Artykuł przeglądowy *Review*

Siatkówka, jądro skrzyżowania oraz szyszynka jako elementy zegara biologicznego ssaków*)

BOGDAN LEWCZUK

Zespół Histologii i Embriologii Katedry Morfologii Funkcjonalnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-713 Olsztyn

Lewczuk B.

Retina, suprachiasmatic nucleus and the pineal gland as components of the mammalian biological clock

Summary

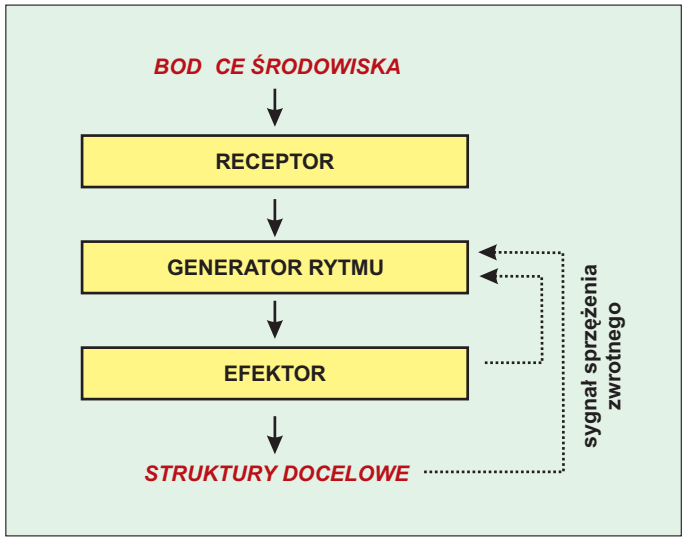
The article presents the most important mechanisms related to the functioning of the retina, the suprachiasmatic nucleus (SCN) and the pineal gland as components of the mammalian biological clock. Environmental light influences the biological clock in mammals via light-sensitive, retinal ganglion cells containing a photo pigment – melanopsin. The axons of these neurons form the retionohypothalamic tract, which terminates in SCN. Neurons located in SCN generate cyclic, circadian changes in their activity due to a system of clock genes, the transcription of which is mutually controlled by an auto regulatory feedback loop. Glutamate and pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) – neurotransmitters released from terminals of the retionohypothalamic tract, synchronize the activity of the SCN neurons with environmental light conditions. The neuronal cells located in SCN influence the pineal activity via a paired, mulisynaptic pathway, composed of neurons of the paraventricular nucleus, the intermediolateral nuclei of the spinal cord and the cranial cervical ganglion, which supply the pineal gland with sympathetic nerve fibers. Norepinephrine, released from these fibers at night, stimulates melatonin secretion. The intracellular mechanisms controlling melatonin synthesis in the pinealocytes have significant variations between species, which accounts for differences in the diurnal patterns of pineal hormone secretion.

Keywords: retina, suprachiasmatic nucleus, pineal gland, biological clock, melatonin

Struktura i funkcjonowanie zegarów biologicznych

Każdy zegar biologiczny, niezależnie od tego czy występuje w organizmie jednokomórkowym, czy w organizmie ssaka, składa się z trzech elementów: generatora rytmu, receptora oraz przekaźnika sygnału (ryc. 1). Receptor nazywany jest również układem „wejścia", natomiast przekaźnik sygnału – układem „wyjścia". Generator rytmu jest strukturą wykazującą spontaniczne, cykliczne zmiany swojej aktywności, o okresie zbliżonym najczęściej do 24 godzin. Receptor (zwykle fotoreceptor) odpowiada za synchronizację funkcjonowania generatora rytmu z warunkami w środowisku zewnętrznym. Przekaźnik sygnału jest elementem pośredniczącym pomiędzy generatorem rytmu a strukturami docelowymi. Bardzo często w mechanizmie działania zegarów biologicznych występuje również sygnał zwrotny, regulujący pracę endogennego generatora, którego źródłem mogą być struktury docelowe lub przekaźnik sygnału.

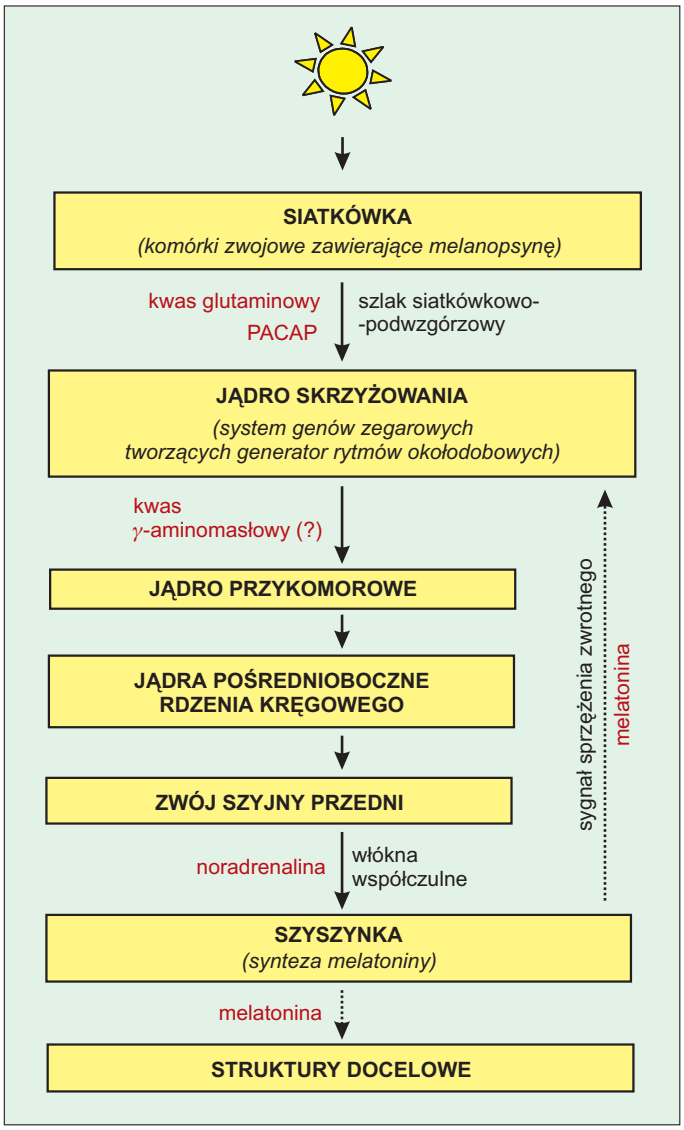
Przedstawiony powyżej schemat funkcjonowania charakteryzuje również „centralny" zegar biologiczny ssaków, w którym rolę endogennego generatora rytmu pełni jądro skrzyżowania (jądro nadskrzyżowaniowe,



Ryc. 1. Schemat budowy zegara biologicznego. Opis w tekście

SCN), a funkcję receptora – siatkówka oka (ryc. 2). Szyszynka, wraz z drogami nerwowymi łączącymi ją z SCN, odgrywa rolę przekaźnika sygnału, przekształcającego bodźce nerwowe w sygnał hormonalny – melatoninę, docierający do wszystkich komórek organizmu. Szyszynka jest również źródłem sygnału zwrotnego (w postaci melatoniny) regulującego aktywność

*) Praca wykonana w ramach projektu badawczego 3 PO6K 003 25 finansowanego przez MNiSW.



Ryc. 2. Powiązania morfologiczne i funkcjonalne pomiędzy siatkówką, jądrem skrzyżowania oraz szyszynką jako elementami „centralnego" zegara biologicznego ssaków

neuronów SCN. Należy podkreślić, że SCN oddziałuje na niektóre struktury centralnego układu nerwowego (m.in. neurony endokrynne wyniosłości pośrodkowej podwzgórza) bezpośrednio, poprzez szlaki nerwowe, bez udziału szyszynki i melatoniny.

Celem opracowania jest przedstawienie najważniejszych mechanizmów związanych z funkcjonowaniem siatkówki, jądra skrzyżowania oraz szyszynki jako elementów zegara biologicznego ssaków.

Komórki fotoreceptorowe siatkówki uczestniczące w synchronizacji aktywności generatora rytmu z warunkami oświetlenia

Do niedawna uważano, że światło wpływa na aktywność neuronów SCN za pośrednictwem typowych fotoreceptorów siatkówki: komórek pręcikowych i komórek czopkowych. Co prawda, wyniki części badań empirycznych sugerowały, że jest inaczej, jednakże były one traktowane marginalnie. Dopiero badania zmodyfikowanych genetycznie myszy, u których w siatkówce nie występuje warstwa czopków i pręcików, dostarczyły ostatecznych dowodów wskazujących, że struktury te nie odgrywają istotnej roli w regulacji rytmów biologicznych (5, 6). Wykazano, że oddziaływanie światła na rytm aktywności dobowej jest bardzo podobne u myszy pozbawionych czopków i pręcików oraz u zwierząt z prawidłowo wykształconą siatkówką.

W 1998 r. opisano w siatkówce ssaków obecność melanopsyny, barwnika charakterystycznego dla melanoforów niższych kręgowców (26). Dalsze badania wykazały, że pigment ten występuje w dendrytach oraz perykarionach niektórych neuronów warstwy zwojowej siatkówki (12, 27). W górnej połowie siatkówki myszy na 1 mm^2 powierzchni przypada od 31 do 39 komórek melanopsyno-pozytywnych, w dolnej – tylko od 5 do 9 neuronów (12). W świetle dotychczas zgromadzonych danych nie ma wątpliwości, że komórki zwojowe siatkówki zawierające melanopsynę pełnią rolę fotoreceptorów uczestniczących w oddziaływaniu światła na aktywność komórek SCN (11, 12, 14, 25). Wykazano bowiem, że neurony zawierające melanopsynę są światłoczułe (12, 14), zaś ich aksony budują szlak siatkówkowo-podwzgórzowy, łączący siatkówkę z SCN (11). Neurony melanopsyno-pozytywne są jedynymi komórkami zwojowymi siatkówki, w których stwierdzono obecność peptydu stymulującego przysadkową cyklazę adenylanową – PACAP (12). Należy podkreślić, że w obrębie włókien tworzących szlak siatkówkowo-podwzgórzowy oraz zakończeń nerwowych zlokalizowanych w jądrze skrzyżowania PACAP współwystępuje z kwasem glutaminowym, będącym głównym transmiterem pośredniczącym we wpływie światła na aktywność neuronów SCN (12, 13).

Jądro skrzyżowania – „centralny" zegar biologiczny ssaków

SCN jest skupiskiem małych neuronów, o średnicy perykarionów wynoszącej około 10-15 µm, położonym w międzymózgowiu, dogrzbietowo od skrzyżowania wzrokowego i boczno-dobrzusznie od komory III mózgu (23). W obrębie SCN można wyróżnić dwie części: przyśrodkowo-dogrzbietową, w której przeważają komórki nerwowe zawierające wazopresynę oraz boczno-dobrzuszną, w której dominują neurony zawierające naczyniowoaktywny peptyd jelitowy (23). W większości komórek nerwowych budujących SCN stwierdza się obecność kwasu γ-aminomasłowego.

Szczególną cechą neuronów SCN jest zdolność do endogennej, spontanicznej generacji cyklicznych zmian swojej aktywności, o okresie zbliżonym do 24 godzin (23). Mechanizm funkcjonowania generatora rytmu w neuronach SCN pozostawał przez wiele lat zagadką. Odkrycie genów zegarowych, najpierw u *Drosophila* (2), a następnie u ssaków (35), umożliwiło poznanie podstawowych mechanizmów związanych z funkcjonowaniem oscylatora okołodobowego

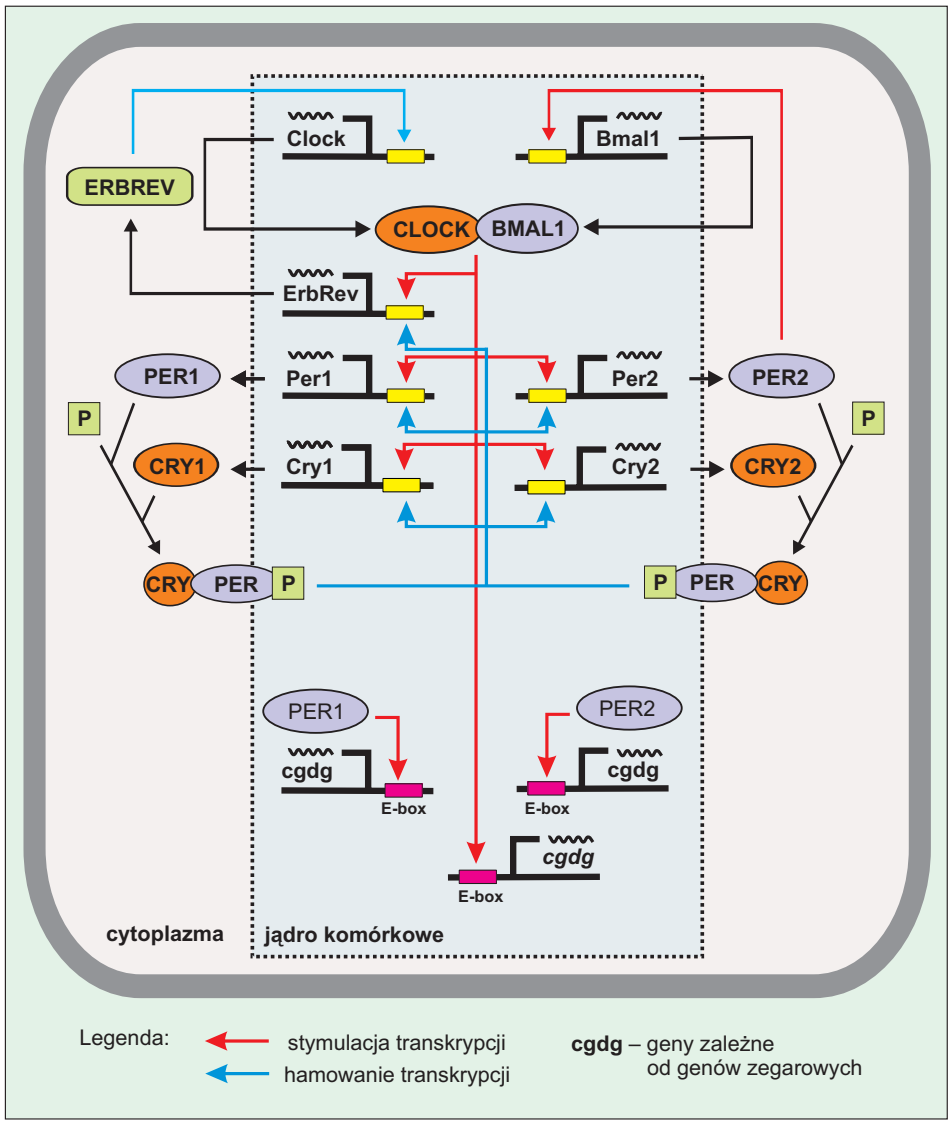
w SCN (1, 17, 24, 32). Generacja rytmu okołodobowego w neuronach SCN jest wynikiem wzajemnie sprzężonej transkrypcji genów zegarowych, wśród których kluczowe znaczenie posiadają geny Clock, Bmal1, Per1, Per2 (u niektórych gatunków również Per3), kryptochrom 1 (Cry1) i kryptochrom 2 (Cry2). Ważną rolę w funkcjonowaniu generatora rytmu odgrywa również gen ErbRev, kodujący białko hamujące transkrypcję.

Schemat funkcjonowania podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za pracę generatora rytmu w neuronach SCN przedstawiono na rycinie 3. W uproszczeniu ich działanie jest następujące:

1. Białka kodowane przez geny Clock i Bmal1 tworzą kompleks o stymulującym działaniu na transkrypcję genów ErbRev oraz Per1, Per2, Cry1, Cry2.

2. W wyniku procesu translacji powstają białka ERBREV oraz PER1, PER2, CRY1, CRY2.

3. Białko ERBREV wykazuje silne działanie hamujące transkrypcję genu Bmal1. Po kilku godzinach od rozpoczęcia biosyntezy ERBREV duże nagromadzenie tego białka w neuronach powoduje zablokowanie dalszej transkrypcji genu Bmal1.



Ryc. 3. Schemat funkcjonowania generatora rytmu okołodobowego w neuronach jądra skrzyżowania ssaków (wg 1, 17, 24, 32). Opis w tekście

4. Białka PER1 oraz PER2 ulegają w cytoplazmie fosforylacji i tworzą kompleksy z białkami CRY1 oraz CRY2 (w skład kompleksów mogą wchodzić również inne białka). Warunkiem powstawania kompleksów jest akumulacja PER i CRY w cytoplazmie.

5. Powstałe kompleksy ulegają translokacji do jądra komórkowego, gdzie hamują transkrypcję genów zależnych od kompleksu CLOCK i BMAL1, tj. genów ErbRev, Per1, Per2, Cry1 oraz Cry2. Zahamowanie transkrypcji genu ErbRev eliminuje czynnik blokujący transkrypcję genu Bmal1 i otwiera drogę do rozpoczęcia nowego cyklu.

6. Impulsem do inicjacji kolejnego cyklu jest białko PER2, które jest stymulatorem transkrypcji genu Bmal1.

7. Generator rytmu wpływa na aktywność komórki przez oddziaływanie na geny zależne od genów zegarowych, zawierające w obrębie promotorów strukturę zwaną E-boxem. Transkrypcja genów zależnych od genów zegarowych jest stymulowana przez kompleks białek BMAL1-CLOCK, białka PER1 oraz PER2.

Konsekwencją funkcjonowania opisanego mechanizmu są rytmiczne zmiany zawartości mRNA kodującego m.in. białka BMAL1, PER1 oraz PER2 (24, 32). Maksymalny poziom mRNA kodującego białko BMAL1 występuje podczas nocy, zaś mRNA kodującego białka PER1 oraz PER2 w dzień. Aktywność neuronów SCN jest wyższa podczas dnia niż w nocy.

Funkcjonowanie generatora rytmu jest regulowane przez światło (10, 24). Bodziec świetlny działający w pierwszej części nocy powoduje opóźnienie fazy rytmu podczas kolejnej doby, natomiast bodziec działający w drugiej części nocy – jej przyspieszenie. We wpływie światła na neurony SCN pośredniczą neurotransmitery szlaku siatkówkowo-podwzgórzowego: kwas glutaminowy oraz PACAP (10, 13, 34). Kwas glutaminowy jest transmiterem działającym głównie podczas nocy i kodującym informacje o ekspozycji na światło (10, 34). W hodowli neuronów SCN jego wprowadzenie do medium na początku naturalnej nocy powoduje opóźnienie fazy rymu podczas kolejnej doby, zaś zastosowanie tego związku pod jej koniec – przy-

spieszenie fazy rymu (34). PACAP działa głównie podczas dnia, kontrolując poziom cAMP w komórce (10, 13). PACAP wprowadzony do hodowli neuronów SCN w środku naturalnego dnia powoduje przyspieszenie fazy rytmu podczas kolejnej doby, natomiast zastosowany zarówno na początku, jak i na końcu nocy, nie wpływa na przebieg rytmu aktywności neuronów SCN (13). Aktywność SCN jest również regulowana przez melatoninę (10).

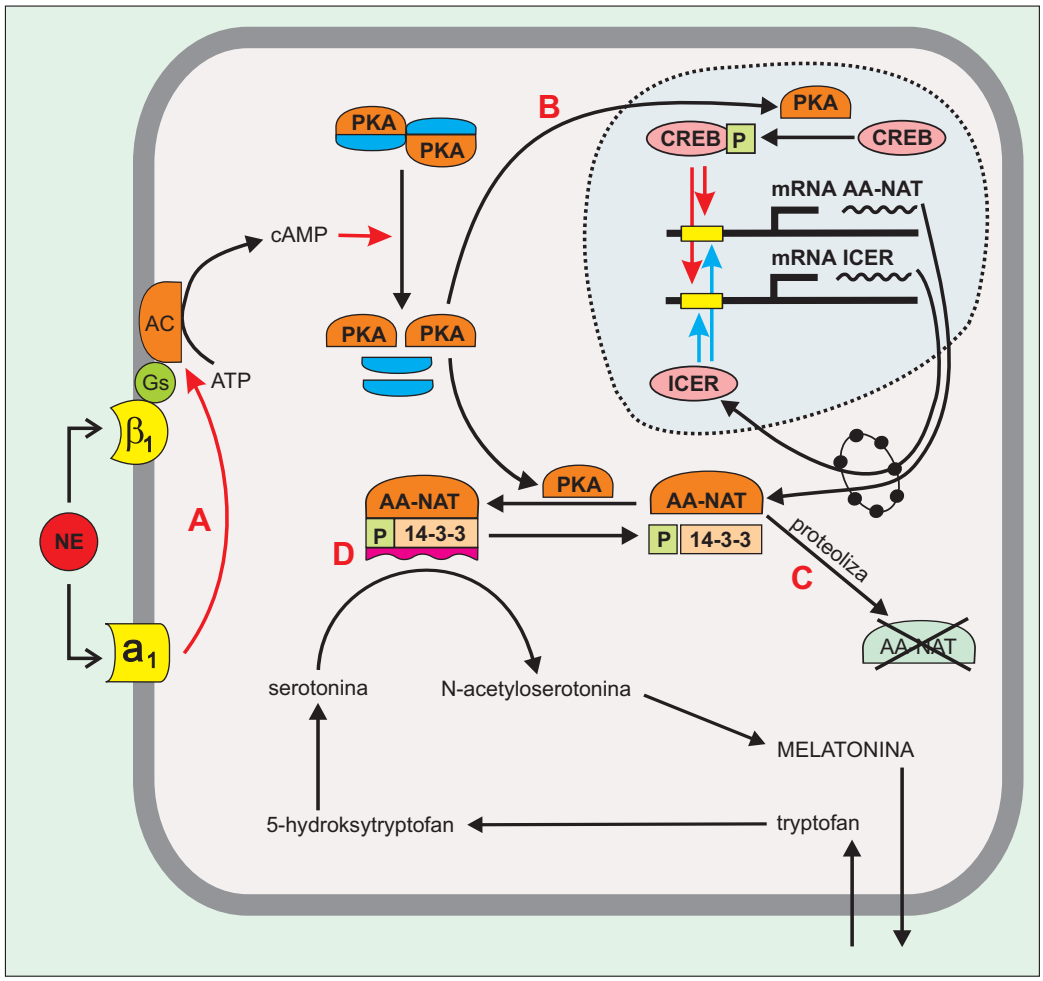
SCN wpływa na aktywność szyszynki za pośrednictwem parzystej, wielosynaptycznej drogi nerwowej, w której skład wchodzą neurony jądra przykomorowego, neurony jąder pośredniobocznych rdzenia kręgowego oraz neurony zwoju szyjnego doczaszkowego (18, 33) – ryc. 2. Aksony tych ostatnich tworzą unerwienie współczulne szyszynki. Noradrenalina uwalniania z włókien współczulnych jest głównym neurotransmiterem regulującym sekrecję melatoniny w szyszynce ssaków (28).

Pomimo licznych badań, zagadką pozostaje neurotransmiter pośredniczący pomiędzy neuronami SCN i jądra przykomorowego (10). Przypuszczano, że może nim być wazopresyna, jednakże nie znalazło to potwierdzenia w wynikach badań. Należy podkreślić, że szczyt aktywności neuronów SCN przypada podczas dnia, a uwalnianie noradrenaliny z włókien współczulnych w szyszynce następuje w nocy. Zatem uzasadnione wydaje się założenie, że subpopulacja neuronów jądra przykomorowego włączonych w regulację funkcji szyszynki podczas całej doby wykazuje konstytutywnie wysoką aktywność, która w trakcie dnia jest hamowana przez bodźce nerwowe płynące z SCN. Można przypuszczać, że we wpływie komórek SCN na neurony jądra przykomorowego pośredniczy neurotransmiter hamujący – kwas γ-aminomasłowy.

Regulacja sekrecji melatoniny w szyszynce ssaków

Melatonina jest wytwarzana w komórkach miąższowych szyszynki, zwanych pinealocytami, pod wpływem noradrenaliny uwalnianej podczas nocy z włókien współczulnych (28). U prawie wszystkich dotychczas badanych ssaków sekrecja hormonu szyszynki zachodzi w rytmie dobowym, z wyższym poziomem w nocy niż w dzień. Melatonina jest uwalniana z pinealocytów bezpośrednio po powstaniu, bez magazynowania w ziarnistościach wydzielniczych, stąd też poziom jej sekrecji odzwierciedla wielkość syntezy.

Noradrenalina aktywuje sekrecję melatoniny w pinealocytach ssaków, działając poprzez receptory β_1-adrenergiczne (ryc. 4). Ich stymulacja prowadzi do wzros-



Ryc. 4. Schemat regulacji sekrecji melatoniny w pinealocytach ssaków. A – u szczura stymulacja receptorów α_1-adrenergicznych wzmacnia (poprzez zwiększenie aktywności cyklazy adenylanowej – AC) odpowiedź pinealocytów na pobudzenie receptorów β_1-adrenergicznych; receptory α_1-adrenergiczne nie odgrywają istotnej roli w regulacji sekrecji melatoniny w pinealocytach świni, kozy, bydła oraz owcy. B – proces aktywacji transkrypcji AA-NAT warunkuje wzrost sekrecji melatoniny w pinealocytach chomika syryjskiego i szczura; mechanizm ten nie ma większego znaczenia w regulacji dobowych zmian aktywności wydzielniczej pinealocytów bydła, owcy, kozy i świni. C – proces proteolizy proteasomalnej odpowiada za spadek sekrecji melatoniny wywołany działaniem światła podczas nocy; u bydła, owcy i kozy blokowane proteolizy proteasomalnej współuczestniczy w indukcji nocnego wzrostu sekrecji melatoniny. D – wzrost powinowactwa AA-NAT do serotoniny w wyniku fosforylacji i tworzenia kompleksu tego enzymu z białkami 14-3-3 odrywa istotną rolę w aktywacji sekrecji melatoniny u owcy i kozy; w pinealocytach świni jest jedynym (znanym) mechanizmem odpowiedzialnym za indukcję nocnego wzrostu wydzielania hormonu szyszynki. Szczegółowy opis w tekście

tu poziomu cAMP w komórce i w konsekwencji wzrostu aktywności N-acetylotransferazy aryloalkyloaminowej (AA-NAT), enzymu katalizującego przemianę serotoniny do N-acetyloserotoniny i limitującego ilość wytwarzanej melatoniny (15, 19, 22, 28, 30).

U gryzoni w regulację sekrecji melatoniny włączone są również receptory α_1-adrenergiczne (15, 22). Ich stymulacja wzmacnia odpowiedź pinealocytów na pobudzenie receptorów β-adrenergicznych. Mechanizmy oddziaływania receptorów α_1-adrenergicznych u szczura obejmują: 1) aktywację fosfolipazy C i wzrost poziomu 1,4,5-trifosforanu inozytolu oraz 1,2-diacyloglicerolu w komórce; 2) wzrost stężenia Ca^{2+} w cytozolu poprzez zwiększenie napływu jonów wapniowych do wnętrza komórki oraz ich uwolnienie z miejsc wewnątrzkomórkowego magazynowania; 3) aktywację kinazy białkowej typu C i fosforylację cyklazy adenylanowej (15, 22). Należy podkreślić, że receptory α_1-adrenergiczne nie odgrywają istotnej roli w regulacji sekrecji melatoniny w szyszynkach świni, owcy, kozy oraz bydła (16, 19, 30).

Cykliczny AMP wpływa na sekrecję melatoniny w pinealocytach przez dwa niezależne mechanizmy. Po pierwsze, cAMP powoduje aktywację transkrypcji genu kodującego AA-NAT, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej biosyntezy cząsteczek tego enzymu i wzrostu jego zawartości w komórce (9, 22, 28). Drugi mechanizm działania cAMP polega na stymulacji fosforylacji AA-NAT katalizowanej przez kinazę białkową A (PKA). Ufosforylowany enzym wiąże się z białkami regulatorowymi 14-3-3 (4, 7). Tworzenie kompleksu AA-NAT z białkami 14-3-3 ma dwojakie znaczenie: chroni enzym przed procesem proteolizy proteasomalnej (8, 31) oraz powoduje wzrost jego powinowactwa do serotoniny (4, 7, 19). Zwiększone powinowactwo AA-NAT przekłada się na wzrost wewnątrzkomórkowej aktywności tego enzymu.

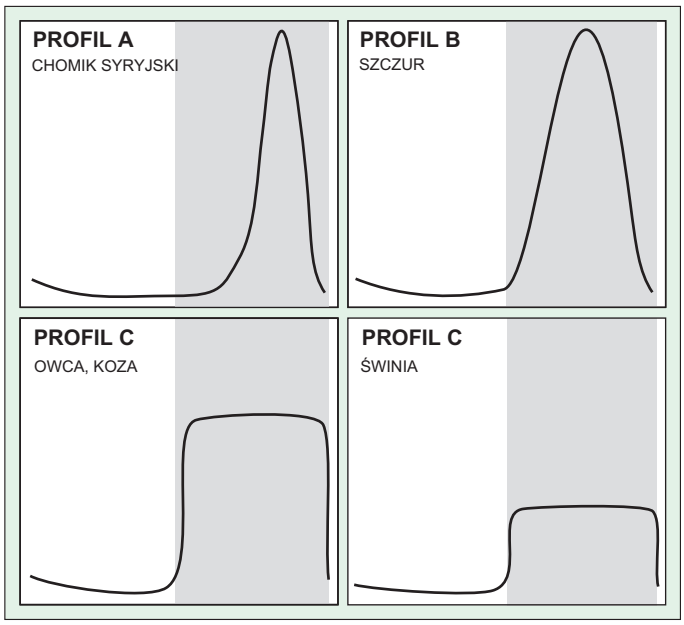
Mechanizmy regulujące aktywność AA-NAT wykazują bardzo duże zróżnicowanie międzygatunkowe. Proces stymulacji transkrypcji ma kluczowe znaczenie w regulacji sekrecji melatoniny w pinealocytach szczura i chomika syryjskiego, w których poziom mRNA kodującego AA-NAT jest bardzo niski podczas dnia i wzrasta znacznie w nocy (9, 22, 29). W ślad za zwiększonym poziomem mRNA kodującego AA-NAT następuje wzrost aktywności tego enzymu i poziomu sekrecji melatoniny. Równocześnie fosforylacja AA-NAT katalizowana przez kinazę białkową zależną od cAMP i łączenie z białkami 14-3-3 chronią powstające cząsteczki AA-NAT przed degradacją (8, 22).

W pinealocytach szczura aktywacja transkrypcji AA-NAT zachodzi poprzez fosforylację czynnika CREB (cAMP responsive element binding protein) katalizowaną przez PKA typu II (21, 22). Ufosforylowane białko CREB indukuje również biosyntezę czynnika ICER (inducible cAMP early represor), który jest silnym represorem transkrypcji genów zależnych od cAMP, w tym genów AA-NAT i ICER (21, 22). Wysoki poziom ICER w drugiej części nocy jest prawdopodobnie odpowiedzialny za występujące w tym czasie obniżenie sekrecji melatoniny w szyszynce szczura. Spadek poziomu cAMP w pinealocytach tego gatunku, np. spowodowany ekspozycją zwierząt na światło, powoduje gwałtowną proteolizę AA-NAT (8). Możliwość zmian powinowactwa AA-NAT do serotoniny w pinealocytach gryzoni nie została dotychczas opisana.

W pinealocytach owcy poziom mRNA kodującego AA-NAT jest wysoki podczas dnia i jedynie nieznacznie wzrasta w trakcie nocy, natomiast aktywność tego enzymu jest ponad siedmiokrotnie wyższa w nocy niż w dzień (3). U owcy kluczowe znaczenie w regulacji sekrecji melatoniny ma fosforylacja AA-NAT i jej wiązanie z białkami 14-3-3 (7, 20). Konsekwencją interakcji z białkami 14-3-3 jest zahamowanie proteolizy AA-NAT, co powoduje gromadzenie się cząsteczek tego enzymu (konstytutywnie syntetyzowanego) w komórkach (3, 20). Wiązanie z białkami 14-3-3 wywołuje również wzrost powinowactwa N-acetylotransferazy do serotoniny (7, 20).

W pinealocytach świni zarówno transkrypcja genu kodującego AA-NAT, jak i proces proteolizy tego enzymu nie odgrywają istotnej roli w regulacji sekrecji melatoniny (19, 20). U tego gatunku wzrost syntezy melatoniny w odpowiedzi na stymulację adrenergiczną jest wynikiem modyfikacji aktywności obecnej w pinealocytach puli AA-NAT.

Różnice w mechanizmach regulujących wydzielanie melatoniny u ssaków odpowiedzialne są za zróżnicowany przebieg dobowych profili sekrecji tego hormonu (ryc. 5). U szczura i chomika syryjskiego, u których nocny wzrost syntezy melatoniny jest wynikiem stymulacji transkrypcji AA-NAT, występują profile



Ryc. 5. Dobowe profile sekrecji melatoniny u ssaków wg klasyfikacji Reitera. Profil typu A występuje u chomika syryjskiego, typu B – u szczura, typ C – u owcy, kozy, świni. Nocny wzrost sekrecji melatoniny jest znacznie niższy u świni niż u owcy i kozy

sekrecji A oraz B wg klasyfikacji Reitera (28). Charakteryzują się one powolnym wzrostem wydzielania melatoniny w pierwszej połowie nocy, aż do osiągnięcia wyraźnego piku w jej środku (szczur – typ B) lub pod jej koniec (chomik syryjski – typ A). Następnie sekrecja melatoniny stopniowo ulega obniżeniu. Profil sekrecji melatoniny typu C wg klasyfikacji Reitera (28), cechujący się szybkim wzrostem wydzielania po zapadnięciu zmroku, wyrównanym poziomem sekrecji podczas nocy oraz spadkiem o świcie, występuje u owcy i świni (3, 19, 20). U obu gatunków transkrypcja nie odgrywa znaczącej roli w indukcji wydzielania hormonu szyszynki (19, 20). Nocny wzrost sekrecji melatoniny jest ponad dwukrotnie wyższy u owcy niż u świni, bowiem u tej ostatniej jest on wynikiem modyfikacji właściwości AA-NAT, a nie zmiany jego ilości (19, 20).

Piśmiennictwo

1. *Bae K., Jin X. W., Maywood E. S., Hastings M. H., Reppert S. M., Weaver D. R.*: Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. Neuron 2001, 30, 525-536.
2. *Bargiello T. A., Jackson F. R., Young M. W.*: Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in Drosophila. Nature 1984, 312, 752-754.
3. *Coon S. L., Roseboom P. H., Baler R., Weller J. L., Namboodiri M. A. A., Koonin E. V., Klein D. C.*: Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression, cloning and molecular analysis. Science 1995, 270, 1681-1683.
4. *Coon S. L., Weller J. L., Korf H. W., Namboodiri M. A., Rollag M., Klein D. C.*: cAMP regulation of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT, EC 2.3.1.87) – A new cell line (1E7) provides evidence of intracellular AANAT activation. J. Biol. Chem. 2001, 276, 24097-24107.
5. *Foster R. G., Provencio I., Hudson D., Fiske S., De Grip W., Menaker M.*: Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). J. Comp. Physiol. A, 1991, 169, 39-50.
6. *Freedman M. S., Lucas R. J., Soni B., Schantz M., von Muñoz M., David--Gray Z., Foster R. G.*: Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. Science 1999, 284, 502-504.
7. *Ganguly S., Gastel J., Weller J. L., Schwartz C., Jaffe H., Namboodiri M. A. A., Coon S. L., Hickman A. B., Rollag M., Obsil T., Beauverger P., Ferry G., Boutin J. A., Klein D. C.*: Role of a pineal cAMP-operated arylalkylamine N-acetyltransferase/14-3-3-binding switch in melatonin synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 8083-8088.
8. *Gastel J. A., Roseboom P. H., Rinaldi P. A., Weller J. L., Klein D. C.*: Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. Science 1998, 279, 1358-1360.
9. *Gauer F., Poirel V. J., Garidou M. L., Simonneaux V., Pevet P.*: Molecular cloning of the arylalkylamine N-acetyltransferase and daily variations of its mRNA expression in the Syrian hamster pineal gland. Brain. Res. Mol. Brain Res. 1999, 71, 87-95.
10. *Gillette M. U., Mitchell J. W.*: Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively responsive and integrative. Cell Tissue Res. 2002, 309, 99-107.
11. *Gooley J. J., Lu J., Chou T. C., Scammell T. E., Saper C. B.*: Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. Nat. Neurosci. 2001, 4, 1165.
12. *Hannibal J.*: Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. Cell Tissue Res. 2002, 309, 73-88.
13. *Hannibal J., Ding J. M., Chen D., Fahrenkrug J., Larsen P. J., Gillette M. U., Mikkelsen J. D.*: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. J. Neurosci. 1997, 17, 2637-2644.
14. *Hannibal J., Fahrenkrug J.*: Melanopsin containing retinal ganglion cells are light responsive from birth. Neuroreport. 2004, 15, 2317-2320.
15. *Ho A. K., Chik C. L.*: Post-receptor mechanism in dual receptors regulation of second messengers in rat pineal gland. Progr. Clin. Biol. Res. 1990, 342, 139-145.
16. *Howell H. E., Morgan P. J.*: β-Adrenergic stimulation increases cAMP and melatonin production in ovine pinealocyte cultures. J. Pineal Res. 1991, 10, 122-129.
17. *Kume K., Zylka M. J., Sriram S., Shearman L. P., Weaver D. H., Jin X., Maywood E., Hastings M. H., Reppert S. M.*: mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. Cell 1999, 98, 193-205.
18. *Larsen P. J., Enquist L. W., Card J. P.*: Characterization of the multisynaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. Eur. J. Neurosci. 1998, 10, 128-145.
19. *Lewczuk B.*: Mechanizmy adrenergicznej regulacji sekrecji melatoniny w szyszynce świni – badania in vitro. Praca hab., Rozprawy i monografie 2002, 60, Wyd. UWM w Olsztynie.
20. *Lewczuk B., Prusik M., Przybylska-Gornowicz B.*: Effects of transcription and translation inhibitors on norepinephrine-evoked increase in melatonin secretion in the pineal glands of three mammalian species (rat, sheep and pig): a kinetic study using the superfusion culture. Abstracts X Congress of European Pineal and Biological Rhythm Society, Frankfurt am Main, 2005, s. 122.
21. *Maronde E., Pfeffer M., Olcese J., Molina C. A., Schlotter F., Dehghani F., Korf H. W., Stehle J. H.*: Transcription factors in neuroendocrine regulation: rhythmic changes in pCREB and ICER levels frame melatonin synthesis. J. Neurosci. 1999, 19, 3326-3336.
22. *Maronde E., Pfeffer M., von Gall C., Dehghani F., Schomerus C., Wicht H., Kroeber S., Olcese J., Stehle J. H., Korf H. W.*: Signal transduction in the rodent pineal organ, [w:] Olcese J. (red.): Melatonin After Four Decades. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2000, 109-132.
23. *Moore R. Y., Speh J. C., Leak R. K.*: Suprachiasmatic nucleus organization. Cell Tissue Res. 2002, 309, 89-98.
24. *Okamura H., Yamaguchi S., Yagita K.*: Molecular machinery of the circadian clock in mammals. Cell Tissue Res. 2002, 309, 47-56.
25. *Panda S., Provencio I., Tu D. C., Pires S. S., Rollag M. D., Castrucci A. M., Pletcher M. T., Sato T. K., Wiltshire T., Andahazy M., Kay S. A., Van Gelder R. N., Hogenesch J. B.*: Melanopsin is required for non-image--forming photic responses in blind mice. Science 2003, 301, 525-527.
26. *Provencio I., Jiang G., De Grip W. J., Hayes W. P., Rollag M. D.*: Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 340-345.
27. *Provencio I., Rodriguez I. R., Jiang G., Hayes W. P., Moreira E. F., Rollag M. D.*: A novel human opsin in the inner retina. J. Neurosci. 2000, 20, 600-605.
28. *Reiter R. J.*: Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocrine Rev. 1991, 12, 151-180.
29. *Roseboom P. H., Coon S. L., Baler R., McCune S. K., Weller J. L., Klein D. C.*: Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. Endocrinology 1996, 137, 3033-3045.
30. *Rüppel R., Olcese J.*: Bovine pinealocytes in monolayer culture: studies on the adrenergic regulation of melatonin secretion. Endocrinology 1991, 129, 2655-2662.
31. *Schomerus C., Korf H. W., Laedtke E., Weller J. L., Klein D. C.*: Selective adrenergic/cyclic AMP-dependent switch-off of proteasomal proteolysis alone switches on neural signal transduction: An example from the pineal gland. J. Neurochem. 2000, 75, 2123-2132.
32. *Shearman L. P., Sriram S., Weaver D. R., Maywood E. S., Chaves I., Zheng B., Kume K., Lee C. C., van der Horst G. T. J., Hastings M. H., Reppert S. M.*: Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. Science 2000, 288, 1013-1019.
33. *Teclemariam-Mesbah R., Ter Horst G. J., Postema F., Wortel J., Buijs R. M.*: Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. J. Comp. Neurol. 1999, 406, 171-182.
34. *Tischkau S. A., Gallman E. A., Buchanan G. F., Gillette M. U.*: Differential cAMP gating of glutamatergic signaling regulates long-term state changes in the suprachiasmatic circadian clock. J. Neurosci. 2000, 20, 7830-7837.
35. *Vitaterna M. H., King D. P., Chang A.-M., Kornhauser J. M., Lowrey P. L., McDonald J. D., Dove W. F., Pinto L. H., Turek F. W., Takahashi J. S.*: Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. Nature 1994, 264, 719-725.

Adres autora: dr hab. Bogdan Lewczuk, prof. UWM, ul. Oczapowskiego 13, 10-713 Olsztyn; e-mail: lewczukb@uwm.edu.pl