

УДК 57.017.3 - 57.053

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ГИПОТЕРМИИ**¹Израилова Г.Р., ¹Халилов Р.А., ²Адиева А.А.**¹ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный университет»,Махачкала, e-mail: gulia-gulishat1@mail.ru;²ГАОУ ВПО «ДГУНХ», Махачкала

Зимняя спячка представляет собой уникальную возможность для исследования адаптации организмов к снижению уровню метаболизма. Вместе с краткой характеристикой физиологических, молекулярных и генетических особенностей гипотермии в данном обзоре предпринята попытка рассмотреть прогрессию клеточного цикла на фоне зимней спячки. Обзор разделен на две основные части. Первая часть включает в себя анализ многочисленных исследований, посвященных проблемам гомеостаза, нейропротекции, кардиопротекции которые необходимы для выживания гибернантов. Спячка млекопитающих это цепь сложных механизмов перепрограммирования печени, сердца, вегетативной нервной системы и ЦНС. Основные усилия исследователей направлены на изучение влияния ЦНС на контроль циклов торпор/пробуждение и роли нейротрансмиттеров в поддержании спячки, а также изучению различий в уровнях экспрессии ферментов, вовлеченных в обмен углеводов, жирных кислот, и природе ферментов, вовлеченных в синтез, фолдинг и стабильность белков. Во второй части обсуждаются некоторые механизмы клеточного цикла. Несмотря на интенсивные исследования феномена гибернации, мало работ, демонстрирующих связь между зимней спячкой и клеточным циклом. В организме гибернантов клетки могут остановиться в любой фазе клеточного цикла, и в то же время наблюдается повышенная пролиферация клеток в органах. Понимание молекулярных механизмов гибернации может помочь в разработке новых методов лечения для многих заболеваний человека – инсульта, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных болезней и позволит предложить новый подход в изучении феномена зимней спячки.

Ключевые слова: зимняя спячка, гибернация, суслик, клеточный цикл, циклины**MODERN APPROACHES TO THE INVESTIGATION OF HYPOTHERMIA****¹Izrailova G.R., ¹Khalilov R.A., ²Adieva A.A.**¹Dagestan State University, Makhachkala, e-mail: gulia-gulishat1@mail.ru;²Dagestan State University of national economy, Makhachkala

Mammalian hibernation presents a unique opportunity to study a natural animal model of physiological adaptations to reduced metabolic rate. Together with a brief characterization of hibernation in general, the data of cell cycle are also summarized in the review. Here, we propose a link between hibernation and progression cell cycle. Elucidating the mechanisms underlying natural models of physiological adaptation may aid in the development of new therapies for treating human diseases. The review is divided into two main parts. The first part includes the analysis of numerous studies devoted to the problems of homeostasis, neuroprotection, cardioprotection which are necessary for the survival of hibernate. Hibernation of mammals chain complex mechanisms preprogrammable liver, heart, autonomic nervous system and Central nervous system. The main efforts of the researchers aim to study the influence of the Central nervous system control cycles torpor/awakening and the role of neurotransmitters in maintaining sleep, and study differences in the levels of expression of enzymes involved in the metabolism of carbohydrates, fatty acids and the nature of the enzymes involved in the synthesis, folding and stability of proteins. Despite intensive research on the phenomenon of hibernation, little work demonstrating the link between winter hibernation and the cell cycle. In the body of hibernate cells can stop at any phase of the cell cycle and, at the same time, there is increased cell proliferation in organs. Elucidating the mechanisms underlying natural models of physiological adaptation may aid in the development of new therapies for treating human diseases.

Keywords: hibernation, ground squirrel, gopher, cell cycle, cyclin

Наблюдения за животными в естественных условиях обитания свидетельствуют о зависимости их морфологических, физиологических, молекулярных параметров от разных внешних и внутренних факторов, таких как сезон, время суток, флуктуация температур, социальное окружение, динамика пищевых ресурсов и др. Устойчивость любого организма к экстремальным условиям среды заключается в его способности с минимальным ущербом для жизнедеятельности противостоять воздействию внешних факторов, что в конечном итоге приводит к выживанию вида. Особый интерес представляют виды теплокровных, ис-

пользующие естественное гипобиотическое состояние – зимнюю спячку для адаптации к низким температурам окружающей среды и нехватке пищи.

В последнее десятилетие опубликовано большое количество статей, обзоров и монографий, отражающих самые различные направления исследований зимней спячки т.е. гибернации. Первым исследователем, который привлек внимание дагестанских ученых к изучению гибернации был Гершеневич З.С. Наряду с отечественными и зарубежными учеными, работы его последователей – Эмирбекова Э.З., Мейланова И.С., послужили значительным импульсом в по-

нимании механизмов регуляции зимней спячки [9, 13]. Несмотря на более чем полувековую историю интенсивного изучения, молекулярные механизмы зимней спячки остаются загадочными. С учетом отсутствия в литературе и/или наличия только единичных работ, исследование белков клеточного цикла в различных состояниях спячки представляется весьма перспективным направлением.

В обзоре наряду с многочисленными накопленными данными гипотермии приводятся современные сведения о прогрессии клеточного цикла. Интенсивная пролиферативная активность различных тканей гетеротермных и гомойотермных млекопитающих является маркером метаболической активности клеток. В связи с этим знание пролиферативной активности при естественной и вынужденной гипотермии должно способствовать лучшему пониманию проблем гипобиологии, криоконсервации, криомедицины, нейропротекции.

Физиологические особенности гипотермии

Прогресс в исследованиях молекулярных механизмов гибернации в последние десятилетия был в существенной степени обеспечен благодаря использованию истинного (облигатного) гибернанта – суслика в качестве модельного организма. Гибернация – представляет собой состояние оцепенения у животных (торпора), при котором значительно понижается температура тела, замедляются процессы жизнедеятельности, прежде всего обмен веществ. При этом животное снижает энергетические потребности до минимального уровня. Гибернация состоит из серий баутов, включающих в себя: вступление в торпор → глубокий торпор → выход из него (эутермия). Как только температура тела начинает падать, метаболизм замедляется и животное впадает в оцепенение, причем как теплопродукция, так и температура тела продолжают снижаться. Температура тела животных падает почти до уровня окружающей среды до (5°C и ниже); очень сильно снижаются метаболизм, дыхание. В таком состоянии они могут сэкономить до 87% энергии. Частота сердечных сокращений составляет только 5–10 ударов в минуту по сравнению со значением эутермии 350–400 ударов в минуту. Дыхание становится эпизодическим, всего 5–10 вдохов и выдохов, после которых наблюдается период остановки дыхания, который может длиться от нескольких минут до часа. Как правило, торпидное состояние с сниженной температурой и метаболизмом длится около 5–15 дней и затем этот период

прерывается коротким периодом пробуждения – эутермии, которая требует значительной траты энергии, пока температура тела не достигнет нормального уровня. При этом температура тела поднимается за несколько часов до 36–37°C. У мелких млекопитающих поддержание высокой температуры тела происходит за счет высокой интенсивности метаболизма. Соответственно, для этих животных гибернация наступает при малодоступности пищи, когда невозможно сохранять активность и высокий уровень метаболизма [1, 6].

Минимализация физиологических функций не приводит к необратимым изменениям. Организм гетеротермных млекопитающих обладает регуляторной системой, обеспечивающей гомеостаз при минимальном, но стабильном уровне обмена веществ. Животные защищены от повреждающего действия гипоперфузии и реперфузии, происходящими при охлаждении/согревании. Ткани гибернантов в условиях низкого кровотока, пониженного давления и повышенной вязкости крови (вследствие низкой температуры) испытывают риск тромбоза. Однако увеличение экспрессии *α2-макроглобулина*, а также некоторых белков семейства серпинов уменьшают риск свертывания крови путем ингибирования факторов свертывания крови, тромбина и фибрина [33, 66, 31]. Накопление CO₂ в крови способствует снижению pH тканей, подавлению обмена веществ в них и переходу на экономный уровень метаболизма [12, 37].

Интегральным показателем слаженной работы организма при зимней спячке является активность различных отделов головного мозга. Электрофизиологические эксперименты показали, что развитие гибернации у сусликов начинается с торможения коры головного мозга, далее происходит поэтапное выключение подкорковых структур и распространяется на другие отделы центральной нервной системы (ЦНС). Это способствует адаптации нервной деятельности к условиям снижения температуры тела. В обратной последовательности происходит выход из низкотемпературного состояния. Подавление происходит вследствие накопления ГАМК – тормозного медиатора ЦНС. В филогенетически же более древних структурах, в частности в гиппокампе, некоторые нейроны и в глубоком оцепенении сохраняют электрическую активность, характерную для состояния бодрствования. Исследования показали ключевую роль медиальной септальной области мозга в поддержании гибернации. Поддержкой для этих данных служит регистрация тетаритма в ЭЭГ гиппокампа при пробуждении

животного (Walker et al., 1977). Имеющиеся в литературе экспериментальные данные показывают, что и медиальная преоптическая область и супрахиазматическое ядро гипоталамуса, управляющие циркадными ритмами активности автономной нервной системы, остаются активными в течение всего торпора [4, 55]. Гипоталамус поддерживает функцию гомеостаза и вовлечен во многие потенциально важные процессы для гибернации и подготовки к гибернации, такие как циркадианные ритмы, сон, температура тела, продукция гормонов. Очевидно, что гипоталамус играет важную роль в инициации гибернации и в управлении и поддержании циклов торпор/пробуждение.

В настоящее время активно изучается регуляторная роль внеклеточных пуринов, главным образом аденозина, в регуляции торпора и сна. У млекопитающих гипокретиновые нейроны перифорникального ядра, дорсальной и латеральной области гипоталамуса участвуют в моделировании сна, пробуждении и в поддержании энергетического гомеостаза. Ниже мы еще вернемся к этой теме, а пока хочется отметить, что аденозин может ингибировать гипокретиновые нейроны в латеральном гипоталамусе и тем самым вызывать состояние сна [46]. Сравнение сна и торпора в свете представлений о влиянии различных эндогенных регуляторов на клеточные процессы может иметь определенное значение, так как показано что медленноволновой сон предшествует входу в торпор и выходу из него. В связи с этим предложена гипотеза, что торпор может быть углублением сна. В то же время имеются сведения о снижении температуры мозга в парадоксальном сне при входе в торпор у гибернантов, тогда как для гомойотермных показано повышение температуры [10]. Очевидно, что независимо от исходного стимула именно эндокринная система является «драйвером» биохимических процессов при гибернации.

Физиологическая регуляция входа в торпор и выхода из него, по мнению ряда авторов, может регулироваться автономной нервной системой. Вероятную связь гибернации с симпатической и парасимпатической системами показывают особенности происходящие в организме гибернантов – изменение дыхания, сердечного ритма, оксигенации, скорости кровотока, глюкозы. Паттерны этих изменений предполагают, что при входе в торпор доминирует парасимпатическая нервная система, в то время как при выходе – симпатическая нервная система. Тонус парасимпатической нервной системы замедляет частоту сердечных сокращений, снижает артериальное давление,

повышает секрецию инсулина и, соответственно, снижается уровень глюкозы. Повышение же тонуса симпатической нервной системы приводит к усилению сердечных сокращений и учащению ритма, повышению артериального давления вследствие сужения сосудов и увеличению содержания глюкозы в крови [44, 72, 78].

В настоящее время поиск комплекса гуморальных факторов, которые модулируют действие основных медиаторов автономной нервной системы один из интригующих механизмов, способствующий выяснению и пониманию функционального статуса соответствующих эндогенных субстратов для гипотермии.

Молекулярные особенности гипотермии

Гомеостатические и нейрофизиологические принципы гибернации, в основе которых лежат нейрохимические и молекулярно-биологические каскады для перехода из состояния нормотермии в состояние торпора контролируется у гетеротермных животных комплексом, включающим низкомолекулярные нейропептиды, нейrogормоны, среди которых выделяют серотонин, катехоламины, ацетилхолин, ГАМК, биоактивные нейропептиды, другие нейромедиаторы и нейромодуляторы. Наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) объясняется то, что многие вещества, циркулирующие в крови, не проникают ни в нейроны, ни в спинномозговую жидкость, но снижение рН крови при гибернации, возможно, делает доступными нейроны для различных веществ. Интересно отметить, что в лабораторных условиях спячку индуцировали для организмов, не входящих в торпор. Так, чернохвостая луговая собака (*Cynomys ludovicianus*), помещенная в холодную и темную комнату в условиях отсутствия пищи и воды, входила в торпор [23]. Показано, что введение гипотермических факторов, выделенных из мозга, крови и кишечника сусликов, вызывали различные характерные для оцепенения физиологические признаки у организмов, не впадающих в торпор. При этом отмечалось снижение частоты сердечных сокращений, температуры и общего уровня метаболизма [11, 2]. Это доказывает присутствие схожей рецепторной системы у гетеротермных и гомойотермных, а также наличие не одного определенного «триггера», а «пакета триггеров» спячки, вызывающих различные физиологические, биохимические эффекты гипотермии теплокровных.

Исследования Stanton et al с соавторами (Stanton et al., 1982), показывающие

участие тиретропинрилизинг-гормона (TRH) и гистамина в эндогенной регуляции гибернации, вероятно, являются доказательством того, что ингибирование симпатической нервной системы является необходимым фактором для успешной гибернации. Было показано накопление этого гормона в некоторых отделах мозга в состоянии торпора и отмечено, что TRH индуцирует пробуждение с состояния, когда животные только входят в торпор и с торпора [70]. Туберомамиллярные нейроны заднего гипоталамуса выделяют гистамин при бодрствовании. Парадоксально, но инъекция в гиппокамп гистамина продлевает торпор. Активность гиппокампа, возможно, регулируется через H_1 - и H_2 -гистаминовые рецепторы. Показано увеличение экспрессии мРНК H_3 -гистаминового рецептора в коре, хвостатом ядре и скорлупе переднего мозга, что может быть связано с сохранением пула для экспрессии белков при пробуждении [62]. Эти данные позволяют предположить важную роль гистамина в спячке, при котором повышение активности гистамин-рилизинг нейронов является важным механизмом ЦНС для поддержания торпора зимоспящих.

В настоящее время значительное внимание уделяется участию аденозинового рецептора A1 (A1AR) в гибернации. Показано, что стимулирование аденозинового рецептора A1 (A1AR) способствует индукции торпора. Это удалось показать при введении в боковой желудочек головного мозга сусликов агонистов этого рецептора [44]. Аденозин также является ключевым триггером процесса ишемического preconditionирования и модулирует многие физиологические процессы, особенно в сердце.

Результаты работ различных авторов показывают, что в поддержании торпора активно задействованы и опиатные рецепторы. В экспериментах с введением различных агонистов и антагонистов этих рецепторов было показано, что активация опиатных μ -рецепторов необходима для поддержания позднего торпора [71, 3]. При этом агонисты опиатных рецепторов влияли на высвобождение серотонина из срезов гиппокампа и гипоталамуса активных и торпидных сусликов [25]. Подавление дыхания может быть связано с активацией опиатных μ -рецепторов солитарного тракта гипоталамуса. Сопоставление результатов различных исследований приводит к заключению что, несмотря на различные химические структуры, молекулы этих рецепторов могут играть ключевую роль в каскаде событий при гипотермии.

Генетические программы, запускаемые при гибернации

Многие адаптационные изменения на метаболическом уровне в организме гибернантов происходят задолго до спячки. Прегибернационный сезон характеризуется усиленным синтезом гликогена, в конце лета наблюдается увеличение бурой жировой ткани и, соответственно, запаса липидов. Это термогенный орган, обеспечивающий животных средством разогрева во время пробуждения из торпора. Модификация энергетического метаболизма связана с падением активности ключевых ферментов гликолиза, что приводит к снижению скорости углеводного катаболизма и использованию продуктов β -окисления – кетонных тел в качестве основного «топлива». Гликолиз дает меньшее количество энергии по сравнению с β -окислением, но при этом в единицу времени расходуется и значительно меньшее количество кислорода, предохраняя организм в целом и, клетку в частности от перехода метаболической системы в окислительный стресс. Сердечная мышца, не имея физиологического покоя, 60–80% энергии получает путем β -окисления, становясь особенно уязвимой в условиях даже минимального кислородного голодания. В митохондриях в результате β -окисления жирных кислот образуется ацетилкоэнзим А, который поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ. При дефиците в клетках кислорода в условиях гипоксии метаболизм миокарда меняется. Короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты поступают в митохондрии, но для их окисления кислорода не хватает. В результате недоокисления в кардиомиоцитах могут накапливаться недоокисленные активные формы жирных кислот в виде ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. Именно эти метаболиты способны разрушать клеточные мембраны и блокировать доставку АТФ к органеллам клетки. Количество жирных кислот в плазме крови, скелетных мышцах, сердце и печени якутских сусликов увеличивается в сезон гибернации и растет при выходе из оцепенения [8, 19, 69]. Десатуразы жирных кислот при снижении температуры могут включаться и увеличивают количество двойных связей в липидах, что приводит к снижению точки отвердевания мембраны [12]. Жирные кислоты, образующиеся за счет липолиза триглицеридов, – главный источник энергии при гибернации. Межбугорное пробуждение связано с наибольшими затратами энергии по сравнению с другими этапами цикла. В этот период животное начинает использовать запасы топлива с максимальной

скоростью. Многие авторы полагают аллостерическое действие жирных кислот как кофакторов митохондриальных UCP-подобных разобщающих белков. UCP1 экспрессируется в бурой жировой ткани, обеспечивая генерацию тепла путем окисления и фосфорилирования при несократительном термогенезе. Гомологи UCP1 в органах представлены UCP2 (печень, почки и др. органы), UCP3 (скелетные мышцы), UCP4 и UCP5 (головной мозг) [51]. В зимний период у сусликов наблюдается увеличение концентрации разобщающих белков UCP2 и UCP3. Развитие и функционирование бурой жировой ткани находится под контролем адренергической системы. Норадреналин управляет термогенными процессами, регулируя производство тепла митохондриями путем активации в бурой жировой ткани белка – разобщителя (UCP1). Бурый жир способствует разогреванию в первую очередь головного и спинного мозга, а также сердца и внутренних органов в области сердца. Была выдвинута гипотеза, согласно которой UCP2 и UCP3 в других органах также позволяют переключать метаболизм с углеводного на жировой [58]. Однако в последнее время накапливаются все больше данных о том, что эти гомологи UCP1 не участвуют в терморегуляции [7]. Показано, что вклад бурого жира в общую теплопродукцию организма не превышает 10%, а наиболее существенную роль в химическом термогенезе и наибольший объем в теплопродукции обеспечивает скелетная мускулатура, на долю которой при пробуждении приходится более 60% потребляемого кислорода (Иванов, 1984).

Довольно специфические изменения наблюдаются в сердце гибернантов. Ингибируются Ca^{2+} токи, так же, как и в мозге, в то время как Na^+ , K^+ и Cl^- токи в этот период практически не изменяются [15]. Важной особенностью работы сердца гибернантов является то, что во время спячки при значительном падении температуры тела сердце гибернанта сохраняет способность к сокращению, устойчиво к аритмиям и противостоит фибрилляции. Возможно, это связано с тем, что несмотря на уменьшение содержания тайтина у зимоспящих животных отсутствуют нарушения саркомерной структуры и сократительной функции мышц. Исследования Вихлянцева, Кадулаевой (Кадулаева Е.В., 2010) показывают, что одной из причин отсутствия подобных нарушений является сохранение NT-изоформ тайтина, необходимых для поддержания упорядоченной саркомерной структуры и нужного уровня сократительной активности мышц в разные периоды гибернации. Содержание

NT-изоформ тайтина в период спячки не изменялось или даже незначительно возрастало. Увеличение белков щелевых контактов – коннексинов в сердце некоторых гибернантов способствует устойчивости ритма сердца при охлаждении [5].

Основные усилия в последние годы направлены на изучение генетических программ, запускаемых в ЦНС в различных периодах спячки зимоспящих. Нейроны и глиальные конституции являются основными клетками ЦНС. Нейроны относятся к клеткам, находящимся в G0 фазе клеточного цикла, т.е. в фазе пролиферативного покоя. В последнее время получены доказательства, что и нейроны могут вступать в клеточный цикл при ишемии. Однако, в отличие от астроцитов и микроглии, эктопическая экспрессия белков клеточного цикла в нейронах приводит к их апоптозу. В серии работ, посвященных изучению белков клеточного цикла в нейронах, показана экспрессия в гибнущих нейронах маркеров клеточного цикла – Cdc D, E, B, Cdk2, Cdk1 [21, 75, 76]. Безусловно, существует множество факторов, способных в зрелых нейронах инициировать сценарий клеточного цикла, сопровождающийся клеточной гибелью. Однако о конкретных механизмах такого процесса без дополнительных исследований говорить достаточно сложно. Охе с соавторами (Ohe C.G., 2007) приводят данные об индукции апоптоза в нейронах, если они не образуют или утрачивают синаптические связи со своими соседями. Как известно, у золотистого суслика вступление в торпор сопровождается 50–60% потерей синапсов [53]. Структурная реорганизация синапсов и ретракция дендритных шипиков играют существенную роль в поддержании торпора гибернантов. Морфология и формирование шипиков зависит от динамики процессов полимеризации-деполимеризации белков цитоскелета – актиновых филаментов, микротрубочек, нейрофиламентов [27, 35, 42]. Механизмы ретракции дендритных шипиков, происходящие при гибернации, и обратное восстановление при пробуждении, вероятно, основаны на диссоциации и снижении колокализации пресинаптических и постсинаптических белков. Мониторинг таких пресинаптических и постсинаптических белков, как MAP2, Piccolo, PSD95 и синаптофизина, показал, что кластеризация этих белков снижается при низкой температуре и восстанавливается в течение 2-часового пробуждения. Ретракция дендритных шипиков не приводит к апоптозу нейронов гибернантов [43, 52].

Наряду с клетками сердечной и скелетных мышц, нейроны характеризуются чрез-

вычайно высокой плотностью динамичной митохондриальной сети, что, вероятно, должно привести их чувствительности к нарушениям энергетического обмена в торпоре [61]. Благодаря подавлению активности нейронов происходит адаптация мозга к гипоксии, т.к. потребление кислорода мозгом несколько раз выше по сравнению с другими тканями [26, 43]. Продукция и расход энергии в мозге холодных сусликов сбалансированы, и концентрация АТФ не снижается (Henryetal., 2007). Ближе к концу эутермического пробуждения, так как все энергозависимые процессы снижены, оптимизация клеточного метаболизма достигается путем накопления АТФ в митохондриальном матриксе. Увеличение АТФ может способствовать фосфорилированию ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот, таких как α -кетоглутаратдегидрогеназы, что приводит к редукции синтеза АТФ. Предшественники цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), полученные в результате катаболизма аминокислот и кетонных тел, накапливаются в митохондриях, так как ферменты ЦТК ингибированы. К концу торпора после замедленного использования и истощения АТФ, пируватдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа дефосфорилируются и активируются. Повышение белков оксидативного фосфорилирования в зимний период приводит к быстрой продукции АТФ при пробуждении из торпора [41]. Здесь также хочется отметить существование анаэробного гликолиза в мозге зимоспящих в период торпора. Увеличение экспрессии гена лактатдегидрогеназы (LDHA) в коре и гипоталамусе подтверждает сохранение в этих областях, наряду с β -окислением, глюкозы в качестве источника энергии при снижении кислорода [20].

Адаптация к определенным условиям обитания проявляется как в изменении общих характеристик генома, так и в наличии генов, продукты которых обеспечивают приспособление организмов к тем или иным условиям. Предполагается, что гибернанты используют дифференциально экспрессированные гены, существующие у большинства млекопитающих. Переключение дифференциальной трансляции от энергозатратного кэпзависимого на механизм внутренней инициации трансляции (IRES – внутренний сайт посадки рибосом) было исследовано в различное время года у золотистого суслика (*Spermophilus lateralis*). Число IRES-участников, в которые входят шапероны, транскрипционные факторы, стрессовые белки, индикаторы оксидативного стресса, факторы индуцируемые при гипоксии (HIF-1) увеличено при гибернации. Они имеют

очень важное значение при входе в торпор, в раннем торпоре и при пробуждении для смягчения повреждений [64].

Снижение общего метаболизма требует наличия механизма экономии и резервирования всех веществ, необходимых для поддержания состояния гибернации. Во время зимней спячки существующие мРНК могут сохраняться в резерве для быстрой трансляции при выходе из торпора. Показано, что у животных происходит хранение мРНК в *P-тельцах* цитоплазмы, которые затем либо деградируют, либо используются для последующей трансляции. Возможно, запасание мРНК для окислительного стресса, глюкозной депривации и для глубокой метаболической депрессии – гибернации, имеют одинаковое значение, способствуя аресту трансляции в торпоре и быстрой активации синтеза белка при пробуждении [17, 57]. Другими своеобразными депо мРНК при стрессе в цитоплазме клеток млекопитающих являются особые структуры, называемые иногда *стресс-гранулами*. Представляя комплекс с малыми субъединицами рибосом, с факторами инициации трансляции и другими белками они могут составить основу современной стратегии гибернации. Отмечено, что в клетках млекопитающих возникают контакты между стресс-гранулами и *P-тельцами* [18, 77]. На фоне снижения транскрипции и трансляции способность уже экспрессированных белковых молекул длительное время функционировать без нарушений является ключевой особенностью зимоспящих выдерживать длительное охлаждение [32]. Развитие современных методов изучения экспрессии белков позволило обнаружить увеличение сумоилированных, фосфорилированных и других посттрансляционных модификаций белков в различных тканях сусликов при гибернации [74]. Такая обратимая посттрансляционная модификация играет существенную роль в быстрой активации белков при выходе из торпора.

В последнее время у исследователей повышен интерес к роли коротких РНК в поддержании гибернации. Их основная функция заключается в участии в процессах РНК-интерференции, благодаря которым в цитоплазме клетки регулируется активность механизма трансляции разных белков через воздействие на соответствующие мРНК. С открытием новых классов коротких РНК – *raRNA* и *piRNA*, регулирующих экспрессию на уровне транскрипции, необходимых для формирования неактивного «молчащего» хроматина (silent chromatin) и участвующих в обеспечении защиты клетки и организма от перемещающихся

подвижных элементов (транспозонов), очевидна роль коротких РНК в поддержании стабильного генома [34, 39]. Комплекс *микроРНК – мРНК* обеспечивает запасание транскриптов до пробуждения, а также помогает подавлению всех АТФ-затратных механизмов в торпоре. Установлено участие *микроРНК* в регуляции таких важных клеточных процессов, как пролиферация, апоптоз и реакция на стресс. Показано увеличение в сердце белка *Dicer* в торпоре по сравнению с эутермией, что является индикатором увеличения *микроРНК* в этом органе. Получены также данные увеличения антиапоптотической *микроРНК* в почках, что связано с подавлением апоптоза в этом органе [50, 59, 67]. Таким образом, РНК-сайлесинг в ответ на различные сигналы внешней и внутренней среды способствует негативной регуляции активности генов, сохраняя временный паттерн для последующей экспрессии после выхода из торпора и поддержания гомеостаза клетки в торпоре. Нет данных относительно сайлесинга транскрипции при гибернации с помощью РНК-интерференции.

В отличие от гомойотермных, различные ткани зимоспящих защищены и от стресса эндоплазматического ретикула (ЭР) и от активных форм кислорода (АФК). В сердце белок сорцин, взаимодействуя с рианодиновыми рецепторами (RyR2), ингибирует выброс кальция из ЭР и тем самым редуцирует электромеханическое сопряжение [47, 38, 30]. Уменьшение сорцина при гипотермии может быть связано с переходом из свободного в мембраносвязанное состояние. В головном мозге аналогично сорцин, связываясь с мембраной ЭР может блокировать выброс кальция из эндоплазматического ретикула в период торпора и сильном стрессе в период согревания, выполняя защитную функцию против апоптоза и эксайтотоксичности, опосредованного эндоплазматическим ретикулом. В ответ на стресс ЭР индуцируется синтез белков шаперонов. БТШ-шапероны индуцируют синтез такого важного белка, как убиквитин, ковалентно связывающегося с денатурированными белками, которые впоследствии разрушаются специальной АТФ-зависимой протеазой. Экспрессия шаперонов *HSP70*, *HSP90* увеличена при входе в торпор и в начале торпора, что может обеспечить толерантность к стрессу. Стресс ЭР служит сигналом к индукции шаперонов семейства *GRP*, которые повышаются при снижении глюкозы. Показано увеличение *GRP78* в мозгу и в бурой жировой ткани *S. Tridecemlineatus* [24, 49].

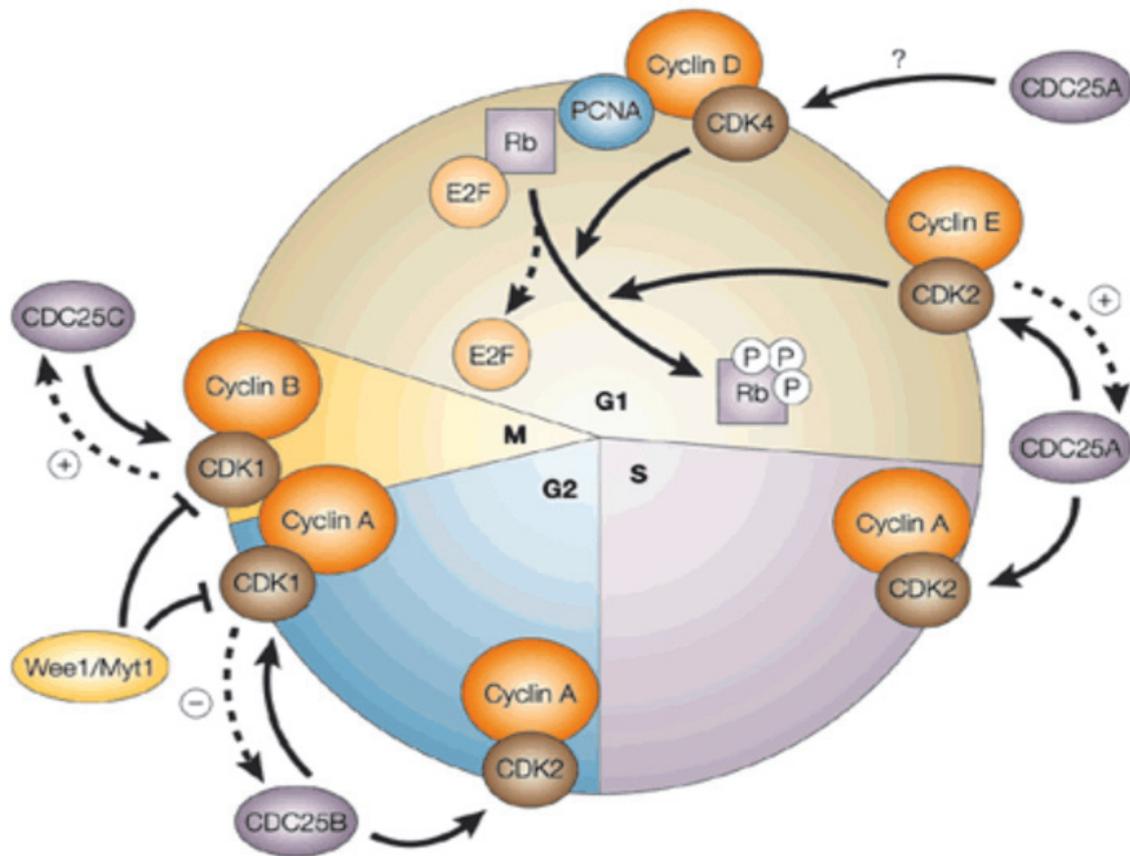
Клеточный цикл

На сегодняшний день в литературе мало данных, отражающих связь клеточного цикла с естественной и искусственной гипотермией. Клеточный цикл можно сформулировать как упорядоченный набор событий переходов от $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ фазам. Движение клеток через фазы клеточного цикла координируется деятельностью специфических киназ (Cdk) и соответствующих им циклинов (Cyc) (рисунок). На стадии G1/S индуцируются циклины D, E и A. Для прохождения через стадии G2/M необходимо участие циклинов A и B [45]. Деление клетки контролируется высокоскоординированными механизмами, включающий помимо циклинов, Cdk-активирующей киназы (Cdk – activating kinase, CAK), ингибиторы Cdk (cyclin – dependent kinase inhibitor protein, CKI), регуляторные белки фосфатазы Cdc25, а также протеолитические ферменты. Для полной активации комплекса Cyc/Cdk необходимо фосфорилирование Cdk, которое осуществляется в ядре с помощью CAK. Комплекс CAK включает субъединицы: Cdk7, циклин H и белок Mat1. Связывание с циклином приводит к конформационным изменениям в Cdk, которые делают возможным фосфорилирование Cdk с помощью CAK. Ключевыми факторами, отвечающими за остановку клеточного цикла в точках G1/S и G2/M, служат ингибиторы циклинзависимых киназ (CKI). Активность cdk контролируется семействами ингибиторов Cip/Kip (p21, p27, p57) и INK4 (p15, p16, p18, p19). INK4 (inhibitors of kinase 4), названные так за их способность специфически ингибировать Cdk4 и Cdk6, и семейством Cip/Kip (cyclin inhibitor protein/kinase inhibitor protein), члены которого подавляют активность комплексов циклин D-, E-, A/Cdk. Белок p53 активирует экспрессию гена p21, который кодирует основной ингибитор циклинзависимых киназ (Vogelstein et al., 1992) [64]. Уровень циклинов и различных паттернов клеточного цикла регулируется убиквитин лигазными комплексами APC и SCF, обеспечивая переход между фазами клеточного цикла. При возникновении повреждения в G1-, поздней S-, G2-, M-фазах активируется система чекпойнтов, останавливающих клеточный цикл в определенной фазе клеточного цикла для репарации повреждений или для запуска апоптоза [48, 73].

Фаза G1. Вследствие стимуляции пролиферации митогенными стимулами происходит выход клетки из состояния G0 и запуск фазы G1. В фазе G1 работают комплексы Cyc D/Cdk4/6 и Cyc E/Cdk2. Главная функция

комплекса Cus D/Cdk4/6 заключается в фосфорилировании белка ретинобластомы pRb (retinoblastoma tumor suppressor protein, pRb) и активация фактора транскрипции E2F. Фосфорилирование pRb приводит к диссоциации комплекса pRb/E2F, способствуя вы-

свобождению транскрипционного фактора E2F. Далее данный транскрипционный фактор инициирует экспрессию комплекса генов, необходимых для входа в S фазу, среди которых Cus E и A, ДНК-полимераза, ингибитор раннего митоза Emil [58, 40].



Прогрессия клеточного цикла эукариотической клетки.
http://www.nature.com/nrd/journal/v1/n12/fig_tab/nrd963_F3.html

S фаза. Основная программа этой фазы – воспроизведение генетической информации. Удвоение ДНК инициируется на сайтах репликации – множестве ориджинов (ori). На ориджине происходит сборка мультибелкового комплекса ORC. Далее на ORC формируется пререпликативный комплекс (pre-RC), включающий большое количество белков, необходимых для инициации репликации. Формирование pre-RC начинается еще в начале фазы G1. Однократная активация ori на каждом клеточном цикле, т.е. лицензирование, обеспечивается благодаря белкам пререпликативного комплекса и поэтому эти белки еще называют лицензионными факторами репликации. Активация в ранней S фазе Cus A/CDK2 вызывает последовательное присоединение дополнительных белков к pre-RC и превращение

его в преинициаторный комплекс (pre-IC) [22, 28]. Вначале происходит присоединение белка Cdc45. Далее Cdc45 присоединяет к ori ДНК-полимеразу и другие паттерны репликации [14, 41].

G2 фаза. Прохождение клетки через G2 фазу и вход в митоз регулируется комплексом Cus B/Cdk1. Основными событиями этой фазы являются быстрый рост клетки, экспрессия белков, необходимых в митозе. Импорт в ядро комплекса CusB/Cdk1 инициирует их дефосфорилирование фосфатазой Cdc25C [68]. Дефосфорилированный активный комплекс Cus B1/Cdk1 запускает фосфорилирование различных мишеней, необходимых для митоза [42, 63].

Митоз. Основным сценарием митоза является точная сегрегация материнских хромосом между дочерними клетками. Как

было отмечено выше, события раннего митоза начинаются еще в фазе G2. Комплекс Cdc2/Cdk1 фосфорилирует субъединицы ламининов, конденсина, центросомальных белков, белков, ассоциированных с микротрубочками (MAPs), комплекса секурин/сепараза и др. Все это запускает распад ядерной мембраны, сборку митотического веретина деления, конденсацию хромосом, цитокинез и т.д. [65].

Вышеизложенные данные свидетельствуют о наличии любопытных корреляций между пролиферацией и гибернацией. Известно, что при гипотермии клетки могут останавливаться в различных стадиях клеточного цикла, удлиняя время прохождения через фазы. Так, показана остановка клеток тканей мозга в различных фазах в торпидном состоянии сусликов, что, вероятно, связано с снижением метаболизма [60]. Под воздействием веществ, выделенных из мозга сусликов, показано замедление прохождения стадий клеточного цикла в культуре клеток яичника китайского хомячка [16]. Ошибки репликации, необходимость репарации ДНК, снижение биосинтеза белков могут инициировать остановку событий клеточного цикла в тканях гибернантов. Более того, мы предполагаем, что АФК и деление клеток могут инициировать друг друга. Гибернирующие животные могут использовать повышенную пролиферацию клеток в органах в качестве защитной стратегии к гибели клеток. Все это позволяет предложить новый подход к изучению зимней спячки, а также рассмотреть гибернацию в связи с различными проблемами биологии. Понимание общности механизмов клеточного деления и свободнорадикальных процессов в различных тканях гибернантов может иметь фундаментальное значение для ответа на вопросы феномена гибернации.

Заключение

Подводя итог, можно с уверенностью заключить, что все адаптивные сигналы, запускаемые в условиях спячки, инициируют каскад событий для защиты клеток, для перехода на новый уровень сниженного метаболизма с сохранением жизнеспособности в период торпора и для поддержания универсальных событий для выживания в неблагоприятных условиях среды.

Механизмы отрицательного воздействия холода на организм гомойотермных животных продолжает оставаться одной из сложных проблем гипобиологии. Перспективным направлением представляется установление корреляции между пролиферативной активностью, апоптозом и АФК в различных состояниях спячки гибернан-

тов. Из-за постоянного воздействия внешней среды регуляция клеточной пролиферации, а также связь между контролем клеточных делений и развитием организма приобретают пластичность, что дает возможность приспосабливаться и выживать в разнообразных условиях среды. Оценка митотического индекса может послужить базой для решения проблемы холодо-гипоксического воздействия на ткани гомойотермных животных.

Список литературы

1. Ануфриев А.И. Экология и биоэнергетика зимней спячки мелких зимоспящих млекопитающих Северовостока Сибири: дис... д-ра биол. наук. – Якутск, 2005. – 369 с.
2. Голанов. Е.В. Современное состояние проблемы эндогенных морфиноподобных веществ // Медицина и здравоохранение–М.: ВНИИМИ, 1986 – 76 с.
3. Иваницкий Г.Р. Эффект выраженного снижения метаболизма у теплокровных эндогенными веществами из тканей зимоспящих в состоянии спячки // Докл. АН СССР. – 1982. – Т. 267, № 4. – С. 978–980.
4. Игнатъев Д.А. Функциональное состояние головного мозга зимоспящих и незимоспящих при различных температурах животных // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 48–74.
5. Кадулаева Е.В. Сезонные изменения экспрессии N2B и N2BA изоформ тайтина в миокарде зимнеящих сусликов *Spermophilus undulatus* // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 5–17.
6. Калабухов Н.И. Спячка млекопитающих: учеб. для биол. – М.: Наука, 1985. – 259 с.
7. Комелина Н.П., Амерханов З.Г. Разобшающие белки UCP2 и UCP3 митохондрий печени и мышц суслика *Spermophilus undulatus* в отличие от UCP1 бурого жира не способны к неспецифическому транспорту пирувата // Биологические мембраны. – 2013. – Т. 30, № 5–6. – С. 412–421.
8. Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Бурая жировая ткань. Молекулярно-клеточные основы регулируемого термогенеза / Красноярск: Изд-во Амальгама, 2002 – 519 с.
9. Мейланов И.С. Тепловая денатурация ацетилхолинэстеразы синаптических мембран мозга сусликов при зимней спячке // Мейланов И.С. – 2010. – Т. 27, № 4. – С. 280–285.
10. Пастухов Ю.Ф. Парадоксальный сон и температура мозга: взаимоотношения в сезонах эутермии («нормотермии») и гипометаболизма у гибернирующих больших сусликов *Citellus major* // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. – 1999. – Т. 35, № 3. – С. 237–243.
11. Сухова Г.С. Кардиотропная гипометаболическая и гипотермическая активность пептидных фракций из тканей зимоспящих холодоадаптированных животных // Журн. эвол. биохим. и фи-зиол. – 1990. – Т.26. – С. 623–629.
12. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация: учеб. для биол. – М.: Мир, 1988. – 568 с.
13. Эмирбеков Э.З. Влияние церебрамина и умеренной гипотермии на свободнорадикальные процессы в мозге крыс при окклюзии сонных артерий // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 797–801.
14. Alexandrow M.G., Hamlin J.L. Chromatin de condensation in S phase involves recruitment of Cdk2 by Cdc45 and histone H1 phosphorylation // J. Cell Biol. – 2005. – Vol. 168. – P. 875–886.
15. Alekseev A.E. Comparative analysis of the kinetic characteristics of L-type calcium channels in cardiac cells of hibernators // Biophys. J. – 1996. – Vol. 70, Issue. 2. – P. 786–797.

16. Amorese D., Swan H., Bamburg J. Extracts from the brains of hibernating and alert ground squirrels: Effects on cells in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1982. – Vol. 79. – P. 6375–6379.
17. Anderson P., Kedersha N. RNA granules: post-transcriptional and epigenetic modulators of gene expression // *Nature*. – 2009. – Vol. 10, Issue. 6. – P. 430–436.
18. Anderson P., Kedersha N. Stressful initiations // *J. Cell. Sci.* – 2002. – Vol. 115, Issue. 16 – P. 3227–3234.
19. Andrews M.T. Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, Issue. 2. – P. 383–393.
20. Andrews M.T. Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, Issue. 2. – P. 383–393.
21. Beckman A.L., Stanton T.L. Properties of the CNS during the state of hibernation // *The Neural Basis of Behavior* – New York: Spectrum, 1982. – P. 19–45.
22. Bell S.P., Dutta A. DNA replication in eukaryotic cells // *Annu. Rev. Biochem.* – 2002. – Vol. 71 – P. 333–374.
23. Bruce D.S. Hibernation- induction trigger. II. In vitro effects of prairie dog plasma albumin on mouse vas deferens contractility // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1997. – Vol. 58, Issue. 3. – P. 627–630.
24. Chapman R., Sidrauski C., Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus // *Annu. Rev. Cell and Dev. Biol.* – 1998. – Vol. 14. – P. 459–485.
25. Cui Y. The modulatory effects of mu and kappa opioid agonists on 5-HT release from hippocampal and hypothalamic slices of euthermic and hibernating ground squirrels // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 53, Issue. 26. – P. 1957–1965.
26. Dave K.R. Neuroprotection: lessons from hibernators // *Comp. Biochem. Physiol. BBiochem. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 162, Issue 1–3. – P. 1–9.
27. Dent E.W. Reorganization and movement of microtubules in axonal growth cones and developing interstitial branches // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, Issue. 20. – P. 8894–8908.
28. Diffley J.F. Regulation of early events in chromosome replication // *Curr. Biol.* – 2004. – Vol. 14, Issue. 18 – P. R778–86.
29. Epperson L.E. Seasonal Protein Changes Support Rapid Energy Production in Hibernator Brainstem // *J. Comp. Physiol B.* – 2010. – Vol. 180, Issue 4. – P. 599–617.
30. Farrell E.F. Sorcin Inhibits calcium release and modulates excitation-contraction coupling in the heart // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, Issue. 36. – P. 34660–34666.
31. Frerichs K.U. (1994) Local cerebral blood flow during hibernation, a model of natural tolerance to «cerebral ischemia» // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1994. – Vol. 14, Issue. 2. – P. 193–205.
32. Frerichs K. U. Suppression of protein synthesis in brain during hibernation involves inhibition of protein initiation and elongation // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* – 1998. – Vol. 95, Issue. 24. – P. 14511–14516.
33. Gettins P.G.W. Serpin structure, mechanism and function // *Chem. Rev.* – 2002. Vol. 102, Issue. 12. – P. 4751–4803.
34. Girard A.R. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins // *Nature* – 2006. – Vol. 442, Issue. 7099. – P. 199–202.
35. Gu J., Firestein B.L., Zheng J.Q. Microtubules in dendritic spine development // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, Issue. 46. – P. 12120–12124.
36. Harris M.B., Milsom W.K. (1995) Parasympathetic influence on heart rate in euthermic and hibernating ground squirrels // *J. Exp. Biol.* – 1995. – Vol. 198, Issue. 4. – P. 931–937.
37. Heller H.C., Musacchia X.J., Wang L.C.H. N.Y. Living in the Cold. – Physiological and Biochemical Adaptation: Elsevier, 1985. – P. 61–71.
38. Hindle A.G., Martin S.L. Cytoskeletal Regulation Dominates Temperature-Sensitive Proteomic Changes of Hibernation in Forebrain of 13-Lined Ground Squirrels // *PLoS ONE* – 2013. Vol. 8(8): e71627.
39. Houwing, S.A. Role for Piwi and piRNAs in Germ Cell Maintenance and Transposon Silencing in Zebrafish // *Cell* – 2007. – Vol. 129, Issue 1. – P. 69–82.
40. Hsu J.Y. E2F-dependent accumulation of hEmi1 regulates S phase entry by inhibiting APC(Cdh1) // *Nat. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 4, Issue. 5. – P. 358–66.
41. Ilves I. Activation of the MCM2 7 helicase by association with Cdc45 and GINS proteins // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 37 – P. 247–258.
42. Jaworski J. Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity // *Neuron.* – 2009. – Vol. 61, Issue. 1. – P. 85–100.
43. Jennifer N., Bourne., Kristen M. Harris // *Balancing Structure and Function at Hippocampal Dendritic Spines* // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 31. – P. 47–67.
44. Jinka T.R., Tøien Ø., Drew K.L. Season primes the brain in an arctic hibernator to facilitate entrance into torpor mediated by adenosine A(1) receptors // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, Issue. 30. – P. 10752–10758.
45. Li J. Nuclear localization of cyclin B1 mediates its biological activity and is regulated by phosphorylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1997. – Vol. 94, Issue. 2. – P. 502–507.
46. Li Y. Hypocretin/orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system // *Neuron.* – 2002. – Vol. 36, Issue. 6. – P. 1169–1181.
47. Lokuta A.J. Modulation of cardiac ryanodine receptors by sorcin // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, Issue. 40 – P. 25333–25338.
48. Lolli G. Johnson L.N. CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase: a key kinase in cell cycle control and a target for drugs? // *Cell Cycle.* – 2005. – Vol. 4, Issue. 4. – P. 572–577.
49. Mamady H., Storey K.B. Up-regulation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone GRP78 during hibernation in thirteenlined ground squirrels // *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 292, Issue. 1–2. – P. 89–98.
50. Morin P.Jr., Dubuc A., Storey K.B. Differential expression of microRNA species in organs of hibernating ground squirrels: A role in translational suppression during torpor // *Biochim. et Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1779, Issue. 10. – P. 628–633.
51. Nedergaard J., Cannon B. The «novel uncoupling» protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions // *Exp. Physiol.* – 2003. – Vol. 8, Issue. 1. – P. 65–84.
52. Ohe C.G. Ubiquitous and temperature-dependent neural plasticity in hibernators // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, Issue. 41. – P. 10590–10598.
53. Ohe C.G. Synaptic protein dynamics in hibernation // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, Issue. 1. – P. 84–92.
54. Ohtsubo M., Roberts J. M. Cyclin-dependent regulation of G1 in mammalian fibroblasts // *Science.* – 1993. – Vol. 259, Issue. 5103 – P. 1908–1912.
55. Osborne P. G. Determination of striatal extra cellular gamma-aminobutyric acid in non-hibernating and hibernating arctic ground squirrels using quantitative microdialysis // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 839, Issue. 1. – P. 1–6.
56. Pan P., Breukelen F. // Preference of IRES-mediated initiation of translation during hibernation in golden-mantled ground squirrels, *Spermophilus lateralis* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, Issue 2. – P. 370–377.
57. Parker R., Sheth U. P bodies and the control of mRNA translation and degradation // *Mol. Cell.* – 2007. – Vol. 25, Issue. 5. – P. 635–646.
58. Pecqueur C. Uncoupling protein-2 controls proliferation by promoting fatty acid oxidation and limiting glycolysis-derived pyruvate utilization // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22, Issue. 1. – P. 9–18.

59. Pillai R.S., Bhattacharyya S.N., Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? // *Trends Cell Biol.* – 2007. – Vol. 17, Issue.3. – P.118–126.
60. Popov V.I. Suspension of Mitotic Activity in Dentate Gyrus of the Hibernating Ground Squirrel // *Neural Plast.* – 2011. – Vol. 2011 – P. 1–7.
61. Revel F.D. The circadian clock stops ticking during deep hibernation in European hamster // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, Issue 34. – P. 13816–20.
62. Sallmen T. Increased brain histamine H3 receptor expression during hibernation in golden-mantled ground squirrels // *BMC Neurosci.* – 2003. – Vol. 4, Issue. 24.
63. Sauve D.M. Phosphorylation- induced rearrangement of the histone H3 NH2-terminal domain during mitotic chromosome condensation // *J. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 145 – P. 225–235.
64. Sheaff R.J. Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27Kip1 // *Genes Dev.* – 1997. – Vol. 11 – P. 1464–1478.
65. Stegmeier F., Visintin R., Amon A. Separase, polo kinase, the kinetochore protein Slk19, and Spo12 function in a network that controls Cdc14 localization during early anaphase // *Cell.* – 2002. – Vol. 108, Issue. 2. – P. 207–20.
66. Storey K.B. *Molecular Mechanisms of Metabolic Arrest*: Oxford: BIOSscientific. – 2001. – P. 199.
67. Storey K. B., Storey J.M. Putting life on 'pause'—molecular regulation of hypometabolism // *J. Exp. Bio.* – 2007. – Vol. 210, Issue. 10. – P. 1700–1714.
68. Strausfel U. Dephosphorylation and activation of a p34cdc2/cyclin B complex in vitro by human CDC25 protein // *Nature.* – 1991. – Vol. 351, Issue. 6323. – P. 242–245.
69. Suozzi A., Malatesta M., Zancanaro C. Subcellular distribution of key enzymes of lipid metabolism during the euthermia-hibernation arousal cycle // *J. Anat.* – 2009. – Vol. 214, Issue. 6. – P. 956–962.
70. Tamura Y. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1045, Issue.1–2. – P. 88–96.
71. Tamura Y. (2005) Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1045, Issue. 1–2. – P. 88–96.
72. Twente J.W., Twente J. *Autonomic regulation of hibernation by Citellus and Eptesicus.* // Academic Press. – New York, 1978. – P. 327–373.
73. Vodermaier H.C. APC/C and SCF: controlling each other and the cell cycle // *Cur. Biol.* – 2004. – Vol. 14. – P. R787–R796.
74. Wang L. Moderate hypothermia induces marked increase in levels and nuclear accumulation of SUMO2/3-conjugated proteins in neurons // *J Neurochem.* – 2012. – Vol. 123. – Issue 3. – P. 349–359.
75. Wang W. Rat focal cerebral ischemia induced astrocyte proliferation and delayed neuronal death are attenuated by cyclin-dependent kinase inhibition // *J. Clin.Neurosci.* – 2008. – Vol. 15, Issue. 3. – P. 278–285.
76. Yang Y., Herrup K. 2007. Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? // *Biochim.Biophys.Acta* – 2007. – Vol. 1772, Issue. 4. – P. 457–466.
77. Zhang K., Kaufman R.J. Unfolding the toxicity of cholesterol // *Nat. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 5, Issue 9. – P. 769–770.
78. Zosky G.R., Larcombe A.N. The parasympathetic nervous system and its influence on heart rate in torpid western pygmy possums, *Cercartetus concinnus* (Marsupialia: Burramyidae) // *Zoology.* – 2003. – Vol. 106, Issue.2. – P. 143–150.
3. Ivanickij G.R. Jeftekt vyrazhennogo snizhenija metabolizma u teplokrovnyh jendogennymi veshhestvami iz tkanej zimospjashhhij v sostojanii spjachki // *Dokl. ANSSSR.* 1982. T. 267, no. 4. pp. 978–980.
4. Ignat'ev D.A. Funkcional'noe sostojanie golovnogogo mozga zimospjashhhij i nezimospjashhhij pri razlichnyh temperaturah zhivotnyh // *Uspehi fiziologicheskijh nauk.* 2012. T. 43, no. 1. pp. 48–74.
5. Kadulaeva E.V. Sezonnje izmenenija jekspres-sii N2B i N2BA izoform tajtina v miokarde zimnespjashhhij suslikov *Spermophilus undulatus* // *Vestnik biotekhnologii i fiziko-himicheskij biologii im. Ju.A. Ovchinnikova.* 2010. T. 6, no. 4. pp. 5–17.
6. Kalabuhov N.I. Spjachka mlekopitajushhhijh: ucheb. dlja biol. M.: Nauka, 1985. 259 p.
7. Komelina N.P., Amerhanov Z.G. Razobshhajushhie belki UCP2 i UCP3 mitohondrij pečeni i myshc suslika *Spermophilus undulatus* v otlichie ot UCP1 burogo zhira ne sposobny k nespecificeskomu transportu piru-vata // *Biologicheskije membrany.* 2013. T. 30, no. 5–6. pp. 412–421.
8. Medvedev L.N., Elsukova E.I. Buraja zhirovaja tkan'. Molekuljarno-kletochnje osnovy reguliruemogo ter-mogeneza / Krasnojarsk: Izd-vo Amal'gama, 2002 519 p.
9. Mejlanov I.S. Teplovaja denaturacija acetilholinjesterazy sinapticheskijh membran mozga suslikov pri zimnej spjachke // *Mejlanov I.S.* 2010. T. 27, no. 4. pp. 280–285.
10. Pastuhov Ju.F. Paradoksal'nyj son i temperatura mozga: vzaimootnoshenija v sezonah jeuter-mii («normotermii») i gipometabolizma u gibernirujushhhij bol'shijh suslikov *Citellus major* // *Zhurn. jevoljuci-onnoj biohimii i fiziologii.* 1999. T. 35, no. 3. pp. 237–243.
11. Suhova G.S. Kardiotropnaja gipometabolicheskaja i gipotermicheskaja aktivnost' peptidnyh frakcij iz tkanej zimospjashhhij holodoadaptiro-vannyh zhivotnyh // *Zhurn. jevol. biohim. i fi-ziol.* 1990. T. 26. pp. 623–629.
12. Hochachka P., Somero Dzh. *Biohimicheskaja adaptacija*: ucheb. dlja biol. M.: Mir, 1988. 568 p.
13. Jemirbekov Je.Z. Vlijanie cerebramina i umerennoj gipotermii na svobodnoradikal'nye processy v mozge krysa pri okkljuzii sonnyh arterij // *Fundamental'nye issledovanija.* 2013. T. 10, no. 4. pp. 797–801.
14. Alexandrow M.G., Hamlin J.L. Chromatin de condensation in S phase involves recruitment of Cdk2 by Cdc45 and histone H1 phosphorylation // *J. Cell Biol.* 2005. Vol. 168. pp. 875–886.
15. Alekseev A.E. Comparative analysis of the kinetic characteristics of L-type calcium channels in cardiac cells of hibernators // *Biophys. J.* 1996. Vol. 70, Issue. 2. pp. 786–797.
16. Amorese D., Swan H., Bamberg J. Extracts from the brains of hibernating and alert ground squirrels: Effects on cells in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982. Vol. 79. pp. 6375–6379.
17. Anderson P., Kedersha N. RNA granules: post-transcriptional and epigenetic modulators of gene expression // *Nature.* 2009. Vol. 10, Issue. 6. pp. 430–436.
18. Anderson P., Kedersha N. Stressful initiations // *J. Cell. Sci.* 2002. Vol. 115, Issue.16 pp. 3227–3234.
19. Andrews M.T. Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 296, Is-sue. 2. pp. 383–393.
20. Andrews M.T. Adaptive mechanisms regulate preferred utilization of ketones in the heart and brain of a hibernating mammal during arousal from torpor // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 296, Is-sue.2. pp. 383–393.
21. Beckman A.L., Stanton T.L. Properties of the CNS during the state of hibernation // *The Neural Basis of Behavior* New York: Spectrum, 1982 pp. 19–45.
22. Bell S.P., Dutta A. DNA replication in eukaryotic cells // *Annu Rev. Biochem.* 2002. Vol.71 pp. 333–374.

References

1. Anufriev A.I. *Jekologija i biojenergetika zimnej spjachki melkih zimospjashhhij mlekopitajushhhij Severo-vostoka Sibiri: dis... d-ra biol. nauk. Jakutsk, 2005. 369 p.*
2. Golanov. E.V. *Sovremennoe sostojanie problemy jendogennyh morfopodobnyh veshhestv // Medicina i zdravoochranenie—M.: VNIIMI, 1986 76 p.*

23. Bruce D.S. Hibernation- induction trigger. II. In vitro effects of prairie dog plasma albumin on mouse vas deferens contractility // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. Vol. 58, Issue. 3. pp. 627–630.
24. Chapman R., Sidrauskis C., Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus // *Annu. Rev. Cell and Dev. Biol.* 1998. Vol. 14. pp. 459–485.
25. Cui Y. The modulatory effects of mu and kappa opioid agonists on 5-HT release from hippocampal and hypo-thalamic slices of euthermic and hibernating ground squirrels // *Life Sci.* 1993. Vol. 53, Issue. 26. pp. 1957–1965.
26. Dave K.R. Neuroprotection: lessons from hibernators // *Comp. Biochem. Physiol. BBiochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 162, Issue 1–3. pp. 1–9.
27. Dent E.W. Reorganization and movement of microtubules in axonal growth cones and developing interstitial branches // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19, Issue. 20. pp. 8894–8908.
28. Diffley J.F. Regulation of early events in chromosome replication // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14, Issue. 18 pp. R778–86.
29. Epperson L.E. Seasonal Protein Changes Support Rapid Energy Production in Hibernator Brainstem // *J. Comp. Physiol. B.* 2010. Vol. 180, Issue 4. pp. 599–617.
30. Farrell E.F. Sorcin Inhibits calcium release and modulates excitation-contraction coupling in the heart // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, Issue. 36. pp. 34660–34666.
31. Frerichs K.U. (1994) Local cerebral blood flow during hibernation, a model of natural tolerance to «cerebral ischemia» // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994. Vol. 14, Issue. 2. pp. 193–205.
32. Frerichs K. U. Suppression of protein synthesis in brain during hibernation involves inhibition of protein initiation and elongation // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1998. Vol. 95, Issue. 24. pp. 14511–14516.
33. Gettins P.G.W. Serpin structure, mechanism and function // *Chem. Rev.* 2002. Vol. 102, Issue. 12. pp. 4751–4803.
34. Girard A.R. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins // *Nature* 2006. Vol. 442, Issue. 7099. pp. 199–202.
35. Gu J., Firestein B.L., Zheng J.Q. Microtubules in dendritic spine development // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28, Issue. 46. pp. 12120–12124.
36. Harris M.B., Milsom W.K. (1995) Parasympathetic influence on heart rate in euthermic and hibernating ground squirrels // *J. Exp. Biol.* 1995. Vol. 198, Issue. 4. pp. 931–937.
37. Heller H.C., Musacchia X.J., Wang L.C.H. N.Y. Living in the Cold. Physiological and Biochemical Adaptation: Elsevier, 1985. pp. 61–71.
38. Hindle A.G., Martin S.L. Cytoskeletal Regulation Dominates Temperature- Sensitive Proteomic Changes of Hibernation in Forebrain of 13-Lined Ground Squirrels // *PLoS ONE* 2013. Vol. 8(8): e71627.
39. Houwing, S.A. Role for Piwi and piRNAs in Germ Cell Maintenance and Transposon Silencing in Zebrafish // *Cell* 2007. –Vol. 129, Issue 1. pp. 69–82.
40. Hsu J.Y. E2F-dependent accumulation of hEmi1 regulates S phase entry by inhibiting APC(Cdh1) // *Nat. Cell Biol.* 2002. Vol. 4, Issue. 5. pp. 358–66.
41. Ilves I. Activation of the MCM2 7 helicase by association with Cdc45 and GINS proteins // *Mol. Cell.* 2010. Vol. 37 pp. 247–258.
42. Jaworski J. Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity // *Neuron.* 2009. Vol. 61, Issue. 1. pp. 85–100.
43. Jennifer N., Bourne., Kristen M. Harris // *Balancing Structure and Function at Hippocampal Dendritic Spines* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 31. pp. 47–67.
44. Jinka T.R., Tøien Ø., Drew K.L. Season primes the brain in an arctic hibernator to facilitate entrance into torpor mediated by adenosine A(1) receptors // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31, Issue. 30. pp. 10752–10758.
45. Li J. Nuclear localization of cyclin B1 mediates its biological activity and is regulated by phosphorylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1997. Vol. 94, Issue. 2. pp. 502–507.
46. Li Y. Hypocretin/orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system // *Neuron.* 2002. Vol. 36, Issue. 6. pp. 1169–1181.
47. Lokuta A.J. Modulation of cardiac ryanodine receptors by sorcin // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272, Issue. 40 pp. 25333–25338.
48. Lolli G., Johnson L.N. CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase: a key kinase in cell cycle control and a target for drugs? // *Cell Cycle.* 2005. Vol. 4, Issue. 4. pp. 572–577.
49. Mamady H., Storey K.B. Up-regulation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone GRP78 during hibernation in thirteenlined ground squirrels // *Mol. Cell. Biochem.* 2006. Vol. 292, Issue. 1–2. pp. 89–98.
50. Morin P.Jr., Dubuc A., Storey K.B. Differential expression of microRNA species in organs of hibernating ground squirrels: A role in translational suppression during torpor // *Biochim. et Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1779, Is-sue. 10. pp. 628–633.
51. Nedergaard J., Cannon B. The «novel uncoupling» protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions // *Exp. Physiol.* 2003. Vol. 8, Issue. 1. pp. 65–84.
52. Ohe C.G. Ubiquitous and temperature-dependent neural plasticity in hibernators // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26, Issue. 41. pp. 10590–10598.
53. Ohe C.G. Synaptic protein dynamics in hibernation // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27, Issue. 1. P. 84–92.
54. Ohtsubo M., Roberts J. M. Cyclin-dependent regulation of G1 in mammalian fibroblasts // *Science.* 1993. Vol. 259, Issue. 5103 pp. 1908–1912.
55. Osborne P. G. Determination of striatal extra cellular gamma-aminobutyric acid in non-hibernating and hibernating arctic ground squirrels using quantitative microdialysis // *Brain Res.* 1999. Vol. 839, Issue. 1. pp. 1–6.
56. Pan R., Breukelen F. // Preference of IRES-mediated initiation of translation during hibernation in golden-mantled ground squirrels, *Spermophilus lateralis* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 301. Issue 2. pp. 370–377.
57. Parker R., Sheth U. P bodies and the control of mRNA translation and degradation // *Mol. Cell.* 2007. Vol. 25, Issue. 5. pp. 635–646.
58. Pecqueur C. Uncoupling protein-2 controls proliferation by promoting fatty acid oxidation and limiting glycolysis-derived pyruvate utilization // *FASEBJ.* 2008. Vol. 22, Issue. 1. pp. 9–18.
59. Pillai R.S., Bhattacharyya S.N., Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? // *Trends Cell Biol.* 2007. Vol. 17, Issue. 3. pp. 118–126.
60. Popov V.I. Suspension of Mitotic Activity in Dentate Gyrus of the Hibernating Ground Squirrel // *Neural Plast.* 2011. Vol. 2011 pp. 1–7.
61. Revel F.D. The circadian clock stops ticking during deep hibernation in European hamster // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, Issue 34. pp. 13816–20.
62. Sallmen T. Increased brain histamine H3 receptor expression during hibernation in golden-mantled ground squirrels // *BMC Neurosci.* 2003. Vol. 4, Issue. 24.
63. Sauve D.M. Phosphorylation- induced rearrangement of the histone H3 NH2-terminal domain during mitotic chromosome condensation // *J. Cell Biol.* 1999. Vol. 145 pp. 225–235.
64. Sheaff R.J. Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27Kip1 // *Genes Dev.* 1997. Vol. 11 pp. 1464–1478.
65. Stegmeier F., Visintin R., Amon A. Separate, polo kinase, the kinetochore protein Slk19, and Spo12 function in a network that controls Cdc14 localization during early anaphase // *Cell.* 2002. Vol. 108, Issue. 2. pp. 207–20.
66. Storey K.B. *Molecular Mechanisms of Metabolic Arrest*: Oxford: BIOS Scientific. 2001. pp. 199.

67. Storey K.B., Storey J.M. Putting life on 'pause'—molecular regulation of hypometabolism // *J. Exp. Bio.* 2007. Vol. 210, Issue. 10. pp. 1700–1714.
68. Strausfel U. Dephosphorylation and activation of a p34cdc2/cyclin B complex in vitro by human CDC25 pro-tein // *Nature*. 1991. Vol. 351, Issue. 6323. pp. 242–245.
69. Suozzi A., Malatesta M., Zancanaro C. Subcellular distribution of key enzymes of lipid metabolism during the euthermia-hibernation arousal cycle // *J. Anat.* 2009. Vol. 214, Issue. 6. pp. 956–962.
70. Tamura Y. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters // *Brain Res.* 2005. Vol. 1045, Issue. 1–2. pp. 88–96.
71. Tamura Y. (2005) Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters // *Brain Res.* 2005. Vol. 1045, Issue. 1–2. pp. 88–96.
72. Twente J.W., Twente J. Autonomic regulation of hibernation by *Citellus* and *Eptesicus*. // Academic Press. New York, 1978. pp. 327–373.
73. Vodermaier H.C. APC/C and SCF: controlling each other and the cell cycle // *Cur. Biol.* 2004. Vol. 14. pp. R787–R796.
74. Wang L. Moderate hypothermia induces marked increase in levels and nuclear accumulation of SUMO2/3-conjugated proteins in neurons // *J Neurochem.* 2012. Vol. 123, Issue 3. pp. 349–359.
75. Wang W. Rat focal cerebral ischemia induced astrocyte proliferation and delayed neuronal death are attenuated by cyclin-dependent kinase inhibition // *J. Clin.Neurosci.* 2008. Vol. 15, Issue. 3. pp. 278–285.
76. Yang Y., Herrup K. 2007. Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? // *Biochim.Biophys.Acta* 2007. Vol. 1772, Issue. 4. pp. 457–466.
77. Zhang K., Kaufman R.J. Unfolding the toxicity of cholesterol // *Nat. Cell Biol.* 2003. Vol. 5, Issue 9. P. 769–770.
78. Zosky G.R., Larcombe A.N. The parasympathetic nervous system and its influence on heart rate in torpid west-ern pygmy possums, *Cercartetus concinnus* (Marsupialia: Burramyidae) // *Zoology.* 2003. Vol. 106, Issue.2. pp. 143–150.

Рецензенты:

Исмаилов Э.Ш., д.б.н., профессор кафедры «Химия», ГОУ ВПО «Дагестанский государственный технический университет», г. Махачкала;

Лагарькова М.А., д.б.н., заведующая лабораторией генетики развития, ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 21.10.2014.