

ЦИРКАДИАННЫЕ ОСЦИЛЛЯТОРЫ И ГОРМОНЫ

© М. П. Чернышева

*Кафедра общей физиологии С.-Петербургского государственного университета;
электронный адрес: mp_chern@mail.ru*

Осциллятор циркадианных ритмов в большинстве клеток живых организмов представлен комплексом белков часовых генов (clock-genes proteins). Через транскрипцию контролируемых ими генов или непосредственно они запускают и поддерживают околосуточную ритмику многих функций, в том числе секреции гормонов. Однако исследования роли гормонов в транскрипции часовых генов, в процессах посттрансляционной модификации их белковых продуктов и синхронизации циркадианной системы организма в целом коснулись лишь «верхушки айсберга». В обзоре анализируются результаты исследований молекулярных взаимодействий белков часовых генов в циркадианном осцилляторе ритмов, их функций, а также гормонального контроля процессов их транскрипции и посттрансляционной модификации белков в осцилляторе циркадианных ритмов. Обсуждается представление о белках часовых генов как внутриклеточных посредниках действия гормонов и о гормональной системе синхронизации циркадианных осцилляторов разной локализации с геномом ультрадианных, циркадианных и цирканнуальных ритмов.

Ключевые слова: циркадианный осциллятор, белки часовых генов, гормональная система синхронизации.

Принятые сокращения: ЦО — циркадианный осциллятор, СХЯ — супрахиазматическое ядро гипоталамуса, GRP — gastrin-releasing peptide (либерин гастрин), PACAP — pituitary adenylate cyclase-activating peptide (активирующий аденилатциклазу пептид гипофиза), VIP — vasoactive intestinal peptide (вазоактивный кишечный пептид).

Известно, что организм как открытая неустойчивая термодинамическая система обменивается с окружающей средой энергией, информацией и веществом. Этот обмен возможен благодаря способности организма к генезу вещества (синтезу молекул, клеточному делению и т. п.), информации (в виде сигналов от рецепторов, энграмм памяти) и энергии (в процессах пищеварения, метаболизма, реакций окисления и восстановления, гидролиза АТФ при сокращении и расслаблении мышц и т. д.). Очевидно, что эти многочисленные процессы должны быть подстроены во времени к внешним источникам энергии, прежде всего к уровню освещенности. Такая синхронизация служит усилению эффективности эндогенных процессов и составляет основу поддержания гомеостаза и адаптации организма к окружающей среде. Основным типом временных процессов, способствующим такой синхронизации и снижающим потери энергии, являются биологические ритмы, различающиеся по длительности периода (Чернышева, Ноздрачев, 2006).

Околосуточные (циркадианные; от лат. circa — около и dies — день), ультрадианные и цирканнуальные (около-годовые или сезонные) ритмы в наибольшей степени обусловлены изменением уровня освещенности в течение суток или соответственно года. В результате исследований, выполненных за последние четверть века, выделена группа эволюционно консервативных белков часовых генов (clock-genes proteins), взаимосвязанных петлями транскрипционно-трансляционных связей и формирующих мо-

лекулярный механизм генеза этих ритмов — циркадианные осцилляторы (ЦО) (см. обзоры: Анисимов, 2010; Kowalska et al., 2010; Albrecht, 2012). Они определяют циркадианные ритмы метаболизма и двигательной активности (Mazzoccoli et al., 2012), а также секреции гормонов (Butler et al., 2009; Bose, Boocfor, 2010; Tonsfeldt, Chappel, 2012).

В супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), связанном с сетчаткой и наиболее изученном церебральном ЦО биоритмов, все нейроны, синтезирующие белки часовых генов, содержат глутамат или ГАМК, а также определенные нейропептиды, которые могут выделяться как медиаторы и комедиаторы в синапсах или паракормонально внесинаптически и усиливать действие гормонов, поступающих с кровотоком. Роль нейропептидов в формировании ЦО и синхронизации структур СХЯ не вполне понятна. Немного известно о роли гормонов в транскрипции часовых генов и в процессах посттрансляционной модификации, что предполагает включение белков часовых генов во внутриклеточные пути действия гормонов через метаболитные мембранные или ядерные рецепторы. Это представляет несомненный интерес в силу широкого спектра функций белков ЦО, в том числе участия в обмене веществ и энергии, регуляции геномных процессов, клеточного цикла, апоптоза и онкогенеза. Особое внимание привлекает проблема синхронизации в фазах околосуточного ритма клеточных процессов на уровне конкретного церебрального или периферического ЦО, а

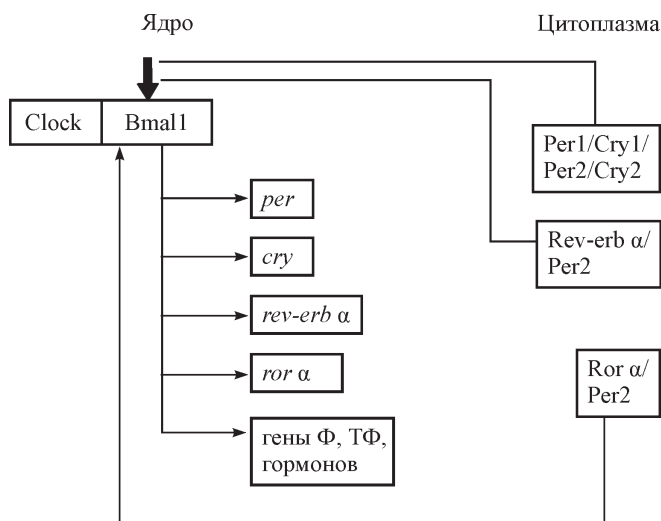


Рис. 1. Схема взаимодействий между белками clock-осциллятора. По: Golombek, Rosenstein, 2010; Albrecht, 2012, с изменениями.

Гены, транскрипция которых активируется гетеродимером Clock/Bmal1 через E-box-элементы промоторов — *per*, *cry*, *rev-erb α*, *ror α* — гены белков циркадианного осциллятора, Ф — ферментов, ТФ — транскрипционных факторов. Толстая стрелка — репрессорное воздействие, тонкие — активирующее. Белок Per2 может быть корепрессором Bmal1 в комплексе с Rev-erb α или коактиватором с ROR α.

также активности ЦО разных структур организма. В ряду систем синхронизации экспериментально обоснованы относительно независимые фото-, температурно- и нутриент-чувствительные (см. обзоры: Blum et al., 2012; Mohawk et al., 2012). Остается открытым вопрос о роли гормональной системы в синхронизации ЦО. Это побудило рассмотреть в настоящем обзоре функции белков часовых генов как посредников внутриклеточного действия гормонов и роль гормональной системы в синхронизации ЦО разной локализации с генозом ультрадианных, циркадианных и цирканнуальных ритмов.

Характеристика циркадианного осциллятора

У млекопитающих белки часовых генов синтезируются в большинстве клеток организма. При этом во всех структурах центральный элемент ЦО представлен схожим набором основных белков. В их число включены: семейства белков, кодируемых генами *period* (белки Per1, Per2 и 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, а также белок Bmal 2). Все белки часовых генов относятся к семейству транскрипционных факторов basic-helix-loop-helix (bHLH), содержащих домены bHLH и PAS с мотивом Per-Arnt-Sim. Домен PAS активируется светом, может связывать гем, O₂, CO или NO и реагировать на воздействие стероидов, пептидных гормонов, а также на изменение мембранного потенциала (Gilles-Gonzalez, Gonzalez, 2004). Полагают (McIntosh et al., 2010), что разнообразие чувствительности 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 эффек-

торный белок ЦО — Bmal1 — имеет оба типа домена. При активации PAS-домен передает сигнал «партнерным» эффекторным доменам этого же белка, таким как гистидинкиназный или фосфодиэстеразный (у прокариот), а у млекопитающих — ДНК-связывающему домену bHLH. Последний фактически интегрирует сигналы от PAS-домена и влияния лигандов (в том числе гормонов), опосредуемые через внутриклеточные системы посредников (Gilles-Gonzalez, Gonzalez, 2004).

Среди белков, важных для поддержания энергетического гомеостаза, фоточувствительный гемсвязывающий PAS-домен имеют Bmal1, Cry, Per1, Per2, Clock и Npas2, HIF1α и HIF1β (транскрипционные факторы, индуцированные гипоксией), а также PASK (PAS-содержащая киназа), поддерживающая базальный уровень секреции инсулина (Semplici et al., 2011, и др.). Эти особенности PAS-доменов объясняют роль белков часовых генов в циркадианной и сезонной регуляции жизнедеятельности, обусловленной изменениями уровня освещения и (или) обмена веществ и энергии.

Белки часовых генов взаимодействуют между собой через PAS-домен с образованием гетеродимерных комплексов Per1/Cry1 и Per2/Cry2, объединенных в тетрамер, и Clock или NPAS2 с Bmal1 (Albrecht, 2012). Гетеродимер Clock/Bmal1 транслоцируется в ядро, ремоделирует хроматин и активирует через механизмы модификации гистонов транскрипцию генов, имеющих один или несколько E-box (Enhancer-box) cis-регуляторных компонентов 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). Через белки Per и Cry реализуется петля отрицательной обратной связи, направленная на регуляцию Bmal1: по мере накопления гетеротетрамеров Per1/Cry1/Per2/Cry2 они транспортируются в ядро, где связывают белки Clock и Bmal1 и подавляют их транскрипционную активность, в том числе в отношении генов *per* и *cry* (рис. 1). Показано, что Per2 имеет несколько сайтов фосфорилирования, но лишь фосфорилирование по Ser-659 способствует его транспорту в ядро (Vanselow et al., 2006). В молекуле Bmal1, содержащей PAS A и PAS B, репрессоры связываются с разными доменами — Per2 с PAS A и частично с соседним bHLH, тогда как белки Cry1 и Cry2 — с PAS B (Langmesser et al., 2008).

Белок Cry1 оказывает больший репрессорный эффект по сравнению с Cry2 благодаря наличию домена Cry1-PHR(313-345) в области, гомологичной фотолиазе (Khan et al., 2012). При мутациях *Cry1^{-/-}* у мышей нарушается ритм экспрессии Per1 (Ukai-Tadenuma et al., 2011). Кроме того, методом иммунопреципитации хроматина (CHIP) было показано (Hara et al., 2009), что в клетках саркомы 180 комплекс Cry1c белком Mybbp1a (Myb-binding protein 1a), обладающим противоонкогенной активностью, выполняет функцию корепрессора гена *per2* (Mori et al., 2012). Эти данные свидетельствуют о возможном временном сдвиге эффектов белков часовых генов, что было подтверждено результатами исследования динамики связывания белков часовых генов с ДНК и процессов ремоделирования хроматина в гепатоцитах. Показано, что частота связывания с ДНК была наибольшей для белков Bmal1, Clock и Npas2 в утренние часы (6—10 ч), для Per1, Per2 и Cry2 максимум активности приходился на 16 ч, тогда как для Cry1 — на 24—01 ч (Koike et al., 2012).

Снижение транскрипции генов *per* и *cry* связано не только с подавлением активности Clock/Bmal1, но и с активностью компонентов Per-комплекса. В ядре он включает пре-мРНК *per* и *cry*, РНК-геликаз DHX5 и DDX9, активную большую субъединицу РНК-полимеразы II и геликазу SETX, которая способствует терминции транскрипции (Padmanabhan et al., 2012). По мере роста в цитоплазме концентрации белков Per они фосфорилируются киназами 1 дельта и 1 эпсилон (CK1 δ/ϵ) (Lee et al., 2009), а Per2 дополнительно фосфорилируется киназой 3 β гликогенсинтазы (GSK3 β) и ацетируется, что приводит к убиквитинзависимой протеасомной деградации белков (Bellet, Sassone-Corsi, 2010). Для убиквитинирования и протеолиза белков Cry необходимо их фосфорилирование по двум сайтам аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназой (AMPK) и GSK3 β (Mohawk et al., 2012). В более ранней работе (Eide et al., 2002) было показано, что CK1 ϵ также фосфорилирует белки mCry1 и mCry2, но лишь в том случае, если Per образует с ними и этим ферментом комплекс. Выделен белок KL001, защищающий Cry от убиквитинирования (Hirota 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 «утренними» (E/E'box в промоторе гена *cry1*), «дневными» (D-box в составе проксимального промотора гена *cry1*) и «ночными» (RRE — Rev-erb α , ROR-responsive element, в составе интрона энхансерной области гена *cry1*) элементами ДНК (Ukai-Tadenuma et al., 2011). Последовательности E- и D-box, RRE, а также cAMP-респонсивный элемент CRE, связывающий транскрипционный фактор CREB (CRE-binding protein), представляют основные локусы ДНК, с которыми взаимодействуют белки часовых генов (Ueda et al., 2005). У рыбки *Danio rerio* в органах и культуре клеток сайт D-box промотора гена *per2* может прямо активироваться видимым светом (Mracek et al., 2012).

По мере снижения в ядре содержания Per и Cry транскрипционная активность Clock/Bmal1 выходит из-под их репрессорного воздействия (Mohawk et al., 2012). Это послужило основанием для представления о том, что реализуемая белками Per и Cry петля отрицательной обратной связи как «задержка транскрипционной активности Clock/Bmal1» лежит в основе ритмической активности ЦО, тогда как скорость протеасомного протеолиза белков Per и Cry определяет длительность «субъективного» дня (DiTacchio et al., 2011; Sassone-Corsi, 2012). Фосфорилирование и гиперфосфорилирование белка Clock по Ser 38, Ser 42 и Ser 427 подавляют E-box-зависимую транскрипционную активность гетеродимера Clock/Bmal1 и способствует протеасомной деградации Clock на других фазах циркадианного ритма (Yoshitane et al., 2009). Для сдвига фазы транскрипции определенного часового гена 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).

Гены-мишени, контролируемые белками часовых генов

К числу генов-мишеней, контролируемых белками часовых генов (clock-controlled genes), отнесены ген гормона вазопрессина и гены транскрипционных факторов,

не действующих через E-box, но вовлеченных в ЦО. Среди последних гены *per* и *cry*, а также гены ядерных орфан-рецепторов *rev-erb α* (Reverse-erythroblastosis virus α и *ror α* (Retinoid Acid receptor-related orphan-receptor α), белковые продукты которых соответственно подавляют (Rev-erb α) или активируют (ROR α) транскрипцию гена *bmal1* (Jetten et al., 2013, и др.). Показано (Crumbley, Burris, 2011), что Rev-erb α также контролирует экспрессию *clock* (рис. 1). К генам-мишеням, кроме того, относится ген транскрипционного фактора DBP (D-site albumin promoter-Binding Protein), активирующего через D-box транскрипцию гена *per* (Ripperger, Schibler, 2006). При этом DBP, Rev-erb α и ROR α рассматриваются как компоненты дополнительной петли обратной связи, действующей через RRE-элементы генома и стабилизирующей циркадианный ритм (см. обзор: Mohawk et al., 2012). Белок Per2 не только связывает Cry и Bmal1 (Chen et al., 2009), но также фактически обеспечивает взаимодействие названных петель обратной связи в ЦО, выполняя функцию коактиватора в комплексе с ROR α или корепрессора — с Rev-erb α в регуляции транскрипции гена *bmal1* (Schmutz et al., 2010). Другим фактором позитивной обратной связи в ЦО оказался RIP140 (Receptor interacting protein 140), связывающийся с ROR α как коактиватор транскрипции *bmal1* (Poliandri et al., 2011).

Одной из ключевых для эпигенетического контроля циркадианного ритма в гепатоцитах является Clock/Bmal1-контролируемая гистоновая метилтрансфераза MLL3 (Mixed-Lineage, Leukemia 3), триметилирующая нуклеосомальный гистон H3 по Lys4 (H3K4me3) в промоторах многих контролируемых белками ЦО генов (до 20 % в геноме гепатоцита), что активирует их транскрипцию (Valekunja et al., 2013). Показано, что каталитическая инактивация MLL3 существенно затрудняет ритмическую осцилляцию ключевых белков ЦО — Bmal1, mCry1, mPer2 и Rev-erb α . Это позволило авторам предположить, что ритмическое метилирование нуклеосомных гистонов необходимо для поддержания ритмической осцилляции транскрипции белков часовых генов. Пик содержания H3K4me3 в хроматине приходится на ночное время, тогда как максимум H3K9me3, метилированного по Lys9 и связанного с торможением транскрипции, — на дневное. У мышей с двойным нокаутом *Cry1^{-/-}* и *Cry2^{-/-}* циркадианный ритм MLL3 нарушается (Valekunja et al., 2013). Авторы отмечают, что MLL3 образует комплекс не с белками Clock/Bmal1, а с транскрипционным фактором CREB, опосредуя через него контролируемую белками ЦО активацию генов многих ключевых для метаболизма ферментов. Заметим, что, по мнению многих авторов, активация CREB в циркадианном ритме включена в действие гормонов с метаболитными рецепторами. Однако вопрос о конкретных гормонах, способствующих образованию комплексов MLL3/CREB в циркадианном ритме, остается открытым.

Другим геном, контролируемым белками ЦО через E-box, является ген фермента никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), ключевого для энергетического обмена (Ramsey et al., 2009; Mastro et al., 2012). При снижении энергетического обмена NAMPT увеличивает скорость образования никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), катализирующего окислительно-восстановительные реакции. Рост содержания и активности этого кофермента на определенной фазе циркадианного ритма приводит к активации NAD⁺-зависимой гистоновой деацетилазы SIRT-1 (silent information regulator 1, sirtuin 1), а также NAD⁺-ADP-рибозилтрансферазы 1 (или PARP-1,

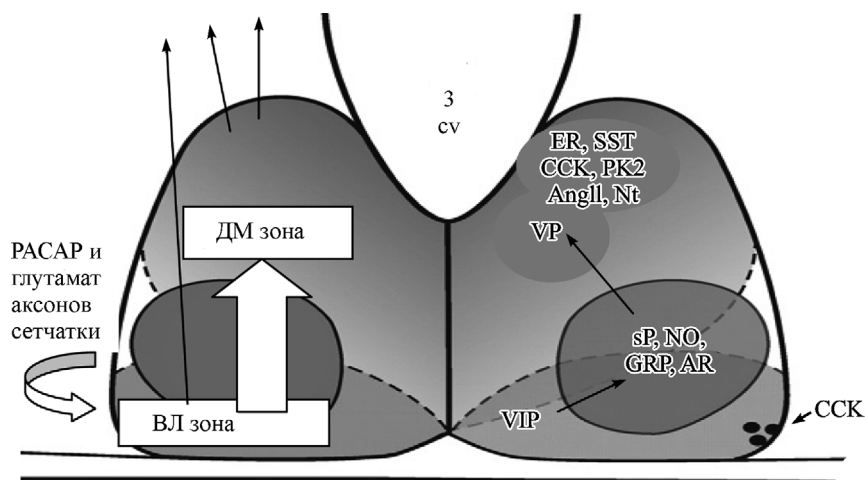


Рис. 2. Схема зон супрахизматического ядра крысы относительно 3-го желудочка мозга (3 cv). По: Morin, 2013, с изменениями.

В вентролатеральной зоне входа (ВЛ зона) ретинальные PACAP- и глутаматергические проекции образуют синапсы на нейронах, содержащих вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и холецистокинин (CCK). В центральной зоне преобладают нейроны, содержащие пептид либерин гастрин (GRP), рецепторы андрогенов (AR), а также секретирующие NO и субстанцию P (sP). Дорсомедиальная зона выхода (ДМ зона) эфферентных проекций представлена вазопрессин (VP)-, CCK-, прокинетицин 2 (PK2)-ергическими нейронами, а также небольшими группами соматостатин (SST)-, ангиотензин II (AngII)- и нейротензин (Nt)-позитивных. ER — рецепторы эстрадиола ERβ. Слева на схеме стрелки указывают направление распространения возбуждения от вентролатеральной зоны к дорсомедиальной, а также из ядра по эфферентным аксонам. Справа стрелками показаны связи между группами нейронов-«усилителей», секретирующих разные нейропептиды. Объяснения см. в тексте.

Poly[ADP ribose]polymerase 1) (Li, 2013). SIRT1 деацетирует белки Clock, Bmal1, Per2 и PGC-1α (коактиватор γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, PPARγ). Это приводит к ослаблению свойств гистоновой ацетилтрансферазы белка Clock (Sassone-Corsi, 2012) и, следовательно, взаимодействия белков в димере Clock/Bmal1 с последующим снижением сродства Bmal1 к E-box. Однако деацетилованный PGC-1α совместно с ROR активирует транскрипцию *bmal1* (Albrecht, 2012). Кроме того, Per2, деацетилованный SIRT-1, подвергается убиквитированию и протеасомному протеолизу, что уменьшает его репрессорное влияние на транскрипционную активность Clock/Bmal1 (Asher et al., 2008). Использование фармакологических активаторов SIRT1 вызывало в промоторах часовых генов уменьшение содержания гистонов, ацетилированных по Lys9 и Lys14, и усиливало репрессию их транскрипции в зависимости от фазы циркадианного ритма в различных тканях (Bellet et al., 2013).

Известно, что при ограничении пищи, снижении уровня АТФ и росте аденозинмонофосфата увеличивается активность АМПК, для которой, как и для белков часовых генов, одной из мишеней является NAMPT (Srivastava et al., 2012). Это позволило рассматривать белки Clock, Bmal1, NAMPT, SIRT-1 и АМПК в качестве аддитивного сенсора энергетического обмена (Nogueiras et al., 2012). Такое взаимодействие белков часовых генов и ферментов энергетического обмена особенно важно в клетках сетчатки и связанных с ней через ретино-гипоталамический тракт нейронах супрахизматического ядра, образующих центральный ЦО.

Структурная организация супрахизматического ядра (СХЯ) гипоталамуса

В настоящее время СХЯ гипоталамуса рассматривается как «master-clock», генерирующий циркадианные ритмы и синхронизирующий церебральные и перифери-

ческие ЦО в соответствии с изменениями уровня освещенности. Удаление СХЯ приводит к десинхронизации периферических ЦО, постепенно переходящих к «свободному бегу» ритмов (Blum et al., 2011; Dibner et al., 2011; Mohawk et al., 2012).

В структуре СХЯ различают вентролатеральную зону входа ретинальных аксонов, дорсомедиальную зону выхода эффекторных путей, а также центральную зону (рис. 2). Нейроны зон различаются по синтезируемым нейропептидам и наличию спонтанной циркадианной активности. Нейропептиды выделяются синаптически как транмиттеры 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. Известно, что в ретинальных ганглиозных нейронах, содержащих фотопигмент меланопсин (ipRGCs), осуществляется синтез белков часовых генов (Schmidt et al., 2011). Аксоны этих нейронов содержат глутамат, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и (или) PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide — полипептид гипофиза, активирующий аденилатциклазу). В составе ретино-гипоталамического тракта они проходят с частичным перекрестом к нейронам вентролатеральной «зоны входа» СХЯ и супраоптического ядра, а также к центрам регуляции сна и двигательной активности — вентролатеральному преоптическому ядру и вентральной субпаравентрикулярной зоне гипоталамуса (Morin, 2013). Кроме того, ретинальные аксоны следуют к нейронам пластинки колленчатого тела (intraganglionic leaflet, IGL), претектального ядра среднего мозга и дорсального ядра шва, которые иннервируют нейроны СХЯ по обратной связи (Golombek, Rosenstein, 2010; Morin, 2013).

Глутамат ретинальных аксонов через NMDA и AMPA рецепторы в нейронах СХЯ (Enoki et al., 2012), как и в других нейронах ЦНС, способствует росту внутриклеточного Ca²⁺. Котрансмиттер глутамата PACAP через ре-

пептор PAC1 активирует в нейронах СХЯ аденилатциклазу и протеинкиназу А, потенциал-чувствительные $L\text{-Ca}^{2+}$ -каналы, облегчает Са-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 экзоцитоз вазопрессина, окситоцина, кортиколиберина, гонадолиберина, соматостатина и пролактина. Заметим, что промотор гена рецептора PAC1 содержит последовательность, связывающую рецептор женского полового гормона эстрадиола ($E\text{R}\alpha$), который подавляет его транскрипцию (Vaudry et al., 2009).

Аналогичный Са-зависимый механизм активации секреции вазопрессина и соматостатина под влиянием PACAP возможен, вероятно, и в дорсолатеральной зоне СХЯ. Секретируемый при действии света PACAP, кроме того, активирует ряд ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации белков часовых генов, — Са-зависимую протеинкиназу С и Са, кальмодулинзависимые киназы (CaMK), а также MAP-киназы и митоген-стрессактивируемую киназу 1 (MSK1) (Burcher et al., 2005; Fahrnkrug et al., 2005).

В вентролатеральной зоне СХЯ ретинальные аксоны образуют синапсы на нейронах, содержащих VIP, гастрин рилизинг пептид (GRP), ГАМК, субстанцию Р, а также кальретинин, кальбиндин (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 нейропептидсодержащих нейронов разной эргичности. Однако нельзя исключить также влияние функционального состояния и фазы циркадианного ритма на содержание определенного пептида в одном и том же нейроне. На это указывают данные работ разных авторов и значительные вариации по составу недоминирующих нейропептидов в зонах СХЯ. Кроме того, например, в зоне входа максимум VIP-, GRP- и CART-позитивных нейронов наблюдается в 18 ч, 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 *vpac2^{-/-}* отмечены изменения ритма транскрипции часовых генов и гена стероидогенного фактора StAR в надпочечниках, а также уровня кортикостерона в плазме крови (Fahrnkrug et al., 2012). Циркадианный ритм нарушался в СХЯ и надпочечниках и у мышей-нокаутов по *vip^{-/-}* (Loh et al., 2011). Полагают, что VIP, секретируемый 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 Ca^{2+} (Vaudry et al., 2009). Это позволяет предположить, что основная функция VIP в СХЯ заключается в усилении Са-зависимого экзоцитоза нейропепти-

дов другими нейронами ядра. Возможна и роль VIP в синхронизации Са-зависимых внутриклеточных ритмов, на что указывает быстрая ресинхронизация ЦО под влиянием VIP через рецептор VPAC2 (Vaudry et al., 2009).

Пептид GRP относится к семейству бомбезина и действует через BB_2 рецепторы на нейроны СХЯ, содержащие Per1, модулируя быстрый задержанный выпрямляющий K^+ -ток (Gamble et al., 2011). Аксоны GRP-ергических нейронов зоны входа ретинальных терминалей образуют плотную сеть с множеством синаптических контактов на вазопрессинсодержащих нейронах зоны выхода ядра (Drouer et al., 2010). В настоящее время GRP рассматривают как паракринный стабилизатор и регулятор циркадианного ритма (Maywood, 2011), по-видимому, определяющий половые особенности ЦО. На это указывает наличие ядерных рецепторов андрогенов в GRP-позитивных нейронах (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 белков часовых генов и поведенческие реакции на свет до уровня интактных животных (Karatsoreos et al., 2011). Роль андрогенов в активности ЦО неясна, 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 ЦО в нейронах вентролатеральной происходит лишь в ответ на засветку сетчатки. Контроль процесса активации ЦО в этой зоне осуществляется нейропептид Y- и ГАМК-ергическими 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). Серотонинергические аксоны нейронов ядер шва, передней преоптической области и базальных ганглиев также иннервируют зону входа СХЯ, что рассматривается как серотонинзависимый механизм интеграции ЦО с ультрадианными циклами сна (бодрствования) (Miyamoto et al., 2012). Кроме того, серотонин через 5HT₂-рецепторы (Best, Regeh, 2008) и глюкокортикостероиды (Hill, Tasker, 2012) контролируют выделение глутамата из ретинальных терминалей, увеличивая ретроградную секрецию из постсинапса эндоканнабиноидов, тормозящих экзоцитоз глутамата через рецептор CB1 на пресинаптической мембране. Показано, что фотозависимая активация сети эндоканнабиноидсекретирующих 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).

Эффекторная дорсомедиальная «зона выхода» СХЯ представлена постоянно осциллирующими в циркадианном ритме нейронами, содержащими вазопрессин, прокинетицин 2, метэнкефалин, кальретинин, соматостатин, субстанцию Р, ангиотензин II, нейротензин, холецистокинин и ГАМК (Tonsfeldt et al., 2012). Последовательно секретируемые нейронами разных зон VIP и вазопрессин (Evans et al., 2011; Enoki et al., 2012) поддерживают фазы циркадианного ритма на уровне master-clock и перифе-

рических ЦО. Утренний пик секреции вазопрессина в ранний постнатальный период совпадает с таковыми для белков семейства Per и концентрации глюкокортикоидов в плазме крови (Sumova et al., 2006). Это соответствует известной роли вазопрессина в совместной с кортиколиберином активации синтеза и выделения кортикотропными аденогипофиза гормона кортикотропина — основного активатора синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках.

На уровне зоны выхода СХЯ вазопрессин участвует в транскрипции гена прокинетина 2 (Li et al., 2009) и генов, контролируемых белками ЦО (Bittmann, 2009). При этом вазопрессинергическим нейронам отводится роль синхронизаторов взаимосвязей внутри ядра, однако механизм предполагаемой функции непонятен (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, содержащих VIP, GRP и соматостатин. 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 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 могут быть обусловлены лигандом и его концентрацией, 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 нейрхимическая гетерогенность нейронов СХЯ и его афферентных входов направлена прежде всего на формирование и гибкую регуляцию параметров Ca $^{2+}$ -волны, распространяющейся по сети компонентов ЦО от зоны входа к выходу ядра благодаря щелевым контактам между нейронами. Важной функцией такой Ca $^{2+}$ -волны может быть распространение возбуждения, взаимосвязанного с экзоцитозом глутамата и пептидов.

Как основной эффекторный выход СХЯ аксоны вазопрессинергических нейронов адресованы прежде всего внутригипоталамическим мишеням, например крупноклеточному дорсомедиальному ядру, предположительно ЦО пищевого поведения (Andrade et al., 2004). Кроме того, мишенями могут быть нейроны, синтезирующие кортиколиберин и запускающие стресс-ответ или же участвующие в репродукции ксипептин- и гонадолиберинергические нейроны перивентрикулярной зоны гипоталамуса, где образуют синапсы не только вазопрессин-, но также VIP- и прокинетин 2-ергические 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). В нейронах с вазопрессинергическим колокализует 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 прокинетина 2 (Bittmann, 2011, и др.) трансформирующий фактор роста α воспроизводит феномен «световой маскировки», описанный (Mrozovsky, 1999) как подавление локомоций у грызунов при повышении уровня инсоляции и (или) температуры. Очевидно, что этот феномен представляет собой один из механизмов поддержания энергетического гомеостаза.

Одной из нерешенных проблем являются механизмы синхронизации ЦО 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 окситоцинсекретирующие нейроны которой (циркадианно не синхронизированные с СХЯ) выделяют неонапептиды как гормоны в капилляры нейрогипофиза. Они также выделяются синаптически из терминалей нейронов паравентрикулярного ядра в эпифизе, ядре блуждающего нерва, из симпатических центров ствола и спинного мозга. Последние получают и прямые вазопрессинсодержащие терминали из СХЯ, обеспечивая воздействие master-clock на медулярную зону надпочечников (Dickmeis, 2009). Однако ЦО их кортикальных зон, секретирующих главным образом минерал- и глюкокортикоиды, относительно независим от СХЯ. Опосредованно 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).

Представленные гонадолиберин-, ксипептин-, VIP- и ГАМК-ергическими 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 ЦО (Evans et al., 2011; Blum et al., 2012), но также в формировании сезонных ритмов пищевой и репродуктивной активности (Pinilla et al., 2012).

Согласно исследованиям ряда авторов (см. обзор: Golumbek, Rosenstein, 2010), передача сигнала от вентролатеральной зоны СХЯ к эффекторной дорсомедиальной осуществляется с участием оксида азота, что объясняет их относительную независимость. Активация нейрональ-

ной 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). 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 *per2* в дорсальной части ядра у мыши (Agostino et al., 2004). Очевидно, что NO, а также ангиотензин II и нейротензин, секретируемые как парагормоны небольшим количеством нейронов дорсомедиальной зоны СХЯ, могут контролировать локальный кровоток в ядре в соответствии с их известными вазомоторными функциями.

Роль гормонов в процессах посттрансляционной модификации белков часовых генов

Для ритмической активности ЦО чрезвычайно важны процессы посттрансляционной модификации clock-белков (Blum et al., 2012), участие в которых, по-видимому, составляет основную функцию нейропептидов (гормонов). Так, большинство нейропептидов, секретируемых нейронами СХЯ, действуют на соседние клетки через свои метаболитные рецепторы, сопряженные с Gs- и (или) Gq/11-белками, и активируют соответственно системы внутриклеточных посредников цАМФ/протеинкиназа A/CREB или IP3/Ca²⁺. Поскольку CREB наряду с сайтами фосфорилирования имеет сайт связывания Ca²⁺ (Lalli, Sassone-Corsi, 1994), для его активности и ответа нейронов СХЯ на свет важен запуск обеих систем (O'Neil, Reddy, 2012). Для ЦО млекопитающих цАМФ-зависимая система считается ключевой, поскольку снижение уровня цАМФ приводит к выключению активации транскрипции гена *per* фактором CREB, связывающимся с CRE-последовательностью в его промоторе (Dibner et al., 2010), а также к блоку пейсмекерных, чувствительных к гиперполяризации и цАМФ (HCN) каналов мембраны (Biel et al., 2009).

Известно, что свет вызывает в СХЯ выделение из ретинальных аксонов PACAP, активирующего через рецептор PAC1 каскад MAP-киназ, конечные Erk1/2-киназы которого активируют киназу MSK1, фосфорилирующую затем CREB (Butcher et al., 2005). Киназы каскада MAPK-Erk1/2 могут активироваться также внутриклеточными протеинтирозинкиназными доменами рецепторов нейротрофина мозга и фактора роста нервов (Mattson, 2008). Киназы MAPK-Erk1/2 могут прямо фосфорилировать Bmal1, регулируя его стабильность.

Аддитивно эффектам глутамата и активации риадиновых рецепторов мембран внутриклеточных депо (Aguilar-Roblero et al., 2007) нейропептидзависимый рост

Ca²⁺ в цитоплазме нейронов СХЯ может способствовать Ca²⁺-зависимому фосфорилированию гистона H3 нуклеосом, изменению структуры ядра и запуску внутриядерных Ca²⁺-ритмов (Wittmann et al., 2009), а также Ca²⁺-зависимому (возможно, частично через CREB) усилению транскрипции часовых генов (Dibner et al., 2010). Известно, что эффекты Ca²⁺ опосредуются многими белками, связывающимися ион. Среди них протеинкиназа C, фосфорилирующая Clock (Bellet, Sassone-Corsi, 2010), и CaM-зависимая киназа II, участвующая в поддержании циркадианного ритма в СХЯ (Anderson et al., 2008). Показано, что у мыши CaM-зависимая киназа II аддитивно с MAP-киназами через фосфорилирование двух сайтов CREB обуславливает его связывание с промотором гена *per1* с последующей транскрипцией (Nomura et al., 2006). Подавление транскрипционной активности CREB значительно снижает экспрессию генов *per1*, *per2*, *vp* и *vip* (Lee et al., 2010), но активация транскрипции гена *per* может быть вызвана как CREB, так и гетеродимером Clock/Bmal1 (Travnikova-Bendova et al., 2002). Помимо часовых генов CREB может также активировать транскрипцию гена рецептора пептида GRP в нейронах СХЯ (Chinnappan et al., 2008), регулируя таким образом «синаптический вес» внеклеточно действующих пептидных лигандов в пределах ядра.

Гормоны могут внести существенный вклад в модуляцию уровня фосфорилирования CREB (рис. 3). Так, вазопрессин активирует протеинкиназы A, C, G, CaM-зависимые киназы I и IV, но подавляет активность MAP-киназ. Глюкокортикостероиды на уровне генома и через активацию фосфатазы 1 MAP-киназ также снижают активность киназ MAP-киназного каскада (Auzoldi et al., 2012). Мелатонин снижает активность CaM-зависимых протеинкиназ, а также подавляет фосфорилирование ими CREB в нейронах зоны выхода СХЯ и в клетках панкреатической инсулиномы (Bazwinsky-Wutschke, 2012). Обусловленная гормоном активация фосфоинозитолзависимой протеинкиназы (PKC) приводит к фосфорилированию протеинкиназы B (Akt) и далее последовательно — киназы-3β-гликогенсинтазы (GSK3β). Фосфорилирование подавляет ингибирующее влияние GSK3β на активность транскрипционных факторов CREB, c-Jun и HSF-1, а также активирующее в отношении проапоптотических белков Bax и p53 (Rayasam, 2009). Возможно, ряд функций GSK3β опосредуется и через фосфорилируемые ею белки часовых генов. В частности, после GSK3β-зависимого фосфорилирования отмечен рост стабильности и активности Bmal1 (Sahar et al., 2010), тогда как стабильность белков Clock, Cry1, Cry2, Per 2 и Rev-Erba изменялась разнонаправленно (Bellet, Sessone-Corsi, 2010). Секретируемый нейронами СХЯ нейротрофин мозга через PDK/Akt-путь тормозит, а трансформирующий фактор роста α активирует GSK3β.

Казеинкиназы CKIIα и CKIδ/ε также фосфорилируют белки часовых генов, что активирует транскрипционные функции Bmal1, вызывает (в зависимости от фосфорилируемых сайтов) транслокацию Per в ядро или блокирует ее, способствуя убиквитинзависимому протеасомному протеолизу этого белка (Vanselow et al., 2006) в соответствии с периодом циркадианного ритма (Isojima et al., 2009). Bmal1 как основной эффекторный белок ЦО подвергается наиболее разнообразной посттрансляционной модификации: наряду с фосфорилированием он также может сумоилироваться (Cardone et al., 2005) или ацетилироваться партнерным белком Clock (Doi et al., 2006),

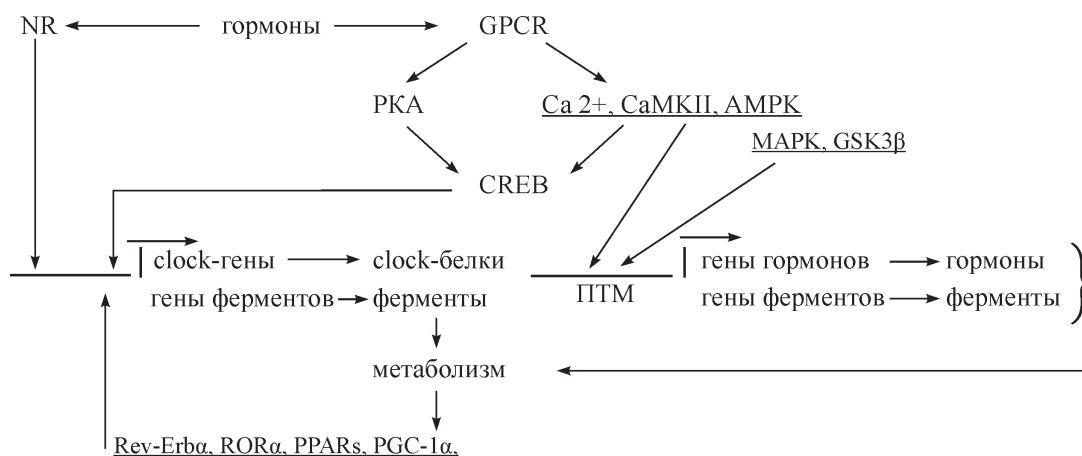


Рис. 3. Схема основных взаимодействий с белками часовых генов (clock) гормонов, действующих через ядерные рецепторы (NR) и метаболические рецепторы (GPCRs) плазмалеммы.

PTM — посттрансляционная модификация белков часовых генов; CREB — транскрипционный фактор, связывающийся с цАМФ-респонсивными сайтами промоторов генов (CRE); протеинкиназы, фосфорирующие CREB и (или) белки часовых генов: AMPK — аденозинмонофосфатзависимая протеинкиназа, GSK3 β — киназа 3 β гликогенсинтазы; MAPK — митогенактивируемые протеинкиназы, CaM-зависимая киназа II; Rev-Erba, ROR α , PPARs, PGC-1 α — коактиватор рецептора PPAR γ — метаболит-чувствительные орфан-рецепторы (транскрипционные факторы). Объяснения см. в тексте.

что увеличивает его стабильность, способность к образованию гетеродимера Clock/Bmal1 и транскрипционную активность.

Циркадианные ритмы метаболизма на клеточном уровне характеризуются в целом разнонаправленным изменением соотношения анаболических и катаболических процессов (Blum et al., 2012). Рост энергозатрат приводит к снижению уровня АТФ в клетке и росту аденозинмонофосфата. Последующая активация AMPK, в которой может участвовать CaM-зависимая киназа II (Means, 2008; Yamauchi et al., 2008), и AMPK-зависимое фосфорилирование белков Cry1 и Cry2 приводит к их убиквитинзависимому протеасомному протеолизу (Mohawk et al., 2012). Это соответствует основной функции фермента — активации катаболических процессов (Srivatsava et al., 2012) в числе других запускаемых и через гены, контролируемые Clock/Bmal1. Следовательно, AMPK участвует не только в регуляции длительности фаз циркадианного ритма, но и сопрягает его с энергетическим гомеостазисом. Заметим, что это согласуется с известным участием в регуляции AMPK (или использовании ее внутриклеточных путей) ключевых гормонов энергетического обмена — триодтиронина (T_3), лептина и адипонектина. При этом T_3 увеличивает внутриклеточный Ca^{2+} с последующей активацией CaM-зависимой киназы II и AMPK (Yamauchi et al., 2008).

Понимание механизмов ультрадианных изменений работы комплекса часовых генов далеко не полно. Возможно, в особенностях репрессорных воздействий Cry1 определенную роль играет различие воспринимаемых его PAS- доменом спектров света утром и вечером и (или) композиций гормонов и других лигандов для ядерных и мембранных рецепторов, влияющих на транскрипцию и (или) процессы посттрансляционной модификации. Например, гормон мелатонин при любых соотношениях длительности светового дня и темноты активирует основной репрессор Cry1, но подавляет активность других белков часовых генов (Johnston et al., 2006). Другой пример — эстрадиол, который, действуя через свои мембранные рецепторы, сопряженные с G-белками, участвует в быстрых процессах посттрансляционной модификации

белков часовых генов (Desvergne et al., 2005). Отставленные во времени эффекты гормона осуществляются через ядерные рецепторы (ER) и выражены в активации (ER β) транскрипции часовых генов и гена коактиватора RIP140 (Poliandri et al., 2011).

Заметим, что в регуляции циркадианных и ультрадианных ритмов на церебральном уровне могут, по-видимому, принимать участие не только стероиды периферического генеза, но и аналогичные и (или) специфичные для мозга нейростероиды, синтезируемые в глиоцитах и нейронах взаимосвязанно с нейротрофином мозга (Vaudry, Tsutsui, 2012). Нейростероиды внутриклеточно активируют синаптические и внесинаптические рецепторы ГАМК-A (Lambert et al., 2009), широко представленные в нейронах СХЯ и взаимосвязанных с ним ядрах гипоталамуса (Blum et al., 2012). Через них ГАМК тормозит прежде всего секрецию глутамата, синергиста нейротрофина мозга по увеличению внутриклеточного Ca^{2+} и регуляции многих церебральных функций (Mattson, 2008). По мнению ряда авторов, ГАМК участвует в формировании циркадианного ритма в нейронах СХЯ (Dibner et al., 2010; Blum et al., 2012).

Заметим, что чувствительность PAS-доменов к изменению мембранного потенциала а priori обуславливает влияние процессов де- или гиперполяризации мембраны, а также импульсной активности нейронов СХЯ на белки часовых генов и ЦО. Это согласуется с широким перечнем типов ионных каналов в нейронах СХЯ, важных для транскрипции часовых генов (Инюшкин и др., 2010; Colwell, 2011). Снижение внутриклеточного Ca^{2+} или гиперполяризация мембраны приводит к подавлению транскрипции гена *per2* в нейронах СХЯ и фибробластах (Noguchi et al., 2012). Вместе с тем электрогенез в нейронах СХЯ и активность ЦО относительно независимы. Об этом свидетельствуют отсутствие кальциевых токов и импульсной активности ночью в нейронах СХЯ (Pennartz et al., 2002), а также сохранение циркадианного ритма возбудимости у безъядерных нейронов СХЯ благодаря ритмике pH-чувствительных K^+ -каналов и $NAD^+/FAD^+/R^+$ в цитоплазме (Wang et al., 2012). Вместе с тем известная роль глутамата, нейротрофина мозга и нейростерои-

дов в обеспечении когнитивных функций и поведения, а также взаимодействия между ними и влияния на импульсную и циркадианную активность нейронов СХЯ позволяет рассматривать эти медиаторы (нейрогормоны) как компоненты еще одной петли, регулирующей выход ЦО к метаболическим функциям мозга.

В целом вклад гормонов (нейропептидов), стероидов и нейротрофинов в процессы транскрипции часовых генов и посттрансляционной модификации clock-белков представляется существенным для активности ЦО и его взаимосвязи с источниками энергии — метаболизмом, двигательной активностью и светом. Как полагают многие авторы, эффекты гормонов важны для стабильности и активности белков часовых генов, их внутриклеточного транспорта и локализации.

Особенности регуляции ЦО на уровне сетчатки и СХЯ, активируемых светом, а также на периферии, где доминируют влияния метаболических факторов, указывают на существование тканевой и структурной специфики реализации и регуляции функций clock-белков, в чем предположительно важную роль могут играть локальные воздействия гормонов и метаболитов.

Функции белков часовых генов и нейропептиды

Функции белков часовых генов отражают как общие для центрального и периферических циркадианных осцилляторов свойства, так и тканеспецифичные. Условно их можно разделить на следующие группы: 1) регуляция ЦО через взаимодействия clock-белков; 2) контроль объема ткани через регуляцию клеточного цикла и апоптоза; 3) гомеостатирование обмена веществ и энергии; 4) адаптация специфических свойств клетки, ткани, органа или физиологической системы к циркадианному и другим ритмам воздействий окружающей среды. Рассмотрим некоторые из этих групп функций clock-белков подробнее.

Белок Clock выделяется среди других белков часовых генов наличием свойств гистоновой ацетилтрансферазы (НАТ), ацетилирующей гистоны H3 нуклеосом по Lys9 и Lys14 (H3K9 и H3K14), что сопряжено с модификацией гистонов и активацией транскрипции генов *per* и *cry* в циркадианном ритме (Doi et al., 2006; Hirayama et al., 2007). По этим же сайтам H3 может быть метилирован гистоновой метилтрансферазой MLL1 (mixed-lineage leukemia—1) (Sassone-Corsi, 2012), поэтому деметилирование облегчает ацетилирование H3, и наоборот. Наличие в составе комплекса Clock/Bmall1 MLL1, гистоновой NAD⁺-зависимой деацетилазы SIRT1 и подавляющей ее активность гистоновой деметилазы JARID1a (DiTacchio et al., 2013) позволяет тонко регулировать соотношение процессов ацетилирования и метилирования H3, что характерно для действия гормонов (Cheung, Kraus, 2010). Процессы ацетилирования (деацетилирования) изменяют взаимодействия гистонowego ядра нуклеосомы с зонами промоторов и энхансеров ДНК, а также степень конденсации хроматина над часовыми генами, регулируя их транскрипцию в циркадианном ритме (Bellet, Sassone-Corsi, 2010).

Как и другие гистоновые ацетилтрансферазы, Clock может ацетилировать и негистоновые белки, в том числе партнерный белок Bmall1, по консервативному Lys 537. Это приводит к стабилизации его структуры и способст-

вует на соответствующих фазах циркадианного ритма связыванию ацетилированного Bmall1 с Cry1. Однако ацетилирование белком Clock ядерного рецептора глюкокортикоидов приводит к потере его способности связываться с ДНК (Nader et al., 2009) и блокирует участие этих стероидов в циркадианных изменениях возбудимости ЦНС, активности скелетных мышц (Almon et al., 2008) и обмена веществ (Desvergne et al., 2005). Поскольку глюкокортикоиды облегчают экспрессию белков Per (Blum et al., 2011; Morin, 2013, и др.), блокирующее их эффекты действие Clock, по-видимому, может быть важным для облегчения воздействия на ЦО других гормонов, функциональных антагонистов этих стероидов, например мелатонина (Анисимов, 2010; Simmenaux, 2011; Se-gon-Ferre et al., 2012) или окситоцина. Показано (Чернышева и др., 2012), что в поздний пренатальный период у крысят, когда рецепторы глюкокортикоидов в гипоталамусе отсутствуют, при росте транслокации Per1 в ядра нейронов СХЯ увеличивается экспрессия рецепторов окситоцина, подавляемая глюкокортикоидами у взрослых животных. Через позитивную регуляцию NF-κB-опосредуемой транскрипции иммуноважных генов Clock связывает регуляцию иммунной системы с ЦО (Spengler et al., 2012).

Участие белков семейства Per в регуляции клеточного цикла показано в ряде работ (см. обзор: Knapre 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 фаз G₂/M, объединяя регуляцию циркадианного и клеточного циклов (Hiroyama et al., 2005). Действия гормонов или факторов роста на киназы, участвующие в клеточном делении, могут опосредоваться через GSK-3β и (или) Akt, фосфорилирующие белки часовых генов, и влиять на онкогенез и старение (Yang et al., 2009). Кроме того, на разных типах опухолевых клеток показано противоположное влияние на процессы апоптоза белков Per1 и Per3: выраженное проапоптотическое для Per3 и протекторное — для Per1 (Sato et al., 2011). Эти функции белков Per1 и Per3 в нейронах СХЯ могли бы корректировать возможный запуск Ca²⁺-зависимого апоптоза под влиянием повышенной секреции глутамата и (или) нейропептидов. Синергистами Per1, 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) проапоптотический белок p75 — вторую субъединицу рецептора нейротрофинов (Mattson, 2008).

Третья группа функций демонстрирует взаимодействие между белками часовых генов и метаболизмом благодаря: 1) наличию в структуре белков часовых генов PAS-доменов, обладающих чувствительностью к свету и факторам обмена веществ и энергии; 2) участию белков ЦО в регуляции метаболизма прямо и опосредованно через контролируемые гены; 3) контроль транскрипции часовых генов ядерными рецепторами-сенсорами метаболитов, гены которых в свою очередь относятся к ЦО-контролируемым; 4) действию нейропептидов в роли транмиттеров и (или) гормонов, функции которых включают в себя регуляцию и ЦО, и метаболизма.

Установлено, что белки ЦО прямо или через активацию транскрипции генов ферментов, важных для метаболизма, участвуют в регуляции углеводного и липидного обменов (Doi et al., 2008; Yang et al., 2009; Mazzocchi et al., 2012). Известно, например, что в гепатоцитах мы-

шей дикого типа в отличие от мутантов с двойной делецией *clock^{-/-}* и *bmal1^{-/-}* в циркадианном ритме активируется транскрипция генов ферментов фосфофруктокиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, гликогенсинтазы, гликогенфосфорилазы, фосфоенопируваткарбоксилазы 1, глюкозо-6-фосфатазы, а также транспортера *Glut 2* (Rudic et al., 2004). Влияние белков *Clock/Bmal1* на их экспрессию может быть опосредовано действием ключевой гистоновой метилтрансферазы *MML3*, транскрипция гена которой контролируется белками ЦО (Valekynja et al., 2012). Показано, что от ацетилирования белком *Clock* зависит активность ряда митохондриальных белков, включенных в метаболизм аминокислот и жирных кислот, цикл лимонной кислоты, гликолиз и глюконеогенез (Mastri et al., 2013).

Известно, что в СХЯ (VanDunk et al., 2011) и в ЦО на периферии (Desvergne et al., 2005; Duez, Staels, 2008; Blum et al., 2012) метаболические сенсоры *ROR α* и *Rev-erb α* как ядерные рецепторы и транскрипционные факторы через один и тот же сайт RRE промотора гена *bmal1* оказывают соответственно активирующее или репрессорное влияние на его транскрипцию, опосредуя влияние уровня липидного и углеводного обменов на активность ЦО. Показано, что у мышей с парной делецией генов *rev-erb α ^{-/-}* и *per2^{-/-}* (корепрессора *Rev-erb α*) осцилляция ключевых ферментов метаболизма в циркадианном ритме нарушается. В нейронах СХЯ, где *ROR α* не экспрессируется, *Per2* взаимодействует с *Rev-erb α* , *TR α* (ядерным рецептором *T $_3$*) и другими ядерными факторами, что отражает тканевую специфику действия белков часовых генов. *Rev-erb α* в гепатоцитах вызывает экспрессию холестерол-7 α -гидроксилазы (*CYP7A1*) и белка, связывающего стерол-регуляторный элемент (*sterol regulatory element-binding protein*, *SREBP*) (Le Martelot et al., 2009).

По обратной связи ряд ферментов и ядерных рецепторов (сенсоров) метаболитов участвует в транскрипции часовых генов, осуществляет посттрансляционную модификацию и контролирует внутриклеточный транспорт и локализацию их белков (Dardente et al., 2007). Среди них упоминавшиеся выше киназы гликогенсинтазы (*GSK-1* и *GSK-3 β*), казеинкиназы *1 δ / ϵ* , сенсоры метаболитов ядерные орфан-рецепторы *ROR α* (сенсор ретиноидов) и *Rev-erb α* как гем-сенсор и сенсор метаболитов липидного и углеводного обменов (Guillaumond, Teboul, 2008), ядерные рецепторы глюко- и минералкортикостероидов (Gumz et al., 2012), рецепторы эстрадиола (*ER α* и *ER β*) и родственные ему рецепторы (*ERR α* , *ERR β* и *ERR γ*), а также активируемый пролифератором протеасом рецептор γ (*PPAR γ*) и его коактиватор *PGC-1 α* (Burriss, 2008; Blum et al., 2012). Считается, что основная функция названных ферментов, ядерных рецепторов и кофакторов заключается в сопряжении метаболизма со светочувствительным ЦО (Duez, Staels, 2008; Mohawk et al., 2012). Часть из них благодаря взаимодействиям с ЦО и обратным связям образует ряд петель метаболических осцилляторов.

Наконец, четвертая группа функций *clock*-белков обеспечивает развитие и поддержание специфических для ткани, структуры или органа свойств. Очевидно, что это обусловлено особенностями метаболизма и локального гормонального статуса в структурах разных физиологических систем. Это подтверждает пример полифункциональности *Per1* в разных клетках коркового слоя почек, где параллельно с альдостероном *Per1* активирует транскрипцию генов гормона эндотелина-1 в эндотелии сосу-

дов, а в эпителии почечных канальцев — генов белка межклеточных контактов клаудина 1, транспортера аммония и субъединицы *Na⁺*-канала α ENaC (Gumz et al., 2012). По-видимому, это может способствовать синхронизации функций разных структур через один белок часовых генов на уровне органа.

Роль гормонов в формировании цирканнуальных ритмов

Исследования последних лет свидетельствуют об участии гормонов в регуляции не только циркадианных, но и годовых (цирканнуальных) ритмов *clock*-зависимых функций разных структур, обусловленных прежде всего изменением соотношения длительностей светового дня и ночи в разные сезоны. Известно, что ключевым гормоном, секреция которого зависит от этого фактора, является мелатонин эпифиза, максимум секреции которого приходится на ночь и темное время года (Анисимов, 2010; Reiter et al., 2010; Hardeland et al., 2011). Вспышка света в темноте вызывает резкое снижение содержания мелатонина в эпифизе, что снимается двойной делецией *Cry 1^{-/-}* и *Cry 2^{-/-}* (Yamanaka et al., 2010). Кроме того, в пинеалоцитах эпифиза гормон увеличивает синтез *Cry1*, тогда как синтез других белков ЦО подавляет (Vorjigin et al., 2012). Напомним, что именно *Cry1* обладает более сильным репрессорным воздействием в отношении *Clock/Bmal1* и, взаимодействуя с разными элементами генома, определяет в соответствии с комплексами запускаемых процессов субъективное утреннее, дневное или вечернее время (Ukai-Tadenuma et al., 2011), т. е. ультрадианные ритмы. В гипоталамо-гипофизарной системе мелатонин действует через рецепторы *Mt 1* и *Mt 2*, широко представленные в ядрах медиобазального гипоталамуса и области *pars tuberalis* гипофиза, регулируя сезонные изменения репродуктивных функций, пищевого поведения и параметров активности *master-clock* (Simmoneaux, 2011).

В *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 дозозависимо подавляет фактор *Eya3*, активирующий транскрипцию гена β -субъединицы тиреотропного гормона (*TSH β*) (Unfried et al., 2009). 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). Вспышка света ночью вызывает не только резкое снижение мелатонина, но и активацию *Eya3* и экспрессию *TSH β* (Masumoto et al., 2010). Действуя на соседние танициты (клетки эпендимы дна III желудочка мозга), *TSH* дозозависимо экспрессирует в них дейодиназу 2 или 3 (*DIO2* и *DIO3*) (Yasuo et al., 2009; Dardente, 2012). Прогормон *T $_4$* , поступающий в танициты из кровеносного русла с помощью *Na*-зависимого *SLC*-транспортера (Vesser et al., 2008, и др.), под действием *DIO2* превращается в активный *T $_3$* , а *DIO3* приводит к образованию неактивного *rT $_3$* . На соотношение дейодиназ влияет продолжительность светового дня: при коротком (высокий уровень мелатонина и низкий — *TSH*) преобладает синтез *DIO3*, а при длинном световом дне наблюдается доминирование *DIO2* (низкий мелатонин и рост *TSH*) (Prendergast et al., 2013).

Известное повышение гормонами *T $_3$* и *T $_4$* уровня клеточного дыхания 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 АМРК (Yamauchi et al., 2008), которая способствует убиквитин-протеасомному протеолизу белка Per, изменяя длительность дневной активности (Mohawk et al., 2012).

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 (преобладают анаболические процессы) и короткого (преобладают катаболические) светового дня (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). Это согласуется с данными о роли гипоталамического T₃ в годовых циклах изменения массы тела и репродукции (Ebling, 2010).

Показано, что кисспептины регулируют гомеостазис анорексигенных гормонов семейства проопиомеланокортина и орексигенного NPY (Fu, van den Pol, 2010). При внутривенном введении кисспептин 10 (как гормон) усиливал секрецию нейронами супраоптического ядра гипоталамуса VP и окситоцина (Scott, Brown, 2011), важных регуляторов обмена веществ и осмотического давления. Кроме того, VP является компонентом ЦО в СХЯ, а окситоцин желтого тела яичников рассматривается как периферический осциллятор эстрального цикла самок млекопитающих. Кисспептины аддитивно с T₃ и PACAP (Thomas et al., 2012) усиливают секрецию гонадолиберина (GnRH), последующую секрецию аденогипофизарных гонадотропинов и репродуктивное поведение. Замечено, что Per1 у мышей включен в петлю обратной связи регуляции эффективности GnRH: либерин через EGR-1 (early growth response-1) усиливает транскрипцию генов β-субъединицы лютеинизирующего гормона (LHβ) и *per1*, а белок Per1 подавляет связывание Clock/Bmal1 с E-box в промоторе рецептора GnRH (Resuehr et al., 2009).

Широкий круг функций кисспептинов включает в себя также участие в половой дифференцировке мозга, метаболическом контроле фертильности, начале и течении беременности (Aguilar, 2012; Pinilla et al., 2012). 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 мРНК тиреоглобулина и рецептора тиреотропина, а также дейодиназ и рецептора мелатонина Mtl (Predenarst, 2010, и др.) позволяет предполагать механизм гормональной ритмической регуляции гаметогенеза, схожий с описанным выше в туберальном гипофизе. Это может облегчать временную синхронизацию церебрального и пе-

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

Особенности кисспептинсекретирующего осциллятора гипоталамуса, его мелатонин-T₃-зависимой регуляции, а также включение Per1 в петлю регуляции гонадолиберинзависимого синтеза лютеинизирующего гормона и затем половых стероидов объясняют механизмы взаимосвязи цирканнуальных ритмов изменений аппетита и массы тела, размножения и беременности с сезонными изменениями параметров циркадианного ритма и продолжительностью светового дня. Соответствующие перестройки метаболизма через обратные связи с ЦО 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 ЦО 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 (Пальцев, Кветной, 2008), где преобладает другой тип рецептора гормона, Mт3 (Pevet, 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. В этот период пренатального онтогенеза еще отсутствуют секреция мелатонина в эпифизе эмбриона и синтез его рецепторов в гипофизе (Simonneaux, 2011; Serón-Ferré et al., 2012), а запуск формирования ЦО в СХЯ начинается лишь с E20, перед рождением (Sumova et al., 2006). 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 ЦО разных уровней к условиям сезона года, точнее, в с о н а с т р о й к е циркадианных и цирканнуальных ритмов процессов жизнедеятельности.

Системы синхронизации церебральных и периферических циркадианных осцилляторов

Сходство ЦО у ночных и дневных животных, а также сохранение околосуточных ритмов функций при разрушении СХЯ указывают на наличие и других, нефоточувствительных, систем синхронизации ЦО разных уровней. Очевидно, что они должны определяться эндогенными источниками энергии и соответствующими структурами, реализующими (контролирующими) ее генез. На это указывает жизнедеятельность ночных животных, которые в отсутствие энергии света и фотосинхронизации используют увеличение двигательной активности, пищевого поведения и метаболизма как эндогенные источники энергии и одновременно как факторы синхронизации ЦО разного уровня. У дневных животных на их взаимозаменяемость указывает феномен упомянутой выше световой маскировки двигательной активности: при повышении уровня инсоляции и (или) температуры окружающей среды замедляются двигательная и пищевая активность, и наоборот.

В последних обзорах (см., например: Blum et al., 2012; Mohawk et al., 2012) анализируется большой массив данных, свидетельствующих о существовании помимо фоточувствительной, еще трех систем синхронизации церебральных и периферических ЦО: нутриент-чувствительного пищевого осциллятора FEO (food-entrained oscillator), системы температурозависимой синхронизации и метамфетамин-чувствительной системы MASCO (metamphetamine-sensitive circadian oscillator). Каждая из них включает в себя: определенные центры гипоталамуса, нейроны которых обладают соответствующей чувствительностью и гормонопоэтическими функциями; системы положительных и отрицательных прямых и обратных связей, что характерно для саморегулирующихся осциллирующих систем; характерные функциональные модули гормонов. В комплексе эти особенности обеспечивают взаимодействие гормонов с белками часовых генов центрального и (или) периферических ЦО и их синхронизацию. Очевидно, что выделение этих систем носит несколько условный характер, поскольку, например, пищевой осциллятор является компонентом осмоточной системы через гидрофильные продукты метаболизма (на это указывает роль вазопрессина и холецистокинина в ЦО), тогда как метаболизм нутриентов — необходимое звено в поддержании температуры тела и т. п. При сравнении влияния света и пищи на транскрипционные процессы в ЦО клеток гипофиза и печени мыши сходной оказалась лишь небольшая часть циркадианно активируемых генов (Bur et al., 2012). Это рассматривается авторами как свидетельство незначительности перекрытия разных систем синхронизации, хотя может отражать и тканевую специфичность ЦО.

В силу полифункциональности центров гипоталамуса и гормонов невозможно строго выделить (формализовать) компоненты каждой из систем синхронизации (Blum et al., 2012). Вместе с тем можно говорить об их взаимодействии в целостной регуляции энергетического гомеостаза и функционально зависимом доминировании одной из систем синхронизации в определенный период жизнедеятельности или фазы ритма. Современные знания о морфофункциональной организации гипоталамуса позволяют говорить о сетевой структуре, интегрирующей температурный, осмотический и метаболический профили синхронизации ЦО организма, которые могут модулироваться входящими через сетчатку световыми сигналами или одорантами и метаболитами пищевых нутриентов, изменениями локальной температуры, сигналами от хемо-, термо- или осморцепторов, а также гормонами.

Свойства гормональной системы организма (Чернышева, Ноздрачев, 2006) позволяют ее рассматривать как одну из ведущих надсистем синхронизации центральных и периферических ЦО. 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, что характеризует гормональную систему как сетевую самоорганизующуюся с осциллирующими свойствами систему. 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 ЦО. При ответах на воздействие гормональная система обес-

печивает сохранение базального уровня секреции определенного гормона и уменьшение диапазона варьирования его концентраций как необходимого условия стабилизации ритма.

Гормональная система обладает также свойствами, характерными для других вышеупомянутых 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 ультрадианном, циркадианном и цирканнуальном ритмах; гормональная система обеспечивает взаимодействие и между другими системами синхронизации, термо- и нутриентчувствительной, как это показано для VIP, PACAP, вазопрессина, лептина и грелина (Blum et al., 2012), а также между нутриент- и фоточувствительной — благодаря влияниям мелатонина и T₃. Роль мелатонина, T₃ и кисспептинов в формировании цирканнуальных и коррекции других ритмов жизнедеятельности или глюкокортикостероидов в синхронизации транскриптомы гепатоцитов (Walloh et al., 2013) через транскрипционный фактор HNF4 (Reddy et al., 2007) можно расценить как частные примеры синхронизирующего действия гормональной системы. При этом конкретные гормональные профили синхронизации могут соответствовать разным функциональным доминантам, обусловленным, например, голодом, охлаждением, беременностью, лактацией, стадией ответа на стресс и т. п., обеспечивая плавность переключения «режимов синхронизации» центральных и периферических циркадианно осцилляторов и способствуя адаптации временной структуры организма к действию экзо- и эндогенных факторов.

Заключение

Анализ данных литературы по взаимодействиям гормонов и ЦО 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 ЦО и других транскрипционных факторов, например CREB (рис. 3). Это позволяет обоснованно говорить о белках часовых генов как участниках внутриклеточных путей опосредования внеклеточного действия гормонов.

Влияния гормональной системы, синхронизирующие ритм активности ЦО разных клеток структуры, органа или организма, могут проявляться по-разному. В master-clock головного мозга гормоны (комедиаторы) в ответ на свет запускают и поддерживают распространение Ca-волны от нейронов зоны ретинального входа СХЯ к зоне выхода эфферентных аксонов, что способствует последовательному экзоцитозу разных комплексов нейропептидов и медиаторов, а также Ca-зависимой транскрипции часовых генов. В печени глюкокортикостероиды, активирующие транскрипцию ключевых для метаболизма генов, опосредованно «навязывают» циркадианный ритм транскриптоме органа в целом. В почках описаны параллельные влияния альдостерона и белка Per, синхронизирующие функции разных клеток и внутриклеточных структур органа. Недостаточно исследованы механизмы

регуляции ЦО половыми стероидами, однако немногочисленные данные свидетельствуют о вкладе эстрогенов и андрогенов в возможную гендерзависимую синхронизацию системы ЦО организма, т. е. его временной структуры. В пользу этого свидетельствуют результаты исследований по гормон- и фотозависимому формированию цирканнуальных ритмов размножения и пищевой активности взаимосвязанно с изменением параметров циркадианного ритма жизнедеятельности.

Благодаря полифункциональности отдельных гормонов и свойствам гормональной системы в целом она может рассматриваться как надсистема синхронизации ЦО разных уровней, обеспечивающая плавное переключение режимов синхронизации, осуществляемых фото-, термо-, и(или) нутриентчувствительными системами синхронизации, адаптивно к доминирующему функциональному состоянию организма.

Список литературы

- Анисимов В. Н. 2010. Эпифиз, мелатонин и старение. В кн.: Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-Навигатор. 740—794.
- 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.
- Пальцев М. А., Кветной И. М. 2008. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: ОАО Издательство «Медицина». 512 с.
- Чернышева М. П., Ноздрачев А. Д. 2006. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма. СПб.: Наука. 246 с.
- Чернышева М. П., Романова И. В., Михрина А. Л. 2012. Влияние ретинола на взаимодействии белка Period 1, окситоцина и ГАМК в пренатальный период формирования циркадианного clock-механизма. Журн. эволюц. биохим. физиол. 48 (5) : 481—486.
- Acuna-Goycolea C., Obrietan K., van den Pol A. N. 2010. Cannabinoids excite circadian clock neurons. J. Neurosci. 30 : 10 061—10 066.
- 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.
- 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., Ghimbovsi 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—R1047.
- 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.
- 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.
- 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. FASEB J. 26 : 4805—4820.
- Bazwinsky-Wutschke I., Wolgast S., Muehlbauer E., Albrecht E., Peschke E. 2012. Phosphorylation of cyclic AMP-response element-binding protein (CREB) is influenced by melatonin treatment in pancreatic rat insulinoma β -cells (INS-1). J. Pineal Res. 53 : 344—357.
- Bellet M. M., Nakahata Y., Boudjelal M., Watts E., Mossakowska D. E., Edwards K. A., Cervantes M., Astaritad 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.
- Best A. R., Regeh W. G. 2008. Serotonin evokes endocannabinoid release and retrogradely suppresses excitatory synapses. J. Neurosci. 28 : 6508—6515.
- Biel M., Wahl-Schott C., Michalakis S., Zong X. 2009. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. Physiol. Rev. 89 : 3847—3885.
- 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. Endocrinol. 349 : 13—18.
- Bose S., Boockfor F. R. 2010. Episodes of prolactin gene expression in GH3 cells are dependent on selective promoter binding of multiple circadian elements. Endocrinology. 151 : 2287—2296.
- 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.
- 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.
- Butcher G. Q., Lee B., Cheng Hai-Ying 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. 2nd ed. San Diego: Acad. Press. 473—505.
- 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.
- 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 : 11 202—11 213.
- 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.
- 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 re-

- quires transcription factor binding at two distinct CRE sites. *AJP — Gastrointest. Liver Physiol.* 295 : G153—G162.
- Colwell C. S. 2011. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nat. Rev. Neurosci.* 12 : 553—569.
- Crumbley C., Burris T. P. 2011. Direct regulation of CLOCK expression by REV-ERB. *PLoS ONE.* 6 : e17290.
- Dardente H. 2012. Melatonin-dependent timing of seasonal reproduction by the pars tuberalis: pivotal roles for long daylengths and thyroid hormones. *J. Neuroendocrinol.* 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.
- Desvergne B., Michalik L., Wahli W. 2005. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* 86 : 465—514.
- Dibner Ch., Schibler U., Albrecht U. 2010. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Ann. Rev. Physiol.* 72 : 517—549.
- Dickmeis Th. 2009. Glucocorticoids and the circadian clock. *J. Endocrinol.* 200 : 3—19.
- DiTacchio L., Le H. D., Vollmers C., Hatori M., Witcher M., Secombe 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.
- 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.
- 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.
- Ebling F. J., Barrett P. 2008. The regulation of seasonal changes in food intake and body weight. *J. Neuroendocrinol.* 20 : 827—833.
- 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 : 17 248—17 254.
- 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 : 21 498—21 503.
- 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., Jorgensen 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.
- 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.
- 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 : 10 205—10 219.
- 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.
- Gilles-Gonzalez M. A., Gonzalez G. 2004. Signal transduction by heme-containing PAS-domain proteins. *J. Appl. Physiol.* 96 : 774—783.
- Golombek D. A., Rosenstein R. E. 2010. Physiology of circadian entrainment. *Physiol. Rev.* 90 : 1063—1102.
- Gottsch M. L., Popa S. M., Lawhorn J. K., Qiu J., Tonsfeldt K. J., Bosch M. A., Kelly M. J., Ronnekleiv 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. *Endocrinology.* 152 : 4298—4309.
- 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 Tissue. Res.* 350 : 539—548.
- 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.
- Gunz M., Richards J., Cheng K.-Y., All S., Jeffers L. 2012. Coordinate action of the circadian clock protein Per1 and the mineralocorticoid hormone aldosterone. *FASEB J.* 26 : 1b82.
- Hagenauer M. H., Lee T. M. 2011. Time for testosterone: the suprachiasmatic nucleus gets sexy. *Endocrinology.* 152 : 1727—1730.
- 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.
- Hill M. N., Tasker J. G. 2012. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience.* 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 : 10 194—10 199.
- 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.
- Ikegami K., Yoshimura T. 2012. Circadian clocks and the measurement of day length in seasonal reproduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349 : 76—81.
- 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 : 15 744—15 749.
- Jetten A. M., Kang H. S., Takeda Y. 2013. Retinoic acid-related orphan receptors — 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. *Amer. 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. *Endocrinology.* 147 : 959—965.
- Kalsbeek A., van der Spek R., Lei J., Erdert E., Buijs R. M., Fliers E. 2012. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349 : 20—29.
- 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 : 25 917—25 926.

- 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.
- 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.
- 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.
- Lalli E., Sassone-Corsi P. 1994. Signal transduction and gene regulation: the nuclear response to cAMP. *J. Biol. Chem.* 269 : 17 359—17 362.
- Lambert J. J., Cooper M. A., Simmons R. D., Weir C. J., Belli D. 2009. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrinology*. 34 : S48—S58.
- 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.
- 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 : 21 359—21 364.
- Lee J. E., Zamdborg L., Southey B. R., Atkins N., Mitchell 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.
- 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.
- 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. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296 : R824—R830.
- Li X. 2013. SIRT1 and energy metabolism. *Acta biochim. biophys.* 45 : 51—60.
- 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.
- 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 acetylome 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.
- Mattson M. P. 2008. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1144 : 97—112.
- 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 : 14 306—14 311.
- Mazzoccoli 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.
- 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.
- Miyamoto H., Nakamaru-Ogiso E., Hamada K., Hensch T. K. 2012. Serotonergic integration of circadian clock and ultradian sleep-wake cycles. *J. Neurosci.* 32 : 14 794—14 800.
- Mohawk J. A., Green C. B., Takahashi J. S. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammalian. *Ann. Rev. Neurosci.* 35 : 445—462.
- 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.
- 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. *Cronobiol. Int. J. Biol. Med. Rhythm Res.* 16 : 415—429.
- 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. *Exp. Biol.* 212 : 56—63.
- 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.
- Neitz A., Mergia E., Imbrosci B., Petrasch-Parwez E., Eysel U. T., Koessling 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.
- 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.
- 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.
- Ota T., Fustin J.-M., Yamada H., Doi M., Okamura H. 2012. Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol. Cell. Endocrinol.* 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.
- 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*. Hardback: Elsevier Sci. Pub. Co Inc. 442—445.
- 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 : 10 640—10 647.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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., Maywood E. S., Karp N. A., King V. M., Inoue Y., Gonzalez, F. J., Lilley K. S., Kyriacou C. P., Hastings M. H. 2007. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*. 45 : 1478—1488.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sassone-Corsi P. 2012. Mini-review: NAD⁺, a circadian metabolite with an epigenetic twist. *Endocrinology*. 153 : 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 : 16 094—16 101.
- Schmutz I., Albrecht U., Ripperger J. A. 2012. The role of clock genes and rhythmicity in the liver. *Mol. Cell. Endocrinol.* 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.
- Scott V., Brown C. H. 2011. Kisspeptin activation of supraoptic nucleus neurons *in vivo*. *Endocrinology*. 152 : 3862—3870.
- Semplici F., Vaxillaire M., Fogarty S., Semache M., Bonnefond A., Fontés 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 : 44 005—44 014.
- 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. Endocrinol.* 349 : 68—75.
- Simonneaux V. 2011. Naughty melatonin: how mother tick off their fetus. *Endocrinology*. 152 : 1734—1738.
- 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-κB-mediated transcription. *PNAS*. 109 : E2457—E2465.
- 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.
- 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. *FEBS Lett.* 580 : 2836—2842.
- 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.* doi: 10.1177/1933719112466310.
- 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 : 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.
- Ueda H. R., Hayashi S., Chen W., Sano M., Machida M., Shige-yoshi 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.
- 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 (Tshβ and the Tsh receptor) in the mouse pars tuberalis. *Endocrinology*. 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. TGFα and AVP in the mouse suprachiasmatic nucleus: anatomical relationship and daily profiles. *Brain Res.* 1054 : 159—166.
- Vanselow K., Vanselow J. T., Westermarck P. O., Reischl S., Maier B., Korte T., Herrmann A., Herzel H., Schlosser A., Kramer A. 2006. Differential effects of PER2 phosphorylation: molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). *Genes Develop.* 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.
- Vesser W. E., Wong W. S., van Mullem A. A. A., Friese-ma 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., Lipovits Z., Kallo 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.
- 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 T. A., Yu Y. V., Govindaiah G., Ye X., Artinian L., Coleman T. P., Sweedler J. V., Cox C. L., Gillette M. U. 2012. Circadian rhythm of redox state regulates excitability in suprachiasmatic nucleus neurons. *Science*. 337 : 839—842.
- Welsh D. K., Takahashi J. S., Kay S. A. 2010. Suprachiasmatic nucleus: cell anatomy and network properties. *Annu. Rev. Physiol.* 72 : 551—577.

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 : 14 687—14 700.

Wyse C., Hazlerigg D. 2009. Seasonal biology: avian photoreception goes deep. *Curr. Biol.* 19 : R685—R687.

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—1071.

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., 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 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.

Поступила 20 II 2013

CIRCADIAN OSCILLATORS AND HORMONES

M. P. Chernysheva

Se. Petersburg State University, Department of General Physiology;
e-mail: mp_chern@mail.ru

Circadian mechanism of clock-genes proteins (clock-proteins) directly and through an activation of clock-controlled genes initiates and tides over circadian rhythms of many processes, including secretion of hormones. However, investigations of the hormonal control of circadian oscillators of different levels and functions of clock-proteins apply to «top of iceberg» only. In the review, we analyse the investigations of clock-proteins functions and the hormonal control of clock-genes transcription and posttranslational modifications of clock-proteins. The clock-proteins had been discussed as second messengers for hormonal actions. Besides, the hormonal system is regarded as a system of synchronization of different clock-oscillators with genesis of ultradian, circadian and circannual rhythms.

Key words: proteins of clock-genes, hormonal system of synchronization of clock-oscillators.