KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

*Zakład Fizjologii Zwierząt
Wydział Biologii
Uniwersytet Warszawski
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
E-mail: kss25@biol.uw.edu.pl*

ŚWIATŁO W NOCY: CZY TYLKO ZABURZENIA JAKOŚCI SNU? MECHANIZMY EPIGENETYCZNE POŚREDNICZĄCE WE WPŁYWIE ZANIECZYSZCZENIA ŚWIETLNEGO NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

WSTĘP

Od kiedy człowiek posiadał zdolność krzesania ognia i idące w ślad za tym źródło światła, sztuczne oświetlenie towarzyszy nam nieodłącznie. Przez wieki zmieniały się jego źródła i dostępność, ale prawdziwy przełom dokonał się w 1879 r., kiedy po raz pierwszy ulice Nowego Jorku oświetliła żarówka elektryczna. Od tego momentu przestały istnieć wszelkie ograniczenia w wykorzystywaniu sztucznego światła, zarówno do rozjaśniania ciemności nocy na zewnątrz, jak i oświetlania pomieszczeń, czego skutkiem czas pracy, życia rodzinnego i społecznego stał się niczym nieograniczony. Wydawać by się więc mogło, że możliwość stosowania sztucznego oświetlenia generuje wyłącznie różnego rodzaju korzyści, od lepszej widzialności i poczucia bezpieczeństwa, przez wydłużenie czasu pracy i większą jej wydajność, aż po nielimitowany czas na rozrywkę i życie towarzyskie (GASTON i współaut. 2015). Z czasem zaczęto także doskonalić źródła sztucznego światła, które, od żółto świecącego łuczywa i świecy, przez lampę naftową i już tylko wspomnianą starą, dobrą żarówkę sodową, staje się coraz jaśniejszym zimnym światłem LED (ang. light emitting diode), niezbyt przyjaznym dla użytkowników, ale za to oszczędnie zużywającym energię elektryczną, a więc pozornie bardziej korzystnym dla środowiska (AUBE i współaut. 2013, SKWARŁO-SOŃTA 2014).

To nieograniczone stosowanie wszechobecnego oświetlenia zaczęło jednak przeszkadzać – najpierw astronomom, którzy stanęli przed problemem coraz trudniejszego znajdowania na całej kuli ziemskiej miejsc dogodnych do instalowania wielkich teleskopów, umożliwiających obserwację nocnego nieba i prowadzenia badań Kosmosu (KOŁOMAŃSKI 2014, WESOŁOWSKI i GRONKOWSKI 2019). Dało to sygnał do uważniejszego przyjrzenia się temu zjawisku i stosunkowo szybko pojawiło się pierwsze ostrzeżenie NASA mówiące o „ciemnej stronie nadmiaru światła”. Tak zrodziło się pojęcie zanieczyszczenia świetlnego lub skażenia światłem (ang. light pollution), oznaczające obecność sztucznego światła o niewłaściwej porze lub w nadmiernej ilości. Żeby jednak nie stwarzać wrażenia, że rozpoczęła się wojna z elektrycznością czy światłem jako takim – wprowadzono uściślenia, dotyczące obecności światła w nocy (ang. light at night, LAN) lub bardziej precyzyjnie, sztucznego światła w nocy (ang. artificial light at night, ALAN). Ten pozornie niewinny skrót będzie używany w niniejszym tekście na określenie wszelkich sytuacji związanych z nadmierną obecnością sztucznego światła z różnych źródeł i w różnych okolicznościach, często także w takich warunkach, które przeciętnemu użytkownikowi urządzeń elektrycznych, podróżnikowi czy pracownikowi w systemie zmianowym, zupełnie nie kojarzą się z zanieczyszczeniem świetlnym. Zwłaszcza, że w obiegowym pojęciu światło odbierane jest raczej pozytywnie

nie, a pojęcie „zanieczyszczenia świetlnego” do niedawna wywoływało raczej zdziwienie niż konotacje negatywne (ROGE-WISNIEWSKA 2014). Dowodem tego były takie właśnie reakcje osób ankietowanych w wywiadach ulicznych, przeprowadzonych przez organizatorów pierwszej Ogólnopolskiej Konferencji na temat Zanieczyszczenia Świetlnego (I OKZŚ), która odbyła się na terenie Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego 23 kwietnia 2013 r. Wtedy po raz pierwszy zaczęto w Polsce głośno mówić o zanieczyszczeniu świetlnym w kontekście badań naukowych, prowadzonych w świecie od dłuższego czasu i z coraz większą intensywnością. Materiały z tej pierwszej konferencji ukazały się drukiem w Wydawnictwie Uniwersytetu Warszawskiego „Prace i Studia Geograficzne”, tom 53, 2014. Konferencja przybrała postać regularnie odbywających się spotkań specjalistów z różnych dziedzin życia, i do tej pory odbyło się w kraju pięć OKZŚ (<https://ciemnieniebo.pl/pl/ogolnopolskie-konferencje-nt-zanieczyszczenia-swiatlem/>) oraz jedna międzynarodowa (EALPO; http://lightpollution.pk.edu.pl/EALPO_2019/). Pod podanymi adresami dostępne są materiały informujące o programach poszczególnych konferencji.

ZEGAR BIOLOGICZNY I JEGO ORGANIZACJA U LUDZI

Mieszkańcy planety Ziemia, od drobnoustrojów po człowieka, pozostają pod wpływem specyficznych warunków astronomicznych wynikających z jej ruchów. Jest to zarówno obrót wokół własnej osi, generujący dzień i noc, jak i obieg Słońca, którego wynikiem są pory roku, szczególnie dobrze widoczne na naszej półkuli północnej. Towarzyszące temu zjawiska przyrodnicze, takie jak dobowe i sezonowe różnice temperatury, pływy księżycowe czy sezonowe występowanie różnej wilgotności i zmiennej wegetacji roślin, są efektem nieuchronnie po sobie następujących dni i nocy oraz ich sezonowo zmieniającej się długości. Bez względu zatem na to, czy dzień jest jasny i ciepły czy ciemny i dżdżysty, wiosna słoneczna, a zima bezśnieżna – zawsze jest pewne, że dzień i noc następują po sobie z niezmienną regularnością, a pory roku będą się wiązały z kolejnymi zmianami długości dnia i nocy, powtarzającymi się w cyklu rocznym. Z osobistego doświadczenia wiemy, że nasz organizm funkcjonuje zupełnie inaczej w jasnej i ciemnej porze doby, zwłaszcza wówczas, kiedy dzień jest porą wykonywania pracy (czy szerzej rozumianej aktywności życiowej), a noc przeznaczamy na sen. Takie intuicyjne wyczucie podpowiada nam, że w organizmie musi znajdować się „licznik czasu”, który

odmierza wpływające godziny i „nakazuje” organizmowi zarówno udanie się na spocznik w godzinach wieczornych, jak i poranną gotowość podejmowania czekających zadań. Zaś w ciągu dnia miewamy okresy większej i mniejszej sprawności umysłowej i fizycznej, pojawia się czasem chęć krótkiej popołudniowej drzemki, a już na pewno mamy temperaturę ciała całkiem naturalnie różną w ciągu doby: niską wcześniej rano, a podwyższoną późnym popołudniem, zaś obserwacja tej reguły pozwala w najprostszy sposób ocenić stan zdrowia.

Czynnikiem „dyktującym” te wszystkie regularnie powracające różnice w przebiegu procesów i zachowaniu (nie tylko człowieka, ale także zwierząt i roślin) jest mechanizm molekularny, odmierzający wpływ czasu i pozwalający przewidywać następstwo zdarzeń. Domyślamy się także, iż ten endogeny, a więc pochodzący z samego organizmu, mechanizm musi być w jakiś sposób skomunikowany z otoczeniem, od którego odbiera ważne sygnały, informujące o aktualnej sytuacji w środowisku zewnętrznym. Mechanizmem tym jest zegar biologiczny, czyli struktura zdolna zarówno generować własne „polecenia”, charakterystyczne dla poszczególnych odcinków czasowych doby, jak i odbierająca informacje środowiskowe, do których dostosowuje swoją aktywność. Ta z kolei przekłada się następnie na funkcjonowanie poszczególnych narządów i całego organizmu. Ten wewnętrzny licznik czasu, czyli zegar biologiczny, przygotowuje organizmy do następujących z wielką regularnością zmian w otaczającym nas świecie.

Funkcjonowanie zegara biologicznego jest przedmiotem intensywnych badań, m.in. biologów molekularnych, poszukujących sposobu wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw możliwości nie tylko endogennego odmierzania czasu, ale także odbierania informacji środowiskowych i kontrolowania czynności życiowych. Wprawdzie chronobiologia, czyli dziedzina biologii zajmująca się wyjaśnianiem tajników czasowego uporządkowania przebiegu procesów całego świata ożywionego, jest nauką stosunkowo młoda (nie osiągnęła jeszcze pełnego stulecia), ale dzięki dynamicznemu rozwojowi technik molekularnych wiemy już stosunkowo wiele o organizacji i funkcjonowaniu zegara biologicznego. Wiedza ta osiągnęła taki poziom, że doczekała się w 2017 r. nagrody Nobla w dziedzinie medycyny lub fizjologii, którą odebrali zajmujący się chronobiologią molekularną amerykańscy uczeni: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash i Michael W. Young. Przyznający nagrodę komitet z Karolinska Instytutu argumentował, że laureaci swoimi badaniami „zwiększyli świadomość znaczenia

Ryc. 1. Dobowy rozkład wybranych czynności życiowych człowieka – na podstawie strony internetowej Komitetu Noblowskiego 2017.

właściwej higieny snu” (<https://www.nobel-prize.org/prizes/medicine/2017/summary/>). Jest to szczególnie istotne w świetle faktu, że wyróżnieni naukowcy swoje badania prowadzą na modelowym organizmie *Drosophila melanogaster*, czyli powszechnie znanej, i dość uciążliwej na co dzień, „muszce owocowej” (wywilżna). Oznacza to bowiem, że zegar molekularny jest mechanizmem uniwersalnym, który, z niewielkimi różnicami u poszczególnych gatunków, funkcjonuje w całym świecie ożywionym, a już na pewno w królestwie zwierząt. Więcej informacji na temat zegara molekularnego znajdują czytelnicy w innych artykułach tego tomu, polecam też dostępne opracowania przeglądowe (np. BELL-PEDERSEN i współaut. 2005, FOSTER i KREITZMAN 2014, GIEBULTOWICZ 2018). Badany przez noblistów 2017 r. mechanizm molekularny zegara biologicznego pozwala zaadaptować naszą fizjologię do różnych faz dnia oraz zsynchronizować procesy życiowe organizmów z cyklicznymi zmianami zewnętrznych warunków środowiska (oświetlenia), co ilustruje schemat, zaczerpnięty ze strony internetowej Komitetu Noblowskiego 2017 (Ryc. 1).

Zegar biologiczny człowieka i innych ssaków, to zespół struktur generujących rytmiczny przebieg poszczególnych procesów zachodzących w organizmie. Rytmu te nazywamy okołodobowymi (cirkadialnymi; łac. *circa* – około i *dies* – dzień), ponieważ procesy powtarzają się z regularnością bliska 24-godzinnej dobie, niekiedy trwając trochę dłużej lub krócej. Zegar ma strukturę hierarchiczną, na szczycie której znajduje

się zegar (oscylator) centralny (ang. master clock), utworzony przez parzyste skupiska neuronów, tzw. jądra nadskrzyżowaniowe (łac. *suprachiasmatici nuclei*, SCN), zlokalizowane w podwzgórzu w bliskości trzeciej komory mózgu. Cechą centralnego zegara jest spontaniczne generowanie zmiennej w ciągu doby aktywności elektrycznej neuronów, wysokiej w dzień i niskiej w nocy, przekładającej się na rytmiczną syntezę i sekrecję neuroprzekaźników, będących tzw. drogą wyjścia z zegara. Oznacza to, że przy pomocy mechanizmów neurohormonalnych SCN sprawuje kontrolę nad zachowaniem i wszystkimi czynnościami życiowymi człowieka (zwierzęcia) (BELL-PEDERSEN i współaut. 2005). Najsilniej wyrażonymi rytmemi dobowymi kontrolowanymi przez SCN jest sen i czuwanie (aktywność ruchowa) oraz wspomniana już temperatura ciała, a także rytm dobowy wydzielania niektórych hormonów. Przykładem może być maksymalne stężenie glukokortykoidów w krwi występujące podczas przechodzenia od okresu snu do pełnej aktywności ruchowej (początek dnia u ludzi i zwierząt o aktywności dziennej a początek okresu ciemności u gryzoni laboratoryjnych) czy nocny szczyt wydzielania hormonu wzrostu. Odrębną pozycję zajmuje tu nocna synteza i wydzielanie melatoniny szyszynkowej, czyli hormonu ciemności (SKWARŁO-SONTA 2014), co będzie szerzej omówione w dalszej części tekstu.

Zegar centralny nie jest jedyną strukturą zaangażowaną w uporządkowanie w czasie przebiegu procesów zachodzących w organizmie. Pod jego kontrolą znajdują się tzw. ze-

gary obwodowe (peryferyczne), których obecność wykryto prawie wszędzie, a zwłaszcza w narządach związanych z układem pokarmowym (wątroba, tkanka tłuszczowa, gruczoły trawienne). Ich mechanizm molekularny jest taki sam jak zegara nadrzędnego, a funkcja polega na sprawowaniu kontroli nad przebiegiem procesów metabolicznych (FROY 2011), których zakłócenie skutkuje różnego rodzaju zaburzeniami, w tym cukrzycą i zespołem metabolicznym, a także chorobami nowotworowymi czy depresją.

DAWCY CZASU DLA ZEGARA BIOLOGICZNEGO

Synchronizacja zegara z warunkami zewnętrznymi, skutkująca prawidłowym funkcjonowaniem organizmu, odbywa się za pośrednictwem czytelnych sygnałów środowiskowych zwanych dawcami czasu. W chronobiologii często określa się je zaczerpniętym z języka niemieckiego terminem *Zeitgeber*, wprowadzonym na cześć jednego z ojców chronobiologii, niemieckiego uczonego Jürgena Aschoffa (1913-1998), który stworzył podwaliny eksperymentalnego poznawania tajników funkcjonowania zegara biologicznego. Dla centralnego zegara w SCN głównym dawcą czasu jest światło odbierane przez siatkówkę oka, skąd impulsy nerwowe są kierowane na pozawzrokową drogę nerwową, prowadzącą do SCN. Jest to szlak siatkówkowo-podwzgórzowy (RHT), biorący swój początek w tzw. komórkach zwojowych, specjalnej grupie fotorceptorów siatkówkowych, innych niż związane z widzeniem czopki i pręciki. Komórki zwojowe zawierają barwnik melanopsynę (BERSON i współaut. 2002), szczególnie wrażliwą na światło niebieskie (460-480 nm). Wygenerowana w nich informacja o obecności światła zmierza szlakiem RHT do zegara centralnego w SCN, który w ten sposób jest informowany o obecności (lub braku światła) w środowisku zewnętrznym.

Stąd informacja kierowana jest na wieloneuronalny szlak nerwowy, którego zwojowe włókna współczulne docierają do szyszynki, gruczołu neuroendokrynnego, kluczowego w procesie synchronizacji zegara centralnego z zewnętrznymi warunkami świetlnymi (Ryc. 2).

W gruczole tym jest syntetyzowana i natychmiast wydzielana do krwi melatonina, funkcjonująca u wszystkich kręgowców jako hormon ciemności, bowiem światło, zwłaszcza niebieskie, hamuje jej syntezę. Zagadnienia związane z syntezą melatoniny szyszynkowej, jej regulacją i metabolizmem opisałam szczegółowo w pracy przeglądowej opublikowanej przed paru laty w *Kosmosie*

Ryc. 2 Powiązania funkcjonalne między SCN a szyszynką i melatoniną – szczegóły w tekście.

(SKWARŁO-SOŃTA 2014). Tutaj pragnę jedynie zwrócić uwagę, że niczym niezakłócona nocna synteza melatoniny ma podstawowe znaczenie dla synchronizacji zegara centralnego, a co za tym idzie, prawidłowej okołodobowej organizacji przebiegu procesów fizjologicznych w organizmie, a zwłaszcza snu i czuwania. Błonowe receptory melatoniny, należące do rodziny receptorów związanych z białkami G (GPCR), zlokalizowane są nie tylko w neuronach SCN, ale występują także w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego oraz w tkankach obwodowych, przejmując od melatoniny informację o panującej ciemności. Brak lub niski poziom melatoniny w krwi jest odbierany jako dzień, dlatego melatonina pełni w organizmie rolę zegara i kalendarza – po bardziej szczegółowe informacje odsyłam do kilku przykładowych prac przeglądowych (REITER 1993, DUBOCOVICH i MARKOWSKA 2005, SKWARŁO-SOŃTA i MAJEWSKI 2010).

Efekty fizjologiczne melatoniny w mózgu związane są z aktywowaniem jej GPCR podzielonych u ssaków na dwa podtypy: MT1 i MT2. Obydwa podtypy receptorów uruchamiają ten sam mechanizm transdukcji sygnału: hamowanie cykazy adenylanowej, skutkiem czego następuje spadek wewnątrzkomórkowego cAMP. Receptory te tworzą heterodimery MT1/MT2, a nawet dimeryzują z innymi receptorami, np. z receptorem serotoniny 5-HT_{2c}, i takie oligomery wykazują odmienne od homomerów właściwości funkcjonalne. Najnowsze badania z udziałem mutantów i myszy knock-out wykazały przeciwstawne efekty wywołane po aktywacji obu podtypów receptorów melatoniny w odniesieniu do poszczególnych faz snu: MT1 pośredniczą głównie w regulacji fazy snu REM, natomiast MT2 selektywnie zwiększają czas trwania fazy NREM (GOBBI i COMAI 2019). Podobnie selektywnie są rozmieszczone obydwa typy receptorów melatoniny w ośrodkach mózgu związanych z fazami snu.

Te obserwacje tłumaczą przeciwstawne efekty wywoływane przez nieselektywnych agonistów (lub nawet samą melatoninę), stosowanych w badaniach klinicznych jako środków nasenne. Ponadto, receptory MT1 (ale nie MT2) najprawdopodobniej pośredniczą w regulacji rytmu dobowego snu i czuwania, toteż selektywni agonści tych receptorów powinni być brani pod uwagę w badaniach nad lekami o potencjale psychoneuro-farmakologicznym.

Jak to już wcześniej powiedziano, warunki świetlne otoczenia są podstawowym dawcą czasu dla zegara centralnego „wydającego swoje polecenia” także dla zegarów obwodowych, do których informacja świetlna nie dociera bezpośrednio. Mają one jednak również własnych dawców czasu, którymi są przede wszystkim sygnały związane z pokarmem, jego obecnością i składem, i ta informacja jest tylko pośrednio związana z obecnością światła (GILLMAN i współaut. 2019). Zegary obwodowe uruchamiają np. mechanizm antycypacyjny, który u zwierząt laboratoryjnych przejawia się wzmożoną aktywnością ruchową w poszukiwaniu pokarmu, natomiast u ludzi może dotyczyć nienaturalnych pór posiłków, towarzyszących zaburzonemu okresom światła i ciemności (patrz część „Zaburzenia zegara biologicznego spowodowane skażeniem światłem”).

SEN I JEGO ZWIĄZEK Z ZEGAREM BIOLOGICZNYM

Sen jest występującym u wszystkich organizmów szczególnym stanem czynnościowym, którego rola i znaczenie fizjologiczne są ciągle przedmiotem debaty naukowej, choć z całą pewnością zapadanie w sen jest imperatywem adaptacyjnym. Poszczególne gatunki kręgowców wykazują zróżnicowane zapotrzebowania na ilość snu w ciągu doby (z reguły mniejsze zwierzęta śpią dłużej), nigdy jednak czas przeznaczony na sen nie jest krótszy niż 10% doby (Ryc. 3). Funkcje snu są także liczne; przypuszcza się, że sen wiąże się z oszczędzeniem energii i korzystnym jej zagospodarowaniem, czasowym uporządkowaniem metabolizmu i wreszcie wspieraniem wyższych czynności mózgu, takich jak kreatywność, plastyczność synaps,

konsolidacja pamięci (ACHERMANN i TAROKH 2014).

Podstawowy model regulacji snu człowieka, zaproponowany przez Borbélyego w 1982 r. (patrz Fig. 3 w pracy ACHERMANN i TAROKH 2014), obejmuje dwie uzupełniające się składowe: proces okołodobowy (C) i homeostatyczny (S). Proces okołodobowy jest generowany przez zegar endogeny, nie zależy od wcześniejszej aktywności ruchowej, trwa około 24 godz. i wyznacza czuwanie w ciągu dnia i sen w nocy. Natomiast składowa homeostatyczna oznacza narastającą potrzebę snu podczas okresu aktywności, którą zaspokoić może jedynie zaśnięcie; po zakończonym okresie snu potrzeba kolejnej jego porcji znowu zaczyna progresywnie narastać. Harmonijne współdziałanie obydwu składowych zapewnia dobry sen w nocy i maksymalną sprawność w ciągu dnia. Jeśli z jakiegoś powodu nie nastąpi sen w zwykłej porze, wówczas potrzeba snu narasta i utrzymuje się tak długo, dopóki nie nastąpi kolejna faza snu, która powinna być bardziej regenerująca. Związek melatoniny, jako hormonu ciemności, ze snem u ludzi polega na ułatwianiu zasypiania, a szczyt jej nocnego wydzielania zbiega się w czasie z najniższą temperaturą ciała i obniżeniem tempa metabolizmu (WICHNIAK i współaut. 2017).

Odstępstwa od opisanej regularności okresów snu i czuwania, związane m.in. z desynchronizacją zegara biologicznego spowodowaną różnymi czynnikami, skutkują wieloma zaburzeniami funkcji organizmu, do których należą problemy z właściwą regulacją metabolizmu. Prowadzą one do otyłości na skutek rozregulowania neuroendokrynowej kontroli pobierania pokarmu: obniżone wydzielanie leptyny, czyli hormonu sytości, przy zwiększonym wydzielaniu wzmagającej apetyt greliny (KNUTSON i VAN CAUTER 2008), a także do cukrzycy typu 2 (DMT2) i zespołu metabolicznego (przegląd np. w REUTRAKUL i VAN CAUTER 2014).

Przykładem sytuacji prowadzącej do desynchronizacji rytmu dobowego snu i czuwania jest nocna praca zmianowa, podczas której pracownicy pozostają aktywni i pobierają pokarm w nocy, czyli w okresie zwykle przeznaczonym na sen, natomiast sen i wstrzymywanie się od jedzenia prze-

Ryc. 3. Czas snu niektórych gatunków ssaków w ciągu doby (wg BRINGMANN 2019).

noszą na dzień (fazę jasną). Liczne badania populacyjne dowodziły, że osoby pracujące przez kilkanaście lat w systemie nocnej pracy zmianowej (najczęściej pielęgniarce) wykazują zwiększone ryzyko rozwoju otyłości i DMT2, proporcjonalnie do czasu trwania tej formy zatrudnienia. Również w kontrolowanych warunkach doświadczalnych stwierdzono, że u osób z nienaturalnymi porami snu i posiłków następuje wzrost spoczynkowego i poposiłkowego poziomu glukozy, zaburzenia wydzielania leptyny oraz funkcji komórek beta trzustki, będących źródłem insuliny (REUTRAKUL i VAN CAUTER 2014).

WPLYW SKAŻENIA ŚWIATŁEM NA PROCESY BIOLOGICZNE W PRZYRODZIE

Odwołując się do definicji skażenia światłem przypominam, że termin ten oznacza obecność światła w niewłaściwej porze i/ lub w nadmiernych ilościach. Za niewłaściwą porę musimy uznać nie tylko zewnętrzne światło w nocy, pochodzące z oświetlanych ulic, placów i parkingów, gmachów zabytkowych lub ważnych budowli użyteczności publicznej, mostów, kościołów, oświetlonych samochodów czy wręcz światło sącające się z wnętrza domów i mieszkań, ale także sztuczne światło używane wewnątrz zakładów pracy w ciągu dnia. W krajach rozwiniętych sztuczne światło stosowane w dzień jest stosunkowo słabe (jako normę wystarczającą do wykonywania potocznych czynności przyjęto 500 lux), dlatego mieszkańcy dużych miast europejskich rzadko w ciągu dnia mają do czynienia z naturalnym światłem słonecznym, którego intensywność „w plenerze” może w jasne letnie dni osiągać wartości setek tysięcy lux. Natomiast bardzo często doświadczają w nocy światła o jasności przekraczającej światłość pełni księżyca (BONMATI-CARRION i współaut. 2014). Taka niewielka dziennie-nocna różnica w intensywności oświetlenia sprawia, że sygnał świetlny staje się słabym dawcą czasu dla zegara biologicznego, który zaczyna wówczas wykazywać symptomy desynchronizacji (ROENNEBERG i współaut. 2019).

Obecnie na oświetlenie w niewłaściwych ilościach i porach narażeni są przede wszystkim mieszkańcy dużych miast, w których światła uliczne po prostu „zagładają ludziom w okna” także w nocy i często nie można się od nich uwolnić. A nawet ta niewielka ilość światła w nocy nie pozostaje bez wpływu na funkcjonowanie organizmu człowieka, czego dowodem są wyniki wieloletnich badań ankietowych, przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii na ogromnej grupie ponad 100 tysięcy kobiet w przedziale

wiekowym od 16 do 103 lat (śr. 47,2 lata). Kobiety były pytane o jasność pokoju, w którym śpią, określały też własną masę ciała i inne wskaźniki socjo-fizjologiczne, co pozwoliło na przeprowadzenie analiz korelacyjnych. Okazało się, że śpienie w pomieszczeniu, którego jasność pozwalała na czytanie lub rozróżnianie przedmiotów, skutkowało nadwagą lub otyłością i była to korelacja wysoce istotna statystycznie – po uwzględnieniu wszelkich innych cech indywidualnych mogących mieć wpływ na stwierdzone zależności (MCFADDEN i współaut. 2014). Jeśli pokój był słabiej oświetlony (możliwość widzenia lub niewidzenia własnych dłoni) – taka zależność nie występowała. Badania te zostały skomentowane w tym samym numerze czasopisma w komplementarnym artykule (GANGWISCH 2014), którego autor analizuje wagę obserwacji poczynionych na tak dużej populacji o znacznej rozpiętości wiekowej, podkreślając negatywną rolę postępu technicznego, wymagającego nielimitowanej ilościowo i w czasie ekspozycji na sztuczne światło, co pociąga za sobą różne pory posiłków i aktywności fizycznej w ciągu doby. Są to czynniki zaburzające naturalny rytm dobowy i sezonowy podstawowych funkcji życiowych człowieka, których ograniczenie powinno być brane pod uwagę w kontekście podejmowania prób zmniejszenia powszechności chorób tzw. cywilizacyjnych.

Życie w warunkach nadmiernych i/ lub niewłaściwie używanych ilości światła sztucznego jest poważnym utrudnieniem dla całego ekosystemu. Oprócz człowieka, cierpią z tego powodu również zwierzęta, rośliny, a także zaburzone zostają relacje rośliny-zapylacze, co stanowi poważne zagrożenie dla ciągłości łańcucha pokarmowego, bowiem co najmniej 30% spożywanego przez nas pożywienia jest efektem zapylania roślin przez zwierzęta. Te pasjonujące zagadnienia wykraczają jednak poza ramy tego opracowania, a zainteresowanych odsyłam do łatwo dostępnych polskojęzycznych artykułów (zwierzęta: WOJCIECHOWSKA i współaut. 2014; rośliny: WOJCIECHOWSKA 2019; relacje rośliny-zapylacze: ZYCH i RYNIWICZ 2019).

ZABURZENIA ZEGARA BIOLOGICZNEGO SPOWODOWANE SKAŻENIEM ŚWIATŁEM

Jednym ze źródeł skażenia światłem zaburzającym funkcjonowanie zegara biologicznego ludzi są sytuacje życiowe, wymuszające pozostawanie pod wpływem sztucznego oświetlenia również w nocy, a więc w porach naturalnie przeznaczonych na sen. Są to podróże transkontynentalne, wspomniana już praca zmianowa oraz korzystanie (dobro-

wolne lub wymuszone np. warunkami pracy) z urządzeń elektronicznych emitujących światło, zwłaszcza niebieskie światło LED (na które szczególnie wrażliwe są receptory melanopsynowe siatkówki), czyli wszechobecne smartfony, laptopy, e-booki, a nawet ekrany odbiorników TV, bardzo często używane w sypialniach i towarzyszące ludziom podczas snu. Wspólną cechą tych urządzeń i sytuacji życiowych jest oddziaływanie światła nocą na szyszynkę, hamujące syntezę melatoniny, przez co zaburzone zostaje funkcjonowanie całego systemu zegarowego człowieka.

Kilkugodzinne czytanie e-booka przez 5 kolejnych wieczorów, w porównaniu ze skutkami tak samo zaplanowanego czytania drukowanej książki (przez te same osoby), wywarło bardzo wyraźny wpływ na funkcjonowanie zegara, szyszynki, jakość snu i zdolność koncentracji następnego dnia (CHANG i współaut. 2015). Czytanie książki na nośniku elektronicznym obniżało poziom melatoniny o ok. 50%, a początek syntezy melatoniny (miarą jego jest wskaźnik DLMO, czyli Dim Light Melatonin Onset) był opóźniony o prawie 1,5 godz. w stosunku do sytuacji, kiedy te same osoby czytały książkę drukowaną. Nie uległ zmianie ogólny czas trwania snu ani średni czas poszczególnych jego faz, natomiast zaobserwowano istotne wydłużenie średniej latencji snu N2 (faza druga snu NREM), przy skróceniu średniej skumulowanej ilości snu REM podczas 8-godzinnego snu. Podczas czytania książki elektronicznej zaobserwowano obniżoną senność, mniej mózgowych fal *delta/teta*, natomiast te same osoby budziły się rano z większym uczuciem senności i potrzebowały więcej czasu do osiągnięcia czujności porównywalnej z sytuacją po czytaniu książki tradycyjnej. Ponieważ podczas czytania obydwu typów książek istotną różnicę stanowiła wyłącznie długość fali światła padającego na siatkówkę (450 nm z e-booka vs 620 nm odbite od książki drukowanej) należy uznać, że to właśnie jakość światła jest przyczyną tak poważnych konsekwencji w parametrach fizjologicznych uczestników tego badania. Opóźniony rytm dobowy syntezy melatoniny pociąga za sobą opóźnioną senność wieczorną, niedobory snu i jego gorszą jakość oraz gorsze samopoczucie na jutro (CHANG i współaut. 2015). Hamowanie syntezy melatoniny pod wpływem światła emitowanego przez urządzenia elektroniczne wykazano również u osób korzystających z komputerów w godzinach nocnych (WOOD i współaut. 2012). Przebywanie przed ekranem emitującym niebieskie światło przez 1-2 godz. powodowało zmniejszenie syntezy melatoniny nawet o ok. 70%, czego nie obserwowano, jeśli ekran był tej emisji

pozbawiony. Obydwa badania wskazują, że źródłem zaburzeń jest zmniejszona synteza melatoniny pod wpływem niebieskiego światła działającego w nocy na siatkówkę oka ludzkiego i dotyczy to nie tylko użytkowników urządzeń elektronicznych. Obecność ALAN wpływa na organizm w dwojaki sposób: efekt ostry wynika z hamowania syntezy melatoniny szyszynkowej, zaś działanie ogólnoustrojowe jest skutkiem desynchronizacji funkcjonowania zegara endogennego.

Uzupełnieniem tych danych eksperymentalnych są wyniki najnowszych badań zaburzeń snu, przeprowadzonych w Chinach podczas aktualnej epidemii COVID-19 (ZHANG i współaut. 2020). Spośród ankietowanych 1563 pracowników medycznych, zaangażowanych w leczenie pacjentów w najgorętszej fazie epidemii koronawirusa, 564 osoby (36,1%) wykazywały oznaki bezsenności, diagnozowanej na podstawie 8-stopniowej skali Insomnia Severity Index (ISI). Skala problemu była porównywalna z wynikami pomiarów wykonanych kilka lat wcześniej podczas epidemii SARS w Hong Kongu i na Tajwanie. Bezsenności towarzyszyła często depresja, związana z licznymi czynnikami psycho-socjologicznymi, głównie stresem związanym z poczuciem braku właściwego zabezpieczenia przed infekcją, niepokojem o zdrowie własne i rodziny, izolacją społeczną itp. Jednak część problemów ze snem mogła wynikać z zaburzeń rytmu dobowego, byli to bowiem pracownicy pierwszego kontaktu z chorymi, działający w systemie zmianowym, często bez czasowych przerw na odzyskanie normalnego cyklu snu i czuwania. Co ciekawe i zastanawiające dla autorów opracowania, lekarze w porównaniu do pielęgniarek rzadziej deklarowali tego rodzaju problemy: bezsenność, niedobory snu i senność podczas dnia, co nie koniecznie musi się wiązać z wyższym wykształceniem (doktoraty lekarzy vs szkoła średnia pielęgniarek). Odpowiedzialny za te zaburzenia jest niewątpliwie przede wszystkim dobowy rozkład obowiązków, bowiem lekarze zajmowali się pacjentami głównie w ciągu dnia, natomiast pielęgniarki pozostawały na nocnych dyżurach sprawując całodobową opiekę nad pacjentami, co jest znanym czynnikiem desynchronizującym zegar biologiczny (ZHANG i współaut. 2020).

Doceniając wagę i zakres problemu Międzynarodowa Agencja ds. Badań nad Rakiem (IARC) uznała nocną pracę zmianową, a więc przebywanie pod wpływem światła w godzinach nocnych, za czynnik ryzyka rozwoju raka piersi (IARC 2010) – do tego zagadnienia powrócimy w dalszej części tekstu.

Jest też jednak pewna nadzieja na możliwość przywrócenia normalnej funkcji zegara

biologicznego dzięki powrotowi do naturalnego rozkładu okresów światła i ciemności w ciągu doby, powodującego re-synchronizację cyklu snu i czuwania oraz regularnej pory DLMO i końca nocnej syntezy melatoniny. Wskazują na to wyniki badania terenowego przeprowadzonego wprowadzić na niewielkiej grupie ośmiu ochotników (WRIGHT i współaut. 2013), których wskaźniki pracy zegara endogennego oraz wielkość ekspozycji na światło szacowano w warunkach wielkiego miasta (Denver, Colorado, USA) i po tygodniowym pobycie w Górach Skalistych, bez innych niż naturalne źródeł światła (było to w lipcu a więc w okresie najdłuższych dni). Okazało się, że istotnie ilość światła, z jaką mieszkańcy miasta stykali się w ciągu dnia, jest znacznie niższa niż w naturze (o czym już była mowa uprzednio), ale nie ma też prawdziwie ciemnej nocy w mieście. U takich osób nie ma także wyraźnie zaznaczonej pory nocnego szczytu wydzielania melatoniny, a początek snu jest przesunięty na późne godziny nocne. Wszystkie te wskaźniki ulegały pełnej synchronizacji z naturalnym dniem i nocą już po tygodniu pobytu w warunkach kontaktu z wyraźnymi dawcami czasu w postaci jasnego dnia i ciemnej nocy. Wskazuje to także na odwracalność zaburzeń zegara biologicznego, co potwierdzają badania nad mechanizmami epigenetycznymi pośredniczącymi w desynchronizacji rytmu dobowego pod wpływem skażenia światłem, co będzie szerzej rozwinięte w dalszej części tekstu. Badanie to także rodzi nadzieję na to, że ewolucyjnie utrwalone mechanizmy molekularne naszego zegara biologicznego są w stanie oprzeć się destrukcyjnym działaniom współczesnego stylu życia (zwanego 24/7/365) zwłaszcza mieszkańców wielkich miast, a wprowadzanie warunków „chronobiologicznie przyjaznych”, takich jak unikanie skażenia światłem wszelkiego pochodzenia, pozwoli zachować prawidłowo zsynchronizowane rytmy dobowe, wyrażające się m.in. właściwymi porami snu i jego dobrą jakością (WICHNIAK i współaut. 2017).

UDZIAŁ MODYFIKACJI EPIGENETYCZNYCH W DESYNCHRONIZACJI RYTMÓW DOBOWYCH POD WPŁYWEM ALAN

Najnowsze badania mechanizmów pośredniczących we wpływie ALAN na organizmy zwróciły uwagę na procesy epigenetyczne, czyli mechanizmy odwracalnie modyfikujące funkcję genów, bez wywoływania zmian w sekwencji DNA. Mechanizmy epigenetyczne obejmują metylację DNA, modyfikacje histonów, pozycjonowanie nukleosomów i modyfikacje mikroRNA (GLAŃSKI i

STANKOV 2019). Spośród tych mechanizmów najczęściej badanymi w kontekście zaburzeń zegara biologicznego są metylacja DNA oraz modyfikacje histonów, i właśnie te mechanizmy zostaną tutaj po krótko przedstawione. Osoby szczególnie zainteresowane tymi zagadnieniami odsyłam do bogatej literatury przedmiotu (np. ZHANG i HO 2011, HARDELAND 2017).

Metylacja DNA polega na dodawaniu grup metylowych do sekwencji CpG (tzw. wyspy CpG, czyli dinukleotydy cytozyna-guanina przedzielone liniowo jedną resztą fosforanową w kierunku 5' - >3'), występujących w genomie ssaków szczególnie często w regionach promotorowych. Intensywna metylacja wysp CpG jest charakterystyczna dla genów o wyciszonej ekspresji (JABBARI i BERNARDI 2004). Wykazano, że w nowotworach wyłączenie ekspresji genów w wyniku hipermetylacji promotorowych wysp CpG niektórych genów ma miejsce 10 razy częściej niż wywołują to mutacje (HASHIMOTO i współaut. 2010).

Z kolei histony są białkami zaangażowanymi w upakowanie DNA w nukleosomy tworzące chromatynę. Pojedyncze nukleosomy połączone krótkimi odcinkami DNA składają się z oktameru histonowego (po dwie podjednostki H2A, H2B, H3 i H4), na który nawinięty jest łańcuch DNA o długości ok. 146 par zasad. N-końcowe odcinki łańcucha peptydowego histonów są szczególnie podatne na modyfikacje potranslacyjne, z których najczęstsze to acetylacja i metylacja lizyny (K). W ich wyniku ulega zmianie dostępność transkrypcyjna chromatyny; przyjmuje się, że w histonie 3 trimetylacja lizyny 9 i 27 (H3K9me3 i H3K27me3) są związane z represją chromatyny, natomiast metylacja lizyny 4 (H3K4me3) czyni chromatynę bardziej dostępną do transkrypcji (FABRIZIO i współaut. 2019). Ostateczny poziom ekspresji poszczególnych genów, będący rezultatem aktywacji lub wyciszenia odpowiednich odcinków genomu, jest konsekwencją kombinacji powiązanych ze sobą procesów metylacji DNA i potranslacyjnej modyfikacji histonów.

Modyfikacje epigenetyczne ekspresji genów zegara biologicznego są badane intensywnie (przegląd w AHMAD i współaut. 2019), mimo to raczej nieliczne są doniesienia łączące epigenetykę z desynchronizacją rytmów okołodobowych pod wpływem ALAN. Prace zespołu GRYGORYEVA i współaut. (2018) wykazały, że 6-godzinne przyspieszenie fazy świetlnej w hodowli myszy trzymanyh w warunkach 12-godzinnego światła (L:D 12:12) wpłynęło zarówno na wzrost poziomu, jak i na przyspieszenie fazy rytmu H3K4me3 w promotorach głównych genów zegarowych (*Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*,

Bmal1 i *Clock*) w wątrobie. Rytm dobowy H3K4me3 u myszy kontrolnych pokrywał się z rytmem aktywności lokomotorycznej, czyli był niski podczas dnia, a osiągał szczyt w ciemności. Po zastosowaniu 6-godzinne- go światła w nocy następowała początkowa desynchronizacja rytmu aktywności, który w ciągu tygodnia dopasowywał się do nowych warunków świetlnych, natomiast rytm dobowy H3K4me3 nadal utrzymywał swój szczyt w fazie jasnej. Wskazuje to na ostry wpływ światła na epigenom wątroby, prowadzący do zakłócenia jego rytmu dobowego, którego nie mogły zresynchronizować nowe warunki świetlne. Przedłużenie eksperymentu na dalsze 8 tygodni, podczas których przesunięcie fazy świetlnej przedzielano tygodniowym powrotem do warunków kontrolnych, utrzymywało tę desynchronizację w wątrobie, czego nie obserwowano w epigenomie gruczołów podszczękowych. Wnioski tych doświadczeń wskazują na desynchronizujące działanie przesunięcia fazy świetlnej na epigenom jednego z zegarów peryferycznych (obecnego w wątrobie), choć nie wskazują mechanizmów, przy pomocy których dokonuje się transdukcja sygnału od reagującego na światło głównego zegara obecnego w SCN. Mogą to być drogi neurohormonalne, ale także wyłączenie pewnych mechanizmów pośredniczących, do których można z pewnością zaliczyć szyszynkę i produkowaną w niej melatoninę. Ponieważ światło hamuje syntezę melatoniny, a rytm dobowy jest modyfikowany w zależności od fazy działania światła, to trudno jest rozdzielić te dwa mechanizmy (HARDELAND 2014).

Kolejna seria publikacji pochodzi z jednego ośrodka badawczego (ZUBIDAT i współaut. 2015, ZUBIDAT i HAIM 2017) i dotyczy porównania u samic myszy z przeszczepioną linią komórkową 4T1 ludzkiego raka piersi skutków ekspozycji na nocne oświetlenie w różnych kombinacjach (barwa światła, dodatkowe podawanie melatoniny). Oceniano m.in. aktywność szyszynki (poziom w moczu metabolitu melatoniny, czyli siarczanu, 6-SMT) oraz metylację DNA (DNAm) w samym guzie i w różnych narządach. Okazało się, że nocna ekspozycja na niebieskie światło LED stymulowała wzrost nowotworu i ułatwiała przerzutowanie. Towarzyszyło temu obniżenie zawartości 6-SMT w moczu oraz DNAm w guzie i wątrobie, ale nie w płucach i śledzionie. Niskie wartości 6-SMT w moczu, świadczące o zmniejszonej syntezie melatoniny w szyszynce, były skorelowane ze wzrostem objętości nowotworu, w którym DNAm była niska. Natomiast podawanie melatoniny w wodzie pitnej odwracało skutki działania ALAN. Prowadzi to do wniosku, że zahamowana pod wpływem ALAN synteza melatoni-

ny powoduje zmniejszoną ogólną metylację DNA, ułatwiającą proliferację komórek raka piersi, podczas gdy w warunkach normalnej nocnej syntezy melatoniny ma miejsce zwykła DNAm, wyciszająca rozwój komórek guza (ZUBIDAT i współaut. 2015). Pokrywa się to z wynikami innych badaczy wskazującymi, że melatonina wpływa modulująco na enzymatyczną metylację DNA (KORKMAZ i współaut. 2012).

Kolejne eksperymenty (ZUBIDAT i współaut. 2018) w takim samym układzie doświadczalnym, ale z użyciem ALAN o różnej długości fali (500-595 nm), potwierdziły tłumienie syntezy melatoniny skorelowane negatywnie z długością fali świetlnej. Najsilniejszy był wpływ światła o fali krótkiej (ok. 500 nm) jednocześnie ze wzrostem guza, liczebnością przerzutów oraz hipometylacją DNA. Także w tym układzie doświadczalnym egzogenna melatonina odwracała niekorzystne efekty ALAN. Podobne ochronne działanie melatoniny uzyskiwali inni badacze (COS i współaut. 2006) w przypadku nowotworu gruczołu piersiowego indukowanego u myszy chemicznie, kiedy zastosowanie ALAN także stymulowało wzrost guza, powodowało desynchronizację rytmu dobowego i zmniejszało przeżywalność badanych zwierząt (nie badano modyfikacji epigenetycznych). Przedstawione wyniki badań wskazują na ścisłe powiązanie między skażeniem światłem a rozwojem raka piersi, którego nasilenie w braku nocnej syntezy melatoniny w szyszynce jest efektem zaburzeń globalnej metylacji DNA zarówno w tkance nowotworowej, jak i w innych narządach. Te niekorzystne efekty można cofnąć podając egzogenną melatoninę (HAIM i współaut. 2019).

Porównywalną hipometylację DNA w trzustce wykazano także u samców szczurów poddawanych działaniu ALAN przez 3 tygodnie (2 x 30 min każdej nocy), towarzyszącą obniżonej syntezie melatoniny szyszynkowej, przy wzroście masy ciała, wydalania moczu i temperatury ciała, wraz z zaburzeniami rytmu dobowego pobierania pokarmu i wody, oraz poziomu glukozy i insuliny w krwi (YONIS i współaut. 2019). Zmodyfikowana pod wpływem ALAN metylacja DNA ma szersze konsekwencje w postaci zaburzeń metabolizmu glukozy, lipogenezy, pobierania pokarmu i osmoregulacji, a także powoduje przesunięcia fazowe rytmów dobowych, zaś egzogenna melatonina jest w stanie odwracać te zmiany patologiczne.

EGZOGENNA MELATONINA I SPOSOBY JEJ DOSTARCZANIA LUDZIOM

W niektórych zaburzeniach snu oraz w przypadku podróży związanych z przekracza-

niem stref czasowych stosuje się melatoninę jako suplement diety, wykorzystując jej funkcję chronobiotyczną (WICHNIAK i współaut. 2017, TSETI 2020). Dostępna w aptekach jako produkt OTC (ang. over the counter), czyli bez recepty, może mieć formę pastylek, granulek rozpuszczających się w ustach czy syropu, często także w połączeniu z witaminami rozpuszczalnymi w wodzie (np. B complex) czy minerałami (np. Zn), zwiększającymi efektywność jej działania. Biodostępność melatoniny jest niska, a za jej używaniem ze względów klinicznych przemawia bardzo niska (lub żadna) toksyczność i brak właściwości uzależniających. Podstawowym warunkiem skutecznego stosowania melatoniny jako suplementu diety jest przestrzeganie pory podawania, czyli ok. 2 godz. przed udaniem się na nocny spoczynek, natomiast dawka ma tu mniejsze znaczenie – nawet wysokie dawki przyjmowane bezpośrednio przed snem są znacznie mniej efektywne pod względem skracania latencji snu niż dawki niższe, ale przyjmowane odpowiednio wcześniej. Efekty uboczne egzogennej melatoniny są minimalne. Mogą nimi być np. zaburzenia miesiączkowania podczas stosowania bardzo wysokich dawek, wynikające z hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej, które znikają po zaprzestaniu stosowania hormonu (TSETI 2020).

Ze względu na dużą zawartość melatoniny w niektórych produktach spożywczych prowadzone są badania, których celem jest określenie ich wpływu na zdrowie konsumentów, zarówno osób zdrowych, jak i pacjentów z różnymi zaburzeniami. Znaczne spożywanie roślin bogatych w melatoninę (zboża, owoce, warzywa) powoduje wzrost jej stężenia w krwi, skutkujące wzmożonym wydalaniem 6-SMT. Także spożywanie owoców tropikalnych (ananasów, bananów, pomarańczy, winogron), zarówno naturalnych, jak i w formie soków, wiązało się z podwyższonym potencjałem antyoksydacyjnym krwi, skorelowanym dodatnio ze stężeniem melatoniny w surowicy (GOMES DOMINGOS i współaut. 2017). W przeglądowej pracy MENGA i współaut. (2017) zestawiono wyniki licznych badań zawartości melatoniny w produktach spożywczych różnego pochodzenia, analizując zarazem jej przyswajalność i biodostępność, zwracając uwagę, że odżywianie się pokarmem bogatym w melatoninę nie musi być jednoznaczne z większym jej dostarczaniem organizmowi. Spośród produktów spożywczych pochodzenia zwierzęcego najwięcej melatoniny zawierają jaja i ryby, zaś w pokarmach roślinnych melatonina najobficiej występuje w orzechach, choć dobrym jej źródłem mogą być także zboża oraz niektóre zioła, nasiona i kielki warzyw.

W popularnych w Polsce zbożach: pszenicy, jęczmieniu i owsie zawartość melatoniny jest dość znaczna (odpowiednio $124,7 \pm 14,9$ ng/g świeżej masy; $82,3 \pm 6,0$ ng/g i $90,6 \pm 7,7$ ng/g), natomiast w najbardziej popularnych warzywach, czyli w ziemniakach i czerwonych burakach melatoniny nie ma prawie wcale. Bogatym jej źródłem są za to bardzo lubiane grzyby, zwłaszcza rydze i borowiki. Wśród zbadanych 58 odmian kukurydzy zawartość melatoniny wahała się od 0 do 2034 ng/g (średnio 96,5 ng/g), zaś w 25 odmianach ryżu analogiczne wartości wynosiły od 0 do 264 ng/g (średnio 16 ng/g), co wiąże się nie tylko z genotypem rośliny, ale także z klimatem i warunkami uprawy. Wykazano, że spożywanie pewnych pokarmów zawierających melatoninę istotnie podwyższa jej poziom w krwi; np. w doświadczeniu, w którym szczury karmiono paszą z dodatkiem orzechów włoskich ($3,5 \pm 1,0$ ng/g) stwierdzono wzrost zawartości melatoniny w krwi, wykazującej ponadto zwiększoną aktywność antyoksydacyjną. Podobny efekt wykazano u ochotników w różnym wieku, pobierających przez 5 dni po dwie porcje (200 ml) soku z winogron, czemu towarzyszył podwyższony poziom 6-SMT w moczu, świadczący o przyswajaniu egzogennej substancji zawartej w winogronach. Mimo niekiedy bardzo znacznych ilości melatoniny w produktach spożywczych, jej biodostępność jest raczej niewielka i zmienna (wyższa u kobiet – ok. 16 %, w porównaniu z ok. 9 % u mężczyzn), a okres półtrwania niewiele przekracza pół godziny. Liczne aktywności biologiczne melatoniny, oprócz dobroczynnego wpływu na zaburzenia rytmu snu i czuwania, przemawiają za zwracaniem się ku jej pobieraniu z pokarmem, aczkolwiek wiele aspektów dostarczania egzogennej melatoniny pochodzenia pokarmowego wymaga jeszcze kontrolowanych badań doświadczalnych (GOMES DOMINGOS i współaut. 2017, MENG i współaut. 2017).

PODSUMOWANIE

Przedstawione wyniki obserwacji populacji ludzkich i doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych jednoznacznie wykazują niekorzystne skutki zanieczyszczenia świetlnego, które można wobec tego traktować jako bardzo powszechny i niebezpieczny element skażenia naturalnego środowiska ludzi. Pierwszą "ofiara" tego skażenia jest nasz zegar endogeny, którego praca ulega desynchronizacji, czyli rozejściu się w czasie rytmów dobowych behawioru i większości procesów fizjologicznych z warunkami środowiskowymi. Współczesny styl życia w krajach rozwiniętych ekspozuje ludzi, zwłaszcza

mieszkańców dużych miast, na obecność ALAN wynikającą z nieograniczonego używania oświetlenia elektrycznego, zwłaszcza zimnego światła LED (z dużą komponentą fal krótkich) o stosunkowo niskim zużyciu energii. Sytuację komplikuje życie w warunkach 24/7, co oznacza aktywność (zawodową i/lub towarzyską) przez całą dobę i każdego dnia w tygodniu, bez rozdzielania czasu potrzebnego na wypoczynek i sen w godzinach nocnych. Nocna praca zmianowa, będąca naturalnym skutkiem rozwoju gospodarczego, jest kolejnym czynnikiem desynchronizującym zegar biologiczny ludzi, podobnie jak loty transkontynentalne (z przekraczaniem stref czasowych) i powszechne użytkowanie wszechobecnych urządzeń emitujących niebieskie światło LED. Takie światło działa na ludzi w nocy wprawdzie wspomaga czujność i sprawność umysłową w czasie ekspozycji, ale hamuje syntezę melatoniny szyszynkowej, naturalnego hormonu ciemności, przygotowującego narządy i procesy do nocnego wypoczynku i snu. Nieprzewidywanym skutkiem tak toczącego się życia pod dyktando postępu technologicznego są coraz częstsze, w skali globalnej, choroby tzw. cywilizacyjne, do których należą nowotwory, zaburzenia metaboliczne (otyłość, DMT2, zespół metaboliczny), depresja, co do których istnieją poważne podejrzenia, że rozwijają się m.in. w wyniku zaburzenia prawidłowego funkcjonowania zegara biologicznego i desynchronizacji rytmów okołodobowych. Zaburzenia te wydają się mieć u swego podłoża modyfikacje epigenetyczne, które, choć dziedziczne, na szczęście są odwracalne. Dlatego dalszy rozwój technologiczny powinien się koncentrować na ograniczaniu skażenia światłem, wprowadzaniu urządzeń jak najmniej zakłócających funkcjonowanie zegara i syntezę melatoniny szyszynkowej oraz ograniczanie pracy zmianowej i życia w trybie 24/7/365. W pośpiesznym życiu w zglobalizowanym świecie powinien zawsze znaleźć się czas na sen we właściwych ilościach, warunkach i w porach naturalnie do tego przeznaczonych.

Streszczenie

Mieszkańcy Ziemi zaadaptowali swoją fizjologię i behawior do 24-godzinnej doby z regularnym następstwem dnia i nocy dzięki działaniu endogennego mechanizmu molekularnego zwanego zegarem biologicznym. Zegar biologiczny jest synchronizowany z otoczeniem dzięki temu, że odbiera sygnały środowiskowe zwane dawcami czasu, z których najważniejszym jest światło. Kiedy jednak światło pojawia się w nieodpowiednim momencie, np. sztuczne światło w nocy (ALAN), jego wpływ może być szkodliwy dla organizmu, powodując zakłócenie naturalnego cyklu snu i czuwania, prowadząc także do licznych zaburzeń metabolizmu i behawioru. Informacja o warunkach świetlnych otoczenia przekazywana jest do całego organizmu za pośrednictwem nocnej syntezy i

uwalniania do krwi szyszynkowego neurohormonu melatoniny. Dlatego obecność światła w niewłaściwym czasie i ilości powoduje hamowanie syntezy melatoniny i desynchronizację zegara biologicznego. Coraz więcej badań potwierdza pogląd, że zaburzenie syntezy melatoniny pod wpływem ALAN prowadzi do modyfikacji epigenetycznych i nieprawidłowej transkrypcji pewnych genów, a to skutkuje zwiększoną częstością wielu chorób, np. raka czy zespołu metabolicznego.

PIŚMIENNICTWO

- ACHERMANN P., TAROKH L., 2014. *Human sleep and its regulation*. Kosmos 63, 173-180.
- AHMAD S. F., SHANAZ S., KUMAR A., DAR A. H., MOHMAD A., BHUSHAN B., 2019. *Crosstalk of epigenetics with biological rhythmicity in animal kingdom*. Biol. Rhythm Res., doi: 10.1080/09291016.2019.1607218.
- AUBE M., ROBY J., KOCIFAJ M., 2013. *Evaluating potential spectral impacts of various artificial lights on melatonin suppression, photosynthesis, and star visibility*. Plos ONE 8, e67798.
- BELL-PEDERSEN D., CASSONE V. M., EARNEST D. J., GOLDEN S. S., HARDIN P. E., THOMAS T. L., ZORAN M. J., 2005. *Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms*. Nature Rev. Drug Disc., doi: 10.1038/nrg1633.
- BERSON D. M., DUNN F., TAKAO M., 2002. *Photo-transduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. Science 295, 1070-1073.
- BONMATI-CARRION M. A., ARGUELLES-PIRIETO R., MARTINEZ-MADRID M.-J., REITER R., HARDELAND R., ROL M. A., MADRID J. A., 2014. *Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure*. Int. J. Mol. Sci. 15, 23448-23500.
- BRINGMANN H., 2019. *Genetic sleep deprivation*. EMBO Rep. 20, doi: 10.15252/embr.201846807.
- CHANG A.-M., AESCHBACH D., DUFFY J. F., CZEISLER C. A., 2015. *Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness*, Proc. Natl. Acad. Sci USA 112, 1232-1237.
- COS S., MEDIAVILLA D., MARTÍNEZ-CAMPA C., GONZÁLEZ A., ALONSO-GONZÁLEZ C., SÁNCHEZ-BARCELÓ E. J., 2006. *Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats*. Cancer Lett. 235, 266-271.
- DUBOCOVICH M., MARKOWSKA M., 2005. *Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals*. Endocrine 27, 101-110.
- FABRIZIO P., GARVIS S., PALLADINO F., 2019. *Histone methylation and memory of environmental stress*. Cells 8, doi: 10.3390/cells8040339.
- FOSTER R. G., KREITZMAN L., 2014. *The rhythms of life: what your body clock means to you!* Exp. Physiol. 99, 599-606.
- FROY O., 2011. *The circadian clock and metabolism*. Clin. Sci. 120, 65-72.
- GANGWISCH J. E., 2014. *Invited commentary: Nighttime light exposure as a risk factor for obesity through disruption of circadian and circannual rhythms*. Am. J. Epidemiol. 180, 251-253.
- GASTON K. J., SIAN G., BENNIE J., HOPKINS J., 2015. *Benefits and costs of artificial nighttime lighting of the environment*. Environ. Rev. 23, 14-23.

- GIEBULTOWICZ J. M., 2018. *Mechanism of circadian clock. The 2017 Nobel Prize in physiology or medicine*. Kosmos 67, 245-249.
- GILLMAN A. G., REBEC G. V., PECORARO N. C., KOSOBUD A. E. K., 2019. *Circadian entrainment by food and drugs of abuse*. Beh. Proc. 165, 23-38.
- GLAVASKI M., STANKOV K., 2019. *Epigenetics in disease. Etiopathogenesis*. Genetika 51, 957-994.
- GOBBI G., COMAI S., 2019. *Differential function of melatonin MT₁ and MT₂ receptors in REM and NREM sleep*. Front. Endocrinol., doi: 10.3389/fendo.2019.0087.
- GOMES DOMINGOS A.L., HERMSDORFF H.H.M., BRESSAN J., 2017. *Melatonin intake and potential chronobiological effects on human health*. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., doi:10.1080/10408398.2017.1360837.
- GRYGORYEV D., ROUNTREE M.R., RWATAMBUGA F., OHLRICH A., KUKINO A., BUTLER M. P., ALLEN C.N., TURKER M.S., 2018. *Rapid response and slow recovery of the H3K4me3 epigenomic marker in the liver after light-mediated phase advances of the circadian clock*. J. Biol. Rhythms. 33, 363-375.
- HARDELAND R., 2014. *Melatonin, noncoding RNAs, messenger RNA stability and epigenetics – Evidence, hints, gaps and perspectives*. Int. J. Mol. Sci. 15, 18221-18252.
- HARDELAND R., 2017. *Future demands concerning the epigenetic relevance of melatonin and the circadian system in gerontology*. J. Geriatr. Med. Gerontol. 3, doi: 10.23937/2469-5858/1510036.
- HASHIMOTO H., VERTINO P. M., CHENG X., 2010. *Molecular coupling of DNA methylation and histone methylation*. Epigenomics 2, 657-669.
- IARC 2010, *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Painting, firefighting and shiftwork*. International Agency for Research on Cancer. Publikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 98, 563-601.
- JABBARI K., BERNARDI G., 2004. *Cytosine methylation and CpG, TpG(CpA) and TpA frequencies*. Gene 333,143-149.
- KOŁOMAŃSKI S., 2014. *Zanieczyszczenie światłem i ciemność*. Prace Studia Geogr. 53, 29-46.
- KORKMAZ A., ROSALES-CORRAL S., REITER R. J., 2012. *Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena*. Gene, doi: 10.1016/j.gene.2012.04040.
- KNUTSON K. L., VAN CAUTER E., 2008. *Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes*. Ann. NY Acad. Sci. 1129, 287-304.
- MCFADDEN E., JONES M. E., SCHOEMAKER M. J., ASHWORTH A., SWERDLOW A. J., 2014. *The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,00 women in the Breakthrough Generations Study*. Am. J. Epidemiol. 180, 245-250.
- MENG X., LI Y., LI S., ZHOU Y., GAN R.-Y., XU D.-P., LI H.-B., 2017. *Dietary sources and bioactivities of melatonin*. Nutrients 9, doi: 10.3390/nu9040367.
- REITER R. J., 1993. *The melatonin rhythm: both a clock and a calendar*. Experientia 49, 654-664.
- REUTRAKUL S., VAN CAUTER E., 2014. *Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes*. Ann. NY Acad. Sci. 1311, 151-173.
- ROENNEBERG T., PILZ L. K., ZERBINI G., WINNEBECK E. C., 2019. *Chronotype and social jetlag: A (Self-) critical review*. Biology 8, doi: 10.3390/biology8030054.
- ROGE-WIŚNIEWSKA M., 2014. *Światło – dobrodziejstwo czy problem?* Prace Studia Geogr. 53, 15-28.
- SKWARŁO-SOŃTA K., 2014. *Melatonina. Hormon snu czy hormon ciemności?* Kosmos 63, 223-231.
- SKWARŁO-SOŃTA K., MAJEWSKI P., 2010. *Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania*. Folia Med. Lodz 37/1, 1-41.
- TSETI I. K., 2020. *Melatonin as a food supplement for sleep disorders*. doi: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91410.
- WESOŁOWSKI M., GRONKOWSKI P., 2019. *Symulacja gwałtownego wzrostu jasności komet w aspekcie zanieczyszczenia nieba sztucznym światłem*. [W:] *Zanieczyszczenie światłem. Źródła, obserwacje, skutki*. A. Z. KOTARBA (red.). Centrum Badań Kosmicznych PAN, Warszawa, 185-197.
- WICHNIAK A., JANKOWSKI K. S., SKAŁSKI M., SKWARŁO-SOŃTA K., ZAWILSKA J. B., ŻAROWSKI M., PORADOWSKA E., JERNAJCZYK W., 2017. *Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods*. Psychiatr. Pol. 51, 793-814.
- WOJCIECHOWSKA R., 2019. *Czy oświetlenie nocne może zaburzać funkcjonowanie roślin?* [W:] *Zanieczyszczenie światłem. Źródła, obserwacje, skutki*. A. Z. KOTARBA (red.). Centrum Badań Kosmicznych PAN, Warszawa, 39-54.
- WOJCIECHOWSKA A., WIŚNIEWSKA A., BARCIKOWSKI A., 2014. *Zanieczyszczenie światłem – ekologiczny problem współczesnego miasta*. Prace Studia Geogr. 53, 109-128.
- WOOD B., REA M. S., PLITNICK B., FIGUEIRO M.G., 2012. *Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression*. Appl. Ergonomics 44,1-4.
- WRIGHT K. P. JR, MCHILL A.W., BIRKS B. R., GRIFFIN B. R., REUSTERHOLZ T., CHINOY E. D., 2013. *Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle*. Curr. Biol. 23, 1554-1558.
- YONIS M., HAIM A., ZUBIDAT A. E., 2019. *Altered metabolic and hormonal responses in male rats exposed to acute bright light-at-night associated with global DNA hypo-methylation*. J. Photochem. Photobiol. B Biol. 194, 107-118.
- ZHANG X., HO S.-M., 2011. *Epigenetics meets endocrinology*. J. Mol. Endocrinol. 46, R11-R32.
- ZHANG C., YANG L., LIU S., MA S., WANG Y., CAI Z., DU H., LI R., KANG L., SU M., ZHANG J., LIU Z., ZHANG B., 2020. *Survey of insomnia nad related social psychological factors among medical staff involved in the 2019 novel coronavirus disease outbreak*. Front. Psychiatry 11, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00306.
- ZUBIDAT A.E., HAIM A., 2017. *Artificial light-at-night – a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity*. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 28, 295-313.
- ZUBIDAT A. E., FARES B., FARES F., HAIM A., 2015. *Melatonin functioning through DNA methylation to constricts breast cancer growth accelerated by blue LED light-at-night in 4T1 tumor-bearing mice*. J. Cancer Biol. Therap. 1-2, 57-73.
- ZUBIDAT A.E., FARES B., FARES F., HAIM A., 2018. *Artificial light at night of different spectra com-*

positions differentially affects tumor growth in mice: interaction with melatonin and epigenetic pathways. *Cancer Control* 25, 1-15.

ZYCH M., RYNIWICZ J., 2019. Nocna zmiana: w jaki sposób zanieczyszczenie światłem wpływa

na mutualistyczne relacje roślin i ich zapylaczy? [W:] *Zanieczyszczenie światłem. Źródła, obserwacje, skutki*. A. Z. KOTARBA (red.). Centrum Badań Kosmicznych PAN, Warszawa, 55-66.

KOSMOS Vol. 69, 3, 447-459, 2020

KRYSZYNA SKWARŁO-SOŃTA

Department of Animal Physiology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 1 Miecznikowa Str., 02-096 Warszawa, Poland, E-mail: kss25@biol.uw.edu.pl

LIGHT AT NIGHT – DOES IT IMPAIR QUALITY OF SLEEP ONLY? MEDIATION OF EPIGENETICS IN THE EFFECT OF LIGHT POLLUTION ON HUMAN ORGANISM

Summary

The inhabitants of the Earth have adapted their physiology and behavior to the 24-hour day with regular day and night sequences thanks to the action of an endogenous molecular mechanism called the biological clock. The biological clock is synchronized with the environment because it picks up environmental signals called time givers, the most important of which is light. However, when light arrives at the wrong time, such as artificial light at night (ALAN), its effects can be detrimental to the body, disrupting the natural sleep-wake cycle and leading to numerous disorders of metabolism and behavior. Information about the light conditions of the environment is transmitted to the whole organism through night-time synthesis and release of the pineal neurohormone, melatonin, into the blood. Therefore, the presence of light at the wrong time and quantity causes the inhibition of melatonin synthesis and the desynchronization of the biological clock. More and more studies confirm the view that the disturbance of melatonin synthesis by ALAN leads to epigenetic modifications and incorrect transcription of certain genes, and this results in an increased incidence of many diseases, e.g. cancer or metabolic syndrome.

Key words: circadian rhythms, light pollution, ALAN, sleep and awakening, melatonin, epigenetics