

Для чого існують циркадні ритми,

або як змінити хід «біологічного годинника».

Щорічне оголошення лауреатів Нобелівських премій є, без перебільшення, найбільш очікуваною подією у науковому світі, яка завжди привертає до себе пильну увагу всього суспільства. Цього року 116-й Нобелівський тиждень в Стокгольмі розпочався 2 жовтня з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імені лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини. Список номінантів на премію складався з 361 імені вчених, що зробили найбільш вагомні відкриття в цій галузі. За умовами заповіту засновника Нобелівських премій – шведського підприємця та винахідника Альфреда Нобеля (1833-1896) цей список тримається в секреті та може бути оприлюднений тільки через 50 років.

Напередодні оголошення рішення Нобелівського комітету відома своїми прогнозами компанія «Clarivate Analytics», яка нещодавно відокремилася від «Thomson Reuters», назвала імена вчених, що є найбільш ймовірними претендентами на Нобелівську премію з фізіології та медицини 2017 р. По-перше, це Льюїс Кентлі (Lewis C. Cantley), директор Центру раку Сандри та Едуарда Мейєра при Медичній школі Корнелльського університету (Weill Cornell Medicine) у Нью-Йорку (США), який відкрив сигнальний шлях фосфоінозитид 3-кінази (PI3K) та з'ясував його роль у рості пухлин. По-друге, ймовірним кандидатом на премію назвали Карла Фрістона (Karl J. Friston), професора Центру нейровізуалізації «Welcome Trust» при Університетському коледжі Лондона (Велика Британія) за його значний внесок у методи аналізу зображень мозку, в тому числі зображень, одержаних за допомогою магнітно-резонансної томографії. По-третє, Нобелівську премію могли б отримати Юань Чан (Yuan Chang) та її чоловік Патрік Мур (Patrick S. Moore) з Університету Пітсбургської школи медицини (Пенсильванія, США) за відкриття вірусу герпесу людини 8 (HHV8 або KSHV), що викликає саркому Капоші – злоякісне новоутворення шкіри, яке зустрічається у 40-60% людей зі СНІДом [1].

Крім того, багато хто очікував, зокрема і автори статті, що Нобелівську премію отримають вчені за відкриття технології редагування геному за допомоги методу CRISPR/Cas. Цей метод відкрив унікальні можливості для точного, швидкого і дешевого внесення змін у геном (gene editing) практично будь-яких організмів і, зрозуміло, може бути використаний у молекулярній медицині (генній терапії) та у сучасних біотехнологіях. Цими вченими могли бути в першу чергу Дженніфер Дудна (Jennifer Doudna) з

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

Каліфорнійського університету в Берклі (США) та французька дослідниця Еммануель Шарпентьє (Emmanuelle Charpentier), що працює в Інституті інфекційної біології Товариства Макса Планка (Берлін, Німеччина) та Університеті Умео (Швеція).

Однак і цього року прогнози експертів не справдилися. Лауреатами 108-ої Нобелівської премії з фізіології та медицини (212-214 за рахунком) стали троє американських вчених: Джеффри Холл (Jeffrey C. Hall), Майкл Росбаш (Michael Rosbash) та Майкл Янг (Michael W. Young). Секретар Нобелівського комітету з фізіології та медицини Томас Перлманн (Thomas Perlmann) оголосив мотивування рішення про нагородження: вчені були удостоєні цієї престижної нагороди «за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадний ритм». Згідно з офіційним прес-релізом лауреати «змогли проникнути всередину «біологічного годинника» та визначити внутрішні механізми його роботи. Їх відкриття розкривають, яким чином рослини, тварини та люди синхронізують свої біологічні ритми зі змінами, що відбуваються на Землі» [2]. Церемонія нагородження лауреатів відбудеться за традицією 10 грудня в Стокгольмі в день смерті Альфреда Нобеля. Король Швеції Карл XVI Густав вручить лауреатам дипломи та золоті медалі, створені шведським скульптором Еріком Ліндбергом, а на наступний день Нобелівський фонд перерахує на їх банківські рахунки гроші. У зв'язку з падінням курсу шведської крони було прийняте рішення про збільшення в 2017 р. розміру Нобелівської премії з 8 до 9 мільйонів шведських крон (що становить 1,12 млн. доларів).

Хто ж ці люди, яким в 2017 р. поталанило отримати Нобелівську премію з фізіології та медицини?

72-річний заслужений професор біології у відставці Джеффри Коннор Холл (Jeffrey Connor Hall) працював в США в Брандейському університеті в Уолтемі (штат Массачусетс) та Університеті Мена в Ороно (штат Мен). Джеффри Холл народився 3 травня 1945 р. у Нью-Йорку в сім'ї репортера агентства «Associated Press» з Брукліну, дитинство провів у пригороді Вашингтону (штат Колумбія). У 18 років він вступив до Амхерстського коледжу в Массачусетсі, де отримав ступінь бакалавра. Джеффри планував присвятити себе медицині, однак під час навчання в коледжі зацікавився генетикою. Першим його вчителем був Філіп Івз (Philip Ives), учень генетика Альфреда Стертеванта (Alfred Sturtevant). Івз навчив Холла секретам роботи з дрозофілами – найбільш популярним модельним об'єктом генетики. Пізніше Джеффри Холл одержав ступінь магістра у Вашингтонському Університеті в Сіетлі (штат Вашингтон) і був рекомендований до вступу в аспірантуру до відділу генетики цього ж університету, де працював під керівництвом Лоренса Сендлера (Laurence Sandler). В 1971 р. Джеффри Холл захистив дисертацію та почав працювати в лабораторії Сеймура Бензера (Seymour Benzer) в Каліфорнійському технологічному інституті (Пасадена, штат Каліфорнія). З 1974 р. і до виходу на пенсію у 2008 р. він працював в Брандейському університеті

(Уолтем, штат Массачусетс), у 2004-2012 рр. за сумісництвом – в Університеті Мена (Ороно, штат Мен). Джеффри Холл був нагороджений Медаллю Американського генетичного суспільства та став членом Національної академії наук (2003), отримав Премію Грубера в галузі нейрології (2009), Премію Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), Премію Мессрі Університету Південної Каліфорнії та Міжнародну премію канадського фонду «Gairdner» (2012), а також Премію Шао у галузі науки про життя та медицини (2013). Зараз Джеффри Холл проживає у сільській місцевості штату Мен. Він залишив науку «через брак фінансування та збільшення інституційної корупції». Кошти від Нобелівської премії він планує передати благодійній організації, що рятує домашніх тварин від повеней, викликаних ураганом Харві.

73-річний професор Майкл Морріс Росбаш (Michael Morris Rosbash) працює у США в Брандейському університеті в Уолтемі (штат Массачусетс), а також є дослідником Медичного інституту Говарда Хьюза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). Майкл Росбаш народився 7 березня 1944 р. в Канзас-Сіті (штат Міссурі, США) в сім'ї єврейських біженців, які залишили нацистську Німеччину в 1938 р. Батько Майкла був синагогальним кантором, а мати – цитопатологом. Коли хлопчику виповнилось 2 роки, родина переїхала до Бостона (штат Массачусетс), а в десять років він втратив батька, який помер від серцевого нападу. Майкл Росбаш планував стати математиком, але після курсу біології в Каліфорнійському технологічному інституті (Пасадена, штат Каліфорнія) та літньої практики в лабораторії Нормана Девідсона (Norman Davidson), змінив свої наміри. Росбаш закінчив Каліфорнійський технологічний інститут в 1965 р. зі ступенем з хімії. За рахунок стипендії Фулбрайта він стажувався рік у Фізико-хімічному інституті в Парижі та отримав ступінь доктора філософії з біофізики в 1970 р. у Массачусетському технологічному інституті. Після трьох років докторантури в галузі генетики в Единбурзькому університеті (Велика Британія), Росбаш у 1974 р. почав працювати на факультеті Брандейського університету, де познайомився з Джеффри Холлом, який став не тільки співавтором його наукових досліджень, але й другом. У 1980-х рр. Росбаш одружився зі своєю аспіранткою Надею Абович (Nadja Abovich). і зараз він має двох дорослих дітей: доньку Таню та пасербицю Паулу. Майкл Росбаш є директором Національного центру поведінкової геноміки Брандейського університету та з 1989 р. – дослідником Медичного інституту Говарда Хьюза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). Крім того, він є співзасновником та членом науково-консультативної ради компанії «Hypnion, Inc.» – дочірньої компанії «Eli Lilly», що займається розробкою ліків проти розладів центральної нервової системи, а також доклінічною перевіркою ліків щодо їх здатності впливати на процеси сну, порушувати циркадні ритми та викликати звикання. Майкл Росбаш був нагороджений Премією для розвитку наукової кар'єри Національного інституту здоров'я (1976-1980), Премією для видатних випускників Каліфорнійського технологічного інституту (2001), Премією в галузі хронобіології «Правило Ашоффа» (2008), Премією Грубера в галузі нейрології (2009), Премією Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), Міжнародною премією канадського фонду «Gairdner» (2012), Премією Мессрі Університету Південної Каліфорнії (2012), XII Щорічною премією фонду «Wiley» у галузі біомедичних наук (2013) та Премією Шао у галузі науки про життя та медицини (2013).

68-річний професор Майкл Уоррен Янг (Michael Warren Young) працює у США в Рокфеллерському університеті у Нью-Йорку. Майкл Янг народився 28 березня 1949 р. в Майамі (штат Флорида). Його батьки були далекі від науки: батько працював у компанії з продажу алюмінію, а мати – секретарем в юридичній фірмі. Однак вони підтримували інтерес хлопчика до науки. Саме з книги Дарвіна, подарованої батьками, Майкл дізнався про існування загадкового «біологічного годинника» та зацікавився цією темою. Згодом сім'я переїхала в Даллас (штат Техас). В Техаському університеті в Остіні в 1971 р. Майкл Янг отримав ступінь бакалавра з біології, а в 1975 р. – докторський ступінь з генетики. Згодом він перейшов до Медичної школи Стенфордського університету (штат Каліфорнія), а через два роки (у 1978 р.) – у Рокфеллерівський університет у Нью-Йорку. Деякий час працював також у Медичному коледжі Ейнштейна в Нью-Йорку. В 1984 р. вчений отримав звання доцента, в 1988 р. – професора, в 2004 р. – був призначений віце-президентом з питань академічних справ Рокфеллерівського університету. У 2007 р. він став членом Національної академії наук США і Американської академії мікробіології. Майкл Янг був нагороджений стипендією Фонду Андре та Белли Мейер (1978), Премією Пітендріга/Ашоффа від Товариства досліджень біологічних ритмів (2006), Премією Грубера з нейрології (2009), Премією Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), Премією Мессрі Університету Південної Каліфорнії (2012), Міжнародною премією канадського фонду «Gairdner» (2012), Премією Шао у галузі науки про життя та медицини (2013), XII Щорічною премією фонду «Wiley» в галузі біомедичних наук (2013). Ще в Техаському університеті Майкл зустрів свою майбутню дружину – Лорел Екхардт (Laurel Eckhardt), яка зараз є професором біології в Хантерському коледжі Університету Нью-Йорка. Вони мають двох доньок – Наталі та Аріссу.

Що ж саме відкрили цьогорічні лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини? І що взагалі таке циркадний ритм та «біологічний годинник»?

Циркадні ритми (від лат. «circa» та «diem» – «навколо дня» або «протягом дня») – це циклічні коливання інтенсивності біологічних процесів з періодичністю біля 24 год., яка відповідає часу обертання нашої планети навколо своєї осі та пов'язана з процесом зміни дня та ночі. Циркадні ритми притаманні всім організмам, що живуть на планеті Земля: бактеріям, грибам, рослинам, тваринам і людям. Якщо організм позбавити можливості відчувати зміну дня та ночі (в умовах експериментальної лабораторії або полярної ночі та полярного дня), то він все одно буде відтворювати циркадний ритм з тією ж періодичністю, зберігаючи чіткий режим сну та неспання. Біоритми можуть бути пов'язані не тільки з добовими, а й з місячними та сезонними змінами. В різні пори року тривалість світлового дня відрізняється, що спонукає біоритми змінюватись, підлаштовуючись під певну пору року. Наприклад, деякі тварини та рослини взимку впадають у сплячку чи анабіоз.

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

Сформувався уявлення про існування складного молекулярного механізму – «біологічного годинника», що керує змінами розумової активності, поведінки, температури, серцевого ритму, кров'яного тиску, складу крові, концентрації гормонів (зокрема, кортизолу, інсуліну та мелатоніну), обміну речовин та т.п. Причому у різних органів і систем максимальна активність спостерігається в різний час. Наприклад, пік фізичної активності у людини припадає на ранній вечір, а різкий стрибок кров'яного тиску – на ранній ранок (саме тому вранці серцеві напади та інсульти трапляються в 2-3 рази частіше), а гормон росту виробляється лише раз на добу, в фазу нічного сну. На роботу цього «годинника» можуть впливати зовнішні чинники, головним з яких є світло. Однак, слід наголосити, що завдяки наявності «біологічного годинника» живі організми не просто реагують на схід сонця, а здатні передбачити його [3].

Людство знало про існування біоритмів з давніх-давен. Згадки про періодичність явищ живої природи зустрічаються ще в роботах Гіппократа та Аристотеля, а вперше про циркадні ритми у живих організмів згадується в роботі Андростена (325 р. до н.е.) – вченого, який супроводжував Олександра Македонського в походах і спостерігав зміну положення листя у тамаринду або індійського фініка (*Tamarindus indicus*) протягом дня. Перший експериментальний доказ існування «відчуття часу» у живих істот було отримано в 1729 р. французьким астрономом Жан-Жаком де Мераном, який спостерігав за ритмічним згортанням і розкриттям листя мімози (

Mimosa pudica

) в умовах цілодобової відсутності світла, а в 1834 р. відомий швейцарський ботанік Огюстен Декандоль визначив, що період рухів листя мімози коротше доби та становить 22-23 год. У 1880 р. Чарльз Дарвін і його син Френсіс зробили припущення про спадкову природу циркадних ритмів і експериментально довели його, схрещуючи рослини квасолі з різними періодами циркадних ритмів (у гібридів довжина періоду відрізнялася від довжини періоду у обох батьків) [4]. Ендогенна природа циркадних ритмів була остаточно підтверджена вченими з Університету Нью-Йорка в 1984 р. в досліджах з грибами

Neurospora crassa

, проведеними в космосі [5].

Але як влаштований цей точний "годинниковий механізм"? Це залишалося загадкою протягом багатьох століть.

Лише у 1960-х роках почалося активне вивчення молекулярного механізму «біологічного годинника». В 1969 р. вчений румунського походження Франц Халберг (Franz Halberg) з Міннесотського університету в Міннеаполісі (США) запропонував назву «хронобіологія»

для науки, що вивчає циркадні ритми, [6] та став одним з її фундаторів. Невдовзі, в 1971 р. в цій галузі було зроблено значний прорив, і здійснили його Сеймур Бензер (Seymour Benzer) з Каліфорнійського технологічного університету в Пасадені (США) та його студент словацького походження Рональд Конопка (Ron Konopka). Спостерігаючи за життєвим циклом плодових мушок – дрозофіл, Конопка виявив мутантних мух з порушеним циклом (вкороченим, подовженим або аперіодичним). Вчені припустили, що ці порушення викликані мутацією в певному гені *period* або скорочено *per*, та виявили цей ген в Х-хромосомі [7]. Цікаво, що Сеймур Бензер був фізиком за освітою та успішно працював в галузі напівпровідників, а зацікавившись генетикою, в 1950 р. відкрив новий метод рекомбінації бактеріофагів, а в 1961 р. разом з Френсісом Криком довів триплетність генетичного коду. На жаль, він помер у 2007 р., так і не дочекавшись Нобелівської премії за жодне зі своїх великих відкриттів. Рональд Конопка помер в 2015 р. і також не міг претендувати на Нобелівську премію. Тому цьогорічною премією було нагороджено вчених, які зробили другий, але не менш важливий крок на шляху до розкриття таємниці «біологічного годинника».

У 1984 р. Джеффри Холл і Майкл Росбаш, що працювали в Брандейському університеті в Уолтемі (штат Массачусетс, США), клонували ген *period* і визначили його нуклеотидну послідовність [8]. Разом з Рональдом Конопкою і колегами з Массачусетського та Нью-Йоркського університетів вони виділили функціональну частину гену

per

, клонували її в бактеріях, а потім вставили за допомогою плазмідних векторів в мух з мутаціями в гені *per*. В результаті були отримані мухи з нормальним циркадним ритмом [9]. Незалежно від них в тому ж 1984 р. це зробив Майкл Янг з Рокфеллерівського університету Нью-Йорка [10]. В 1990 р. учень Росбаша Пол Хардін (Paul E. Hardin) помітив циклічні коливання протягом доби мРНК гену

per,

які відбувалися з певним зсувом у часі відносно коливань рівня протеїну PER, що зростав протягом ночі (протеїн синтезувався) та знижувався протягом дня (протеїн руйнувався під впливом певних факторів, у тому числі світла). Це спостереження дозволило Холлу та Росбашу припустити існування петлі зворотного зв'язку, завдяки якій система регулює сама себе: коли протеїну PER накопичується занадто багато, він блокує активність власного гену та припиняє синтез мРНК і протеїну PER [11]. Це було дуже важливе відкриття, оскільки, як виявилось пізніше, на принципі петлі зворотного зв'язку транскрипції / трансляції побудована регуляція роботи інших, тоді ще невідомих компонентів «біологічного годинника» у більшості видів живих організмів. В 1992 р. Холл і Росбаш отримали підтвердження своєї гіпотези, виявивши за допомогою імуноцитохімічних методів накопичення протеїну PER протягом ночі всередині клітинного ядра [12]. Однак було абсолютно незрозуміло, яким чином цей протеїн потрапляє в ядро, адже він синтезується в цитоплазмі?

Відповідь на це питання в 1994 р. отримав Майкл Янг, який відкрив новий ген *timeless*,

мутації в якому впливали на добові ритми активності дрозозфіл [13]. Виявилось, що продукт цього гену TIM утворює комплекс з протеїном PER, захищає його від руйнування та забезпечує доставку в ядро [14]. Крім того, протеїн TIM сам здатен руйнуватися під впливом світла, що сприяє пристосуванню життєвого циклу до зміни дня та ночі [15]. Яким же чином протеїни PER і TIM блокують в ядрі гени?

Це стало зрозуміло після того, як в 1998 р. Холлом та Росбашем були відкриті у дрозозфіли гени транскрипційних факторів *clock* [16] і *cycle* [17]. Слід зауважити, що ген *clock*

був виявлений у миші на рік раніше Джозефом Такахаші (Joseph Takahashi) [18].

Продукти цих генів CLK і CYC утворюють комплекс, який зв'язується з певною послідовністю E-Box (Enhancer Box – CACGTG) в промоторах генів

period, timeless

(і, як виявилось пізніше, багатьох інших циркадних генів) та стимулює їх транскрипцію.

Коли комплекс протеїнів PER і TIM потрапляє в ядро, він блокує транскрипційні фактори CLK і CYC, що призводить до інгібування транскрипції генів

period і timeless

. До речі, роль послідовностей E-Box в активації гену

period

у 1997 р. з'ясував Пол Хардін [19], який на той час вже не працював з Росбашем, а вперше послідовність E-Box виявили в 1985 р. Сусуму Тонегава (Susumu Tonegawa), лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини 1987 р., що відкрив генетичний принцип походження різноманітності антитіл, і Волтер Гілберт (Walter Gilbert), лауреат Нобелівської премії з хімії 1980 р., що відкрив метод секвенування ДНК [20].

В 1998 р. Холл і Росбаш також відкрили у дрозозфіли ген *cryptochrome*, що кодує протеїн фоторецептора CRY, який реагує на синє та ультрафіолетове світло, забезпечуючи тим самим надходження в мозок інформації про освітленість і час доби [21]. CRY у присутності світла зв'язується з протеїном TIM і сприяє його швидкій деградації, поки TIM не почне знову накопичуватися в темряві [22]. Цікаво, що в минулому році китайські вчені заявили про відкриття у дрозозфіли протеїну MagR, який взаємодіє з молекулами CRY, утворюючи магніточутливий стрижнеподібний мультамерний комплекс, що орієнтується у магнітному полі Землі певним чином, являючи собою внутрішньоклітинний магнітний рецептор [23].

У тому ж 1998 р. Майкл Янг відкрив ген *dbt* («double-time»), що кодує протеїн DBT (казеїнкіназу 1), який, як виявилось, фосфорилує протеїн PER, що сприяє його деградації і запобігає утворенню надлишку цього протеїну в цитоплазмі, а також забезпечує стабільність добових ритмів при порушенні зміни дня та ночі, коли порушується циклічність надходження протеїну TIM в цитоплазму. Крім того, протеїн

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

DBT уповільнює накопичення протеїну PER для того, щоб «розтягнути» коливальний цикл до 24 год [24].

Після цього всі зрозуміли, що механізм «біологічного годинника» складніший, ніж здавалося спочатку. Один за одним почали відкривати нові гени, пов'язані з циркадними ритмами: *shaggy* (протеїнкіназа SGG, що фосфорилює TIM і регулює його транспорт в ядро) [25], casein kinase 2 (протеїнкіназа CK2, що разом з DBT фосфорилює PER) [26], *vriille* та PAR domain protein 1 (фактори транскрипції VRI та Pdp1, що регулюють транскрипцію CLK) [27, 28], *jetlag* (протеїн JET, що забезпечує деградацію TIM і CRY в протеасомі) [29] та інші. До речі, гени *shaggy*, *vriille* і PAR domain protein 1 було відкрито за участі лабораторії Майкла Янга.

Отже, виявилось, що в кожній клітині організму існує власний, досить складний «біологічний годинник», який відраховує добовий цикл. Яким же чином багатоклітинний організм працює злагоджено? Як всі ці «годинники» синхронізуються, та де знаходиться головний, що задає ритм?

Нескладно здогадатися, що головний «біологічний годинник» знаходиться у мозку. Ще в 1970-х рр. було відомо, що супрахіазмальне ядро гіпоталамуса має відношення до регуляції сну, і припускалось, що існування у тварин двох піків активності (зранку та ввечері) пояснюється роботою двох пов'язаних генераторів коливань: ранковий генератор M (від англ. «Morning» – ранок) несе відповідальність за активність вранці і прискорюється світлом; вечірній генератор E (від англ. «Evening» – вечір) викликає активність увечері і сповільнюється світлом [30]. Лише через 30 років було встановлено, де саме знаходиться центральний «біологічний годинник» і як він працює. Виявилось, що генератор E являє собою дорсальні бічні нейрони LN(d)s супрахіазмального ядра гіпоталамуса, а генератор M – це відповідні вентральні бічні нейрони LN(v)s, які є головними завдяки здатності підтримувати цілодобовий цикл в постійній темряві та синтезувати нейропептид PDF (фактор дисперсії пігменту) [31], що грає важливу роль у передаванні сигналу між різними групами нейронів. До речі, PDF був відкритий у дрозофіли в 1998 р. у лабораторії Джеффри Холла [32]. Один з учнів Янга – Джастін Блау (Justin Blau) з Університету Нью-Йорка дослідив супрахіазмальне ядро гіпоталамуса личинок дрозофіли, яке складається всього з 6 нейронів, і показав, що M-клітини вранці активуються за участю протеїну TIM і передають цей сигнал одна одній, а потім – E-клітинам. Увечері активуються E-клітини та все відбувається навпаки [33].

При такому обміні сигналами «годинники» в нейронах синхронізуються та сигнал передається шишковидній залозі або епіфізу, який іноді називають «третім оком», оскільки у деяких риб, амфібій і рептилій він розташований на маківці та може отримувати інформацію про освітленість. У ссавців епіфіз знаходиться всередині мозку, але він все одно отримує сигнали про освітленість через зорові нерви від гангліозних клітин сітківки, що містять фоточутливі криптохромні та меланопсинові рецептори. Цікаво, що меланопсин хребетних тварин і людини, який бере участь в регулюванні добових циклів, дуже схожий на родопсин безхребетних, який має відношення до зору [34].

Одержавши сигнал, епіфіз виділяє гормони мелатонін і серотонін, які синхронізують циркадні ритми в усіх клітинах організму. Мелатонін є гормоном сну, який синтезується в темноті, а серотонін є гормоном радості, бадьорості та працездатності, що виробляється вдень, особливо при яскравому світлі. Дія багатьох антидепресантів базується на блокуванні зворотного захоплення серотоніну нейронами, які його виділяють. Крім регуляції циркадних ритмів ці гормони виконують в організмі багато інших функцій, наприклад, мелатонін є імуностимулятором і найбільш потужним антиоксидантом, що захищає від пошкоджень ДНК, запобігаючи виникненню раку, а серотонін регулює чутливість больових рецепторів і стимулює згортання крові. Цікаво, що мелатонін синтезується з серотоніну, а саме є його індольним похідним. Тому порушення сну, які намагаються лікувати мелатоніном, часто викликані нестачею серотоніну. Можна відмітити, що дослідження ролі серотоніну у головному мозку проводилося в Інституті біохімії АН УРСР ще за життя О.В.Палладіна, зокрема було темою докторської дисертації М.Д.Курського [35]. У регулюванні синтезу мелатоніну беруть участь гормони кортизол, естроген і тестостерон, а для їх синтезу є необхідним холестерин, що міститься в продуктах тваринного походження. Тому неповноцінне харчування також є однією з причин безсоння. Такий механізм синхронізації циркадних ритмів є універсальним і працює як у людини, так і у дрозозфіли [36].

Більшість генів, які забезпечують роботу «біологічного годинника» у дрозозфіли, мають гомологів у геномах усіх тварин, хоча деталі механізму «годинника» у різних класів тварин можуть відрізнятися (наприклад, у ссавців є 3 гени *period* і 2 гени *cryptochrome*, а гомолог *CYC* має назву *BMAL1*) [37]. У рослин за роботу «біологічного годинника» відповідають переважно інші протеїни: важливу роль грає система протеїнів фітохромів, які реагують на зміну спектрального складу світла та сигналізують про час доби та пору року. Однак «біологічний годинник» рослин працює на базі тих самих принципів регуляції, які були відкриті цьогорічними лауреатами Нобелівської премії [38]. Завдяки цим відкриттям біологія циркадних ритмів або хронобіологія перетворилася на велику наукову дисципліну, яка зараз активно вивчає механізми регулювання «біологічного годинника» у різних видів живих організмів і намагається одержати відповіді на безліч

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

НОВИХ ПИТАНЬ, ЩО ВИНИКЛИ.

З'являється все більше фактів на користь того, що в регуляції роботи «біологічного годинника» важливу роль відіграють поліморфізм циркадних генів [39], мікроРНК [40], а також епігенетичні процеси (метилування та ацетилювання ДНК і гістонів) [41]. Наявність циркадних коливань в еритроцитах ссавців, що в процесі дозрівання втрачають ядро, рибосоми та мітохондрії, дозволило припустити існування іншого механізму регуляції «біологічного годинника» крім петель зворотного зв'язку транскрипції/трансляції [42]. Таким механізмом можуть бути метаболічні та окисно-відновні цикли, наприклад, за участю антиоксидантних протеїнів пероксиредоксинів, які тісно пов'язані з циркадними ритмами та можуть виявитись невід'ємним елементом для їх генерації [43]. Крім того, зараз активно вивчають, як саме організми пристосовують свої «біологічні годинники» не тільки до змін освітленості, а й до змін інших факторів. Встановлено, що циркадний датчик температури знаходиться не в мозку, а на периферії. Важливу роль у передачі інформації про температуру у дрозофіли можуть відігравати фосфоліпаза C, що кодується геном *porpA*, великий глутамін-багатий протеїн з невідомими функціями, що кодується геном *nocte*, і рецептор IR25a [44, 45]. Припускають, що зворотний зв'язок від механіносенсорних і, зокрема, пропріоцептивних органів може адаптувати «біологічний годинник» до власних рухів і дій комахи [46].

Вже не вперше Нобелівська премія з фізіології та медицини фактично виявляється премією з біології. Однак від премії з медицини завжди чекають якихось перспектив впровадження в лікувальну практику. Відкриття цьогорічних лауреатів є зразком фундаментальної науки. Як же результати цих досліджень можуть бути використані на практиці хоча б у віддаленій перспективі?

Вже зараз намагаються підвищити ефективність ліків і зменшити їх побічну дію шляхом застосування медичних препаратів в певний період, розрахований на основі циркадних ритмів пацієнта. Наприклад, препарати ловастатину, що знижують рівень холестерину, приймають вночі, оскільки саме в цей час є найвищим рівень його ферменту-«мішені». Також хронотерапевтичні підходи успішно застосовуються при лікуванні різних видів раку [47].

Всім відомо, що люди діляться на «сов» і «жайворонків» в залежності від здатності ефективно працювати відповідно ввечері чи зранку. Тих, хто активно працює вдень, вчасно засинає ввечері та легко прокидається вранці, називають «голубами». Чим

обумовлений такий поділ? Можливо це – звичка, або сови – просто ледарі. В більшості випадків – саме так, і порушення сну у таких людей легко вилікувати дотриманням чіткого режиму. Однак у частини людей проблеми зі сном дійсно викликані генетичними порушеннями у роботі «біологічного годинника». Наприклад, мутація в гені людини *per2* викликає синдром передчасної фази сну (ASPS – Advanced Sleep Phase Syndrome), при якому людина лягає спати засвітла та прокидається вночі, тобто є «гіпержайворонком» [48]. А мутація в гені людини

per3

викликає протилежний ефект – синдром затримки фази сну (DSPS – delayed sleep-phase syndrome), коли людина засинає пізно вночі та фізіологічно нездатна прокинутися о сьомій ранку. У 1 з 75 чоловік «совиний» режим викликаний генетичною мутацією протеїну CRY1 [49]. Іноді жартома виділяють ще одну категорію людей – «дятлів», які активні та бадьорі в будь-який час доби. Виявляється, що в цьому жарті – лише частка жарту: люди, які мало сплять і при цьому висипаються, дійсно існують. Виявилось, що фенотип короткого сну викликаний мутаціями в гені людини

dec2

[50], а транскрипційний фактор DEC2, який кодується цим геном, зв'язується з BMAL1 (гомологом CLK) і викликає пригнічення активності гену

per1

[51].

Іноді пошкодження ділянок мозку, важливих для роботи «біологічного годинника», викликають дуже серйозні захворювання, наприклад, мутація в гені пріонового протеїну PRNP призводить до утворення амілоїдних бляшок в таламусі та розвитку невиліковного захворювання, яке називається фатальне сімейне безсоння та проявляється безсонням, галюцинаціями, слабоумством і смертю через півтора року від перевтоми та абсолютної нездатності спати. Цікаво, що мутація в цьому ж гені спричиняє синдром Крейтцфельдта-Якоба – дистрофічне захворювання ЦНС, яке є проявом пріонової хвороби або губчатої енцефалопатії [52].

Люди здавна помітили, що неузгодженість між способом життя та «біологічним годинником» може мати негативні наслідки для здоров'я. Зараз цей факт підтверджено епідеміологічними дослідженнями і лабораторними дослідженнями на мишах [53]. Всім відомо, що при швидкій зміні часового поясу (наприклад, при перельотах літаком) людина тривалий час (приблизно протягом тижня) не може пристосуватись до нового ритму життя та перебуває у стані «джетлагу» (від англ. «jet» – реактивний літак; «lag» – відставання, зрушення фаз). Ті, кому доводиться багато подорожувати, змінюючи часові пояси, постійно приймають гормони сну та неспанья, що шкодить здоров'ю через пригнічення синтезу цих гормонів власним організмом. Іноді людина вимушена порушувати природний ритм «біологічного годинника» під впливом певних соціальних факторів: ненормований робочий день або робота у нічну зміну, догляд за маленькими дітьми, які часто не сплять уночі. В такому випадку виникає подібний стан «соціального

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

джетлагу», який дуже важко переноситься. Всі, хто змушений працювати вночі, знають, як це важко. Не кожна людина може витримати такий ритм життя, хоча за роботу в нічні зміни платять більше.

Зараз активно вивчається взаємозв'язок циркадних ритмів і метаболізму, а також причини виникнення метаболічних порушень при збоях «біологічного годинника» [54]. Хронічне перебування у стані «джетлагу» незалежно від причин, що його викликали, може призвести до фатальних наслідків для здоров'я: пришвидшення старіння, порушення репродуктивної функції у жінок, збільшення ризику розвитку ожиріння, цукрового діабету, інфаркту міокарда, інсульту і навіть раку [55, 56]. Дуже небезпечним є вплив на нервову систему: починаючи від зниження продуктивності праці та депресії до порушення когнітивних функцій і серйозних психічних розладів, що нерідко стають причиною трагічних подій [57]. Так, післяпологова депресія у жінок, обумовлена гормональною перебудовою та «соціальним джетлагом», іноді призводить до вбивства матір'ю дитини. Навіть природні сезонні зміни у роботі «біологічного годинника» здатні викликати сезонні депресії, неврози або психози. Щоб зменшити розбіжності між робочим графіком та світловим днем, які можуть викликати у населення втрату працездатності, в багатьох країнах (переважно Європи та Північної Америки) два рази на рік змінюють час на 1 год. (переходять з літнього часу на зимовий та навпаки).

Хронобіологічні дослідження зараз є актуальними як ніколи, оскільки суспільство розвинутих країн охопила криза сну. Пріоритетом для сучасної людини є робота, кар'єра, гроші, а не власне здоров'я. Більше того, відмова від сну вже сприймається як необхідний елемент успіху. З появою електронних гаджетів люди цілодобово можуть працювати, спілкуватись, знаходяться у постійній готовності відповісти, прореагувати, а їхній робочий день не закінчується ніколи. Дуже шкідливим є використання яскравого штучного світла вночі, що порушує роботу всіх систем організму. Особливо шкідливим є синє світло світлодіодів (з довжиною хвилі 480 нм), яке все більше використовується в сучасних приладах [58]. Не дивно, що безсоння та захворювання, викликані порушенням циркадних ритмів, невпинно поширюються. В китайській, японській та корейській мовах навіть з'явилося спеціальне слово, яким позначають смерть на роботі від перевтоми. В англійській чи українській мовах (на щастя) такого слова поки що немає, але невдовзі воно може знадобитися [57]. Виникає питання: якщо неможливо змінити режим роботи чи спосіб життя, чому б не «підкрутити» «біологічний годинник»? Це дуже спокуслива можливість, зважаючи на те, що багатьом людям не вистачає дня для вирішення всіх своїх справ, не говорячи вже про необхідність в майбутньому адаптуватись до іншої тривалості доби при колонізації людством інших планет і майбутніх космічних подорожах.

Завдяки відкриттю механізму регулювання циркадних ритмів можна говорити про існування теоретичної можливості створення препаратів, які б могли відкоригувати цикл.

Вже розпочато пошук речовин, які б специфічно взаємодіяли з продуктами циркадних генів. Так, під час скринінгу бібліотеки з 60 тис. малих молекул знайдено речовину, що взаємодіє з CRY [59]. Якби подібні препарати вдалося створити, тоді проблеми з недосипанням залишилися б у минулому. Головне, щоб ціна, яку ми повинні сплатити природі за таку можливість, не виявилась занадто високою. Однак чомусь видаються пророчими слова провідного німецького хронобіолога Тілля Реннеберга: «Сумніваюсь, що хтось захоче скорочувати тривалість сну, коли ми по-справжньому зрозуміємо, для чого він потрібен» [57].

Написавши усе це, автори статті повинні розкаятися у тому, що, на жаль, самі, правда окремо і з різних причин, часто-густо не дотримуються правил тривалості повноцінного сну.

Література:

1. The 2017 Clarivate Citation Laureates // <https://clarivate.com/2017-citation-laureates/>
2. Прес-реліз Нобелівського комітету при Каролінському медичному інституті // http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html
3. Circadian rhythm. From Wikipedia, the free encyclopedia // https://en.wikipedia.org/wiki/Circadian_rhythm
4. Циркадный ритм // https://wikivisually.com/lang-ru/wiki/Циркадный_ритм
5. Sulzman F.M., Ellman D., Fuller C.A., Moore-Ede M.C., Wassmer G. Neurospora circadian rhythms in space: a reexamination of the endogenous-exogenous question // Science. – 1984.225. – P. 232-234.
6. Halberg F. Chronobiology // Annu. Rev. Physiol. – 1969. – N 31. – P. 675-725.
7. Konopka R.J., Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster* // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1971. – V. 68. N 9. – P. 2112-2116.
8. Reddy P., Zehring W.A., Wheeler D.A., Pirrotta V., Hadfield C., Hall J.C., Rosbash M. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms // Cell. – 1984. – V. 38. N 3. – P. 701-710.
9. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. Restoration of circadian behavioral rhythms by gene transfer in *Drosophila* // Nature. – 1984. – V. 312. N 5996. – 752-754.

10. 10. *Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C.* P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster* // *Cell*. – 1984. – V. 39. N 2. Pt 1. –369-376.
11. 11. *Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M.* Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels // *Nature*. – 1990. – V. 343.6258. – P. 536-540.
12. 12. *Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D., Benzer S., Hall J.C., Rosbash M.J.* The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila* // *Neurosci*. – 1992. – V. 12. N 7. – P. 2735-2744.
13. 13. *Sehgal A., Price J.L., Man B., Young M.W.* Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant *timeless* // *Science*. – 1994. – V. 263. N 5153. – P. 1603-1606.
14. 14. *Gekakis N., Saez L., Delahaye-Brown A.M., Myers M.P., Sehgal A., Young M.W., Weitz C.J.* Isolation of *timeless* by PER protein interaction: defective interaction between *timeless* protein and long-period mutant PERL // *Science*. – 1995. –270. N 5237. – P. 811-815.
15. 15. *Myers M.P., Wager-Smith K., Rothenfluh-Hilfiker A., Young M.W.* Light-induced degradation of TIMELESS and entrainment of the *Drosophila* circadian clock // *Science*. – 1996. –271. N 5256. – P. 1736-1740.
16. 16. *Allada R., White N.E., So W.V., Hall J.C., Rosbash M.* A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and *timeless* // *Cell*. – 1998. –93. N 5. – P. 791-804.
17. 17. *Rutila J.E., Suri V., Le M., So W.V., Rosbash M., Hall J.C.* CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and *timeless* // *Cell*. – 1998. –93. N 5. – P. 805-814.
18. 18. *King D.P., Zhao Y., Sangoram A.M., Wilsbacher L.D., Tanaka M., Antoch M.P., Steeves T.D., Vitaterna M.H., Kornhauser J.M., Lowrey P.L., Turek F.W., J.S.* Positional cloning of the mouse circadian clock gene // *Cell*. – 1997. – V. 89. N 4. – P. 641-653.
19. 19. *Hao H., Allen D.L., Hardin P.E.* A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling in *Drosophila melanogaster* // *Mol Cell Biol*. – 1997. –17. N 7. – P. 3687-3693.
20. 20. *Ephrussi A., Church G.M., Tonegawa S., Gilbert W.* B lineage--specific interactions of an immunoglobulin enhancer with cellular factors in vivo // *Science*. – 1985. –227. N 4683. – P. 134-140.
21. 21. *Emery P., So W.V., Kaneko M., Hall J.C., Rosbash M.* CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity // *Cell*. – 1998. –95. N 5. – P. 669-679.
22. 22. *Ceriani M.F., Darlington T.K., Staknis D., Mas P., Petti A.A., Weitz C.J., Kay S.A.* Light-dependent sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME // *Science*. – 1999. –285. N

5427. – P. 553-556.

23. 23. *Qin S., Yin H., Yang C., Dou Y., Liu Z., Zhang P., Yu H., Huang Y., Feng J., Hao J., Hao J., Deng L., Yan X., Dong X., Zhao Z., Jiang T., Wang H.W., Luo S.J., Xie C.* A magnetic protein biocompass // *Nat Mater.* – 2016. –15. N 2. – P. 217-226.
24. 24. *Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W.* Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation // *Cell.* – 1998. – V. 94. N 1. – P. 83-95.
25. 25. *Martinek S., Inonog S., Manoukian A.S., Young M.W.* A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the *Drosophila* circadian clock // *Cell.* – 2001. –105. N 6. – P. 769-779.
26. 26. *Lin J.M., Kilman V.L., Keegan K., Paddock B., Emery-Le M., Rosbash M., Allada R.* A role for casein kinase 2alpha in the *Drosophila* circadian clock // *Nature.* – 2002. –420. N 6917. – P. 816-820.
27. 27. *Blau J., Young M.W.* Cycling vrilie expression is required for a functional *Drosophila* clock // *Cell.* – 1999. –99. N 6. – P. 661-671.
28. 28. *Cyran S.A., Buchsbaum A.M., Reddy K.L., Lin M.C., Glossop N.R., Hardin P.E., Young M.W., Storti R.V., Blau J.* vrilie, Pdp1, and dClock form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock // *Cell.* – 2003. –112. N 3. – P. 329-341.
29. 29. *Koh K., Zheng X., Sehgal A.* JETLAG resets the *Drosophila* circadian clock by promoting light-induced degradation of TIMELESS // *Science.* – 2006. – V. 312. N 5781. – P. 1809-1812.
30. 30. *Pittendrigh C.S., Daan S.* A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. V. Pacemaker structure: a clock for all seasons // *J. Comp. Physiol.* – 1976. – V. 106. N 2. – P. 333-355.
31. 31. *Grima B., Chelot E., Xia R., Rouyer F.* Morning and evening peaks of activity rely on different clock neurons of the *Drosophila* brain // *Nature.* – 2004. – V. 431. N 7010. –869-873.
32. 32. *Park J.H., Hall J.C.* Isolation and chronobiological analysis of a neuropeptide pigment-dispersing factor gene in *Drosophila melanogaster* // *J. Biol. Rhythms.* – 1998. –13. N 3. – P. 219-228.
33. 33. *Collins B., Kane E.A., Reeves D.C., Akabas M.H., Blau J.* Balance of activity between LN(v)s and glutamatergic dorsal clock neurons promotes robust circadian rhythms in *Drosophila* // *Neuron.* – 2012. – V. 74. N 4. – P. 706-718.
34. 34. *Hankins M.W., Peirson S.N., Foster R.G.* Melanopsin: an exciting photopigment // *Trends Neurosci.* – 2008. – V. 31. N 1. –27-36.
35. 35. *Курский М.Д.* Роль 5-окситриптамина (серотонина) в биоэнергетических процессах. Автореферат жиссертации на соискание ученой степени доктора биол.наук, Киев, 1971.
36. 36. Серотонин vs мелатонин или баланс природы // [https :// kactaheda . livejournal](https://kactaheda.livejournal)

[-](#)
[com](#)
[/168608.](#)
[html](#)

37. 37. *Lowrey P.L., Takahashi J.S.* Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation // *Annu Rev Genet.* – 2000. N 34. – P. 533-562.
38. 38. *Nohales M.A., Kay S.A.* Molecular mechanisms at the core of the plant circadian oscillator // *Nat Struct Mol Biol.* – 2016. – V. 23. N 12. –1061-1069.
39. 39. *Tauber E., Zordan M., Sandrelli F., Pegoraro M., Osterwalder N., Breda C., Daga A., Selmin A., Monger K., Benna C., Rosato E., Kyriacou C.P., Costa R.* Natural selection favors a newly derived timeless allele in *Drosophila melanogaster* // *Science.* – 2007. – V. 316. N 5833. – P. 1895-1898.
40. 40. *Chacolla-Huaringa R., Moreno-Cuevas J., Trevino V., Scott S.P.* Entrainment of Breast Cell Lines Results in Rhythmic Fluctuations of MicroRNAs // *Int J Mol Sci.* – 2017. – V. 18. N 7. – P. E1499.
41. 41. *Feng D., Liu T., Sun Z., Bugge A., Mullican S.E., Alenghat T., Liu X.S., Lazar M.A.* A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism // *Science.* – 2011. – V. 331. N 6022. – P. 1315-1319.
42. 42. *O'Neill J.S., Reddy A.B.* Circadian clocks in human red blood cells // *Nature.* – 2011. – V. 469. N 7331. – P. 498-503.
43. 43. *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 C.P., O'Neill J.S., Reddy A.B.* Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms // *Nature.* – 2012. – V. 485. N 7399. – P. 459-464.
44. 44. *Sehadova H., Glaser F.T., Gentile C., Simoni A., Giesecke A., Albert J.T., Stanewsky R.* Temperature entrainment of *Drosophila's* circadian clock involves the gene *nocte* and signaling from peripheral sensory tissues to the brain // *Neuron.* – 2009. – V. 64. N 2. – P. 251-266.
45. 45. *Chen C., Buhl E., Xu M., Croset V., Rees J.S., Lilley K.S., Benton R., Hodge J.J., Stanewsky R.* *Drosophila* Ionotropic Receptor 25a mediates circadian clock resetting by temperature // *Nature.* – 2015. – V. 527. N 7579. – P. 516-520.
46. 46. *Simoni A., Wolfgang W., Topping M.P., Kavlie R.G., Stanewsky R., Albert J.T.* A mechanosensory pathway to the *Drosophila* circadian clock // *Science.* – 2014. – V. 343. N 6170. – P. 525-528.
47. 47. *Ozturk N., Ozturk D., Kavakli I.H., Okyar A.* Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy // *Int J Mol Sci.* – 2017. – V. 18. N 10. – P. E2168.
48. 48. *Toh K.L., Jones C.R., He Y., Eide E.J., Hinze W.A., Virshup D.M., Ptacek L.J., Fu Y.H.*

An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome // *Science*. – 2001. – V. 291. N 5506. –1040-1043.

49. 49. *Patke A., Murphy P.J., Onat O.E., Krieger A.C., Ozcelik T., Campbell S.S., Young M.W.* Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder // *Cell*. – 2017. – V. 169. N 2. –203-215.

50. 50. *He Y., Jones C.R., Fujiki N., Xu Y., Guo B., Holder J.L.Jr., Rossner M.J., Nishino S., Fu Y.H.* The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals // *Science*. – 2009. – V. 325. N 5942. – P. 866-870.

51. 51. *Honma S., Kawamoto T., Takagi Y., Fujimoto K., Sato F., Noshiro M., Kato Y., Honma K.* Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock // *Nature*. – 2002. – V. 419. N 6909. – P. 841-844.

52. 52. *Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M., Brown P., LeBlanc A.C., Montagna P., Cortelli P., Julien J., Vital C., Pendelbury W.W.* Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism // *Science*. – 1992. – V. 258. N 5083. – P. 806-808.

53. 53. *Roenneberg T., Merrow M.* The Circadian Clock and Human Health // *Curr Biol*. – 2016. – V. 26. N 10. –R432-443.

54. 54. *Panda S.* Circadian physiology of metabolism // *Science*. – 2016. – V. 354. N 6315. –1008-1015.

55. 55. *Nedeltcheva A.V., Scheer F.A.* Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2014. – V. 21. N 4. – P. 293-298.

56. 56. *James P., Bertrand K.A., Hart J.E., Schernhammer E.S., Tamimi R.M., Laden F.* Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II // *Environ Health Perspect*. – 2017. – V. 125. N 8. – P. 087010.

57. 57. *Хаффингтон А.* Революция сна. Как менять свою жизнь ночь за ночью // – М.: Альпина Паблишер, 2017. – 408 с.

58. 58. *Hatori M., Gronfier C., Van Gelder R.N., Bernstein P.S., Carreras J., Panda S., Marks F., Sliney D., Hunt C.E., Hirota T., Furukawa T., Tsubota K.* Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies // *NPJ Aging Mech Dis*. – 2017. N 3. –9. eCollection 2017.

59. 59. *Hirota T., Kay S.A.* Identification of small-molecule modulators of the circadian clock // *Methods Enzymol*. – 2015. N 551. –267-282.

□

С.І.Романюк, С.В.Комісаренко.

Для чого існують циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника».

Написав Administrator

Неділя, 23 лютого 2020, 17:30 - Останнє оновлення Вівторок, 10 березня 2020, 22:49

Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України