



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Network properties of the circadian clock: an integration of computational methods and empirical data

Beurden, A.W. van

Citation

Beurden, A. W. van. (2024, November 7). *Network properties of the circadian clock: an integration of computational methods and empirical data*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4107710>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4107710>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

De rotatie van de aarde om zijn as en de baan van aarde om de zon veroorzaken respectievelijk dagelijkse en seizoensgebonden cycli. Bijna alle diersoorten hebben evolutionair gezien een interne klok ontwikkeld om zich op deze veranderingen te kunnen anticiperen. In zoogdieren fungeert de suprachiasmatische nucleus (SCN) in het brein als de opper klok, die alle andere klokken in het lichaam aanstuurt. De SCN bestaat uit een netwerk van aan elkaar gekoppelde neuronen, die samen circadiane ritmes in fysiologische processen en in gedrag genereren. Van nature zijn deze ritmes niet exact 24 uur (vandaar ook de naam 'circa dies' = ongeveer een dag). Met behulp van externe tijdsaanduidingen, zoals bijvoorbeeld daglicht, synchroniseren de circadiane ritmes met de omgevingscyclus.

In dit proefschrift hebben we de eigenschappen van het neuronale netwerk van de SCN onderzocht door gebruik te maken van een combinatie van empirische data en computationele technieken. Verder hebben we overeenkomsten en verschillen in het SCN netwerk tussen nacht- en dagdieren geïdentificeerd. **Hoofdstuk 1** introduceert de SCN op basis van zijn vier functionele componenten: (1) licht input naar de SCN, (2) neurale netwerksynchronisatie binnen de SCN, (3) output van de SCN naar de rest van het brein en het lichaam, en (4) feedback van deze processen terug naar de SCN. Daarnaast hebben we een overzicht gegeven van recente wiskundige modellen die vaak worden gebruikt om de circadiane klok te beschrijven.

De SCN ontvangt directe input over omgevingslicht vanuit de ogen. In muizen is ongeveer 25% van de neuronen in de SCN lichtsensitief. Na een faseverschuiving van de licht-donkercyclus (veroorzaakt door bijv. een vlucht over meerdere tijdszones) moet de SCN zich aanpassen aan het nieuwe licht-donkerregiem. De adaptatiesnelheid van de SCN neuronen is globaal gezien hoger in het ventrale deel dan in het dorsale deel. In **Hoofdstuk 2** hebben we de respons van de SCN onderzocht op een fasevertraging van de licht-donkercyclus van 6 uur, op het niveau van de individuele cellen. We vonden dat een kleine groep neuronen, die voornamelijk gelegen zijn in het ventrolaterale deel van de SCN, een snelle faseverschuiving ondergaan. De overige neuronen verschoven trager naar de nieuwe fase. De groep snel-verschuivende neuronen komt grotendeels overeen in zowel kwantiteit als locatie met de groep neuronen die exciterend reageren op stimulatie van de oogzenuw. Dit bracht ons ertoe te veronderstellen dat de licht-sensitieve neuronen in de SCN de transitie naar de nieuwe fase initiëren.

De faseverdeling van de neuronen in de SCN is plastisch en wordt bepaald door het aantal uren licht per dag. Ons gedrag aanpassen naar de variërende daglengtes over de seizoenen wordt moeilijker naarmate we ouder worden. De mechanismen die aanpassing naar verschillende daglengtes faciliteren zijn grotendeels onbekend. In **Hoofdstuk 3** hebben we een Kuramoto model gebruikt in combinatie met PER2 gen expressie data van jonge en oude muizen die waren blootgesteld aan ofwel een

korte of lange daglengte, om de koppeling strekte tussen en binnen neuronale groepen van de SCN in te schatten. We vonden dat het waarschijnlijk is dat de koppeling sterkte tussen en binnen de neuronale groepen bijdraagt aan de daglengte-geïnduceerde faseverdeling van de neuronen in de SCN. Jonge dieren kunnen hun koppelingssterkten over een groot bereik aanpassen, waardoor ze zich makkelijk kunnen adapteren aan verschillende daglengtes. Oudere dieren hebben daarentegen een verminderd vermogen om hogere koppelingssterkten te bereiken. Hoge koppelingssterkte is nodig voor goede adaptatie aan korte daglengte. Dit draagt waarschijnlijk bij aan het onvermogen van oude muizen om hun gedrag aan te passen aan een korte daglengte.

Bij veroudering treedt er demping op in de amplitude van circadiane ritmes. Demping in de amplitude van circadiane oscillaties is in verband gebracht met een verhoogd risico op verschillende ziekten, zoals stemmingsstoornissen en stofwisselingsproblemen. Het verhogen van de amplitude van circadiane ritmes met medicijnen die ontwikkeld zijn om ritmes te modifieren, zou daardoor een effectieve strategie zijn om gezondheid te verbeteren. Voorheen is er aangetoond dat Clock Enhancing Molecule 3 (CEM3) de amplitude van het circadiane ritme van de SCN op weefselniveau verhoogt. Het was echter onbekend of de amplitude verhoging voortkwam uit een verhoging van de amplitude van de individuele cellen of door een versterking van de synchronisatie tussen de cellen. In **Hoofdstuk 4** hebben we het mechanisme achter de werking van CEM3 onderzocht. We vonden dat CEM3 de amplitude van de individuele cellen in de SCN verhoogt, zonder de fase en periode van de cellen te veranderen. Dit maakt CEM3 een potentiële therapeutische kandidaat om gedempte circadiane ritmes te herstellen.

De neuronale impulsfrequentie van de SCN reguleert het dagelijkse ritme in fysieke activiteit. Fysieke activiteit heeft op zijn beurt invloed op de neuronale impulsfrequentie van de SCN. In **Hoofdstuk 5** hebben we de methode van convergente cross mapping (CCM) gebruikt om de bidirectionele invloed tussen de hersenen en gedrag te kwantificeren. In nacht actieve muizen observeerden we dat de impulsfrequentie van de SCN de mate van fysieke activiteit goed kan voorspellen, terwijl de mate van fysieke activiteit de impulsfrequentie van de SCN in mindere mate kan voorspellen. In de dag actieve arvicanthi is de invloed in beide richtingen ongeveer gelijk. Door de hoeveelheid fysieke activiteit te verhogen kan de invloed van het gedrag op de SCN wel worden versterkt in muizen. Deze resultaten laten zien dat we door middel van de CCM methode de hiërarchische schaal tussen hersenactiviteit en gedrag kunnen overbruggen. Daarnaast benadrukken de resultaten dat fysieke activiteit substantiële effecten heeft op de hersenfunctie.

Het effect van fysieke activiteit op de SCN impulsfrequentie is inhiberend in nachtdieren en exciterend in dagdieren, terwijl de SCN impulsfrequentie zowel in nacht- als dagdieren hoog is tijdens de dag en laag tijdens de nacht. Dit suggereert

dat er meer verschillen zijn in het SCN netwerk tussen nacht- en dagdieren dan alleen een tekenomkering in het output signaal van de SCN. In **Hoofdstuk 6** hebben we potentiële verschillen in de neuronale netwerkorganisatie onderzocht met behulp van een twee-oscillator model bestaande uit Poincaré oscillatoren. Onder het gegeven dat licht input en fysieke activiteit gunstig zijn voor de amplitude van het SCN ritme, vonden we dat in nachtdieren feedback vanuit fysieke activiteit moet worden geprojecteerd naar licht-sensitieve neuronen in de SCN. Daarentegen vonden we dat in dagdieren feedback vanuit fysieke activiteit moet worden geprojecteerd naar niet licht-sensitieve neuronen om circadiane ritmes met een hoge amplitude te verkrijgen.

Samengevat, hebben we in dit proefschrift nieuwe inzichten verkregen in de netwerkeigenschappen van de SCN en hebben we een aantal verschillen tussen de nacht- en dagdier SCN benadrukt. In **Hoofdstuk 7** hebben we bekeken hoe deze nieuw geïdentificeerde netwerkeigenschappen geïntegreerd zijn binnen de vier functionele componenten van de SCN. Gebaseerd op de bevindingen die beschreven zijn in dit proefschrift, hebben we enkele aanbevelingen gedaan over hoe klokfunctie versterkt kan worden met als doel om gezond oud te worden.