

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИРКАДИАНЫХ ГЕНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Исакова Татьяна Сергеевна, магистрант биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва;

Саяпин Валерий Владиславович, бакалавр институт автоматки и информационных технологий Самарского государственного технического университета;

Захарушкина Анастасия Александровна, магистрант биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва;

Инюшкин Алексей Николаевич, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва.

В работе обсуждаются важнейшие генетические и молекулярные механизмы генерации циркадианных ритмов млекопитающих. Современные экспериментальные данные показывают, что активность клеточных часов основана на транскрипционно-трансляционных циклах специфических протеинов, взаимодействующих между собой по принципу положительных и отрицательных обратных связей.

Ключевые слова: циркадианные гены, биоритмы, биологические часы.

PHYSIOLOGICAL ACTIVITY OF CIRCADIAN GENES IN MAMMALS

Isakova Tatiana Sergeevna, magistant, Samara National Research University;

Sayapin Valerii Vladislavovich, bachelor, Samara State Technical University;

Zakharushkina Anastasiya Alexandrovna, magistant, Samara National Research University;

Inyushkin Alexey Nikolaevich, Head of Department of human and animal physiology.

In the paper, genetic and molecular mechanisms of generation the circadian rhythms in mammals are discussed. Current experimental data show that activity of the cellular clock is based on transcription-translation cycles of specific proteins, interacting according to the principle of positive and negative feedback loops.

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

Циркадианная система млекопитающих включает иерархически организованную совокупность взаимодействующих между собой биологических часов, регулируемых главными циркадианными часами супрахиазматического ядра гипоталамуса. Эти биологические часы генерируют эндогенный околосуточный (с периодом около 24 часов) циркадианный ритм спайковой активности и регулируют множество физиологических, биохимических и поведенческих ритмов, а также синхронизируют функцию периферических клеточных циркадианных часов, локализованных в большинстве органов [1]. Активность эндогенных клеточных часов основана на транскрипционно-трансляционных циклах специфических протеинов, взаимодействующих между собой по принципу положительных и отрицательных обратных связей. Эти циклы в свою очередь определяются фазной экспрессией соответствующих ядерных циркадианных генов [2]. Период транскрипционно-трансляционного цикла приблизительно равен продолжительности суток, что соответствует циркадианному периоду эндогенных часов. В центре молекулярного механизма циркадианных часов млекопитающих находятся протеины BMAL1 и CLOCK, образующие гетеродимер, способный взаимодействовать с E-box промотора генов *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) и *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*). В результате этого взаимодействия запускается транскрипция циркадианных репрессоров *Per* и *Cry*, которые после трансляции в цитоплазме транслоцируются в ядро. Здесь они ингибируют активность

димера BMAL1/CLOCK, являясь, таким образом, носителями отрицательной обратной связи [3]. Транскрипция BMAL1 также может ингибироваться элементами ядерного орфанного рецептора REV-ERBa, который играет роль интегрирующего звена метаболизма и циркадианной ритмики [4]. Ритмическая экспрессия ядерных часовых генов регулируется элементами протеина CREB, активируемыми при деполяризации мембраны, повышении внутриклеточной концентрации ионов цАМФ и кальция. Фосфорилированная форма CREB способна присоединяться к регуляторным элементам на промоторе *Per1* и *Per2* [5]. Вышеописанный транскрипционно-трансляционный механизм одновременно регулирует экспрессию множества генов, контролируемых часами (CCGs – clock-controlled genes). Гены этого класса участвуют в регуляции разнообразных ритмических метаболических процессов, в частности, сопряженных с окислительно-восстановительными реакциями на клеточном уровне. Молекулярные часовые механизмы оптимизируют ткань-специфические ритмы клеточных процессов, лежащих в основе физиологических реакций [6].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-29-14073.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise // *J. Physiol. Sci.* 2017. V. 67. P. 1–10.
2. Hastings M.H., Smyllie N.J., Patton A.P. Molecular-genetic manipulation of the suprachiasmatic nucleus circadian clock // *J. Mol. Biol.* 2020. V. 432. P. 3639–3660.
3. Okamura H., Yamaguchi S., Yagita K. Molecular machinery of the circadian clock in mammals // *Cell. Tissue Res.* 2002. V. 309. P. 47–56.
4. Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J.D. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism // *Nature.* 2007. V. 447. P. 477–481.

5. Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. V. 72. P. 551–577.
6. Bass J. Circadian topology of metabolism // *Nature.* 2012. V. 491. P. 348–356.