

АГЛЯДЫ
REVIEWS

И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

**ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ В ЖИВОТНЫХ КЛЕТКАХ.
ЧАСТЬ I. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ**

В статье обзорного характера рассматриваются вопросы природы, свойств, организации и функционирования циркадных ритмов и их значение в регуляции физиологических процессов. Анализируются также молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с метаболизмом липидов. Одними из наиболее важных процессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Установлено, что существует прямая зависимость между синхронизмом и процессами регуляции синтеза, всасывания и секреции липидов. При этом связь отмечается на нескольких уровнях: биохимическом, молекулярном и генетическом.

Особое внимание уделено влиянию циркадных ритмов на функционирование и строение кожи и жировой ткани, которые, в свою очередь, обладают автономными циркадными осцилляторами. При этом часовые гены регулируют активность многочисленных тканеспецифичных генов, тем самым переводя суточную информацию в физиологически значимые сигналы.

Значительная часть работы посвящена вопросам десинхронизации, его причинам и последствиям. Суточные нарушения, вызванные внешними или внутренними факторами, могут привести к срыву регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений и тканевых повреждений, что в свою очередь может привести к дезадаптации организма.

Ключевые слова: циркадные ритмы, десинхронизация, гены, метаболизм липидов, кожа, белая жировая ткань.

I. S. Sobolevskaya, O. D. Myadelets, E. S. Pashinskaya

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**CIRCADIAN RHYTHM AND LIPID METABOLISM IN ANIMAL CELLS.
PART I. MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF THE BIOLOGICAL CLOCK**

This review (consisting of 2 parts) deals with the subjects of nature, properties, organization and functioning of the circadian rhythm and its importance in the regulation of physiological processes. Molecular and genetic aspects of the biological clock and its interrelation with lipid metabolism are also considered. Metabolic circadian rhythms are among the most important processes in an organism. It is established that there is a direct relationship between synchronicity and the processes of regulation of synthesis, absorption and secretion of lipids. The connection is observed at several levels: biochemical, molecular and genetic.

Particular attention is paid to the influence of the circadian rhythm on the functioning and structure of skin and fat tissues which, in its turn, have autonomous circadian oscillators. In this case, the watch genes regulate the activity of numerous tissue-specific genes, thereby translating the daily information into physiologically significant signals.

Considerable part of the work is devoted to the issues of desynchronization, its causes and consequences. Diurnal disorders caused by external or internal factors can lead to disruption of the organism's regulatory systems, which represents the development of metabolic disorders and tissue damage, which, in turn, can lead to maladaptation of the organism.

Keywords: circadian rhythm, desynchronization, genes, lipid metabolism, skin, white adipose tissue.

Суточная синхронизация – фундаментальная биологическая система, которая позволяет практически всем живым организмам «предвидеть» ежедневные изменения в окружающей среде и подготовиться к ним. Циркадные ритмы (циркадные часы) принадлежат к свободнотекущим эндогенным процессам, которые напрямую связаны с циклической сменой освещенности [1, 2].

Установлено, что околосуточные изменения запрограммированы генетически и обеспечивают особенности протекания всех биохимических, молекулярных и физиологических процессов

в организме гомойотермных животных, к числу которых относится и человек. К настоящему времени выявлено более 300 функций, которые имеют суточную синхронность. Среди огромного числа показателей, которые подвержены цикличности в течение 24 ч, можно выделить следующие: массу тела, количество эритроцитов и лейкоцитов в крови, уровень гормонов в плазме, артериальное давление, физическую выносливость, температуру тела, болевой порог чувствительности и др.

Анализ результатов недавних исследований позволил сделать вывод, что существует тесная взаимосвязь между системой синхронизации и процессами регулирования обмена веществ и энергии [3]. Это связано в первую очередь с тем, что работа циркадных ритмов помогает млекопитающим регулировать такие физиологические этапы, как прием пищи во время бодрствования, а также голодание и восстановление сил в момент сна.

Одними из наиболее важных процессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Установлено, что существует прямая зависимость между синхронизмом и процессами регуляции синтеза, всасывания и секреции липидов [4, 5]. При этом связь отмечается на нескольких уровнях: биохимическом, молекулярном и генетическом.

Циркадные ритмы у млекопитающих. У млекопитающих центр циркадных ритмов находится в супрахиазматическом ядре (SCN) переднего отдела гипоталамуса, которое входит в состав фотопериодической системы головного мозга [6]. SCN состоит из нескольких популяций нейронов, часто называемых циркадными (осцилляторы, контролирующие ритмы), которые при наличии синхронизации генерируют скоординированные ответы в виде транскрипционно-трансляционного механизма обратной связи [7, 8]. Для синхронизации этих колебаний с окружающей средой необходимы постоянные, регулярно повторяющиеся сигналы об изменениях, происходящих в ней. Подобные процессы обнаружены и в некоторых периферических тканях и органах (жировой ткани, печени, кишечнике, сердце и сетчатке) [3, 8, 9].

Свет является первичным и самым мощным стимулом для SCN, хотя и другие факторы, такие как потребление пищи и двигательная активность, оказывают влияние на время сигнализации. При этом происходит активация и синхронизация нейронов SCN, которые, в свою очередь, координируют поведенческие ритмы.

Таким образом, центральный отдел циркадных часов (Master-часы) находится в пределах SCN, в то время как периферические участки, которые часто называют «ведомые часы», находятся в других областях нервной системы (эпифизе и др.) [3, 8, 9]. При этом «ведомые часы» согласованы с центральным отделом через неспецифические нервные и гуморальные ответы [10].

В настоящее время установлено, что фотопериодическая информация, переклюкаясь в SCN, поступает через ряд промежуточных этапов к эпифизу, который обеспечивает процессы временной адаптации организма. При этом гормон шишковидной железы, мелатонин, по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах. Некоторые авторы высказывали предположение, что эта железа выполняет функцию центральных биологических часов организма [11]. Однако некоторые исследователи, например Э. Б. Арушанян [12], полагают, что эндогенная ритмичность формируется именно в SCN, в то время как сетчатка глаза и эпифиз участвуют только в предотвращении десинхронизации внутренних ритмов.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) принимает участие в создании и корректировке циркадного ритма, осуществляя его синхронизацию с циклом «свет–темнота». Это достигается за счет его воздействия на SCN, а также путем изменения секреции других гормонов и биологически активных веществ. Мелатонин считается контролером работы многих желез внутренней секреции. Под его регуляцией находятся такие процессы организма, как «сон–бодрствование», локомоторная активность, температура тела и некоторые другие [2, 13]. Установлено, что синтез гормона эпифиза имеет суточные особенности и начинается за несколько часов до сна. При этом самый высокий уровень его в крови отмечается к середине ночи, а к моменту пробуждения его количество постепенно уменьшается.

Суточные изменения уровня мелатонина облегчает поведенческую и физиологическую адаптацию, что необходимо для поддержания энергетического баланса и увеличения выживаемости организма.

Гормон мелатонин оказывает влияние на ритмическую экспрессию clock-генов (часовых генов) в периферических органах через свои MT1, MT2 и NRs (ядерные) рецепторы, которые находятся практически в любых органах и тканях [14].

L. Brydon и соавт. [16] доказали наличие рецепторов MT1 и MT2 в клетках белой и бурой жировой ткани. При этом мелатонин оказывает воздействие на белую жировую ткань не только с помощью рецепторов на адипоцитах, но и через действие симпатической нервной системы. Установлено, что нервные пути идут к белой жировой ткани от нейронов SCN [14]. R. Reiter и соавт. [14] продемонстрировали, что увеличение выработки мелатонина днем приводит к более интенсивной стимуляции MT1-рецепторов в нескольких областях переднего мозга, в том числе в SCN. В результате симпатическое влияние на жировую ткань увеличивается, что в конечном счете приводит к липолизу и уменьшению размеров адипоцитов. Эти исследования показывают обратную связь между мелатонином и SCN.

Поскольку адипоциты имеют clock-гены, экспрессию которых определяет мелатонин, то и активность этих клеток способна меняться в течение суток. Так, при воздействии мелатонина на адипоциты жировой ткани происходит экспрессия некоторых clock-генов (*CLOCK* и *BMAL*), которые, в свою очередь, стимулируют активацию генов, регулирующих уровень глюкозы, деятельность сердца и печени [15]. В 2008 г. M. Alonso-Vale доказал периодическое воздействие мелатонина на адипоциты.

Во время индуцированной ночи (моделированной пребыванием экспериментальных животных в течение 24 ч без света) происходит увеличение экспрессии мРНК генов *CLOCK* и *Per1*, а также повышение липогенных реакций наряду с уменьшением липолитической активности. Однако при ожирении эта регуляция снижается, что позволяет установить зависимость между чувствительностью внутриклеточного циркадного механизма жировых клеток и количеством внутриклеточного жира [17]. В экспериментах D. Rasmussen и соавт. [18] четко продемонстрирована тесная связь между уровнем мелатонина и абдоминальным ожирением.

У животных (крыс) с высоким содержанием жира установлено существенное уменьшение уровня мелатонина ночью и изменения в экспрессии часовых генов [19].

Кроме мелатонина существуют и другие гормоны, которые демонстрируют циркадные колебания и оказывают влияние на метаболизм липидов (например, адипонектин, кортикостерон, лептин и грелин).

Адипонектин получен в результате поиска продуктов транскрипции генов жировой ткани в проекте «Геном человека». Экспрессия мРНК адипонектина встречается исключительно в жировой ткани.

Адипонектин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. В отличие от некоторых других адипоцитокинов (лептина, резистина, ФНО- α , ИЛ-6), он регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триацилглицеролами. У людей, страдающих ожирением, концентрация этого гормона в плазме снижена, особенно у лиц с висцеральным ожирением. Концентрация адипонектина в плазме у пациентов с сахарным диабетом II типа ниже, чем у пациентов с соответствующим индексом массы тела контрольной группы.

Адипонектин активно участвует в метаболизме глюкозы и липидов, проявляя при этом циркадный характер активности (его максимальное содержание отмечается с 12.00 до 14.00, минимальное – с 03.00 до 04.00) [17]. Экспрессия гормона опосредуется фактором транскрипции SREBP-1C («спираль–петля–спираль»). В исследованиях H. Ando и соавт. [17], установлено, что синтез адипонектина регулируется белком CLOCK в клетках белой жировой ткани через циркадное выражение фактора транскрипции PPAR γ и его ко-активатора PGC1 α . Кроме того, белки-активаторы CLOCK активируют промотор (последовательность нуклеотидов ДНК) адипонектина, который опосредует его экспрессию [17, 20].

F. Scheer и соавт. [20] путем экспрессии клонирования обнаружили два рецептора адипонектина – AdipoR1 и AdipoR2. Экспрессия AdipoRs регулируется различными факторами, в том числе многочисленными ядерными рецепторами, гормоном роста и старением [21]. Следует отметить, что для обоих рецепторов (AdipoR1 и AdipoR2) характерен параллельный циркадный ритм экспрессии генов с ее понижением с 20.00 до 06.00 [21].

Установлено, что адипонектин действует непосредственно на ЦНС, регулируя, таким образом, аппетит и расход энергии [22]. При этом он является сильным индикатором метаболических нарушений. Уровень этого гормона отрицательно коррелирует с метаболическим синдромом, дислипидемией, атеросклерозом и сахарным диабетом II типа [23, 24]. S. Chung и соавт. [25] показали, что недостаток сна подавляет синтез адипонектина. Тем не менее, в ряде других исследований установлено, что суточный ритм секреции этого гормона не находится под влиянием каких-либо циклов [20].

Лептин – гормон адипоцитарного происхождения, который действует на специфические рецепторы в гипоталамусе, подавляя при этом аппетит, и увеличивает метаболизм. Этот гормон проявляет циркадные особенности экспрессии генов и белков, причем пики активности у человека отмечаются в течение фазы сна. Установлено, что количество лептина в крови зависит от размера адипоцитов [26]. При этом гормон служит показателем количества запасенной энергии. Экспрессия лептина зависит от концентрации кортизола. У людей минимальный уровень лептина наблюдается утром, когда количество глюкокортикоидов увеличивается. При этом пик содержания лептина отмечается в темное время суток, когда уровень кортизола снижен. Лептин увеличивает липолиз в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня триацилглицеролов. Гормон стимулирует также апоптоз адипоцитов. Вероятно, некоторые причины метаболических нарушений могут быть результатом лептинрезистентности, при которой развивается перегрузка клеток липидами – липотоксичность и апоптоз адипоцитов.

Грелин вырабатывается преимущественно париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Этот гормон выступает в роли нейромедиатора в аркуатном ядре гипоталамуса. Уровень грелина в плазме крови контролируется потреблением пищи и другими метаболическими факторами. Его уровень увеличивается при голодании, а уменьшается после приема пищи. По данным A. Rodríguez и соавт. [27], грелин оказывает влияние на липогенез, а также способствует аккумуляции энергии в жировой ткани. Так, длительное введение этого гормона подопытным животным приводит к увеличению массы жировой ткани. Это, вероятно, происходит по двум причинам: во-первых, за счет усиления процесса поглощения триацилглицеролов, а во-вторых, за счет антиапоптотического эффекта на адипоциты. Грелин повышает также экспрессию генов *PPAR α* и *SREBP1* в дифференцирующихся адипоцитах. Таким образом, грелин способствует отложению жира, в то время как лептин стимулирует расход энергии.

Влияния гормональной системы, синхронизирующие ритм активности генераторов временных процессов разных структур клеток, органа или организма, могут проявляться по-разному. В *master*-часы гормоны-комедиаторы головного мозга в ответ на свет запускают и поддерживают распространение нервного импульса от нейронов SCN к зоне выхода аксонов, способствуя последовательному экзоцитозу разных комплексов нейропептидов и медиаторов, а также Ca-зависимой транскрипции часовых генов [27].

Молекулярно-генетические аспекты циркадных ритмов. Каждая клетка на молекулярном уровне имеет специальные белки и транскрипционные цепи, которые в определенное время необходимо «включать» или «выключать» для обеспечения их надлежащего функционирования. Молекулярные циркадные часы могут контролировать метаболические процессы, ритмично активируя или подавляя гены, вовлеченные в обмен веществ [29]. Тысячи часовых генов обладают циркадным характером экспрессии продолжительностью приблизительно 24 ч, но на самом деле только около трети из них проявляют цикличность в конкретных тканях [30]. Множество белков-осцилляторов, находящихся под контролем циркадных ритмов, заметно различаются в тканях. Однако это указывает на то, что программа транскрипции является тканеспецифической и определяется экспрессией определенных генов [29].

Наибольшие циклические колебания экспрессии отмечаются в таких белках часовых генов (*clock-genes proteins*), как *period* (часовые белки *Per1*, *Per2*, *Per3*), *cryptochrome* (фоторецепторные белки *Cry1*, *Cry2*), *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* и его функциональный дублер белок *NPAS2*), *BMAL1* (*Brain and Muscle Arnt-like protein 1*, или *Arnt1*), *TIMELESS*, *PGC-1 α* (ко-активатор *PPAR γ*), которые взаимосвязаны петлями положительных и отрицательных обратных связей [31].

Clock-белки способны выполнять следующие функции: регуляцию обмена веществ и энергии и формирование метаболических циркадных ритмов; формирование суточных ритмов двигательной активности, сна и бодрствования; взаимодействие с другими осцилляторами циркадианного ритма и некоторые другие. Все clock-белки относятся к семейству транскрипционных факторов, содержащих домены basic-helix-loop-helix (bHLH) и PAS. Они способны связывать белок с ДНК-промоторами часовых генов, запуская их транскрипцию, что приводит к повышению уровня мРНК и соответствующих часовых белков, которые являются отрицательными элементами петли.

Центральным звеном часового механизма являются лишь несколько пар белков clock-генов, которые способны взаимодействовать между собой с образованием транскрипционных гетеродимерных комплексов: Per (из гена *period*) + Cry (из гена *cryptochrome*), CLOCK (из гена *clock*) + BMAL1 (из гена *Bmal1*).

Так, комплекс белков CLOCK/BMAL1 транслоцируется в ядро, где активирует транскрипцию генов с одним или несколькими сайтами E-бокс (Enhancer-box). При этом родственность E-бокса к гетеродимеру определяет степень влияния CLOCK/BMAL1 на контролируемые ими гены (*per*, *cry*, семейство *Ror*, *Rev-erba*, *PPAR α* , *PPAR γ*), которые в свою очередь регулируют транскрипцию или активность белков CLOCK/BMAL1 [31].

E-бокс, являясь одним из пяти крупнейших семейств транскрипционных факторов, связанных с циркадной фазой, присутствует в большинстве тканей (SCN, печени, аорте, надпочечниках, белой жировой ткани и др.) [30].

Система белков CLOCK/BMAL участвует в дневной регуляции уровня глюкозы и триацилглицеролов [29], тогда как белок BMAL1 регулирует синтез липидов и адипогенез [4]. При этом колебание экспрессии BMAL1 обусловлено ритмическими изменениями со стороны генов семейств *Ror* и *Rev-erba*.

При подавлении транскрипционной активности *Bmal1*, молекула которого содержит репрессоры PAS A и PAS B, связывается с разными доменами: Per2 – с PAS A и частично с соседним доменом, осуществляющим связь с ДНК, – bHLH, тогда как белки Cry1 и Cry2 – с PAS B [31]. Это определяет попеременное доминирование функций Per/Cry и Clock/Bmal1 в течение суток.

Однако результаты исследований дают более сложную картину. Показано, что в клетках печени частота связывания с ДНК была наибольшей для белков BMAL1, Clock и Npas2 в утренние часы (6.00–10.00), для Per1, Per2, Cry2 максимум активности приходился на 16.00, тогда как для Cry1 – на 24.00–01.00. 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 разными последовательностями ДНК: «утренними» (Clock/Bmal1 – с E/E box в промоторе гена *cry1*), «дневными» (DBP – с D-box в составе проксимального промотора гена *cry1*) и «ночными» (*Rev-erba* или ROR с RRE – *Rev-erba*, в составе интрона энхансерной области гена *cry1*) [32].

Установлена также роль белкового комплекса CLOCK/BMAL1 в регуляции долголетия клеток. Так, через промотор E-бокса циркадных генов они контролируют транскрипцию гена NAMPT, который при снижении уровня энергетического обмена кодирует белок-фермент, который и катализирует окислительно-восстановительные реакции. Увеличение содержания и активности NAMPT на определенной фазе циркадианного ритма приводит к росту уровня NAD⁺ и активации NAD⁺-зависимой гистоновой деацетилазы SIRT-1 (silent information regulator 1, sirtuin 1) в цитоплазме и SIRT-3 и SIRT-4 – в митохондриях, а также NAD⁺-ADP-рибозил трансферазы 1 (или PARP-1, Poly [ADP ribose] polymerase 1). Часовые осцилляторы через изменение в циркадианном ритме NAD⁺, а также SIRT-3 и SIRT-4, деацетилирующих и активирующих ферменты митохондрий, обуславливают когерентные вариации уровня окислительных процессов. SIRT1 в цитоплазме деацетилюет часовые белки CLOCK, BMAL1, Per2 и PGC-1 α . Это приводит к ослаблению свойств гистоновой ацетилтрансферазы у белка CLOCK и, следовательно, к снижению взаимодействия белков в димере CLOCK/BMAL1 с последующим уменьшением сродства BMAL1 к E-боксу [31].

Деацетилованный PGC-1 α является ко-активатором транскрипционного фактора белка ROR α , который, в свою очередь, отвечает за экспрессию генов *Bmall* и *Clock* [33]. При этом Per2, деацетилованный SIRT-1, подвергается убиквитированию и протеасомному протеолизу, что уменьшает его репрессорное воздействие на транскрипционную активность гетеродимера CLOCK/BMAL1. Однако сам Per2, вне его функций в осцилляторе, регулирует уровень гликогена в печени при голодании и возвратном питании. Кроме того, при снижении температуры тела Per2 в митохондриях активирует транскрипционные процессы, важные для энергетического гомеостаза [31].

Установлено, что PGC-1 α является ключевым регулятором биогенеза митохондрий, печеночного глюконеогенеза, окисления жирных кислот и биосинтеза гема. Выраженность PGC-1 α в метаболических тканях показывает устойчивость по отношению к циркадным ритмам [34, 35]. Это частично происходит из-за прямой транскрипционной репрессии гена *Rev-erba*. С другой стороны, PGC-1 α стимулирует экспрессию генов *Bmall* и *Rev-erba* через ко-активацию рецепторов ROR α и ROR γ (описание далее по тексту) [35]. Недавние исследования показали, что регулирование обратной связи между REV-ERB α и PGC-1 α отмечается за счет гормона FGF21, который регулирует углеводный и липидный обмен.

Ядерные рецепторы (NRs) совместно с другими белками способны регулировать экспрессию генов, которые имеют важное значение для развития организма, гомеостаза и метаболизма [10]. NRs способны связываться с конкретными областями ДНК и регулировать скорость ее транскрипции. Большинство ядерных рецепторов связываются с ДНК в виде димеров (гомо- или гетеродимеров). Небольшое количество NRs обладает способностью связываться с ДНК в качестве мономеров. Связывание лиганда вызывает конформационные изменения в пределах карбокситерминального лиганд-связывающего домена (LBD, или E-область), обнажая поверхность для конкретных взаимодействий. Это приводит к набору дополнительных белков, которые впоследствии модифицируют хроматин и изменяют транскрипцию генов. NR-лиганды представляют собой небольшие гидрофобные молекулы, такие как стероидные гормоны, жирные кислоты, липофильные производные витаминов, биологически активные метаболиты, а также антибиотики и синтетические наркотики. Примерно у половины NRs, найденных у человека, обнаружены эндогенные лиганды. По результатам многочисленных исследований установлена тесная связь между количеством NRs, функцией рецепторов и их участием в контроле различных метаболических процессов [10].

Существует несколько ядерных рецепторов (REV-ERBs: REV-ERB- α и REV-ERB- β), рецепторов-активаторов пролиферации (PPAR α , PPAR γ и PPAR δ), а также рецепторов, ассоциированных с рецепторами ретиноевой кислоты (ретиновые orphan-рецепторы, RORs: ROR α и ROR γ), которые являются ключевыми компонентами в регуляции уровня часовых белков BMAL1 и CLOCK, обеспечивающими механизм циклической регуляции липидного обмена в белой и бурой жировых тканях, печени и мышцах посредством транскрипционной репрессии метаболических генов [30].

Ученые обнаружили, что ядерные рецепторы REV-ERB α и REV-ERB β в клетках мышей имеют значение для поддержания нормального сна и циклов приема пищи, а также метаболизма питательных веществ. Считается, что уровень REV-ERB α резко увеличивается во время дифференцировки адипоцитов, является негативным регулятором выраженности BMAL1. REV-ERB α демонстрирует также уникальные суточные вариации экспрессии в жировой ткани и печени крыс [10]. В ходе дифференцировки адипоцитов REV-ERB α действует противоположно фактору дифференцировки PPAR γ . Эктопическая экспрессия REV-ERB α в преадипоцитах способствует их дифференцировке в зрелые клетки [4].

Исследования L. Solt и соавт. [10] подтвердили, что связывание рецепторов REV-ERBs с лигандами приводит к изменению экспрессии генов, регулирующих обмен липидов и глюкозы, а его блокирование стимулирует гипергликемию. Кроме того, обнаружены эффекты снижения уровня экспрессии липогенных генов в печени, повышения уровня ферментов, ответственных за окисление глюкозы и жирных кислот, транспорта жирных кислот в мышечную ткань. Отмечена связь между синхронизмом и липогенезом, который включается через рецептор REV-ERB α . Так, REV-ERB α контролирует сигналы SREBP и гомеостаз желчных кислот. Оба этих процесса имеют

важное значение для липидного обмена. Часовые гены также косвенно регулируют липогенез через PPARs [10].

Следует отметить, что под суточным контролем находятся также все члены семейства рецепторов PPAR [30], в том числе и PPAR α , который способствует транспортировке, а также митохондриальному β -окислению жирных кислот. PPAR α является членом семьи ядерных рецепторов, который регулирует транскрипцию генов, вовлеченных в обмен жиров и глюкозы. Ритмичность производства PPAR α представляет собой пример взаимной связи между циркадными и метаболическими процессами. У млекопитающих выраженность PPAR α достигает своего пика в начале ночи.

PPAR γ (рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом γ) регулирует процессы хранения жирных кислот и метаболизма глюкозы. Активированные с помощью PPAR γ гены стимулируют поглощение липидов жировыми клетками, а также кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма жирных кислот в печени.

Установлено, что PPAR γ является главным регулятором дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты [32]. Транскрипция белков PPAR γ индуцируется CLOCK и BMAL1 через интронный E-box [32]. В противоположность этому экспрессия белков PPAR γ регулируется двумя генами управления: DBP и E4bp4 (промотор E4 A-связывающий белок 4). При этом DBP является активатором, в то время как E4BP4 – репрессором. Отмечается, что ко-активатором для фактора транскрипции PPAR γ является PGC-1 α (см. выше). При этом PGC-1 α активирует экспрессию генов *Bmall* и *Rev-erba* путем совместного воздействия на orphan-рецепторы ROR α и ROR γ [22]. PGC-1 α индуцирует также экспрессию *lipin1*, который способствует активации PPAR. Следовательно, система PGC-1 α /*lipin1* является регулирующим модулем, который осциллирует как единое целое и способствует окислению жирных кислот во время увеличения двигательной активности [22].

ROR α является регулятором липогенеза и накопления жиров в скелетной мышечной ткани и положительным регулятором гена *Bmall* [30]. ROR α конкурирует с REV-ERB α за связывание с их общими ДНК элементами. Колебание выраженности ROR α и REV-ERB α в SCN приводит к изменению экспрессии белка BMAL1 [10]. Таким образом, PPAR γ , REV-ERB α , ROR α являются ключевыми компонентами циркадного осциллятора, который объединяет суточные ритмы и липидный обмен.

Функциональным «дублером» часового белка CLOCK является NPAS2, который образует гетеродимеры с BMAL1 и эффективно участвует в регуляции циркадных ритмов у млекопитающих. Недавно установлено, что ген *NPAS2*, как и *BMAL1*, являются мишенью для ROR α и REV-ERB α . При этом последние регулируют экспрессию NPAS2 [10].

Циркадные часы также участвуют в регуляции экспрессии транскрипционного регулятора *Spot14*, который контролирует гены, отвечающие за синтез жирных кислот. Этот регулятор активируется в ответ на липогенные раздражители. Опытным путем показано, что уровни печеночных *Spot14* мРНК достигали своего пика в начале темного периода (обычное время для приема пищи у грызунов). В период голодания концентрация *Spot14* мРНК обычно уменьшается, но по-прежнему сохраняет зависимость от времени суток [10].

Метаболизм липидов и суточные ритмы. Одними из наиболее важных процессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Установлена прямая зависимость между синхронизмом и процессами регуляции синтеза, всасывания и секреции липидов [2, 5].

М. Sotak и соавт. [41]. в исследованиях на грызунах установили, что часовые гены жировой ткани (*Bmall* и *Per2*) регулируют гидролиз триацилглицеролов в жировой ткани и обеспечивают ритмичное высвобождение свободных жирных кислот и глицерола из адипоцитов. При этом нарушение их работы снижает общую липолитическую активность и притупляет ответ на голодание. Таким образом, мобилизация триацилглицеролов в жировой ткани и высвобождение свободных жирных кислот в кровь имеет решающее значение для выживания в период длительной физической активности.

У человека установлены два отдельных скачка уровня триацилглицеролов в плазме крови: первый – через 8 ч после пробуждения, второй – через 20 ч. При этом показано, что эксперимен-

тальный десинхронизм не оказывает влияния на первый скачок, но приводит к потере второго. На основании этого L. Morgan и соавт. [36] выдвинули предположение, что первый пик в основном зависит от эндогенного циркадного регулирования, а второй, вероятно, от более тонко настроенных циклов сна. Из этого следует, что внутренние циркадные часы являются главным регулятором колебаний липидного профиля плазмы. Следовательно, изменения в графике сна или приема пищи не могут влиять на эту систему.

Ряд исследователей установили, что молекулярные часы участвуют в контроле липогенеза. Так, F. W. Turek и соавт. [4] доказали, что у мышей с мутацией в часовом гене возможно развитие гипертриацилглицеролемии. Как позже установлено J. E. Vaggs и соавт. [37], это связано в первую очередь с влиянием ритмов на печень и кишечник. Известно, что для ряда функций кишечника, таких как синтез ДНК, обновление эпителиальных клеток, всасывательная моторика и др., характерна циркадность. Опыты на животных показали, что у грызунов всасывание липидов энтероцитами было выше ночью и ниже днем [38, 41]. При этом ключевую роль в контроле этих процессов играет ген *Clock*. *Clock*-гены способны не только контролировать процесс всасывания липидов, но и участвовать в регуляции их биосинтеза [42, 43]. Так, процесс синтеза холестерина в печени и кишечнике имеет циркадные особенности (выше ночью и ниже днем), которые достигаются за счет экспрессии β -гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и *CYP7A1*. У млекопитающих суточные изменения наблюдались также в колебании концентрации нескольких ключевых белков, участвующих в регуляции метаболизма триацилглицеролов (липофильные ферменты, AroAIV и PPAR) [44]. При этом в жировой ткани и печени отмечались колебания в синтезе жирных кислот (FaS), ацетил-СоА- карбоксилазы (AcC), SREBP1c и FABP4 [45].

По данным J. Vaggs и соавт. [37], суточные колебания таких веществ, как лептин, глюкоза, триглицериды, свободные жирные кислоты и холестерол ЛПНП в плазме крови находятся под контролем часовых ритмов адипоцитов. Циркадные ритмы в жировой ткани поддерживают ее состояние и энергетический гомеостаз [37].

S. Shimba и соавт. [40] установили, что ген *Bmal1* является важным регулятором адипогенеза и липидного обмена в созревающих адипоцитах. Параллельно с прямым регулированием деятельности адипоцитов с помощью часовых генов координацию сигнальных путей в жировой ткани может осуществлять экспрессия ядерных рецепторов [34]. Как отмечалось выше, PPAR γ является регулятором адипогенеза и энергетического обмена в адипоцитах [46]. Колебания в накоплении PPAR γ в жировой ткани способствуют временной флуктуации метаболизма [34, 39, 40].

Еще одним рецептором, способным модулировать липогенез, является REV-ERB α [47]. Недавние исследования A. Kohsaka и соавт. [47] показали, что систематическое введение агониста REV-ERB α мышам с диет-индуцированным ожирением способствует их похудению за счет уменьшения жировой массы. Кроме того, у животных уменьшается степень дислипидемии и гипергликемии [2]. Выраженность генов метаболизма в жировой ткани зависит от обработки их агонистами REV-ERB α [48].

Таким образом, изучение циркадных ритмов открывает возможности для поиска новых путей ограничения и предупреждения негативных последствий влияния абиотических факторов на экспрессию генов, биохимические параметры, функциональное и структурное состояние органов и тканей, выполняющих специфические функции. Это позволит осуществить целенаправленную профилактику и лечение при возникновении патологических процессов.

Список использованных источников

1. Halberg, F. Chronobiology: methodological problems / F. Halberg // Acta. Med. Rom. – 1980. – N 18. – P. 399–440.
2. Семак, И. В. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов / И. В. Семак, В. А. Кульчицкий // Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер.: Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – Минск, 2007. – Т. 2, ч. 1. – С. 17–37.
3. Froy, O. Long-lived α MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291. – P. E1017–E1024.
4. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 308. – P. 1043–1045.

5. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (34). – P. 12071–12076.
6. Заморский, И. И. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов / И. И. Заморский, В. Ф. Мыслицкий, В. П. Пишак // *Успехи физиол. наук.* – 1998. – Т. 29, № 2. – С. 68–87.
7. Herzog, E. D. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons / E. D. Herzog, J. S. Takahashi, G. D. Block // *Nat. Neurosci.* – 1998. – Vol. 1. – P. 708–713.
8. Reppert, S. M. Coordination of circadian timing in mammals / S. M. Reppert, D. R. Weaver // *Nature.* – 2002. – Vol. 418. – P. 935–941.
9. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock / C. Lee [et al.] // *Cell.* – 2001. – Vol. 107. – P. 855–867.
10. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // *Nature.* – 2002. – Vol. 485 (7396). – P. 62–68.
11. Хавинсон, В. Х. Старение эпифиза / В. Х. Хавинсон, А. Г. Голубев // *Успехи геронтологии.* – 2002. – Т. 9. – С. 67–72.
12. Арушанян, Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э. Б. Арушанян // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 74–79.
13. Jouvet, M. Sleep and serotonin: an unfinished story / M. Jouvet // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21. – Suppl. 2. – P. 24S–27S.
14. Reiter, R. J. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions / R. J. Reiter // *Adv. Med. Sci.* – 2007. – P. 211–228.
16. Bartness, T. J. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue / T. J. Bartness, C. K. Song // *J. Lipid. Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1655–1672.
15. Maenura, K. Circadian Rhythms in CNS and Peripheral Clock Disorders: Role of the Biological Clock in cardiovascular diseases / K. Maenura, N. Taceda, R. Nagai // *J. Farmocol. Sci.* – 2007. – Vol. 103. – P. 134–138.
16. Alonso-Vale, M. I. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes / M. I. Alonso-Vale, S. Andreotti, P. Y. Mukai // *J. Pineal. Res.* – 2008. – Vol. 45. – P. 422–429.
17. Ando, H. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue / H. Ando, H. Yanagihara, Y. Hayashi // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146. – P. 5631–5636.
18. Wolden-Hanson, T. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat / T. Wolden-Hanson // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 487–497.
19. Cardinali, D. P. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications / D. P. Cardinali, P. Cano, V. Jiménez-Ortega // *Neuroendocrinology.* – 2011. – Vol. 93. – P. 133–142.
20. Scheer, F. A. Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions / F. A. Scheer, J. L. Chan, J. Fargnoli // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – P. 2401–2405.
21. Adiponectin receptor signaling in the brain / J. Thundyil [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 165. – P. 313–327.
23. Yang, W. S., Lee W. J. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin / W. S. Yang, W. J. Lee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3815–3819.
24. Factors related with adiponectinemia in obese and normal-weight women and with its variation in weight loss programs / J. Silva-Nunes [et al.] // *Obes. Facts.* – 2013. – Vol. 6. – P. 124–133.
25. Melatonin attenuates dextran sodium sulfate induced colitis with sleep deprivation: possible mechanism by microarray analysis / S. H. Chung [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59. – P. 1134–1141.
26. Diamond, F. B. Jr. Leptin and the adipocyte endocrine system / F. B. Jr. Diamond, D. C. Eichler // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2002. Sep. 39 (4–5). – P. 499–525.
27. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes / A. Rodríguez [et al.] // *Inter. J. of Obesity.* – 2009. – Vol. 33 (5). – P. 541–552.
28. Ghrelin induces adiposity in rodents / M. Tschoop [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 407. – P. 908–913.
29. Panda, S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // *Cell.* – 2002. – Vol. 109. – P. 307–320.
30. Yan, J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // *PLOS Computational Biology.* – 2005. – Vol. 4 (10). – P. e1000193.
31. Чернышева, М. П. Временная структура биосистем и биологическое время / М. П. Чернышева. – СПб.: Написано пером, 2014. — 172 с.
32. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function / M. Ukai-Tadenuma [et al.] // *Cell.* – 2011. – Vol. 144. – P. 268–281.
33. Albrecht, U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks / U. Albrecht // *Neuron.* – 2012. – Vol. 74. – P. 246–260.
34. Yang, X. Nuclear receptors, metabolism, and the circadian clock / X. Yang, K. A. Lamia, R. M. Evans // *Cold. Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 387–394.
35. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism / C. Liu [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 447. – P. 477–481.
36. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 157. – P. 443–451.

37. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // PLOS. Biol. – 2009. – Vol. 7. – P. e52.
38. Pan, X. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice / X. Pan, M. M. Hus-sain // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 1800–1813.
39. Circadian variations in gene expression in rat abdominal adipose tissue and relationship to physiology / S. Sukumaran [et al.] // Physiol. Genomics. – 2010. – Vol. 42A (2). – P. 141–152.
40. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 102 (34). – P. 12071–12076.
41. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Soták [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2011. – Vol. 301. – P. G1066–G1074.
42. Back, P. Regulation of cholesterol biosynthesis in rat liver: Diurnal changes of activity and influence of bile acids / P. Back, B. Hamprecht, F. Lynen // Arch. Biochem. Biophys. – 1969. – Vol. 133. – P. 11–21.
43. Hamprecht, B. Rhythmic changes of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase activity in livers of fed and fasted rats / B. Hamprecht, C. Nüssler, F. Lynen // FEBS Lett. – 1969. – Vol. 4. – P. 117–121.
44. Ho, K. Circadian rhythm of cholesterol biosynthesis: Dietary regulation in the liver and small intestine of hamsters / K. Ho // Int. J. Chronobiol. – 1979. – Vol. 6. – P. 39–50.
45. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // Cell Metab. – 2007. – Vol. 6. – P. 414–421.
46. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle / W. He [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100 (26). – P. 15712–15717.
47. Cristancho, A. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation / A. Cristancho, M. Lazar // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2011. – Vol. 12 (11). – P. 722–734.
48. Li, M.-D. The role of circadian clocks in metabolic disease / M.-D. Li, C.-M. Li, Z. Wang // Yale J. Biol. Med. – 2012. – Vol. 85 (3). – P. 387–401.

References

1. Halberg F. Chronobiology: methodological problems. *Acta medica Romana*, 1980, no. 18, pp. 399–440.
2. Semak I. V., Kul'chickij V. A. Physiological and biochemical mechanisms of circadian rhythm regulation. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Fiziologicheskie, biohimicheskie i molekularnyye osnovy funkcionirovaniya sistem* [Proceedings of the Belarusian State University. Series: Physiological, biochemical and molecular basis], Minsk, 2007, vol. 2, part 1, pp. 17–37. (in Russian).
3. Froy O., Chapnik N., Miskin R. Long-lived α MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006, vol. 291, pp. E1017–E1024. doi: 10.1152/ajpendo.00140.2006.
4. Turek F. W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D. R., Ecke R. H., Takahashi J. S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 2005, vol. 308, pp. 1043–1045. doi: 10.1126/science.1108750.
5. Shimba Sh., Ishii N., Ohta Y., Ohno T., Watabe Y., Hayashi M., Wada T., Aoyagi T., Tezuka M. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol. 102 (34), pp. 12071–12076.
6. Zamorskij I. I., Myslickij V. F., Pishak V. P. Lateral core of brain septum: morphological and functional organization, role in the formation of chronorhythms. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* [Progress in Physiology], 1998, vol. 29, no. 2, pp. 68–87. (in Russian).
7. Herzog E. D., Takahashi J. S., Block G. D. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*, 1998, vol. 1, pp. 708–713.
8. Reppert S. M., Weaver D. R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, vol. 418, pp. 935–941. doi: 10.1038/nature00965.
9. Lee, Choogon, Etchegaray, Jean-Pierre, Cagampang, Felino R. A., Loudon, Andrew S.I., Reppert, Steven M. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*, 2001, vol. 107, pp. 855–867. doi:10.1016/S0092-8674(01)00610-9.
10. Solt L. A., Wang Y., Banerjee S. Hughes T., Kojetin D. J., Lundasen T., Shin Y., Liu J., Cameron M. D., Noel R., Yoo S. H., Takahashi J. S., Butler A. A., Kamenecka T. M., Burris T. P. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, 2002, vol. 485 (7396), pp. 62–68. doi: 10.1038/nature11030.
11. Havinson V. H., Golubev A. G. Aging of the Pineal Gland. *Uspehi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2002, vol. 9, pp. 67–72. (in Russian).
12. Arushanjan J. B. The hormone of the epiphysis melatonin is a new nootropic remedy? *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2005, vol. 68, no. 3, pp. 74–79. (in Russian).
13. Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*, 1999, vol. 21, suppl. 2, pp. 24S–27S.
14. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Pilar Terron M., Flores L. J., Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Advances in Medical Sciences*, 2007, pp. 211–228.
15. Bartness T. J., Song C. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *The Journal of Lipid Research*, 2007, vol. 48, pp. 1655–1672.
16. Maenura K., Taceda N. Circadian rhythms in CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, vol. 103, pp. 134–138.

16. Alonso-Vale M. I., Andreotti S., Mukai P. Y. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *Journal of Pineal Research*, 2008, vol. 45, pp. 422–429.
17. Ando H., Yanagihara H., Hayashi Y. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology*, 2005, vol. 146, pp. 5631–5636.
18. Wolden-Hanson T., Mitton D. R., McCants R. L., Yellon S. M., Wilkinson C. W., Matsumoto A. M., Rasmussen D. D. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, pp. 487–497. doi: 10.1210/endo.141.2.7311
19. Cardinali D. P., Cano P., Jiménez-Ortega V. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*, 2011, vol. 93, pp. 133–142.
20. Scheer F. A., Chan J. L., Fagnoli J. Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions. *Diabetologia*, 2010, vol. 53, pp. 2401–2405.
21. Thundiyil J., Pavlovski D., Sobey Chr. G., Arumugam Th. V. Adiponectin receptor signaling in the brain. *British Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 165, pp. 313–327. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x.
23. Yang W. S., Lee W. J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C. L., Chen C. L., Tai T. Y., Chuang L. M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *Journal of Endocrinological Metabolism*, 2001, vol. 86, pp. 3815–3819.
24. Silva Nunes J., Oliveira A., Duarte L., Barradas M., Melao A., Brito M., Veiga L. Factors related with adiponectinemia in obese and normal-weight women and with its variation in weight loss programs. *Obesity Facts*, 2013, vol. 6, pp. 124–133. doi:10.1159/000350664.
25. Chung S., Park Y., Kim O., Kim J., Baik H., Hong Y., Kim S., Shin J., Jun J., Jo Y., Ahn S., Jo Y., Son B., Kim S. Melatonin attenuates dextran sodium sulfate induced colitis with sleep deprivation: possible mechanism by microarray analysis. *American Journal of Digestive Diseases*, 2014, vol. 59, pp. 1134–1141. doi: 10.1007/s10620-013-3013-2.
26. Diamond, F. B. Jr., Eichler D. Leptin and the adipocyte endocrine system. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2002, vol. 39, pp. 499–525. doi: 10.1080/10408360290795565.
27. Rodríguez A., Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Gil M., Becerril S., Sáinz N., Silva C., Salvador J., Colina I., Frühbeck G. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International Journal of Obesity*, 2009, vol. 33, pp. 541–552. doi: 10.1038 / ijo.2009.40.
28. Tschöp M., Smiley D., Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, vol. 407, pp. 908–913. doi: 10.1038/35038090.
29. Panda, S., Antoch M., Miller B., Su A., Schook A., Straume M., Schultz P., Kay S., Takahashi J., Hogenesch J. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*, 2002, vol. 109, pp. 307–320.
30. Yan, J., Haifang W., Yuting L., Chunxuan S. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm. *PLoS Computational Biology*, 2005, vol. 4, no. 10, pp. e1000193. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000193.
31. Chernyshova, M. P. Time structure of biosystems and biological time. St. Petersburg, Napisano perom, 2014, 172 p. (in Russian).
32. Ukai-Tadenuma M., Yamada R., Xu H., Ripperger J., Liu A., Ueda H. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell*, 2011, vol. 144, pp. 268–281. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.019.
33. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 2012, vol. 74, pp. 246–260. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.
34. Yang X., Lamia K., Evans R. Nuclear receptors, metabolism, and the circadian clock. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 2007, vol. 72, pp. 387–394. doi: 10.1101 / sqb.2007.72.058.
35. Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 477–481. doi: 10.1038/nature05767.
36. Morgan L., Arendt J., Owens D., Folkard S., Hampton S., Deacon S., English J., Ribeiro D., Taylor K. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism. *The Journal of Endocrinology*, 1998, vol. 157, pp. 443–451.
37. Baggs J., Price T., DiTacchio L., Panda S., Fitzgerald G., Hogenesch J. Network features of the mammalian circadian clock. *PLoS Biology*, 2009, vol. 7, pp. e52. doi: 10.1371/journal.pbio.1000052.
38. Pan X., Hussain M. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *Journal of Lipid Research*, 2009, vol. 50, pp. 1800–1813. doi: 10.1194/jlr.M900085-JLR200.
39. Sukumaran S., Xue B., Jusko W., Dubois D., Almon R. Circadian variations in gene expression in rat abdominal adipose tissue and relationship to physiology. *Physiological Genomics*, 2010, vol. 42A, no. 2, pp. 141–152. doi: 10.1152/physiolgenomics.00106.2010.
40. Shimba S., Ishii N., Ohta Y., Ohno T., Watabe Y., Hayashi M., Wada T., Aoyagi T., Tezuka M. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol. 102, no. 34, pp. 12071–12076. doi: 10.1073/pnas.0502383102.
41. Soták M., Polidarová L., Musilková J., Hock M., Sumová A., Pácha J. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, vol. 301, pp. G1066–G1074. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2011.
42. Back P., Hamprecht B., Lynen F. Regulation of cholesterol biosynthesis in rat liver: Diurnal changes of activity and influence of bile acids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1969, vol. 133, pp. 11–21.
43. Hamprecht B., Nüssler C., Lynen F. Rhythmic changes of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase activity in livers of fed and fasted rats. *FEBS Letters*, 1969, vol. 4, pp. 117–121.

44. Ho K. Circadian rhythm of cholesterol biosynthesis: Dietary regulation in the liver and small intestine of hamsters. *International Journal of Chronobiology*, 1979, vol. 6, pp. 39–50.
45. Kohsaka A., Laposky A., Ramsey K., Estrada C., Joshu C., Kobayashi Y., Turek F., Bass J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell metabolism*, 2007, vol. 6, pp. 414–421. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.006.
46. He W., Barak Y., Hevener A., Olson P., Liao D., Le J., Nelson M., Ong E., Olefsky J., Evans R. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, vol. 100, no. 26, pp. 15712–15717. doi: 10.1073/pnas.2536828100.
47. Cristancho A., Lazar M. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 2011, vol. 12, pp. 722–734. doi: 10.1038/nrm3198.
48. Li M.-D., Li C.-M., Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2012, vol. 85, no. 3, pp. 387–401.

Информация об авторах

Соболевская Ирина Сергеевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru.

Мяделец Олег Данилович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь).

Пашинская Екатерина Сергеевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь).

Для цитирования

Соболевская, И. С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть I. Молекулярно-генетические аспекты биологических часов / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2017. – № 2. – С. 100–111.

Information about the authors

Sobolevskaya Irina Sergeevna – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru.

Myadelets Oleg Danilovich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department, Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus).

Pashinskaya Ekaterina Sergeevna – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Av., 210023 Vitebsk, Republic of Belarus).

For citation

Sobolevskaya I. S., Myadelets O. D., Pashinskaya E. S. Circadian rhythm and lipid metabolism in animal cells. Part I. Molecular and genetic aspects of the biological clock. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya byalagichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series], 2017, no. 2, pp. 100–111.