

ЦИРКАДИАННЫЕ ГЕНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ

Инюшкин Алексей Николаевич, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва, Фокина Наталья Сергеевна, магистрант факультета математики Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва.

Земные организмы имеют эндогенные циркадианные часы, синхронизирующие физиологические, эндокринные и поведенческие ритмы с периодическими 24-часовыми факторами среды. Для поддержания оптимального физиологического состояния необходима координированная регуляция суточных циклов сна/бодрствования, активности/отдыха, питания/голода, анаболизма/катаболизма ритмической экспрессией циркадианных генов. В организме млекопитающих информация о времени суток формируется в главных циркадианных часах, расположенных в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Главные часы задают ритм периферическим осцилляторам посредством нейро-гуморальных сигналов, регулирующих метаболизм. В то же время многочисленные метаболические регуляторы (лептин, грелин, орексины, нейропептид Y, инсулин) воздействуют на супрахиазматическое ядро, обеспечивая обратную связь для главных часов.

Ключевые слова: циркадианные часы, циркадианные гены, биоритмы, метаболизм.

CIRCADIAN GENES AND METABOLIC REGULATORS

Inyushkin Alexey Nickolaevich, Head of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University, Fokina Natalia Sergeevna, Master's student, Faculty of Mathematics, Samara National Research University.

Life forms on the Earth developed endogenous circadian clocks synchronising physiological, endocrine and behavioural rhythms to 24 hrs environmental cues.

For optimal physiological state, the coordinated regulation of sleep/wake, activity/rest, feeding/fasting, anabolic/catabolic daily cycles by rhythmic expression of circadian genes is essential. In mammals, the daily timekeeping is driven by the master circadian clock located in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus. Master clock is pacing peripheral oscillators through neural and humoral signals, controlling metabolism. Vice versa, numerous metabolic regulators (leptin, ghrelin, orexins, neuropeptide Y, insulin) influence suprachiasmatic nucleus providing a feedback for master clock.

Key words: circadian clock, circadian genes, biological rhythms, metabolism.

Суточное вращение нашей планеты вокруг своей оси и ритм изменения естественного освещения требует от земных организмов особых механизмов адаптации к событиям, ежедневно повторяющимся в окружающей среде. Земные млекопитающие имеют циркадианные биологические часы, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и демонстрирующие устойчивый ритм экспрессии циркадианных генов как *in vivo*, так и *in vitro* [11]. Свойства главного циркадианного осциллятора ярко проявляются в эндогенной ритмической экспрессии группы циркадианных генов, взаимодействующих между собой по принципу петель положительных и отрицательных обратных связей. Непосредственным элетрофизиологическим проявлением ритма экспрессии циркадианных генов являются суточные изменения уровня спайковой активности нейронов циркадианного осциллятора *in vivo* [5] и *in vitro* [8, 9, 10]. Биологические часы супрахиазматического ядра задают суточный ритм многочисленным отделам нервной системы, периферическим органам и тканям с помощью нейро-гуморальных механизмов регуляции. Вся совокупность этих регуляторных механизмов реализуется в виде экспрессии т.наз. генов, контролируемых часами (clock-controlled genes, CCGs) [6]. Установлено, что биологические часы как правило не способны генерировать ритм с периодом, в точности равным 24 часам. Для синхронизации этих часов с суточным периодом существует группа фотических и нефотических механизмов. Главный механизм синхронизации базируется на суточной афферентации, поступающей в супрахиазматическое ядро от фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки по ретино-гипоталамическому тракту. Другой известный механизм синхронизации связан с ночной продукцией эпифизарного гормона мелатонина, который оказывает влияние на параметры спайковой активности нейронов супрахиазматического ядра [8].

Регулирующие воздействия со стороны супрахиазматического ядра приводят к ритмическим суточным изменениям многочисленных физиологических, гормональных, метаболических, поведенческих параметров, что, в частности, проявляется в виде суточных циклов сна/бодрствования, активности/отдыха, питания/голода, анаболизма/катаболизма и др. С другой стороны, многочисленные метаболические регуляторы воздействуют на супрахиазматическое ядро, обеспечивая обратную связь для главных циркадианных часов. В частности, в наших экспериментах *in vitro* установлено, что гормон жировой ткани лептин вызывает снижение частоты и повышение степени нерегулярности генерации спайков нейронами супрахиазматического ядра. Показано, что в основе данных эффектов лежит гиперполяризация мембраны и специфическое изменение формы потенциалов действия многочисленной популяции нейронов [7]. В экспериментах на дисперсной культуре был обнаружен дозо-зависимый рост частоты генерации спайков у 38% нейронов супрахиазматического ядра под влиянием орексина А, тогда как активность 28% нейронов снижалась. В условиях фиксации мембранного потенциала было установлено, что низкие концентрации орексина А (0,25 – 2,5 нМ) вызывают рост частоты спонтанных тормозных постсинаптических потенциалов, тогда как под влиянием высокой концентрации пептида (250 нМ) наблюдалось снижение данного показателя. Эти реакции эффективно блокировались антагонистом орексиновых ОХ1 рецепторов [9]. Аппликации нейропептида Y в наблюдениях, выполненных на срезах гипоталамуса крыс, приводили к снижению частоты генерации потенциалов действия у 43% нейронов супрахиазматического ядра, а также количественно и качественно видоизменяли реакцию значительного числа клеток на электростимуляцию центра регуляции аппетита и метаболизма арукатного ядра [2, 3]. В экспериментах *in vivo* продемонстрирована способность инсулина и нейропептида Y вызывать фазовые сдвиги циркадианного ритма произвольной локомоторной активности при воздействии в специфические моменты суточного цикла [1, 4]. Таким образом, метаболические регуляторы играют важную роль в качестве факторов синхронизации циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра, непосредственно участвуя в регуляции суточного ритма экспрессии циркадианных генов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 18-29-14073.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инюшкин А.Н., Мистрюгов К.А., Громова Д.С., Пугачев Е.И., Беляков В.И., Инюшкина Е.М. Влияние инсулина на циркадианный ритм произвольной локомоторной активности крыс. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2011. Т. 97. № 7. С. 678 - 689.
2. Инюшкин А.Н., Петрова А.А., Ткачева М.А., Инюшкина Е.М. Влияние нейропептида Y на спайковую активность нейронов супрахиазматического ядра крыс *in vitro*. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2015. Т. 101. № 11. С. 1257 - 1269.
3. Инюшкин А.Н., Петрова А.А., Ткачева М.А. Влияние нейропептида Y на функциональное состояние афферентных входов из аркуатного в супрахиазматическое ядро *in vitro*. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2017. Т. 103. № 1. С. 45 - 60.
4. Петрова А.А., Инюшкин А.Н. Влияние нейропептида Y на поведенческий циркадианный ритм локомоторной активности крыс. Журнал высшей нервной деятельности им.И.П.Павлова. 2018. № 1. С. 92 - 107.
5. Bhumbra G.S., Inyushkin A.N., Saeb-Parsy K., Hon A., Dyball R.E.J. Rhythmic changes in spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Physiol.* 2005. V. 563, P. 291 - 307.
6. Bozek K., Relogio A., Kielbasa S.M., Heine M., Dame C., Kramer A., Herzog H. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One.* 2009. V. 4(3). e4882.
7. Inyushkin A.N., Bhumbra G.S., Dyball R.E.J. Leptin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Neuroendocrinol.* 2009. V. 21. P. 705 - 714.
8. Inyushkin A.N., Bhumbra G.S., Gonzalez J.A., Dyball R.E.J. Melatonin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Neuroendocrinol.* 2007. V. 19. P. 671 - 681.
9. Klisch C., Inyushkin A.N., Mordel J., Karnas D., Pevet P., Meissl H. Orexin A modulates neuronal activity of the rodent suprachiasmatic nucleus *in vitro*. *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 30. P. 65 - 75.
10. Mordel J., Karnas D., Inyushkin A.N., Challet E., Pevet P., Meissl H. Activation of glycine receptor phase-shifts the circadian rhythm in neuronal activity in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J. Physiol.* 2011. V. 589. P. 2287 - 2300.
11. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat. Rev. Genet.* 2017. V. 18, P. 164 - 179.