

ВРЕМЕННАЯ
СТРУКТУРА
биосистем и
Биологическое
ВРЕМЯ

Sankt-Petersburg State University

M. P.Chernysheva

TEMPORAL
STRUCTURE
of biosystems and
biological
TIME



St.Petersburg
“Napisano perom”.
2014

Санкт-Петербургский государственный университет

М. П. Чернышева

ВРЕМЕННАЯ
СТРУКТУРА
биосистем и
биологическое
ВРЕМЯ



Санкт-Петербург
«Написано пером»
2014

УДК 57.01+57.042+573.7

ББК 28.08, 78

Ч49

Чернышева М. П. Временная структура биосистем и биологическое время/ – СПб.: «Написано пером», 2014.- 172с.

ISBN 978-5-00071-031-9

На основе новейших экспериментальных данных рассматриваются вопросы природы и свойств биологического времени, сенсоров времени и временной структуры организма, свойств и функций генераторов эндогенного времени разного структурного уровня. Особое внимание уделено клеточно-молекулярным, тканевым и системным генераторам, а также системам их синхронизации. Анализируется проблема гомеостатической регуляции эндогенного времени, а также бессознательной и сознательной регуляции субъективного времени.

Книга предназначена научным сотрудникам, преподавателям вузов и студентам, специализирующимся в области биологии и медицины.

ISBN 978-5-00071-031-9

© Чернышева М.П., 2014

© Издательство «Написано пером», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	7
Глава 1. Биологическое время	9
1.1. Феномен жизни	9
1.2. Информация и биологическое время	17
1.2.1. Информация как сигнал/сообщение	17
1.2.2. Информация как негэнтропия	19
1.2.3. Метаболизм как источник информации и времени	20
1.2.4. Время как фактор генеза информации, определяющий реакцию биосистемы	23
1.3. Природа и свойства биологического времени	26
Глава 2. Временная структура организма.	30
Временные процессы	
2.1. Характеристика временной структуры организма	30
2.2. Типы временных процессов	31
2.2.1. Асимметричные временные процессы	32
А. Направленное время	32
Б. Монофазные процессы и тенденции	37
2.2.2. Симметричные временные процессы	38
А. Циклы	38
Б. Ритмы	39
Глава 3. Временная структура организма.	43
Клеточные генераторы временных процессов	
3.1. Мембранные генераторы временных процессов	44
3.2. Циркадианные осцилляторы	48
3.2.1. Циркадианные осцилляторы, возникшие у прокариот	48
3.2.2. Циркадианный осциллятор белков часовых генов эукариот	52
А. Характеристика clock-осциллятора	52
Б. Функции белков часовых генов	58
- Регуляция метаболизма	59
- Контроль функций физиологических систем	61
- Регуляция временных процессов разных типов	62

Глава 4. Тканевые водители ритма.	65
Таймеры физиологических систем	
4.1. Ретино-гипоталамо-гипофизарная система и эпифиз в формировании циркадианных и цирканнуальных ритмов	65
4.1.1. Сетчатка глаза	66
4.1.2. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса	67
4.1.3. Эпифиз	76
4.1.4. Гипофиз	79
4.2. Печень как метаболический пейсмекер	82
Глава 5. Системы синхронизации генераторов временных процессов	92
5.1. Фото-чувствительная система синхронизации	92
5.2. Нутриент-чувствительная система	93
5.3. Термо-чувствительная система	98
5.4. Гормональная система синхронизации	100
5.5. Временной профиль синхронизации как интегратор хронотопа. Функции времени.	105
Глава 6. Саморегуляция эндогенного времени	109
6.1. Эндогенное время как гомеостатическая константа	109
6.2. Механизмы гомеостатической регуляции эндогенного времени	111
6.3. Саморегуляция субъективного времени	112
6.3.1. Факторы, влияющие на субъективное время	113
6.3.2. Возможности сознательной и бессознательной регуляции субъективного времени	115
6.4. Механизмы отсчета и коррекции эндогенного времени	118
6.4.1. Механизмы отсчета в нервной системе	118
6.4.2. Механизмы отсчета в гормональной системе	120
Заключение	127
Список литературы	129
Список сокращений	169

ВВЕДЕНИЕ

Природа Времени – одна из глобальных проблем, к решению которых наука неоднократно возвращалась на протяжении всей истории ее существования. Эволюция представлений о Времени от античности до XX-го века глубоко проанализирована в классическом труде Дж. Уитроу «Естественная философия времени» (1964), в монографиях М. И. Элькина (1985), П. П. Гайдено (2006) и других авторов. Начиная с XX века философские аспекты этой проблемы неизменно связаны с естественнонаучными подходами к ее решению (Шредингер, 2002; Чижевский, 1973; Уинфри, 1986; Козырев, 1963, 1985, 1991; Пригожин, 2002; и др.). В работах выдающихся отечественных исследователей находим идеи, давшие начало целым направлениям в науке о времени. Так, И. М. Сеченов положил начало исследованиям по влиянию двигательной активности на субъективное время человека. И.П. Павлов, впервые описавший рефлекс на время, фактически заявил о способности мозга к запоминанию временных интервалов. Н. П. Пэрна (1925), сотрудник кафедры физиологии Петроградского университета, впервые описал ритмы ряда физиологических процессов человека. Д. И. Менделеев, описавший движение цветка вслед за изменением положения солнца, определенно продемонстрировал наличие околосуточного (циркадианного) ритма движений растений, гормональный механизм которого был описан позже (В. Н. Полевой, 1982). В работах А. А. Ухтомского прослеживается мысль о важности временного фактора в работе нервной системы и в, частности, в формировании доминанты (Ухтомский, 1966; Соколова, 2000). Один из гениев русского Ренессанса начала XX века, В. И. Вернадский, не только ввел рубрику специфического для разных систем времени (геологического, исторического, биологического, социального), но и обосновал представление о биологическом времени как основном и первичном, придав ему «космический статус» по причине способности биосистем к движению и размножению (Вернадский, 1989). Эту же особенность живых организмов подчеркивал Э. Шредингер (2002).

Наряду с мультидисциплинарными подходами к решению проблемы природы Времени (Аксенов, 2000; Вакуленко и др., 2008; Казарян, 2009; Коганов, 2009; Козырев, 1989; Коротаев, Киктенко, 2012; Лебедев, 2004; Левич, 2000, 2002, 2013; Хасанов, 2011; Чураков, 2012; Шихобалов, 2008, и др.), огромный объем исследований,

начиная со второй половины XX века, посвящен природе биологического времени (Aschoff, 1960; Уинфри, 1990; Питтендрих, 1984; Алпатов, 2000; Романов, 2000; Оловников, 1973, 2009; Скулачев, 1995; Загускин, 2004, 2007, и др.). Достижения физики, химии, математики и биологии предопределили разработку разнообразных новых методов исследования, позволивших открыть белки часовых генов (clock-genes proteins), формирующие механизм околосуточных ритмов для многих функций организма. Важность активности clock-белков и clock-осциллятора для здоровья и адаптации человека к пространственно-временному континууму окружающей среды обусловили соответствующую тематическую направленность большинства работ современных отечественных и зарубежных исследователей. В отечественной биологии и медицине «штурм» клеточно-молекулярных механизмов биологического времени привел к выдающимся открытиям: созданию теломерно-редусомной теории контроля продолжительности жизни (Оловников, 1973, 2009) и представления о роли митохондрий в процессах старения (Скулачев, 1995), а также к развитию геронтологических аспектов роли гормонов эпифиза и тимуса (Анисимов, 2010; Хавинсон и др., 2011; Кветной и др., 2011). В работах зарубежных исследователей выявлены функции отдельных clock-белков, условия формирования clock-осциллятора и ритмов с разными темпоральными параметрами (см. Golombek et al., 2014), а также развиты представления о системах синхронизации clock-осцилляторов разных структурных уровней организма. Растущее понимание специфики клеточных, тканевых, органных и системных генераторов временных процессов определяют начинающийся возврат зарубежных авторов к «системному мышлению» в аспекте проблемы Времени (Blum et al., 2012; Mohawk et al., 2012). Заметим, что у отечественных исследователей системный подход в изучении этой проблемы всегда оставался в поле внимания (Черниговский, 1985; Баранникова и др., 2003; Кулаев, 2006; Январева и др., 2005; Журавлев, Сафонова, 2012, и др.). Наряду с очевидными успехами в изучении чувствительных к «ходу времени» (термин Н.А. Козырева) биологических объектов, остаются мало разработанными вопросы о временной структуре живых организмов, взаимосвязи клеточно-молекулярных и системных таймеров, сенсоров Времени и пока открыт вопрос о природе Времени. По мнению автора, обширный круг исследований биосистем, выполненных к настоящему времени в мире, позволяет предложить определенные решения по перечисленным вопросам.

ГЛАВА I.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ВРЕМЯ

«Понять “природу” времени, – значит указать его природный референт, т. е. процесс, явление, “носитель” в материальном мире, свойства которого могли бы быть отождествлены или корреспондированы со свойствами, приписываемыми феномену времени».

А.П. Левич, 2000.

1.1. Феномен жизни

Феномен жизни и отличия живого организма от косных систем, во все времена привлекали внимание философов и представителей естественных наук (Аристотель, 1937; Страхов, 2008; Вернадский, 1989; Ухтомский, 1966; Шредингер, 2002, и многие другие). Очевидно, что общность базисных законов природы не исключает особенностей их проявления в условиях специфики биосистемы, косной природной или искусственной систем. К их числу, в первую очередь, следует отнести законы термодинамики, определяющие для любой системы возможность и длительность работы, а также время существования (продолжительность жизни). Признавая справедливость законов термодинамики для всех объектов Вселенной, многие исследователи отмечают специфику проявлений второго начала термодинамики для живых организмов (Шредингер, 2002; Пригожин, 2002 и др.). Среди таковых, прежде всего, отмечается невозможность «тепловой смерти» для живых организмов вследствие стремления биосистем к стабилизации уровня энтропии (Вернадский, 1989; Пригожин, 2002; Пригожин, Стенгерс, 2000, и др.).

В основе жизнедеятельности биосистем лежат разнообразные процессы, использующие химическую, механическую, электрическую, световую и другие виды энергии. Как известно, при реализации различных функций (работы) в любой системе происходит частичное преобразование той или иной энергии в тепловую, которая может быть утрачена через теплорассеивание в окружающую среду или частично задержана, определяя уровень хаоса (энтропии) в структурах организма. Для живых организмов справедливы и другие известные

определения энтропии: как меры степени неструктурированности потоков энергии и меры термодинамической возможности определенного состояния или процесса. Множественность возможных определений энтропии для биосистемы подчеркивает и разнообразие путей ее регуляции.

Известно, что с точки зрения термодинамики биосистемы относятся к неустойчивым открытым системам, отличающимся ростом потерь энергии, диссипатировавшей в тепловую в ходе реализации различных функций. Это согласуется, на первый взгляд, с низкими значениями к.п.д., вычисленными для мышечного сокращения, процессов фотосинтеза и т.п. Однако, этому противоречит весьма небольшая величина энтропии: для организма человека она составляет около 300 энтропийных единиц. В тепловом эквиваленте ее достаточно для испарения одного стакана воды (Опритов, 1998). В чем причина?

Согласно второму началу термодинамики, постулированному для замкнутых механических систем, самопроизвольное (то есть без участия внешних источников энергии) протекание процессов, идущих с понижением уровня энтропии, невозможно. На его основании сложилось убеждение (Шредингер, 2002; Климонтович, 1996; Пригожин, Стенгерс, 2000), что низкий уровень энтропии у живых организмов обусловлен их «самоорганизацией», возможной лишь благодаря поступлению извне энергии, компенсирующей потери, и информации (как неэнтропии). Однако современные знания о структуре и функциях живых организмов свидетельствуют о существовании у них ряда конкретных механизмов, направленных на снижение роста энтропии.

Одной из характерных черт живого организма, обеспечивающей его относительную независимость от внешних источников энергии, является множество собственных источников энергии. Так, энергия выделяется при изменении конформационной структуры белка, межмолекулярных взаимодействиях, пищеварении, сокращении мышц и многих иных биохимических и физиологических реакциях на уровне клеток, тканей, органов и организма в целом. Большинство структур организма животных и человека, – легкие, сердце, сосуды, печень, мышцы, кожа, пищеварительный тракт и другие, – участвуют в продуцировании энергии. При этом печень дает до 60%, а скелетные мышцы при сокращении и расслаблении – до 15% общего термогенеза организма. В основном эта энергия идет на образование новых химических связей в молекулах и при межмолекулярных взаимодействиях, на хемо-механические сопряжения в мышцах, процессы

синтеза веществ и т.д., однако частично химическая и другие виды энергии диссипатируют в тепловую. Следовательно, образования организма одновременно играют роль генераторов энергии и диссипативных структур. Динамика этих процессов в клетках и жидкостных средах строго поэтапно регламентируется ферментами, что предотвращает значительные скачки температуры и роста обобщенной энтропии. Кроме того, в отличие от механических систем, тепловая энергия рассеивается не только во внешнюю, но и во внутреннюю среду, где она используется для поддержания температуры тела, активности ферментов, тонуса мышц, возбудимости нервной системы, определяет генез и силу эмоций. Этим объясняется необходимость для жизнедеятельности оптимального уровня обобщенной энтропии.

Морфо-функциональная организация дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем как совокупности протоков и помп на уровне организма обеспечивают градиент (давлений, рН, температур) и направленность, а также структурированность потоков энергии, что снижает скорость роста обобщенной энтропии. Этому способствует также активность хемо-, механо- и терморепцепторов этих физиологических систем, которые, фактически, являются постоянным источником эндогенной информации (как негэнтропии). Это соответствует представлению об информации как основе структурированности биосистем (Левич, 1978). Поскольку рецепторы морфологически взаимосвязаны с сенсорными нейронами, эта периферическая информация поступает в итоге в головной мозг. Его структуры – другой источник эндогенной информации, хранимой в памяти, которая также может быть использована для снижения роста обобщенной энтропии организма. Свидетельством тому служит появление при гипоксии или остром нервном истощении (в случаях природных или социальных катаклизмов) сновидений и галлюцинаций как образов или эпизодов, извлекаемых из памяти (Пуховский, 2000, и др.).

Наличие эндогенных источников энергии и информации делает понятной другую важную особенность живого организма: саморегуляцию «меры открытости» его как термодинамической системы в процессе взаимодействия с окружающей средой (Чернышева, Ноздрачев, 2006; Chernysheva, 2005). Например, известно (Пастухов и др., 2000, и др.), что терморегуляция в условиях холода приводит к усилению теплоизоляции, снижению теплоотдачи и уменьшению чувствительности терморепцепторов. Следовательно, стремление к гомеостазису как состоянию, близкому к

стационарному, сопряжено в данном случае с направленностью функций организма на относительную «замкнутость» или изоляцию организма от окружающей среды в термодинамическом аспекте. Другим примером регулируемого организмом снижения уровня взаимодействия с окружающей средой может служить усиление интровертивности у женщин в состоянии беременности, у людей с патологиями внутренних органов или у здорового человека во сне.

Частичное использование диссипатированной энергии в качестве энтальпии для жизнедеятельности организма является одним из конкретных механизмов сопряжения термодинамически необратимых процессов, протекающих с возрастанием энтропии, и частично обратимых, реализуемых при относительно постоянном ее значении в условиях гомеостазиса. По мнению В. А. Опритова (2000) такое сопряжение является одним из «изобретений» живых организмов, позволяющих обойти «запрет» второго начала термодинамики на самопроизвольное снижение уровня энтропии. На примере известного феномена сопряжения процессов окисления с фосфорилированием у растений при фотосинтезе автор подчеркивает, что для такого сопряжения необходимо соблюдение двух условий: 1) сопрягаемые процессы должны различаться по уровню энергии, чтобы энергия могла перейти от одного процесса к другому; 2) процессы должны иметь общий компонент (-ы) (химический или структурный). Первое условие основано на том, что необратимые процессы, характерные для неустойчивых открытых систем, служат донором энергии для процессов обратимых, свойственных открытым системам в состоянии, близком к стационарному. Примеры подобного сопряжения многочисленны на всех структурных уровнях организма животных и человека – от молекулярного до системного. На уровне целостного организма в этом плане интересно сопоставление состояния гомеостазиса или относительного постоянства внутренней среды и реакции на воздействие стресс-фактора (Чернышева, 2003; Чернышева, Ноздрачев, 2006).

Состояние гомеостазиса можно рассматривать как условный аналог стационарного состояния, описанного для открытых неустойчивых механических систем как «норма хаотичности» (Климонтович, 1996; Линг, 2008). Оно характеризуется варьированием основных параметров жизнедеятельности (температуры, содержания сахара в крови, уровня тревожности и т.п.) в границах их оптимальных значений. Эти границы определяются геномом данного организма и, в свою очередь, обуславливают возможности адаптации организма к воздействиям окружающей среды. Адаптивность

врожденных и выученных реакций позволяет сдерживать рост обобщенной энтропии организма на оптимально стабильном уровне. Так, при повторном воздействии на организм какого-либо фактора окружающей среды из памяти извлекаются наиболее адаптивные к нему реакции без дополнительных затрат энергии на их формирование. Это способствует сохранению относительно стабильного уровня гомеостаза организма и оптимально минимальной скорости роста уровня энтропии. Следовательно, врожденную («геномную») память, характерную для живых организмов, а также память, формируемую индивидуально в процессе обучения, можно рассматривать как механизмы, обеспечивающие возможность относительно обратимых процессов (например, извлечения из памяти адаптивных реакций) и их сопряжения с относительно необратимыми (в силу роста энтропии) метаболическими, висцеральными и двигательными реакциями.

Адаптивность реакций живого организма на воздействия обуславливает целостность его структур и способствует увеличению продолжительности жизни. Воздействие экзо- или эндогенных стресс-факторов и формирование и реализация ответных адаптивных реакций, требующие затрат энергии, нарушают гомеостаз организма, повышая его термодинамическую неустойчивость. Это проявляется в характерной для стресс-реакции активации нервной, эндокринной и висцеральных систем организма, повышении уровня обмена веществ и энергии. Регистрируемые при этом повышение температуры тела, рост возбудимости нервной системы и эмоциональные реакции свидетельствуют о росте уровня обобщенной энтропии. Следовательно, термодинамический аспект стресс-ответа организма отражает его соответствие состоянию открытой системы с повышенной неустойчивостью, выполняющего функцию энергетического донора прежде всего для механизмов восстановления гомеостаза. Это соответствует представлениям творца теории стресса Г. Селье (1960) о необходимости стресса (эустресса – стресса без патологий) для поддержания жизнедеятельности биосистем и, с другой стороны, созвучно представлению В. И. Вернадского (1989): эволюция биосферы «питается энтропией». Соотношение относительно обратимых и необратимых процессов, относительно стационарных и неустойчивых состояний при гомеостазе и стрессе представлено в таблице I. Эти термодинамически различные процессы/состояния несомненно сопряжены не только структурно, через общие жидкостные среды и физиологические системы, но и функционально. Характерно, что в состоянии, близком к максимально неустойчивому,

при стресс-ответе, активируются механизмы структурирования потоков энергии, наиболее наглядные в нервной системе.

Так, диффузная активация структур центральной нервной системы при стрессе обусловлена их связями с ретикулярной (сетчатой) формацией ствола головного мозга. Ее можно рассматривать как систему *первичной структуризации* энергии, выделяемой в процессе обработки информации, и, тем самым, – как механизм предупреждения дальнейшего роста энтропии. Возможно, это наиболее древняя функция нервной системы, так как в эволюции, впервые возникнув у кишечнополостных (Hydroidea), она имеет сетчатую структуру, подобно ретикулярной формации мозга позвоночных. Модельные эксперименты, проведенные на гидрах с фармакологически выключенной нервной системой, показали, что функции других систем сохраняются относительно постоянными, но укорачивается продолжительность жизни животных, что может быть следствием ускоренного роста уровня обобщенной энтропии.

В эволюции нервной системы прослеживается усиление роли и другого фактора снижения энтропии, – развития тормозных систем и увеличения разнообразия тормозных медиаторов, выделяемых нейронами и глиоцитами. На активную роль торможения в организации живого организма как биосистемы, особенно в связи с концентрацией внимания, формированием доминанты, впервые указал А. А. Ухтомский (Ухтомский, 1966).

Таблица 1. Сравнительная термодинамическая характеристика функциональных состояний гомеостаза и стресс-ответа организма (по: Чернышева, Ноздрачев, 2006)

ГОМЕОСТАЗИС	СТРЕСС-ОТВЕТ
Состояние, близкое к стационарной открытой термодинамической системе: минимум роста энтропии	Состояние, соответствующее неустойчивой открытой термодинамической системе: максимум роста энтропии
Состояние, соответствующее реципиенту энергии, направлено на накопление энергии	Состояние, соответствующее донору энергии. Увеличены диссипация энергии в тепловую и теплоотдача
Преобладают относительно обратимые процессы	Преобладают необратимые процессы

Еще одним механизмом снижения обобщенной энтропии в живых организмах является асимметрия (Чернышева, 2003). Хотя

структурно-функциональная асимметрия является одним из характерных свойств многоклеточных, но ее энергетическая «выгодность» по сравнению с симметрией была показана и на атомарном уровне (Møller e.a., 2002): при асимметричном делении лучом лазера ядер гелия и фермия энергетический порог ниже, а суммарная кинетическая энергия осколков ядер выше, чем при симметричном. В живых организмах асимметрия как феномен обладает уникальными свойствами. С одной стороны, она повышает неустойчивость организма и, следовательно, его энергетический потенциал, способствуя увеличению скорости обмена веществ и уровня энтропии, росту возбудимости и, сопряженно, – увеличению сенсорной чувствительности и объема воспринимаемой информации. Последнее, с другой стороны, определяет вклад асимметрии в сдерживание роста обобщенной энтропии. Этому способствуют и проявления морфо-функциональной асимметрии, описанные для парных структур. Например, межполушарная асимметрия головного мозга животных и человека (Chernysheva, 2006; Nikolaeva, Leutin, 2011) заключается в различии не только ряда функций двух полушарий, но и уровня обмена веществ и обобщенной энтропии. Так, правое полушарие обладает более высоким уровнем обмена веществ и энергии, обобщенной энтропии, тогда как левое – более низким (Gur et al., 2002; Andrew, 2002; Чернышева, 2003). Взаимосодействие парных структур направлено на снижение энергозатрат как «цены адаптации».

Взаимосвязь асимметрии с регуляцией уровня энергообмена организма подчеркивает усиление ее при стрессе. О важности феномена свидетельствует также эволюция проявлений морфо-функциональной асимметрии на всех уровнях организации живого. Примером может служить быстрый переход в эволюции плана тела животных от пятилучевой симметрии к трехосевой асимметрии, что отражает процесс адаптации плана тела живых организмов к трехмерному окружающему пространству.

Итак, перечислим кратко свойства живых организмов, позволяющие снижать рост обобщенной энтропии вопреки второму началу термодинамики. Среди них: сопряжение обратимых и необратимых процессов, структурная и функциональная организация потоков энергии, эндогенные источники энергии и информации, память, концентрация внимания, доминанта, торможение, асимметрия, способность регулировать гомеостазис и степень «открытости» организма как неустойчивой термодинамической системы во взаимодействии с окружающей средой. Эти свойства позволяют поддерживать достаточно низкую скорость роста энтропии, а также быть

относительно независимыми от окружающей среды. Можно предположить, что термодинамическая «пластичность» и разнообразие путей «обхода» запрета второго начала термодинамики живыми организмами являются весомыми факторами, определяющими специфику живого (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Кроме того, процессы жизнеобеспечения, связанные с делением, ростом и дифференцировкой клеток, метаморфозами и регенерацией, движением и поведением, не приводят к «тепловой смерти», но сохраняются в течение жизни и могут передаваться генетически благодаря названным «антиэнтропийным механизмам» (термин Ю. А. Романова, 2000).

Общеизвестно, что живые организмы как открытые термодинамические системы обмениваются с окружающей средой материей, энергией, информацией и, добавим, временем. Последнее согласуется с тезисом о существовании времени только для открытых систем (Левич, 2013). Для успешности такого обмена необходимым условием является способность биосистемы создавать материю, генерировать энергию, информацию и время. Это подтверждают способность к образованию молекул веществ в процессах синтеза, метаболизма нутриентов поглощаемой пищи и катаболизма синтезированных веществ, а также выделение энергии в реакциях метаболизма, дефосфорилирования макроэргов (АТФ, ГТФ, КФ и др.) и других молекул или же их депротонирования и т. д. В частности, известно, что в процессах *генеза* и *процессинга информации* в нервной системе усиление активности Na,K-АТФазы клеточной мембраны нейрона на фазе следовой гиперполяризации потенциала действия приводит к восстановлению асимметрии концентрации ионов Na^+ и K^+ и потенциала покоя мембраны, а реаптейк транспортерами молекул нейромедиатора на уровне пресинаптической мембраны осуществляется на градиенте H^+ или Na^+ . Известно, что процессы *сокращения* и *расслабления* скелетных мышц при поддержании позы или двигательной активности также осуществляются при участии Na,K-АТРазы и Ca,Mg-АТРазы, способных присоединять молекулы АТФ, дефосфорилировать их, а выделившуюся энергию частично использовать на перенос ионов через мембраны против градиента их концентраций. Каждый из этих процессов характеризуют временные параметры (латентность, длительность, скорость), что позволяет говорить о них как о временных процессах.

Постулируем взаимосвязь биологического времени с информацией, метаболизмом и энергией. Для формализации такой взаимосвязи рассмотрим особенности взаимодействия информации и времени, а также метаболизма и времени.

1.2. Информация и биологическое время

Известный тезис Аристотеля «Время является мерой движения (изменения)» (Аристотель, 1937) применительно к живым организмам может быть переформулирован как «время есть мера изменения информации». В пользу этого тезиса свидетельствует ряд исследований, в частности, работа R.E. Hicks и соавторов (Hicks et al., 1976), в которой авторы рассматривают проспективные и ретроспективные суждения о времени как *функцию от объема полученной информации*. О схожей закономерности, связывающей время и информацию в биосистемах писал М. И. Сетров (1974).

Проанализируем в этом аспекте два основных определения: информация как сообщение/сигнал о чем-либо и информация как негэнтропия (Шредингер, 2002; Бриллюэн, 2006). Другие определения условно можно считать по смыслу близкими первому или второму из них, дополняющими характеристику свойств/функций информации. Многочисленные данные из различных областей биологии свидетельствуют о справедливости для биосистем обоих определений, а также *об одновременном взаимосвязанном генезе информации и эндогенного времени* на разных структурных уровнях организма (Чернышева, 2011). Рассмотрим эти положения более конкретно.

1.2.1. Информация как сигнал/сообщение

Известно, что рецепторы живых организмов как специфические сенсорные структуры воспринимают и усиливают экзо- или эндогенные воздействия определенной энергетической природы, а также передают сигнал о них далее, в нервные центры. Так, зрительные рецепторы активируются энергией света, тогда как обонятельные, вкусовые и хеморецепторы сосудов и внутренних органов – энергией химических взаимодействий рецепторов с одорантами, нутриентами или продуктами обмена веществ. Разнообразные рецепторы опорно-двигательной системы, рецепторы прикосновения и давления кожи, барорецепторы сосудов, а также слуховые и гравитационные рецепторы воспринимают воздействия факторов, сопряженных с механической энергией. В рецепторных нервных окончаниях воздействие определенной энергетической природы приводит к возникновению рецепторного и, затем, генераторного потенциала, что отражает генез информации о воздействии. Ее внутриклеточным кодом являются кальциевые

спайки, распространяющиеся по внутренним структурам дендрита (Sjöström et al., 2008, и др.) к телу и, затем, к аксону сенсорного нейрона. Возникающие под его влиянием в начальном сегменте аксона потенциалы действия (спайки или импульсы) отражают усиление, кодирование и передачу информации другим клеткам. Потенциал действия возникает как изменение мембранного потенциала (электрического сигнала) в результате трансмембранного движения ионов натрия и/или кальция, а также калия и хлора через соответствующие ионные каналы. Для передачи информационного сигнала следующему нейрону или иной клетке-эффектору путем выделения определенного химического медиатора важно, чтобы последовательность потенциалов действия включала более двух спайков, следующих с определенной частотой. Экспериментально доказано, что при разной частоте импульсов аксон может выделять разные комплексы медиаторов и ко-медиаторов. Это свидетельствует об электро-хемо-частотной (или -временной) природе первичного кода информации о воздействии. Таким образом, воздействия разной энергетической природы описываются универсальным электро-хемо-временным «языком». При этом генез информации взаимосвязан с возникновением не только временного компонента кода, но и совокупности процессов, отраженных в генерации потенциалов, кодировании, усилении и передаче сигнала от мембранных структур к внутриклеточным, а также от клетки к клетке. Каждый из них обладает набором темпоральных параметров (латентностью, скоростью, длительностью), что позволяет называть эти процессы *временными* и считать их компонентами *эндогенного (биологического) времени*, генерируемого в структурах организма.

На уровне группы нейронов в нервных центрах и сетях обработка и передача информации о каком-либо воздействии отражается, прежде всего, во временной перестройке паттернов множественной импульсной активности, на уровне головного мозга – в изменениях преобладающих частотных диапазонов волн ЭЭГ, сохраняя на каждом из уровней временную компоненту кода информации.

На уровне клетки (не только в нервной ткани) воздействия давления или химических веществ через соответствующие рецепторы мембраны изменяют мембранный потенциал и электромагнитное поле клетки, вызывают в ней движение молекул и органелл. Параллельно запускается каскад внутриклеточных химических реакций, специфика и временные параметры которых также кодируют информацию о воздействии и определяют особенности ответной реакции структур

клетки. Например, частота и длительность ритмов выделения ионов кальция из внутриклеточных депо может кодировать тип воздействующего на рецепторы мембраны клетки медиатора или гормона (например, пептида, моноамина или ацетилхолина) и его концентрацию (Bhalla, Iyengar, 1999).

Последующие исследования показали, что в кортикальных нейронах мыши информационный «кальциевый» код активирует в мембране митохондрий Ca-зависимые транспортеры для аминокислот Asp/Glut (ARALAP/AGC1) и для АТФ-Mg/Pi (SCaMC-3), что является необходимым условием синтеза АТФ (Llorente-Folch et al., 2013). Следовательно, кальциевый код информации на уровне митохондрий обуславливает уровень энергетического потенциала клетки (для выполнения работ ее «молекулярных машин»).

Известно, что разные вещества (лиганды) как информационно значимые сигналы могут связываться с рецепторами мембраны и/или ядра, оказывая соответственно быстрые внегеномные или же более медленные эффекты, запускаемые на уровне генома, отражая двух-уровневые темпорально различные воздействия лиганда на клетку. Стероидные гормоны надпочечников и половых желез могут осуществлять воздействия на обоих уровнях. Например, гормон эстрадиол через метаботропный рецептор мембраны оказывает быстрые внегеномные эффекты на многие ключевые ферменты метаболизма в цитоплазме, а через ядерный рецептор – отставленное, длительное воздействие на гены других белков (Liu et al., 2002; Qiu et al., 2006, и др.), что пролонгирует суммарное влияние гормона. При этом также увеличивается разнообразие запускаемых временных процессов, вовлеченных в генерацию эндогенного времени на разных уровнях временной структуры организма, от метаболизма до поведения.

Следовательно, информация как сигнал/сообщение о воздействии возникает в клетке или более сложной рецепторной структуре-мишени (например, в сетчатке глаза), кодируется при участии времени и генерирует временные процессы, изменяя эндогенное время организма.

1.2.2. Информация как негэнтропия

В соответствии с принципом доминанты А. А. Ухтомского (1966) в центральной нервной системе передача, обработка и фиксация (или процессинг) доминирующей информации сопровождается полной или частичной селекцией субдоминантной посредством изменения соотношения процессов активации и торможения в соответствующих структурах. Это приводит к концентрации внимания, упорядочиванию

каналов обработки и пула информации, вводимой в память, снижает уровень информационного шума («снимает неопределенность») и энергетические затраты на процессинг информации. Как следствие, уменьшается и доля энергии, диссипатирующей при этом в тепловую, частично используемой для поддержания активности ключевых ферментов метаболизма и температуры тела. Согласно принципу Ле Шателье, с ростом интенсивности метаболизма (основного источника свободной энергии в организме) увеличивается уровень энтропии. Следовательно, снижение интенсивности метаболизма в ходе процессинга информации как сообщения/сигнала о воздействии на организм, орган или клетку предполагает необходимость снижения при этом уровня обобщенной энтропии/хаоса. Это, в свою очередь, соответствует определению Л. Н. Бриллюэном информации как негэнтропии (Бриллюэн, 2006).

Современные представления о росте в филогенезе интенсивности метаболизма и разнообразия путей его регуляции вполне соответствуют идее Больцмана о росте уровня энтропии в биосистемах с ходом эволюции. Вместе с тем, способность к саморегуляции живых организмов (или к поддержанию гомеостазиса) считается (Пригожин, Стенгерс, 2000; Шредингер, 2002;) основным условием невозможности «тепловой смерти» для биосистем. Действительно, ряд «ноу-хау» (Опритов, 2000; Chernysheva, 2006), как говорилось выше, позволяет живым организмам регулировать уровень обобщенной энтропии в оптимальном диапазоне, поддерживая минимально возможную скорость роста энтропии (Климонтович, 1996). Среди этих «изобретений» природы одна из первых ролей принадлежит росту числа и разнообразия сенсорных структур, воспринимающих различные воздействия внешней и внутренней сред организма как информацию о них, а также увеличению объема памяти, сопряженной с механизмами фиксации, хранения и воспроизведения (декодирования) информации.

Следовательно, генез в структурах организма информации об экзо- и эндогенных воздействиях, как и эволюция ее объема, взаимосвязан с обеими функциями информации– как сигнала/сообщения и как негэнтропии.

1.2.3. Метаболизм как источник информации и времени

Поскольку обмен веществ и энергии представляет собой совокупность биохимических реакций и составляет, как указывалось выше, энергетическую основу процессинга информации, он регулирует параметры эндогенного времени биосистемы. Кроме того,

сами метаболические реакции представляют собой временные процессы. Одновременно они - источник эндогенной информации об интенсивности и направленности метаболизма, используемой как сигналы обратной связи в обмене веществ и энергии.

Роль таких информационных сигналов обратной связи на уровне клетки могут выполнять:

1. конечные и промежуточные продукты метаболизма, например, аминокислоты, моносахариды и жирные кислоты;

2. соотношения ключевых молекул энергетического обмена, характеризующих кислотно-щелочное равновесие: NADH/NAD^+ , AMP/ATP (см. главы III, IV);

3. локальные значения pH и температуры как интегральных параметров, характеризующих интенсивность метаболизма.

Сенсорами таких информационно важных сигналов являются транспортеры аминокислот и глюкозы (например, транспортер глюкозы Glut 2) клеточных мембран, активируемые их присоединением; ионные каналы, обладающие pH- (Zong et al., 2001) или термочувствительностью (Xu et al., 2002); ядерные рецепторы как сенсоры липидного обмена и уровня окислительных процессов могут присоединять в цитоплазме жирные кислоты и каротиноиды и/или гем (Desvergne et al., 2005; Teboul et al., 2008; Duez, Staels, 2008; Hummasti, Tontono, 2008; Burris, 2008; Mohawk et al., 2012, и др.). Поскольку ядерные рецепторы обладают свойствами транскрипционных факторов, они *опосредуют обратные связи* в метаболических сетях через транскрипцию генов ключевых ферментов метаболизма (Green et al., 2008; Le Martelot et al., 2009; VanDunk et al., 2011, и др.). Важно подчеркнуть, что данные сенсоры метаболизма генерируют новые временные процессы в метаболических сетях. Подчеркнем, что некоторые из ядерных рецепторов-сенсоров метаболизма регулируют транскрипцию и/или трансляцию белков часовых генов (см главу III), контролирующих околосуточные ритмы обмена веществ и энергии, физиологических функций и поведения. Это обуславливает зависимость околосуточных ритмов активности не только от внешних источников энергии (света, субстанционального времени), но и от уровня метаболизма как источника эндогенной энергии.

Например, в митохондриях энергия окисления NADH в NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотид) используется не только при фосфорилировании АДФ в АТФ, но и при активации ряда NAD^+ -зависимых эндо- и эктоферментов (например, ацетилазы семейства

сиртуинов, SIRT1-7), поли(АДФ-рибоз)полимеразы), а также транскрипционных факторов, контролирующих большой круг функций клетки (Sassone-Corsi, 2012; Li, 2013; Laurenta et al., 2014, и др.). По мнению Houtkooper et al. (2010) через эти эффекты NAD^+ обеспечивает связь между редокс состоянием клетки и контролем внутриклеточного сигналинга и транскрипции. Иными словами, - связь между обменом веществ и энергии и процессингом информации на клеточном уровне. Поскольку NAD^+ -зависимые гистоновые деацетилазы сиртуины (SIRT1-7) важны для ремоделирования хроматина при действии clock-белков в процессе генеза временных процессов – циркадианных ритмов (см главу III), то можно говорить о NAD^+ как о *ключевой молекуле в процессах взаимодействия метаболизма, энергии, информации и эндогенного времени.*

В ходе метаболизма процессы превращения веществ идут с разрушением и/или образованием химических связей, что приводит к частичной диссипации энергии химических связей в тепловую. Очевидно, что локальное или системное изменение температуры, как и pH, является интегральным показателем интенсивности метаболизма и коррелирует с его уровнем (Naya et al., 2013, и др.). Сенсорами температуры являются термочувствительные ионные каналы клеточной мембраны (Xu et al., 2002), в том числе мембраны нейронов-термодетекторов гипоталамуса, реагирующих на изменение температуры головного мозга (Wechselberger et al., 2006), а также терморепторов кожи и сосудов. Кодирование информации о тепловом или холодном воздействии осуществляется чувствительными нейронами с участием временного компонента как описано выше. Скорость и длительность затухания метаболических процессов, сопряженных с процессингом информации, влияют на временные параметры последнего. Следовательно, метаболические процессы прямо и опосредованно генерируют важную для поддержания жизнедеятельности организма информацию. Вместе с тем, будучи временными процессами, они являются составной частью (как *метаболическое время**) эндогенного времени, что подтверждает одновременность генеза информации и времени на уровне, в данном случае, метаболических сетей.

*Как совокупность конкретных временных процессов метаболическое время организма по ряду свойств сходно со *временем изменений* (или «метаболическим» временем – совпадающий термин), описываемым в модели А. П. Левича (Левич, 2008, 2013).

Кроме того, метаболическое время обладает рядом свойств, характеризующих биологическое, эндогенное время, – направленностью, латентностью, дискретностью, скоростью и длительностью. При этом метаболические временные процессы как основной источник энергии могут ограничивать объем информации, воспринимаемой другими сенсорами и/или декодируемой из памяти.

Возникает вопрос: может ли время быть фактором генеза информации, как это свойственно энергетическим воздействиям механической, химической или световой природы?

1.2.4. Время как фактор генеза информации, определяющей реакцию биосистемы

Очевидно, что поскольку в биосистемах различные процессы представляют собой референты времени, то судить о роли времени в генезе информации можно по влиянию изменений темпоральных параметров генерируемых организмом процессов на реакции его структур. Рассмотрим конкретные примеры в нервной и гормональной системах.

В течение нескольких десятилетий в нейробиологии широко исследуется время-зависимая синаптическая пластичность, Spike-Timing-Dependent Plasticity, выраженная в феноменах длительной посттетанической потенциации или депрессии синаптической передачи, лежащих в основе обучения и запоминания (информации). Показано, что возможность их регистрации на уровне одного синапса зависит от *скорости* разряда потенциалов действия в пресинаптическом окончании и *длительности* временного интервала между пре- и постсинаптическими потенциалами (Delgado et al., 2010; и мн. др.).

В нейрогормональной системе широко распространен частотный принцип декодирования информации генома, что хорошо исследовано на гормонах, регулирующих репродуктивные функции. Например, в определенной группе клеток переднего гипофиза синтезируются гонадотропные гормоны, фолликулстимулирующий (FSH) и лютеинизирующий (LH), молекулы которых представляют собой димеры, состоящие из схожей α - и специфичной β -субъединиц (соответственно FSH β и LH β). Транскрипция гена FSH β или LH β и выделение того или другого гонадотропина из одной клетки переднего гипофиза зависят от *частоты воздействия* гонадолиберина (стимулирующего нейропептида гипоталамуса): при низкой частоте, с интервалом, равным 120 мин или большим, продуцируется FSH, при большей

частоте (интервал между воздействиями гонадолиберина от 8 до 60 мин) – LH (Burger et al., 2008; BurgerDaniel et al., 2011; Constantin, 2011, и др.). (рис. 1).

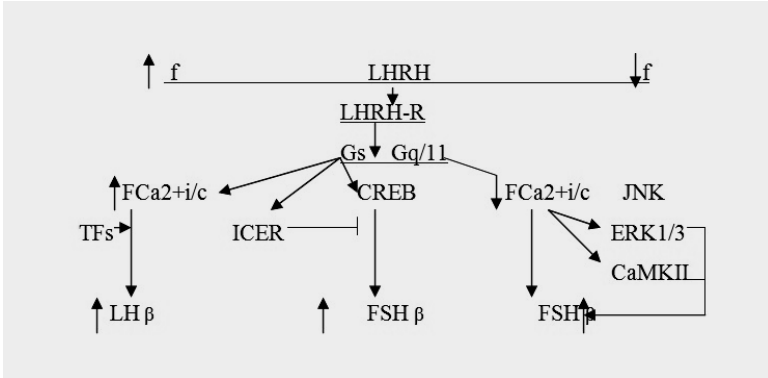


Рис. 1. Схема регуляции синтеза FSH β и LH β в аденогипофизе при высокой (слева) и низкой (справа) частоте (f, F) секреции гонадолиберина (LHRH). Обозначения: TFs – транскрипционные факторы; CREB – транскрипционный фактор, связывающийся с цАМФ-респонсивным элементом (CRE) промотора гена; JNK – киназа N- конца киназы cJun; ERK-extracellular-regulated киназа MAPK- каскада; CaMKII – кальций-кальмодулин- зависимая киназа II; ICER- inducible cAMP early repressor) - репрессор транскрипции. Пояснения в тексте.

Исследования *in vitro* и *in vivo*, а также математическое моделирование показали, что высокочастотное воздействие гонадолиберина вызывает в клетках гипофиза активацию (*разную по временной последовательности и длительности*) группы транскрипционных факторов (SF1, SRF, DAX1, Erg-1, NFAT), кооперативное воздействие (Tsaneva-Atanasova et al., 2012) которых на промотор гена LH β вызывают его транскрипцию. При этом высокая (но не низкая) частота воздействия гонадолиберина стимулирует также транскрипцию гена тормозного фактора ICER (inducible cAMP early repressor) (Cicccone et al., 2010), блокирующего селективную активацию гена FSH β транскрипционным фактором CREB (Thompson et al., 2013). Поскольку рецептор гонадолиберина сопряжен с Gs и Gq/G11 белками мембраны гонадотропocyта, то его активация приводит не только к росту активности цАМФ-зависимой протеин киназы A, фосфорилирующей и активирующей CREB, но и

вызывает осцилляции внутриклеточного Ca^{2+} . Высокочастотное воздействие гонадолиберина на клетку кодируется внутриклеточно быстрыми ритмами Ca^{2+} , что способствует экспрессии ЛГβ, тогда как при низкочастотном воздействии медленные ритмы Ca^{2+} усиливают экспрессию FSHβ (Haisenleder et al., 2001). Кроме того, при низкочастотной стимуляции гонадолиберином рост Ca^{2+} -зависимого (при участии протеинкиназ C) фосфорилирования ERK1/3 (конечных киназ MAPK-каскада) и кальций/кальмодулин-зависимой киназы II (CaMKII) увеличивают амплитуду секреции FSH (Burger et al., 2008, и др.) (рис. 1). Этот же частотно зависимый характер эффекта показан для полового стероидного гормона эстрадиола, частотное или постоянное выделение которого вызывает разные реакции клетки-мишени (Heldring et al., 2007). Кроме того, прослежена последовательность время-зависимых процессов: запуска стероидом транскрипции разных комплексов генов (Schnoes et al., 2008) и включения разных метаболических реакций (Foulds et al., 2012).

Описанное различие время-зависимых эффектов гормона или нейромедиатора на уровне клетки определяется темпоральными параметрами процессов, запускаемых ими как лигандами рецепторов. Прежде всего, это скорости процессов связывания лиганда с рецептором, передачи сигнала в клетку и диссоциации комплекса, т. е. освобождения рецептора для последующего связывания с гормоном или медиатором. Это определяет возможный диапазон частот эффективного воздействия. Необходимость длительного безимпульсного воздействия медиатора или гормона может быть обусловлена его низкой концентрацией. Это и/или низкая аффинность рецептора также требует накопления и локально повышенной концентрации лиганда у поверхности клетки. Длительность такого процесса накопления обуславливает величину латентного периода реакции, т. е. является для клетки *информационно значимым фактором*. Заметим, что по определению рецептор воспринимает сигнал/воздействие, усиливает его и передает на внутриклеточные системы молекул-посредников (системы сигналинга). Выбор последних определяется типом рецептора и его локализацией (в клеточной мембране, цитозоле, ядре или митохондриях). Это также может оказывать влияние на длительность латентного периода эффекторной реакции клетки и ее темпоральные параметры, что является информационно значимым сигналом для других клеточных структур, соседних клеток, ткани, органа или физиологической системы. На роль изменения латентности и длительности временных

процессов в генезе информации указывают данные по различению нейронами головного мозга двух тактильных раздражений кожи, следующих друг за другом, на базе различий длительностей латентных периодов двух ответов нейрона с учетом длительности спайка (Foffani et al., 2009). Следовательно, в этом случае различие двух темпоральных характеристик временных процессов (компонентов эндогенного времени) является фактором генеза информации о дискретности последовательных воздействий. Схожие результаты получены для ответов нейронов таламо-кортикальной системы грызунов на два последовательных звуковых стимула (Huetz et al., 2009).

В целом, возможность одновременного генеза информации и эндогенного времени в сенсорных структурах и метаболических процессах, а также роль эндогенного времени и в генезе информации подчеркивают взаимосвязь времени, информации и метаболизма в биосистемах.

1.3. Природа и свойства биологического времени

Поскольку генез информации в сенсорных структурах организма, ее время-зависимое кодирование, проведение по нервным путям, фиксация и декодирование (извлечение из памяти) являются временными процессами, энергетически зависящими от метаболизма, эндогенное (биологическое) время можно выразить через равенство

$$T = (Einf + Ed) / m, \quad (1)$$

где $Einf$ – энергия, сопряженная с процессингом информации (в кал или дж), Ed – энергия, диссипатировавшая при этом в тепловую, m – коэффициент, отражающий интенсивность метаболизма в единицу времени (кал/сек или дж/мс и т.д.).

Из выражения (1) следует, что рост интенсивности метаболизма и/или уменьшение объема информации приводит к ускорению биологического времени, тогда как увеличение объема новой информации, напротив, замедляет его.

Другим следствием является то, что время не тождественно информации, но они могут изменяться параллельно, однако не всегда сходно. В случае живых организмов этот тезис иллюстрирует соотношение времени и информации при хранении последней в памяти: время и информация частично диссоциированы друг от друга, время выступает лишь в роли маркера блоков информации на определенном отрезке "стрелы времени" онтогенеза. Это хорошо

согласуется с функциями «нейронов времени» («time cells») в гиппокампе, структуре головного мозга, связанной с механизмами памяти: среди нейронов поля CA1 у обездвиженных крыс с фиксированной головой такие нейроны отслеживают время появления «выученного» запаха, другие – контролируют текущее время фактически диссоциированно от пространства (MacDonald et al., 2013).

Вместе с тем, выражение (1) позволяет связать длительность времени как универсальную константу, отражающую ход времени (Козырев, 1989), и сопряженные переменные параметры: объем информации (Чернышева, Ноздрачев, 2006), обуславливающий длительность ее процессинга, соответствующие затраты энергии и значение E_d , а также интенсивность метаболизма. Для косных тел (например, для монолита гранита) выражение (1) также можно считать справедливым, поскольку воздействие извне как информационно значимый сигнал может отражаться, например, в микроизменениях кристаллической решетки гранита. Обмен веществ и энергии весьма замедлен (коэффициент m мал), тогда как E_d неограниченно растет, чем определяет значительную длительность времени существования монолита (T), будучи существенно больше E_{inf} , что и отличает подобное косное тело от живых организмов.

Это соответствует представлениям Н. А. Козырева (Козырев, 1989) об активных свойствах субстанционального времени, а также созвучно идеям А.П. Левича (2004, 2008) о том, что субстанциональное время является причиной изменчивости и обуславливает энтропийную параметризацию «системоспецифичного» времени. Логично предположить, что поток субстанционального времени запускает на уровне организма его референты, *временные процессы*, совокупность которых примем за *эндогенное биологическое время*. Это определяет наличие у субстанционального и биологического времен сходных свойств направленности и непрерывности. При этом временные процессы, генерируемые на разных структурных уровнях организма, и эндогенное время в целом обладают такими специфическими свойствами как *последовательность* (т. е. могут запускать или тормозить один другой) и *дискретность* в силу различия у разных временных процессов таких темпоральных параметров как латентность, длительность, скорость и плотность. Один из параметров, плотность эндогенного времени, требует пояснения. Термин *плотность времени* был введен Н. А. Козыревым (1985) как его переменный параметр, характеризующий активные свойства времени. Примечательно указание автора о возможности

проявления плотности времени в биологических системах. Действительно, ряд известных в биологии феноменов и экспериментально установленных фактов подтверждают правомочность введения данного переменного параметра времени. (Чернышева, 2008а).

В соответствии с выражением (1) очевидно, что в эволюции увеличение объема памяти и, соответственно, *Einf* и *Ed* не могло быть линейно бесконечным из-за роста длительности процессинга информации, больших энергетических затрат и опасности перегрева. Это согласуется с теорией лимита диссипации тепла у эндотермов (Speakman, Krol, 2010). Названных опасностей удалось избежать, в частности путем селекции незначимой информации и «свертки» или «уплотнения» информации в памяти в виде сенсорных и эффекторных стереотипов (Чернышева, 2008а). Последние представляют собой совокупность «ключевых» признаков (символов), характеризующих информацию о знакомом (например, зрительном) образе или поведенческой реакции. Согласно представлениям современной нейрофизиологии восприятие мозгом информации об объектах окружающей среды или от рецепторов внутренних органов, мышц и сосудов, а также при извлечении информации из памяти происходит как процесс сканирования соответствующей эндогенной информации. Если информация обладает новизной, особенно значительной, то любой «сюжет», состоящий из ряда эпизодов, будет «прочитываться» полностью, последовательно, от эпизода к эпизоду, что увеличивает длительность процессинга. Если же информация известна, то узнавание ее и прочитывание может осуществляться по «ключевому» слову или эпизоду, т.е. по символам, характеризующим данный информационный стереотип. При этом значительно больший объем информации будет просмотрен за меньшее время, ускоренно, и с меньшими затратами энергии на ее процессинг. Следовательно, параметр плотности характеризует информационно-энергетическое наполнение времени и, в соответствии с выражением (1), увеличение плотности ведет к снижению энергетических затрат на процессинг информации (*Einf* и *Ed*) и к ускорению (уменьшению) эндогенного времени. В силу сопряженности времени, информации и энергии взаимосвязаны также и стереотипы – информационные и временные. Примером таковых может послужить комплекс (фактически, сенсорно-временной стереотип) временных параметров электрокардиограммы, по которым младенец узнает мать. Создание таких информационно/временных «стереотипов» разного срока хранения (в

кратковременной, долговременной и буферной памяти) ускоряет извлечение информации при воспоминании, снижает энергетические затраты на ее считывание, а также улучшает различение информации, сопряженной с настоящим и прошлым временами. Следовательно, в эволюции рост плотности прошлого времени может быть одним из факторов увеличения объема памяти. Это также важно для ускорения ответных реакций на воздействия окружающей среды и повышения адаптивных способностей живых организмов. Важность информационно/временных стереотипов подтверждает основной принцип обучения – обучение стереотипам – сенсорным (лица, слова, шахматные партии и т.д.) или моторным (навыки ходьбы, письма, вождения и т.п.). Известны и врожденные стереотипы с генетически закрепленными временными параметрами, – например, саккады глаз, ритмы электрической активности головного мозга. Заметим, некоторые авторы рассматривают саккады глаз как «механизм уточнения времени в зрительном анализаторе» (Радченко, 2002), а характерный для гиппокампа тета-ритм – как фильтр полезного сигнала при вводе его в память и механизм отсчета внутренних интервалов времени. В пределах определенной висцеральной системы подобную роль могут играть врожденные информационно/временные стереотипии, такие как перистальтические сокращения пищеварительного тракта, дыхательный и сердечный циклы (Чернышева, Ноздрачев, 2006). В названных особенностях временных процессов и эндогенного времени проявляется, по-видимому, те новизна и изменчивость системоспецифичного времени организма (т. е. биологического времени), представление о которых формулирует А. П. Левич (2008). Для биосистем изменчивость отражает также свойство реактивности, которое является непременным условием существования живых организмов.

Глава II.

ВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ОРГАНИЗМА. ВРЕМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ.

2.1. Характеристика временной структуры биосистемы

Как уже говорилось в разделе, посвященном феномену жизни (1.1.), живые организмы как открытые термодинамические системы для самосохранения в процессе гомеостатирования обмениваются с окружающей средой материей, энергией, информацией и, предположительно, временем. Трудно допустить, чтобы пребывающая в потоке субстанционального времени биосистема (от одноклеточных организмов до биоценоза) не могла бы сохранить свою «временную» относительную самостоятельность! Очевидно, что это возможно лишь при наличии структурирования временных процессов, формирующих эндогенное время, т.е. при наличии у организма собственной *временной структуры*.

Логично предположить, что компонентами временной структуры организма могут быть:

1. собственно временные процессы разных типов;
2. их эндогенные генераторы разных структурных уровней;
3. механизмы оценки (в том числе, осознанной, субъективной) индивидуального времени и его изменений (рис.2).

Для создания единой временной структуры должны быть соблюдены ряд условий: наличия сенсоров и усилителей экзогенного времени; взаимодействия компонентов временной структуры между собой; существование механизмов их временной синхронизации и подстройки к экзогенным временным процессам; возможность гомеостатической регуляции и коррекции эндогенного времени и временной структуры биосистемы в целом.

Рассмотрим доводы и конкретные экспериментальные данные в пользу, прежде всего, существования каждого из вышеперечисленных компонентов временной структуры, что хорошо видно на рис.2 (смотри ниже).

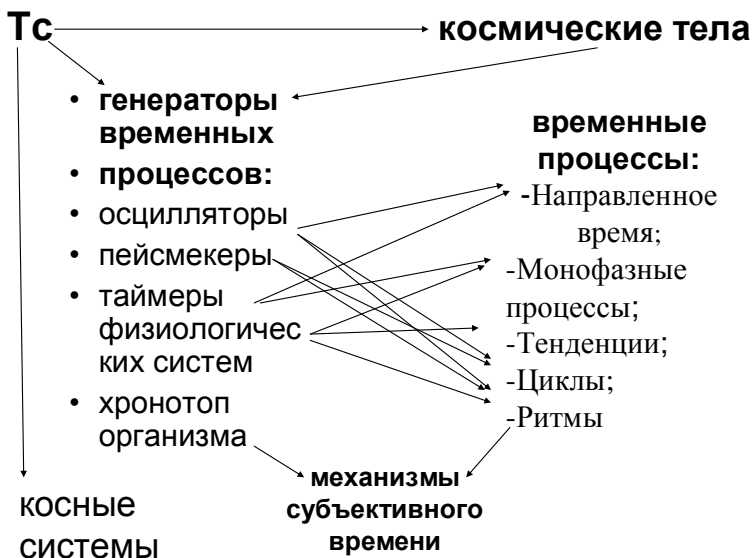


Рис. 2. Схема временной структура организма. Пояснения в тексте.

2.2. Типы временных процессов

Очевидно, что, будучи компонентами эндогенного времени, разные типы временных процессов на уровне молекул, клетки, ткани, физиологических систем и организма принципиально сходны по свойствам, но могут проявляться различно и выполнять разные функции. Представление о симметрии (подобии) и асимметрии (нарушении подобия) структур живых организмов приложимо и к различным типам временных процессов (Чернышева, 2007). Свойствами симметрии в этом аспекте обладают такие временные процессы как циклы и ритмы. К асимметричным можно отнести направленное время, которое включает прошлое, настоящее и будущее времена, а также монофазные процессы и тенденции.

2.2.1. Асимметричные временные процессы

А. Направленное время

Дискуссии об асимметрии времени среди философов и математиков ведутся давно (Страхов, 1894, 2006; Callender, 2002, и др.). В рамках геометрической модели времени, т.е. «стрелы времени», высказывались крайние мнения о настоящем: либо оно не существует («точка» на временной оси между прошлым и будущим), либо оно безмерно и включает прошлое и будущее, различие которых лишь постулируется как самоочевидное, но не конкретизируется. Современные представления о временных процессах на уровне клеток, тканей и физиологических систем живых организмов позволяют по-новому взглянуть на эту проблему и конкретизировать различие свойств и функций прошлого, настоящего и будущего (Чернышева, Ноздрачев, 2006).

Прежде всего, отметим их различие по объему информации, уровню энергии и скорости роста энтропии, которые максимальны для настоящего времени в силу реализуемых обмена веществ и энергии в ходе процессинга новой информации и минимальны для будущего. Наиважнейшим свойством *настоящего* времени является: наличие новизны (изменения) информации. Новизна выступает в роли «точки отсчета» или начала настоящего времени, что в норме позволяет различать информацию, сопряженную с настоящим, прошлым или будущим. На клеточном уровне такой «точкой отсчета» может быть изменение одного из параметров жизнедеятельности, например, снижение в матриксе митохондрий соотношения NADH/NAD⁺ и синтеза АТФ способствует образованию анион-радикала кислорода (Murphy, 2009), что может вызвать запуск в цитоплазме цепных реакций образования свободных радикалов и других активных метаболитов кислорода с усилением процессов перекисного окисления липидов как последовательности временных процессов. Заметим, что «включение» антиоксидантной защиты зависит от двух *темпорально* обусловленных факторов: скорости каталитических реакций антиоксидантных ферментов и около-суточного ритма их активности. Показано, что митохондриальная супероксиддисмутаза, содержащая в активном центре марганец (Mn-СОД), обладает самой высокой известной каталитической скоростью реакции дисмутации O₂- в кислород O₂ и пероксид водорода H₂O₂ (~10⁹ M⁻¹ s⁻¹). При этом скорость спонтанной дисмутации анион-радикала гораздо ниже (~10⁵ M⁻¹ s⁻¹ при pH 7), а скорость его

воздействия на NO с образованием токсичного пероксинитрита составляет средние значения (Muller, et al., 2006). Следовательно, темпоральные параметры окислительно-восстановительных реакций определяют их защитный или повреждающий эффект.

В нервной системе роль «точки отсчета» настоящего времени может играть, например, изменение мембранного потенциала или частоты/паттерна разряда нейрона. В гормональной системе эту роль может играть смена доминирующего гормонального модуля и/или их концентрационно зависимых эффектов (Чернышева, Ноздрачев, 2006), в иммунной системе – появление антигена или запуск секреции определенных цитокинов макрофагами и т.д. В анализируемом аспекте представляет интерес исследование К. Niiterpõld и I. Hanski (2007), в котором было показано, что базальный уровень метаболизма в покое у бабочки *Melitaea cinxia* не коррелирует с продолжительностью ее жизни, тогда как коэффициент корреляции для стабильно и *стереотипно* максимального уровня метаболизма, характерного для полета в условиях лабораторного эксперимента и в природе, составил 0,98-0,99. Можно предположить, что само переключение метаболизма бабочки из режима покоя на режим полета может служить сигналом о новизне информации, служащей точкой отсчета настоящего времени.

Различие длительности и других темпоральных параметров гетерогенных следовых реакций, сопряженных с процессингом информации (в том числе, висцеральных, гормональных, метаболических, иммунных), делает размытой «границу окончания» настоящего времени в отличие от его точки отсчета. При этом длительность настоящего времени в нервной и гормональной системах в значительной степени определяется длительностью постепенно затухающей реверберации информационно значимого сигнала в соответствующих сетях. В гормональной системе она может зависеть также от длительности поддержания оптимальной (для сохранения процессинга) концентрации гормона или комплексов/модулей гормонов.

Для настоящего времени характерны следующие свойства:

– направленная развертка во времени информации по мере ее процессинга;

- рост *Ed* по мере последовательного процессинга новой информации;

- зависимость длительности настоящего времени от объема новой информации, периода и способа ее обработки, а также от темпоральных параметров следовых процессов;

– высокий уровень термодинамической неустойчивости, сопряженный с наибольшим (по сравнению с прошлым и будущим временем) объемом информации и, следовательно, *Einf u Ed*, а также ростом обобщенной энтропии организма.

Заметим, что идея Больцмана об эволюции времени в направлении роста энтропии справедлива именно для дрящегося настоящего времени. В филогенезе рост интенсивности метаболизма согласно принципу Ле Шателье сопряжен с ростом обобщенной энтропии биосистемой. В роли компенсаторного механизма можно рассматривать увеличение объема информации (как негэнтропии), воспринимаемой живыми организмами и хранимой в памяти. Возможным конкретным механизмом «отслеживания» текущего настоящего времени и формирования следов памяти является электрическая активность так называемых «клеток времени» (time-cells) в поле CA1 гиппокампа, образующих темпорально организованные ансамбли нейронов, связанных с отслеживанием текущего (настоящего) времени и с фиксацией информации определенной или разных сенсорных модальностей, что было показано на обездвиженных крысах (MacDonald et al., 2013). Однако у свободно перемещающихся животных часть нейронов времени интегрирует информацию об ориентирах пространства, а также, по-видимому, сигналы от проприорецепторов (Kraus et al., 2013). Предполагается, что нейроны времени гиппокампа (структуры мозга, связанной с эпизодической памятью) при воспоминании могут обеспечивать связь между разрозненными эпизодами, хранящимися в памяти и относящимися к одному временному периоду (MacDonald et al., 2011).

Перечисленные свойства позволяют отметить следующие основные функции настоящего времени: 1. Выявление и оценка степени новизны информации путем ее сравнения с информацией, хранящейся в памяти (т. е. прошлого времени); 2. характеристика динамики потока информации; рост плотности настоящего времени при увеличении доли информационно-временных стереотипий ускоряет прохождение настоящего времени; 3. структурирование информации в процессе ее обработки и ввода в память; 4. энергетическое обеспечение формирования следов памяти (прошлого времени) и программ будущего времени; 5. гомеостатирование объема информации, энергетического потенциала организма и set point эндогенного времени (точки отсчета – см. главу 4).

Указанные свойства и функции настоящего времени не

позволяют сводить его к «мгновению между прошлым и будущим» или же приравнять биологическое время живого организма только к настоящему.

К свойствам *прошлого* времени, взаимосвязанного с механизмами памяти, можно отнести: отсутствие (относительное) новизны информации; отсутствие временной развертки для информации о прошедших событиях (до запуска механизма воспоминания, что происходит в настоящем времени). Селекция части информации в ходе процессинга ведет к ее «уплотнению» и «свертке», отражением которых являются эпизодическая и сюжетная память, а также отмечаемое многими исследователями несходство информации при ее вводе в память и на «выходе», при считывании энграмм. Очевидно, что хранение информации в памяти - менее энергоемкий процесс, чем ее кодирование, проведение, фиксация или декодирование, происходящих в настоящем времени. Это позволяет говорить о низком уровне *Ed* и обобщенной энтропии как свойствах, присущих прошлому времени.

Для *будущего* времени характерны: проективность и схематичность; при этом мотивация и цель играют роль факторов темпорального структурирования информации о будущем; дискретность субъективного конкретного представления о будущем: относительно конкретной может быть информация лишь о цели и начальных этапах программы ее достижения; информация о будущем включает оценку времени достижения цели (но не самой реально достигнутой цели) как отдельный "блок информации"; программа будущего времени формируется в настоящем с участием информации, хранимой в памяти, т. е. информации прошлого времени. При этом память как референт прошлого времени может хранить ряд нереализованных программ будущего, сформированных прежде. Примерами программ будущего времени являются мечты о приключениях у детей и планы построения лучшего общества у взрослых, пре- и неонатальный гормональный импринтинг; гормональные перестройки препубертатного периода.

Различия свойств прошлого и будущего времен не позволяют говорить об их зеркальной симметрии относительно настоящего. Вместе с тем, нельзя не отметить *противоречивость асимметрии* «стрелы времени», идущей от прошлого через настоящее в будущее. Так, хотя прошлое не тождественно (асимметрично) будущему и оба не тождественны настоящему времени, прошлое время хранит

нереализованные варианты программ будущего. Далее, в настоящем объединяется информация настоящего (новая) и прошлого (в том числе сохраненные варианты программ будущего) для формирования новой программы будущего, т.е. прошлое и настоящее включены в будущее, а будущее – в настоящее и прошлое. Вместе с тем, большая лабильность темпоральных параметров временных процессов, связанных с обработкой новой информации, высокие уровни метаболизма и энтропии настоящего времени, делают его *энергетическим донором* для поддержания информационной наполненности прошлого и для «информационного структурирования» будущего времени – в этом функциональный смысл объединения в настоящем прошлого и будущего времени (Чернышева, Ноздрачев, 2006).

Одним из конкретных примеров такого взаимодействия на клеточном уровне является феномен пре-кондиционирования умеренной гипоксией, повышающий выживаемость крыс, позже подвергаемых тяжелой гипобарической гипоксии. Описанные в исследованиях (Самойлов, и др., 2012; Rybnikova et al., 2006; 2012) быстро запускаемые (на уровне клеточной мембраны и цитозоля) молекулярные механизмы ранней фазы ответа на умеренную гипоксию подготавливают запуск защитных процессов следующей (на уровне генома) фазы. Если на фоне последней животное подвергнуть тяжелой гипоксии, то ослабляются ее повреждающие воздействия. Защитный эффект усиливается после трехкратного пре-кондиционирования, сеансы которого следуют с определенным временным интервалом, способствуя, возможно, большей синхронизации взаимодействий внутриклеточных систем сигналинга, что отражает значительное увеличение содержания в клетках транскрипционного фактора CREB.

Если рассматривать последовательно генерируемые комплексы реакций ранней и поздней фаз ответа на прекондиционирование как вехи *направленного времени* на уровне клетки, то ранняя, отражающая *настоящее* время, связанное с новизной, готовит программу защитных реакций для *будущей*, поздней фазы. Очевидно, что по мере прохождения последней, информация о молекулярных процессах ранней фазы «переходит» в прошлое время с сохранением взаимодействий за счет обратных связей. С точки же зрения теории стресса, результаты работ этой группы авторов можно трактовать как регулируемое исследователем переключение от острого стресса к привычному.

Б. Монофазные процессы и тенденции

Основная функция монофазных временных процессов - маркирование стрелы времени на периоды. Для них характерен однократный генез в точках бифуркации направленного времени, где под действием «фактора неравновесности» могут скачкообразно изменяться временные параметры «стрелы времени» и временная структура организма. В направленном времени филогенеза примерами монофазных временных процессов можно считать появление ароморфозов. На уровне соматической клетки монофазные временные процессы, накладывающиеся на стрелу времени ее жизнедеятельности, могут быть выражены митозом, дифференцировкой и апоптозом. Примерами монофазных процессов на тканевом уровне может служить комплекс реакций воспаления, запускаемых травмой, на полисистемном – комплексы реакций нервной, гормональной, иммунной и кардиореспираторной систем, а также метаболизма, реализуемых при родах. На уровне временной структуры организма к монофазным временным процессам можно отнести такие события онтогенеза как рождение, половое созревание, климакс, смерть и т. п.. Очевидно, что монофазные временные процессы являются одним из факторов, определяющих дискретность эндогенного времени и перестройки временной структуры организма.

Как и монофазные временные процессы, *тенденции* накладываются на стрелу времени (онтогенеза), обуславливая монотонное изменение тех или иных параметров (например, мышечной массы, концентраций половых гормонов и т.п.) в рамках их диапазонов в течение периода, начало и/или окончание которого отмечено монофазным процессом. Это указывает на несомненную роль тенденций в стабилизации временной структуры организма посредством «сглаживания» резких изменений, обусловленных монофазными временными процессами. Принятые в геронтологии возрастные периоды онтогенеза человека характеризуются прежде всего комплексом определенных изменений тимуса и эпифиза (Квитной и др., 2011; Полякова и др., 2011; Хавинсон и др., 2012). При этом ускорение процессов старения во многом взаимосвязано с интенсивностью метаболизма. Например, показано, что у мышечных мутантов снижение уровня инсулина, свободно-радикального окисления и интенсивности метаболизма, вызванное отсутствием генов инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), или гормона роста, приводит к росту чувствительности рецепторов инсулина, стресс-

резистентности и – увеличению продолжительности жизни как стрелы времени (Bartke, 2005; Westbrook et al., 2013). Как показывают многочисленные исследования, аналогично действуют и низкокалорийные диеты. В целом функции асимметричных временных процессов направлены на обеспечение таких свойств эндогенного времени как направленность, необратимость и дискретность.

2.2.2. Симметричные временные процессы

Для симметричных временных процессов характерна повторяемость и в этом смысле тождественность самому себе определенного цикла или ритма. При этом они накладываются на асимметричный временной процесс стрелы времени онтогенеза, Это определяет соответствующую изменчивость их параметров в разные периоды жизни и, тем самым, относительный характер тождественности/симметрии этих временных процессов.

А. Циклы

Циклы представляют собой комплексы последовательно генерируемых временных процессов, продукты каждого предыдущего запускают последующий, а продукты и эффекты последнего дают начало первому временному процессу следующего цикла. Имеют фазную структуру с фиксированной временной структурой: темпоральные параметры фаз, например, цикла GDP/GTP-связывающих белков или сердечного цикла, имеют определенные длительность, скорость, как и самого цикла в целом.

На клеточном уровне классическим примером является цикл деления клетки, в котором, как известно, стадии интерфазы в связи с интенсивными процессами синтеза белков (G1, G2), репликации ДНК и формированием нуклеосом (S) отличает *большая продолжительность*. Они подготавливают клетку к *быстрому* прохождению фазы М (митоза), заканчивающейся кардио- и цитокinesisом. Образовавшиеся дочерние клетки вновь начинают прохождение стадий интерфазы. Наибольшей вариабельностью длительности обладает стадия G1, тогда как стадию S и фазу М отличает стабильность темпоральных параметров. Прямое измерение продолжительности клеточного цикла с помощью цейтраферной видеосъемки показало, что у клеток линии L-929 она в целом составляет около 14 часов (Петров и др., 2012). У разных типов клеток

длительность цикла может различаться, как и число делений. Считается, что у большинства соматических клеток человека число клеточных циклов примерно равно 52 (лимит Хейфлика), что объясняется геномными (Оловников, 2003, и др.) и эпигенетическими факторами (Галицкий, 2009). Неделющаяся клетка переходит в стадию G0 или подвергается апоптозу, который могут ускорять про-апоптотические факторы (например, белок p75). Следовательно, число клеточных циклов фактически определяет продолжительность «стрелы времени» для исходной клетки.

Число циклов может определять и длительность монофазных процессов. Например, число циклов ретроэндоцитоза, которому подвергается инсулиноподобный фактор-1 (IGF-1) после связывания с рецептором, определяет длительность его эффектов в субмембранной зоне цитозоля.

Заметим, что число эстральных циклов у самок млекопитающих, накладывающихся на репродуктивный период «стрелы времени», также определяет его длительность, что имеет видовую специфику (McCraken et al., 1999). Как и клеточный цикл, эстральный отличают полифазность и сложная временная структура, обусловленная регулирующим влиянием многих циклически секретируемых гормонов, нейромедиаторов и цитокинов на периферии и в центральной нервной системе.

Вместе с тем, в рамках каждого цикла можно отметить элементы асимметрии, выраженные через параметры временного процесса: разную длительность фаз митоза, или же изменение временных характеристик фаз 1-4-го циклов сна от вечера к утру (Ковальзон, 2012). Повторяемость и относительная устойчивость временной структуры цикла, а также его суммарной длительности определяют цикл как *временной стереотип* с меньшими затратами энергии и минимумом роста обобщенной энтропии по сравнению с асимметричными временными процессами.

Б. Ритмы

Начиная с Гераклита и до нашего времени, многие исследователи обращали внимание на ритмы природных явлений и взаимосвязь с ними жизнедеятельности живых организмов. Временная организация ритмов более проста по сравнению с циклами: для нее характерно синусоидальное изменение определенного параметра, среднее значение которого называется *мезором*, наибольшее и наименьшее

значения – соответственно *акрофазой* и *батифазой*, а за *период ритма* принимается длительность паузы между возникновением двух сходных значений параметра, которые он принимает на двух соседних акро- или батифазах. Возникновение ритмов с разной длительностью периода обусловлено воздействием на биосистемы разных комплексов факторов (Романов, 2000; Aschoff, 1986; Wilcockson et al., 2008, и др.).

Синусоидальный характер биоритмов указывает на вероятность волновой природы времени как явления, сопряженного с энергией. Распространенность ритмов как временных процессов жизнедеятельности обусловлена тем, что ритмы способствуют структуризации экзо- и эндогенной информации и потоков энергии, уменьшают разброс значений определенных гомеостатических констант (температуры тела, активности ферментов, содержания Ca^{+2} в крови, двигательной активности и т.д.). Тем самым ритмы уменьшают проявления хаоса, увеличивают коэффициент порядка h и, следовательно, максимально противодействуют росту обобщенной энтропии (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Это соответствует представлению о циркадианных и сезонных ритмах как о механизме опережающей гомеостатической регуляции, направленном на реализацию адаптивной стратегии обмена веществ и снижения энергетических потерь (Алпатов, 2000, и др.). Следовательно, можно предположить, что необходимость в подстройке к экзогенному ритму (например, к циркадианному ритму освещенности) у организма возникает в случае энергетического дисбаланса и недостаточности эндогенных механизмов, генерирующих энергию (при гиподинамии и гипометаболизме) и/или снижающих уровень обобщенной энтропии. Тогда внешние «задатчики» ритма могут выступить в роли энергетического донора и протектора (через генез/поддержание эндогенных ритмов) роста обобщенной энтропии. В роли таких внешних «задатчиков» ритмов, с которыми могут синхронизироваться эндогенные процессы, выступают ближайшие (но, по-видимому, не единственные) космические тела, Солнце и Луна, усиливающие слабые воздействия потока субстанционального времени и «транслирующие» их на биосистемы Земли на своем энергетическом «языке»: энергии света, электромагнитного и гравитационного полей. Такая синхронизация обуславливает соответствующие временные параметры ритмов, среди которых различают определяемые: около-

суточным (циркадианным) ритмом освещенности, 20-28 часа; лунными сутками (циркалунарным ритмом), 24 ч 50 мин, в течение которых 2 прилива и 2 отлива определяют циркатидальный (около-приливный) ритм, длительность периода которого равна 12,4 часа, а фазы смещаются ежедневно примерно на 50 мин.

Семилунарный ритм связан с минимальными приливами (near tides), его период составляет 15 дней. Максимальной величины (так называемые сизигийные приливы) они достигают дважды в течение синодического, или лунного, месяца (29,5 солнечных суток): в новолуние и полнолуние. Фазы Луны обуславливают цирка-септальный (околонеделный) ритм с длительностью периода 7,0 дня. Смена времен года определяет цирканнуальные (окологодовые) ритмы с периодом 365 дней. Цикл активности Солнца определяет 11-ти летние ритмы. Есть и другие многолетние ритмы с большим периодом.

Исследования взаимодействия разных типов ритмов, например, околосуточных и приливных ритмов на поведение ракообразных прибрежной зоны, или околосуточных и циркалунарных ритмов показали возможность разных источников их генеза на уровне организма при высокой степени корреляции.

В отсутствие внешних источников энергии, задающих ритм, период (длительность) эндогенного ритма слегка отличается по параметрам от нормы в естественной среде. Период такого свободно бегущего (*free-run*) ритма называется *tau*.

Благодаря этим свойствам ритмы поддерживают (возможно, в большей степени, чем другие временные процессы), значения гомеостатических констант организма (температуру тела, объем памяти и воспринимаемой информации, содержание сахара в крови, и т.п.) в рамках оптимума, задаваемого гено- и фенотипом.

Согласно представлениям В. И. Вернадского, синхронизация ритмов геологического времени, приводит к накоплению энергии. То же, по-видимому, характерно и для биоритмов как симметричных временных процессов. На это указывает синхрония ритмов активности сердца и дыхательной системы, описываемая при мышечных нагрузках в условиях нарастания кислородного долга мышц (Покровский и др., 2002) Она направлена на компенсацию гипоксии через усиление тканевого дыхания, т. е. на рост энергетического потенциала организма. Известно, что в гипоталамусе

и неокортексе синхронизация ритмов соответственно импульсной активности нейронов и электроэнцефалограммы используется как механизм усиления и выделения из шума сигнала и/или ответа на воздействие. Синхронизация и увеличение амплитуды висцеральных ритмов при активации симпато-адреналовой системы и процессов гликолиза и липолиза в ходе запуска стресс-ответа также служат увеличению уровня энергетического потенциала организма, что необходимо для выбора или создания адекватной программы поведения и ее реализации. Большинство циклов и ритмов можно рассматривать как *временные стереотипы*, которые поддерживают и гомеостатируют энергетический потенциал организма в силу наложения на стрелу времени онтогенеза. Поскольку состояние гомеостаза соответствует «норме хаотичности» открытой неустойчивой термодинамической биосистемы, характеризуемой минимальным ростом уровня энтропии и возможностью обратимых процессов (Климонтович, 1996), то можно допустить относительную обратимость именно симметричных временных процессов при гомеостазе в рамках оптимума нормы реакции фенотипа организма.

Глава III.

ВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ОРГАНИЗМА. КЛЕТОЧНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ ЭНДОГЕННОГО ВРЕМЕНИ

Согласно принятой нами модели временной структуры организма генераторы временных процессов являются одним из ее важнейших компонентов, обеспечивая относительную стабильность временной структуры и биологического времени. На разных структурных уровнях к ним относятся: клеточные осцилляторы, тканевые водители ритма и объединяющие их таймеры соответствующих физиологических систем. Совокупность таймеров определяет темпоральные характеристики хронотопа целостного организма. (Чернышева, 2005). К настоящему времени наиболее разработаны представления о генераторах ультрадианных и циркадианных ритмов, которые на клеточно-молекулярном уровне представлены осцилляторами.

По определению (Алпатов, 2000), осциллятор как генератор одного из типов временных процессов, ритма, представляет собой «колебательную систему, самостоятельно поддерживающую эндогенный ритм благодаря замкнутой внутренней короткой петле обратной связи». В многочисленных исследованиях, посвященных клеточно-молекулярным циркадианным осцилляторам у представителей всех царств про- и эукариот, была показана важность временной задержки в реализации обратной связи генератора ритма для сохранения точности последнего и возможности его адаптации к изменившимся условиям окружающей среды. У прокариот возникают генераторы околосуточных ритмов, которые используют энергию окислительно-восстановительных процессов или реакций дефосфорилирования / фосфорилирования. Эукариоты, наряду с ними, используют транскрипционно-трансляционные петли обратных связей, вовлекая ядерные процессы в формирование циркадианных ритмов.

Сегодня наши знания о строении и функциях клетки позволяют говорить о значительном разнообразии типов временных процессов, их клеточных генераторов и чрезвычайной сложности временной структуры клетки в целом. Рассмотрим в этом аспекте некоторые свойства генераторов клеточных мембран, цитоплазмы и ядра.

3.1. Мембранные генераторы временных процессов

Все известные функциональные молекулярные модули клеточных мембран, осуществляющих взаимодействие клетки с окружающей средой (в плазмалемме) или цитоплазмы с органеллами (в мембранах вакуолей, эндоплазматического ретикулума и т.д.), можно условно разделить на две группы.

К первой отнесем *постоянно* работающие в ультрадианном ритме АТФазы и пейсмекерные ионные калиевые каналы, активируемые цАМФ и гиперполяризацией мембраны (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channel, HCN). Ко второй - генераторы монофазных временных процессов, которые представлены ионными каналами, рецепторами, транспортерами, системами симпорта и антипорта клеточных мембран, в совокупности определяющих уровень активности клетки и/или ее компарментов. Охарактеризуем вклад этих групп молекулярных комплексов мембран в поддержание и модуляцию временной структуры клетки.

Известно, что Na^+, K^+ -АТФаза плазмалеммы клеток возбудимых тканей как осциллятор в покое поддерживает асимметрию ионов по обе стороны мембраны в постоянном временном режиме. Однако при генерации потенциала действия в связи с увеличением концентрации Na^+ в клетке, а K^+ вне ее помпа переходит на ускоренный перенос ионов, способствуя скорейшему восстановлению исходной асимметрии Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны. С помпой в мембране сопряжены $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменники, регулирующие выход ионов кальция из клетки (Sibarov et al., 2012), а также транспортеры аминокислот, которые усиливают их трансмембранный перенос, что дополняет увеличение входа аминокислот, глюкозы и кислорода через пору помпы при ее активации. Это обеспечивает усиление метаболизма, синтеза АТФ и белков. Известная вариабельность изоформ $\alpha 2$ субъединицы $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы и широкий круг ее функций (Кривой, 2012) обуславливает значение помпы для запуска многих внутриклеточных временных процессов, сохранения временной структуры клетки как биосистемы и обмена с внеклеточным пространством веществом, энергией, информацией и временем. Сопряженно с импульсной активностью нейронов СХЯ, получающих синаптические входы от сетчатки, активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы их мембран усиливается днем и существенно снижается ночью (Wang et al., 2004). Следовательно, активность помпы по сути отражает один из механизмов *взаимосвязи импульсного информационно-временного*

кода на уровне мембраны с внутриклеточными процессами обмена веществ и энергии. Это функциональное сопряжение подтверждает, в частности активность АТФ-чувствительных калиевых каналов в плазмалемме клеток поперечно-полосатых и гладких мышц, а также кардиомиоцитов (Flagg et al., 2010).

Обладающие разной чувствительностью к концентрации внутриклеточной цАМФ и изменениям мембранного потенциала в сторону гипер- или деполяризации HCN 1-4 типов широко представлены в мембранах клеток тканевых мышечных водителей ритма синоатриального узла сердца и клетках Кахалы в стенке пищеварительного тракта (Biel et al., 2009; Larsson et al., 2010; Liao et al., 2010), тропицитах аденогипофиза млекопитающих (Kretschmannova et al., 2012) и пинеалоцитах эпифиза, а также в ГАМК-эргических нейронах бледного шара (Globus Pallidus) головного мозга, связанных с регуляцией двигательной активности (Chen et al., 2004). Регуляторами некоторых подтипов HCN каналов, помимо гиперполяризации и цАМФ, являются изменения трансмембранного градиента pH (показателя свободной энергии Гиббса) (Zong et al., 2001; и др.). Показано, что в нейронах-осмодетекторах супраоптического ядра гипоталамуса в мембране присутствуют HCN2, чувствительные к увеличению их объема и растяжению плазмалеммы в гипоосмотической среде (Calloe, et al., 2005; Liu, et al., 2005). Иными словами, HCN2 чувствительны к изменениям такого интегрального показателя метаболизма как осмотическое давление плазмы крови. Описаны воздействия на активность HCN локальной температуры, отражающей уровень диссипатирующей в тепловую энергию при процессинге информации и метаболизме. Заметим, что выключение воспринимаемой транссинаптически информации от тепловых рецепторов кожи или термочувствительных нейронов спинного мозга делает недостаточным влияние гиперполяризации и цАМФ на активацию HCN-осцилляторов в нейронах таламуса (Wechselberger et al., 2006), что свидетельствует в пользу гипотезы об информационно-энергетической природе эндогенного времени (Чернышева, Ноздрачев, 2006). В своей осцилляторной активности HCN может взаимодействовать с быстрыми кальциевыми каналами (Т-типа) клеточной мембраны, определяя частоту, скорость, паттерн разряда нейронов (Engbers et al., 2011).

Свойства HCN каналов позволяют нейрону оценивать длительность интервала между первым и «спонтанным» спайками (как двумя последовательными «событиями» на мембране).

Темпоральные параметры интервала в значительной степени зависят от регулируемых характеристик: *длительности* гипер-поляризационной фазы предыдущего спайка, *скорости* нарастания гиперполяризации до величины мембранного потенциала, пороговой для открывания поры HCN канала, а также от *времени достижения* (благодаря активности HCN) потенциалом мембраны критического уровня деполяризации, пороговой для потенциал-зависимых быстрых ионных каналов, обуславливающих генез второго спонтанного спайка. В совокупности эти процессы определяют и его *латентный период*, рассматриваемый как параметр, сопряженный со временем поступления *информации* о воздействии (Foffani et al., 2008) или ее анализа (Радченко, 2002). Вместе с тем, собственно темпоральные параметры изменения мембранного потенциала в связи с активностью HCN имеют информативный смысл. Способность осцилляторного HCN канала к генерации разрядов «спонтанных» потенциалов действия обуславливает их существенную роль в обеспечении ряда базисных функций нервной системы. Известно, что HCN играют ключевую роль в поддержании (гомеостатировании) *потенциала покоя* клеточной мембраны (Azene et al., 2003). Например, в нейронах ядер мозжечка возникающий после глубокой следовой гиперполяризации высокочастотный разряд спайков на волне деполяризации обеспечивается аддитивно током быстрых кальциевых Т-каналов (IT) и выпрямляющим более медленным током I_H через калиевые HCN. При этом временные параметры I_H определяют скорость закрывания кальциевого Т-канала и возврата к потенциалу покоя мембраны (Engbers et al., 2011). Подобные периодически повторяющиеся высокочастотные разряды, генерируемые в так называемых «командных» нейронах и нейронах, секретирующих нейропептиды, важны не только для аксонального транспорта и выделения нейропептида (медиатора и/или гормона), но и для поддержания определенного, относительно постоянного, уровня возбудимости нейрона и нервного центра, на фоне которого облегчается выделение информативно значимого сигнала (Foffani et al., 2009). Возможно, этот же тип каналов характерен для «клеток времени», описанных в поле CA1 гиппокампа (MacDonald et al., 2013; Kraus et al., 2013), что подтверждает распространенность HCN в дендритах и аксонах пирамидных клеток и ГАМК-эргических интернейронах гиппокампа, а также участие HCN в регуляции длительности ВПСП и ТПСП и в поддержании θ -ритма (Gastrein et al., 2011).

Показано, что HCN2, HCN3 и HCN4, локализованные в перехва-

тах Ранвье миелинизированных сенсорных и моторных нервных волокон, различаются по чувствительности к уровню гиперполяризации и цАМФ, обуславливая более низкий порог генерации спайка в сенсорных (Howells et al., 2012) и, в итоге, – различение информации, сенсорной, поступающей от рецепторов, и – эффекторной. Вместе с тем, способность HCN к генерации периодических разрядов спайков можно расценить как *один из факторов формирования и поддержания реперной или уставной точки (set point)* эндогенного времени (Чернышева, 2008б) (см главу IV).

Описанные свойства осцилляторных ионных каналов клеточных мембран позволяют предположить, что HCN могут выполнять функцию *сенсора времени*. Действительно, следуя парадигме информационно-энергетической природы времени, представленной в главе 1, предполагаемый сенсор должен обладать: 1. прямой или опосредованной чувствительностью к уровню метаболизма (концентрации определенных метаболитов, осмотическому давлению), а также к уровню свободной энергии. Последний характеризуют, в частности, потенциал клеточной мембраны, значения рН и температуры, концентрации цАМФ, и т. д.; 2. способностью генерировать временные процессы, совокупность которых формирует эндогенное время. Перечисленные свойства присущи HCN.

Из приведенных особенностей функционирования Na,K-АТФазы и HCN как мембранных генераторов временных процессов к общим можно отнести: зависимость активности от потенциала мембраны и поддержание асимметрии ионов/потенциала покоя; зависимость от уровня энергоносителей (АТФ или цАМФ, трансмембранного градиента Na^+ и H^+); взаимосвязь с информацией и метаболизмом; способность к запуску временных процессов в цитоплазме, прямому и/или опосредованному через мембранные генераторы монофазных процессов. Постоянная активность Na,K-АТФазы и длительная работа HCN после активации, а также, возможно, функция сенсора времени, реализуемая HCN, предполагает их ведущую роль в поддержании базовой временной структуры клетки.

Активность другой группы мембранных генераторов способствует запуску преимущественно монофазных временных процессов, связанных с концентрационно- и осмо-зависимым переносом веществ обменниками, транспортерами или с пассивной диффузией ионов через открывающиеся ионные каналы. В особую группу можно отнести функционально-обусловленный синтез и встраивание в мембрану клетки тканеспецифичных белков межклеточных контактов (Markov et al., 2012). Кроме того, лиганды

(медиаторы, гормоны или метаболиты) при связывании с рецепторами, сопряженными с GDP/GTP-связывающими белками, (GPCRs, GP-coupled receptors), активируют цикл собственной активности G-белков и запуск внутриклеточных процессов (путей сигналинга), обуславливая в соответствии с типом G-белка изменения в клетке цАМФ или Ca^{2+} и т.д. Если концентрация лиганда изменяется в соответствии с определенным временным процессом (например, циркадианным ритмом, эстральным циклом, циклом Кребса или сменой периода онтогенеза), то аритмичным генераторам может быть *навязан определенный временной режим активности* с изменением исходных темпоральных параметров или амплитуды. Заметим, что связывание лиганда с рецептором – один из путей передачи информации клетке. Известно, что внутриклеточные осцилляции Ca^{2+} могут играть роль не только внутриклеточного информационного кода (Bhala, Uenagar, 1999) и регулятора ацидоза (Lasorsa et al., 2008, и др.), но и филогенетически консервативного генератора множества *ультрадианных* ритмов и временных процессов других типов в широком временном диапазоне в связи с поли-функциональностью многочисленных Са-связывающих белков.

Эти хорошо изученные процессы демонстрируют возможность на уровне мембраны клетки последовательного или параллельного, но взаимосвязанного, запуска временных процессов разного типа. Одни из них в осцилляционном режиме поддерживают стабильность временной структуры клетки, другие, в большей степени, отражают процессы ее гомеостатической регуляции и адаптации к возмущающим воздействиям внеклеточной среды в текущем настоящем времени.

3.2. Циркадианные осцилляторы

3.2.1. Циркадианные осцилляторы, возникшие у прокариот

Пероксиредоксины. Самой древней молекулярной системой-осциллятором, возникшей в начале протерозоя у Arhaea и сохранившейся на протяжении филогенеза, является пероксиредоксиновая система. Окислительно-восстановительные 24-часовые циклы белков пероксиредоксинов (PRX) возникли в начале протерозоя при резком увеличении кислорода в атмосфере Земли как защита от повреждающего воздействия анион радикала кислорода и его активных метаболитов и ко-эволюционировали с ними (O'Neill et al., 2011; Edgar e.a., 2012). Околосуточные ритмы изменения уровня активных

кислородных метаболитов, растущего под влиянием ультрафиолетовой части солнечного спектра, считаются одним из факторов циркадианной ритмики PRX-осциллятора (рис.3). Авторы последней работы подчеркивают важность этого обстоятельства, поскольку на Земле лишь гипертермофильные археи *Methanopyri*, живущие в метановой среде и имеющие метан-зависимый метаболизм, не зависят от кислорода и не имеют циркадианного ритма активности.

Пероксиредоксины являются ферментами, пероксидазами, и имеют в каталитическом центре характерную консервативную последовательность Rxxx(T/S)xxCP, где один или два цистеина окружены остатками аминокислот пролина и треонина (или серина у архей). Образующиеся под влиянием ультрафиолета (максимум утром) активные кислородные метаболиты, гидроперекись или радикал гидроксила, активируют PRX через окисление тиоловой группы цистеина (PRX-SH) до PRX-SO₂/3 с последующим образованием гомо- или гетеродимеров. Показано, что в филогенезе роль основных редокс-мишеней в структуре многих ферментов и транскрипционных факторов принадлежит цистеиновым остаткам (Janssen-Heininger et al., 2008). Переокисление тиоловой группы Cys в пероксиредоксинах подавляет пероксидазную активность PRX. Для поддержания точности подстройки циркадианного ритма в PRX-осцилляторе, как и в других, существует обратная связь, направленная на восстановление (рециклирование) PRX, однако ее реализация может различаться для PRX I-V типов и представителей разных групп про- и эукариот (Edgar et al., 2012, и др.). У насекомых и позвоночных в рециклировании PRX участвуют тиоредоксины ((тиолредуктазы - TRX), восстанавливающие окисленный PRX-SO₂/3 до PRX-SH (Rey, Reddy, 2013; Huang et al., 2013), или у дрожжей - сульфиредоксины, аналогично снимающие блок переокисления PRX в присутствии АТФ (Jönsson, Lowther, 2007). У растений и грибов (Granshaw et al., 2003; Dunlap, Loros, 2006, и др.) описаны циркадианые системы, использующие разные белки, но также связанные с регуляцией редокс-статуса (табл.2).

У животных антиоксидантная активность PRX осуществляется в пероксисомах клетки в комплексе с каталазой (PRXI/PRXV/каталаза), что, по-видимому, может усиливать ее обычно низкую чувствительность и эффективность в отношении гидроперекиси. Показано, что эти органеллы участвуют в регуляции окислительно-восстановительного статуса цитоплазмы также благодаря способности накапливать значительные количества ионов кальция, известного буфера ацидоза в клетке (Lasorsa et al., 2008).

Таблица 2. Белки циркадианных осцилляторов, образующие позитивные (ПП) и негативные (НП) петли (по: Eckel-Mahan, Sassone-Corsi, 2013, с изменениями)

+/- петли	Археи	Бактерии	Растения	Грибы	Дрозозо- фила	Млекопита- ющие
ПП	PRX	Kai A/B/C	CCF1, LHY	FRQ	PER, TIM	PER, Cry
НП	TRX	****	TOC1	WC-1, WC-2	dCLK, CYC	CLOCK, BMAL1

Следует подчеркнуть, что PRX-осциллятор действует в цитоплазме независимо от транскрипционных процессов в ядре, что подтверждает сохранение циркадианного ритма его активности в безъядерных клетках крови эритроцитах человека (O'Neill, Reddy, 2011).

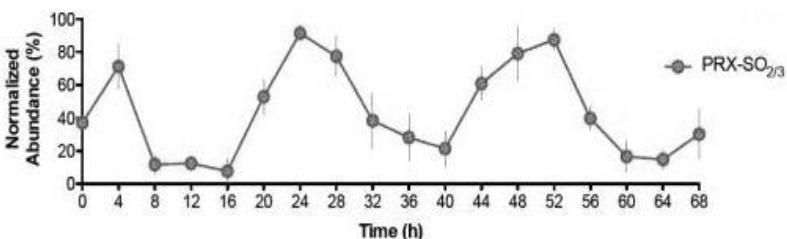


Рис. 3. Циркадианные ритмы содержания окисленных форм перокси-редоксина (PRX-SO_{2/3}/ нормированное относительное содержание веществ) у архей через три цикла LD 12:12 (12 час света: 12 темноты) и последующего LL при постоянной температуре (по: Edgar et al., 2012, с изменениями).

KaiA/B/C. Циркадианный осциллятор *KaiA/B/C* был впервые описан у цианобактерий, а затем у архей и пребактерий (Dvornyk et al., 2003, и др.). Его открытие было связано с наблюдением околосуточного ритма азотфиксирующей активности у пресноводных одноклеточных цианобактерий *Synechococcus* sp. RF-1 в условиях постоянной температуры, дня и ночи или при постоянном освещении. При этом частота делений составляла 5-6 часов, т.е. два временных процесса, метаболический околосуточный ритм и клеточный цикл, осуществлялись параллельно и относительно независимо (Mogi,

Johnson, 2001). Циркадианный осциллятор KaiA/B/C существует у цианобактерий наряду с PRX-осциллятором и состоит из трех белков KaiA, KaiB и KaiC, обеспечивая не только стабильность амплитуды и фазы околосуточного ритма, но и возможность учитывать информацию о соотношении АТФ/АДФ и температуре для адаптации ритма к уровню энергетического обмена (Akiyama, 2012). Это связано с особенностями двух доменов центрального белка осциллятора Kai C: протеинкиназный домен С-терминала его молекулы активируется в соответствии с ростом АТФ и фосфорилирует на N-терминале другой домен, обладающий свойствами медленной АТФазы (Mutoh et al., 2013). Степень фосфорилирования доменов белка Kai C является маркером его циркадианной активности. Замедление активности АТФазного домена необходимо для образования тормозных комплексов KaiB/KaiC и формирования задержки в обратной связи, дающей возможность для подстройки фазы ритма (Phong et al., 2013). В условиях постоянного освещения (свободного бега ритма) у цианобактерий (*Synechococcus elongatus*) для каждого из осцилляторов сохраняется период 24 часа, но ритмы PRX-осциллятора и KaiA/B/C протекают в противофазе, что указывает на их относительную независимость (Edgar et al., 2012). Интересно, что акрофаза ритма PRX-осциллятора приходится на темное время, по мере нарастания концентрации окислителей, т. е. демонстрируя гомеостатическую регуляцию редокс-состояния по типу «отклонения», тогда как ритм KaiA/B/C – по опережающему типу, аналогичного описанным выше (глава II) реакциям ранней фазы ответа на гипоксическое прекондиционирование (Самойлов и др., 2012).

У эукариот включение в формирование циркадианного осциллятора белков часовых генов, *прямо регулирующих энергетический обмен в митохондриях и редокс-статус клетки*, оказалось одним из механизмов, обеспечивших большую стабильность циркадианного ритма и расширивших возможности его коррекции благодаря многочисленным прямым и опосредованным обратным связям, а также разнообразным процессам пост-транскрипционной и пост-трансляционной модификации clock-белков. На участие clock-белков в ответе на повышение уровня активных кислородных метаболитов указывает сдвиг фазы циркадианного ритма clock-осциллятора при оксидативном стрессе с последующей активацией защитных механизмов (Tamaqi et al., 2013).

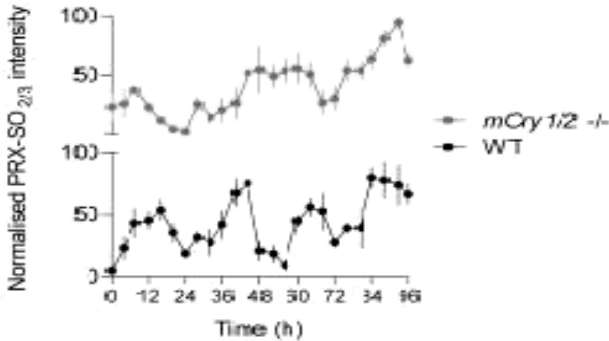


Рис. 4. Нормированное содержание Prx-SO_{2/3} в эмбриональных фибробластах мышей дикого типа (внизу) и двойных нокаутов по *cry1/2*. (по: O’Neilly, Reddy, 2011, с изменениями).

Для *clock*-осциллятора эукариот, сформированного белками часовых генов, наиболее подробно исследована связь генерации циркадианных ритмов с уровнем освещенности и метаболизмом как источниками соответственно экзо- и эндогенной энергии.

3.2.2. Циркадианный осциллятор белков часовых генов.

А. Характеристика *clock*-осциллятора

У млекопитающих белки часовых генов (*clock*-белки) синтезируются в большинстве клеток организма. При этом во всех структурах центральный элемент *clock*-осциллятора представлен схожим набором основных белков. В их число включены: семейства белков, кодируемых генами *period* (белки Per1, Per2, Per3), *cryptochrome* (белки Cry1, Cry2), *clock* (белок Clock – Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, и его функциональный дублер белок Npas2, он же Mor4), *bmal1* (белок Bmal1 - Brain and Muscle Arnt-like protein 1, он же Arnt1 или Mor3) и менее эффективный белок Bmal2. Все *clock*-белки относятся к семейству транскрипционных факторов, содержащих домен basic-helix-loop-helix (bHLH), связывающий белок с ДНК, и PAS домен с мотивом Per-Arnt-Sim (наименование в соответствии с названиями первых белков, в которых домен был описан). Домен PAS активируется светом и может связывать железо-содержащий гем, O₂, CO или NO. Следовательно, PAS-содержащие белки могут реагировать не только на изменение уровня освещенности и параметров

магнитного поля, но и газового состава внешней или внутренней сред, что важно для гомеостатической регуляции процессов окисления. Информационно значимыми сигналами для PAS-доменов clock-белков являются и эндогенные факторы энергетического обмена, изменения мембранного потенциала, а также воздействия стероидных и пептидных гормонов (Gilles-Gonzalez, Gonzalez, 2004, и др.). Полагают (McIntosh e.a., 2010, и др.), что разнообразие чувствительности этих белков определяют разные типы их PAS доменов: тип PAS A преобладает в транскрипционных факторах, тогда как в белках ионных каналов, фосфодиэстеразах и PAS-содержащих протеинкиназах – тип PAS B. Основной эффекторный белок clock-осциллятора – Bmal1 имеет оба типа домена. При активации PAS домена изменяется структура белка, домен сближается с «партнерным» эффекторным доменом этого же белка и передает ему информационно значимый сигнал. Эффекторный домен clock-белка обладает ферментативной активностью гистидинкиназы или фосфодиэстеразы (у прокариот), а у млекопитающих PAS активирует ДНК-связывающий домен bHLH. Последний фактически интегрирует сигналы об уровне экзо- и/или эндогенной энергии от PAS-домена и информационные сигналы о влиянии лигандов (в том числе, гормонов), опосредуемые через внутриклеточные системы посредников (Gilles-Gonzalez, Gonzalez, 2004). Кроме белков clock-осциллятора, PAS домен имеют многие белки, важные для поддержания энергетического гомеостаза, например, HIF1 α и HIF1 β (транскрипционные факторы, индуцированные гипоксией), а также PASK (PAS-содержащая киназа). Этот фермент поддерживает базальный уровень секреции инсулина, ключевого гормона-регулятора метаболизма (Semplici et al., 2011, и др.).

Через PAS домены clock-белки взаимодействуют между собой с образованием гетеродимерных комплексов Per1/Cry1, Per2/Cry2, объединенных в тетрамер, и Clock или NPAS2 с Bmal1 (Albrecht, 2012). Гетеродимер Clock/Bmal1 представляет эффекторное звено clock-осциллятора, а Per1/Cry1-Per2/Cry2 – регуляторное, определяющее длительность задержки в звене обратной связи для подстройки к 24-часовому ритму. Комплекс Clock/Bmal1 транслицируется в ядро, ремоделирует хроматин и активирует транскрипцию генов, имеющих в промоторе один или несколько сайтов E-box (Enhancer-box) *cis*-регуляторных с канонической последовательностью нуклеотидов CACGTG. Аффинность E-box к гетеродимеру зависит от его локализации,

определяя степень влияния Clock/Bmal1 на контролируемые ими гены (Nakahata et al., 2008; Bellet, Sassone-Corsi, 2010). Среди последних гены транскрипционных факторов *per*, *cry*, *ror*, *rev-erb α*, *ppar α*, *ppar γ*, продукты которых регулируют транскрипцию или активность Clock/Bmal1. Они действуют через другие участки промоторов, а также комплекс генов ключевых ферментов и гормонов-регуляторов углеводного, липидного и энергетического метаболизма. По мере экспрессии и накопления гетеротетрамеров Per1/Cry1/Per2/Cry2 они транспортируются в ядро, где связывают белки Clock и Bmal1 и подавляют их транскрипционную активность (рис.5).

Возможно и прямое подавление ими по отрицательной обратной связи в clock-осцилляторе транскрипции собственных генов *per* и *cry* после привлечения других молекул и образования PER-комплекса У млекопитающих PER-комплексы имеют сложный состав и включают РНК-геликазы DDX5 и DHX9, большую субъединицу активной РНК полимеразы II, пре-мРНК Per и Cry, а также геликазу SETX. Последовательное взаимодействие компонентов PER-комплекса способствует терминации транскрипции генов *per* и *cry* и препятствует ее ре-инициации (Padmanabhan et al., 2012), т.е. ограничивает *длительность транскрипции как временного процесса*. Кроме того, участие в PER-комплексе геликаз, РНК полимеразы II и пре-мРНК указывает на возможность его влияния на процессы пост-транскрипционной модификации и созревания мРНК (Kojima et al., 2011, и др.).

При подавлении транскрипционной активности Bmal1, молекула которого содержит PAS A и PAS B, репрессоры связываются с разными доменами: Per2 с PAS A и частично с соседним доменом, осуществляющим связь с ДНК, - bHLH, тогда как белки Cry1 и Cry2 - с PAS B (Langmesser et al., 2008). Это определяет попеременное доминирование функций Per/Cry и Clock/Bmal1 в течение суток. Однако исследования показывают более сложную картину. Показано, что в клетках печени частота связывания с ДНК была наибольшей для белков Bmal1, Clock и Npas2 в утренние часы (6-10 час), для Per1, Per2, Cry2 максимум активности приходился на 16 час, тогда как для Cry1 – на 24 – 01 час (Koike et al., 2012). Изучение динамики и локализации эффектов Cry1 показало, что этот белок участвует в контроле собственной транскрипции в зависимости от *ультрадианных фаз* околосуточного ритма: он может воздействовать на связывание соответствующих транскрипционных факторов с разными последо-

вательностями ДНК: «утренними» (Clock/Bmal1- с E/E'box в промоторе гена *cry1*), «дневными» (DBP – с D-box в составе проксимального промотора гена *cry1*) и «ночными» (Rev-erba или ROR с RRE - Rev-erba, ROR-Responsive Element в составе интрона энхансерной области гена *cry1*) (Ukai-Tadenuma et al., 2011).

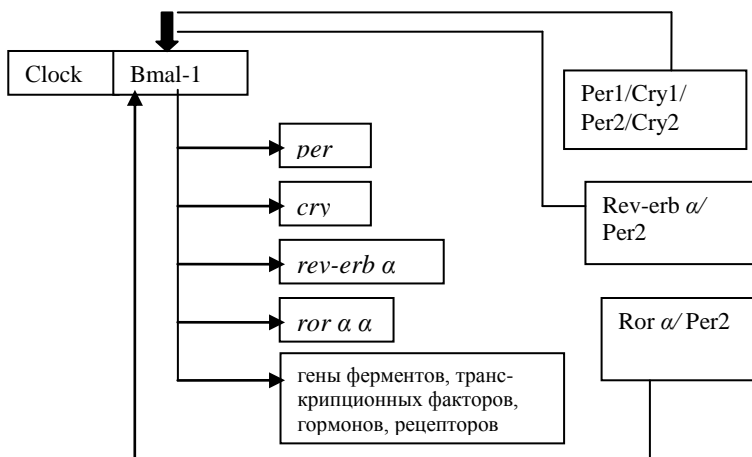


Рис. 5. Схема взаимодействий белков в clock-осцилляторе. Пояснения в тексте.

Последовательности E- и D-box, RRE, а также цАМФ-респонсивный элемент CRE, связывающий транскрипционный фактор CREB (CRE-Binding protein), представляют основные локусы ДНК, с которыми взаимодействуют clock-белки (Ueda et al., 2005). У «прозрачной» рыбки *Danio rerio* в органах *in vivo* и культуре клеток сайт D-box промотора гена *per2* может прямо активироваться видимым светом (Mgasek et al., 2012). Очевидно, что максимум связывания с ДНК обусловлен, в первую очередь, концентрацией в нуклеоплазме определенных clock-белков, зависящей от соотношения интенсивности процессов транскрипции генов, посттранскрипционной модификации мРНК, синтеза clock-белков и их посттрансляционной модификации, а также скорости убиквитин-зависимой деградации clock-белков в протеасомах. В частности, показано, что по мере роста в цитоплазме концентрации белков Per они фосфорилируются казеинкиназами 1 дельта и 1 эпсилон (CK1δ/ε)

(Lee et al., 2009), а Per2 дополнительно фосфорилируется киназой 3β гликогенсинтазы (GSK3 β) и ацетируется, что приводит к убиквитин-зависимой протеасомной деградации этих белков (Bellet, Sassone-Corsi, 2010).

Полагают, что оба фермента, CK1 δ/ϵ и GSK3 β , возникли в эволюции вместе с PRX-осциллятором (Edgar et al., 2012). Для убиквитирования и протеолиза белка Cry необходимо его фосфорилирование по двум сайтам аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназой (AMPK) и GSK3 β (Mohawk et al., 2012). По мере снижения в ядре содержания Per и Cry транскрипционная активность Clock/Bmal1 выходит из-под их репрессорного воздействия. Это послужило основанием для представления о том, что реализуемая белками Per и Cry петля отрицательной обратной связи (так называемая транскрипционно-трансляционная петля обратной связи) как «задержка транскрипционной активности Clock/Bmal1» лежит в основе ритмической активности циркадианного осциллятора, тогда как скорость протеасомного протеолиза белков Per и Cry определяет длительность «субъективного» дня (DiTacchio et al., 2011; Sassone-Corsi, 2012). На других фазах циркадианного ритма возможна протеасомная деградация Clock после его фосфорилирования и гиперфосфорилирования по Ser 38, Ser 42 и Ser 427 и последующего снижения способности гетеродимера Clock/Bmal1 связываться с сайтом E-box промоторов разных генов (Yoshitane et al., 2009). Для сдвига фазы транскрипции определенного гена clock-осциллятора имеют значение число копий E-box в промоторе (показано для *per1*) или сочетание канонических и не-канонических элементов E-box и D-box (доказано для *per2*) (Yoo et al., 2005, и др.).

Большую роль в формировании ритма многие авторы отводят посттрансляционной модификации clock-белков. Участвующие в этих процессах ферменты активируются в процессах метаболизма и/или в результате связывания лигандов с мембранными рецепторами и активации ферментов сигнальных путей (подробнее см обзор Чернышева, 2013). Особенно важным является изменение в циркадианном ритме цАМФ, что рассматривается как одно из основных звеньев циркадианного clock-осциллятора (O'Neill et al., 2008). Действительно, гены многих гормонов и медиаторов, рецепторы которых активируют Gs-белки, относятся к clock-контролируемым, а цАМФ-зависимая протеинкиназа (PKA) участвует в фосфорилировании clock-белков в процессах посттрансляционной модификации, а также фактора CREB, активирующего транскрипцию clock-генов.

Свой вклад в формирование циркадианного ритма, генерируемого clock-осциллятором, вносят и процессы посттранскрипционной модификации мРНК clock-генов благодаря связывающимся с ней в некодируемых 5'-или 3'- областях белкам или микроРНК. Последующая трансляция или деградация РНК определяется комплексом транс-активирующих факторов и *временем* их взаимодействия (Keene, 2010; Kojima et al., 2011, и др.). Среди белков, связывающихся с 3'- областью мРНК, вызывая ее нестабильность и способствуя деградации, особый интерес представляет ряд гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs), - hnRNP I, hnRNP D и hnRNP Q (Chaudhury et al., 2010). Их содержание в цитоплазме изменяется в циркадианном ритме, снижаясь ночью и повышаясь днем, в противофазу с clock-белками PER2 и CRY1 (hnRNP I и hnRNP D, соответственно), а также с REV-ERB α (hnRNPI) (Woo et al., 2010). Следовательно, к концу дня снижение содержания в клетках PER/CRY является результатом двух аддитивно действующих процессов: деградации соответствующих мРНК в результате их посттранскрипционного изменения и протеасомного протеолиза белков как итог их пост-трансляционной модификации. Это «гарантирует» стабильность параметров циркадианного ритма и, с другой стороны, дает возможность их изменения в процессах адаптации. Интересно участие hnRNP Q в контроле «дублирующего» механизма регуляции ночной и дневной активности clock-осциллятора через изменение синтеза мелатонина. Известно, что синтез из триптофана гормона мелатонина, растущий в темное время суток и года, регламентируется двумя ключевыми ферментами. Экспрессию одного из них, серотонин N-ацетилтрансферазы (или арилалкиламин N-ацетилтрансферазы, AANAT), контролирует hnRNP Q, который белок связывается с консервативным сайтом IRES в 5' -нетранслируемой области мРНК соответствующего гена с образованием «шпильки», к которой привлекается рибосомальный комплекс с последующим синтезом AANAT (Kim et al., 2007). Содержание hnRNP Q высоко также ночью. Фосфорилирование белка AANAT цАМФ-зависимой протеинкиназой А предотвращает его деградацию в протеасоме, что определяет возможность участия фермента в синтезе мелатонина. Одновременно hnRNP Q (в комплексе с hnRNP L и hnRNP R) связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК Aanat и способствует деградации мРНК, ограничивая таким образом *длительность* экспрессии фермента и образования мелатонина. В течение дня уровень мРНК

Aanat и цитоплазматического hnRNP Q низок, что обуславливает значительное снижение экспрессии фермента и синтеза мелатонина (Kim et al., 2005). Заметим, что причины циркадианного ритма экспрессии белков hnRNP не выяснены. У животных в циркадианном ритме осуществляется контроль и других пост-транскрипционных процессов, связанных с созреванием мРНК (сплайсинга, полиаденилирования, деаденилирования) (Bartok et al., 2013), хотя многие детали взаимодействия их с clock-осциллятором остаются не ясными.

Б. Функции белков часовых генов

Функции белков часовых генов отражают наличие свойств, необходимых для генератора временных процессов. Условно их можно разделить на сенсорные – по отношению к прямому или опосредованному действию субстанционального времени и изменениям временной структуры организма, и эффекторные, направленные в целом на поддержание и адаптацию временной структуры организма к воздействиям окружающей среды («факторам нестабильности»).

Принятая нами парадигма информационно-энергетической природы биологического времени позволяет предположить, что способность clock-белков интегрировать информационные сигналы разной модальности и энергетической природы отражает их способность воспринимать поток субстанционального времени и биологическое время, генерируемое временной структурой организма. Оговоримся, что, хотя вопрос о доказательствах прямого воздействия субстанционального времени на биосистемы пока открыт, можно с уверенностью говорить о его опосредованном влиянии через космические тела, в том числе, Солнце и Луну. По определению рецептором или сенсором называется структура, которая *воспринимает* входной сигнал, *усиливает, преобразует* и *передает* его на эффекторные структуры. Ему соответствуют наши космические соседи, которые, как и сама Земля, могут опосредовать с учетом названных критериев воздействия субстанционального времени на биосистемы и белки clock-осцилляторов. Подобная *сенсорная функция* clock-белков, подразумевающая усиление входного сигнала темпоральной природы и его преобразование в генерируемые временные процессы является необходимым условием для участия clock-осцилляторов в поддержании гомеостаза эндогенного времени (Чернышева, 2009).

Эффекторные функции clock-белков включают: регуляцию обмена веществ и энергии и формирование циркадианных ритмов

метаболизма; формирование циркадианного ритма двигательной активности, сна и бодрствования; взаимодействие с другими клеточно-молекулярными осцилляторами циркадианного ритма; участие в регуляции и запуске других типов ритмов (ультрадианных, лунных, цирканнуальных); регуляцию на клеточном уровне других типов временных процессов: направленного времени (через апоптоз) и клеточных циклов. Рассмотрим некоторые из этих групп функций clock-белков подробнее.

Регуляция метаболизма.

Установлено, что белки clock-осциллятора прямо или через активацию транскрипции генов ключевых ферментов участвуют в регуляции метаболизма углеводов и липидов, основных источников энергии (Doi et al., 2008; Yang et al., 2009; Mazzocchi et al., 2012, и др.). Например, в гепатоцитах мышей дикого типа, в отличие от мутантов с двойной делецией генов *clock*^{-/-} и *bmal1*^{-/-}, в циркадианном ритме активируется транскрипция генов ферментов фосфофруктокиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, гликогенсинтазы, гликогенфосфорилазы, фосфоенолпируват карбоксилазы 1, глюкозо-6-фосфатазы, а также транспортера и сенсора уровня глюкозы Glut 2 (Rudic et al., 2004, и др.). Влияние белков CLOCK/BMAL1 на экспрессию этих ферментов может быть опосредовано действием ключевой гистоновой метилтрансферазы MML3, транскрипция гена которой контролируется белками clock-осциллятора (Valekunja et al., 2012). Показано, что белок CLOCK, обладающий свойствами гистоновой ацетилтрансферазы, кроме гистона H3, также ацетирует и активирует ряд митохондриальных белков, включенных в метаболизм аминокислот и жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, гликолиз и глюко-неогенез (Mastri et al., 2013).

Как упоминалось ранее, цикл трикарбоновых кислот, протекающий у эукариот в митохондриях, относится к циклическим саморегулирующимся метаболическим временным процессам, переключающим катаболические реакции метаболизма на энергетический обмен через NADH/NAD⁺ с выходом на синтез АТФ и другие процессы синтеза. Кроме того, белки Clock/Bmal1 через E-box промотора контролируют транскрипцию гена ко-фермента никотинамид фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), которая при снижении уровня энергетического обмена катализирует окислительно-восстановительные реакции (Ramsey et al., 2009; Mastri et al., 2012; Sassone-Corsi P. 2012). Увеличение содержания и активности NAMPT на определенной фазе циркадианного ритма приводит к росту уровня

NAD⁺ и активации NAD⁺-зависимой гистоновой деацетилазы SIRT-1 (silent information regulator 1, sirtuin 1) в цитоплазме и SIRT-3 и -4 в митохондриях, а также NAD⁺-ADP-рибозил трансферазы 1 (или PARP-1, Poly[ADP ribose]polymerase 1) (Imai, 2010; Li, 2013, и др.). Clock-осциллятор через изменение в циркадианном ритме NAD⁺, а также SIRT-3 и SIRT-4, деацетилирующих и активирующих ферменты митохондрий, обуславливает когерентные вариации уровня окислительных процессов (Peek et al., 2013). SIRT1 в цитоплазме деацетилирует белки CLOCK, BMAL1, PER2 и PGC-1 α (ко-активатор PPAR γ - γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом,). Это приводит к ослаблению свойств гистоновой ацетилтрансферазы у белка CLOCK (Sassone-Corsi, 2012) и, следовательно, взаимодействия белков в димере CLOCK/BMAL1 с последующим снижением сродства BMAL1 к E-box. Однако деацетилованный PGC-1 α активируется и совместно с ROR α , метаболическим сенсором и транскрипционным фактором, активирует транскрипцию гена *bmal1* (Albrecht, 2012). Кроме того, PER2, деацетилованный SIRT-1, подвергается убиквитированию и протеасомному протеолизу, что уменьшает его репрессорное воздействие на транскрипционную активность CLOCK/BMAL1 (Asher et al., 2008). Однако сам PER2, вне его функций в осцилляторе, регулирует уровень гликогена в печени при голодании и возвратном питании (Repperger, Albrecht, 2012; Zani et al., 2013). Кроме того, при снижении температуры PER2 в митохондриях активирует транскрипционные процессы, важные для энергетического гомеостаза (Charpius et al., 2013).

Использование фармакологических активаторов SIRT1 вызывало в промоторах часовых генов уменьшение содержания гистонов, ацетилованных по Lys9 и Lys14, и усиливало репрессию их транскрипции в зависимости от фазы циркадианного ритма в различных тканях (Sahar, Sassone-Corsi, 2012). Важным следствием SIRT1-зависимого деацетилирования в печени является активация в циркадианном ритме метаболизма холестерина (Li et al., 2007) и глюконеогенеза (Schwer, Verdin, 2008, и др.), причем, в последнем случае SIRT1 действует в комплексе с PGC-1 α (Rogers et al., 2005).

Известно, что при ограничении пищи, снижении уровня АТФ и росте аденозинмонофосфата увеличивается активность АМФ-зависимой протеинкиназы (АМПК), для которой, как и для белков часовых генов, одной из мишеней является NAMPT (Srivastava et al., 2012). Кроме того, АМПК регулирует энергетический статус клетки через изменение метаболизма NAD⁺ и активности SIRT-1. Вместе с тем, цАМФ и РКА могут прямо активировать SIRT-1, независимо от

NAD⁺ (Li, 2013). Это позволило рассматривать белки CLOCK, BMAL1, NAMPT, SIRT-1 и AMPK в качестве «аддитивного сенсора энергетического обмена» (Nogueiras et al., 2012), что подтверждает функцию *сенсора времени* для clock-белков (Чернышева, 2008б), наряду с известными функциями генератора и регулятора временных процессов.

Зависимость от уровня АТФ активности циркадианного пероксиредоксинового осциллятора и экспрессии белков clock-осциллятора обуславливают и ритмичность активности AMPK (Lamia et al., 2009; Um et al., 2011). В свою очередь, AMPK через фосфорилирование CRY1 (Lamia et al., 2009) и казеин киназы 1ε, фосфорилирующей белок PER, обуславливает протеасомный протеолиз этих репрессорных транскрипционных факторов и, соответственно, поддерживает циркадианный ритм clock-осциллятора.

Функции clock-белков в метаболизме могут опосредоваться и через активацию транскрипции ряда гормонов и/или их рецепторов, принимающих участие в регуляции аппетита и жажды, пищевого и питьевого поведения, углеводного, липидного и белкового обмена веществ. Установлено, что циркадианная ритмика характерна для секреции и эффектов гормонов, важных для обмена веществ и энергии. Среди них вазопрессин, вазоактивный интестинальный гормонов, холецистокинин, нейропептид Y, адипонектины, кортиколиберин, кортикотропин и глюкокортикостероиды, андрогены и эстрадиол, лептин и грелин, гормон роста и инсулин, Агути-подобный белок, CART, меланотропин (Bass, Takahashi, 2012; Mohawk et al., 2012; Sahar, Sassone-Corsi, 2012; Bellet et al., 2013, и др.). По обратным связям эти гормоны могут участвовать в транскрипции clock-белков и в процессах их посттрансляционной модификации, способствуя формированию и поддержанию ритмов, и, следовательно, *опосредуя свои эффекты через clock-белки* (Чернышева, 2013)

Контроль функций физиологических систем.

В основе формирования циркадианного ритма двигательной активности, сна и бодрствования лежат синаптические связи между СХЯ и соответствующими нервными центрами (Ковальзон, 2012; Mohawk et al., 2012; Morin, 2013), а также околосуточные метаболические ритмы в нервной, гормональной и иммунной системах (Bass, Takahashi, 2010; Bellet, Sassone-Corsi, 2012). Существование экспрессии clock-генов в нейронах структур всех отделов ЦНС усиливает локально сигналы от СХЯ как циркадианного

«мастер-clock». Синаптические связи его с висцеральными центрами гипоталамуса и ствола, спинного мозга и симпатическими и парасимпатическими ганглиями (Bartness, 2001, и др.) и входы к нему с периферии от интерорецепторов (Филиппова, Ноздрачев, 2012) обеспечивают подстройку ритмов висцеральных функций к околосуточным ритмам света и возможность синхронизации с ритмами обмена веществ и энергии. Важную роль локальных усилителей влияний СХЯ играет экспрессия белков clock-осциллятора в клетках скелетных и сердечной мышцы, в гладкомышечных клетках сосудов, пище-варительного тракта и различных протоков, в фибробластах кожи и соединительнотканых оболочек, в иммунокомпетентных клетках и клетках крупных висцеральных органов и желез.

Недостаточно исследован вопрос взаимодействия clock-осциллятора с другими клеточно-молекулярными осцилляторами циркадианного ритма. У грибов и млекопитающих в СХЯ ритмы clock- и PRX- осцилляторов сдвинуты относительно друг друга и работают независимо, в противофазе, тогда как в печени мыши они синфазны (Edgar et al., 2012). Подобная тканевая специфичность, по-видимому, в первую очередь, связана с особенностями восприятия ритм-задающего источника энергии: света в СХЯ и пищи / метаболизма в печени и жировой клетчатке.

Регуляция других типов временных процессов.

Участие белков семейства PER в регуляции клеточного цикла показано в ряде работ (см. обзор Knäuper et al., 2010). Показано, что в клетках *Danio rerio* свет активирует через AP-1-связывающие сайты промоторов транскрипцию генов белка CRY1a и киназы WEE1, важной для перехода G2/M (Hiroyama et al., 2005), объединяя регуляцию циркадианного и клеточного циклов.

Действия гормонов или факторов роста на киназы клеточного деления могут опосредоваться через киназу гликогенсинтазы GSK-3 β и/или протеинкиназу В (Akt), фосфорилирующих clock-белки, и влиять на онкогенез или старение (Yang et al., 2009), определяя скорость «стрелы времени» онтогенеза. Кроме того, на разных типах опухолевых клеток показано противоположное влияние на процессы апоптоза белков PER1 и PER3: выраженное про-апоптотическое для PER3 и протекторное – для PER1 (Sato et al., 2011, и др.). Эти функции белков PER 1 и PER 3 в нейронах СХЯ могли бы корректировать возможный запуск Ca²⁺-зависимого апоптоза под влиянием повышенной секреции глутамата и/или нейропептидов. Синергистами

PER 1 в СХЯ, также блокирующими апоптоз в нейронах, являются фактор роста нервов и нейротрофин мозга, которые через свои рецепторы (Trk A и Trk B, соответственно) связывают (и блокируют) про-апоптотический белок p75,- вторую субъединицу рецептора нейротрофинов (Mattson, 2008, и др.).

Интересны данные о роли белков clock-осциллятора в регуляции redox-состояния клетки. Показано, что в фибробластах при окислительном стрессе, вызванном сублетальными дозами H_2O_2 , в защитных реакциях участвуют PER2, CLOCK и BMAL1, фактор теплового шока (heat shock stress-responsive (HSR) или HSF1), а также казеин киназа II (CK2), регулирующая взаимодействия между циркадианной системой, HSR, антиапоптотическими путями, опосредованными NF- κ B, а также - Nrf2-активируемыми антиоксидантными путями (Tamaru et al., 2013). Авторы исследования рассматривают их совокупность как новую циркадианно-адаптивную сигнальную систему, предположительно играющую фундаментальную защитную роль в различных расстройствах и патологиях, вызванных активными метаболитами кислорода.

Следовательно, все типы рассмотренных клеточных генераторов временных процессов,- пероксиредоксиновый, HCN- и clock-осцилляторы,- *сопряжены с регуляцией редокс-состояния клетки, что подчеркивает единую направленность их функций, - временную и, одновременно, энергетическую.*

Описанные свойства клеточных осцилляторов свидетельствуют о разнообразных путях взаимодействий этих генераторов эндогенного времени. Примером может послужить функциональное взаимодействие HCN, генератора ультрадианных ритмов, - с циркадианным clock-осциллятором в обеспечении автоматии сердца (Mangoni, Nargeot, 2008). Кроме того, показана критичность активности HCN для деятельности clock-механизма в эпифизе и супрахиазматическом ядре гипоталамуса (Kudo et al., 2011; Granados-Fuentes et al., 2012). Исследование динамики синтеза мРНК субъединиц HCN и активности самих каналов в нейронах паравентрикулярного ядра таламуса мыши показало наличие околосуточного ритма с максимумом в ночное время (Kolaj et al., 2012). Это согласуется с данными о том, что активность низкопороговых HCN1, действующих как фильтр в диапазоне порядка 650 fS, способствует увеличению частоты ответа на свет палочек и колбочек сетчатки (Bagrow, Wu, 2009). Эти факты указывают на возможность взаимодействия на клеточном уровне разных типов осцилляторов – генераторов временных процессов.

Исследование последовательности и темпоральных характеристик цАМФ-зависимых событий в плазмалемме клеток синоатриального узла сердца (сопряженных с активацией β -адренорецепторов и HCN), активации рианодинового рецептора в мембране саркоплазматического ретикулума и выхода Ca^{2+} из депо, активации Са-помпы SERCA, затем CaCaM-зависимой киназы II цитозоля и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника в клеточной мембране показало темпоральную согласованность мембранных и ретикуло-цитоплазматических «кальциевых часов» (Lacatta et al., 2010) с активностью HCN. Это согласуется с представлением U.S. Bhala и R. Iyengar (1999) о единой внутриклеточной «информационно-молекулярной сети», образуемой благодаря взаимодействию разных систем сигналинга. В соответствии с созданной авторами математической моделью, такая сеть обладает свойствами интеграции сигнала по многим временным шкалам, генерации разных «выходов» (решений) в зависимости от силы и длительности воздействий на «входе» клетки, а также саморегуляции через петли положительных и отрицательных обратных связей (т.е. способности к осцилляции). В силу экспрессии clock-белков в дифференцированных клетках организма разных тканей, особенности метаболизма и межклеточных контактов определяют тканевую специфичность функций clock-осцилляторов, приобретающих большую сложность уже как генератор-пейсмекер временных процессов. Примерами таких тканевых пейсмекеров являются: сетчатка глаза; супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ), получающее вход от сетчатки и считающееся центральным циркадианным осциллятором; эпифиз и гипофиз, ряд структур центральной нервной системы; периферические органы и их структуры (печень, сердце, магистральные сосуды, яичники, и т.д.). Тканевые пейсмекеры (водители ритма) в силу межклеточных взаимодействий приобретают ряд новых свойств и функций.

ГЛАВА IV.

ТКАНЕВЫЕ ВОДИТЕЛИ РИТМА. ТАЙМЕРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

При общности принципов активности clock-осцилляторов и ряда других внутриклеточных генераторов временных процессов специфика обмена веществ и энергии, а также межклеточных взаимодействий в разных тканях и структурах определяет особенности вклада в генез эндогенного времени организма тканевых пейсмекеров и таймеров физиологических систем.

Классическим примером того, что у генераторов эндогенного времени тканевого и системного уровней появляются новые свойства по сравнению с клеточными осцилляторами, является нервная система и ее структуры. В первую очередь, речь идет о сетчатке глаза и супрахиазматическом, а также других ядрах гипоталамуса, гипофизе и эпифизе, образующих морфо-функциональную систему подстройки временной структуры организма к околосуточным ритмам освещенности.

4.1. Ретино-гипоталамо-гипофизарная система и эпифиз в формировании циркадианных и цирканнуальных ритмов

Фоторецепторы и нейроны сетчатки глаза, нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса и пинеалоциты эпифиза обладают рядом общих черт:

- активностью клеточных осцилляторов,- clock-белков и HCN каналов;
- экспрессией светочувствительных белков, спектр которых в клетках сетчатки шире и представлен, кроме clock-белков, фотопигментами: родопсинами зрительных рецепторов и меланопсином светочувствительных ганглиозных нейронов (ipRGCs);
- перекрывающимся набором медиаторов, среди которых допамин, глутамат, PACAP и VIP.

4.1.1. Сетчатка глаза

Известно, что в ганглиозных фоточувствительных нейронах сетчатки, содержащих фотопигмент меланопсин, похожий по механизму трансдукции на родопсин рабдомеров насекомых (Mure et al., 2009) и чувствительный к коротковолновой части спектра (Lockley, Gooly, 2006, и др.), осуществляется синтез белков часовых генов (Schmidt et al., 2011, и др.). Аксоны этих нейронов содержат глутамат, VIP и/или PACAP. В сетчатке они образуют синапсы на допаминергических амакриновых нейронах и через AMPA-рецепторы к глутамату поддерживают активность (светочувствительность) clock-осциллятора (Zhang et al., 2012). Дофамин, секретлируемый амакриновыми клетками, в свою очередь, через D1a рецепторы на ipRGCs типа M1 снижает в них фототок (Van Hook et al., 2012), а через D2- увеличивает синтез меланопсина и содержание мРНК PACAP в сетчатке (Sakamoto et al., 2005).

По сдвигу циркадианной фазы и изменению уровня мелатонина эпифиза при засветке глаза показано (Gooley et al., 2010), что у человека в сетчатке колбочки, чувствительные к зеленой (555 nm) и голубой (460 nm) частям спектра, активируются при низком уровне освещения в начале воздействия, что подавляет секрецию мелатонина. Меланопсин-содержащие ганглиозные нейроны, по мнению авторов, в основном связаны с циркадианным ритмом, поскольку активны весь период воздействия яркого света и поддерживают светочувствительность (555 nm) колбочек в циркадианной манере. Кроме того, содержание меланопсина в сетчатке меняется и при сезонных изменениях уровня освещенности (Mathes et al., 2007). Вместе с тем, анализ синтеза clock-белков в разных клетках сетчатки показал, что к осцилляторам можно отнести лишь колбочки, поскольку они сохраняют в условиях темноты дневной и циркадианный ритмы экспрессии всех clock-белков (Dollet et al., 2010, и др.). В допаминергических амакриновых клетках синтезируются 6 из семи clock-белков, но только Cry2 сохраняет в темноте циркадианный ритм. Однако ритм секретлируемого амакриновыми клетками дофамина обусловлен действием на них мелатонина рецепторного слоя (максимум синтеза в темноте), что и определяет циркадианный профиль допаминергического контроля ритмов других клеток. В палочках прослежен аритмичный очень низкий уровень экспрессии всех clock-белков в любое время дня и суток. В меланопсин-содержащих фоточувствительных ганглиозных клетках также синтезируются clock-белки (Schmidt et al., 2011, и др.), но

вопрос о формировании ими самостоятельного циркадианного осциллятора вполне не решен. Эти результаты трактуется авторами как свидетельство сложной гетерогенной временной структуры сетчатки как ведущего тканевого пейсмекера циркадианных ритмов, в котором роль самостоятельных clock-осцилляторов принадлежит колбочкам (вход сетчатки) и, по-видимому, меланопсин-содержащим фоточувствительным ганглиозным нейронам (выход к СХЯ).

Обе зрительные системы сетчатки, фоторецепторная и «меланопсиновая» таким образом, участвуют не только в подстройке к циркадианному и сезонному ритму освещенности, но также, в условиях засветки глаза, играют роль в определении начала (*точки отсчета настоящего времени*) и *длительности* поступления информации об измененном уровне освещенности.

Значение ретинального меланопсина для формирования циркадианнных ритмов организма подчеркивает повышение риска развития у человека сезонных аффективных расстройств (seasonal affective disorder (SAD), в том числе, депрессии и биполярных расстройств, нарушений ритмов сна и бодрствования, метаболизма, когнитивной активности зимой при низком уровне освещенности и коротком световом дне и при генетически обусловленных нарушениях синтеза данного фото-пигмента (Roekleina et al., 2013, и др.). Это, в первую очередь, обусловлено синаптическими связями меланопсин-содержащих ганглиозных нейронов сетчатки в центральной нервной системе.

4.1.2. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса

В составе ретино-гипоталамического тракта аксоны меланопсин-содержащих нейронов сетчатки проходят с частичным перекрестом к нейронам вентролатеральной «зоны входа» парных СХЯ и супраоптических ядер, а также к центрам регуляции сна и двигательной активности,- вентролатеральным преоптическим ядрам и к вентральным субпаравентрикулярным зонам гипоталамуса (Morin, 2013). Кроме того, ретинальные аксоны следуют к нейронам пластинки латерального коленчатого тела, интегрирующего, усиливающего и предающего ретинальные сигналы в структуры конечного мозга, претектального ядра среднего мозга, интегрирующего зрительные и слуховые сигналы, и дорсального ядра шва (один из центров остановки движения и сна) (Golombek, Rosenstein, 2010; Morin, 2013, и др.). Большинство этих центров образуют, наряду с ретинальными, основную часть входов СХЯ по принципу обратной связи.

Выходы СХЯ адресованы центрам сна и бодрствования, центрам контроля двигательной активности и памяти, частично дублируя прямые проекции к ним от меланопсин-содержащих нейронов сетчатки и пластинки латерального коленчатого тела. Перечисленные связи обусловили ведущую роль СХЯ как тканевого пейсмекера не только в генерации околосуточных ритмов («master-clock»), но также в *синхронизации* генераторов эндогенного времени разных уровней и локализации, *подстройке* их активности к ритмическим изменениям освещенности. Многими авторами показано, что удаление СХЯ приводит к десинхронизации периферических clock-осцилляторов, постепенно переходящих к «свободному бегу» собственных ритмов с разными временными параметрами (Blum et al., 2011; Dibner et al., 2010; Mohawk et al., 2012, и др.).

В структуре СХЯ различают вентролатеральную зону входа ретинальных аксонов, дорсомедиальную зону выхода эффекторных путей, а также центральную зону (рис.6). Нейроны зон различаются не только по входам, но и по синтезируемым нейропептидам, а также по наличию (или отсутствию) спонтанной импульсной активности в циркадианном ритме. Нейропептиды выделяются синаптически как медиаторы и/или – внесинаптически как парагормоны. В последнем случае они могут локально усиливать эффекты аналогичных гормонов, поступающих с кровотоком (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Согласно последним исследованиям, все пептидергические нейроны СХЯ и других ядер гипоталамуса содержат глутамат, кишечинальный полипептид (VIP) и/или PACAP.

Глутамат ретинальных аксонов через NMDA и AMPA рецепторы в нейронах СХЯ (Evans et al., 2011; Enoki et al., 2012, и др.), как и в других нейронах ЦНС, способствует росту внутриклеточного Ca^{2+} . Ко-трансмисмиттер глутамата PACAP через рецептор PAC1 активирует в нейронах СХЯ аденилатциклазу и протеинкиназу A, потенциалчувствительные Ca^{2+} каналы L-типа, облегчает Ca -зависимый экзоцитоз глутамата, активацию его рецепторов и увеличивает кальциевые токи через них, хотя сам пептид вызывает в постсинаптических нейронах срезов СХЯ лишь миниатюрные потенциалы. Вместе с тем, PACAP в других ядрах гипоталамуса и гипофизе, где широко представлен рецептор PAC1, усиливает Ca -зависимый экзоцитоз вазопрессина, окситоцина, кортиколиберина, гонадолиберина, соматостатина и про-лактинина. Заметим, что промотор гена PAC1 содержит последовательность, связывающую рецептор женского полового гормона эстрадиола ($ER\alpha$), который подавляет его транскрипцию (Vaudry et al., 2009).

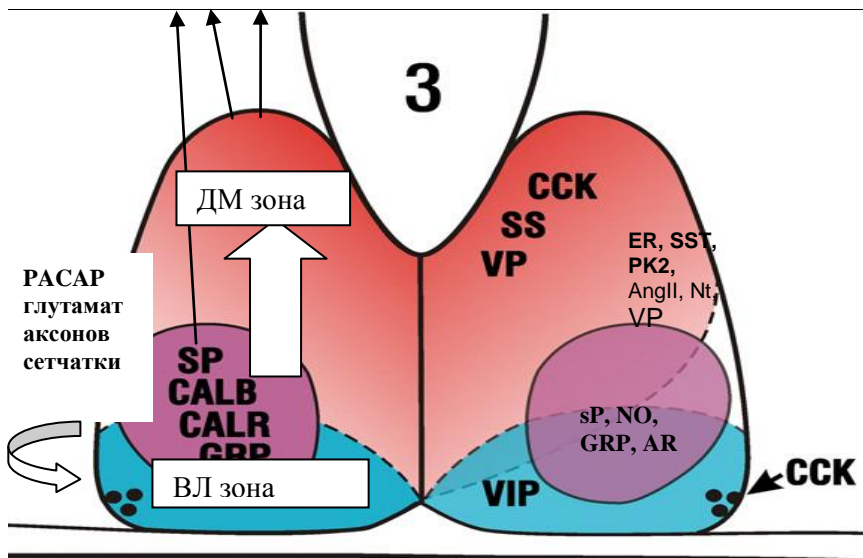


Рис. 6. Схема зон супрахиазматического ядра крысы относительно 3-го желудочка мозга (по: Morin, 2013, с изменениями).

В вентролатеральной зоне входа (ВЛ зона) ретинальные РАСАР- и глутаматергические проекции образуют синапсы на нейронах, содержащих вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и холецистокинин (ССК). В центральной зоне преобладают нейроны, содержащие пептид либерин гастрина (GRP), а также секретирующие NO- и субстанцию P (sP).

Дорсомедиальная зона выхода (ДМ зона) эфферентных проекций представлена вазопрессин (VP)-, ССК-, прокинетицин 2 (PK 2)-эргическими нейронами, а также небольшими группами соматостатин (SST)-, ангиотензин II (AngII)- и нейротензин (Nt)-позитивных.

Пояснения в тексте.

Аналогичный Са-зависимый механизм активации секреции вазопрессина и соматостатина под влиянием РАСАР возможен, вероятно, и в дорсолатеральной зоне СХЯ. Секретируемый при воздействии света РАСАР, кроме того, активирует ряд ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации белков часовых генов: Са-зависимая протеинкиназа С и Са²⁺, кальмодулин-зависимые киназы

(CaMK), а также MAP-киназы и митоген- и стресс-активируемая киназа 1 (MSK1) (Butcher et al., 2005, и др.).

В вентролатеральной зоне СХЯ ретинальные аксоны образуют синапсы на нейронах, содержащих VIP, гастрин релизинг пептид (GRP), ГАМК, субстанцию Р, а также кальретинин, кальбиндин (Инюшкин и др., 2010; Golombek, Rosenstein, 2010, и др.) и пептид CART (Cocaine- and amphetamine-regulated transcript) (Lee et al., 2013). В одном из последних обзоров, посвященных нейрохимической организации структур мозга, получающих ретинальные терминалы (Morin, 2013), автор подчеркивает видовую специфичность распределения в СХЯ нейро-пептид-содержащих нейронов разной эргичности. Однако нельзя исключить также влияния функционального состояния и фазы циркадианного ритма на содержание определенного пептида в одном и том же нейроне. На это указывают данные работ разных авторов, свидетельствующие о значительных вариациях по составу нейро-пептидов, не доминирующих в зонах СХЯ. Кроме того, например, в зоне входа максимум VIP-, GRP- и CART-позитивных нейронов наблюдается в 18 час, а содержащих производные проэнкефалина А – ночью (Lee et al., 2013). Однако мнение большинства авторов сходится в отношении распределения нейропептидов, наиболее характерных для нейронов разных зон СХЯ.

В зоне ретинальных терминалей преобладают нейроны, содержащие VIP и GRP. У мышей с нокаутом гена рецептора VIP *vrac2*^{-/-} отмечены изменения ритма транскрипции часовых генов и гена стероидогенного фактора StAR в надпочечниках, а также уровня кортикостерона в плазме крови (Fahrenkrug et al., 2012). Циркадианный ритм нарушался в СХЯ и надпочечниках также у мышей-нокаутов по *vip*^{-/-} (Loh et al., 2011, и др.). Полагают, что VIP, секретлируемый нейронами зоны входа СХЯ, регулирует преимущественно внутриядерные взаимодействия, поскольку рецептор VPAC2 представлен во многих других нейронах ядра, особенно в вазопрессинергических в дорсолатеральной зоне СХЯ (Morin, 2013). Заметим, что рецептор VPAC2 обладает перекрестной аффинностью, связывая VIP и PACAP, в отличие от специфического для PACAP рецептора PAC-1, но активация обоих приводит к регуляции внутриклеточного Ca²⁺ (Vaudry et al., 2009, и др.). Это позволяет предположить, что основная функция VIP в СХЯ заключается в усилении Ca-зависимого экзоцитоза нейропептидов другими нейронами ядра. Возможна и роль VIP в синхронизации Ca-

зависимых внутриклеточных ритмов, на что указывает быстрая ресинхронизация СХЯ-пейсмекера под влиянием VIP через рецептор VPAC2 (Vaudry et al., 2009).

Пептид GRP относится к семейству бомбезина и действует через BB2 рецепторы на нейронах СХЯ, содержащих Per1, модулируя быстрый задержанный выпрямляющий K^+ ток (Gamble et al., 2011). Аксоны GRP-эргических нейронов зоны входа ретинальных терминалей образуют плотную сеть с множеством синаптических контактов на вазопрессин-содержащих нейронах зоны выхода ядра (Drouot et al., 2010). В настоящее время GRP рассматривают как паракринный стабилизатор и регулятор циркадианного ритма (Maywood, 2011), по-видимому, определяющий половые особенности СХЯ-пейсмекера. На это указывает наличие ядерных рецепторов андрогенов в GRP-позитивных нейронах “master-clock” (Hagenauer, Lee, 2011). В них показаны разнонаправленные в 21 и 13.5 ч изменения содержания mPer1 и mPer2 в ответ на свет при снижении уровня тестостерона после орхидектомии у самцов мыши. Инъекция андрогена дигидротестостерона восстанавливала содержание clock-белков и поведенческие реакции на свет до уровня интактных животных (Karatsoreos et al., 2011). Роль андрогенов в активности СХЯ не ясна, но полагают, что они обеспечивают работу двух механизмов: один модулирует чувствительность нейронов СХЯ к свету, другой – регулирует циркадианный ритм в СХЯ и локомоторную активность (Butler et al., 2012).

В отличие от нейронов дорсомедиальной зоны ядра запуск циркадианного ритма импульсной активности в нейронах вентролатеральной происходит лишь в ответ на засветку сетчатки. Контроль процесса активации clock-осциллятора в нейронах этой зоны осуществляется ГАМК- и нейропептид Y-эргическими аксонами нейронов претектального ядра и пластинки коленчатого тела (Golombek, Rosenstein, 2010; Morin, 2013). Показано, что нейропептид Y быстро подавляет образование мРНК *per1* и *per2* в нейронах срезов СХЯ хомячка *in vitro* (Fukuhara et al., 2001). Серотонинэргические аксоны нейронов ядер шва, передней преоптической области и базальных ганглиев также иннервируют зону входа СХЯ, что рассматривается как серотонин-зависимый механизм интеграции активности СХЯ-пейсмекера с ультрадианными циклами сна/бодрствования (Miyamoto et al., 2012). Кроме того, серотонин через 5HT2 рецепторы (Best, Regeh, 2008), как и глюкокортикостероиды (Hill, Tasker, 2012, и

др.), контролирует выделение глутамата из ретинальных терминалей, увеличивая ретроградную секрецию из постсинапса эндоканнабиноидов, тормозящих экзоцитоз глутамата через рецептор CB1 на пресинаптической мембране аксона. Показано, что фотозависимая активация сети эндоканнабиноид-секретирующих нейронов в гипофизарной *pars tuberalis* имеет циркадианный ритм (Yasuo et al., 2010). Вместе с тем, опосредованно эндоканнабиноиды могут активировать нейроны СХЯ, тормозя через CB1 секрецию ГАМК из синаптических претерминалей (Acuna-Coyle et al., 2010).

Эффлекторная дорсомедиальная «зона выхода» СХЯ представлена нейронами, содержащими вазопрессин, прокинетин 2, мет-энкефалин, кальретинин, соматостатин, субстанцию Р, ангиотензин II, нейротензин, холецистокинин и ГАМК (Tonsfeldt et al., 2012, и др.). Их отличает постоянная осцилляционная импульсная активности в циркадианном ритме. Последовательно секретлируемые нейронами разных зон VIP и вазопрессин (Evans et al., 2011; Epoki et al., 2012, и др.) поддерживают фазы циркадианного ритма на уровне СХЯ и периферических генераторов. Утренний пик секреции вазопрессина в ранний постнатальный период совпадает с таковыми для белков семейства *Per* и концентрации глюкокортикостероидов в плазме крови (Sumova et al., 2006, и др.). Это соответствует известной роли вазо-прессина в совместной с кортиколиберинном активации синтеза и выделения кортикотропическими аденогипофизарными гормонами кортико-тропина – основного активатора синтеза глюкокортикостероидов в надпочечниках. На уровне зоны выхода СХЯ вазопрессин участвует в транскрипции гена прокинетина 2 (Li et al., 2009) и генов, контролируемых белками *clock*-осциллятора (Bittmann, 2009). При этом вазопрессинергическим нейронам отводится роль синхронизаторов взаимосвязей внутри ядра, однако механизм предполагаемой функции не понятен (Blum et al., 2012, и др.). Возможно, он связан со спецификой синаптических связей между нейронами СХЯ: вазопрессин-позитивные нейроны связаны с основными группами пептидергических нейронов, VIP-, GRP- и соматостатин-содержащими. При этом все нейроны, кроме вазопрессинергических, содержат кальбиндин и/или кальретинин (Morin, 2013). В вазопрессинергических нейронах этой зоны СХЯ методом двойного мечения были выявлены ядерные рецепторы эстрадиола, преимущественно ER β , активатора транскрипции, более многочисленные у самок мышей, чем у самцов (Vida et al., 2008).

Это может быть основанием для взаимодействия временных процессов разной длительности - циркадианного ритма и эстрального цикла, что особенно важно для животных с сезонной репродуктивной активностью. Кроме того, в СХЯ эстрадиол увеличивает частоту импульсной активности нейронов и изменяет ритм синтеза *Per2* и *Cry1*.

Известно, что активация рецепторов большинства нейропептидов СХЯ приводит к росту внутриклеточного Ca^{2+} и генезу Ca^{2+} - ритмов, частота и амплитуда которых может быть лиганд- и концентрационно обусловлены, как это показано для VIP. Снижение внутриклеточного Ca^{2+} уменьшает у мышей содержание *Per2* и нарушает циркадианный ритм (Noguchi et al., 2012). Присутствие соматостатина, известного блокатора кальциевых ионных каналов, а также кальбиндина и кальретинина, связывающих избыток внутриклеточного Ca^{2+} , позволяет предположить, что нейрохимическая гетерогенность нейронов СХЯ и его афферентных входов направлена прежде всего на *формирование и гибкую регуляцию параметров Ca^{2+} -волны*, распространяющейся по сети нейронов в циркадианного пейсмекера от зоны входа к выходу ядра благодаря щелевым контактам между нейронами. Важной функцией такой Ca^{2+} -волны может быть синхронизация процессов, связанных с распространением возбуждения и экзоцитозом глутамата и пептидов.

Как основной эффекторный выход СХЯ аксоны вазопрессинергических нейронов адресованы, прежде всего, внутригипоталамическим мишеням. Например, крупноклеточному дорсомедиальному ядру, предположительно циркадианному пейсмекеру пищевого поведения (Andrade et al., 2004). Кроме того, мишенями могут быть нейроны, синтезирующие кортиколиберин и запускающие стресс-ответ, или же участвующие в репродукции киспептин- и гонадолиберинергические нейроны перивентрикулярной зоны гипоталамуса, где образуют синапсы не только вазопрессин-, но также VIP- и прокинетицин 2-эргические аксоны СХЯ (Tonsfeldt, Chappell, 2012). Моносинаптические связи с субпаравентрикулярной зоной и другими структурами, регулирующими уровень двигательной активности, обуславливают центральную роль вазопрессинергических нейронов СХЯ в циркадианной ритмике активации локомоций (Jia-Da et al., 2009, и др.). В нейронах с вазопрессином колокализуется трансформирующий фактор роста альфа (TGF α), который при

введении в СХЯ подавляет локомоции у мышей на свету (Van der Zee et al., 2005). Следовательно, сходно с действием VIP и прокинетицина 2 (Bittman, 2011, и др.), трансформирующий фактор роста α воспроизводит феномен «световой маскировки», описанный как подавление локомоций у грызунов при повышении уровня инсоляции и/или температуры (Mrozovsky, 1999). Очевидно, что этот феномен представляет собой один из механизмов поддержания энергетического гомеостаза.

Одной из не решенных проблем являются механизмы синхронизации осцилляций на уровне СХЯ. Анализ взаимодействия между основными группами пептидергических нейронов в разных зонах ядра позволил предположить, что они представляют собой последовательность усилителей и синхронизаторов ритма: VIP-нейроны 1-го порядка, GRP- 2-го и вазопрессинергические -3-го (Maywood et al., 2011). В исследовании роли щелевых контактов и импульсной активности нейронов СХЯ была показана относительная независимость пейсмекеров вентролатеральной и дорсомедиальной зон ядра, сочетающаяся с сетевой иерархией Ca-ритмов (Enoki et al., 2012).

Известно, что вазопрессинергические аксоны нейронов СХЯ синаптически связаны с крупноклеточной зоной паравентрикулярного ядра, вазопрессин- и окситоцин-секретирующие нейроны которой (циркадианно не синхронизированные с СХЯ) выделяют нонапептиды как гормоны в капилляры нейрогипофиза. Они также выделяются синаптически из терминалей нейронов паравентрикулярного ядра в эпифизе, ядре блуждающего нерва, симпатических центрах ствола и спинного мозга. Последние получают и прямые вазопрессин-содержащие терминали из СХЯ, обеспечивая воздействие master-clock на медуллярную зону надпочечников (Dickmeis, 2009). Однако clock-осцилляторы эндокриноцитов их кортикальных зон, секретирующих, главным образом, минерал- и глюкокортикостероиды, относительно независим от СХЯ. Опосредовано через симпатическую цепочку и краниальный шейный ганглий, иннервирующий эпифиз, гипофиз, сенсорные органы, оболочки и сосуды головы и, моносинаптически, гиппокамп мозга (Phan et al., 2012), осуществляется влияние СХЯ на эти структуры в циркадианном ритме. Аксоны нейронов ядра образуют сеть, охватывающую разные ядра нейроэндокринного гипоталамуса (Kalsbeek et al., 2006; Welsh et al., 2010), что определяет фоточувствительный циркадианный тип активности для многих (но не

для всех) функций, запускаемых гипоталамическим «энергетическим гомеостатом» (Blum et al., 2011; Morin, 2013, и др.).

Представленные гонадолиберин-, киспептин-, VIP- и ГАМК-эргическими аксонами входы к дорсомедиальной зоне СХЯ от ядер медиобазального гипоталамуса, по сути, реализуют обратные связи от структур-мишеней вазопрессинергических нейронов СХЯ. Они играют важную роль не только в поддержании ритмической активности СХЯ (Evans et al., 2011; Honma et al., 2012; Blum et al., 2012), но также в формировании сезонных ритмов пищевой и репродуктивной активности (Pinilla et al., 2012, и др.).

Согласно исследованиям ряда авторов (см. обзор Golombek, Rosenstein, 2010) передача сигнала от вентролатеральной зоны СХЯ к эффекторной дорсомедиальной осуществляется с участием оксида азота, что объясняет их относительную независимость. Активация нейрональной NO синтазы (nNOS) в глиоцитах может быть следствием, в частности, воздействия субстанции P, секретируемой частью нейронов СХЯ. Оксид азота активирует гуанилатциклазу цитоплазмы с последующим ростом цГМФ и активацией им протеинкиназы G. Последняя фосфорилирует затем белок Clock, что обуславливает активацию его свойств гистоновой ацетилтрансферазы. Показано, что в нейронах гиппокампа один из механизмов длительной постсинаптической потенциации включает NO-чувствительную гуанилатциклазу и цГМФ-зависимую активацию пейсмекерных каналов, чувствительных к гиперполяризации и циклическим нуклеотидам (HCN). В СХЯ они участвуют в усилении пресинаптического выделения глутамата и токов через NMDA-рецепторы в постсинаптической мембране (Neitz et al., 2013). Возможно, этот NO-зависимый механизм участвует и в поддержании ритма фазовой активности СХЯ. В его реализации может участвовать CaM-зависимая киназа II, активирующая nNOS с последующей транскрипцией генов *per1* и *per 2* в дорсальной части ядра у мыши (Agostino et al., 2004). Очевидно, что NO, а также ангиотензин II и нейротензин, секретируемые как паргормоны небольшим количеством нейронов дорсомедиальной зоны СХЯ, могут контролировать локальный кровоток (и метаболизм) в ядре в соответствии с их известными вазомоторными функциями.

Долговременная регистрация импульсной активности нейронов СХЯ у бодрствующих, свободно двигающихся крыс, а также на срезах в условиях *in vitro* показала реакцию на изменение длины светового дня: с ее увеличением активность нейронной сети СХЯ возрастала, с

уменьшением – снижалась (Meijer et al., 2010, и др.). Авторы отмечают, что эта способность СХЯ-пейсмекера оценивать длительность светового дня сохранялась при полной темноте и при возврате к естественному освещению, что указывает на *воздействие иных экзогенных задатчиков* циркадианного ритма, кроме света.

На примере системы сетчатка - супрахиазматическое ядро гипоталамуса очевидно, что на уровне данного тканевого пейсмекера благодаря межклеточным и межструктурным прямым и обратным связям появляется способность не только *синхронизировать* генераторы разных уровней организма и генерируемые ими временные процессы, но также *подстраивать* их к уровню освещения как источнику экзогенной энергии и *оценивать длительность светового дня*.

4.1.3. Эпифиз

Присутствие clock-осцилляторов в нейронах гипоталамических структур, не имеющих ретинальных входов, и в эндокриноцитах гипофиза и эпифиза определяет циркадианный ритм их активности. Максимум функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы приходится на светлое время суток и сезоны года с длинным световым днем, причем, гормоны этих структур оказывают выраженное пролиферативное действие на ткани, активируют метаболизм и повышают энергетический статус организма. Синтез в эпифизе основного гормона мелатонина возрастает с уменьшением воздействия света, - ночью и в осенне-зимний период.

Показано (Lockley et al., 2003), что циркадианный ритм секреции мелатонина эпифизом высокочувствителен, как и меланопсин сетчатки глаза, к коротковолновой части спектра. При этом голубой свет (достаточно кратковременной вспышки) подавляет синтез мелатонина у человека, снижая активность ключевых ферментов его синтеза из триптофана, - серотонин *N*-ацетилтрансферазы (арилалкиламин *N*-ацетилтрансферазы, AANAT), и гидроксиндол-*O*-метилтрансферазы, HIOMT (Simmoneaus, Ribelaiga, 2003; West et al., 2011, и др.). Показано, что увеличение в вечернее время в пинеалоцитах мРНК AANAT к середине ночи дополняется резким ростом синтеза партнерного гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина Q (hnRP Q), группа молекул которого связывается с мРНК в 5'-некодируемой области (консервативная последовательность IRES,- internal ribosome entry site) и формирует «шпильку», привлекая рибосомальный комплекс для начала трансляции и синтеза AANAT (Kim et al., 2007;

Ripperger, Albrecht, 2008). У грызунов (ночных) и дневных животных (например, у копытных) показаны разные стратегии повышения концентрации AANAT: у грызунов ночной рост в 100-150 раз содержания AANAT происходит за счет быстрой транскрипции гена, синтеза фермента и торможения его протеосомального протеолиза, тогда как у овец постоянно высокий базальный уровень экспрессии фермента определяет небольшие вариации его содержания в эпифизе за счет синтеза и ведущую роль в накоплении AANAT подавления протеолиза (Dubocovich et al., 2010).

Предполагают, что противофазность влияний гипоталамо-гипофизарной системы и эпифиза в околосуточной ритмике обусловлена большей чувствительностью гипоталамуса к свету, тогда как эпифиза – к его отсутствию (темноте) и/или изменениям электромагнитного поля Земли при ее вращении. Хотя в объяснениях механизмов этих различий много спорного, общепризнан факт подавления гормонопоэза в гипоталамо-гипофизарной системе мелатонином (Коваленко, 2005; Анисимов, 2010, и др.). Внутриклеточные пути такого ингибирующего эффекта связаны с рецепторами гормона Mt1 и Mt2, сопряженными в мембранах клеток-мишеней с Gi/G0- и Gq-белками. Соответственно, связывание рецепторами мелатонина приводит к ингибированию активности аденилатциклазы, протеинкиназы А и транскрипционного фактора CREB, участвующего в активации транскрипции многих генов пролиферативных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, а также clock-генов и генов ключевых ферментов синтеза мелатонина, AANAT и HIOMT (Poirel et al., 2002; Simonneaux, Ribelayga, 2003; Dubocovich et al., 2010, и др.). Снижение уровня цАМФ в клетках гипоталамуса, гипофиза и сетчатки под влиянием мелатонина вызывает уменьшение активности цАМФ-зависимых осцилляторных каналов HCN. Следовательно, мелатонин определяет циркадианные и цирканнуальные ритмы функциональной активности многочисленных структур-мишеней организма, где представлены его рецепторы, снижая в темное время года и суток активность clock- и HCN- осцилляторов. В частности, в центральной нервной системе мыши присутствие рецепторов Mt1 показано в уздечке и ее комиссуре, в субкомиссуральном органе, участках эпандимы третьего и латеральных желудочков, мозгового водо-провода, а также в гиппокампе, мозжечке, туберальной части гипофиза (pars tuberalis) (Adamah-Biassi et al., 2014), СХЯ (Poirel et al., 2002) и в преаммиллярной области гипоталамуса у овцы (Migaud et al., 2005).

В свою очередь, нервные центры через иннервацию эпифиза и его сосудов регулируют уровень секреции мелатонина. Результатами большого числа экспериментальных исследований установлена норадренергическая (из симпатического краниального шейного ганглия), парасимпатическая и пептидергическая (в основном, из ядер гипоталамуса и латерального коленчатого тела) иннервация железы. При этом, норадреналин через β -рецепторы аддитивно с вазо-прессинном увеличивает в пинеалоцитах уровень цАМФ и последующий синтез мелатонина, тогда как другие медиаторы регулируют уровень Ca^{2+} и Ca -зависимых процессов, а также контролируют метаболизм и кровоток, скорость которого в органе достигает 2л/мин. Считается, что снижение с возрастом плотности адренорецепторов и симпатических терминалей – одна из основных причин уменьшения продукции гормона пинеалоцитами и старения, что формирует «стрелу времени» онтогенеза. Это взаимосвязано с уменьшением многообразных протективных эффектов мелатонина, направленных, прежде всего, на защиту от перекисления, перекрываясь с действием пероксиредоксиновой системы.

Протективные (и взаимосвязанные) функции мелатонина включают: снижение усвоения кислорода, мембранного потенциала митохондрий и продукции в них супероксид аниона кислорода (Lopez et al., 2009), а также подавление развития свободнорадикальных цепей и перекисного окисления липидов мембран, активацию ферментов антиоксидантной защиты, подавление онкогенеза, активацию функций иммунной системы и замедление старения, поддержание метаболического гомеостаза, участие в генезе сна (Коваленко, 2005; Анисимов, 2010; Luchetti et al., 2012, и др.), подавление энергоемких форм поведения, в том числе, репродуктивного. Ряд авторов в односторонности эффектов мелатонина и тимических гормонов видит сходство тимуса и эпифиза как регуляторов функций иммунной системы и процессов старения (Полякова и др., 2011; Mazzoccoli et al., 2011).

Полифункциональность мелатонина и особенности его ритмики позволяют понять причины развития полисистемных патологий, развивающихся у человека при ночной и сменной работах, искусственном сдвиге режима сна и бодрствования или режима освещения при введении «зимнего / летнего» времени, связанных с нарушением секреции мелатонина и активности гипоталамо-гипофизарной системы (Сорокин, 2014; Antunes et al., 2010, и др.).

Известно, что экзогенно введенный мелатонин быстро, в течение

30 мин, выводится из организма, однако его основные метаболиты, 6-гидроксимелатонин [6(OH)M], *N1*-ацетил-*N2*-формил-5-метоксикинурамин (AFMK) и 5-метокситриптамин (5-MT), связываются с высокой аффинностью с Mт1 и Mт2, пролонгируя протективные эффекты гормона (Dubocovich et al., 2010; Kim et al., 2013). Кроме того, они могут обладать собственными эффектами: например, в ткани мозга AFMK подавляет активность nNOS (Leon et al., 2006), что может влиять на нитрит-зависимую регуляцию иммунореактивности (Петенкова, Коваленко, 2011). Примечательно, что AFMK образуется также в результате многих энзиматических (с участием индоламин 2,3-диоксигеназы, миело-пероксидазы), псевдоэнзиматических (с участием оксоферрил-гемоглобина, гемина), фотокаталитических и свободнорадикальных реакций (Hardeland, 2005). Следовательно, антиоксидантные и анти-радикальные эффекты мелатонина и его метаболитов, реализуемые в соответствии с фазой определенного ритма, можно рассматривать как *компонент временной организации процессов гомеостатирования редокс-состояния организма*.

Примечательно, что как тканевой пейсмейкер эпифиз, благодаря действию мелатонина, участвует в формировании не только циркадианных, но и цирканнуальных ритмов, связанных с репродукцией и предшествующим ей ростом массы тела. В этом ведущая роль принадлежит рецепторам мелатонина Mт1 и Mт 2, широко представленных в ядрах медиобазального гипоталамуса и области *pars tuberalis* гипофиза (Simmoneaux, 2011, и др.).

4.1.4. Гипофиз

Эндокриноциты передней доли гипофиза относятся к нейроноподобным клеткам, поскольку обладают HCN каналами и спонтанной импульсной активностью, а также экспрессируют clock-белки. Однако ритмы секреции аденогипофизарных гормонов относятся, главным образом, к ультрадианным. Запуск и интенсивность секреции или их подавление обусловлены пептидами (соответственно, либеридами и статинами) или моноаминами, секретлируемыми гипоталамическими нейронами. Для гонадо- и соматолиберинов показана важность *временного паттерна* их секреции для усиления выделения соответственно гонадотропинов и соматотропина клетками гипофиза. Мелатонин эпифиза через Mт1 подавляет образование цАМФ и CREB-зависимую транскрипцию генов гормонов гипофиза, на чем основано доминирование в гормональном фоне мелатонина ночью, а гормонов гипоталамо-гипофизарной системы днем.

Кроме того, в туберальной части (*pars tuberalis*) гипофиза позвоночных с разными сроками размножения (в сезоны с коротким или длинным световым днем), в том числе птиц, сирийских и сибирских хомячков, овец, коз и мышей, мелатонин концентрационно-зависимо подавляет фактор *Eya3*, активирующий транскрипцию β -субъединицы тиреотропного гормона (TSH β) (Unfried et al., 2009, и др.). Поэтому при росте длительности светового дня, сопровождаемом снижением секреции мелатонина, синтез TSH β усиливается, а ночью и осенью-зимой уменьшается (Wyse, Hazlerigg, 2009; Dardente, 2012, и др.). Вспышка света (белого или голубого) ночью вызывает не только резкое снижение мелатонина, но и активацию *Eya3* и экспрессию TSH β (Masumoto et al., 2010). Действуя на соседние клетки эпендимы дна III-го желудочка мозга (танициты), TSH концентрационно зависимо экспрессирует в них дейодиназу 2 или 3 (DIO2, DIO3) (Yasuo et al., 2009; Dardente, 2012). Прогормон T4 (тетрайодтиронин, тироксин), поступающий в танициты из кровеносного русла с помощью Na-зависимого SLC-транспортера (Vesser et al., 2008, и др.), под действием DIO2 превращается в активный T3 (трийодтиронин), а DIO3 приводит к образованию неактивного rT3. На соотношение дейодиназ влияет продолжительность светового дня: при коротком (высокий уровень мелатонина и низкий - TSH) преобладает синтез DIO3, а при длинном световом дне наблюдаются низкий мелатонин, рост TSH и доминирование DIO2 (Prendergast et al., 2013, и др.).

Известное повышение уровня клеточного дыхания под влиянием T3 и T4 может иметь значение как механизм T3-зависимой коррекции известных антиоксидантных эффектов мелатонина, сопряженных со снижением температуры тела ночью. В нейронах СХЯ T3, кроме того, увеличивает содержание Ca²⁺ и через CaMKII активирует AMPK (Yamauchi et al., 2008), которая способствует убиквитин-протеасомному протеолизу белка Per, изменяя длительность дневной активности (Mohawk et al., 2012, и др.).

В медиобазальном гипоталамусе T3 активирует пищевое и репродуктивное поведение, стимулируя секрецию кисспептинов (семейство пептидов гена *kiss 1*) в нейронах, локализованных у самок и самцов мышей в дорсомедиальной зоне задней части аркуатного ядра, у самок также и в передневентральной зоне перивентрикулярного ядра (Gottsch et al., 2011). Именно в этих зонах гипоталамуса сибирского хомячка скрининг показал наибольшие различия в транскрибируемых генах ключевых ферментов метаболизма в периоды длительного светового дня (преобладают анаболические процессы) и

короткого (преобладают катаболические) (Ebling, Berrett, 2008). Аксоны, содержащие кисспептины, образуют синаптические связи с СХЯ, преоптической областью, структурами медиобазального гипоталамуса, участвующими в контроле репродукции и аппетита, а также с лимбическими центрами (Aguilar, 2012, и др.). Это согласуется с данными о роли гипоталамического ТЗ в годовых циклах изменения массы тела и репродукции (Ebling, 2010, и др.).

Показано, что кисспептины регулируют гомеостазис анорексигенных гормонов семейства проопиомеланокортина и орексигенного NPY (Fu, van den Pol, 2010). При внутривенном введении кисспептина 10 (как гормона) наблюдалось усиление секреции нейронами супраоптического ядра гипоталамуса вазопрессина и окситоцина (Scott, Brown, 2011), важных регуляторов обмена веществ и осмотического давления жидкостных сред организма. Кроме того, вазопрессин является компонентом clock-осциллятора в СХЯ, а окситоцин желтого тела яичников рассматривается как периферический гормональный осциллятор эстрального цикла самок млекопитающих, длительность которого видоспецифична (McCracken et al., 1999). Кисспептины аддитивно с ТЗ и РАКАР (Thomas et al., 2012, и др.) усиливают секрецию GnRH, последующую секрецию гонадотропинов аденогипофизом и репродуктивное поведение. Заметим, что PER 1 у мышей включен в петлю обратной связи регуляции эффективности GnRH: либерин через транскрипционный фактор EGR-1 (early growth response-1) усиливает транскрипцию генов LHβ и *perl*, а белок PER1 подавляет связывание CLOCK/BMAL1 с E-box в промоторе гена рецептора GnRH (Resuehr et al., 2009), замыкая *локальный гормональный осциллятор*.

Широкий круг функций кисспептинов включает также участие в половой дифференцировке мозга, метаболическом контроле фертильности, начала и течения беременности (Aguilar, 2012; Pinilla et al., 2012, и др.). Кроме того, кисспептинергические нейроны аркуатного ядра обладают периодической импульсной активностью. В них описаны Ca²⁺ каналы Cav3.1, h- и T-типов, пейсмекерные HCN1-4, а также пачечные разряды спайков на фоне осцилляции мембранного потенциала при активации NMDA рецепторов глутаматом (Gottsch et al., 2011).

Синтез в клетках Сертоли семенников грызунов mPНК тиреоглобулина и рецептора TSH, а также дейодиназ и рецептора мелатонина Mt1 (Predengarst, 2010, и др.) позволяет предполагать механизм гормональной ритмической регуляции гаметогенеза, схожий с описанным выше в туберальном гипофизе. Это может облегчать временную синхронизацию церебрального и периферического

уровней регуляции репродукции под влиянием мелатонина. Однако детали этого процесса требуют дополнительных исследований.

Особенности ксипептин-секретирующего осциллятора гипоталамуса, его мелатонин/Т3-зависимой регуляции, а также включение PER1 в петлю регуляции GnRH-зависимого синтеза LH и, затем, половых стероидов объясняют механизмы взаимосвязи цирканнуальных ритмов изменений аппетита и массы тела, размножения и беременности с сезонными изменениями параметров циркадианного ритма двигательной и пищевой активности и продолжительностью светового дня. Соответствующие перестройки метаболизма через обратные связи с циркадианными осцилляторами печени и СХЯ могут способствовать «измерению» длины дня в сезон размножения (Ikegami, Yoshimura, 2012).

Заметим, что суточные и сезонные вариации секреции мелатонина могут влиять не только на центральный, но и на периферические clock-осцилляторы через подобный и/или другие пути. На это указывает секреция мелатонина не только в эпифизе, но также в нейронах сетчатки и мозжечка, клетках кожи, желудка и кишки, легких, печени, почек, яичников, в плаценте и эндометрии, иммунокомпетентных клетках и тимусе, надпочечниках, щитовидной и поджелудочной железах (Kvetnoy, 1999), где преобладает другой тип рецептора гормона, Мт3 (Pévet, 2013). Кроме того, показано, что ночной пик мелатонина матери формирует в коре надпочечников у крысят «взрослый» циркадианный ритм белков Per2 и Bmal1 уже на стадии E11. (Serón-Ferré et al., 2012, и др.). В этот период пренатального онтогенеза еще отсутствуют секреция мелатонина в эпифизе эмбриона и синтез его рецепторов – в гипофизе (Simonneaux, 2011) а запуск формирования clock-осциллятора в СХЯ начинается лишь с E20, перед рождением крысят (Sumova et al., 2006; Чернышева и др., 2012, и др.). Широкая топография синтеза мелатонина, возможно, связана не только с его известными протекторными, иммуноактивирующими, антиоксидантными и онкостатическими функциями, но также с ролью гормона в регуляции и адаптации многочисленных clock-осцилляторов разных уровней к условиям сезона года, точнее, в *со-настройке циркадианных и цирканнуальных ритмов* процессов жизнедеятельности.

4.2. Печень как метаболический пейсмекер

Для всех периферических генераторов эндогенного времени характерно доминирование метаболизма углеводов и липидов как основного эндогенного источника энергии, тогда как внешние, экзогенные влияния света и температуры оказывают на них лишь

опосредованное воздействие и оно не всегда выражено. Вклад физиологических систем/таймеров в продукцию и запасание энергии достаточно специфичен. К ним можно отнести сокращение и расслабление скелетных и сердечной мышц, а также разнообразные функции легких и дыхательных путей, гомеостатирующих уровень окислительных процессов и теплоотдачу. Очевидна роль сердечно-сосудистой системы в регуляции теплопереноса с кровью. Наконец, неизменным участником энергетического обмена являются бурая и белая жировая ткань, регулирующая липидный обмен и термогенез.

В этом аспекте наиболее важны органы и ткани пищеварительной системы, особенно печень, дающая до 60% энергии в результате метаболизма. Рассмотрим некоторые особенности системного таймера на примере пищеварительной системы, и тканевого / органного пейсмекера – печени.

В настоящее время печень можно рассматривать как главный внутренний генератор метаболических ритмов, темпоральные параметры которых определяются калорийностью, составом еды и временным паттерном приема пищи в большей степени, чем светом и циркадианным ритмом, навязываемым СХЯ опосредованно через симпатическую нервную систему и глюкокортикостероиды коры надпочечников (Dickmeis, 2009; Dibner et al., 2010; Mohawk et al., 2012; Blum et al., 2012; Eckel-Mohan, Sassone-Corsi, 2013, и др.).

При анализе временного паттерна экспрессии генов в гепатоцитах, было показано, что циркадианному ритму следует 15% генов (Dufield, 2003, и др.). Из них большая часть связана с реализацией основных функций печени, - обмена веществ и энергии и детоксикацией, а также с регуляцией метаболического осциллятора органа.

Среди экспрессируемых в циркадианном ритме генов в гепатоцитах отмечены ядерные рецепторы, 20 из 49 известных (для сравнения, в скелетных мышцах их 7) (Yang et al., 2006). Они представлены рядом изоформ REV-ERB, ROR и TR (рецептор йодтиронинов), а также специфичных для печени PPAR(α , γ , δ), LXR (LiverXRеceptor) и FXR (FarnesilXRеceptor), ERR(α , β , γ) (изоформы estrogen-related receptor,) родственных рецептору эстрогена (Desvergne et al., 2008). PPAR α связывает полиненасыщенные жирные кислоты, регулирует окисление жирных кислот и синтез аполипопротеина.

Ядерные рецепторы LXR и FXR участвуют в конвертировании холестерина в желчные кислоты (Peet et al., 1998), которые подавляют в печени экспрессию генов ROR α и ROR γ , активирующих

транскрипцию *bmal1*. Кроме того, в гепатоцитах экспрессируются гены транскрипционных факторов семейства PARbZip (PAR-domain basic leucine zipper), таких как DBP, TEF, HLF (Gachon et al., 2006). Для них характерно наличие трех цинковых пальца и образование гомо- или гетеродимеров для соединения с D-элементами промоторов генов-мишеней, генов ферментов метаболизма и регуляторов механизмов детоксикации.

В циркадианном ритме в печени экспрессируется транскрипционный фактор TIEG1 (он же Kruppel-like factor 10, KLF10), который через GC-box в промоторе гена *bmal1* подавляет его транскрипцию аддитивно с REV-ERB α , действующим через соседний REV-ERB/ROR-респонсивный элемент (RRE). Поскольку удаление генов *tiegl1*-/и/или *rev-erba*-/ укорачивает длительность периода циркадианного ритма, полагают, что репрессорные эффекты TIEG1 и REV-ERB α поддерживают стабильность темпоральных параметров ритма (Hirota et al., 2010). Такой механизм поддержания временных параметров циркадианного ритма с участием REV-ERB α и TIEG1, подавляющим транскрипцию *bmal1* через спаренные GC-box и REV-ERB α /ROR-респонсивный элемент (RRE), характерен не только для гепатоцитов, но и для сетчатки и фибробластов (Hirota et al., 2010; Albrecht, 2012). Они представляют репрессорное звено по обратной связи, дублирующее сходное действие Per/Cry на собственные гены и транскрипционную активность Clock/Bmal1. Возможно, в силу специфики функций печени в гепатоцитах для поддержания циркадианного метаболического осциллятора более важно участие REV-ERB α и TIEG1, «носителей информации» об успешности метаболизма углеводов и липидов. Примечательно, что транскрипцию гена *tiegl1* активируют аддитивно Clock/Bmal1 и глюкоза, тогда как транскрипция гена *rev-erba* активируется через E-box белками Clock/Bmal1, а сам ядерный рецептор REV-ERB α присоединяет метаболиты липидов и считается сенсором липидного обмена. Таким образом REV-ERB α и TIEG1 опосредуют влияние нутриентов и метаболитов на циркадианный clock-осциллятор гепатоцитов.

Для азотного обмена важным посредником циркадианного ритма является транскрипционный фактор KLF15 (Kruppel-like factor 15), экспрессируемый в гепатоцитах при связывании Clock/Bmal1 с E-box в промоторе гена KLF15. Показано, что KLF15 в циркадианном ритме регулирует усвоение аминокислот и детоксикацию аммония в печени путем его конвертации в мочевины (Jeyaraj et al., 2012).

Для печени, как и для других периферических тканевых пейсмекеров, характерна гетерогенность транскрипции clock-генов и ритмичности синтеза белков: молекулярный состав clock-осциллятора полностью сформирован лишь в небольших группах клеток органа. В других клетках за циркадианным ритмом транскрипции clock-генов не обязательно следует ритмичность мРНК, а синтез центрального комплекса clock-белков ограничивается одним-двумя (выполняют другие многочисленные функции) и не обязательно следует циркадианному ритму, задаваемому СХЯ через автономную нервную систему и гормональный контроль. Тем более, что на периферии возрастает роль локально секретируемых гормонов, цитокинов и медиаторов как регуляторов метаболизма. Например, в печени и пищеварительном тракте золотой рыбки (*Carassius*) (Velarde et al., 2010), а также в нейроэндокринных эпителиальных клетках слизистой кишки млекопитающих показана экспрессия фермента синтеза мелатонина AANAT (Konturek et al., 2011), а также рецепторов гормона белой жировой клетчатки лептина (Sukumaran et al., 2010) и гормона оксинтных клеток желудка грелина (LeSauter et al., 2009), - ключевых регуляторов энергетического гомеостаза. Сами нутриенты и их метаболиты (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты, стеролы), а также стероидные гормоны как производные холестерина играют большую роль в регуляции локального метаболического осциллятора на уровне печени и опосредованно – в активности clock-осциллятора в гепатоцитах (Peek et al., 2012).

По аналогии с мастер-clock СХЯ основой метаболического осциллятора в гепатоците должен быть работающий и в отсутствии света комплекс молекул. Для метаболического тканевого пейсмекера необходимо наличие регулирующих «входов» и эффекторных выходов, а также способность к генерации специфических временных процессов. Рассмотрим некоторые особенности организации печени, характеризующие его как метаболический пейскемер (рис. 7).

Структура метаболического осциллятора гепатоцита. Его основу могут формировать специфические для органа транскрипционные факторы, к которым можно отнести ядерные рецепторы LxR (Liver X Receptor), FxR (Farnesoid X Receptor) и Tiegl1, которые взаимодействуют между собой позитивно или негативно. Некоторые из них являются метаболическими сенсорами. Возможно, в состав метаболического осциллятора включены и некоторые clock-белки. Хотя в гепатоцитах определяются BMAL1,

CLOCK и PER2, но вопрос о функционировании в печени clock-осциллятора в «полном составе», аналогичном описанным в нейронах или фибробластах, пока открыт.

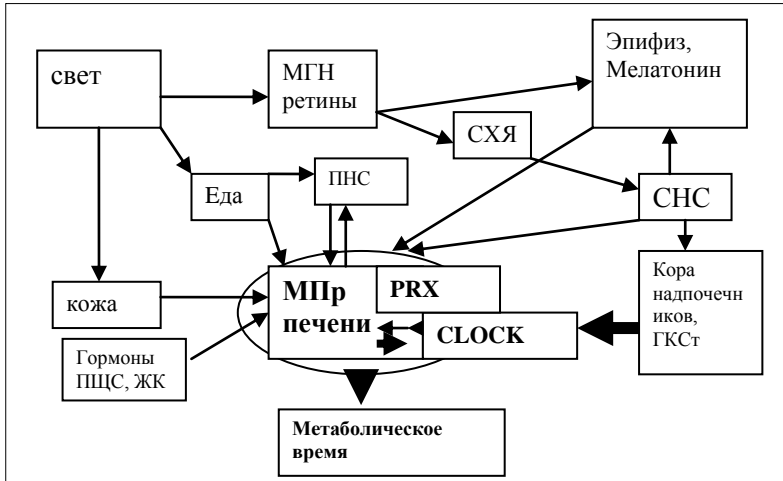


Рис. 7. Схема взаимодействий метаболического пейсмекера печени (МПр). Обозначения: МГН – меланопсин-содержащие ганглиозные нейроны сетчатки глаза; СХЯ- супрахиазматическое ядро гипоталамуса; СНС-симпатическая, ПНС – парасимпатическая нервная система; ГКСт-глюкокортикостероиды; циркадианные осцилляторы печени: перокси-редоксиновый (PRX) и CLOCK; гормоны пищеварительной системы (ПЩС) и жировой клетчатки (ЖК).

Большинство исследователей склоняются к мысли о выполнении clock-белками гепатоцитов иных функций, например, защитных и метаболических. Интересно, что в печени мыши ритм содержания BMAL1 сдвинут по фазе относительно СХЯ и находится в противофазе с ритмом другого циркадианного осциллятора, окисленного пероксиредоксина (PRX-SO₂/3), тогда как в СХЯ фазы ритма BMAL1 и PRX-SO₂/3 совпадают (Edgar et al., 2012).

Входы метаболического пейсмекера (иными словами, факторы, изменяющие его активность) разнообразны и включают:

1. Парасимпатическую иннервацию, благодаря которой через блуждающий нерв орган связан с дыхательным и сосудодвигательным центрами ствола головного мозга, а также с центрами бодрствования

и сна, что обеспечивает адаптацию активности метаболического пейсмекера к функционально-зависимым потребностям в энергии других физиологических систем и организма в целом;

2. Гормоны:

- глюкокортикостероиды, выделяемые клетками коры надпочечников в кровь каждый час, что важно для постоянного поддержания процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в гепатоцитах; большая концентрация глюкокортикостероидов выделяется надпочечниками в циркадианном, СХЯ-зависимом ритме, и может оказывать воздействие, синхронизирующее функции печени, а также играть роль сигнала обратной связи для clock-осциллятора СХЯ;

- гормон роста аденогипофиза, секретируемый в светлое время суток и активирующий эндокринные функции печени, воздействует в противофазе с «ночным» мелатонином эпифиза, рецепторы к которому определены в гепатоцитах;

- гормоны желудка, кишки и поджелудочной железы, обеспечивающие подстройку функций метаболического пейсмекера к потребностям пищеварительной системы в целом;

- адипокины – гормоны белой и бурой жировой клетчатки, адаптирующие функции метаболического пейсмекера печени к совместной регуляции энергетического гомеостаза.

3. Нутриенты и ядерные рецепторы. Доминирующая роль метаболизма как источника энергии, информации и эндогенного времени обусловила большее, чем в сетчатке и СХЯ, значение для регуляции clock-осциллятора транскрипционных факторов с функциями метаболических сенсоров: Rev-erba, ROR α , PPAR α , PPAR β , PPAR γ . Они регулируют экспрессию генов ферментов и clock-белков, также сенсорных, - напомним, что PAS домен clock-белков может присоединять железосодержащий гем, оксид азота и кислород. Специфичные для печени ядерные рецепторы LxR (Cha, Reza, 2007), ключевой регулятор синтеза липидов, и FxR (Desvergne et al., 2005) также участвуют в активности этого метаболического пейсмекера.

4. Сенсоры энергетического обмена: AMPK, SIRT1, NAMPT и NAD⁺ (Albrecht, 2012; Sahar, Sessone-Corsi, 2013).

Эффекторные выходы метаболического пейсмекера печени:

- синтез ферментов, запускающих метаболические реакции;
- регуляция термогенеза через изменение соотношения катаболических и анаболических процессов;

- регуляция осмотического давления крови через синтез органических осмолитиков: глюкозы, мочевины, липопротеинов;
- поддержание редокс-состояния крови благодаря синтезу белков щелочного резерва;
- детоксикация продуктов обмена и компонентов пищи
- трансактивация синтезируемого в коже превитамина D₃ с образованием 25-гидрокси-холекальциферол, превращаемом в почках в активный кальцитриол, усиливающий всасывание кальция в тонкой кишке и ее моторику.

Метаболический пейсмейкер печени как генератор временных процессов может запускать метаболические реакции, соответствующие по свойствам монофазным процессам, циклам (например, цикл трикарбоновых кислот, цикл «цАМФ-РКА-фосфодиэстераза, дефосфорилирующая цАМФ», цикл клеточного деления), метаболические ритмы (с преобладанием ультрадианных) и направленное время существования пейсмейкера в онтогенезе. На примере синтеза кальцитриола видно, что печень как метаболический пейсмейкер последовательно запускает также временные процессы, специфичные для функций других органов пищеварительной системы и почек. Совокупность этих временных метаболических процессов формирует метаболическое время как часть эндогенного времени организма (см. главу III).

Метаболический пейсмейкер печени имеет специфические *профили синхронизации метаболических временных процессов*, определяемые:

- потребностью в факторах роста, кроветворении, уровне метаболизма на определенной стадии онтогенеза;
- диетой и долей токсических веществ в пище;
- стрессом: активация метаболизма и повышение возбудимости нервной системы под влиянием глюкокортикостероидов активирует тормозную систему, представленную в печени метаболитами гемоглобина геморфинами и метаболитами нутриентов растительного происхождения для предупреждения перенапряжения функций;
- иммунным контекстом;
- локальным и организменным уровнями энергетического обмена (при активации кооперативного энергетического сенсора) в процессе терморегуляции.

Перечисленные особенности печени, на взгляд автора, свидетельствуют в пользу определения его как метаболического пейсмейкера, в котором циркадианные пероксиредоксиновый и clock-

осцилляторы могут играть подчиненную роль, тем более, что во многих клетках состав clock-осцилляторов не полон.

Можно предположить, что в тканевом и органном пейсмекере роль задатчиков и регуляторов метаболических ритмов заключается в *усилении экспрессии генов недостающих белков clock-осциллятора и обеспечении возможности их взаимодействия в большинстве клеток и между клетками на тканевом уровне*. В облегчении или недостаточности этих воздействий задатчиков ритмов тканевого и органного уровней могут проявляться влияния субстанционального и эндогенного времени, о чем, например, свидетельствует *временная зависимость* реактивной экспрессии Bmal 2 в печени (Polidarova et al., 2013, и др.) или связывания лептина рецептором в гипоталамусе (Sukumaran et al., 2010). Они также могут проявляться в так называемых «временных окнах» (или окнах респонсивности),- относительно узко настроенных по длительности интервалах, в которых максимально восприятие определенного воздействия и ответ на него. На уровне периферических генераторов временных процессов их примерами могут служить: периоды абсолютной и относительной рефрактерности нейрона автономной нервной системы при генерации потенциала действия; выделение при действии инсулина временных интервалов для фосфорилирования IRS по разным Ser и запуска различающихся систем внутриклеточного сигналинга (Weigert et al., 2011); темпоральные различия сетов васкулярных генов, запускаемых быстрыми и медленными эффектами эстрадиола (Schnoes et al., 2008); периоды респонсивности к стресс-стимулу и действию глюкокортикостероидов в пренатальном онтогенезе крысят (Ордян и др., 2000).

В пищеварительном тракте миогенные водители ритма описаны в гладкомышечной ткани стенки желудка и проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки. Кроме того, показана активность clock-осциллятора в энтероцитах всех отделов кишки, а также в нейронах миентерального сплетения и клетках Кахаля, локализованных между гладкомышечными слоями стенки и содержащих пейсмекерные HCN каналы. Клетки с молекулярным clock-осциллятором и пейсмекерными каналами описаны также в эндокриноцитах островков поджелудочной железы и, как уже говорилось, в печени.

Сложность временной структуры таймера пищеварительной системы дополняется *высокой временной пластичностью и появлением новых ультрадианных ритмов* моторной и секреторной активности. О временной пластичности таймера свидетельствуют, в частности, результаты исследований Polidarová и соавторов

(Polidarová et al., 2011). Так, при сравнении гепатоцитов, клеток эпителия 12-ти перстной и ободочной кишки у крыс после 30-ти дневного содержания при полном освещении, что разрушает фото-зависимый циркадианный контроль со стороны СХЯ, показана гетерогенность отделов пищеварительной системы по уровню и ритмичности транскрипции clock-генов: в печени и ободочной кишке экспрессия *Per1*, *Per2*, *Bmal1* и *Wee1* (регулятор клеточного цикла) становится аритмичной, тогда как ритмы *Rev-erba* и *Dbp* сохраняются, но становятся менее выраженными, а в 12-ти перстной кишке сохраняются ритмы транскрипции всех названных clock-генов, кроме *Wee1*. Очевидно, что это может быть связано со специфическими функциями 12-ти перстной кишки, в стенке которой находится миогенный пейсмейкер, задающий ритмы моторной активности кишки, а секрет Бруннеровых желез, аддитивно с желчью печени и панкреатическим соком, нейтрализует и стабилизируется рН химуса, поступившего из желудка. При ограничении приема пищи на 14 дней (в условиях круглосуточного освещения) ритмы всех clock-белков в печени и 12-ти перстной кишке восстанавливаются, тогда как в ободочной – все, кроме *Per2* и *Wee1*.

Следовательно, пластичность временной структуры таймера пищеварительной системы, проявляется в относительной независимости ее реактивности на воздействия двух экзогенных источников энергии, - света и пищи. Кроме того, динамичным перестройкам подвергается состав экспрессируемых clock-белков, контролируемых ими генов и соответствующих белковых продуктов, а также усвоение ими навязываемых задатчиком ритмов – метаболическим или циркадианным фото-чувствительным осциллятором. Хотя ген белка *Wee1*, регулятора клеточного цикла, относится к генам-мишеням, контролируемым действием *Clock/Bmal1*, и отражает пример сопряжения двух типов временных процессов, клеточного цикла и циркадианного ритма, однако его транскрипция и запуск соответствующего временного процесса менее резистентны к действию света и пищи по сравнению с clock-генами.

Сложная временная структура генераторов временных процессов кишки определяет специфику темпоральных параметров ритмов моторной активности в разных ее отделах: частота медленно-волнового ритма в желудке составляет 3,2 циклов/мин, в 12-ти перстной и ободочной 12 циклов/мин, а в тощей и подвздошной – 7-10 циклов/мин (Konturek et al., 2011, и др.). Системный таймер определяет также когерентность фаз функций секреции/движения/

всасывания, осуществляемых разными структурами тракта и органами. Кроме того, выявлен «временной градиент» активности clock-осцилляторов вдоль проксимально-дистальной оси пищеварительного тракта: в желудке и 12-ти перстной кишке циркадианный ритм запускается прежде, чем в тонкой и толстой кишке, с опережающим сдвигом по фазе у проксимальных отделов по отношению к более дистальным (Polidarová et al., 2009).

Соответственно сложную временную и информационную архитектуру формируют обратные сигналы (нутриенты, температура и осмотическое давление крови, периферические гормоны) к СХЯ, центрам голода, насыщения и жажды гипоталамуса, поддерживая взаимосвязь центральных и периферических генераторов временных процессов, что необходимо для запуска осморегулирующего поведения и адаптации его к условиям внешней и внутренней сред организма в текущем настоящем времени.

Очевидно, что наряду с общими, можно описать специфичные черты временной организации для каждого из таймеров физиологических систем организма, среди которых следует отметить сердечно-сосудистую систему, функции которой в рассматриваемом нами аспекте глубоко изучены отечественными исследователями. Остановимся на некоторых ключевых позициях. Учитывая ведущую роль сердца в формировании основных эффекторных висцеральных систем: кардио-пульмонарной, кардио-ренальной, кардио-гепатической и сердечно-сосудистой, необходимо учитывать его функции как основного органа-пейсмекера (см. Кулаев, 2006; Журавлев, Сафонова, 2012, и др.) и эндогенного задатчика ультрадианных ритмов для других системных таймеров, определяющего также индивидуальную длительность стрелы времени онто-генеза. Важно подчеркнуть, что поскольку у животных и человека сердце является основным генератором электромагнитного поля, орган определяет его осцилляции и, следовательно, *информационно значимый, осциллирующий характер обмена энергией и временем хронотопа организма с окружающей средой.*

Разнообразии параметров временных процессов, генерируемых на клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях, подразумевает необходимость их определенной синхронизации для сохранения гомеостазиса и адаптации/подстройки к внешним источникам энергии и времени окружающей среды.

Глава V.

СИСТЕМЫ СИНХРОНИЗАЦИИ ГЕНЕРАТОРОВ ВРЕМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Из систем синхронизации генераторов временных процессов разного уровня обстоятельно охарактеризованы фото-, нутриент- и температурно-чувствительные, в меньшей степени - гормональная система синхронизации и недостаточно, время-зависимая. Вопрос о существовании метамфетамин-чувствительной синхронизирующей системы в настоящее время остается открытым (Blum et al., 2012; Mohawk et al., 2012). Формирующие определенный «профиль» синхронизации системы должны соответствовать следующим критериям: включать в свой состав центральные и периферические осцилляторы, связанные между собой прямыми и обратными положительными и отрицательными связями (петлями); продукты активности генераторов через прямые и обратные связи должны обеспечивать взаимодействие с другими системами синхронизации.

5.1. Фоточувствительная система синхронизации

Центры фоточувствительной системы синхронизации, сетчатка и супрахиазматическое ядро гипоталамуса, достаточно подробно описаны в двух предыдущих главах. Ее периферическим компонентом является кожа, играющая роль световоспринимающего органа большой площади у птенцов птиц и бесшерстных новорожденных млекопитающих (особенно слепорождающихся), а также у человека на всех стадиях онтогенеза. Очевидно, что на ранних стадиях постнатального онтогенеза кожа регулирует у этих животных и человека дополнительное поступление энергии света. Этому способствует наличие в фибробластах и кератиноцитах кожи clock-осцилляторов с классическим набором clock-белков, содержащих фото-чувствительный PAS-домен. Регуляция пигментации кожи, динамично изменяющей ее свето-воспринимающую площадь, контролируется мелатонином, меланотропином и другими гормонами, многие из которых обладают антиоксидантной и иммуно-активирующей активностью. Для человека весьма существенны также реализуемые кожей функции газообмена, испарения и выделения

мочевины (продукта белкового обмена, синтезируемого в печени) с потом. Они важны для регуляции рН, осмотического давления и объема жидкостных сред, а также поддержания редокс-статуса, на что указывает высокий уровень пероксиредоксинов (Edgar et al., 2012) При этом клеточные структуры самой кожи обладают гормон-продуцирующей функцией, что позволило рассматривать кожу как мощный эндокринный орган (Смирнова и др, 2005, и др.). Напомним, что подкожная жировая клетчатка, сосуды и волосяные фолликулы иннервированы симпатическими волокнами, через которые могут опосредоваться в циркадианном ритме нисходящие влияния на кожу СХЯ. Кроме того, симпато-зависимая моторика подкожных сосудов позволяет регулировать уровень теплоотдачи через кожу, отражая важную функцию органа в обмене энергией с окружающей средой. Сказанное позволяет говорить о ключевой роли кожи в интеграции двух типов циркадианных осцилляторов, - пероксиредоксинового и clock- осциллятора, а также во взаимодействии разных систем синхронизации генераторов временных процессов: фото-, термо-, осмо- и гормон-чувствительной, задаваемых внешними и внутренними «задатчиками» времени.

5.2. Нутриент-чувствительная система синхронизации

Активность нутриент-чувствительной системы синхронизации (иначе: нутриент-чувствительного пищевого осциллятора FEO, Food-Entrained Oscillator) направлена, прежде всего, на поддержание метаболического и энергетического гомеостазиса путем регуляции пищевого поведения, поступления пищи в организм, контроля состава и калорийности ее нутриентов. Большое значение имеет способность нутриентов и их метаболитов связывать воду. Это может существенно влиять на рН и осмотическое давление жидкостных сред организма, а также на запуск питьевого поведения. На важность этого обстоятельства указывает появление у животных после разрушения паравентрикулярного ядра гипоталамуса гиперфагии, схожей с эффектом разрушения вентромедиального ядра, известного как центр насыщения (Dietrich, Horvath, 2009). Кроме того, инъекция орексигенного пептида NPY (Neuropeptide Y) в паравентрикулярное ядро вызывало увеличение потребления пищи у крыс (Eckel-Mahan, Sassone-Corsi, 2012). Известно, что крупноклеточные нейроны ядра получают синаптические входы от СХЯ и пищевого центра аркуатного ядра, обладают осмочувствительностью и секретируют активирующий питьевого поведение антидиуретический гормон

(вазопрессин) в ответ на рост осмоляльности крови. Она может быть обусловлена увеличением концентрации таких осмолитиков как поступающая с пищей глюкоза или гидрофильные ионы Na^+ и Cl^- , а также продукты белкового (мочевина) и липидного обмена. Однако рост концентрации этих веществ может быть обусловлен также уменьшением объема жидкости (гиповолемией) или изменением гормонального контроля метаболизма нутриентов (например, гипергликемия при диабете I типа). Очевидно, что пищевое и питьевое поведение можно рассматривать как компоненты единого осморегулирующего. Вместе с тем, наличие разных гипоталамических центров (ядер медиального и латерального гипоталамуса для нутриент-чувствительной и ядер передней и преоптической латеральной групп – для осмочувствительной системы), а также различие периферических структур (соответственно, печени, мышц и – почек, кишки) не позволяет говорить о единстве этих систем синхронизации. Осторожнее было бы говорить о структурах перекрытия функций нутриент- и осмочувствительной систем.

Известно, что ядра медиального и латерального гипоталамуса играют ведущую роль в формировании аппетита или вкусовой аверзии и соответствующего пищевого поведения благодаря получению сигналов от обонятельных и вкусовых рецепторов, хеморецепторов пищеварительной системы, а также чувствительности собственных нейронов к уровню нутриентов и их метаболитов. Кроме того, нейроны этих структур синтезируют рецепторы к гормонам или же секретируют гормоны, контролирующие не только пищевое поведение, но и обмен веществ и энергии в организме. Наиболее детально это исследовано на примере аркуатного ядра гипоталамуса, играющего ведущую роль в поддержании метаболического и энергетического гомеостаза.

В его составе различают четыре основных группы нейронов: одна из них секретирует активизирующие аппетит, орексигенные, пептиды (NPY и пептид, родственные агуту (agouti-related peptide, AgRP), другая – анорексигенные пептиды семейства проопиомеланокортина (меланокортины): α -меланоцит стимулирующий гормон или α меланотропин (α MSH) и кокаин-/амфетамин-регулируемый транскрипт (cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART) (Eckel-Machan, Sassone-Corsi, 2013, и др.). Подавлять аппетит могут также тормозные медиаторы ГАМК, эндоканнабиноиды и опиоидные пептиды, секретируемые нейронами ядра. Нейроны, содержащие AgRP и CART взаимодействуют с нейронами дофаминергической системы

(Романова, 2013; Михрина, Романова, 2013). Кроме того, они получают сигналы об уровне обмена веществ и энергии с периферии, в первую очередь, от желудка, где начинается основной этап переваривания пищи, и от жировой клетчатки, запасующей «энергетические консервы» - липиды. Эти сигналы опосредуются периферическими гормонами: орексигенным гормоном грелином, секретируемым оксинтными клетками желудка, и анорексигенным лептином, ген которого экспрессируется в адипоцитах белой жировой клетчатки при увеличении объема клеток.

В NPY/ГАМК-эргических нейронах аркуатного ядра гипоталамуса связывание грелина с его рецептором приводит к активации AMPK с последующим максимальным окислением жирных кислот в митохондриях, секреции ГАМК и торможению соседних меланокортин-секретирующих анорексигенных нейронов (Kola et al., 2005). Высока плотность рецепторов лептина на нейронах, секретирующих меланотропин или ГАМК (Pinto et al., 2004). Их отсутствие у нокаутных мышей приводит к ожирению (Vong et al., 2011). Однако дальнейшие исследования показали, что эффекты лептина не сводятся лишь к подавлению аппетита, а зависят от «энергетического контекста» и циркадианно-зависимы. Интересно, что вне аркуатного ядра конкурентные отношения между противоположно действующими на аппетит пептидами продолжают на уровне паравентрикулярного ядра, где перекрываются проекции двух групп нейронов. Показано, что меланокортиновые рецепторы в этой структуре имеют высокую аффинность и к анорексигенному пептиду α -MSH и к орексигенному AgRP (Eckel-Mahan, Sassone-Corsi, 2012). При этом мутации рецептора MCR-4 (Melanocortin Receptor-4) приводят к ожирению у человека и грызунов, тогда как отсутствие MCR-3 вызывает у грызунов ожирение без гиперфагии (Farooqi et al., 2007, и др.).

Четвертая группа нейронов, локализованная в дорсомедиальной зоне задней части аркуатного ядра, секретирует кисспептины в циркадианном и цирканнуальном ритмах под влиянием ТЗ, о чем говорилось в предыдущей главе. Напомним, что кисспептины регулируют гомеостазис анорексигенных меланокортинов и орексигенного NPY (Fu, van den Pol, 2010). Для аркуатного ядра группа кисспептинергических нейронов, по-видимому, играет роль локального осциллятора, на что указывает характерная для них периодическая пачечная импульсная активность (Gottsch et al., 2011).

Эта группа схожа с зоной выхода СХЯ не только по этому признаку, но и по обширным связям кисспептин-содержащих аксонов, определяющим круг структур-мишеней, функционально важных для поддержания метаболического и энергетического гомеостаза. Среди них СХЯ, латеральное и вентромедиальное ядра, а также преоптическая область гипоталамуса, разные группы нейронов которой участвуют в генезе жажды и питьевого поведения, сна, репродукции и терморегуляции. Синаптические контакты кисспептинергических терминалей нейронов аркуатного ядра с ядрами миндалевидного комплекса представляются важными для регуляции обоняния и эмоциональных компонентов пищевого и осморегулирующего поведения (Aguilar, 2012, и др.).

Синаптические входы от СХЯ и опосредованные воздействия нейронов аркуатного ядра на экспрессию генов *clock*-белков и гормонов в тропоцитах аденогипофиза обеспечивают взаимосвязь центров нутриент-чувствительной системы с фото- и гормон-чувствительными системами синхронизации генераторов временных процессов.

Очевидно, что важную роль в формировании нутриент-чувствительной системы синхронизации играют хеморецепторы и хемо-сенсоры. Например, трансмембранный транспортер глюкозы *Glut-2*, представленный в слизистой всех отделов пищеварительного тракта, и сайты промотора генов *clock* и *bmal1*, связывающие глюкозу, рассматриваются как сенсоры глюкозы. Они влияют на локальные и системные осморегулирующие процессы, поддерживая следование их циркадианному ритму через воздействие на темпоральные параметры *clock*-осцилляторов клеток. Ядерные рецепторы как сенсоры липидного обмена и метаболитов холестерина через регуляцию экспрессии *clock*-белков в церебральных и периферических пейсмекерах, также определяют роль нутриент- и осморегулирующей системы в синхронизации генераторов временных процессов в циркадианном ритме.

При сравнении воздействий света и пищи на транскрипционные процессы в *clock*-осцилляторе эндокриноцитов гипофиза и печени мыши сходной оказалась лишь небольшая часть циркадианно активируемых генов (Sosniyenko et al., 2010; Bur et al., 2012). Это рассматривается авторами как свидетельство незначительности перекрытия разных систем синхронизации, однако может отражать и тканевую специфичность осциллятора. Хотя ритмичность метаболической активности печени задается и циркадианным *clock*-

осциллятором СХЯ и ритмом приема пищи, но при повреждении СХЯ сдвиг по фазе циркадианного ритма и его поддержание в печени (а также в легких, почках, слюнной железе и эпифизе) задается только ритмом приема пищи (Pezuk et al., 2010). Влияние последнего сохраняется и в условиях полной темноты (Eckel-Mahan, Sassone-Corsi, 2013), определяя экспрессию более 80% генов гепатоцитов в ритме, отражающем прием пищи (Vollmers et al., 2009). Это указывает на относительную самостоятельность нутриент-чувствительной системы синхронизации от фото-чувствительной. Вместе с тем, возможность восстановления ритмичности экспрессии генов гепатоцитов у мышей с двойным нокаутом *Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}* путем ограничения приема пищи указывает на взаимодействие метаболического и циркадианного осцилляторов и на возможность замещения нутриент-чувствительной системой синхронизации функций фото-чувствительной в случае ее неэффективности. При исследовании влияния десимпатизации или ограничения пищи на осцилляцию *PER1* в подчелюстной железе мыши N. Vujović и соавторы (Vujović et al., 2008) пришли к выводу, что при действии на периферический осциллятор ряда сигналов (систем синхронизации) один из них должен доминировать. При его нарушении (удалении) начинает доминировать другой сигнал (или система синхронизации). Авторы добавляют, что если доминирования нет, ритм исчезает, переходя в аритмию.

Высокая (необратимая) аритмичность временных процессов в мозге и/или в печени показана у грызунов в случае нокаутов, мутаций, или делеций в генах эффекторных белков *clock*-осциллятора - *Clock* или *Bmal1* (DeBruyne et al., 2006, 2007, и др.). Вместе с тем, в отсутствие *Clock* (ацетилтрансферазы) в печени у мышей (*clock^{-/-}*) сохраняется циркадианный ритм ацетилирования по *Lys* ферментов, включенных во многие метаболические пути в митохондриях (гликолиз/глюконеогенез, цикл лимонной кислоты, метаболизм аминокислот и жирных кислот) (Masrie et al., 2013). Полагают, что это связано с циркадианным ритмом митохондриальной *NAD⁺*-зависимой деацетилазы *SIRT3* (Rey, Reddy, 2013). Однако, в связи с тем, что циркадианный ритм *NAD⁺* задается белками *Clock/Bmal1*, в отсутствие их эффектов возможно участие и других циркадианно активируемых систем, например, метаболического осциллятора печени, пероксиредоксин/тиоредоксиновой системы или / и синхронизирующих систем.

Логично предположить, что в клетках печени, где синтезируются отдельные компоненты clock-осциллятора, clock-белки могут выполнять другие, не связанные с осцилляцией функции. Например, PER2 может связываться с ядерными рецепторами PPAR γ , PPAR α , and REV-ERB α , контролируя метаболические процессы соответственно в белой жировой клетчатке и печени (Grimmaldi et al., 2007; Schmutz et al., 2010). При этом большинство ядерных рецепторов синтезируются в циркадианном ритме (Yang et al., 2006). Белок Per1 в печени мышей *in vivo* и *in vitro* на гепатоцитах линии AML12 блокирует подавление активности Clock/Bmal1 белком Cry2, а также регулирует активность PPAR α и DEC1 (Richard et al., 2013).

Белок CRY1, пик синтеза которого приходится на ночное время повышенной пищевой активности у грызунов, подавляет глюконеогенез в гепатоцитах через подавление активации Gsa и сопряженной с ней аденилатциклазы гормонами, действующими через сопряженные с Gi-белками рецепторы и стимулирующими глюконеогенез (Zhang et al., 2010). Снижая уровень цАМФ, CRY1 подавляет экспрессию генов ферментов глюконеогенеза (фосфоэнолпируваткиназы и, особенно, глюкозо-6-фосфатазы) (Eckel-Mahan, Sassone-Corsi, 2013) и уменьшает риск гипергликемии в условиях повышенного поступления углеводов с пищей.

Известное ингибирование белками CRY/PER транскрипционной активности Bmal1, высокий уровень перекисных процессов в печени, а также противофазность роста содержания в гепатоцитах Bmal1 и пероксиредоксинов (Edgar et al., 2012) позволяют предполагать, что белки семейств CRY и PER могут взаимодействовать с пероксиредоксин-тиоредоксиновой системой, однако этот вопрос остается открытым.

5.3. Температурночувствительная система синхронизации

Очевидно, что температура в значительной степени отражает уровень метаболизма, относительно постоянный у гомеотермных организмов и в большей степени обусловленный температурой окружающей среды – у пойкилотермных. В эволюционном аспекте диапазон конкретных значений температуры в ядре тела соответствует диапазону необходимых условий для работы ферментов метаболизма (Пастухов и др., 2000). Вместе с тем, для всех позвоночных показано различие температурной чувствительности и резистентности для разных компартментов организма, постоянное или ситуативное (как у

черепахи или пингвина при нырянии). Достаточно сравнить у человека колебания температуры мозга (в пределах 0.3-0.5^oC), брюшной полости (1,5-2,0^oC) и кожи кистей рук или стоп нижних конечностей. Масса тела, образ жизни, тип питания и экология вида могут вносить существенные коррективы в эти диапазоны температур, однако для мозга неизменно характерны минимальные отклонения от уставной точки (set point). Этому вполне соответствуют данные о повышенной резистентности СХЯ к изменениям температуры окружающей среды (Mohawk et al., 2012). Роль термосенсоров отведена нейронам медиального преоптического ядра гипоталамуса, импульсная активность которых изменяется при снижении или увеличении температуры мозга на 0.3-0.5 градуса. Можно предположить, что в этих нейронах активны термочувствительные HCN каналы и/или транскрипционные факторы HSF1 (Heat Shock Factor 1) и CIF (Cold-Induced Factor). Известно, что HSF1, синтезируемый в циркадианном ритме в печени (Reinke et al., 2008), через экспрессию генов белков теплового шока (heat shock proteins) запускает множество сигнальных путей и защитных функций (Akerfeldt et al., 2010). Увеличение мРНК CIF в фибробластах и гепатоцитах *in vitro* показано при снижении температуры. Известно, что снижение температуры тела у человека в конце медленноволновой стадии сна является фактором подавления секреции эпифизом мелатонина, однако детали механизма пока не ясны. Одним из возможных компонентов этого контроля может быть белок, индуцируемый холодом (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP), ген которого не относится к clock-контролируемым. В соответствии с циклическим изменением температуры CIRP в ночное время значительно усиливает накопление в фибробластах белка CLOCK, чем поддерживает сохранение циркадианного ритма (Morf et al., 2012). На культуре фибробластов было показано, что резистентность циркадианных осцилляторов к большим флуктуациям общих скоростей транскрипции и температуры определяется важной функцией PER1 в транскрипции собственного и clock-контролируемых генов, а также в температурной компенсации (Dibner et al., 2009, и др.).

Из периферических осцилляторов наиболее чувствительны к изменениям температуры не только вездесущие фибробласты, но и структуры с высоким уровнем метаболизма, - печень, легкие, почки (Buhr et al., 2010, и др.). Примечательно, что эти осцилляторы сильно сдвигают фазу при низкоамплитудных и кратковременных изменениях температуры в рамках ее циркадианных вариаций (Buhr et al., 2010). Обусловленные патологиями и старением изменения

метаболизма могут существенно изменять значения температуры локально или на уровне организма, формируя новые темпоральные параметры температурной синхронизации.

Синаптическая взаимосвязь преоптического медиального ядра и СХЯ, а также симпатическая иннервация периферических генераторов, опосредующая влияние СХЯ, объединяет эти структуры в контроле терморегуляции и обеспечивает температурную синхронизацию разноуровневых генераторов эндогенного времени в ультрадианных, циркадианном и цирканнуальном ритмах, накладывающихся на стрелу времени онтогенеза.

5.4. Гормональная система синхронизации

Свойства гормональной системы организма (Чернышева, Ноздрачев, 2006) позволяют ее рассматривать как одну из ведущих надсистем синхронизации центральных и периферических генераторов временных процессов (рис 8.). Об этом свидетельствуют такие свойства как объединение стабильных и динамичных по составу гормональных модулей разной локализации (кровь, ткани, структуры) посредством разных по длине, длительности и знаку прямых и обратных связей. Это характеризует гормональную систему как сетевую самоорганизующуюся систему с осциллирующими свойствами. Кроме того, гормональной системе свойственна потенциация разных (по энергии, информации и времени) эффектов локально секретируемых гормонов. Важным для синхронизирующей системы свойством является интеграция влияний эндо- и экзогенных задатчиков гормональных ритмов, в том числе, других систем синхронизации генераторов временных процессов. При ответах на воздействия гормональная система обеспечивает сохранение базального уровня секреции определенного гормона и уменьшения диапазона варьирования его концентраций как необходимого условия стабилизации ритма или других временных процессов.

Гормональная система обладает также свойствами, характерными для других вышеназванных систем синхронизации: центральными и периферическими гормональными осцилляторами; прямыми и обратными связями/«петлями»; гормоны, секретируемые в циркадианном ритме под влиянием белков часовых генов, сами синхронизируют их активность в ультрадианных, циркадианном и цирканнуальном ритмах; гормональная система обеспечивает также взаимодействие между другими системами синхронизации, термо- и нутриент-чувствительной, как это показано для VIP, PACAP, вазопрессина,

лептина, грелина (Blum et al., 2012), а также между нутриент- и фоточувствительной – благодаря влияниям мелатонина и Т3. Роль мелатонина, Т3 и кисспептинов в формировании цирканнуальных и коррекции других ритмов жизнедеятельности или глюко-кортико-стероидов в синхронизации транскриптомы гепатоцитов (Wallah et al., 2013) через транскрипционный фактор HNF4 (Hepatocyte Nuclear Factor 4)(Reddy et al., 2007) можно расценить как частные примеры синхронизирующего действия гормональной системы. Она состоит из гормонов, секретируемых клетками всех тканей организма, и самих гормон-осцилляторов. Гормональная система включает центральные (гипофиз, эпифиз) и периферические (надпочечники, гонады) гормональные осцилляторы. Кроме того, она обеспечивает взаимодействие между другими системами синхронизации. Например, окситоцин, синергист гормонов эпифиза по ритму секреции и гормональный осциллятор гонад (McCraken et al., 1999), подавляет пищевое и питьевое поведение (Benelli et al., 1991; Чернышева, Ноздрачев, 2009), создавая условия для переключения на другую систему синхронизации. При этом конкретные гормональные профили синхронизации могут соответствовать разным функциональным доминантам, обусловленным, например, голодом, охлаждением, беременностью, лактацией, стадией стресс-ответа и т. п., обеспечивая плавность переключения «режимов синхронизации» центральных и периферических циркадианных осцилляторов и способствуя адаптации временной структуры организма к действию экзо- и эндогенных факторов.

Анализ данных литературы по взаимодействиям гормонов и циркадианного clock-осциллятора свидетельствует, прежде всего, о многообразии их уровней. Белки часовых генов осуществляют транскрипцию генов гормонов и их рецепторов. Стероидные и тиреоидные гормоны по обратной связи через собственные ядерные рецепторы участвуют в транскрипции часовых генов, а через мембранные метаболитные рецепторы, как и пептидные гормоны, участвуют в посттрансляционной модификации белков clock-осциллятора и других транскрипционных факторов, например, CREB (рис.9). Это позволяет обоснованно говорить о белках часовых генов как участниках внутриклеточных путей опосредования внеклеточного действия гормонов .

Влияния гормональной системы, синхронизирующие ритм активности генераторов временных процессов разных клеток структуры, органа или организма, могут проявляться по-разному. В

master-clock головного мозга гормоны/ко-медиаторы в ответ на свет запускают и поддерживают распространение Ca-волны от нейронов зоны ретинального входа СХЯ к зоне выхода аксонов, способствуя последовательному экзоцитозу разных комплексов ней-ропептидов и медиаторов, а также Ca-зависимой транскрипции clock- генов.

ФУНКЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ СЕТИ



Рис. 8. Функции гормональной сети (из Чернышева, Ноздрачев, 2006)

Особое внимание в последние два десятилетия привлекает роль глюкокортикостероидов в регуляции генеза множества временных процессов. Исследование роли глюкокортикостероидов в пренатальном стрессе и регуляции уровня кортиколиберина, во влиянии стероидов на развитие депрессии в постнатальный период (Шалапина и др., 2003; Шалапина, 2005; Ордян и др., 2000) привнесли в знания о гормональной системе синхронизации удивительные факты. Прежде всего, это формирование временных окон повышенной гормональной чувствительности на стреле направленного времени эмбриогенеза, в течение которых формируется программа будущего времени постнатального онтогенеза для нейроэндокринной системы. Известно, что хотя глюкостероиды секретируются корой надпочечников ежедневно, но амплитуда ритма секреции СХЯ-зависимо через симпатическую иннервацию железы определяется временем дня (максимальна утром) (Son et al., 2011) и сезоном года (соответственно, рост при длинном световом дне) (Karlsbeek et al., 2012).

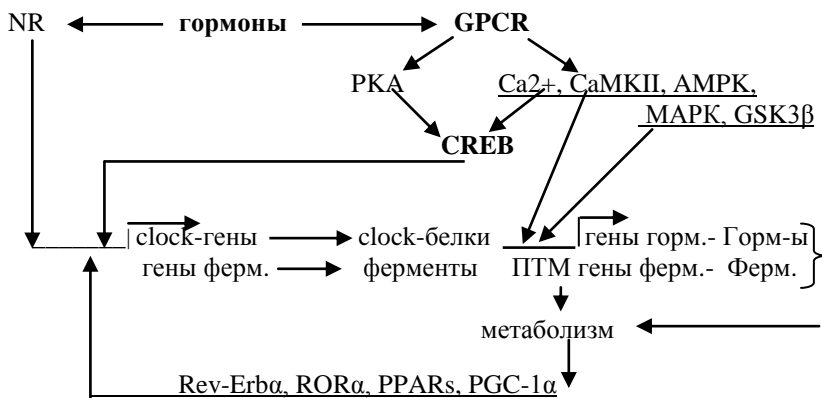


Рис. 9. Схема взаимодействий с белками часовых генов (clock) гормонов, действующих через ядерные рецепторы (NR) и метаболиточувствительные рецепторы (GPCRs) плазмалеммы. PTM – посттрансляционная модификация белков часовых генов; CREB – транскрипционный фактор; протеинкиназы, фосфорилирующие CREB и/или белки часовых генов: AMPK – аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа, GSK3β – киназа 3β гликогенсинтазы; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, CaMKII – кальцийкальмодулин-зависимая киназа II; PKA – цАМФ-зависимая протеинкиназа. Метаболит-чувствительные рецепторы/транскрипционные факторы: Rev-Erbα, RORα, PPARs и ко-активатор рецептора PPARγ - PGC-1α.

Время связывания с ДНК комплекса глюкокортикоид/рецептор составляет несколько секунд, тогда как рециклирование занимает несколько минут (Dickmeis et al., 2013). Это определяет важный вклад стероида в формирование временных паттернов транскрипции и в целом динамики процессов на геноме (Stavreva et al., 2012). В дневное время в клетках печени глюкокортикоиды, активирующие транскрипцию ключевых для метаболизма генов, опосредованно через HNF4, «навязывают» циркадианный ритм транскриптом органа в целом. Ночью нарастание содержания белка CLOCK увеличивает ацетилирование рецептора глюкокортикоидов, что подавляет их способность связываться с ДНК и снижает их активирующее воздействие на метаболизм (Kino, Chrousos, 2010, и др.). Очевидно, что эта ингибирующая метаболизм система аддитивна мелатонин-зависимой. Важность роли глюкокортикоидов подчеркивает формирование циркадианного ритма для экспрессии clock-белков в коре надпочечников у эмбрионов крыс

гораздо раньше, чем это происходит в СХЯ (Sumova et al., 2006; Kowalska et al., 2010; Serón-Ferré et al., 2012, и др.). Кроме того, через GRE- последовательности промоторов генов Bmal1, Per1, Cry1 (Reddy et al., 2007; Yamamoto et al., 2005), Per2 (So et al., 2009) и свой ядерный рецептор стероид запускает транскрипцию clock- генов в печени даже в отсутствии СХЯ. Кроме того, глюкокортикоиды запускают транскрипцию гена HNF4a (транскрипционного фактора гепатоцитов 4a), опосредующего влияние стероидов на метаболизму печени. Интересно, что в промоторе гена HNF4a содержится также E-box (Reddy et al. 2007), а сам фактор HNF4a взаимодействует с Per2 (Schmutz et al., 2010).

В СХЯ и метаболическом осцилляторе печени глюкокортикостероиды взаимосвязаны с двумя системами синхронизации: фото- и нутриент-чувствительной, что, по-видимому, обеспечивает успешность их влияния на восстановление циркадианного ритма после сдвига фазы (Kalsbeek et al., 2012). Добавим, что в пределах самой гормональной системы глюкокортикостероиды связаны с регуляцией экспрессии генов многих гормонов или/и их рецепторов, играющих значительную роль в генезе временных процессов на разных уровнях временной структуры организма.

В почках описаны параллельные влияния альдостерона и белка Per1, синхронизирующие функции разных клеток и внутриклеточных структур органа, в частности, через синтез белков плотных контактов (Gumz et al., 2012). Показано, что в период лактации у мышей, когда доминирует определенная группа лактогенных гормонов, в эпителии протоков молочных желез функционально зависимо изменяется состав белков плотных контактов (Markov et al., 2012). Тем самым в локальных структурных эффектах отражается роль гормональной системы синхронизации в формировании текущего настоящего времени и запуске монофазных временных процессов (синтез и встраивание белков) в отдельном органе.

Недостаточно исследованы механизмы регуляции циркадианного осциллятора половыми стероидами, однако немногочисленные данные свидетельствуют о вкладе эстрогенов и андрогенов в возможную гендер-зависимую синхронизацию системы генераторов биологического времени организма. В пользу этого свидетельствуют результаты исследований по гормон- и фото- зависимому формированию цирканнуальных ритмов размножения и пищевой активности взаимосвязано с изменением параметров циркадианного ритма жизнедеятельности, о чем говорилось выше.

Благодаря полифункциональности отдельных гормонов и свойствам гормональной системы в целом она может рассматриваться как надсистема синхронизации генераторов эндогенного времени разных уровней, которая может обеспечить плавное переключение режимов синхронизации, осуществляемых фото-, термо-, и/или нутриент-чувствительными системами синхронизации, адаптивно к доминирующему функциональному состоянию организма (Чернышева, 2013).

5.5. Временной профиль синхронизации как интегратор хронотопа. Функции времени.

Рассмотренные в предыдущих разделах системы синхронизации разнообразных генераторов временных процессов организма отражают в основном влияние изменения уровня освещенности и длительности светового дня, а также гравитационного и электромагнитного полей Земли при ее движении в Космосе. Полагая наших космических соседей в качестве возможных усилителей слабых влияний потока субстанционального времени, существующего согласно гипотезе Н. А. Козырева (1985), примем существование временного профиля (системы) синхронизации генераторов эндогенного времени организма за «природный референт» и свидетельство прямого и опосредованного влияния потока субстанционального времени на биосистемы. Для реализации синхронизирующей активности временного профиля время (экзо- и эндогенное) должно обладать «активными свойствами» (Козырев, 1985, 1991), отраженными, прежде всего, в его функциях. Какими же функциями обладает время?

К настоящему времени накоплен огромный массив данных, полученных в исследованиях в различных областях биологии, которые можно рассматривать как свидетельства функций, реализуемых временем. Объединим их в три основные группы.

К первой отнесем *время-зависимую регуляцию метаболических, синаптических и информационных процессов*. О перестройке метаболических процессов в зависимости от времени суток и года под влиянием нутриент- и фото-чувствительных систем синхронизации уже говорилось выше. Для синапсов нервной системы показана зависимость от частоты пресинаптических потенциалов действия ряда процессов, важных для процессинга информации Среди них *частотно-зависимые*: регуляция плотности рецепторов в клеточной мембране, модификация структуры синапса, регуляция селективного экзоцитоза везикул из пресинапса и ретроэндоцитоза. Показано (Balaji et al.,

2008), что ретроэндоцитоз и рециклирование везикул появляется лишь при частоте потенциалов действия в пресинаптическом окончании аксона выше 30 Гц. Следовательно, поскольку частота – это величина, обратная времени, можно говорить о *временном пороге* запуска процесса ретроэндоцитоза. Авторы показали, что в основе лежит достаточное (для компенсации истощения везикул с нейротрансммиттером) число ионов Ca^{2+} , входящих через пресинаптические потенциал-чувствительные ионные каналы.

При исследовании структурных изменений в лимбической коре в процессе обучения крыс было показано, что сначала в гиппокампе, а затем в передней поясной извилине на дендритах *время-зависимо* образуются шипики параллельно с формированием кратковременной и долговременной памяти (Restivo et al., 2009). В формировании памяти участвуют и сонные веретена, регистрируемые с частотой 8-13гц на стадии неREM сна в электроэнцефалограмме медиальной префронтальной коры. Известно, что сонные веретена связаны с долговременной синаптической пластичностью и запоминанием информации. Показано (Gardner et al., 2013), что генез сонных веретен является результатом взаимодействия активности нейронов таламического ретикулярного ядра и «ранних» и «поздних» нейронов коры. Разряд таламических нейронов опережал разряд ранних кортикальных и приходился на восходящую фазу веретена. Поздние кортикальные нейроны активируются в нисходящую фазу веретена и по обратной связи тормозят активность таламических нейронов входа. Следовательно, нейроны коры и таламуса на время появления веретен образуют ансамбль с саморегулирующимися осцилляторными свойствами. Поскольку возникновение веретен в ЭЭГ- процесс время-зависимый, можно предположить, что одной из функций времени является *формирование временных нейронных ансамблей-осцилляторов*, генераторов нового временного процесса, распространяющегося по коре больших полушарий.

При исследовании слуховых структур среднего мозга летучих мышей, было показано (Aubie et al., 2012), что механизмы, определяющие активность нейронов, отслеживающих длительность звука, и нейронов узкой частотной настройки на видоспецифичные сигналы, включают также влияние соотношения силы возбуждающих и тормозных рецепторов, латентности входящих сигналов и постоянную времени мембраны. Авторы показали, что эти механизмы, взаимосвязанные со временем, принципиально сохраняются в слуховой системе и других слышащих позвоночных.

Очевидно, что время-зависимая селекция афферентных сигналов в соматосенсорной коре в основе имеет тот же известный механизм, что и время-зависимая интеграция сигналов нейронами гиппокампа, приводящая к длительной посттетанической потенциации или депрессии, связанными с переводом информации в память (прошлое время). Фактически это еще один пример «временного окна» или *временного фильтра* для информационного сигнала.

Весьма значительна роль времени *в смене запуска разных пакетов временных процессов*. В гормональной системе примером могут послужить различие комплексов реакций, запускаемых гормоном эстрадиолом на основании *быстрых* (через связывание рецептора клеточной мембраны) и *медленных* (через ядерный рецептор) эффектов. Описаны время-зависимые изменения сайтов фосфорилирования разными протеинкиназами в молекуле IRS1 (Insulin Receptor Substance 1), что изменяло внутриклеточные эффекты инсулина. В нервной системе примерами этой функции времени могут послужить переход от одного временного кода информации по скорости разряда нейрона) к другому (по длительности), а также переключение нервных процессов от асинхронных (энергозатратных) к синхронизированным (запасающим энергию) и, соответственно, от восприятия больших или меньших объемов информации (Katoria et al., 2006). Последний пример можно рассматривать в качестве иллюстрации роли время-зависимой системы синхронизации в регуляции энергетического гомеостазиса (в данном случае мозга). Это подтверждает и возможность включения временных симметричных процессов, например, цикла G-белков или клеточного цикла, в асимметричный – «стрелу времени» роста органа.

Третья группа функций времени связана с *включением информационно значимых сигналов (о пространстве, метаболизме, образах) во временной контекст*. Например, предъявление разных ситуаций, связанных с настоящим или прошлым временем, вызывали характерные изменения импульсной активности нейронов парагиппокампальной коры (Turke-Browne et al., 2012), которые трактуются авторами как отражение включения информации о ситуации во временной контекст настоящего или прошлого времени. К этой же группе функций времени отнесем опережающий запуск временных процессов *прежде* повторного воздействия какого-либо фактора. Очевидно, что это характерно для привычного стресса с обязательным привлечением механизмов памяти (Чернышева, 2008б) Примером тому является феномен «временного опережения»,

регистрируемого при пропуске стимула в ряду ритмически повторяющихся зрительных или слуховых. Феномен выражен появлением «ответного» разряда импульсов при пропуске стимула и в уменьшении на каждый последующий стимул латентного периода импульсной реакции нейронов зрительной (Busch et al., 2009) или слуховой (Никитин, 2009; Burr et al., 2009) коры, соответственно. При этом латентный период реакции рассматривается (Busch et al., 2009) как свидетельство процесса оценки совокупности временных параметров соответствующего воздействия (М.Ч.-иными словами, *оценки или «считывания» временной структуры воздействующего фактора*), опережающей анализ его модально специфичных признаков. Показано, что такое «временное опережение» улучшает сенсорное контрастирование (соотношение сигнал/шум) и восприятие информации, подтверждая взаимодействие времени и информации. Этому может способствовать концентрация не только пространственного, но и *временного внимания*.

К четвертой группе функций времени следует отнести роль регулятора информационного, энергетического, метаболического гомеостаза, в силу зависимости от времени всех, рассмотренных выше, систем синхронизации генераторов временных процессов. Последние, напомним, в совокупности составляют эндогенное время организма и, по обратной связи, через время-зависимую систему синхронизации воздействуют на генераторы разных структурных уровней и другие системы их синхронизации, *стабилизируя хронотоп организма*. Свойства хронотопа как интегральной совокупности всех генераторов временных процессов указывают на *пластичность* время-зависимой системы синхронизации. Это отражено в возможности функционально обусловленного выделения доминантного генератора и соответствующих временных процессов (сон/бодрствование, репродуктивный цикл) или доминирующей системы синхронизации. Пластичность время-зависимой системы синхронизации (как важной функции времени) направлена, в первую очередь, на поддержание гомеостаза эндогенного времени и его set point в условиях требований адаптации временной структуры организма к экзогенному, в том числе, субстанциональному, времени. Это подчеркивает ее важность также для возможной *коррекции параметров генерируемого биологического времени*, поскольку данная система через время-зависимую синхронизацию отражает влияния генерируемого биологического времени по обратным связям на его генераторы в биосистеме.

Глава VI.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ ЭНДОГЕННОГО ВРЕМЕНИ

Известно, что в термодинамически открытых системах, к которым относятся биосистемы, соблюдение законов сохранения (энергии, массы, импульса и т.д.) требует саморегуляции (Шредингер, 2002; Пригожин, 1995; Пригожин, Стенгер, 2003). Благодаря ей относительное постоянство внутренней среды организма (или гомеостазис, от греч. *homeo* - сходный, *stasis* - состояние) и характеризующих его гомеостатических констант (ГК) является одной из специфических черт, отличающих биосистемы от косных. В термодинамическом аспекте гомеостазис организма соответствует состоянию, описанному для термодинамически неустойчивых открытых биосистем (Климонтович, 1995) и характеризующему «нормой хаоса» и минимальной скоростью роста энтропии

6.1. Эндогенное время как гомеостатическая константа

Практически все параметры жизнедеятельности можно отнести к гомеостатическим константам: концентрацию глюкозы или Ca^{2+} в плазме крови, температуру тела, объем информации, хранящейся в памяти, уровни метаболизма и обобщенной энтропии, артериального давления, и т.д. Относительное постоянство значений эндогенного времени организма (в делящемся настоящем) позволяет его также отнести к гомеостатическим константам. Доказательством тому должно быть соответствие регуляции эндогенного времени законам гомеостатической регуляции: закону Дришеля, закону фона и закону гиперкомпенсации. Согласно первому закону любая гомеостатическая константа, измененная воздействующим фактором, подвергается гомеостатической регуляции. В соответствии с законом фона изменения гомеостатической константы при каких-либо воздействиях зависят от ее предшествующих («фоновых») значений. Наконец, третий закон постулирует первоначально гиперкомпенсаторный характер изменений гомеостатической константы вследствие ее регуляции. Действительно, при стрессе новизны первоначальное замедление субъективного времени в связи с процессингом информации тем больше, чем значительнее ее новизна и объем по

сравнению с фоном. Запускаемая затем в соответствии с законом Дришеля гомеостатическая регуляция эндогенного времени отражена в первоначально гиперкомпенсаторном его ускорении (закон гиперкомпенсации). Описанный пример соответствует типу гомеостатической регуляции по отклонению, т.е. после изменения гомеостатической константы, вызванного каким-либо воздействием, последовательно запускается ее гомеостатическая регуляция. Вторым известным типом, опережающая гомеостатическая регуляция, характерен для привычного стресса. Она «включается» до воздействия уже известного фактора, используя механизмы памяти. Примерами этого типа гомеостатической регуляции эндогенного времени является опережающее действие привычного сенсорного сигнала перестройка темпоральных параметров активности нейронов слуховой и зрительной (Busch et al., 2009; Wyart, Sergent, 2009 Kanai et al., 2011; Nagura et al., 2012, и др.) коры головного мозга, о чем шла речь в предыдущей главе.

Приведенные примеры регуляции эндогенного времени подтверждают ее соответствие законам и типам гомеостатической регуляции, и, следовательно, свидетельствуют в пользу предположения об эндогенном времени как интегральной гомеостатической константе, характеризующей временную структуру организма.

Возникает закономерный вопрос: если гомеостатическая регуляция эндогенного времени существует, то на что она может быть направлена?

Возможны, как минимум, три ответа, - гомеостатирование эндогенного времени направлено: 1) на регуляцию соответствия темпоральных параметров реализуемого онтогенеза организма закодированным в геноме; 2) на коррекцию эндогенного времени относительно экзогенного, что необходимо для подстройки временной структуры организма к динамике внешних потоков энергии, информации, времени; 3) на поддержание относительно постоянной так называемой «уставной точки» эндогенного времени или его “set point”, которая является такой же интегративной гомеостатической константой как рН жидкостных сред или температура ядра тела, но характеризующей состояние временной структуры организма в целом.

Уставная точка (или точка отсчета, реперная точка) была описана для процессов терморегуляции организма, где она соответствует оптимальному диапазону температур ядра тела в условиях комфортного существования (Пастухов и др., 2000, и др.).

Относительно этого диапазона температур, отражающего set point температуры, рецепторами и нервными центрами оцениваются отклонения температуры в сторону охлаждения или перегрева для каждой из структур и «ядра тела» в целом. Очевидно, что для эндогенного времени организма подобная «set point» также должна быть не точкой, но диапазоном темпоральных параметров, характеризующих состояние временной структуры организма, близкое к стационарному, с «нормой хаоса» и минимальной скоростью роста обобщенной энтропии (т. е. к гомеостазису).

В процессе формирования (поддержания) set point эндогенного времени, по-видимому, происходит частичное перекрытие оптимумов темпоральных диапазонов разных временных процессов, реализуемых на уровнях одного или разных генераторов. Это может способствовать:

- «переходу» от дискретности временных процессов к непрерывности эндогенного времени (наиболее важны тенденции);
- синхронизации – частичной, полной или с фазовым сдвигом;
- модуляции параметров разно- или однонаправленных временных процессов;
- формированию целостного хронотопа организма.

При этом set point эндогенного времени может играть роль точки отсчета для оценки ускорения или замедления определенных временных процессов, их последовательного запуска или переключения, а также – изменения скорости субъективного времени. Кроме того, относительно нее может осуществляться синхронизация ряда эндогенных временных процессов, а также их коррекция в процессе подстройки временной структуры организма к внешним источникам энергии и времени.

6.2. Механизмы гомеостатической регуляции эндогенного времени

Очевидно, что в гомеостатической регуляции эндогенного времени и ее уставной точки должны участвовать все компоненты временной структуры организма в качестве предмета и/или фактора регуляции. Особая роль в ней принадлежит временным процессам, что, собственно, отражает саморегуляцию эндогенного времени как их совокупности. Примерами такой саморегуляции являются рассмотренные в предыдущих главах временные процессы, включенные в работу clock-осциллятора, в цикл активности GTP/GDP-связывающих белков (Ross, 2012), а также теломерные и

редусомные механизмы контроля длительности направленного времени онтогенеза (Оловников, 1973, 2009).

Одним из наиболее важных механизмов, по-видимому, является изменение соотношения асимметричных и симметричных Т-процессов в онтогенезе через увеличение асимметрии асимметричных, – в первую очередь, направленного времени онтогенеза. Его асимметрия обусловлена тем, что составляющие стрелу времени прошлое, настоящее и будущее времена организма различаются по свойствам, объему сопряженной с ними информации, уровням энергии и энтропии, максимальных для настоящего и минимальных для будущего времени (Чернышева, Ноздрачев, 2006). В детстве усиление асимметрии асимметричных временных процессов отражено в доминировании программ будущего времени (Сурнина, Лебедева, 2001), а в старости – в преобладании информации прошлого времени (воспоминаний). Эту возрастную специфику диктуют большие энергетические затраты соответственно на ростовые процессы и обработку больших объемов новой экзогенной информации в детстве или же, в старческом возрасте, – на процессинг возрастающих объемов эндогенной информации от подверженных возрастным патологиям внутренних органов на фоне снижения сенсорного восприятия экзогенной информации (Чернышева, 2007). Приведенные возрастные особенности отражают специфику гомеостатирования объема информации, энергетического потенциала и эндогенного времени в разные периоды онтогенеза.

6.3. Саморегуляция индивидуального времени

На изменение субъективного чувства времени во время перехода человека с шага на бег впервые обратил внимание И.М. Сеченов. Под его руководством К.Д. Ушинским было проведено исследование, показавшее зависимость скорости осознанного отсчета времени от типа локомоций (цит. по: Элькин, 1986). В последующие десятилетия многочисленные исследования иностранных и отечественных психологов и физиологов были посвящены врожденным и ситуативным факторам, влияющим на субъективное время человека. Оговоримся, что не всегда авторы различают субъективное, с осознанным самоотчетом, и индивидуальное время. Очевидно, что последнее включает, наряду с субъективным, неосознанное, интуитивное, если речь идет о психологическом компоненте, и физиологическое, компонентами которого могут быть временные процессы всех структурных уровней, начиная с клеточно-

молекулярного. Это частичное осознание индивидуального времени сходно с неполным осознанием сигналов, поступающих от рецепторов каждой из известных физиологических систем, что ставит в один ряд с ними хронотоп организма с присущими ему функциями. Вместе с тем, в формировании субъективного чувства времени, как и индивидуального в целом, участвуют факторы экзо- и эндогенной природы, связанные с информацией, энергией и метаболизмом и определяющие значения биологического (эндогенного) времени.

6.3.1. Факторы, влияющие на субъективное время

Принятая нами парадигма информационно-энергетической природы биологического времени позволяет отнести к числу факторов, доминирующих в формировании субъективного времени, те из них, которые связаны с процессингом информации. Зависимость между соотношением экзо- и эндогенной информации в ходе ее процессинга и субъективным временем (T_c) может быть выражена как:

$$T_c = (T_{экз} - T_{энд}), \quad (2)$$

где $T_{экз}$ – время, сопряженное с процессингом экзогенной информации, а $T_{энд}$ - эндогенной.

Из выражения (2) следует, что при доминировании информации об изменениях окружающей среды, обладающей большой новизной и вариабельностью, величина субъективного времени растет (замедляется). Напротив, преобладание эндогенной информации, известной, более стереотипной, с высоким значением плотности приводит к ускорению субъективного времени (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Это согласуется с известными из клиники фактами ускорения субъективного времени пациента при отсчете им субъективной минуты в условиях острых висцеральных патологий (Шиффман, 2003, и др.). Это может быть следствием резкого роста эндогенной информации и соответственно эндогенного времени, что согласуется с выражением (2). В то же время, при отсутствии выраженного болевого синдрома, но при повышении температуры тела, что способствует росту интенсивности метаболизма (m) и объема информации от температурных interoцептивных детекторов, также отмечается ускорение субъективного (точнее, индивидуального) времени (в соответствии с выражением (1)). При этом использование в процессинге информации стереотипов (о воздействиях или эффектах), воспринимаемых по «ключевым» признакам, может изменять плотность не только экзогенного, но и эндогенного времени, что также может быть фактором субъективного ускорения последнего. Например, сканирование памяти по ключевым

эпизодам разных сюжетов ускоряет «просмотр»/декодирование большого объема информации и, следовательно, субъективного времени при стрессе или на фазе быстрого сна (Чернышева, 2005, 2007). Для оценки субъективного времени у человека, помимо объема эндо- и экзо-генной информации и уровня метаболизма, важная роль принадлежит уровню *концентрации временного внимания*. Его можно определить по ошибке называния испытуемым момента окончания 15-ти секунд-ного интервала по «интуитивному» чувству, без его артикуляцион-ного или внутреннего отсчета. Индивидуальные особенности концентрации временного внимания и точности субъективного времени относительно астрономического зависят от ряда врожденных особенностей индивида и ситуативно обусловленных перестроек хронотопа в целом. К врожденным можно отнести пол, тип ведущей сенсорной системы, ведущее поля зрения (для левого или правого глаза), ведущее ухо, руку и ногу. Доминирование симпатического или парасимпатического отдела автономной нервной системы, а также функций правого или левого полушарий, объем кратковременной и долговременной памяти можно в равной степени отнести и к врожденным факторам и к ситуативно обусловленным. К числу последних, по-видимому, можно отнести доминирующий таймер определенной физиологической системы и/или доминирующую систему синхронизации генераторов эндогенного времени, а также факторы окружающей среды (например, восход, закат, приливы, изменения атмосферного давления, землетрясения и социально значимые, чаще стрессорные, факторы).

Интересно, что последние исследования факторов, влияющих на замедление субъективного времени у спортсменов перед приемом мяча (волейбол, баскетбол), показали важность мышечной «подготовки» (напряжение, перегруппировка мышц) (Nagura et al., 2012), т.е. увеличения объема информации от проприорецепторов опорно-двигательной системы, а также от скорости визуального приближения «мяча» (Salvioni et al., 2013). Вместе с тем, ряд авторов отмечает, что восприятие и отсчет времени в слабой мере зависит от модальности тест-сигнала (Bueti, 2011, Kanai et al., 2011, и др.), при этом визульно воспринимаемые сигналы могут маскироваться проприоцептивными или слуховыми (Buhusi, Meck, 2006; Buonomano, Mass, 2009; Burr et al., 2009). В настоящее время преобладают представления о существовании ряда модально-специфических механизмов восприятия времени и модально-независимых (Bueti, 2011;

Wiener et al., 2011, и др.). Для первых морфологическим субстратом является сенсорный неокортекс: первичная зрительная V1 и экстрастриарная кора V5/MT (Salvioni et al., 2013), первичная слуховая (Kanai et al., 2011). Интересно, что для слуховой информации характерен более низкий временной порог, чем для зрительной (Kanai et al., 2011). Поэтому при решении темпоральных задач зрительная информация может использовать слуховой код для временной оценки события (Burg et al., 2009). Модально-независимое восприятие времени обеспечивают ассоциативная кора (париетальная, премоторная, префронтальная и инсулярная), а также базальные ганглии, гиппокамп и мозжечок (Coull et al., 2011; Harrington et al., 2011). Выдвинута гипотеза (Силькис, 2011) о значении для восприятия времени петель, соединяющих структуры переднего мозга: кора-базальные ганглии-таламус-кора. В восприятии интервалов в мсек/сек диапазоне важную роль играют кортико-стриарные круги и допаминергическая система мозга (Coull et al., 2012).

6.3.2. Возможности сознательной и бессознательной регуляции субъективного времени

Информационно-энергетическая природа биологического времени и перечисленные выше факторы, определяющие параметры субъективного времени, лежат в основе возможности бессознательного или сознательного их изменения. Отсчет человеком интервала в 15с может быть ускоренным или замедленным. Введение дополнительной информации в процессе повторного отсчете интервала компенсаторно изменяет, соответственно замедляет или ускоряет чувство субъективного времени (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Известно, что в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса вслед за высокочастотным разрядом потенциалов действия на фоне длительной Са-зависимой деполяризации следует фаза глубокой гиперполяризации, длительность которой обусловлена длительностью предшествующей фазы деполяризации. Следовательно, темпоральные параметры изменения мембранного потенциала нейрона как временного процесса соответствуют законам гомеостатической регуляции, реализуемым в «бессознательном режиме».

К последствиям бессознательного «манипулирования» эндогенным временем человеком можно отнести нарушения цикла сон/бодрствование. Согласно многочисленным источникам, сменная работа, связанная с переменной времени сна и бодрствования, приводит к сдвигу фазы или разрушению циркадианного ритма, что является

причиной многих патологий (Сорокин, 2014; Antunes et al., 2010, и др.). Сознательное или ситуативное ограничение пищи (голодание), сопряженное с доминированием нутриент/осмо-чувствительной системы синхронизации, может приводить к восстановлению нормальной работы clock-осцилляторов (Blum et al., 2012; Fang, Lazar, 2012; Mohawk et al., 2012, и др.) и гомеостазиса хронотопа организма. Разрушительный эффект круглосуточного яркого света, блокирующий функции СХЯ, более выражен, чем постоянно сниженный уровень освещенности или темнота. В темноте сохраняется активность clock-осцилляторов благодаря переходу от фото-чувствительной синхронизирующей системы к нутриент-чувствительной, особенно у ночных животных. Однако у человека как вида, ведущего дневной образ жизни, большое значение для изменения субъективного времени, имеет снижение в темноте объема зрительной информации, что также может существенно влиять на энергетический потенциал, температуру тела и метаболизм (Сифр, 1960). Компенсировать недостаточное поступление информации извне и поддержать информационный гомеостазис и, следовательно, гомеостатировать эндогенное и субъективное время может поступление достаточных объемов информации из памяти в состоянии бодрствования или во сне в виде сновидений (Чернышева, Ноздрачев, 2006; Ковальзон, 2012).

Строгое следование режиму деятельности выводит на первый план время-зависимую систему синхронизации, стабилизирует хронотоп и уменьшает ошибку субъективного времени относительно астрономического. Важным сознательно регулируемым фактором является соблюдение режима сна и бодрствования, режима питания и сниженной калорийности пищи, а также двигательной активности.

Поскольку сила гравитации на Земле среди действующих факторов внешней среды является *наименее вариативной* и, кроме того, активно участвует во многих физиологических процессах (слух, движение крови по артериальным сосудам, химуса по пищеварительному тракту), активность скелетной мускулатуры, связанная с движением и компенсацией гравитации, в наибольшей степени корректирует длительность субъективной минуты, уменьшая ее ошибку. Это подтверждает ее минимальное значение у лиц с ведущей соматосенсорной системой (так называемых кинестетиков) по сравнению с визуалами (Чернышева, Ноздрачев, 2006, и др.). Примером бессознательного снижения ошибки переоценки длительности интервала может служить «усиленная ходьба вперед» в период неопределенно длительного ожидания (например,

транспорта, прихода чиновника). При этом увеличивается объем стереотипной информации от проприорецепторов опорно-двигательной системы, что ускоряет субъективное время, сокращая ошибку, согласно выражению (2).

Далее, относительная стабильность темпоральных параметров симметричных циклов и ритмов может быть использована для «сверки» текущих (направленных) временных процессов с set point эндогенного времени и коррекции их параметров, а также для уточнения субъективного настоящего времени. При этом повторяемость (или относительная обратимость) этих симметричных временных процессов может обеспечивать плавный характер коррекции. Заметим, что конкретный (особенно доминирующий) цикл или ритм может восприниматься как информационно/временной стереотип, «образ уставной точки». Примером могут послужить последовательные стереотипные комплексы сигналов от рецепторов артикуляционных и дыхательных мышц, поступающих в головной мозг и корректирующих ошибку отсчета индивидуальной минуты при ее вербальном отсчете по сравнению с невербальным (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Подобную же функцию могут выполнять такие врожденные стереотипы как цикл сокращения сердца (Кулаев, 2006), моторика пищеварительного тракта или саккады глазных яблок (Радченко, 2000).

Поскольку эндогенное время организма является результатом активности временной структуры, то очевидно, что для его гомеостатической регуляции необходимо участие всех ее компонентов. В ней должны участвовать, первую очередь, эндогенные генераторы временных процессов на уровне таймеров тех физиологических систем, которые наиболее чувствительны к внешним воздействиям, в том числе и времени. Это нервная, эндокринная и иммунная системы, для которых показано усвоение экзогенных ритмов. Структурные компоненты этих систем сосуществуют и взаимодействуют на всех уровнях организма.

Очевидно, что единая нейроиммуноэндокринная система гомеостатической регуляции эндогенного времени должна включать механизмы:

- отсчета Тэнд и его отклонений от set point;
- регуляции Тэнд в соответствии с законами и типами гомеостатической регуляции;
- коррекции его регуляции.

6.4. Механизмы отсчета отклонений и коррекции эндогенного времени

6.4.1. Механизмы отсчета изменений эндогенного времени в нервной системе

Механизмы, которые могут быть использованы для оценки отклонений эндогенного времени от его set point, лучше всего изучены для нервной системы. Это справедливо, т.к. рецепторы и связанные с ними сенсорные нейроны обеспечивают наиболее быстрое первичное преобразование воздействия определенной энергетической природы в информацию, которая кодируется в виде последовательности нервных импульсов или потенциалов действия. Показано, что время может быть определено (отсчитано) нейроном уже по первому измененному межимпульсному интервалу, т.е. при наличии 2–3-х импульсов. Именно такое количество импульсов необходимо и достаточно, чтобы из пресинаптического окончания аксона нейрона Ca^{2+} -зависимо выделился квант медиатора, т.е. чтобы осуществилась передача информации далее, к следующей клетке. Кроме того, известно, что частота импульсов как код определяет тип основного выделяемого медиатора. Эти экспериментально доказанные факты еще раз свидетельствуют о том, что время, наряду с электрической и химической энергией, участвует не только в кодировании информации, но и в ее межклеточной передаче. Заметим, что сами импульсы, поляризуя мембрану и клетку, влияют и на процессинг информации на уровне ее генома (Lacotta et al, 2010, и др.).

В выявлении и оценке отклонения эндогенного времени от уставной точки в нервной системе могут участвовать изменения постоянной времени мембраны нейрона, темпоральных параметров синаптических процессов и их весов, а также скорости распространения возбуждения; смена параметров тонической импульсной активности (как тенденции), появление фазной активности (монофазный процесс) или осцилляторной активности (ритма) нейрона. В локальной нервной сети – изменение длительности реверберации возбуждения или параметров синхронизации сетевых процессов, а также изменение скорости процессинга информации в состоянии бодрствования и сна или на разных фазах сна. В частности, на пирамидных нейронах коры головного мозга было показано (Hong et al., 2012) существование двух типов синхронизации импульсной активности, независимых друг от друга. По типу «идеального интегратора» - синхронизация осуществляется относительно средней

по группе скорости разряда, тогда как другой тип характеризуется синхронизацией активности относительно измененной скорости разряда. Следовательно, в данном случае можно говорить о синхронизации активности, связанной с оценкой отклонения от set point эндогенного времени и направленной на поддержание параметра (его уставной точки), а во втором случае, - о синхронизации, обусловленной новизной (изменением) темпорального параметра, что может быть связано с его гомеостатической регуляцией.

Наличие в нервной системе сетевых структур и нейронов с осцилляторными свойствами позволили предложить на их основе ряд моделей отсчета времени, верифицированных с помощью компьютерных, электрофизиологических и психофизиологических методов. Преобладающая в настоящее время модель включает осциллятор (нейрон с осцилляторным типом ионных каналов или осциллирующая локальная нервная сеть). Он «издает» события, интегрируемые для обеспечения линейной метрики времени. Таким может быть, например, так называемый нейрон длительности, реагирующий на звуковой сигнал определенной длительности (Aubie et al., 2012). Его влияния распространяются по окружающей нервной сети. Модель, предложенная Karmakar и Buonanno (2007), использует один из законов гомеостатической регуляции, закон фона: нервные сети коры головного мозга «называют» время в результате время-зависимых изменений самой сети относительно ее предшествующего состояния. Эта модель рассматривает временной процесс как результат суммации темпоральных свойств нейрона и нервных сетей. По мнению авторов «эта модель способна выделить простые интервалы времени в мсек диапазоне, а также сложные пространственно-временные паттерны» (без уточнений какие именно). Логично предположить, что в механизмах отсчета эндогенного времени и его отклонений относительно уставной точки могут также участвовать механизмы сравнения временных параметров сети и осциллятора, разных групп осцилляторов или разных локальных сетей между собой. Модель для кодирования и отсчета временных интервалов большей длительности, не менее сотен сек, связана с представлением о популяции осцилляторов с различными базовыми частотами. Ряд авторов считает, что распространение влияния осцилляторов на окружающие участки нервной сети способствует синхронизации активности сети и, тем самым, выделению «доминирующего» временного интервала (диапазона длительности) или скорости.

Большинство исследователей затрудняются назвать на основе импульсной активности нейронов и нервных сетей механизм создания или отсчета временных интервалов больших длительностей, – многочасовых, многосуточных, сезонных.

Однако именно в нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса, расположенного в основании головного мозга и имеющем входы от сетчатки глаз, был впервые описан молекулярный внутриклеточный механизм околосуточных (циркадианных) ритмов – механизм часовых генов (clock-genes): через петли прямых и обратных связей циркадианные гены периодически подавляются их белковыми продуктами и формируют околосуточные ритмы организма (см главу 3). Нейроны ядра распространяют влияние по сети, поскольку связаны с большинством нейроэндокринных структур гипоталамуса, гипофизом и, опосредованно, с другой эндокринной железой мозга – эпифизом. Это позволило ряду авторов рассматривать нейроны супрахиазматического ядра как осциллятор, синхронизирующий и подстраивающий временную структуру организма к динамике внешней освещенности (т.е. к источнику энергии света) в течение суток и посезонно. Морфологические исследования показали, что у мужчин размеры этого ядра значительно больше, чем у женщин. Это может свидетельствовать о потребности в поддержании (за счет внешних источников) более высокого уровня энергетического потенциала мужского организма, направленного на обеспечение, прежде всего, энергоемких процессов постоянного гаметогенеза в репродуктивный период.

6.4.2. Механизмы отсчета времени в гормональной системе

Для рассмотрения особенностей отсчета эндогенного времени и его гомеостатической регуляции на уровне таймера гормональной системы – небольшое отступление о принципах ее организации.

Согласно представлению, впервые введенному в работе Терехина и Будилой (1993), все физиологические системы организованы по модульно-сетевому принципу. Для гормональной системы это также справедливо. Под гормональным модулем будем понимать комплексы гормонов, взаимосвязанных химически или функционально и секретируемых одной либо соседними клетками (Чернышева, 2002). Особенности гормонального модуля позволяют его рассматривать как «динамичный стереотип» с минимальными потерями энергии и времени при взаимодействии компонентов модуля на уровне

ультракоротких прямых и обратных связей разной длительности. Последнее свидетельствует о возможности формирования гормональным модулем интервалов разной (малой) длительности. Поскольку состав модуля и +/- взаимодействия между гормонами модуля могут концентрационно зависимо меняться, то он как молекулярный осциллятор может участвовать в запуске разных типов временных процессов. На уровне клетки эти свойства модуля реализуются через запуск (усиление) внутриклеточных моно- или полифазных (ритмических) процессов в виде изменений цАМФ, АТФ, Ca^{2+} и т.д. Темпоральные параметры последних процессов являются информационными сигналами о соответствующем воздействии гормона и механизмом отсчета/оценки отклонения эндогенного времени на клеточном уровне. Гормональный модуль может выполнять функцию генератора направленного времени. Это отражено в последовательной и взаимообусловленной экспрессии генов ряда гормонов. Столь же последовательны и различны по временным параметрам соответствующие эффекты этих гормонов. Роль генератора программ будущего времени для гормонального модуля может быть проиллюстрирована воздействием пептидов семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) на закладку осей асимметрии и последующее развитие структур организма в раннем онтогенезе. Заметим, что гормональный модуль не только запускает системоспецифичные временные процессы с разными темпоральными характеристиками и разного типа, но также может участвовать в оценке изменений, т.е. отклонений этих параметров от оптимального диапазона.

Гормональная сеть организма объединяет гормоны, гормональные модули и гормональные сети разной локализации через прямые и обратные +/- связи большей протяженности и длительности. Сетевая структура гормонального таймера обуславливает взаимодействие локальных осцилляторов системы и возможность синхронизации их активности. Для нее характерна динамичность иерархии осцилляторов и тканевых пейсмекеров в пределах таймера, а также генерация на уровне таймера разных типов временных процессов с иными, по сравнению с локальными генераторами темпоральными параметрами. Гормональная сеть имеет механизмы усиления внесистемных регуляторных воздействий, задающих или синхронизирующих активность таймера, а также механизмы коррекции эндогенного времени, генерируемого таймером, относительно экзогенного времени или/и уставной точки эндогенного времени.

Таймер гормональной системы, помимо классических эндокринных желез, включает динамичный компонент гормональной сети. Он представлен подвижными иммунокомпетентными клетками, а также клетками других физиологических систем, подвергающимся периодическому локальному механическому сжатию (например, гормон-секретирующие клетки эндотелия сосудов, стенки пищеварительного тракта, сердца и т.п.), что во многом определяет органоспецифичность темпоральных параметров ультрадианных ритмов их секреции. Оптимизация и перекрытие контуров, воспринимающих воздействие определенного гормона или гормонального модуля, обуславливает минимизацию потерь информации по прямым и обратным связям сети, а также времени и энергии на ее обработку; и способствует формированию тенденций как временного процесса, а также свойству непрерывности эндогенного времени.

Поскольку ритмы как временные симметричные процессы отражают минимальный уровень хаоса и оптимизацию отклонений параметра от его средних значений (мезора), то любой ритм может, по-видимому, выполнять роль корректора отклонений эндогенного времени от его уставной точки. Это может объяснить смысл наибольшей распространенности и необходимости ритмов как временных процессов. В гормональной системе они представлены гормональными ритмами. Например, секреторные паттерны гормона роста у всех видов млекопитающих имеют пульсирующий характер. У человека для мужчин характерен один пик с 2.00 до 4.00 час с максимальной скоростью секреции, у женщин их несколько, в периоды с 18.00 до 21.00, с 24.00 до 2.00, с 2.00 до 4.00 и с 9.00 до 9.30 час (Muller e.a., 1999). Для аденогипофиза женщин характерен относительно постоянный уровень секреции пролактина, возрастающий ночью, у мужчин он имеет пульсирующий характер (Freeman e.a., 2000).

Эндогенным «здатчиком» синхронизирующего ритма в гормональном таймере может стать гормон или локальная периферическая гормональная сеть. Это доказано для окситоцина, секретируемого не только в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, но и в тимусе, поджелудочной железе, надпочечниках и в структурах мужской и женской репродуктивной системе (Grimple, Fakhrenkrug, 2002, и др.). Исследования показали, что именно окситоцин желтого тела яичников млекопитающих является генератором и «эндогенным задатчиком» синхронизации ритмических осцилляций половых

стероидов и пролактина в плазме крови на уровне организма (McCracken e.a., 1999).

Эпифиз у млекопитающих непосредственно не участвует в оценке уровня освещенности, но, предположительно, обладает чувствительностью к гравитационным и электромагнитным полям. Он скорее выступает в роли механизма, гомеостатирующего объем информации и энергетический потенциал организма. Сочетание циркадианного ритма секреции мелатонина и серотонина с 12-ти часовым ритмом синтеза пептидов свидетельствует о том, что сдвиг пиков секреции гормонов эпифиза может служить одним из важных механизмов отсчета отклонений эндогенного времени относительно его уставной точки и быть причиной нарушения ритма сна и бодрствования. Заметим, что роль мелатонина эпифиза в генезе циркадианного и цирканнуального ритмов функций гормональной, иммунной и нервной систем, а также антиоксидантные функции позволяют рассматривать его как компонент осциллятора, формируемого на уровне хронотопа организма, в котором оппонентом мелатонину служат clock-белки. Подтверждением этой гипотезы служит появление мелатонина в филогенезе у эукариот одновременно с clock-белками, высокий уровень его содержания в плодах и корнеплодах высших растений, а также синтез в клетках органов и тканей, экспрессирующих clock-гены.

В эпифизе, помимо мелатонина, синтезируются белки часовых генов, а также ряд гормонов, участвующих в регуляции продукции этих белков через внутриклеточный циклический аденозин монофосфат (цАМФ), фосфорилируемые им энзимы и транскрипционный фактор CREB. Кроме того, в мембране клеток эпифиза имеются осцилляторные HCN каналы (Biel et al., 2009, и др.). В клетках эпифиза мы видим замечательный пример интеграции активности нескольких эндогенных генераторов временных процессов: механизма часовых генов и секреции мелатонина (околосуточные ритмы), секреции пептидов и активности HCN каналов (ультрадианные процессы). При этом активность канала и транскрипция часовых генов зависят от цАМФ. Блокада синтеза цАМФ приводила к полному подавлению околосуточного ритма содержания в клетках эпифиза, а также в нейронах супрахиазматического ядра, одного из белков часовых генов –Per2 (Period 2), тогда как избирательная блокада СХЯ лишь его замедляла (O’Neil et al., 2008).

В пределах таймера кодом изменения или точкой отсчета

настоящего времени также может служить смена доминирующих осцилляторов. Примером тому служит известная суточная и сезонная динамика доминирования эпифиза (ночью, осенью и зимой) или гипоталамо-гипофизарной системы (днем, весной-летом). Сдвиг акрофазы ритма мелатонина или его предшественника серотонина может иметь сигнальное значение для оценки отклонений эндогенного времени относительно *set point*.

Важной функцией гормонального таймера является также запуск развернутых долговременных программ, характерных для определенных этапов онтогенеза, т.е. формирование стрелы времени жизни организма. При этом смена гормональных модулей или их компонентов, изменение концентрационных соотношений определенных гормонов, изменение темпоральных характеристик доминирующего временного процесса могут выполнять роль *кода этапа онтогенеза*. Например, показано, что у человека центральный иммунокомпетентный орган тимус сохраняет активность всю жизнь, продолжая даже у долгожителей (старше 90 лет) секретировать гормоны. В работах В.О. Поляковой и ее коллег (Полякова и др., 2011, и др.) показано, что смена периодов онтогенеза (поздний эмбриогенез, ранний постнатальный, и т.д.) сопряжена с последовательной сменой модулей гормонов, секретируемых клетками тимуса. Например, у пожилых людей усиленная секреция в предшествующий период гастрин и глюкагон, сменяется ростом продукции инсулина, эндотелина и серотонина. Эндотелин, вызывающий сокращение сосудов и ухудшение кровообращения органа, а также синтез липидов под влиянием инсулина приводят к быстрой инволюции и жировому перерождению ткани органа к 90 годам и наступлению следующего периода онтогенеза. Способность жировой ткани тимуса человека в пожилом возрасте к синтезу гормонов облегчает адаптацию к гормональной перестройке при переходе к следующему этапу онтогенеза.

Предположительно сходное значение могут иметь так называемые «окна респонсивности» или временные окна, о которых уже шла речь в предыдущих главах. Они могут играть роль переключателя гормональных программ (смена ключевого гормона и/или органа-осциллятора) в пре- и постнатальный период, а также - синхронизатора гормональной сети. В гормональной системе они были описаны как периоды повышенной чувствительности к действию глюкокортикостероидов у эмбрионов крыс (Ордян и др., 2006). Под действием стрессорного фактора темпоральные параметры

таких временных окон могут изменяться, влияя на последующий онтогенез и реализацию его гормональных программ, таким образом подтверждая свое сигнальное значение. Имея в виду участие гормонального таймера в поддержании гомеостаза эндогенного времени организма эти программы можно рассматривать как разные режимы гомеостатической регуляции: с опережением как программа будущего времени и по отклонению – соответственно, прошлого и настоящего времени.

К числу других механизмов отсчета сдвига эндогенного времени в гормональной и иммунной системах можно отнести смену секреции одной группы функционально взаимосвязанных гормонов или гормонального модуля, на другой. Вместе с тем, изменения концентрации гормонов (монофазные, в виде тенденций, циклов или ритмов) могут участвовать в отсчете эндогенного времени и его отклонений на внутриклеточном уровне через изменение концентраций внутриклеточных вторичных посредников в виде временных процессов. Так, VIP концентрационно зависимо после связывания с рецептором может вызывать внутриклеточное освобождение ионов Ca в виде монофазного временного процесса с определенной длительностью и амплитудой, за ним с лагом следует аналогичное изменение рН в сторону алкалоза. Ацетилхолин и норадреналин могут вызывать длительные ритмические колебания внутриклеточного Ca^{2+} . Например, в клетках эпифиза единичная микроапликация норадреналина вызывает ритмические изменения концентраций Ca^{2+} , длительностью до 300 с, что определяет длительность Ca -зависимого выведения мелатонина клетками эпифиза. Отклонения от оптимума определенных гомеостатических констант, связанных с реакцией клетки (например, реакций фосфорилирования/ дефосфорилирования, протонирования/ депротонирования, характеризуемых темпоральными параметрами) или органа-мишени (сокращение, секреция), под влиянием гормональных факторов также могут участвовать как в формировании уставной точки эндогенного времени, так и в отсчете ее отклонений.

При целостных длительных реакциях организма на действие стресс-фактора секреция определенных паттернов гормонов как монофазный временной процесс выполняет функции маркера последовательных стадий стресс-ответа и указателя изменений гомеостаза. Заметим, что общий адаптационный синдром служит демонстрацией того, как при стрессе новизны временные процессы таймеров разных физиологических систем, в том числе гормональной,

формируют на уровне хронотопа организма замедление эндогенного времени на первой фазе синдрома и его гиперкомпенсаторное ускорение на второй.

Приведенные примеры подтверждают предположение о гомеостатической регуляции (согласно ее законам) эндогенного времени как интегральной гомеостатической константы, характеризующей временную структуру биосистемы.

В соответствии с выражением (1) будем считать эндогенное время гомеостатизированным (т.е. относительно постоянным), если при относительно постоянном значении m соблюдены законы сохранения оптимальных объема информации и достаточного для его процессинга и сохранения уровня энергетического потенциала организма. Следовательно, относительное постоянство set-point эндогенного времени должно быть обусловлено гомеостазисом объема информации (в рабочей памяти), энергетического потенциала (E), интенсивности метаболизма (m) и успешностью гомеостатической регуляции временных процессов и временной структуры организма в целом.

Важным аспектом в гомеостатической регуляции эндогенного времени может быть изменение или коррекция режима взаимодействия генераторов временных процессов разных уровней и, следовательно, - темпоральных характеристик временной структуры организма. Можно предположить, что в регуляции гомеостаза живой организм как открытая термодинамическая система, наряду с обменом веществом, информацией, энергией, использует *обмен временем* с живыми и косными объектами окружающей среды. Возможность обмена временем следует из принятой нами парадигмы информационно-энергетической природы биологического времени. Генерируемое эндогенными генераторами биологическое время, отраженное, например, в околоточной периодике двигательной и пищевой активности одних организмов, может быть существенным фактором формирования экзогенного времени и внешним задатчиком ритма для других животных и растений, взаимодействующих с ними в пищевых цепях.

Можно предположить, что постулируемые закономерности справедливы не только для клетки, органа и физиологической системы многоклеточного организма, его хронотопа и временной структуры, но и для более сложных биосистем, - сообществ особей одного вида или сложных биоценозов, предопределяя существование более сложных временных процессов и взаимодействий между их генераторами, что открывает огромное поле для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что проведенный анализ особенностей биологического времени как совокупности временных процессов, генерируемых на разных структурных уровнях организма, не дает ответа на фундаментальный вопрос естествознания «Что такое время?». Однако представление о временных процессах как референтах субстанционального времени, разделяемое рядом авторов, позволило описать специфику свойств и функций эндогенного (биологического) времени, а также обосновать его зависимость от объема информации, энергии, затраченной на его процессинг, и – от уровня метаболизма. Конкретным подтверждением тому, что временные процессы могут возникать в биосистемах под влиянием прямых или опосредованных влияний субстанционального времени, является выявление в сенсорной коре млекопитающих нейронов, «отслеживающих» темпоральные параметры модально специфических воздействий, а в структурах головного мозга с выраженными ассоциативными функциями – амодальных «time-cells». Это позволяет по-новому взглянуть и на молекулярные сенсоры времени: clock-белки с «полимодальным» PAS-доменом и пейсмекерные каналы HCN разных типов, различающиеся по чувствительности к факторам разной модальности. Следовательно, на молекулярном и клеточном уровнях информация о воздействиях определенной модальности обуславливает вклад соответствующих структур в генез эндогенного времени.

Другим подтверждением референтности временных процессов биологического времени субстанциональному является наличие временного порога для запуска определенных пре- или постсинаптических процессов, а также различие временных порогов для запуска процессов в структурах слуховой и зрительной систем. При этом возможность «амодального» восприятия времени, экзо- или эндогенного, согласуется с наличием временной структуры организма (клетки, органа, биоценоза и т.п.) и время-зависимой системы синхронизации эндогенных генераторов временных процессов биосистемы. Несомненное существование таких генераторов (клеточно-молекулярных, тканевых, органных,

системных и организменных) обеспечивает возможность биосистемам генерировать собственное эндогенное время и обмениваться им с окружающей средой наравне с энергией, информацией и материей. Очевидно, что генераторы временных процессов разных структурных уровней обладают определенной спецификой, выраженной, прежде всего, в диапазонах темпоральных параметров временных процессов. Это, в свою очередь, на уровне временной структуры требует гомеостатической регуляции параметров эндогенного времени относительно точки отсчета (set point) как набора диапазонов оптимальных темпоральных параметров, характерных для биосистемы в состоянии, близком к гомеостазису. При этом вклад физиологических систем в поддержание set point эндогенного времени можно рассматривать как их новую функцию. Схожую функцию могут выполнять и отдельные органы, в частности, печень, которую можно рассматривать как метаболический пейсмейкер, генерирующий метаболические временные процессы, в совокупности составляющие метаболическое время (часть эндогенного).

Сегодня основные направления исследований биологического времени в основном связаны с молекулярными механизмами восприятия времени и генеза временных процессов, с изучением метаболических осцилляторов и их взаимосвязи с циркадианными генераторами ритмов. Одним из интереснейших и плодотворных направлений являются исследования этих проблем в сравнительном и эволюционном аспектах. Не менее значительными по предполагаемым результатам в будущем представляются начинающиеся разработки взаимодействий молекулярно-клеточных и метаболических осцилляторов с таймерами физиологических систем.

Несомненно, исследования проблемы Времени имеют не только теоретическое значение, но и представляют практический интерес для здравоохранения и сельского хозяйства.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенов Г.П.* 2000. Причина времени. М.: УРСС. 302с.
- Алпатов А. М.* 2000. Циркадианный осциллятор. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, С. 65-81.
- Анисимов В.Н.* 2010. Эпифиз, мелатонин и старение. В кн.: Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-Навигатор. С. 740-794.
- Аристотель А.* Физика. Кн.4, глава 14. М.: Academia, 1937.
- Баранова Т.И., Коваленко Р.И., Митрофанова А.В., Январева И.Н.* 2010. Динамика показателей энергетического метаболизма при адаптации к нырянию у человека. Журн. эволюц биохим физиол, 46(5):411-420.
- Баранникова И.А., Баюнова Л.В., Семенкова Т.Б.* 2003. Стероиды в регуляции миграции у рыб. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова, 89 (11): 1380-1387.
- Бриллюэн Л.Н.* 2006. Научная неопределенность и информация. М.:Ком-Книга. 272с.
- Вакуленко А.А., Караваяев Э.Ф., Козырев Д.Н., Шихобалов Л.С.* 2008. Время как организующий фактор ноосферы. Культура и время: сб. науч. трудов. С. 255-263.
- Вернадский В.И.* 1989. Начало и вечность жизни. М.: Сов.Россия. 190с.
- Гайденко П.П.* 2006. Время. Длительность. Вечность. Проблема времени в европейской философии и науке. М.: Прогресс-Традиция. 464с.
- Галицкий В.А.* 2009. Эпигенетическая природа старения. Цитология, 51: 388-397.
- Журавлев В.Л., Сафонова Т.А.* 2011. Физиология Сердечно-сосудистой системы. СПбГУ:Изд-во СПбГУ, 120 с.
- Загускин С.М.* 2004. Управление собственным временем биосистем. Журнал «Феномен и ноумен времени». 1(1): С. 20-22
- Загускин С.М.* 2007. Временная организация и устойчивость биосистем. В кн.: Проблема времени в культуре, философии и науке. С. 80-91.
- Инюшкин А.Н., Киселева М.А., Мистрюгов К.А., Инюшкина Е.М.* 2010. Электрофизиологическая и нейрохимическая характеристика супрахиазматического ядра. Изв. Самарского НЦ РАН. 12 (1): 223-226.

Казарян В.П. 2009. Темпоральность и естественные науки. В кн.: На пути к пониманию феномена времени: конструкции времени в естествознании. Часть 3. Методология. Физика. Биология. Математика. Теория систем / Под ред. А.П. Левича. М.: Прогресс-Традиция: 30-63.

Кветной И.М., Полякова В.О., Линькова Н.С. 2011. Структурно-функциональное сходство пинеалоцитов и клеток тимуса. Иммунология, №3: 131-134.

Климонтович Ю.Л. 1996. Об информации и энтропии в неравновесных системах. Успехи физич. наук. 166 (11): 1231-1237.

Коваленко Р.И. 2005. Эпифиз в системе нейроэндокринной регуляции. В кн.: Основы нейроэндокринологии. Ред. В.Г. Шаляпина, П.Д. Шабанов. С. 337-365.

Ковальзон В.Л. 2012. Основы сомнологии. М.: Медицина. 385 с.

Коганов А.В. Математический аспект изучения категории. В кн.: На пути к пониманию феномена времени: конструкции времени в естествознании. Часть 3. Методология. Физика. Биология. Математика. Теория систем / Под ред. А.П. Левича. М.: Прогресс-Традиция: 64-88.

Козырев Н. А. 1963. Причинная механика и возможность экспериментального исследования свойств времени. В кн.: История и методология естественных наук. Вып. 2. М.: Наука. С. 95-113.

Козырев Н.А. 1985. О воздействии времени на вещество. Проблемы исследования Вселенной, вып. 11: 82-91.

Козырев Н.А. 1991. Причинная механика или несимметричная механика в линейном приближении//Избранные труды.-Л.: Изд-во ЛГУ. С. 232-287.

Кортаев С.М., Киктенко Е. О. 2012. Причинность в квантовом мире. Исследование запутанных состояний с помощью квантового причинного анализа. LAP LAMBERT Academic Publishing. 112 с

Кривой И.И. 2012. Регуляторная функция $\alpha 2$ -изоформы NA,K-ATФазы. Биофизика, 57(5): 771-788.

Кулаев Б.С. 2006. Эволюция гомеостаза в биологическом пространстве-времени. М.: Научный мир. 230 с.

Лебедев Ю.А. 2004. Возможности экспериментальной проверки реальности эвергетического многомирия. Математические структуры и моделирование. № 14: 73-77.

Левич А.П. 2000. Природные референты "течения" времени: становление как изменение количества субстанции. Ежегодник ИФ РАН "Философия науки". Вып. 6. М.: Изд-во ИФ РАН. С. 48-53.

Левич А.П. 2002. Время и энтропия. Вестник РГНФ. №1, с. 110-115

Левич А.П. 2013. Субстанциональное время открытых систем. Метафизика, 2 (7): 50-73.

Линг Г. 2008. Физическая теория живой клетки. Незамеченная революция. СПб.: Наука. 376 с.

Михрина А.Л., Романова И.В. 2013. Роль AGRP в регуляции дофаминергических нейронов мозга. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 99 (9):1036-1044.

Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. 1999. Периферическая нервная система. СПб.: Наука. 282 с.

Оловников АМ. 2003. Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии. Биохимия, 6 (1): 7 – 41.

Оловников А.М. 2009. Первопричина старения заключена в укорочении редумер— перихромосомных линейных молекул ДНК, а вовсе не теломер— «линеек» биологического времени. В кн.: На пути к пониманию феномена времени: конструкции времени в естествознании. Часть 3. Методология. Физика. Биология. Математика. Теория систем. Под ред. А.П. Левича. М.: Прогресс-Традиция, С. 339-366.

Опритов В.А. 2000. Энтропия биосистем. Соросовский образовательный журнал. №3: 123-134.

Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Ракицкая В.В., Шаляпина В.Г. 2000. «Критические периоды» постнатального онтогенеза в формировании активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. В кн: Нейроэндокринология-2000. СПб. С. 99.

Пастухов Ю.Ф., Максимов А.Л., Хаскин В.В. 2000. Адаптация к холоду в условиях субарктики: проблемы термофизиологии. Магадан: Арктика, 331с.

Петенкова А.А., Коваленко Р.И. 2011. Нитриты и иммунореактивность. Моделирование эффектов ксенобиотика. — Saarbrucken (Germany): LAP GmbH & Co. KG. -73 с.

Петров Ю.П., Негуляев Ю.А, Цупкина Н.В. 2012. Анализ продолжительности клеточного цикла клеток постоянной линии L-929. Цитология, 54 (3) : 214–217.

Питтендрих Р. 1984. Конвергентная эволюция и биологические ритмы. В кн.: Биологические ритмы. Т.1. М.: Мир. 22-53.

Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.Г. 2003. Сердечно-

дыхательный синхронизм: выявление у человека. Успехи физиол. наук. 34(3): 68-77.

Полевой В.Н. 1982. Фитогормоны. Л.: Изд-во ЛГУ, 287 с.

Полякова В.О., Линькова Н.С., Кветной И.М., Хавинсон В.Х. 2011. Функциональное единство тимуса и пинеальной железы в исследовании механизмов старения. Бюлл. эксп. биол. мед., 151(5): 565-568.

Пригожин И. 2002. От существующего к возникающему. Время и Сложность в физических науках. М.: Эдиториал УРСС. 287 с.

Пригожин И., Стенгерс И. 2000. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. М.: Эдиториал УРСС. 310 с.

Пуховский Н.Н., 2000. Психопатологические последствия чрезвычайных ситуаций. М.: Акад. Проект. 286 с.

Пэрна Н.Я. 1925. Ритм жизни и творчества. Л.-М. -87с.

Радченко А.Н., 2002. Межуровневые отношения в нейронной памяти. Успехи физиол. наук, 33 (1): 58-76.

Романов Ю.А. 2000. Хронотопобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, С. 9-24.

Романова И.В. 2013. Морфофункциональное взаимодействие CART-пептида и дофаминергических нейронов мозга. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 49 (1): 78-84.

Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. 2012. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекондиционирования. Пат. Физиол. и эксперим. Терапия. № 3: 1-10.

Селье Г. 1960. Очерки об адапционном синдроме. М.: Прогресс. 80с.

Сетров М.И. 1974. Информационные процессы в биологических системах. М.: Наука. 155с.

Силькис И.Г. 2011. Возможный механизм участия нервных петель кора-базальные ганглии-таламус-кора в восприятии времени. Успехи физиол. наук. 42 (2): 41- 56.

Сифр М. 1982. В безднах Земли. М.: "Прогресс". 89с.

Скулачев В.П. 1995. Нефосфорилирующее дыхание как механизм, предотвращающий образование активных форм кислорода//Мол. Биохимия, 29 (6):1199-1221.

Смирнова И. О., Кветной И.М., Князькин И.В., Данилов С.И. 2005. Нейроиммуно-эндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения. СПб.: ДЕАН. 288с.

Соколова Л.В. 2000. Идеи А. А. Ухтомского о соотношении временного и пространственного факторов в деятельности нервной системы. Росс. физиол. журн. им. Сеченова, 86 (8): 946-952.

Сорокин Г.А. 2014. Профессиональные риски при режимах труда с ночной работой. Справочник специалиста по охране труда. №2: 37-44.

Страхов Н.Н. 2008. Мир как целое. СПб. **365с.**

Сурнина О.Е., Лебедева Е.В. 2001. Половые и возрастные различия времени реакции на движущийся объект у детей и взрослых. Физиол. чел. 27 (4): 56-60.

Уинфри А.Т. Время по биологическим часам. 1986. М.: Мир. 383 с.

Уитроу Дж. 2003. Естественная философия времени. М.: Эдиториал УРСС. 400с.

Ухтомский А.А. 1966. Доминанта. М.: Наука. 188с.

Филиппова Л.А., Ноздрачев А.Д. 2012. Висцеральные афференты. СПб.: Инфор-Навигатор, 415 с.

Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В., Полякова В.О., Севостьянова Н.Н., Кветной И.М. 2011. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения. Успехи современной биологии, 131 (2): 115-121.

Хасанов И.А. 2004. Феномен времени. Часть 2. Субъективное время. Вып. 1. Две гносеологические позиции в философии. Субъективное пространство и субъективное время как атрибуты сознания. М.: ИПК госслужбы. 99с.

Черниговский В.Н. 1985. Интерорецепция. Л.: Наука, 113 с.

Чернышева М.П. 2003. Межполушарная асимметрия головного мозга и энтропия. В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга. М. Прогресс. С.156-164.

Чернышева М.П. 2005. Пространственно- временная структура гормональной системы организма. В кн.: Основы нейроэндокринологии. СПб: Элби-СПб.– С. 366-407.

Чернышева М.П. 2008а. Об активных свойствах времени в живых организмах. В кн.: Время и звезды. Сб. научн. трудов, посв. 100-летию Н.А. Козырева, СПб: Нестор-История, С.545-555.

Чернышева М.П. 2008б. Гомеостазис и стресс. Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2008, №5(12): 141-143.

Чернышева М.П. 2009. Клеточно-молекулярные осцилляторы и восприятие времени. В кн.: Природное и социальное время. Сб. научн. трудов. Под ред. В.С. Чуракова (серия «Библиотека времени». Вып.6) .-Новочеркасск: НОК, С.161-173).

Чернышева М.П. 2011. Информация и время в биосистемах. В кн.: «Время и информация». Сб научн. трудов под ред. В.С. Чуракова (Серия Библиотека времени, вып. 8). Новочеркасск: Изд-во «НОК», с 159-171.

Чернышева МП. 2013. Циркадианные осцилляторы и гормоны. Цитология. 55 (11): 761-777.

Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. 2006. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма. СПб.: Наука. 246с.

Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. 2009. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях. Ж. Психофармакология и биол. нарколология. 9 (3-4): 2574-2590.

Чернышева М.П., Романова И.В., Михрина А.Л. 2012. Влияние ретинола на взаимодействие белка Period 1, окситоцина и ГАМК в пренатальный период формирования циркадианного clock-механизма. Ж. эвол. биохим. физиол. им. Сеченова. 48 (5): 481-486.

Чижевский А.Л. 1973. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль. 350 с.

Чураков В.С. 2012. Многомерное время в культуре и науке. В кн.: Темпоральный мир (серия «Библиотека времени», вып.9). Ред. В.С. Чураков. Новочеркасск: «НОК». С. 488-492.

Шалыпина В.Г. 2005. Кортиколиберин в регуляции приспособительного поведения в патогенезе постстрессорной психопатологии. В кн.: Основы нейроэндокринологии. Ред. В.Г. Шалыпина, П.Д. Шабанов. С. 84- 146.

Шалыпина В.Г., Ракицкая В.В., Рыбникова Е.А. 2003. Кортиколиберин в регуляции приспособительного поведения. Успехи физиол. наук. 34 (4): 63–85.

Шиффман Х. 2003. Ощущение и восприятие. М.: Прогресс. 569с.

Шихобалов Л.С. 2008. Причинная механика и современная физика. В кн.: Время и звезды. Сб. научн. трудов, посв. 100-летию Н.А. Козырева, СПб: Нестор-История, С. 400-414.

Шредингер Э. 2002. Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки. М., Ижевск: R&D Dynamics. 92с.

Элькин В.И. 1985. Восприятие времени. М.: Высшая школа. 356 с.

Январева И.Н., Шерешков В.И., Шумилова Т.Е. 2005. Физиологические технологии повышения адаптационных резервов организма. Инновации, 80 (3): 88-91.

Acuna-Goycolea C., Obrietan K., van den Pol A.N. 2010. Cannabinoids excite circadian clock neurons. *J. Neurosci.* 30: 10061-10066.

Adamah-Biassi E.B., Zhang Y., Jung H., Vissapragada S., Miller R.J., Dubocovich M.L. 2014. Distribution of MT1 Melatonin Receptor Promoter-Driven RFP Expression in the Brains of BAC C3H/HeN Transgenic Mice. *J. Histochem. Cytochem.*, 62 (1): 70-84.

Agostino P.V., Ferreyra G.A., Murad A.D., Watanabe Y., Golombek D.A. 2004. Diurnal, circadian and photic regulation of calcium/calmodulin-dependent kinase II and neuronal nitric oxide synthase in the hamster suprachiasmatic nuclei. *Neurochem. Int.* 44: 617-625.

Aguilar E. 2012. Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms. *Physiol. Rev.* 92: 1235-1316.

Aguilar-Roblero R., Mercado C., Alamilla J., Laville A., Diaz-Munoz M. 2007. Ryanodine receptor Ca²⁺-release channels are an output pathway for the circadian clock in the rat suprachiasmatic nuclei. *Eur. J. Neurosci* 26: 575-582.

Aiken C.T., Kaake R.M., Wang X., Huang L. 2011. Oxidative stress-mediated regulation of proteasome complexes. *Mol Cell Proteomics*, 10(5):R110.006924.

Akashi M., Takumi T. 2005. The orphan nuclear receptor ROR α regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 12: 441-448.

Akerfeldt M., Morimoto R.I., Sistonen L. 2010. Heat shock proteins: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nature Rev. Mol. Biol.* 07.14. pp 1-10. doi: 10.1038./nrm 2038.

Akiyama S. 2012. Structural and dynamic aspects of protein clocks: how can they be so slow and stable? *Cell Mol. Life Sci.* 69 (13):2147-2160.

Albrecht U. 2012. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 74: 246-260.

Almon R.R., Yang E., Lai W., Androulakis I.P., Ghimbovschi S., Hoffman E.P., Jusko W.J., Dubois D.C. 2008. Relationships between circadian rhythms and modulation of gene expression by glucocorticoids in skeletal muscle. *AJP – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 295: R1031-1047.

Anderson K.A., Ribar T.J., Lin F., Noeldner P.K., Green M.F., Muehlbauer M.J., Witters L.A., Kemp B.E., Means A.R. 2008. Hypothalamic CaMK2 contributes to the regulation of energy balance. *Cell Metab* 7: 377-388.

Andrade J.P., Pereira P.A., Silva S.M., Sa S.I., Lukyanov N.V. 2004. Timed hypocaloric food restriction alters the synthesis and expression of vasopressin and vasoactive intestinal peptide in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1022: 226-233.

Andrew R.G. 2002. Memory formation and brain lateralization. In: Comparative vertebrate Lateralization. Eds.: L.J. Rogers, R.J. Andrew. Cambridge: Univ. Press. P. 582-641.

Anisimov V.N., Ukraintseva S.V., Yashin A.I. 2005. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? *Nat Rev Cancer.*, 5:807-819.

Antle M.C., Silver R. 2005. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci.*, 28: 145-151.

Antle M.C., Smith V.M., Sterniczuk R., Yamakawa G.R., Rakai B.D. 2009. Physiological responses of the circadian clock to acute light exposure at night. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 10: 279-291.

Antunes L.C., Levandovski R., Dantas G., Caumo W., Hidalgo M.P. 2010. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev.*, 23: 155-168.

Aschoff J. 1960. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 25:11-26.

Asher G., Gatfield D., Stratmann M., Reinke H., Dibner C., Kreppel F., Mostoslavsky R., Alt F.W., Schibler U. 2008. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 134: 317-328.

Asher G., Schibler U. 2011. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab.*, 13: 125-137.

Aton S.J., Colwell C.S., Harmar A.J., Waschek J., Herzog E.D. 2005. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nature Neurosci.*, 8: 476-483.

Ayrolidi E., Cannarile L., Migliorati G., Nocentini G., Delfino D.V., Riccardi C. 2012. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways. *The FASEB J.*, 26: 4805-4820.

Aubie B., Sayegh R., Faure P.A. 2012. Duration Tuning across Vertebrates. *J. Neurosci.*, 32 (18): 6373-6390.

Azene E., Xue T., Li R.A. 2003. Molecular basis of the effect of potassium on heterogeneously expressed pacemaker (HCN) channels. *J. Physiol.*, 597 (2): 349-356.

Balaji J., Armbruster M., Ryan T.A. 2008. Calcium Control of Endocytic Capacity at a CNS Synapse. *J. Neurosci.*, 28(26):6742-6749.

Bartke A. 2005. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology*, 146 (9): 3718-3725.

Bartness T.J., Song C.K., Demas G.E. 2001. SCN efferents to peripheral tissues: Implications for biological rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 16: 196-204.

Barrow A.J., Wu S.M. 2009. Low-conductance HCN1 ion channels

augment the frequency response of rod and cone photoreceptors. *J. Neurosci.*, 29(18):5841-5853.

Bartok O., Kyriacou C.P., Levine J., Sehgal A., Kadener S. 2013. Adaptation of molecular circadian clockwork to environmental changes: a role for alternative splicing and miRNAs. *Proc. R. Soc. B*, 280 (176520130011):1471-2954.

Bass J., Takahashi J.S. 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330: 6009.

Bechtold D.A., Brown T.M., Luckman S.M., Piggins H.D. 2008. Metabolic rhythm abnormalities in mice lacking VIP-VPAC2 signaling. *AJP- Regul Integ Comp Physiol*, 294: R344–R351.

Begrache K., Sutton G.M., Fang J., Butler A.A. 2009. The role of melanocortin neuronal pathways in circadian biology: a new homeostatic output involving melanocortin-3 receptors? *Obes Rev*, 10. Suppl. 2: 14–24.

Bellet M.M., Nakahata Y., Boudjelal M., Watts E., Mossakowska D.E., Edwards K.A., Cervantes M., Astarita G., Loh C., Ellis J.L., Vlasuk G.P., Sassone-Corsi P. 2013. Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1. *PNAS*, 110: 3333-3338.

Bellet M.M., Sassone-Corsi P. 2010. Mammalian circadian clock and metabolism - the epigenetic link. *J. Cell Sci.*, 123: 3837-3848.

Benelli A., Bertolini A., Alberti R. 1991. Oxytocin-induced inhibition of feeding and drinking. *Neuropeptides*, 20 (1): 57-61.

Best A.R., Regeh W.G. 2008. Serotonin evokes endocannabinoid release and retrogradely suppresses excitatory synapses. *J. Neurosci.*, 28: 6508-6515.

Bhalla U.S., Iyengar R., 1999. Emergent properties of networks of biological signalling pathways. *Science*, 283: 381-387.

Biel M., Wahl-Schott C., Michalakis S., Zong X. 2009. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to Function. *Physiol. Rev.*, 89: 3847-3885.

Bisson N., Tobin S., Grondin S. 2012. Prospective and retrospective time estimates of children: a comparison based on ecological tasks. *PLoS One*, 7 (3):e33049.

Bittman E.L. 2009. Vasopressin: more than just an output of the circadian pacemaker? Focus on “Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei”. *AJP- Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 296: R821–R823.

Blum I.D., Lamont E.W., Abizaid A. 2012. Competing clocks: metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 36: 254-270.

Borjigin J., Zhang L.S., Calinescu A.-A. 2012. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol. Cell. Endocrin.*, 349: 13–18.

Bosco G., Carrozzo M., Lacquaniti F. 2008. Contributions of the human temporoparietal junction and MT/V5+ to the timing of interception revealed by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.*, 28: 12071–12084.

Bose S., Boockfor F.R. 2010. Episodes of prolactin gene expression in GH3 cells are dependent on selective promoter binding of multiple circadian elements. *Endocrinol.*, 151: 2287–2296.

Bouzinova E.V., Kravtsova V.V., Aalkjaer C., Wiborg O., Matchkov V.V. 2013. Systemic oxidative stress markers in animal model for depression. 38th FEBS Congress, Saint Petersburg, Russia, *FEBS Journal*, 280 (1): 240.

Bray M.S., Young M.E. 2007. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes. Rev.*, 8: 169–181.

Brown J.D., Day A.M., Taylor S.R., Tomalin L.E., Morgan B.A., Veal E.A. 2013. A Peroxiredoxin Promotes H₂O₂ Signaling and Oxidative Stress Resistance by Oxidizing a Thioredoxin Family Protein. *Cell Rep.*, 5(5): 1425–1435.

Buetti D. 2011. The Sensory Representation of Time. *Front Integr Neurosci.*, 5: 34.

Buetti D., Lasaponara S., Cercignani M., Macaluso, E. 2012. Learning about time: Plastic Changes and Individual Brain Differences. *Neuron*, 75: 725–737.

Buetti D., Walsh V. 2010. Memory for time distinguishes between perception and action. *Perception*, 39: 81–90.

Buhr E.D., Yoo Sh., Takahashi J.S. 2010. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science*, 330 (6002): 379–385.

Buhusi C.V., Meck W.H. 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6: 755–765.]

Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuizen J.J., Feenstra M.G., Ter Horst G.J., Romijn H.J., Kalsbeek A. 1999. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur. J. Neurosci.*, 11: 1535–1544.

Buonomano D. V., Maass W. 2009. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10: 113–125.

Bur I.M., Zouaoui S., Fontanaud P., Coutry N., Molino F., Martin A.O.,

Mollard P., Bonnefont X. 2010. The comparison between circadian oscillators in mouse liver and pituitary gland reveals different integration of feeding and light schedules. *PLoS One*, 5: e15316.

Burger L.L., Haisenleder D.J., Aylor K.W., Marshall J.C. 2008. Regulation of intracellular signaling cascades by GnRH pulse frequency in the rat pituitary: roles for CaMK II, ERK, and JNK activation. *Biol. Reprod.*, 79: 947–953.

Burger Daniel L.L., Haisenleder D. J., Marshall J.C. 2011. GnRH pulse frequency differentially regulates steroidogenic factor 1 (SF1), dosage-sensitive sex reversal-AHC critical region on the X chromosome gene 1 (DAX1), and serum response factor (SRF): potential mechanism for GnRH pulse frequency regulation of LH beta transcription in the rat. *Endocrine*, 39 (3): 212-219.

Burr D., Banks M.S., Morrone M.C. 2009. Auditory dominance over vision in the perception of interval duration. *Exp. Brain Res.*, 198: 49–57.

Burris T.P. 2008. Nuclear hormone receptors for heme: REV-ERB{alpha} and REV-ERB{beta} are ligand-regulated components of the mammalian clock. *Mol. Endocrinol.*, 22: 1509-1520. –

Buonomano D.V., Maass W. 2009. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nat. Rev. Neurosci*, 10: 113–125.

Busch N.A., Dubois J., VanRullen R. 2009. The Phase of Ongoing EEG Oscillations Predicts Visual Perception. *The Journal of Neurosci.*, 29:7869-7876.

Butcher G.Q., Lee B., Cheng H.Y.M., Obrietan K. 2005. Light stimulates MSK1 activation in the suprachiasmatic nucleus via a PACAP-ERK/MAP kinase-dependent mechanism. *J. Neurosci.*, 25: 5305–5313.

Butler M.P., Kriegsfeld L.J., Silver R. 2009. Circadian regulation of endocrine functions. In: *Hormones, brain and behavior*. Pfaff D., Arnold A., Etgen A., Fahrbach S., Rubin R., eds. 2nd ed. San Diego: Academic Press. P. 473–505.

Cailotto C., Lei J., van der Vliet J., van Heijningen C., van Eden C.G., Kalsbeek A., Pévet P., Buijs R.M. 2009. Effects of nocturnal light on (clock) gene expression in peripheral organs: a role for the autonomic innervation of the liver. *PLoS ONE*, 4: e5650.

Calebiro D., Nikolaev V.O., Lohse M.J. 2010. Imaging of persistent cAMP signaling by internalized G protein-coupled receptors. *J. Mol. Endocrinol.* 45. DOI: 10.1677/JME-10-0014.

Callender C. 2001. Thermodynamic asymmetries in time. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 247-269.

Canaple L., Rambaud J., Dkhissi-Benyahya O., Rayet B., Tan N.S.,

Michalik L., Delaunay F., Wahli W., Laudet V. 2006. Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. *Mol. Endocrinol.*, 20: 1715–1727.

Cardone L., Hirayama J., Giordano F., Tamaru T., Palvimo J.J., Sassone-Corsi P. 2005. Circadian clock control by SUMOylation of BMAL1. *Science*, 309: 1390-1394.

Carling D., Mayer F.V., Sanders M.J., Gamblin S.J. 2011. AMP-activated protein kinase: nature's energy sensor. *Nat. Chem. Biol.*, 7: 512–518.

Cermakian N., Monaco L., Pando M.P., Dierich A., Sassone-Corsi P. 2001. Altered behavioral rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the Period1 gene. *EMBO J.*, 20: 3967–3974.

Cha J.-Y., Repa J.J. 2007. The Liver X Receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *The J. Biol. Chem.*, 282, 743-751.

Chappell P.E., White R.S., Mellon P.L. 2003. Circadian gene expression regulates pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretory patterns in the hypothalamic GnRH secreting GT1–7 cell line. *J. Neurosci.*, 23: 11202–11213.

Chappius S., Ripperger J.A., Schnell A., Rando G., Jud C., Wahli W., Albrecht U. 2013. Role of the circadian clock gene *Per2* in adaptation to cold temperature. *Molecular metabolism*. 2 (3): 184-193.

Chaudhury A., Chander P., Howe P. H. 2010. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) in cellular processes: Focus on hnRNP E1's multifunctional regulatory roles. *RNA*, 16 (8): 1449-1462.

Chen C.S., Shigemoto R., Merser J.N. 2004. HCN2 and HCN1 channels govern the regularity of avtonomous pacemaking and synapting resetting in *Globus Pallidus* neurons. *J. Neurosci.*, 24(44): 9921-9932.

Chen R., Schirmer A., Lee Y., Lee H., Kumar V., Yoo S.H., Takahashi J.S., Lee C. 2009. Rhythmic *PER* abundance defines a critical nodal point for negative feedback within the circadian clock mechanism. *Mol. Cell*. 36: 417-430.

Cheng H.Y., Papp J.W., Varlamova O., Dziema H., Russell B., Curfman J.P., Nakazawa T., Shimizu K., Okamura H., Impey S., Obrietan K. 2007. microRNA modulation of circadian-clock period and entrainment. *Neuron*, 54: 813–829.

Chernysheva M.P. 2005. The functional asymmetries and energetic homeostasis of brain. In: *Development of behavioral and brain asymmetries*. N.-Y.: Landies Biosciences.–2006.–P. 265-276.

Chernysheva M.P. 2007. Symmetrical and Asymmetrical time processes in living organisms. *The J. Symmetrion*. 18(2-3): 161-170.

Cheung E., Kraus W.L. 2010. Genomic analyses of hormone signaling and gene regulation. *Ann. Rev. Physiol.*, 72: 191-218.

Chinnappan D., Qu X., Xiao D., Ratnasari A., Weber H.Ch. 2008. Human gastrin-releasing peptide receptor gene regulation requires transcription factor binding at two distinct CRE sites. *AJP- Gastrointest. Liver Physiol.*, 295: G153–G162.

Cho H., Zhao X., Hatori M., Yu R.T., Barish, G.D., Lam M.T., Chong L.W., Dittacchio L., Atkins A.R., Glass C.K., Liddle C., Auwerx J., Downes M., Panda S., Evans R.M. 2012. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature*, 485(7396):123-127.

Ciccone N.A., Xu S., Lacza Ch.T., Carroll R.S., Kaiser U.B. 2010. Frequency-dependent regulation of follicle-stimulating hormone β by pulsatile gonadotropin-releasing hormone is mediated by functional antagonism of bZIP transcription factors. *Mol. Cell. Biol.*, 30 (4): 1028-1040.

Colwell C.S. 2011. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12: 553-569.

Constantin S. 2011. Physiology of the Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) Neuron: Studies from Embryonic GnRH Neurones. *J. Neuroendocrinol.*, 23 (6): 542–553.

Costa M.J., So A.Y., Kaasik K., Krueger K.C., Pillsbury M.L., Fu Y.H., Ptacek L.J., Yamamoto K.R., Feldman B.J. 2011. Circadian rhythm gene period 3 is an inhibitor of the adipocyte cell fate. *J. Biol. Chem.*, 286: 9063–9070.

Coull J.T., Cheng R.K., Meck W.H. 2011. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharm.*, 36(1): 3-25.

Coull J.T., Hwang H.J., Leyton M., Dagher A. 2012. Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *J. Neurosci.*, 32(47):16704-15.

Crumbley C., Burris T.P. 2011. Direct regulation of CLOCK expression by REV-ERB. *PLoS ONE*. 6: e17290.

Crumbley C., Wang Y., Kojetin D.J., Burris T.P. 2010. Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERB α /ROR α target gene. *J. Biol. Chem.*, 285: 35386–35392..

Damiola F., Le Minh N., Preitner N., Kornmann B., Fleury-Olela F., Schibler U. 2000. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.*, 14: 2950–61.

Dardente H. 2012. Melatonin-dependent timing of seasonal reproduction by the pars tuberalis: pivotal roles for long daylengths and thyroid hormones. *J. Neuroendocrin.*, 24: 249-266.

Dardente H., Dardente H., Cermakian N. 2007. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol. Intern.*, 24: 195-213.

DeBruyne J.P., Noton E., Lambert C.M., Maywood E.S., Weaver D.R., Reppert S.M. 2006. A clock shock: mouse CLOCK is not required for circadian oscillator junction. *Neuron*, 50: 465-477.

DeBruyne J.P., Weaver D.R., Reppert S.M. 2007. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nature Neurosci.*, 10: 543-545.

Delgado J.Y., Gómez-González J. F., Desai N.S. 2010. Pyramidal Neuron Conductance State Gates Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.*, 30(47): 15713-15725.

Desvergne B., Michalik L., Wahli W. 2005. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol. Rev.*, 86: 465-514.

Dibner C., Sage D., Unser M., Bauer C., d'Eysmond T., Naef F., Schibler U. 2009. Circadian gene expression is resilient to large fluctuations in overall transcription rates. *EMBO J.*, 28: 123-134

Dibner C., U. Schibler, U. Albrecht. 2010. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol.*, 72: 517-549.

Dickmeis T. 2009. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrin.* 200:3-19.

Dietrich M.O., Horvath T.L. 2009. Feeding signals and brain circuitry. *Eur J Neurosci*, 30: 1688-1696.

DiTacchio L., Le H.D., Vollmers C., Hatori M., Witcher M., Scombe J., Panda S. 2011. Histone lysine demethylase JARID1a activates CLOCK-BMAL1 and influences the circadian clock. *Science*, 333: 1881-1885.

Doi M., Hirayama J., Sassone-Corsi P. 2006. Circadian regulator Clock is a histone acetyltransferase. *Cell*. 125: 497-508.

Dollet A., Albrecht U., Cooper H.M., Dkhissi-Benyahya O. 2010. Cones are required for normal temporal responses to light of phase shifts and clock gene expression. *Chronobiol. Int.*, 27:768-781

Drouyer E., LeSauter J., Hernandez A.L., Silver R. 2010. Specializations of gastrin-releasing peptide cells of the mouse suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 518: 1249-1263.

Dubocovich M.L., Delagrange P., Krause D.N., Sugden D., Cardinali D.P., Olcese J. 2010. International Union of Basic and Clinical

Pharmacology. LXXV Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.*, 62:343–380.

Duez H., Staels B. 2008. The nuclear receptors Rev-erb and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Diabetes and Vascular Disease Res.*, 5: 82-88.

Duffield G.E. 2003. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *J. Neuroendocrinol.*, 15: 991–1002. .

Dunlap J.C., Loros J.J. 2006. How fungi keep time: circadian system in *Neurospora* and other fungi. *Curr Opin Microbiol.*, 9:579–87

Duong H.A., Robles M.S., Knutti D., Weitz C.J. 2011. A molecular mechanism for circadian clock negative feedback. *Science*, 332: 1436–1439.

Dvornyk V., Vinogradova O., Nevo E. 2003. Origin and evolution of circadian clock genes in prokaryotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*,100:2495–500.

Eagleman D.M. 2008. Human time perception and its illusions. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 18, 131–136.

Ebling F.J., Barrett P. 2008. The regulation of seasonal changes in food intake and body weight. *J. Neuroendocrinol.*, 20: 827-833.

Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. 2013. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol. Rev.*, 93(1):107-135.

Ecker J.L., Dumitrescu O.N., Wong K.Y., Alam N.M., Chen S.K., LeGates T., Renna J.M., Prusky G.T., Berson D.M., Hattar S. 2010. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*, 67: 49–60.

Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y., van Ooijen G., Olmedo M., Qin X., Xu Y., Pan M., Valekunja U.K., Feeney K.A, Maywood E.S., Hastings M.H., Baliga N.S., Mellow M., Millar A.J., Johnson C.H., Kyriacou Ch.P., O'Neill J.S., Reddy A.B. 2012. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature.*, 485 (7399): 459–464.

Eide E.J., Vielhaber E.L., Hinz W.A., Virshup D.M. 2002. The circadian regulatory proteins BMAL1 and cryptochromes are substrates of casein kinase I epsilon. *J. Biol. Chem.*, 277: 17248-17254.

Engbers J.D.T., Anderson D., Tadayonnejad R., Mehaffey W.H., Molineux M.L., Turner R.W. 2011. Distinct roles for IT and IH in controlling the frequency and timing of rebound spike responses. *J. Physiology (Lond.)*, 589 (Pt 22): 5391-413.

Enoki R., Kuroda S., Ono D., Hasan M.T., Ueda T., Honma S., Honma Ken-ichi. 2012. Topological specificity and hierarchical network of the circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *PNAS.*, 109: 21498–21503.

Eskin A. 1979. Identification and physiology of circadian pacemakers. Introduction. Fed. Proc., 38: 2570–2572.

Evans J.A., Leise T.L., Gastanon-Cervantes O., Davidson A.J. 2011. Intrinsic regulation of spatiotemporal organization within the suprachiasmatic nucleus. Plos One. 6: e15869.

Fahrenkrug J., Georg B., Hannibal J., Jørgensen H.L. 2012. Altered rhythm of adrenal clock genes, StAR and serum corticosterone in VIP receptor 2-deficient mice. J. Mol. Neurosci., 48: 584–596.

Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. 1997. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. Nature, 385: 165–168,

Fang D., Lazar M.A. 2012. Clocks, metabolism and epigenome. Mol. Cell, 47 (2): 158–167.

Farooqi I.S., Bullmore E., Keogh J., Gillard J., O'Rahilly S., Fletcher P.C. 2007. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. Science, 317: 1355.

Feldman D.E. 2012. The spike timing dependence of plasticity. Neuron, 75(4): 556–571.

Flagg T. P., Enkvetchakul D., Koster J.C., Nichols C.G. 2010. Muscle KATP channels: recent insights to energy sensing and myoprotection. Physiol Rev., 90 (3): 799–829.

Foffani G., Morales-Botello M.L., Aguilar J. 2009. Spike Timing, Spike Count, and Temporal Information for the Discrimination of Tactile Stimuli in the Rat Ventrobasal Complex. J. Neurosci., 29 (18): 5964–5973.

Fox D.L., Good D.J. 2008. Nescient helix-loop-helix 2 interacts with signal transducer and activator of transcription 3 to regulate transcription of prohormone convertase 1/3. Mol. Endocrinol., 22: 1438–1448.

Freeman M.E., Kanycska B., Lerant A. 2000. Prolactin: Structure, function and regulation of secretion. Physiol. Rev., 80 (4): 1523–1631.

Fu Li-Ying, van den Pol A.N. 2010. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. J. Neurosci., 30: 10205–10219.

Fu L., Pelicano H., Liu J., Huang P., Lee C. 2002. The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. Cell, 111: 41–50.

Fujino G., Noguchi T., Matsuzawa A., Yamauchi Sh., Saitoh M., Takeda K., Ichijo H. 2007. Thioredoxin and TRAF Family Proteins Regulate Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of ASK1 through Reciprocal Modulation of the N-Terminal Homophilic Interaction of ASK1. Mol. Cell. Biol., 27 (23): 8152–8163.

Fukuhara C., Brewer J.M., Dirden J.C., Bittman E.L., Tosini G., Harrington M.E. 2001. Neuropeptide Y rapidly reduces Period 1 and Period 2 mRNA levels in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett.*, 314: 119–122.

Fulton S., Pissios P., Manchon R.P., Stiles L., Frank L., Pothos E.N., Maratos-Flier E., Flier J.S. 2006. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*, 51: 811–822.

Gachon F., Olela F.F., Schaad O., Descombes P., Schibler U. 2006. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab.*, 4: 25–36.

Gamache P.L., Grondin S. 2010. Sensory-specific clock components and memory mechanisms: investigation with parallel timing. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1908–1914.

Gamble K.L., Kudo T., Colwell C.S., McMahon D.G. 2011. Gastrin-releasing peptide modulates fast delayed rectifier potassium current in Per1-expressing SCN neurons. *J. Biol. Rhythms.*, 26: 99–106.

Gardner R.J., Hughes S.W., Jones M.W. 2013. Differential Spike Timing and Phase Dynamics of Reticular Thalamic and Prefrontal Cortical Neuronal Populations during Sleep Spindles. *The J. Neurosci.*, 33(47): 18469–18480.

Gastrein Ph., Campanac É., Gasselín C., Cudmore H., Bialowas A., Carlier E., Fronzaroli-Molinieres L., Ankri N., Debanne D. 2011. The role of hyperpolarization-activated cationic current (I_h) in spike-time precision and intrinsic resonance in cortical neurons in vitro. *J Physiol (L)*, 589 (15): 3753–3777

Gautier T., Droit-Volet S. 2002. Attention distraction and time perception in children. *Int. J. Psychol.*, 37 (1): 27–34.

Gilles-Gonzalez M.A., Gonzalez G. 2004. Signal transduction by heme-containing PAS-domain proteins. *J. Appl. Physiol.*, 96: 774–783.

Golombek D.A., Bussi I.L., Agostino P.V. 2014. Minutes, days and years: molecular interactions among different scales of biological timing. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 369, no.1637 20120465.

Golombek D.A., Rosenstein R.E. 2010. Physiology of circadian entrainment. *Physiol. Rev.*, 90: 1063–1102.

Gooley J.J., Schomer A., Saper C.B. 2006. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat. Neurosci.*, 9: 398–407.

Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C., Kronauer R.E., Czeisler C.A., Lockley S.W. 2010. Spectral responses of the human circadian system

depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci. Transl. Med.*, 2:31ra33.

Gottsch M.L., Popa S.M., Lawhorn J.K., Qiu J., Tonsfeldt K.J., Bosch M.A., Kelly M.J., Rønnekleiv O.K., Sanz E., McKnight G.S., Clifton D.K., Palmiter R.D., Steiner R.A. 2011. Molecular properties of kiss1 neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *Endocrinol.*, 152: 4298-4309.

Granshaw T, Tsukamoto M, Brody S. 2003. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: farnesol or geraniol allow expression of rhythmicity in the otherwise arrhythmic strains *frq10*, *wc-1*, and *wc-2*. *J Biol Rhythms.*,18:287–296.

Gräs S., Georg B., Jørgensen H.L., Fahrenkrug J. 2012. Expression of the clock genes *Per1* and *Bmal1* during follicle development in the rat ovary. Effects of gonadotropin stimulation and hypophysectomy. *Cell and Tissue Res.*, 350: 539-548.

Green C.B., Takahashi J.S., Bass J. 2008. The Meter of Metabolism. *Cell*, 134 (5):728-742.

Grimaldi B, Nakahata Y, Sahar S, Kaluzova M, Gauthier D, Pham K, Patel N, Hirayama J, Sassone-Corsi P. 2007. Chromatin remodeling and circadian control: master regulator CLOCK is an enzyme. *Cold Spring Harbor Symp Quantitative Biol* 72: 105–112.

Guilding C., Piggins H.D. 2007. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur. J. Neurosci.*, 25: 3195-3216.

Guillaumond F.F., Teboul M.M. 2008. Heme as a ligand of REV-ErB alpha and beta nuclear receptors. *Med Sci. (Paris)*. 24: 572-574.

Gumz M., Richards J., Cheng K.-Y., All S., Jeffers L. 2012. Coordinate action of the circadian clock protein *Per1* and the mineralocorticoid hormone aldosterone. *The FASEB J.*, 26: 1b82.

Gur R.C., Mozley L.H., Mozley P.D. 2002. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science*. 267:528-531.

Haisenthal D.J., Workman L.J., Burger L.L., Aylor K.W., Dalkin A.C., Marshall J.C. 2001. Gonadotropin subunit transcriptional responses to calcium signals in the rat: evidence for regulation by pulse frequency. *Biol. Reprod.*, 65: 1789-1793.

Hagenauer M.H., Lee T.M. 2011. Time for testosterone: the suprachiasmatic nucleus gets sexy. *Endocrinol.*, 152: 1727-1730.

Hagura N., Kanail R., Orgs G., Haggard P. 2012. Ready steady slow: action preparation slows the subjective passage of time *Proc. R. Soc. B* , 279 (1746): 4399-4406.

Hammes S.R., Levin E.R. 2007. Extranuclear Steroid Receptors: Nature and Actions. *Endocrine Reviews*, 28 (7): 726-741

Hara Y., Onishi Y., Oishi K., Miyazaki K., Fukamizu A., Ishida N. 2009. Molecular characterization of Mybbp1a as a co-repressor on the Period 2 promoter. *Nucleic Acids Res.*, 37: 1115-1126.

Hardeland R., Cardinali D.P., Srinivasan V., Spence D.W., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. 2011. Melatonin- a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol.*, 93: 350-384.

Hardie DG. 2008. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *Int J Obes (Lond)*. 32 Suppl 4:S7-12.

Harrington D.L., Castillo G.N., Fong C.H., Reed J.D. 2011. Neural underpinnings of distortions in the experience of time across senses. *Front. Integr. Neurosci.*, 5: 32-39.

Hattar S., Liao H.-W., Takao M., Berson D.M, Yau K.-W. 2003. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, intrinsic photosensitivity. *Science*, 295 (5557): 1065-1069.

Haywood S.A., Sinonian S.X., van der Beck E.M. 1999. Fluctuating estrogen and progesterone receptor expression in brain stem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. *Endocrin.*, 140 (7): 3255-3263.

Heldring N., Pike A., Andersson S., Matthews J., Cheng G., Hartman J., Tujague M., Ström A., Treuter E., Warner M., Gustafsson J.A. 2007. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.*, 87(3):905-31.

Hickok J.R., Tischkau S.A. 2010. In vivo circadian rhythms in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Neuroendocrinol.*, 91:110-120.

Hicks R.E., Miller G.W., Kinsbourne M. 1976. Prospective and retrospective judgments of time as a function of amount of information proceed. *Am. J. Psychol.*, 89: 719-730.

Hill M.N., Tasker J.G. 2012. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neurosci.*, 204: 5-16.

Hirayama J, Cardone L, Doi M, Sassone-Corsi P. 2005. Common pathways in circadian and cell cycle clocks: light-dependent activation of Fos/AP-1 in zebrafish controls CRY-1a and WEE-1. *PNAS.*, 102: 10194-10199.

Hirayama J., Sahar S., Grimaldi B., Tamaru T., Takamatsu K., Nakahata Y., Sassone-Corsi P. 2007. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*, 450: 1086-1090.

Hirota T., Lee J.W., John P.C.St., Sawa M., Iwaisako K., Noguchi T., Pongsawakul P.Y., Sonntag T., Welsh D.K., Brenner D.A., Doyle F.J.,

Schultz P.G., Kay S.A. 2012. Identification of Small Molecule Activators of Cryptochrome. *Science*, 337: 1094–1097.

Hirota T., Okano T., Kokame K., Shirovani-Ikejima H., Miyata T., Fukada Y. 2002. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 277: 44244–44251.

Hogenesch J.B., Ueda H.R. 2011. Understanding systems-level properties: timely stories from the study of clocks. *Nature Reviews Genetics*, 12:407–416

Holick M.F. 2007. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.*, 357(3): 266–281.

Honma S, Ono D, Suzuki Y, Inagaki N, Yoshikawa T, Nakamura W, Honma K. 2012. Suprachiasmatic nucleus: Cellular clocks and networks. *Prog Brain Res.*, 199:129–41.

Houtkooper R.H., Canto C., Wanders R.J., Auwerx J. 2010. The secret life of NAD⁺: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocr. Rev.* 31, 194–223

Huetz Ch., Philibert B., Edeline J.-M. 2009. A spike-timing code for discrimination conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs. *The J. Neurosci.*, 29 (2): 334–350.

Hummasti S., Tontonoz P. 2008. Adopting new orphans into the family of metabolic regulators. *Mol. Endocrinol.*, 22(8): 1743–1753.

Janssen-Heininger Y.M., Mossman B.T., Heintz N.H., Forman H.J., Kalyanaraman B., Finkel T, Stamler J.S., Rhee S.G., van der Vliet A. 2008. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radic Biol Med.*, 45(1):1–17.

Jeyaraj D., Scheer F.A., Ripperger J.A., Haldar S.M., Eapen S.J., Eapen B.L., Cui Y., Mahabeleshwar G.H., Lee H.G., Smith M.A., Casadesus G., Mintz E.M., Sun H., Wang Y., Ramsey K.M., Bass J., Shea S.A., Albrecht U., Jain M.K. 2012. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab.* 15(3):311–23.

Jetten A.M., Kang H.S., Takeda Y. 2013. Retinoic acid-related orphan receptors α and γ : key regulators of lipid/glucose metabolism, inflammation, and insulin sensitivity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 4: 1–7.

Jia-Da L., Burton K.J., Zhang C., Hu S.-B., Zhou Q.-Y. 2009. Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 296: R824–R830.

Johnston J.D., Tournier B.B., Andersson H., Masson-Pévet M., Lincoln G.A., Hazlerigg D.G. 2006. Multiple effects of melatonin on rhythmic

clock gene expression in the mammalian pars tuberalis. *Endocrinol.*, 147: 959-965.

Jönsson T.J., Lowther W.T. 2007. The Peroxiredoxin repair proteins. *Sub-cellular Biochem.*, 44: 115–141.

Ikegami K., Yoshimura T. 2012. Circadian clocks and the measurement of day length in seasonal reproduction. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 349: 76-81.

Imai S. 2010. “Clocks” in the NAD World: NAD as a metabolic oscillator for the regulation of metabolism and aging. *Biochim Biophys Acta.*, 1804 (8):1584-90

Isojima Y., Nakajima M., Ukai H., Fujishima H., Yamada R.G., Masumoto K.H., Kiuchi R., Ishida M., Ukai-Tadenuma M., Minami Y., Kito R., Nakao K., Kishimoto W., Yoo S.H., Shimomura K., Takao T., Takano A., Kojima T., Nagai K., Sakaki Y., Takahashi J.S., Ueda H.R. 2009. CKI epsilon/delta-dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. *PNAS.*, 106: 15744-15749.

Kaasik K., Lee C.C. 2004. Reciprocal regulation of haem biosynthesis and the circadian clock in mammals. *Nature*, 430: 467–471.

Kalsbeek A., van der Spek R., Lei J., Endert E., Buijs R.M., Fliers E. 2012. Circadian rhythms in the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 349: 20-29.

Kanai R., Lloyd H., Bueti D., Walsh V. 2011. Modality-independent role of the primary auditory cortex in time estimation. *Exp. Brain Res.*, 209: 465–471.

Karatsoreos I.N., Butler M.P., Lesauter J., Silver R. 2011. Androgens modulate structure and function of the suprachiasmatic nucleus brain clock. *Endocrinol.*, 152: 1970-1978.

Khan S.K., Xu H., Ukai-Tadenuma M., Burton B., Wang Y., Ueda H.R., Liu A.C. 2012. Identification of a novel cryptochrome differentiating domain required for feedback repression in circadian clock function. *J. Biol. Chem.*, 287: 25917-25926.

Khapre R.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. 2010. Circadian regulation of cell cycle: molecular connections between aging and the circadian clock. *Ann. Med.*, 42: 404-415.

Keene J.D. 2010. Minireview: global regulation and dynamics of ribonucleic acid. *Endocrinol.* 151: 1391-1397.

Kennedy J.K., Kiriakis A., Sleep H. 2001. Synthesis of thyroglobulin and T3 in testis. *Endocrinol.*, 142 (6): 2167-2173.

Kim H.Y., Ainsley J.A., Reijmers L.G., Jackson F.R. 2013. Translational profilig of clock cells reveals circadianly synchronized protein synthesis. *PLoS Biol.*, 11(11): e1001703.

Kim T.D., Kim J.S., Kim J.H., Myung J., Chae H.D., Woo K.C., Jang S.K., Koh D.S., Kim K.T. 2005. Rhythmic serotonin N-acetyltransferase mRNA degradation is essential for the maintenance of its circadian oscillation. *Mol. Cell. Biol.* 25:3232–3246

Kim T.D., Woo K.C., Cho S., Ha D. C., Jang S. K., Kim K. T. 2007. Rhythmic control of AANAT translation by hnRNP Q in circadian melatonin production. *Genes Dev.*, 21: 797-810.

Kino T., Chrousos G.P. 2010. Circadian CLOCK-mediated Regulation of Target-tissue Sensitivity to Glucocorticoids: Implications for Cardiometabolic Diseases. *Endocrine development* 2010;20:116-126.

Kitanishi K., Igarashi J., Hayasaka K., Hikage N., Saiful I., Yamauchi S., Uchida T., Ishimori K., Shimizu T. 2008. Heme-binding characteristics of the isolated PAS-A domain of mouse Per2, a transcriptional regulatory factor associated with circadian rhythms. *Biochemistry*, 47(23): 6157-6168.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656–660.

Kojima Sh., Shingle D. L., Green C.B. 2011. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J. Cell Sci.*, 124: 311-320.

Kohsaka A., Laposky A.D., Ramsey K.M., Estrada C., Joshu C., Kobayashi Y., Turek F.W., Bass J. 2007. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.*, 6: 414–421.

Koike N., Yoo S.-H., Huang H.-Ch., Kumar V., Lee Ch., Kim T.-K., Takahashi J.S. 2012. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*, 338: 349-354.

Kola B., Hubina E., Tucci S.A., Kirkham T.C., Garcia E.A., Mitchell S.E., Williams L.M., Hawley S.A., Hardie D.G., Grossman A.B., Korbonits M. 2005. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 280: 25196–25201.

Kolaj M, Zhang Li, Rønnekleiv O.K., Renaud L.P. 2012. Midline thalamic paraventricular nucleus neurons display diurnal variation in resting membrane potentials, conductances, firing patterns in vitro. *J. Physiol.*, 107(7):1835-1844

Kondratov R.V., Gorbacheva V.Y., Antoch M.P. 2007. The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 78:173–216.

Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I., Pawlik M., Sliwowski Z., Czesnikiewicz-Guzik M., Kwiecien S., Brzozowski T., Bubenik G.A., Pawlik W.W. 2007. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol.*, 58:381–405.

Kornmann B., Schaad O., Bujard H., Takahashi J.S., Schibler U. 2007. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol.*, 5: e34.

Kostoglou-Athanassiou I., Treacher D.F., Wheeler M.J., Forsling M.L. 2001. Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clin. Endocrinol.*, 48(1): 31 - 37

Kowalska E., Moriggi E., Bauer Ch., Dibner Ch., Brown St.A. 2010. The circadian clock starts ticking at a developmentally early stage. *J. Biol. Rhythms.* 25: 442-449.

Kraus B.J., Robinson R.J., White J.A., Eichenbaum H., Hasselmo M.E. 2013. Hippocampal "time cells": time versus path integration. *Neuron*, 78(6):1090-101.

Kretschmannova K., Kucka M., Gonzalez-Iglesias A.E., Stojilkovic St.S. 2012. The expression and role of hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels in endocrine anterior pituitary cells. *Mol. Endocrin.*, 26(1):153-164.

Krug S., Brewer J.M., Bois A.S., Bittman E.L. 2011. Effects of the *Duper* mutation on circadian responses to light. *J. Biol. Rhythms*, 26: 293-304.

Kudo T., Loh D.H., Kuljis D., Constance C., Colwell C.S. 2011. Fast Delayed Rectifier Potassium Current: Critical for Input and Output of the Circadian System. *The Journal of Neuroscience*, 31(8): 2746-2755.

Kvetnoy I.M. 1999. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochemical J.*, 31 (1): 1-12.

Lalli E., Sassone-Corsi P. 1994. Signal transduction and gene regulation: the nuclear response to cAMP. *The J. Biol. Chem.*, 269: 17359-17362.

Lambert J.J., Cooper M.A., Simmons R.D., Weir C.J., Belelli D. 2009. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrin.*, 34: S48-58.

Lamia K.A., Sachdeva U.M., DiTacchio L., Williams E.C., Alvarez J.G., Egan D.F., Vasquez D.S., Juguilon H. 2009. AMPK Regulates the Circadian Clock by Cryptochrome Phosphorylation and Degradation. *Science*, 326 (5951): 437-440.

Lamont E.W., Diaz L.R., Barry-Shaw J., Stewart J., Amir S. 2005. Daily restricted feeding rescues a rhythm of period2 expression in the arrhythmic suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 132, 245-248.

Landry G.J., Yamakawa G.R., Mistilberger R.E. 2007. Robust food anticipatory circadian rhythms in rats with complete ablation of the thalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.*, 1141: 108-118.

Langmesser S., Tallone T., Bordon A., Rusconi S., Albrecht U. 2008. Interaction of circadian clock proteins PER2 and CRY with BMAL1 and CLOCK. *BMC Mol. Biol.*, 9: 41

Laposky A.D., Bass J., Kohsaka A., Turek F.W. 2007. Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.*, 582: 142–151.

Larsson H.P. 2010. How is the heart rate regulated in the sinoatrial node and another piece to the puzzle. *JGP*. 136 (3): 237-241.

Lasorsa F. M., Pinton P., Palmieri L., Scarcia P., Rottensteiner H., Rizzuto R., Palmieri F. 2008. Peroxisomes as novel players in cell calcium homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 283 (22) : 15300-15308.

Laurenta G., de Boera V.C. J., Finleya L.W. S., Sweeneya M., Lua H., Schugb T.T., Cenc Y., Jeonga S.M., Lib X., Sauvec A.A., Haigisa M.C. 2013. SIRT4 represses peroxisome proliferator-activated receptor α activity to suppress hepatic fat oxidation. *Mol. Cell. Biol.*, 33 (22): 4552-4561

Lee B., Li A., Hansen K.F., Cao R., Yoon J.H., Obrietan K. 2010. CREB influences timing and intrainment of the SCN circadian clock. *J. Biol. Rhythms*, 25: 410-420

Lee H., Chen R., Lee Y., Yoo S., Lee C. 2009. Essential roles of CKI δ and CKI ϵ in the mammalian circadian clock. *PNAS*, 106: 21359–21364.

Lee J.E., Zamdborg L., Southey B.R., Atkins N., Mitchel, J.W., Lee M.X, Gillette M.U., Kelleher N.L., Sweedler J.V. 2013. Quantitative peptidomics for discovery of circadian-related peptides from the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Proteome Res.*, 12: 585-593.

Lee K.-H., Woo K.-C., Kim D.-Y., Kim T.-D., Shin J., Park S.M., Jang S.K., Kim K.-T. 2012. Rhythmic interaction between *Period1* mRNA and hnRNP Q leads to circadian time-dependent translation. *Mol. Cell. Biol.*, 32 (3): 717-728.

Le Martelot G., Claudel T., Gatfield D., Schaad O., Kornmann B., Sasso G.L., Moschetta A., Schibler U. 2009. Rev-erb α participates in circadian CREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol.*, 7: e1000181.

León J., Acuña-Castroviejo D., Escames G., Tan D.-X., Reiter R.J. 2005. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J. Pineal Res.*, 38: 1–9.

Li J.D., Burton K.J., Zhang C., Hu S.B., Zhou Q.Y. 2009. Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 296: R824-830.

Li X. 2013. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim. Biophys.*, 45: 51-60.

Liao Z, Lockhead D., Larson E.D., Proenza C. 2010. Phosphorylation and modulation of hyperpolarization-activated HCN4 channels by protein kinase A in the mouse sinoatrial node. *JGP*, 136 (3): 247-258.

Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J.D. 2007. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 447: 477–481.

Liu J., Dobrzynsk H., Yanni J., Boyett M.R., Lei M. 2006. Organisation of the mouse sinoatrial node: structure and expression of HCN channels. *Cardiovasc. Res.*, 73:729–738.

Liu M.M., Albanese C., Anderson C.M., 2002. Opposing action of estrogen receptors alpha and beta on cyclin D1 gene expression. *J Biol Chem.*, 277: 24353–24360.

Llorente-Folch I, Rueda C.B., Amigo I., del Arco A. Saheki T., Pardo B., Satru' stegui J. 2013. Calcium-Regulation of mitochondrial respiration maintains ATP homeostasis and requires ARALAR/AGC1-Malate Aspartate shuttle in intact cortical neurons. *J. Neurosci.*, 33 (35): 13957-1371.

Lockley S.W., Gooley J.J. 2006. Circadian photoreception: spotlight on the brain. *Curr. Biol.*, 16:R795–797.

Loh D.H., Dragich J.M., Kudo T., Schroeder A.M., Nakamura T.J., Waschek J.A, Block G.D., Colwell C.S. 2011. Effects of vasoactive intestinal peptide genotype on circadian gene expression in the suprachiasmatic nucleus and peripheral organs. *J. Biol. Rhythms.* 26: 200-209.

López A., García J.A., Escames G., Venegas C., Ortiz F., López L.C., AcuñaCastroviejo D. 2009. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *J Pineal Res.*, 46:188–198.

Lu D., Willard D., Patel I.R., Kadwell S., Overton L., Kost T., Luther M., Chen W., Woychik R.P., Wilkison W.O. 1994. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature*, 371: 799–802.

Luchetti F., Canonico B., Betti M., Arcangeletti M., Pilolli F., Piroddi M., Canesi L., Papa S., Galli F. 2010. Melatonin signaling and cell protection function. *The FASEB J.*, 24 (10): 3603-3624.

Macar F. 1998. Neural basis of interval timers: a theoretical and conceptual analysis. *Current Psychol. and Cognition*, 17: 847-865.

MacDonald CJ, Carrow S, Place R, Eichenbaum H. 2013. Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats. *J Neurosci.*, 33(36):14607-16.

MacDonald C.J., Lepage K.Q., Eden U.T., Eichenbaum H. 2011. Hippocampal “Time Cells” bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, 71(4): 737-749.

Mangoni M.F., Nargeot J. 2008. Genesis and Regulation of the Heart Automaticity. *Physiol. Rev.* 88:919-982.

Markov A.G., Fomina Y.A., Fromm M., Amasheh S. 2012. Altered expression of tight junction proteins in mammary epithelium after discontinued suckling in mice. *Pflügers Arch.*, 463 (2): 391-398.

Masri S., Patel V.R., Eckel-Mahan K.L., Peleg S., Forne I., Ladurner A.G., Baldi P., Imhof A., Sassone-Corsi P. 2013. Circadian acetylation reveals regulation of mitochondrial metabolic pathways. *PNAS*, 110: 3339-3344.

Masri S., Zocchi L., Katada S., Mora E., Sassone-Corsi P. 2012. The circadian clock transcriptional complex: metabolic feedback intersects with epigenetic control. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1264: 103–109.

Masumoto K.H., Ukai-Tadenuma M., Kasukawa T., Nagano M., Uno K.D., Tsujino K., Horikawa K., Shigeyoshi Y., Ueda H.R. 2010. Acute induction of *Eya3* by late-night light stimulation triggers TSH β expression in photoperiodism. *Curr. Biol.*, 20: 2199–2206.

Mathes A., Engel L., Holthues H., Wolloscheck T., Spessert R. 2007. Daily profile in melanopsin transcripts depends on seasonal lighting conditions in the rat retina. *J. Neuroendocrinol.*, 19: 952–957

Matthews W.J., Meck W.H. 2011. Stimulus Repetition and the Perception of Time: The Effects of Prior Exposure on Temporal Discrimination, Judgment, and Production. *PLoS One*. 6 (5): e19815.

Mattson M.P. 2008. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1144: 97–112.

Mauvoisin D., Wang J., Jouffe C., Martin E., Atger F., Waridel P., Quadroni M., Gachon F., Naef F. 2014. Circadian clock-dependent and -independent rhythmic proteomes implement distinct diurnal functions in mouse liver. *PNAS*, 111(1): 167-72.

Maywood E.S., Chesham J.E., O'Brien J.A., Hastings M.H. 2011. A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits. *PNAS*, 108: 14306–14311.

Mazzocchi G., Francavilla M., Paziienza V., Benegiamo G., Piepoli A., Vinerra M., Giuliani F., Yamamoto T., Takumi T. 2012. Differential patterns in the periodicity and dynamics of clock gene expression in mouse liver and stomach. *Chronobiol. Int.*, 29: 1300-1311

Mazzocchi G., Muscarella L.A., Fazio V.M., Piepoli A., Paziienza V., Dagostino M.P., Giuliani F., Polyakova V.O., Kvetnoy I. 2011. Antiphase signalling in the neuroendocrine-immune system in healthy humans. *Biomed. Pharmacother.*, 65 (4): 275-279.

McCarthy J.J., Andrews J.L., McDearmon E.L., Campbell K.S., Barber B.K., Miller B.H., Walker J.R., Hogenesch J.B., Takahashi J.S., Esser K.A. 2007. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol. Genomics*, 31: 86–95.

McCracken J.A., Custer E.E., Lamsa J.M. 1999. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol. Rev.*, 79 (2): 263-324.

McIntosh B.E., Hogenesch J.B., Bradfield C.A. 2010. Mammalian Per-Arnt-Sim proteins in environmental adaptation. *Physiol. Rev.* 72: 625-645.

Means A.R. 2008. Commentary: the year in basic science: calmodulin kinase cascades. *Mol. Endocrinol.* 22: 2759-2765.

Meijer J.H., Michel S., vanderLees, H.T., Rohling J.H.T. 2010. Daily and seasonal adaptation of the circadian clock requires plasticity of the SCN neuronal network. *EJN*, 32: 2143-2151.

Mendoza J., Graff C., Dardente H., Pevet P., Challet E. 2005. Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *J. Neurosci.* 25, 1514–1522.

Merchant H., Harrington D.L., Meck W.H. 2013. Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci.*, 36:313-36.

Mieda M., Williams S.C., Richardson J.A., Tanaka K., Yanagisawa M. 2006. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 12150–12155.

Miller B.C. McDearmon E.L., Panda S., Hayes K.R., Zhang J., Andrews J.L., Antoch M.P., Walker J.R., Esser K.A., Hogenesch J.B., Takahashi J.S. 2007. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 3342–3347.

Miyamoto H., Nakamaru-Ogiso E., Hamada K., Hensch T.K., 2012. Serotonergic integration of circadian clock and ultradian sleep–wake cycles. *J. Neurosci.* 32: 14794-1480.

Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammalian. *Ann. Rev. Neurosci.* 35: 445-462.

Møller P., Madland D.G., Sterk A.G. 2001. Nuclear fission modes a fragment mass asymmetries in a five-dimensional deformation space. *Nature*. 409 (6822): 785-790.

Morf J., Schibler U. 2013. Body temperature cycles: gatekeepers of circadian clocks. *Cell Cycle*, 12(4): 539-540.

Mori S., Bernardi R., Laurent A., Resnati M., Crippa A., Gabrieli A., Keough R, Gonda T.J., Blasi F. 2012. Myb-binding protein 1A

(MYBBP1A) is essential for early embryonic development, controls cell cycle and mitosis, and acts as a tumor suppressor. PLoS One, 7: e39723.

Mori T., Johnson C.H. 2001. Independence of circadian timing from cell division in cyanobacteria. J Bacteriol. 183, 2439–2444.

Morin L.P. 2013. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. J. Exp. neurol., 243: 4-20.

Mracek P., Santoriello C., Idda M.L., Pagano C., Ben-Moshe Z., Gothilf Y., Vallone D., Foulkes N.S. 2012. Regulation of *per* and *cry* genes reveals a central role for the D-box enhancer in light-dependent gene expression. PLoS One, 7:e51278.

Mrosovsky N. 1999. Masking: history, definitions and measurement. Chronobiol. Int., 16: 415-429.

Muller E.E., Locatelli V., Cocchi D. 1999. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. Physiol. Rev., 79 (2): 512-607.

Mure L.S., Cornut P.L., Rieux C., Drouyer E., Denis P., Gronfier C., Cooper H.M. 2009. Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. PLoS One. 4:e5991.

Murphy E. 2011. Estrogen signaling and cardiovascular disease. Circulation Research.109: 687-696.

Mutoh R., Nishimura A., Yasui S., Onai K., Ishiura M. 2013. The ATP-mediated regulation of KaiB-KaiC interaction in the cyanobacterial circadian clock. PLoS ONE 8 (11): e80200.

Nader N., Chrousos G.P., Kino T. 2009. Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications. The Exp. Biol., 212: 56–63.

Nakahata Y., Kaluzova M., Grimaldi B., Sahar S., Hirayama J., Chen D., Guarente L.P., Sassone-Corsi P. 2008. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell, 134: 329–340.

Nakahata Y., Yoshida M., Takano A., Soma H., Yamamoto T., Yasuda A., Nakatsu T., Takumi T. 2008. A direct repeat of E-box-like elements is required for cell-autonomous circadian rhythm of clock genes. BMC Mol. Biol., 9: 1-11. *Nakagawa T., Guarente L. 2011.* Sirtuins at a glance, J Cell Sci,124: 833-838.

Naya D.E., Spangenberg L., Naya H., Bozinovic F. 2013. Thermal conductance and basal metabolic rate are part of a coordinated system for heat transfer regulation. Proc. R. Soc., B 22., 280 (1767): 20131629.

Neitz A., Mergia E., Imbrosci B., Petrasch-Parwez E., Eysel U.T., Koesling D., Mittmann T. 2013. Postsynaptic NO/cGMP increases NMDA

receptor currents via hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels in the hippocampus. *Cereb. Cortex.*, February: doi: 10.1093/cercor/bht048.

Nikolaeva E., Leutin V.P. 2011. Functional brain asymmetry: myth and reality. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing., 343p

Niitepõld K., Hanski I. 2007. A long life in the fast lane: positive association between peak metabolic rate and lifespan in a butterfly. *Physiol Rev* 87(4): 1175-1213

Noguchi T., Wang C.W., Pan H., Welsh D.K. 2012. Fibroblast circadian rhythms of PER2 expression depend on membrane potential and intracellular calcium. *Chronobiol. Int.*, 29: 653-664.

Nogueiras R., Habegger K.M., Chaudhary M., Finan B., Banks A.S., Dietrich M.O., Sinclair D.A., Pfluger P.T., Tschöp M.H. 2012. Sirtuin 1 and Sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol. Rev.*, 92: 1479-1514.

Nomura K., Takeuchi Y., Fukunaga K. 2006. MAP kinase additively activates the mouse Per1 gene promoter with CaM kinase II. *Brain Res.*, 1118: 25-33.

Nováková M., Polidarová L., Sládek M., Šumová A. 2011. Restricted feeding regime affects clock gene expression profiles in the suprachiasmatic nucleus of rats exposed to constant light. *Neuroscience.*, 197 (1): 65-71.

O'Neill J.S., Reddy A.B. 2012. The essential role of cAMP/Ca²⁺ signalling in mammalian circadian timekeeping. *Biochem. Soc. Trans.*, 40: 44-50.

O'Neill J.S., van Ooijen G., Dixon L.E., Troein C., Corellou F., Bouget F.Y., Reddy A.B., Millar A.J. 2011. Circadian rhythms persist without transcription in a eukaryote. *Nature*, 469 (7331): 554-558.

Orozco-Solis R., Sassone-Corsi P. 2014. Epigenetic control and the circadian clock: Linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience*, pii: S0306-4522(14)00064-5.

Ota T., Fustin J.-M., Yamada H., Doi M., Okamura H. 2012. Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol. Cell. Endocrin.*, 349: 30-37.

Padmanabhan K., Robles M.S., Westerling T., Weitz C.J. 2012. Feedback regulation of transcriptional termination by the mammalian circadian clock PERIOD complex. *Science*, 337: 599-602.

Parker K.L., Lamichhane D., Caetano M.S., Narayanan N.S. 2013. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. *Front. Integr. Neurosci.*, 7: 75 - 87.

Peek C.B., Affinati A.H., Ramsey K.M., Kuo H.Y., Yu W., Sena L.A.,

Ilkayeva O., Marcheva B., Kobayashi Y., Omura C., Levine D.C., Bacsik D.J., Gius D., Newgard C.B., Goetzman E., Chandel N.S., Denu J.M., Mrksich M., Bass J. 2013. Circadian Clock NAD⁺ Cycle Drives Mitochondrial Oxidative Metabolism in Mice *Science*, 342 (6158): DOI: 10.1126/science.1243417 .

Pet D.J., Turley S.D., Ma W., Janowski B.A., Lobaccaro J.M., Hammer R.E., Mangelsdorf D.J. 1998. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell*, 93: 693–704.

Pennartz C.M.A., de Jeu M.T.G., Bos N.P.A., Schaap J., Geurtsen A.M.S. 2002. Diurnal modulation of pacemaker potentials and calcium current in the mammalian circadian clock. *Nature*, 416: 286-290.

Pévet P. 2013. Effects of melatonin and melatonin agonists on circadian rhythms. In: *Encyclopedia of Sleep*, pp.442-445.

Pezuk P., Mohawk J.A., Yoshikawa T., Sellix M.T., Menaker M. 2010. Circadian organization is governed by extra-SCN pacemakers. *J. Biol. Rhythms*, 25:432–441

Phan T.X., Chan G.C., Sindreu C.B., Eckel-Mahan K.L., Storm D.R. 2011. The diurnal oscillation of MAP (mitogen-activated protein) kinase and adenylyl cyclase activities in the hippocampus depends on the suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.*, 31:10640-10647.

Phong C., Markson J.S., Wilhoite C.M., Rust M.J. 2013. Robust and tunable circadian rhythms from differentially sensitive catalytic domains. *PNAS*, 110 (3):1124-1129.

Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C., Millar R.P., Tena-Sempere M. 2012. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.*, 92: 1235-1316.

Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL. 2004. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science*, 304: 110–115.

Pittendrich C.S., Reppert S.M. 1998. A clockwork explosion! *Neuron*, 21 (1): 1-4.

Poirel V.J., Masson-Pévet M., Pevét P., Gauer F. 2002. MT1 melatonin receptor mRNA expression exhibits a circadian variation in the rat suprachiasmatic nuclei. *Brain Res.*, 946:64–71.

Poliandri A.H.B., Gamsby J.J., Christian M., Spinella M.J., Loros J.J., Dunlap J.C., Parker M.G. 2011. Modulation of clock gene expression by the transcriptional co-regulator Receptor Interacting Protein 140 (RIP140). *J. Biol. Rhythms*, 26: 187–199.

Polidarová L., Sládek M., Soták M., Pácha J., Sumová A. 2011.

Hepatic, duodenal, and colonic circadian clocks differ in their persistence under conditions of constant light and in their entrainment by restricted feeding. *Chronobiol Int.*, 28(3): 204-15.

Polidarová L., Sládek M., Nováková M., Parkanová D., Sumová A. 2013. Increased sensitivity of the circadian system to temporal changes in the feeding regime of spontaneously hypertensive rats - a potential role for *Bmal2* in the liver. *PLoS One*, 8 (9): e75690.

Prendergast B.J. 2010. MT1 melatonin receptors mediate somatic, behavioral, and reproductive neuroendocrine responses to photoperiod and melatonin in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Endocrinol.*, 151: 714-721.

Prendergast B.J., Pyter L.M., Kampf-Lassin A., Patel P.N., Stevenson T.J. 2013. Rapid induction of hypothalamic iodothyronine deiodinase expression by photoperiod and melatonin in juvenile siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Endocrinol.*, 154: 831-841.

Raghuram S., Stayrook K.R., Huang P., Rogers P.M., Nosie A.K., McClure D.B., Burris L.L., Khorasanizadeh S., Burris T.P., Rastinejad F. 2007. Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors REV-ERB α and REV-ERB β . *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 14: 1207-1213.

Ramsey K.M., Marcheva B., Kohsaka A., Bass J. 2007. The clockwork of metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, 27: 219-240.

Ramsey K.M., Yoshino J., Brace C.S., Abrassart D., Kobayashi Y., Marcheva B., Hong H.-K., Chong J.L., Buhr E.D., Lee Ch., Takahashi J.S., Imai Sh.-ichiro, Bass J. 2009. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, 324: 651-654.

Rayasam G.V. 2009. Glycogen synthase kinase-3: more than a namesake. *Br. J. Pharmacol.*, 156: 885-898.

Reddy A.B., Karp N.A., Maywood E.S., Sage E.A., Deery M., O'Neill J.S., Wong G.K., Chesham J., Odell M., Lilley K.S., Kyriacou C.P., Hastings M.H. 2006. Circadian orchestration of the hepatic proteome. *Curr. Biol.*, 16: 1107-1115.

Reddy A.B., Maywood E.S., Karp N.A., King V.M., Inoue Y., Gonzale, F.J., Lilley K.S., Kyriacou C.P., Hastings M.H. 2007. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*, 45: 1478-1488.

Reilly D.F., Westgate E.J., FitzGerald G.A. 2007. Peripheral circadian clocks in the vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27: 1694-1705. *Genes Dev.* Feb 1, 2008; 22(3): 331-345.

Reinke H., Saini C., Fleury-Olela F., Dibner C., Benjamin I.J., Schibler U. 2008.

Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes Dev.*, 22(3): 331–345.

Reiter R.J., Tan D.X., Fuentes-Broto L. 2010. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.*, 181: 127–151.

Resuehr H.E., Resuehr D., Olcese J. 2009. Induction of mPer1 expression by GnRH in pituitary gonadotrope cells involves EGR-1. *Mol. Cell Endocrinol.*, 311: 120-125.

Restivo L., Vetere G., Bontempi B., Ammassari-Teule M. 2009. The formation of recent and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. *The J. Neurosci.*, 29 (25): 8206-8214.

Rey G., Reddy A.B. 2013. Protein acetylation links the circadian clock to mitochondrial function. *PNAS*, 110 (9): 3210–3211.

Rhee S.G., Woo H.A. 2011. Multiple functions of peroxiredoxins: peroxidases, sensors and regulators of the intracellular messenger H₂O₂, and protein chaperones. *Antioxid. Redox Signal.*, 15:781–794.

Richards J., All S., Skopis G., Cheng K.-Y., Compton B., Srialluri N., Stow L., Jeffers L.A., Gumz M.L. 2013. Opposing actions of Per1 and Cry2 in the regulation of Per1 target gene expression in the liver and kidney. *AJP - Regul. Integr Comp Physiol.*, 305: R735-R747.

Riek A., Körtner G., Geiser F. 2010. Thermobiology, energetics and activity patterns of the Eastern tube-nosed bat (*Nyctimene robinsoni*) in the Australian tropics: effect of temperature and lunar cycle. *J. Exp. Biol.*, 213: 2557-2564.

Ripperger J.A., Albrecht U. 2012. REV-ERB-erating nuclear receptor function in circadian metabolism and physiology". *Cell Research*, 22: 1319-1321.

Ripperger J.A., Schibler U. 2006. Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nat. Genet.*, 38: 369-374.

Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P. 2005. Nutrient control of gluconeogenesis through PGC-1 α /SIRT1 deacetylase complex. *Nature*, 434:113-118.

Roecklein K.A., Wong P.M., Miller M.A., Donofry S.D., Kamarck M.L., Brainard G. 2013. Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. *Neurosci Biobehav Rev.*, 37(3):229-239.

Ross E.M. 2008. Coordinating Speed and Amplitude in G-Protein Signaling. *Current Biology*, 18 (17): R777-R783.

Rudic R.D., McNamara P., Curtis A.M., Boston R.C., Panda S., Hogenesh J.B. 2004. BMAL1 and CLOCK, two essential components of circadian clocks, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.* 2:e377.

Rutter J., Reick M., Wu L.C., McKnight S.L. 2001. Regulation of CLOCK and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science*, 293: 510–514.

Rybnikova E., Gluschenko T., Tulkova E., Churilova A., Jaroshevich O., Baranova K., Samoilov M. 2008. Preconditioning induces prolonged expression of transcription factors pCREB and NF- κ B in the neocortex of rats before and following severe hypobaric hypoxia. *J. Neurochem.*, 106: 1450-1458.

Rybnikova E., Sitnik N., Gluschenko T., Tjulkova E., Samoilov M. 2006. The preconditioning modified neuronal expression of apoptosis-related proteins of Bcl-2 superfamily following severe hypobaric hypoxia in rats. *Brain Res.* 1089: 195–202.

Sahar S., Sassone-Corsi P. 2012. The Epigenetic language of circadian clocks. In: *Circadian Clocks*. Eds. A. Kramer, M. Merrow. Springer, pp. 29-44.

Sahar S., Zocchi L., Kinoshita C., Borrell E., Sassone-Corsi P. 2010. Regulation of Bmal1 protein stability and circadian function by GSK3beta-mediated phosphorylation. *PLoS one*, 5: e8561.

Sakamoto K., Liu C., Kasamatsu M., Pozdveyev N., Luvone M., Tosini G. 2005. Dopamine regulates melanopsin mRNA expression in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Eur. J. Neurosci.*, 22:3129–3136.

Salvioni P., Murray M.M., Kalmbach L., Buetti D. 2013. How the visual brain encodes and keeps track of time. *The J. Neurosci.*, 33(30): 12423-12429.

Sassone-Corsi P. 2012. Minireview: NAD⁺, a circadian metabolite with an epigenetic twist. *Endocrinol.*, 153 (1): 1-5.

Sato F., Wu Y., Bhawal U.K., Liu Y., Imaizumi T., Morohashi S., Kato Y., Kijima H. 2011. Period1 (Per1) has anti-apoptotic effects, and Per3 has pro-apoptotic effects during cisplatin (CDDP) treatment in human gingival cancer CA9-22 cells. *Eur. J. Cancer.*, 47: 1747-1758.

Schmidt T.M., Do M.T.H., Dacey D., Lucas R., Hattar S., Matynia A., 2011. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J. Neurosci.*, 31: 16094–16101.

Schmutz I., Albrecht U., Ripperger J.A. 2012. The role of clock genes and rhythmicity in the liver. *Mol. Cell. Endocrin.*, 349: 38-44.

Schmutz I., Ripperger J.A., Baeriswyl-Aebischer S., Albrecht U. 2010. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes & Dev.*, 24: 345-357.

Schnoes, K. K. Iris Z. J., Lakshmanan I., Dabreo A., Aronovitz M., Newfell B., Hansen U., Rosano G., Mendelsohn M.E. 2008. Research

resource: rapid recruitment of temporally distinct vascular gene sets by estrogen. *Molecular Endocrinology*, 22 (11): 2544-2556.

Schwartz W.J., Reppert S.M. 1985. Neural regulation of the circadian vasopressin rhythm in cerebrospinal fluid: a pre-eminent role for the suprachiasmatic nuclei. *J. Neurosci.*, 5: 2771-2778.

Schwer B., Verdin E. 2008. Conserved metabolic regulatory functions of sirtuins. *Cell Metab.*, 7 (1): 104-112.

Scott V., Brown C.H. 2011. Kisspeptin activation of supraoptic nucleus neurons in vivo. *Endocrinol.*, 152: 3862-3870.

Semplici F., Vaxillaire M., Fogarty S., Semache M., Bonnefond A., Fontès G., Philippe J., Meur G., Diraison F., Sessions R.B., Rutter J., Poitout V., Froguel P., Rutter G.A. 2011. Human mutation within Per-Arnt-Sim (PAS)-domain containing protein kinase (PASK) causes basal insulin hypersecretion. *J. Biol. Chem.*, 286: 44005-44014.

Serón-Ferré M., Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilches N., Valenzuela F. J., Reynolds H. E., Llanos A. J., Rojas A., Valenzuela G. J., Torres-Farfan C. 2012. Circadian rhythms in the fetus. *Mol. Cell. Endocrin.*, 349: 68-75.

Sertznig P., Seifert M., Tilgen W., Reichrath J. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol.*, 9 (1):15-31.

Schimazu T., Hirschey M.D., Hua L., Dittenhafer-Reed K.E., Schwer B., Lombard D.B., Li Y, Bunkenborg J, Alt FW, Denu JM, Jacobson MP, Verdin E. 2011. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production. *Cell Metab* 12: 654-661.

Sjöström P. J., Rancz E. A., Roth A., Häusser M. 2008. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol. Rev.* 88: 769-840.

Sibarov D.A., Bolshakov A.E., Abushik P.A., Antonov S.M., Krivoi I.I. 2012. Na⁺, K⁺ -ATPase functionally interacts with the plasma membrane Na⁺ ,Ca²⁺ exchanger to prevent Ca²⁺ overload and neuronal apoptosis in excitotoxic stress. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 343 (3): 596-607.

Simonneaux V. 2011. Naughty melatonin: how mother tick off their fetus. *Endocrinol.*, 152: 1734-1738.

Simonneaux V., Ribelayga C. 2003. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev.*, 55 (2): 325-395. *molecular and Cellular Endocrinology*

Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. 2012. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol.*, 351(2): 152–166.

So A.Y.-L., Bernal T.U., Pillsbury M.L., Yamamoto K.R., Feldman B.J. 2009. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates homeostasis glucose. *PNAS*, 106(41): 17582-17592.

Son G.H., Chung S., Kim K. 2011. The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Front. Neuroendocrinol.*, 32(4):451-65. *Sosniyenko S., Parkanová D., Illnerová H., Sládek M., Sumová A. 2010.* Different mechanisms of adjustment to a change of the photoperiod in the suprachiasmatic and liver circadian clocks. *AJP - Regu Physiol*, 298 (4): R959-R971

Speakman J. R., Król E. 2010. The Heat Dissipation Limit Theory and Evolution of Life Histories in Endotherms—Time to Dispose of the Disposable Soma Theory? *Integr. Comp. Biol.*, 50 (5): 793-807.

Spengler M.L., Kuropatwinski K.K., Comas M., Gasparian A.V., Fedtsova N., Gleiberman A.S., Gitlin II, Artemicheva N.M., Deluca K.A., Gudkov A.V., Antoch M.P. 2012. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription. *PNAS*, 109: E2457-2465.

Srivastava R.A.K., Pinkosky S.L., Filippov S., Hanselman J.C., Cramer C.T., Newton R.S. 2012. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J. Lipid Res.*, 53: 2490-2514.

Stanley BG, Leibowitz SF. 1984. .Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci* 35: 2635–2642.

Stangherlin A.I., Reddy A.B. 2013. Regulation of circadian clocks by redox homeostasis. *J Biol Chem.*, 288 (37): 26505-11.

Stavreva D.A., Varticovski L., Hager G.L. 2012. Complex dynamics of transcription regulation. *Biochim. Biophys Acta.*, 1819 (7): 657-666.

Stephan F.K. 2002. The “other” circadian system: Food as a Zeitgeber. *J. Biol. Rhythms*, 17: 284–292.

Steinberg G.R., Kemp B.E. 2009. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev.*, 89(3):1025-78.

Stojilkovic S.S., Tabak J., Bertram R. 2010. Ion Channels and Signaling in the Pituitary Gland *Endocrine Rev.*, 31 (6): 845-915

Sukumaran S., Xue B., Jusko W.J., Dubois D.C., Almon R.R. 2010. Circadian variations in gene expression in rat abdominal adipose tissue and relationship to physiology. *Physiol. Genomics*, 42A: 141–152.

Sumova A., Bendova Z., Sladek M., El-Hennamy R., Laurinova K., Jindrakova Z., Illnerova H. 2006. Setting the biological time in central and peripheral clocks during ontogenesis. *The FEBS letters*, 580: 2836-2842.

Tamaru T., Hattori M., Ninomiya Y., Kawamura G., Varès G., Honda K., Mishra D. P., Wang B., Benjamin I., Sassone-Corsi P., Ozawa T., Takamatsu K. 2013. ROS stress resets circadian clocks to coordinate pro-survival signals. *PLoS One*, 8 (12): e82006.

Taheri S., Lin L., Austin D., Young T., Mignot E. 2004. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.*, 1: e62.

Teboul M., M., Guillaumond F., Gréchez-Cassiau A., Delaunay F. 2008. Minireview: The Nuclear Hormone Receptor Family Round the Clock/Molecular mechanism. *Endocrinology*, 22 1(2): 2573-2582.

Thomas R.L., Crawford N.M., Grafer C.M., Halvorson L.M. 2012. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: the review of the literature. *Reprod. Sci.*, 1933719112466310.

Thompson I.R., Ciccone N.A., Xu Sh., Zaytseva S., Carroll R.S., Kaiser U.B. 2013. GnRH Pulse Frequency-Dependent Stimulation of FSH β Transcription Is Mediated via Activation of PKA and CREB. *Mol. Endocrin.*, 27 (4): 606-618.

Tischkau S. 2014. Orchestration of the circadian clocks network by suprachiasmatic nucleus. In: *Neuronal Network in Brain Function, CNS Disorders and Therapeutics*. Eds: C. Faingold, H. Blumenfeld. Acad Press. pp. 179-192.

Tonsfeldt K.J., Chappell P.E. 2012. Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 349 (1): 3-12.

Travnickova-Bendova Z., Cermakian N., Reppert S.M., Sassone-Corsi P. 2002. Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *PNAS*. 99: 7728-7733.

Tsaneva-Atanasova K., Mina P., Caunt Ch.J., Armstrong S.P., McArdle C.A. 2012. Decoding GnRH neurohormone pulse frequency by convergent signalling modules. *J. R. Soc. Interface*, 9 (66): 170-182.

Turke-Browne N.B., Simon M.G., Sederberg P.B. 2012. Scene representations in parahippocampal cortex depend on temporal context. *The J. Neurosci.*, 32 (21): 7202-7207.

Ueda H.R., Hayashi S., Chen W., Sano M., Machida M., Shigeyoshi Y., Iino M., Hashimoto S. 2005. System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. *Nat. Genet.*, 37: 187-192.

Ukai-Tadenuma M., Yamada R.G., Xu H., Ripperger J.A., Liu A.C., Ueda H.R. 2011. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell*, 144: 268-281.

Um J.H., Pendergast J.S., Springer D.A., Foretz M., Violett B., Brown A., Kim M.K., Yamazaki S., Chung J.H. 2011. AMPK regulates circadian rhythms in a tissue- and isoform-specific manner. *PLoS ONE*, 6: e18450.

Unfried C., Ansari N., Yasuo S., Korf H.-W., von Gall C. 2009. Impact of melatonin and molecular clockwork components on the expression of thyrotropin β -chain (Tsh β and the Tsh receptor) in the mouse pars tuberalis. *Endocrinol.*, 150: 4653-4662.

Valekunja U.K., Edgar R.S., Oklejewicz M., van der Horst G.T.J., O'Neill J.S., Tamanini F., Turner D.J., Reddy A.B. 2013. Histone methyltransferase MLL3 contributes to genome-scale circadian transcription. *PNAS*, 110: 1554-1559.

Van der Zee E.A., Roman V., Ten Brinke O., Meerlo P. 2005. TGF α and AVP in the mouse suprachiasmatic nucleus: anatomical relationship and daily profiles. *Brain Res.* 1054: 159-166.

VanDunk C., Hunter L. A., Gray P. A. 2011. Development, Maturation, and Necessity of Transcription Factors in the Mouse Suprachiasmatic Nucleus// *The Journal of Neuroscience*, 31(17): 6457-6467.

Van Hook M.J., Wong K.Y., Berson D.M. 2012. Dopaminergic modulation of ganglion-cell photoreceptors in rat. *Eur. J. Neurosci.*, 35:507-518.

Vanselow K., Vanselow J.T., Westermarck P.O., Reischl S., Maier B., Korte T., Herrmann A., Herzog H., Schlosser A., Kramer A. 2006. Differential effects of PER2 phosphorylation: molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). *Genes Dev.*, 20: 2660-2672.

Vaudry D., Falluel-Morel A., Bourgault S., Basille M., Burel D., Wurtz O., Fournier A., Chow B. K. C., Hashimoto H., Galas L., Vaudry H. 2009. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharm. Rev.*, 61: 283-357.

Vaudry H., Tsutsui K. 2012. Research topic: neurosteroids. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3: 126.

Velarde E., Cerdá-Reverter J.M., Alonso-Gómez A.L., Sánchez E., Isorna E., Delgado M. J. 2010. Melatonin-synthesizing enzymes in pineal, retina, liver and gut of the goldfish (*Carassius*): mRNA expression pattern and regulation of daily rhythms by lighting conditions. *Chronobiol. International*, 27(6): 1178-1201.

Venselow J.T., Kramer A. 2010. Posttranslational regulation of circadian clocks. In : Circadian Clock. Ed: U. Albrecht. N.Y.: Springer, pp. 79-104.

Vesser W.E., Wong W.S., van Mullem A.A.A., Friesema E.C.H., Geyer J., Vesser T.J. 2008. Study of the transport of thyroid hormone by transporters of the SLC family. Trends Endocrinol. Metabol., 19: 50-56.

Vida B., Hrabovszky E., Kalamatianos T., Coen C.W., Liposits Z., Kalló I. 2008. Oestrogen receptor α and β immunoreactive cells in the suprachiasmatic nucleus of mice: distribution, sex differences and regulation by gonadal hormones. J. Neuroendocrinol., 20: 1270-1277.

Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS. 1994. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. Science 264: 719-725,

Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. 2009. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 106: 21453-21458.

Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S Jr., Lowell BB. 2011. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. Neuron, 71: 142-154.

Vujovic N, Davidson AJ, Menaker M. 2008. Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 295: R355-R360,

Wallach T., Schellenberg K., Maier B., Kalathur R.K., Porras P., Wanker E.E., Futschik M., Kramer A. 2013. Dynamic circadian protein-protein interaction networks predict temporal organization of cellular functions. PLoS Genet., 9: e1003398.

Wang H.-Y., Huang R.-Chi. 2004. Diurnal modulation of the Na⁺/K⁺-ATPase and spontaneous firing in the rat retinorecipient clock neurons. AJP - JN Physiol. 92 (4): 2295-2301.

Wechselberger M., Wright C.L., Bishop G.A., Boulant J.A. 2006. Ionic channels and conductance-based models for hypothalamic neuronal thermosensitivity. Am J. Physiol. Regul Integr Comp Physiol., 291: R518-R529.

Weigert C, Kron M, Kalbacher H, Pohl AK, Runge H. 2008. Interplay and effects of temporal changes in the phosphorylation state of serine-302, -307, and -318 of insulin receptor substrate-1 on insulin action in skeletal muscle cells. Mol Endocrinol., 22: 2729-2740.

Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A. 2010. Suprachiasmatic nucleus: cell anatomy and network properties. Annu. Rev. Physiol. 72: 551-577.

Westbrook R., Bonkowski M.S., Arum O., Strader A.D., Bartke A. 2013. Metabolic alterations due to caloric restriction and every other day feeding in normal and growth hormone receptor knockout mice. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 0: glt080v1-glt080.

Wiener M., Matell M.S., Coslett H.B. 2011. Multiple mechanisms for temporal processing. *Front. Integr. Neurosci.*, 5:31.10.3389 / fnint.2011.00031

Wilcockson D., Zhang L. 2008. Circatidal clocks. *Current Biol.*, 18(17):R753-755.

Wittmann M., Queisser G., Eder A., Wiegert J.S., Bengtson C.P., Hellwig A., Wittum G., Bading H. 2009. Synaptic activity induces dramatic changes in the geometry of the cell nucleus: interplay between nuclear structure, histone H3 phosphorylation, and nuclear calcium signaling. *J. Neurosci.*, 29: 14687-14700.

Wittmann M, Simmons A.N., Flagan T., Lane S.D., Wackermann J., Paulus M.P. 2011. Neural substrates of time perception and impulsivity. *Brain Res.*, 1406:43-58.

Woo K. C., Ha D. C., Lee K. H., Kim D. Y., Kim T. D., Kim K. T. 2010. Circadian amplitude of cryptochrome 1 is modulated by mRNA stability regulation via cytoplasmic hnRNP D oscillation. *Mol. Cell. Biol.*, 30: 197-205.

Wyse C., Hazlerigg D. 2009. Seasonal biology: avian photoreception goes deep. *Current Biol.*, 19: R685-687.

Xu H., Ramsey I.S., Kotecha S.A. 2002. TRPv3 is calcium- permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature*. 417 (6891): 1015.

Yamamoto T, Nakahata Y, Tanaka M, Yoshida M, Soma H. 2005. Acute physical stress elevates mouse period1 mRNA expression in mouse peripheral tissues via a glucocorticoid-responsive element. *J Biol Chem* 280: 42036–42043.

Yamanaka Y., Suzuki Y., Todo T., Honma K., Honma S. 2010. Loss of circadian rhythm and light-induced suppression of pineal melatonin levels in Cry1 and Cry2 double-deficient mice. *Genes Cells*, 15: 1063-71.

Yamauchi M., Kambe F., Cao X., Lu X., Kozaki Y., Oiso Y., Seo H. 2008. Thyroid hormone activates adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase via intracellular calcium mobilization and activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase- β . *Mol. Endocrinol.*, 22: 893–903.

Yang X., Downes M., Yu R.T., Bookout A.L., He W., Straume M., Mangelsdorf D.J., Evans R.M. 2006. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*, 126: 801–810.

Yang X., Wood P.A., Ansell Ch.M., Quiton D.F.T., Oh E.-Y., Du-Quiton J., Hrushesky W.J.M. 2009. The Circadian clock gene *per1* suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day. *Chronobiol. Int.*, 26: 1323-1339.

Yasuo Sh., Koch M., Schmidt H., Ziebell S., Bojunga J., Geisling G., Korf H.-W. 2010. An endocannabinoid system is localized to the hypophyseal pars tuberalis of Syrian hamsters and responds to photoperiodic changes. *Cell and Tissue Res.*, 340: 127-136.

Yasuo Sh., Yoshimura T., Ebihara Sh., Korf H.-W. 2009. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J. Neurosci.*, 29: 2885-2889.

Yoo S.H., Ko C.H., Lowrey P.L., Buhr E.D., Song E.J., Chang S., Yoo O.J., Yamazaki S., Lee C., Takahashi J.S. 2005. A noncanonical E box enhancer drives mouse Period 2 circadian oscillations in vivo. *PNAS*, 102: 2608-2613.

Yoshitane H., Takao T., Satomi Y., Du Ngoc-Hien, Okano T., Fukada Y. 2009. Roles of CLOCK phosphorylation in suppression of E-box-dependent transcription. *Mol. Cell. Biol.*, 29: 3675-3686.

Zani F., Breasson L., Becattini B., Vukolic A., Montani J.P., Albrecht U., Provenzani A., Ripperger J.A., Solinas G. 2013. PER2 promotes glucose storage to liver glycogen during feeding and acute fasting by inducing *Gys2* PTG and GL expression. *Mol. Metab.*, 2, 292-305.

Zhang E.E., Liu Y., Dentin R., Pongsawakul P.Y., Liu A.C., Hirota T., Nusinow D.A., Sun X., Landais S., Kodama Y., Brenner D.A., Montminy M., Kay S.A. 2010. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nature Med.*, 6:1152-1156.

Zhang D.-Q., Wong K.Y., Sollars P.J., Berson D.M., Pickard G.E., McMahon D.G. 2008. Intraretinal signaling by ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine neurons. *PNAS*, 105:14181-14186.

Zong X., Stieber J., Ludwig A. 2001. A single histidine residue determines the pH sensitivity of the pacemaker channel HCN2. *J. Biol. Chem.* 276 (9): 6313-6319.

Zwain I.H., Yen S.S. 1999. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes and neurons in brain cortex of rat. *Endocrinol.*, 140 (2): 3843-3850.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АМРК – аденозин монофосфат - зависимая киназа
Akt (PKB) – протеин киназа В, ключевой фермент в фосфоинозитол/Са системе внутриклеточных посредников действия внеклеточных лигандов (гормонов, нейромедиаторов и т.п.)
AR – рецептор андрогенов
BMAL1 – основной эффекторный белок (транскрипционный фактор) в циркадианном осцилляторе белков часовых генов
CaMKII – Ca, Calmodulin-dependent kinase II
CLOCK – белок часовых генов с функцией гистоновой ацетилтрансферазы
CRE – цАМФ-респонсивный элемент ДНК в промоторах многих генов, связывающий CREB.
CREB –транскрипционный фактор, связывающий CRE (CRE-Binding Protein)
CRY1, CRY2 – белки криптохромы в составе циркадианного clock-осциллятора, репрессоры эффектов BMAL1
DIO2, DIO3 – ферменты дейодиназы
ER α , β – изоформы рецепторы эстрадиола
ERR α , β , γ - рецепторы, родственные рецептору эстрадиола
FSH β – β -субъединица фоллитропина, определяющая специфику действия гормона
Fxr –фарнезоид X рецептор желчных кислот
GR – рецептор глюкокортикостероидов
GSK β – киназа гликогенсинтазы β
HIF-1 – фактор, индуцированный гипоксией
LH β - β - субъединица лютеотропина, определяющая специфику действия гормона
LxR – X рецептор печени (рецептор оксистерола)
PER1, PER2, PER3 – белки гена *period* в составе циркадианного clock-осциллятора, репрессоры эффектов BMAL1
PGC-1 – ко-активатор рецептора PPAR γ
PPAR α , β , γ – изоформы рецептора активатора пероксисом
ROR α , β , γ - изоформы орфан-рецептора ретиноидов
R α – рецептор *цис*-ретиноевой кислоты
SIRT 1-7 – семейство гистоновых деацетилаз сиртуинов
TR α , β - изоформы рецептора рецептора тиреоидных гормонов (йод-тиронинов)
VDR – рецептор витамина D

Марина Павловна Чернышева

Временная структура организма
и биологическое время

Подписано в печать 7 fghtkz 2014
Формат 60x90 1/16 10,75 п. л., **172** стр.
Тираж 100 экз.

Издательство «NAPISANO PEROM».
Санкт–Петербург, 16-я линия

Отпечатано в типографии «Фора-Принт»,
С-Петербург, Средний пр., д. 4

Санкт–Петербург

2014

ДЛЯ ЗАМЕТОК
