avastusest lähtudes leidsid meie laboratoorium ja mitmed teised kellageenide võrgustiku, mis vastutab meie kehakella eest. Kellageenid esinevad enamikus keharakkudes.

Igal rakul on oma kell. Ent kuidas on kellad sünkroniseeritud ühele kindlale ajale? Meie ajus on struktuur nimega suprakiasmaatiline tuum (SCN), mida peetakse meie keha peakellaks. SCN neuronid töötavad päeval ja ööl erineval määral – kõige rohkem päeval ja kõige vähem öösel. SCN töösagedus annab ülejäänud ajule ja meie organitele ning kudedele teada, milline aeg parasjagu on.