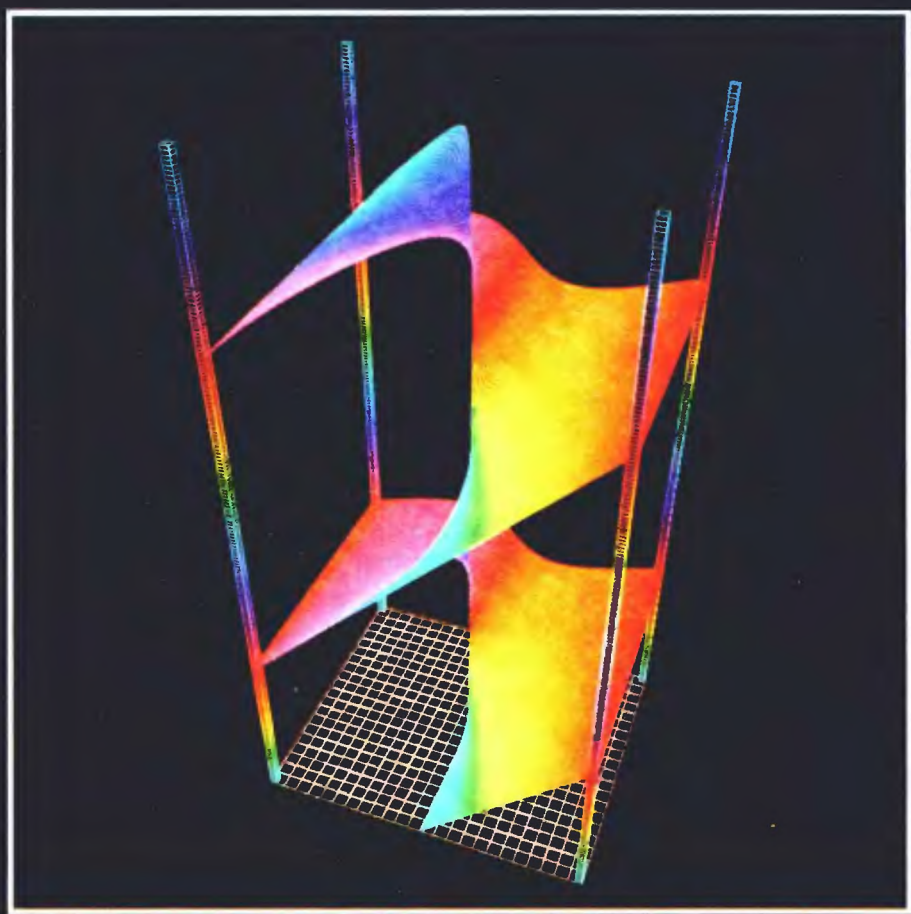


АРТУР Т. УИНФРИ

ВРЕМЯ
ПО
БИОЛОГИЧЕСКИМ
ЧАСАМ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

.....

Уинфри А. Т. Время по биологическим часам

ВРЕМЯ
ПО
БИОЛОГИЧЕСКИМ
ЧАСАМ



THE TIMING OF BIOLOGICAL CLOCKS

ARTHUR T. WINFREE

SCIENTIFIC AMERICAN LIBRARY
NEW YORK

АРТУР Т. УИНФРИ

ВРЕМЯ
ПО
БИОЛОГИЧЕСКИМ
ЧАСАМ

*Перевод с английского
канд. биол. наук*

А. М. Алпатова

*под редакцией
д-ра физ.-мат. наук, проф.*

В. И. Кринского



МОСКВА «МИР» 1990

ББК 28.073
У37
УДК 57.034

Уинфри А. Т.

У37 **Время по биологическим часам: Пер. с англ./Предисл.**
В. И. Кринского. — М.: Мир, 1990. — 208 с., ил.

ISBN 5-03-001144-7

Научно-популярная книга известного американского ученого о процессах подстройки и перестройки биологических часов. Чем обусловлены нарушения ночного сна? В какое время кормить малыша? Как возникают нарушения ритма сердца? Все эти проблемы, касающиеся работоспособности и здоровья человека, оказываются связанными с процессами подстройки биологических часов, ежедневно протекающими в вашем организме.

Для всех, интересующихся биологическими основами здоровья.

У $\frac{1903010000-385}{041(01)-90}$ 100-89

ББК 28.073

*Редакция научно-популярной
и научно-фантастической литературы*

ISBN 5-03-001144-7 (русск.)
ISBN 0-7167-5018-X (амер.)

© 1987 by Scientific American Books, Inc.
© перевод на русский язык, Алпатов А. М., 1990

獻給吉雲

О Г Л А В Л Е Н И Е

- 7 Предисловие редактора перевода
- 11 Предисловие автора к русскому изданию
- 13 Предисловие
- 17 Глава 1. Временные зоны
- 37 Глава 2. Приливные волны сознания
- 63 Глава 3. Прыжки между временными зонами
- 85 Глава 4. Слияние временных зон
- 99 Глава 5. Кристаллы «живого времени»
- 117 Глава 6. Коллективная ритмичность в сообществе часов
- 137 Глава 7. Сингулярности биохимических часов
- 161 Глава 8. Циркадианная динамика и ее эволюция
- 181 Глава 9. Контуры будущего
- 194 Для дальнейшего чтения
- 197 Литература
- 206 Источники иллюстраций

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА

Перед вами, читатель, необыкновенная книга. Она необычна по содержанию, по графическому оформлению и превосходным рисункам, по манере изложения, а более всего по тому, что она из всемирно известной «Библиотеки Сайентифик Америкэн» — и пока лишь пятая из ее книг, изданных в Советском Союзе. Первая (С. Вайнберг «Открытие субатомных частиц») появилась в 1986 г., вторая (П. Эткинс «Порядок и беспорядок в природе») — в 1987 г., третья (Д. Лейзер «Создавая картину Вселенной») — и, наконец, четвертая (Ф. Блум, А. Лейзерсон, Л. Хофстедтер «Мозг, разум и поведение») — в 1988 г.

«Библиотека Сайентифик Америкэн» является носителем традиций одноименного журнала, который издается уже более 100 лет и является одним из лучших научно-популярных журналов мира. В качестве авторов туда привлекаются люди очень высокого научного уровня, нередко лауреаты Нобелевской премии. Поэтому читатель узнает о событиях в науке из первых рук, от людей, которые делают науку. А это придает неповторимый аромат новизны и глубину понимания.

Но поскольку текст, написанный специалистом, обычно довольно сложен для восприятия широкой читающей аудитории, над ним работают несколько редакторов, мастерски владеющих словом и умеющих привлечь и удержать внимание читателя; их задача — добиваться от автора четкости и ясности. Текст многократно, как волейбольный мяч в игре, переходит от ученого к редакторам и обратно. Это позволяет достичь поразительного результата: книги «Библиотеки Сайентифик Америкэн» по доступности и увлекательности — на уровне лучших научно-популярных (и даже детективных!) произведений, а по глубине и четкости изложения успешно соперничают с хорошими учебниками. Для автора же это титанический труд. Как говорил мне Артур Уинфри, от его исходного текста не осталось почти ничего, а переделка книги заняла более пяти лет. Зато читатели выиграли.

Книга Уинфри — девятнадцатая в этой серии. Она посвящена важному для всех нас вопросу — как подстраиваются и перестраиваются наши внутренние часы. У большинства людей по их биологическим часам сутки не насчитывают точно 24 часа, и отличия тут немалые: типичные значения приближаются к 25 часам. Ход наших внутренних часов корректируется многими внешними сигналами, например сменой дня и ночи. Но эта корректировка хода не так проста, как в

наручных часах: установил правильное время — и все в порядке. В биологических часах при этом происходят переходные процессы различных типов. Они сложны, но понимать их нужно, поскольку от них нередко зависят работоспособность и даже здоровье человека.

Именно эти переходные процессы в значительной степени определяют, легко или трудно человек приспосабливается к сложным ритмам жизни современного общества. В наиболее ярком виде они проявляются при трансконтинентальных перелетах, когда человек быстро переносится из одного временного пояса в другой. Известно, что после такого перелета у людей, как правило, снижается работоспособность, ухудшается здоровье, но бывает и так, что все остается в порядке, — это зависит от типа перестройки внутренних часов. Такой десинхроз не обязательно вызван перемещением из одного временного пояса в другой, нередко он проявляется и при проживании на постоянном месте. Человека словно преследуют неудачи: то у него хорошая работоспособность, то вдруг он ничего не может из себя выжать. Заболевание? Вполне возможно, но связано оно лишь с процессами перестройки внутренних часов.

Автор рассказывает о современных исследованиях в этой области с использованием подземных бункеров или пещер, где люди лишены внешних синхронизирующих воздействий. А если обратиться к примерам из повседневной жизни, то внимательное изучение графиков цикла сон-бодрствование у младенцев (и случаи сбоя этих ритмов из-за насильственного поддержания фиксированного режима кормления матерью, недостаточно сведущей в этой области) может оказаться полезным для каждой семьи. Не менее интересно взаимодействие внутренних часов у двух любящих друг друга людей, прослеженное в течение трех месяцев. Читателю будет любопытно узнать, как работает внутренний будильник человека, как устанавливается время в таких будильниках.

Сам механизм перестройки часов изучается, естественно, не на человеке, а на простых модельных объектах — на водителе ритма сердца, на отдельной нервной клетке, на быстро размножающихся плодовых мушках, водорослях и микроорганизмах. В таких экспериментах в качестве синхронизирующего воздействия используется короткий импульс (электрический — для водителя ритма сердца или нервной клетки, световой — для чувствительных к нему водорослей и т. д.). Меняя амплитуду и время подачи такого импульса, можно

увидеть, как перестраиваются биологические часы. Было обнаружено, что при некоторых — так называемых сингулярных — стимулах возникают довольно неприятные явления, вплоть до остановки хода часов.

Сингулярный стимул, поданный, например, на сердце, может привести к прекращению нормальных сокращений сердечной мышцы и возникновению фибрилляции, за которой через 4—5 минут следует клиническая смерть. Таким сингулярным стимулом для сердца человека может оказаться электрический импульс, попавший в очень узкий интервал времени, скажем от 0,18 до 0,21 секунды после предыдущего сокращения сердца, с относительно небольшой амплитудой (обеспечивающей суммарный ток через все тело чуть больше 100 миллиампер). Сами по себе эти факты давно известны кардиологам, но в данном случае важно, что они оказались включенными в общую схему перестройки биологических часов.

Завершается книга описанием работы больших — двух- и трехмерных — ансамблей таких часов. Это очень важно, поскольку многие типы биологических часов человека представляют собой не одну, а множество клеток, вырабатывающих в процессе взаимодействия единый ритм. Так, водитель ритма сердца — синусовый узел — образован более чем миллионом ритмически импульсирующих клеток. При изучении таких больших ансамблей часов автор выходит на самые современные задачи теории образования структур. Рассматривается известная химическая колебательная реакция Белоусова—Жаботинского, а также многочисленные волновые явления в ней: вращающиеся спиральные волны и трехмерные структуры.

Книга богато иллюстрирована, а в правом нижнем углу каждого разворота при ее быстром пролистывании обнаруживается маленький киноэкран, по которому движутся волны перестройки фазы часов, переливаясь всеми цветами радуги.

Такая необычная книга написана, конечно, неординарным человеком. Артур Уинфри (род. в 1942 г.) — известный американский ученый, профессор Аризонского университета.

Основная область его интересов — биологические часы простейших организмов, а в последнее время он приобрел широкую известность благодаря своим исследованиям трехмерных режимов распространения электрохимических волн. Уинфри работал и учился у своих коллег во многих лабораториях США и за их пределами. Окончив Корнеллский университет (г.

Итака), он проводил исследования в Университете Пердью (шт. Индиана), Калифорнийском университете (г. Беркли), в Медицинской школе при Университете штата Южная Каролина, в Чикагском и Принстонском университетах, в Университете им. Джона Хопкинса, в Йейлском университете. Проходил стажировку во всемирно известной Лаборатории молекулярной биологии в Кембридже (Англия) по приглашению лауреата Нобелевской премии Ф. Крика, в Университете графства Суссекс (Англия) по приглашению Б. Гудвина, в Университете г. Осака и многих других местах.

Артур Уинфри пришел в биологию из физики, и это наложило совершенно определенный отпечаток на его интересы. В своей преподавательской работе он делает основной упор на проблемы, с которыми сталкивался сам, будучи студентом: облегчить доступ к наукам о жизни тем, кто идет туда, имея уже законченное образование в точных науках.

Его научные исследования в настоящее время сосредоточены на трех темах, что и нашло отражение в этой книге. Первая — расшифровка биологических механизмов, определяющих ритмы сна и бодрствования. Вторая тема, пограничная между химией и математикой, — изучение организующих центров в возбудимых средах и ансамблях часов. И, третья тема его исследований, пограничная между биологией и физикой, — изучение механизмов фибрилляции сердечной мышцы.

Артур Уинфри — живой человек, увлекающийся разной экзотикой: любит сплавляться на плотах по порожистым рекам, получил права на вождение самолета. Он имеет научные публикации в самых престижных журналах мира (*Nature*, *Scientific American*, *Physics today* и др.), издал три научные монографии. Его жена — юная Джи-Юн — привносит в его книги дух традиционной китайской мудрости.

Среди его многочисленных увлечений тема биологических часов, несомненно, ведущая. С нее он начинал свои работы в биологии, к ней он возвращается вновь и вновь после экскурсов в различные области химии, топологии, физики. И это естественно, ведь тема биологических часов касается здоровья и работоспособности человека. Книга А. Уинфри — заметное событие в научно-популярной литературе.

Валентин Кринский
Пущино,
декабрь 1988

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Эта книга была завершена три года назад главой 9, в которой были намечены возможные направления будущих исследований. Мой собственный опыт в этих захватывающих проблемах значительно обогатился благодаря встрече с Анатолием Жаботинским в Праге в 1968 г., знакомству с трудами Валентина Кринского в 1970 г., а также благодаря встрече с обоими и еще многими другими коллегами в Пуццино в 1983 г. Если бы глава 9 переписывалась сегодня, правка в основном свелась бы к замене некоторых неопределенных прогнозов или ссылок на предварительные публикации в виде тезисов на цитирование полновесных статей в научных журналах. Например, Дж. Тайсон подтвердил предсказание о том, что развитие гриба-слизевика может быть описано в тех же понятиях, что и возбудимые среды, в которых распространяются вращающиеся волны. В конце книги я привожу ссылки на некоторые еще находящиеся в печати статьи на английском языке, которые могли бы заполнить этот трехлетний пробел для интересующегося читателя.

Следуя традициям, установленным Э. Э. Шнолем, В. И. Кринским и другими учеными, наиболее важные исследования вихрей в реакции Белоусова—Жаботинского и разработка их численных моделей были проведены в Пуццино и Москве. Подобные модели возбудимых сред могут также описывать вихри и их нити в живой сердечной мышце. Недавние попытки подтвердить существование таких нитей в миокарде собаки увенчались успехом в Медицинской школе Университета Дьюк, продолжаются усилия по созданию и обнаружению вихревых колец, полностью погруженных в толщу сердечной мышцы собаки. Самые первые эксперименты по обнаружению вихревых колец были поставлены А. Б. Медвинским, А. М. Перцовым и А. В. Панфиловым в Пуццино на тонкой сердечной мышце кролика.

Первые компьютерные расчеты трехмерного вихревого кольца в возбудимой среде, подобной сердечной мышце, осуществили А. В. Панфилов, А. Н. Руденко и А. М. Перцов. Открытие ими того факта, что нити вихревых колец сжимаются пропорционально их локальной кривизне, привело к дальнейшим исследованиям, выполненным П. К. Бражником, В. А. Давыдовым, В. С. Зыковым, А. С. Михайловым и В. Н. Бикташевым, и к постановке более общего вопроса: что управляет их движением в случае произвольной кривизны и скрученно-

сти? Страницы журнала *Physica D* заполняются попытками решить этот вопрос с помощью численных экспериментов и математического анализа. В журналах *Science* и *Nature* появляются статьи, пытающиеся решить эти вопросы экспериментально на реакции Белоусова—Жаботинского.

В надежде, что гласность будет продолжаться и расширяться, я ожидаю более частых личных контактов с советскими коллегами.

А. Т. Уинфри
январь 1989

ПРЕДИСЛОВИЕ

В некотором смысле жизнь состоит из случайностей. Любое преднамеренное действие направляется замыслом, который производит отбор среди множества случайных возможностей, обходя одни и реализуя другие. Но результат неизбежно несет отпечаток всех тех случайностей, из которых он складывался.

Путь к созданию этой книги начался с письма, отправленного по ошибочному адресу осенью 1963 года. В то время я изучал в Корнеллском университете инженерную физику, рассчитывая на дальнейшую научную карьеру в области биологии. Мне нужно было пройти летнюю лабораторную практику. Поскольку я решил поработать в Лаборатории биологии моря в Вудс-Холе, то попросил своего шефа о протекции. У Тренора Кыюкендалла, разумеется, были друзья в Вудс-Холе, но он имел в виду океанографическую, а не биологическую лабораторию. Ни он, ни я не обратили внимания на возможную путаницу. В результате мое прошение было адресовано «Д-ру Дж. Б. Херси, Лаборатория биологии моря, Вудс-Хол, Массачусетс». И все же письмо нашло адресата, когда тот был занят снаряжением исследовательского судна «Чейн» для международной геофизической экспедиции в Индийский океан. Он набирал команду. В качестве платы за несение вахты и обслуживание электроники гидролокатора я мог сыграть роль Чарлза Дарвина на «Бигле» — судового биолога «по недосмотру».

Стояло лето. Морской локатор пищал не умолкая день и ночь. Часто его звук возвращался очищенным и усиленным, отраженный таинственными слоями, которые днем опускались в глубину, а ночью поднимались к поверхности, в то время как наш корабль скользил между волнами и ветром. За этими глубоководными облаками охотился Жак Ив Кусто на своем «ныряющем блюде», но повстречал лишь отдельных мелких рыбешек. Вполне возможно, что плавательные пузыри рыб выступали в качестве резонаторов при возбуждении звуковыми волнами. Но в чем причина вертикальной миграции этих глубинных звукорассеивающих слоев? Из биологической книги, взятой в судовой библиотеке, я узнал о широко распространенном явлении, которое недавно окрестили «циркадианной ритмичностью». Быть может, колебания высоты рыбного слоя подчинялись каким-то внутренним циклам? Скорее всего, нет: рыбы просто избегали дневного света, уходя в

глубину, возможно, в погоне за более мелкой добычей, которая предпочитает темноту. Однако по мере того, как я пытался решить эту загадку, после нескольких недель, проведенных в размышлениях о временных поясах, о навигации по полярным координатам, о сигналах локатора и звуковых колебаниях, я перешел от мрака сомнений к лавине свободных ассоциаций. Размышления привели меня к популяциям осцилляторов, взаимной синхронизации и подстройке амплитуд и фаз внешними импульсами. В результате через пять лет появился манускрипт на четырех сотнях страниц, задуманный как диссертация по экспериментальной биологии. Диссертация, правда, признали негодной, многие ее главы я переписал, и после пятилетних экспериментов с дрожжевыми клетками и плодовыми мушками и последующих пяти лет экспериментов с грибами и колебательными химическими реакциями она вышла в свет в виде книги «Геометрия биологического времени» (изд-во «Шпрингер», 1980).

Как раз к этому времени была учреждена книжная серия «Библиотека Сайентифик Америкэн». Питер Ренц, старший редактор этой серии, предложил мне переделать слишком специальную монографию 1980 года во что-нибудь более доступное. Я ухватился за возможность приобщиться к кругу известных ученых, уже писавших для этой серии. В общих чертах книга была обдумана в течение недели, проведенной в На-Пали, на побережье гавайского острова Кауаи летом 1981 года. Начинались следующие пять лет, за которые многое изменилось, в том числе — характер и содержание книги. Задуманная как более специальная, ее вторая часть, в которой развивается тема географических временных поясов для объяснения пространственной картины колебаний, опубликована в издательстве Принстонского университета в ноябре 1985 года («Когда разрушается время»). Тем временем продолжалась подготовка первой, популярной части книги для «Библиотеки Сайентифик Америкэн». Успехом этого предприятия я обязан Эндрю Кудлацику, моему терпеливому редактору последних лет, а также редактору серии Сюзн Моран.

Процесс развития теории мне представляется состоящим главным образом из крушений и недоразумений. Тем не менее процесс методичного улучшения книги в стенах лаборатории и в редакции «Библиотеки Сайентифик Америкэн» дал неплохой результат. Как всегда, выражаю благодарность Нацио-

нальному научному фонду за неизменную поддержку практически с того момента, как «Чейн» пришвартовался в Вудс-Холе, Университету Пердью — за оплату моего академического отпуска, а также многим радушным хозяевам, у которых я находил убежище на протяжении пяти лет, пока «вынашивал» книгу и страдал аллергией. Мои мытарства начались у Дж. Т. Энрайта в Скриппсовском институте океанографии на берегу Тихого океана, продолжились у Джорджа Остера в энтомологическом отделе Берклиевского колледжа, затем — среди цветущих вишен в Осаке, где я был гостем Рёджи Сузуки и Японского общества развития науки. Следующей весной я оказался у Дж. Д. Маррея в его Центре математической биологии в Оксфорде, а спустя год получил стипендию Джона Саймона Гаггенхайма и жил у своих родителей на острове Лонгбот-Ки, а также гостил у Джорджа Белла в Национальной лаборатории Лос-Аламоса. Окончательное редактирование книги было выполнено снова в Скриппс-Пир, Ла-Джолла, когда в 1985—1986 г. я получил стипендию Джона и Кэтрин Макартуров и гостил у Генри Абарбанеля в Институте нелинейной науки (Сан-Диего).

Итак, книга закончена. Я освободился и был счастлив получить приглашение на факультет экологии и эволюционной биологии в Университете штата Аризона, где вернусь к привычному занятию: движению от одной неудачи к другой.

Артур Т. Уинфри
Тусон, Аризона
лето 1986

Isles des larcous : 226



...был четверг, — это повергло нас в изумление, ведь по нашему календарю были еще только среда.

Антонио Пигафетта, 9 июля 1522 г.

Летом 1522 года на якоре у Канарских островов стоит отважный маленький корабль. Это вернулась на родину экспедиция Фернана Магеллана, державшая курс все время на запад и завершившая кругосветное плавание. Капитан давно похоронен в краю, дотоле неведомом европейцам. Лишения и беды унесли большую часть команды: из нескольких сотен осталось всего 31 человек — все больные, преждевременно состарившиеся. Теплый береговой бриз тербит страницы бортового журнала, в котором Антонио Пигафетта на протяжении последних трех лет делал ежедневные записи.

Для того чтобы проверить, правильно ли мы вели счет дней, мы поручили тем, кто отправлялся на берег, узнать день недели. Португальцы, живущие на острове, сообщили, что был четверг, — это повергло нас в изумление, ведь по нашему календарю была еще только среда. Мы не могли поверить, что ошиблись. Я сам был удивлен более других, поскольку все время был в полном здравии и ежедневно, без исключения, записывал текущую дату.

Так в XVI веке европейцы впервые столкнулись с явлением, которое взволновало их не меньше, чем нас теперь интригует единое пространство — время в теории относительности. В конце концов пришли к пониманию того, что эта причуда времени — следствие перемещения в пространстве, так же как им пришлось примириться с тем, что если плыть все время на запад, то возвратиться с Востока: теоретически это знал каждый, но лишь немногие оказались настолько подготовленными, чтобы принять это за повседневную реальность.

С расширением мировой торговли парадокс исчезающего дня стал доставлять все большее неудобство. Спустя более трех столетий после возвращения Пигафетты молодой Чарлз Доджсон (в будущем Льюис Кэрролл, автор «Приключений Алисы в Стране чудес») предложил, как быть с этим парадоксом. Сын священника, он развлекал себя, родственников и друзей, выпуская периодический юмористический журнал под названием «Зонтик пастора». Примерно в 1850 году там появилось следующее причудливое описание «парадокса Пигафетты» [1].

В 1525 г., через три года после возвращения в Европу, восстановив здоровье, Антонио Пигафетта сделал перевод записей судового журнала на французский язык и снабдил его собственными рисунками.



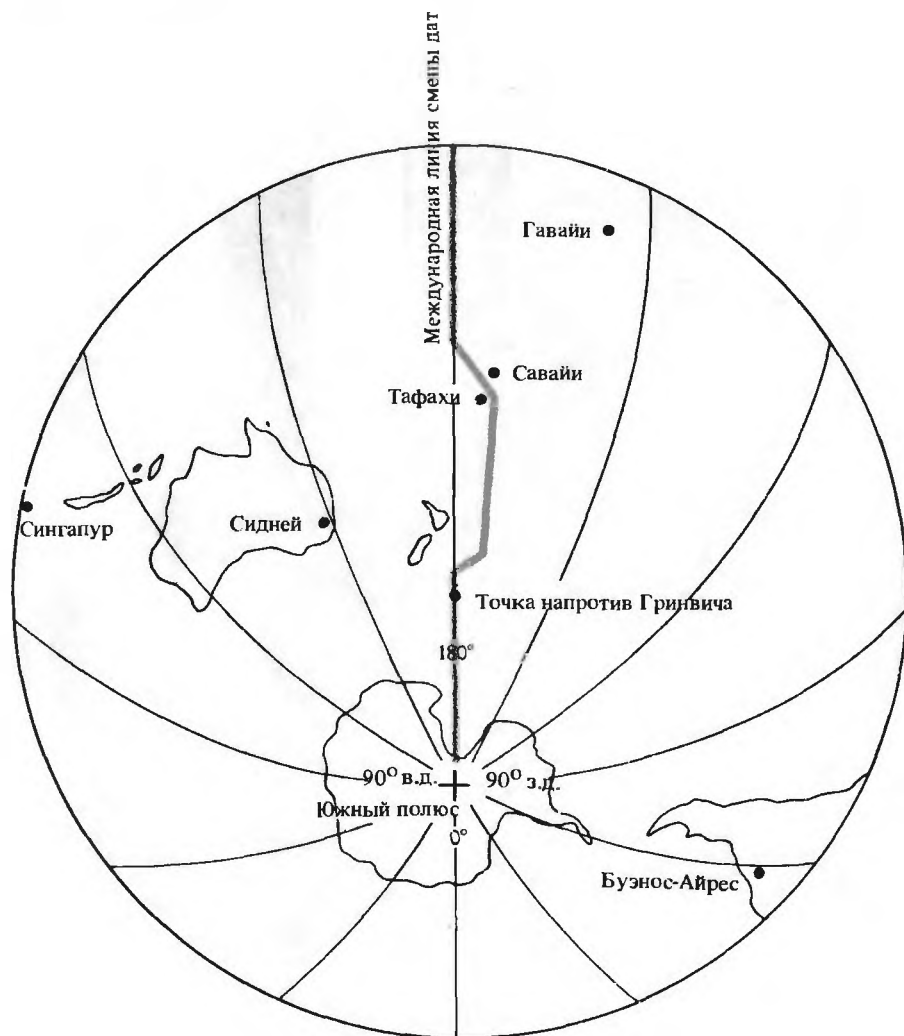
Около половины земного шара постоянно освещено Солнцем. Вследствие вращения нашей планеты эта светлая полусфера скользит по Земле, последовательно накрывая разные ее сегменты.

Возьмем, например, утро вторника в Лондоне. Через час оно наступит на западе Англии. Если бы по всей Земле была одна суша, мы могли бы пройти по ней и отследить утро вторника вдоль параллели, пока через 24 часа не оказались бы снова в Лондоне. Но ведь мы знаем, что в Лондоне спустя 24 часа после утра вторника будет утро среды. Так где же день недели, обходя Землю, меняет свое имя? Где он утрачивает свою индивидуальность?

На самом деле здесь нет загвоздки, поскольку большую часть своего кругосветного путешествия день недели совершает над водой, а что он делает в открытом море, никому не ведомо. К тому же на его пути сменяется такое множество языков, что совершенно безнадежно пытаться проследить за его названием. Но разве нельзя допустить, что одна суша и один язык охватывают планету непрерывным кольцом вдоль какой-то параллели? По-моему, можно. В этом случае либо вообще не должно быть различия между последующими днями, а значит, неделями, месяцами, годами, так что следовало бы говорить: «Битва при Ватерлоо произошла сегодня, около двух миллионов часов назад», либо должна непременно существовать определенная линия, на которой будет происходить смена, так что один живущий вблизи этой линии человек проснется утром и скажет: «Итак, настал вторник», а его сосед (через линию) в нескольких милях на запад, проснувшись спустя несколько минут, скажет: «Настала среда». Трудно вообразить, в какой кошмарной неразберихе постоянно жили бы эти несчастные, которых угораздило поселиться на злополучной линии. Каждое утро они ссорились бы из-за названия очередного дня недели. Я не вижу третьего варианта, разве что позволить каждому произвольно выбирать для себя день недели, но это было бы еще хуже.

Итак, международная линия смены дат, которая была установлена в 1884 году с целью устранения источника всяческих неразберих, на сегодня существует (ее постарались отодвинуть возможно дальше от Гринвичского меридиана). Астронавты, облетающие вокруг Земли за 90 минут, являют нам парадокс Пигафетты в крайней своей форме. Если бы астронавту, летящему с запада на восток, приходилось подстраивать свои наручные часы каждые 4 минуты, по мере пересечения очередной временной зоны, он завершил бы свои сутки за 90 минут, замкнув круг от Гавайев до Гавайев. Однако, пересекая эту линию посреди Тихого океана, он, образно говоря, прыгает на 24 часа назад, во «вчера», и тем не менее вновь оказывается над Гонолулу спустя 90 минут с е г о д н я, а не вчера. Каждый новый день недели начинается по всей длине линии смены дат, когда она проходит через полночь. С международной линии смены дат начинает расширяться полумесяцем «область завтра», она постепенно захватывает восточное полушарие, потом западное, и так обегает всю Землю. Когда линия смены дат проходит через полночь, она начинает новый день. Так что граждане Тафахи, одного из островов Тонга, одними из первых на Земле возвращаются к трудовым будням после очередного уик-энда. Между тем их соседи, живущие в 150 милях к востоку на острове Савайи (Западное Самоа), в тот же самый момент радуются воскресному утру — ситуация, в точности повторяющая описанную Льюисом Кэрроллом.

Благодаря изобретению международной линии смены дат европейцы смирились с тем, что Земля представляет собой вращающийся шар. На первое время просто умозрительного примирения было достаточно, но позднее выяснилось, что этот факт имеет и физиологические последствия, а с ними дело обстоит не так просто. Пигафетте не довелось стать их первооткрывателем. В конце



Жители островов Тафахи и Савайи ежедневно сталкиваются с парадоксом, который жители Гринвича «отодвинули» от себя как можно дальше.

своего путешествия он обнаружил, что отстал от всей Европы ровно на один день. В то время для него не было известно иного спасения, кроме второго кругосветного плавания в противоположном направлении. Возможно, пропаша дня овладела разумом Пигафетты, но не повлияла на его тело: пока неизвестно каких-либо физиологических последствий такого медленного, постепенного сдвига во времени. Организм Пигафетты работал нормально, в соответствии с местным временем, хотя его бортовой журнал и показывал ошибочную дату.

Первый, кому удалось ощутить эффект сдвига временной зоны, был Вилли Пост, который спустя 400 лет после Пигафетты, в 1931 году, облетел вокруг света в восточном направлении за 8 дней. Выяснилось, что организм не может





Вилли Пост на самолете «Винни Мэй» в начале 30-х годов исследовал влияние сдвига фазы циркадианных ритмов на работоспособность летчика.

приспособиться к смене часовых поясов, если она происходит быстрее, чем на 2 часа в сутки; получается, будто в то время, как наша «оболочка» путешествует с любой скоростью, передвижение «внутренностей» ограничено скоростью 100 миль в час. Перелетая через часовые пояса гораздо быстрее, Пост открыл у себя внутренние часы. Он заметил, что смещение временных зон отрицательно влияет на его летные качества, и пытался сопротивляться этому. Он был первым, кто испытал на себе «перепад времени» (англ. jet lag. — *Перев.*), странное ощущение, знакомое «путешественникам во времени», будто внутренние органы разбросаны по разным часовым поясам, тогда как пустая оболочка кожи мчится далеко впереди, в одиночестве, в будущее, будь то завтра или вчера по местному времени.

У Поста были часы, или, можно сказать, он сам был своеобразными часами, потому что вырос на нашей планете. Наша планета вращается. Мы все — плоды эволюции, которая шла на вращающейся планете с тех давних пор, когда в теплых археозойских морях молекулы собирались в гены, а гены дали начало организмам. На протяжении трех миллиардов лет жизнь на Земле развивалась и приспособлялась, передавая информацию от клетки к клетке, от поколения к поколению непрерывно и бесконечно. Мы, как и остальные живые организмы, несем в себе все изменения, накопленные в этом долгом процессе развития. Все это время мы видели, как небо вновь и вновь светлеет и темнеет из-за неустанного вращения планеты: триллион циклов чередования света и темноты, тепла и холода, колебания без перебоев, глубоко затрагивающие химические основы нашей жизни. Мы хорошо приспособлены к вездесущей череде восходов и закатов, к этому неизменному свойству нашей вращающейся планеты.

Сколько это — триллион циклов? Достаточно много, не так ли? Право, не удивительно, что мы привыкли к ним, достигли глубокой гармонии с этой неумолкающей мелодией. Не удивительно и то, что, покинув родную планету и рискуя отправиться в межзвездное странствие, мы сохраним в себе ту же

мелодию родины. В безднах космоса каждый встречный сразу узнает, откуда мы родом, — не только по углероду и воде в составе нашего тела, не только по цветовому спектру нашего зрения, но и по околосуточному ритму всей нашей жизнедеятельности.

Поддержание синхронности с вращением Земли

Физиологическое время, так же как и местное время на вращающейся планете, имеет циклический характер. Для любых часов, внешних или внутренних, подстройка (сдвиг) на один или несколько полных циклов не дает заметного эффекта. Однако сдвиг биологических часов на часть цикла приводит к ощутимым физиологическим последствиям, как показывает феномен перепада времени при трансмеридианных перелетах. Такое смещение внутри цикла называется сдвигом фазы, то есть положения повторяющегося процесса в его собственном цикле (например, фазы Луны).

Помимо эффекта перепада времени, открытого лишь недавно в связи с трансмеридианными перелетами, существует постоянная необходимость подстраивать фазу биологических часов из-за небольшого расхождения между собственным периодом этих часов и периодом вращения Земли. Несоответствие этих периодов на час или около того обычно для многих биологических видов, имеющих достаточно точные внутренние часы. У человека, например, период часов близок к 25 часам. Отклонение на час составляет всего 4% суток — очевидно, это вполне допустимо. Из-за близости периода к земным суткам биологические часы этого класса были названы циркадианными (от лат. circa — около, приблизительно и dies — день, сутки).

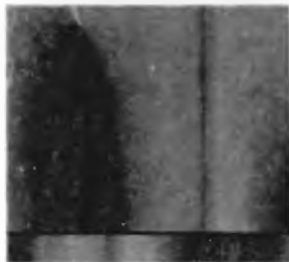
ТРИ БИОРИТМА

Нет ничего более нелепого, хотя некоторые философы и утверждают это.

Цицерон

Поверить в то, что организмы, живущие на нашей вращающейся планете, имеют внутренние часы, нетрудно. Это, несомненно, одна из причин столь широкого распространения псевдонаучной теории трех биоритмов, популярной даже в достаточно образованных кругах. Основу так называемой теории составляет утверждение, будто всем нам присущи циклы, подобные женскому менструальному циклу, но гораздо более точные: якобы физические способности прибывают и убывают каждые 23 суток, эмоциональное состояние меняется с периодом 28 суток, а интеллектуальная работоспособность подчиняется более слабому 33-суточному циклу.

Эти три периода одинаковы для любого человека, независимо от возраста, пола и состояния здоровья. Каждый период точно равен целому числу суток, как будто какой-то внутренний механизм отсчитывает дни и ночи. В противном случае теория была бы бессмысленной априори: точное предсказание двойных и тройных совпадений на протяжении долгой жизни человека (в зависимости от индивидуальности, превратностей судьбы, состояния здоровья, переездов и т. д.) стало бы совершено



невозможным, если бы периоды были числами вроде $28,02 \pm 0,04$ суток, а не ровно 28 «тиканий» солнечных часов. Во всяком случае, эти гипотетические циклы начинаются в день рождения — неважно, нормальные были роды или кесарево сечение, продолжался процесс родов далеко за полночь или они прошли сразу. По-видимому, при расчетах, проводимых относительно дня рождения, следует делать поправку на столько раз, сколько человек за свою жизнь пересекал линию смены дат. Те, кто пропустил много дней, пока исследовал пещеры, жил за Полярным кругом или плавал на подводной лодке, тоже, наверное, нуждаются в соответствующей поправке к своему дню рождения. Вот только трудно сказать, что следует делать в случае переезда в другой часовой пояс.

Полагают, что в дни, когда два или три из этих ритмов проходят через средний уровень (на подъеме или на спаде), следует быть особенно осторожным: вы более подвержены несчастным случаям. Дни, когда два цикла находятся ниже своих средних уровней или когда один в максимуме, а другой в минимуме, тоже считаются опасными. Последовательность таких дней, начиная с рождения, совершенно одинакова для каждого человека. Основная физическая/эмоциональная (мужская/женская) часть триады повторяется ровно через 644 дня. С учетом 33-суточного интеллектуального цикла вся последовательность критических дней снова повторяется в возрасте 58,2 года.

Теория трех биоритмов была широко разрекламирована и стала приносить коммерческий успех задолго до того, как кто-либо попробовал ее проверить. Истоки этой «научной идеи» восходят к концу XIX века, к Вильгельму Флиссу, берлинскому хирургу-отоларингологу, автору монографии с типично немецким названием: «Взаимосвязи между носом и женскими половыми органами». Вскоре идею подхватил (злбно оспаривая первенство) психолог из Венского университета Герман Свобода. Флисс со Свободой придумали 23-суточный («мужской») цикл физической потенции и 28-суточный («женский») цикл эмоционального состояния (не совпадающий с более реальным, но менее точным менструальным циклом). Менее важный 33-суточный «интеллектуальный» цикл был изобретен в 1920-х годах Альфредом Телчером, инженером из Инсбрука. Интерес к «теории трех биоритмов» возродился в США в 30-х годах, но не пережил вторую мировую войну. Лишь немногие из ныне живущих читали такой авторитетный источник, как монографию Телчера «Ритмы жизни: основы точной биологии», опубликованную в 1906 году. Мартин Гарднер, автор книги «Фантазии и заблуждения во имя науки», сделал обзор работ Флисса для рубрики «Математические игры» в журнале «Сайентифик Америкэн» (июльский выпуск 1966 года), где разгромил их как чистый вымысел и абсурд, пыльные «шедевры тевтонского сумасбродства». Однако Джордж Томмен подошел к идее более конструктивно и реставрировал ее в США. Его книги «Ваш ли день сегодня?» (1964) и «Биоритм: ваш ли день сегодня?» (1969) много раз перерабатывались и переиздавались. Томмен стал президентом фирмы, продающей альбомы схем и калькуляторы биоритмов легковверным простакам. Каждый наверняка видел рекламу «компьютеризованной» службы по расчету биоритмов. Калькуляторы биоритмов фирмы Касио часто можно увидеть в руках у прилично одетой публики в аэропортах и офисах.

Идея явно привлекательна и имеет своих искренних приверженцев. К сожалению, их аргументы в поддержку теории, большей частью анекдотические или основанные на некорректных статических исследованиях и неопубликованных данных, не выдерживают строгой проверки. Тем не менее человек настойчивый и непредвзятый, возможно, и подумает, что теория трех биоритмов может в принципе оказаться справедливой: ведь порой важные открытия были сделаны на основе интуиции или народной мудрости задолго до их формального подтверждения. Организации, отвечающие за предупреждение несчастных случаев на

производстве (в авиации, вооруженных силах и др.), сочли оправданным провести строгую проверку теории. В 70-х годах было опубликовано несколько независимых исследований, в которых около 40 000 тщательно документированных несчастных случаев и самоубийств были сопоставлены с предсказаниями теории трех биоритмов по расчетам относительно дня рождения. Никакой корреляции не было найдено [2]. Авторы одной из работ заключили, что «у каждого человека бывают хорошие и плохие дни. Однако их невозможно предсказать с помощью теории трех биоритмов». Люди испытывают трудности в предсказанные дни, только если их заранее подготовят к этому.

Час по сравнению с сутками кажется незначительным, но, как и для разницы в скоростях автомобилей на автогонках, эффект разности периодов быстро накапливается. Одни гонщики отстают, другие уходят вперед, даже на несколько кругов. Но живые организмы не участвуют в гонках — напротив, для них важна синхронность и, чтобы ее поддерживать, нужно систематически вводить поправку. Если бы фазу убегающих или отстающих часов нельзя было сдвигать, то, чтобы оставаться синхронными с окружающей средой, они должны были все время двигаться (для компенсации одного часа в сутки на экваторе нужна скорость 40 миль в час). Если бы часы были абсолютно точными и фаза неуправляемой, то их владелец был бы навсегда прикован к тому часовому поясу, где часы были изготовлены, к временной зоне своего рождения или даже рождения своей матери и ее матери! Более того, эти идеальные биологические часы должны были быть невосприимчивыми к любому фактору, сдвигающему фазу. Если бы такие часы при охлаждении замедляли ход или реагировали на удары, останавливались при замене батареек либо просто уходили на секунду в сутки, они стали бы бесполезными. Такие часы не нужны никому, в том числе самой Природе.

Не имея возможности подстраивать фазу своих 25-часовых внутренних часов — а эту способность, видимо, утратили отдельные люди, в том числе многие слепые, — их владельцы, оставаясь на месте, будут смещаться во времени и утрачивать согласованность с окружающим 24-часовым миром. Если расхождение составит ровно час в сутки, синхронность будет восстанавливаться периодически, каждые 24 дня. Если улучшить соответствие собственного периода часов внешнему периоду, это не снимет проблемы, но лишь замедлит неизбежный дрейф, удлинит период процесса утраты и восстановления синхронности. При отклонении всего на 1 минуту в сутки «невозмутимые» часы будут дрейфовать, повторяя тот же цикл и достигая синхронности каждые 1440 дней. Для того чтобы поддерживать синхронность наших внутренних часов с вращением Земли, требуется нечто большее, чем близкое соответствие двух периодов: требуется какой-то сигнал, внешний такт, который ежедневно подстраивал бы фазу наших часов к местному времени.

Эта способность к подстройке, сдвигу фазы, составляет основу целесообразности любых биологических часов. Подстраиваясь по сигналу времени, часы удерживают «начинку» нашего тела в нужной временной зоне, в фазе с местным временем, обеспечивают необходимую поправку в случае путешествия на запад или на восток и компенсируют различие между своим собственным периодом и периодом вращения Земли.

Но что представляет собой сигнал времени? В отношении человека мало что можно сказать с уверенностью. Но для любого другого из обследованных организмов ответ ясен и даже может быть предсказан заранее. Сигнал времени должен быть жестко связан с вращением планеты,



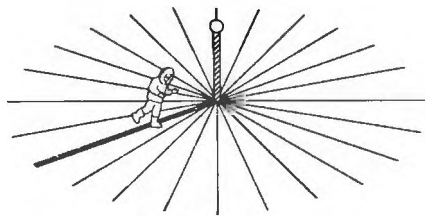
ежедневно достаточно точно повторяются и не оставляют места для ошибки. Неплохо было бы выбрать для этого свет, если его воспринимать с такой чувствительностью, чтобы никакая облачность не помешала заметить час рассвета. Действительно, у большинства биологических видов внутренние часы более чувствительны к свету как сигналу времени, чем к любому другому фактору. Постоянное освещение с интенсивностью лунного света оказывается достаточным, чтобы остановить ход циркадианных часов у плодовой мушки и у грибов в лаборатории. У млекопитающих часы менее чувствительны, у человека — еще меньше, но практически для всех биологических видов посмотреть на свет — лучший способ узнать, который час.

Главная тема настоящей книги — подстройка фазы циркадианных часов. Разговор об этих часах неизбежно сводится к обсуждению динамических систем: химических колебаний, уравнений, описывающих неустойчивые состояния равновесия и геометрии циклов в многомерном пространстве состояний (см. главу 8). Однако для того, чтобы понять работу часов нашего тела, не обязательно изучать многомерную динамику. Те же процессы, что управляют нашими суточными ритмами, можно увидеть в деятельности отдельных клеток, и большая часть того, что достоверно известно и что является поистине универсальным для всех биологических часов, касается лишь соотношения, согласования процессов во времени. Соответствующие геометрические принципы лежат на поверхности Земли.

Узоры времени в пространстве

Любопытный временной принцип, проявляющийся повсюду в биологических процессах, видимо, ускользнул от пророческого пера Льюиса Кэрролла. Современный астронавт уходит от проблемы перепада времени, попросту пренебрегая непрерывной подстройкой своих наручных часов и часов своего тела. Вздумайся ему подстраиваться, он мог бы все-таки освободиться от неразрешимой для Пигафетты головоломки, попросту сославшись на международную линию смены дат. Если вам надо подстроить фазу, достаточно признать линию и часть проблем отпадает. Но все же в этой линии есть что-то особенное. Что это за линия? Очевидно, это не может быть замкнутый круг, ведь при облете Земли от Гавайев до Гавайев она встречается на пути только один раз. Значит, где-то у нее должен быть конец. Что, если отправиться туда, где лежит этот конец, и начать ходить вокруг него, снова и снова пересекая линию? Можно ли таким образом забраться в далекое будущее или прошлое? К сожалению, нет. Международная линия смены дат заканчивается на полюсах — там находятся две зеркально-симметричные точки, к которым сходятся границы всех временных зон. Часовые пояса, или временные зоны, отмечают разные фазы местного времени. Сближение и слияние всех временных зон и фаз образует фазовую сингулярность. Обходя конец линии смены дат, идешь вокруг точки сингулярности: то, что совершается при пересечении линии, никогда не происходит при обгигании ее конца.

Но нельзя ли как-нибудь так нарисовать границы временных зон, чтобы избежать фазовых сингулярностей? Можно попробовать, введя другое определение временной зоны. Условные временные зоны, обозначенные на картах, точно соответствуют зонам одинаковой освещенности только во время весеннего и осеннего равноденствий. В любое другое время года из-за наклона оси вращения Земли один полюс постоянно окружен диском темноты, а другой — диском дневного света, что связано с временем года, зависящим от географической широты. Если определять временные зоны по моменту, когда Солнце

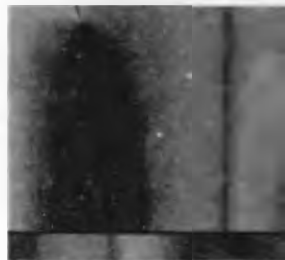


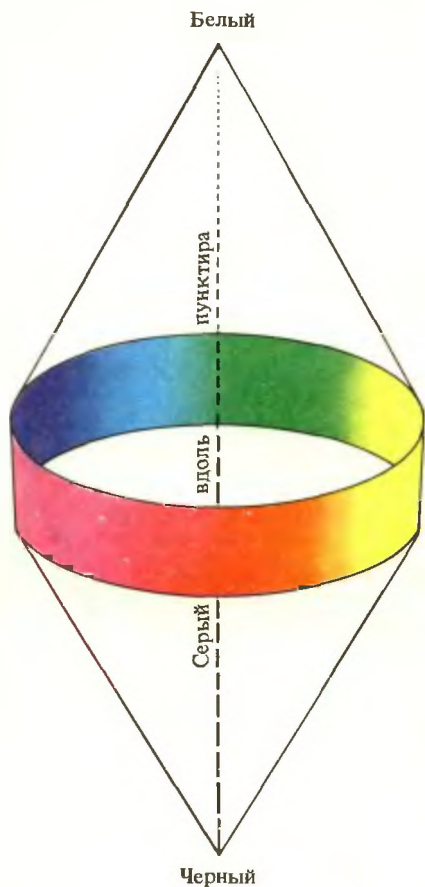
Поскольку линия смены дат имеет конец, можно было бы пробраться в будущее, несколько раз обогнув ее конечную точку. Этого парадокса можно избежать лишь в том случае, если в этой точке прячется сингулярность, на что указывают сходящиеся к ней линии временных поясов.

находится в наивысшей точке, то, разумеется, они совпадут с условными и, естественно, будут иметь все время сингулярности на полюсах. Но, если их определять по времени восхода Солнца или заката, сингулярности будут сдвинуты вбок и окажутся на пересечении краев постоянно движущихся темного и светлого дисков — эти сингулярности будут менять положение на протяжении года. Таким образом, попытка избежать сингулярности только усугубляет ее! По топологическим соображениям конвергенция временных зон неизбежна, и точка сингулярности — лишь минимальное ее проявление.

Временные зоны не могут быть организованы произвольным образом. Экватор представляет собой замкнутую в кольцо линию, вдоль которой временные зоны должны пробегать полный цикл, так что если вы летите над экватором от одной зоны к другой, то, вернувшись к точке старта, вы завершите полный день. Ваш путь делит глобус на две части, Северное и Южное полушария. Каждая временная зона пересекает экватор один раз и уже не возвращается к нему. Поэтому, как бы ни были проведены границы временных зон, где-то внутри полушария они должны заканчиваться или сходиться вместе. Независимо от того, сольются ли временные зоны в одну точку, в каждом полушарии где-то циклическая упорядоченность фаз обязательно должна нарушаться. В этом месте время становится неоднозначным, неопределенным. Что случится с попавшими туда часами? Разумеется, ничего. Они будут продолжать идти и показывать свое собственное время в нарушении узора временных зон, поскольку этот узор предписывает часам не показывать вообще никакого определенного времени. Из-за недоумения по поводу этой точки в 1962 году на Южном полюсе был поставлен эксперимент с циркадианными часами — не приключится ли с ними чего-либо особенного. Оказалось: ничего. Позднее мы рассмотрим фазовые сингулярности, в которых часы вынуждены следовать узору временных зон: в этом случае часам остается либо покинуть обычный цикл фаз, либо просто совсем остановиться.

Сущность этой дилеммы поведения часов геометрическая: она вытекает из того, что географическая долгота, как направление на компасе и периодическое показание времени на циферблате часов, изображается точками на кольце, где начало/конец ничем не выделено, кроме условного соглашения. Это свойство кольца находится в резком противоречии с геометрической основой чисел, которыми мы вынуждены пользоваться, неуклюже обозначая направление компаса, географическую долготу или периодическое время. Дело в том, что каждое число представляет точку на бесконечной прямой. Если идти от одного числа к другому по линии в каком-то определенном направлении, никогда не придешь туда, откуда вышел. Числовой скачок на компасе (360° становится 0°), на циферблате часов (12 или 24 часа становятся 0 часов) или на глобусе (-180° становятся $+180^\circ$ на линии смены дат) является следствием попытки приспособить числа для цели, чуждой их природе. Это принципиальное различие между кольцом и бесконечной прямой





Восприятие цвета состоит из трех независимых составляющих, которые можно условно изобразить в виде двойного конуса. Яркость представлена по вертикальной оси, идущей от белого до черного. Оттенки расположены на кольцевой оси, как меридианы на глобусе. Насыщенность цвета убывает от поверхности к вертикальной серой (бесцветной) оси, соединяющей белый и черный. Цвета одинаковой яркости и насыщенности образуют «цветовое колесо». Восприятию видимой полосы энергетического спектра соответствует в основном экватор, на котором лежат насыщенные цвета от красного до синего.

сохраняется, как бы их ни изгибали, если только ничего не разрезать и не склеивать. Часть геометрии, имеющая дело с такими свойствами, называется топологический подход, объединяет большинство исследований биологических часов.

Радуга для изображения периодичности во времени

Другая всем известная величина, значения которой замыкаются в кольцо, — это цвет, или, точнее, одна из трех составляющих цвета, а именно оттенок (давайте пренебрежем двумя другими составляющими цвета — насыщенностью и яркостью). Оттенки выстраиваются в определенную последовательность: желтый переходит в зеленый, который переходит в синий, затем в фиолетовый, пурпурный, красный, оранжевый и снова в желтый, зеленый... и так без конца. Мы все проходили это в школе.

С точки зрения физики спектр оттенков не замкнут: он разворачивается лишь от красного до синего, а пурпурного вовсе не содержит. Действительно, ни один чистый цвет радуги не вызывает ощущения пурпура — его дает лишь смесь двух крайних, противоположных цветов: красного и синего. Так что пурпурный лежит между красным и синим в ином смысле, чем желтый лежит между ними. Тем не менее, двигаясь от синего через фиолетовый и пурпурный

к красному, все же можно замкнуть круг, не возвращаясь и не повторяя цвета. Таким образом, кольцо воспринимаемых глазом цветов в отличие от видимой полосы энергетического спектра представляет собой естественный язык для выражения всяких периодических, циклических величин, которые изменяются по кругу: таких, как углы поворота вокруг центра, временных зон, фаз циклического процесса. Цвета радуги — естественный алфавит для описания внутреннего состояния таких периодических систем. Отныне это будет наш язык, и тогда высказывания о циклах зазвучат просто и ясно — ведь, будучи выраженными на языке чисел, они порой более подходят на головуломки.

Из того факта, что наше восприятие оттенков упорядочено в кольцо, следует, что мы также в состоянии видеть бесцветное, то есть «никакой» цвет. И в самом деле: речь идет о целом диапазоне от белого — через серый — до черного в зависимости от интенсивности. Это свойство нашего зрения воплощает идею фазовой сингулярности — особой точки, которая, собственно, не принадлежит цветовому кругу, но может быть сколь угодно близка к любому из его цветов.

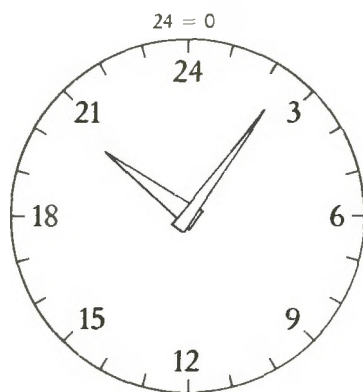
Временные зоны для океанских приливов

Эта книга — о ситуациях, когда периодичность вдруг исчезает; о том, что случается, когда биологические часы, двигаясь через пространство своих фаз, попадают в точку сингулярности. Постараемся углубить наше понимание этой проблемы, постепенно обобщая идею временных зон. До сих пор мы обсуждали самую простую модель: меридианы на вращающемся шаре. Сделаем следующий шаг и рассмотрим другую цикличность, с временными зонами и точками сингулярности.

Обитатели суши, как правило, не обходят своим вниманием восход и заход Солнца. Живые организмы отмечают время 24-часовыми циклами, соответственно чередованию темноты и света, необходимого им для зрения и фотосинтеза. Иным организмам Луна важнее Солнца, однако вовсе не как источник света: приливы и отливы играют в их жизни не менее важную роль, чем смена дня и ночи. Это нетрудно понять, если представить себя, скажем, крабом, живущим у береговой черты, или другим обитателем поросших водорослями отмелей на юго-востоке США, особенно если вам часто приходится править рыбацкой лодкой на мелководье или вы просто любите ежедневно выбегать на океанский берег. Действительно, если бы вы начинали каждый свой день с созерцания захода Луны, то неизбежно гораздо лучше следовали бы врожденному периоду своих биологических часов, нежели вы это делаете обычно, доверяясь солнечному распорядку дня (подробнее об этом ниже).

Приливы обусловлены влиянием как Луны, так и Солнца, причем относительный вклад каждого светила меняется в зависимости от географического местоположения. Фрэнсис Бекон в конце XVI века впервые поставил вполне естественный вопрос: как распределено по Земле время приливов? Они не могут быть везде одновременно, поскольку количество воды в океанах постоянно. В начале XIX века по всему побережью Мирового океана и на некоторых островах были расположены станции, где велась регулярная регистрация приливов. Уильям Уиуэлл (кстати, автор слова «физика») положил начало международному сотрудничеству в области геофизики с целью нанесения на карту Северного моря «приливных изохрон» — линий, соединяющих места одновременного прилива в каждый час суток.





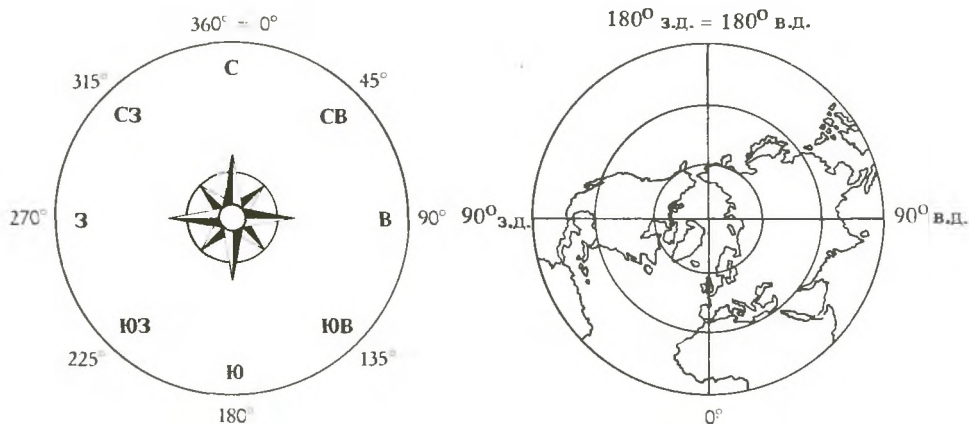
Компас, циферблат часов и полярная проекция глобуса используют неудачную модель — действительные числа — для обозначения координат на кольце. Спектр цветов делает то же самое, но плавно, не создавая разрыва в точке $24=0$ часов, $0=360^\circ$ и 180° западной долготы $=180^\circ$ восточной долготы.



Казалось бы, такие изохроны можно провести через все море непрерывно, от берега до берега. Это так, но лишь до известного предела, когда возникает непредвиденное затруднение: в некоторых очень странных местах линии, соответствующие разным часам прилива, сходятся в одну точку! По словам самого Уиуэлла [3]:

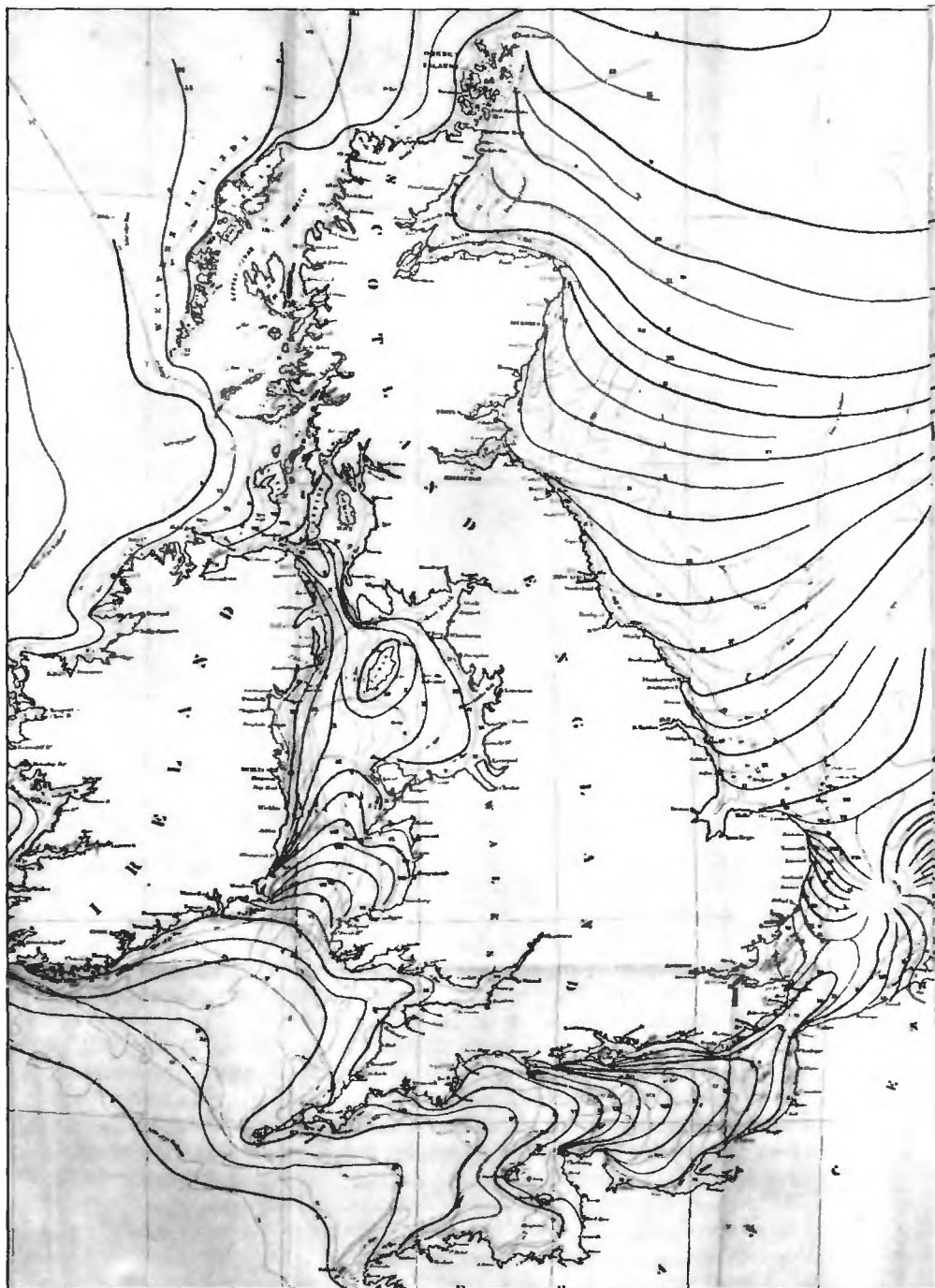
Лучший способ объединить все факты в единую схему — разделить Северное море на две подсистемы; в каждой приливная волна, видимо, бежит по кругу, огибая некоторую точку; в самой этой точке приливов и отливов нет вовсе, поскольку ясно, что там, где сходятся приливные изохроны, уровень воды остается постоянным в любое время суток, то есть приливы исчезают.

Это похоже на временные зоны и точки сингулярности фаз. Для приливов есть свои собственные Северный и Южный полюса — сингулярности, где сходятся вместе все временные зоны. Приливные изохроны образуют как бы вихри, с чередованием временных зон по часовой стрелке и против. В этих точках лунный ритм исчезает: уровень воды меняется беспорядочно, скажем, в зависимости от погоды, или проявляет суточный ритм. На карте мира при умеренной детализации можно видеть около восьми основных сингулярностей с изохронами, выстроенными по часовой стрелке, и примерно столько же — закрученных в противоположном направлении. Такова динамика главной составляющей приливной волны, так называемого лунного прилива.



Парные амфидромные точки, или амфидромы, — это сингулярности фаз — являются организующими центрами всей картины распределения приливов во времени по земному шару. На первый взгляд не так легко понять, почему эти точки возникают именно там, где они есть, как они смещаются при смене времен года и т. д. Между тем физические принципы их существования известны совершенно точно. Для начала должны быть минимум две сингулярности каждого типа просто потому, что лунный прилив похож на пару огромных водяных холмов на поверхности Мирового океана, вздувшихся на противоположных сторонах Земли и удерживаемых на месте притяжения Луны, в то время как сама планета вращается внутри этой массы воды. На совершенно симметричном глобусе, имеющем вертикальную ось, нейтральная амфидромная точка располагалась бы на Северном полюсе, а ее зеркальное отражение — на Южном. В каждом полушарии было бы по две приливные волны, бегущие вокруг Северного полюса по часовой стрелке, а вокруг Южного — против. Но на самом деле земная ось имеет наклон, а океаны — неправильные очертания и рельеф дна, так что симметрия нарушается. Впрочем, это не снимает топологических закономерностей, так что должны существовать центры для двукратного вращения за сутки — как по часовой стрелке, так и против, хотя они могут реализоваться и как четыре





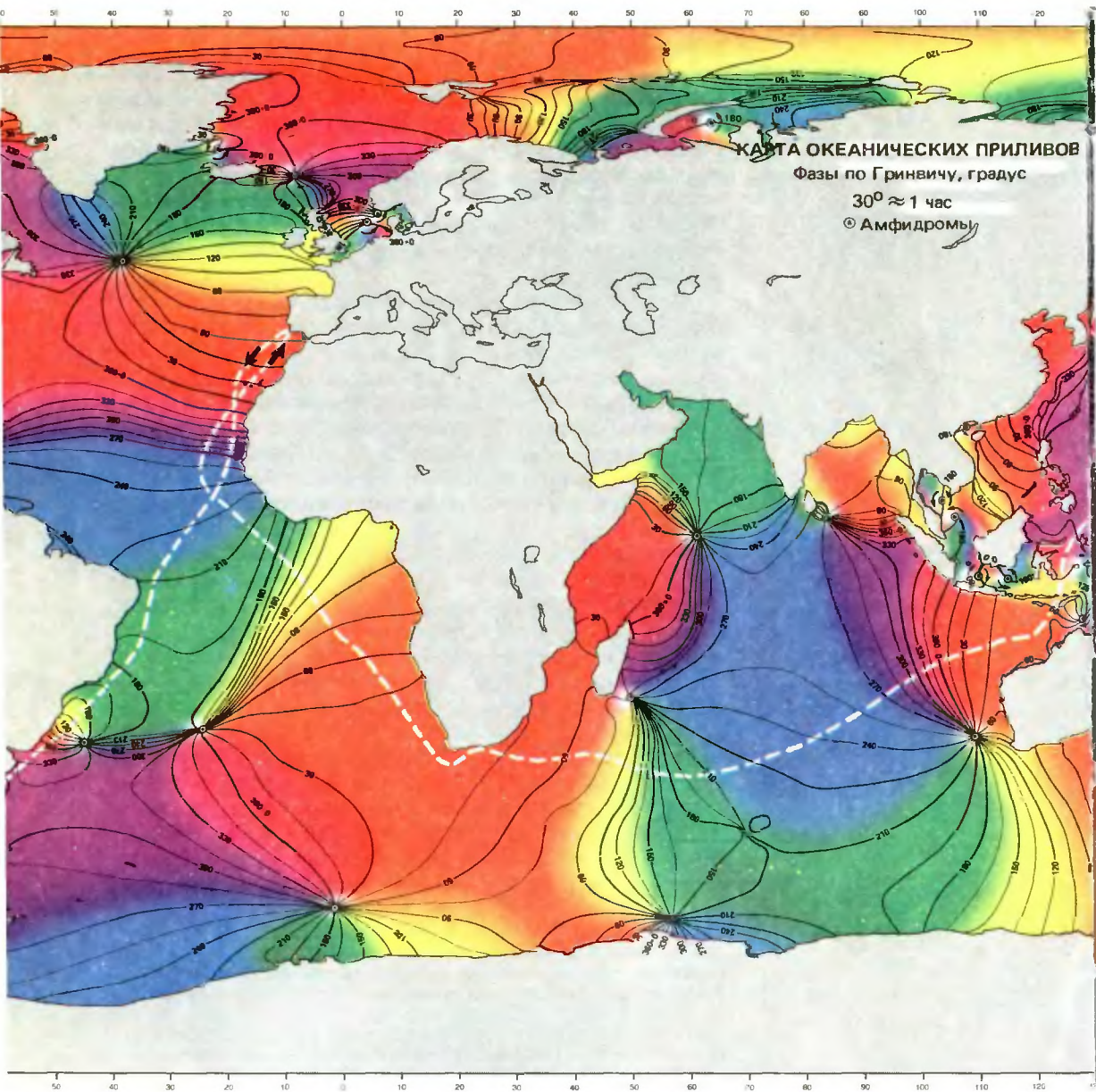
простых центра. Возможно ли возникновение дополнительных зеркальных пар сингулярностей в виде водоворотов? Могут ли некоторые из них прятаться на суше, в глубинах материков? Ответ удастся вычислить на удивление точно, учитывая инерцию и вязкость воды, форму материков, наклон океанского ложа, а также некоторые данные наблюдений за приливами. Результаты этих расчетов представлены на следующем развороте.

Белый пунктир на цветной карте изображает полный приключений путь Магеллана: сам того не ведая, он пересек воронки нескольких основных амфидромов Мирового океана. На пути экспедиции оказалось 10 сингулярностей с вращением по часовой стрелке и 9 — с вращением против, поэтому Антонио Пигафетта с товарищами пережил всего один лишний приливный цикл. Но, поскольку Пигафетта не отмечал уровень воды, он так и не заметил «незаконного» прилива и отлива.

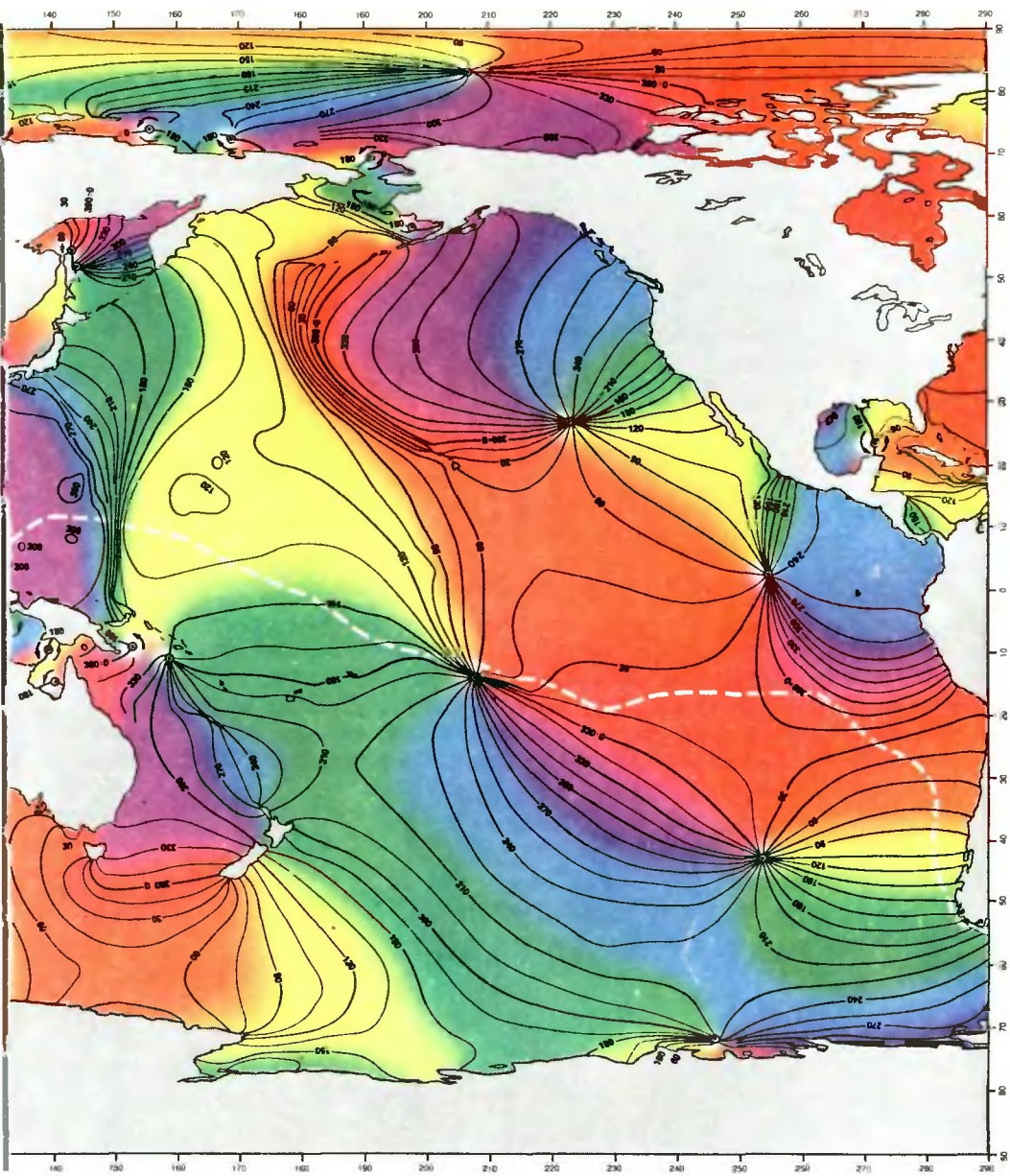
Он отмечал только сутки, ориентируясь по смене дня и ночи. А так как временные зоны, располагаясь по часовой стрелке, сходятся в одной точке на Южном полюсе, вокруг которого корабль плыл против часовой стрелки, вернувшись команда потеряла ровно один полный суточный цикл. Как же случилось, что моряки не ощутили этого? Современный путешественник заметил бы нарастающую потерю части дня задолго до возвращения домой благодаря наручным часам, сохраняющим «кусочек времени» родины, своей временной зоны. Однако в распоряжении команды Магеллана были лишь их собственные биологические часы, а эти биологические часы возникли в ходе эволюции как раз для того, чтобы подстраи-

Данные о времени приливов вдоль побережья Северного моря были интерполированы для морской поверхности от Лондона до Амстердама. Оказалось, что приливные изохроны сходятся в точке, вокруг которой обегает приливная волна. В этой точке любые флуктуации уровня воды (например, в связи с изменением погоды) не имеют никакого отношения к полусуточному периоду приливов на побережье. Вторая такая точка, вокруг которой вращение тоже происходит против часовой стрелки, находится в море еще севернее.





Эта карта приливов охватывает весь Мировой океан. На ней нанесено примерно одинаковое число лево- и правозакрученных амфидромных точек. Их парность была бы совершенно точной, если бы океан покрывал всю поверхность планеты и карта была бы достаточно подробной. Белым пунктиром показан путь экспедиции Магеллана.





ваться под сигналы времени. Быть может, пусть и невольно, Пигафетта и его товарищи провели первое в мире крупномасштабное испытание механизма этих часов, пробиваясь через невзгоды и испытания все дальше на запад, в свою Португалию. На протяжении всего кругосветного плавания их биологические часы ежедневно подстраивались к местному времени. Эта неощутимая систематическая подстройка в конце концов вылилась в парадокс Пигафетты: пропажу из календаря целого дня.



Это изображение Земли и Луны с большой высоты над Южным полюсом сильно упрощено; оно, например, не учитывает материки, 23-градусный наклон оси вращения планеты. Бугор приливной воды показан прямо на линии Земля—Луна, а не с отставанием на несколько часов. Тем не менее парная амфидромная точка, существующая на полюсе даже в таком симметричном мире, показана здесь вполне правдоподобно в виде пары движущихся (географически неподвижных) обычных одинарных амфидромных точек. Пара таких же точек, их зеркальное отражение, находится вблизи Северного полюса (на предыдущем рисунке видно, что, кроме того, есть еще материки и множество дополнительных пар точек сингулярности). Фиолетовый цвет изображает прилив, а желтый — отлив.





Великое удивление растет во мне, и восхищение охватывает меня. Многие люди странствуют и зрят высоты гор, и громады волн морских, и долгие течения рек, и просторы океанов, и обращение звезд небесных, и идут сами по себе, не испытывая удивления.

Св. Августин «Исповеди»

Что может быть привычнее смены дня и бодрствования, однообразной череды наших дней и ночей? Одновременно с вращением Земли «ткань» нашего сознания совершает собственные обороты, от безотчетных фантазий сонного уединения до коллективных фантазий общественной жизни. Каждый, кто пытался вырваться из этого круговорота, знает, что такой порядок вовсе не навязан жестко чередованием света и темноты, хотя и уклоняться от него долго не удастся. Мерный ход геофизического маятника имеет свое подобие внутри каждого из нас и не просто в виде привычки подчиняться ритмам планеты — внутри нас идут подлинные физиологические часы, составляющие часть нашего наследственного багажа. В обычных условиях ход этих врожденных биологических часов полностью подчиняется грандиозным геофизическим часам, чьей моделью они являются. Но внутренние часы все же «тикают» и играют свою важную роль в нашей повседневной жизни. Давайте же рассмотрим те редкие ситуации, когда удается расслышать независимое, самостоятельное биение биологических часов.

Изоляция от времени

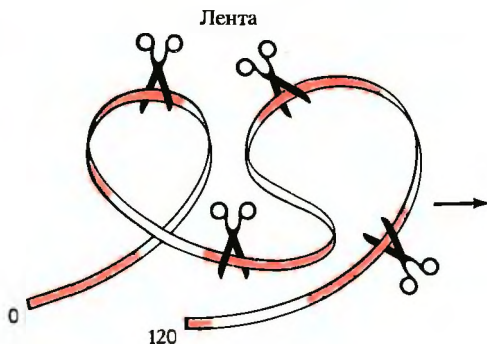
Звон детских голосов раздастся из древнего восьмисотлетнего монастыря Андекс в Баварии. Вдоль лесной тропинки стоят вековые сосны. За лесом тропинка переходит в короткую дорогу: дом Рютгера Вивера стоит в лучах прохладного октябрьского солнца, за ним виднеется Институт физиологии поведения имени Макса Планка. Между ними, справа от дороги, насыпан холм и зияет вход в бетонный бункер — от него веет холодом. Там, глубоко под насыпью, в тепле расположилась женщина, участница эксперимента; она и не подозревает о нашем визите. Это камера Вивера, обеспечивающая изоляцию от времени — помещение, лишенное окон, телевизора и всех других возможных каналов информации о времени суток. Зато здесь много книг, и раз в день, когда испытуемый спит, к нему поступает газета.

В каждой временной зоне ежедневный восход Солнца синхронизирует биологические часы у всех членов экологического сообщества.





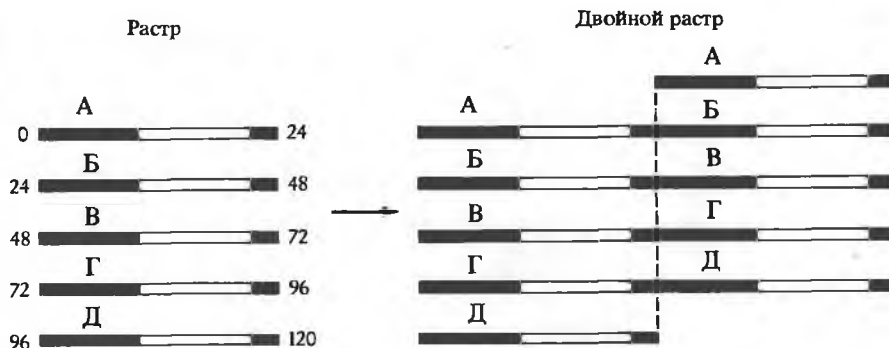
Вход в бункер Ашоффа и Вивера в Андексе, Бавария, предназначенный для проведения экспериментов в условиях изоляции от времени.



Длинная лента с записью ритма разрезана на куски, в идеале равные периоду ритма, в данном случае — 24-часовому. Эти куски следует расположить столбиком так, чтобы последовательные циклы оказались друг под другом. Но тогда в местах, где прошли ножницы, возник искусственный разрыв. Непрерывность изображения можно восстановить путем удвоения рисунка, и теперь каждый отрезок отложен не только снизу, но и справа от своего предшественника.

Сейчас, в самом начале месячного эксперимента, поведение испытуемого изучается при обычном 24-часовом режиме освещения: каждый вечер в 23 часа свет выключается, а утром в 7 включается в соответствии с расписанием, принятым «снаружи». Испытуемый не имеет возможности контролировать освещение, за исключением ночника, но настолько тусклого, что он в счет не идет. Температура тела испытуемого, ее суточные колебания с амплитудой около 1°C, непрерывно регистрируется с помощью ректального датчика. Порции мочи собираются для исследования водного и электролитного баланса. Контактные микродатчики регистрируют двигательную активность испытуемого как за столом, так и в постели. Все регистрируемые показатели обнаруживают ритмические колебания с периодом 24 часа; цикл сон-бодрствование — один из многих, лишь наиболее бросающийся в глаза. Рассмотрим его подробнее.

Представьте себе длинную белую ленту, выползающую из-под пера самописца со скоростью один сантиметр в час. Когда испытуемый спит, лента закрашивается красной краской. При обычном 24-часовом цикле белый отрезок длиной в 16 сантиметров (то есть 16 часов) начинается ежедневно в одно и то же время — когда он просыпается. Для того чтобы наглядно изобразить ритмичность длинной записи, разрежем ленту на 24-часовые куски и наклеим их один под другим так, чтобы время бодрствования образовало вертикальный столбик белого цвета — тогда рядом с ним окажется красный столбик сна. Этот способ изображения называется «растр» по аналогии с методом развертки в телевизионной технике. Телевизионный растр представляет собой пачку из 525 строк, которые луч раскрашивает на экране поочередно, по горизонтали, затрачивая на каждую строку менее 100 микросекунд, а не 24 часа, как наш самописец. Как и на экране телевизора, на нашем изображении чередования сна и бодрствования конец каждой строки является началом следующей, ниже-

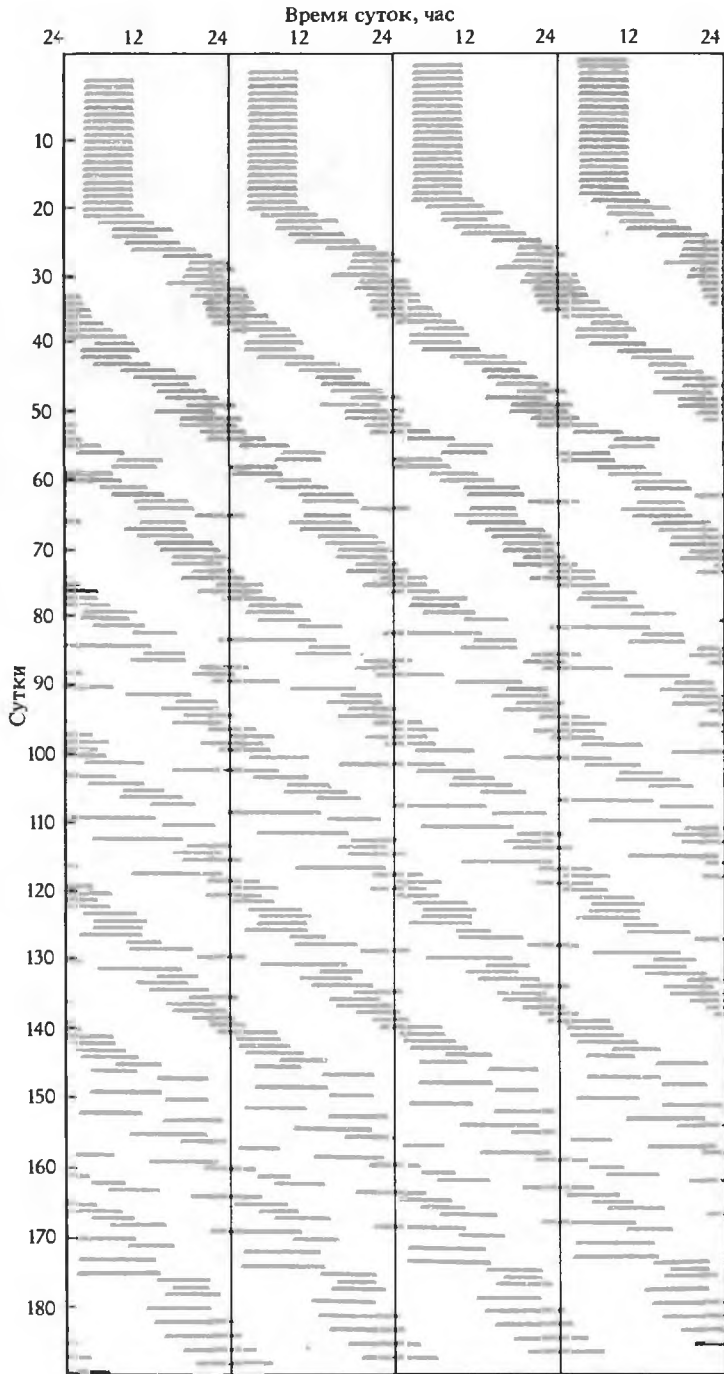


лежащей. Можно устранить искусственный разрыв и восстановить непрерывность изображения, если его удвоить, повторив справа со сдвигом на 1 строку вверх. Тогда каждый день будет плавно переходить в следующий слева направо. При этом каждый день откладывается дважды; справа и снизу от своего предшественника. Это называется *двойным отображением*. На двойном растре видны четыре вертикальных столбца: два белых и два красных, поскольку вся длинная лента разрезана на куски, в точности соответствующие периоду цикла активности-покоя, в данном случае длиной 24 часа.

Доверим теперь контроль оцещения в изолированном помещении самому испытуемому. Обычно его (или ее) ритм температуры тела и чередование сна-бодрствования в таких условиях сохраняется, но начинает запаздывать ежедневно примерно на час. При таком 25-часовом циркадианном ритме столбец из белых полосок будет сдвигаться вправо с постоянным наклоном (если двигаться сверху вниз). Сдвиг будет достигать 24 часа каждые 25 внешних дней, то есть каждые 24 внутренних дня. Если газета продолжает поступать к испытуемому «раз в день» — когда он спит, то примерно через 25 внешних дней настанет время, когда сегодняшняя газета придет в лабораторию раньше, чем живущему в изоляции от времени будет передана вчерашняя.

На следующей странице изображен растр 24-летнего мужчины, который переключился на врожденный 25-часовой ритм, как только был избавлен на 6 месяцев от жесткой необходимости следовать внешним ритмам. Такие хроники спонтанной, непринужденной активности человека по-прежнему вызывают изумление исследователей. Но еще больше подобными результатами бывают поражены сами испытуемые. Интервал времени, который испытуемый воспринимает как получасовую дремоту, на деле обычно оказывается полносесным ночным сном длительностью 8 часов и более: видимо, во сне мы совершенно не способны оценивать течение времени. Не менее удручающей оказывается наша неспособность измерять даже продолжительность дня. Человек в условиях изоляции от времени обычно уже через несколько недель переключается с 25-часового периода (примерно 8 часов сна и 17 часов бодрствования) на периоды примерно вдвое короче, либо, наоборот, вдвое длиннее, как видно внизу рисунка, изображающего шестимесячную запись активности-покоя такого испытуемого. В одном из первых экспериментов средняя продолжительность ночного сна без пробуждений составляла 19 часов. Подобная картина встревожила исследователей: столь долгий сон у здорового человека представлялся явлением ненормальным. Но испытуемые сочли такие марафонские дистанции сна и бодрствования





вполне удобными и даже не замечали, что сон порой длился всего 4 часа, а иной раз и 18 часов, а рабочий день мог продолжаться 30 часов без перерыва.

Во время таких замысловатых сочетаний интервалов активности-покоя ритм температуры тела строго выдерживает 25-часовой период. Юрген Ашофф, директор Института физиологии поведения имени Макса Планка в Андексе, первым описал этот внутренний температурный ритм, тем самым доказав строгую регулярность циркадианных биологических часов у человека даже в условиях, когда иные проявления жизнедеятельности этим часам не подчиняются [1]. Ашофф обнаружил, что на протяжении особенно длинных циклов активности-покоя температура тела может подниматься и спадать дважды. При таких примерно 50-часовых «сутках» испытуемый по-прежнему к каждому завтраку получает очередную газету, сохраняет трехразовый режим питания (правда, за каждый раз съедает немного больше обычного, но все же постепенно несколько теряет в весе) и не замечает ничего особенного. Трудно описать удивление и недоверие испытуемого, когда после двух или трех недель изоляции, истекших по его собственному счету, к нему входит исследователь и возвещает окончание условного месячного срока эксперимента. Убедить испытуемого может лишь пачка уже полученных «будущих» газет.

Более продолжительные записи спонтанного чередования активности-покоя были получены в эксперименте с сусликами и хомячками, которых годами содержали в одиночном заключении, в изоляции от всех сигналов времени. У этих животных внутренние часы, по-видимому, более надежно синхронизируют сон и бодрствование, чем у нас с вами. Тем не менее и у них обнаружилось неуклонное изменение циркадианного периода, за несколько лет достигшее всего нескольких минут. Некоторые намеки на такую закономерность получены и для человека, хотя столь длинных записей не существует. Рекорд пребывания в условиях временной и социальной изоляции составляет на сегодня около шести месяцев. Впрочем, возможно, нам просто не известны более длительные и, скажем, более эффективные, но не зарегистрированные эксперименты, проводившиеся в мрачных подземельях средневековых замков.

Бедой заключается в том, — сказал Главный Диагностик, — что мы не знаем, в чем заключается беда. Неизвестно, страдает ли больной хронометрозом, часозом, часомой или дисчасами. Кроме того, есть вероятность, что таких болезней вообще не существует. У больного может быть просто мелкое расстройство часов, если таковое может быть, вроде насморка, частотки, ложного или двойного тика (или така). Нам предстоит найти такого специалиста в этой области, который во всем разберется.

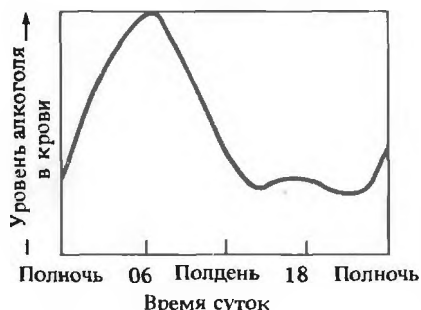
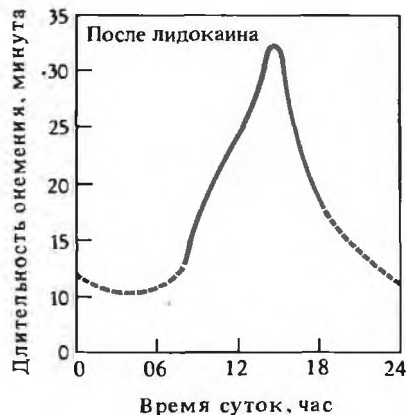
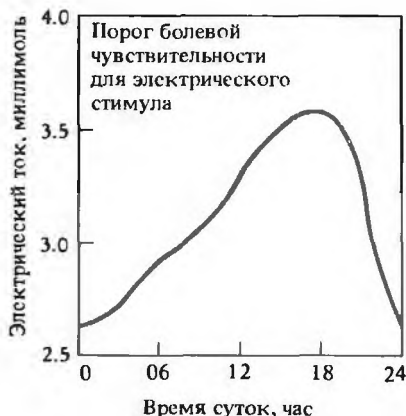
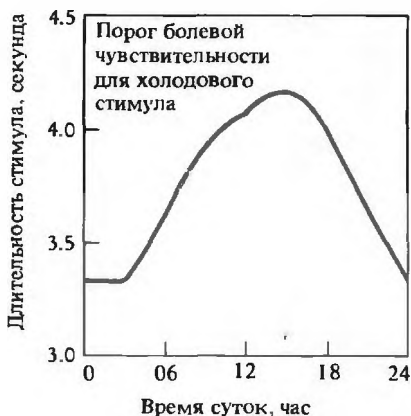
Джеймс Тербер «Чертова дюжина часов»

На рисунке показана шестимесячная запись сна (зеленые полосы) и бодрствования молодого человека в условиях изоляции от времени. Изображение повторено четырежды по горизонтали. Сначала (вверху) ритм придерживается 24-часового цикла чередования света и темноты. Затем, когда испытуемому позволили самому включать и выключать свет, ритм продолжает со своим собственным, естественным периодом около 25 часов. Поскольку строка раstra имеет длину 24 часа, 25-часовой ритм со временем (сверху вниз) смещается вправо, на 1 час с каждой строкой. Если бы запись ритма была разрезана на 25-часовые куски, этот ритм образовал бы вертикальные полосы, а первоначальный 24-часовой ритм сместился бы влево.

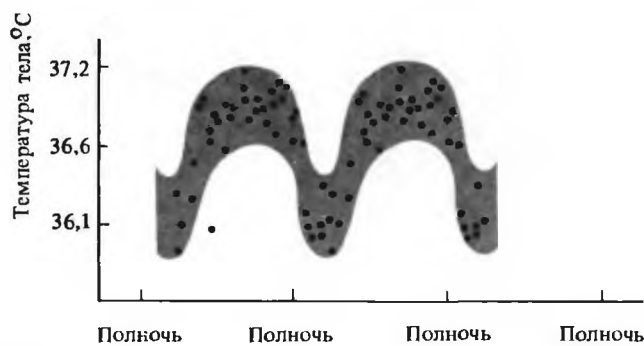


БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ В МЕДИЦИНЕ И ПСИХИАТРИИ

Вся наша повседневная жизнь строго укладывается в 24-часовые рамки, в том числе и интенсивность физиологических функций колеблется в соответствии с наиболее заметным циклом чередования сна-бодрствования. Этот факт имеет совершенно очевидные практические следствия [2], но для их внедрения в клинику требуются десятилетия. Пример, лежащий на поверхности: ежедневное повышение и снижение порога болевой чувствительности наших зубов. Расположение этих колебаний



Во второй половине дня порог болевой чувствительности зуба в полтора раза выше, а онемение в результате анестезии продолжается в несколько раз дольше, чем ночью. Удержание алкоголя в крови быстро возрастает примерно после 10 часов утра.



Важный для диагностики показатель (температура тела) на верхнем рисунке представлен в виде отдельных измерений — точек с нормальным разбросом, но без учета времени суток, если предположить, что сама норма, как и клинически допустимый диапазон вокруг нее, не зависят от циркадианной фазы. Но если принять во внимание циркадианную фазу (или время суток, как ее приближенную оценку), а точки расположить соответственно времени каждого измерения, то оказывается, что норма изменяется ритмически и в каждой фазе имеет значительно меньший разброс. В этом случае гораздо легче распознать отклонение от нормы.

во времени таково, что идти на прием к дантисту лучше после обеда, а в случае, если вы, скажем, только что прилетели из Японии в Чикаго, в дневные часы лучше вообще отказаться от его услуг. Эффективность обезболивания максимальна тоже вскоре после полудня: доза наркоза, необходимая утром, днем может оказаться избыточной. Аллергические реакции возникают быстрее и проявляются тяжелее в начале ночи, чем в полдень. Печень удерживает низкий уровень алкоголя в крови вечером гораздо лучше, чем утром, — этот факт особенно важен для тех, кто после трансмеридианного перелета попадает на вечерний банкет.

Поставить диагноз значительно проще, если рассматривать клиническую норму с учетом ее ритмичности. Скажем, нормальная температура тела ночью ниже 36,6°С, поэтому «нормальное» показание термометра в 3 часа ночи — симптом лихорадки. Аддисонова болезнь (бронзовая болезнь) и болезнь Иценко — Кушинга обусловлены нарушением функции надпочечников (соответственно недостаточностью и избыточностью), поэтому для их диагностики требуется измерять уровень гормона



кортизола (гидрокортизона) в крови. Теперь уже общепризнано, что проба на кортизол без учета времени забора крови бессмысленна.

Не только диагноз, но и терапевтические меры могут быть более эффективными, если их строить на основе циркадианного цикла. Поскольку многие типы делящихся клеток предпочитают определенное время суток для репликации ДНК, циркадианные вариации особенно ярко проявляются в токсичности различных лекарственных препаратов и эффектах облучения, применяемого с целью поразить делящиеся опухолевые клетки. Нет ничего особенного в том, что доза, при которой 80% популяции подопытных организмов выживает в одно время суток, в другое окажется смертельным для тех же 80% особей. Эта мрачная статистика, однако, весьма перспективна, если стоит задача избирательно убить опухолевые клетки, не повредив здоровые. Эрхард Хаус с коллегами добился значительного повышения процента выживания среди мышей, больных раком, не увеличивая дозу лекарства, но сконцентрировав ее в то время суток, когда опухолевые клетки предположительно более чувствительны, чем нормальные [3].

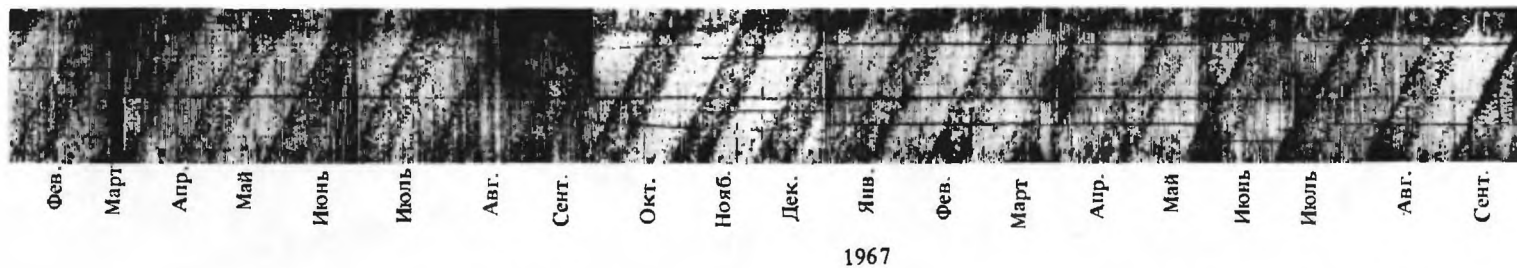
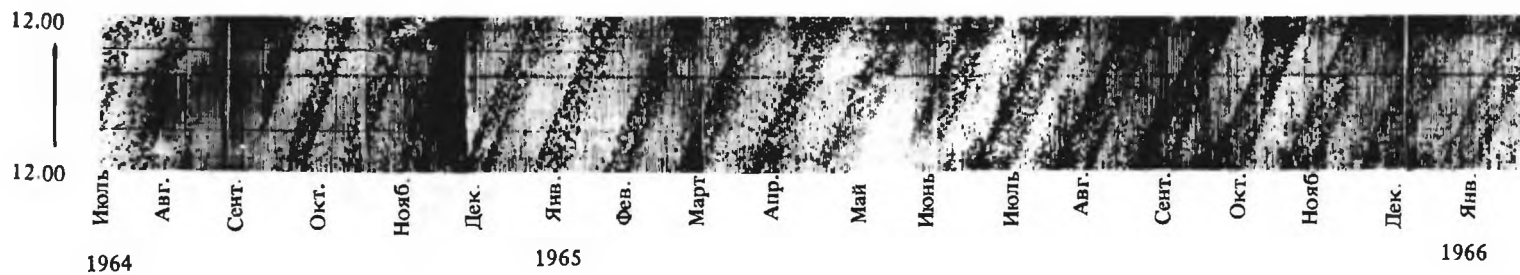
Врачи и ветеринары, применяющие гормональную терапию, давно знают, насколько важно правильно выбрать время для введения препарата. Например, при недостаточности функции надпочечников больным обычно делают инъекции кортизона по утрам, когда в норме активность коры надпочечников максимальна. Если ежедневно требуется только однократная доза препарата, утренние инъекции годятся и для собак, но для кошек, у которых циркадианные ритмы организованы по-другому, кортизон следует вводить по вечерам. Введение кортизона в иное время суток будет подавлять деятельность и без того ослабленных надпочечников, и пациент в конце концов станет жертвой хронического недуга — Аддисоновой болезни.

Ритмические закономерности связывают секрецию гормонов мозга, нарушения сна и более серьезные психические заболевания, включая клиническую депрессию. Томас Веер, Фредерик Гудвин и Норман Розенталь из Национального института здоровья в Бетесде и Даниел Крипке из Госпиталя управления ветеранов в Сан-Диего предположили, что эти прежде неизлечимые болезни часто являются вторичным следствием расстройства циркадианных ритмов [4]. Уже показано, что некоторые виды депрессии поддаются лечению солнечным светом или его искусственным замстителем, подаваемым в нужное время суток.

Считается, что действие света опосредовано его влиянием на секрецию мелатонина — гормона, выделяемого в головном мозге и тесно связанного с циркадианными ритмами. Для нормального ежедневного контроля секреции мелатонина нужен свет, существенно более яркий, чем тот, который обычно бывает в помещениях. Однако современный человек редко должным образом «засвечивает» себя, причем время пребывания на свету у разных людей весьма различается [5]. Остается только гадать, насколько могут быть распространены расстройства циркадианных ритмов.

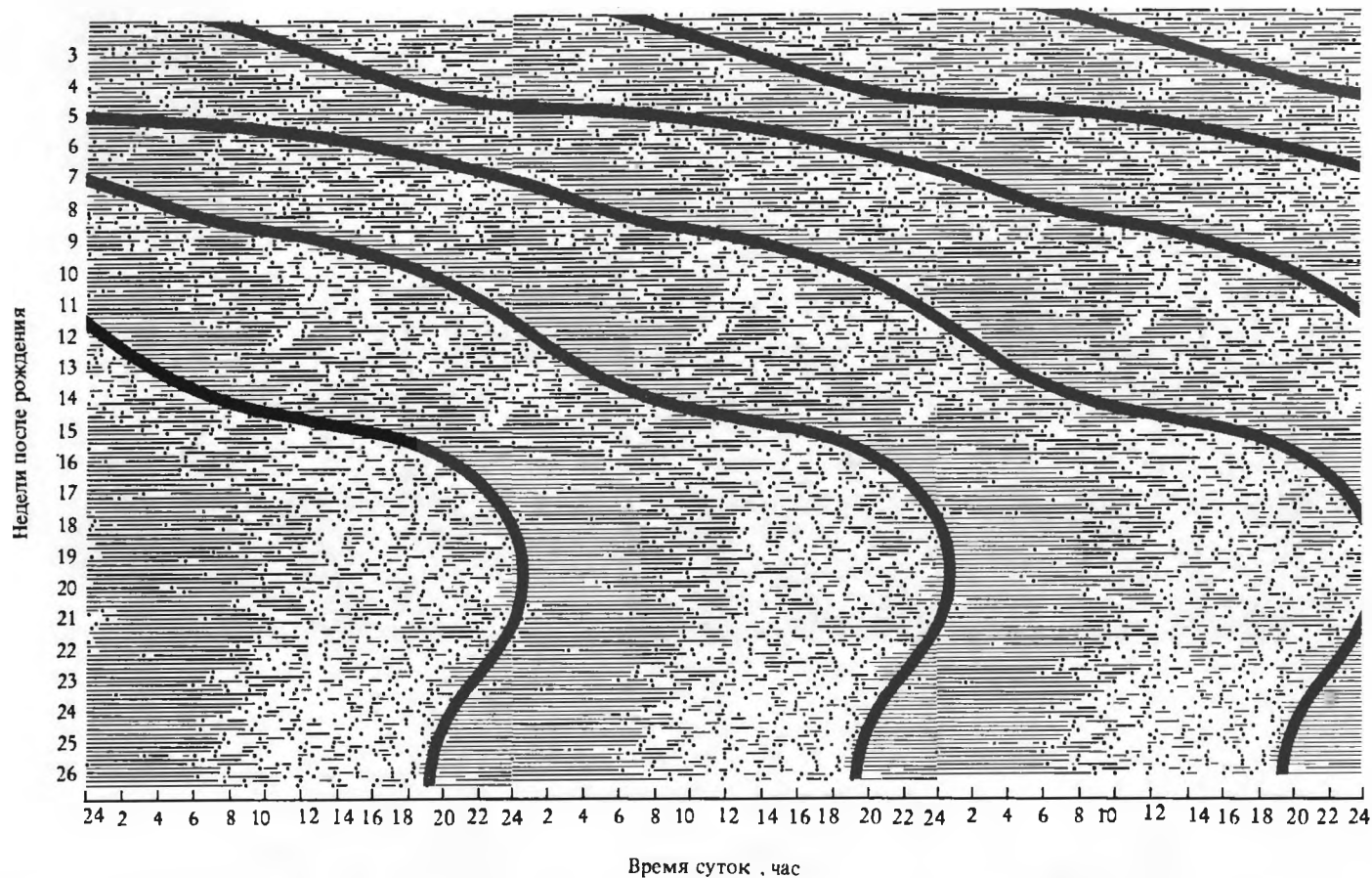
Свободный ход и захватывание биологических часов

Биологические часы с периодом 25 часов, присущие нам, равно как и другим приматам, были по-настоящему открыты лишь 20 лет назад, но не у человека, а у слепой беличьей обезьяны, жившей в лаборатории Курта Рихтера в Медицинской школе при Университете им. Джона Хопкинса [6]. Обезьянка свободно бродила по лаборатории и подвергалась действию всех ежедневных периодических факторов, за исключением света. Она чередовала сон и бодрствование, как и сам Рихтер, но с иным периодом. Слепая обезьянка доказала,



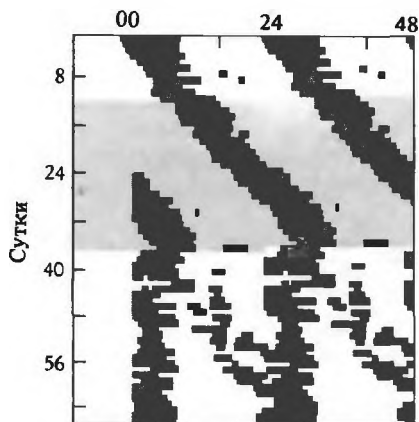
У слепой белчьей обезьяны ритм чередования сна и активности поддерживал период 24,8 часа с сентября 1964 по сентябрь 1967 года.





Циклы сна-бодрствования постепенно формируются у грудного младенца в течение первого полугодия жизни и затем захватываются 24-часовым распорядком новой для него окружающей среды. Поскольку в данном случае был первенец, родители проявили достаточную терпимость и позволили младенцу устанавливать собственный распорядок сна и кормления. Горизонтальные черные линии изображают сон, точки — кормление.

Время на протяжении двух суток, час



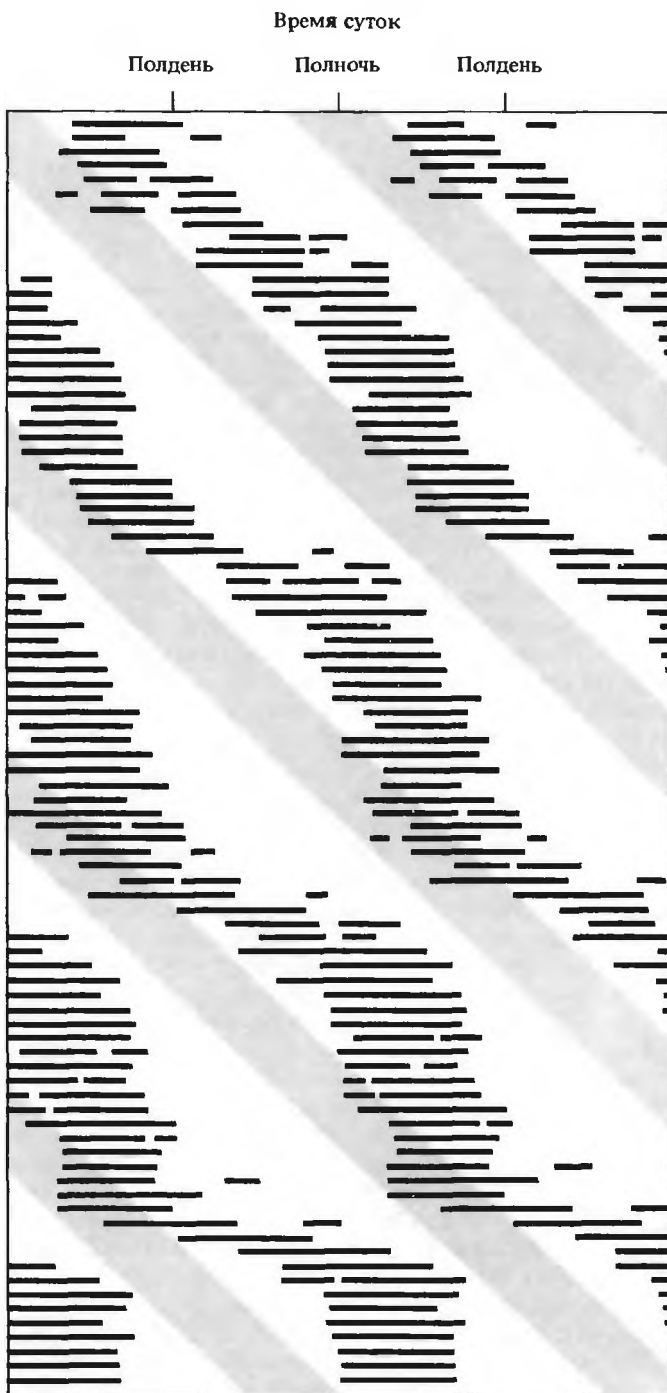
Затемненная область на растре — время сна слепого обследуемого. Когда он жил в обычных домашних условиях — работа, лекарства, будильник, — сон был разбит на фрагменты, а рабочее время прерывалось эпизодами дремоты. Когда же он отказался от попыток поддерживать 24-часовой цикл (зеленый интервал), отчетливо проявился его врожденный 24,8-часовой цикл, который легко экстраполируется и просматривается в последующий интервал времени, когда он вновь вернулся к попыткам поддерживать 24-часовой цикл.

что обладает собственными внутренними часами, которым она следовала столь же неукоснительно, как люди следуют суточному циклу вращающейся планеты. Растр на рисунке на с. 45 изображает трехлетнюю запись активности обезьянки с периодом, варьирующим в пределах от 24 часов 38 минут до 25 часов 5 минут. Этот диапазон изменчивости составляет всего 2% от средней величины периода 24 часа 46 минут. Даже в те недели, когда сон был нарушен ремонтными работами в лаборатории, несмотря на каникулы, летнюю жару и изменения общего состояния здоровья, ритм обезьянки неизменно смещался относительно суток в среднем на 46 минут ежедневно, вновь и вновь наискось пересекая 24-часовую полосу растра. Каждый месяц в течение нескольких дней время активности обезьянки совпадало с рабочим днем экспериментаторов, но всякий раз постепенно выявлялось накопление сдвига: обезьянка становилась «совой», с точки зрения человека, — впрочем, с ее «точки зрения», люди становились бы «жаворонками». Через две недели распорядок дня обезьянки запаздывал настолько, что ее завтрак приходился на поздний вечер и ночь: наша «сова» превращалась в «жаворонка». Еще через неделю ее режим дня снова становился как у людей. Этот цикл повторялся примерно каждый месяц на протяжении нескольких лет. Обезьянка придерживалась своего внутреннего течения времени, независимого от периодики Солнца, Луны и людей в лаборатории.

Эта независимость от внешнего времени была обнаружена также в поведении биологических часов у некоторых слепых людей. Растр сна и бодрствования на верхнем рисунке сделан аспирантом-биостатистиком [7]. Молодой человек в детстве лишился зрения. В студенческие годы он мучился, безуспешно пытаясь преодолеть хроническую бессонницу и дневную сонливость. Примечательно, что этот недуг преследовал его по 2—3 недели кряду каждый месяц. Молодой человек вел дневник, оказавшийся очень кстати, когда он в конце концов обратился за помощью к врачу. Реймонд Майлз с коллегами заметили, что время дневной сонливости студента ежедневно запаздывает на час, пока не сливается с ночным сном. Спустя неделю сонливость вновь появляется, но уже утром, а ночной сон одновременно нарушается бессонницей. Этот цикл повторяется приблизительно каждые 25 дней.

Генри Дэвид Торо поставил диагноз подобному недугу еще в 1854 году: «Если человек шагает не в ногу с остальными»





Двойной растр человека с нормальным зрением, у которого период был неизменно длиннее 24 часов. В те дни, когда он почти совпадал с общепринятым временем сна, его период приближался к 24 часам, но недостаточно. Время сна у него продолжало медленно смещаться, когда же оно оказывалось в противофазе с общепринятым — смещалось быстрее. Он практически никогда не просыпался внутри зеленых интервалов своих 25-часовых циклов.

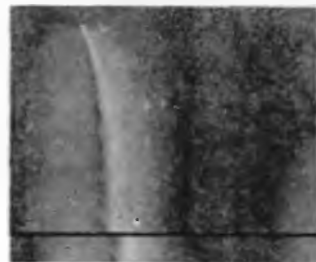
ми — это, возможно, потому, что он слышит другого барабанщика. Пусть себе шагает под ту музыку, которая звучит для него, какой бы она ни была». Предположив, что студент «слышит» 25-часового барабанщика, врачи предложили ему отказаться от бесплодной борьбы за соблюдение 24-часового режима. Они посоветовали ему спать тогда, когда он действительно хочет спать, и оберегали его сон от всяких внешних беспокойств в условиях больничного стационара. Впервые за многие годы его ежедневный уклад жизни стал регулярным: весь день — бодрость, ночью — непрерывный сон. Однако его «день» и «ночь» более не совпадали с астрономическими — студент перешел на 25-часовой ритм.

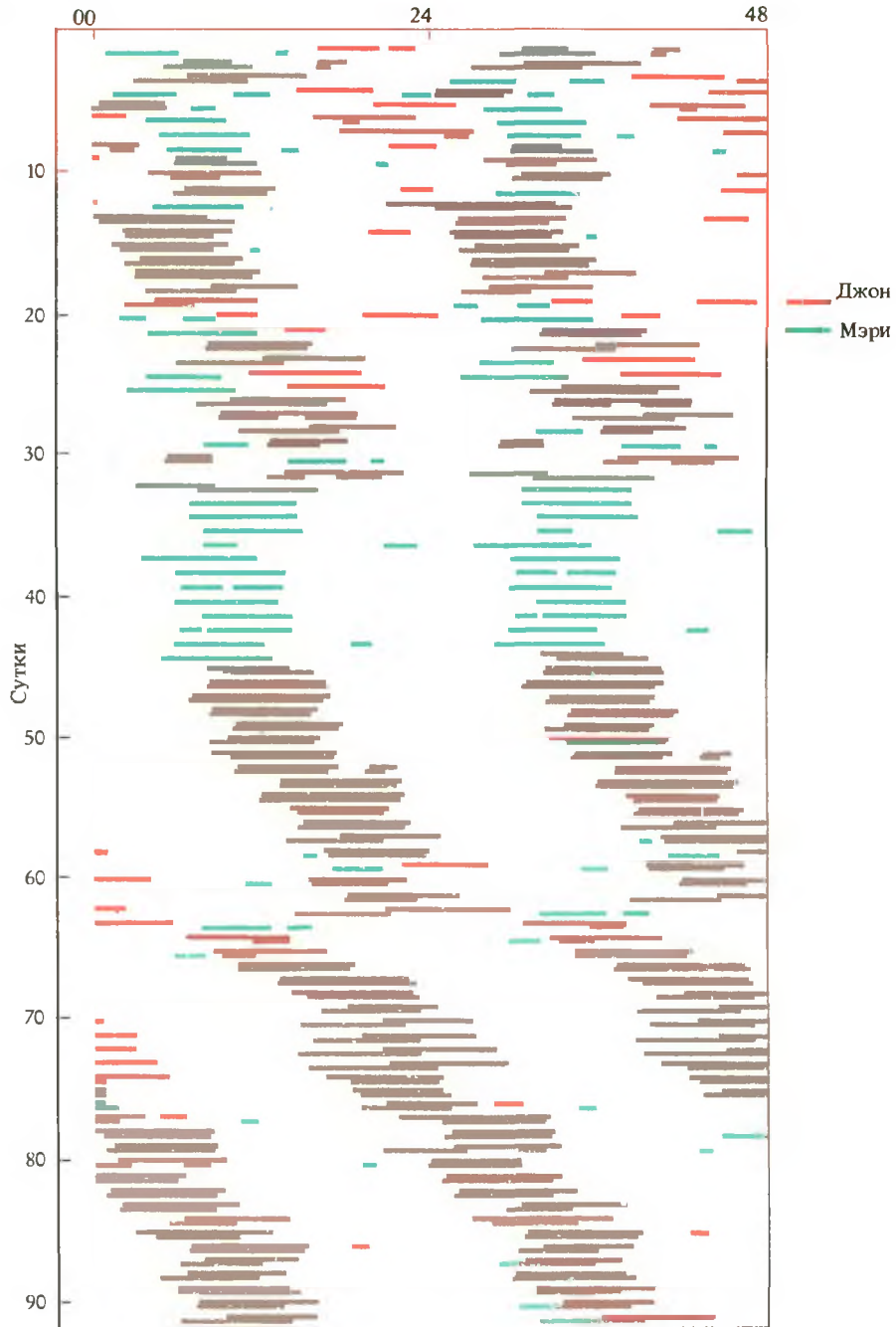
Когда же он вернулся на месяц к обычной жизни, его сон вновь оказался разбит на куски, несмотря на героические усилия, применение кофеина и снотворных. Но теперь уже было ясно, что его дневная сонливость оказалась замаскированным продолжением внутреннего 25-часового ритма. Подобным недугом страдает около половины слепых людей.

Биологическим ритмом с периодом 25 часов обладают не только слепые, но и совершенно здоровые, зрячие люди. Хотя естественный ход их внутренних часов ежедневно отстает примерно на час, в норме они согласованы с 24-часовым циклом чередования дня и ночи и им удается «идти в ногу». Рисунок на с. 46 показывает, как это происходит впервые у новорожденной девочки: видно постепенное формирование 25-часового ритма и последующее его приспособление к 24-часовому режиму окружающей среды. Тем не менее многие слепые, да и некоторые зрячие люди лишены этой способности ежедневно на час подстраивать свои внутренние часы, не могут поддерживать синхронность с вращением Земли и ритмом жизни их окружения. Растр сна на предыдущей странице построен по записям ученого с нормальным зрением, который, однако, был просто не в состоянии поддерживать общепринятый 24-часовой цикл [8]. На протяжении нескольких лет он ежедневно запаздывал, причем несколько медленнее в те дни, когда оказывается «в фазе» с окружающими. Его период в среднем составлял 25 часов. (Любопытно, что примерно спустя два месяца после окончания этого исследования у него постепенно восстановилась синхронность с окружающим миром. В чем тут дело, неизвестно, но произошло это в то время, когда он перешел на диету с пониженным содержанием глюкозы).

Другой такой «несинхронизируемый» человек (с периодом около 26,5 часа) наслаждался обществом подруги, имевший период 24 часа — за исключением того времени, когда они находились в противоположных фазах циркадианного цикла [9]. Растр на следующей странице показывает эпизод их борьбы за взаимную синхронность с компромиссным периодом около 24,7 часа. В основном это им удавалось, но по меньшей мере один раз (а быть может, это случалось каждый месяц) синхронность была нарушена: она «экономила» половину дня, он — столько же «потерял», и они счастливо встретились, разойдясь во времени на целые сутки. Таким образом, на протяжении целого месяца в каждом из них преобладал свой, устойчивый период: у него — явно внутренний, необычно длинный 26,5 часа, у нее — внешний, период смены дня и ночи. Рассогласование составляло всего 6%, но так и осталось неустрашимым.

У людей с нормальным зрением, живущих в условиях ежедневного чередования света и темноты, такие случаи — исключение. Но, когда человек умышленно покидает белый свет, скажем, спускаясь в вечную тишину подземной пещеры или просто затворяясь в комнате без окон, его ритм сна-бодрствования практически всегда возвращается к





Двойной растр трехмесячной записи сна показывает попытки Марии (зеленый цвет) отойти от своего обычного 24-часового цикла, чтобы сохранить синхронность с 26,5-часовым циклом Джона (красный цвет). С 32-го по 45-й день она жила одна, пока Джон навещал своих родителей. В остальное время они достигали компромисса с периодом около 24,7 часа, но примерно на 63-й день Джон невольно отстал на половину цикла, тогда как Мария ускорилась на столько же, но каждый из них сохранил в среднем свой собственный период.

своему естественному периоду около 25 часов. Очевидно, и природа, и общество постоянно торопят нас: чтобы не отстать от 24-часового мира, мы вынуждены все время спешить, каждый день опережая себя на час. В точности как у Льюиса Кэрролла (1871), когда Королева говорит: «Ну, а здесь, знаешь ли, приходится бежать со всех ног, чтобы только остаться на том же месте»*, на этой планете, которая оборачивается вокруг себя быстрее, чем успеваем мы. (А в геологическом прошлом, задолго до появления рода человеческого, она вращалась еще быстрее!) У некоторых людей внутренние часы отказываются от этой гонки в интересах самосохранения. Как и почему — до сих пор неизвестно.

У человека переход к внутренней системе отсчета времени менее очевиден, чем у других млекопитающих, быть может, потому, что наша сознательная жизнь слабее связана с физиологическими процессами. Порой достаточно небольшого толчка, чтобы высвободить ритм сна или какого-либо другого отдельного показателя из-под влияния мощной волны биологических приливов и отливов. Например, выраженную 25-часовую составляющую колебаний температуры тела можно с большей вероятностью предсказать на несколько месяцев вперед, но в каждый конкретный момент реальное значение температуры может быть искажено кратковременным влиянием физической нагрузки, горячего душа или съеденного мороженого. Наши сон и бодрствование тоже непосредственно контролируются сознанием, и их нерегулярные отклонения отражают превратности, из которых складывается день. Тем не менее наши внутренние часы надежно предопределяют общую картину распределения сна и гарантируют, что примерно раз за один оборот планеты вокруг своей оси мы будем спать (или отчаянно хотеть спать). Более того, если человек уснул, внутренние часы обеспечат спонтанное пробуждение в определенной фазе циркадианного цикла, которая зависит от фазы засыпания.

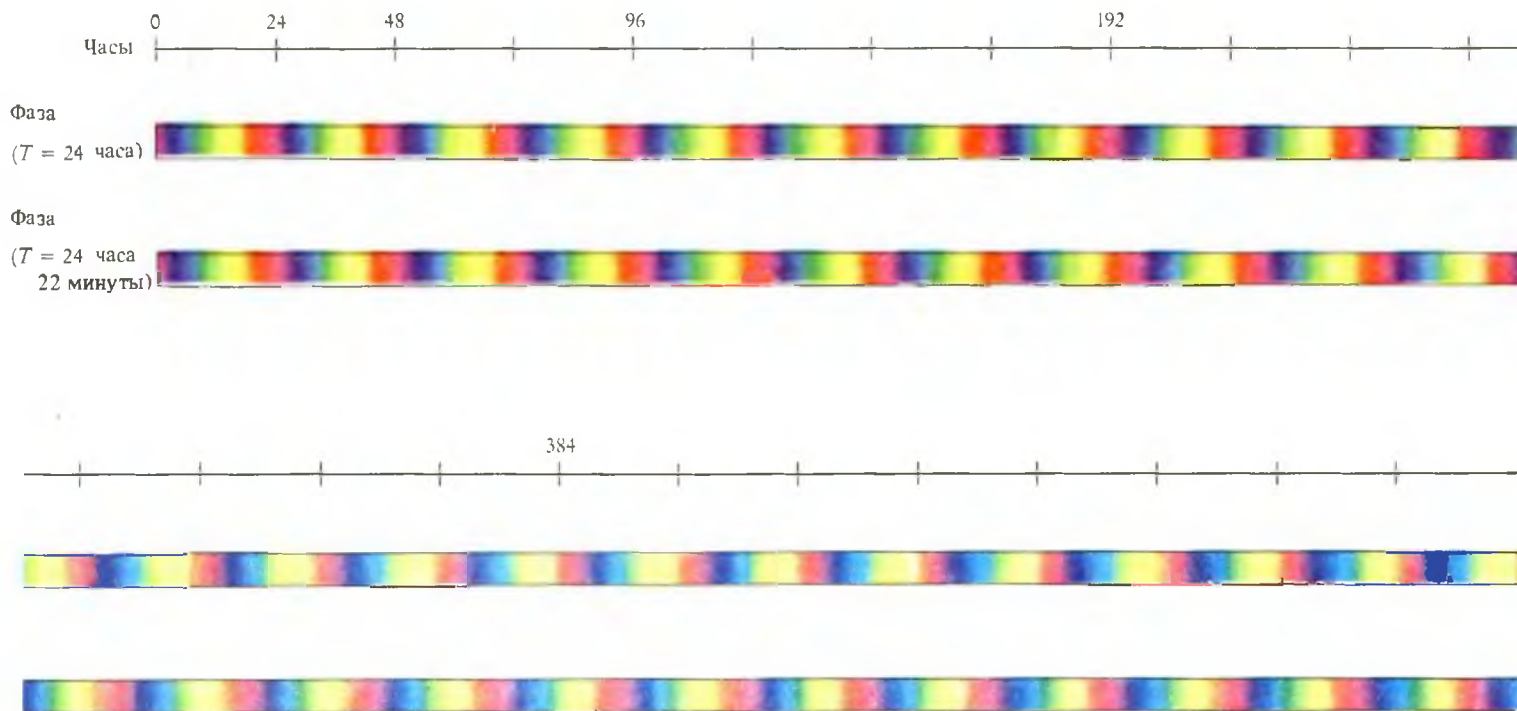
Автоматическая установка внутреннего будильника

В начале января 1969 года 23-летний Жак Шабер решил провести полгода «вне времени», в условиях, предельно изолированных от всех мыслимых сигналов времени: в пещере при температуре 6°C и 100% влажности, на глубине 65 метров, в районе Ниццы и Канн, на юге Франции [10]. При взгляде на растр его сна создается впечатление аритмии: в отсутствие 24-часового периодического стимула видимая регулярность сна-бодрствования нарушается. Без внешних часов, задающих время ложиться и вставать, длительность сна и бодрствования как будто меняется случайно. Так ли это на самом деле или у нас просто нет ключа для расшифровки возможной закономерности?

Будем исходить из того, что у человека есть циркадианные часы. Каков бы ни был их неизвестный период, часы продолжают тикать, неустанно отсчитывая время, несмотря на то что их владелец подвергается охлаждению или перегреву, переходит из темноты на свет, от возбуждения к унынию, получает хорошие или плохие известия и спит, когда ему вздумается. Если эти циркадианные часы в какой-то мере определяют время его произвольного пробуждения, то длительность сна должна закономерно зависеть от той точки внутреннего цикла (фазы), в которой он уснул.

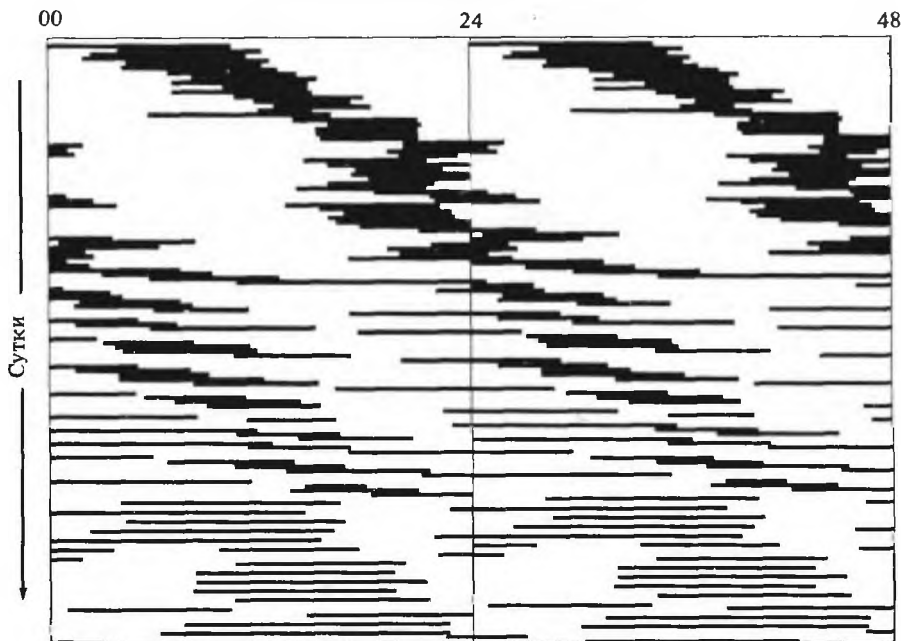
* Льюис Кэрролл «Сквозь зеркало и что там увидела Алиса, или Алиса в Зазеркалье». — Перевод с англ. Н. М. Демуровой. — М.: «Наука», 1978, с. 138.





Последовательно, раз за разом прикладывая фазовую линейку, можно приписать фазу каждому часу длинной непрерывной записи (верхняя линия). Начиная в нулевой момент времени с красной фазы (выбор цвета произволен), красный цвет повторяется каждые 24 часа (средняя линия). Если повторить процедуру приписывания фаз с помощью чуть более длинной линейки (с периодом 24 часа 22 минуты, нижняя линия), то по мере движения вправо постепенно накапливается ощутимая разница фаз.

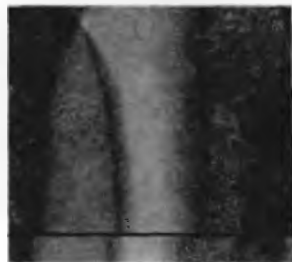
Время на протяжении двух суток. час

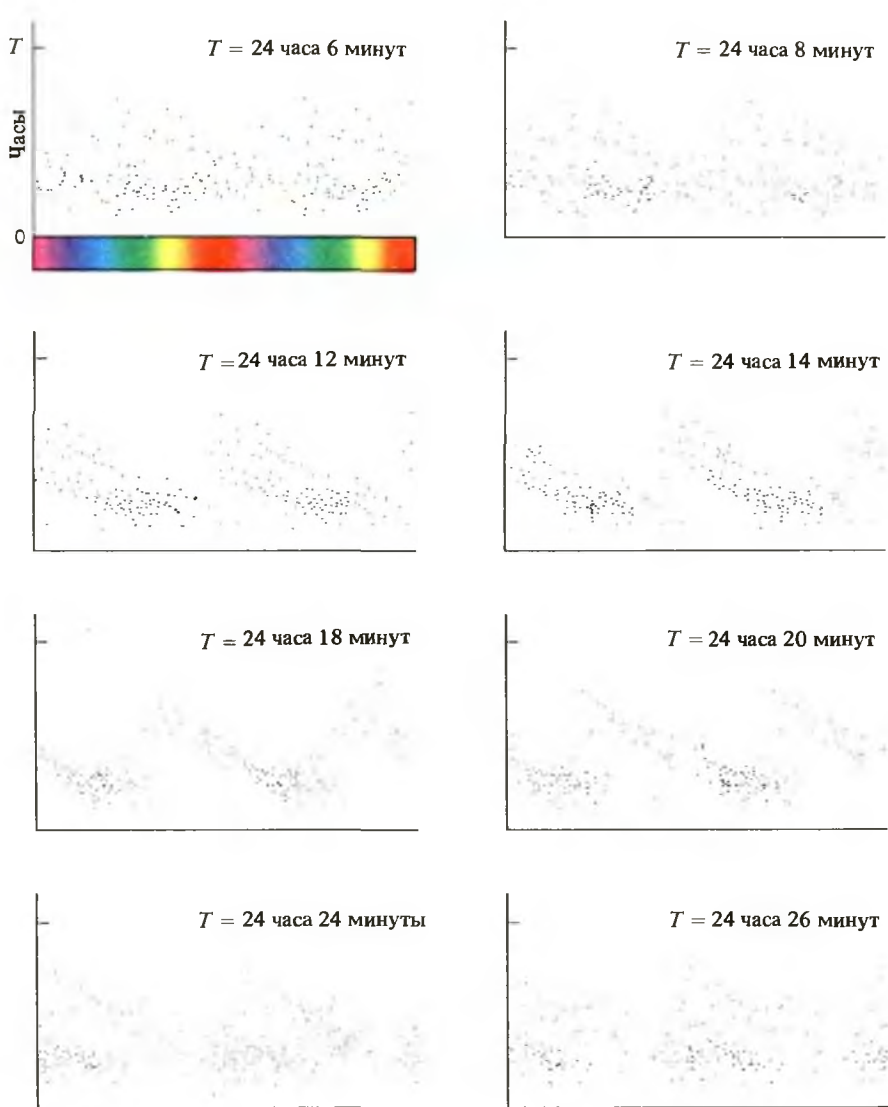


Двойной растр сна Ж. Шабера во время эксперимента в пещере на первый взгляд не поддается простому объяснению. Нуль на шкале времени суток выбран произвольно.

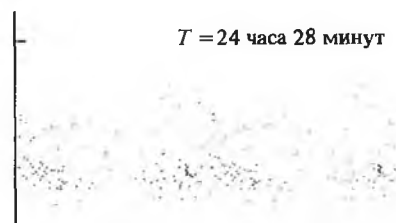
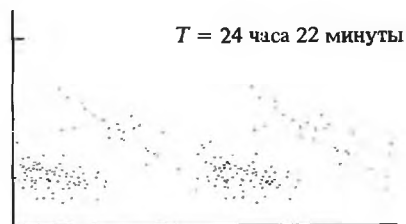
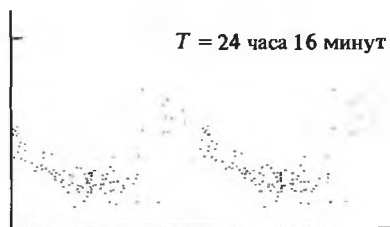
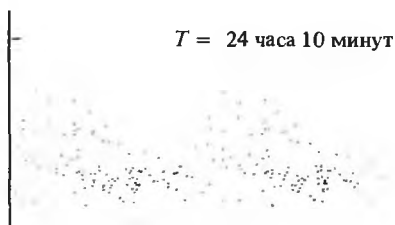
Прежде всего нам надо приписать значение фазы каждому часу, когда сон начинался или кончался на протяжении всех 127 суток «изоляции от времени». К сожалению, сама фаза — величина ненаблюдаемая, за исключением того, что ее косвенным показателем можно считать температуру тела. Но одно свойство этих внутренних «главных часов» доподлинно известно: они идут на удивление точно. Если мы готовы предположить абсолютную неизменность периода T наших часов, то можно изготовить линейку длиной T , нанести на нее фазы и, последовательно откладывая ее вдоль 3000-часовой записи ритма сна-бодрствования в пещере, измерить время любого события в единицах стандартного цикла, тем самым приписывая каждому астрономическому часу значение фазы внутреннего цикла биологических часов. Две фазовые линейки с немного разными периодами припишут близкие значения фаз точкам в начале записи, но чем дальше вправо, тем больше будет различие. Точная величина периода нам не известна, но выяснить, существует ли такой период, можно следующим образом.

Отметим фазу, в которой начался каждый эпизод сна. Изобразим последний в виде точки на графике, где по горизонтали расположены фазы засыпания, а по вертикали — длительность сна до момента спонтанного пробуждения. Такой график показывает для выбранного периода T предполагаемую зависимость длительности сна от фазы засыпания. В том случае, если циркадианные часы не играют существенной роли в регуляции времени сна, или если мы не угадали их период, или если часы не проявляют такой абсолютной точности, то точки на графике лягут в виде бесфор-





менного пятна, рассеянного по горизонтали вдоль всего пробного периода T , а по вертикали от самого короткого сна (около 3 часов) до самого длинного (около 18 часов). Именно так и выглядят все графики для периодов в окрестности предполагаемого (24 часа), за исключением узкого интервала, по 10 минут влево и вправо от $T=1458$ минут = 24 часа 18 минут. Только в этом интервале точки неожиданно складываются в узор: продолжительность сна оказывается предсказуемой по времени засыпания, и только в том случае, если мы выберем правильный период для вычисления фазы внутренних часов. Эта предсказуемость обнаруживает ритмическую организацию, скрытую в узоре несинхронизированных циклов сна-бодрствования человека. Период определен совершенно точно; если его изменить всего на 10 минут, то за 127 суток эксперимента вычисленные нами фазы «уплывут» на целый цикл, и вся картина сма-



Данные растра на с. 53 представлены в виде зависимости продолжительности сна (по вертикальной оси, от 0 до T часов) от фазы момента засыпания (фазы отложены на горизонтальной оси и повторены дважды, как видно на цветной полосе) для пробного цикла с периодом T . На представленной серии графиков пробный период T каждый раз возрастает на 2 минуты. Вблизи $T = 24$ часа 18 минут появляется функциональная зависимость, доказывающая существование реального цикла с таким периодом и его влияние на время сна.

жется [11]. Очевидно, гипотетические часы идут с еще большей точностью, соизмеримой даже с точностью часов обезьянки Рихтера, которая за два-три года редко отклонялась от среднего периода 24,8 часа больше чем на 10 минут.

Можно было бы ожидать зависимость продолжительности сна от времени засыпания, если бы мы, например, чаще всего просыпались в определенной фазе циркадианного цикла или, уснув позже обычного, просыпались соответственно позже и, наоборот, уснув раньше — просыпались раньше. На самом деле, однако, ни одна из этих зависимостей не следует из данных эксперимента. Общепринятое представление о том, что восстановительная функция сна пропорциональна его длительности, не подтверждается результатами исследования сна, по крайней мере столь про-



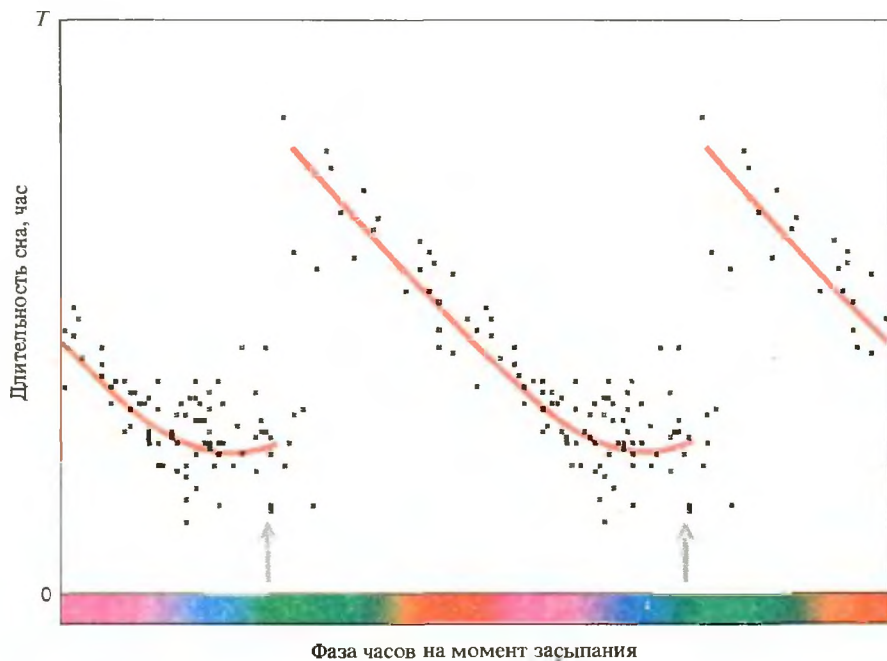
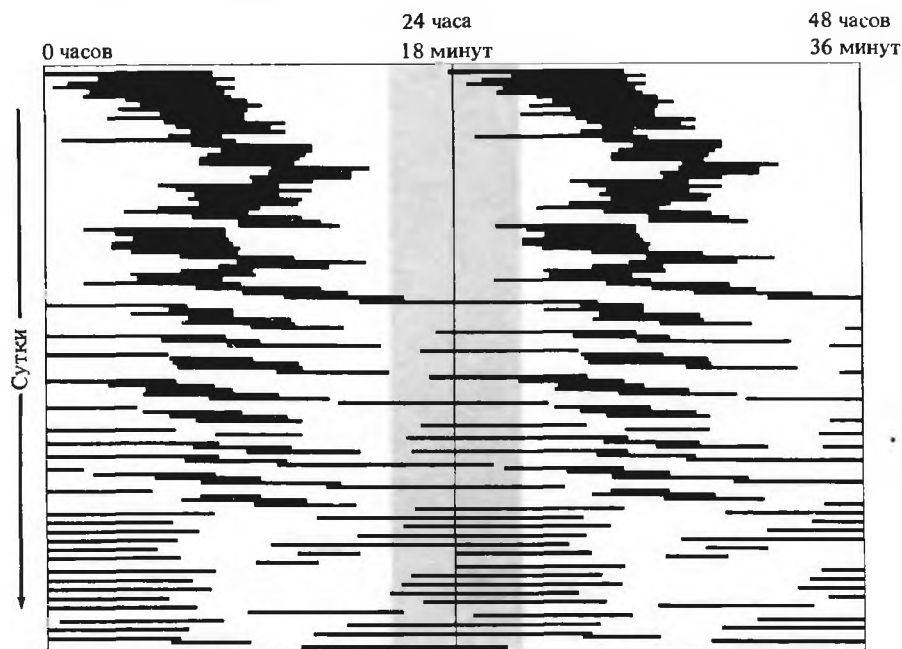


График для периода $T = 24$ часа 18 минут, где через экспериментальные точки проведена средняя ковшеобразная кривая. Вверху, у самого обрыва, спящий оказывается перед выбором: либо спать совсем мало, либо очень долго, но и в том, и в другом случае он не может проснуться посередине.

должительного, каким мы имеем обыкновение наслаждаться по ночам.

Самое поразительное в результатах «пещерного» эксперимента — не то, что получился узор, а то, что он получился совсем не таким, какого можно было ожидать, и еще то, что в процессе его получения были обнаружены очень точные внутренние часы. Первые, еще не вполне ясные сведения об этой закономерности сна были собраны при исследовании отдыха железнодорожных машинистов: оказалось, что продолжительность дремоты и эффективность попытки уснуть всегда зависит от времени суток [12]. Спустя несколько лет Чарльз Сайслер и Эллиот Вайцман стали анализировать «пещерные» записи Шабера, просто предполагая существование внутренних часов, и попытались угадать период путем сведения к минимуму вариации длительности сна в каждой фазе [13]. Полученный таким образом «магический» период оказался в области от 24 до 25 часов и совпал с периодом ритма температуры тела. В 1980 году Юрген Цулли и Рютгер Вивер получили этот узор, вернувшись к анализу записей экспериментов Вивера и Ашоффа в условиях «изоляции от времени» [14]. Цулли изобразил на графике продолжительность сна как функцию момента засыпания относительно 25-часового ритма температуры тела каждого испытуемого, а не относительно гипотетической фазовой линейки, как сделали мы; однако у него получилась примерно такая же картина, как и на нашем графике сверху.

Эта запись из эксперимента в условиях изоляции иллюстрирует уже известную вам упорядочивающую деятельность внутренних часов, имеющих период 25 часов. В условиях изоляции от времени, как, впрочем, и в обычной синхронизированной жизни, чем раньше вы ляжете спать (до некоторого предела), тем раньше проснетесь непроизвольно, хотя ваш сон при этом будет все же



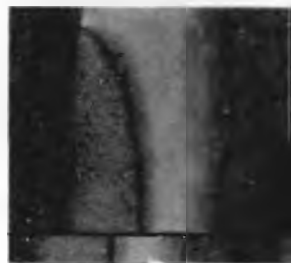
Растр сна Ж. Шабера, напоминающий картинку на с. 53, но построенный относительно периода 24,3 часа вместо обычного 24,0 часа. Зеленая полоса выделяет диапазон фаз, внутри которого спонтанное пробуждение (правый конец горизонтального черного отрезка) случается редко.

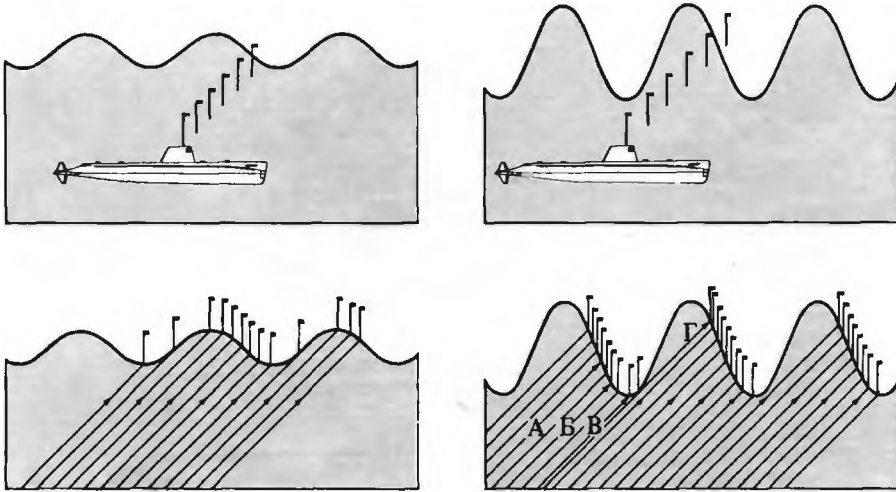
несколько длиннее. Однако, если вы вздумаете лечь спать слишком рано, ваш сон вдруг скачком сократится примерно до 4-часовой дремоты. Этот прыжок от самого длинного к самому короткому сну показывает, что спящий вряд ли сам проснется в середине перепрыгиваемого интервала времени. Сон, начавшийся в критической фазе циркадианного цикла, может закончиться через 5 часов, а может и через 17, но через 11 часов — никогда! Этот интервал, запрещенный для спонтанного пробуждения, представлен на растре в виде вертикальной полосы, соответствующей тем фазам, когда человек практически никогда не просыпается.

Хотя узор, который мы получили — пологий склон с резким крутым обрывом, — оказался непредвиденным, его, вообще говоря, можно было ожидать. Такая форма кривой часто встречается в физиологии — всякий раз, когда время наступления дискретного события, например переход от сна к бодрствованию, зависит от некоторого порогового процесса, а сам порог подвержен ритмическим изменениям. Эту идею можно пояснить на простой модели.

Каким образом плавный ритм может вызывать дискретные события

Подводная лодка медленно всплывает. Ее перископ поднят, но пока не касается поверхности моря, по которой катятся высокие волны. Когда он впервые покажется над водой? Если всплытие почти вертикально или если волны очень пологие, прорыв на поверхность может случиться в любой точке волны. Но если траектория всплытия имеет





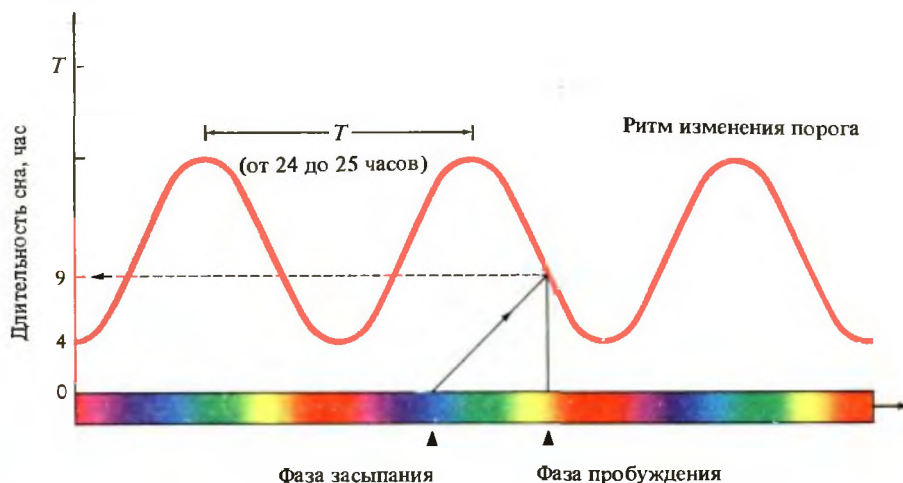
Подводная лодка всплывает к колеблющейся поверхности воды. Если волны пологие, продолжительность всплытия меняется лишь незначительно, и лодка может появиться на поверхности в любой фазе волны, хотя вероятность ее появления на нисходящем склоне несколько больше. Если волны достаточно велики, так что поверхность воды порой поднимается быстрее, чем всплывает лодка, то длительность всплытия меняется в более широких пределах, и появление лодки на поверхности происходит в основном во время опускания воды, на нисходящем склоне волны.

большой наклон или если волны достаточно крутые, то прорыв никогда не произойдет на восходящем склоне волны. Что же из этого следует?

На рисунке представлен как бы моментальный снимок, сделанный камерой, движущейся вместе с бегущими волнами, так что волны кажутся неподвижными. Движение подлодки относительно волн показано в виде последовательных положений перископа. Где перископ впервые прорежет поверхность волны, зависит от начальных условий. Если волны более пологие, чем траектория всплытия перископа, как на верхнем и нижнем левых рисунках, то из ста попыток на нисходящий склон волны придется немногим больше случаев прорыва, чем на восходящий.

Но если волны будут круче — настолько, что вода будет вздыматься быстрее, чем всплывает подлодка, как на двух правых рисунках, — то в этом случае восходящая часть волны оказывается совершенно недоступной для появления из-под нее. На сто пробных всплытий все случаи протыкания поверхности воды соберутся в кучки, разделенные совершенно пустыми интервалами, где волна поднимается круче, чем путь подводной лодки.

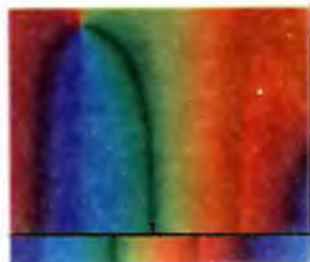
Полная длина волны, от одного пика до другого, соответствует длительности одного цикла циркадианных часов. Волна соответствует какому-то ритму в человеческом мозге (никто пока не знает, какому именно), что, подобно температуре тела и десятку других физиологических показателей, плавно поднимается и опускается в такт с циркадианным циклом. Это «нечто» задает тот порог, переступая через который, спящий (в данном случае всплывающая подлодка) просыпается. Разные участки волны соответствуют изменениям уровня порога пробуждения в разных фазах циркадианного цикла. Эта модель наглядно показывает существование «запретных» фаз — фаз, при которых перископ никогда не сможет совершить прорыв. Как раз такие запретные фазы мы видели, анализируя данные эксперимента в условиях полной изоляции от времени. Что еще можно извлечь из нашей модели?

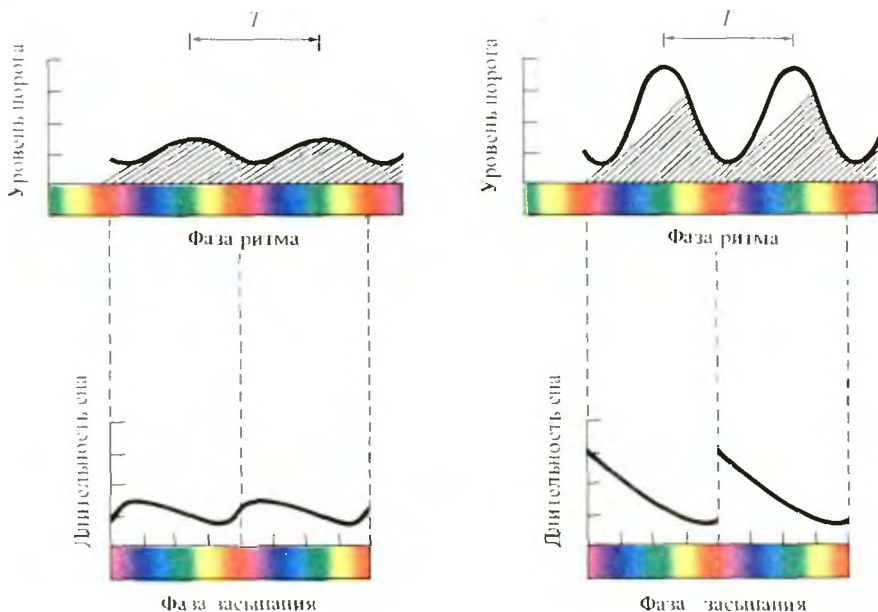


Можно вообразить, что сон заканчивается, когда некоторая величина (степень «отдохнутости» в широком смысле), неуклонно возрастающая на протяжении сна, достигает порога. Этот порог, как и большинство других показателей, может изменяться в течение суток. На данном рисунке сон может составлять от 4 до 18 часов в зависимости от того, когда он начинается. В качестве примера показан 9-часовой сон.

Обратите внимание, на какой высоте перископ прорывает поверхность воды: эта высота соответствует длительности всплытия при заданном наклоне его траектории. Всплытие Б начинается несколько позже, чем А, и завершается на меньшей высоте, стало быть, раньше. Всплытие В начинается еще позже, а кончается еще раньше. Но всплытие Г уже опаздывает: к тому времени, когда подводка достигнет колеблющейся поверхности воды, эта поверхность начнет подниматься, причем слишком быстро. Впадина между волнами пропущена, и всплытие будет продолжаться, пока поверхность воды не минует следующего пика и не начнет снижаться. Длительность всплытия минимальна в случае В, который пришелся на впадину между волнами перед самым началом подъема, и максимальна в случае Г, когда впадина упущена, и остается нетерпеливо ждать, взобравшись на большую высоту, когда наконец поверхность начнет опускаться. Сотня подводных лодок, всплывающих одна за другой, будут показываться на поверхности не в виде непрерывной последовательности, а компактными группами, повторяющимися с периодом волны, словно волны открывают и закрывают ворота — разумеется, если эти волны достаточно круты по сравнению с траекторией всплытия подводной лодки. Слабые ритмические воздействия, то есть более пологие волны, только модулируют последовательные прорывы перископов, не собирая их в дискретные кучки. Есть такая критическая крутизна волн, сверх которой часть цикла становится строго запретной, как будто временно закрываются непроницаемые ворота.

Подобному принципу, видимо, подчиняется время спонтанного пробуждения у мужчин и женщин [15]. На протяжении суточного цикла наше сознание переживает приливы и отливы. Пробуждение от сна, видимо, наступает, когда что-то в мозге, постепенно изменяясь на протяжении сна, достигает порогового уровня, который в свою очередь, как и все внутри нас, колеблется с циркадианным периодом. Если это что-то начинает плавно меняться в определенной фазе (в момент засыпания), оно достигнет порога в более поздней, заранее предсказуемой фазе — и вы проснетесь





Вверху справа: время пробуждения зависит от того, когда степень «отдохнутости» (наклонные линии) впервые достигнет порога. Если колебания порога выражены достаточно, в определенных фазах сон закончиться не может. *Внизу справа:* разрывная кривая длительности сна.

Вверху слева: если колебания порога невелики, сон может закончиться в любой фазе. *Внизу слева:* в этом случае зависимость длительности сна от фазы засыпания имеет гладкую форму. Такую картину можно ожидать у людей, циркадианные ритмы которых не справляются с контролем времени сна — например, после трансмеридианного перелета или при постоянном пребывании на ярком свету.

(если только прежде вас не разбудит будильник). Продолжительность вашего сна может меняться в довольно широких пределах в зависимости от времени засыпания. Она составляет в среднем 8 часов только потому, что люди обычно ложатся спать примерно в одной и той же определенной фазе своего циркадианного цикла. Если ваш циркадианный ритм имеет большую амплитуду, ваш сон может оказаться коротким (всего 4 часа) или длинным (целых 18 часов), смотря по тому, в какой части цикла вы стартуете. Можно переключиться с самого короткого на самый длинный сон, отсрочив момент засыпания настолько, чтобы опоздать к минимуму ритма изменения порога пробуждения. Следовательно, внутри циркадианного цикла есть отрезок шириной в несколько часов, в котором вы практически наверняка не проснетесь сами по себе. Если по какой-либо причине ваш организм не зависит так от фазы (ритм порога пробуждения у вас более пологий), то длительность сна может определяться не столько временем суток, сколько иными факторами — скажем, усталостью. В этом случае по мере запаздывания засыпания продолжительность сна будет несколько сокращаться, а далее, при еще большем запаздывании, понемногу возрастать: никаких разрывов плавной кривой, никаких запретных для пробуждения зон. Такое состояние возможно в результате длительного пребывания в условиях полярного дня (у эскимосов, живущих летом под открытым небом, ритмы сильно сглаживаются) или после трансмеридианного перелета (который временно сбивает и ослабляет циркадианные колебания).

Время окончания сна и начала бодрствования — это всего лишь полдела. А вот как насчет времени окончания бодрствования и начала сна? Возможно,

циркадианные закономерности имеют отношение и к этой, второй стороне вопроса, но несколько иначе: время сна и время бодрствования существенно различаются [16]. В циркадианном цикле существует одна широкая зона, где спонтанное пробуждение практически запрещено, но лишь узкий диапазон — на самом деле два диапазона, отстоящие друг от друга примерно на 12 часов, — где засыпание хотя и не запрещено по-настоящему, но происходит сравнительно редко. К тому же график, аналогичный тому, что на с. 56, и связывающий фазу пробуждения с длительностью последующего бодрствования, выглядит как снежная метель. Разброс точек огромен, но положение еще хуже: через облако точек невозможно провести какую-либо определенную кривую, потому что в запретной для пробуждения зоне их крайне мало, а то и вовсе нет.

Обнаружена только обратная зависимость: длительность бодрствования, предшествовавшего данному засыпанию, удлиняется примерно на час для каждого часа отсрочки начала сна. После некоторой определенной фазы засыпания длительность предшествовавшего бодрствования совершает резкий скачок, так как при этом фаза предыдущего пробуждения избегает запретную зону. Таким образом, обнаружена обратная зависимость, но не для последующего, а для предыдущего пробуждения. Однако при этом точки разбросаны вдвое шире, чем для предсказуемой фазы в рассмотренной ранее закономерности последующего пробуждения. Сон имеет тенденцию начинаться вблизи минимума температуры тела — но только эта одна слабая статистическая закономерность связывает его с циркадианным циклом. Вероятно, у человека волевой контроль в большей степени распространяется на окончание бодрствования, чем на окончание сна, поэтому время засыпания зависит от многих факторов, а не только от циркадианных часов.





ПРЫЖКИ МЕЖДУ ВРЕМЕННЫМИ ЗОНАМИ

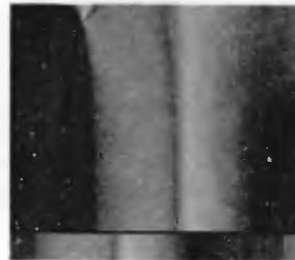
Люди порой натываются на истину, но большинство из них приходят в себя и спешат дальше, как будто ничего не случилось.

Приписывается Уинстону Черчиллю

Часы не слишком хороши, если вы не имеете возможности их подстраивать. Некорректируемые биологические часы были бы совершенно бесполезны, если бы их период не был в точности равен периоду вращения Земли. И все же, даже если бы часы были устойчивы к температурным подскокам в случае лихорадки, холодной или жаркой погоды, не реагировали бы на гормональные и эмоциональные расстройства, некоторое различие между внутренним и внешним периодами было бы неизбежно. Предположим, что это различие мало и составляет всего 1 минуту в сутки. Тогда спустя два года вы уже будете не дневным, а ночным существом, просыпаясь в вечерних сумерках и возвращаясь ко сну на рассвете. Еще через два года вы снова попадете в такт с окружающим миром, а еще спустя два года опять станете ночным. Если бы ваши часы были в десять раз точнее, этот четырехлетний цикл превратился бы в сорокалетний, но все равно половину времени вы вели бы ночной образ жизни. В этом случае единственный способ сохранить свою фазу — стать всемирным бродягой, достаточно быстро кочуя из одной временной зоны в другую, так чтобы завершить кругосветное путешествие за четыре года (или за сорок лет). Очевидно, для поддержания синхронности недостаточно просто близости периодов. Для этого нужен ритмический сигнал, механизм ежедневного согласования и подстройки. Основа целесообразности любых биологических часов состоит именно в такой подстройке фазы, в способности по сигналу перепрыгивать из одной временной зоны в другую и таким образом сохранять правильную фазу, не перемещаясь в пространстве, несмотря на неизбежное несоответствие периодов.

Этот процесс называется захватыванием ритма. Один ритм может быть захвачен другим ритмом с иным периодом посредством регулярно повторяющегося сигнала, подобно тому как танцора захватывает ритмичная музыка. Ритмы цветения и плодоношения многих деревьев захвачены сезонными циклами. Так же обстоит дело с ростом и сбрасыванием рогов у северного оленя. Для циркадианных ритмов обычным, естественным сигналом времени является дневной свет. Под воздействием света внутренние часы немного отстают или, наоборот, уходят вперед. Существуют и другие способы подстройки биологических часов, но подавляющее боль-

Одноклеточные морские водоросли *Gonyaulax* в максимуме суточного ритма свечения образуют ореолы вокруг столбов старого причала у Скриппсовского института океанографии в Ла-Джолла.





Цветение вьюнка ипомеи (английское название — утреннее сияние), как и многих других растений, управляется циркадианными часами. На этих снимках, сделанных последовательно в течение четырех часов, цветок приветствует свое первое утро.

Большинство живых существ приспособились к тому событию, которое надежнее всего повторяется каждый день, — к чередованию света и темноты — и выработали наибольшую чувствительность своих циркадианных часов именно к этому фактору.

Общая закономерность — ведущая роль света как сигнала времени — оспаривалась только в отношении человека, частично потому, что люди, как и большинство других организмов, иногда в отсутствие регулярного цикла освещения используют для ориентации во времени другие органы чувств. Но главная причина, заставившая усомниться в роли света для человека, состояла в том, что «дневной свет», использовавшийся в первых лабораторных экспериментах по изучению изоляции от времени, оказался не столь эффективным для захватывания циркадианных ритмов человека по сравнению со светом такой же интенсивности для ритмов других животных. Следует ли из этого заключить, что часы человека уникально безразличны к действию света? Отнюдь, скорее это говорит о том, что комнатный свет слишком слаб для биологических часов человека, чтобы приравнивать его к дневному.

Есть веские основания полагать, что ведущие циркадианные часы у человека находятся в мозге и прямо связаны с глазами и эпифизом (шишковидной железой). Алфред Леви с коллегами из Национального института здоровья в Бетесде установил, что свет подавляет секрецию мелатонина в эпифизе у человека, как и у других млекопитающих, но для горожан нужно на удивление много света, больше, чем бывает в помещении: для эпифиза человека комнатный (электрический) свет — все равно, что ночь. Однако даже рассеянный свет

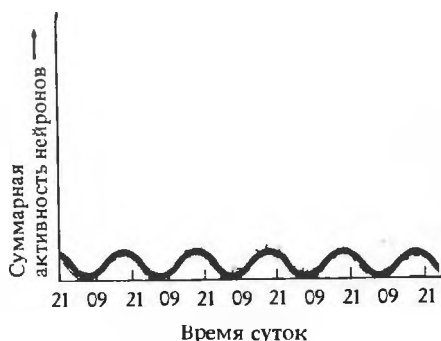
с улицы сразу подавляет секрецию мелатонина. Этот гормон головного мозга имеет прямое отношение ко сну и к циркадианным часам. Например, у грызунов ежедневные инъекции мелатонина могут захватить и синхронизировать часы. Если окажется, что у человека мелатонин опосредует сдвиг фазы циркадианных часов, то данные Льюи будут представлять интерес для антропологов, специалистов по дизайну, для тех, кто работает в разные смены и совершает трансмеридианные перелеты. Пока лекарство для сдвига фазы будет создано и получит одобрение минздрава, для путешественников приятным средством может быть пребывание на солнцепеке. Разумеется, солнечный свет не менее важен и для тех, кто никуда не ездит, но нуждается в ежедневной синхронизации своих внутренних ритмов. Неудача такой синхронизации может привести к сонливости в дневное время и бессоннице ночью — достаточно распространенным расстройствам сна. В этой связи могут представлять интерес данные Даниеля Крипке с соавторами, которые исследовали количество и распределение во времени света, попадающего на среднего нормального молодого человека в течение среднего дня. Оказалось, что даже на юге солнечной Калифорнии количество света поразительно мало и распределено столь нерегулярно, что остается лишь диву даваться, каким образом современному человеку удается (и удастся ли?) поддерживать свои циркадианные ритмы в должном порядке.

ЧАСЫ В МОЗГЕ

Спонтанные циркадианные ритмы обнаружены едва ли не у каждого вида живых существ. Возможное исключение составляют лишь обитатели океанских глубин и подземных пещер, а также прокариоты (бактерии и сине-зеленые водоросли, клетки которых не имеют оформленного ядра и митохондрий). Циркадианные колебания обычно наблюдаются у более высокоорганизованных одноклеточных организмов и в изолированных тканях многоклеточных организмов. Тем не менее и у позвоночных, и у беспозвоночных животных часть нервной системы обычно играет роль циркадианного ритмоводителя для всего организма. Мишель Менакер с сотрудниками показал, что у некоторых птиц (не у всех) эту функцию выполняет эпифиз, ритмично выделяющий в мозге гормон мелатонин. Деятельность эпифиза регулируется светом, проникающим сквозь теменную часть черепа. У воробья даже удается сдвинуть фазу циркадианного ритма, пересадив ему эпифиз птицы, живущей в иной временной зоне.

У грызунов эпифиз выделяет мелатонин тоже ритмично, но под контролем двух скоплений нейросекреторных клеток — *супрахиазмальных ядер*, расположенных слева и справа в гипоталамусе, над перекрестием зрительного нерва. Эти парные часы получают информацию о свете и темноте от глаз. Ежедневные порции мелатонина в свою очередь синхронизируют циркадианные колебания. У обезьян подобную роль играют супрахиазмальные ядра. Люди — пациенты с травмами в этой области гипоталамуса — страдают расстройством ритма, что позволяет предполагать сходную роль супрахиазмальных ядер и у человека. Фазу ритмов этих ядер можно сдвинуть светом через зрение, электрическим раздражителем, инъекцией в мозг аналога нейромедиаторов, вызывающих нормальные разряды нейронов, а также мелатонином. По крайней мере у грызунов удаление эпифиза позволяет супрахиазмальным ядрам быстрее приспособляться к новым временным зонам. Быть может,





Субъективный день



Субъективная ночь

Вверху: график суммарной нейронной активности изолированного супрахиазмального ядра (СХЯ) у крысы в условиях постоянной темноты. Биологическая активность совершает более 10 колебаний с циркадианным периодом 24 часа 19 минут. *Внизу:* разрез через мозг крысы, окрашенный радиоактивной меткой деоксиглюкозой, которая позволяет выявить метаболически активные участки. На мозге, зафиксированном в фазе повышенной нейронной активности (*слева*), видна метаболическая активность СХЯ. *Справа внизу:* мозг зафиксирован в пассивной фазе, никакой активности не видно.

панацией от десинхрониза, вызываемого трансмеридианным перелетом, окажется какой-нибудь препарат, подавляющий функцию эпифиза на то время, пока мы приспосабливаемся к чуждому нам распорядку дня.

Секреция эпифизом мелатонина стимулируется психомиметиками — такими препаратами, как ЛСД, мескалин и кокаин, — и подавляется препаратами, используемыми для лечения психозов. Недавно выяснилось, что бензодиазепин, широко применяемый антидепрессант, подстраивает фазу циркадианных часов у грызунов, возможно, действуя на нейромедиаторы в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса. Это указывает на некую связь между психическими заболеваниями и расстройствами циркадианных ритмов, особенно между депрессией и нарушением сна.

Любопытно, что человеку для подавления секреции мелатонина требуется гораздо больше света, чем другим млекопитающим. Интересно, разделяют ли домашние собаки со своими хозяевами эту странную нечувствительность к свету? Быть может, это последствие комнатного освещения в ночное время на протяжении жизни тысяч поколений? Если бы циркадианные ритмы человека реагировали на такое тусклое освещение (что, кстати, наблюдается у лабораторных грызунов), они должны были бы быть в постоянном разладе, и люди, помимо других проблем, постоянно испытывали бы дополнительный стресс. Индивидуумы, менее чувствительные к свету, могли меньше страдать от этого, их



Предки этой пещерной саламандры, видимо, не находили никакой пользы в зрении, так что их потомки, глаза которых становились все более рудиментарными, от этого ни в чем не проигрывали. Быть может, они также утратили и врожденную циркадианную ритмичность в потоке случайных мутаций на протяжении многих поколений, живших в условиях изоляции от времени?

репродуктивная система в меньшей степени была бы подвержена стрессу, стало быть, они имели бы больший успех при размножении. Что, если человек и его домашние животные испытывали давление естественного отбора на нечувствительность к тусклому свету? И если так, то значительно большая чувствительность могла сохраниться у людей, живущих доныне в каменном веке: у тасадеев с филиппинского острова Минданао, у маори и у жителей Огненной Земли, предки которых меньше подвергались действию ночного освещения — гипотетического нарушителя циркадианных ритмов. Будет ли эта врожденная, генетически наследуемая чувствительность безвозвратно утрачена еще до конца нашего века?

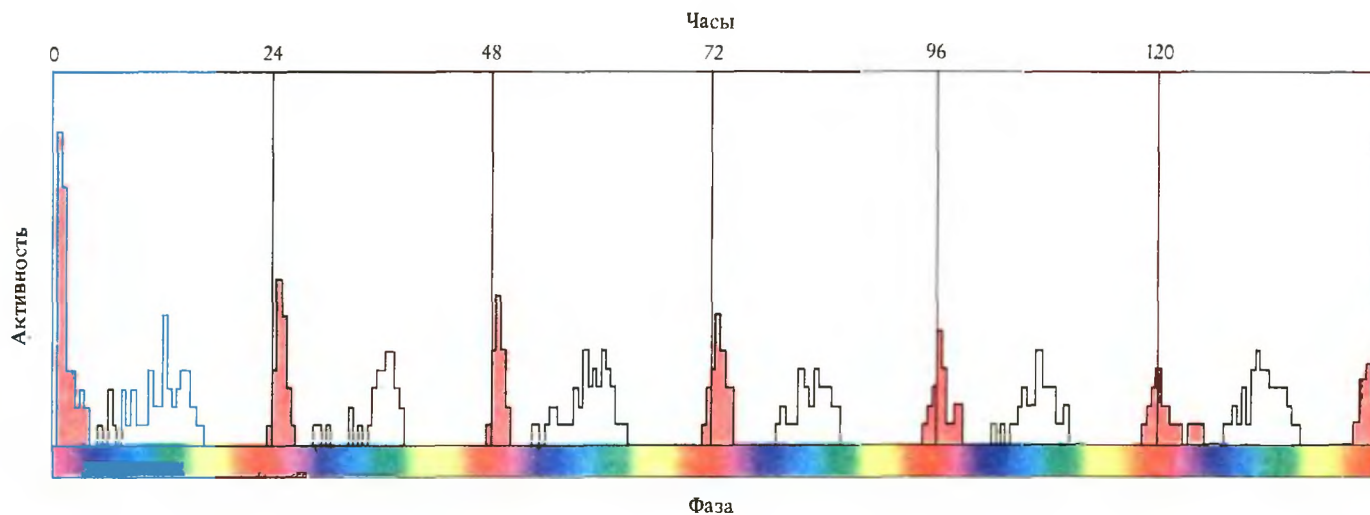
Эксперимент для исследования подстройки фазы

Если синхронность циркадианных ритмов *действительно* поддерживается путем ежедневной экспозиции при дневном освещении, то интересно, каким образом это достигается? И что даст исследование этого процесса для понимания природы внутренних часов?

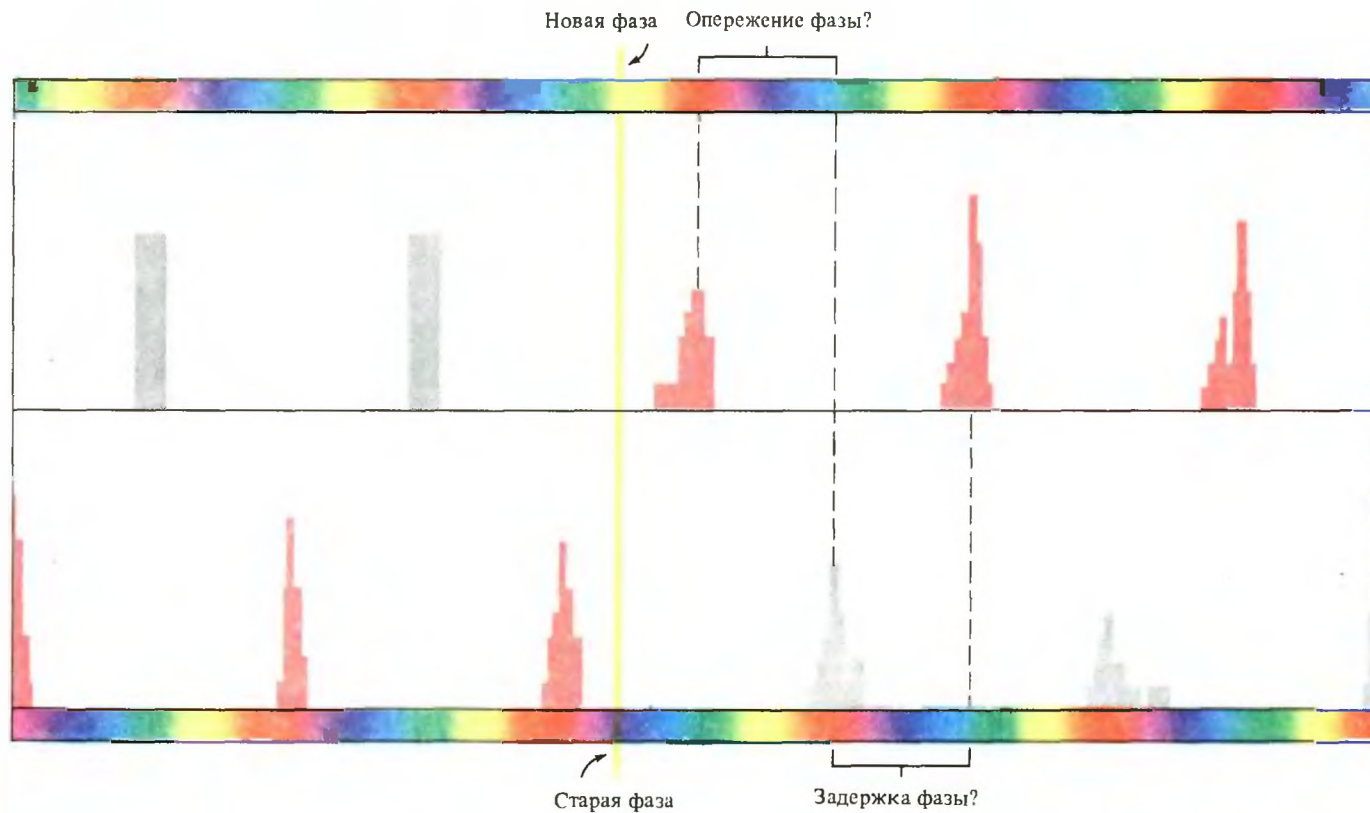
Можно поставить несложный опыт с фоточувствительным организмом, циркадианный ритм которого остается четким и устойчивым, если нет никаких сигналов времени. Удобный биологический объект для этого — комар. Как и большинство других животных, комары обладают выраженным циркадианным ритмом активности-покоя, сохраняющимся даже в замкнутом помещении при постоянной темноте и неизменной температуре — в этом случае его период составляет около 23 часов. В таких условиях изоляции от времени активность комара регистрируется по звуку его полета. Специальные приборы позволяют подсчитать за каждый час число минутных интервалов, когда слышался занудный писк. В камере с комарами этот писк постепенно нарастает и перед рассветом достигает крещендо, переходя в тонкий протяжный вой, затем смолкает — и вновь усиливается перед закатом (или, точнее говоря, когда комары чувствуют приближение утренних или вечерних сумерек). У девственных самок кровососущего комара *Culex pipiens quinquefasciatus*, которыми занимался Эрик Петерсон [5], более четко выражен вечерний пик летной активности, и именно он выбран за нуль фазы в циркадианном цикле насекомого.

Что может быть сигналом времени для комара? Чтобы не запутывать эксперимент, сигнал следует давать один раз в течение определенного промежутка времени — либо миг (если достаточно), либо несколько часов, либо даже несколько дней (если необходимо). Петерсон использовал белый свет, по интенсивности соизмеримый с естественным дневным. Комары находились в постоянной темноте, и только один раз за весь эксперимент был дан яркий свет. В разных камерах этот световой импульс приходился на разную фазу циркадианного цикла, и в каждой камере наблюдали, что ритм активности комаров возобновлялся, но с подстроенной фазой. На нижнем рисунке (см. с. 69) показан ритм до воздействия стимула, а также его экстраполяция, как если бы никакого воздействия не было. (Это можно наблюдать на самом деле, оставив одну камеру в качестве контроля без стимуляции.) На верхнем рисунке показана типичная картина ритма после воздействия — на сером фоне, как и внизу, изображена экстраполяция. Лишь красные пики представляют ход действительного эксперимента: слева внизу — до воздействия, которое произошло в определенной фазе цикла, обозначенной как «старая фаза», и справа сверху — где ритм возобновился в момент оконча-





В условиях естественного 24-часового цикла света-темноты комар активен на рассвете и на закате. В лаборатории в условиях изоляции от времени этот двухпиковый профиль сохраняется с периодом примерно 24 часа. На рисунке показана групповая активность 24 девственных самок комара. Вечерний пик активности выделен красным цветом.



Влияние светового импульса на свободный ход циркадианных часов комара. Для простоты показан только вечерний пик активности. *Внизу* представлен ритм до воздействия стимула, *вверху* — после. Стимул отмечен вертикальной желтой полосой. На сером фоне показана экстраполяция на время, предшествовавшее воздействию (*вверху слева*), и последующее время (*внизу справа*). Период везде составляет 23 часа. Как и на предыдущем рисунке, цветная шкала фаз расположена так, что красный цвет совпадает с вечерним пиком активности комара. Старая фаза показана на нижней шкале в конце невозмущенного интервала, перед самым воздействием стимула (момент начала воздействия). Новая фаза показана на верхней шкале в начале невозмущенного интервала после воздействия стимула (момент окончания воздействия). Результат воздействия можно рассматривать по желанию: либо как задержку, либо как опережение по фазе.



ния действия стимула с фазы, обозначенной как «новая фаза». На рисунке изображена упрощенная картина: в настоящем опыте ритм после воздействия стимула некоторое время может быть искаженным, даже подавленным, но в конце концов возвращается к норме.

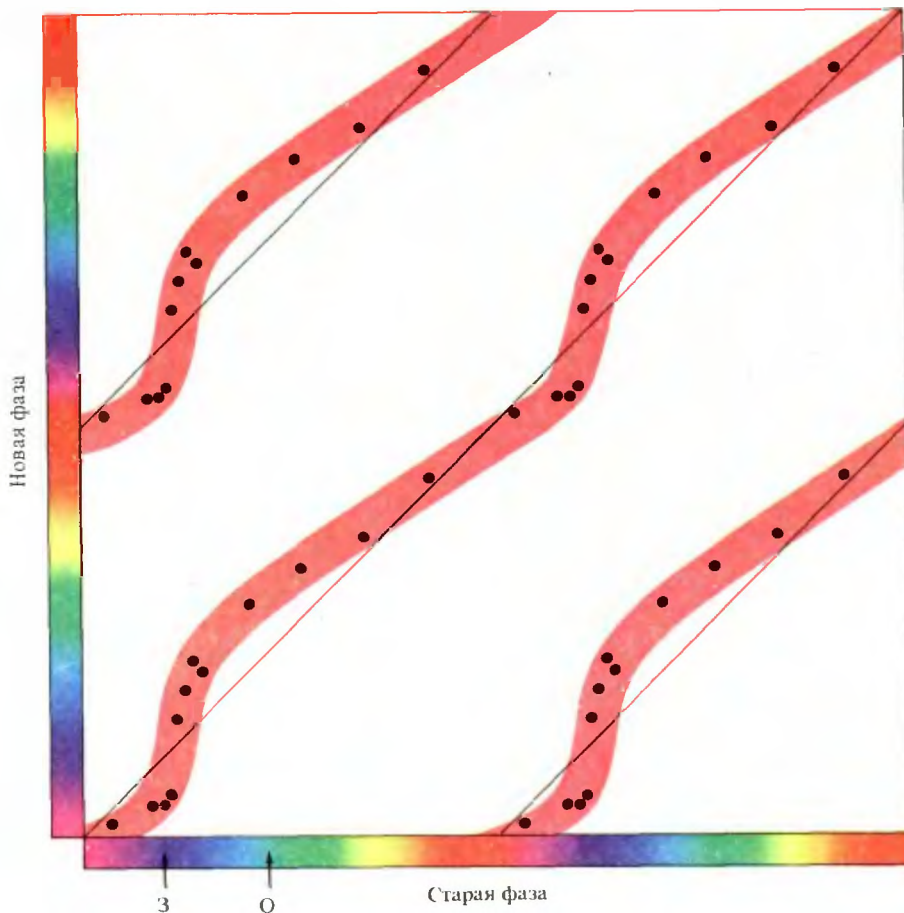
Как видно из рисунка, подстройку фазы можно считать сдвигом в сторону опережения или задержки. Опыт не позволяет сделать выбор в пользу одного из этих двух вариантов интерпретации процесса, происходящего внутри часов. Возможно, этот процесс вовсе не поддается описанию в терминах опережений и задержек. Дабы избежать допущений о ненаблюдаемом, принято говорить о подстройке фазы как о переходе от старой фазы — фазы ритма, на которую пришлось начало стимула, — к новой фазе — фазе сдвинутого ритма, экстраполированной назад, к моменту окончания стимула. (В том случае, если стимул постепенно ослабевает и сходит на нет, за его конец условно принимают точку, отстоящую от начала на один период цикла.)

Поскольку известно, что циркадианные часы поддаются захватыванию, следует ожидать, что величина сдвига фазы при подстройке зависит от старой фазы: ведь стимул, вызывающий один и тот же эффект в любое время, не может быть полезным сигналом времени. Какова же зависимость новой фазы от старой? На рисунке справа (см. с. 71) внутри белого квадрата показана эта зависимость при определенной «силе» стимула. Если бы стимул не вызывал никакого эффекта, все экспериментальные точки легли бы на диагонали — в этом случае новая фаза равна старой (плюс продолжительность стимула — но она постоянна). Между тем вы видите, что данный стимул оказывал некоторое сигнальное воздействие на биологические часы: например, если его прикладывали в фазе З, то новая фаза становилась более ранней, то есть ход часов был замедлен (или, возможно, ускорен). Напротив, после светового импульса в фазе О новая фаза стала более поздней, то есть тот же стимул в другое время вызвал опережение фазы (или более значительную задержку).

Остальная часть рисунка (на сером фоне) не содержит новой информации: ось старых фаз продолжена вправо еще на один цикл, а ось новых фаз — продолжена на столько же вверх, но экспериментальные точки просто повторяют те, что лежат на белом фоне. Новая фаза неоднозначна, поскольку ритм, сдвинутый на любое число полных циклов, выглядит одинаково. Следовательно, любая экспериментальная точка может с равным правом лечь выше на 23 часа, на 46, 69 и т. д. Поэтому каждая точка повторно изображена через один цикл вверх и вбок. Цель такого повтора — показать, сколь гладкую линию образуют экспериментальные точки. Границы единичного квадрата (белый фон) лишь условно выделяют «нуль фазы» — произвольно выбранную точку в целом, неразрывном циркадианном цикле.

Кривые подстройки фазы

Каким образом происходит подстройка фазы? Результат подстройки, не вдаваясь в сам процесс, можно описать — к счастью, ибо до сих пор никто не знает механизма ни одних циркадианных часов. Сущность принципа подстройки состоит в том, что любой сигнал времени (например, 14 часов дневного света) по-разному действует на ход внутренних часов, в зависимости от того, когда именно в цикле часов этот сигнал начался. В первом приближении конечный результат действия сигнала времени можно рассматривать просто как сдвиг фазы внутренних часов: если бы эффекта не было по прошествии периода после начала сигнала, часы вернулись бы к исходной, «старой» фазе, однако на деле они оказываются в другой, «новой фазе». В данном случае часы после под-

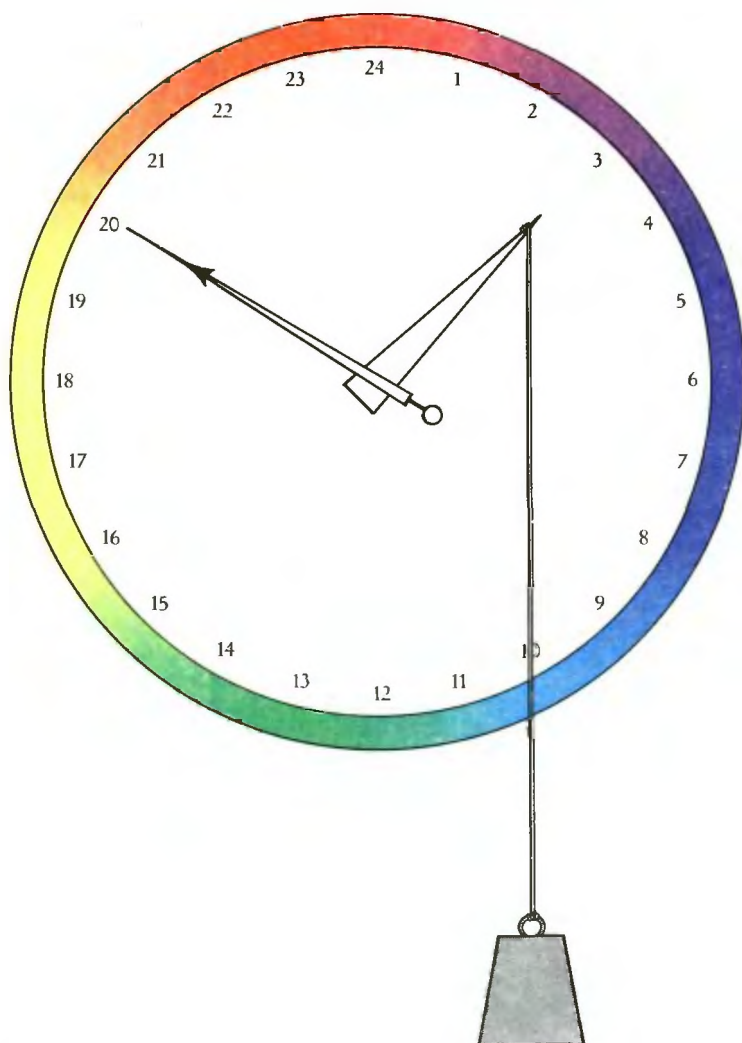


Ритм активности комара: новая фаза установилась после 450-секундного воздействия импульсом света на старую фазу. На сером фоне — повторение кривой из белого квадрата с целью устранить иллюзию разрыва в месте чисто условного начала (конца) цикла. Диагональ «новая фаза = старая фаза» отражает результаты контрольного эксперимента, в котором импульс света был слишком коротким или слишком тусклым, чтобы изменить фазу. Импульс света длительностью 450 секунд отклоняет фазу от диагонали: в точке З происходит некоторая задержка фазы, в точке О — напротив, опережение.

стройки ничем не отличаются от невозмущенных (интактных) часов, которые еще период назад, в момент окончания сигнала, уже находились в новой фазе. Поэтому конечный результат подстройки для возмущенных часов таков, как будто сигнал мгновенно сдвинул фазу часов из старого положения в новое. В характере зависимости новой фазы от старой таится многое. Кривые такой зависимости были неоднократно описаны в специальной литературе, но под разными названиями. Мы далее будем использовать термин «кривая подстройки фазы», или, сокращенно, КПФ. Пример КПФ дан на с. 71.

Трудно переоценить важность получения КПФ для человека. Знание КПФ имеет решающее значение для разработки мер профилактики десинхроноза, возникающего из-

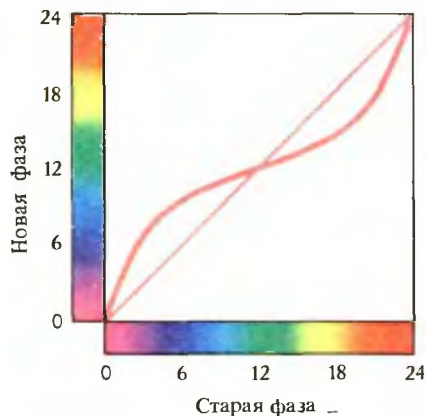




На циферблате механических часов обозначено время: в виде чисел от 0 до 24 часов и цветов радуги на нашей стандартной шкале фаз. Часы испытывают опережение фазы под влиянием груза, прикрепленного к часовой стрелке. В другое время суток тот же груз может вызвать задержку фазы или вовсе не оказать никакого эффекта.

за «перепада времени» — после трансмеридианных перелетов, при сменной работе, а также, возможно, при периодической сезонной депрессии, бессоннице и слабости в дневное время. Регулярное пребывание на дневном свете в строго определенное время суток может порой стать щадящей заменой кофеина, снотворных таблеток и антидепрессантов. В настоящее время проводятся широкомасштабные эксперименты по измерению КПФ человека. Они должны открыть возможность повышения эффективности захватывания циркадианных ритмов человека ежедневным циклом света-темноты.

Если сигнал времени (дневной свет) повторяется регулярно, всякий раз подстраивая часы в соответствии с КПФ, и если к тому же сама КПФ все время остается неизменной, то последствия (результатирующую фазу) можно предска-



Показание механических часов (новая фаза) спустя 24 часа после подвески груза зависит от их начальных показаний (старой фазы). Если груз был подвешен лишь на мгновение или оказался пренебрежимо легким, то «новая фаза = старая фаза» (тонкая красная линия). Если же груз сдвигает стрелку (толстая красная линия), то новая фаза в случае подвески груза до полудня оказывается несколько опережающей, а после полудня — запаздывающей.

зать с математической точностью. Результаты захватывания хорошо объяснимы и вполне согласуются с данными экспериментов. В нашу задачу не входит вдаваться во все подробности этого непростого процесса, но все же стоит сказать несколько слов. Регулярное периодическое повторение воздействия одним и тем же стимулом может привести к вечному хаотическому блужданию фазы; либо к стабильному захватыванию, когда всякий раз к началу воздействия часы приходят в одну и ту же фазу; либо к ситуации, когда к началу сигнала часы приходят то в одну, то в другую фазу — через раз; либо то же самое, но с повторением каждые 4 или 5 периодов и т. д. Все зависит от соотношения собственного периода часов и периода стимуляции, а также, разумеется, от силы и характера стимула и от устройства часов. Для таких часов, которые сразу после воздействия стимула возвращаются к своему циклу (лишь со сдвигом фазы), чтобы предсказать результат, достаточно знать КПФ.

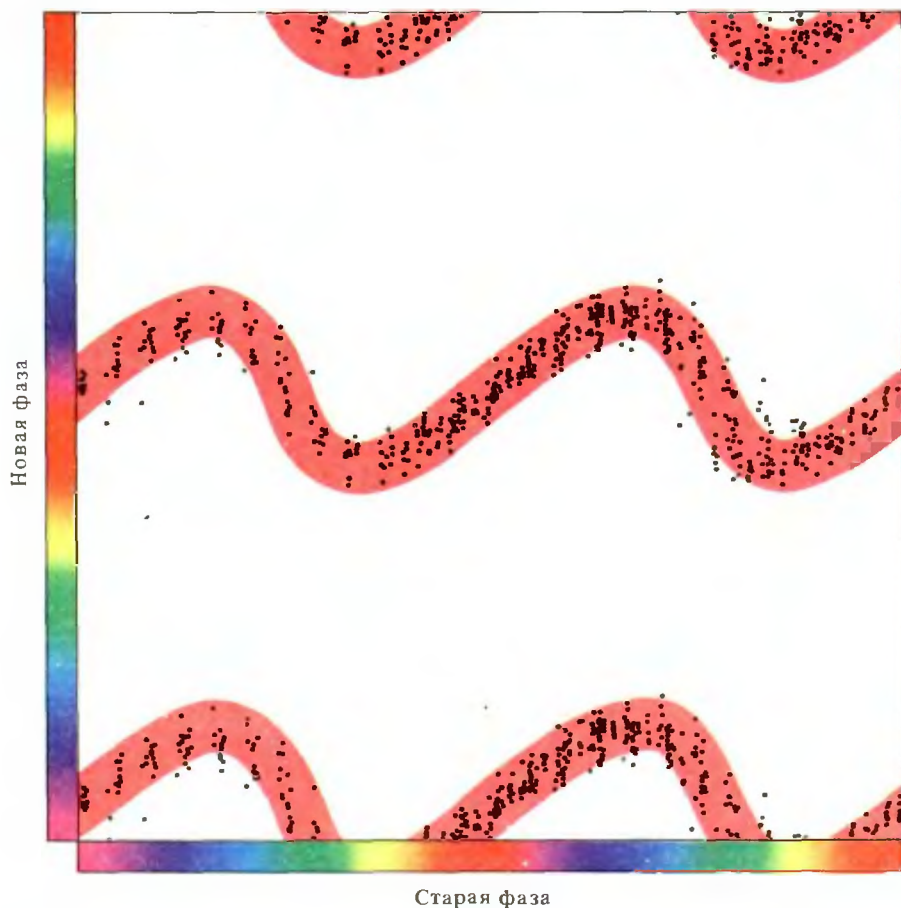
Модель: простые часы

Какие формы может принимать КПФ? Начнем с буквальной модели часов. Итак, к часовой стрелке механических часов подвешен груз, который тянет стрелку вниз, а за ней изменяет скорость хода и весь механизм часов. (При этом минутная стрелка, связанная с часовой, тоже будет ускоряться или замедляться, но не будем обращать на нее внимание.) Представьте себе, что циферблат часов рассчитан на 24 часа, а не на 12, как обычно. Тогда в 0 и 12 часов груз не будет влиять на скорость движения стрелки, но в 6 часов он может его ускорить, а в 18 — напротив, замедлить. Если снять груз, часы будут показывать не то время, что с грузом. Что же именно будут показывать часы? Это зависит от веса груза и от того, как долго он будет висеть и в каком часу его подвешат. Для простоты предположим, что длительность воздействия составляет ровно 24 часа, пусть даже груз пренебрежимо легок. Построим график.

Отложим по горизонтали время, когда груз подвесили (старую фазу), по вертикали — показание часов в конце этого 24-часового воздействия. Если груз настолько легок, что не оказывает воздействия, то новая фаза = старая фаза + 24 часа = старая фаза. Так получается всегда, независимо от выбора старой фазы, и можно сразу построить КПФ — она представляет собой диагональную линию.

Кратковременное приложение груза в 6 часов вызовет некоторое опережение фазы, а в 18 часов — небольшую задержку.



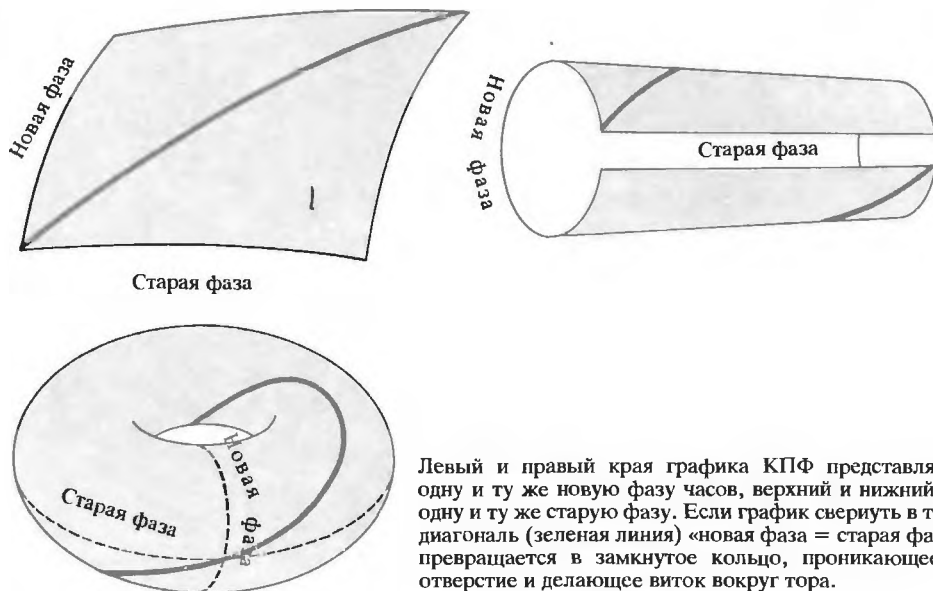


КПФ для ритма активности девственных самок плодовой мушки под влиянием двухминутного воздействия голубым светом. Схема эксперимента и способ изображения его результатов такие же, как в случае с комаром (см. с. 71), однако точки легли иначе: КПФ изгибается вдоль горизонтальной линии, а не диагональной.

Два вида подстройки

Циркадианные часы похожи на механические в трех отношениях: их период после возмущения быстро возвращается к норме, соответствующим образом подобранный стимул может заставить их отклониться от диагональной линии «новая фаза = старая фаза», и величина этого отклонения плавно зависит от времени воздействия.

Однако циркадианные часы фундаментально отличаются от модели: их КПФ не всегда является простым изгибом диагонали. Это свойство циркадианных часов было открыто совсем недавно, каких-нибудь 15 лет назад, и из него вытекают удивительные следствия. Поскольку большая часть книги посвящена обсуждению этих следствий, нам стоит остановиться на них подробнее. Помните КПФ комара, полученную в результате подстройки его циркадианных часов 450-секундными вспышками яркого света? Она похожа на КПФ механических часов. А теперь сравните ее с верхним графиком, где представлены результаты подобного же эксперимента, но не с комаром, а с плодовыми



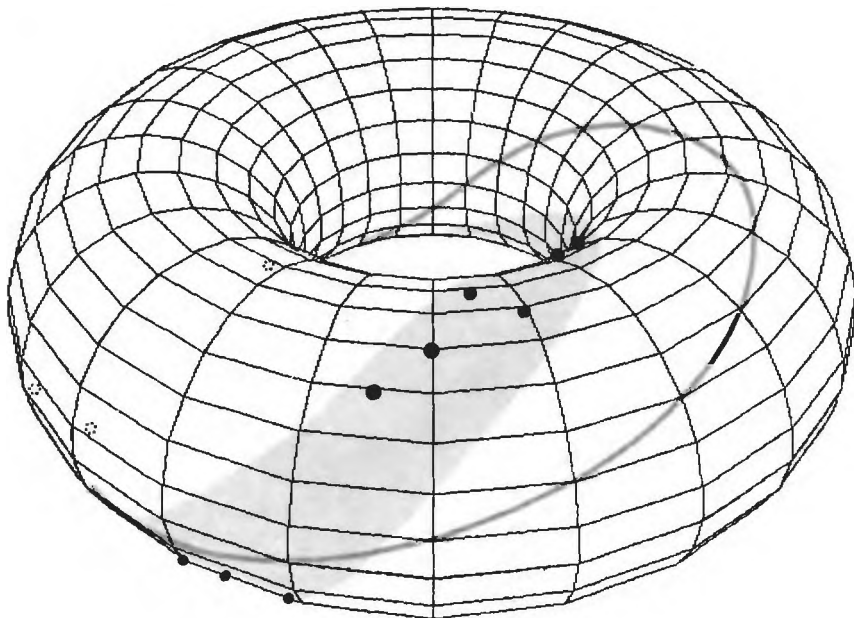
Левый и правый края графика КПФ представляют одну и ту же новую фазу часов, верхний и нижний — одну и ту же старую фазу. Если график свернуть в тор, диагональ (зеленая линия) «новая фаза = старая фаза» превращается в замкнутое кольцо, проникающее в отверстие и делающее виток вокруг тора.

мушками. Полоса экспериментальных точек колеблется вдоль не диагональной, а горизонтальной линии. Действительно ли это — фундаментальное отличие? Является ли КПФ отклонением от диагональной или горизонтальной линии, становится ясно, если повторить изображение в обоих направлениях, как рисунок на обоях. Но еще проще представить периодичность новой фазы в зависимости от старой, если взять только единичный фрагмент рисунка и нанести его на гибкий резиновый квадрат. Теперь свернем его в цилиндр так, чтобы ось новых фаз замкнулась в кольцо. То же следует сделать с осью старых фаз. В результате получилась баранка, бублик, по-научному *тор*.

На первый взгляд может показаться, что поверхность тора — довольно странное место для построения графиков, однако это единственно правильный выбор. Прежде всего, мы собираемся иметь дело только с топологическими свойствами кривых — теми свойствами, которые не зависят от непрерывных искажений, например от упругих растяжений поверхности графика. Во-вторых, обе переменные величины, изображаемые на графике, — значения фаз, то есть точки на окружности. Поверхность тора двумерная, и ее можно расчертить окружностями в двух взаимно перпендикулярных направлениях: горизонтально (большими окружностями вокруг отверстия) и вертикально (проходя сквозь отверстие) — таким образом представляя старую и новую фазы.

Какого рода кривые могут разместиться на торе? Если КПФ для каждого значения старой фазы дает единственное значение новой, то кривая должна быть замкнута в кольцо: за один оборот старой фазы новая фаза, непрерывно изменяясь в одном направлении, вернется к своему исходному значению, замкнув собственный цикл. Если новая фаза = старая фаза, то КПФ (зеленая линия на верхнем правом рисунке) пройдет по диагонали нашей координатной сетки, начиная с точки пересечения двух координатных осей, пересечет экватор, при этом совершая один виток и проходя через центральное отверстие, и вернется к исходной точке, замыкая кольцо.



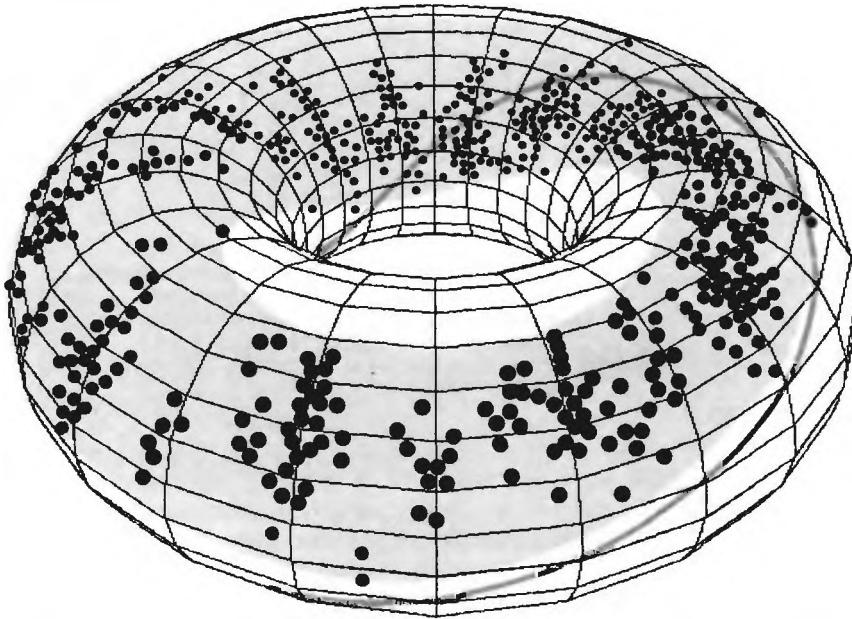


Если КПФ комара, нарисованную на куске резины, свернуть в тор, то область, в которой лежат экспериментальные точки (зеленая полоса), выглядит замкнутой петлей, навитой на тор (несколько экспериментальных точек спрятались на невидимой стороне тора). Тонкая зеленая линия, тоже навитая на тор, — это диагональ «новая фаза = старая фаза».

Такой тип подстройки характерен для любых биологических часов при очень слабом стимуле.

Теперь рассмотрим ситуацию, когда на фазы оказывает несколько большее воздействие чуть более сильный стимул — КПФ изменится ненамного, как в случае с комаром. Применительно к модели механических часов, даже если эффект от стимула не мал, КПФ остается качественно той же: по-прежнему она замкнута в кольцо, один раз проходящее через отверстие тора. Вернемся к рисунку на с. 73; жирная красная кривая на нем по существу является тонкой красной диагональю, но изогнутой в сторону горизонтальной линии «новая фаза = 12». Более тяжелый груз приблизит ее к горизонтали, но не повлияет на ее точки с координатами $(0, 0)$, $(12, 12)$ и $(24, 24)$. Практически несложно доказать, что это — единственный тип кривой, свойственный любым часам (я называю их простыми часами), которые могут лишь ускорять и замедлять свой ход, причем только в зависимости от внешних условий (силы воздействия) и собственной мгновенной (текущей) фазы. Такой тип подстройки часов, представленный КПФ, которая делает один виток вокруг тора, называется *подстройкой типа I*, или *нечетной подстройкой*.

Быть может, это и не очень интересно. Такой результат, видимо, следует ожидать всегда, когда мы рассчитываем на плавное, непрерывное поведение биологических часов. Возможны ли в принципе другие виды подстройки и какие? КПФ непременно должна быть замкнутой линией, но обязана ли она проходить через отверстие тора и делать вокруг него виток? Очевидно, нет: на графике на с. 77 показана КПФ, образующая кольцо в плоскости тора и не проникающая в его отверстие. Конкретная форма и расположение этого кольца отражает особенности действия сигнала времени. Мы не будем слишком вдаваться в эти подробности, которые зависят от вида организма и харак-

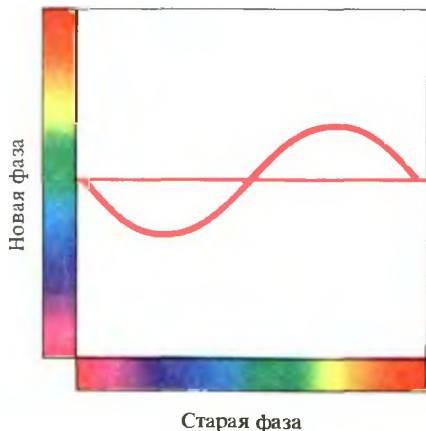


КПФ плодовой мушки тоже можно свернуть в тор. Тогда все экспериментальные точки окажутся на виду — на кольце, лежащем в плоскости тора, а не навитом на него. Тонкая зеленая линия — диагональ «новая фаза = старая фаза».

тера воздействия: его длительности, интенсивности или спектрального состава света, тепловых импульсов, применения различных лекарств — все это определенным образом влияет на подстройку фазы. Разные КПФ отличаются лишь деталями. Между тем в топологии кольца — независимо от того, делает оно витки вокруг тора или нет — скрыто нечто гораздо более фундаментальное, что и будет основным предметом нашего внимания на протяжении оставшейся части книги.

В предельном случае этого нового типа подстройки фазы достаточно сильный стимул независимо от времени воздействия возвращает систему всякий раз в одно и то же состояние: новая фаза постоянна и не зависит от старой. Такой тип подстройки, представленный КПФ, которая вовсе не делает витков вокруг тора, называется *подстройкой типа 0*, или *четной подстройкой*, потому что кольцо КПФ образует нуль (четное число) витков. Иногда его называют сильной подстройкой, поскольку он с необходимостью предполагает опережения и (или) задержки фазы, превышающие по величине половину цикла. Нечетная подстройка, как мы уже знаем, представлена КПФ, которая навивается на тор $+1$ раз. Иногда ее называют слабой подстройкой, потому что она получается при очень малых сдвигах фазы и всегда бывает при крайне слабых воздействиях. Однако важно именно число витков, а не величина смещения фазы. Последняя бывает обманчивой: очень сильная подстройка может относиться к типу 1, если новая фаза при одних значениях старой фазы круто возрастает, но затем, при других значениях старой фазы, так же круто убывает, так что за каждый полный оборот старой фазы суммарное изменение новой фазы составляет тоже один полный цикл.





Тонкая красная линия представляет крайний случай четной подстройки: возврат к одной и той же новой фазе независим от момента воздействия. Жирная кривая ближе к действительности, например к данным по дрозофиле (см. рис. на с. 74, 77), хотя топологически она такая же (число оборотов вокруг тора 0).

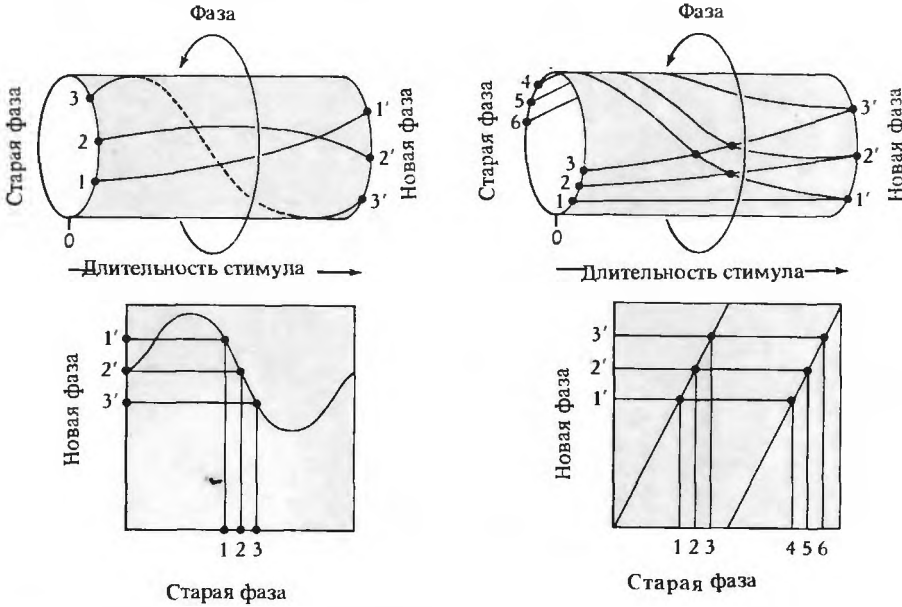
В принципе возможны и другие нечетные (например, делающие три оборота или один оборот назад) и четные (например, делающие два оборота в том или ином направлении подстройки) типы. Придумать математические модели, удовлетворяющие этим многочисленным типам подстройки, несложно. Однако ни в одном лабораторном биологическом эксперименте до сих пор не встречался иной тип, кроме 0 и 1. Почему только эти два? Убедительных оснований полагать, что другие типы из-за меньшей приспособленности должны были быть безжалостно уничтожены естественным отбором, вроде бы нет. Означает ли это, что эволюция циркадианных часов шла только двумя путями из многих возможных? Или это говорит о том, что всем циркадианным часам присущ единый основной механизм?

РАССУЖДЕНИЕ О ТРЕХ ЧАСАХ

Ниже приведено доказательство того, что подстройка простых часов может быть только нечетного типа.

Возьмем запечатанный квадратный конверт, отрезем два противоположных конца и раскроем его, превратив в цилиндр. По краям обоих отверстий нарисуем стрелки, показывающие одно направление, — пусть они представляют нормальную последовательность фаз, а периметр отверстия — полный цикл часов. Длина конверта соответствует времени действия стимула, равному длительности одного нормального цикла часов. На протяжении времени действия стимула обычное поступательное движение фаз часов может быть порой ускорено, а порой — замедлено. Траектории изменения фаз будем рисовать на поверхности конверта в виде кривых, соединяющих некую старую фазу на левом конце цилиндра с некоей новой фазой на правом конце. В том случае, если стимул совершенно неэффективен, часы будут продолжать идти нормально, и их траектории будут параллельными спиралями, делающими один виток вокруг цилиндра. Наконец, для стимула, который независимо от начальной старой фазы возвращает часы всякий раз в одну и ту же новую фазу, все траектории сойдутся в одну точку на правом конце.

Предположим теперь, что стимул порождает такую КПФ, которая не делает одного оборота вокруг цилиндра вперед (например, она вовсе не делает витков или делает сколько-то витков назад). Если кривая непрерывна и не есть совершенно прямая линия, то на ней обязательно должен быть участок, где новая фаза убывает при возрастании старой. Обозначим на левом крае цилиндра три близлежащие точки $1 < 2 < 3$ и проведем траектории от них к правому краю цилиндра так, чтобы они закончились в противоположной последовательности: $3' < 2' < 1'$. Обратите



Слева. Если стимул порождает КПФ, которая либо не делает оборотов, либо делает обороты назад, то такая КПФ непременно обязана содержать участок с отрицательным наклоном. При малых длительностях действия такого стимула фаза часов еще движется поступательно: в самом деле, для пренебрежимо короткого стимула «новая фаза = старая фаза». Но для продолжительного или достаточно сильного стимула на каком-то участке новые фазы 1'–2'–3' должны убывать при возрастании старых фаз. При этом неизбежность перекрестов между траекториями фаз показывает, что такие биологические часы могут иметь разные внутренние состояния и разное последующее поведение, но тем не менее показывать одинаковое время. «Простые часы» на такое не способны.

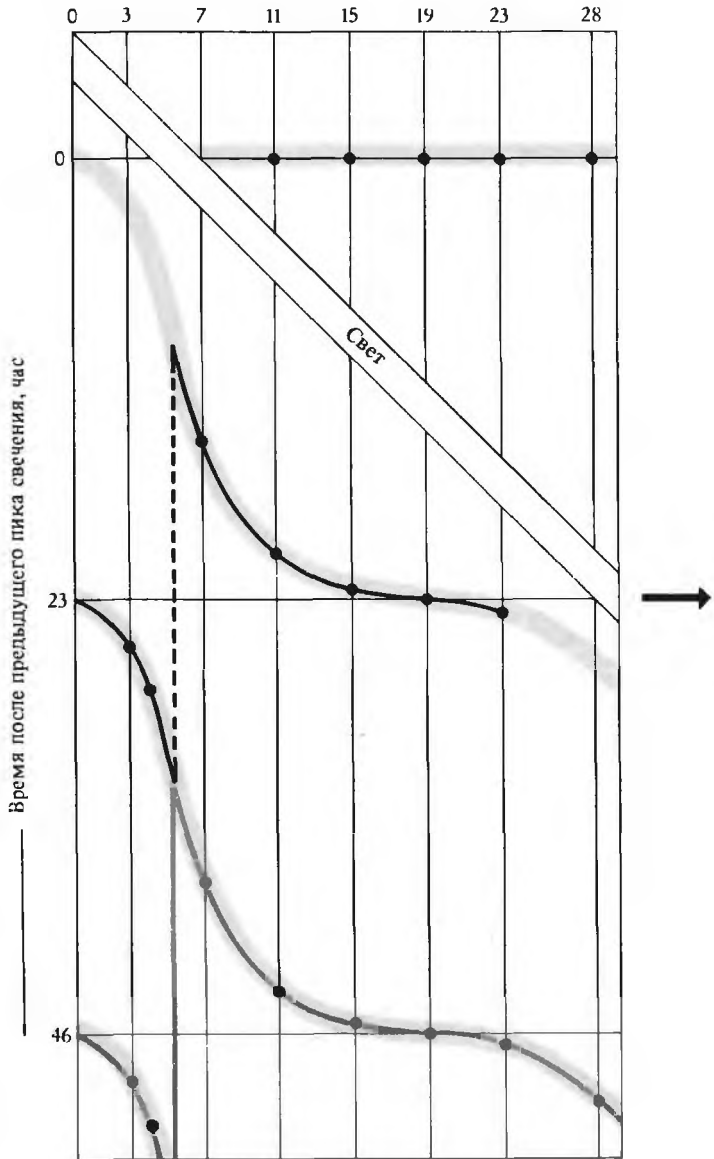
Справа. Аналогичный мысленный эксперимент показывает неизбежность перекрестов и в том случае, если КПФ делает два или большее число оборотов вперед на протяжении одного полного цикла новой фазы.

внимание на то, что это невозможно сделать иначе, как допустив пересечение траекторий. Стало быть, в какой-то точке пересечения у нас оказалось двое часов, имеющих одну и ту же мгновенную (текущую) фазу. И те и другие часы подверглись воздействию одного и того же стимула на протяжении одного и того же времени. Однако их дальнейшие пути разошлись. Часы, скорость движения которых внутри цикла зависит только от мгновенного значения фазы и воздействия стимула на данный момент, при совпадении этих двух координат должны иметь одинаковую скорость, а значит, они не могут разойтись. Поэтому такие часы никогда не приведут к появлению КПФ, которая не делает оборотов вокруг тора или делает обороты назад.

А как насчет КПФ, которая делает оборот вокруг тора, но не один раз, а несколько? Это означает, что в каждую новую фазу можно попасть из двух или нескольких разных старых фаз. Нарисуем на цилиндре траектории от трех близко расположенных старых фаз слева 1<2<3 к трем близко расположенным новым фазам справа 1'<2'<3', а теперь еще три траектории, приходящие в 1'2'3' из старых фаз 4 5 6, лежащих вне интервала 1 2 3. Легко заметить, что траектория, исходящая из 5, неизбежно должна



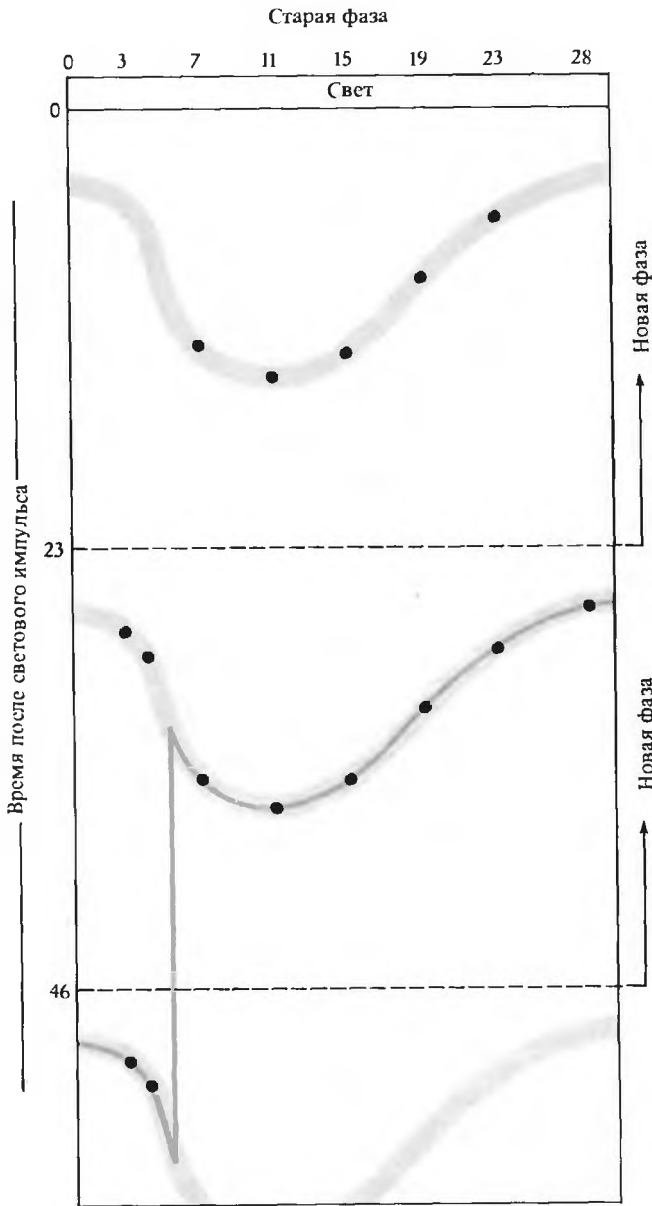
Момент приложения светового импульса (старая фаза)



Восемь одинаковых пробирок с суспензиями клеток водоросли *Gonyaulax* экспонированы при трехчасовом импульсе света, начало которого приходилось на разные старые фазы их циркадианных циклов. Горизонтальные линии, проходящие через ординаты 0, 23 и 46 часов, показывают, когда водоросли достигли бы пика свечения, если бы не импульс света. Черными точками отмечено, когда на самом деле в каждой пробирке наступил пик свечения. Возможны два объяснения результатов подстройки фазы. Одна обозначена черной линией (включая пунктир) и предполагает как задержки, так и опережения фазы относительно интактного контроля (горизонтальной линии). Другая обозначена зеленой полосой, которая изгибается вдоль диагонали световых импульсов.

пересечь траекторию 1 либо 3, чтобы попасть в 2. Опять противоречие. Стало быть, такие часы не способны породить КПФ, делающую более одного витка вперед вокруг тора.

Следовательно, остается только одна-единственная возможность: КПФ в виде кольца, делающего один оборот вперед вокруг тора — верный признак подстройки нечетного типа.



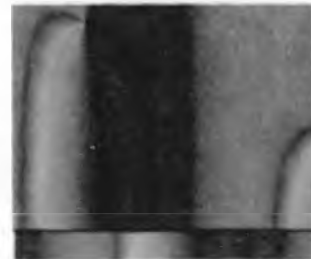
Те же данные представлены по-другому. Сверху вниз отложено время не от пика свечения, имевшего место до воздействия, а с момента самого воздействия (светового импульса). (Для этого потребовалось лишь развернуть график на 45° .) Теперь новая фаза представлена в виде отклонений точек от горизонтальной линии 23 часа (один цикл), 46 (два цикла) и так далее. Превью разорванная кривая (черная линия на левом рисунке) в таком формате кажется особенно подозрительной. Поиски экспериментальных точек, лежащих на предполагаемом вертикальном отрезке, успехом не увенчались.

Первые четные кривые подстройки фазы

Правда стучится в твою дверь, но ты говоришь ей: «Убейся, я занят поисками правды». И она, смутившись, уходит.

Роберт М. Пирсиэг «Дзэн и искусство ухода за мотоциклом»

Вопросы о топологии КПФ впервые были поставлены (и решены) менее 20 лет назад. Как это часто бывает в науке,



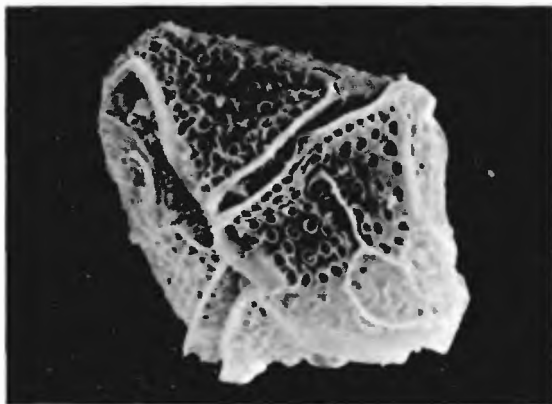
появление теории позволило признать наконец явление, которое давно уже было описано, но как-то все не укладывалось в головах ученых, пока для него не были построены концептуальные рамки. Как и многие другие новые понятия в науке, четная подстройка фазы не воспринималась в течение десятилетия, несмотря на опубликование экспериментальных данных.

Первые сведения о четной подстройке фазы были получены на одноклеточной свободноплавающей водоросли — жгутиконосце *Gonyaulax*. Она бурого цвета от хлорофилла и сопутствующих пигментов, которые очень эффективно используют в течение дня солнечный свет. Ночью *Gonyaulax* занята совсем другим делом: размножается путем деления клетки пополам. По ночам она еще светится тусклым еле заметным голубым светом — до тех пор, пока клетки не подвергнутся механическому возбуждению. Если проплывающая мимо рыба заденет клетки, они тут же ярко вспыхнут, и мы увидим тянущийся за рыбой мерцающий шлейф биолюминесценции. В лабораторных условиях, без всяких рыб, фотоумножитель показывает, что клетки все равно спонтанно светятся, причем особенно ярко — когда по их внутренним часам ночь (при изоляции от обычного цикла света-темноты пик свечения наблюдается каждые 23 часа).

В эксперименте большое число одинаковых пробирок с водорослями содержались в условиях изоляции от времени. На каждую пробирку действовали импульсом яркого света — в разное время, при различных старых фазах циркадианного цикла клеток. На графике на с. 80 моменты максимального свечения до воздействия светового импульса представлены вдоль горизонтальной линии, соответствующей времени 0 по вертикальной оси. Для разных пробирок, слева направо (по мере возрастания старой фазы) импульс приходит спустя все большее время после максимума свечения. Подстройка часов во время светового импульса происходит в каждой пробирке в зависимости от величины старой фазы. Последующие максимумы свечения наступают соответственно с опережением или опозданием. При старой фазе около 6 часов реакция клетки резко меняет знак: от значительной задержки фазы к еще большему опережению. Так проявляется критический момент в механизме циркадианной ритмичности.

Или, быть может, это лишь видимость критического момента. В самом деле, данные о задержках и опережениях фазы правильнее было бы назвать одним из вариантов объяснения данных. Рассмотрим другой вариант. Пики свечения можно соединить и непрерывной линией, изгибающейся вдоль диагонали, параллельной полосе световых импульсов, и другой кривой, лежащей на 23 часа ниже, и еще ниже и так далее — нет никакого разрыва. Те же данные изображены на графике на с. 81, но с одним элементарным изменением формата: теперь полоса световых импульсов лежит горизонтально и время сверху вниз отсчитывается от нее, а не от предыдущего пика свечения, как на рисунке слева. Непрерывные кривые теперь изгибаются вдоль горизонтали, а не диагонали, и повторяются одна под другой с интервалом 23 часа. Получается график зависимости новой фазы от старой. Действительно, новая фаза в момент окончания стимула (или спустя 23, 46 или 69 часов после этого) есть время, истекшее с момента предыдущего пика свечения. И здесь тоже нет разрыва!

Кажется, мы уже сталкивались с таким парадоксом, когда обсуждали международную линию смены дат? Допустим, что на ней встретились два путешественника, стартовавшие из Гринвича — один на запад, другой на восток. У первого наручные часы в дороге отстали на 12 часов, у второго — на столько же ушли вперед. Показания обоих часов в точности совпадут, хотя первый путешественник живет еще во вторник, а второй — уже в среду. Сев рядом и разделив трапезу, оба будут обедать с одинаковым аппетитом. Единственный



Одиночная клетка свободноживущей водоросли *Gonyaulax polyedra* обладает циркадианными часами, которые контролируют время фотосинтеза, клеточного деления и биолюминесценции.

предмет для спора между ними о времени — соглашение о наименовании целых дней. Подобным образом кажущийся разрыв в подстройке фазы циркадианных часов вытекает из чисто условного соглашения о наименовании циклов свечения после стимула. Так, о пробирках, засвеченных перед самой «точкой разрыва», биолог скажет: «Первый пик свечения после воздействия запоздал на полцикла», а уже о следующей пробирке он скажет: «Второй пик свечения был на полцикла преждевременным», хотя оба события произошли вблизи 32 часов после засветки.

Педантичный ученый разрешит это противоречие, указав, что ни один из двух графиков не доказывает ни разрывность, ни непрерывность: на самом деле мы располагаем лишь горсткой эмпирических точек, и любая кривая, проведенная через них, есть не более чем личная интерпретация наблюдателя. Выбор непрерывной или разрывной кривой — дело вкуса.

Тем не менее с годами накапливалось все больше данных, собранных в разных лабораториях на разных организмах, но при одинаковой схеме эксперимента. Все труднее стало рисовать правдоподобную разрывную кривую. Например, на рисунке на с. 74 представлены данные, полученные аналогичным путем на плодовой мушке и изображенные в таком же формате, как на с. 80—81. Непрерывность кривой на первом рисунке теперь не вызывает сомнения. Тем не менее, следуя прокрустовой логике, эту непрерывную кривую обычно разрезают на два куска и вставляют между ними 24-часовой прыжок, не содержащий ни одной экспериментальной точки. Таким путем данные экспериментов обычно подгоняются под мнимый нечетный тип подстройки фазы при сохранении видимости опережений и задержек фазы, разделенных точкой разрыва. После такой искусственной процедуры можно позволить себе порассуждать о генетическом, биохимическом и эволюционном значении столь резкого скачка фазы. Однако это умственное упражнение до сих пор оставалось бесплодным. К тому же считается простым совпадением то обстоятельство, что скачок фазы точно равен периоду ритма, а также то, что опережающая ветвь кривой, вверху у самого разрыва, имеет в точности тот же наклон, что и запаздывающая ветвь, внизу у самого разрыва.

Если этот прыжок фазы, не содержащий ни одной экспериментальной точки, оказывается артефактом, то его альтернатива — непрерывная кривая — приводит к еще более странному следствию. Рассмотрением его мы и займемся в следующей главе.





СЛИЯНИЕ ВРЕМЕННЫХ ЗОН

Лавка была битком набита всякими диковинками, но вот что странно: стоило Алисе подойти к какой-нибудь полке и посмотреть на нее повнимательнее, как она тотчас же пустела, хотя соседние полки ломились от всякого товара.*

Льюис Кэррол «Алиса в Зазеркалье»

Для плавной подстройки фазы характерна КПФ, однозначная при любых значениях старой фазы: на поверхности тора эта кривая всегда имеет вид замкнутого кольца. У некоторых организмов она делает петлю, проходя через отверстие тора один раз (нечетная подстройка), у других она вообще не делает витков (четная подстройка). Может ли это быть основанием для классификации механизмов часов или механизмов действия стимулов?

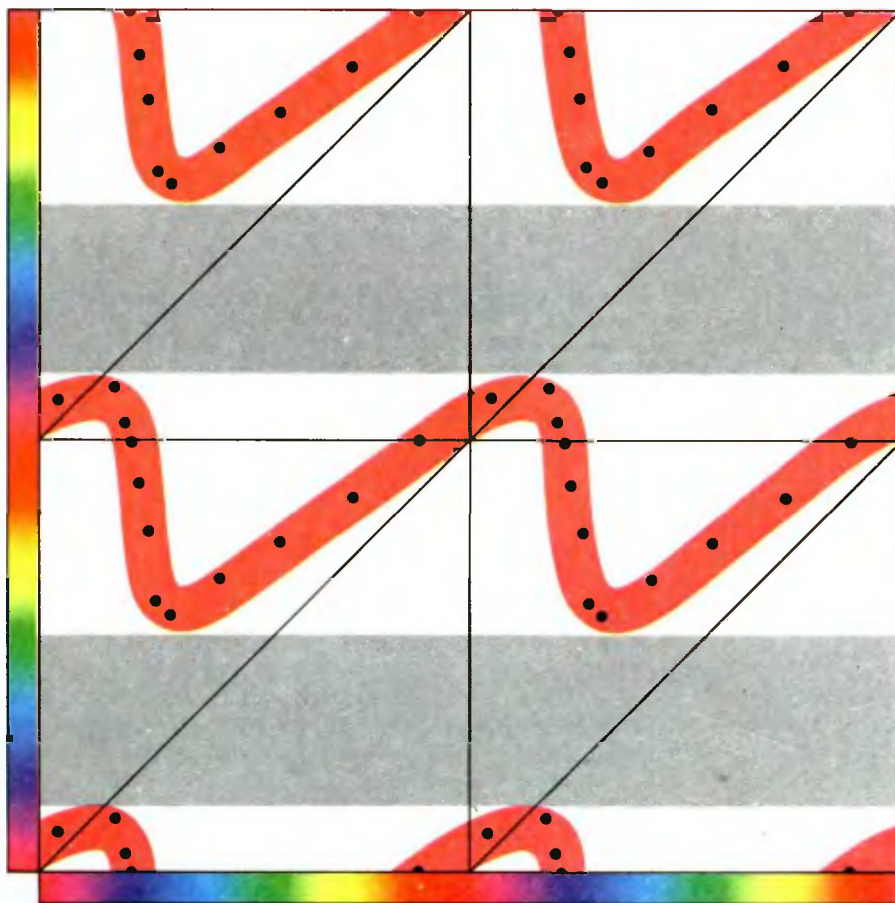
Но, с другой стороны, каждый организм должен подстраивать фазу по нечетному типу, по крайней мере при очень слабых, очень кратковременных стимулах. В этом случае новая фаза=старая фаза (диагональная КПФ — прототип любой нечетной подстройки). Вряд ли нужно доказывать, что этот вывод из мысленного эксперимента прекрасно подтверждается на деле для любого организма. Справедливо ли обратное утверждение: можно ли организм с исходно нечетным типом реакции заставить подстраиваться по четному типу, усилив стимул? На следующей странице показан характерный пример: увеличив время действия света на комара с 7,5 минуты до 2 часов, мы получили экспериментальные точки, лежащие на кривой, которая вместо того, чтобы еще дальше отклониться от диагонали (поскольку в начале воздействия при нулевой длительности стимула эта кривая неизбежно совпадает с диагональю), на самом деле меняет свою топологию с нечетной на четную. Шестнадцатикратное усиление стимула вызывает разительную перемену, однако такой эффект можно получить и меньшим изменением, переходя от самого продолжительного стимула, который все же еще вызывает нечетную подстройку, к ближайшему, более длительному — кратчайшему, способному вызвать четную реакцию.

Так одним ударом мы опровергли гипотезу о том, что топологически разные типы подстройки обусловлены различиями в механизмах часов или в

* Льюис Кэррол «Сквозь зеркало и что там увидела Алиса, или Алиса в Зазеркалье». — Перевод с англ. Н. М. Демуровой. — М.: «Наука», 1978, с. 167.

Если некий процесс совершает полный цикл, пробегая последовательность состояний, которые образуют замкнутое непрерывное кольцо (представленное здесь в виде спектра цветов по периметру рисунка), то внутри этого кольца непременно должна существовать область разрыва, где состояние процесса и время неоднозначны (не определены). Минимальное проявление этой неизбежной аномалии — бесцветная точка в центре рисунка, точка сингулярности, лежащая сколь угодно близко к любой фазе, но сама не имеющая никакой определенной фазы.





КПФ комара. Здесь все, как на рисунке на с. 71, за исключением одного: длительность светового импульса составляет не 7,5 минуты, а 2 часа. И кривая изгибается вдоль горизонтали, а не диагонали. Ни одна экспериментальная точка не попадает в полосу новых фаз шириной 10 часов, выделенную серым цветом.

характере воздействия. Оказалось, что разнообразие типов подстройки свидетельствует не о многообразии механизмов, как могло показаться, но, напротив, доказывает универсальность, стереотипность поведения! Но тогда перед нами новая загадка. Если подстраивать любые циркадианные часы, начиная с любой старой фазы, то зависимость новой фазы от величины стимула будет плавной. Однако невозможно плавно перейти от нечетного к четному типу подстройки, от закрученного кольца к незакрученному. Как можно изогнуть, деформировать кольцо, нависающее на тор и проникающее сквозь его отверстие, чтобы это кольцо улеглось на одной стороне тора? Без ножниц никак этого не сделать. То же в природе. Например в случае с комаром, если величина стимула превышает некий критический порог, то КПФ резко меняет форму: прежде она проходила через все значения новой фазы, а теперь избегает целый ряд значений. Стало быть, существует какая-то «уязвимая» старая фаза, в которой при переходе стимулом критического порога новая фаза совершает прыжок.

Под прыжком подразумевается резкое, скачкообразное изменение, разрыв.

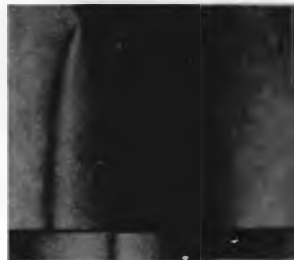
На самом деле это преувеличение: за исключением событий в молекулярной физике и квантовой механике, всякое изменение происходит непрерывно, даже если его непрерывность проявляется в очень сжатом масштабе времени. Подлинный разрыв — конечный результат бесконечно малого изменения — не только редок, но и принципиально ненаблюдаем: никогда нельзя с уверенностью утверждать, что причина в самом деле была меньше любой наперед заданной конечной величины. Между тем в отношении подстройки фазы вывод однозначен: новая фаза должна меняться на конечную величину при бесконечно малом изменении старой — это настоящий разрыв. Откуда такая уверенность? Да просто дело в том, что здесь не нужны точные измерения: это топологическая проблема. Кольцо, навитое на тор, надо переделать так, чтобы оно лежало на одной стороне тора. Это нельзя сделать непрерывно. При критической величине стимула кольцо придется в каком-то месте разрезать, разогнуть, вынуть из отверстия тора и снова воссоединить. Чистая топология без помощи эксперимента не может предсказать, что следует ожидать вблизи такой точки сингулярности (особой точки), — она может лишь указать направление поиска: там должно случиться что-то особенное, исключительное с точки зрения физиологии, нечто большее, чем просто подстройка старого ритма. В экспериментах двадцатилетней давности на это уникальное «нечто» не было и намека. Лишь теперь тщательно спланированные эксперименты, в которых четко регистрируется смещение фазы, плавно зависящее от внешних условий, доказывают существование чего-то необычного, никогда прежде не виданного. Удивительная вещь: топология дает совет, как обнаружить точку сингулярности путем лабораторного опыта. Эта «схема ловушки для сингулярности» позволила осуществить первые эксперименты с целью выявления сингулярности биологических часов.

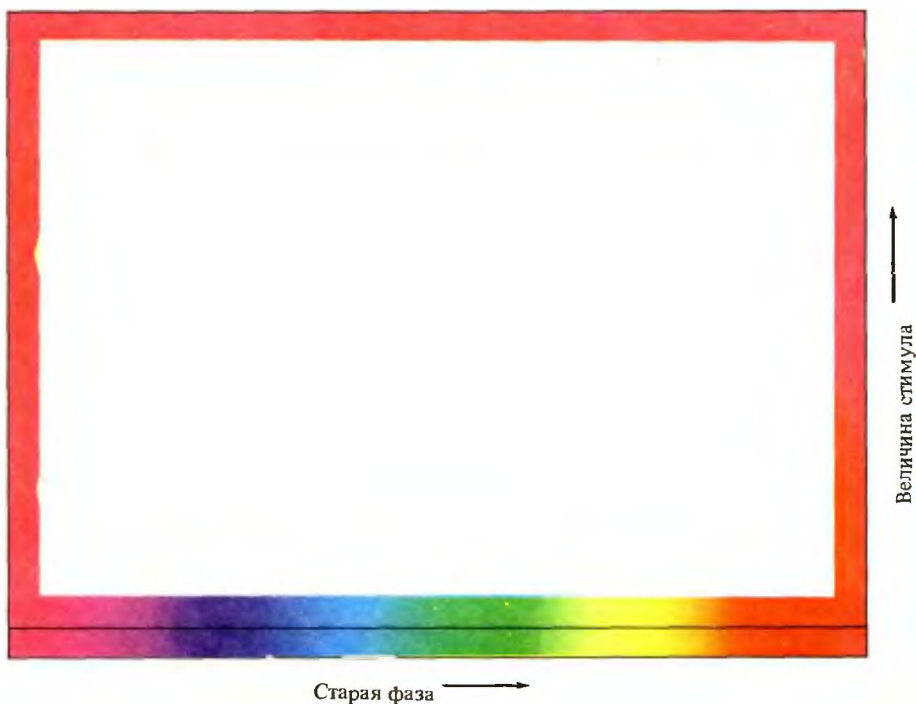
Ловушка для сингулярности

На сегодня подавляющее большинство математических моделей биологических часов остаются непроверенными или непроверяемыми. К счастью, во многих вопросах без них можно спокойно обойтись: основные биологические свойства живых часов нетрудно получить путем логических рассуждений о подстройке фазы. Более того, эти рассуждения можно подкрепить простым и наглядным изображением фаз в виде цветных диаграмм. Такие диаграммы позволяют непосредственно увидеть поразительные следствия, вытекающие из открытия подстройки четного типа, не прибегая к головоломным топологическим доказательствам.

Начнем с самого простого — с крайних, идеализированных случаев нечетной и четной подстройки. Пусть при нечетной новая фаза равна старой, а при четной новая фаза остается неизменной независимо от старой. Для удобства примем именно эту фазу за нулевую. Тогда при нулевой старой фазе любой стимул — и довольно сильный, и пренебрежимо слабый — оставит новую фазу тоже нулевой. Предположим, что она останется нулевой и при всех промежуточных величинах стимула.

Что можно сказать о стимулах некой промежуточной величины, действующих при других значениях старой фазы? По-видимому, разумно полагать, что малые изменения величины стимула и времени его воздействия приведут к столь же малым изменениям новой фазы. Без этого постулата непрерывности вообще ничего сказать нельзя: поскольку стимул невозможно повторить с абсолютной точ-





Всякий стимул характеризуется некоторой величиной (зависящей от его длительности или силы), откладываемой вертикально вверх, и старой фазой, на которую пришлось его начало; последняя откладывается по горизонтали слева направо. Результирующая новая фаза показана только для точек, лежащих на краях этого рисунка (изображена цветом).

ностью, ни один ранее полученный результат ничего не дает для предсказания исхода нового эксперимента. Теперь построим прямоугольный график, на котором будем изображать любые возможные сочетания величин стимула и старой фазы. По горизонтали будем откладывать старую фазу, при которой начался стимул, а по вертикали — величину стимула.

В каждой точке этого прямоугольного поля нам хотелось бы изобразить результат воздействия соответствующего стимула — новую фазу. Результат для двух случаев — когда стимул очень велик (новая фаза постоянна и равна нулю) и когда он очень мал (новая фаза равна старой) — уже известен. Кроме того, мы знаем, что в нулевой фазе стимул независимо от своей величины не оказывает действия. Иными словами, нам известен результат по всему периметру графика (прямоугольного поля). Изобразим значения новой фазы в виде цветов: внизу, где новая фаза равна старой, краски меняются от красной (фаза нуль) через фиолетовую, пурпурную, синюю, зеленую, желтую и оранжевую — назад, к красной. Остальные три стороны прямоугольника несут одинаковую фазу нуль, поэтому они красные.

Теперь мысленно раскрасим внутреннюю область прямоугольника, пробуя стимулы каждой величины при каждом значении старой фазы. Наше допущение непрерывности на языке красок означает, что всякий цвет на поле может переходить не иначе, как в своего соседа по радуге. Например, желтый не может перейти непосредственно в синий, минуя промежуточную, пусть малую область либо зеленого, либо последовательности оранжевый—красный—пурпурный—фиолетовый. Таким образом, по мере проникновения красок в глубь

прямоугольника верхний красный край может превращаться в оранжевый или фиолетовый, тогда как снизу вверх устремляются все цвета радуги, здесь предостаточно каждый оттенок. Исходя из постулата непрерывности, приходится признать, что где-то все цвета должны слиться. Возьмите цветные карандаши и попробуйте сами: вы убедитесь, что как ни раскрашивай прямоугольник — где-то внутри окажется серое пятно, смесь всех цветов [1].

В некоторой точке, при определенном сочетании величины стимула и значения старой фазы, получается неопределенность, хотя близлежащие точки вокруг нее представляют все разнообразие цветов радуги. Эта странная точка — точка сингулярности.

Нет ли у вас ощущения встречи с уже знакомым? В первой главе вы видели, как временные зоны сливаются в географический полюс — точку, лежащую вне времени, а изохроны приливов на карте Мирового океана сливаются в амфидромные точки. Подстройка биологических часов означает перемещение их в другую временную зону. Здесь, как в случае с изохронами приливов, складывается замкнутый путь, вдоль которого (по границе прямоугольника) каждая временная зона (фаза) встречается только однажды, в строгой последовательности. Значит, внутри этого контура непременно должна существовать точка в неопределенной зоне.

В топологии есть теорема об этой неустранимой, неизбежной неопределенности фазы, так называемая *теорема о нестягиваемости*. В ней рассматривается попытка стянуть все точки многообразия (здесь — разноцветного прямоугольника) к его границам так, чтобы они приняли окраску ближайших пограничных точек, при этом, однако, не нарушая связности множества (не делая в нем разрывов и не выкалывая отдельных точек), когда соседние цвета плавно переходят друг в друга. В теореме доказывается, что это невозможно: хотя бы одна точка должна остаться неопределенной [2].

Стало быть, должно существовать уникальное сочетание величины стимула и времени воздействия, после которого не произойдет закономерной подстройки фазы. Что же случится? Изменится вид ритма? Наступит аритмия? Полная неподвижность? Ответ на этот вопрос может дать только эксперимент. Несколько таких экспериментов (и ответов) будут рассмотрены в следующей главе.

Между прочим, для выявления сингулярности при планировании эксперимента может помочь красочный прямоугольник. Искомая точка — как иголка в стоге сена, так что минута размышления обещает сэкономить месяцы однообразных экспериментов. Представьте, что мы ставим серии опытов с подстройкой фазы поочередно — то вдоль горизонтальной строки, то вдоль вертикального столбца, как показано на с. 91. Вдоль горизонтальной полосы И результат нам Известен (стимул нулевой, поэтому новая фаза = старая фаза). Когда имеешь дело с реальным организмом, трудно ожидать, чтобы все три остальные стороны прямоугольника были одного и того же цвета. Однако вдоль вертикальной полосы И (показанной дважды, слева и справа, на расстоянии одного цикла) результаты Неважны — достаточно просто того, что они непрерывно изменяются. Начнем наши эксперименты вдоль горизонтальной полосы 1, применяя стимул, достаточно сильный, чтобы обеспечить подстройку четного типа. Тогда, даже если с увеличением старой фазы цвет будет меняться, он успеет вернуться к исходному прежде, чем старая фаза завершит полный цикл от И до И. Заметим здесь, что, обходя по периметру прямоугольника, мы минуем полный цикл цветов.

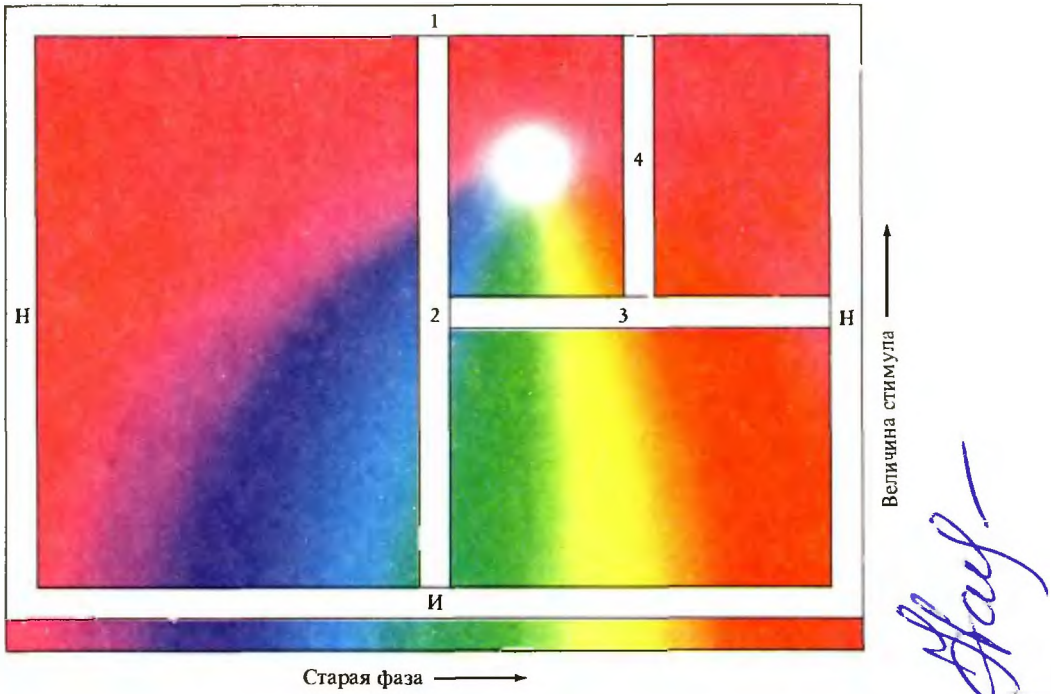




Неважно, как именно будет раскрашен прямоугольник — при соблюдении условия непрерывности все цвета где-то должны слиться в бесцветный центр.

Далее, разделим прямоугольник пополам вертикальной линией экспериментов (полоса 2). Каждый эксперимент оценивает новую фазу после очередного, раз за разом усиливающегося стимула, приходящегося на одну и ту же старую фазу цикла. Проверяем каждый из пары получившихся прямоугольников: содержит ли он по краям полный цикл цветов (согласно теореме, один из двух — обязан). Если нет (слева) — забудем о нем. Если да (справа) — разделим его пополам горизонтальной линией экспериментов (полоса 3), в которых величина стимула постоянна, а старая фаза — переменна. Вновь, как и прежде, проверим каждую половину и выберем ту, по краю которой спектр красок охватывает полный цикл. Опять разделим ее вертикальной полосой 4. В конце концов ваш оставшийся цветной клочок станет сколь угодно малым (или настолько малым, насколько позволит воспроизводимость эксперимента). На этом крошечном пятнышке ни величина стимула, ни время его воздействия практически не меняются, и все же результирующая новая фаза (цвет) по-прежнему свободно совершает полный цикл. Ясно, что внутри этого прямоугольничка скрывается сингулярность. Мы нашли ее — выяснили уязвимую фазу и критическую величину стимула.

Эта схема ловушки для сингулярности позволила осуществить первые эксперименты по обнаружению сингулярности фазы в биологических часах. Предметом исследования были циркадианные часы у плодовой мушки (см. гл. 5) и колебания энергообмена в клетках дрожжей (см. гл. 7).

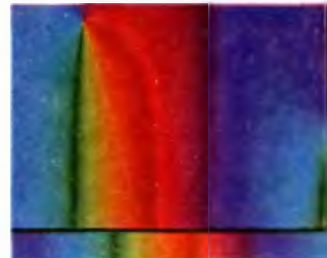


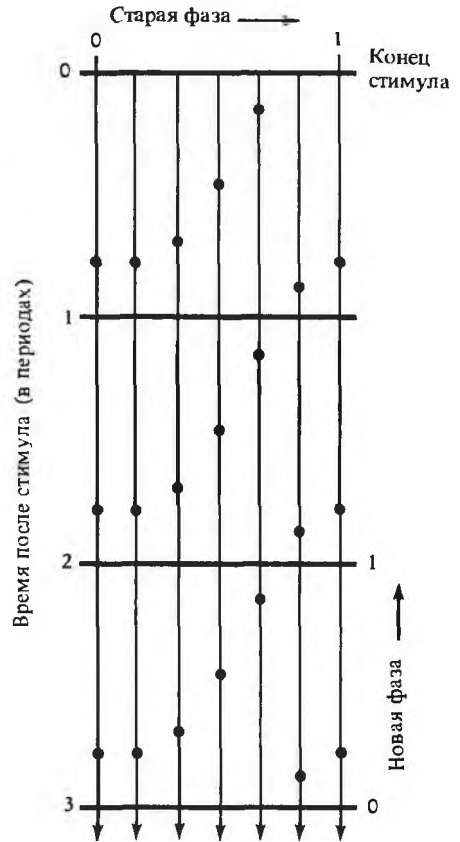
Бесцветную точку можно обнаружить, окружая ее строками и столбцами экспериментов, которые постепенно разбивают цветное поле на все более мелкие участки, всякий раз сохраняя внутри полный цикл цветов. Этот метод последовательных разбиений и есть *ловушка для сингулярности*.

Трехмерный график

Путем абстрактных рассуждений мы пришли к выводу, что биологические часы описываются временными зонами. Рассмотрев крайние случаи четной и нечетной подстройки, мы убедились при помощи цветной диаграммы, что эти временные зоны должны сходиться к некоему центру, существующему вне времени, как полюс на глобусе. Доказательство опиралось на представление каждой фазы в виде определенного цвета на замкнутой в кольцо радуге. Но поскольку мы договорились, что эта красочная математическая фантазия послужит нам лишь для планирования реального эксперимента, настало время сформулировать ее в виде, удобном для проверки опытом. Займемся немного кристаллографией — но не обычной: будем описывать кристаллы «биологического времени».

Что представляют собой данные биоритмологического эксперимента? Это не сами значения фаз, а времена событий, по которым нам предстоит вычислить фазы. Как на деле измеряется старая фаза? Это доля цикла, прошедшая с его начала (обычно за начало цикла принимают какое-либо наблюдаемое дискретное событие вроде момента пробуждения) до воздействия стимула. Длительность цикла равна собственному периоду биологического ритма, скажем, 24 часам или около того. Чтобы измерить новую фазу, отмечают время с момента приложения стимула. Новая фаза —



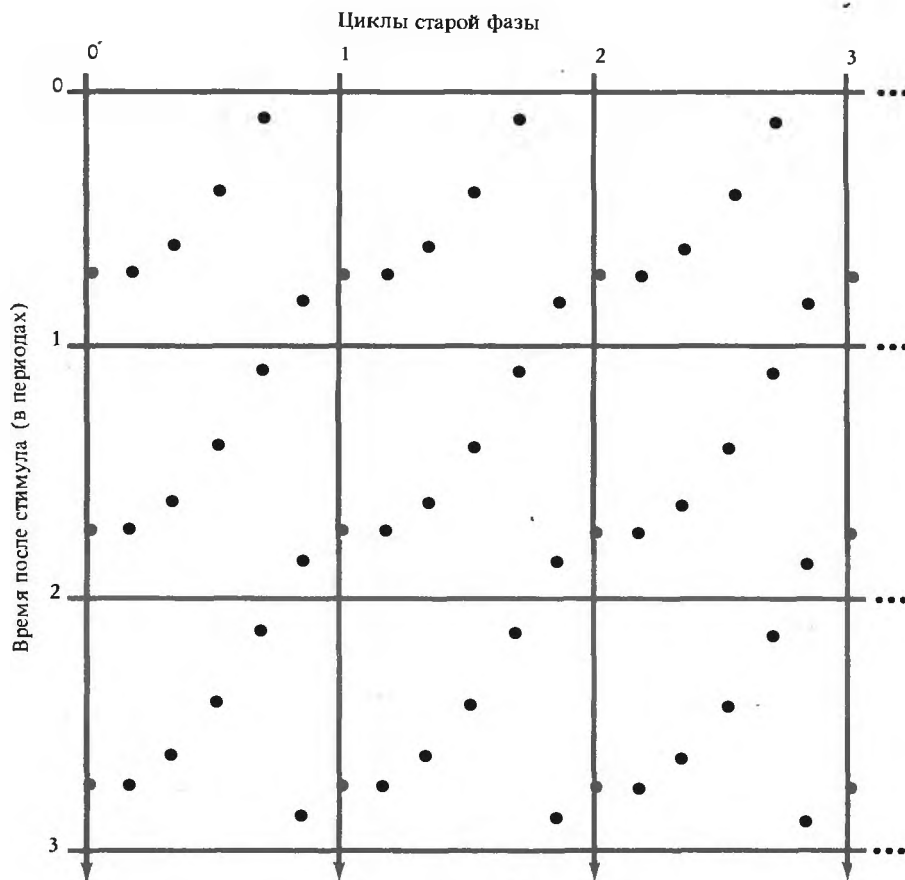


Слева. Данные, полученные в серии экспериментов с подстройкой фазы, представлены на вертикально ниспадающих осях времени. Каждая ось начинается сверху в момент окончания воздействия стимула. По горизонтали отложена старая фаза, при которой стимулы начинались. На каждой вертикальной оси точка обозначает нуль фазы — момент регистрации периодически повторяющегося события. Горизонтальные красные линии отмечают целые периоды после окончания стимула. Расстояние от каждой точки до следующей горизонтальной линии представляет новую фазу.

Справа. Если изобразить несколько циклов старой фазы, то график примет вид двумерной кристаллической решетки.

доля периода, истекшая от регистрации следующего события до момента, наступившего через 1 период после стимула. Практически обычно новую фазу измеряют не через один период после стимула (когда организм, быть может, еще не оправился после возмущения, вызванного стимулом), а спустя несколько периодов, когда колебания вернуться к норме, «устанутся». Кроме того, из соображений удобства интерпретации новую фазу принято измерять спустя несколько периодов после окончания, а не начала стимула — впрочем, это не сказывается на результатах. Ясно, что для кратковременных стимулов это безразлично. Но даже если стимул достаточно продолжительный, это все равно безразлично, если мы формально определим стимул как «воздействие в течение одного полного цикла после включения фактора» (даже если в течение большей части этого промежутка фактор на самом деле был выключен).

Если у нас есть набор часов и набор стимулов, то результат каждого воздействия можно представить отдельно вдоль оси старых фаз. В этом случае график будет иметь вид двумерной решетки, повторяющейся периодически в обоих направлениях. По горизонтали период отражает ритмичность циркадианных часов до воздействия стимулом: неважно, действует ли стимул сейчас или спустя ровно один цикл, когда часы снова будут в той же фазе, — результат должен быть одинаковым. По вертикали период отражает ритмичность циркадианных часов после воздействия: по завершении подстройки часы продол-

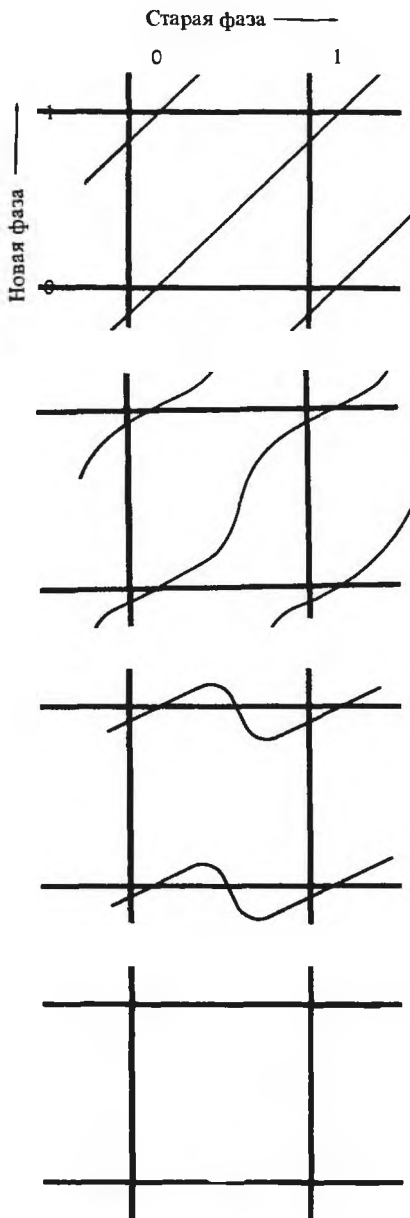


жают идти по-прежнему (за исключением, быть может, восстановительного интервала).

Соединив экспериментальные точки на этой решетке, мы получим обычные кривые подстройки фазы (КПФ) для стимула определенной величины. Типичные кривые для стимулов различной величины показаны на рисунке справа. Вверху изображен крайний случай нечетной подстройки, когда стимул не оказывает воздействия и старая фаза равна новой. Внизу — другой, противоположный крайний случай, когда ритм приводится к одной и той же новой фазе независимо от времени воздействия. При увеличении стимула нечетная КПФ постепенно все больше изгибается, но все еще лежит вдоль диагонали. По достижении некоторой величины стимула кривая подстройки становится четной — она уже изгибается вдоль горизонтали. Каким образом осуществляется такой переход?

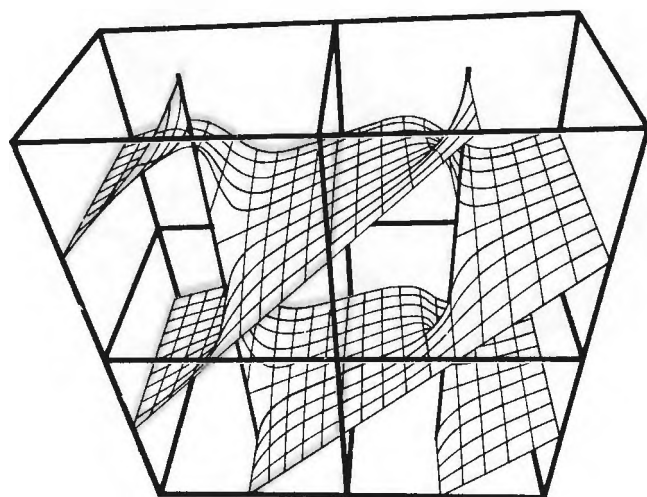
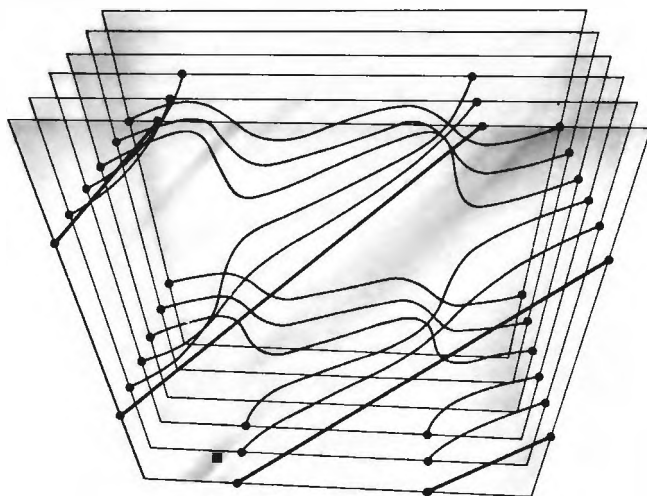
Представьте, что изображения двумерной решетки выстраиваются в ряд, бок о бок вдоль горизонтали, слой за слоем в порядке увеличения стимула. Новая фаза повторяется по вертикали, старая фаза повторяется слева направо, а сила или длительность стимула возрастает «в глубину» (вдаль). Каждый слой в этой пачке состоит из 2×2 ячеек, как паркетный пол, и такую фигуру вполне естественно назвать *кристаллом времени*.





Серия графиков, сверху вниз, показывает изменение характера зависимости новой фазы от старой (переход от нечетного к четному типу подстройки) по мере усиления стимула.

В кристалле времени кривые подстройки фазы сливаются и образуют волнообразную поверхность, которая показывает зависимость новой фазы сразу от двух параметров: старой фазы и величины стимула. Давайте проследим за этой поверхностью — где она пересекает стенки единичной ячейки кристалла времени. На передней стенке, при нулевой величине стимула, новая фаза = старая фаза: такой «никакой» стимул не вызывает смещения фазы. Стало быть, передвигаясь на один полный цикл старой фазы слева направо, мы по диагонали поднимаемся вверх на один полный цикл новой фазы. Продвигаясь вглубь по правой стенке, то есть увеличивая стимул при фиксированной старой

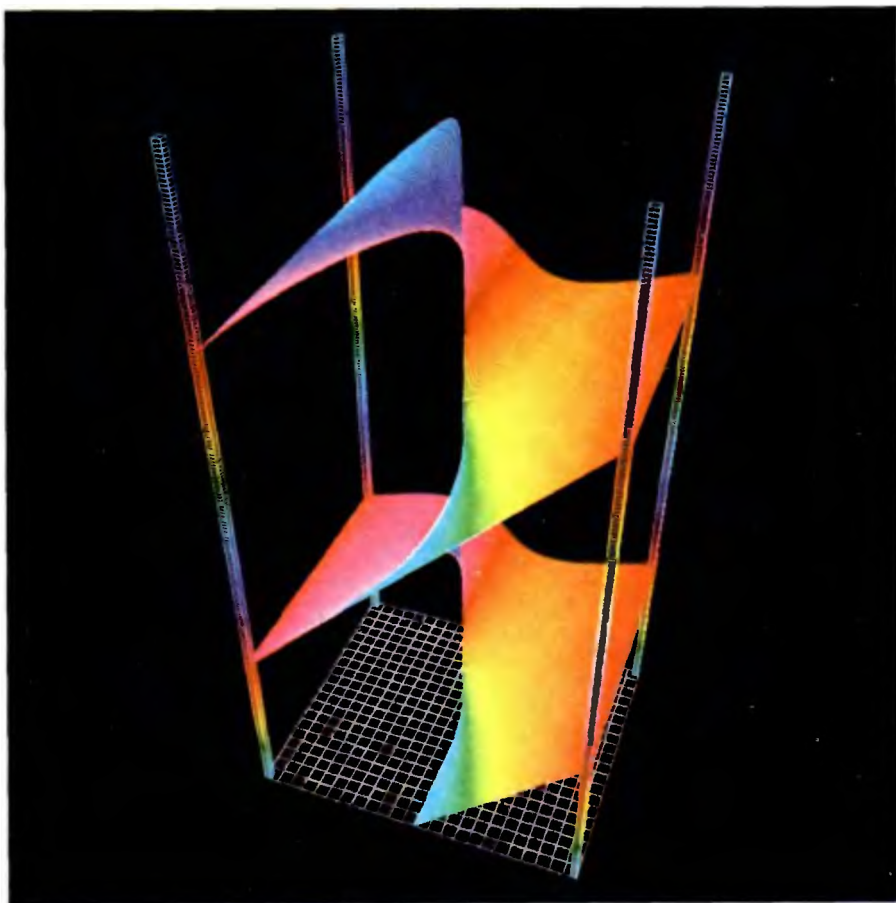


Графики подстройки фазы можно сложить в пачку, где слои выстроены в порядке увеличения стимула от ближнего слоя к дальнему.

Кривые подстройки фазы вместе образуют поверхность, которая показывает зависимость новой фазы сразу от двух параметров: старой фазы и величины стимула. Линия, по которой поверхность подстройки фазы пересекает границы единичной ячейки, представляет собой спираль. Три вертикальные стенки, уходящие «вглубь» (левая, средняя и правая), соответствуют нулевой старой фазе. Горизонтальные основания (верхнее, среднее и нижнее) соответствуют «новая фаза = $\frac{1}{2}$ ».

фазе, мы обнаружим какие-то изменения новой фазы (какие именно — сейчас неважно). Далее, пройдем по задней стенке ячейки справа налево один полный цикл старой фазы при постоянной, максимальной величине стимула. Здесь четная КПФ изгибается вблизи горизонтали: новая фаза немного поднимается и опускается, но по завершении цикла возвращается к своему исходному уровню. Стало быть, на задней стенке нет суммарного изменения фазы. Наконец, завершим обход, возвращаясь из глубины по левой стенке, то есть уменьшая стимул до нуля при той же старой фазе, из которой мы начали движение. Каковы бы ни были взлеты и падения на этом отрезке пути, замкнуть контур нам не удастся: мы финишировали в точке, лежащей ровно на один цикл выше точки нашего старта. Мы вошли по витку спирали, который ограничивает поверхность внутри единичной ячейки кристалла времени. Какая поверхность может иметь спиральную границу? По краям она похожа на винтовую лестницу (без ступенек) или на серпантин. Внутри должно

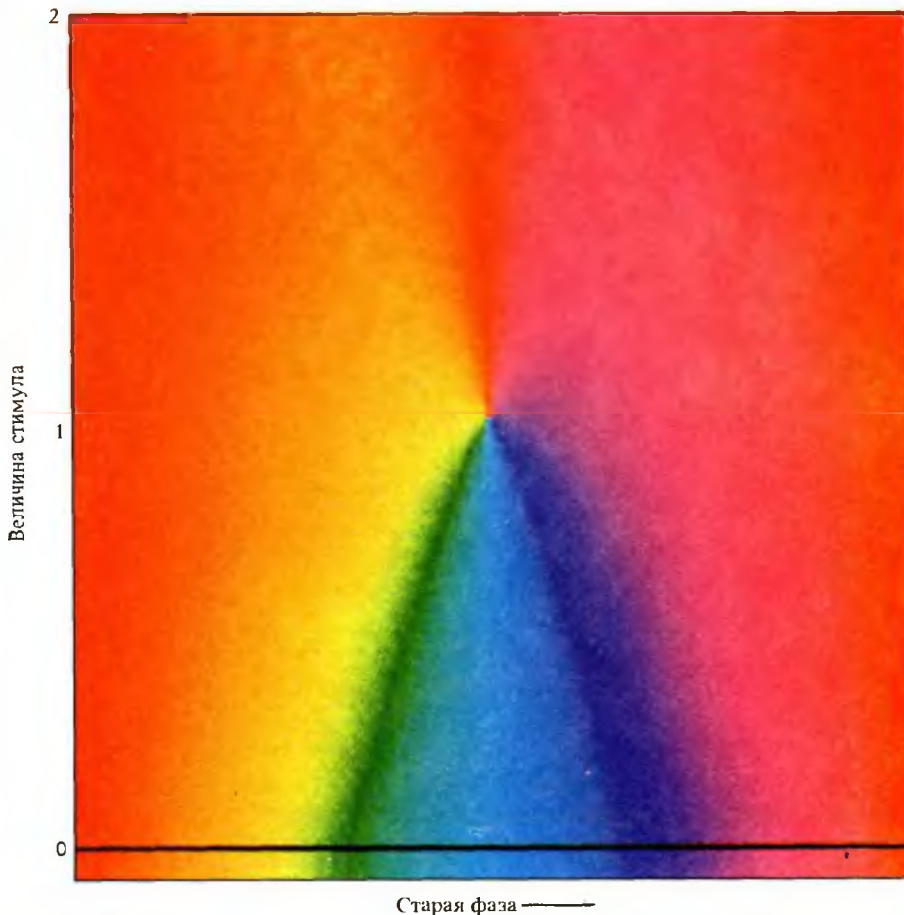




Поверхность подстройки фазы (ППФ), та же, что на предыдущем рисунке. Новая фаза обозначена цветами радуги.

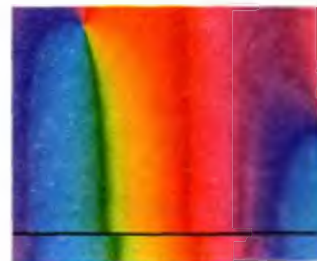
находиться что-то странное: либо провал и разрыв, где фаза вовсе не определена, либо ось винтовой поверхности, область с бесконечной крутизной. Способа залатать отверстие куском поверхности, просто имеющим достаточную крутизну, не существует: вертикальная ось (настоящий разрыв) — это неизбежность. Наконец мы пришли к ответу на ранее поставленный вопрос: переход от нечетной подстройки (на переднем плане) к четной (на заднем плане) осуществляется через винтовой спуск. Здесь поверхность должна стать вертикальной либо вообще исчезнуть. В обоих случаях ее высота в этом месте остается неопределенной. Такой стимул определенной величины, приложенный в уязвимой фазе, как раз и создает нашу сингулярность, то есть особенность, разрыв. Вблизи этой неоднозначной точки сколь угодно малое изменение времени и силы воздействия вызовет сколь угодно большое изменение результирующей новой фазы.

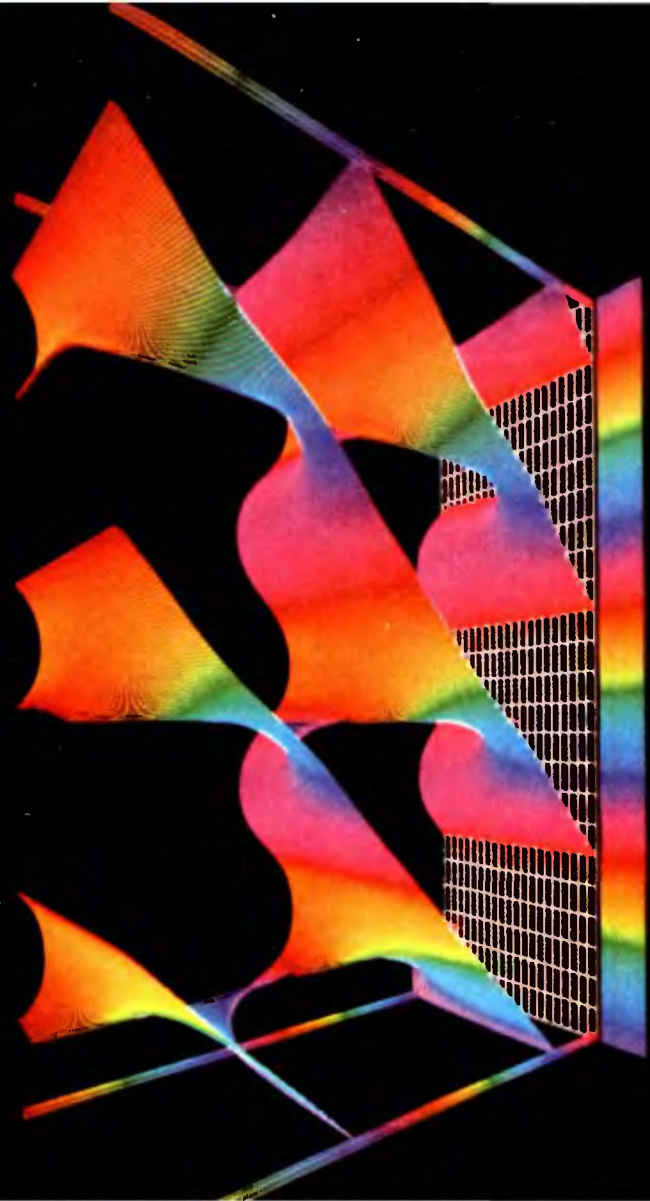
Не это ли самое мы уже видели, когда устраивали цветную ловушку для сингулярности? Дабы убедиться, развернем по вертикали цветную шкалу. Представьте, что из каждой точки этой вертикальной оси горизонтально во все стороны исходят цветные лучи. Они проникают внутрь кристалла времени и всюду, где встречают поверхность, окрашивают ее.



Единичная ячейка ППФ, вид сверху. Новая фаза (высота каждой точки на поверхности) изображена цветом. Цветное изображение похоже на то, что изображено на с. 90.

Теперь посмотрим на кристалл времени сверху вниз. «Этажерка» из единичных ячеек предстанет в виде цветного прямоугольника: слева направо отложен цикл старой фазы, снизу вверх — величина стимула от нуля до максимума. Как и прежде, нетрудно, обходя по краю прямоугольника, проследить изменение цвета и подсчитать число циклов: один цикл вниз, где старая фаза = новая фаза; затем какое-то изменение на пути снизу вверх (на противоположном краю прямоугольника оно будет пройдено в обратном порядке); далее вверх, где имеет место четная подстройка, новая фаза просто поднимается и опускается без суммарного изменения; наконец, сверху вниз — то же, что было снизу вверх, но задом наперед. Мы вернулись в ту же фазу, удаленную от места старта на один цикл. Каков суммарный итог? Мы прибавили один полный цикл. Как и раньше, это означает, что все цветные области — временные зоны — должны заканчиваться где-то внутри. Где бы это ни происходило, в любом случае внутри прямоугольника (стало быть, где-то на поверхности) должно быть место, где все цвета сливаются в бесцветную серую точку — точку сингулярности.





КРИСТАЛЛЫ «ЖИВОГО ВРЕМЕНИ»

Довольно часто не имеет значения, что вы предполагаете; но всегда чрезвычайно важно, как вы проверяете свое предположение.

Джордж Поля «Как решить проблему»

Предположение о том, что нам, млекопитающим, присущи внутренние часы, которые ежедневно синхронизируются суточным циклом, возникло из экспериментов Мейнарда Джонсона в Гарварде незадолго до второй мировой войны [1]. Вскоре об этом забыли напрочь. В 50-х годах Фрэнк Браун из Северо-западного университета и Колин Питтендрих из Принстона [2] возродили концепции часов и захватывания (синхронизации). Идея использовать ежедневный стимул для экспериментального изучения подстройки фазы циркадианных часов родилась в диссертации Кеннета Роусона в 1956 году [3]. Эта способность подстраивать фазу по сигналу времени — важнейшее условие полезности любых циркадианных ритмов. Роусон в своих опытах использовал млекопитающих, хотя они оказались не лучшими объектами для исследования подстройки фазы. И вскоре биологи освоили для этого другие организмы, порой экзотические, но каждый из них давал исследователю новые возможности.

В экспериментах на одноклеточной водоросли *Gonyaulax* было получено одно из первых, хотя до сих пор непризнанных, свидетельств четной подстройки. Одновременно или несколько раньше аналогичные данные были получены на обыкновенной плодовой мушке *Drosophila pseudoobscura* в лабораториях Колина Питтендриха и Виктора Бруса в Принстоне [4]. Спустя 10 лет мне, еще студенту Университета им. Джона Хопкинса, посчастливилось заметить четный тип подстройки в опубликованных к тому времени данных опытов на *Gonyaulax*, дрозофиле и нескольких других организмах. Очевидное следствие этого наблюдения — существование сингулярности фазы — представлялось теоретически неожиданным и физиологически непонятным. На каком организме лучше всего поставить решающий опыт? Проведя почти год в поисках и сомнениях, я выбрал наконец плодovou мушку и отправился в Принстон.

Мартин Лютер полагал, что мухи — творение дьявола, коли от них нет никакой пользы. Однако с тех пор биологи нашли для мух замечательное применение. Вскоре после того, как в начале XX века генетики взялись за дрозофилу, эта мушка стала самым подробно изученным многоклеточным организмом на планете. В настоящее время составлен огромный каталог ее

Этот трехмерный график объединяет результаты тысяч экспериментальных измерений времени вылупления плодовых мушек (вертикальные цветные оси) после воздействия импульсом света (его длительность 7 раз удваивается от переднего плана к заднему). Действие света всякий раз начиналось на протяжении первых трех циклов (горизонтальная цветная шкала) свободного бега ритма в условиях постоянной темноты.



мутантов — незаменимый инструмент в руках исследователя. Такой инструмент порой совершенно необходим: всякий критический эксперимент нуждается в тщательном контроле, без которого результат вряд ли будет однозначным. До тех пор пока биолог-экспериментатор не поставит вопрос абсолютно точно, Природа будет отвечать уклончиво, как дельфийский оракул. Использование генетических маркеров позволяет создать необычайно однородную популяцию исследуемых организмов. Изучая мутантов с различными нарушениями зрения, проводя искусственный отбор линий мух с измененными периодами часов или необычной чувствительностью к температуре, биологи уже продвинулись так далеко, что выделили, клонировали и картировали гены, контролирующие развитие циркадианных часов [5].

Дебют плодовой мушки

Зачатие плодовой мушки происходит обычным путем: клетки отцовской спермы оплодотворяют материнские яйцеклетки. Оплодотворенное яйцо развивается, и из него вылупляется крошечная личинка («червячок»). Затем в жизненном цикле всякой мухи наступает стадия, когда личинка должна превратиться в половозрелую крылатую взрослую особь. На время этого превращения насекомое укрывается в толстой коричневой капсуле, напоминающей рисовое зернышко, — это закованное в панцирь существо называется *куколкой*. Неподвижная куколка, упакованная в автономную систему жизнеобеспечения, очень удобна в обращении: она не нуждается в пище и воде, ничего не выделяет. Тем временем внутри оболочки почти все личиночные органы растворяются и образуют жидкую массу, из которой заново строится тело взрослой особи. Только мозг остается неизменным, и в нем продолжают отсчитывать время циркадианные часы. Наконец, приходит срок, когда девственная самка должна выбраться на волю, опробовать свои новые крылья и подыскать себе партнера (по методическим соображениям принято использовать мутантную линию, в которой самцы появляются редко). Самка раздувает на голове маленький пузырек и выталкивает «крышку-люк» — выход из оболочки. Через несколько минут она уже на свободе. В естественных условиях, а также в лаборатории при чередовании 12 часов света 12 часов темноты это событие — вылупление взрослой особи (*имаго*) — происходит в первые светлые часы.

Момент вылупления задают циркадианные часы, о которых мы в общем говорили в конце второй главы. Куколка с каждым днем все более созревает, постепенно готовясь к моменту, когда она выйдет на свет и вступит в конкурентную борьбу за партнера. Эта готовность, нарастающая изо дня в день до некоторого предела, зависит еще от одного фактора. Дело в том, что одни часы суток оказываются предпочтительнее других. Например, вполне возможно, что мушке нет смысла появляться, когда день уже закончился, и было бы смертельной ошибкой выйти со своей нежной влажной поверхностью тела на сухой полуденный зной. Желательно появиться как можно раньше поутру. А это может обеспечить внутренний ритм — повышая и понижая порог готовности.

Если изменения порога не велики, мушки все равно будут вылупляться в любое время циркадианного цикла, но в одно время с большей вероятностью, чем в другое. Если же порог изменяется в широких пределах, если в некоторые часы он поднимается быстрее, чем нарастает готовность, то в эти часы не появится ни одна мушка. В зависимости от возраста зреющей куколки она присоединяется к той или другой кучке вылупляющихся, но никогда не начнет вылупление в промежуточные часы. События будут распределены во времени



Фруктовая мушка *Drosophila melanogaster*.

Куколка дрозофилы только с виду кажется спящей: внутри происходит полное растворение личиночных органов и постепенное формирование органов взрослой особи.

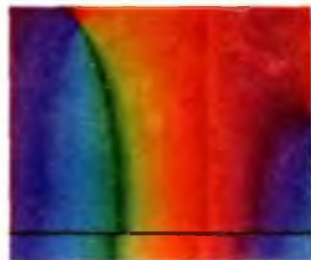
При этом циркадианные часы в мозге непрерывно отсчитывают время и в нужный срок дадут команду к вылуплению.

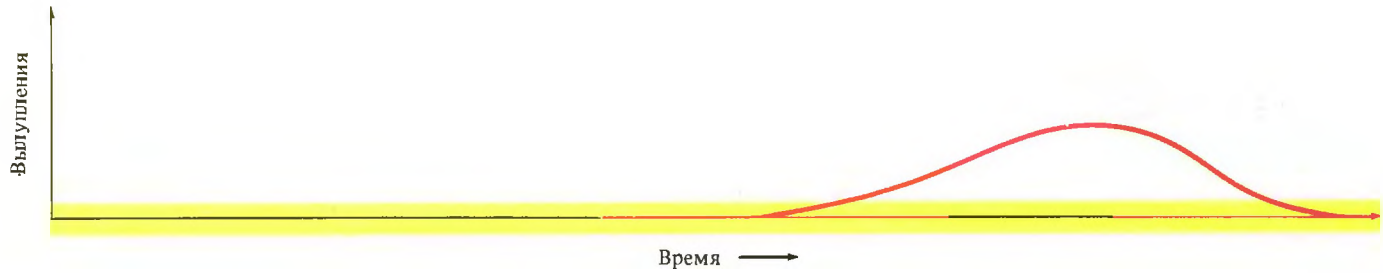


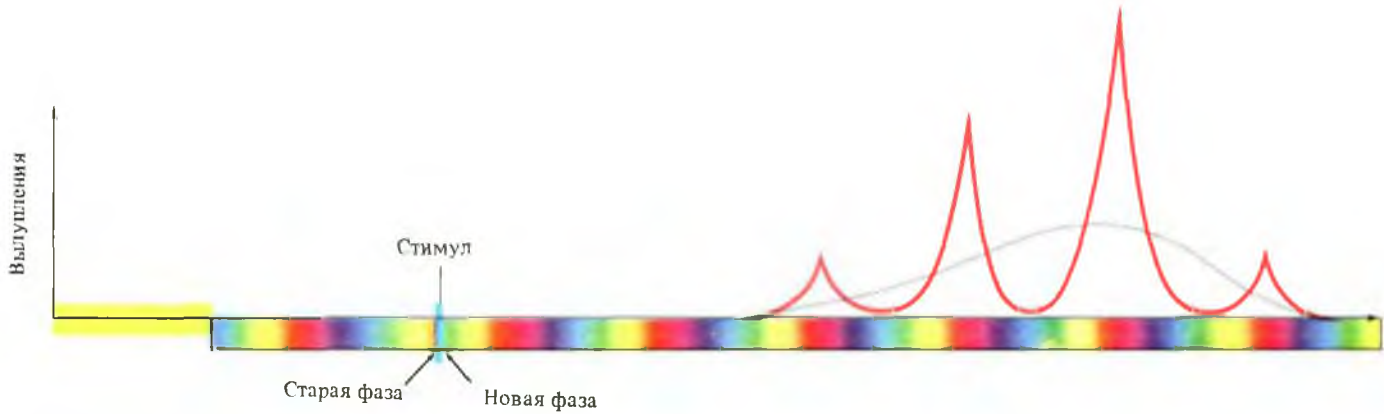
Эти куколки различаются по возрасту на несколько дней: те, что более светлые, — моложе. У всех уже видны красные фасеточные глаза — они просвечивают сквозь «крышку люка», через которую со временем появится на свет сформировавшаяся взрослая особь.

дискретными пачками — это распределение отражает работу часов, задающих ритм изменения порога.

У эмбрионов плодовой мушки циркадианные часы не включаются сами собой автоматически. Если с момента зачатия мушки находятся в постоянной темноте, момент вылупления определяется только возрастом и совершенно не зависит от времени суток. Если популяция состоит из особей разного возраста (в пределах нескольких дней), то моменты отдельных вылуплений образуют плавное распределение, охватывающее несколько дней, без признаков



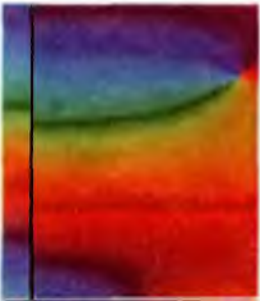


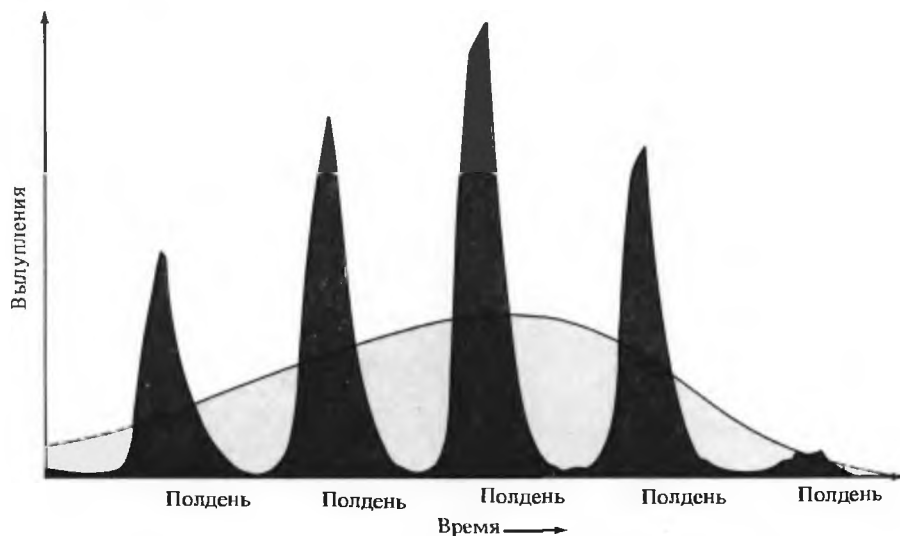


Вверху. Кривая вылупления куколок, которых содержали при постоянном свете, соответствует распределению плодовых мушек по возрасту.

В середине. Если популяцию куколок на ранней стадии развития перевести с постоянного света в постоянную темноту, вылупление мушек будет происходить периодически, в виде узких пиков.

Внизу. Если вылупление куколок сделать ритмичным, поместив популяцию дрозофил в темноту, а затем дать импульс света, то последующие пики вылупления могут оказаться сдвинутыми.





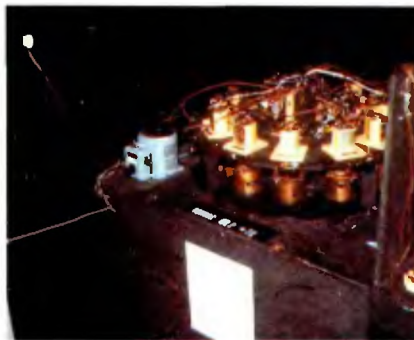
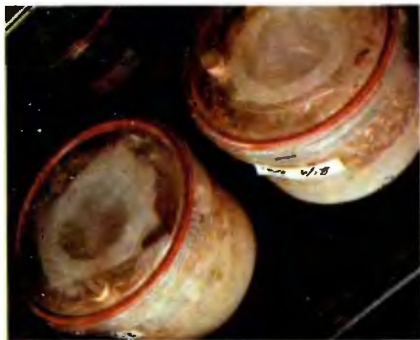
Пять последовательных суточных пиков вылупления плодовых мушек (красный цвет) из популяции куколок разного возраста. Дрозофилы появляются дискретными пиками, отстоящими друг от друга на 24 часа, хотя время созревания отдельных мушек распределено непрерывно (серый цвет).

ежедневного сгущения и разрежения. Но если на этапе раннего развития будет подан какой-либо сигнал времени, то через несколько дней вылупление будет происходить «кучно», отдельными пиками, отстоящими друг от друга на 24 часа. Одиночная вспышка света, например, запускает часы у всех эмбрионов. Их 24-часовой период — врожденный, генетически запрограммированный. Но у мутантов этот врожденный период может составлять, например, 19 часов.

При таких условиях содержания состояние внутренних часов чутко реагирует на малейшие вариации температуры, на самую незначительную засветку. Удобнее содержать личинки при постоянном освещении, которое останавливает ход часов, даже если они уже были запущены. Оказывается, часы дрозофилы «не замечают» красного и желтого света — но голубой, даже такой слабый, как лунный свет, сразу подавляет циркадианные колебания. В лаборатории для этого используют яркие лампы дневного света. Если куколок, выращенных на свету, перенести в красную или желтую «темноту», все часы разом, одновременно возобновят ход и далее будут «тикать» синхронно. Примерно через 17 часов наступит пик массового вылупления, следующий — через 24 часа, потом еще через 24 и так далее, пока не созреют самые молодые куколки. Однако даже кратковременная вспышка света, прерывающая вечную ночь, способна сдвинуть все последующие пики вылупления — как будто свет вызывает подстройку внутренних часов, переводя их из какой-то старой фазы, на которую пришлась вспышка, в некую новую. Эту новую фазу легко оценить, экстраполируя последующий ритм вылуплений назад, к моменту начала вспышки света.

«Машина времени» и ее продукция

В экспериментах с дрозофилой подстройку фазы вызывают на ранней стадии развития, у куколок. Специальный аппарат, способный на протяжении



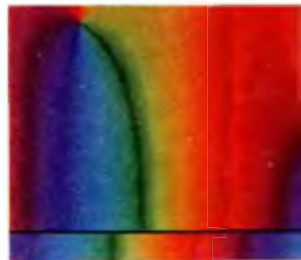
Вверху слева. Первый шаг в эксперименте по выявлению сингулярности фазы в биологических часах у куколок плодовых мушек. Личинки развиваются в питательной среде при постоянном свете. Созревая, они ищут сухое место, чтобы окуклиться, — и находят его на складках полимерной пленки. Затем каждую куколку осторожно приклеивают на дно маленькой чашечки и далее содержат при красном свете.

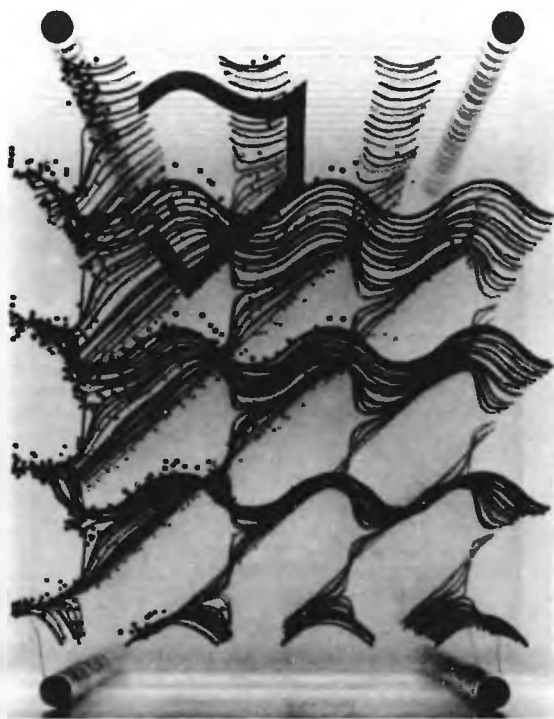
Вверху справа. В «машине времени» куколки подвергаются воздействию голубым светом. При этом происходит подстройка фаз внутренних часов — на сколько именно, станет ясно лишь после того, как из куколок вылупятся мухи.

Внизу. Для того чтобы определить время вылупления в каждой группе куколок, экспериментатор помещает в пробирки без дна 24 популяции (каждая после светового импульса несет некоторый сдвиг фазы) и еще две контрольные. Каждая вылупившаяся муха, еще не успев расправить крылья, выскальзывает из пробирки и попадает в одну из ловушек.

нескольких недель регистрировать появление мушек, позволяет наблюдать моменты, когда мушиные циркадианные часы оказываются в нулевой фазе (вылупление), а следовательно, вычислять фазу в любое время, поскольку период часов составляет 24 часа. Таким образом, можно установить, насколько сдвинулась фаза часов под влиянием, скажем, светового импульса, приложенного за несколько дней до момента вылупления.

Вот как выглядели такие эксперименты в моей лаборатории в Университете Пердью. В комнате без окон все изнутри — стены, пол, потолок — одинаково черного цвета. Латунные и стеклянные детали машины блестят в желтом свете натриевой лампы — этот свет невидим для часов, запрятанных в крошечном мозге насекомого. Детали принадлежат громоздкой черной машине в виде двенадцатигранника, диаметром около метра. В машине есть что-то вроде двенадцати хрустальных чаш с рисовыми зернами. У одной чаши крышка откинута и удерживается электромагнитом. Чашу освещает лучок рубиново-красного света, тоже невидимого для часов. Эти хрустальные чаши — не что иное, как чашки Петри, а зерна риса — куколки плодовых мушек. На остальных одиннадцати чашах крышки закрыты, их содержимое погружено в темноту. В центре машины — отверстие, над ним нависает серебристый диск. Раздается щелчок. Из отверстия вертикально вверх ударяет луч холодного, чисто-голубого света, отражается от зеркального диска

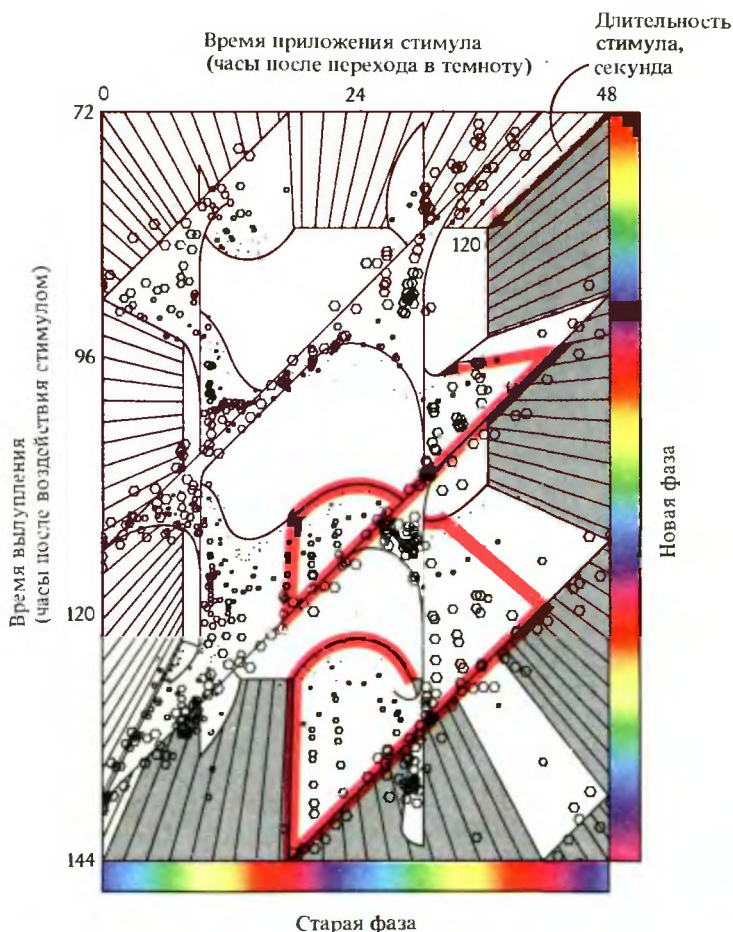




Кристалл времени для плодовой мушки *Drosophila pseudoobscura* был построен в 1971 году в лаборатории молекулярной биологии Совета медицинских исследований. Это фотография первой модели кристалла. Старая фаза возрастает слева направо. Длительность стимула возрастает от заднего к переднему плану. Измеренная новая фаза возрастает снизу вверх.

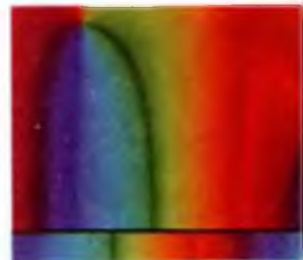
и освещает чашу. Куколки лежат неподвижно, у каждой один бок сверкает в голубом свете, другой остается в рубиново-красной тени. Проходит секунда или, быть может, несколько часов (в зависимости от схемы эксперимента) — за это время мозг насекомого воспринимает голубой свет, и часы перемещаются вперед или назад вдоль циркадианного цикла. Вновь раздается щелчок, и голубой свет гаснет. Овальное зеркало поворачивается, готовое направить луч в очередную чашу. Спустя некоторое время «машина времени» снова оживает; она открывает следующую крышку и облучает популяцию, но уже при более поздней старой фазе, чтобы заслать обитателей чаши в иную временную зону.

Как это перемещение «во времени» зависит от силы и момента воздействия голубого света? В данном случае играют роль три величины: старая фаза, величина стимула и новая фаза. Прежде всего фаза на момент перехода от белого света к темноте (либо к желтому или красному свету) — это известная константа. Прибавив к ней долю 24-часового цикла, истекшую от момента перехода до момента включения стимула (голубого света), получим старую фазу. Для проверки старую фазу можно вычислить спустя много дней по пику вылупления в тринадцатой, контрольной чашке Петри, не подвергавшейся стимуляции; для этого надо проэкстраполировать (мысленно продолжить) ритм назад во времени, к моменту начала стимула. Если результаты этих двух оценок старой фазы разошлись более чем на 1—2 часа, популяция мух отбраковывалась: значит, за 10 дней эксперимента состояние куколок в этой группе



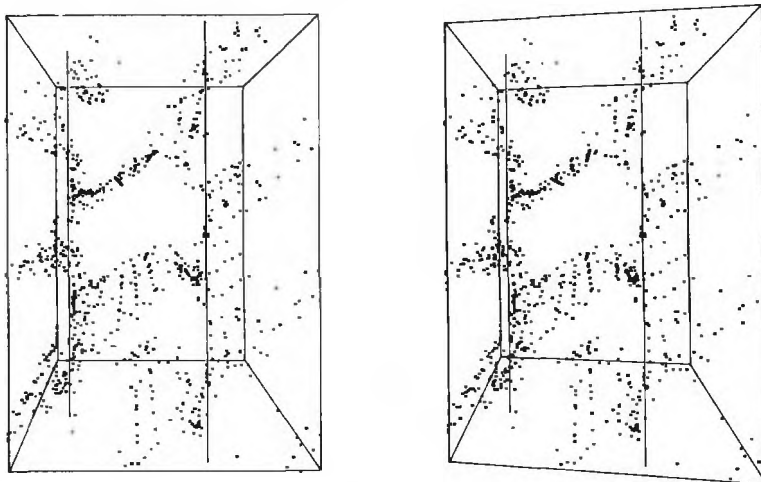
Компьютерный вариант того же кристалла времени. Показаны 6 единичных ячеек. Оси старой и новой фаз такие же, а величина стимула здесь возрастает, напротив, от переднего плана к заднему. Подстройка фаз вызвана импульсами голубого света. Переход куколок от постоянного света в полную темноту всегда запускает их циркадианные часы с одной и той же фазы. Поэтому время, истекшее с момента этого перехода, соответствует старой фазе (на момент начала стимула). Время от стимула до последующего вылупления отложено по оси сверху вниз, начиная с четвертого цикла после стимула (до того ничего интересного не происходит) и кончая шестым. Каждая экспериментальная точка представляет пик вылупления. Этот момент по определению соответствует нулевой фазе циркадианных часов. Новую фазу часов на момент окончания стимула легко оценить по вертикальной цветной шкале. Красная спиральная линия отмечает границу фрагмента поверхности подстройки фазы, заключенного внутри двух соседних единичных ячеек кристалла времени.

оказалось искажено каким-то неизвестным, неучтенным фактором. Новая фаза на момент окончания стимула (или спустя 24 часа) измерялась непосредственно по следующему суточному пику выхода взрослых мушек. Для этого пик вылупления экстраполировали назад, ближе к моменту окончания стимула, на время, кратное 24 часам (см. рисунок на с. 102—103).



При первых поисках сингулярности биологических часов в таких экспериментах, организованных по схеме «ловушки для сингулярности», было использовано более 500 чашек Петри — применялось воздействие светом разной длительности и в разное время. Постоянно регистрировалось время вылупления, а по нему оценивалась новая, подстроенная, фаза ведущего циркадианного ритма. Во всех чашках наблюдалось по несколько пиков выхода мушек — каждый день по одному, в одно и то же время по показаниям внутренних часов. Первый пик составили самые старшие в группе особи. Их младшим сестрам понадобилось еще несколько дней, чтобы завершить созревание и подготовиться к «выходу в свет», который состоялся по такому же сигналу того же самого циркадианного ритма. Когда все полученные пики вылупления — около полутора тысяч — были изображены в виде точек на кристалле времени, получился полностью законченный трехмерный график зависимости новой фазы от величины стимула и старой фазы. В полном кристалле времени ось старых фаз следует продолжить по горизонтали на несколько циклов, так как некоторые куколки ждали в очереди по несколько дней, пока машина времени повернет к ним свой луч и озарит их голубым светом. Ось новых фаз тоже придется продолжить по вертикали на несколько циклов, потому что каждый следующий день дозревала очередная партия куколок. Кристалл времени, изображенный на с. 106, содержит почти по четыре цикла в каждом направлении. Согласно схеме, показанной на рисунке на с. 95, он был на самом деле составлен из прозрачных пластин (на семинаре в Кембридже, где специалисты по рентгеновскому структурному анализу собирали такие стопки изображений, чтобы охватить глазом пространственную структуру белковых молекул, — это было еще до появления современных цифровых методов построения трехмерных картинок с помощью компьютера). На рисунке на с. 106 на переднем плане представлены КПФ при больших стимулах (четный тип). Красная линия отмечает спиральную границу фрагмента поверхности, лежащего внутри единичной ячейки кристалла времени. Изобретение компьютерной графики позволило обходиться без таких неуклюжих жестких пластин. На рисунке на с. 107 представлены те же самые данные, но в другой проекции. Через экспериментальные точки «от руки» проведена винтовая поверхность. На переднем плане — кривые нечетного типа, при малых стимулах. Здесь показаны только два цикла по горизонтали и три — по вертикали (всего 879 пиков вылупления).

Что это за поверхность, на которой лежат экспериментальные точки? Ближайшие к нам изображены в виде крупных шестигранников, самые удаленные — в виде крошечных. Красная линия отмечает границу поверхности внутри двух соседних единичных ячеек. Проследим за диагональю «новая фаза = старая фаза» снизу вверх на ближайшей к нам плоскости, при стимуле нулевой длительности для все более поздней старой фазы. Это нечетный тип подстройки. Дойдем до рефрактерной фазы, когда часы невосприимчивы к любому количеству света. Если в этой точке свернуть с диагонали вглубь, то по мере увеличения стимула вплоть до максимума экспериментальные точки будут увеличиваться на прежней высоте. (Существование такой точки рефрактерности — нечувствительности — не является логической необходимостью, и в других случаях ее может не быть. Впрочем, постоянство новой фазы на боковых стенках кристалла времени не играет роли в наших рассуждениях.) Далее, при максимальной величине стимула на задней стенке кристалла, двигаясь справа налево на один цикл старой фазы, видно, что точки поднимаются и опускаются вокруг горизонтали. Волнистая поверхность представляет четный тип подстройки. Здесь, на один цикл раньше той точки, от которой мы свернули вглубь, мы окажемся в той же самой нечувствительной фазе. Теперь будем уменьшать величину стимула при постоянной старой фазе: на этом пути



Кристалл времени для дрозофилы в стереоскопическом изображении. Две вертикальные линии внутри кристалла — оси, на которые навивается винтовая поверхность, проходящая через облако экспериментальных точек. Вторая ось ближе к переднему плану вследствие адаптации куколок к темноте. Для того чтобы увидеть объемное изображение, необходимо добиться слияния обеих картинок, рассматривая их с расстояния 10—15 см. Это будет легче сделать, если поставить между ними кусок картона и прислониться к нему лбом, чтобы левый глаз видел только левую картинку, а правый — только правую. Для полного совмещения картинок в поле зрения понадобится несколько секунд.

возвращения из глубины кристалла новая фаза остается неизменной. Так мы вернулись в точку, лежащую на один цикл выше точки старта. При этом мы обошли одну полную единичную ячейку кристалла времени, совершив восхождение по одному витку спирали. Облако экспериментальных точек определило винтовую поверхность.

Это весьма примечательно. Обходя единичную ячейку, мы наблюдали только результаты экспериментов, в которых воздействие не дает никакого эффекта, плюс серия опытов с такими сильными стимулами, что результат подстройки ритма всякий раз оказывался практически одинаковым. Трудно поверить, что столь поверхностное исследование поведения часов, столь бледные результаты могут таить в себе семена чего-то необычного. Однако биологические часы, как заметил однажды Г. К. Честертон по другому поводу, «кажутся математически правильными, чуть более точными, чем они есть на самом деле. Их точность очевидна, а неточность скрыта. Их беспорядочность ожидает в засаде» [6]. Неизбежный вывод (собственно, ради него были затеяны эксперименты) состоит в том, что спиральная граница принадлежит винтовой поверхности, а винтовая поверхность должна содержать где-то внутри себя, вдали от стимулов, дающих гладкую пограничную линию, некую особую ось. Ось этой винтовой поверхности — вертикальная линия, вдоль которой высота поверхности становится неопределенной. На горизонтальном «полу» кристалла эта ось имеет проекцию — особую точку, уникальный стимул, некое сочетание момента и длительности воздействия светом. Что же произойдет при действии такого стимула?

Прежде всего, что это за стимул? Если яркость голубого света такова, что при нем едва можно читать, то длитель-

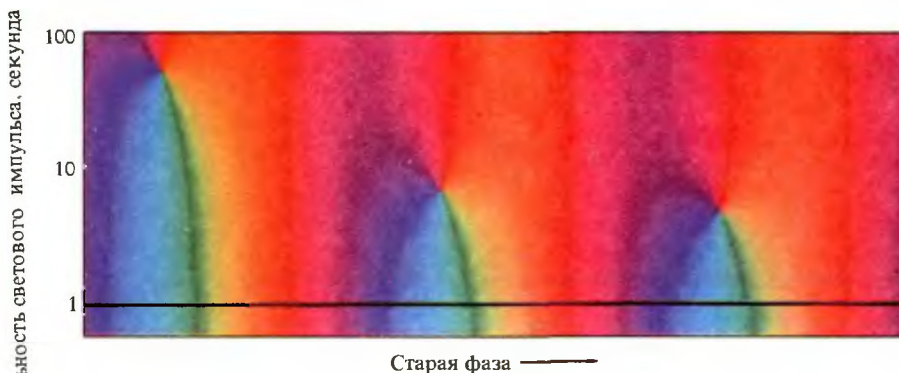
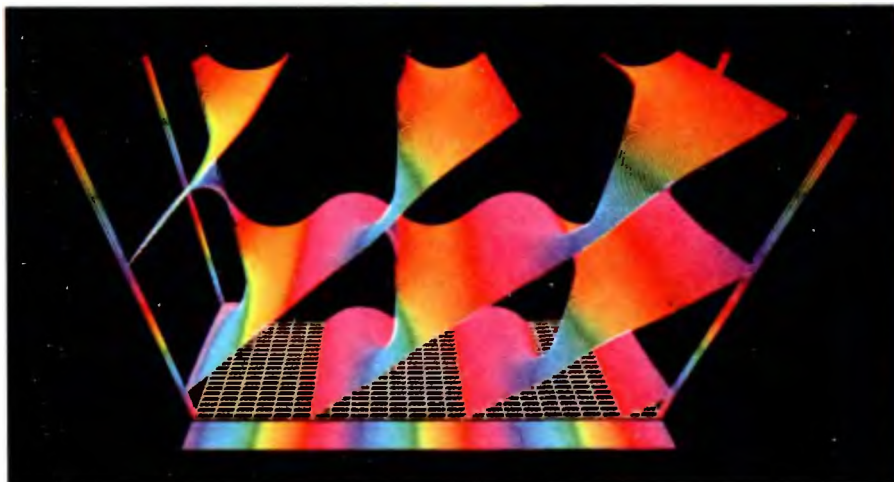


ность экспозиции — около минуты. Свет надо дать около полуночи в обычном суточном цикле, то есть тогда, когда в природе света очень мало. Дикая дрозифила в этот час может увидеть лишь лунный свет: полная экспозиция в течение нескольких минут могла бы составить сингулярный стимул, но для маленькой куколки, скрытой под листьями или зарытой в песок, шансы такой засветки малы. Даже если бы это случилось именно в уязвимой фазе, дневной свет вскоре полностью перекрыл бы эффект сингулярного стимула.

Однако в XX веке подобные лабораторные организмы порой попадают в необычные условия, невозможные в природе. Их циркадианные часы, изолированные от внешних сигналов времени, предаются свободному бегу — при этом они доступны и открыты действию исследуемых стимулов и нашему любопытному взору. Что будет с чашечкой «рисовых зерен» после воздействия сингулярного стимула? Оказывается, последующее циркадианное поведение становится неопределенным — вполне естественно, как и предсказывает винтовая поверхность подстройки фазы. Однако вероятны несколько взаимоисключающих способов реализации такой неопределенности. Может быть, куколки погибнут, не дожив до вылупления? Или они по-прежнему будут вылупляться в виде суточных пиков, но положение этих пиков во времени будет непредсказуемым? На самом деле ни то и ни другое. Просто вылупление происходит непрерывно. Начиная с момента сингулярного стимула и до тех пор, пока какой-либо другой сигнал не даст покоящимся куколкам точку для отсчета времени, они остаются как бы «вне времени», будто ждут толчка, который бы подтолкнул, запустил их стоящие часы. И в случае, когда часы ни разу не получили стимула с самого момента зачатия, и в случае, если такой стимул ранее обеспечил ритмичность, а затем другой, сингулярный, вновь приостановил ее, — картина одна: у каждой дрозифилы циркадианные часы не идут. В таком состоянии отдельные особи выходят из метаморфоза в любой час суток, совершенно неритмично. Более того, если затем восстановить циркадианный ритм вылупления вторым импульсом света, то новая фаза совсем не будет зависеть от времени подачи этого второго стимула: всякий раз будет одна и та же фаза, как будто между двумя стимулами не прошло никакого времени, то есть как если бы первый стимул по величине равнялся сумме двух. Получив первую дозу, циркадианная система куколки сразу замирает и далее продолжает «скушать» в ожидании новой порции света.

Таким образом, полученная в опыте поверхность подстройки фазы похожа на чудесную снежную гору с бесконечным спуском-серпантином, по которому хочется мчаться на лыжах, делая виток за витком по спирали вокруг сингулярности. Если взглянуть на эту гору сверху, можно нарисовать ее топографическую карту. Эта карта представлена на рисунке на с. 111 (внизу) для трех последовательных циклов старой фазы; новая фаза изображена в цвете.

Топографическая карта фаз не только показывает точное местоположение сингулярности, ее ежедневное повторение, но, кроме того, еще и выявляет непредвиденное сжатие, смещение всей картины вниз (при движении слева направо, то есть в сторону малых величин стимула). Это означает, что позже, после перехода от постоянного белого света в темноту, тот же эффект достигается при более короткой экспозиции, при меньшей величине светового стимула. Иными словами, чем дольше насекомое остается в темноте, тем чувствительнее к свету становятся его часы. В течение двух-трех дней достигается двенадцатикратная темновая адаптация: если сразу после переноса куколок с непрерывного яркого света в темноту световые импульсы воспринимаются слабо, то после двух дней пребывания в темноте чувствительность часов возрастает настолько, что непрерывного освещения, даже более тусклого, чем лунный свет, уже достаточно, чтобы остановить их ход. За последнее время полу-



Вверху. Поверхность подстройки фазы для дрозофилы. Показаны три цикла старой фазы (по горизонтали) и два цикла новой фазы (по вертикали). Каждый цвет соответствует определенной высоте участка поверхности.

Внизу. Та же поверхность, вид сверху (топографическая карта новых фаз). Если в кристаллах времени на с. 95, 96, 106 и 107 длительность светового импульса линейно возрастала вдоль оси стимулов, то здесь она меняется экспоненциально от 1 до 100 секунд, дабы рисунок остался компактным, несмотря на двенадцатикратное изменение чувствительности куколок к свету на протяжении первых трех суток пребывания в темноте. Поскольку внизу цветного поля длительность стимула еще не нулевая, окраска его нижнего края не совсем совпадает с окраской шкалы.

чены другие подтверждения такой своеобразной асимметрии кристалла времени, хотя причина неизвестна. Может быть, это следствие постепенного восстановления пигмента, разрушенного за время долгого пребывания на ярком свету; или дело в медленном ослаблении циркадианных часов — ведь чем меньше амплитуда колебаний, тем легче их нарушить; а возможно, имеют место обе причины. Для одних биологических видов собрано больше данных в пользу первого объяснения, для других — в пользу второго; механизмы могут быть различными.



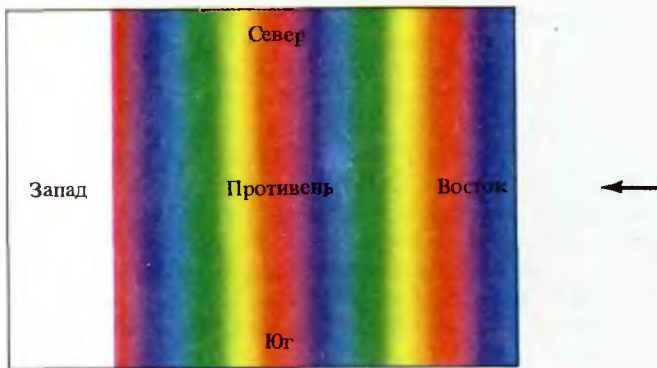


Ступени винтовой лестницы торчат во все стороны вокруг «сингулярности». Края каждой ступеньки — изолиния на контурной карте высот.

Эксперимент «коловорот»

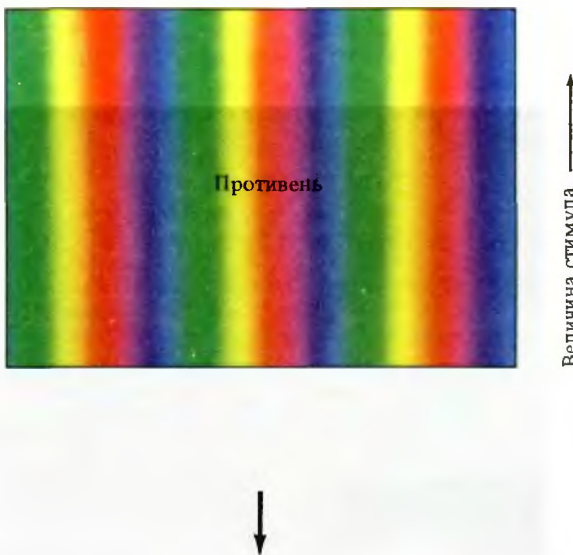
Если рассматривать единичную ячейку поверхности подстройки фазы как винтовую лестницу, то сингулярности будет соответствовать вертикальная ось, к которой сходятся все ступеньки. Топографическая карта винтовой лестницы похожа на вид земного шара с большой высоты над Северным полюсом, к которому сходятся все временные зоны, образуя сингулярность. Однако временная зона новой фазы, в которую попадают часы, отражает лишь мгновенное показание часов, стрелки которых продолжают идти по кругу. Таким же образом топографическая карта фаз отражает состояние циркадианных часов лишь в один определенный момент времени, спустя некоторое целое число циклов после стимула. В следующее мгновение фаза уже изменится. Иными словами, место на карте с одинаковыми фазами подобно гребню бегущей по кругу волны, коловороту. Эта движущаяся область неизменного времени, как бы спица вертящегося колеса, называется *изохроной*. В первых экспериментах по выявлению сингулярности вычислялись именно такие изохроны и регистрировалось их движение. В то время данные собирались по частям, в сотнях отдельных экспериментов. Идеальная схема опыта такова.

На большом противне равномерном слое насыпаны куколки плодовых мушек. Постоянное яркое освещение нужно для того, чтобы остановить их циркадианные часы (см. рис. на следующей странице). Создающий тень светонепроницаемый экран, медленно движущийся с востока на запад, запускает циркадианные часы последовательно во всех новых вертикальных рядах куколок. Если ночь будет наползать на противень в течение трех суток, то в направлении с востока на запад установится градиент фаз, охватывающий три полных цикла. Теперь, в темноте, внутри каждой куколки тикают циркадианные часы. Далее экран быстро движется вниз (с севера на юг), скажем, в течение двух минут. Но в тот момент, когда край экрана достигает южного края противня и все куколки оказываются на свету, он вдруг едет обратно на север, и все ку-



Установление градиента старой фазы

Установление градиента величины стимула



Эксперимент «коловорот». Тень, движущаяся в направлении, указанном стрелкой, устанавливает на поверхности, покрытой множеством циркадианных часов, градиент фаз в направлении с востока на запад (справа налево). Получившийся в результате градиент изображен в виде цветов радуги. Далее градиент величины стимула в направлении с юга на север устанавливается путем смещения тени вниз (в направлении стрелки) и затем возвращения ее на место. Ожидается картина, аналогичная нижней части рисунка на с. 111. Чтобы увидеть результат, пролистайте, пожалуйста, все страницы книги, с последней до первой, сосредоточив внимание на правом нижнем углу — перед вами мультфильм. Цветной узор вращается по часовой стрелке вокруг сингулярности. Уязвимая фаза наступает через 7 часов после наступления темноты, а следующая — на 31 часу темноты. В этом мультфильме ожила левая часть нижнего рисунка на с. 111. Рисунки построены на компьютере по результатам наблюдения за вылуплением нескольких сотен тысяч дрозофил.

колки вскоре снова оказываются в темноте. Таким образом, в направлении с юга на север установился градиент длительности (величины) светового стимула. Каждый ряд куколок получил свою дозу света: те, что на севере, были на свету дольше всех, а те, что на юге, — света почти не видели. Таким образом, на одном поле мы собрали полный набор всевозможных стимулов. Результаты подстройки фаз хорошо видны: это бегущая волна вылуплений, показывающая, какие куколки в данный момент проходят через нулевую фазу. Если разложить в ряд много топографичес-



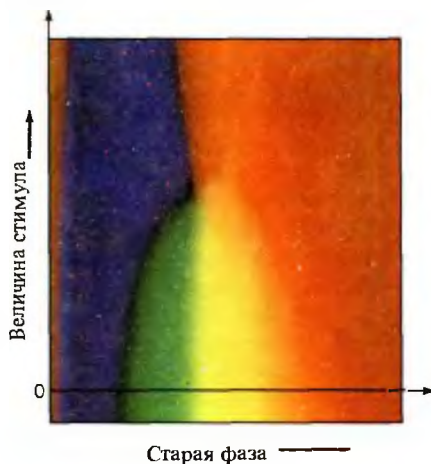
ких карт, соответствующих последовательным моментам времени, то изохрона вылупления (красный сектор), будто спица колеса, будет вращаться вокруг некой оси — получится коловорот, в центре которого, в этой особой точке, вылупление будет происходить непрерывно, когда угодно или вообще никогда — отчего эксперимент и назвали «коловорот».

В этом самом первом эксперименте мы использовали плодовую мушку, хотя позже аналогичные опыты проводились с другими биологическими объектами — насекомыми [7], растениями [8] и даже одноклеточными организмами [9], — на которых были получены такие же результаты. За пределами узкой области циркадианных ритмов кристаллы времени и фазовые сингулярности исследовались таким же способом для колебательной биохимической реакции — гликолитического цикла [10], для полчасового ритма транспорта воды в проростках овса [11], для ритма сердцебиений пиявки [12] и кошки [13] и даже для деятельности кошачьего дыхательного центра [14], что может прояснить причины внезапной смерти младенцев.

Всякий эксперимент «коловорот» позволяет сделать один основной вывод: все изохроны закономерным образом сходятся в одну-единственную точку. Это явление порой не учитывается при моделировании механизма часов. Однако, привлекая внимание к такой парадоксальной точке, эксперимент все же оставляет неразрешенной скрытую в ней неоднозначность. Что означает исчезновение биологического ритма? Останавливаются ли часы просто в некоторой точке своего цикла или они попадают в новую область, равно удаленную от всех возможных точек — состояний нормального цикла? Действительно ли все множество микроскопических осцилляторов организма дружно замирает или они только утрачивают взаимную синхронность и каждый из них продолжает колебания, но начиная со случайной фазы?

УЯЗВИМАЯ ФАЗА В ЦИКЛЕ БИЕНИЯ СЕРДЦА

Электрические механизмы ритмоводителей в нервной системе и сердечной мышце изучены достаточно хорошо, чтобы можно было предсказать четную и нечетную подстройку, а также сингулярность при действии таких стимулов, которые в норме контролируют работу ритмоводителей [15]. Этот теоретический прогноз был подвергнут проверке в лаборатории: в одних случаях он подтвердился, в других — нет (возмож-



В цвете представлена новая фаза, вычисленная из уравнений, которые описывают электрофизиологическую модель водителя ритма сердца. Красный цвет соответствует нулевой фазе — моменту систолы (сокращения) в цикле с периодом около секунды.

но, он не срабатывает там, где мембранные процессы протекают слишком резко, скачкообразно). Сингулярный стимул — короткий электрический импульс, приложенный к узлу водителя ритма сердца — способен надолго остановить его. Но чаще водитель ритма пропускает один удар и выдает очередной импульс в непредсказуемой фазе. На рисунке показана зависимость новой фазы цикла работы сердца от старой фазы и величины возбуждающего электрического стимула, приложенного к водителю ритма [16]. Вся масса миокарда, сокращения которого в норме контролируются электрическими импульсами, идущими от ритмоводителя, тоже должна быть подвержена длительной аритмии в виде бегущих по кругу волн возбуждения — в случае действия электрического стимула нужной величины, не больше и не меньше, приложенного в определенном узком (менее 0,1 секунды) интервале сердечного цикла [17]. Этот уязвимый период эмпирически известен давно, с открытия в 1914 году искусственно вызываемой фибрилляции. Однако лишь недавно было установлено, что разрушительный стимул должен к тому же укладываться в определенных пределах величины и что вызванная аритмия на самом деле представляет собой зеркально-симметричные, противоположно закрученные вращающиеся волны возбуждения, как и предсказывает теория сингулярности фазы [18]. Быть может, это простое совпадение? Не известно.





КОЛЛЕКТИВНАЯ РИТМИЧНОСТЬ В СООБЩЕСТВЕ ЧАСОВ

Он сунулся в часы посмотреть, не пойдут ли они, — так, из пустого упрямства, надеясь на отказ. Лудильщики и сапожники да несколько чародеев, оказавшихся под рукой, пытались запустить часы при помощи инструментов и заклинаний, трясли и бранили их, но так и не добились ни жужжания, ни тиканья. Часы оставались мертвы.

Джеймс Тербер «Чертova дюжина часов»

Представьте, что в часовой мастерской на стене висят сотни механических часов, и все они должны бить в полдень. Если их устанавливали недостаточно точно, то некоторые начнут бить еще утром, около полудня какофония достигнет крещендо, а последние удары раздадутся уже во второй половине дня. Незрячий наблюдатель, стоя на улице, не сможет различать бой отдельных часов — он скажет, что часовая мастерская выдает плавный циркадианный ритм шума. А если он к тому же окажется любителем статистики, то сможет описать свои наблюдения гладкой синусоидой, вычислить ее амплитуду, время максимума и минимума.

Допустим, что орда злоумышленников совершила налет на мастерскую и быстро развесила грузы на стрелках часов, как это делали мы с вами в главе 3. Теперь каждые часы будут подстроены в зависимости от значения старой фазы. На другой день наш уличный наблюдатель заметит изменение фазы и амплитуды коллективного ритма шума, доносящегося из часовой мастерской. Для теоретика не составит труда предложить уравнения, описывающие новую фазу и амплитуду как функции величины грузов и исходного распределения старых фаз на момент начала возмущения. Чего можно ожидать в таком случае? Вы помните, что каждые отдельно взятые простые часы обладают нечетной КПФ, не способны на четную подстройку и лишены сингулярностей. Но тогда ответ может вас удивить: оказывается, новая фаза коллективного ритма зависит от его старой фазы и величины стимула точно так, как было в уже знакомых вам кристаллах времени. Причина этого, если не вдаваться в подробности, состоит в том, что коллективный ритм в отличие от ритма отдельных часов имеет амплитуду, зависящую от взаимной синхронности всех часов. Стимул существенно влияет не только на фазу, но и на степень синхронности. При хорошей синхронности коллективная амплитуда высока и фаза у коллективного ритма вполне определенная. В случае слабой синхронности амплитуда мала и фаза неоднозначна. Оказывается, кристалл времени для популяции часов представляет собой винтовую поверхность, закрученную вокруг сингулярности.



Цветки растения каланхоэ открываются и закрываются спонтанно, каждый в соответствии со своим собственным автономным циркадианным ритмом. Но ритм каждого цветка, должно быть, представляет собой суммарное проявление деятельности множества клеточных часов.

Таким образом, не следует верить экспериментам с подстройкой фазы до тех пор, пока не будет установлено, что наблюдаемый ритм порождается единственными часами или хотя бы группой наверняка синхронных часов. Если это не доказано, то кристаллы времени и сингулярности мало что говорят о природе отдельных часов. Работа отдельных часов остается незаметной, если им позволяют анонимно участвовать в деятельности целой часовой мастерской.

Что означает исчезновение ритма после сингулярного стимула, скажем, для многочисленной популяции плодовых мушек? Останавливаются ли персональные часы каждой особи? Или, может быть, часы у дрозофил продолжают идти нормально, просто величина подстройки после воздействия стимула оказалась у каждой особи своя, случайная, и популяция в целом утратила синхронность? Может ли биолог выяснить это, видя лишь коллективный ритм популяции? Как заметил Шерлок Холмс, «...этот вопрос озадачил многих экспертов. И почему? Да потому, что до сих пор не было надежного теста. Теперь у нас есть тест Шерлока Холмса, впредь не будет никаких проблем».

Действительно, есть тест, позволяющий сделать однозначный выбор между двумя вариантами. В ответ на второй стимул популяция должна вернуться к четкому ритму, который, однако, будет выглядеть по-разному в предполагаемых вариантах.

Рассмотрим сначала такой предельный случай, когда у каждой отдельной мушки в популяции часы действительно выключаются. Такое могло бы произойти, если бы все часы к началу действия стимула были абсолютно синхронны, если бы стимул на всех них оказал одинаковое воздействие и к тому же если бы время и величина стимула были правильно подобраны, да еще если бы каждые индивидуальные часы имели состояние устойчивого равновесия, как маятниковые часы на следующей странице. Это трудно выполнимое условие, и все же каковы его последствия? Все часы разом остановились в одинаковом состоянии. Поэтому, когда через некоторое время второй стимул разом подтолкнет их достаточно энергично, чтобы они пошли, — они пойдут в ногу. Ритм популяции, представляющий собой сумму отдельных, одинаковых по фазе нормальных ритмов, будет выглядеть нормально и иметь определенную характерную фазу, зависящую от величины пускового стимула, а не от времени его подачи. Это — верный признак первого варианта.

Теперь разберем другой крайний случай (имея в виду, что истина лежит где-то посередине). Допустим, что циркадианные часы не могут оставаться в покое, если только их не подавляют совершенно невыносимые условия окружающей среды. Тогда отсутствие ритма в темноте означает просто-напросто, что у каждой особи в популяции часы подстроены случайным образом, независимо от других членов популяции. Такое объяснение временных зон и их наблюдаемого слияния при сингулярном стимуле справедливо тогда, когда сингулярность представляет собой неустойчивое равновесие: колебания немедленно возобновляются, но со случайной фазой. В окрестности любого слияния временных зон можно ожидать совершенно случайный результат подстройки, поскольку здесь новая фаза исключительно чутко зависит от малейших изменений времени и силы стимула или соответственно от каждой индивидуальной старой фазы, если стимул действует на целую популяцию.

Если это — правильное объяснение коллективной аритмии, то легко предвидеть результат последующего стимула. Каждые индивидуальные, нормально идущие часы будут подстроены и попадут из своей временной зоны в некую новую в соответствии с обычной КПФ для данной разновидности стимула. Новый ритм популяции получается путем усреднения этих по-разному подстроенных ритмов. Он окажется размазанным из-за разброса новых фаз. Результат усреднения индивидуальных ритмов можно вычислить математи-

О МАЯТНИКАХ И ЧАСАХ С КУКУШКОЙ

Маятник, висящий под часами с кукушкой, сам является часами, но с гораздо более коротким периодом, обычно около секунды. Если маятник слегка подтолкнуть, немного уменьшив или увеличив его момент инерции движения, то сразу изменится его амплитуда и произойдет подстройка фазы. Сильным толчком можно сдвинуть фазу на четверть секунды вперед или назад, более осторожное воздействие даст меньший



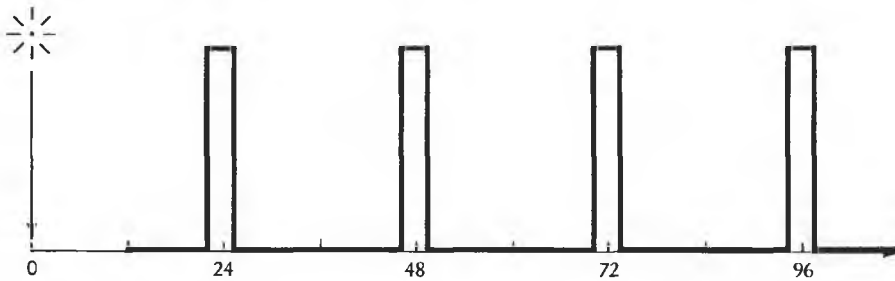
Часовой механизм поддерживает колебания маятника до тех пор, пока в нужный момент гиря маятника не получит достаточно сильного толчка и не остановится в нижней точке — в положении устойчивого равновесия.

эффект. В любом случае новая фаза этого колебания с периодом порядка одной секунды зависит от старой фазы на момент толчка и от его силы. Оказывается, характер этой зависимости исключительно похож на результат эксперимента «коловорот», проведенного с биологическими часами. В частности, не составляет труда продемонстрировать сингулярность фазы — как однажды показал мне Дэвид Пейдарфар, когда мы были в доме его отца. Толкните маятник в нижней точке траектории-дуги, когда его скорость максимальна, — но только не слишком сильно, а ровно настолько, чтобы погасить его момент. Маятник остановится вертикально в устойчивом положении. Легкий ветерок не раскачает его, а вот достаточно сильный удар — вполне, после чего он быстро выйдет на свою стандартную амплитуду колебаний [1].

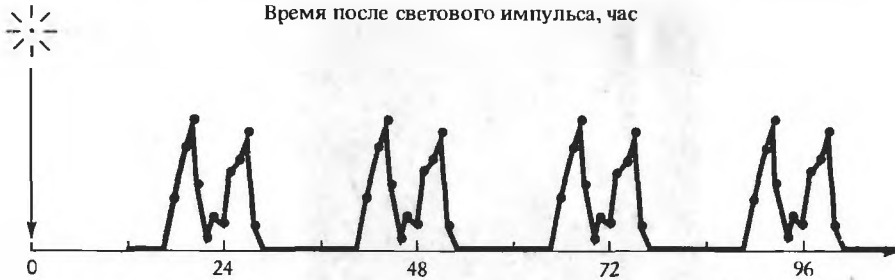
чески или измерить экспериментально, смешав в кучу куколок дрозофил, выращенных в каждой из 24 разных временных зон, и получив таким образом аритмичную популяцию, состоящую из ритмичных насекомых. В обоих случаях получится одинаковый результат, и такой ритм — характерный признак второго крайнего варианта.

Ну а на самом деле, где между этими крайностями оказывается настоящая популяция? В случае плодовой мушки *Drosophila pseudoobscura* результат в целом соответствует первому варианту: после сингулярного стимула часы отдельных особей почти останавливаются. Похоже ли это сингулярное состояние на какое-либо обычное состояние насекомого? Да. Оно напоминает аритмичное состояние молодой личинки до того, как она впервые встречается с

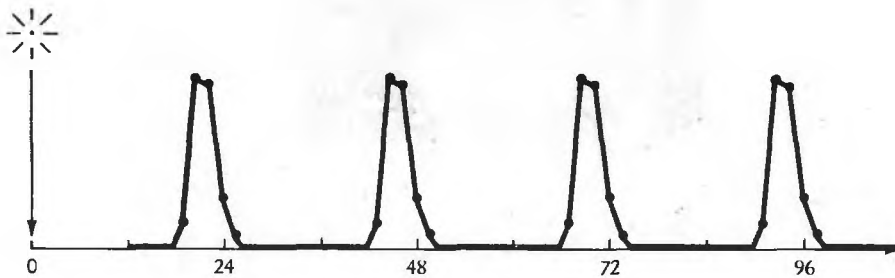




Время после светового импульса, час



Время после светового импульса, час



Время после светового импульса, час

Вверху. Если в аритмичной популяции каждая куколка находится в состоянии устойчивого равновесия, а затем короткий импульс света запустит все часы разом, то ожидается вот такое распределение времени прибытия куколок в фазу нуля.

В середине. Предположим, что фазы куколок равномерно рассеяны по всему нормальному циркадианному циклу. Световой импульс приводит к нормальной подстройке их фаз, вычисляемой по соответствующей КПФ. Показан результат эксперимента, в котором подопытная популяция приготовлена путем смешения нескольких популяций, каждая из которых синхронна, но со своей собственной фазой.

Внизу. Результаты эксперимента с популяцией куколок, ставшей аритмичной после воздействия сингулярного стимула, явно отличаются от второго варианта и скорее похожи на первый.

изменением температуры или каким-либо другим сигналом, от которого сможет далее периодически отсчитывать время (см. главу 5). Применение такого теста к куколкам, выращенным с самого начала в полной темноте, дает практически тот же результат. Посылая дрозофил «за пределы времени», мы, видимо, возвращаем их часы в прошлое, к истокам происхождения [2].

Существует другой, более прямой способ проверки этих двух взаимоисключающих вариантов: регистрировать показания индивидуальных часов до и после действия сингулярного стимула. Оказывается, для такого эксперимента дрозофила не годится, но зато вполне подходят некоторые другие насекомые.

Когда спят комары?

Если вам сообщат о ком-то удивительную новость, вы, наверное, будете гадать, удалось ли вам действительно проникнуть в суть человеческой природы или это пустые сплетни. Поэтому вы воздержитесь от суждения, пока не услышите мнения других людей по этому поводу. Биолог-экспериментатор из всех сил старается ускорить этот процесс, спешит выяснить, справедливо ли открытое явление для иных, родственных форм жизни. В нашем случае можно поставить эксперименты, чтобы получить ответы на вопросы: какие биологические виды обладают четной подстройкой циркадианных часов? Как выглядят их кристаллы времени? Что происходит после того, как их часы загнаны в сингулярность?

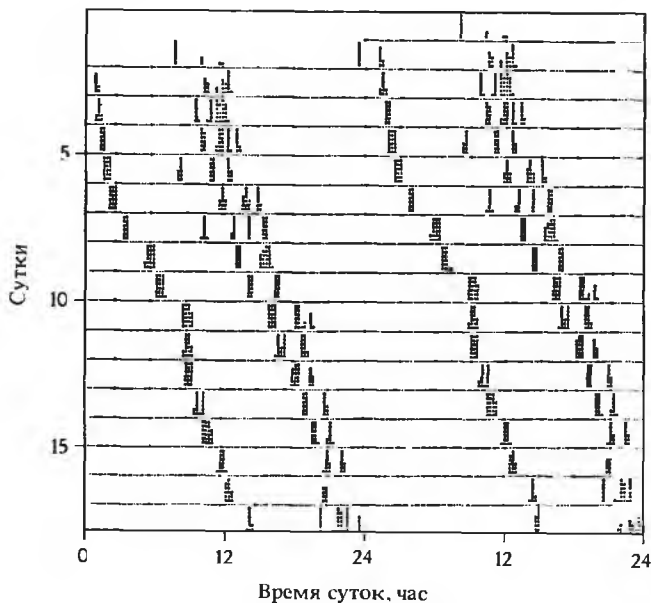
Естественно, сперва были обследованы близкородственные виды плодовых мушек. Мутантная линия дрозофил, обладающих часами с коротким, 19-часовым периодом, дала почти такой же результат [3]. Впрочем, это было все равно, что обследовать сестер-близнецов. Эрик Питерсон, в то время — аспирант в Англии, придумал более плодотворный вариант опыта: взять такое насекомое, у которого можно проследить циркадианный ритм цикл за циклом — и все это у одной особи. Таким путем ему удалось проверить выводы, впервые полученные лишь опосредованно, из наблюдений за целой популяцией биологических часов [4].

Питерсон установил сотрудничество с одним из наших извечных врагов — комаром. Выбранный им комар (*Culex pipiens quinquefasciatus*), как мы видели в главе 3, активен на рассвете и на закате, а в остальное время суток пребывает в покое. В условиях «изоляции от времени» такой профиль активности сохраняется: ежедневно наблюдаются по два пика, отстоящие примерно на 12 часов. Электронные приборы регистрируют это ритмичное чередование сна и бодрствования у комара, сидящего в маленькой камере-одиночке. Собрав большое число таких камер и пробуя в каждой из них в то или иное время стимул определенной величины, Питерсону удалось осуществить последовательные шаги по схеме «ловушка для сингулярности». Оказалось, что у комара кристалл времени выглядит совсем как у дрозофилы.

Для того чтобы достигнуть сингулярности у комара, требуется около часа рассеянного дневного света, приуроченного к полуночи (по комариным часам). Если каждого комара содержать в одиночном заключении, в изоляции от времени, то после особого сингулярного воздействия некоторые из них — примерно каждый пятый — ведут себя очень странно. На протяжении нескольких недель наблюдаются частые вспышки активности: каждые 1—2 часа, будто комары спят лишь урывками. На смену регулярному чередованию активности и покоя в суточном цикле приходит длительная непрерывная бессонница. Здесь, как и в случае с дрозофилой, второй световой импульс, приложенный в любое время, возобновляет прерванный ход циркадианных часов комара, причем с наперед предсказуемой фазой.

Иные особи спонтанно восстанавливают утраченную ритмичность уже через несколько дней, как будто после трансмеридианного перелета, однако их новые фазы имеют очень широкий разброс. Примерно половина комаров спустя день или около того вновь ритмичны, и опять с непредсказуемым сдвигом фазы. Означает ли это, что популяция комаров *Culex* неоднородна и в ней встречаются индивидуумы как с первым, так и со вторым крайним типом поведения? Возможно. А может быть, это говорит лишь о том, что особи немного различались своими старыми фазами



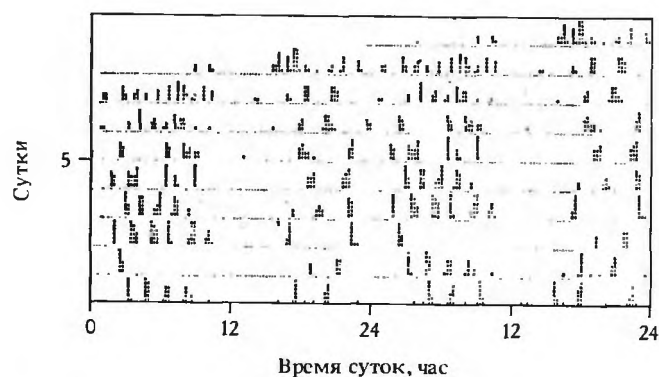
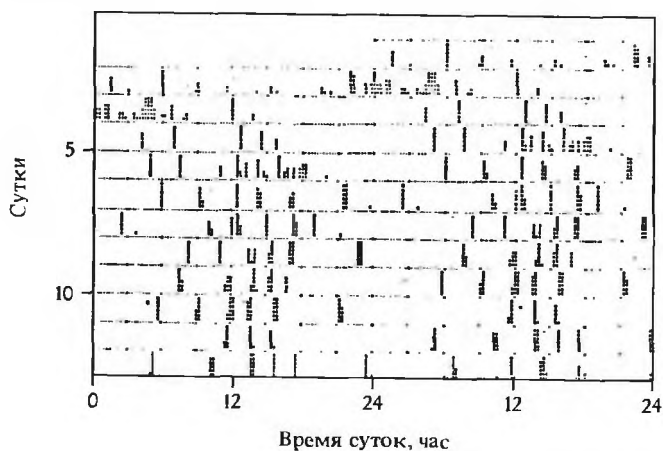


Двойной растр циркадианного ритма двигательной активности одного комара, находящегося в условиях изоляции от времени. В каждом примерно 25-часовом цикле по два пика активности. У других комаров период может быть ближе к 24 часам или даже еще короче.

часов или ориентацией относительно источника света, так что для одних световой импульс оказался более сингулярным, чем для других? Несколько озадачивает тот факт, что даже у потомков одной пары дрозофил, происходящих из высокоинбредной лабораторной линии, — потомков, выращенных в одной пробирке, у которых регистрация ритмов производится одновременно, в одном возрасте, при совершенно одинаковых внешних условиях, — все-таки наблюдаются большие различия суточных ритмов активности: даже периоды их свободнотекущих ритмов обнаруживают изменчивость в пределах от 23 до 25 часов. Доньше никто не знает, можно ли этими различиями объяснить разные типы сингулярной аритмии, или особи, кроме того, действительно различаются по скорости восстановления ритмичности после одинакового воздействия.

Образно говоря, индивидуальным часам можно дать такой толчок, что они придут в равновесие. Это несложно проделать с маятником или с малышом на качелях. Если качели находятся в движении, то всякий толчок приведет к подстройке фазы их ритма. Но лишь один правильный толчок нужной силы точно в нижней точке вызовет их остановку. Устойчиво ли такое равновесие? Это зависит от темперамента малыша. Если он очень шустрый, то может вновь раскачать качели прежде, чем вы заметите их остановку. Поначалу возможен экспоненциальный рост амплитуды. Скорость ее увеличения будет зависеть от того, насколько энергично раскачивают качели, а также в некоторой степени от начальных условий, то есть от того, насколько исходный толчок приблизил качели к совершенному покою. В любом случае фаза нового ритма никак не будет связана с фазой прошлого ритма. Биологические часы подчиняются тем же топологическим принципам подстройки фазы, однако их механизмы, видимо, столь же различны, как и темпераменты малышей.

Когда-нибудь в рамках исследований бессонницы, вызванной трансмери-



Два разных комара, «страдающие бессонницей» в результате действия сингулярного стимула.

дианными перелетами, в порядке эксперимента люди возьмутся систематически сдвигать фазу собственных биологических часов, находясь в условиях «изоляции от времени». Такой эксперимент в 1977 году начали Ч. Сайслер и Э. Вайцман в Нью-Йорке [5]. Однако прежде, чем был дан первый импульс света, испытуемый потряс наблюдателей невиданно длинными интервалами сна и бодрствования (мы говорили об этом в главе 2), и дальнейшее исследование пошло уже в другом направлении. Такой эксперимент по-прежнему актуален. Что, если часы человека, как и животных, обладают сингулярностью? Это предсказывают многие математические модели. Вопрос лишь в том, какой именно стимул нужен для достижения сингулярности. Интересно, как будет чувствовать себя человек после такого критического воздействия вечного сигнала времени? Может быть, он на многие недели попадет в плен вечной сонливости? Или, наоборот, с необычным подъемом примется за работу, освободившись от власти сна? Ответ, возможно, будет получен еще до выхода этой книги.

Популяции клеточных часов

Помнится, в 1967 г. однажды ночью я не мог сомкнуть глаз в ожидании исхода эксперимента, проходившего в темном подвале лаборатории. Произойдет ли нарушение развития насекомых в первом испытании сингулярного стимула? К моему великому разочарованию, результаты ежечасных подсчетов числа вылупившихся дрозофил показали, что все обстоит благополучно, насекомые пребывают в добром здравии. Между тем многие биологи полагали, что циркадианная ритмичность играет жизненно важную организующую роль в преобразовании тканей насекомого из личиночных в имагинальные. Здесь же полное уничтожение циркадианного ритма оказалось безвредным.

Но, в самом деле, удалось ли нам уничтожить циркадианный ритм? Отдельные плодовые мушки действительно более не обнаруживают ритмичности. Однако, даже если каждая мушка (куколка) в целом не подчиняется каким-то одним часам, остается вопрос о синхронности внутри нее многих часов. Ясно, что циркадианная ритмичность не была подавлена какими-то неблагоприятными условиями окружающей среды: температура и освещение оставались такими же, как в контроле, где мушки по-прежнему вылуплялись ежедневными дискретными пиками. Нет, скорее это был новый, необычный режим работы вполне нормальных, исправных часов при тех же внешних условиях, которые в ином случае не препятствовали регулярным циркадианным колебаниям. Из того факта, что дрозофила или комар после сингулярного стимула перестает различать время суток, можно сделать лишь один вывод: биохимические или электрофизиологические ритмы отдельных клеток, образующих ритмоведущий центр, не складываются в единый коллективный ритм. При этом организм в целом все же может представлять собой популяцию клеточных часов, множество колебаний, утративших взаимную согласованность. Можно ли исключить такое объяснение сингулярного состояния?

Вообще говоря, несогласованность среди клеточных часов — дело обычное. В тканях вашего тела большинство клеток функционируют вразнобой; по крайней мере, делятся они не одновременно. В отличие от таких долгоживущих клеток, как нейроны мозга, многие другие типы клеток постоянно отмирают и нуждаются в замене, обычно за счет популяции стволовых клеток. К таким непрерывно обновляющимся клеткам относятся, например, эпителиальные клетки поверхности языка и роговицы глаза. Их деление происходит преимущественно по утрам, но не строго приурочено к этому времени — митозы встречаются в любой час суток. Как отмечалось в главе 2, эта склонность клеток к синхронности позволяет существенно повышать эффективность лечебного действия химических препаратов путем тщательного подбора времени введения лекарств. Если бы клеточные популяции были более синхронными, терапевтический эффект мог быть большим, но, к сожалению, их циркадианные ритмы лишь частично согласованы. Что, если вообще на клеточном уровне циркадианные ритмы несколько рассогласованы? Если световой стимул настигает разные клетки в разных старых фазах, результаты подстройки фазы будут разными. Близкий к сингулярному стимул посылает часы в совершенно разные новые фазы, даже если старые фазы этих часов почти совпадали. Такой стимул, попавший точно «в яблочко», нарушит согласованность и разбросает фазы даже в почти синхронной популяции клеточных часов; причем условия для такого разброса особенно благоприятны в популяциях, уже немного несинхронных. Поэтому логично поставить вопрос: в какой мере наблюдаемая у животных аритмия обусловлена действительным затуханием предполагаемого ритма в каждой клетке, а в какой мере она просто отражает потерю синхронности между многими клеточными часами? Чтобы разобраться

в этом, нужно регистрировать циркадианные ритмы одновременно во многих отдельных клетках организма, «выбитого из колеи времени» действием сингулярного стимула.

Начиная с середины семидесятых годов стало ясно, какие именно ткани животных представляют в этом смысле наибольший интерес: у насекомых — это определенные участки мозга, у некоторых птиц — шишковидная железа (тоже часть мозга), а у млекопитающих (включая приматов и, вероятно, человека) — две симметричные грозди нервных клеток, которые называются «супрахиазмные ядра гипоталамуса», то есть лежащие как раз над хиазмой — перекрестом двух зрительных нервов, ведущих от глаз с противоположных сторон мозга (см. главу 3, раздел «Часы в мозге»). Быть может, в недалеком будущем вопрос о циркадианной аритмии, а стало быть, о сущности поддержания циркадианной ритмичности можно будет решить путем прямого наблюдения клеточных ритмов. Но на сегодня есть лишь косвенный ответ, полученный в рассмотренных выше экспериментах с популяциями куколок.

Данные экспериментов с дрозофилой и комаром не противоречат ни одной из двух гипотез. Возможно, отдельная особь обладает единственными, «жестко» синхронными часами, амплитуда колебаний которых может быть изменена и под влиянием сингулярного стимула обращается в нуль. Либо часы отдельной особи могут представлять собой сообщество большего числа маленьких независимых «часиков», фазы которых под влиянием сингулярного стимула рассеиваются в полном беспорядке, так что суммарный ритм размывается. Не исключено, что оба объяснения в определенной мере справедливы, но их соотношение до сих пор экспериментально не изучено. Возможно, нам удастся продвинуться в этом вопросе, обратившись к другому организму.

Сонные движения у растений

Ответ на вопрос о десинхронизации клеток впервые дал маленький красный цветок каланхоэ Блоссфельда (*Kalanchoë blossfeldiana*). Исторически именно у растений впервые были обнаружены врожденные внутренние циркадианные ритмы. Этим первенцем оказалась мимоза, листья которой регулярно расправляются и поникают. Такое явление, известное еще со времен Александра Македонского, большинство людей доньше считали прямым следствием чередования света и темноты. И это действительно так, но лишь покуда есть такое чередование. Уже в начале XVIII века французский астроном Жан Жак де Мэран открыл врожденную ритмичность у растения, просто-напросто поместив его в постоянную темноту: листья продолжали раскрываться и складываться, подчиняясь почти такому же распорядку, как прежде. Несколькими десятилетиями позже Анри-Луи Дюамель из Монсо повторил опыт, но более тщательно — он содержал растения в винном погребе, при постоянной температуре воздуха. Спустя сто лет Огюстен Пирам Декандоль в Женеве еще раз повторил эти эксперименты и обнаружил к тому же, что период врожденного ритма может значительно отличаться от 24 часов: в условиях постоянного тусклого освещения он составляет от 22 до 22,5 часа, что полностью исключает, казалось бы, правдоподобное объяснение продолжающейся в постоянных условиях ритмичности действием какого-то скрытого, неизвестного 24-часового сигнала. Еще через полвека Чарлз Дарвин написал целую книгу «Способность к движению у растений», где поставил на обсуждение вопрос, могли ли внутренние часы появиться в результате предложенной им теории эволюции путем естественного отбора. Это было



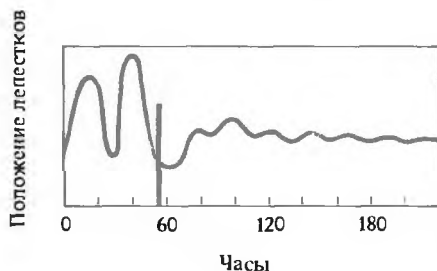


Красный цветок каланхоэ Блоссфельда, даже если его поместить в небольшой сосуд с подслащенной водой и оставить в «изоляции от времени», продолжает открываться и закрываться в циркадианном ритме.

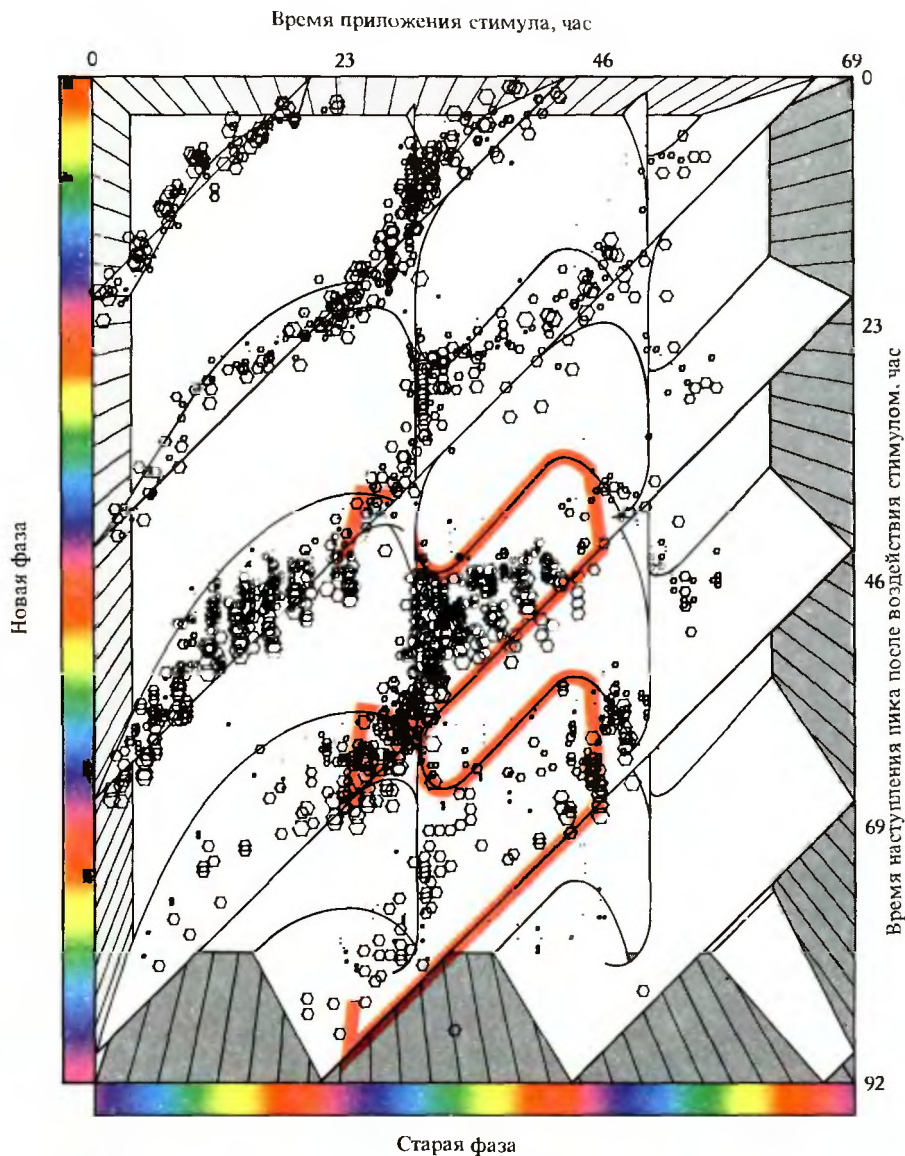
сравнительно недавно, всего лишь в прошлом веке, и вопрос Дарвина остается донныне открытым, поскольку в большинстве случаев приспособительное значение именно врожденной ритмичности совершенно непонятно.

Цветки у каланхоэ, как и у многих других растений, каждый день раскрываются и закрываются. Этот ритм поддерживается, даже если цветок сорвать и поместить в маленькую пробирку, наполненную сладкой водой. В постоянной темноте — а точнее, в нейтральном для цветка зеленом свете (напомню, для дрозофилы нейтральным был желтый или красный свет) — ритм возвращается к своему врожденному периоду около 23 часов. Растение «не видит» зеленого света в отличие от экспериментатора, что очень удобно, так как избавляет от необходимости работать на ощупь. Однако яркий красный свет вызывает у цветка подстройку фазы так же, как у организмов с часами в мозге. Вольфганг Энгельман в Тюбингене (ФРГ) вместе со своими коллегами Андерсом Джонсоном и Х. Г. Карлссоном, прибывшими из Швеции, повторили на растении эксперименты, ранее проведенные с дрозофилой: они получили кристалл времени для каланхоэ [6]. Подобно мушкам, цветки после однократной засветки нужной длительности, сделанной как раз в нужный момент, становятся аритмичными. Этот момент уязвимости повторяется каждые 23 часа, во время субъективной полуночи, когда лепестки цветка плотно сомкнуты. После сингулярного воздействия цветок более уже не открывается. Как и в случае с куколками дрозофилы, даже спустя неделю не видно никаких признаков спонтанного восстановления ритмичности цветка.

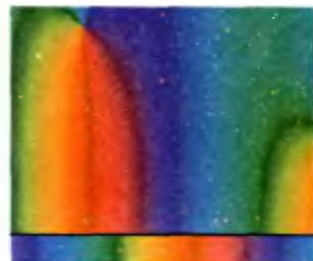
Как проявляется аритмия каланхоэ на уровне отдельных клеток? Эксперимент позволяет дать ответ на этот вопрос. Предположим (А), аритмичный цветок состоит из клеток, каждая из которых поддерживает нормальную ритмичность, но их фазы рассеяны случайным образом. Разумеется, это вполне возможно. Многие эксперименты с различными растениями показали, что врожденные циркадианные ритмы поддерживаются независимо в разных органах растения, быть может, даже в отдельных клетках. Поэтому растение представляет собой не единственные часы, а скорее целую популяцию часов, причем каждые из них в нормальных условиях синхронизируются обычным циклом



Исчезновение (затухание) ритма движения лепестков цветка каланхоэ после воздействия сингулярным стимулом: 120 секунд красного света во время субъективной полуночи.



Кристалл времени для часов цветка каланхоэ, подвергаемого действию импульсов красного света. Длительность воздействия меняется от нуля (на переднем плане) до 3 часов. Красная спиральная линия проходит по границам двух единичных ячеек. Экспериментальные точки (шестиугольники) получены путем наблюдения за ритмом движения лепестков (регистрировалось изменение тени, падающей от лепестка на фотозаэлемент).



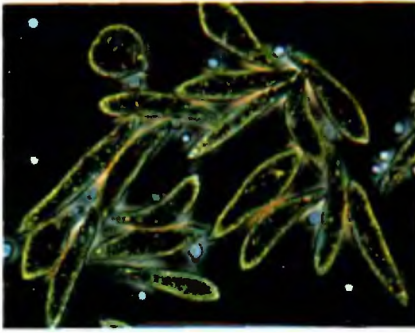
чередования света и темноты. Предположим далее, что после сингулярного стимула каждый цветок превращается в асинхронную популяцию часов. Тогда слабый импульс света, не способный сколько-нибудь значительно сдвинуть фазу, не сможет в достаточной степени восстановить синхронность этого множества часов, чтобы они в свою очередь возобновили циркадианный контроль движения лепестков.

Ну а теперь предположим (Б), что клетки цветка вообще не совершают колебаний, а застыли в некоем неустойчивом состоянии равновесия. Тогда даже совсем слабый толчок сможет вывести их из этого равновесия. Если в результате толчка возобновится нормальный ритм, его фаза должна быть предсказуемой. Энгельман со своими сотрудниками проделали такой эксперимент. Достаточно короткий импульс красного света (примерно в четверть длительности сингулярного стимула) у цветка с нормальным ритмом лишь слегка подстраивает фазы клеточных часов, поэтому следует ожидать, что он окажется не в состоянии сколько-нибудь существенно восстановить синхронность в популяции часов с нормальными ритмами, но случайными фазами. Однако оказалось, что он все же возвращает утраченную ритмичность цветкам, ранее подвергавшимся действию сингулярного стимула. Это противоречит гипотезе А и подтверждает гипотезу Б. Очевидно, аритмия целого цветка обусловлена аритмией составляющих его клеток. Для дальнейшего подтверждения этого косвенного вывода Энгельман измерял в лепестках диаметры отдельных клеток. В нормальных условиях размеры клеток меняются на протяжении суток вследствие волн тургорного давления, обеспечивающего движение лепестков. После сингулярного стимула размеры клеток оказались практически одинаковыми, что также противоречит гипотезе всего лишь десинхронизации клеточных часов.

Разумеется, этот вывод нуждается в дальнейшем подтверждении. Тем не менее он заслуживает большого уважения как первая и до сих пор, должно быть, единственная серьезная попытка дать экспериментальный ответ на самые главные, кардинальные вопросы физиологии биологических часов: поддерживают ли клетки, входящие в состав ткани, свои ритмы, как правило, независимо друг от друга? Можно ли, не разрушая клетку, выключить ее циркадианный механизм одним коротким ударом, таким, что, будучи чуть сильнее или слабее либо нанесенный в иное время, он не даст особого эффекта?

Одноклеточные часы

На второй вопрос может дать ответ другой организм — свободно плавающая одноклеточная водоросль эвглена (*Euglena*). Скорость беспорядочного передвижения у нее максимальна днем и снижается ночью, когда клетки оседают на дно. Клеточное деление происходит преимущественно ночью. В течение нескольких дней клетка зреет, а когда наконец достигнет готовности разделиться, медлит и ждет своего часа, определенного окна во времени, которое каждый раз открывается в очередном цикле циркадианных часов. Даже если эвглена освещена круглосуточно, она все равно делится только в узком интервале времени, повторяющемся примерно через 24 часа. В этих же условиях она сохраняет и ритм подвижности. В темноте одиночный импульс света вызывает у эвглены, как и у большинства других организмов, подстройку фазы внутренних циркадианных часов. Яркий свет дает четный тип зависимости новой фазы от старой, тогда как пренебрежимо слабое воздействие вызывает нечетную подстройку (вполне естественно, поскольку новая фаза = старая фаза). Более того, одиночный импульс некоторой промежуточной критической величины



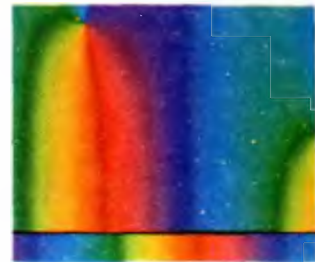
Сингулярность фазы биологических часов пробовали искать лишь у двух одноклеточных организмов (*Gonyaulax* и *Euglena*); нашли у обоих. Эвглена подвижна, как животное, но содержит хлорофилл для фотосинтеза, как растение. Она размножается путем деления клетки надвое, причем время этого события задают внутренние циркадианные часы.

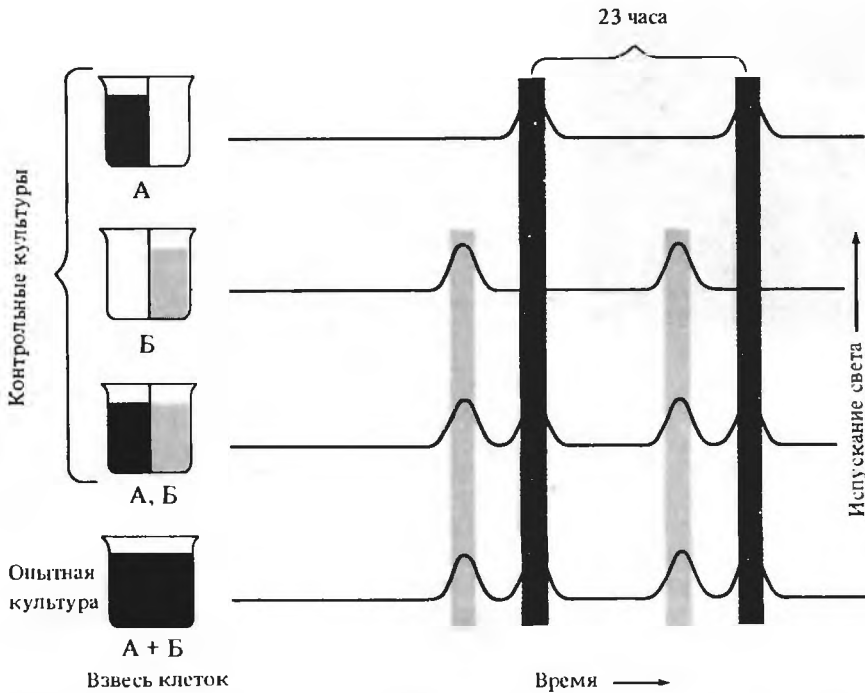
начисто уничтожает ритм, если и только если он приходится на уязвимую фазу вблизи конца обычного интервала клеточных делений. После такого стимула клеточная популяция продолжает умножаться, но уже совершенно гладко, экспоненциально (а не ступенчато, как прежде), без обычного циркадианного чередования разрешенных и запретных для деления интервалов [7].

В чем причина: выключаются ли циркадианные часы в каждой отдельной клетке или каждая клетка по-своему реагирует на этот уникальный стимул и в результате в популяции получается случайное распределение фаз ритмов? Это можно выяснить, обратив внимание на вертикальное распределение клеток в толще воды. Если циркадианные часы продолжают идти, но со случайными фазами, то самый верхний слой должен быть обогащен клетками, у которых часы в данный момент находятся в фазе «усиленного плавания». Если отделить этот верхний слой, то изолированная культура клеток проявляет ритм подвижности и клеточных делений с заранее предсказуемой фазой. Напротив, если все часы остановлены, то на любой глубине клетки будут в среднем одинаковыми, а выделенная культура — аритмичной. Ответ, возможно, будет получен еще до опубликования этой книги.

Другой вероятный кандидат для решения этого вопроса — тоже одноклеточная водоросль *Gonyaulax*. Ее жизненные функции — фотосинтез, клеточное деление, биолюминесценция — строго разграничены во времени и приходятся на разные часы, как будто клетка работает в три смены [8]. В норме эти функции в популяции осуществляются синхронно, но не потому, что клетки общаются между собой и договариваются идти в ногу, а просто благодаря тому, что ежеутренне солнечные лучи, пронизывающие прохладную голубизну вод, подстраивают часы каждой клетки. Эти ритмы можно наблюдать у отдельной клетки, но, поскольку вся популяция в сосуде с морской водой сохраняет синхронность, в эксперимент обычно берут пробирку, содержащую около 50 000 клеток.

Фрэнк Салзмен с сотрудниками из Гарвардского университета впервые задался вопросом: способны ли клетки *Gonyaulax* к взаимной синхронизации в условиях изоляции от внешних сигналов времени [9]? В одном сосуде смешивали культуры клеток, взятые из разных временных зон. В каждый эксперимент брали пробирки, в которых плавали крошечные, светящиеся голубым светом «часики», установленные по разному поясному времени: одна пробирка — по Бостону, другая — по Денверу, третья — по Гавайям и еще одна — по Токио (сдвинутые соответственно на 2,6 и 12 часов относительно бостонского времени). Культуры клеток смешивали в различных пропорциях и помещали в постоянную темноту, где регистриро-





Две культуры клеток *Gonyaulax* (А) и (Б) взяты из разных временных зон. В сосуде (А, Б) одновременно независимо регистрируется свечение каждой культуры: оно неотличимо от суммы свечений (А) и (Б). В сосуде (А+Б) культуры смешаны с целью выяснить, останутся ли их ритмы свечения независимыми или же они достигнут некоего компромисса. На протяжении первых четырех дней эксперимента результаты в смеси (А+Б) не отличаются сколько-нибудь достоверно от контроля (А, Б). В первом приближении клетки независимы. При более длительном наблюдении удастся обнаружить слабое взаимодействие, медленную взаимную синхронизацию.

вали свечение водорослей. Интересно, к какому компромиссу приходят клетки в таких смешанных суспензиях? Ответ удивительный: ни к какому! Каждая из этих двух находящихся в смеси популяций сохраняет собственный ритм, как будто одна пребывает в отдельной пробирке на Гавайских островах, а другая — в Токио.

Этот результат, полученный в 1982 году, оказался настолько неожиданным, что спустя три года вдохновил на повторный эксперимент Дж. Вудланда (Вуди) Гастингса с соавторами в Гарвардской лаборатории [10]. На сей раз культуры, находящиеся в почти противоположных фазах, смешивали в отношении примерно 2:1 и наблюдали после этого ритмы свечения не 3—4 дня, а на неделю дольше. На протяжении нескольких первых дней результат был прежним, но на второй неделе этого марафонского наблюдения два пика свечения в смешанной культуре постепенно слились в один: меньшая субпопуляция приспособилась к распорядку дня большинства. Однако в том случае, если культуральную среду обновляли каждые два дня, двум культурам в смеси не удавалось достигнуть синхронности. Очевидно, их взаимодействие осуществлялось химическим путем, через морскую воду.

Что происходит в «бульоне», кишащем *Gonyaulax*, если поместить пробирку в темной комнате бостонской лаборатории, где никогда не показывается солнце? Если клетки не захвачены суточными циклами окружающей среды,

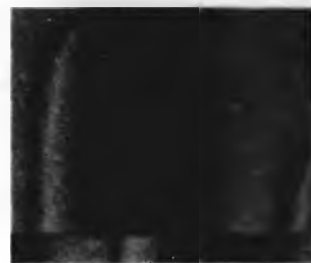
они не захватывают и часы друг друга, но достаточно ли им общения между собой, чтобы сохранять частичную синхронность популяции? Клетки, «подкармливаемые» тусклым светом, едва достаточным для поддержания жизнедеятельности, испускают голубое свечение периодически, в виде обособленных пиков. Вновь наведем их через неделю: пик свечения по-прежнему повторяется ежедневно, но уже со сдвигом на 7 часов по отношению к расписанию дня в лаборатории. Дело в том, что период ритма свечения составляет не 24 часа, а 22 часа и 52 ± 2 минуты, стало быть, он ежедневно уходит вперед относительно астрономического времени на 68 минут [11]. Так что здесь нет ошибки: клетки не подчиняются какому-то скрытому внешнему влиянию (скажем, просачивающемуся наружному свету, вибрациям от движения уличного транспорта или бог весть чему еще). Нет, они действительно следуют ритму своего внутреннего барабанщика, причем довольно точно. Однако с течением времени взаимная синхронность клеток как будто немного утрачивается.

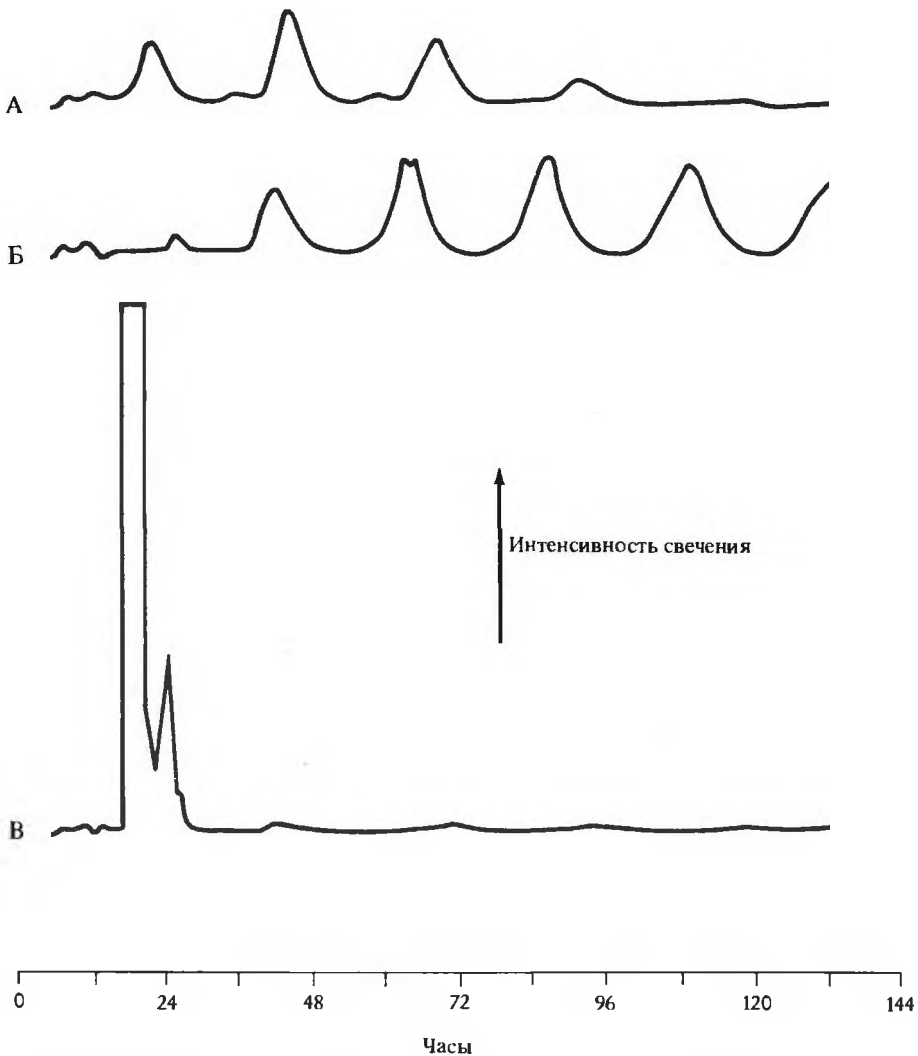
Что значит «немного»? « ± 2 минуты» относится к середине суточного пика биолюминесценции. Не забывайте, что мы имеем дело с коллективным свечением десятков тысяч независимых клеток. Можно предположить, что через несколько циклов их фазы существенно разбегутся, а суточный пик свечения станет шире. Действительно, уже через неделю пик свечения ощутимо расширяется. Дейвид Ньюс в бытность свою аспирантом Гарвардского университета измерил это расширение и вычислил, что периоды клеток различаются менее чем на 4% (разброс от 20 минут до 1 часа при среднем периоде 23 часа — в зависимости от того, считать этот разброс систематическим или случайным) [12]. Не исключено, что благодаря некоторой взаимной синхронизации у клеток в популяции проявляется бо́льшая четкость коллективного ритма, чем было бы возможно при отсутствии всякого взаимодействия между ними, хотя они тем не менее постепенно утрачивают синхронность.

До сих пор остается загадкой, зачем им такая точность. Средний период у *Gonyaulax* на час короче зимних суток, у дрозофилы равен суткам, а у нас с вами — на час длиннее. В условиях, когда внешняя среда обеспечивает захватывание циркадианных ритмов, особая точность собственного врожденного периода представляется излишней роскошью. В природе солнечный свет безошибочно настраивает клетки в унисон с «главными часами» — вращением планеты. На протяжении миллионов лет эволюции должны были время от времени появляться мутанты с периодом, отклоняющимся от нормы на лишние полчаса. Где же они, эти мутанты? Быть может, они потому не проявляются, что окружающие клетки химическим путем захватили их и подчинили своему ритму? Каковы бы ни были причины и механизмы столь замечательной точности, именно тесная согласованность ритмов отдельных клеток делает *Gonyaulax* удобным объектом для изучения подстройки фазы под действием химических стимулов.

Кристалл времени для *Gonyaulax*

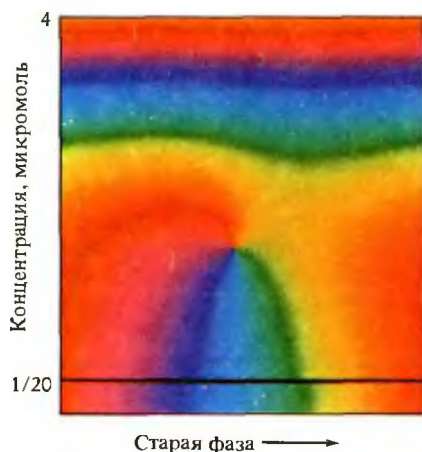
Поскольку *Gonyaulax* — одноклеточный организм, ее физиология практически не отличается от биохимии. Благодаря пионерским работам Вуди Гастингса из Гарварда и Беатрис Суини из Калифорнийского университета в Санта-Барбаре эта водоросль стала излюбленным объектом для изучения биохимического механизма часов. Исследования главным образом сводились к возмущению нормального хода часов. На клетки действовали каким-нибудь препаратом, важным для обмена веществ, и смотрели, будет ли его





Ритм свечения *Gonyaulax*: А — невозмущенный контроль; Б — после любого стимула, кроме сингулярного, происходит просто подстройка фазы ритма; В — после сингулярного стимула свечение сперва резко усиливается (регистрирующий прибор «зашкаливает»), а затем падает и далее остается ниже характерного среднесуточного уровня.

молекулы взаимодействовать с механизмом часов. Самый надежный путь оценки последствий кратковременного взаимодействия — наблюдать подстройку фазы. *Gonyaulax* обнаруживает четный тип подстройки в ответ на различные воздействия, подавляющие обмен веществ, — из них наиболее изучены ингибиторы синтеза белка, поскольку именно этот биохимический процесс, по всей видимости, участвует в работе часового механизма. Бриджит Уолз и «Бизи» Суини из Санта-Барбары обнаружили у *Gonyaulax* четную подстройку и решили, что сингулярность логически неизбежна. Уолтер Тейлор с сотрудниками [14] из биологических лабораторий в Гарварде для поиска син-



Поверхность подстройки фазы для *Gonyaulax*. В качестве стимула применяли часовые импульсы анизомидина в разных концентрациях, при разных фазах циркадианного цикла. Цвет изображает новую фазу. Шкала концентраций логарифмическая, начинается она с $1/20$ моля, а не с нуля (вот из-за чего раскраска нижнего края рисунка не совсем совпадает с цветной шкалой) [15].

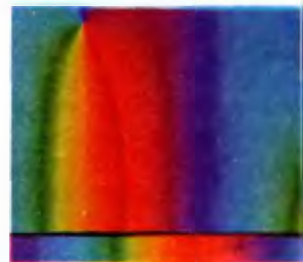
гулярности использовали анизомидин, ингибитор белкового синтеза; при этом они действовали по схеме, испытанной на дрозофиле.

Сингулярность была обнаружена при определенной критической дозе препарата, в уязвимой фазе — как обычно, вблизи субъективной полуночи. Карта временных зон для *Gonyaulax* показана в цвете на следующей странице. В районе сингулярности трудно было измерять фазу из-за непредсказуемости, а порой и нерегулярности ритма. Иногда наблюдалось полное сглаживание ритма после сингулярного стимула — столь выраженного эффекта прежде не удавалось получить ни для каких других циркадианных часов.

Что означает этот результат: беспорядочное рассеяние клеток по всем временным зонам или выключение часов в каждой клетке? На клеточном уровне ответа до сих пор нет, хотя есть убедительные косвенные аргументы. В тех пробирках, где культуры полностью утратили ритмичность, после разрушительного сингулярного стимула наблюдалась неожиданная вспышка свечения, после чего оно изо дня в день оставалось на уровне фона, который в норме регистрируется в промежутках между суточными пиками. Таким образом, коллективные пики не были просто размазаны вследствие рассеяния клеток по всем временным зонам — они действительно исчезли. Клеточные часы испытывали не подстройку фаз — они были остановлены в точке равновесия, подобно маятнику в вертикальном положении.

Амплитуда

До сих пор мы исходили из предположения десятилетней давности, что сингулярность фазы может не иметь никакого отношения к механизму циркадианной ритмичности, а быть всего лишь следствием суммирования ритмов с разными случайными фазами в клеточной популяции. Возможно, это и справедливо в отношении нейро-гуморальных часов высших позвоночных, но результаты экспериментов с насекомыми и растениями явно опровергают его. А это значит, что сингулярная аритмия обусловлена искажением «силы», «энергичности», или амплитуды колебаний, циркадианных часов. Следовательно, амплитуда часов так же, как и фаза, поддается подстройке. Тогда возникает вопрос: как долго она остается подстроена-



ной, измененной? И здесь можно сформулировать противоположные, взаимоисключающие ответы.

Допустим, что после почти сингулярного стимула амплитуда надолго остается подавленной. Тогда сингулярную аритмию можно приписать тому обстоятельству, что циркадианные часы помимо фазы имеют еще амплитуду, которая тоже может быть подстроена, а под действием сингулярного стимула даже обратиться в устойчивый нуль: то есть часы в каждой клетке выключаются. На языке модели «дети на качелях» это означает, что все качели работали совершенно синхронно, все получили по одинаковому толчку, который полностью погасил поступательное движение в самой нижней точке дуги-траектории, после чего все они остались неподвижными в ожидании следующего толчка.

С другой стороны, предположим, что амплитуда часов стабильна только вдоль некоего стандартного цикла, а будучи угнетена сингулярным стимулом, моментально восстанавливается. Тогда наблюдаемую длительную аритмию можно объяснить рассеянием фаз разных часов, каждые из которых после сингулярного стимула, подавившего амплитуду до нуля и сделавшего фазу неопределенной, быстро возвращаются к исходным нормальным колебаниям, но со случайными фазами. Факт немедленного восстановления нормальной ритмичности с непредсказуемой фазой может указывать на существование одних-единственных часов либо на очень сильное взаимодействие между часами, не дающее их фазам разбежаться. На языке модели «дети на качелях» каждый малыш — непоседа, и сразу после остановки он тут же принимается вновь раскачивать качели, быть может, поглядывая на своих соседей и стараясь попасть с ними в такт. Фаза новых колебаний будет существенно зависеть от фазы остаточных ничтожных колебаний близ равновесия на момент начала раскачивания.

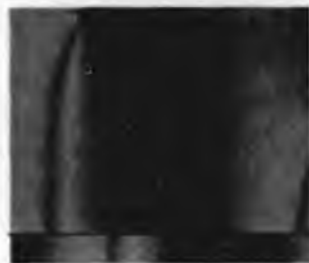
Вероятно, часто могут встречаться промежуточные случаи, когда сразу после сингулярного стимула аритмию обуславливает одинаково низкая амплитуда во всех часах; последующая аритмия, или дальнейшее восстановление коллективного ритма с непредсказуемой фазой, является следствием постепенного восстановления в каждом часе нормальной амплитуды либо независимо, либо при некотором взаимодействии. То есть малыши на качелях медленно раскачиваются и, возможно, не обращают внимания друг на друга.

Одно следствие изменчивости амплитуды было рассмотрено в главе 2. Характер периодического контроля дискретных событий (таких, как появление перископа на поверхности, деление клетки, выплывание насекомого) при некоторой критической амплитуде контролирующего ритма резко, качественно меняется: от плавной модуляции времени наступления события к дискретному разграничению всего времени на разрешенные и запретные для данного события зоны.

Другое следствие измененной амплитуды состоит в том, что подстраивающий стимул искажает последующую кривую подстройки фазы (КПФ). Реакция на стимул должна зависеть от амплитуды часов. В самом крайнем случае, при нулевой амплитуде, реакция на стимул должна быть одинаковой независимо от времени воздействия, так что КПФ должна быть совершенно плоской, и так оно и бывает на самом деле. Вообще говоря, результат действия второго стимула зависит не только от фазы, получившейся после первого стимула, но и от получившейся амплитуды. Воспроизводимость этого эффекта была экспериментально показана во всех подробностях на плодовой мушке [16], но для других организмов вопрос все еще остается открытым. Этот вопрос важен для понимания механизма захватывания ритма — из-за чего, собственно, и возник

первоначальный интерес к подстройке фазы. Во всех наиболее удачных экспериментах по изучению захватывания предполагалось, что к моменту прихода очередного стимула от предыдущего остается лишь один эффект — измененная фаза. Это справедливо в лабораторных условиях, для искусственных стимулов — достаточно кратковременных, слишком малых или слишком больших. Но в промежуточных случаях в естественных условиях это, скорее всего, не так.

Было бы очень важно определить эту промежуточную область для естественных стимулов, захватывающих циркадианные ритмы в нашей повседневной жизни. Например, возможно, настанет день, когда путешественник, готовясь к трансмеридианному перелету с востока на запад, заглянет к врачу и получит пузырек с надписью: «Сан-Франциско — Пекин: принять одну таблетку в Калифорнии в полдень накануне отлета и одну — в Китае в полдень по прибытии». Космонавты, работающие на орбитальной станции, тоже, наверное, были бы не прочь поскорее приспособиться к местному времени своего родного города, прежде чем Космический Челнок доставит их туда на каникулы, а в конце отпуска им надо будет снова настроиться на рабочий распорядок дня орбитальной станции. Вероятно, для этого потребуются несколько коротких последовательных стимулов, возможно, путем приема фармакологических препаратов или пребывания на ярком свете. Чтобы прописать оптимальную дозировку, надо знать текущую фазу и амплитуду циркадианного ритма.





СИНГУЛЯРНОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ЧАСОВ

Лет тридцать назад было много разговоров о том, что геолог якобы должен только наблюдать, а не теоретизировать. Помню, тогда кто-то сказал, что в таком случае можно просто забраться в яму со щербнем и заняться подсчетом камушков и описанием их цвета. Странно, как можно не понимать, что любое наблюдение будет полезно лишь в том случае, если оно подтверждает или опровергает какую-то точку зрения.

Чарлз Дарвин (из книги Ирвинга Стоуна «Происхождение»)

Мерцающие скопления одноклеточных водорослей *Gonyaulax* — не единственные известные популяции самодовлеющих и поразительно точных циркадианных часов. Популяции дрозофил в состоянии поддерживать такую же синхронность: куколки различаются между собой лишь в пределах 1% от своего среднего (за 10 суток) периода [1]. Различные ткани растений, грибов, моллюсков, насекомых, ракообразных и млекопитающих (грызунов) способны поддерживать циркадианные ритмы в культуральной среде, изолированные от всех известных сигналов времени [2]. До сих пор неясно, в какой мере в таких тканях взаимодействуют между собой циркадианные часы отдельных клеток и как это сказывается на коллективной временной организации. В условиях изоляции от времени в разных частях и органах растения наблюдаются циркадианные ритмы дыхания, положения листьев и лепестков. Однако при постоянных внешних условиях по истечении многих циклов эти части растения постепенно утрачивают согласованность. Например, движения лепестков становятся все более асинхронными. Если в начале эксперимента цветок открывался и закрывался, то в конце получается полный беспорядок — не потому, что лепестки перестали двигаться в суточном ритме, а просто потому, что теперь они это делают вразнобой [3].

Похоже, клетки зеленых растений совершенно не способны захватывать (синхронизировать) ритмы друг друга — возможно, потому, что в естественных условиях их взаимная синхронность всегда гарантирована: ее обеспечивает великий маятник — Солнце. Но клетки гриба или крысы не нуждаются в прямых солнечных лучах. В лаборатории они проводят месяцы и даже годы в полной темноте. Как поддерживается их синхронность? Несомненно, что по крайней мере некоторые клетки остаются взаимно синхронизированными: это доказывают, например, результаты опыта Рихтера с обезьяной, ритм сна-бодрствования которой сохраняется в лаборатории на протяжении нескольких лет совершенно независимо от суточного распорядка окружающего мира. Очевидно, ее часы, представляющие собой пару двусторонне-симметричных супрахиазмных ядер, а может быть, даже отдельные клетки в



Желтое тело слизевика *Physarum polycephalum* — содержит множество ядер, которые по мере роста организма ритмично, синхронно делятся. Химические механизмы, контролирующие фазу деления этих ядер, обнаруживают разрывы и сингулярности.

них, поддерживают взаимную синхронность между левой и правой половинами своего «механизма». Супрахиазмные ядра контролируют ритмическую секрецию шишковидной железой гормона мелатонина. Путем ритмического введения мелатонина можно обеспечить захватывание циркадианных часов. Следовательно, контролируя секрецию мелатонина, часы в клетках мозга могут захватывать друг друга. Самый распространенный способ взаимного захватывания — ритмическое выделение вещества, сдвигающего фазу клеточных часов в зависимости от ритмически меняющейся чувствительности к нему этой клетки. Это подтвердили недавние эксперименты с *Gonyaulax*, хотя обнаружить эффект удалось далеко не сразу.

Другой крайний случай являют биохимические часы в клетках дрожжей, поддерживающие исключительно жесткую взаимосвязь. Но даже в таких «строго дисциплинированных» синхронных популяциях способность поддерживать согласованность перед лицом неурочного сигнала времени оказывается небеспредельной. Никакие биофизические или биохимические ухищрения не помогут обойти одно ограничение, не зависящее от конкретного механизма часов, а именно: топологическую неизбежность существования фазовой сингулярности.

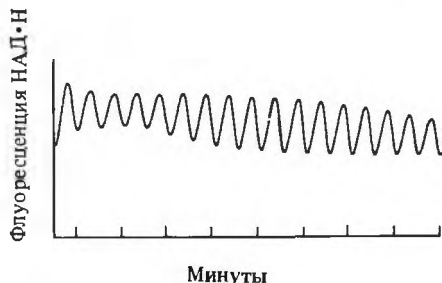
Эта неизбежность сингулярности даже среди взаимно синхронизированных клеток особенно ярко видна на примере ритма энергетического обмена в клетках дрожжей. В этой главе мы будем иметь дело не с циркадианными ритмами, биохимические механизмы которых пока неясны, а напротив — с самыми изученными из всех биохимических часов.

Ритмы энергетического обмена

Не располагая этим несравненным изобретением (микроскопом), древние ... ошибались в своих ... наблюдениях над мельчайшими тварями, коих они легкомысленно принимали за незначительные орехи, плоды небрежности и поспешности Создателя... В этих прелестных крошечных механизмах уместились все совершенства самых крупных животных ... но еще большее чудо — что в таком ничтожном пространстве все они исполняются, не мешая и не стесняя друг друга. Неужественный ум застывает в изумлении пред сим грандиозным чудом Природы, не ведая, что самое удивительное в этих машинах — сокрытая в них математика.

Генри Пауэр «Экспериментальная философия», 1663

На основной стадии производства пива или вина важно не допустить проникновения воздуха в бродильную массу. В присутствии кислорода дрожжи разлагают сахар и вырабатывают уксус, но без кислорода они вынуждены идти гораздо менее эффективным путем, в результате которого получается спирт — это соединение человечество научилось получать еще в доисторические времена. Клетки разлагают сахар, извлекая из этого превращения небольшую выгоду — энергию, запасаемую в виде химической связи, главным образом третьей фосфатной связи аденозинтрифосфата (АТФ), но также и в виде энергетически богатой молекулы никотинамидадениндинуклеотида (НАД·Н). Большая удача, что НАД·Н флуоресцирует в ультрафиолетовом свете — это обстоятельство впервые было использовано в конце пятидесятых—начале шестидесятых годов для наблюдения за динамикой энергетического обмена путем регистрации сине-зеленого свечения. Оказывается, в отсутствие кислорода клетки дрожжей работают ритмично, дважды в минуту активизируя превращение энергии, подобно электрической динамомашине (дающей 50 герц), только в 2000 раз медленнее. Следовательно, клетки дрожжей образуют своего



При недостатке кислорода во взвеси клеток дрожжей наблюдаются 30-секундные колебания флуоресценции НАД·Н.

рода энергетическую станцию: эти крошечные механизмы поддерживают взаимную синхронность, дружно вспыхивая и затухая под лучами ультрафиолетовой лампы.

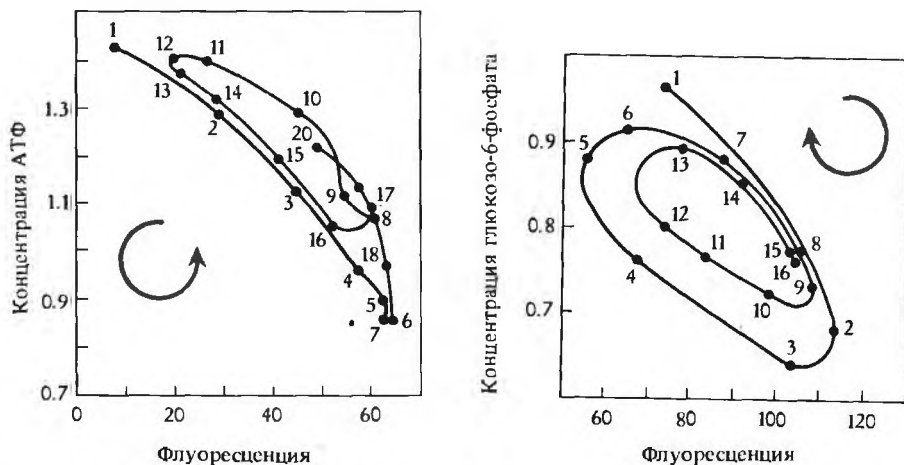
Эффект Пастера

Почему анаэробный распад сахара (спиртовое брожение) не держится на постоянном уровне? Ответ можно получить, решив известные уравнения, которые описывают регуляцию ферментативных химических реакций. Возможен и приближенный, качественный ответ. Гликолиз — путь ферментативного расщепления углеводов с выделением энергии. В клетках, лишенных доступа к кислороду или не имеющих митохондрий — внутриклеточных органоидов, в которых происходит процесс клеточного дыхания и осуществляется цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), — это основной путь получения энергии. К таким клеткам относятся микроорганизмы, делающие простоквашу, квасящие капусту, вызывающие гангрену и портящие пищевые продукты, а также эритроциты, прозрачные клетки роговицы глаза, клетки опухолей и эмбрионов, где плохо развито сосудистое русло. В клетках, использующих кислород, цикл Кребса, сопровождаемый несколькими сопряженными реакциями, обеспечивает «догорание топлива»: он вырабатывает дополнительную энергию — в 18 раз больше АТФ, — окисляя остающиеся после гликолиза углеродные соединения. В целом в процессе гликолиза циклически используется НАД·Н с выделением АТФ. Цикл Кребса и сопровождающие его реакции вырабатывают гораздо больше АТФ и потребляют НАД·Н. Таким образом, в присутствии избыточного кислорода уровень АТФ высок, а уровень НАД·Н низок — в результате нет никаких колебаний. Если кислорода нет или его очень мало, то преобладает гликолиз, и выход АТФ становится ниже, а уровень НАД·Н — выше.

У дрожжей и других клеток, использующих кислород, скорость расщепления сахара в гликолизе контролируется на уровне третьего фермента — фосфофруктокиназы (ФФК), катализирующей перенос второй фосфатной группы на молекулу фруктозы. Если аденозинфосфатный пул клетки (состоящий из моно-, ди- и трифосфатов) содержит в основном относительно бедные энергией аденозинмоно- и дифосфаты (это случается, когда митохондриям для работы не хватает кислорода), активность ФФК возрастает в сто раз. В отсутствие этих бедных энергией фосфатов (если цикл Кребса дополнил их до аденозинтрифосфатов) ФФК полностью отключается. Это отключение под действием кислорода называется эффектом Пастера.

Когда ФФК активна, она использует энергию АТФ, отщепляя от него фосфатную группу и тем самым превращая его в низкоэнергетическую форму, — иными словами,





Для того чтобы измерить концентрации веществ в разные моменты цикла, пробы жидкости быстро замораживают и уже затем подвергают анализу. В данном опыте в каждой пробе измеряли концентрацию НАД·Н (по яркости флуоресценции) и одновременно концентрации АТФ или глюкозо-6-фосфата. Видно, что все показатели колеблются во времени, причем пик НАД·Н примерно на полцикла сдвинут относительно пиков двух других веществ.

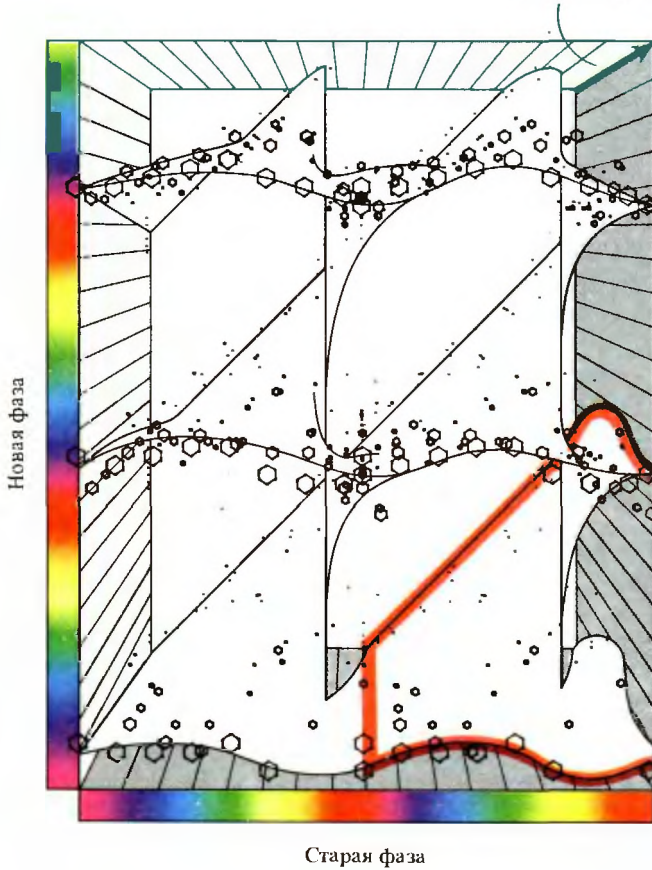
ФФК производит собственных активаторов! И чем активнее ФФК, тем активнее протекает этот процесс. Здесь заложена потенциальная неустойчивость потока энергии. Такая неустойчивость выливается в скачкообразные колебания. Этот цикл показан на рисунке. Помимо НАД·Н, АТФ и глюкозо-6-фосфата многие другие промежуточные продукты расщепления сахара тоже совершают колебания вокруг своего среднего уровня.

Кристаллы времени для энергообмена

Клетки дрожжей представляют собой биохимические часы. Подобно другим биохимическим часам (скажем, клеткам *Gonyaulax*), они реагируют на химические воздействия, затрагивающие их механизм. Непременным результатом таких внешних возмущений оказывается сдвиг фазы. Совместно с Е. Кендаллом-Паем автор изучал последствия минимального импульсного введения кислорода, активирующего клеточные митохондрии, где окисляется часть НАД·Н и образуется некоторое количество АТФ. Нам хотелось выяснить степень общности принципов, установленных в экспериментах с дрозофилой: применимы ли они только к циркадианным ритмам или к более широкому классу биологических часов[4]? Опыт был построен так же, как эксперимент «коловорот». Ритм «включали», освобождая популяцию часов от угнетающего действия кислорода. Начатый таким образом ритм регистрировали при постоянных внешних условиях. В качестве подстраивающего стимула использовали кратковременное введение кислорода в каждой фазе цикла, таким образом изменяя дозу, после чего регистрировали результирующую фазу.

Можно было ожидать четный тип подстройки, поскольку достаточно большая доза кислорода должна сразу выключать колебания, парализуя активность ФФК и удерживая НАД·Н на минимальном уровне, независимо от первоначальной фазы, в которой достигался эффект Пастера. Именно так и оказалось на самом деле. Мы устроили «ловушку для сингулярности». Сингулярность была обнаружена при 8 микрограммах кислорода на грамм «мокрого» веса кле-

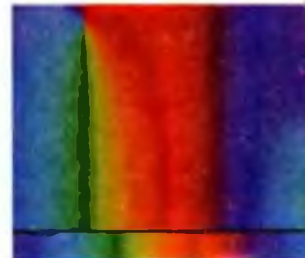
Доза кислорода



В виде кристалла времени представлены результаты влияния отдельных возмущений на колебания гликолиза. Слева направо по оси отложено время, истекшее от предшествующего пика НАД·Н до начала кислородного импульса, в секундах. На горизонтальной оси уместились два полных цикла. По вертикали сверху вниз отложено время от окончания кислородного импульса до последующего пика НАД·Н. Величина импульса меняется от нуля (на заднем плане) до почти полного насыщения (на переднем плане). Красная линия отмечает один виток спирали, место пересечения поверхности с границами единичной ячейки кристалла времени.

ток, вскоре после максимума НАД·Н. Вверху представлен кристалл времени для клеток дрожжей. На переднем плане — самые сильные стимулы и соответственно четный тип подстройки. На заднем плане видна диагональ «новая фаза = старая фаза». Спиральная поверхность подстройки фазы навивается на сингулярную ось, которая выделяет особый стимул на плоскости «доза кислорода / старая фаза». После такого воздействия обмен веществ в суспензии дрожжевых клеток становится неустойчивым: флуктуации малы и нерегулярны.

Таким образом, винтовая поверхность, заключенная в кристалле времени, характерна не только для циркадианных часов дрозофилы, подстраиваемых вспышкой света, не только для циркадианных часов многоклеточных организ-



мов, вообще не только для циркадианных часов — будь то животные, растения или одноклеточные. По всей видимости, сингулярность, огибаемая спиральной поверхностью, является общим свойством биологических ритмоводителей. Аналогичная картина получается даже для ритмов сердцебиения и дыхания (см. с. 114). В случае углеводного обмена такой же результат можно получить не только под влиянием кислорода. Леонард Греллер, аспирант Е. Кендалла-Пая из Пенсильванского университета, в 1977 году наблюдал то же, действуя на дрожжи вместо кислорода уксусным альдегидом. Кендалл-Пай и его студент Джон Олдридж вызывали подстройку ритма ионами кальция и магния: тот же результат, такой же кристалл времени. В этой упрямо повторяющейся спирали есть нечто магическое: она символизирует фундаментальное свойство биологических часов.

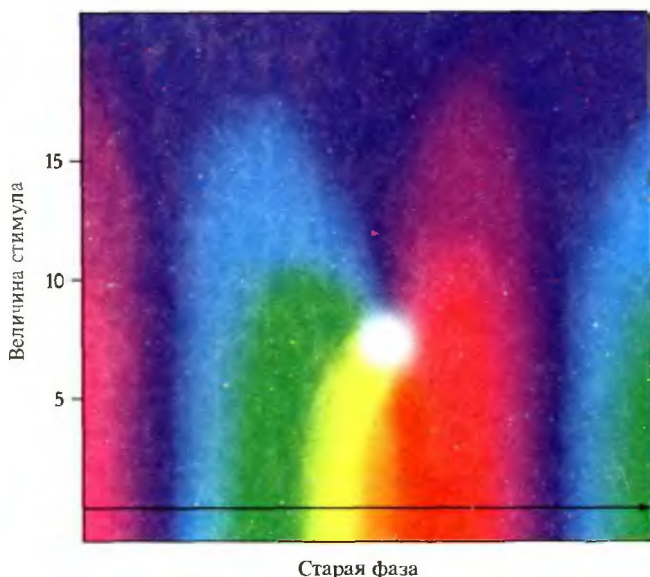
Вращающаяся волна флуоресценции

Карта фаз на соседней странице изображает поверхность подстройки фазы для дрожжей — цвета радуги использованы по знакомой схеме. Как прежде, красный цвет изображает момент максимума ритма, экстраполированный назад во времени, к моменту начала возмущения. Цвета радуги соответствуют временным зонам, в которые клетки дрожжей «заслал» кислородный импульс. Однако, попав в новую временную зону, клетки тем не менее продолжают совершать колебания. И максимум флуоресценции будет посещать временные зоны поочередно, одну за другой, подобно тому как в эксперименте «коловорот» бежала по кругу волна вылуплений дрозофил (глава 5).

В этом комплексном эксперименте, состоящем из многих серий опытов, вращающаяся изохрона не есть настоящая волна в обычном смысле слова, поскольку на самом деле ничто физическое не передается и не распространяется от пробирки к пробирке. Это не более чем зрительная иллюзия, возникающая благодаря особому способу представления результатов в пространстве. Поскольку пик свечения везде повторяется через одинаковые промежутки времени, волна «вращается» с одним и тем же периодом на любом расстоянии от центральной оси. Если в подобном эксперименте с циркадианными часами вставить искусственную «мертвую зону» с погибшими куколками, это несколько не остановит распространение волны. Но клетки дрожжей, расщепляющие сахар, в отличие от куколок дрозофилы активно взаимодействуют и синхронизируют друг друга. Поэтому единая суспензия дрожжевых клеток, организованная в последовательность временных зон, может оказаться подходящей средой для распространения настоящих химических волн.

Компромиссная фаза для связанных часов

Подстройку фазы под влиянием кислородных импульсов удастся оценить благодаря тому, что мы имеем дело с популяциями из тысяч клеток, вспыхивающих и затухающих в унисон. Почему они так дружно держатся? Если две соседние клетки изначально имеют разные фазы, то смогут ли они договориться, чтобы далее шагать в ногу? Этот вопрос можно поставить в виде эксперимента: перемешать две равные популяции, взятые из разных временных зон. Попытка с *Gonyaulax* не увенчалась успехом: поначалу не было достигнуто никакого компромисса, клетки практически полностью игнорировали друг друга. Дрожжи, напротив, повели себя иначе: они тут же синхронизировались. Давайте мысленно проиграем возможные варианты ситуации, когда две популяции (А и Б) после смещения достигают компромисса. Во всяком случае,



Цветная карта поверхности подстройки фазы для клеток дрожжей. Одинаковым цветом обозначены области, соответствующие таким стимулам (доза кислорода и время воздействия), после которых через одинаковое время наступает очередной пик НАД·Н. Сингулярный стимул (белое пятно в центре) — критическая доза кислорода (около 8 микрограммов на один грамм «мокрого» веса клеток) за 5 секунд до пика НАД·Н (последний обозначен красным цветом).

сколько-нибудь приемлемые модели должны отвечать следующим трем условиям.

Условие 1. Если в обеих емкостях исходные фазы почти совпадали, то результирующая компромиссная фаза должна быть практически такой же, как обе исходные (что вполне естественно).

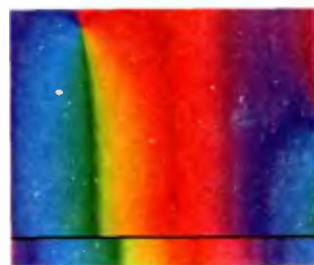
Условие 2. Если исходные фазы различны, но объемы емкостей одинаковы, то безразлично, какую из фаз назвать А, какую — Б: при обмене популяций местами результат не должен измениться.

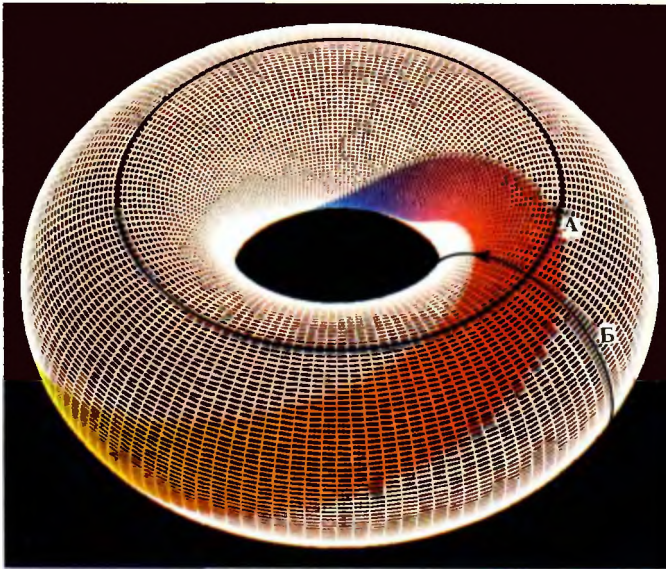
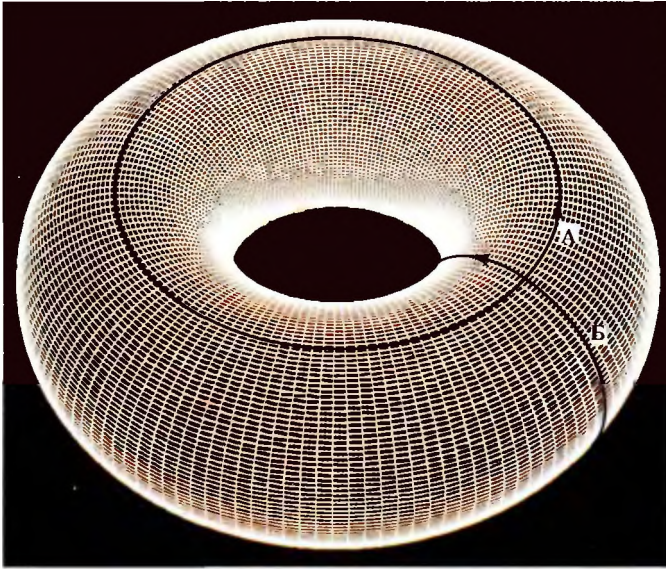
Условие 3. Малое изменение исходной фазы в любой из популяций должно повлечь за собой лишь малое же изменение результирующей компромиссной фазы (в противном случае лабораторный опыт не сможет дать воспроизводимого результата).

Достаточно ли этого, чтобы сделать интересные выводы? Да! Причем вот что любопытно: эти, на первый взгляд невинные, «естественные» требования взаимно противоречивы. Поэтому хотя бы от одного придется отказаться — по крайней мере в некоторых особых ситуациях. И жертвовать надо условием 3, казалось бы, невинным допущением непрерывности. На деле непрерывность нарушается неизбежной сингулярностью фазы. Чтобы разобраться, как и почему это происходит, нам нужно лишь перевести условия на язык геометрических фигур и договориться о том, как их раскрывать.

Геометрия

Требуется изобразить каждое возможное сочетание фаз двух популяций: фазы А и фазы Б. Значения фазы А повто-





Вверху. Все возможные сочетания фаз А и Б можно представить в виде точек на поверхности тора.

Внизу. Результирующую компромиссную фазу В для каждого сочетания (А, Б) можно изобразить цветом на поверхности тора. На диагонали $A=B$ результат известен заранее: согласно правилу 1, $B=A$, поэтому В здесь пробегает всю радугу, один полный цикл.

ряются периодически, поэтому их можно представить в виде кольца. В каждой точке этого кольца перпендикулярно ему должно разместиться кольцо всевозможных фаз Б. Кольцо, опоясанное множеством прикрепленных к нему колец, образует поверхность, именуемую тором. Обратите внимание, что это не тот тор, что встречался нам в главе 3. Тот был поверхностью графика зависимости одной фазы от другой. Здесь же каждая точка на поверхности тора представ-

ляет сочетание двух независимых фаз, от которых будет зависеть третья. Третью фазу мы изобразим цветом.

Каждая точка на торе соответствует одной пробной смеси — сочетанию исходной фазы А (отложенной по горизонтальной кольцевой оси от произвольно выбранного нуля) и независимой от нее начальной фазы Б (точно так же отложенной на «вертикальной» кольцевой оси). В целом тор охватывает абсолютно все возможные сочетания фаз. Для каждой определенной фазы А все возможные фазы Б лежат на соответствующем вертикально расположенном кольце. Для каждой определенной фазы Б все возможные фазы А лежат на соответствующем горизонтальном кольце. Диагональная линия, на которой $A = B$, проходит через точку пересечения осей, делает один оборот в горизонтальной плоскости, при этом проникая в отверстие тора и огибая его один раз в вертикальной плоскости. Разные точки на диагонали соответствуют разным моментам цикла, когда происходит смешивание двух тождественных популяций (что не даст никакого эффекта — ведь ни одна из популяций не заметит изменения). Любая другая параллельная ей диагональ представляет все возможные варианты, в которых А и Б различаются на некоторый постоянный сдвиг фазы.

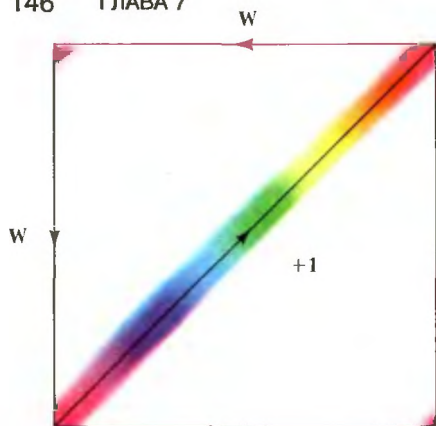
Раскраска

Дабы представить результаты всех возможных сочетаний смешиваемых популяций, раскрасим тор так, чтобы в каждой точке цвет соответствовал компромиссной фазе В. Это легко сделать на диагональном кольце $A = B$, поскольку, согласно условию 1, $B = B = A$. Как обычно, нулевую фазу выделим красным цветом и далее раскрасим кольцо во все цвета радуги. Но как быть с остальной поверхностью тора? Согласно условию 2, слева и справа от диагонали раскраска должна быть симметричной: ведь эксперимент (А, Б) неотличим от (Б, А). Из третьего условия следует, что каждая точка должна быть окрашена, причем соседние точки — близкими цветами. Попробуйте. У вас не получится. Не получается это и у дрожжей.

Не стоит убивать время и переводить краску. Лучше возьмемся за эту проблему с другого конца. Острой бритвой разрежем тор сначала вдоль оси А, затем вдоль оси Б. Разгладим резиновый прямоугольник и положим его на стол. Мысленно проследим за изменением цвета вдоль границы треугольника, показанного на странице 146. Обойдем его против часовой стрелки, начиная восхождение с нижнего угла по диагонали. На ней цвет завершает полный цикл — от красного до красного. Далее, справа налево по горизонтали, на протяжении одного цикла фазы А цвет должен совершить некоторое число полных циклов (оборотов) — обозначим его «W». Вы можете спросить: почему именно целое число? Да потому, что вершины треугольника окрашены одним и тем же цветом — красным. (Помните: каждый край этого квадрата прежде был замкнутым кольцом на поверхности тора.) Шагая по радуге от красного цвета до красного, мы должны пройти точно целое число (включая, возможно, нуль) полных циклов. То же будет и на другой, вертикальной, стороне треугольника: она точно такая же, как горизонтальная, поскольку оси А и Б симметричны. Так что здесь мы минуем столько же (W) цветных циклов.

Сколько же всего мы насчитали циклов? $1 - W - W$. Мы вычитаем W, потому что двигались против часовой стрелки, в направлении уменьшения сначала А, затем Б. В простейшем случае $W=0$, то есть все края треугольника красные, и за время обхода мы поднимемся ровно на один





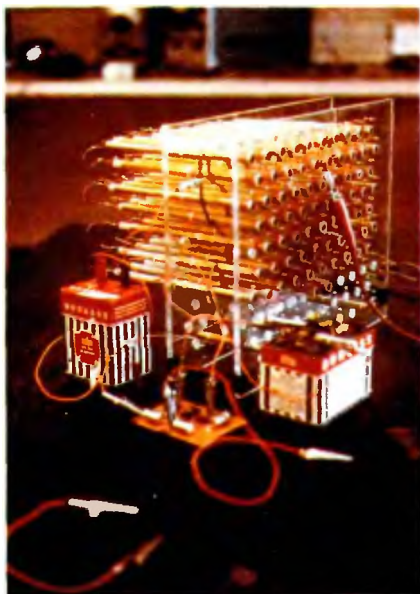
Если тор разрезать дважды и распрямить на плоскости, то получится квадрат, состоящий из симметричной пары треугольников, смыкающихся по диагонали. Результирующая фаза B на диагонали делает один виток ($W=1$), а на любой другой стороне треугольника W — непременно целое число. $W > 0$ означает, что с ростом A и B фаза B тоже растёт.

цикл. Не правда ли, мы подобное уже где-то видели? Это напоминает пропажу дня из бортового журнала Пигафетты. Чтобы довести этот мысленный эксперимент до логического завершения, вообразим, что аккуратный треугольный путь претерпел ничтожное искривление. Поскольку, согласно условию 3, цвета меняются плавно, новый искаженный путь не будет сильно отличаться от старого прямого. И уж во всяком случае, не сможет вдруг приобрести или потерять целый полный цикл цветов. Так что число W останется неизменным. Далее немного сузим путь. Все равно число витков не может измениться скачкообразно. Будем продолжать сужать наш путь, пока он в конце концов не стянется в крошечное колечко, на котором координаты A и B практически постоянны. Сколько полных циклов цвета содержит это колечко? По-прежнему $1 - 2W$. Вы надеетесь еще получить нуль? Но ни одно целое число W не даст $1 - 2W = 0$. Нуль — четное число, и $2W$ тоже, но $1 - 2W$ неизбежно нечетное!

ВЗАИМНАЯ СВЯЗЬ ОСЦИЛЛЯТОРОВ И ВЗАИМНОЕ ЗАХВАТЫВАНИЕ РИТМОВ

Все живые организмы на нашей планете, за малым исключением, построены из отдельных клеток — крошечных кирпичиков, в каждом из которых точная копия одного и того же генетического текста управляет химическими реакциями. Эти клетки — не только структурные, но и функциональные единицы. У *Gonyaulax*, например клетка в числе прочих выполняет функцию циркадианных часов. Большое число клеток в популяции слабо взаимодействует — происходит взаимная синхронизация часов. Еще двадцать лет назад биологи догадывались, что подобные взаимодействия важны для поддержания коллективной и индивидуальной регулярности поведения, а в отдельных случаях, напротив, для обеспечения рассогласования с ритмом окружающей среды. В то время результаты взаимного сопряжения химических часов можно было изучать лишь путем моделирования — электронного, компьютерного или математического [5].

Современная биология в состоянии решить эту проблему путем постановки экспериментов с популяциями клеточных циркадианных часов. Уже отработаны четыре объекта: неживые внеклеточные химические осцилляторы (глава 9), живые неклеточные осцилляторы (с. 149—151), взвесь клеток дрожжей (впрочем, чаще используют бесклеточный экстракт) и, наконец, популяция нейронов-ритмоводителей в мозге электрических рыб. Во всех четырех случаях часы в популяциях взаимо-



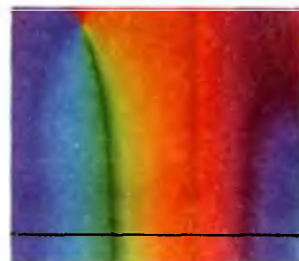
Популяция взаимно сопряженных электронных осцилляторов, как оказалось, воспроизводит весьма сложную картину ритма сна-бодрствования мелких млекопитающих. В этой модели образца 1965 года в качестве осцилляторов использована 71 неоновая трубка [6].

действуют гораздо сильнее, чем клетки *Gonyaulax*. В двух случаях экспериментатор имеет возможность изменять силу взаимодействия.

Во взвеси дрожжевых клеток силу взаимодействия удастся менять, просто разбавляя суспензию. Теория взаимной синхронизации уверенно предсказывает, что в случае падения силы связи ниже критической величины синхронность должна резко нарушаться. Джон Олдридж и Е. Кендалл-Пай проверили этот вывод в эксперименте с дрожжами и получили подтверждение. Когда клетки оказываются друг от друга на расстоянии более 20 собственных диаметров, амплитуда их коллективного ритма резко падает.

Подобные исследования проводятся в Скриппсовском институте океанографии с одним из самых точных представителей биологических часов — скоплением нейронов-ритмоводителей в мозге рыбы *Apteronotus leptorhynchus*. Рыба использует эту популяцию часов для управления своим электрическим органом в области слышимых частот, что позволяет ей ориентироваться в мутной воде. Уолтеру Хайлигенбергу и Джону Даю удалось на этой биосистеме изучить закономерности взаимной синхронизации осцилляторов. Ритмоводитель — специальное ядро в рыбьем мозге — более чем дрожжи похож на супрахиазменные ядра в мозге млекопитающих, предполагаемые центры циркадианной ритмичности, в том числе и у человека. Омывая рыбий ритмоводитель раствором предполагаемого нейромедиатора (вещества, передающего нервный импульс от нейрона к нейрону), Дай установил, что клеточные осцилляторы, лишённые общения, быстро утрачивают как прежнюю взаимную синхронность, так и свою невероятную точность.

Джеймс Энрайт, также из Института океанографии, показал теоретически, путем моделирования на компьютере, что популяция подобных нейронам элементов, даже если каждый из них в отдельности не способен играть роль часов, в совокупности образует необычайно точный ритмоводитель. Оказалось, что даже если каждая клетка в его модели нейронной сети не подчиняется ни одному из рассмо-



тренных в этой книге правил подстройки фазы, популяция в целом проявляет четный и нечетный типы подстройки, обладает кристаллом времени, внутри которого заключена винтовая поверхность и сингулярность [7].

Парадокс

Видимо, не существует варианта раскраски, удовлетворяющего сразу всем трем правилам. Самое большее, что в наших с вами силах, — полагать, что эти безобидные правила должны соблюдаться повсюду, кроме некоторой изолированной точки (по меньшей мере одной), для каждой треугольной половины поверхности тора.

Предположим, например, что все края треугольника желтые, — это значит, что одна из популяций, находящаяся в этой фазе, полностью доминирует, подчиняет себе другую популяцию независимо от того, какова ее собственная фаза. Тогда $W=0$ и $1-2W=1$, так что единственный цикл цветов сливается в неизбежную сингулярность. Эта точка не имеет определенного цвета, поскольку она в равной мере соседствует со всеми цветами палитры. В точке сингулярности происходит своеобразное усреднение всех цветов — возможно, получается серое пятно, во всяком случае, нечто бесцветное.

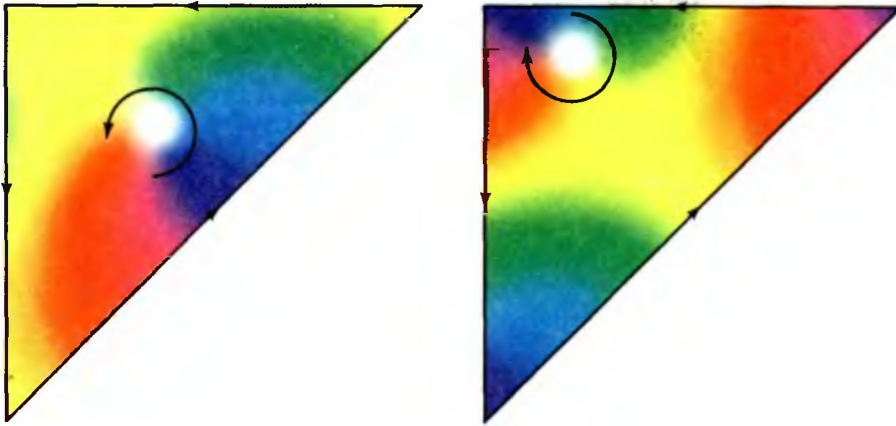
Рассмотрим другой крайний случай: когда одна популяция оказывается в пурпурной фазе, она полностью подчиняется другой популяции независимо от фазы последней. В этом «рецессивном» случае цвета совершают полный цикл вдоль каждого края треугольника, то есть $W=1$. Тогда $1-2W=-1$. Но и здесь сингулярность представляет собой один полный цикл цветов, стянутый в точку в каждом из двух треугольников. Только на этот раз «вихрь» вокруг сингулярности закручен в противоположную сторону.

Эти два крайних случая представляют особый интерес в свете того, что мы уже узнали о подстройке фазы. С точки зрения популяции А получение порции из популяции Б можно рассматривать как воздействие стимула. Если порция Б всякий раз в момент, когда подмешивается к А, находится в одной и той же фазе, то это постоянный стимул. Поскольку подмешивание может приходиться на разные фазы популяции А, то график зависимости компромиссной фазы В от старой фазы А подобен кривой подстройки фазы (КПФ). Мы уже видели, что КПФ бывают только двух типов: четные и нечетные, соответственно с $W=0$ и $W=1$. Посмотрим, что даст эксперимент с дрожжами.

В принципе можно вообразить другие варианты, когда W отлично от нуля и единицы. В таких случаях потребуется по две и более таких сингулярностей на каждый треугольник. Единственный способ избежать сингулярности — положить $W=1/2$: это значит, что либо цвет в одном углу треугольника отличается на полцикла от цвета в другом его углу (противоречие с логикой, если мы продолжаем настаивать на непрерывности), либо внутри треугольника есть разрыв, провал (если последнее вам кажется невероятным, обратитесь к следующей странице).

Таким образом, поверхность зависимости компромиссной фазы от двух «родительских» фаз неизбежно содержит разрыв — если не целую пропасть, то уж по меньшей мере точку разрыва — фазовую сингулярность.

Из этого мысленного эксперимента скептик может заключить, что биологическая теория сингулярностей позаимствована автором из книги Льюиса Кэрролла. Все это похоже на школьную головоломку вроде доказательства того, что $1=-1$. Но скептик будет неправ. Есть более жизненный пример соблюдения условий 1, 2 и 3. Пусть мы смешиваем не растворы химических часов



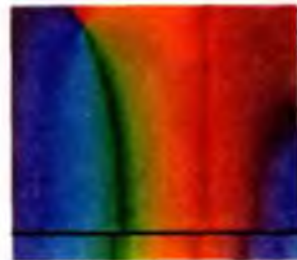
Слева. Если на каждой стороне квадрата $W = 0$, то компромиссная фаза B возрастает при движении вокруг сингулярности против часовой стрелки.

Справа. Если на каждой стороне квадрата $W=1$, то компромиссная фаза B возрастает при обходе вокруг сингулярности по часовой стрелке. На рисунке на с. 153 видно, что во взвеси клеток дрожжей возможны оба варианта.

с фазами в цветном изображении, а настоящие цвета. Представьте, что белый экран освещают два прожектора, лучи которых окрашены цветными фильтрами. Какой цвет получится на экране? В данном случае будут справедливы те же самые условия: обмен фильтрами между прожекторами не изменит ничего, наложение одинаковых цветов оставит цвет неизменным и достаточно малые изменения любого из двух цветных лучей приведут к столь же малым изменениям цвета в области их наложения на экране. Чтобы провести весь эксперимент сразу, изготовим два полосатых цветных фильтра, и пусть в каждом уместится вся радуга, полный цикл цветов. Луч одного прожектора перекроем вертикальными цветными полосами, тем самым установив горизонтальную ось фаз, а луч другого прожектора — горизонтальными полосами, чтобы получилась вертикальная ось фаз. Совместим оба полосатых луча на экране: что мы увидим? Разноцветный квадрат, получившийся в результате всевозможных попарных сочетаний цветов. Полный цикл чистых цветов по диагонали, которая делит квадрат на два зеркально-симметричных треугольника, а в каждом из них... серое пятно!

ДЕЛЕНИЕ ЯДЕР У СЛИЗЕВИКА

Подавляющее большинство живых организмов состоит из клеток, потому что генетическая информация, заложенная в клеточном ядре, способна успешно управлять химическими реакциями лишь в очень ограниченном объеме окружающей протоплазмы. Но этот объем не обязан быть строго определенным и обособленным. У миксомицета (слизевика) *Physarum polycephalum* — своеобразного грибообразного организма, имеющего в определенных циклах развития сходство с амебами, — нет обычного деления цитоплазмы на клеточные микросмкости: по всей слизистой массе цитоплазмы беспорядочно перемешано множество ядер. Такой организм растет, хотя в нем не бывает клеточных делений: он просто расширяется и время от времени, когда концент-





Желтый слизевик *Physarum* пульсирует, распространяясь по поверхности камня в лесу в Пенсильвании.

рация ядер становится недостаточной, они размножаются делением. Поскольку все ядра сожигельствуют в одной огромной клетке, они одновременно чувствуют, когда пора расплетать тугой клубок хромосом, удваивать нить ДНК и делиться: на это уходит около 15 минут, а весь цикл длится около 10 часов.

Как обеспечивается такая взаимная синхронизация? Первые данные на этот счет были получены путем слияния двух капель слизи, А и Б, в каждой из которых деление ядер происходит синхронно, но в свое время. Какая компромиссная фаза устанавливалась после слияния капель, как она зависела от соотношения объемов, от фаз А и Б на момент слияния? Лет десять назад была проведена целая серия таких экспериментов, позволивших систематически изучить изложенные в этой главе принципы достижения компромисса фаз [8]. То, что получилось, совсем непохоже на результаты экспериментов с дрожжами. В поведении слизевика обнаружился неожиданный разрыв, подобный разлому после землетрясения: за час-другой до ожидаемого деления ядер в одной из капель, будь то А или Б, компромиссная фаза В резко менялась на величину, пропорциональную отношению объемов капель А и Б. Здесь не оказалось никакой сингулярности: вне этих двух зон шириной по два часа компромисс представляет собой простое усреднение двух родительских фаз. Эти данные широко используются в поддержку гипотезы, согласно которой в промежутке между двумя делениями происходит накопление некоего химического вещества до определенной критической концентрации, при которой все ядра разом вовлекаются в уже необратимый процесс подготовки к очередному делению, а тем временем вещество, толкнувшее их на этот путь, исчезает. Тогда компромисс фаз — не что иное, как усреднение двух концентраций этого гипотетического вещества по всему суммарному объему обеих капель.

Возможно, механизм управления делением ядер на самом деле столь прост. Быть может, он более замысловат и вся хитрость кроется в области мнимого разрыва. Но если взять полученные данные и заполнить путем экстраполяции всю поверхность результирующих фаз, за исключением тонкой трещины разрыва, то можно извлечь полезный урок: отнюдь не всякие биологические часы подчиняются топологическим

закономерностям, впервые открытым в поведении циркадианных часов.

Фундаментальное отличие поведения слизевика объясняется тем, что его внутренняя динамика содержит разрыв. Между тем в главе 3, в разделе о трех часах, был показан совершенно иной случай, когда внутренний механизм не содержал никакого разрыва, но тем не менее не получалось ни четного типа подстройки фазы, ни сингулярности. Поэтому уместно поставить вопрос: какой именно класс часов обладает кристаллом времени с четкой сингулярностью? Об этом пойдет речь в главе 8.

Эксперимент

Как на самом деле поведут себя клетки дрожжей, если их смешать в равной пропорции при том единственном особом сочетании моментов времени? Теоретики любят говорить, что Господь Бог — математик, но живые клетки — несомненно, биохимики. Они подчиняются химическим, а не просто математическим закономерностям. (Возможно, Господь Бог более искусный математик, чем полагают теоретики.) Клетки разрешают математические противоречия легко, путем вопиющего нарушения правила 3: поведение сложных систем может содержать разрыв любого рода. Некоторые системы так и поступают (см., например, с. 149), но только не дрожжи. Они достигают компромисса описанным образом.

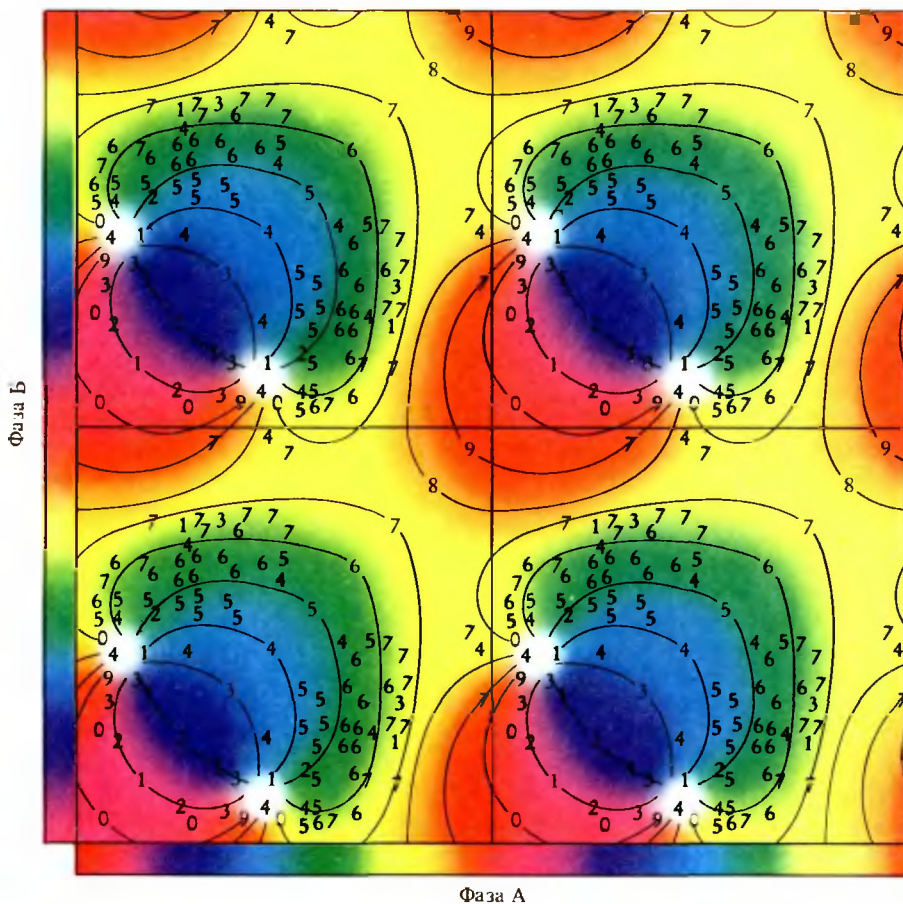
А. К. Гош, Бриттон Чанс и Е. Кендалл-Пай из Пенсильванского университета в 1970 году взялись за эксперименты непредвзято, не ведая о теории фазовых сингулярностей, которая в то время еще не нашла приложения в этой области. Как часто бывает в экспериментальной работе, результаты оказались не вполне воспроизводимыми, общая закономерность осталась неясной даже для искусственного исследователя, который прекрасно разобрался во всех тонкостях процессов, протекающих в клетках дрожжей, и располагал собственными гипотезами относительно исхода опыта. Картина, лучше всего описывающая результаты, представлена на рисунке (см. с. 153) в виде четырех соединенных вместе, предварительно разрезанных и расправленных торов, раскрашенных в соответствии с величиной компромиссной фазы в каждой точке поверхности. Раскраска удовлетворяет условиям 1, 2 и 3 повсюду, за исключением двух симметрично расположенных точек сингулярности.

Обратите внимание, что эксперимент подтвердил существование треугольников, изображенных на с. 149. На рисунке на странице 153 границы черного квадрата, выделяющего единичную ячейку, проходят через фазу $3/4$ — примем ее за нуль. Это «доминантная» фаза, при которой $W = 0$. На границах этого квадрата обнаруживается четная подстройка: компромиссная фаза по всему периметру почти одна и та же (желтая). В каждом треугольнике «вихрь» вокруг сингулярности закручен в направлении, соответствующем увеличению фазы вдоль черной диагонали.

Для белого квадрата за нуль фазы принята прежняя фаза $1/4$. Это «рецессивная» фаза, при которой $W = 1$. На границах белого квадрата обнаруживается нечетная подстройка фазы. Вихрь вокруг каждой сингулярности закручен в направлении, противоположном увеличению старой фазы вдоль белой диагонали.

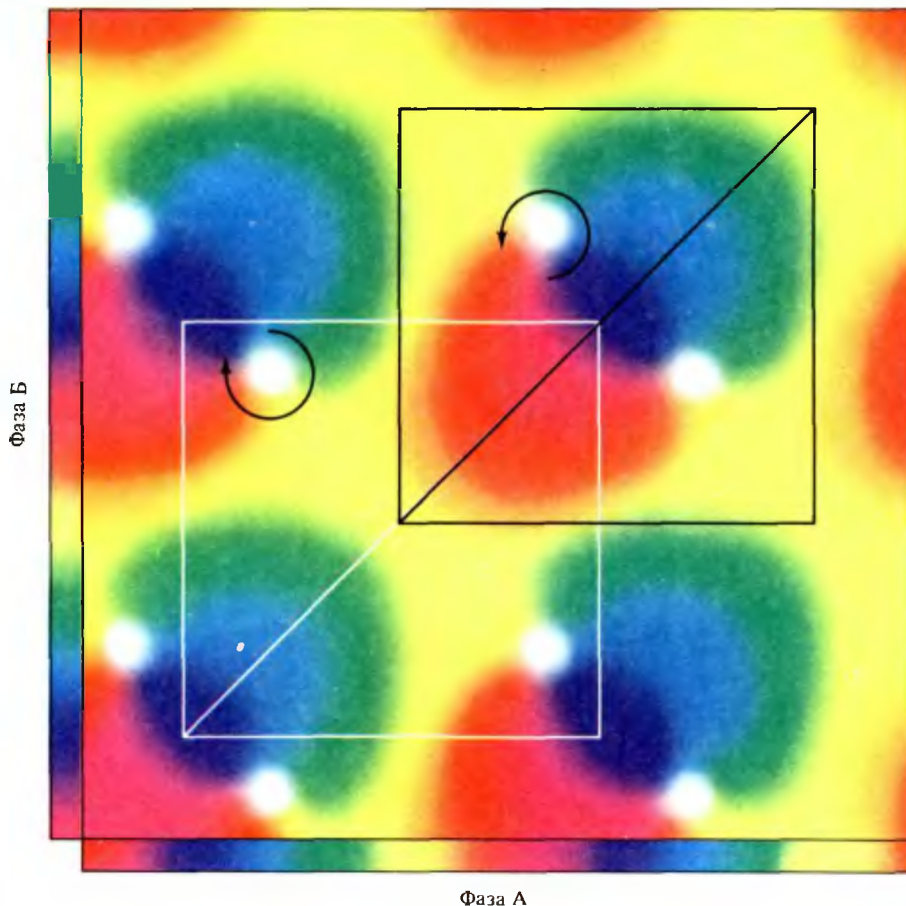
Что происходит в точках сингулярности? После критического стимула система не может пребывать в «никакой» фазе, но фаза не может быть предсказана — она делается непредсказуемой. Результаты экспериментов оставались безнадежно невозпроизводимыми, биохимики в отчаянии рвали на себе волосы: «Синхронизация не укладывается в





Результаты измерения компромиссионной фазы в эксперименте показаны цветом и цифрами. В каждом направлении отложено по 2 цикла. Фаза нуль (красный цвет) — это момент за $\frac{1}{20}$ цикла до пика свечения НАД-Н. Собственно пик занимает $\frac{1}{10}$ часть цикла. Линии одинакового цвета (изохромы) идут из одной сингулярности в другую. Числа соответствуют значениям фаз, выраженным в десятых долях цикла.

сколь-нибудь ясную картину. Причины этого... пока непонятны. Возможно, надо поставить дополнительные опыты» [10]. Между тем никому и никогда не удастся в таком эксперименте точно измерить фазу. С точки зрения математики можно собрать для этого сколько угодно теоретиков — или даже экспериментаторов, — все равно они не договорятся о том, какова на самом деле фаза (правы будут лишь те из них, кто сохранит молчание). Великий экспериментатор Эрнест Резерфорд, открывший атомное ядро, бросил однажды в пику теоретикам: «Они забавляются со своими символами, тогда как мы добываем подлинные факты». Интересно, что бы он сказал в подобном случае, где «подлинный факт» состоит как раз в том, что однозначный результат попросту не может существовать, а стало быть, его нельзя получить в принципе? Это мнимое противоречие между теорией и экспериментом — вредная иллюзия: только вместе они могут объяснить реальный мир.

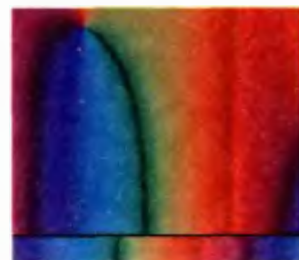


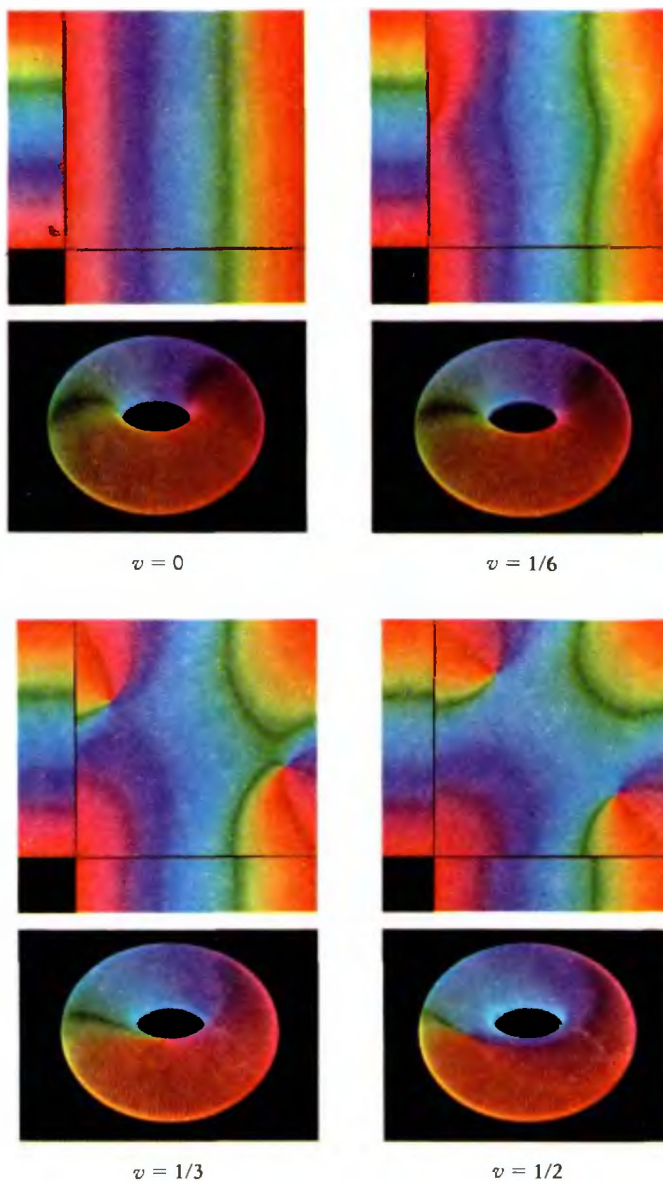
Те же цвета, но уже без изохром, чтобы показать, что положение единичной ячейки можно выбрать произвольно. Черный и белый квадраты выделяют два крайних случая, соответствующих треугольникам на с. 149.

Обобщение

До сих пор мы рассматривали симметричный случай, когда смешиваются совершенно равные объемы — этим определялась наша логика. Однако общая теория фазового компромисса должна включать также результат асимметричного смешения. Для каждого сочетания объема v с фазой А и объема $(1 - v)$ с фазой Б получится отдельный цветной квадрат, вроде тех, что мы видим на с. 152 и 153. Можно заранее сказать, как будут раскрашены эти квадраты в двух крайних случаях, когда $v = 0$ (чистая фаза Б) и $v = 1$ (чистая фаза А): компромиссная фаза В в первом случае не зависит от А, во втором — от Б. На рисунке на с. 154—155 показаны, кроме того, различные промежуточные случаи, вычисленные на основании простой аналогии с кинетикой колебаний гликолиза [12].

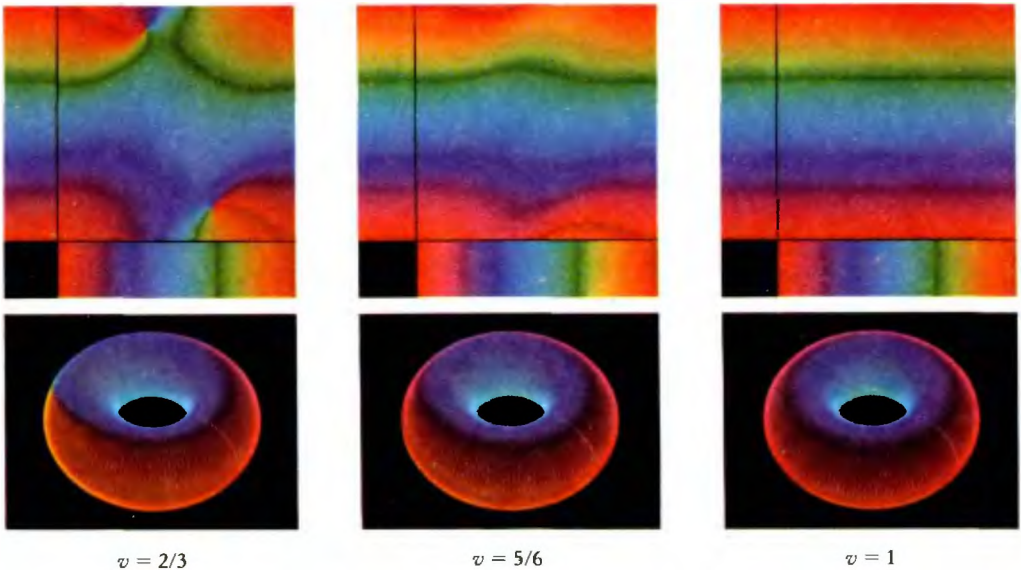
Сложив цветные квадраты пачкой один на другой, получим куб (рисунок на странице 156). Каждая его грань несет цветной рисунок. На южной стороне куба представлены все





эксперименты, в которых к объему ν с фазой А подмешивают соответствующий дополнительный объем $(1-\nu)$ с фазой Б. Этот дополнительный объем можно рассматривать как стандартный стимул, приложенный в разных фазах цикла с разной силой. Кажется, с такой ситуацией мы уже встречались? Именно таким способом мы описывали результаты экспериментов с подстройкой фазы, поэтому изображение на странице 157 уже представляется вполне естественным.

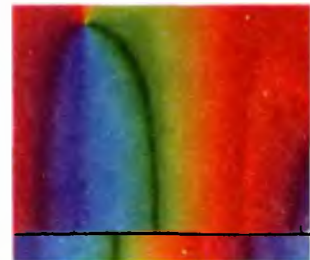
Далее, мы знаем, что пара противоположных граней, северная и южная, совершенно одинаковы, так как они соответствуют одной и той же фазе Б, только на расстоянии одного полного цикла. То же относится к паре восток —



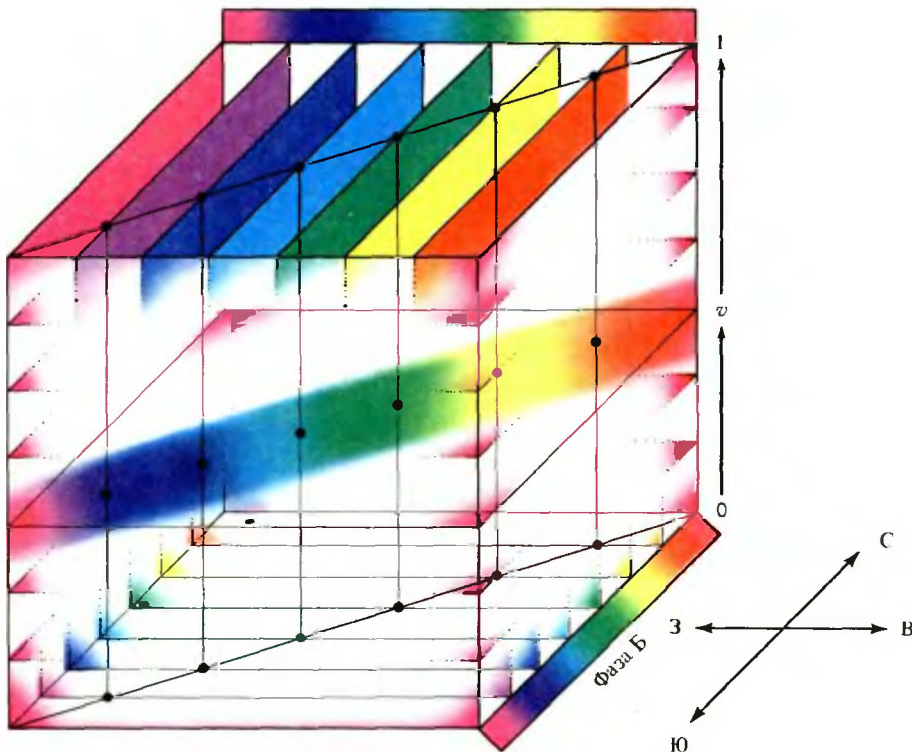
Изображения компромиссных фаз для нескольких различных значений параметра v . Величина $v=1/2$ соответствует черному прямоугольнику, стоящему по диагонали куба на с. 156 [11]. За нуль принята «рецессивная» фаза, обрамляющая белый квадрат на с. 153. На каждой картинке фаза A меняется от 0 до 1 слева направо, фаза B — снизу вверх. Каждый цветной квадрат — это поверхность соответствующего тора (внизу). На каждом торе ось A лежит в горизонтальной плоскости, на ней фаза возрастает на переднем плане слева направо. Ось B лежит в вертикальной плоскости, фаза возрастает на переднем плане снизу вверх. Везде начало координат (точка $A=B=0=1$ =красный цвет) находится справа внизу.

запад, поскольку они представляют симметричные эксперименты, где A заменяется на B , а v на $(1-v)$.

Наконец, как быть с внутренностью куба? Поскольку фаза, выбранная нами в качестве нуля, на самом деле ничем не примечательна, то внутри куба дело должно обстоять примерно так же, как на его поверхности. Можно думать, что «на срез» куб выглядит качественно так же. Именно так. Действительно, фазовые сингулярности внутри куба изгибаются как синусоиды, соединяя полюса на противоположных гранях. В такой полной трехмерной структуре сингулярность представляет собой нить, а не просто точку, возникающую на каждом двумерном сечении куба. Если на вертикальных гранях куба помещается по одной точке сингулярности, то на горизонтальном сечении, проходящем через середину куба ($v=1/2$), будет уже две точки сингулярности. Обратите внимание, что ось коловорота на боковой грани куба и пара полюсов на горизонтальном сечении, образующая узор, как на рисунке на с. 152 — это одна и та же сингулярность! Проследим нить сингулярности на рисунке на с. 158, начиная от той точки, где она проникает в куб (1) сквозь боковую стенку (западную) — на рисунке дан вид сверху на горизонтальное сечение, — далее вниз (2) через один из треугольников, принадлежащих плоскости $v=1/2$, затем выходит из куба через его заднюю (северную) стенку, чтобы проникнуть в следующую ячейку (соседний куб) через нижнюю часть его передней (южной) стенки (3), потом вверх через другой треугольник той же горизонтальной плоскости $v=1/2$ (4) и еще немного вверх, до



Фаза А

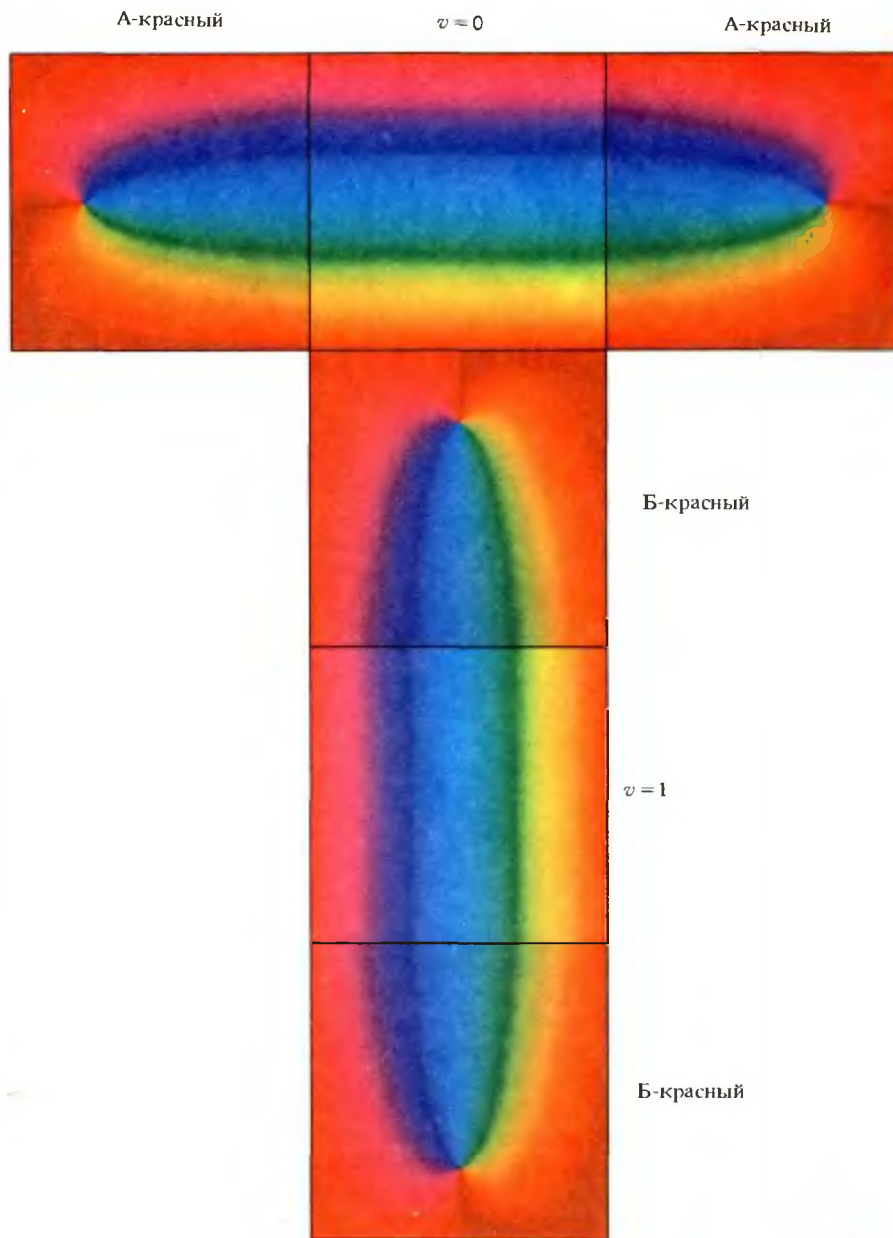


Обобщенный единичный куб компромиссных фаз, составленный из таких емкостей, как на с. 154 и 155. Объем А изменяется от $v=0$ до $v=1$ (соответственно объем В занимает дополнительный объем $1-v$). При $v=1$ компромиссная фаза не зависит от фазы В (поскольку в этом случае объем В нулевой), а при $v=0$ она не зависит от фазы А. На диагональной вертикальной плоскости, где фазы А и В совпадают, компромиссная фаза В совпадает с ними и в направлении с юго-запада на северо-восток пробегает полный цикл независимо от соотношения объемов (при любых v). Симметрия относительно этой диагональной плоскости имеет место только на горизонтальном сечении $v=1/2$. На верхней и нижней гранях куба, где $v=0$ или $v=1$, показаны края изохром — поверхности одинакового цвета, заполняющих весь объем куба.

точки (5), идентичной точке 1, где она проникнет в следующий куб через верхнюю половину его западной стенки, и весь цикл повторится. В результате мы продвинулись вместе с нитью сингулярности на один полный цикл как по оси фаз А, так и по оси фаз В. При этом спиральная нить сингулярности сделала один полный виток вокруг диагонали $A=B$, лежащей в плоскости $v=1/2$. Одновременно цветное поле, сходящееся к сингулярности, совершило вокруг нее полный оборот.

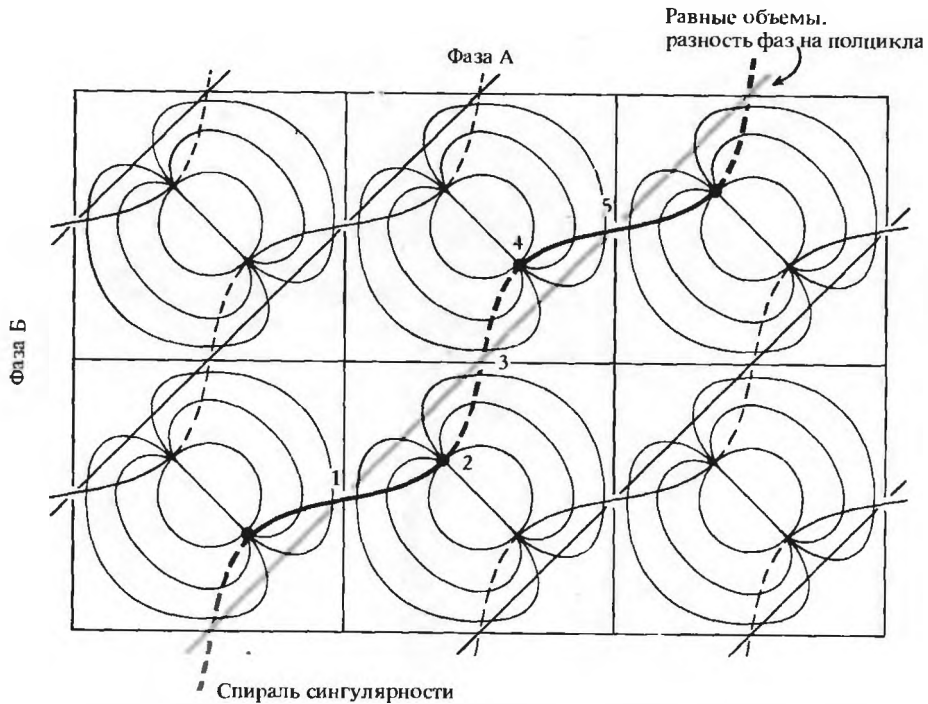
Механизм циркадианных часов

Многие исследователи-энтузиасты уже потратили десятки лет на экспериментальное изучение биохимических механизмов колебаний процесса гликолиза с периодом порядка одной минуты. Для подобного изучения ритмов с периодом около 24 часов потребуется, вероятно, гораздо больше времени. Однако кое-что уже сделано.



Развертка («выкройка») куба, изображенного на с. 156. Из шести его боковых граней две ($v=0$ и $v=1$) представлены соответственно на с. 154 и 155. Остальные четыре грани — правильные карты фаз, как на с. 143.





Несколько одинаковых кубов, как на с. 156. Вид сверху; показаны границы срединного сечения на уровне $v=1/2$. Представьте, что параллельно плоскости страницы над ней лежали бы грани $v=1$, а под ней — $v=0$. Сингулярность представлена в виде спирали (1-2-3-4-5), которая то поднимется над плоскостью страницы (сплошная красная линия), то «ныряет» под нее (красный пунктир). Все одноцветные поверхности (поверхности одинаковой фазы В) сходятся к нити сингулярности и торчат вокруг нее во все стороны, как лопасти турбины.

В некоторых случаях механизм наблюдаемого суточного ритма тривиален, зависит от чисто внешних причин: так, и у сдохшей лошади температура тела какое-то время продолжает колебаться вследствие восхода и захода солнца. Четверть века назад с легкой руки Франца Хальберга вошел в обиход термин *циркадианный ритм*, обозначающий гораздо более интересную разновидность суточных колебаний, когда причина их сокрыта внутри самого организма. В таких случаях и период зависит от внутренних факторов — температуры, наследственности, соотношения протонов и дейтронов в молекулах воды, в составе тканей и так далее. До тех пор пока ритм не захвачен внешним задатчиком времени, его свободнотекущий период остается лишь приблизительно суточным, околосуточным. Систематическое отклонение внутреннего периода от внешнего приводит к несоответствию фазы циркадианного ритма местному астрономическому времени. Фазу свободнотекущего ритма можно сдвинуть однократным стимулом, после чего она так и останется сдвинутой. Такие, ставшие уже классическими, факты доказывают, что циркадианные ритмы имеют эндогенную природу, что в основе их лежит биохимический механизм.

Довольно трудно судить о молекулярном механизме, опираясь на данные, полученные для разных организмов. Дело в том, что циркадианный механизм не универсален, а различается в зависимости от биологического вида или даже от типа клеток у одного организма. Тем не менее есть веские основания полагать, что циркадианный механизм замыкается именно на уровне клетки в отли-

чие, скажем, от менструального цикла, включающего нервные и эндокринные взаимодействия многих тканей. Клеточные механизмы можно изучать методами биохимии и генной инженерии. Существует множество биохимических способов воздействия на работу циркадианных часов. Однако в первых работах использовались преимущественно световые стимулы. Так, для дрозофилы постоянного освещения — даже на уровне света неполной Луны — достаточно, чтобы остановить ход часов. Но при этом у всех изученных видов оказалось, что свет действует опосредованно, а не прямо на молекулы колебательного механизма. Существенно и то обстоятельство, что у большинства циркадианных часов период почти совсем не зависит от уровня температуры, если только она остается в физиологически допустимых пределах. Хотя температурная независимость периода не столь уж редка в химической кинетике и обычна для физиологических систем регуляции [13]. Более того, циркадианные часы в отличие от подлинных независимых (по температуре) систем не защищены от перепадов температуры: малейшее изменение последней способно сдвинуть их фазу. Таким образом, исследование действия на циркадианные ритмы двух самых важных для них факторов — света и температуры — не так уж много дало для понимания механизма часов.

Помимо света и перепадов температуры на период влияют многие химические вещества, изменяющие проницаемость мембран и нарушающие синтез белка. Их кратковременное введение приводит к сдвигу фазы. Однако затрагиваемые при этом процессы многочисленны и многообразны, и не ясно, чем может быть опосредовано их влияние на ход часов. По-видимому, ни сам АТФ, ни процесс его синтеза и распада не являются деталями механизма часов. То же можно сказать и о синтезе белков, по крайней мере у хлебной плесени *Neurospora* [14].

Другой подход основан на использовании мутантов с измененными параметрами часов. Проще всего, разумеется, оценивать период. Мутанты по локусу *frg* у *Neurospora* и по локусу *per* у дрозофилы обладают периодами от 19 до 29 часов, а иные и вовсе аритмичны. У гибридов, сочетающих разное число мутаций, проявляется промежуточная величина периода, как будто скорость хода часов определяется скоростью контролируемой генами биохимической реакции, хотя совершенно непонятно, что это за реакция. Недавно стало возможно клонировать мутантные гены дрозофилы, расшифровывать последовательность нуклеотидов в них и подбирать гомологичные последовательности среди хранящихся генов с известными функциями. Оказалось, что ген биологических часов кодирует белок протеогликан в клеточной мембране [16]. Прежде чем появится эта книга, возможно, будет выяснена роль гена, влияющего на период часов. Не исключено, что в результате обнаружат фактор, лишь косвенно влияющий на часы, — таков был неудовлетворительный результат многолетних поисков пигмента в фоторецепторах у многих видов. Но в случае удачи (если повезет) продукт гена может оказаться активным звеном циркадианного часового механизма.

Некоторые данные о локализации этого механизма были получены на *Neurospora* в лаборатории Стюарта Броди, Калифорнийский университет, Сан-Диего. Был изменен период часов у мутанта с измененным молекулярным фрагментом АТФ-синтетазы в мембране митохондрии [17]. Если это наблюдение подтвердится, оно поможет объяснить факт отсутствия циркадианных ритмов у клеток, лишенных митохондрий.





ЦИРКАДИАННАЯ ДИНАМИКА И ЕЕ ЭВОЛЮЦИЯ

Что есть математический анализ?.. пустая забава разума? Всего лишь удобный язык для общения (ученых), без которого в принципе можно было бы обойтись? Что, если этот искусственный язык — пелена, застилающая реальность? Отнюдь. Без этого языка мы никогда не познали бы тонкие законы подобия вещей, ту внутреннюю гармонию мира, которая... одна и есть истинная объективная реальность.

Анри Пуанкаре

Фазовая сингулярность представляет собой разрыв на гладкой винтовой поверхности, показывающей зависимость новой фазы от величины и времени действия стимула. Эта поверхность заслуживает внимания, поскольку она отражает важнейшее свойство любых биологических часов: их способность подстраиваться по сигналу времени. Какова бы ни была форма этой поверхности, она наводит на мысль, совсем простую, но довольно странную: в некотором смысле механизм биологических часов содержит нечто подобное внешним временным зонам. Подождем с разъяснениями и рассмотрим метафору.

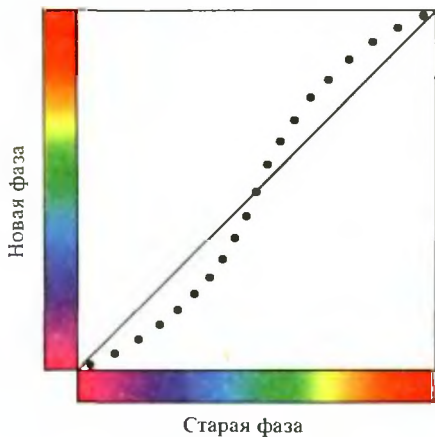
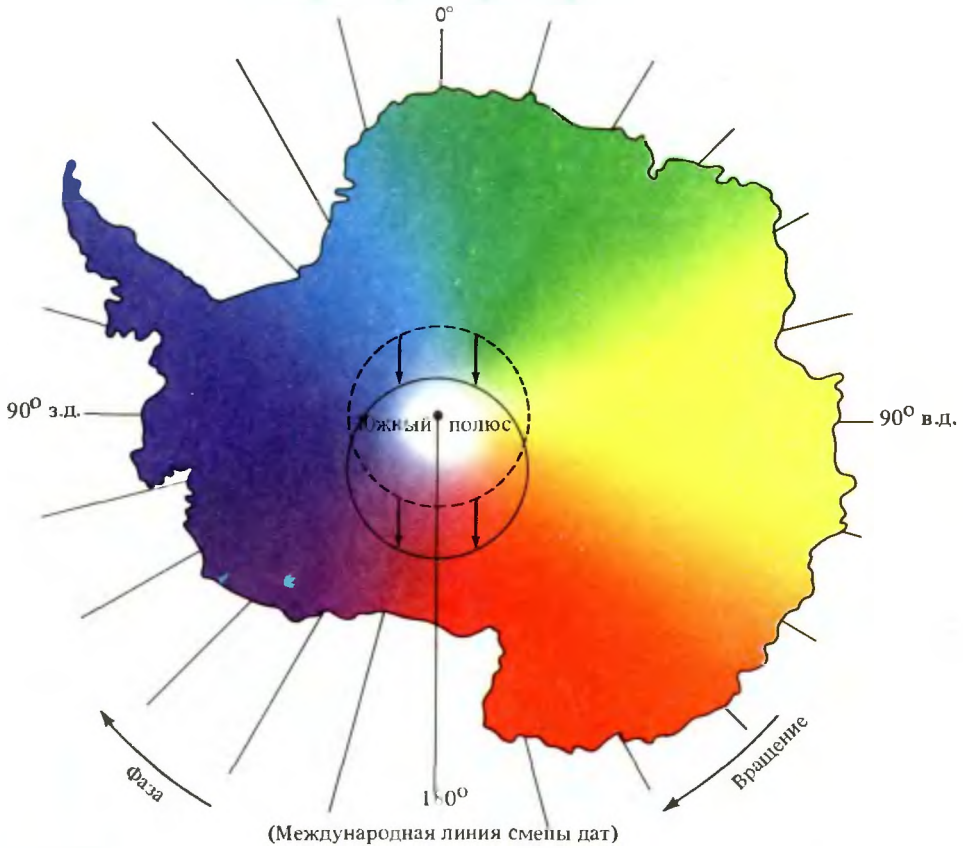
Примем земной шар, вращающийся вокруг своей полярной оси, за гигантские часы. Возьмем Южное полушарие (достаточно одной Антарктиды) и разделим поверхность глобуса на условные временные зоны, сходящиеся к Южному полюсу. Выделим какую-нибудь приполярную параллель: каждая точка, лежащая на ее кольце, за один оборот глобуса проходит через все временные зоны. Для находящегося на Солнце наблюдателя расстояние до каждой из этих точек испытывает 24-часовые колебания.

Теперь вообразим, что внезапная катастрофа одновременно резко сдвинула все точки кольца в одном направлении на одинаковое расстояние. В результате такого толчка для каждой точки установится новый ритм величины расстояния до солнечного наблюдателя: период останется прежним, 24-часовым, но фаза, вообще говоря, изменится. (Обратите внимание, что разница между самым близким и самым далеким положением точки — амплитуда ритма — тоже изменится.) Из каждой исходной старой фазы соответствующая точка перешла в некую новую фазу. Какова эта новая фаза и как она зависит от старой?

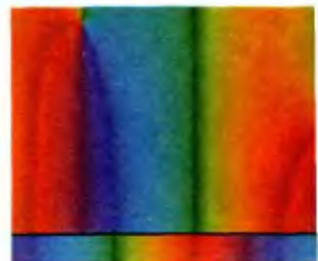
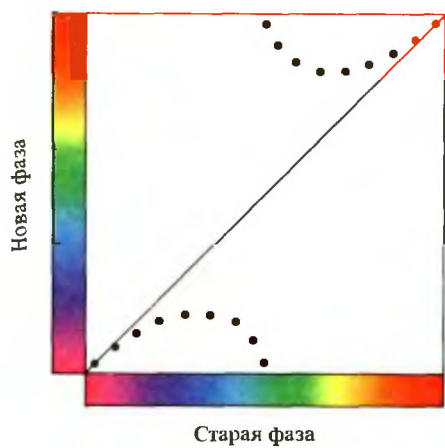
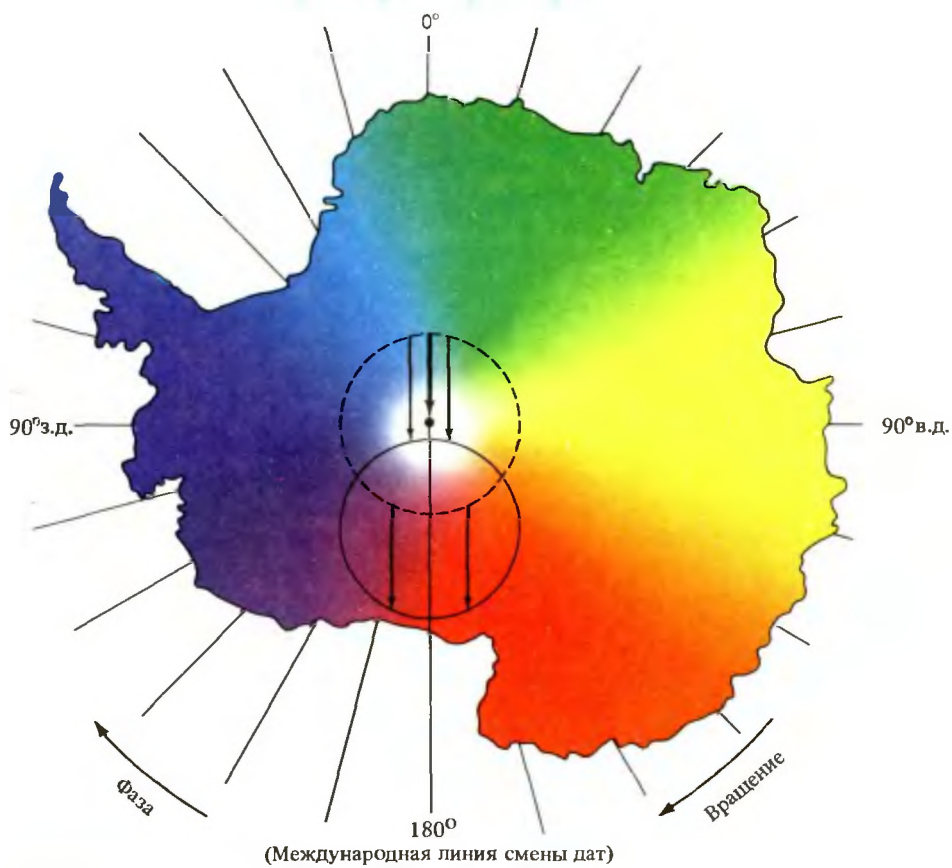
Старая или новая фаза точки соответствует ее положению во временной зоне (или цвету на рисунке). Отложив на графике новую фазу против старой, получим кривую подстройки фазы (КПФ). В случае ничтожно малого смещения кривая близка к диагонали «новая фаза = старая фаза». При более значительном смещении КПФ изогнется вокруг диагонали, но по-прежнему будет нечетного типа. Нечетный тип сохранится до тех пор, пока кольцо точек будет охватывать Южный полюс, то есть пока, обходя новое кольцо, можно будет миновать один полный цикл новых фаз.

За то время, что существует жизнь на Земле, яркий полумесяц рассвета триллион раз обегал поверхность вращающейся планеты.





В Антарктиде временные зоны сходятся к Южному полюсу. Цветные зоны неподвижны, а материк вращается относительно них. Кольцо точек (пунктир) проходит через все временные зоны. Сдвинем его в направлении от Гринвичского меридиана. Сплошная окружность показывает новое положение точек. Вращение каждой точки вокруг полюса изменило и амплитуду, и фазу. Новая фаза (соответственно цвет) зависит от старой. Из графиков следует, что при малом смещении получается нечетная подстройка, а при большом — четная.



Теперь посмотрим, что получится, если толчок достаточно силен — настолько, чтобы сдвинуть все точки за полюс. На этот раз, обходя новое кольцо, нам удастся побывать далеко не во всех временных зонах. Причем каждая временная зона повстречается на нашем пути дважды; один раз — при возрастании старой фазы и один раз — при убывании. Это уже совсем другое дело. После столь большого стимула КПФ станет четного типа.

Если использовать термин «сдвиг фазы», то в плавной кривой подстройки фазы может возникнуть искусственный разрыв, который по ошибке легко принять за разрывность в механизме подстройки фазы. Соседние точки, лежащие соответственно слева и справа от долготы 0° (фазы нуль), смещаются параллельно, двигаясь рядом по обе стороны международной линии смены дат, вместе минуют полюс, оставаясь соседями и далее. У них была почти одинаковая старая фаза, почти одинаковый путь и почти одинаковая новая фаза. Но если говорить о сдвиге фазы, то одна из них запоздала на полцикла, а другая ушла на столько же вперед. Это чисто словесное различие, быть может, еще имело бы смысл, если бы они двигались в разных направлениях, скажем, вдоль старого цикла — одна по часовой стрелке, а другая — против, чтобы встретиться на его противоположной стороне. Но, имея в виду соседние точки, даже такое различие между большим опережением и большой задержкой фазы установить не удастся. Это совершенно неразличимые точки одной гладкой кривой, плавного процесса подстройки фазы, который относится к четному типу и отличается от подстройки нечетного типа не наличием разрыва, а более тонкой особенностью. Четная подстройка отличается от нечетной своим топологическим характером, который как раз ускользает из поля зрения, если вместо наблюдаемых величин (старая фаза, новая фаза) иметь дело с величинами искусственно вычисляемыми (сдвиг фазы = новая фаза минус старая фаза плюс или минус целый цикл).

Где же здесь скрывается сингулярность? В Южном полушарии есть только одно место, где временные зоны неоднозначны, где точка может принадлежать сразу всем временным зонам или никакой: на Южном полюсе. Тут амплитуда ритма равна нулю, поскольку расстояние от полюса до солнечного наблюдателя не меняется. Какая точка может угодить в полюс? Только та, что стартует в одной совершенно определенной временной зоне (на Гринвичском меридиане, в уязвимой старой фазе) и получает толчок критической величины. Это и есть стимул критической величины, отделяющий четную подстройку от нечетной и способный уничтожить ритм, если только он приходится на единственную, уязвимую фазу.

С равным успехом можно было бы говорить и о пробках, плавающих в океане вокруг одной из амфидромных точек: порыв ветра, одновременно сдувающий их всех в одном направлении, для каждой пробки изменит амплитуду и фазу ее приливного ритма. Но всякая подобная аналогия между геофизическими и биологическими событиями заставляет вспомнить предостережение, изреченное Аврелием Августином, епископом города Гиппон (Северная Африка), 15 веков назад:

Остерегайтесь математиков и всех тех, кто делает пустые пророчества. Есть опасность, что они заключили договор с Дьяволом, дабы смутить душу и свергнуть Человека в пучину Ада.

Так что давайте поглядим, останутся ли наши пророчества относительно свойств часов пустыми. Сначала посмотрим, укладываются ли в него экспериментальные данные, а затем уже попытаемся подыскать разумное объяснение.

Количественное описание кристалла времени

Геометрия смещения кольца относительно полюса столь проста, что не составит труда написать математическое выражение зависимости новой фазы от величины стимула и старой фазы. Поверхности подстройки фазы, приведенные в главе 4, на самом деле построены компьютером всего лишь на основании этого уравнения. С небольшой поправкой таким же путем были получены рисунки для главы 5, описывающие подстройку у дрозофилы под влиянием световых импульсов. Оказалось, что все 1574 экспериментальные точки совпали с вычисленной поверхностью в пределах 2 часов (с точностью 8%), что близко к $\pm 1,5$ -часовой воспроизводимости результатов любого измерения фазы в экспериментах такого рода. Примерно то же справедливо и для опытов, в которых у *Gonyaulax* подстраивали фазу химическими воздействиями (глава 6).

Таким образом, хотя наша полярная модель позволила количественно описать эксперимент «коловорот», она все же не объясняет характер подстройки циркадианных часов. Пока это не более чем способ наглядного изображения фазы и сингулярности. Но очень скоро мы убедимся, что та же самая картина получается при описании внутренней динамики часов.

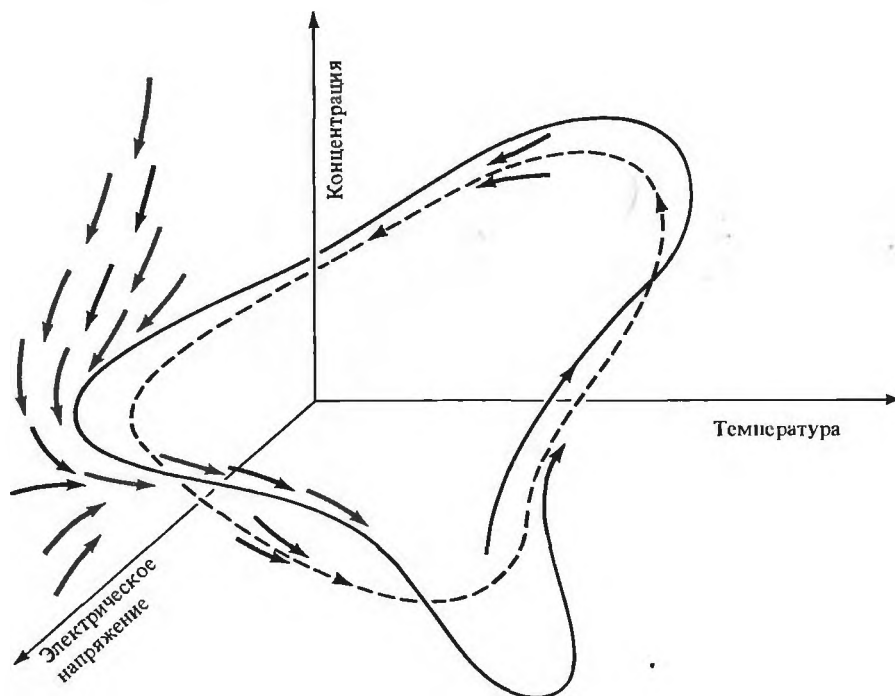
Контуры химической динамики

Лет двадцать назад применение физической теории устойчивости и колебаний в сложных системах позволило биологам по-новому взглянуть на динамику процессов, лежащих в основе биоритмов. Этот подход оказался настолько плодотворнее модных тогда абстрактных и условных «моделей», что многие дискуссии были попросту забыты и эксперименты начались в новом направлении. Стало ясно, что исследование топологическими методами вполне возможно еще до того, как будет раскрыт собственно механизм часов, — разумеется, если ограничиться изучением общих свойств часов, не зависящих от особенностей конкретного механизма. Оказалось, что к ним как раз и относится главное свойство циркадианных часов — способность подстраиваться по сигналу времени.

Основу этого подхода, получившего распространение среди физиологов по крайней мере в шестидесятых годах, составляет предположение, что циркадианные колебания порождаются в результате некоего непрерывного взаимодействия между двумя или несколькими отдельными факторами, возможно, такими, как мембранные потенциалы, ионные токи через мембрану, концентрации ферментов или их субстратов. В колебательных системах взаимодействие таких факторов вынуждает их колебаться в характерной последовательности у своего среднего уровня. Биофизики, изучающие водитель ритма сердца, биохимики, исследующие ритмы углеводного обмена, наконец, физикохимики, занятые периодическими реакциями, — все привыкли писать дифференциальные уравнения, описывающие зависимость скорости изменения каждого параметра в тот или иной момент времени от значений всех остальных параметров.

Если по двум осям отложить два таких параметра, то их совместное изменение во времени будет описывать линия, называемая *траекторией*. Траектория может пересекать сама себя, как на рисунке на с. 140, хотя и не обязательно. Но как бы то ни было, если только в системе установился регулярный ритм, траектория обязана быть замкнутой.

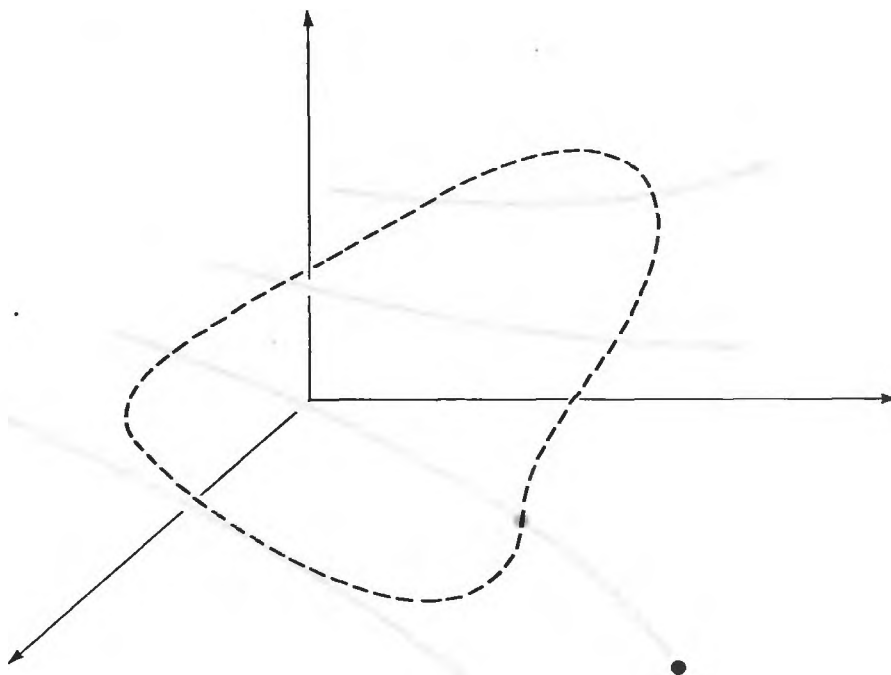




Условная динамическая система описывается тремя величинами: температурой, электрическим напряжением и концентрацией некоего химического вещества. Если состояние системы в каждый момент времени изобразить в виде точки в данном пространстве, то динамика системы описывается траекторией этой точки. Направление траектории в каждой точке указано небольшой красной стрелкой. Множество таких стрелок создает поле. Траектория периодической системы представляет собой замкнутую петлю (пунктир). Поле стрелок, указывающих направление к этой петле, постепенно притягивает к ней всякую движущуюся в сторону от нее точку.

Что получится, если одновременно изобразить взаимосвязь не двух, а всех существенных параметров? Если в колебаниях участвует десяток или более отдельных параметров, как в известном механизме углеводного обмена и в других хорошо изученных химических колебаниях, то для построения графика потребуется координатная сетка с десятью или более независимыми осями. Такая экзотическая конструкция возможна лишь в недрах компьютера, зримо представить ее трудно. Однако, поскольку процесс периодический, его траектория наверняка представляет собой замкнутую петлю, или цикл. Если учтены все параметры, траектория никогда не пересечет себя. Почему? Да потому, что каждая точка в этом многомерном пространстве представляет единственное, уникальное сочетание всех параметров. Если это действительно полный набор параметров, он однозначно определяет состояние системы, а стало быть, дифференциальные уравнения предписывают в каждой точке единственно возможное направление изменения всех параметров: они задают небольшую стрелочку, указывающую, куда переместится точка состояния системы в следующий момент времени.

Поле таких стрелочек, по одной на каждую точку многомерного пространства, образует поток, определяющий движение колебательной системы. Мы знаем, что поведение системы периодически, стало быть, поток образует замкнутый вихрь. Более того, в самом вихре все стрелочки смотрят внутрь, к стандартной, замкнутой в кольцо траектории, так что после любого малого откло-



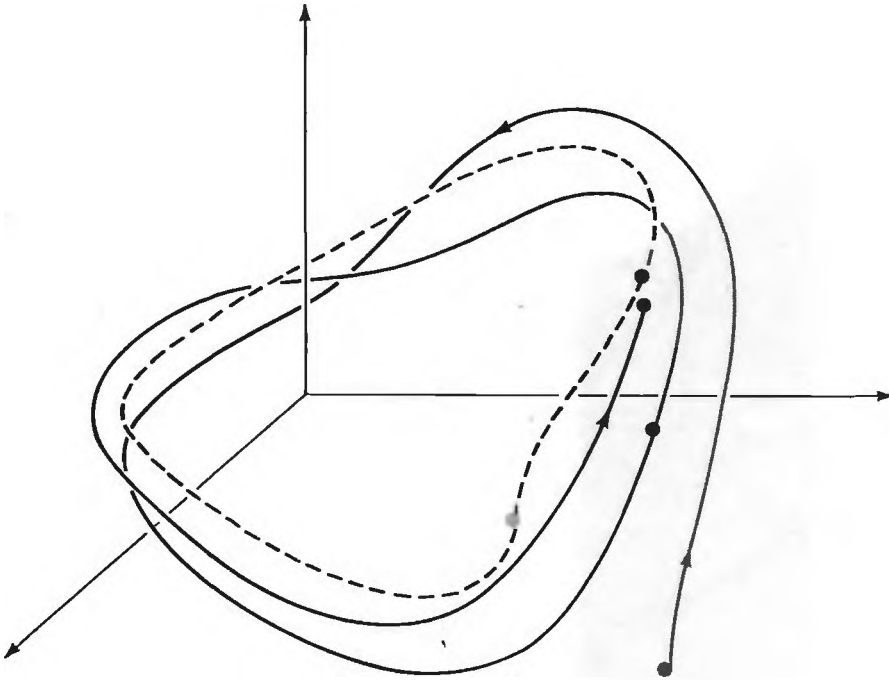
При изменении внешних условий всякая система начинает вести себя иначе: поле стрелок перестраивается. Здесь изменение условий — сдвигающий фазу стимул — изображено в виде «ветра», сдувающего точку состояния системы со стандартного цикла.

нения система постепенно возвращается к этому кольцу все ближе и ближе. Это кольцо называется *предельным циклом*, потому что, строго говоря, оно достигается только в пределе, в бесконечном будущем.

Таким образом, все многообразие поведения системы во времени можно представить в виде одного рисунка, как бы мгновенного снимка ее «временной структуры». Все это не более чем геометрическое выражение трех утверждений: что скорость изменения каждой переменной (направление потока) зависит только от мгновенных значений всех существенных переменных, что в соседних точках потоки подобны и что состояние системы описывается отдельной точкой. Этим требованиям, например, удовлетворяет химическая реакция, протекающая в равномерно перемешиваемой среде. Если среду не перемешивать и таким образом допустить в разных местах различный ход реакции, то эти условия могут нарушиться. Условия не будут соблюдены и в том случае, если скорости реакций будут существенно меняться в ответ на сколь угодно малые изменения концентраций. Сверх того, здесь нет никакой «теории»: это всего лишь наглядный способ изображения, апеллирующий к одному из самых мощных инструментов нашего разума — пространственной интуиции.

На этом языке стимул означает кратковременное изменение дифференциальных уравнений, отклонение потока. Для системы, движущейся по стабильному предельному циклу, стимул вызывает изменение потока, который теперь





По окончании действия стимула (ветра) система вновь оказывается во власти старого поля стрелок. Через промежутки времени, равные периоду цикла, она появляется в виде красных точек, с каждым разом все ближе к предельному циклу (пунктир), которого она достигнет (в бесконечном будущем) в новой фазе. При этом копия системы, не испытывавшая возмущения, по-прежнему появляется в старой фазе (зеленая точка). Желтая поверхность — изохрона — место всех точек, стартуя из которых, система придет к предельному циклу в одну и ту же (красную) фазу. Каждой точке предельного цикла соответствует своя изохрона.

сносит представляющую точку с предельного цикла куда-то в окружающее пространство. Куда бы ни занесло точку в результате такого возмущения, сразу по окончании стимула (как только поток вернется к норме) точка устремится по направлению к предельному циклу. Таким образом, если в отсутствие возмущения (в контрольном эксперименте) точка раз за разом объезжает по одному и тому же предельному циклу, то возмущение (стимул) отклоняет точку от привычного пути, после чего она постепенно возвращается на свою стандартную замкнутую траекторию. И, как правило, возвращается с некоторым опережением или запаздыванием.

Теперь у нас есть модель, оправдывающая метафору с Южным полюсом и смещением параллели. Но как быть с временными зонами? Пусть регулярно вспыхивающий свет выхватывает мгновенные состояния колебательной системы после окончания действия стимула через интервалы времени, кратные периоду колебаний (длине цикла). До возмущения представляющая точка всякий раз оказывалась в одном и том же месте предельного цикла, в исходной старой фазе. После возмущения при каждой очередной вспышке точка оказывается все ближе к траектории предельного цикла, но уже к другому ее участку, новой фазе. Новая фаза после подстройки, разумеется, зависит от старой фазы и величины стимула. Конкретные детали этой зависимости определя-

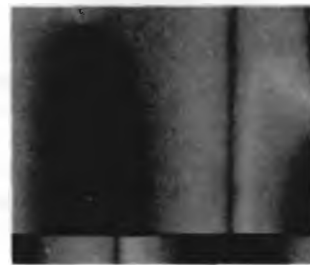
ются особенностями модели, именно геометрией предельного цикла и направлением возмущенного потока. Между тем общий характер зависимости достаточно универсален и следует непосредственно из топологической теоремы о том, каким образом многомерное пространство состояний расслаивается на особого рода поверхности, имеющие размерность на единицу меньше, чем само пространство. Одна такая поверхность показана желтым цветом на с. 168: при каждой очередной вспышке представляющая точка всякий раз неизменно оказывается на этой поверхности. Такие поверхности называются *изохронами*, как линии на графике зависимости новой фазы от старой фазы и величины стимула. Изохроны разграничивают временные зоны в пространстве состояний. Подобно обычным часовым поясам на глобусе, они неизбежно сходятся где-то внутри цикла, который пронизывает их всех последовательно, одну за другой. Там, где они сходятся, фазы не существует.

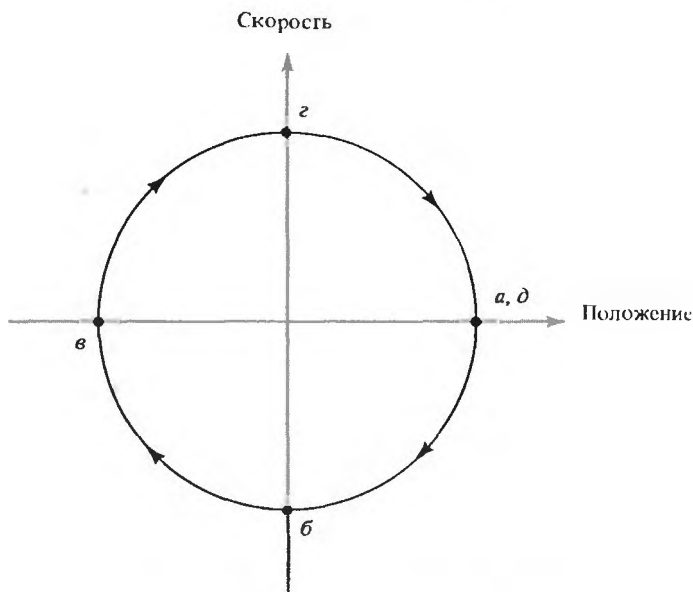
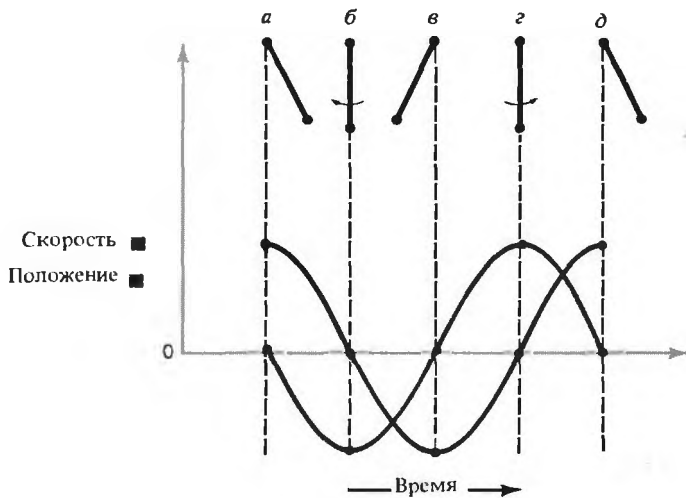
Траектории маятника

Рассмотрим пример с обычным маятником. Для него нет предпочтительной амплитуды, поэтому он, как правило, не возвращается к определенному циклу — его колебания будут постепенно затухать, пока он совсем не остановится. Но пусть это будет маятник обыкновенных механических часов, где некий скрытый механизм с каждым махом слегка подталкивает его, поддерживая постоянную амплитуду качания. В любой момент времени состояние маятника однозначно задается всего двумя величинами: мгновенной скоростью и положением его нижней точки. Обе величины изменяются ритмично: в крайнем правом положении скорость равна нулю — груз готов начать падение влево, в нижней точке дуги (в среднем положении) движение самое быстрое, скорость направлена влево (отрицательна); в крайнем левом положении скорость снова обращается в нуль, на обратном пути в нижней точке скорость снова максимальна, но на этот раз направлена вправо (положительна); и наконец, в крайнем правом положении весь цикл замыкается. В координатах «положение — скорость» маятник описывает замкнутую траекторию: окружность. Если маятник начнет раскачиваться слишком энергично, максимальные скорость и отклонение от вертикали станут больше, и траектория опишет окружность большего диаметра, хотя и с тем же периодом. По мере возвращения амплитуды к норме петля траектории будет сужаться, стремясь к стандартному циклу.

Что произойдет, если рукой осторожно притормозит маятник, слегка погасить его скорость? На диаграмме на с. 171 резкое изменение скорости при неизменном положении груза изображено как вертикальное смещение (цветная стрелка) из точки А в точку В. Далее точка, описывающая состояние маятника, движется в потоке (поле направлений) по меньшей, но постепенно расширяющейся траектории.

Обратите внимание, что часы, стартовавшие из В, достигнут вершины своего цикла (среднее положение, максимальная скорость вправо) с некоторым опозданием относительно невозмущенных часов, начавших движение из А. Налицо задержка фазы. Какова она? Это мы узнаем с помощью вспышек, повторяющихся с периодом качания маятника. Будем следить за маятником, пока он (в бесконечном будущем) не достигнет предельного цикла: при каждой очередной вспышке точка состояния перемещается строго по радиусу, потому что между вспышками она делает ровно один оборот, только немного увеличивая амплитуду. С какой бы точки этого радиуса мы ни стартовали, на предельный цикл мы вернемся в одной и той

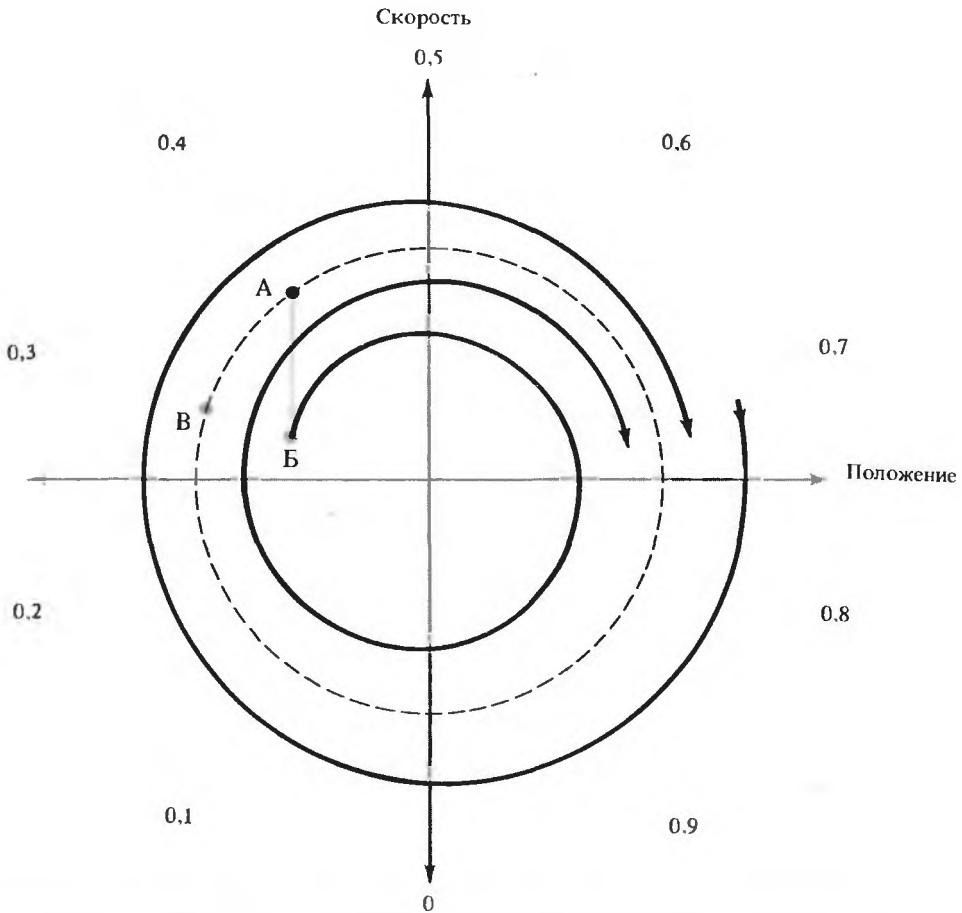




Скорость и положение колеблющегося маятника изменяются ритмично. Их взаимосвязь представляется в виде траектории — окружности, подобной более абстрактным циклам на предыдущих иллюстрациях.

же фазе. Для данного пространства состояний радиус является изохроной. Остальные изохроны — другие радиусы, каждый из которых пересекает предельный цикл в своей собственной фазе. Назовем нижнюю точку цикла фазой нуль. Радиус, исходящий из центра вертикально вниз, будет нулевой изохроной. Остальные обозначим по порядку, по ходу часовой стрелки.

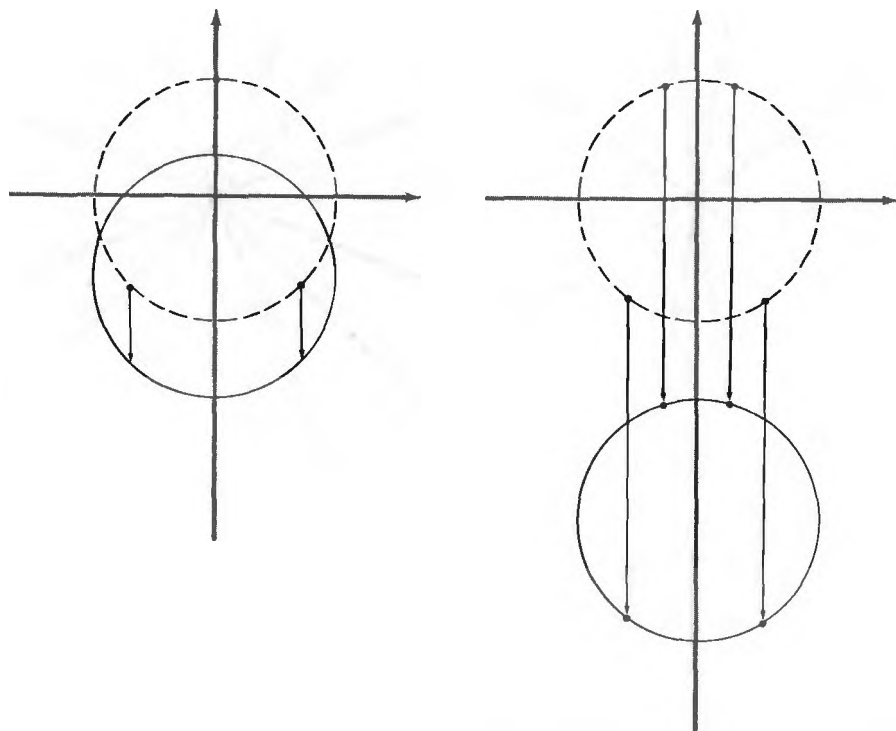
Теперь наконец-то мы можем сразу после толчка прочесть новую фазу. Пусть изначально маятник был в точке А, его старая фаза определялась изохроной 0,4. Приложим какой-нибудь возмущающий стимул, который, например, уменьшит скорость. Маятник угодил в точку Б, и его новая фаза определяется теперь изохроной 0,3.



Мгновенное уменьшение скорости движения маятника описывается смещением точки состояния из А в Б. Далее точка возвращается к предельному циклу (пунктир) по спиральной траектории. Через единичные промежутки времени она появляется на желтой радиальной изохроне, пока не достигнет В. Другие изохроны тоже радиальные. Все они сходятся в точке равновесия. В этом состоянии положение маятника среднее, скорость движения нулевая, амплитуда колебания нулевая, фаза неоднозначна (не определена).

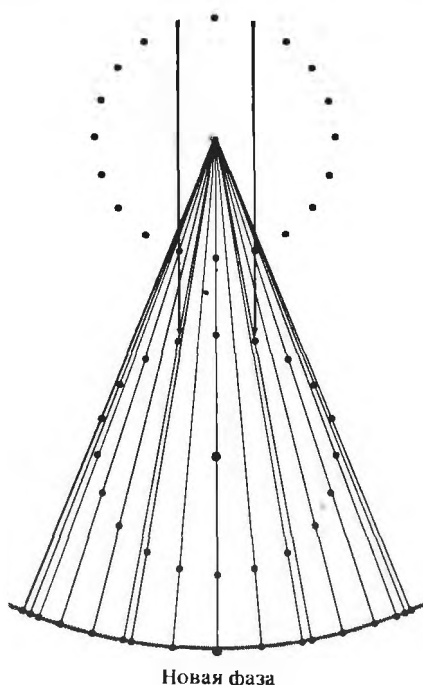
Если этот эксперимент многократно повторить с тем же стимулом, но при всевозможных старых фазах А1, А2 и так далее, то соответствующие новые фазы Б1, Б2 и так далее будут принадлежать точкам, лежащим на такой же, но смещенной вниз окружности. Взгляните на левый рисунок с. 172: новая окружность пересекает каждую изохрону. Здесь все, как в метафоре с Южным полюсом. При изменении старой фазы на один полный цикл новая фаза тоже изменяется на один полный цикл — подстройка идет по нечетному типу. Справа представлен более сильный стимул. Здесь в каждую новую фазу можно попасть из двух разных старых фаз — результат четной подстройки. Теперь все часы заключены в узком пучке изохрон, причем по краям их больше, чем в середине. Например, если бы изначально часы не были равномерно распределены по всему циклу, а теснились вблизи положе-





ния равновесия, стимул оставил бы их около срединной изохроны. Вот основа для экспериментальной проверки двух гипотез, обсуждавшихся на с. 120.

Для маятника все изохроны-радиусы сходятся к одной точке-центру внутри цикла-окружности. В случае более сложной динамики изохроны не обязательно будут прямыми и не обязательно сойдутся в одной точке. Если же динамика описывается более чем двумя независимыми величинами (размерность пространства состояний больше, чем два), изохроны могут сойтись и за пределами цикла. Но можно с математической строгостью доказать, что изохроны так или иначе обязаны сойтись и что если стимул достаточно силен, чтобы сдвинуть весь цикл дальше места этого слияния, то нечетная подстройка уступит место четной. Если все же изохроны сходятся в одной точке, то стимул критической величины, приложенный в особой, уязвимой старой фазе, оставит систему в точке слияния. Что же произойдет тогда? Возможных вариантов для разных механизмов часов много, но общим для них является то, что в этом месте нет потока, способного вернуть систему на прежний предельный цикл, а вблизи поток таков, что система может оказаться в какой угодно фазе (на момент очередной вспышки). Так что результатом может быть аритмия или непредсказуемо долгое возвращение в неизвестно какую новую фазу. Если место слияния и не просто точка, то по крайней мере это пространство с числом измерений на два меньше, чем у исходного пространства состояний. Порой место слияния изохрон оказывается шире, имеет всего на одно измерение меньше, чем пространство состояний (например, кривая на плоскости). В таком случае новая траектория встречается с местом слияния не при одной величине стимула, а при целом диапазоне величин, и кривые подстройки фазы в этом диапазоне имеют разрыв. При меньших стимулах (ниже этого диапазо-



Слева. Импульс определенной силы изменяет скорость системы, сдвигая точку состояния с предельного цикла вниз. Новые состояния лежат на новой окружности, внутри которой находится точка слияния изохрон: это нечетная подстройка.

В центре. Более сильный импульс сдвигает точки дальше. Сингулярность лежит вне окружности новых состояний — это четная подстройка. На каждую изохрону (новую фазу) можно попасть из двух разных старых фаз.

Справа. Подстройка, как на среднем рисунке. Показаны 20 отдельных часов. После сильного стимула (четная подстройка) все они оказываются в пределах короткого (трехчасового) отрезка дуги новых фаз. Большинство из них ложится по краям отрезка, лишь немногие — вблизи центра. Часы, исходно находившиеся вблизи сингулярности (зеленая точка), напротив, все попадают в одну новую фазу, в середину дуги.

на) наблюдается нечетная подстройка фазы, при больших (выше диапазона) — четная, а по краям диапазона все фазы сосуществуют [1].

Модели и механизмы

В случае простого маятника сингулярная точка совпадает с положением равновесия. Означает ли это, что у циркадианных часов тоже есть состояние равновесия? Может быть, равновесие биохимическое? Вероятно, но не обязательно. Если циркадианные часы описываются взаимодействием более чем двух переменных, то пространство состояний по меньшей мере трехмерное, изохроны по меньшей мере двумерные, а их слияние по меньшей мере одномерное: это не точка, не единственное состояние, а траектория или пучок траекторий, выделяющиеся лишь тем, что они не ведут к предельному циклу, притягивающему все соседние траектории. В таких случаях фазовая сингулярность проявляется скорее как аритмия, а вовсе не обязательно как покой.

Рассмотренные абстрактные модели Южного полюса и маятника помогли изучить многие виды колебательных систем. В случае химических часов в качестве переменных нам придется использовать не положения и скорости, а концентрации реагентов. Для описания электрофизиологических ритмоводителей по осям откладывают разность потенциалов на клеточной мембране и соотношение открытых и закрытых ионных каналов. Для нескольких реальных систем модель была разработана с особым тщанием, во всех подробностях. Однако для циркадианных часов картина остается столь абстрактной, что модель можно принять за очередную загадочную метафору. Какие механизмы она способна описать, а какие — нет? Поскольку известно, что совершенно разные по своей природе часы подстраивают



фазу так, как предсказывают упомянутые диаграммы, можно думать, что модель допускает множество различных механизмов. Конкретные особенности механизмов обуславливают конкретную форму изохрон, характер и величину критического стимула, уязвимую фазу. Из этого соответственно следует фазовая сингулярность на графике зависимости новой фазы от старой и величины стимула. Сингулярность может состоять из одной или нескольких изолированных точек, вокруг которых поток закручен по часовой стрелке или против, либо из одномерных дуг, либо даже из границ двумерных черных дыр. Аритмия после сингулярного стимула может означать полную остановку, покой, или возвращение на прежний цикл, но с непредсказуемой фазой, а то и более сложное поведение. Такой анализ полезен, когда надо сделать выбор между двумя гипотетическими механизмами часов. Но только не раньше, чем в ходе экспериментов созреют достаточно правдоподобные альтернативы, между которыми стоит выбирать.

Не имея пока достаточных данных, можно все же спросить, какой тип механизма заведомо несовместим с характерным для циркадианных часов типом подстройки фазы? Это лишь буквально понимаемые простые часы, описываемые одной переменной (как в главе 3), или часы с разрывом (как в главе 7). Сравнение с обычными бытовыми часами не годится в одном отношении: у простых часов нет уязвимой фазы. К простым часам неприменимо понятие амплитуды: пространство их внутренних состояний одномерно, поэтому они всегда находятся в какой-нибудь определенной фазе, на неизменном стандартном цикле. Хотя долгие годы при планировании и объяснении экспериментов преобладало (и часто заводило в тупик) использование одномерных и даже разрывных моделей, открытие их полной непригодности как будто никого особенно не удивило.

Однако даже такие модели часов могут оказаться вполне примлемыми, если в наблюдаемом биологическом ритме проявляется не единичный элементарный часовой механизм, а коллективная деятельность целой неоднородной популяции часов. С этой точки зрения вполне понятно, почему подстройка фазы часов у популяции плодовой мушки с успехом привлекалась для подтверждения многих моделей предельного цикла.

Все примеры, собранные в этой книге, можно было бы свести к той или иной модели такого рода. Беда, однако, в том, что модель с предельным циклом построить слишком просто. В шестидесятых годах биоритмологи быстро наплодили множество таких моделей [2]. Использовались разные координаты, были обнаружены сингулярности, но до сих пор методика экспериментов недостаточно совершенна, чтобы можно было выбирать между теоретическими вариантами. На сегодня и взаимодействующие гипотетические переменные, и многомерные пространства состояний, и получающиеся в теории предельные циклы — все они остаются чисто умозрительными построениями, поскольку ни одну из величин пока не удалось измерить в эксперименте с конкретными циркадианными часами. Напротив, для некоторых химических колебаний, включая углеводный обмен, и для некоторых нейроподобных ритмоводителей основные переменные установлены совершенно точно. Стало быть, можно надеяться, что положение с циркадианными часами изменится к лучшему, но для этого требуется время.

Почему мы обладаем часами?

*Кто поистине знает, кто теперь бы поведал,
Откуда возникло это мирозданье?
Боги появились после сотворения его.
Но кто же знает, из чего оно возникло?
Из чего возникло это мирозданье, создал ли кто его или нет?
Кто видел это на высшем небе,
Тот поистине знает.
А если не знает?*

Ригведа, X, 129, 7*.

Относительно эволюции биологических часов высказывалось много разных предположений. Но как можно с уверенностью говорить о том, что произошло с первыми живыми организмами? Мы не знаем, ни как они выглядели, ни каким был химический состав окружавшего их мира. Зато мы знаем наверняка, что Солнце тогда регулярно восходило и заходило, периодически затопляя первичный океан своей лучистой энергией, которую живые организмы в конце концов научились использовать для фотосинтеза. И мы знаем результат: современные живые организмы отмеряют время примерно сутками. Им не надо заучивать этот ритм, они не нуждаются в сигналах времени — они помнят его наизусть. Он встроен в них.

Происхождение циркадианных ритмов не поддается объяснению, но трудно молча пройти мимо столь фундаментальной и таинственной проблемы. Нисколько не претендуя на достоверность, я все же осмелюсь предложить вашему вниманию несколько притч о том, как естественный отбор мог благоприятствовать тем созданиям, внутренняя динамика которых лучше соответствовала периоду вращения планеты, чем у их менее успешных, ныне исчезнувших соперников.

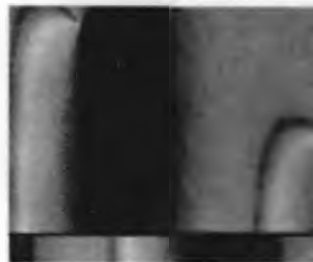
Первая притча повествует о часах, защищающих хрупкий механизм клетки от разрушительного действия солнечных лучей. Во второй речь идет о суточном цикле активности первых клеток, который поначалу просто повторял ежедневный цикл света-темноты, тепла-холода. В третьей рассмотрена воображаемая примитивная клетка, поддерживающая постоянный уровень обмена веществ при постоянных внешних условиях. Спрашивается, насколько устойчивым может быть такое постоянство даже в отсутствие чередования дня и ночи?

Фантазия первая: предостережение на рассвете

Предположим, первичной клетке было желательно координировать свою биохимическую активность на протяжении суток. Биолог-эволюционист Колин Питтендрих так размышлял о том, какие преимущества могла дать клетке способность предвосхищать рассвет:

Недостаточно внимания уделялось проблеме... световой радиации видимого диапазона как источника энергии, угрожающего организации живой клетки. Большинство клеточных компонентов бесцветны; для них неконтролируемая активация видимым светом исключена. Вполне возможно, что в ходе клеточной эволюции отбор благоприятствовал бесцветным молекулам, однако... для некоторых функций бесцветных молекулярных структур не известно... Последствиям освещения таких молекул, цвет

* Антология мировой философии. — М.: Мысль, 1969, т. 1, с. 72.



которых не играет явной роли, не придавали значения. Их ежедневное облучение видимым светом и неизбежная активация приводит к иарушению молекулярного механизма отдельных жизненных функций. Поэтому регулярная отсрочка некоторых химических процессов до наступления очередной ночи была бы, очевидно, спасением от фотохимической угрозы [3].

Если часы нужны, чтобы предвидеть рассвет, то разумно предположить, что сначала должен был родиться простейший вариант часов. Как в случае слизевика (см. главу 7), на протяжении ночи мог накапливаться какой-нибудь побочный продукт обмена веществ, пока его уровень не достигал определенного порога. Клетке достаточно было бы по достижении порога просто переключаться с ночного режима работы на дневной. Если этот продукт за день на свету распадается, то вот вам песочные часы и средство для их опрокидывания. (Впрочем, с равным успехом продукт может распадаться ночью, а днем на свету восстанавливаться, достигая к вечеру заданной концентрации.) Специальное приспособление могло бы даже оберегать скорость накопления продукта от превратностей воздействия температуры и света. Еще более совершенный мутант мог бы иметь гибкий порог, внося нужную поправку, если порог был достигнут слишком рано или слишком поздно. Такая адаптивная система была бы ориентирована на предвидение будущего.

Биохимический измеритель интервалов времени был бы подобен песочным часам, опрокидываемым на восходе и закате солнца. Однако главная тайна циркадианных ритмов заключена в их спонтанности. Почему биологические часы продолжают идти, даже если их спрятать от солнечного света? Как сказал бы Шерлок Холмс: «Вне всякого сомнения: нет ничего более противостественного, чем самое обычное». В постоянных условиях циркадианные часы продолжают отмерять сутки, хотя естественный отбор никогда не ставил перед ними такой задачи. Первобытным часам ничего не стоило обзавестись «самовыключателем», но в условиях регулярного чередования дня и ночи такие клетки не получили бы никакого преимущества над соперниками. Циркадианным часам редко удается продемонстрировать спонтанность — за исключением разве что дракулы и подобной ей нечистой силе, которая покидает свои абсолютно темные убежища и выбирается наружу исключительно ночью. Так кому же нужна эта спонтанность? Быть может, никакая это не адаптация, а просто случайность, не имеющая адаптивной ценности? Коли так, по поводу происхождения и механизма часов возможны следующие соображения.

Фантазия вторая: в кольце привычек

Предположим, эволюция часов началась не с потребности иметь средство, чтобы отмерять интервалы времени, а с уже существовавшего цикла чередования биохимических реакций, обусловленного сменой дня и ночи, тепла и холода. Можно думать, что такие ежедневные волны захватывали различные участвующие в обмене веществ пулы клетки, вовлекая ее в цикл активности: фотосинтез днем, потеря тепла вечером, размножение (клеточное деление), возможно, ночью, голодание под утро.

Ритмы окружающей среды, обусловленные вращением планеты, грубо вмешиваются во внутренние дела клетки, навязывая ей внутренние ритмы. Клетке не нужны никакие другие часы. Но если бы она могла предвидеть эти регулярные изменения, это повысило бы ее эффективность за счет оптимизации переходов от одного вида деятельности к другому. Такая мутантная клетка, обладая даром предвидения, избегала бы бесполезной растраты ресурсов, заранее готовилась бы к неблагоприятным периодам. Ее дальний потомок, спустя пару миллиардов лет попавший в руки ученого, очутившись в постоянных лаборатор-

ных условиях, с удивлением обнаружит, что и здесь он по-прежнему спонтанно повторяет однажды заведенный распорядок, все тот же цикл. Казалось бы, в лаборатории не так легко избавиться от всепроникающих разнообразных геофизических циклов. Но достаточно исключить колебания освещенности и температуры, чтобы организм перешел к свободному бегу со своим собственным индивидуальным периодом, который обычно на несколько процентов отличается от 24 часов. Хотя эта способность никогда прежде не обнаруживалась и вовсе не поощрялась естественным отбором!

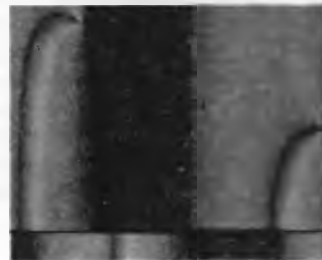
Вообразим, что нашу Землю накрыла вечная ночь. Планета по-прежнему вращается, но нет на ней больше ни восходов, ни закатов. Будут ли на улицах, как и прежде, дважды в сутки в часы пик возникать пробки, заторы? Скорее всего, да, потому что в городе полно маленьких 24-часовых осцилляторов, называемых наручными часами, которые заменяют жителям восходы и закаты.

Но допустим на минуту, что часы не возвращаются к нулю по истечении каждых 12 или 24 часов, а идут себе вперед, разворачивая линейную шкалу времени с самого начала века. Города останутся без 24-часовых сигналов времени. Произойдет ли распад старинного уклада жизни? Возможно, вместо регулярного чередования деловой и ночной жизни города будет поддерживаться постоянное равномерное движение транспорта, равномерное распределение во времени сна, бизнеса, любви, преступности.

А может быть, в таком всеобщем сумраке как раз и проявится внутренний, эндогенный, характер суточной ритмичности, способность города поддерживать ритм в отсутствие внешних сигналов времени, как это делают отдельные организмы? Во многих отношениях город похож на организм, состоящий из множества самостоятельных клеток (личностей), организованных в ткани и органы (общественные институты), обслуживающие друг друга. Газета не может выходить непрерывным потоком: для очередного номера надо сначала собрать материал, сверстать макет, затем отпечатать кипу экземпляров и лишь после этого грузовикам имеет смысл вновь наведаться на склад, чтобы получить очередную партию продукции. С появлением политических, финансовых и деловых новостей в городских учреждениях начинается новый день, а журналисты, последними просыпающиеся после своих ночных будней, приступают к сбору сенсаций для следующего номера газеты. Предприятия зависят от поставки продукции другими предприятиями, которые в свою очередь зависят от других... получается цепь, уходящая во «вчера». Каждое действие обуславливает следующее, происходящее с запаздыванием на несколько часов. Может ли такая последовательность событий, замкнутая цепь причин и следствий, сохраниться в отсутствие череды восходов и закатов без помощи механических часов? Аналогичным образом, может ли в биохимическом хозяйстве живой клетки закрепиться распорядок, некогда навязанный извне и повторенный триллион раз без перерывов?

Фантазия третья: неизбежность непостоянства

Теперь мы начнем не с целесообразности, не с навязанности циклов извне, а с вопроса о стабильности клеточной химии; допустим, при постоянных условиях она постоянна. Но постоянную деятельность поддерживать не легко. Чем сложнее химические реакции, чем больше между ними регуляторных связей, тем меньше надежды на устойчивость равновесия. Иными словами, среди сложных биохимических процессов лишь очень немногие мутанты способны идти



непрерывно и однообразно. Отход от монотонности вовсе не обязательно ведет к регулярным колебаниям, но среди всевозможных мутантов подавляющее большинство должны составлять именно флуктуирующие, нестабильные, а отнюдь не равновесные [4].

Ввиду этого можно ожидать, что «механизмы» ритмичности будут столь же разнообразны, как контуры регуляции с обратной связью — даже в пределах одной клетки. Те из них, что по счастью совпали с периодичностью окружающей среды, скажем, с циклом чередования дня и ночи, могли иметь преимущество при отборе. Таким образом, процесс внутреннего закрепления суточной ритмичности мог поначалу идти несколькими независимыми путями, и ни один из них не одерживал верха. Более того, клеточные часы, основанные на нескольких независимых колебательных процессах, более надежны: при этом каждый отдельный процесс может мутировать, не подвергая опасности коллективно выполняемую функцию. Так что ни одна деталь механизма часов не требует неприкосновенности в ходе эволюции. Если происхождение циркадианных часов действительно таково, биохимик найдет в них гораздо меньше общего, чем натуралист или специалист по теории динамических систем.

Непостоянство даже может быть желательно само по себе, особенно при постоянных внешних условиях. Клетки обычно примиряют несовместимые биохимические процессы, разделяя их в пространстве. Другим прекрасным решением проблемы было бы их разделение во времени, как это повседневно делаем мы с вами. Стоит ли пытаться все делать сразу? Нет смысла одновременно и садиться, и вставать. Постоянным давлением на гвоздь не добиться того, что достигается одним ударом молотка. Чередование тепла и холода разрушает горы. Меняя галсы, яхта может идти даже против ветра. Постоянный уровень полового напряжения не создаст такой мотивации для размножения, как один внезапный позыв. Лучше чередовать глубокий сон с активным бодрствованием, чем испытывать постоянную вялость, сонливость.

Поэтому человек изобрел программы. Программы часто возвращают систему к стартовому состоянию, поэтому их можно повторять. Повторяя их, мы устанавливаем ритм, например дыхания, шагов, бега, плавания, полета или цикл вращательного или возвратно-поступательного движения механизма машины. Замечательное преимущество ритмичности открылось с изобретением переменного тока. На химических заводах емкости с реагентом наполняют и опорожняют, нагревают и охлаждают, чтобы эффективнее превращать сырье в продукцию. Вообще, право на отказ от постоянства открывает новые, лучшие возможности. Цикличность позволяет развести во времени несовместимые процессы. Поскольку отдельные клетки представляют собой крошечные химические заводы, они тоже могут воспользоваться этим преимуществом.

Короче говоря, даже если бы организмы жили при совершенно постоянных внешних условиях, они все равно могли бы извлекать пользу из собственной ритмичности. Моделирование на компьютере случайно порождаемых систем управления показывает необходимость жесткого отбора, чтобы избежать спонтанных флуктуаций. Разумеется, флуктуации получают нерегулярные, но много и не требуется, чтобы использовать преимущества изменчивости. Запустив эволюцию часов (в нашем воображении), попросту не создавая отбора против нестабильности, для дальнейшего уточняющего отбора можно привлечь ритмичность окружающей среды. Те флуктуации, которым посчастливилось повторяться регулярно с частотой, соответствующей ритмам окружающего мира, могут найти применение и закрепиться в ряду поколений.

Так, например, можно ожидать возникновение и эволюцию способности подстраиваться под окружающие ритмы. Если в полдень в пустыне слишком

жарко — что ж, переведите стрелки ваших внутренних часов, чтобы время вашей активности приходилось на прохладный вечер. Если вам нужен свет как источник энергии, сделайте так, чтобы ваша готовность поглощать его повышалась перед рассветом. Если хищники рыщут по ночам — прекрасно, пусть вам хочется забраться в убежище и уснуть именно в эти опасные часы. В этом и состоит главное приспособительное значение циркадианной ритмичности.

Насколько правдивы эти фантазии?

Три фантазии, три версии, не являются взаимоисключающими. Каждую из них можно развить, дополнить подробностями, подтвердить опытными данными. В них предлагаются не конкретные механизмы, а три разных принципа, объясняющие происхождение циркадианных часов. В зависимости от условий любой из них может преобладать. Но, быть может, эволюция разных типов часов проходила в разных условиях? Неизвестно. К сожалению, структура времени не сохраняется в виде ископаемых остатков.





КОНТУРЫ БУДУЩЕГО

Физика насыщена математикой не потому, что нам столь многое известно об окружающем мире, а как раз наоборот, потому, что нам известно слишком мало: пока из его законов мы познали только математические.

Бертран Рассел «Очерк философии»

Математические закономерности порой обнаруживаются в самых неожиданных местах. В том числе все новые приложения находят топологические принципы подстройки фазы в циркадианных часах [1]. Пример их явной практической значимости был затронут в главе 5. Водитель ритма сердца представляет собой биофизический осциллятор, регулируемый нервными импульсами. Оказывается, для него возможна подстройка как по четному, так и нечетному типу. В сочетании образуется винтовая поверхность с фазовой сингулярностью посередине. Другой подстраиваемый осциллятор, представляющий интерес для нейробиологов, задает ритмы дыхания. Возможно, именно с ним связана внезапная остановка дыхания, которая нередко приводит к трагической гибели младенцев.

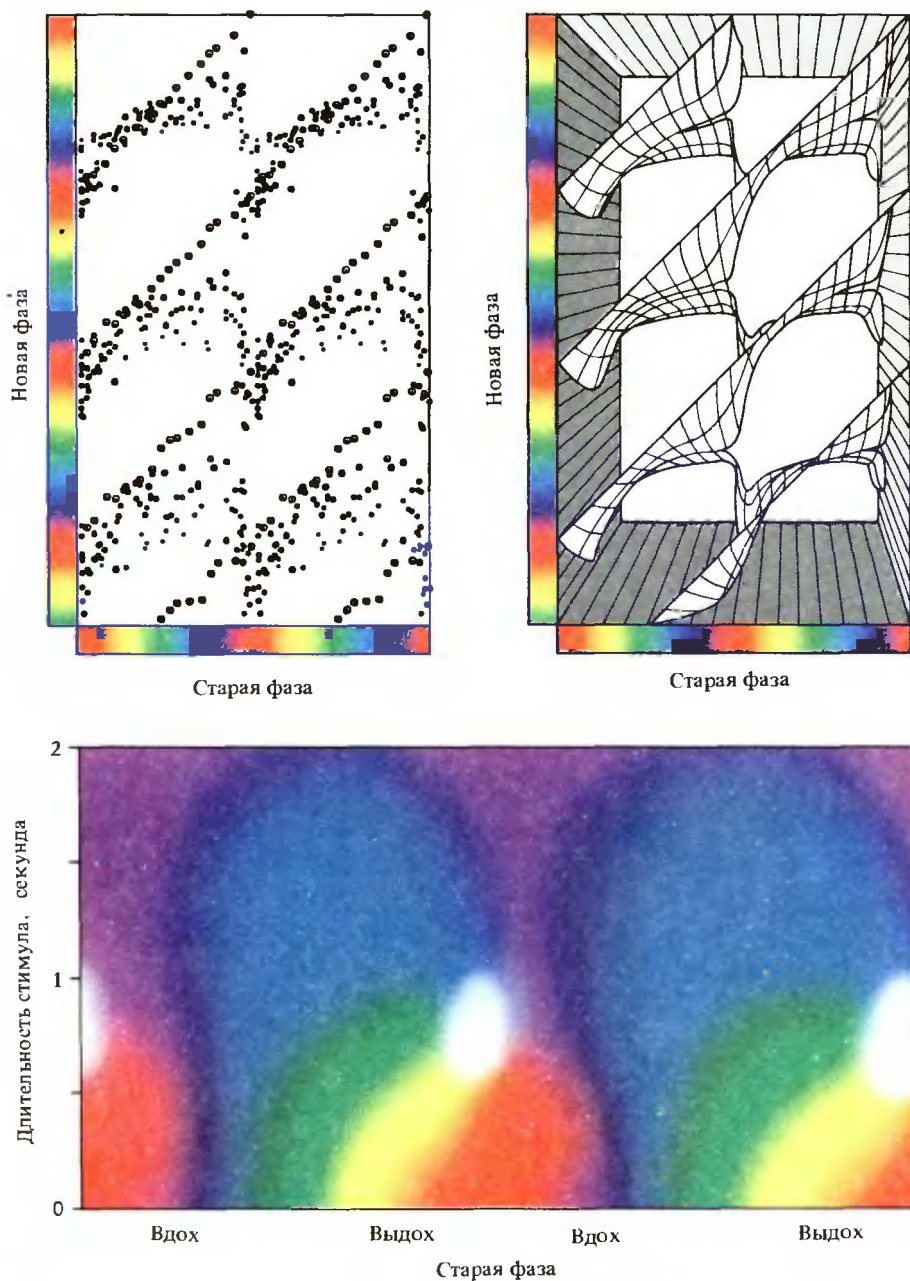
Дыхание

Подчиняется ли ритм дыхания биологическим часам? Этот вопрос можно рассмотреть в общем виде, не вдаваясь в малоизученные механизмы деятельности центров, расположенных в стволе мозга. Способны ли нервные импульсы, влияющие на вдох и выдох, изменить фазу нормального ритма дыхания? Будут ли кривые подстройки фазы для малых стимулов — нечетного типа, а для больших — четного? Если да, то существует ли здесь сингулярность? Экспериментальным поиском ответов на эти вопросы недавно занялись Дэвид Пейдарфар, Фредерик Элдридж и Джеймс Кили из Медицинского института при Университете в Северной Каролине [2]. Они работали не с человеческими младенцами, а со взрослыми кошками, но мотивы очевидны: если внезапная гибель младенцев обусловлена, казалось бы, беспричинной остановкой дыхания, то не замешана ли здесь сингулярность?

Определенный ответ на этот важнейший вопрос получить пока не удалось, но Пейдарфар с коллегами добились предварительных положительных результатов. Они стимулировали надглоточный нерв — обычный путь тормозящей импульсации, которая сокращает вдох и удлиняет выдох. Изменяя момент начала и продолжительность воздействия стимулом, они регистрировали активность грудобрюшного нерва в области между стволом мозга и диафрагмой. Была получена вос-

Химическая реакция в тонком слое жидкости идет периодически. Волны разбегаются из двух зеркально-симметричных точек сингулярности.





Вверху. Кристалл времени для ритма дыхания кошки. Подстройку фазы вызывает нервный импульс различной длительности. Каждая точка представляет начало вдоха. На переднем плане (крупные точки) длительность стимула нулевая, на заднем (мелкие точки) — она составляет 2 секунды. Стандартный цикл дыхания около 5 секунд. *Внизу* — карта новых фаз.

производимая подстройка фазы: для стимулов короче чем полсекунды — нечетного типа, для стимулов длиннее секунды — четного типа. Данные их экспериментов, представленные в трехмерном изображении, складываются в обычный кристалл времени: винтовая поверхность, окаймленная спиральной границей в каждой единичной ячейке, навивается на ось сингулярности (см. с. 182).

На цветной карте этой поверхности виден привычный коловорот вокруг серой области неопределенного цвета. Эта сингулярность получается при стимулах средней силы (около $\frac{3}{4}$ секунды), прикладываемых непосредственно перед вдохом. Оказалось, что у половозрелой кошки такие стимулы не прекращают дыхания. Возможно, почти сингулярный стимул приводит осциллятор почти в равновесие, но затем цикличность немедленно восстанавливается с непредсказуемой фазой. Подобные результаты получались и когда прикладывали облегчающие стимулы в области среднего мозга. Если это говорит о том, что у взрослых животных равновесие крайне неустойчиво, то у незрелого плода осциллятор, вероятно, имеет устойчивое равновесие, которое становится неустойчивым примерно в том возрасте, когда появляется спонтанное дыхание. Возможно, у некоторых младенцев оно продолжает еще оставаться достаточно устойчивым — и случайный сингулярный стимул может вызывать опасную затяжную аритмию. Справедливость такого предположения могут подтвердить аналогичные эксперименты с новорожденными животными.

У нейронов есть соседи

Нейробиологические осцилляторы, такие, как дыхательный центр или водитель ритма сердца, состоят из великого множества отдельных клеток, каждая из которых сама по себе может быть осциллятором, хотя мы обычно представляем весь механизм как одну колебательную систему. Действительно ли их взаимная синхронность столь безупречна, даже после воздействия стимулом? Вряд ли. Но тогда коллективное поведение всей системы может качественно отличаться от поведения одного осциллятора, что мы уже видели в главе 6. Пятнадцать лет назад было показано, что колебания с предельным циклом (а стало быть, типичная картина подстройки фазы) порождаются взаимным сопряжением мириадом осцилляторов, каждый из которых столь грубо моделирует состоящий из нейронов водитель ритма, что его КПФ разрывы и у него нет состояния равновесия [3]. Из таких элементов, ни один из которых не обладал подстройкой по четному типу, или сингулярностью, была построена математическая модель циркадианного ритмоводителя в мозге позвоночных. Оказалось, что совокупность модельных клеток имеет подстройку фазы четного типа, винтовую поверхность подстройки фазы и фазовую сингулярность [4]. Понятно, сколь важно исследовать поведение осциллятора в его естественном окружении с учетом активности соседних клеток.

Этот геометрический контекст полностью ускользал из всякого обсуждения подстройки фазы циркадианнных часов, быть может, потому, что никто еще не регистрировал пространственное распределение фаз циркадианнных часов после воздействия стимула. Напротив, в некоторых других системах, представляющих интерес для физиологов, организация фаз в пространстве хорошо изучена. Эксперимент «коловорот» позволяет оценить, как подстраивающий стимул искажает пространственную картину.



Вращающиеся волны

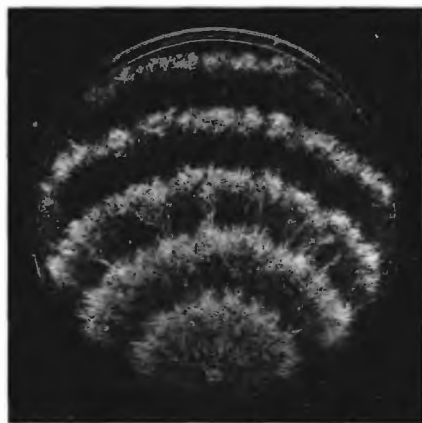
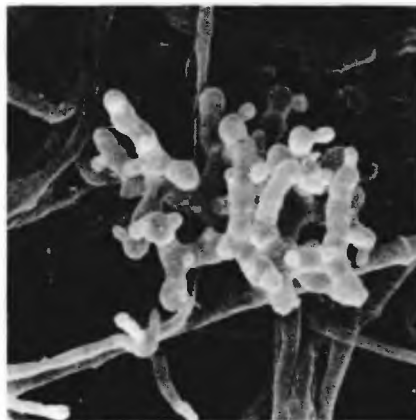
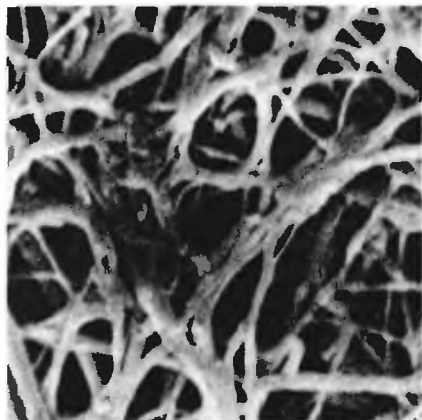
Искусственно создавая градиент фаз в эксперименте «коловорот», мы видели, что подстройка может изменять временную структуру пространства (см. с. 113). В частности, в среде, состоящей из часов с подстройкой фазы по четному типу, возникает вращение. Его можно наблюдать, пролистывая страницы настоящей книги и при этом не отрывая глаз от цветного коловорота в правом нижнем углу. Если в каком-то месте среды на уязвимую фазу приходится стимул критической величины, то возникает локальная сингулярность. Окружающие часы подстраиваются стимулом тогда таким образом, что вокруг сингулярности появляется круговой градиент фаз. Если соседние точки в этом множестве часов не зависят друг от друга, волна изменения фаз будет бежать по кругу до воздействия другим стимулом или до тех пор, пока часы постепенно не растеряют взаимную синхронность. В случае если соседние часы связаны, синхронность поддерживается, и в этом месте пространства сохраняется устойчивый вихрь, вращающаяся волна.

Такой результат обычно получается при моделировании на компьютере идеализированной среды, причем период вращения сокращается почти до минимального промежутка времени, необходимого для локального восстановления возбудимости после предыдущего разряда. Но все это — искусственная модель, а как насчет реального эксперимента? Среди циркадианных часов наиболее подходящий кандидат для таких исследований — взесь в морской воде слабо взаимодействующих клеток *Gonyaulax*.

Попробуем вообразить эксперимент по схеме коловорота, проводимый в темноте, где-нибудь в пещере у берега моря. Рассеем клетки *Gonyaulax* равномерным слоем на мелководье. Наш фонарь парализовал их часы. Теперь пусть с востока на запад медленно наползает тень, запускающая часы последовательно, ряд за рядом. Через 23 часа достигнуто полное затмение фонаря и с запада на восток установился градиент фаз (часы на востоке были запущены 23 часа назад, а на западе — только что). Теперь по северной кромке песчаного пляжа скользнул луч прожектора. Северные клетки со всевозможными фазами получили стимул; чем дальше на юг лежат клетки, тем слабее для них это воздействие. Таким образом, на песке одним махом получились все сочетания старой фазы и величины стимула, причем в строгом порядке. В результате мы увидим область одновременного свечения (изохрону), яркую полосу — волну, распространяющуюся от клетки к клетке.

Вскоре после вспышки прожектора где-то в центре появляется пятно особо яркого голубого свечения, продолжающегося на протяжении нескольких часов. Затем оно потухает, и вокруг этого темного пятна продолжает свой бег полоса менее яркого свечения, делая оборот за 23 часа. Это пятно — сингулярность, где сливаются все временные зоны. Вокруг нее, как вокруг оси, скользит изохрона свечения, вовлекая в коловорот все новые и новые ряды клеток.

В реально проведенном эксперименте «коловорот» культуры клеток *Gonyaulax* находились в обособленных пробирках. При этом каждая микропопуляция совершенно не зависела от соседних и с получением сингулярного стимула могла беспрепятственно возвращаться к своему обычному циклу. Для нашего воображаемого эксперимента, где клетки не разделены стенками пробирок, это не вполне справедливо. Такой эксперимент «коловорот» позволяет достигнуть, поддерживать и изучать в популяции взаимосвязанных часов ранее неуловимое, быстро исчезающее состояние сингулярности. Это возможно благодаря добавлению нового качества — взаимодействия осцилляторов. Если соседние «порции» часов взаимодействуют, поддерживая, насколько возможно, синхронность, тогда клеткам, лежащим в середине кольца фаз (в том числе находя-



Вверху слева. Хлебная плесень *Neurospora* растет в виде коврика из переплетенных волокон, каждое толщиной в несколько тысячных долей миллиметра.

Вверху справа. Периодически через циркадианные промежутки времени на фронте роста формируются образования со спорами.

Внизу. При меньшем увеличении видно, что эти образования со спорами, похожие на пух, образуют полосы с промежутками около 2 сантиметра. Каждый промежуток соответствует 22 часам разрастания колонии, начавшей рост из одной точки (внизу).

щимся в сингулярном состоянии), не остается выбора: им приходится застрять между фазами. До тех пор пока соседи поддерживают свой обычный цикл смены определенных фаз, сингулярным неудачникам никак не удастся выбраться из неопределенности. Сингулярность «поймана в ловушку» и теперь доступна для неспешного, обстоятельного наблюдения в лаборатории. Поскольку клетки *Gonyaulax* не обнаруживают тенденции к возврату из сингулярного состояния к нормальным колебаниям, для такой ловушки не требуется вмешательства сильного межклеточного взаимодействия. Поэтому *Gonyaulax* представляет замечательную возможность изучать градиенты циркадианной фазы и, что особенно заманчиво, сравнивать биохимические процессы у клеток в сингулярном состоянии, лишенном колебаний, и у их нормальных ритмичных соседей.

Условия для взаимодействия осцилляторов будут еще более благоприятными в случае, если их не разделяет ничто, даже клеточная мембрана. Например, хлебная плесень *Neurospora crassa* растет в виде тонкой пленки тесно переплетенных волокон. Здесь нет клеток в обычном смысле. Каждое волокно разделено перегородками, но в них есть отверстия, достаточно большие, чтобы могли проходить органеллы. В темноте каждый участок этой «паутины»





Округлая зона в чашке Петри занята грибом *Nectria cinnabarina*, который вырос из спор, посаженных в центре чашки. Каждые 16 часов на фронте роста гриба формировались концентрические желтые гребни со спорами, отстоящие друг от друга на 1 миллиметр.

из наполненных цитоплазмой волокон поддерживает ритм с периодом 22 часа; при благоприятных для роста условиях в определенный момент цикла на концах растущих волокон образуются мешочки, в которых развиваются споры. Каков бы ни был биохимический механизм этих циркадианных часов, они продолжают идти в постоянных условиях изоляции от времени на протяжении многих суток и реагируют на световые импульсы по четному типу подстройки фазы. Постоянный голубой свет останавливает ход часов. Обычно весь волоконистый коврик сохраняет синхронность. Однако, постепенно надвигая на него тень, застилающую голубой свет, можно установить вдоль коврика градиент фаз, охватывающий полный цикл временных зон. Под влиянием градиента световых импульсов все часы одновременно подстраиваются, как и в любом другом эксперименте «коловорот», и где-то в середине коврика, возможно, сингулярность оказывается пойманной в ловушку. Что вслед за этим произойдет — неизвестно: до сих пор во всех опытах примерно в это время коврик переставал расти [5].

У родственного гриба (*Nectria cinnabarina*) круговой градиент фаз получается сам собой в процессе роста. Как и у *Neurospora*, фаза здесь обнаруживается по моменту формирования спор: по фронту роста каждые 16 часов появляется ярко-желтый гребень конидий. Круговой градиент фаз проявляется в спиральном узоре вспучивания гребней. В центре спирали на протяжении по меньшей мере нескольких недель остается в плену сингулярность. До сих пор никто не знает, как воссоздать такую ситуацию искусственно, контролируя подстройку фазы часов у *Nectria*. Столь же непонятно, как наблюдать фазу в любом другом месте помимо края растущего коврика. Более подходящим объектом для таких экспериментов, возможно, окажется ткань зеленого листа, в которой популяция взаимно сопряженных циркадианных часов управляет суточным ритмом открывания и закрывания устьиц. Может быть, на поверхности листа когда-нибудь будет открыта нестабильная сингулярность, мятущаяся в кольце градиента фаз.

Естественным кандидатом для изучения короткопериодных ритмов была бы вся сеть клеток дрожжей, поскольку она явным образом реагирует на различные стимулы по четному типу, обладает фазовой сингулярностью и может быть расположена в виде двумерной пленки химически взаимосопреженных клеток. Наложение градиента стимулов перпендикулярно градиенту фаз, как в эксперименте «коловорот», может выявить крайне нестабильное равновесие в

колебаниях углеводного обмена. Такой биохимический эксперимент до сих пор не поставлен. Подобные исследования проводились лишь на неживой модели биологических часов — так называемой химической реакции Белоусова — Жаботинского.

Химический осциллятор

Московский химик Борис Белоусов в пятидесятых годах задумал создать упрощенную модель цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот), а именно: последовательности реакций, играющих центральную роль в обмене веществ любой клетки, использующей кислород. Попытка не удалась, так как его модель не имела ничего общего с прототипом, за исключением воды и лимонной кислоты. Тем не менее он обнаружил нечто настолько неожиданное, что коллеги сочли его открытие абсурдным, невозможным и отказались публиковать в химических журналах. Лишь спустя десять лет после смерти Белоусов был удостоен Ленинской премии (1980 год) совместно с Анатолием Жаботинским, Альбертом Заикиным, Валентином Кринским и Генрихом Иваницким за цикл работ, включающих исследование реакций Белоусова. Что же такого поразительного было в этой реакции, если ее признали только через 30 лет после открытия?

Удивительным оказалось то, что простой водный раствор пяти обычных химических компонентов при комнатной температуре вел себя совершенно необычно: реакция в нем не шла в одном направлении до нового равновесия, а колебалась между двумя состояниями с изумительной регулярностью, совершая до сотни циклов, пока в конце концов не истощался запас одного из реагентов. Разумеется, подобное поведение наблюдается в живых системах, но для такой, казалось бы, простой ситуации это было полнейшей неожиданностью. Химический осциллятор реагировал на импульсы ультрафиолетового света или на химические стимулы, подстраивая фазу по четному или нечетному типу в зависимости от силы воздействия.

В дальнейшем при изменении начального состава реагентов оказалось, что та же самая реакция отвечает на возбуждение, совсем как мембрана нейрона: волны цвета бегут аналогично тому, как распространяется нервный импульс. В тонком слое раствора быстро возникает организация ритмичного узора бегущих волн. В каждой точке раствор с одним и тем же периодом меняет цвет: становится то синим, то красным. Волны представляют собой градиенты фаз. Местами они бегут по кругу вокруг оси — фазовой сингулярности. Такую точку можно создать искусственно уже знакомым нам с вами способом: накладывая градиент стимуляции (ультрафиолетовым светом) перпендикулярно градиенту фаз (направлению движения волны). При определенной величине стимула некоторые участки фронта волны стираются или, наоборот, возникают — картина меняется: каждая конечная точка фронта превращается в сингулярность, которую обегает волна цвета в виде раскручивающейся спирали [6]. Это явление — отнюдь не причуда экзотической химии, а проявление общего принципа организации ритмически активных сред.

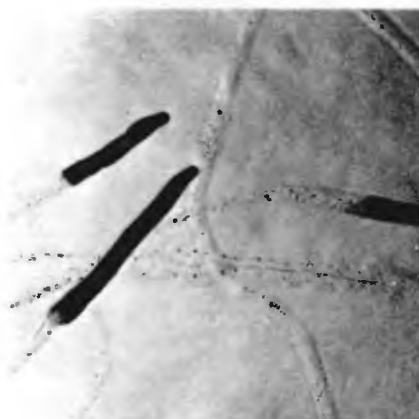
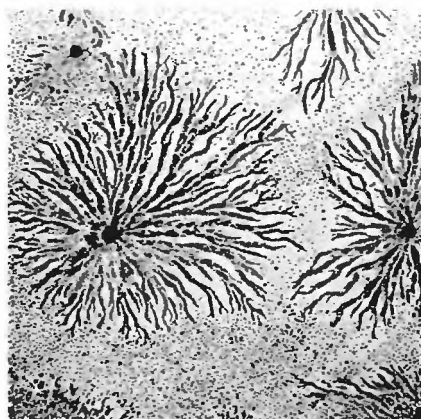
Фазовая сингулярность при агрегации клеток

Особого рода амебодидные клетки начинают жизнь одиночными странниками, а затем сползаются вместе и, сливаясь, образуют многоклеточный организм, чтобы приступить к размножению. Процесс их агрегации управляется химичес-





Последовательные снимки (с интервалом 30 секунд) чашки Петри с миллиметровым слоем жидкости, в которой идет реакция Белоусова — Жаботинского. Жидкость неподвижна, но тонкая голубая полоска химической активности распространяется почти радиально от каждого из двух центров. Фронт волны представляет собой не концентрические круги, а пару зеркально-симметричных раскручивающихся спиралей. Фаза цикла превращения красного цвета в синий и обратно в красный по всей поверхности распределена в виде двух круговых градиентов, окаймляющих два источника. Диаметр чашки — 47 миллиметров. Спираль делает один оборот в минуту. Крошечные кружочки — это пузырьки углекислого газа, выделяемого при окислении органического субстрата. Если вы хотите самостоятельно поставить такой несложный химический опыт, см. примечание 6.



Вверху слева. Монослой слизевика *Dictyostelium discoideum* в чашке Петри. Видны фронты волн выделенного клетками цАМФ. *Вверху справа.* Для сравнения показана реакция Белоусова — Жаботинского при том же увеличении. Видно удивительное сходство их пространственно-временной организации.

Внизу слева. На следующем этапе развития отдельные амебоидные клетки слизевика со всех сторон устремляются к нескольким центрам — источникам волн, отстоящим друг от друга на несколько миллиметров. *Внизу справа.* Спустя несколько часов они уже слились в многоклеточный организм длиной 1—2 миллиметра, который уползает, чтобы заняться размножением, ведомый источником ритма, расположенным на его конце.

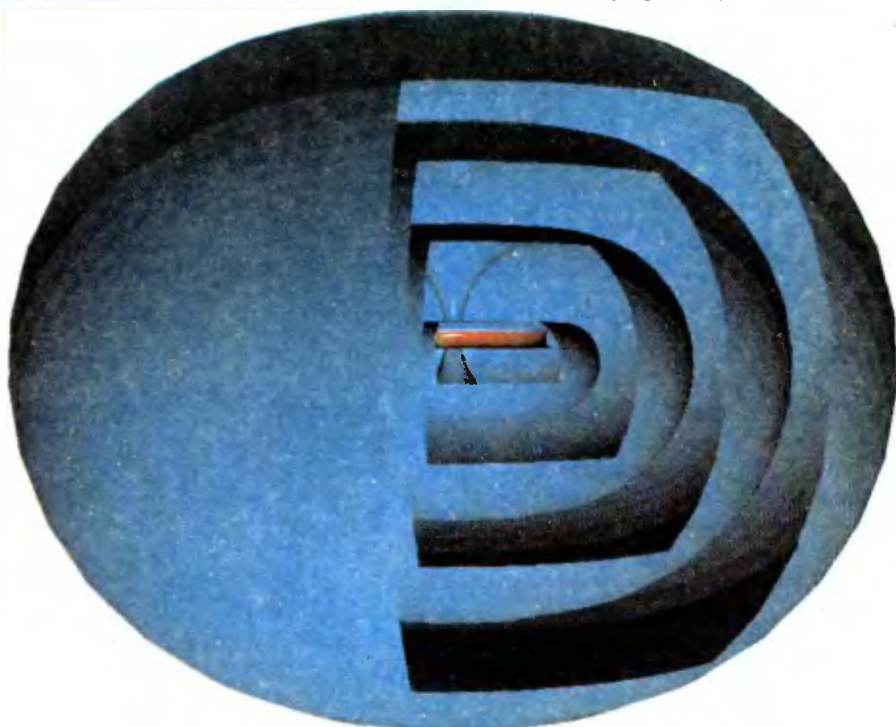
кими волнами, которые распространяются от одной клетки к другой, если этих клеток достаточно много и они лишены своей обычной пищи — бактерий. Обычно эти волны имеют период около 5 минут и исходят из клетки-ритмоводителя, собственный период которой несколько короче, чем у соседей (если только они вообще дозрели до спонтанных колебаний). Такие клетки, погруженные в жидкую среду, продолжают периодически пульсировать, регулярно выделяя феромон цАМФ. Кратковременное добавление цАМФ в среду немного сдвигает фазу спонтанных колебаний, достаточно большой стимул обеспечивает подстройку фазы четного типа. Если клетки способны к возбуждению, но по какой-либо причине среди них





Слева. Вихревое кольцо, сфотографированное в пробирке диаметром 10 миллиметров, где идет реакция Белоусова — Жаботинского.

Внизу. Вихревое кольцо, полученное с помощью компьютерной графики. В одном месте поверхности волновых фронтов разрезаны, чтобы показать внутреннее строение. (В глубине виден красный край кольца сингулярности.)



нет ритмоводителей, распространяющиеся волны цАМФ все равно возникают. Они исходят из сингулярностей в пространственном распределении фаз. Каждая сингулярность является центром полного цикла фаз. Когда волна цАМФ достигает очередную клетку, та не только выбрасывает наружу собственный запас цАМФ, но и начинает двигаться по направлению к его источнику. Таким образом, клетки собираются вместе и склеиваются, образуя студенистое тело. Затем оно уползает и превращается в похожие на пыль споры, замыкая извечный жизненный цикл.

Циклические волны, распространяющиеся в активной среде, разумеется, не являются строго двумерными: всякая пленка жидкости имеет какую-то толщину (на серии фотографий на с. 188 глубина жидкости в чашках Петри составляет около 1 миллиметра). Поэтому фазовая сингулярность — не просто осевая точка, а вертикальная ось длиной 1 миллиметр, вокруг которой фаза реакции пробегает полный цикл. В более толстых пленках сингулярная ось представляет собой нить, протянувшуюся от стеклянной стенки сосуда сквозь жидкость к поверхности, или загибающуюся назад к стенке, или замкнутую в идеальное кольцо. Вокруг такой нити вращается трехмерный аналог спирали — волна, имеющая форму свитка. Рассматривая мгновенные снимки толстого слоя жидкости, можно подумать, что сингулярная нить — скорее логическое следствие, чем результат прямого наблюдения. Но с помощью даже несильного микроскопа можно убедиться, что кольца свитка действительно вращаются в объеме неподвижной жидкости, как показано слева вверху. Замысловатая конструкция слева внизу извлечена из памяти суперкомпьютера. Она показывает внутреннее строение более наглядно, чем любая отдельная фотография реальной химической реакции.

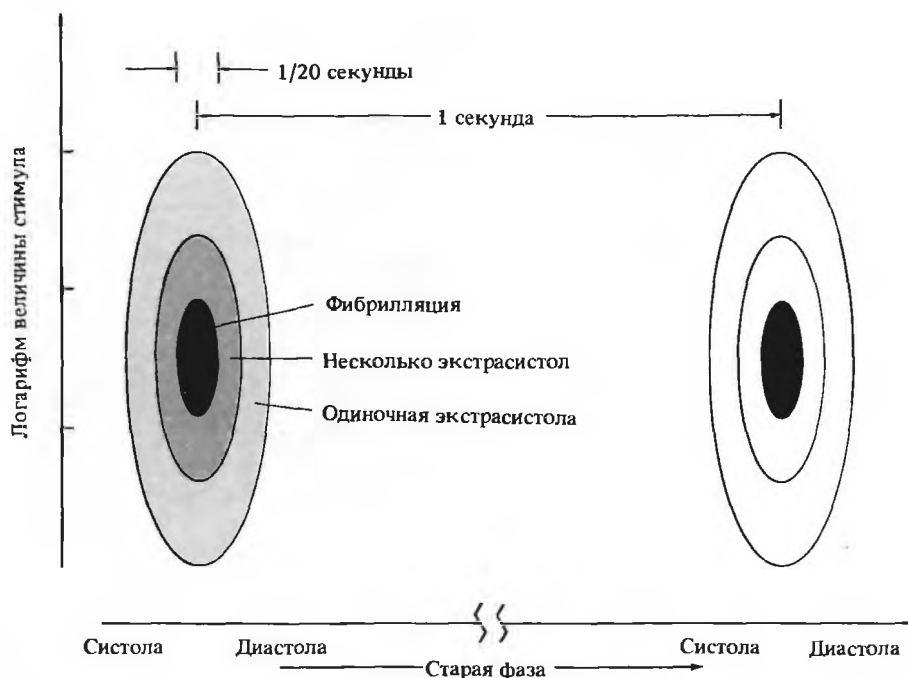
Химия реакции Белоусова — Жаботинского теперь уже изучена досконально. Совершенно ясна физика взаимодействия между соседними микроскопическими объемами (за счет молекулярной диффузии). Математические закономерности пространственно-временной организации выявляют множество топологически разных замкнутых в кольцо сингулярных нитей, похожих на кольца табачного дыма или тайфуны — но отличающихся тем, что вокруг них не совершается физического движения. Каждый такой организующий центр порождает в объеме жидкости разбегающиеся волны химических изменений, имеющих характерный короткий период. Объем жидкости, пронизанный сингулярностью, которая оказалась пленницей окружающих химических циклов, напрочь лишен способности колебаться как целое, но в нем и наблюдается сложная высокочастотная активность.

Пространственная дезорганизация сердечбений

Уравнения реакции Белоусова — Жаботинского исключительно похожи на уравнения, используемые электрофизиологами для описания возбудимости мембран. В обоих случаях пространственная связь осцилляторов имеет одно и то же математическое выражение. Обе среды поддерживают колебания с одинаковыми характерными свойствами.

В соответствии с этими уравнениями водитель ритма сердца порождает электрические колебания. Фаза нейронного и сердечного ритмоводителей может быть подстроена стимуляцией, поступающей по нервным волокнам. Лет десять назад были предприняты поиски подстройки четного типа в таких средах. Ученые обнаружили множество подтверждений тому, а вскоре предсказали и нашли фазовую сингулярность. Закономерности, впервые открытые





В тех же координатах, что и прежние цветные карты фаз, показаны последствия действия различных стимулов на сердечную мышцу: выделены области фибрилляции и экстрасистолии. Область уязвимости составляет по времени менее $1/20$ длительности цикла и по амплитуде — примерно десятикратное изменение величины стимула.

исследователями циркадианных ритмов, теперь позаимствовали кардиологи, дабы объяснить ведущую к смерти аритмию сердечной мышцы. В результате были даже разработаны новые клинические методы прекращения нежелательных ритмов сердца.

Один класс аритмий, возникающих вследствие стимуляции сердца в уязвимой фазе его цикла, может представлять собой трехмерные организующие центры в толстой мышце левого желудочка сердца. На поверхности сердца или в более тонких слоях миокарда они были бы видны как зеркально-симметричные вихри электрической активности, вращающиеся с почти минимальным периодом, достаточным для восстановления возбудимости после очередного импульса. Подобные устойчивые противоположно закрученные вихри аритмий, видимо, возникают в некоторых участках миокарда под влиянием таких стимулов, как электрические разряды разной силы, приложенные в разные моменты времени на протяжении уязвимого интервала. На трехмерном графике зависимости действия стимула от его величины и фазы сердечного цикла такие опасные стимулы должны занимать ограниченную область, со всех сторон окруженную кольцом стимулов, вызывающих лишь отдельные короткие экстрасистолы. Стимулы, лежащие вне похожего на мишень овала, должны быть безопасны (см. рис. сверху).

Эти соображения поддаются непосредственной проверке в лабораторных условиях. По последним опубликованным данным [7] так выглядит на самом деле начало приступа желудочковой фибрилляции — аритмии, влекущей за собой внезапную смерть.

Наши рассуждения о подстройке фазы естественным путем шли от перепада времени при трансмеридианных перелетах и сингулярностей для временных зон на поверхности земного шара к сингулярностям циркадианных ритмов, которые совсем не имеют пространственной организации, вновь возвращались к географическим сингулярностям и, наконец, привели к трехмерным активным средам, к ритмам сокращения сердечной мышцы. В ближайшие несколько лет наверняка будет дан ответ на вопрос, правда ли смертельная аритмия начинается с сингулярностей и вращающихся вокруг них вихрей? Поскольку для экспериментального изучения циркадианных ритмов времени требуется гораздо больше, не исключено, что применимость этих принципов к циркадианной физиологии человека станет возможной лишь спустя несколько десятилетий. Допустимо ли, чтобы принципы, открытые в экспериментах с биологическими часами, оказались в конце концов приложимы повсюду, кроме циркадианных ритмов человека? Едва ли. А если не считать полвека невольных опытов с перепадом времени на гражданских авиалиниях, то можно сказать, что часы нашего тела стали доступны изучению лишь последние 20 лет, и только в самое последнее пятилетие во многих научных центрах мира наконец были построены специальные помещения для проведения экспериментов в условиях изоляции от времени. Хотя никому еще не удавалось получить КПФ для человека, ясно, что она должна быть, и было бы очень странно, если бы человек не был способен к подстройке фазы четного типа [8]. Никто еще не описал все случаи нарушений хода часов человека, как это делают кардиологи. Между тем, очевидно, бывают нарушения фаз, аритмии и другие расстройства циркадианной системы, проявляющиеся в бессоннице, в различных соматических и психических заболеваниях. Все эти проявления еще более ярко выражены при сменной работе, трансмеридианных перелетах и космических полетах. Тем не менее прогресс в этой области вряд ли будет быстрым. Как сказал Герман Гессе в «Степном волке»: «В жизни все не так просто, как в наших мыслях, и не так грубо, как в нашем бедном дурацком языке». Однако появились новые точки зрения, и это обнадеживает. Слишком многое из того, что сделано в электрофизиологии, кардиологии, физической химии и прикладной математике, имеет прямое отношение к нарушениям циркадианной ритмичности, чтобы отказаться от дальнейших поисков и догадок.



В этой книге я очень старался не вовлекать читателя в слишком специальные дискуссии, тем не менее сохранив достаточно аргументированное изложение основ теории и проблем, все еще ждущих своего решения. Альберт Эйнштейн заметил однажды: «Все надо делать по возможности просто, но не проще того». При этом, однако, существует опасность, жертвой которой становятся практически все порнографические фильмы: чересчур упрощая, они упускают самую суть дела. Мне бы не хотелось никого задеть такой оценкой. Во всяком случае, нижеприведенные источники воссоздают более полный контекст для тех немногих идей, что рассмотрены в этой книге.

Bunning E. *The Physiological Clock*. NY, Springer-Verlag, 1973.

В этой тонкой книжице собраны классические исследования Бюннинга и суммировано все, что было известно о циркадианных ритмах в начале шестидесятых годов. Это по-прежнему полезный обзор.

Wever R. A. *The Circadian System of Man*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1979.

Монография Вивера — важная веха в биоритмологии. В ней обобщены результаты исследования нормальных циклов сна-бодрствования, ритмов температуры тела и других показателей в сотнях экспериментов с молодыми испытуемыми-добровольцами — как мужчинами, так и женщинами — в условиях изоляции от времени и при адаптации к суткам необычной продолжительности.

Winfree A. T. *The Geometry of Biological Time*. NY, Springer-Verlag, 1980.

Первая половина книги содержит качественную теорию контроля фазы в простых часах, осцилляторах с предельным циклом и популяции таких осцилляторов. Во второй половине рассмотрены экспериментальные данные, подтверждающие теорию. На 458 страницах текста цитируются 1400 источников.

Moore-Ede M. C., Sulzman F. M., Fuller C. A. *The Clocks That Time Us*. Cambridge, Harvard Univ. Press, 1982.

Обзор работ до 1981 г. о циркадианных ритмах (главным образом у приматов и других млекопитающих) отличается живостью и ясностью изложения.

Moore-Ede M. C., Czeisler C. A., Richardson G. S. (1983). "Circadian Timekeeping in Health and Disease. Part I: Basic Properties of Circadian Pacemakers". *New England J. of Medicine*, 309:469—476. "Part II: Clinical Implications of Circadian Rhythmicity". *Ibid.*, 309:530—536.

Убедительный призыв к врачам использовать на практике новые достижения науки о циркадианных ритмах (биоритмологии).

Reinberg A., Smolensky M. *Biological Rhythms and Medicine*. NY, Springer-Verlag, 1983.

Здесь внимание сосредоточено на ритмах в тканях и клетках у человека, приматов и лабораторных грызунов. Рассмотрены циркадианные ритмы аллергических реакций, а также клеточных делений в связи с хемотерапией опухолей.

Moore-Ede M. C., Czeisler C. A. (eds.) *Mathematical Modeling of Circadian Systems*. NY, Raven Press, 1984.

Материалы симпозиума, состоявшегося в 1981 г. главным образом в связи с проблемами, поднятыми в монографии Вивера.

Winfree A. T. *When Time Breaks Down: The Three-dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton, Princeton Univ. Press, 1987.

Эта несколько более специальная монография начинается с того, чем заканчивается настоящая книга. В ней рассмотрена пространственная организация волн в возбудимых средах, таких, как реагент Белоусова—Жаботинского и сердечная мышца.

Если Вы любите геометрию, рекомендую Вашему вниманию наглядную теорию динамических систем, затронутую в главе 8. Начать стоит с работ FitzHugh (1960, 1961) о нейронах-ритмоводителях и Abraham, Shaw (1982, 1984, 1985) о топологических подходах:

FitzHugh R. (1960) "Thresholds and Plateaus in the Hodgkin-Huxley Equations". *J. of Gen. Physiol.*, 43:867—896.

FitzHugh R. (1961) "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane". *Biophysical J.*, 1:445—466.

Используя графический язык пространств состояний, траекторий и предельных циклов. Фицью помогает читателю обрести более глубокое понимание динамики нейронов-ритмоводителей.

Abraham R. H., Shaw C. D. (1982) *Dynamics: The Geometry of Behavior. Part 1: Periodic Behavior* (1982). *Part 2: Chaotic Behavior* (1984). *Part 3: Global Behavior* (1985). Santa Cruz, Aerial Press.

Эти три книги содержат уникальное красочное графическое изложение весьма тонких проблем топологии.

Для читателя, интересующегося результатами исследований последних трех лет, я привожу небольшой список англоязычных публикаций:

Jahnke W., Nenze C., Winfree A. T. Chemical Vortex Dynamics in three-dimensional Excitable Media. *Nature* 336, 662—665, 15 December, 1988.

Keener J. The Dynamics of Three-dimensional Scroll Waves in Excitable Media. *Physica D* 31, 269—276, 1988.

Keener J., Tyson J. The Motions of Untwisted Untorted Scroll Rings in Belousov — Zhabotinsky Reagent. *Science* 239, 1284—1286, 1988.

Tyson J. et al. Spiral Waves of Cyclic AMP in a Model of Slime Mold Aggregation. *Physica D*, 1989.

Winfree A. T. Three-dimensional Non-linear Waves in Excitable Media. *Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM) Review*, 1989.

Winfree A. T. Neuroelectric Vortex Pairs in Healthy Heart Muscle, *Nature* (review article), 1989.

Winfree A. T. Electrical Instability in Heart Muscle: Phase Singularities and Rotors. *Journal of Theoretical Biology*, 1989.

В один прекрасный день, когда циркадианная физиология станет чуть более зрелой, мы узнаем химическое устройство биологических часов. Тогда феноменологический подход, использованный в этой книге, покажется очень абстрактным и скудным, подобно генетике накануне открытия генетического кода. Однако для описания динамики фаз все равно потребуются естественный язык графики — язык предельных циклов в пространствах состояний, с той лишь разницей, что по осям будут откладываться не абстрактные величины, как сейчас, а реальные химические вещества.

К ГЛАВЕ 1

1. Carroll L. (1971) *The Rectory Umbrella and Mischmasch*. NY, Dover Publ., pp. 31-32.
2. Winstead D. K., Schwartz B. D., Bertrand W. E. (1981) "Biorhythms: Fact or Superstition?" *Amer. J. of Psychiatry*, 138(9):1188-1192.
Kripke D. F., Yelverton H., Kripke Zd. (1979) "Biorhythm is Bio-Non-sense". *American Biology Teacher*, 41:108-109.
Shaffer J. W., Schmidt C. W., Zlotowitz H. I. et al. (1978) "Biorhythms and Highway Crashes: Are They Related?" *Archives of Gen. Psychiatry*, 35:41-46.
Wolcott J. H., McMeekin R. R., Burgin R. E. et al. (1977) "Correlation of Occurrence of Aircraft Accidents with Biorhythmic Criticality and Cycle Phase in U.S. Air Force, U.S. Army, and Civil Aviation Pilots". *Aviat, Space and Envir. Med.*, 48:976-983.
См. обширную библиографию в:
Klein K. E., Wegmann H. M. (1979) «Circadian Rhythms of Human Performance and Resistance: Operational Aspects». NATO—AGARD publication AG-105.
Holley D. C., Winget C. M., DeRoshia C. M. (1981) "Effects of Circadian Rhythm Phase Alteration on Physiological and Psychological Variables: Implications to Pilot Performance". NASA Technical Memorandum 81277.
3. Whewell W. (1836) "Researches on the Tides". *Philosophical Transactions of the Royal Soc. of London*, 126:289—307.
4. Schwiderski E. (1983) "Atlas of Ocean Tidal Charts and Maps. Part I: The Semidiurnal Principal Lunar Tide M_2 ". *Marine Geodesy*, 6 (3-4):219-265.

К ГЛАВЕ 2

1. Aschoff J. (1965) "Circadian Rhythms in Man". *Science*, 148:1427-1432.
2. Moore-Ede M. C., Sulzman F. M., Fuller C. A. *The Clocks That Time Us*. Cambridge, Harvard Univ. Press, 1982.
Moore-Ede M. C., Czeisler C. A., Richardson G. S. (1983) "Circadian Timekeeping in Health and Disease. Part I: Basic Properties of Circadian Pacemakers". *New England J. of Medicine*, 309:469-476. "Part II: Clinical Implications of Circadian Rhythmicity". *Ibid.*, 309:530-536.
3. Haus E., Halberg F., Scheving L. E., Pauly J. E. et al. (1972) "Increased Tolerance of Leukemic Mice to Arabinosyl Cytosine with Schedule Adjusted to Circadian System". *Science*, 177:80-82.
Haus E., Halberg F., Kuhl J. F., Lakatua D. J. (1974) "Chronopharmacology in Animals". *Chronobiologia*, 1:122-156.
Reinberg A., Smolensky M. (1983) "Biological Rhythms and Medicine." NY, Springer-Verlag, Chapter 4. В этой главе приведены результаты недавних экспериментов, существенно дополняющих вышеперечисленные пионерские работы.
4. Крiпке D. (1984) "Critical Interval Hypothesis for Depression." *Chronobiology Internat.*, 1(1):73-81.
Крiпке D. (1983) "Phase-Advance Theories for Affective Illnesses". In: *Circadian Rhythms in Psychiatry*, ed. Wehr T. A., Goodwin F. K., pp. 41-69. Pacific Grove, Boxwood Press.

- Wehr T. A., Goodwin F. K. (1981) "Biological Rhythms and Psychiatry" In *"American Handbook of Psychiatry"*. Vol. 7, Chapter 3, pp. 46-74.
5. Savides T. J., Messin F., Senger C., Kripke D. F. (1985) "Natural Light Exposure of Young Adults". *Sleep Res.*, 14:310.
 - Okudaira N., Kripke D. F., Webster J. B. (1983) "Naturalistic Studies of Human Light Exposure". *Amer. J. of Physiology*, 245:R613-R615.
 6. Richter C. P. (1968) "Inherent 24-hour and Lunar Clocks of a Primate — The Squirrel Monkey". *Communications in Behavioral Biology*, 1:305-332.
 7. Miles L. E. M., Raynal D. M., Wilson M. R. (1977) "Blind Man Living in Normal Society Has Circadian Rhythms of 24.9 Hours". *Science*, 198:421-423.
 8. Kokkoris C. P., Weitzman E. D., Pollak C. P. et al. (1978) "Long-Term Ambulatory Temperature Monitoring in a Subject with a Hypernychtermal Sleep-Wake Cycle Disturbance". *Sleep*, 1:177-190.
 9. Weber A. L., Cary M. S., Connor N., Keyes P. (1980) "Human Non-24-Hour Sleep-Wake Cycles in an Everyday Environment". *Sleep*, 2:347-354.
 10. Jouvett M., Mouret J., Chouvet G., Siffre M. (1974) "Toward a 48-hour Day: Experimental Bircadian Rhythm in Man". In *The Neurosciences Third Study Program*, pp. 491-497. Cambridge, MIT Press.
 11. Winfree A. T. (1982) "Circadian Timing of Sleep and Wakefulness in Men and Women". *Amer. J. of Physiol.*, 243:R193-R204.
 - Winfree A. T. (1982) "Human Body Clocks and the Timing of Sleep". *Nature*, 297:23-27.
 - Winfree A. T. (1983) "The Impact of a Circadian Clock on the Timing of Human Sleep". *Amer. J. of Physiol.*, 245:R497-R504.
 - Winfree A. T. (1984) "Exploratory Data Analysis: Published Records of Uncued Human Sleep and Waking". In *Mathematical Modeling of Circadian Systems* (Hyannis 1981), pp. 187-200. NY, Raven Press.
 12. Foret J., Lantin G. (1972) "The Sleep of Train Drivers: An Example of the Effects of Irregular Work Schedules on Sleep". In *Aspects of Human Efficiency*, pp. 273-282. L., Engl. Univ. Press.
 13. Czeisler C. A. (1978) "Human Circadian Physiology: Internal Organization of Temperature, Sleep-Wake and Neuroendocrine Rhythms". Ph. D. diss., Stanford Univ.
 - Czeisler C. A. et al. (1980) "Human Sleep: Its Duration and Organization Depend on Its Circadian Phase". *Science*, 210:1264-1267.
 14. Zulley J., Wever R., Aschoff J. (1981) "The Dependence of Onset and Duration of Sleep on the Circadian Rhythm of Rectal Temperature". *Pflugers Archiv*, 391:314-318.
 15. См. выше ссылку 11.
 16. Strogatz S. H., Kronauer R. E., Czeisler C. A. (1986) "Circadian Regulation Dominates Homeostatic Control of Sleep Length and Prior Wake Length in Man". *Sleep*, in press.
 - Strogatz S. H., Kronauer R. E. (1986) "The Rules of the Human Circadian Sleep-Wake Cycle", in press.

К ГЛАВЕ 3

1. Lewy A. J., Wehr T. A., Goodwin F. K., Newsome D. A. (1980) "Light Suppresses Melatonin Secretion in Humans". *Science*, 210:1267—1269.
- Lewy A. J. (1983) "Effects of Light on Human Melatonin Production and the Human Circadian System". *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7:551-556.
- Lewy A. J., Sack R. A., Singer C. L. (1984) "Assessment and Treatment of Chronobiologic Disorders Using Plasma Melatonin Levels and Bright Light Exposure: The Clock-Gate Model and the Phase Response Curve". *Psychopharmacol. Bull.*, 20(3):561-565.

2. Menaker M., Takahashi J. E., Eskin A. (1978) "The Physiology of Circadian Pacemakers". *Ann. Rev. of Physiology*, 40:501-526.
Zimmerman N. H., Menaker M. (1979) "The Pineal Gland: The Pacemaker Within the Circadian System of the House Sparrow". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76:999-1003.
Takahashi J., Zatz M. (1982) "Regulation of Circadian Rhythmicity". *Science*, 217:1104-1110.
3. Redman J., Armstrong S., Ng K. T. (1983) "Free-running Activity Rhythms in the Rat: Entrainment by Melatonin". *Science*, 219:1089-1092.
Pickard G. E., Turek F. W. (1983) "The Suprachiasmatic Nuclei: Two Circadian Clocks?" *Brain Res.*, 268:201-210.
Davis F. C., Gorsky R. A. (1984) "Unilateral Lesions of the Hamster Suprachiasmatic Nuclei: Evidence for Redundant Control of Circadian Rhythms". *J. of Compar. Physiol.*, A154:221-232.
4. Mullen P. E., Linsell C., Silman R. E. et al. (1978) "The Human Pineal: New Approaches and Prospects". *J. of Psychosomatic Res.*, 22:357-376.
Turek F. W., Losee-Olsen S. (1986) A Benzodiazepine used in the Treatment of Insomnia Phase Shifts the Mammalian Circadian Clock". *Nature*, 321:167-168.
Wehr T. A., Goodwin F. K. (1981) "Biological Rhythms and Psychiatry". In *American Handbook of Psychiatry*, Vol. 7, Chapter 3, pp. 46-74.
Kripke D. (1984) "Critical Interval Hypothesis for Depression". *Chronobiology Internat.*, 1(1):73-81.
Kripke D. (1983) "Phase-Advance Theories for Affective Illnesses". In *Circadian Rhythms in Psychiatry*", pp. 41-69. Pacific Grove, Boxwood Press.
5. Peterson E. L. (1980) "A Limit Cycle Interpretation of a Mosquito Circadian Oscillator". *J. of Theoretical Biol.*, 84:281-310.
Peterson E. L. (1980) "Phase-Resetting a Mosquito Circadian Oscillator". *J. of Compar. Physiol.*, 138:201-211.
Peterson E. L. (1981) "Dynamic Response of a Circadian Pacemaker", parts I and II. *Biological Cybernetics*, 40:171-194.
Употребляемое здесь и далее слово «ритм» означает, что некий измеряемый показатель меняется во времени примерно периодически. Ритм представляет собой внешнее, наблюдаемое проявление некоего процесса, протекающего с тем же периодом внутри организма. Этот гипотетический процесс и есть собственно циркадианные «часы». Наблюдаемый ритм может непосредственно выражать какие-то свойства часов, но может быть и всего лишь косвенным, побочным результатом их деятельности. Часы за один цикл проходят через последовательность фаз, ни разу не повторяющихся. Ритмически колеблющаяся величина, напротив, может лишь возрастать и убывать, поэтому за один цикл она проходит через один и тот же уровень минимум дважды — один раз на взлете и один раз на спаде. Под графиком ритма мы будем порой помещать цветную шкалу фаз, хотя одинаковый уровень может достигаться при разных фазах.
6. Hastings J. W., Sweeney B. (1958) "A Persistent Diurnal Rhythm of Luminescence in *Gonyaulax polyedra*". *Biological Bull.*, 115:440-458.
Примерно в то же время в экспериментах с плодовой мушкой *Drosophila pseudoobscura* были получены данные, подтверждающие, на мой взгляд, возможность плавной четной подстройки:
Pittendrigh C. S., Bruce V. G. (1957) "An Oscillator Model for Biological Clocks". In *Rhythmic and Synthetic Processes in Growth*, pp. 75-109. Princeton, Princeton Univ. Press.

К ГЛАВЕ 4

1. Возможны два определения понятия «цвет». Здесь мы понимаем под цветом одну из трех обычных составляющих ощущения цвета, наряду с яркостью и насыщенностью. При таком определении бесцветными являются только все переходы от белого через серый до черного. Другое определение (см. следующую ссылку): цвет — точка на замкнутой в кольцо палитре, представляющая фазу любого цикла. Тогда «бесцветный» означает просто «лежащий вне палитры».
2. Winfree A. T. *When Time Breaks Down*. Princeton, Princeton Univ. Press, 1987.
Strogatz S. J. (1984) "Yeast Oscillations, Belousov—Zhabotinsky Waves, and the Non-retraction Theorem". *Mathematical Intelligencer*, 7(2):9-17.

К ГЛАВЕ 5

1. Johnson M. S. (1939) "Effect of Continuous Light on Periodic Spontaneous Activity of White-Footed Mice (*Peromyscus*)". *J. of Experimental Zool.*, 82:315-328.
2. Brown F. A., Fingerman M., Sandeen M. I., Webb H. M. (1953) "Persistent Diurnal and Tidal Rhythms of Color Change in the Fiddler Crab, *Uca pugnax*". *Ibid.*, 123:29-60.
Brown F. A., Shriner J., Ralph C. L. (1956) "Solar and Lunar Rhythmicity in the Rat in 'Constant Conditions' and the Mechanism of Physiological Time Measurement". *Amer. J. of Physiol.*, 184:491-496.
Pittendrigh C. S. (1954) "On Temperature Independence in the Clock System Controlling Emergence Time in *Drosophila*". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 40:1018-1029.
Pittendrigh C. S. (1960) "Circadian Rhythms and the Circadian Organization of Living Systems". In *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 25:159-184.
3. Rawson K. S. (1956) "Homing Behavior and Endogenous Activity Rhythms". Ph. D. diss., Harvard Univ.
4. Pittendrigh C. S., Bruce V. G. (1957) "An Oscillator Model for Biological Clocks". In *Rhythmic and Synthetic Processes in Growth* pp. 75-109. Princeton, Princeton Univ. Press.
5. Shin H. -S. et al. (1985) "An Unusual Coding Sequence from a *Drosophila* Clock Gene is Conserved in Vertebrates". *Nature*, 317:445-448.
Jackson F. R. et al. (1986) "Product of *per* Locus of *Drosophila* Shares Homology with Proteoglycans". *Nature*, 320:185-188.
6. Chesterton G. K. attribution, "Mathematical Games", *Sci. Amer.*, 236(1):116.
7. Peterson E. L., Saunders D. S. (1980) "The Circadian Eclosion Rhythm in *Sarcophaga argyostoma*: A Limit Cycle Representation of the Pacemaker". *J. of Theoretical Biol.*, 86:265-277.
Peterson E. L. (1980) "Phase-Resetting a Mosquito Circadian Oscillator". *J. of Compar. Physiol.*, 138:201-211.
Peterson E. L. (1981) "Dynamic Response of a Circadian Pacemaker Parts I, II. *Biol. Cybernetics*, 40:171-194.
Winfree A. T., Gordon H. (1977) "The Photosensitivity of a Mutant Circadian Clock". *J. of Compar. Physiol.*, 122:87-109.
8. Engelmann W., Eger I. et al. (1974) "Effect of Temperature Pulses on the Petal Rhythm in *Kalanchoë*: An Experimental and Theoretical Study". *Internat. J. of Chronobiology*, 2:347-358.
Engelmann W., Johnsson A. (1978) "Attenuation of the Petal Movement Rhythm in *Kalanchoë* with Light Pulses". *Physiologia Plantarum*, 43:68-76.

9. Taylor W. et al. (1982) "Critical Pulses of Anisomycin Drive the Circadian Oscillator in *Gonyaulax* Towards Its Singularity". *J. of Compar. Physiol.*, 148:11-25.
Malinowski J. R., Laval-Martin D. L., Edmunds L. N. (1985) "Circadian Oscillators, Cell Cycles and Singularities: Light Perturbation of the Free-Running Rhythm of Cell Division in *Euglena*" *Ibid.*, B155:257-276.
10. Winfree A. T. (1972) "Oscillatory Glycolysis in Yeast: The Pattern of Phase Resetting by Oxygen". *Archives of Biochem. & Biophysics*, 149:338-401.
См. также главу 7 в этой книге.
11. Johnsson A. (1976) "Oscillatory Transpiration and Water Uptake in *Avena* Plants". *Bull. of the Institute for Applied Mathematics*, 12:22-26.
Johnsson A., Brogardh T., Holje O. (1979) "Oscillatory Transpiration of *Avena* Plants: Perturbation Experiments Provide Evidence for a Stable Point of Singularity". *Physiologia Plantarum*, 45:393-398.
12. Peterson E. L., Calabrese L. (1982) "Dynamic Analysis of a Rhythmic Neural Circuit in the Leech *Hirudo medicinalis*". *J. of Neurophysiology*, 47:256-271.
13. Jalife J., Antzelevitch C. (1979) "Phase Resetting and Annihilation of Pacemaker Activity in Cardiac Tissue". *Science*, 206:696-697.
14. Paydarfar D. et al. (1986) "Resetting of Mammalian Respiratory Rhythm: Existence of a Phase Singularity". *Amer. J. of Physiol.* 250, R721-R727.
Paydarfar D., Eldridge F. L. (1987) "Phase Resetting and Dysrhythmic Responses of the Respiratory Oscillator". *Ibid.*, 252: R55—R62.
15. Winfree A. T. (1977) "The Phase Control of Neural Pacemakers". *Science*, 197:761-762.
16. Winfree A. T. *When Time Breaks Down*. Princeton, Princeton Univ. Press, 1977.
Рисунок раскрашен на основании расчетов Reiner V., Antzelevitch C. (1985) "Phase Resetting and Annihilation in a Mathematical Model of the Sinus Node", *Amer. J. Physiol.*, 249:H1143-H1153.
17. См. выше ссылку 16.
18. Chen P.-S. et al. (1986) "Activation During Ventricular Defibrillation in Open Chest Dogs: Evidence of Complete Cessation and Regeneration of Ventricular Fibrillation after Unsuccessful Shocks". *J. of Clinical Invest.*, 77:810-823.
Chen P.-S. et al. (1986) "Comparison of the Defibrillation Threshold and the Upper Limit of Ventricular Vulnerability". *Circulation*, 73(5):1022-1028.
Shibata N. et al. (1985) "Epicardial Activation after Shocks in the Vulnerable Period and in Ventricular Fibrillation". *Circulation*, 72(Suppl. 3):958.
Shibata N. et al. (1985) "Shock Strength and Ventricular Vulnerability". *Ibid.*:1528.
Shibata N. et al. (1986) "The Initiation of Ventricular Fibrillation During the Vulnerable Period". *Clinical Progress in Electrophysiology and Pacing*, in press.

К ГЛАВЕ 6

1. О предельном цикле «часов с кукушкой» см.:
Minorsky N. *Nonlinear Oscillations*. Princeton, Van Nostrand, 1962.
Andronov A. A., Vitt A. A., Khaikin S. E. *Theory of Oscillators*. Oxford, Pergamon Press, 1966.
Zwanig R. (1976) "Interactions of Limit Cycle Oscillators". In *Topics in Statistical Mechanics and Biophysics*. Amer. Inst. of Physics.
2. Winfree A. T. *The Geometry of Biological Time*. NY. Springer-Verlag, 1980, Chapters 7 and 20.

3. Winfree A. T., Gordon H. (1977) "The Photosensitivity of a Mutant Circadian Clock". *J. of Compar. Physiol.*, 122:87-109.
4. Peterson E. L. (1980) "Phase Resetting a Mosquito Circadian Oscillator". *Ibid.*, 138:201-211.
Peterson E. L. (1981) "Dynamic Response of a Circadian Pacemaker". Parts I, II. *Biol. Cybernetics*, 40:171-194.
5. Czeisler C. A. (1978) "Human Circadian Physiology: Internal Organization of Temperature, Sleep-Wake and Neuroendocrine Rhythms". Ph. D. diss., Stanford Univ.
О чередовании сна и бодрствования с периодом, значительно длиннее циркадианного, впервые сообщил Ашофф в статье Aschoff J. (1965) "Circadian Rhythms in Man". *Science*, 148:1427—1432.
Р. Вивер изучал существенно нерегулярные циклы сна-бодрствования: Wever R. (1975) "The Circadian Multioscillator System of Man". *Internat. J. of Chronobiology*, 3:19-55.
6. Engelmann W., Karlsson H. G., Johnsson A. (1973) "Phase Shifts in *Kalanchoë* Petal Rhythm Caused by Light Pulses of Different Durations". *Ibid.*, 1:147-156.
7. Malinowski J. R. et al. (1985) "Circadian Oscillators, Cell Cycles and Singularities: Light Perturbations of the Free-Running Rhythm of Cell Division in *Euglena*". *J. of Compar. Physiol.*, B155:257—276.
8. McMurry L., Hastings W. (1972) "No Desynchronization among Four Circadian Rhythms in the Unicellular Alga *Gonyaulax polyedra*". *Science*, 175:1137-1139.
9. Предположение о возможности взаимной синхронизации клеточных циркадианных часов впервые было высказано теоретически: Pittendrigh C. S., Bruce V. G. (1957) "An Oscillator Model for Biological Clocks". In *Rhythmic and Synthetic Processes in Growth*, pp. 75-109, Princeton, Princeton Univ. Press. Однако попытки экспериментально обнаружить такое взаимодействие оказались неудачными: Sulzman F. M. et al. (1982) "Cellular Autonomy of the *Gonyaulax* Circadian Clock". *Cell Biophysics*, 4:97-103.
10. Hastings J. W., Broda H., Johnson C. H. (1985) "Phase and Period Effects of Physical and Chemical Factors. Do Cells Communicate?" In *Temporal Order*, pp. 213-221. Berlin, Springer-Verlag.
11. Njus D., Gooch V. D., Hastings J. W. (1981) "Precision of the *Gonyaulax* Circadian Clock". *Cell Biophysics*, 3:223-231.
12. См. выше ссылку 11.
13. Walz B., Sweeney B. M. (1979) "Kinetics of the Cyclohexamide-induced Phase Changes in the Biological Clock in *Gonyaulax*". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76:6443-6447.
14. Taylor W., Krasnow R., Dunlap J. et al. (1982) "Critical Pulses of Anisomycin Drive the Circadian Oscillator in *Gonyaulax* Towards Its Singularity". *J. of Compar. Physiol.*, 148:11-25.
15. См. выше ссылку 14.
16. См. выше ссылку 2.

К ГЛАВЕ 7

1. Это было тщательно измерено в 1972 г. тем же методом, что и в работе: Njus D. et al. (1981) "Precision of the *Gonyaulax* Circadian Clock." *Cell Biophysics*, 3:223-231.
2. См. ссылки на с. 394—399 в книге Winfree A. T. *The Geometry of Biological Time*. NY, Springer-Verlag, 1980.
3. Bunning E. (1973) *The Physiological Clock*. NY, Springer-Verlag, p. 38.
4. Winfree A. T. (1972) "Oscillatory Glycolysis in Yeast: The Pattern of Phase Resetting by Oxygen". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 149:338-401.
5. Winfree A. T. (1967) "Biological Rhythms and the Behavior of Popula-

- tions of Coupled Oscillators". *J. of Theoretical Biology*, 16:15-42.
- Winfree A. T. (1971) "Comment on Multioscillator Splitting". In *Biocronometry*, pp. 151-152. Washington, Natl. Acad. Sci.
6. См. выше ссылку 5, а также 2 (гл. 11).
 7. Enright J. T. *The Timing of Sleep and Wakefulness*. Berlin, Springer-Verlag, 1980.
Enright J. T., Winfree A. T. (1986) "Detection of a Singularity in a Coupled Stochastic System". In *Lectures on Mathematics in the Life Sciences*. Providence, Amer. Mathematical Soc.
 8. Kauffman S., Wille J. J. (1976) "The Mitotic Oscillator in *Physarum polycephalum*". *J. of Theoret. Biol.*, 55:47-93.
Tyson J. J., Sachsenmaier W. (1978) "Is the Nuclear Division in *Physarum* Controlled by a Continuous Limit-Cycle Oscillator?" *Ibid.*, 73:723-737.
 9. Ghosh A. K., Chance B., Pye E. K. (1971) "Metabolic Coupling and Synchronization of NADH Oscillations in Yeast Cell Populations". *Archives of Biochem. and Biophysics*, 145:319-331.
 10. См. выше ссылку 9.
 11. Этот рисунок, а также на с. 157, получены на компьютере для несколько более симметричной модели механизма фазового компромисса, как в работе: Winfree A. T. (1974) "Patterns of Phase Compromise in Biological Cycles". *J. of Mathemat. Biol.*, 1:73-95. Рис. на с. 143 и 152—153 очень похожи на поведение этой модели, но сделаны от руки по экспериментальным данным.
 12. Winfree A. T. (1974) "Patterns of Phase Compromise in Biological Cycles". *J. of Mathemat. Biol.*, 1:73-95. Рисунки на с. 154—155 и 157 получены для асимметричной модели, представленной на рисунке 10 в этой работе. Рисунок на с. 158 соответствует модели с поправкой на данные из рисунков на с. 152—153.
 13. Bullock T. H. (1955) "Compensation for Temperature in the Metabolism and Activity of Poikilotherms". *Biol. Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 30:311-342.
См. также ссылки на с. 381 в книге:
Winfree A. T. *The Geometry of Biological Time*. NY, Springer-Verlag, 1980.
 14. Feldman J. F. (1985) "Genetic and Physiological Analysis of a Circadian Clock Gene in *Neurospora crassa*". In *Temporal Order*, NY, Springer-Verlag.
 15. Lakin-Thomas P. L., Brody S. (1985) "Circadian Rhythms in *Neurospora crassa*: Interactions Between Clock Mutations". *Genetics*, 109:49-66.
Cote, Brody S. (1986) "Circadian Rhythms in *Drosophila melanogaster*: Analysis of Period as a Function of Gene Dosage at the *per* (period) Locus". *J. of Theor. Biol.*, in press.
 16. Shin H.-S. et al. (1985) "An Unusual Coding Sequence from a *Drosophila* Clock Gene Is Conserved in Vertebrates". *Nature*, 317:445-448.
Jackson F. R. et al. (1986) "Product of *per* Locus of *Drosophila* Shares Homology with Proteoglycans". *Nature*, 320:185-188.
 17. Brody S., Dieckmann C., Mikolajczyk S. (1985) "Circadian Rhythms in *Neurospora Crassa*: The Effects of Point Mutations on the Proteolipid Portion of the Mitochondrial ATP Synthetase". *Molecular and General Genetics*, 200:155-161.

К ГЛАВЕ 8

1. Glass L., Winfree A. T. (1984) "Discontinuities in Phase—Resetting Experiments". *Amer. J. of Physiol.*, 246:R251-R258.
2. Kalmus H., Wigglesworth L. A. (1960). "Shock-excited Systems as

- Models for Biological Rhythms". In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 25:211-216.
- Wever R. (1962-1964) "Zum Mechanismus der Biologischen 24-Stunden-Periodik". *Kybernetik*, 1:139-154, 213-231, 2:127-144.
3. Pittendrigh C. S. (1967) "Circadian Rhythms, Space Research and Manned Space Flight". In *Life Sciences and Space Res.* 5, pp. 122-134. Amsterdam, North-Holland.
4. Winfree A. T. (1976) "The Morning Glory's Strange Behavior". *Horticulture*, 54(4):42-51.

К ГЛАВЕ 9

1. Эта глава представляет собой краткое изложение более специальной монографии о сингулярностях в пространстве: Winfree A. T. *When Time Breaks Down: The Three-dimensional Dynamics of Electrocchemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton, Princeton Univ. Press, 1987.
2. Paydarfar D., Eldridge F. L., Kiley J. P. (1986) "Resetting of Mammalian Respiratory Rhythm: Existence of a Phase Singularity". *Amer. J. of Physiol.*, 250:R721-R727.
- Paydarfar D., Eldridge F. L. (1986) "Phase Resetting and Dysrhythmic Responses of the Respiratory Oscillator". *Ibid.*, 253:R55—R62
3. Wilson H. R., Cowan J. D. (1972) "Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons". *Biophysical J.*, 12:1-24.
4. Enright J. T. *The Timing of Sleep and Wakefulness*. Berlin, Springer-Verlag, 1980.
- Enright J. T., Winfree A. T. (1986) "Detection of a Singularity in a Coupled Stochastic System". In *Lectures on Mathematics in the Life Sciences*. Providence, Amer. Mathemat. Soc.
5. Winfree A. T., Tzavellas G. (1981) "The *Neurospora* Mycelium as a Two-dimensional Sheet of Coupled Circadian Clocks". In *Mathematical Biology*. NY, Pergamon Press.
6. Описание методики см.: *Scientific American*, July 1978, pp. 152-158.
7. Chen P.-S. et al. (1986) "Activation During Ventricular Defibrillation in Open Chest Dogs: Evidence of Complete Cessation and Regeneration of Ventricular Fibrillation after Unsuccessful Shocks". *J. of Clinical Investigation*, 77:810-823.
- Chen. P.-S., Shibata N. et al. (1986) "Comparison of the Defibrillation Threshold and the Upper Limit of Ventricular Vulnerability". *Circulation*, 73(5):1022-1028.
- Shibata N. et al. (1985) "Epicardial Activation after Shocks in the Vulnerable Period and in Ventricular Fibrillation". *Circulation*, 72 (Suppl. III):958.
- Shibata N. et al. (1985) "Shock Strength and Ventricular Vulnerability". *Ibid.*:1528.
- Shibata N., Chen P.-S., Ideker R. E. (1986) "The Initiation of Ventricular Fibrillation during the Vulnerable Period". *Clinical Progress in Electrophysiol. and Pacing*, in press.
8. Есть лишь одно сообщение о четном типе подстройки фазы у позвоночных (у птиц): Eskin A. (1971) "Some Properties of the System Controlling the Circadian Activity Rhythm in Sparrows". In *Biochronometry*, pp. 55-80. Washington, Natl. Acad. Sci. Если только не окажется, что у позвоночных (включая человека) в основе работы часов лежат совершенно иные принципы, такой недостаток данных будет восполнен. Может быть, стоит начать с изучения часов человека, контролирующих ритм температуры тела и время сна.

- Алякринский В. С., Степанова С. И. По закону ритма. — М.: Наука, 1985.
- Биологические ритмы (в 2-х томах). Под ред. Ю. Ашоффа. — М.: Мир, 1984.
- Биологические часы. Под ред. С. Э. Шноля. — М.: Мир, 1964.
- Бюннинг Э. Ритмы физиологических процессов. — М.: ИЛ, 1961.
- Винер Н., Розенблют А. Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности, в сердечной мышце (Кибернетический сборник, вып. 3). — М.: ИЛ 1961.
- Голиков А. П., Голиков П. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. — М.: Медицина, 1973.
- Детари Л., Карцаги В. Биоритмы. — М.: Мир, 1984.
- Дильман В. М. Большие биологические часы. — М.: Знание, 1986.
- Доскин В. А., Лаврентьев Н. А. Ритмы жизни. — М.: Медицина, 1980.
- Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. — М.: Наука, 1974.
- Зидермане А. А. Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины. — Рига: Зинатне, 1988.
- Каминский Ю. Г. Суточные ритмы в метаболизме. — Пущино: НЦБИ, 1987.
- Кибернетика живого. Биология и информация. — М.: Наука, 1984.
- Кринский В. И. Фибрилляция в возбудимых средах (сб. Проблемы кибернетики, № 20). — Пущино: НЦБИ, 1968.
- Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны. — М.: Знание, 1984.
- Кринский В. И., Медвинский А. Б., Панфилов А. В. Эволюция автоволновых вихрей. — М.: Знание, 1986.
- Уорд Р. Живые часы. — М.: Мир, 1978.
- Эмме А. М. Биологические часы. — Новосибирск: Наука, 1967.

Drawings by Tom Cardamone Associates

Airbrushing by Ann Neumann

Page 16: Courtesy of the Beinecke Rare Book and Manuscript Library, Yale University.

Page 20: Courtesy of the National Air and Space Museum, Smithsonian Institution. Hand coloring by Travis Amos.

Page 30: from W. Whewell (1836) "Researches on the Tides". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 126: 289-307.

Page 32: Map from E. Schwidersky (1983) "Atlas of Ocean Tidal Charts and Maps. Part I: The Semidiurnal Principal Lunar Tide M_2 ". *Marine Geodesy*, 6(3-4): 219-265.

Page 36: Dennis de Cicco

Page 22: Arthur T. Winfree

Page 40: From R. E. Kronauer (1984) "Modeling Principles of Human Circadian Rhythms". In *Mathematical Modeling of Circadian Systems*, edited by M. C. Moore-Ede and C. A. Czeisler, pp. 105-128. New York: Raven Press.

Page 42: Adapted from J. Aschoff, R. Wever (1981) "The Circadian System of Man." In *Handbook of Behavioral Neurobiology 4*, pp. 311-329.

Pages 45: From C. P. Richter (1968) "Inherent 24-hr and Lunar Clocks of a Primate: The Squirrel Monkey". *Communications in Behavioral Biology*, 1:305-332.

Page 47: From L. E. M. Miles, D. M. Raynal, M. R. Wilson (1977) "Blind Man Living in Normal Society Has Circadian Rhythms of 24.9 hr". *Science*, 198:421-423.

Page 46: Adapted from N. Kleitman, T. G. Engelmann (1953) "Sleep Characteristics in Infants". *J. of Appl. Physiol.*, 6:269-282.

Page 48: Adapted from C. P. Kokkoris et al. (1978) "Long-term Ambulatory Temperature Monitoring in a Subject with a Hypernycthermal Sleep-Wake Cycle Disturbance". *Sleep*, 1:177-190.

Page 50: Adapted from A. L. Weber et al. (1980) "Human Non-24-hr Sleep-Wake Cycles in an Everyday Environment". *Sleep*, 2:347-354.

Pages 53, 54—55, 56, 57: From A. T. Winfree (1982) "Circadian Timing of Sleep and Wakefulness in Men and Women". *Amer. J. of Physiol.*, 243: R193-R204.

Page 62: Charles Arensen

Page 64: Travis Amos

Page 66 (top): From S.-I. T. Inouye and H. Kawamura (1982) "Characteristics of a Circadian Pacemaker in the Suprachiasmatic Nucleus". *J. of Compar. Physiol.*, 146:153-160.

Page 66 (center): From W. J. Schwartz et al. (1979) "In Vivo Glucose Utilization of the Suprachiasmatic Nucleus". In *Biological Rhythms and their Central Mechanism*, pp. 355-367. Amsterdam: Elsevier/North-Holland.

Page 66: Chip Clark

Page 68, 71: Redrawn from E. L. Peterson (1980) "A Limit Cycle Interpretation of a Mosquito Circadian Oscillator". *J. of Theor. Biol.*, 84:281-310.

Page 74: Adapted from A. T. Winfree (1973) "Resetting the Amplitude of *Drosophila's* Circadian Chronometer". *J. of Compar. Physiol.*, 85:105-160.

Page 80—81: Adapted from J. W. Hastings, B. M. Sweeney (1958) "A Persistent Diurnal Rhythm of Luminescence in *Gonyaulax polyedra*". *Biol. Bull.*, 115:440-458.

Page 83: Courtesy of Beatrice Sweeney.

- Page 86:** Redrawn from E. L. Peterson (1980) "A Limit Cycle Interpretation of a Mosquito Circadian Oscillator". *J. of Theor. Biol.*, 84:281-310.
- Pages 96, 97, 98:** Prepared by A. T. Winfree at Los Alamos Nat. Laboratory with the support of the Department of Energy.
- Page 101 (top):** S. Stammers/Science Photo Library/Photo Researchers.
- Page 101 (bottom):** Darwin Dale
- Page 105:** A. T. Winfree
- Page 107, 109:** From A. T. Winfree (1980) *The Geometry of Biological Time*. New York: Springer-Verlag.
- Page 111:** Prepared by A. T. Winfree at Los Alamos National Laboratory with the support of the Department of Energy.
- Page 112:** Travis Amos
- Page 114:** Colored from contours computed in V. Reiner, C. Atzclevitch (1985) "Phase Resetting and Annihilation in a Mathematical Model of the Sinus Node". *Amer. J. of Physiol.*, 249: H1143-H1153.
- Page 116:** Wolfgang Engelmann
- Page 119:** Russ Kinne/Photo Researchers
- Page 120:** Adapted from A. T. Winfree (1970) "The Temporal Morphology of a Biological Clock". In *Lectures on Mathematics in the Life Sciences 2*, pp. 109-150. Providence, R. I.: Amer. Mathematical Society.
- Page 122, 123:** From E. L. Peterson (1981) "Dynamic Response of a Circadian Pacemaker, Part II". *Biol. Cybernetics*, 40:181-194.
- Page 126 (top):** Wolfgang Engelmann
- Page 127:** Adapted from A. T. Winfree (1980) *The Geometry of Biological Time*. New York: Springer-Verlag, p. 59.
- Page 126 (bottom):** W. Engelmann, A. Johnsson (1978) "Attenuation of the Petal Movement Rhythm in *Kalanchoë* with Light Pulses". *Physiologia Plantarum*, 43:73.
- Page 129:** Eric Grave/Science Source/Photo Researchers
- Page 132:** Adapted from page 19 of Taylor, R. Krasnow et al. (1982) "Critical Pulses of Anisomycin Drive the Circadian Oscillator in *Gonyaulax* Towards Its Singularity". *J. of Compar. Physiol.* 148: 11-25.
- Page 133:** Computed from the data of Taylor et al. (see above). Data kindly provided by J. W. Hastings. This is a computer-assisted update of their page 18 contour map.
- Page 136:** John Shaw
- Page 139:** From E. K. Pye (1971) "Periodicities in Intermediary Metabolism". In *Biochronometry*, p. 627. Washington, Natl. Acad. of Sciences.
- Page 140:** From A. Betz, B. Chance (1965) "Phase Relationship of Glycolytic Intermediates in Yeast Cells with Oscillatory Metabolic Control". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 109: 585-594.
- Page 141:** From A. T. Winfree (1980) *The Geometry of Biological Time*. New York: Springer-Verlag, p. 61.
- Page 147:** A. T. Winfree
- Page 150:** P. W. Grace/Photo Researchers
- Page 154, 155, 157:** Prepared by A. T. Winfree at Los Alamos National Laboratory with the support of the Department of Energy.
- Page 160:** NASA
- Page 180:** Fritz Goro
- Page 182 (top):** From D. Paydarfar, F. L. Eldridge, J. P. Kiley (1986) "Resetting of Mammalian Respiratory Rhythm: Existence of a Phase Singularity". *Amer. J. of Physiol.*, 250:R721-R727.
- Page 182 (bottom):** Colored following contours drawn in D. Paydarfar et al. (see above).
- Page 185 (top):** Reprinted with permission of the present publisher, Jones & Bartlett Publishers, Inc., from Shih and Kessel: *Living Images*, Science Books International, 1982, p. 23.
- Page 185 (bottom), 186:** A. T. Winfree
- Page 188:** Photographed by F. Goro in the laboratory of the author.

Page 189 (top left): Courtesy of Peter Newell

Page 189 (top right): A. T. Winfree

Page 189 (bottom left and right): Courtesy of Kenneth Paper

Page 190 (top): From B. Welsh (1984) "Pattern Formation in the Belousov—Zhabotinsky Reaction." Ph. D. dissertation, Glasgow College of Technology.

Page 190 (bottom): Prepared by A. T. Winfree at Los Alamos Natl. Laboratory with the support of the Department of Energy.

Page 192: Adapted from A. T. Winfree (1983) "Sudden Cardiac Death: A Problem of Topology?" *Scientific Amer.*, 248(5):144-161.

Научно-популярное издание

Артур Т. Уинфри

Время по биологическим часам

Заведующий редакцией В. С. Власенков
Старший научный редактор Р. В. Дубровская
Младший научный редактор И. Б. Ильченко
Художник Е. А. Илатовский
Художественный редактор Н. М. Иванов
Технический редактор И. И. Володина
Корректор Т. И. Стифеева

ИБ № 7077

Сдано в набор 24.02.89. Подписано к печати 24.01.90.
Формат 70×100^{1/16}. Бумага офсетная № 1. Печать
офсетная. Гарнитура таймс.
Объем 6,50 бум.л. Усл.печ.л. 16,90. Усл.кр.-отт. 69,71.
Уч. изд. л. 17,54.

Изд. № 9/6363. Тираж 50 000 экз. Зак. 139. Цена 1 р. 80 к.

Издательство «Мир» В/О «Совэкспорткнига» Государственного комитета СССР по печати. 129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного Знамени Калининский полиграфический комбинат Государственного комитета СССР по печати. 170024 г. Калинин, пр. Ленина, 5

