

УДК 574.0

ГОДОВЫЕ СУТОЧНЫЕ ДВИЖЕНИЯ ЗЕМЛИ, ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

*Автор Дмитриева Татьяна Васильевна
инженер-метеоролог
Университет Синергия*

*Соавтор Миненко Инесса Анатольевна
д.м.н. профессор кафедры интегративной медицины ПМГМУ им.И.М.Сеченова*

*Соавтор Золотавин Сергей Валентинович врач
Амбулатория Московской Государственной Академии Хореографии*

*Соавтор Иванова Елена Валерьевна
врач педиатр
Детской Городской Клинической Больницы им.Башиляевой З.А.*

*Соавтор Бойков Алексей Викторович
кандидат технических наук, доцент*

*Декан факультета "Судовождения" Московская государственная академия водного транспорта - филиал
ФГБОУ ВО "Государственного университета морского
и речного флота имени адмирала С.О.Макарова"*

ANNUAL DAILY MOVEMENTS OF THE EARTH, CIRCADIAN RHYTHMS AND MOLECULAR MECHANISMS OF CIRCADIAN RHYTHMS CONTROL

Аннотация. Поставлена актуальность изучения естественных суточных и годовых ритмов Земли в сопоставлении к живому организму. Рассмотрены внешние и внутренние циклические факторы, воздействующие на изменения в организме, а также ответные физиологические процессы. Представлены механизмы циркадных ритмов на уровне молекулярного контроля. Приведена модель циркадных ритмов на генетическом уровне у простейших (цианобактерии) и циркадный контроль, осуществляемый у высших млекопитающих.

Abstract. The urgency of studying natural daily and annual rhythms of the Earth in comparison to a living organism is put. The external and internal cyclic factors influencing changes in a living organism, as well as the response physiological processes are considered. The mechanisms of circadian rhythms at the level of molecular control are presented. A model of circadian rhythms at the genetic level in protozoa (cyanobacteria) and circadian control in higher mammals is presented.

Ключевые слова: суточные движения Земли, циркадные ритмы, молекулярный контроль, адаптивность.

Keywords: daily movements of the Earth, circadian rhythms, molecular control, adaptability.

Введение. Цикличность большинства природных процессов, протекающих на нашей планете, является одним из фундаментальных законов живой природы, где основными постоянными параметрами являются периодичность годовых и суточных движений Земли. Существование всех живых организмов, включая клеточный уровень и в целом биосферу подвержены определенным жизненным ритмам.

Естественным ритмам, протекающим в каждом организме характерно разделение на внешние и внутренние циклические процессы, которые определяются геофизическим и биологическими законами.

Изучение природных ритмов, замкнутых на внешние факторы и внутренние характеристики организма на сегодняшний день, является актуальным.

Основная часть. Трудно обозначить какую-либо область Наук о Земле, которая не была бы связана с колебательными или циклическими природными явлениями. Внешние и внутренние ритмы микро и макрокосмоса влияют на множество явлений и процессов. Если внешние ритмические признаки являются очевидными для наблюдения, то некоторые аспекты внутренних или биоритмологических явлений до сих пор выпадают из поля зрения исследователей.

Природа внешних ритмов в основном базируется на геофизических явлениях, которые характеризуются межпланетарным взаимодействием таким как, вращение Земли относительно Солнца и Луны относительно Земли. В результате данного процесса ряд экологических параметров на нашей планете претерпевают изменения, которые вписываются в основные законы природы. Основными экологическими факторами внешних циклических ритмов являются изменение суточной солнечной радиации, температуры, давления и влажности. В эти параметры также входят электромагнитное поле земли, морские приливы и отливы, сезонные муссоны и др. Нужно также отметить, что на солнечную активность влияют космические циклические ритмы [1-2]. По мнению ученых, для солнца циклическость определяется в 11-летний период. Изменение солнечной активности напрямую

связано с переменами климатических условий на планете. Несомненно, внешние циклы в первую очередь относятся к абиотическим факторам, тем не менее, для любого организма они являются закономерными предпосылками трансформации и изменения активности и поведения также и других соседственных живых существ, на (рис. 1) приведены графики изменения параметров прироста деревьев в различных точках Европы в сопоставлении с ритмом солнечной активности [3].

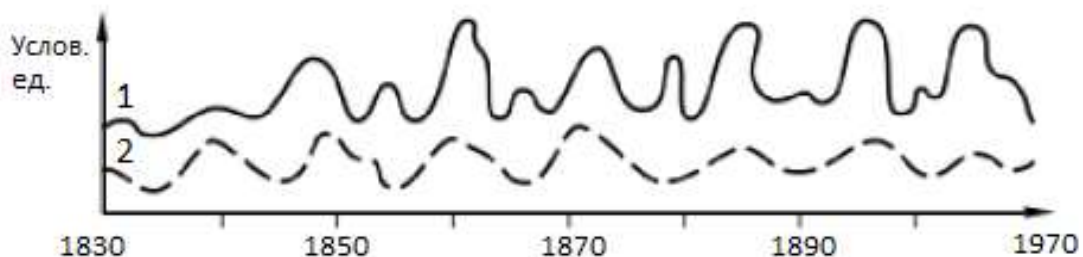


Рис. 1 – Изменение параметров прироста деревьев в различных точках Европы в сопоставлении с ритмом солнечной активности: 1 – прирост деревьев; 2 – солнечная активность.

Внутренние циклы организма отвечают, в основном за физиологические ритмы. Ритмичность в физиологии организма прослеживается на метаболизме синтеза ДНК и РНК в клетках, в анаболизме белков, в работе ферментов, в синтезе АТФ в митохондриях. Доказано, что под определенный цикл попадают онтогенез клеток, мышечные сокращения, работа желез внутренней секреции, биение сердца, дыхание, возбудимость нервной системы, т. е. работа всех клеток, органов и тканей в целом организма.

Необходимо отметить, что каждая система органов имеет свой индивидуальный цикл. Изменить эти ритмы воздействием факторов внешней среды возможно только в небольших пределах, если эти факторы противодействуют основным закономерным внешним ритмам. Тем не менее все внутренние циклы представляют для организма общую целостную систему, подчиненную общему молекулярному механизму [1].

Поэтому закономерно, что изменения происходящие в процессе жизнедеятельности организмов совпадают по периоду с внешними, геофизическими и космическими циклическими факторами. Такие циклы определяются, как адаптивные биологические ритмы (АБР), грация которых происходит в соответствии с годовыми и суточными движениями Земли. Изменения организма связанные с суточными движениями Земли определяются, как циркадные циклы, и приливно-отливные, лунные и годовые ритмы носят определение циркадных.

На сегодняшний день установлено, что вследствие запуска циркадного механизма наиболее значимые функции метаболизма (питание, рост, размножение и др.) работают в соответствии наибольшего благоприятного для этого процесса условиях, ограниченных суточными или годовыми временными рамками. В процессе эволюции, адаптивно биологические ритмы или циркадные циклы, возникли как фактор физиологического приспособления организма к циклическим изменениям окружающей среды. Циркадные приспособления организма кардинально отличаются от чисто-физиологических, функция которых заключается в поддержании жизнеобеспечения постоянно, например, дыхание, кровообращение, соматическое деление клеток и т.д.

Циркадные ритмы любого организма функционируют по определенному молекулярному механизму. Несмотря на длительный период исследования в области биохронологии, конкретные определения, понимание и научное обоснование данных процессов на физиологическом, клеточном и геномных уровнях развилось только на рубеже XX - XXI веков.

Для достижения современных научных результатов по контролю за циркадными ритмами человечеству понадобилось не одно столетие. В таблице 1 приведены основные пути развития циркадологии, как отдельного научного направления в физиологии организма.

Основные пути развития циркадных ритмов.

№	Годы	Ученые/авторы (страна)	Направление исследований/достижения
	324 - 323 до н. э.	Андросфен (Древняя Греция)	Изучал растения рода <i>Tamarindus indica</i> , с позиции механизма спонтанного раскрытия листьев на дереве в соответствии с суточными циклами
	1729 г.	Жан Жак де Меран	Изучал растения рода <i>Mimosa pudica</i> , проводил эксперименты по изменению световых условий и разворачивания листочков на растении в соответствии с суточными циклами, Его публикация послужила основой науки хронобиология.
	1950 – 1955 гг.	Франц Хальдберг (США)	Изучал суточные ритмы у животных и человека, в т.ч. регуляцию сна и бодрствования, мозговую активность, выработку гормонов и др. Предложил заменить определение «суточные ритмы» на «циркадные» (лат. <i>circa</i> – возле, около, <i>dies</i> – сутки, день) [5].
	1970 – 1976 гг.	Сеймур Бензер и Рональд Конопка (Калифорнийский технологический институт, США)	Выдвинули идею о наличии в организмах генов, отвечающих за циркадные ритмы. В результате исследований над мушками дрозофилами фиксировали участок гена в X-хромосоме (назв. <i>period</i>), ответственного за циклические изменения [4].
	1984 г	Джеффри Холл и Майкл Росбаш (Университет Брандейса, Бостон, США). Майкл Янг (Нью-Йорк, США)	<ul style="list-style-type: none"> - идентифицировали ген <i>period</i>. - доказали связь гена <i>period</i> с циркадными ритмами. - локализовали белок (назв. PER) кодируемый геном <i>period</i>. - обнаружили две мутации гена <i>period</i> (назв. <i>per^S</i> и <i>per^L</i>).
	1992 г.	Джеффри Холл и Майкл Росбаш (Университет Брандейса, Бостон, США).	<p>Исследовали цитологический материал иммунологическими методами, сохраняя первичное строение клетки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - обнаружили, что белок PER распределяется внутри ядра; - предположили, что белок PER контролирует обе мутации гена <i>period</i> <i>per^S</i> и <i>per^L</i>.
	1995 г.	Майкл Янг (Нью-Йорк, США)	<p>Исследовал более 7 тыс. циркадных мутаций на мушках дрозофилах:</p> <ul style="list-style-type: none"> - выделил мутацию <i>timeless</i> и связанный белок TIM; - доказал взаимосвязь <i>period</i> и <i>timeless</i>; - обосновал, что белок TIM обеспечивает транспортировку белка PER из цитоплазмы, где он синтезируется, в ядро, где происходит контроль на геном <i>period</i>.
	1998 г.	Джозеф Такахаши (Техасский университет, США)	Обнаружил часовой и циклический ген, который активизирует транскрипцию генов <i>per</i> и <i>timeless</i> .
	2017 г	Джеффри Холл и Майкл Росбаш (Университет Брандейса, Бостон, США). Майкл Янг (Нью-Йорк, США)	Открыт и доказан молекулярный механизм по контролю за циркадными ритмами. За открытие присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Механизмы молекулярного контроля за циркадными ритмами Дж Холла, М. Росбаша и М. Янга по считыванию генов *period* и *timeless* в ядре представлены на рис. 2 [7].

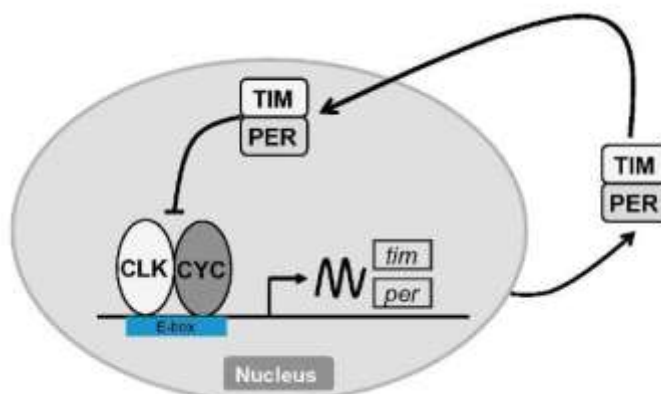


Рис. 2. Молекулярный механизм транспортировки белка PER из цитоплазмы в ядро.

Контролирующие белки TIM и PER поставляются в цитоплазму клеточного пространства, каждый со своим суточным циклом. Координация генов *timeless* и *period* проводимый их белковыми фабриками позволяет попадать в ядро в исходном молекулярном виде, и при этом тормозить фактически синтез своих же молекул.

Механизмы циркадных ритмов в первую очередь осуществляются по химическому типу, которые можно было расшифровать только имея уже накопленный запас знаний в области генетики, иммунологии и физико-химических методов анализа. Недаром большинство опубликованных работ в последнее время посвящены исследованиям циркадных ритмов на молекулярном уровне. Для построения модели американские ученые Энди Ли Ванга и Кэрри Партч используют простейшие организмы, имеющие более примитивные часовые механизмы. Такими свойствами обладают цианобактерии, так как в механизме контроля за циркадными ритмами, в отличие от более сложных организмов, участвует всего лишь три белка (рис. 3) [5].

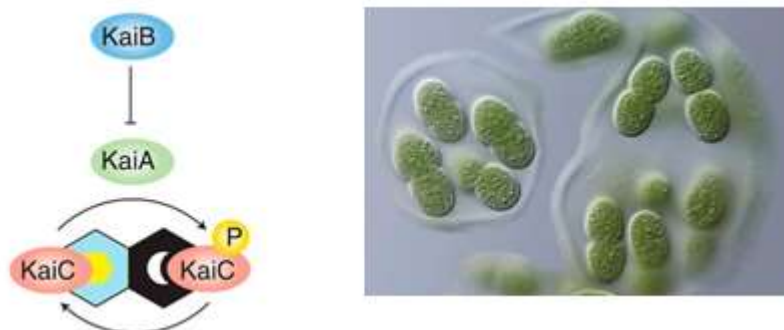


Рис. 3. Молекулярный механизм работы циркадных ритмов у цианобактерий:
 а) – Схема работы осциллятора бактерий;
 б) - Увеличенное под микроскопом изображение цианобактерий.

Циркадные ритмы у цианобактерий проявляются в ответ на дневной свет. Этот принцип действия был заложен в цианобактерии еще более 500 миллионов лет назад в результате эволюционных процессов. Приобретённый часовой механизм бактерий позволил одноклеточному организму распознавать приход светового дня, что дает возможность защищать собственные ДНК от повреждающих УФ лучей. Цианобактерия отмеряет время используя три взаимосвязанных протеина - KaiA, KaiB и KaiC. Их самосборка изменяется, поскольку протеин KaiC фосфорилируется в течение дня и дефосфорилируется в ночное время. Это изменяет активность факторов транскрипции и набор белков, которые будут синтезированы клеткой.

Циркадный контроль осуществляется и у высших млекопитающих. Регуляция суточных ритмов реализуется как на центральном, так и на периферическом уровнях. Основным элементом, контролирующим циркадные ритмы, у млекопитающих находится в передней области гипоталамуса в супрахиазматическом ядре (SCN). Сетчатка «анализирует» сигнал об интенсивности освещённости и транслирует эту информацию в SCN. В свою очередь в супрахиазматическом ядре происходит настройка внутреннего молекулярного часового механизма.

Регулируемые циркадные ритмы запускают внутренние часы по всему организму. за передачу часовых импульсов отвечают жидкие среды активные вещества гуморальной системы, а также факторы периферической нервной систем, включая соматическую и вегетативную [6].

Центральные часы, активизированные при помощи периферической нервной системы могут генерироваться на основании внутренних факторов, например, протекающих в супрахиазматическом ядре и внешних – температура окружающей среды, физическая активность, особенности питания и т.д. Поэтому наряду с центральными циркадными часами в организме присутствуют, так называемые, периферические часы, которые контролируются также на уровне молекулярного механизма, но уже за счет физиологических параметров – синтеза углеводов, метаболизма липидов, синтез или распад АТФ и др. Изменение данных физиологических параметров фиксируется в итоге в центральной части гипоталамуса в SCN, тем самым замыкая центральные и периферические циркадные часы организма.

Заключение. Система циркадных ритмов в организме — это своего рода взаимосвязанная сеть колебательных импульсов или осцилляторов между центральными и периферическими циркадными часами [8]. На сегодняшний день молекулярный циркадный механизм, связанный с суточными движениями Земли в целом понятен, но до сих пор перед учеными остается ряд нерешенных задач в хронобиологии, например, существование нескольких внутренних часовых механизмов, механизм сбоя центральных часов и др. Решение данных вопросов может помочь более детально разобраться в механизме нарушения суточных ритмов, например

плохое самочувствие после длительных авиаперелетов или изменение микрофлоры в связи с нарушением ритма питания и др.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Земскова Ю.А. Биоритмы и часы работы внутренних органов // Наука и современность : журнал. — 2014. — № 27. — С. 31—35.

Кельмансон И. А. Экологические и клинико-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование у детей и подростков // Биосфера : междисциплинарный научный и прикладной журнал. — 2015. — Т. 7, № 1. 5.

Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф. И. Комарова. — М.: Медицина, 1989. ISBN 5-225-01496-8.

Konopka, R.; Benzer, Seymour (1971). "Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68: 2112–6.

T. Kondo. (2007). A Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 72, 47-55.

Satchidananda Panda. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science.* 354, 1008-1015.

Hardin PE, Hall JC, Rosbash M (1990) Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 343:536–540

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441561/>.

REFERENCES (транслитерация)

1. Zemskova Yu.A. Bioritmy i chasy raboty vnutrennih organov // Nauka i sovremennost' : zhurnal. — 2014. — № 27. — С. 31—35.

2. Kel'manson I. A. Ekologicheskie i kliniko-biologicheskie aspekty narushenij cirkadiannyh ritmov son-bodrstvovanie u detej i podrostkov // Biosfera : mezhdisciplinarnyj nauchnyj i prikladnoj zhurnal. — 2015. — Т. 7, № 1. 5.

3 Hronobiologiya i hronomedicina /Pod red. F. I. Komarova. — М.: Medicina, 1989. ISBN 5-225-01496-8.

4. Konopka, R.; Benzer, Seymour (1971). "Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68: 2112–6.

5. T. Kondo. (2007). A Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 72, 47-55.

6. Satchidananda Panda. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science.* 354, 1008-1015.

7. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M (1990) Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 343:536–540

8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441561/>.