

Введение в хронобиологию

Лекция 26.09.2016

Тема:

Генераторы эндогенного
времени.

1. Молекулярно-клеточные
осцилляторы

Осциллятор:

- «колебательная система, самостоятельно поддерживающая эндогенный ритм благодаря внутренней замкнутой петле обратной связи» (Алпатов, 2000)

Типы клеточно-молекулярных осцилляторов

- 1. Молекулярные осцилляторы: фосфатаза 2А, Na,K-АТФаза;
- 2. Осцилляторные ионные каналы (K^+), активируемые гиперполяризацией, цАМФ (рН, температурой)- обеспечивают спонтанную генерацию ПД в нейронах, эндокриноцитах аденогипофиза, миоцитах пейсмекерных зон сердца

Периодически повторяющийся разряд важен
для:

- 1. определения T -интервала между 1-м и 2-м спонт ПД (T -характеристика нейрона в локальной сети);
- 2. транспорта и выделения НТМ как информационных молекул;
- 3. поддержания относительно постоянного уровня возбудимости, на фоне которого легче выделяется информационно значимый сигнал.

Резюме:

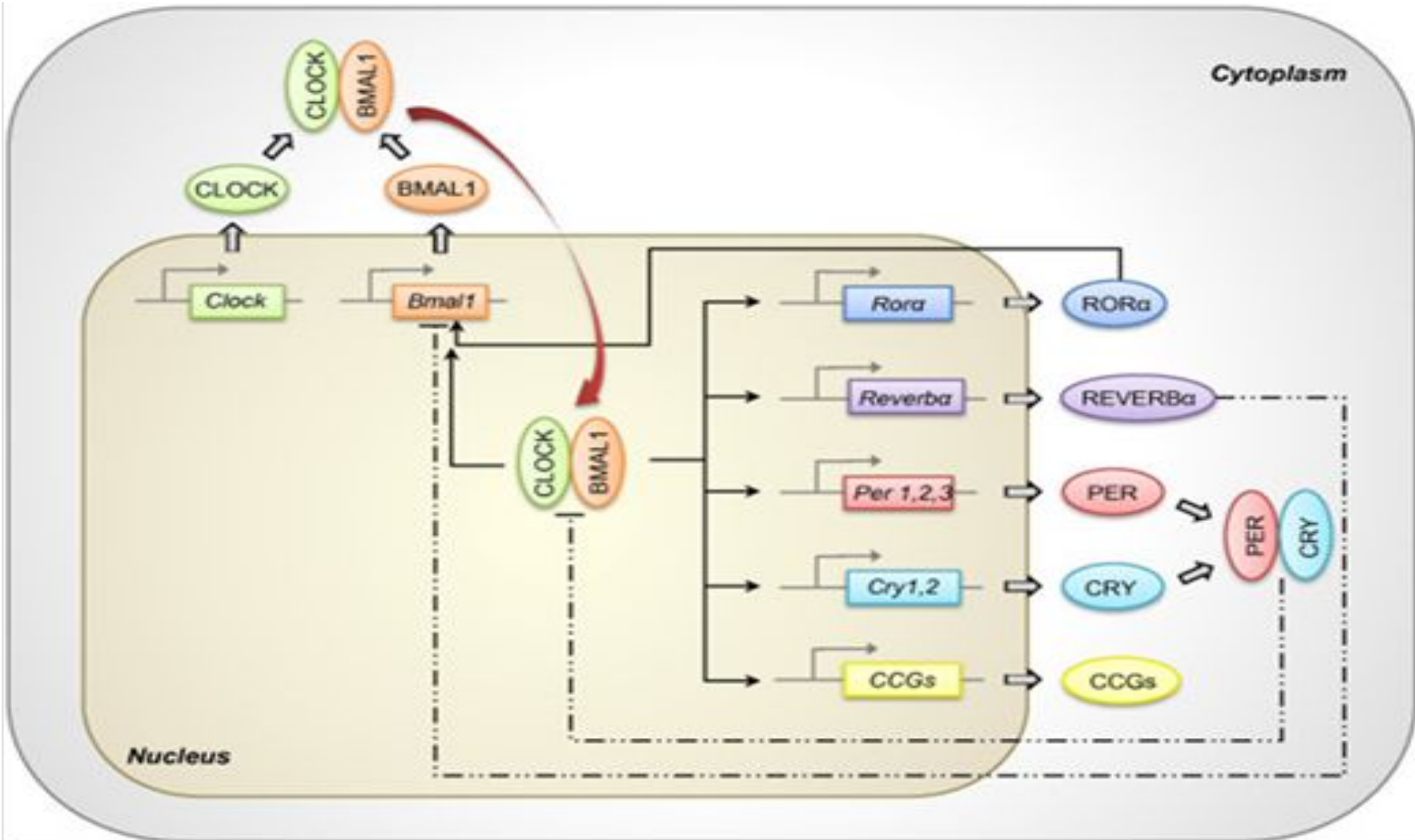
- Факторы регуляции HCN (МП, рН, темп-ра, цАМФ) характеризуют информационно-энергетическую природу Тэнд, поэтому изменение

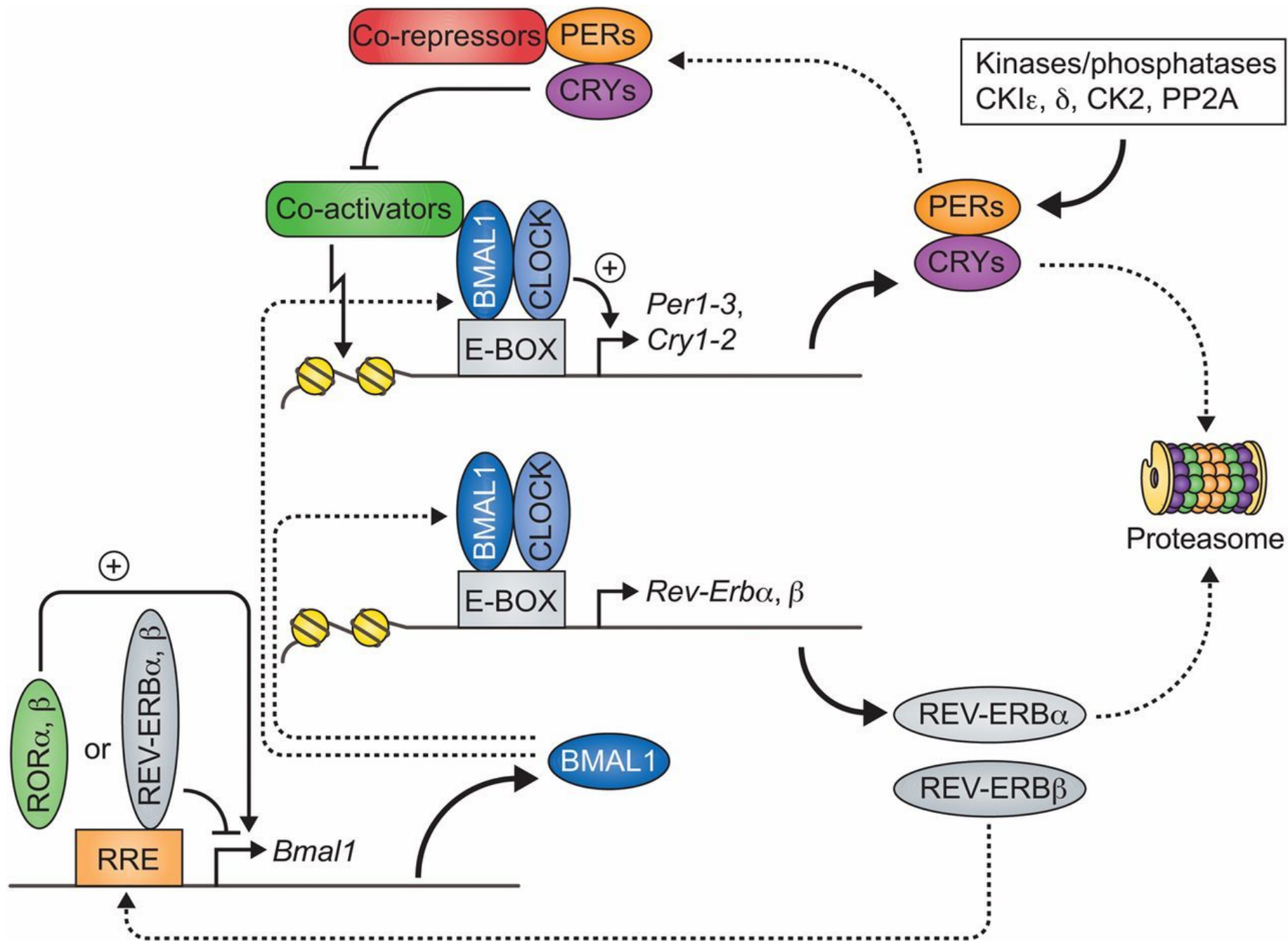
Т-параметров активности HCN при сдвигах МП, рН, температуры, цАМФ можно рассматривать как свидетельство восприятия воздействий Тэнд/экз осциллятором этого типа.

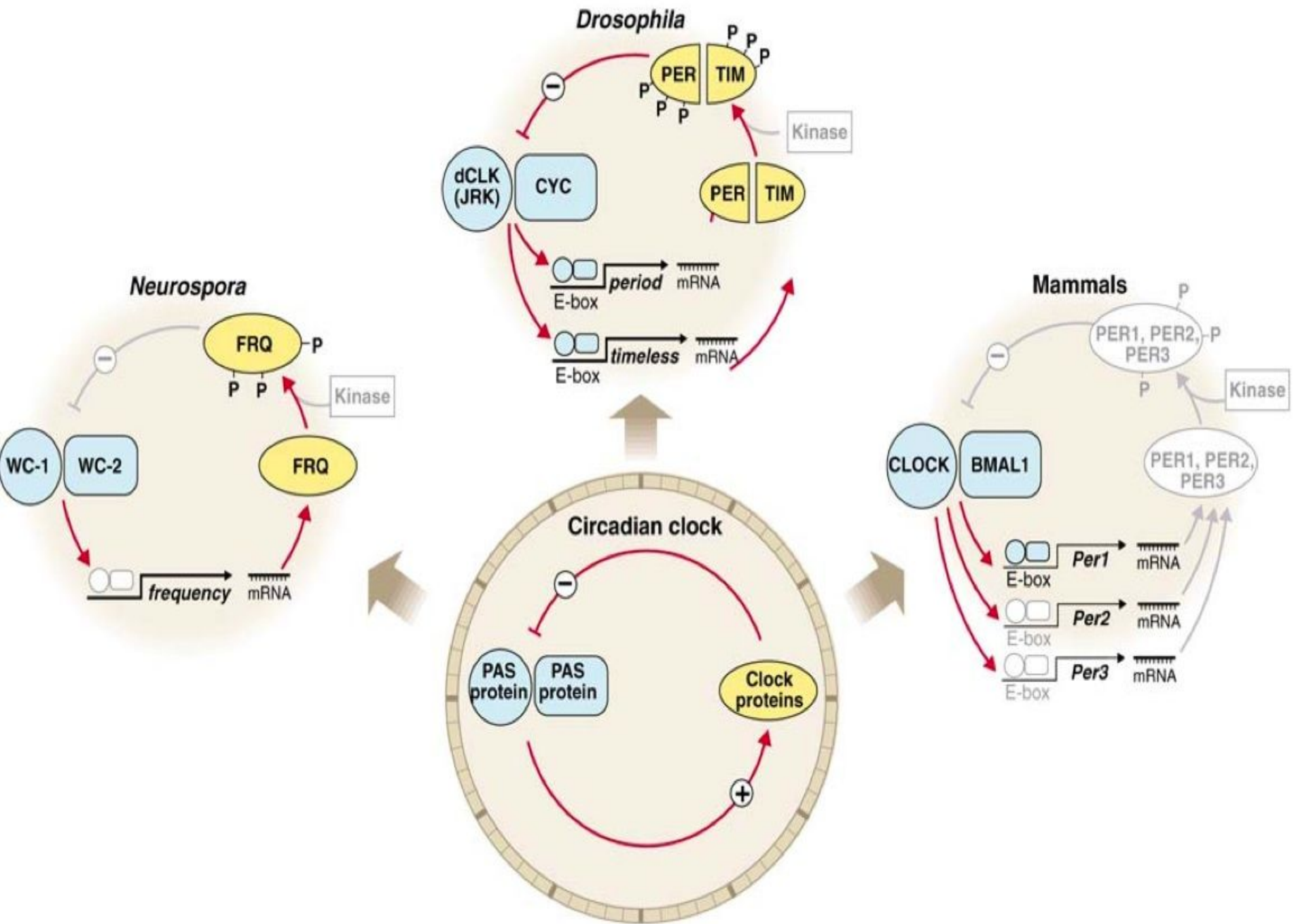
Осцилляторы околосуточных ритмов

- 1. Белки часовых генов (clock-proteins):
- *period* – Per1, Per2, Per3
- *cryptochrome* – Cry1, Cry2
- *clock* – Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput). Гомолог – Npas2 (Mor4);
- *bmal1*- Bmal1, Bmal2 (Brain and Muscle Arnt-like protein 1 он же Arnt или Mor3).
- **Clock+Bmal1**--!*per, cry*—!Per+Cry—подавляют транскрипционную активность Clock/Bmal1 и тормозят прямо транскрипцию своих генов. Тормоз снимается по мере фосф-я и протеолиза Per,Cry

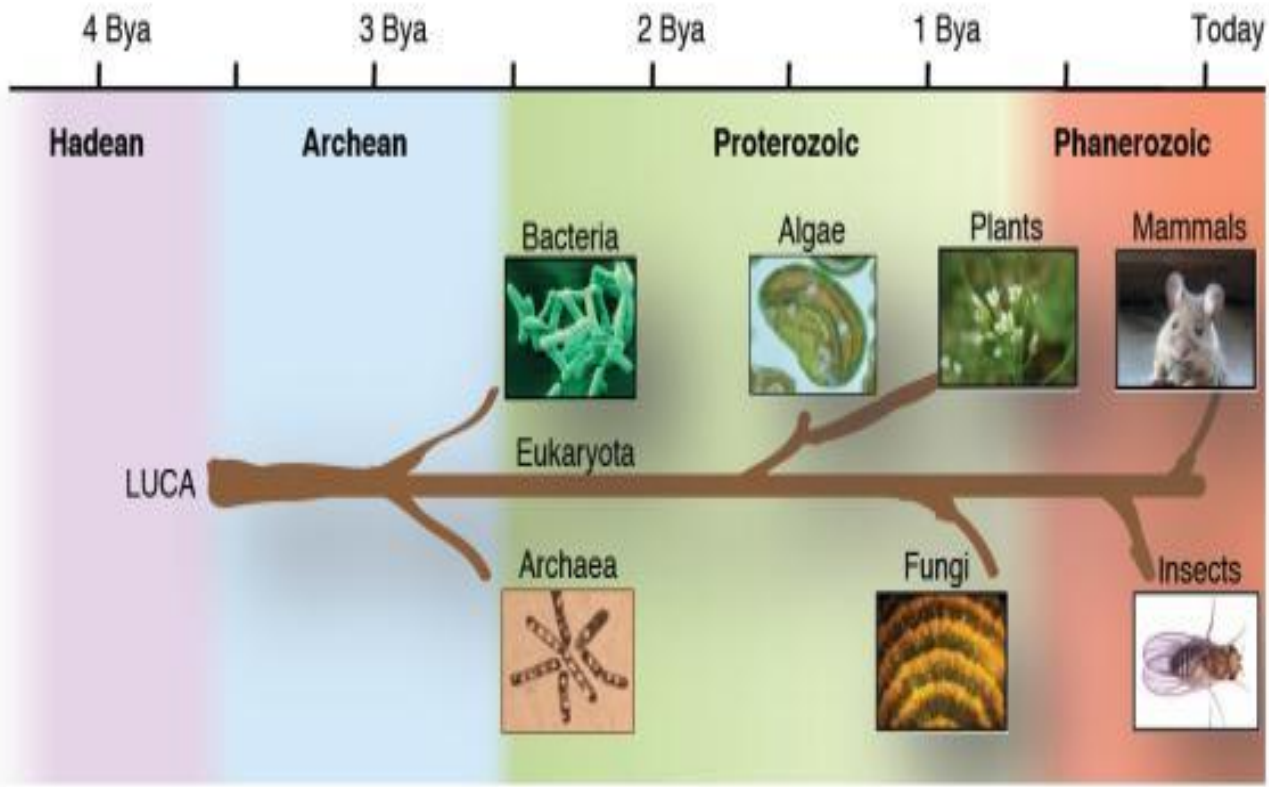
Взаимодействия между белками ЦО: прямые и обратные петли





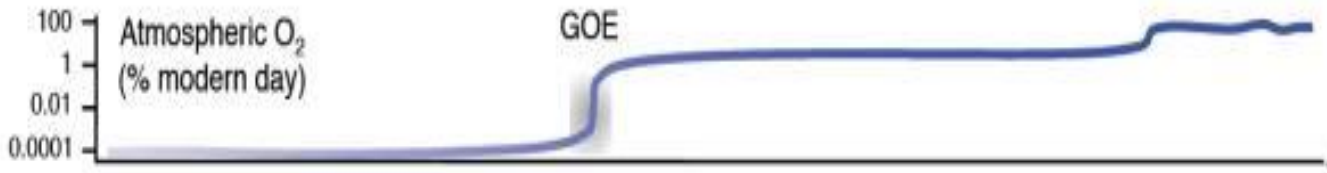


Age

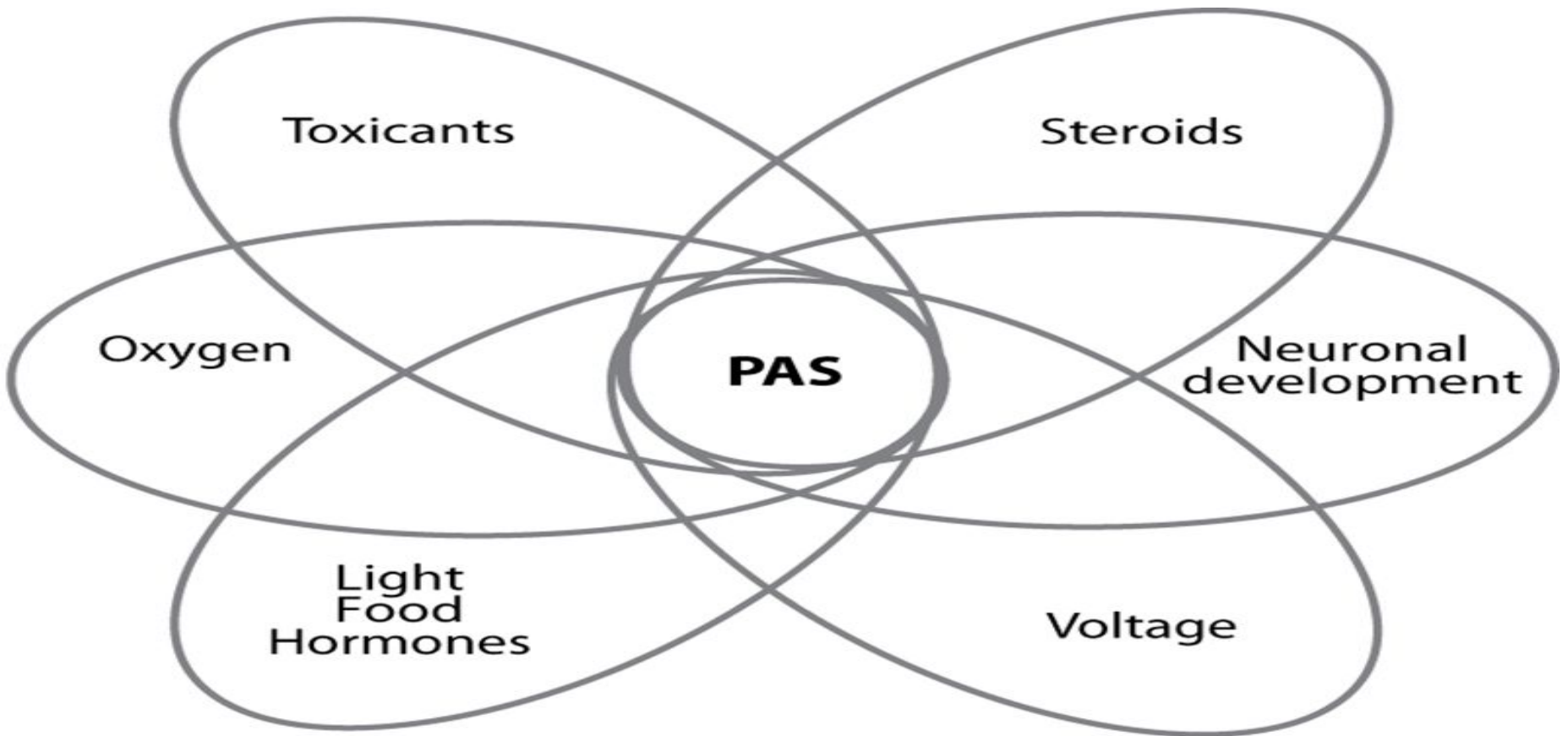


Филогенез А/О циркадиан- НЫХ ОСЦИЛЛЯТО- РОВ

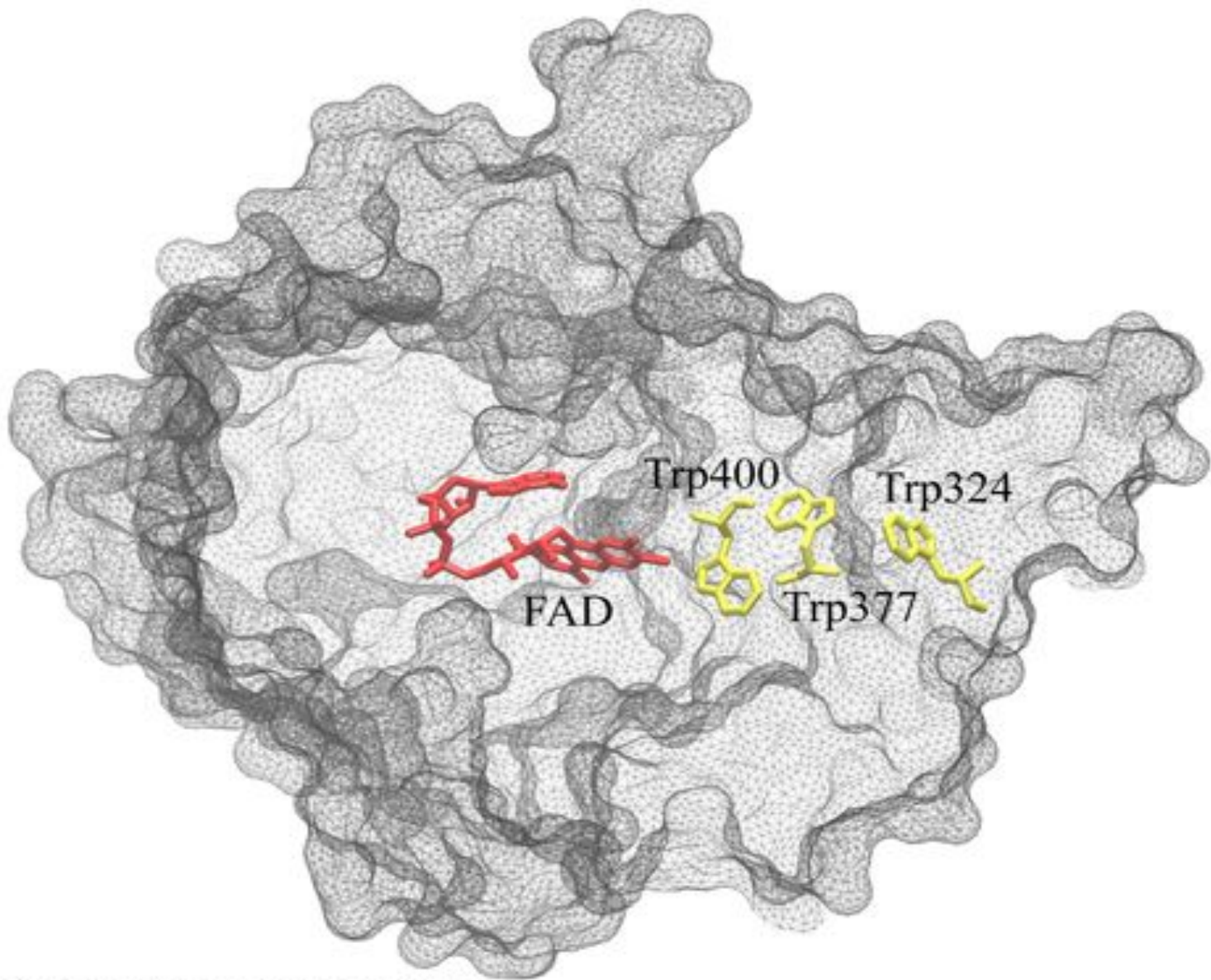
- ROS pathways (PRX, SOD)
- KaiABC oscillator
- cAMP/Ca²⁺ signalling, CK1/2, GSK3
- TOC1-CCA1 oscillator
- FRQ oscillator
- PER oscillator



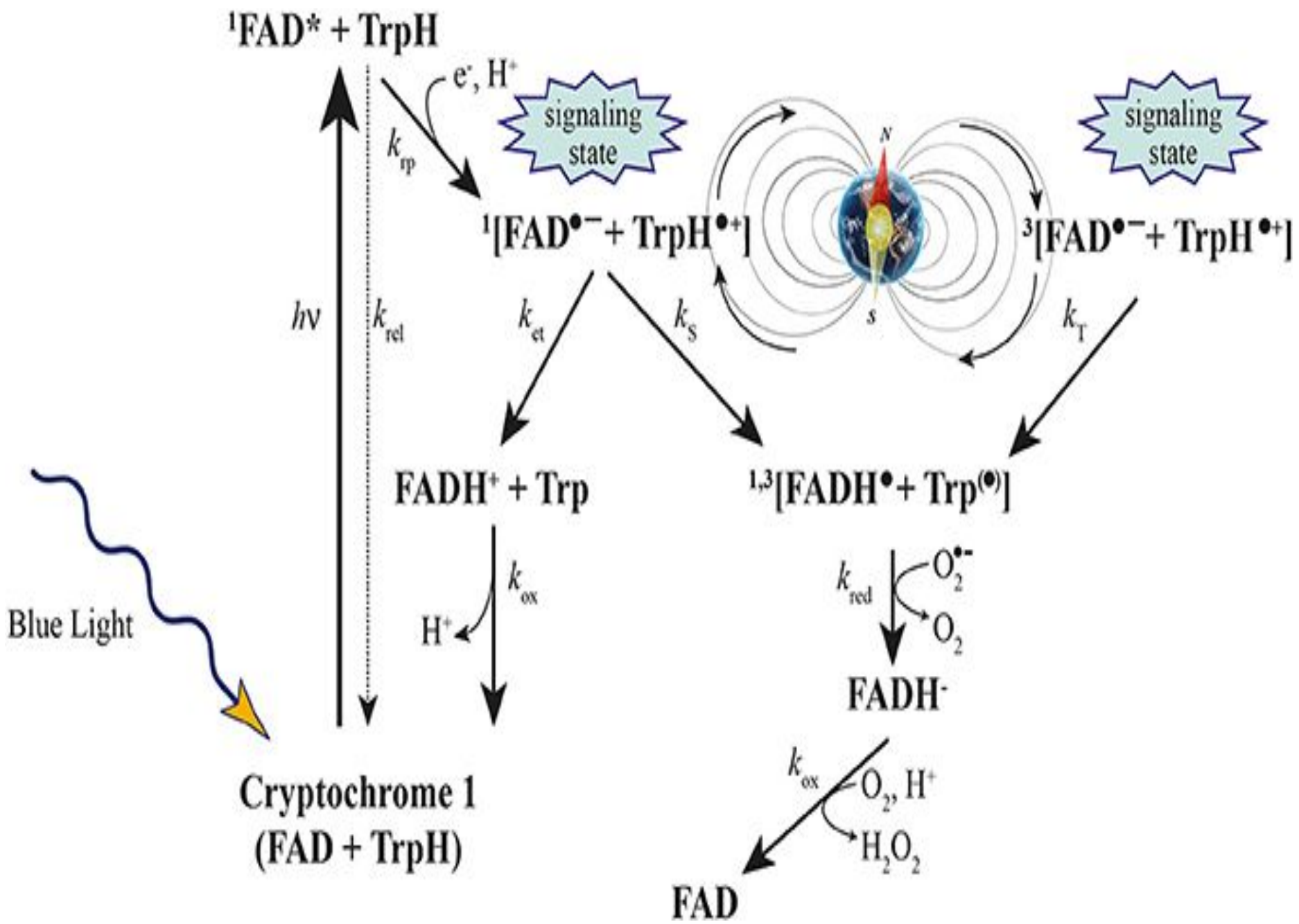
Свойства clock-белков

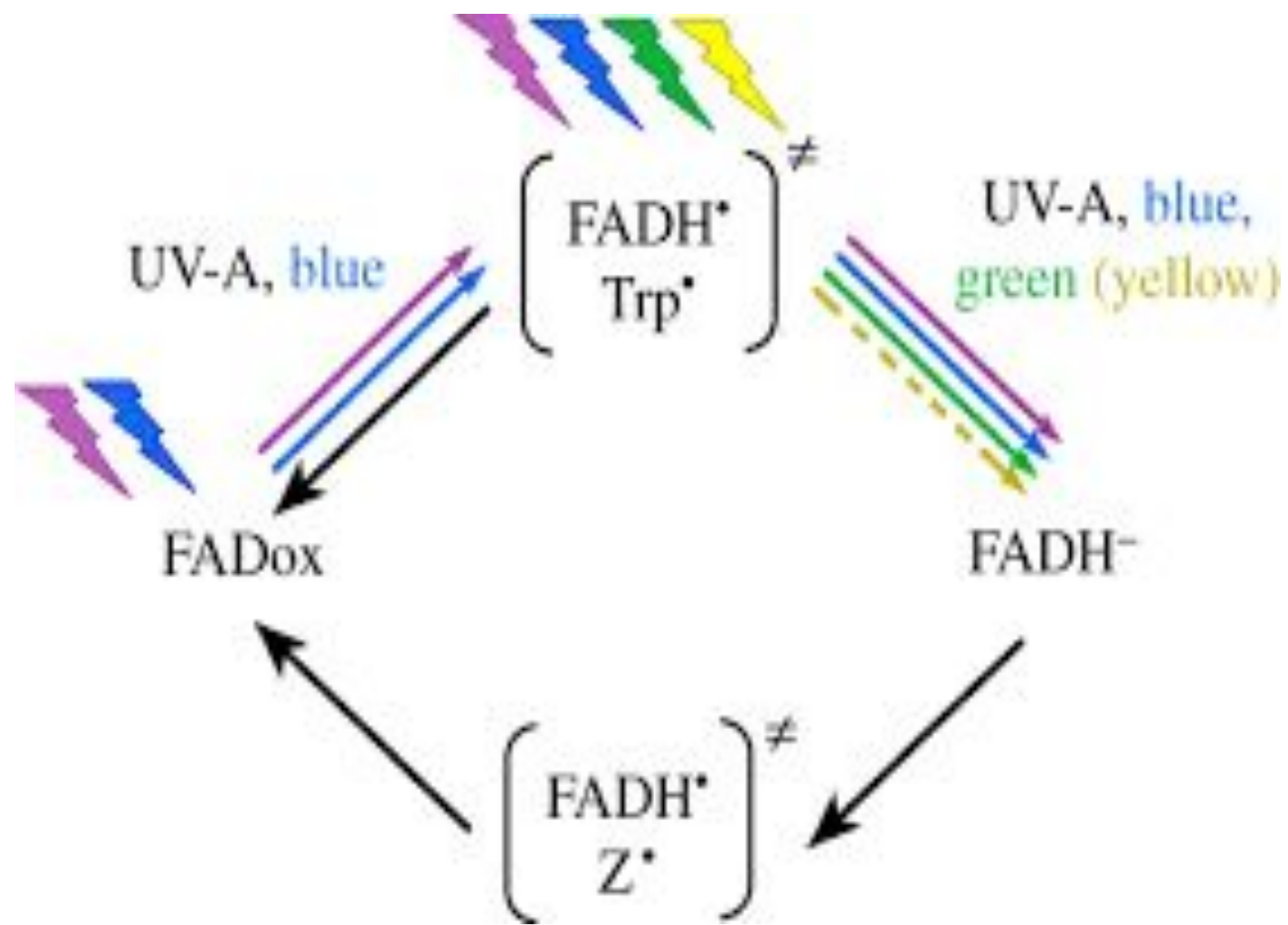


AR McIntosh BE, et al. 2010.
Annu. Rev. Physiol. 72:625–45



Theoretical and Computational Biophysics Group
Beckman Institute
University of Illinois at Urbana-Champaign





Функции белков часовых генов

- Per1 !транскрипцию гена глутаматдекарбоксилазы, активирующую образование ГАМК из глутамата;
- !экспр Рц окситоцина в ГПТ (т.е. соотно-е +/- НТМ);
- Онкостатик -проапоптотический(Per3-антиапопт-проонкогенный)
- Per2- регулирует транспорт глутамата между нейроном и астроцитом
- CLOCK- гистоновая ацетилтрансфераза
Bmal1-! NAMPT—NAD+--!SIRT1(HDAC)

Свойства регуляторов:

- Орфан-NR –RORα, Rev-erba-сенсоры метаболитов липидного обмена;
- Гормоны-регуляторы метаболизма и термогенеза:
 - Т3, Т4
 - Эстрадиол
 - Окситоцин
 - Мелатонин (опосредованно через Т3)

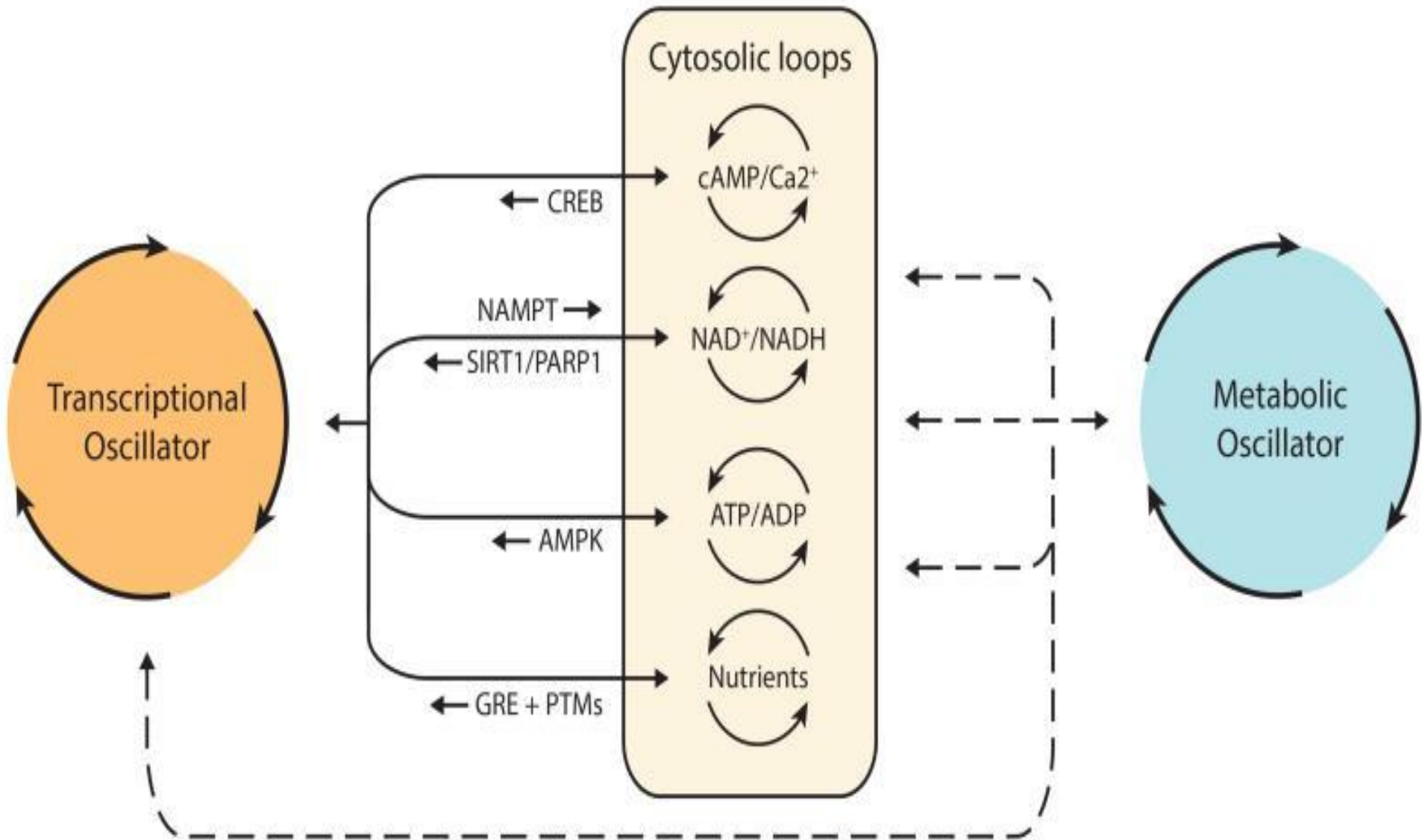
Гены-мишени для clock-белков (CCG)

- Гены других TF/NR, действующих через D-box промоторов генов-мишеней:
- Гены ключевых ферментов метаболизма;
- Гены ферментов энергетического обмена;
- Гены гормонов-регуляторов метаболизма;
- Гены белков ремодуляции хроматина;
- Clock- белки как посредники действия гормонов и НТМ, ЦК

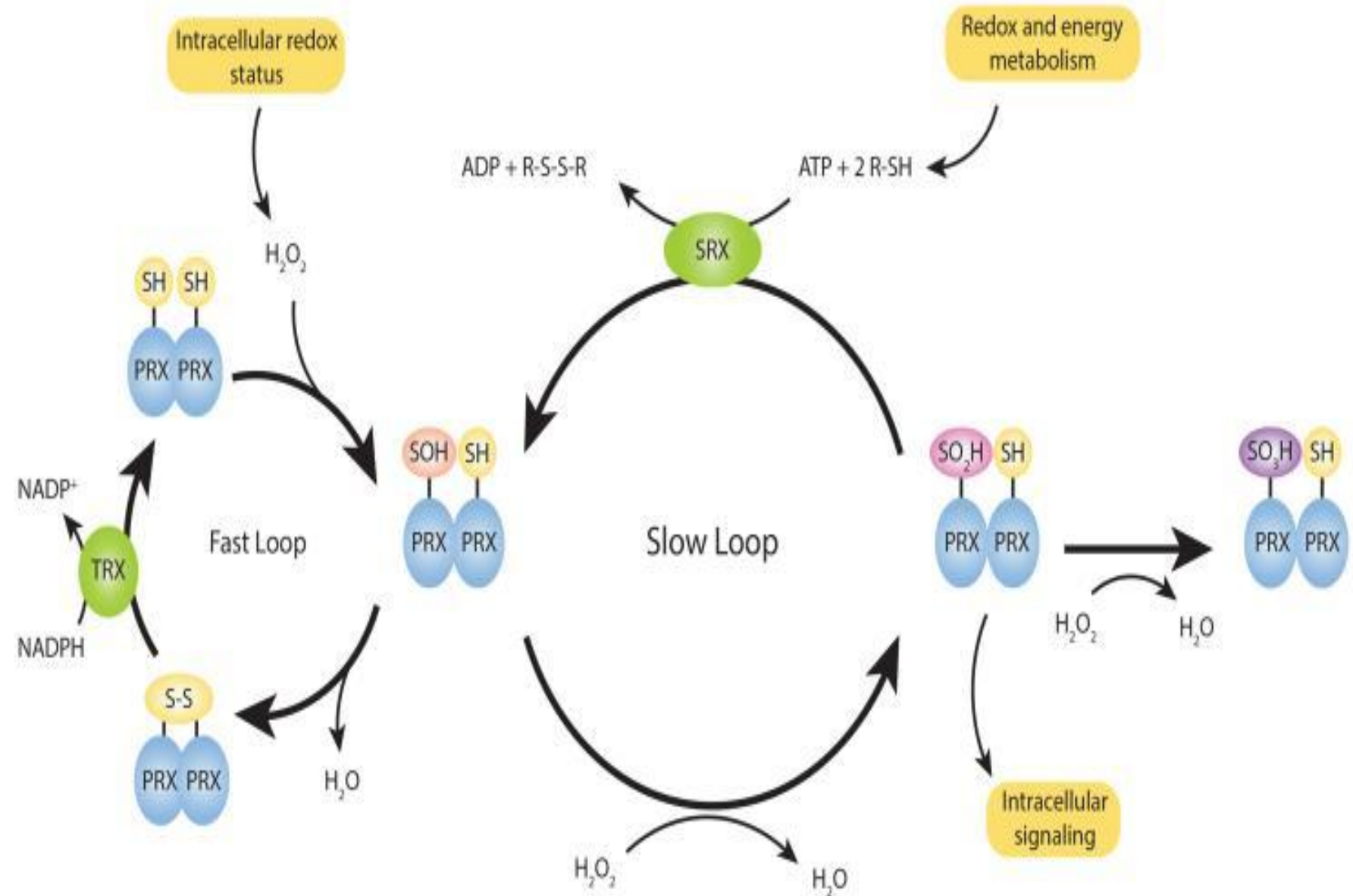
Сlock ЦО как сенсор T

- Обладают чувствительностью к E и инф
- Накопление слабых воздействий T
- Переключают влияния T_{субст} для генеза T_{энд} и перестройки сетевых структур (ГС,НС,ИС)
- Выявляют изменение сигнала как точки отсчета процессинга информации

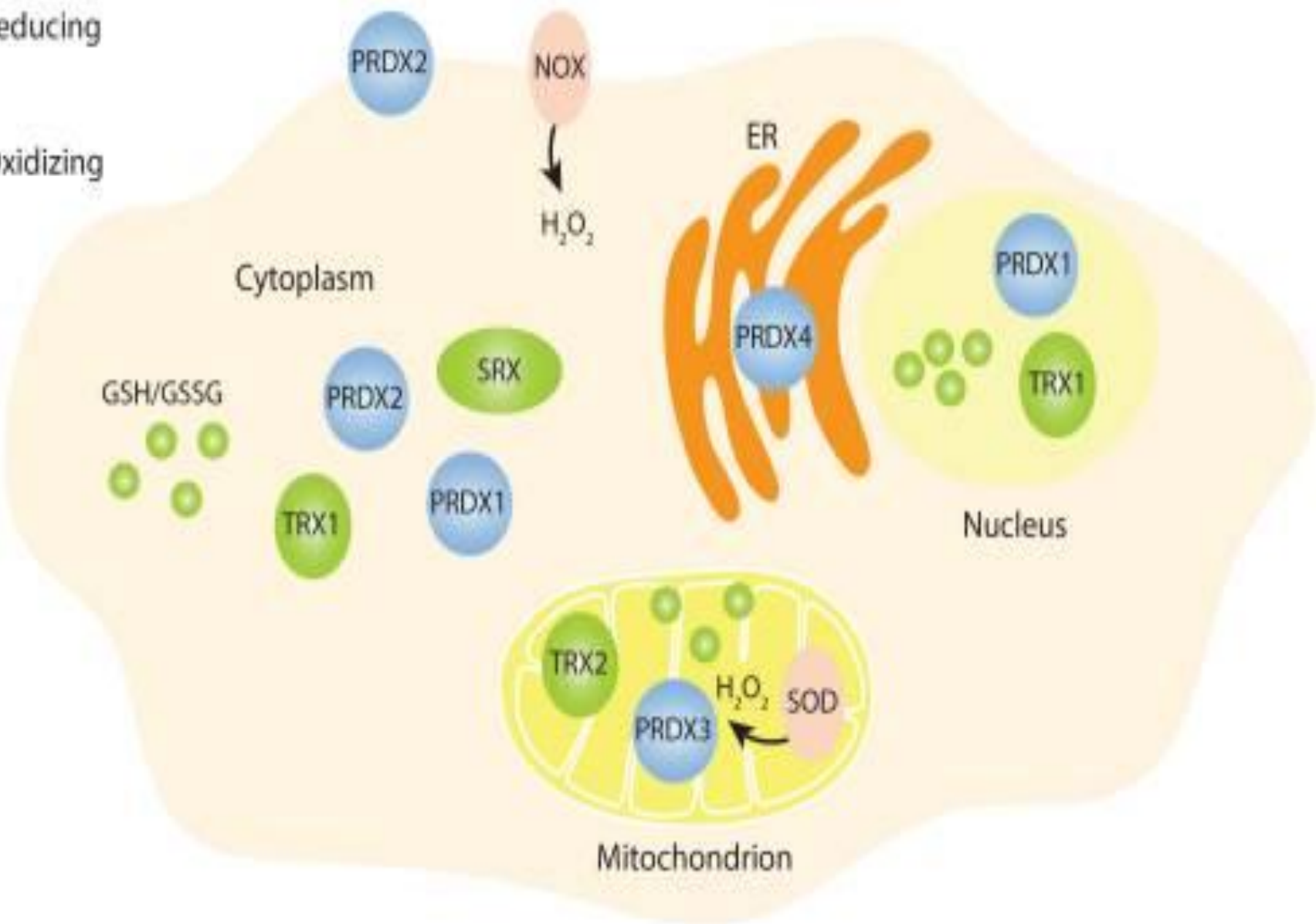
1.2. Осцилляторы цитоплазмы



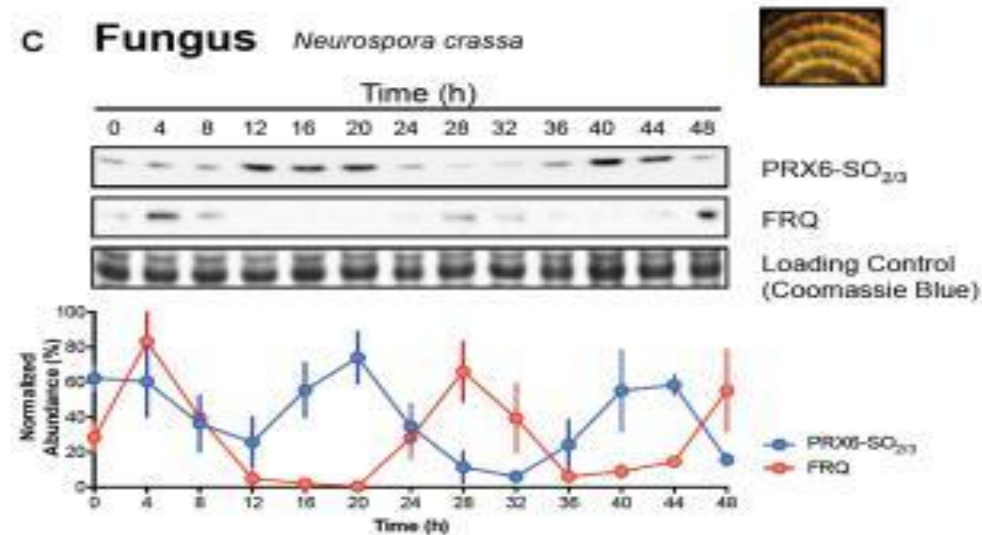
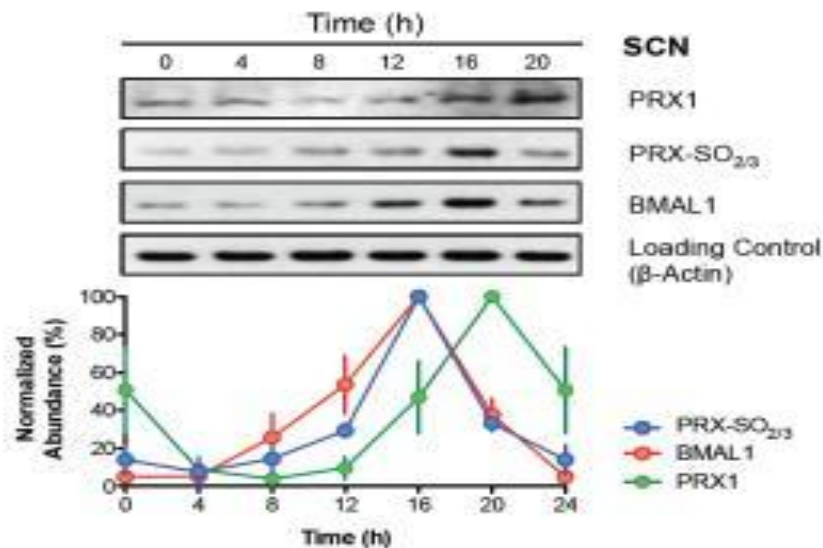
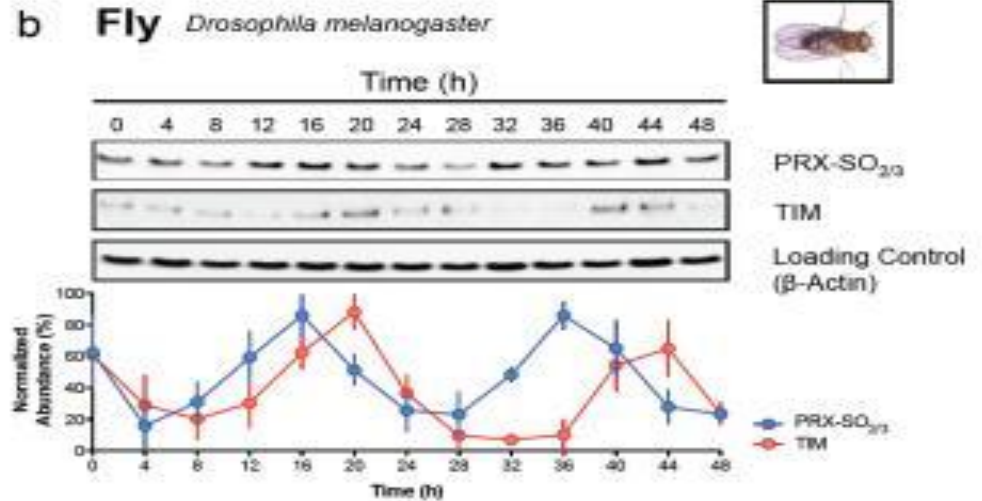
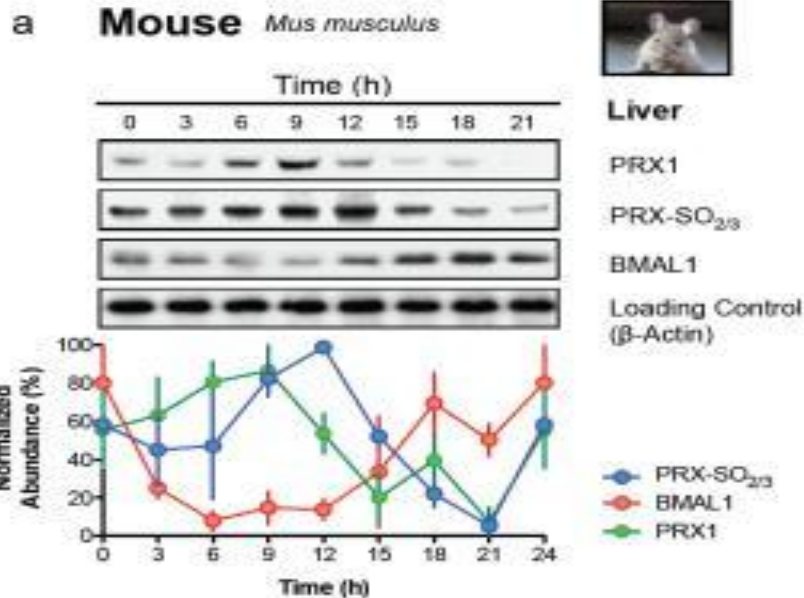
PRX-TRX система



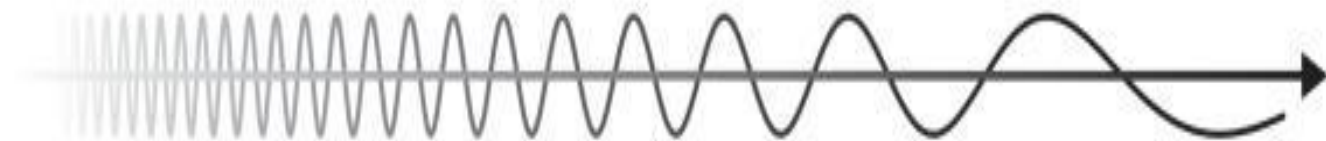
Redox-регуляция в клетке: цит, МТХ, ЭР, ядро



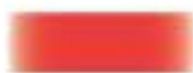
Циклы Clock и циклы окисления PRX



Metabolic cycles



Glycolytic



YMC



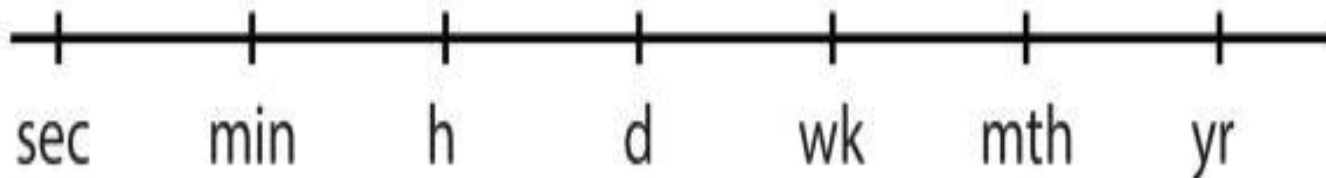
Respiratory



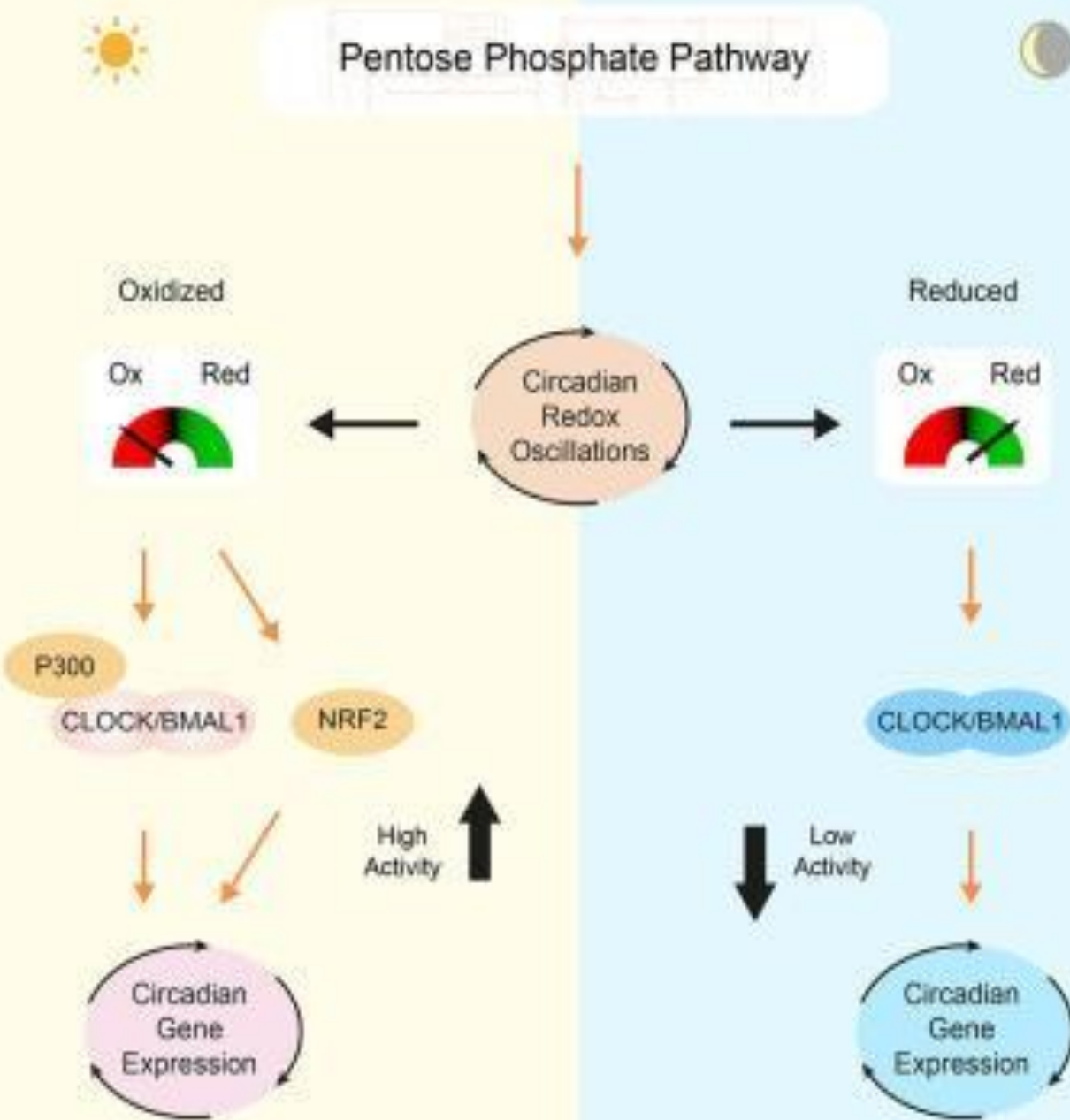
PRDX/KaiC



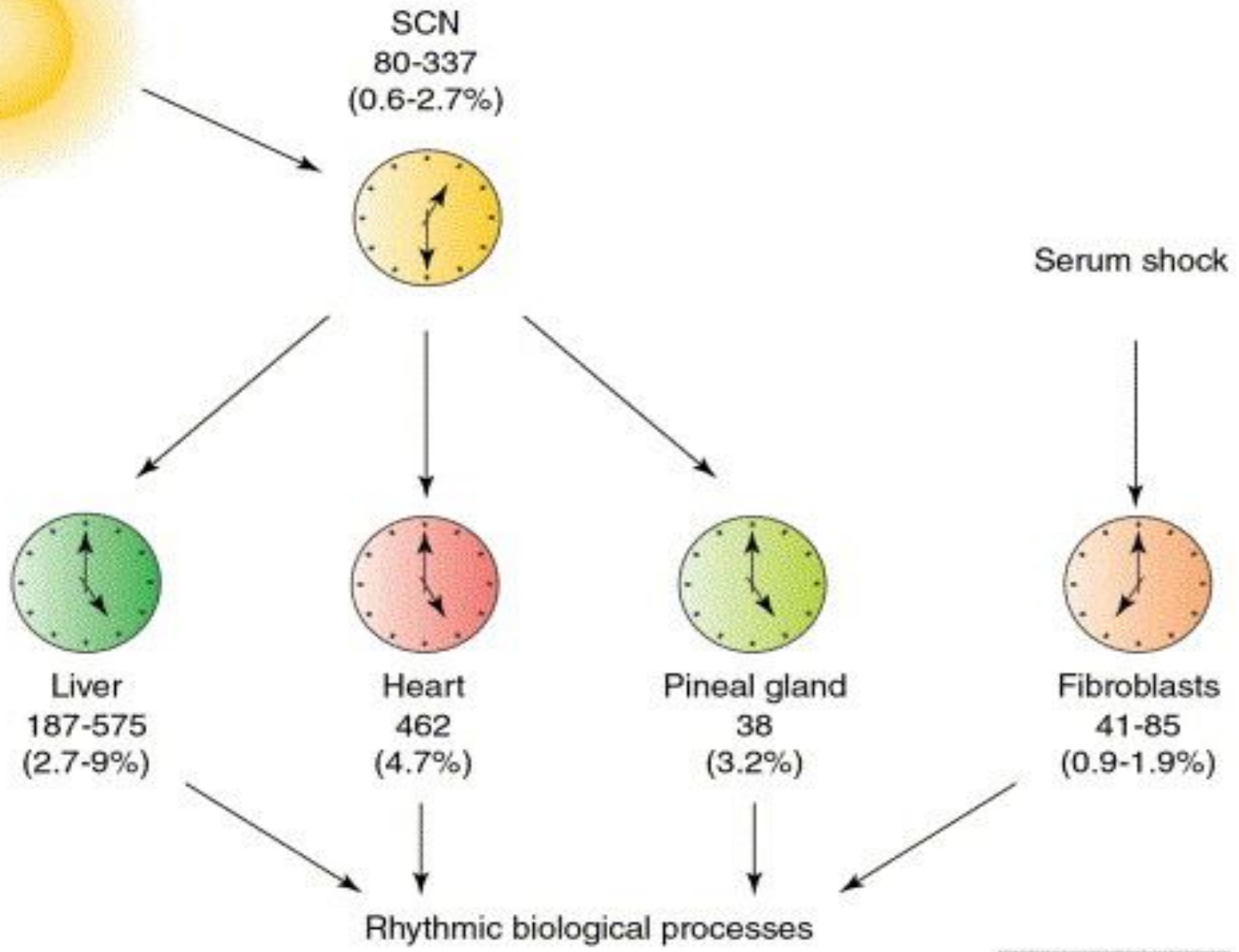
Interbout arousal



Oscillatory period

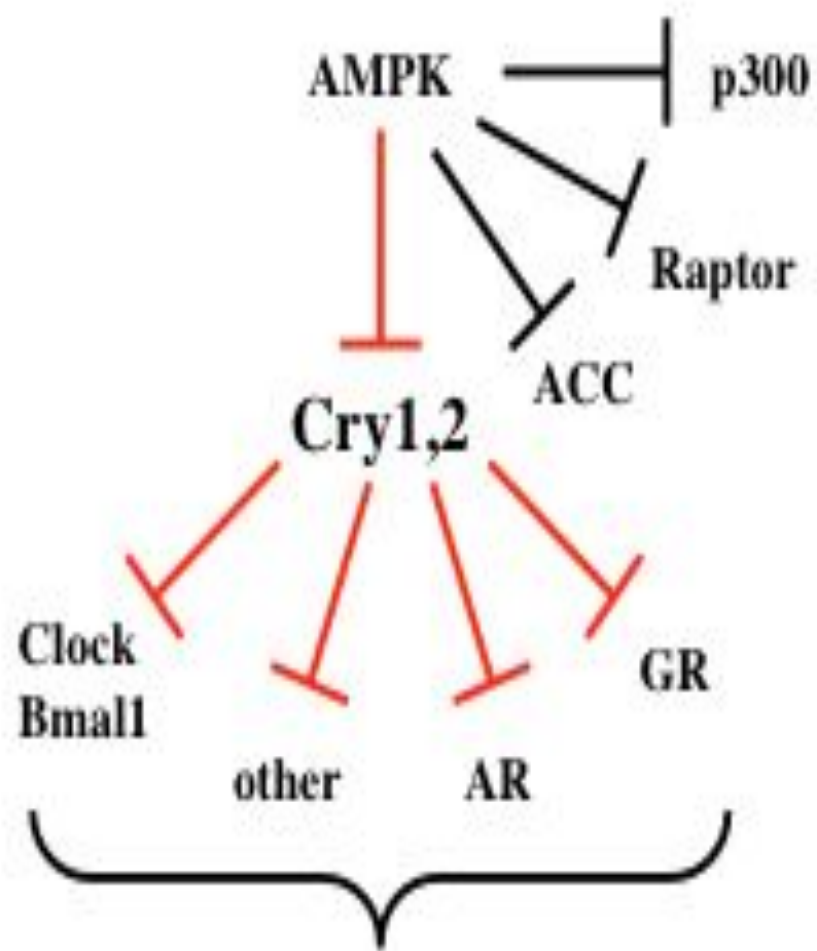


The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock (Rey et al., 2016)

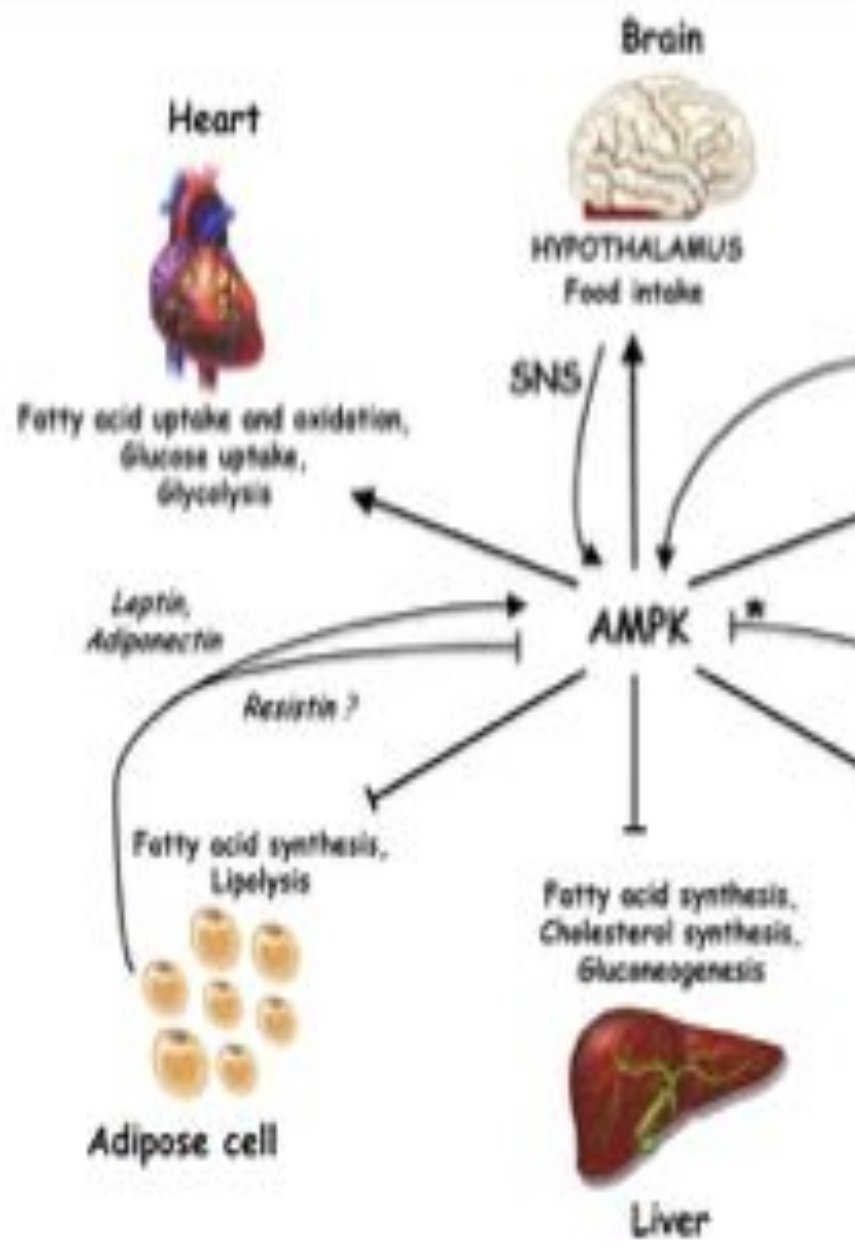


Системы синхронизации ЦО:

- Фото-зависимая
- Пищевая (FEO)
- Термочувствительная
- Гормональная
- Временная

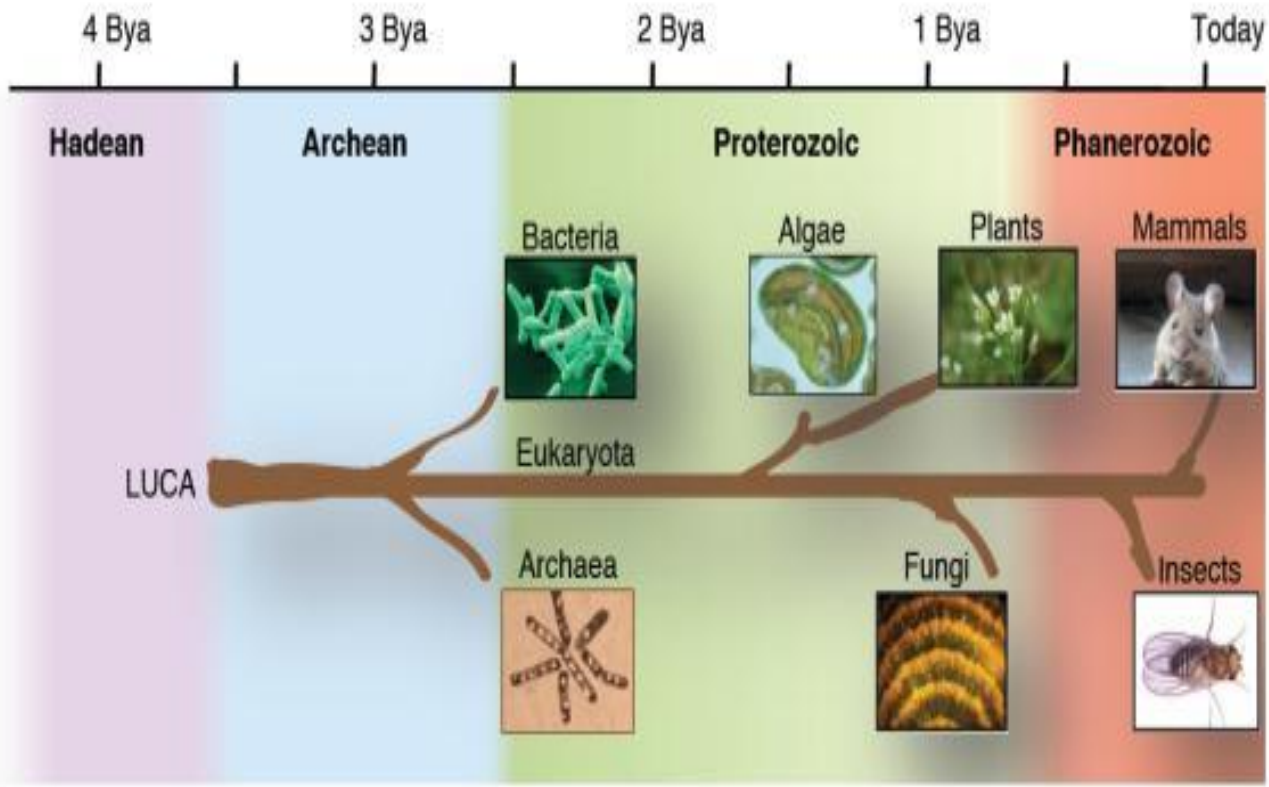


Effects on metabolic gene transcription and physiology



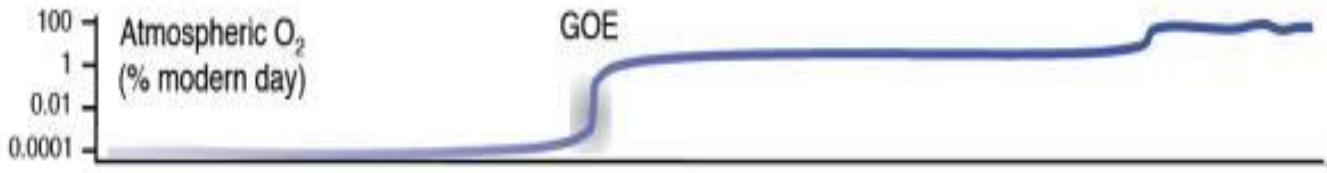
From Kahn, Alquier, Carling and Hardie (2005) C

Age



Филогенез А/О циркадиан- НЫХ ОСЦИЛЛЯТО- РОВ

- ROS pathways (PRX, SOD)
- KaiABC oscillator
- cAMP/Ca²⁺ signalling, CK1/2, GSK3
- TOC1-CCA1 oscillator
- FRQ oscillator
- PER oscillator



БЛАГОДАРЮ

- За внимание !