

Введение в хронобиологию

Лекция 07.11.2016

Десинхронозы как стресс-
фактор

Десинхронозы

- **Фазовые** : на уровне осциллятора или пейсмекера
- **Системные** : на уровне таймера физиологической системы
- **Иерархические**: на уровне хронотопа – при нарушениях систем синхронизации эндогенных генераторов времени.

В нервной системе

- !! Глутамата – эксайтотоксичность:
!!NMDA--! i/c Ca—апоптоз нейрона;
- Но в норме!! NMDA-RI +!!cytochrome c
oxydase (COX)---!! nuclear respiratory factor 1
(NRF-1)— --гены COX и NRF-1 (синхр ко-
регуляция)

Нарушение ритма сон/бодрствование

- Изменение циркад. Clock-механизма – ССС –патологии;
- Изм. Ритмы мелатонина и других гормонов – гормон-зависимые патологии;
- Инсулин --! Лептин -! GnRH—Э циклы
- Лептин--! NPY—NPY-R1—Е-обеспечение начала беременности;
- Метаболические нарушения –Д2

ОНКОЛОГИЯ

- Рассогласование (десинхроноз) ритмов опухолевых и окружающих нормальных клеток: в опухолевых ритмы замедлены
- Хронотерапия:
- свет— !ритмы мелатонина;
- Синхронизация физиотерапевтических воздействий с ЧСС/ЧДДв пациента: при онкологии они(лазер, УЗв, индукц. Нагрев) должны совпадать с **минимальным кровенаполнением тканей** (диастола, выдох)

(Фотодинамическая терапия красным светом (Загускин, 2010))

- Красный свет не проникает в глубокие ткани, но фотосенсибилизаторы, введенные в поверхностные клетки, !сингл O2--!!ПОЛ--! Апоптоз в глубоко расположенной опухоли (www.doctor-borisov.ru)

Clock-механизм и онкогенез

- Циркадианный clock и цикл клеточного деления – фундаментальные биологические процессы:
- Циркад clock - система поддержания Тэнд, а
- Клеточный цикл – регулирует развитие и обновление клеток/тканей.
- Экспрессия генов белков клеточного цикла *wee1*, *cyclins*, *c-мус* !!by Clock/Bmal-1.

Сверхэкспрессия Per1 или Per2 в

клетках опухоли тормозит транскрипционные эффекты Clock/Bmal-1, что подавляет неопласт-й рост и увеличивает скорость апоптоза. Отсутствие и дисрегуляция экспрессии генов *per1* и *per2* найдена во многих типах опухолей человека.

Исследования *In vivo* показали, что у мышей с дефицитом mPer2 усиливается развитие опухоли после генотоксического стресса. Это объясняется тем, что Per1 и Per2 включены в пути ответа на повреждение ДНК системы ATM-Chk1/Chk2.

Мелатонин и онкогенез

- При ночной работе свет X секрецию мелатонина, что X его онкостатические функции:
- анти-радикальные,
- Иммуностимулирующие (в т.ч. TgF β)
- Подавление секреции гормонов аденогипофиза, !-х пролиферацию
- X стабилизации активности Clock/Bmal-1

Старение м.б. определено генотипической программой онтогенеза (теория программируемой смерти)и/или скоростью накопления повреждений (-ных) молекул (теория накопления мутаций).

- АКМ (МТХ), (про-оксид)р53 и а/о защита (в т.ч. Мт, а/о ферменты, clock-белки, PRX) - нарушение баланса ускоряет старение.
- Старение как спасение от онкогенеза.

Сlock-белки субъективного дня

- Облегчают рабочую и долговременную память. Поэтому X циркад механизма – нарушениям памяти.

Теломерная теория старения

- Теломеры – ключ структура в судьбе клетки и старении в ответ на предыдущие деления и повреждения ДНК при стрессе. Утрата сотен пар нуклеотидов восстанавливается теломеразой или рекомбинацией. В половых клетках максимально содержание теломеразы. Число Хейфлика. Накопление теломеров средней длины в сомат клетке –барьер для онкогенеза и сигнал к апоптозу. Мутации в гене теломеразы – фиброзы, онкогенез.

Благодарю за внимание!

Книгу лектора « Временная структура организма и Биологическое время» можно увидеть в электронном виде по ссылке

- <http://landing.superizdatelstvo.ru/biologicheskoe-vremya/>.

- Дата зачета: 21.11. в 15.00