

ИНФОРМАЦИЯ И ВРЕМЯ В БИОСИСТЕМАХ

М. П. Чернышева

Введение

Одной из важнейших особенностей живых организмов, на наш взгляд, является способность к взаимосвязанному генезу информации и эндогенного времени, а также их саморегуляции. Исходя из парадигмы информационно-энергетической природы времени [1], было сформулировано представление об усилении биосистемами воздействий потока энергии субстанционального времени, которые могут быть прямыми (слабыми) или опосредованными и усиленными космическими телами (Солнце, Луна и т.д.) [2, 3]. Примером эффектов таких опосредованных влияний являются суточные (циркадианные), лунные, сезонные и другие ритмы активности живых организмов. Следовательно, биологическое время можно рассматривать как частный случай результатов воздействий субстанционального времени на различные субстраты/системы Земли. Генерируемые на разных уровнях временной структуры живых организмов процессы (временные, Т-процессы) в совокупности формируют эндогенное время (Тэнд). Это обуславливает наличие у субстанционального времени (в трактовке Н.А. Козырева [4] и Тэнд таких общих свойств как направленность и непрерывность. Кроме того, Тэнд присущи латентность, скорость, длительность, плотность и дискретность в силу различия параметров и уровней генеза формирующих его Т-процессов [5,6]. Перечисленные свойства Тэнд взаимосвязаны с информационной наполненностью временных процессов и обеспечением процессинга* информации энергией метаболизма в биосистеме.

**процессинг (processing – англ.) – термин, принятый для обозначения комплекса процессов по кодированию, передаче, обработке, фиксации в памяти и/или декодирования информационного сигнала.*

Предваряя более конкретный анализ этих положений, рассмотрим основные определения понятия информация в приложении к биосистемам.

1. Информация и биосистемы

Известны два основных определения информации: как сообщение/сигнал о чем-то и информация как негэнтропия [7]. Другие определения условно можно считать по смыслу близкими первому или второму из них, дополняющими характеристику свойств/функций информации. Многочисленные данные из различных областей биологии свидетельствуют о справедливости для биосистем обоих определений, а также об одновременном генезе информации и Тэнд на разных структурных уровнях организма. Рассмотрим эти положения более конкретно.

1.1. Информация как сигнал/сообщение

Известно, что рецепторы живых организмов как специфические сенсорные структуры воспринимают и усиливают экзо- или эндогенные воздействия определенной энергетической природы, а также передают сигнал о них далее, в нервные центры. Так, зрительные рецепторы активируются световой энергией, тогда как обонятельные, вкусовые и хеморецепторы сосудов и внутренних органов – энергией химических взаимодействий с одорантами, нутриентами или продуктами обмена веществ. Разнообразные рецепторы опорно-двигательной системы, рецепторы прикосновения и давления кожи, барорецепторы сосудов, а также слуховые и гравитационные рецепторы воспринимают воздействия факторов, сопряженных с механической энергией. В рецепторных нервных окончаниях воздействие определенной энергетической природы приводит к возникновению рецепторного и, затем, дендритического потенциала, что отражает генез информации о воздействии. Ее кодом являются кальциевые спайки, распространяющиеся по внутренним структурам дендрита [8, и др.] к телу и, затем, к аксону сенсорного нейрона. Возникающие под его влиянием в начальном сегменте аксона потенциалы действия (спайки или импульсы) обеспечивают усиление, кодирование и передачу информации другим клеткам. Потенциал действия возникает как электрический сигнал в результате трансмембранного движения ионов натрия и/или кальция, а также калия и хлора через соответствующие ионные каналы. Для передачи информационного сигнала следующему нейрону или иной клетке-эффектору путем выделения определенного химического медиатора важно, чтобы последовательность потенциалов действия включала более двух спайков, следующих с определенной частотой. Экспериментально доказано, что при разной частоте импульсов аксон может выделять разные комплексы медиаторов и ко-медиаторов. Это свидетельствует о электро-хемо-частотной (-временной) природе первичного кода информации о воздействии. Таким образом, воздействия разной энергетической природы описываются универсальным электро-хемо-временным «языком». При этом генез информации взаимосвязан с возникновением не только временного компонента кода, но и совокупности Т-процессов, отраженных в генерации потенциалов, кодировании, усилении и передаче сигнала от мембранных структур к внутриклеточным, а также от клетки к клетке.

На уровне группы нейронов в нервных центрах и сетях обработка и передача информации о каком-либо воздействии отражается, прежде всего, во временной перестройке паттернов множественной импульсной активности, на уровне головного мозга – в изменениях преобладающих частотных диапазонов волн в ЭЭГ, сохраняя на каждом из уровней временную компоненту кода информации.

На уровне клетки (не только в нервной ткани) воздействия давления или химических веществ через соответствующие рецепторы мембраны изменяют мембранный потенциал и электромагнитное поле клетки, вызывают движение молекул и органелл. Параллельно запускается каскад внутриклеточных химических реакций, специфика и временные параметры которых также кодируют информацию о воздействии и определяют особенности ответной реакции структур клетки. Например, частота и длительность ритмов выделения ионов кальция из внутриклеточных депо может кодировать тип воздействующего на рецепторы мембраны клетки медиатора или гормона (например, пептида, моноамина, etc.) и его концентрацию [9].

Известно, что разные вещества (лиганды) как информационные сигналы могут связываться с рецепторами мембраны и/или ядра, соответственно оказывая быстрые внегеномные эффекты или же более медленные, запускаемые на уровне генома, отражая двухуровневое воздействие лиганда на клетку. Стероидные гормоны надпочечников и половых желез могут осуществлять воздействия на обоих уровнях. Например, гормон эстрадиол через рецептор мембраны оказывает быстрые внегеномные эффекты, а через ядерный рецептор – отставленное, длительное воздействие на геном [10 -13]. В сумме это пролонгирует его действие, т.е. увеличивает длительность Т-процесса, генерируемого эстрадиолом. При этом также увеличивается численность Т-процессов, от метаболизма до поведения, вовлеченных в генерацию эндогенного времени на разных уровнях временной структуры организма.

Следовательно, информация как сигнал/сообщение о воздействии возникает в клетке или более сложной рецепторной структуре-мишени, кодируется при участии времени и генерирует временные процессы, изменяя эндогенное время организма.

1.2. Информация как негэнтропия

В соответствии с принципом доминанты А.А. Ухтомского[14] в центральной нервной системе процессинг доминирующей информации сопровождается полной или частичной селекцией субдоминантной посредством концентрации внимания, упорядочивания каналов обработки информации, а также изменения соотношения процессов активации и торможения. В итоге это приводит к упорядочиванию пула информации, вводимого в память, снижает уровень информационного шума («снимает неопределенность») и энергетические затраты на процессинг информации. Как следствие, уменьшается и доля энергии, диссипатирующей при этом в тепловую, частично (как энтальпия) используемой для поддержания активности ключевых ферментов метаболизма и температуры тела. Согласно принципу Ле Шателье, с ростом

интенсивности метаболизма (основного источника свободной энергии в организме) увеличивается уровень энтропии. Следовательно, снижение интенсивности метаболизма в ходе процессинга информации как сообщения/сигнала о воздействии на организм, орган или клетку приводит к заключению о необходимом при этом снижении уровня обобщенной энтропии/хаоса биосистемы. Это, в свою очередь, соответствует определению информации Л. Брюллиеном [7] как негэнтропии.

Современные представления о росте в филогенезе интенсивности метаболизма и разнообразия путей его регуляции вполне соответствуют идее Больцмана о росте уровня энтропии в биосистемах с ходом эволюции. Вместе с тем, способность к саморегуляции живых организмов (или к поддержанию гомеостаза) считается [15, 16] основным условием невозможности «тепловой смерти» для биосистем. Действительно, ряд «ноу-хау» [17-19] позволяет живым организмам регулировать уровень обобщенной энтропии в оптимальном диапазоне, поддерживая минимально возможную скорость роста энтропии [20]. Эти условия можно считать соответствующими состоянию гомеостаза или относительного постоянства внутренней среды организма [1]. Среди этих «изобретений» природы одна из первых ролей принадлежит росту числа и разнообразия сенсорных структур, воспринимающих различные воздействия как информацию о них, а также увеличению объема памяти, сопряженной с механизмами фиксации, хранения и воспроизведения (декодирования) информации.

Следовательно, генез информации в структурах организма об экзо- и эндогенных воздействиях, как и эволюция ее объема, взаимосвязан с обеими функциями информации – как сигнала/ сообщения и как негэнтропии.

2. Метаболизм как источник информации и времени

Поскольку обмен веществ и энергии или метаболизм представляет собой совокупность биохимических реакций и составляет, как указывалось выше, энергетическую основу процессинга информации, он регулирует параметры Тэнд. Кроме того, сами метаболические реакции представляют собой Т-процессы и, соответственно, обладают свойствами, характеризующими эндогенное время: направленностью, скоростью, дискретностью, плотностью, латентностью и длительностью. Кроме того, они являются источником эндогенной информации, характеризующей интенсивность метаболизма и используемой как сигналы +/- обратной связи в обмене веществ и энергии, а также в регуляции циркадианного механизма белков часовых генов. Роль таких информационных сигналов на уровне клетки выполняют: 1. промежуточные и конечные продукты метаболизма (метаболиты); 2. регулируемые макроэргами функционально значимые

молекулы и их комплексы (ферменты, транскрипционные факторы, ионные каналы мембраны клетки);

3. локальные значения рН и температуры как интегральные параметры, характеризующие интенсивность метаболизма. Рассмотрим это подробнее.

Показано [21-23], что метаболиты могут связываться с определенными ядерными рецепторами (метаболическими «сенсорами»), которые активируют или подавляют транскрипцию генов ключевых ферментов метаболизма. Наибольшее значение имеют ядерные метаболические сенсоры, участвующие в регуляции основных путей генеза энергии: процессов окисления, углеводного и липидного метаболизма [24-28, и др.]. При этом некоторые из ядерных сенсоров оказывают активирующее или тормозное воздействие на транскрипцию часовых генов [29-31], контролируемых околосуточные ритмы метаболизма, физиологических функций. Это обуславливает зависимость околосуточных ритмов активности не только от внешних источников энергии (света, субстанционального времени), но и от уровня метаболизма как источника эндогенной энергии и Тэнд.

Богатые фосфатными связями макроэргические вещества (аденозин трифосфат, циклические аденозин- или гуанин монофосфат и другие) характеризуют энергетическую компоненту метаболизма и могут активировать ионные каналы мембраны клетки, ферменты, сократительные белки или транскрипционные факторы. Например, активность осцилляторных ионных каналов, обеспечивающих генез ритмов как Т-процессов в сердце, сосудах, желудке, эпифизе, нервной системе и т.д., а также работа циркадианного механизма часовых генов зависят от концентрации в клетке циклического аденозин монофосфата [32, 2].

В ходе метаболизма (в частности, при синтезе макроэргов или отщеплении от них фосфатных остатков) изменяются показатели уровня окислительно-восстановительных процессов и влияют на функции молекул, клеток и тканей. Например, трансмембранный градиент рН* определяет активность рН-чувствительных ионных каналов [33]и

** показатель кислотно-щелочного равновесия в жидкостных средах $pH = -\log a$, где a - подвижность протона, значения $pH < 7$ соответствуют закислению, а > 7 – защелачиванию.*

ряда других функциональных белков мембраны. Активность определенных внутриклеточных ферментов зависит от окисленного или восстановленного состояния никотин амид дифосфата, важного для работы механизма циркадианного ритма часовых генов [34-36]. Кроме того, описаны гем-чувствительные ядерные рецепторы, которые реагируют на изменение уровня окислительных процессов в тканях и, в зависимости от

его значений, как транскрипционные факторы регулируют циркадианный механизм часовых генов [27, 28]. В ходе метаболизма процессы превращения веществ идут с разрушением или образованием химических связей, что приводит к частичной диссипации энергии химических связей в тепловую. Очевидно, что локальное или системное изменение температуры, как и рН, является интегральным показателем интенсивности метаболизма. Сенсорами температуры являются термочувствительные ионные каналы клеточной мембраны [37], в том числе мембраны нейронов-термодетекторов, реагирующих на изменение температуры головного мозга [38], а также терморцепторы кожи и сосудов. Кодирование информации о тепловом воздействии осуществляется чувствительными нейронами с участием временного компонента как описано в разделе 1.1. Скорость и длительность затухания метаболических процессов, сопряженных с процессингом информации, влияют на его временные параметры.

Следовательно, метаболические процессы генерируют важную для поддержания жизнедеятельности организма информацию. Вместе с тем, будучи Т-процессами, они являются составной частью Тэнд, что подтверждает одновременность генеза информации и времени на уровне, в данном случае, метаболизма. При этом метаболические Т-процессы как основной источник энергии для процессинга информации могут ограничивать объем воспринимаемой и/или декодируемой информации. Увеличить его до определенных пределов позволяет свертка/уплотнение информации в сенсорные или эффекторные стереотипы, сопряженные с увеличением плотности времени процессинга [2]

Возникает вопрос: может ли время быть фактором генеза информации, как это свойственно воздействиям механической, химической или световой природы?

3. Время как фактор генеза информации, определяющей реакцию биосистемы

Для простоты ограничимся рассмотрением конкретных примеров воздействий изменения параметров генерируемых организмом Т-процессов, т.е. Тэнд, на реакции биосистем.

Одним из первых было отмечено влияние изменения частоты потенциалов действия на состав нейромедиаторов, выделяющихся из окончания аксона в синапс. При вариабельной частоте спайков в нейронных сетях имеет информационно важное значение межимпульсный интервал, о чем свидетельствует множество экспериментальных работ. В нейрогормональной системе от частоты секреции гонадолиберина (нейропептида гипоталамуса) зависит выделение разных гонадотропинов гипофиза: при медленной (1/сек) секретируется фоллитропин, при большей – лютеинизирующий гормон [39].

Показано, что частотное или постоянное (безимпульсное) выделение полового стероидного гормона эстрадиола вызывает разные реакции клетки-мишени [13]. Подобное различие эффектов гормона или нейромедиатора на уровне клетки определяется рядом факторов. Прежде всего, это скорость связывания лиганда с рецептором, передачи сигнала в клетку и диссоциации комплекса, т.е. освобождения рецептора для последующего связывания с лигандом. Это взаимосвязано с возможным диапазоном частот воздействия. Необходимость длительного безимпульсного воздействия лиганда может быть обусловлена его низкой концентрацией и необходимостью накопления у поверхности клетки и/или небольшим числом рецепторов в мембране (либо они имеют низкое сродство к лиганду).

Заметим, что по определению рецептор воспринимает сигнал/воздействие, усиливает его и передает на внутриклеточные системы вторичных посредников (так наз. системы сигналинга). Выбор последних определяется типом рецептора и может оказывать активирующее либо тормозное воздействие на транскрипцию генов и/или на метаболические процессы в цитозоле. Следовательно, системы сигналинга не только передают, но и усиливают информационно значимый сигнал о воздействии и определяют направленность реакции внутриклеточных структур.

Свойства самого рецептора также могут определять длительность эффекта. Так, при связывании гормона инсулина с рецептором каскад запускаемых внутриклеточных реакций в совокупности имеет меньшую длительность, чем в случае примембранных эффектов, описанных при взаимодействии инсулиноподобного фактора роста-1 с его рецептором.

Кроме того, имеет значение локализация рецептора. Например, действие эстрадиола через мембранные рецепторы вызывает быстрые реакции клетки на уровне мембраны и цитозоля (внегеномные эффекты/информационные сигналы). Длительные эффекты гормона обусловлены его воздействием на геном через ядерный рецептор, который, активируя транскрипцию определенных генов, генерирует иные Т-процессы и информационные сигналы [10].

Различение двух тактильных раздражений кожи, следующих друг за другом, реализуется нейронами головного мозга на базе различий длительностей латентных периодов двух ответов нейрона с учетом длительности спайка [40]. Следовательно, в данном случае различие двух темпоральных характеристик Т-процессов как компонентов Тэнд является фактором генеза информации о дискретности последовательных воздействий. Схожие результаты получены для ответов на два дискретных звуковых стимула [41].

Наиболее ярким примером, демонстрирующим справедливость тезиса об участии времени в генезе информации, являются белки часовых генов механизма циркадианных ритмов. С одной стороны, благодаря +/- взаимодействиям между ними генерируются окологенные ритмы сна и бодрствования, и других функций [42-44, и др.]. Благодаря светочувствительности ряда компонентов циркадианного механизма [45, и др.], это позволяет адаптировать функции организма к уровню освещенности, т.е. к свету как источнику экзогенной энергии [46, 47, и др.]. Запускаемые ими ритмы и иные Т-процессы существенно влияют на параметры Тэнд организма в целом. С другой стороны, показаны регуляторные функции белков часовых генов в отношении метаболизма и эндокринной системы [21, 23, и др.]. Это свидетельствует о том, что белки часовых генов не только обладают свойствами сенсора изменений экзо- и эндогенного времени [2], но также генерируют Тэнд и осуществляют генез информационных сигналов для метаболизма и физиологических систем.

С другой стороны, изменение информации играет роль сигнала новизны [48] и начала отсчета настоящего времени, длительность которого обусловлена степенью новизны и объемом информации [1], а также скоростью ее процессинга и записи в память, сопряженную с прошлым временем. Это, как и возможность одновременного генеза информации и Тэнд в сенсорных структурах и метаболических процессах организма, роль Тэнд в генезе информации подчеркивают взаимосвязь времени, информации и метаболизма в биосистемах.

Литература

1. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма.– СПб.:Наука, 2006.– 296 с.
2. Чернышева МП Клеточно-молекулярные осцилляторы и восприятие времени// Хронос и темпус. Сб. научн.трудов. Под ред. В.С. Чуракова (Серия «Библиотека времени», вып.6)- Новочеркасск: Изд-во «НОК», 2009- С.161-173.
3. <http://www.chronos.msu.ru/REPORTS/ chernysheva o vospriyatii vremeni.html> 2011.
4. Чернышева М.П. Об активных свойствах времени в живых системах//«Время и звезды: 100-летие Н.А. Козырева». Ред. Шихобалов Л. С. СПб. 2008.а. С. 545–555.

5. Чернышева М.П. Об особенностях временных процессов в живых организмах//В Сб. «Человек в пространстве концептуальных времен», Ред. В.С. Чупраков. Изд-во ЮГУЭРС, 2008б. с.94–101.
6. Козырев Н. А. О воздействии времени на вещество // Физические аспекты современной астрономии. Проблемы исследования Вселенной. Вып. 11. Л.: Наука, 1985. С. 82–91.
7. Бриллюэн Л. Научная неопределенность и информация.-М.:КомКнига, 2006.-272 с.
8. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity// *Physiol. Rev.* , 2008. V.88: 769-840.
9. Bhalla U.S., Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signalling pathways// *Science*, 1999, V. 283, p. 381-387.
10. Liu M.M., Albanese C., Anderson C.M., et al. . Opposing action of estrogen receptors alpha and beta on cyclin D1 gene expression. *J Biol Chem*. 2002, V. 277: 24353–24360.
11. Kang L, Zhang X, Xie Y, Tu Y, Wang D, Liu Z, Wang ZY. Involvement of estrogen receptor variant ER- α 36, not GPR30, in nongenomic estrogen signaling. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 709–721.
12. Qiu J, Bosch M.A., Tobias S.C., et al. A G-protein-coupled estrogen receptor is involved in hypothalamic control of energy homeostasis// *J Neurosci* 2006; 26: 5649–5655.
13. Heldring N., Pike A., Andersson S., et al. Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets// *Physiol. Rev.*, 2007. V. 87: 905-931.
14. Ухтомский А.А. Доминанта. М.: Наука. 1966
15. Шредингер Э. Что такое жизнь? М. 1972.
16. Пригожин И, Стенгерс И. Порядок из хаоса. М.: Эдиториал УРСС. 2000.
17. Оприлов В.А. Энтропия биосистем. // Соросовский образовательный журнал. 1998. №3, С. 61–68.
18. Chernysheva M.P. The functional asymmetries and energetic homeostasis of brain //In: Development of behavioral and brain asymmetries. N.-Y., Landes Biosciences.–2005.– P. 265-276.
19. Чернышева МП. О феномене жизни// В тр. Инт. Форума «Открытая дверь». СПб., 2007. -275-281.
20. Климонтович Ю.Л. Об информации и энтропии в неравновесных системах // Успехи физических наук. 1996. Т.166. N11, P. 1231–1237.

21. Desvergne B., Michalik L., Wahli W. Transcriptional Regulation of Metabolism// *Physiol. Rev.* 86: 465-514, 2006.
22. Grimaldi B., Sassone-Corsi P. Circadian rhythms: Metabolic clockwork//*Nature.*–2007. – V. 447.–P.386–387.
23. Teboul M., Guillaumond F., Gréchez-Cassiau A., Delaunay F. Minireview: The Nuclear Hormone Receptor Family Round the Clock// *Molecular Endocrinology*, 2008. vol. 22 no. 12: 2573.
24. Duez H., Staels B. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism// *Diab Vasc Dis Res.*–2008.–V.5, N2.–P.82–88.
25. Hummasti S., Tontonoz P. Adopting New Orphans into the Family of Metabolic Regulators//*Molecular Endocrinology.*– 2008.– V. 22, N.8.– P. 1743–1753.
26. Nader N., Chrousos G. P., Kino T. Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications //*The Exp.Biol.*–2009.– V.212, N.1.–P.56–63.
27. Burris T.P. Nuclear Hormone Receptors for Heme: REV-ERB{alpha} and REV-ERB{beta} Are Ligand-Regulated Components of the Mammalian Clock // *Mol. Endocrinol*, 2008. V. 22, 1509-1520.
28. Hashimoto S., Yamajuki D., Shibata Y., et al. Identification of functional clock-controlled elements involved in differential timing of Per1 and Per2 transcription//*Nucl. Acids Res.* (2010) 38 (22): 7964-7973.
29. VanDunk C., Hunter L.A., Gray P.A. Development, Maturation, and Necessity of Transcription Factors in the Mouse Suprachiasmatic Nucleus// *The J. Neurosci.*, 2011, 31(17): 6457-6467.
30. Azene E., Xue T., Li R. A molecular basis of the effect of potassium on heterologously expressed pacemaker (HCN) channels //*J. Physiology*, 2003, V. 597, 2:349-356.
31. Zong X., Stieber J., Ludwig A. et al. A single histidine residue determines the pH sensitivity of the pacemaker channel HCN2// *J. Biol. Chem.*–2001.– V. 276, N. 9.–P. 6313–6319.
32. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control//*Cell.* – 2008.– V.134, N.2.–P.329–340.
33. Ramsey K.M., Yoshino J., Brace C.S., et al. Circadian Clock Feedback Cycle Through NAMPT-Mediated NAD⁺ Biosynthesis//*Science.*– 2009.–V.324.–P. 651-654.

34. Houtkooper R.H. , Cantó C., Wanders R.J., Auwerx J. The Secret Life of NAD⁺: An Old Metabolite Controlling New Metabolic Signaling Pathways// *Endocrine Reviews*. 2010, 31 (2): 194-223.
 35. Yin L., Wu N., Curtin J.C., et al. Rev-erb{alpha}, a Heme Sensor That Coordinates Metabolic and Circadian Pathways // *Science*, 2007, v. 318, 1786-1789.
 36. Yang J., Kim R.D., Lucas A., et al. A Novel Heme-Regulatory Motif Mediates Heme-Dependent Degradation of the Circadian Factor Period 2.(2008) *Mol. Cell. Biol.* 28, 4697-4711.
 37. Xu H., Ramsey I.S., Kotecha S.A. TRPv3 is calcium-permeable temperature-sensitive cation channel // *Nature*. – 2002.– V. 417, N. 6891.– P. 1015.
 38. Wechselberger M., Wright C.L., Bishop G.A., Boulant J.A. Ionic channels and conductance-based models for hypothalamic neuronal thermosensitivity// *Am J. Physiol. Regul Integr Comp Physiol.*– 2006.–V. 291.– R518-R529.
 39. Constantin, S. Physiology of the Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) Neurone: Studies from Embryonic GnRH Neurones// *Journal of Neuroendocrinology*, 2011. V. 23: 542–553.
 40. Foffani K 3. G,1,2 M. L. Morales-Botello,1 and J. Aguilar. Spike Timing, Spike Count, and Temporal Information for the Discrimination of Tactile Stimuli in the Rat Ventrobasal Complex // *The Journal of Neuroscience*, May 6, 2009, 29(18):5964-5973.
 41. Huetz Ch., Philibert B., Edeline J.-M. A spike-timing code for discrimination conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs// *The J. Neurosci.*, 2009, 29 (2): 334-350.
 42. Dijk D.J., Archer S.N. PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis// *Sleep Med Rev*. 2010, V. 14(3):151-60
 43. Keaney J. F. , Weaver D. R. Vascular Rhythms and Adaptation: Do Your Arteries Know What Time It Is?// *Circulation* 2009–119, 1463-1466.
 44. Boden M.J., Kennaway D.J. Circadian rhythms and reproduction// *Reproduction*, 2006. V. 132, 379-392.
 45. Butcher G. Q., Lee B, Cheng Hai-Ying M., Obrietan K. Light Stimulates MSK1 Activation in the Suprachiasmatic Nucleus via a PACAP-ERK/MAP Kinase-Dependent Mechanism // *The J. Neurosci.*– 2005.–V.25, N22.–P.5305–5313.
 46. Арушанян Э. Б., Бейер. Э. В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. // *Хронобиология и хрономедицина*. – М.: Триада-Х, 2000.– С. 64–79.
-

47. Kalsbeek, I. F. Palm, S. E. La Fleur, et al. SCN Outputs and the Hypothalamic Balance of Life//J Biol Rhythms, 2006. V. 21, 458-469.
48. Радченко А. Н. Межуровневые отношения в нейронной памяти: внесинаптическая рецепция медиаторов, потенциация, спонтанная активность // Успехи физиол. наук. 2002. – Т. 33.– № 1.– С. 58–76.
-