

Нобелевская премия ежегодно присуждается за выдающиеся исследования и революционные изобретения. В своих комментариях ведущие ученые Сибирского отделения РАН рассказали о крупных достижениях в различных областях знания, получивших мировое признание в 2017 г., их предыстории и перспективе: д.б.н. М.П. Мошкин – об открытии механизма «биологических часов», работающих в клетках живого организма; д.ф.-м.н. А.Д. Долгов – о проекте LIGO и первом наблюдении гравитационных волн; д.б.н. Е.И. Рябчикова – о методе криоэлектронной микроскопии, позволяющей определять в растворе структуру сложных биологических молекул



Д.б.н. М.П. Мошкин, д.ф.-м.н. А.Д. Долгов и д.б.н. Е.И. Рябчикова на пресс-конференции, посвященной Нобелевской неделе



ОТКРЫТИЕ молекулярных механизмов работы циркадного ритма

Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2017 г. получили американские исследователи Майкл Янг, Джеффри Холл и Майкл Росбаш – за многолетние исследования генетических основ циркадных ритмов («биологических часов»). Янг работает в Нью-Йоркском университете Рокфеллера, а Холл и Росбаш – в Брандейском университете в Массачусетсе

Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2017 г. присуждена за открытие генов, определяющих работу биологических часов – внутриклеточного механизма, который управляет циклическими колебаниями интенсивности различных биологических процессов, связанных со сменой дня и ночи. Суточные или околосуточные (циркадные) ритмы присутствуют во всех живых организмах от цианобактерий до высших животных.

Нужно понимать, что любое достижение, которое награждается таким почетным титулом, опирается на исследования предшественников. Первые представления о биологических часах возникло еще в XVII в., когда французский астроном Жан Жак де Меран обнаружил, что у растений суточный ритм движения листьев происходит даже в темноте, он «запрограммирован» в самом растении, а не обусловлен окружающей средой. С этого момента началась работа по изучению феномена. Было установлено, что практически все живые организмы способны формировать циклические процессы с суточным или околосуточным периодом. Оказалось, что при отсутствии главного внешнего фактора синхронизации – смены дня и ночи – организмы продолжают жить суточным ритмом, хотя период этого ритма в зависимости от индивидуальных особенностей становится немного короче или длиннее суток.

Генетическая основа биологических часов была впервые установлена в 1970-х гг., когда у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* был открыт ген *Per* (от слова *period*). Это сделали Сеймур Бензер и его ученик Рональд Конопка из Калифорнийского технологического института. Они провели масштабный эксперимент, работая с сотнями линий мух и получая новые линии с помощью химического мутагенеза. Ученые заметили, что при одинаковом периоде освещения у некоторых мух период суточного ритма сна и бодрствования становился либо существенно меньше обычных суток (19 ч), либо больше (28 ч), а также появилась группа «аритмиков», у которых наблюдался полностью асинхронный цикл. Пытаясь понять, можно ли идентифицировать гены, которые контролируют циркадный ритм у дрозофил, ученые продемонстрировали, что циркадные ритмы мух нарушают мутации неизвестного гена или группы генов.

Таким образом, будущие лауреаты Нобелевской премии Холл, Росбаш и Янг уже имели в своем распоряжении линии мух с генетически обусловленными изменениями периода сна и бодрствования. В 1984 г. они выделили и секвенировали ген *Per* и выяснили, что уровень кодируемого им белка



МОШКИН Михаил Павлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом генетических ресурсов лабораторных животных, научный руководитель ЦКП «SPF-виварий» Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 230 научных работ, в том числе 1 монографии

Ключевые слова: Нобелевская премия, циркадный ритм, дрозофилы, Институт цитологии и генетики СО РАН, Арктика.

Key words: Nobel Prize, circadian rhythm, *Drosophila*, Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Arctic region

© М.П. Мошкин, 2017



меняется с суточной периодичностью, достигая пика в ночное время и снижаясь днем.

Удостоенное Нобелевской премии открытие дало новый толчок к тому, чтобы пытаться понять, почему механизмы циркадных ритмов работают так, а не иначе, почему период различается межиндивидуально и устойчив к внешним факторам, таким как температура (Pittendrigh, 1960). Например, работы, выполненные на цианобактериях, показали, что с повышением температуры на 10 °С водоросли сохраняют циклические процессы, и их период изменяется всего на 10–15%, тогда как по законам химической кинетики должен измениться в два раза. Последнее стало настоящим вызовом, поскольку все биохимические реакции должны подчиняться законам химической кинетики.

Сейчас ученые сошлись во мнении, что период устойчив потому, что суточный цикл определяется не одним геном и продуцируемым им белком. В 1994 г. Янг открыл у дрозофилы ген *Tim*, кодирующий белок, участвующий в управлении уровнем белка PER по принципу обратной связи. При повышении температуры возрастает как наработка белков, участвующих в формировании циркадного цикла, так и наработка других белков, которые ее тормозят, а работа биологических часов не сбивается.

Сейчас известны базовые механизмы циркадных ритмов, но множество деталей остаются непонятными. Например, как в одном организме одновременно сосуществуют несколько «часов», как реализуется

Акация шелковая (*Albizia julibrissin*). Слева – днем, справа – ночью. Повинуясь своим биологическим часам, ночью это растение сворачивает листья. Credit: <https://commons.wikimedia.org>

несколько процессов, идущих с разным периодом? Когда проводились эксперименты, во время которых люди жили в помещениях или в пещере без информации о времени дня и ночи, их температура тела, секреция стероидных гормонов и т. п. имели период около 25 ч. При этом периоды сна и бодрствования, хотя в среднем также держались около суточного, у некоторых варьировались от 15 до 60 ч (Wever, 1975).

Изучение циркадных ритмов важно и для понимания функционирования организма в экстремальных условиях, например в Арктике, когда во время полярного дня и ночи исчезают естественные факторы синхронизации суточных ритмов. Существуют убедительные данные о том, что при долгом пребывании в такой среде у человека происходят существенные изменения суточных ритмов целого ряда функций организма (Мошкин, 1984). Сейчас становится понятно, что это один из факторов, который влияет на здоровье человека, и когда известна молекулярная основа циркадных ритмов, можно анализировать, какие варианты генов более или менее благоприятны для работы в полярных условиях.

Позднее у млекопитающих было открыто целое семейство генов циркадных ритмов: *Bmal1*, *Clock*, *Cry1–2*, *Per1–3*, механизм работы которых также подчиняется принципу обратной связи. Белки BMAL1 и CLOCK активируют гены *Per* и *Cry*, в результате чего синтезируются белки PER и CRY. Когда их становится много, они начинают угнетать активность BMAL1 и CLOCK, тем самым подавляя свой синтез. Когда количество PER и CRY снижается до определенного уровня, вновь активируются BMAL1 и CLOCK – и так далее

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* была первым организмом, у которого обнаружили гены, регулирующие циркадные ритмы. Image credit: https://www.flickr.com/photos/fotoopa_hs/23129282691/ и https://www.flickr.com/photos/toni_zdm/21931985633/



Литература

Мошкин М.П. Влияние естественного светового режима на биоритмы полярников // Физиология человека. 1984. Т. 10. № 1. С. 126–129.

Pittendrigh C. S. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems // Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1960. V. 25. P. 159–184.

Wever R. The circadian multi-oscillator system of man // Int J Chronobiol. 1975. V. 3. N. 1. P. 19–55.

Циркадные ритмы влияют на обменные процессы, работу иммунной системы и процесс воспаления, на кровяное давление, температуру тела, функции мозга и многое другое. От времени суток зависят эффективность некоторых лекарств и их побочные эффекты. При вынужденном несоответствии внутренних часов и внешних, например, в результате широтного перелета или работы в ночную смену, могут наблюдаться разнообразные дисфункции организма: расстройства желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, депрессии, повышается риск развития онкологических заболеваний.