

**BIOLOGICAL CLOCKS:
BRIEF REVIEW OF THE
COURSE OF STUDIES
AND THE MODERN
CONDITION OF THE
PROBLEM**

S. E. SHNOL'

In each animal and plant cell, there exist genes which determine the circadian periodicity of vital activity. These intracellular "clocks" adjust their course to the periods of the changes of night and day (the light and dark time of the day). Changes in temperature have little effect on these clocks. The "main" clocks are found in the Central Nervous System (CNS) and control the course of clocks in the other cells.

В каждой клетке животных и растений имеются гены, определяющие околосуточную (циркадную) периодичность жизнедеятельности. Внутриклеточные "часы" подстраивают свой ход к периодам смены дня и ночи – светлого и темного времени суток и мало зависят от изменений температуры. В центральной нервной системе животных находятся "главные" часы, управляющие часами других клеток.

© Шноль С.Э., 1996

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ
(краткий обзор хода
исследований и современного
состояния проблемы
биологических часов)**

С. Э. ШНОЛЬ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

В XVIII веке было естественно работать в разных научных направлениях. Это был стиль еще недавнего Ренессанса. Ученый секретарь Парижской Королевской Академии наук де Мэран был астрономом и математиком. Он поддерживал переписку со многими выдающимися исследователями разных стран. Тогда не было журналов и о научных результатах сообщали друг другу в письмах и обобщали их в мемуарах и диссертациях. В 1729 году де Мэран сообщил о замечательном наблюдении.

Кто сейчас, когда значительная часть жителей нашей страны имеет огороды, не видел, как растет фасоль? Все видели. А кто замечал, что ночью фасоль опускает листья, а перед рассветом поднимает? Мало кто это видел – и что за фантазия идти ночью на огород смотреть на фасоль! Эти "никтинастические" движения листьев заметил де Мэран. И он сделал важнейший опыт: поместил фасоль в темную комнату – в темноту и днем и ночью – и наблюдал (на ощупь?), что движения листьев продолжаются и без изменения освещенности. Поднимаются, когда наступает день (а в комнате все равно темно) и опускаются, когда ночь. Как листья определяют, что там, "на воле", день или ночь? У них есть часы? Может быть, фасоль чувствует изменения температуры? Термостатов тогда не было. В 1758 году Дюмель повторил опыты де Мэрана, поместив растения в глубокую пещеру – во мрак, где температура была неизменна и днем и ночью. Движения листьев продолжались (постепенно, через много дней, эти движения затухают, но от очень короткой вспышки света движения возобновляются, причем так, как будто все время часы шли, только листья-стрелки не двигались). Прошло 270 лет с открытия де Мэрана. Проблема биологических часов трудами десятков выдающихся исследователей весьма разных специальностей близка к решению.

**ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РИТМЫ ЭНДОГЕННЫ
И ПОДСТРАИВАЮТСЯ ВНЕШНИМИ СИГНАЛАМИ**

Что мы знаем о биологических часах в конце XX века? Знаем, что они есть в каждой клетке, что в

многоклеточных организмах все часы всех клеток должны идти согласовано, образуя иерархическую систему: часы отдельных клеток управляются часами органа, часы всех органов настраиваются по часам центральной нервной системы (если она есть), а в ней — в мозгу — есть главные часы организма. Знаем, что биологические часы активны (в отличие от солнечных часов) и эндогенны, то есть они “идут” сами — внутри каждой клетки есть свой “маятник”, “колебательный контур”, периодический процесс, отмеривающий единицы времени. При этом ход внутриклеточных часов, как и ход искусственных, рукотворных часов, можно подстраивать по фазе — “подводить стрелки” соответственно с периодическими процессами окружающей среды, прежде всего суточным вращением Земли.

“Часовой механизм” — часы — передаются, как и полагается особо ценному имуществу, по наследству — в клетках есть гены часов. Эти гены, как и любые другие, подвержены мутациям и, следовательно, естественному отбору. Мы в основном понимаем, зачем нужны в клетках часы. Ясно, что для согласования жизнедеятельности со сменой дня и ночи, то есть в качестве приспособления к вращению Земли вокруг своей оси. В качестве приспособления к смене темного и светлого времени. А поскольку в средних и высоких широтах соотношения светлого и темного времени в течение года неодинаковы, часы необходимы и для приспособления к наклону Земной оси относительно плоскости околосолнечной орбиты. Тут мало измерить соотношение светлого и темного времени суток, нужно еще знать, растет или убывает день (ночь) — иначе можно спутать весну и осень. Надо уметь определять знак производной! Часы нужны и тем, кто должен учитывать лунные ритмы. Это прежде всего обитатели приливных зон побережья океанов. Время “высокой воды” или “низкой воды” изменяется из-за несовпадения лунных и земных суток. Учет сдвига времени приливов и отливов невозможен без точных внутренних часов. Понятно и назначение иерархического подчинения часов в многоклеточном организме — организм должен функционировать как целое. А если функции органов и тканей несогласованы — это ужасно! — это болезни разных видов.

Без часов нельзя решать задачи навигации по Солнцу или звездам. Заметив, что богатые нектаром цветущие растения растут в направлении под определенным углом относительно Солнца, пчелы при повторном полете за нектаром должны делать поправку на движение Солнца. Для этого нужны часы. Пчелы умеют это делать. Умеют вносить поправку на время суток и птицы, ориентируясь в перелетах ночью по звездам или днем по Солнцу.

Нет, не все тут понятно! Зачем морским одноклеточным жгутиконосцам — например, пиридинеям, гониаулаксу (*Gonyaulax*) знать, что наступила

ночь? Они светятся ночью и не светятся днем. Какой в этом смысл? Кому они подают световые сигналы и зачем? Зачем часы примитивному грибу нейроспоре? Явно, им часы очень нужны — иначе они не сохранились бы при естественном отборе. А зачем? Не знаем, зато известно, что это бесценные объекты для изучения природы часов.

Что мы знаем о природе биологических часов? Откуда следует, что они эндогенны, что их ход не определяется каким-то внешним периодическим процессом? Де Мэран показал, что дело не в периодической смене дня и ночи. Дюмель — что дело не в периодических изменениях температуры. Но это было так давно — они, не имея точных приборов, могли не учесть небольших изменений. А кроме того, может быть дело в каких-то других физических факторах — атмосферном давлении, электромагнитных, трудно экранируемых излучениях или, вообще, в каких-то еще неизвестных излучениях Солнца? Жизни многих исследователей были посвящены этой проблеме.

Главный довод в пользу эндогенности состоит в следующем. В постоянных, по всем параметрам контролируемых условиях период внутриклеточных часов вовсе не равен ровно 24 часам. Такой “свободный” период может быть и 22 (и даже 16) и 28 часов, это лишь, как говорят по предложению Халберга, — “циркадный” (околосуточный) период. Циркадные, собственные, эндогенные часы подстраиваются внешними периодическими процессами под 24-часовой период земных суток. Но их можно подстроить и под другие периоды — растянуть даже до 48 часов или сжать до 16 часов. Это делают в искусственных условиях с растениями и животными. В том числе с человеком, когда изучают поведение часов в условиях, имитирующих, например, условия длительного космического полета или подводного плавания.

Итак, основной механизм часов — внутри клетки. Как устроен этот механизм? Чтобы выяснить это, нужно ответить на несколько вопросов.

Первый вопрос: Для измерения времени нужен какой-то периодический процесс — “маятник”. Что за маятник в клетке? Насколько точными должны быть внутриклеточные часы? Точность часов определяется самым высокочастотным процессом в их механизме. Живым организмам вряд ли нужна точность лучше, чем несколько секунд в сутки. Значит, должен быть процесс с периодом колебаний порядка секунд. Какой это процесс? (Пчелы и птицы вносят поправки на движение Солнца или вращение звездного неба (вращение Земли) с точностью порядка минут.)

Второй вопрос: как обеспечивается независимость хода часов от температуры? Ход часов не должен зависеть от температуры. Уж очень непостоянна температура среды обитания. Независимость от температуры — очень трудное условие поиска, все

химические процессы и большинство физико-химических процессов сильно зависят от температуры.

Третий вопрос: как осуществляется преобразование высокочастотного процесса в низкочастотный? В наших механических часах преобразования от секундных колебаний маятника (секундная стрелка делает оборот за минуту) к движению минутной стрелки (оборот за 1 час) и 12-часовому обороту часовой стрелки осуществляются посредством делителей частоты — системы шестеренок. Как в биологических часах осуществляется преобразование околосекундных колебаний в околосуточные?

Четвертый вопрос: как происходит регулировка и подстройка часов относительно внешних периодических процессов (“сигналов точного времени”)? Должны быть “рецепторы”, воспринимающие эти внешние сигналы, например, световые импульсы.

Остается еще много важных вопросов и среди них такой: как осуществляется “временная организация” — согласование всех внутриклеточных часов многоклеточного организма? Такое согласование предполагает какую-то систему сигнализации между клетками. А тогда возникают новые вопросы: что за сигналы посылают они друг другу? Как достигается иерархия — подчинение часов одних клеток сигналам часов других, “руководящих”, клеток? Где в клетке находятся часы? Что за процессы идут в них? Где в многоклеточном организме со сложной анатомией находятся главные часы?

Исследованием природы биологических часов заняты лаборатории в разных странах. Здесь работали и работают выдающиеся исследователи — “классики” Фриш, Бюннинг, Питендрич, Хастингс, Халберг и много новых, относительно молодых биологов, физиков, математиков. Однако далеко не на все перечисленные вопросы получены ответы. И все же успехи здесь замечательны.

Итак, мы должны определить природу внутриклеточного периодического процесса, не зависящего от температуры, имеющего период порядка секунд, колебания которого преобразуются в околосуточные. Процесс этот должен настраиваться по внешним ритмам (свет—темнота) и по сигналам, идущим от других клеток многоклеточного организма.

БИОХИМИЧЕСКИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЧАСЫ

В середине 50-х годов нашего века мысль о возможности колебательных, периодических химических (биохимических) реакций казалась очень странной. Как это может быть, чтобы в химической реакции все молекулы реагировали то с одной скоростью, то с другой, то есть были бы все то в одном, то в другом состоянии? А распределение Больцмана? Казалось, что это допущение противоречит термодинамике. И в самом деле, в равновесии такое невозможно. Но колебательные процессы осуществляются лишь до тех пор, пока системы неравно-

весны, пока не израсходован их термодинамический потенциал. Так что эти сомнения были основаны на недоразумении. Пока концентрации реагентов неравновесны, колебательные режимы вполне возможны. Но это простое соображение долго не осознавалось даже очень образованными людьми. Поэтому, когда работавший в секретном учреждении военный химик генерал Борис Павлович Белоусов послал в 1951 году в редакцию статью с описанием открытой им периодической реакции, статью ему вернули с обидной рецензией: такого не может быть!

А реакция замечательная — в растворе серной кислоты малоноловая, лимонная, яблочная кислоты окисляются в реакции с $KBrO_3$ в присутствии катализатора — ионов церия (или марганца, или железа). Цвет раствора (если для большей наглядности добавить комплекс железа и фенантролина) периодически изменяется — от ярко-синего до краснорозового и обратно. Глаз не отведешь! Наблюдающие эту реакцию даже дышать начинают невольно в такт изменениям цвета. Но рецензенты были настолько убеждены, что этого быть не может, что не захотели поставить несложный опыт. Зачем, когда и так ясно...

А к тому времени математическая теория колебательных реакций была уже создана (в 1910 году Альфредом Лоткой). У нас в стране выдающиеся физики Л.И. Мандельштам, А.А. Андронов и их последователи создали общую теорию колебаний. Д.А. Франк-Каменецкий и И.Е. Сальников открыли и описали колебательные процессы в реакторах, когда происходят не только химические превращения, но и диффузия и передача тепла на стенках реактора. Все это могло служить моделями внутриклеточных колебательных процессов. Оставалось “немногое” — найти их в клетках.

Сообщения об открытии биохимических колебательных процессов начали появляться с конца 50-х (в том числе из нашей лаборатории). Однако первый бесспорно периодический биохимический процесс открыл выдающийся американский биохимик Бриттен Чанс. Во всех клетках превращения энергии связаны с синтезом и гидролизом АТФ. Самый распространенный процесс, в котором в темноте и без кислорода образуется АТФ, это гликолиз — расщепление молекулы глюкозы на две молекулы молочной кислоты или на две молекулы этилового спирта и две молекулы CO_2 (и тогда этот процесс называется “брожение”). Гликолиз — это последовательность многих реакций, каждая из которых катализируется своим ферментом. Центральная реакция гликолиза (в ней фруктозо-6-фосфат превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат) катализируется ферментом фосфофруктозокиназой. Вот в этой реакции и были обнаружены колебания скорости. Следовательно, и синтез АТФ должен был осуществляться с колебаниями скорости, то быстрее, то медленнее. И колебания были “вполне подходящие”, с периодом

порядка минуты, вполне годились на роль маятника биологических внутриклеточных часов.

Казалось, что механизм биологических часов — их маятник — найден. Однако вскоре наступило разочарование. Эти колебания в гликолизе идут лишь в особых условиях и, кроме того, они сильно зависят от температуры. А часы от температуры зависеть не должны.

В разных лабораториях продолжали поиск. Гликолиз — это бескислородное окисление глюкозы, дающее всего две молекулы АТФ на молекулу превращенной в молочную кислоту глюкозы. А в митохондриях идет внутриклеточное дыхание — окисление кислородом — при этом образуется 34 молекулы АТФ на каждую окисленную до CO_2 и H_2O молекулу глюкозы. Вот если бы здесь был колебательный процесс, он должен был бы быть значительно более эффективным часовым механизмом. Колебания в митохондриях были найдены — М.Н. Кондрашовой и Ю.В. Евтодиенко в лабораториях Института биофизики в Пущино. Это было замечательно. В ходе этих колебаний в митохондрии то входят потоки ионов калия, кальция или водорода, то выходят. Скорость поглощения кислорода митохондриями также периодически изменяется. Ну, теперь найден механизм, точнее маятник, часов? К сожалению, нет. Все еще было не ясно — происходят ли эти колебания, как должно быть в часах, всегда, или только в определенных создаваемых в эксперименте условиях. И, опять же, выяснилось, что они сильно зависят от температуры.

Пришлось задуматься, следует ли искать механизм часов в процессах, обеспечивающих клетки энергией? Все больше данных свидетельствовали в пользу того, что часы идут в полном покое, когда энергия почти не расходуется, также, как и при активной жизнедеятельности. Пчел на зиму укрывают от морозов и света, они цепенеют в своих темных ульях. А часы у них “идут” всю зиму, и весной пчелы правильно определяют время суток, что необходимо им для правильного выбора направления полета к цветущим растениям за “взятком”. Охлаждаются и цепенеют при температуре, близкой к 0°C , повисшие вниз головой в темных пещерах летучие мыши. Проходит много месяцев до теплых летних ночей (все это время у них правильно идут часы), и в нужное время они вылетают на ловлю ночных насекомых. Не сбиваются с нужной фазы и околосуточные периодические процессы у растений, помещенных на много недель в темноту при постоянной температуре. Внешне нет никаких проявлений хода часов, движения “стрелок” не видно. Но дайте краткую вспышку света, и окажется, что все это время часы правильно отсчитывали время: у фасоли листья будут опускаться или подниматься так же, как и у контрольных растений, бывших при нормальной смене дня и ночи (это упрощенная картина).

Часы идут даже при почти полной остановке метаболических процессов. В этих исследованиях важные результаты дает применение различных ядов — ингибиторов биохимических процессов. Я уже упоминал морской одноклеточный организм *Gonyaulax*. Он светится ночью, следуя своим внутриклеточным часам. Всем известная зеленая эвглена, наоборот, ночью неактивна. Днем она активно плывет в сторону большей освещенности, проявляет положительный фототаксис. Свет необходим ей для фотосинтеза. Ночью, если направить на сосуд с эвгленами узкий луч света, они на него не реагируют, фототаксиса не проявляют. Наступление дня и ночи зеленая эвглена определяет по своим внутренним часам. Если добавить в воду, где живут эти организмы, метаболические яды, останавливающие дыхание и гликолиз, жизнедеятельность их замирает, эвглены перестают двигаться, гониаулаксы не могут генерировать свет. Если перенести их в свежую среду, отмыть яды, жизнедеятельность восстанавливается. Но самое замечательное: оказывается, что все это время их часы шли вполне правильно, как будто бы клетки и не отравляли, после отмытия ядов они вовремя начинают испускать свет и вовремя проявлять способность к фототаксису. Но если добавить в воду яды, отравляющие процессы считывания генетической информации, например, актиномицин Д, препятствующий функционированию РНК-полимеразы — синтезу мРНК по матрице ДНК, — часы сбиваются, ход их нарушается. Эти наблюдения сделаны более тридцати лет назад американским исследователем Гастингсом.

Однако найти реакции синтеза белка в клетке с колебаниями скорости с периодом порядка секунд не удалось. А именно такие колебания нужны для обеспечения должной точности часов. И вообще после периода общего увлечения колебательными биохимическими процессами наступило (как и бывает) “охлаждение чувств”. Колебательные режимы биохимических процессов стали казаться экзотикой, проявляющейся лишь в особых условиях. Но вот в последние годы интерес к этим процессам вновь пробудился. Для самых разных клеток и тканей оказались характерными колебания концентрации ионов кальция с периодами порядка секунд — нескольких минут. Это взволновало исследователей потому, что именно ионы кальция являются универсальными регуляторами внутриклеточных процессов. Изменение их концентрации часто включает или выключает метаболические процессы. Изменение концентрации кальция включает или выключает сокращение мышц, активность нервных клеток, определяет их электрическую активность. Очень может быть, что колебательные изменения потоков кальция в клетке, периодические изменения проницаемости биологических мембран, периодические открывания и закрывания кальциевых каналов обусловлены специфическими физико-химическими свойствами — особенностями взаимодействия

именно ионов кальция с фосфолипидными мембранами. Это, по-видимому, следует из замечательных опытов Г.Д. Мироновой в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН в Пущино.

Можно представить себе, что и взаимодействие соседних клеток может осуществляться посредством колебаний концентрации кальция. А взаимодействие отдаленных друг от друга клеток, например, в разных отделах головного мозга, вероятно, осуществляется посредством относительно низкочастотных электромагнитных колебаний, порождаемых колебаниями концентрации ионов (кальция, а затем натрия и калия) в отдельных мозговых структурах.

Но при чем тут синтез белка? Почему яды, отравляющие синтез белка, выключают, останавливают внутриклеточные часы? Это долго не удавалось понять. Успех здесь, как и во многих других областях современной биологии, был обусловлен изучением мутантов.

СУЩЕСТВУЮТ ГЕНЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ

Около 50 лет тому назад К. Питтендрич начал изучение периодичности в жизни дрозофил. У разных видов разная суточная активность. Дрозофилы одного вида активны в утренние часы, другие — в вечерние. Особенно четко суточная периодичность у них проявляется по времени массового вылупления взрослых мух из коконов. К. Питтендрич работал на разных объектах и создал замечательную школу исследователей. Мы обязаны этому автору многими достижениями. В его лаборатории и было впервые установлено существование у дрозофилы гена биологических часов. В определенных местах хромосом есть ген *per*, определяющий циркадную периодичность. Мутации этого гена приводят к nasledуемым изменениям хода часов. Аналогичные гены были обнаружены у низшего гриба — нейроспоры и у крестоцветного растения арабидопсис.

Гены кодируют определенные белки. Следовательно, существуют *per*-белки, определяющие ход биологических часов. Нарушение синтеза этих белков под действием различных ингибиторов останавливает часы. Синтез *per*-белка осуществляется периодически; периодичность обусловлена тем, что по мере его синтеза по принципу обратной связи начинается торможение, ингибирование считывания — транскрипции гена. Как именно достигается эта периодичность, еще не ясно. Однако уже известно, что именно в этой системе регуляции транскрипции существуют звенья — вещества, чувствительные к свету. Именно они при даже очень коротком импульсе света корректируют фазу внутриклеточных часов. Еще не ясно, как белки, продукты этого гена, управляют жизнедеятельностью. Можно строить пока гипотетические схемы, связывающие образование в клетке этого белка и ритм и

амплитуду быстрых кальциевых колебаний. Но что особенно замечательно — это успехи в выяснении, как казалось, самого трудного вопроса — температурной независимости часов. Как показано в работе группы авторов в 1995 году, *per*-белки обладают уникальными свойствами. Их аминокислотные цепи образуют петлю: складываются при взаимодействии аминокислот друг с другом. Но, кроме того, отдельные молекулы белка образуют димеры, соединяясь друг с другом. Процесс внутримолекулярного взаимодействия и процесс межмолекулярного взаимодействия в точности противоположным образом зависят от температуры. В результате повышение температуры приводит к уменьшению активности одного процесса и увеличению активности другого таким образом, что итоговая “активная поверхность” белка остается постоянной. И часы идут независимо от температуры. Здесь еще много всего должно быть и будет выяснено. Но “просветление” близко. Скоро мы будем понимать механизмы биологических часов. Залогом этого служат замечательные методические достижения современной экспериментальной биологии. Примером этих достижений могут служить также исследования циркадных часов у резуховидки (Арабидобсис) — растения, популярного в последние десятилетия у генетиков. Как узнать, который час на внутренних часах этого крестоцветного? Растет себе и никаких проявлений. Методами геномной инженерии в геном этого растения “врезан”, вставлен ген люциферазы системы генерации света из жука-светляка (!). Такое растение начинает светиться. А интенсивность свечения управляется собственными генами — часами Арабидопсиса. Теперь можно изучать тонкости циркадных ритмов различных мутантов этого растения.

РЕГУЛИРОВКА ЧАСОВ РАСТЕНИЙ. ФИТОХРОМЫ

Как сказано выше, растениям часы нужны не только для подстройки к смене дня и ночи, но и для приспособления к смене сезонов. Более того, они (в наших средних широтах) не только отличают весну от осени, но гораздо более тонко приспособляются к определенной длительности дня. Есть растения “короткого дня” и “длинного дня”. Короткодневные растения зацветают ранней весной вскоре после весеннего равноденствия, растения длинного дня зацветают в дни, близкие к летнему солнцестоянию. Как они определяют длительность дня и ночи? Ответ на этот вопрос — одно из ярких достижений современной науки.

На восходе и закате спектры солнечного света, доходящего до поверхности Земли, как всем ясно, различны. Низко над горизонтом Солнце красное, что обусловлено сильной зависимостью рассеяния света от длины волны: длинноволновый красный свет рассеивается меньше, чем синий. В закатном и сумеречном свете относительно много “дальнего

красного”, почти инфракрасного, света. Это изменение спектрального состава солнечного света растения используют для определения длительности дня. Для этого им служит замечательный пигмент фитохром. Этот пигмент существует в двух формах. Одна форма Φ_k — “фитохром красный” — поглощает свет в “дневной” красной области в районе длин волн 660 нм и ... превращается под действием этого поглощенного света во вторую форму Φ_{dk} — “фитохром дальний красный”, поглощающий “сумеречный” красный свет с длиной волны 730 нм. При этом (это самое замечательное) Φ_{dk} превращается “обратно” в Φ_k : в темноте Φ_{dk} медленно превращается в Φ_k . Так получается цикл: две формы пигмента превращаются одна в другую в зависимости от времени суток и в соответствии с собственным характерным временем жизни одной из форм. Это часы, регулируемые внешними сигналами. В зависимости от концентрации Φ_{dk} находятся и физиологические процессы в растениях — их рост и зацветание.

Фитохромы присутствуют в растениях в очень малых концентрациях. Это голубые пигменты, похожие по строению на желчные пигменты животных или пигменты некоторых водорослей. В нормальных зеленых листьях они маскируются хлорофиллами и каротиноидами. Для выделения первых миллиграммов чистых препаратов фитохромов в 60-е годы пришлось переработать тонны этиолированных (бесхлорофильных) проростков кукурузы.

Таким образом, внутриклеточные часы растений имеют дополнительные фитохромные регуляторы, позволяющие им приспосабливаться к изменениям длительности светлого времени суток.

ЧАСЫ В ОРГАНИЗМЕ ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ

Наконец, немного о наших с вами часах — часах высших животных. Во всех клетках есть свои часы. Но, как уже сказано выше, многоклеточный сложный организм может нормально существовать только при условии согласованности во времени всех его функций, то есть должны быть “центральные”, “главные” часы, управляющие всеми остальными внутриклеточными часами. Относительно недавно было показано, что эти главные часы расположены в головном мозге в супрахиазменном ядре таламуса. К этим часам подходят нервные волокна от зрительного нерва, и с кровью приносятся различные гормоны и среди них, вероятно, наиболее важный для настройки часов гормон эпифиза — мелатонин. Эпифиз, бывший когда-то третьим глазом у древних рептилий, сохранил свои функции регуляции циркадных ритмов.

В клетках супрахиазменного ядра таламуса циркадная периодичность сохраняется и в опытах, когда эти структуры изолированы из организма. Это позволило выяснить многие особенности действия этих главных часов. С помощью волокон зрительного нерва и гормона мелатонина эти часы регули-

руются сменой светлого и темного времени, а среди сигналов, действующих на эти клетки, оказалась NO — окись азота. То, что NO — участник важных биохимических процессов, открыл около 30 лет тому назад А.Ф. Ванин (в Институте химической физики АН СССР). Сейчас пути образования в клетке этого, как казалось ранее, вполне чужеродного вещества, изучают во множестве лабораторий в разных странах. Становится понятным смысл употребления препаратов нитроглицерина при стенокардии: выясняется механизм расширения коронарных сосудов сердца. Обнаружена роль этого вещества в самых разных процессах. И вот в механизмах временной организации сложного организма NO также играет ключевую роль.

СУТОЧНАЯ ПЕРИОДИЧНОСТЬ МОЖЕТ БЫТЬ ОЧЕНЬ СЛОЖНОЙ

Проблема биологических часов не ограничивается чисто научными задачами. Очевидно принципиальное значение этих вопросов для медицины. Изменение физиологического состояния организма на протяжении суток — изменение работоспособности, умственной активности, проявлений иммунитета — все это необходимо учитывать в повседневной жизни. Одни и те же лекарства могут давать совершенно различные эффекты в разное время суток, при разных фазах биологических ритмов. Помимо околосуточных, циркадных, периодов наши организмы подчинены многодневным — околонедельным, околомесячным, годичным и еще более длительным ритмам. Этим вопросам посвящено большое количество литературы. Вопросы эти далеки от полного выяснения. В последнее время большой интерес вызывают исследования и концепции доктора медицинских наук Л.Я. Глыбина, директора Кардиологического центра Владивостока. Л.Я. Глыбин полагает, что в сутках есть несколько периодов повышенного и пониженного физиологического состояния организма. Пониженная сопротивляемость болезням, пониженная работоспособность приходится на время 2 — 3, 9 — 10, 14 — 15, 18 — 19, 22 — 23 часа местного времени. Высокая работоспособность и сопротивляемость болезням характерна для времени суток 5 — 6, 11 — 13, 16 — 17, 20 — 21 и 24 — 1 час. Соответственно этим периодам, Л.Я. Глыбин полагает желательным начинать день в 5 — 6 часов утра и ложиться спать до 22 часов, соответственно перестроив всю общественную жизнь, отменив работу в ночные смены, вечерние сеансы кино и театральные спектакли. По его мнению, “совы” отличаются от “жаворонков” только тем, что они используют период 24 — 1 час и пропускают чрезвычайно продуктивный период 5 — 6 часов. Так ли это? Нужно много лет, чтобы найти ответы на такие вопросы.

Мы многое узнали в эти недавние годы расцвета исследований природы биологических часов.

Еще больше предстоит узнать. Это очень увлекательно. И особое чувство вызывает то, что в каждом новом достижении так или иначе проявляются труды, мысли и жизненные судьбы многих поколений исследователей. Я не мог по краткости времени и места даже упомянуть большинство имен и могу лишь отослать любознательных к книгам и статьям, опубликованным по этой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюннинг Э. Ритмы физиологических процессов (Физиологические часы) / Пер. с нем. под ред. И.И. Гунара. М.: ИЛ, 1961.
2. Биологические часы / Пер. с англ. под ред. С.Э. Шноля. М.: Мир, 1964.
3. Биологические ритмы / Под ред. Ю. Ашоффа. М.: Мир, 1984.
4. Глыбин Л.Я. Когда ложиться спать. Владивосток: Дальневост. кн. изд-во, 1987.
5. Гэлстон А., Дэвис П., Сэттер Р. Жизнь зеленого растения / Пер. с англ. под ред. Н.П. Воскресенской. М.: Мир, 1983.

6. Pittendrigh Colin S. Temporal Organization; Reflections of a Darwinian Clock Watcher // *Ann. Rev. Physiology*. 1993. V. 55. P. 17 – 54.

7. Millar A.J., Carre I.A., Stryer C.A., Chua Nam-Hai, Kay S.A. Circadian Clock Mutants in *Arabidopsis* Identified by Luciferase Imaging // *Science*. 1995. V. 267.

8. Huang Z.J., Curtin K.D., Rosbash M. PER Protein Interactions and Temperature Compensation of a Circadian Clock in *Drosophila*. // *Science*. 1995. V. 267.

* * *

Симон Эльевич Шноль, профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией физической биохимии Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино), доктор биологических наук, действительный член Российской Академии естественных наук, Соросовский Профессор. Область интересов: колебательные процессы в биологических системах, теория эволюции, космофизические корреляции биологических и физико-химических процессов, история науки.