

**Моделирование циркадных ритмов:**  
***Как устроены и работают наши  
биологические часы и что нарушает их ритм.***

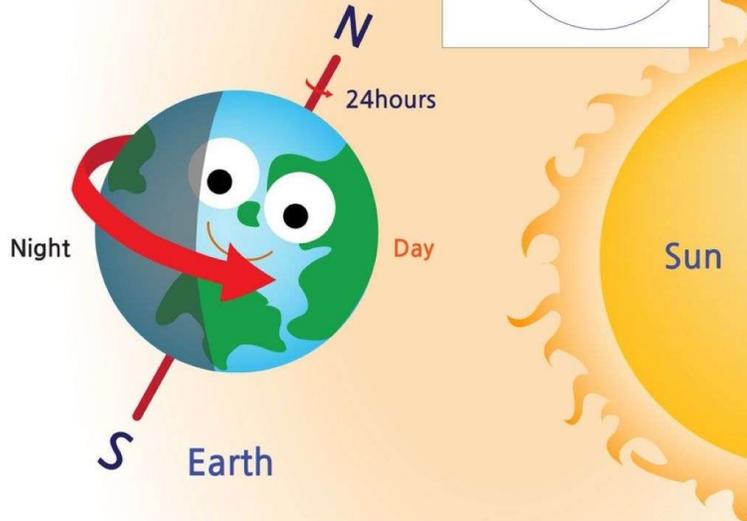
Александр Гольцев

*ФТИ им А. Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, Россия*  
*University of Aveiro, Aveiro, Portugal*

## Биологические часы

Вращение Земли ведет к периодическим сменам дня и ночи с периодом 24 часа, что в свою очередь вызывает периодические изменения в поведении и физиологии организмов (циркадные ритмы)—у бактерий, растений, грибов, насекомых и млекопитающих. **Эти циркадные ритмы поддерживаются “биологическими часами” организмов.**

### ■ The Earth's Rotation



Предполагается, что организмы, чей ритм наиболее близок к 24 часа имеют больше шансов выжить чем их конкуренты с другим ритмом.

Предполагается, что организмы, чей ритм наиболее близок к 24 часа имеют больше шансов выжить чем их конкуренты с другим ритмом.

### **Биологические часы животных обеспечивают:**

-- синхронизацию всех физиологических процессов в клетках организма с периодической сменой дня и ночи (этот процесс называется **увлечением**)

Предполагается, что организмы, чей ритм наиболее близок к 24 часа имеют больше шансов выжить чем их конкуренты с другим ритмом.

### **Биологические часы животных обеспечивают:**

- синхронизацию всех физиологических процессов в клетках организма с периодической сменой дня и ночи (этот процесс называется **увлечением**)
- **синхронизацию** этих процессов даже в отсутствии внешнего поля

Биологические ритмы у организмов присутствуют даже в условиях полной темноты. Их период может быть больше или меньше 24 часов: 24.5 часов у крыс, примерно 24.6 часов у человека.

Биологические ритмы у организмов присутствуют даже в условиях полной темноты. Их период может быть больше или меньше 24 часов: 24.5 часов у крыс, примерно 24.6 часов у человека.

В лабораторных условиях периоды освещенности и темноты можно менять в широком интервале и формировать биологический ритм с заданным периодом (21--28 часа).

Биологические ритмы у организмов присутствуют даже в условиях полной темноты. Их период может быть больше или меньше 24 часов: 24.5 часов у крыс, примерно 24.6 часов у человека.

В лабораторных условиях периоды освещенности и темноты можно менять в широком интервале и формировать биологический ритм с заданным периодом (21--28 часа).

Каждая клетка организма, в частности нейрон, может иметь свои собственные **молекулярные часы**. Период часов изолированного нейрона варьируется в широком интервале: 22 – 28 часов.

Биологические ритмы у организмов присутствуют даже в условиях полной темноты. Их период может быть больше или меньше 24 часов: 24.5 часов у крыс, примерно 24.6 часов у человека.

В лабораторных условиях периоды освещенности и темноты можно менять в широком интервале и формировать биологический ритм с заданным периодом (21--28 часа).

Каждая клетка организма, в частности нейрон, может иметь свои собственные **молекулярные часы**. Период часов изолированного нейрона варьируется в широком интервале: 22 – 28 часов.

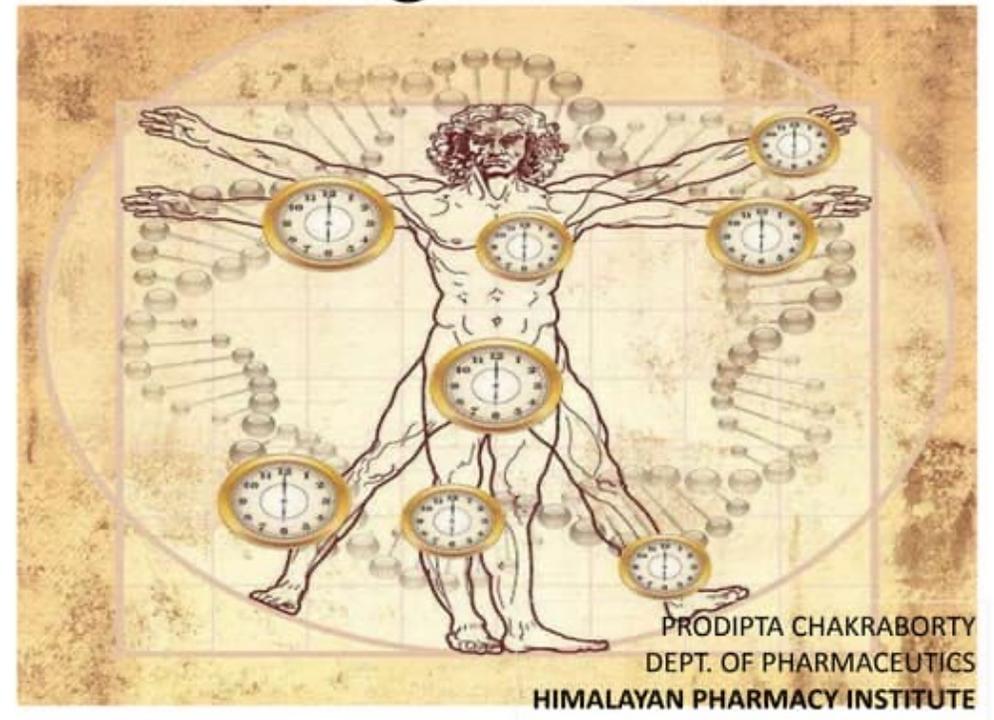
**Межклеточное взаимодействие является основой биологических часов всего организма.**

На клеточном уровне самоподдерживающиеся циркадные ритмы это **результат замкнутого цикла экспрессии особых (часовых) генов и производства белков.**

На клеточном уровне самоподдерживающиеся циркадные ритмы это **результат замкнутого цикла экспрессии особых (часовых) генов и производства белков.**

**Биологические часы записаны в нашей ДНК. Они часть генетического наследства полученного от наших далеких предков - первых живых организмов на Земле.**

## Biological Clock



В 2017 году Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг были удостоены [Нобелевской премии](#) за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадный ритм клеток.

## **Структура биологических часов млекопитающих.**

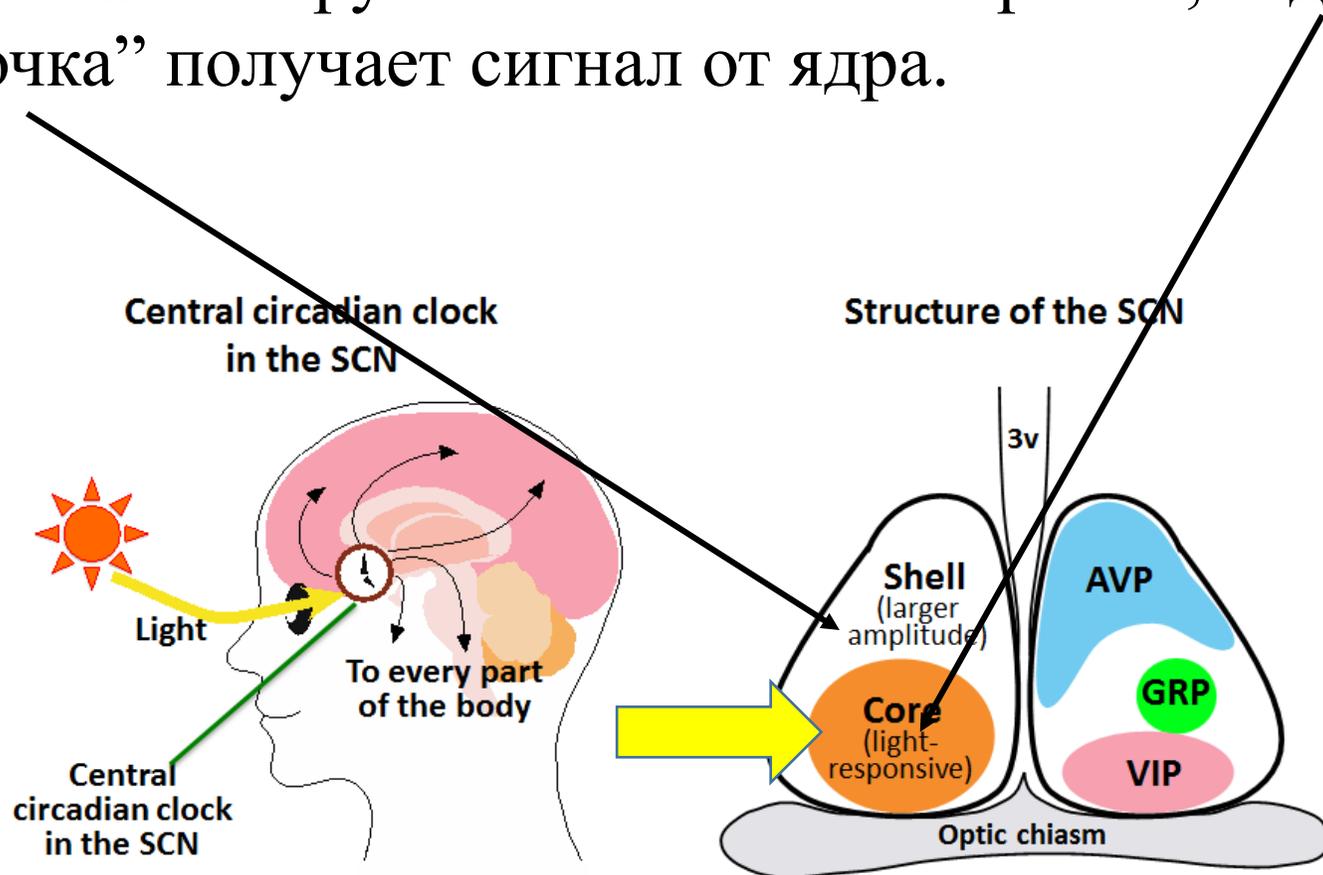
У млекопитающих, циркадные ритмы формируются группой нейронов в области известной как **супрахиазматическое ядро** в гипоталамусе мозга.

## **Структура биологических часов млекопитающих.**

У млекопитающих, циркадные ритмы формируются группой нейронов в области известной как **супракиазматическое ядро** в гипоталамусе мозга.

**Взаимодействие** между нейронами посредством нейротрансмиттеров обеспечивает **синхронизацию** молекулярных часов нейронов и формирование общего циркадного ритма активности.

Электрический сигнал генерируется светом в сетчатке глаза и направляется в особый отдел мозга - **супракизматическое ядро (the suprachiasmatic nucleus (SCN))**. Оно состоит из 20 000 нейронов (10 000 + 10 000). Свет активирует только часть нейронов, “ядро” SCN. Вторая часть “оболочка” получает сигнал от ядра.



**Сигнал из “оболочки” направляется на  
синхронизацию периферийных органов**

**Сигнал из “оболочки” направляется на  
синхронизацию периферийных органов**

--Температура тела

# Сигнал из “оболочки” направляется на синхронизацию периферийных органов

--Температура тела

--Циклы отдыха и активности

## **Сигнал из “оболочки” направляется на синхронизацию периферийных органов**

- Температура тела
- Циклы отдыха и активности
- Циклы кормления

## **Сигнал из “оболочки” направляется на синхронизацию периферийных органов**

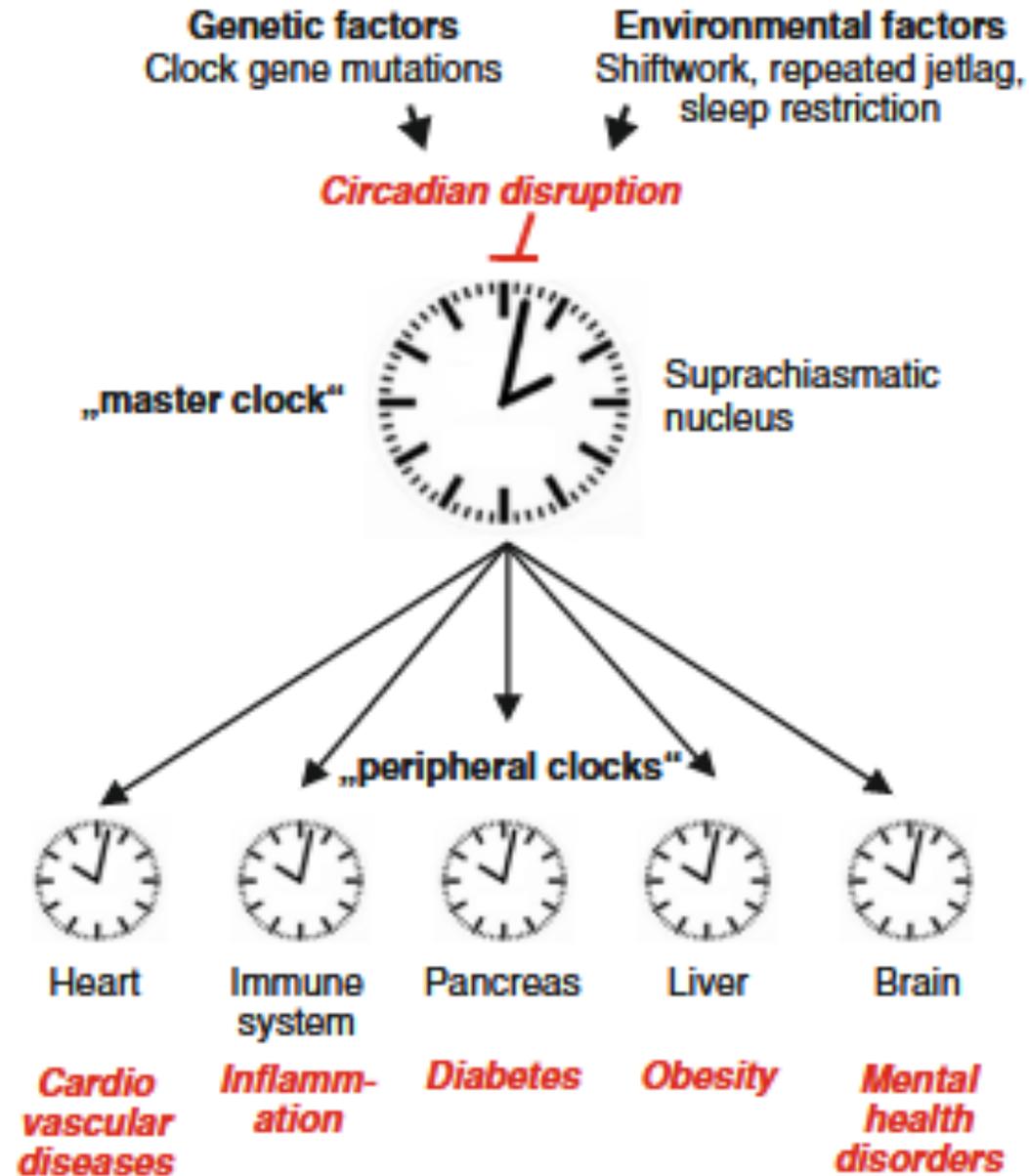
- Температура тела
- Циклы отдыха и активности
- Циклы кормления
- Обмен веществ (метаболизм)

## **Сигнал из “оболочки” направляется на синхронизацию периферийных органов**

- Температура тела
- Циклы отдыха и активности
- Циклы кормления
- Обмен веществ (метаболизм)
- Симпатическая нервная система  
(контролирует работу организма  
в стрессовой ситуации)

# Сигнал из “оболочки” направляется на синхронизацию периферийных органов

- Температура тела
- Циклы отдыха и активности
- Циклы кормления
- Обмен веществ (метаболизм)
- Симпатическая нервная система (контролирует работу организма в стрессовой ситуации)
- Гормональные сигналы

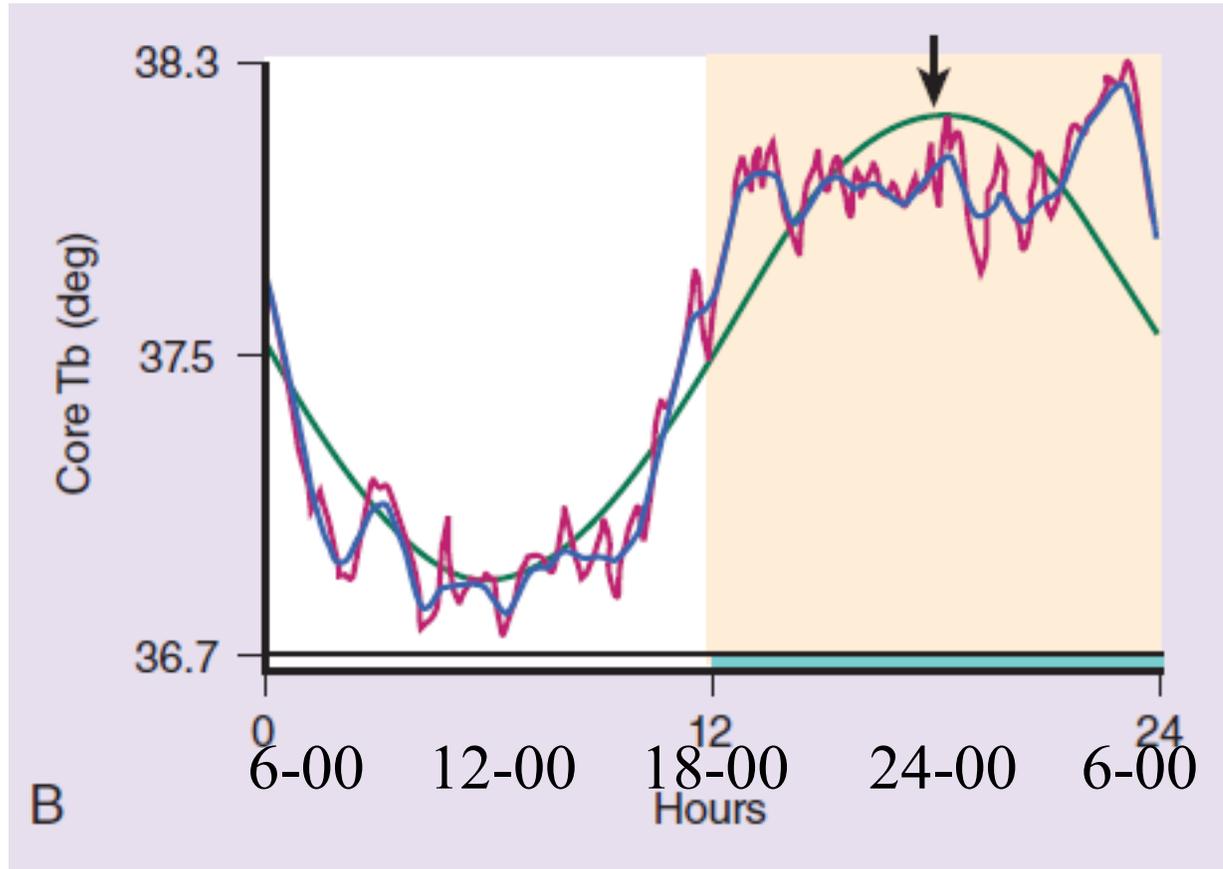


Размер половинки SCN меньше макового зернышка :  
947  $\mu\text{m}$  (длина) x 424  $\mu\text{m}$  (ширина) x 390  $\mu\text{m}$  (высота).

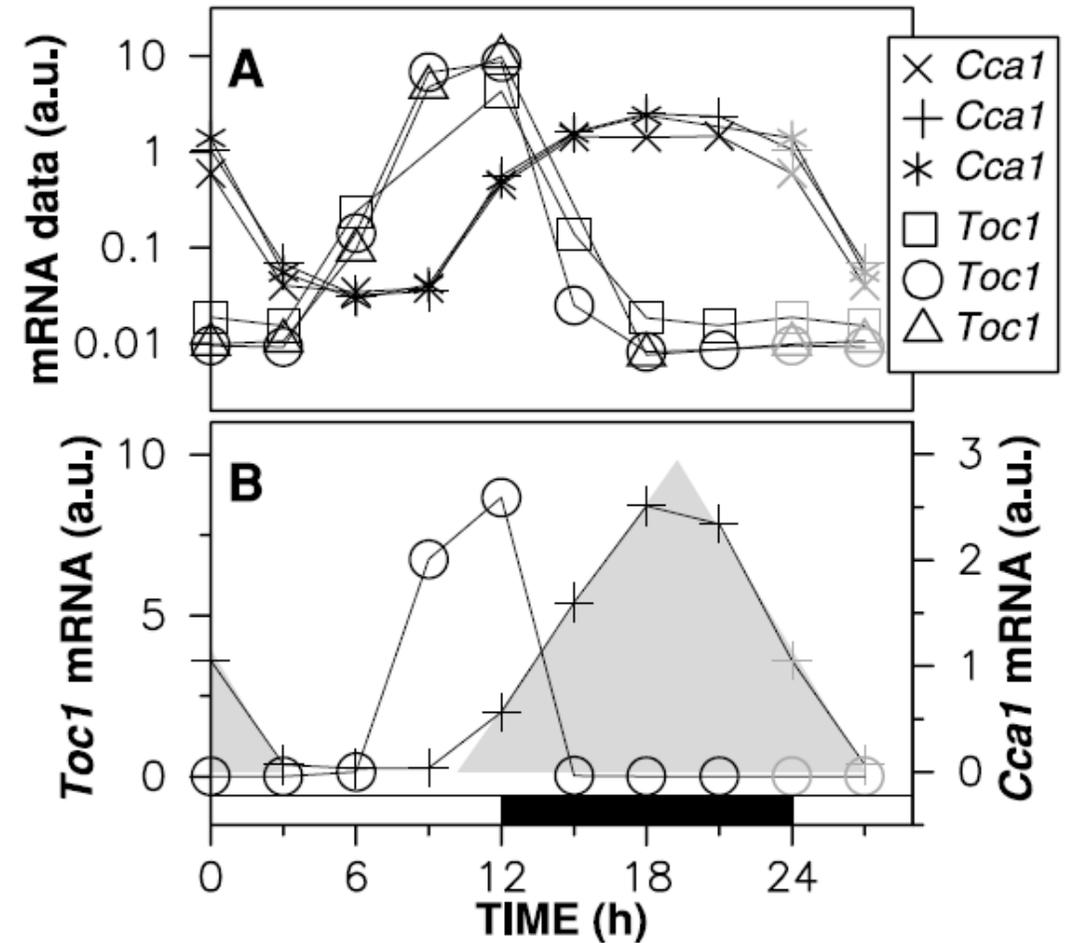
Число нейронов мозга около 100 миллиардов нейронов. Следовательно, супрахиазматическое ядро составляет лишь  $10^{-5}$  % от общего числа нейронов.

**И такая маленькая область мозга дирижирует и синхронизирует все органы нашего организма включая мозг!**

# Температура тела крысы (Mistlberger et al , 2011)



# Экспрессия генов микроводоросли (Thommen et al PLOS 2010)



**Нарушение работы биологических часов ведет к серьезным клиническим последствиям.**

## **Нарушение работы биологических часов ведет к серьезным клиническим последствиям.**

-- фрагментация сна, бессонница, ранние утренние пробуждения и дневная сонливость.

## **Нарушение работы биологических часов ведет к серьезным клиническим последствиям.**

- фрагментация сна, бессонница, ранние утренние пробуждения и дневная сонливость.
- состав микробиоты (сообщество бактерий кишечника)

## **Нарушение работы биологических часов ведет к серьезным клиническим последствиям.**

- фрагментация сна, бессонница, ранние утренние пробуждения и дневная сонливость.
- состав микробиоты (сообщество бактерий кишечника)
- ожирение и непереносимость глюкозы, что является предшественником диабета 2-го типа.

# Причины нарушения работы биологических часов.

## **Причины нарушения работы биологических часов.**

**Динамические неустойчивости**, когда параметры внешнего поля (интенсивность, частота) выходят за пределы нормальной работы SCN, при этом SCN переходит из режима увлечения в другое особое динамическое состояние.

## **Причины нарушения работы биологических часов.**

**Динамические неустойчивости**, когда параметры внешнего поля (интенсивность, частота) выходят за пределы нормальной работы SCN, при этом SCN переходит из режима увлечения в другое особое динамическое состояние.

**Внутренние механизмы**, вызванные генными мутациями, болезнями, старением, которые изменяют циклы экспрессии генов, параметры нейронных сетей мозга, силы взаимодействия между нейронами.

## Причины нарушения работы биологических часов.

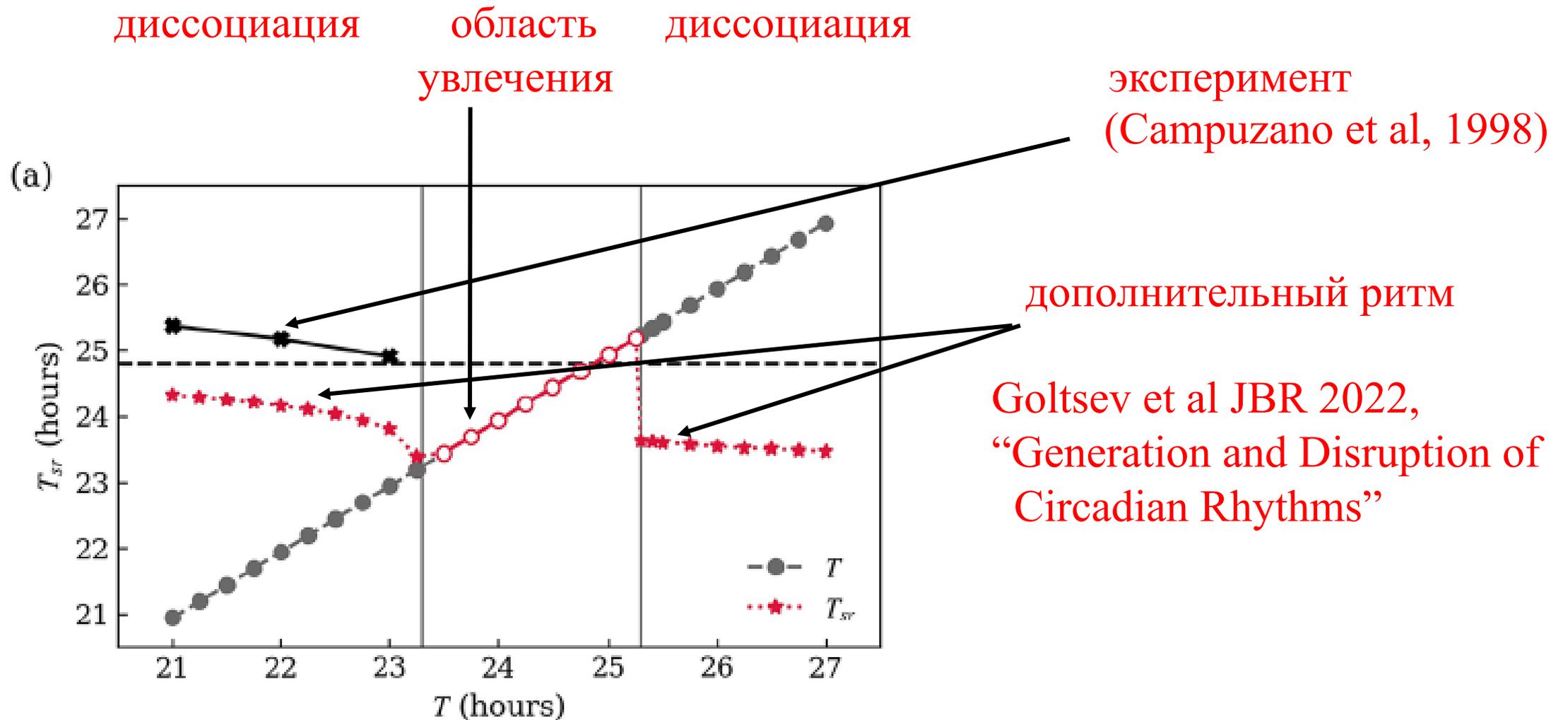
**Динамические неустойчивости**, когда параметры внешнего поля (интенсивность, частота) выходят за пределы нормальной работы SCN, при этом SCN переходит из режима увлечения в другое особое динамическое состояние.

**Внутренние механизмы**, вызванные генными мутациями, болезнями, старением, которые изменяют циклы экспрессии генов, параметры нейронных сетей мозга, силы взаимодействия между нейронами.

**Внешние воздействия:**

- образ жизни (например, нерегулярное питание),
- сменная работа,
- дальний перелет через несколько часовых зон, вызывающее расстройство суточного биоритма называемое jet lag.

**Нарушение функционирования SCN** может выглядеть как появление дополнительного циркадного ритма (**диссоциация ритма**), с периодом как больше так и меньше 24 часа.



## Расщепление циркадного ритма

В условиях постоянного освещения левая и правая части SCN белок колеблются в противофазе (Pittendrigh 1960). Это эквивалентно тому, что левое полушарие указывает на день, тогда как правое полушарие указывает на ночь, и наоборот. Ритмы примерно 12/12 часов.

**Какие физические и математические подходы мы можем использовать?**

# Какие физические и математические подходы мы можем использовать?

Надо иметь в виду, что наиболее разработанные наши физические теории относятся к **равновесным системам**, или к системам вблизи равновесия, когда работают законы сохранения энергии, например. Эти привычные нам физические теории используют, гамильтонов подход, методы статистической физики, распределение Гибса, и т. п.

# Какие физические и математические подходы мы можем использовать?

Надо иметь в виду, что наиболее разработанные наши физические теории относятся к **равновесным системам**, или к системам вблизи равновесия, когда работают законы сохранения энергии, например. Эти привычные нам физические теории используют, гамильтонов подход, методы статистической физики, распределение Гибса, и т. п.

Однако, все биологические организмы являются **неравновесными сильно неоднородными системами**, которые потребляют энергию для поддержания своего существования.

# Какие физические и математические подходы мы можем использовать?

Надо иметь в виду, что наиболее разработанные наши физические теории относятся к **равновесным системам**, или к системам вблизи равновесия, когда работают законы сохранения энергии, например. Эти привычные нам физические теории используют, гамильтонов подход, методы статистической физики, распределение Гибса, и т. п.

Однако, все биологические организмы являются **неравновесными сильно неоднородными системами**, которые потребляют энергию для поддержания своего существования.

*Можем ли мы развить простые математические модели для описания биологических, т. е., неравновесных, процессов в мозге, что то вроде модели Изинга?*

## **Моделирование биологических часов**

**Модель взаимодействующих молекулярных часов клеток**

---описывает циклы экспрессии генов и производство белков в каждой клетке.

## **Моделирование биологических часов**

### **Модель взаимодействующих молекулярных часов клеток**

---описывает циклы экспрессии генов и производство белков в каждой клетке.

Основной недостаток --- необходимо решать одновременно сотни тысяч связанных нелинейных уравнений. Большинство параметров в этих уравнениях неизвестно поскольку одинаковых нейронов нет.

Мы используем другой подход основанный на следующих экспериментальных фактах.

Мы используем другой подход основанный на следующих экспериментальных фактах.

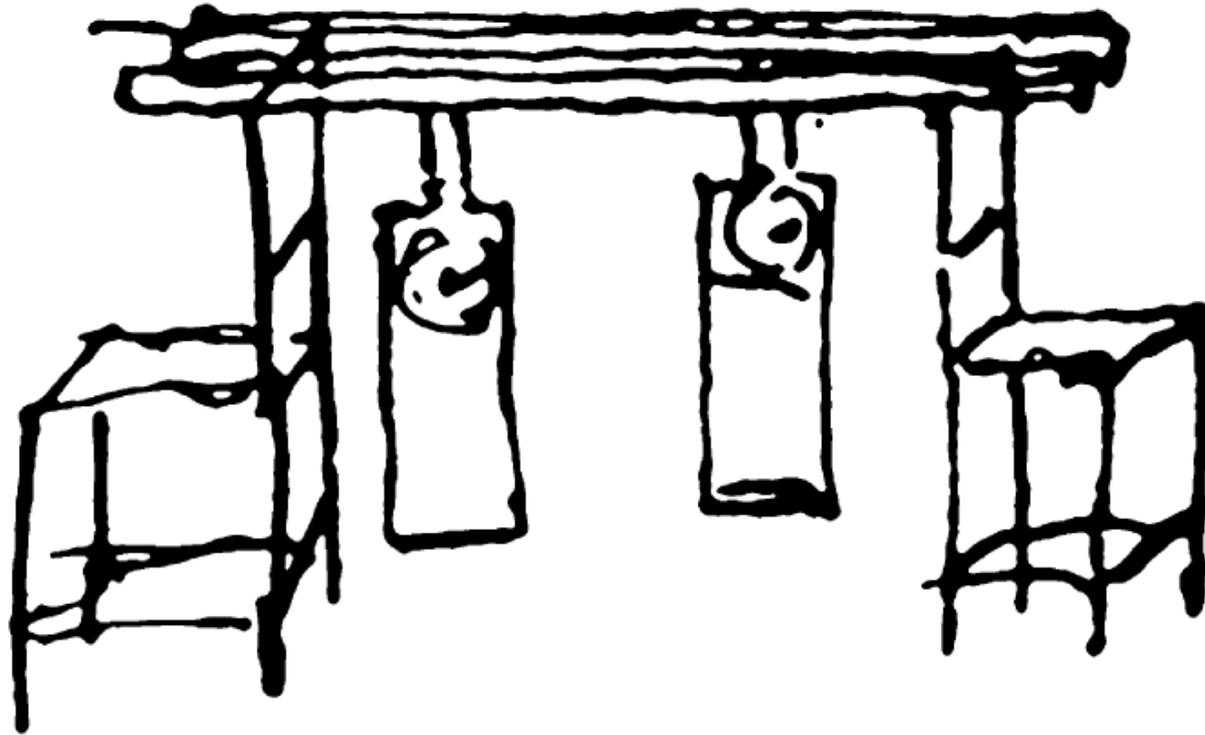
В лабораторных условиях изолированные нейроны SCN млекопитающих демонстрируют **периодические изменения активности со средней частотой примерно 24.35 h и постоянной амплитудой** (Welsh et al., 1995).

Мы используем другой подход основанный на следующих экспериментальных фактах.

В лабораторных условиях изолированные нейроны SCN млекопитающих демонстрируют **периодические изменения активности со средней частотой примерно 24.35 h и постоянной амплитудой** (Welsh et al., 1995).

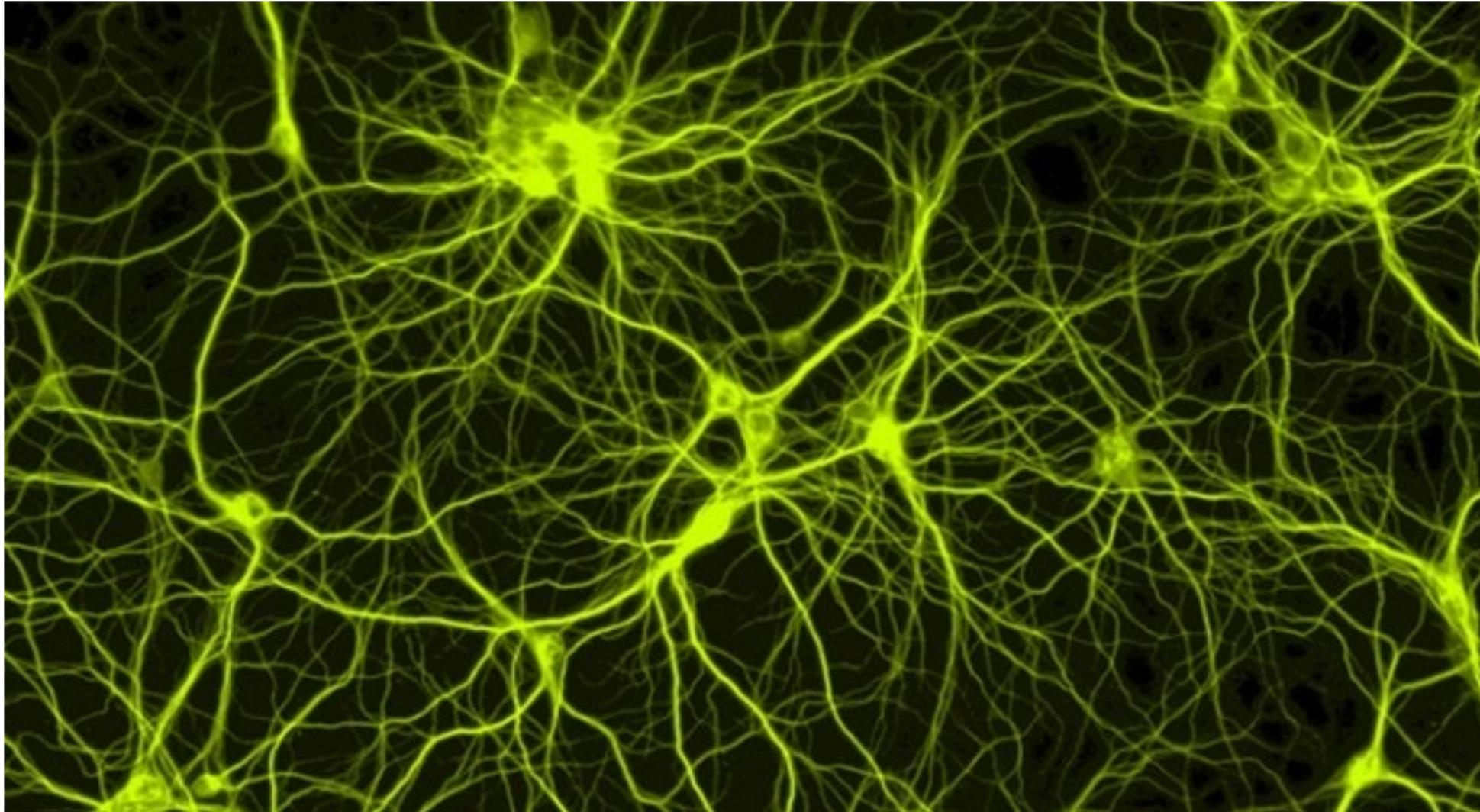
Систему нейронов с такими свойствами можно представить как **систему взаимодействующих фазовых осцилляторов** (Liu et al, 1997).

Синхронизацию двух настенных часов-маятников впервые наблюдал Гюйгенс в 1665 г.



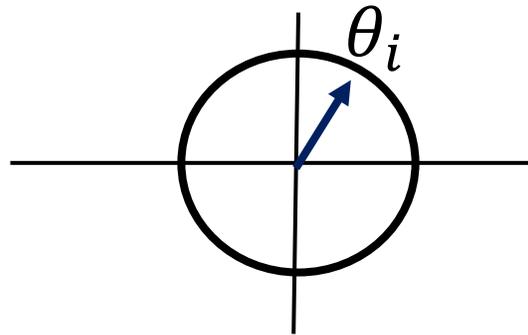
**Figure 1.2.** Original drawing of Christiaan Huygens illustrating his experiments with two pendulum clocks placed on a common support.

Нейронная сеть. В супракиазматическом ядре, каждый нейрон соединен с примерно 300--1000 другими нейронами.



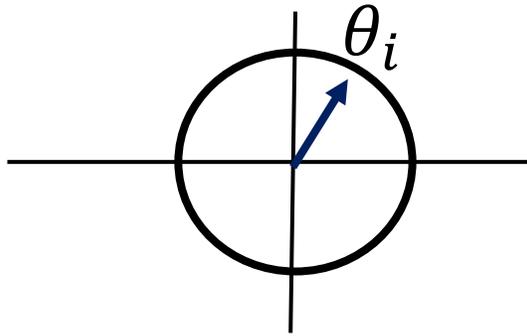
# Модель взаимодействующих фазовых осцилляторов

**Модель Куромото** (1975) описывает систему взаимодействующих неоднородных гармонических осцилляторов с постоянной амплитудой колебаний, которые можно представить как плоские ротаторы:



# Модель взаимодействующих фазовых осцилляторов

**Модель Куромото** (1975) описывает систему взаимодействующих неоднородных гармонических осцилляторов с постоянной амплитудой колебаний, которые можно представить как плоские ротаторы:



Каждый ротатор  $i = 1, 2, \dots, N$  характеризуется единичной амплитудой и фазой  $\theta_i$ . В отсутствие взаимодействия, каждый ротатор вращается независимо от других со своей угловой частотой  $\omega_i$ :

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i$$

*Взаимодействие* между двумя осцилляторами определяется разностью их фаз.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i).$$

**Взаимодействие** между двумя осцилляторами определяется разностью их фаз.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i).$$

Взаимодействие либо ускоряет либо замедляет угловую скорость ротатора  $i$  в зависимости от разности фаз.

**Взаимодействие** между двумя осцилляторами определяется разностью их фаз.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i).$$

Взаимодействие либо ускоряет либо замедляет угловую скорость ротатора  $i$  в зависимости от разности фаз.

---Параметр  $K$  -- сила взаимодействия.

**Взаимодействие** между двумя осцилляторами определяется разностью их фаз.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i).$$

Взаимодействие либо ускоряет либо замедляет угловую скорость ротатора  $i$  в зависимости от разности фаз.

--- Параметр  $K$  -- сила взаимодействия.

---  $A_{ji}$  -- матрица смежности.

**Взаимодействие** между двумя осцилляторами определяется разностью их фаз.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i).$$

Взаимодействие либо ускоряет либо замедляет угловую скорость ротатора  $i$  в зависимости от разности фаз.

--- Параметр  $K$  -- сила взаимодействия.

---  $A_{ji}$  -- матрица смежности.

---  $\omega_i$  это “натуральные” частоты, являющиеся случайными числами распределенными, например, по Лоренцу.

$$g(\omega) = \frac{\Delta}{\pi[(\omega - \varpi)^2 + \Delta^2]}$$

Модель Курамото вводит **новый тип параметра порядка** для описания синхронизации системы осцилляторов разной природы, в частности, нейронов или областей мозга.

Комплексный параметр порядка для системы осцилляторов:

$$Z = \frac{1}{N} \sum_{j \in G} e^{i\theta_j} = r e^{i\psi}$$

Комплексный параметр порядка для системы осцилляторов:

$$Z = \frac{1}{N} \sum_{j \in G} e^{i\theta_j} = r e^{i\psi}$$

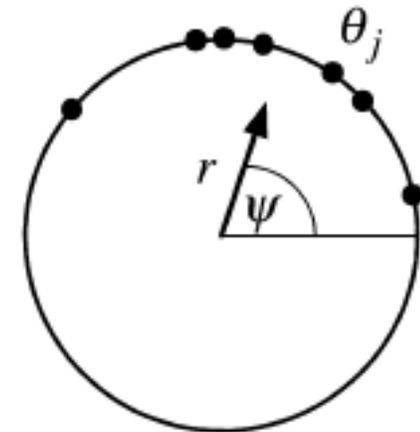
$r$  --- степень корреляции фаз в группе осцилляторов (**индекс активности нейронов**),

**Комплексный параметр порядка** для системы осцилляторов:

$$Z = \frac{1}{N} \sum_{j \in G} e^{i\theta_j} = r e^{i\psi}$$

$r$  --- степень корреляции фаз в группе осцилляторов (**индекс активности нейронов**),

$\psi$  --- групповая фаза, это некоторая средняя фаза осцилляторов.

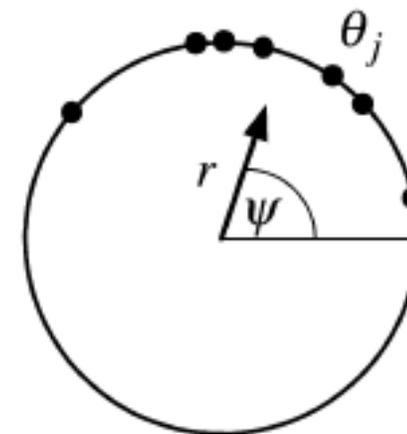


**Комплексный параметр порядка** для системы осцилляторов:

$$Z = \frac{1}{N} \sum_{j \in G} e^{i\theta_j} = r e^{i\psi}$$

$r$  --- степень корреляции фаз в группе осцилляторов (**индекс активности нейронов**),

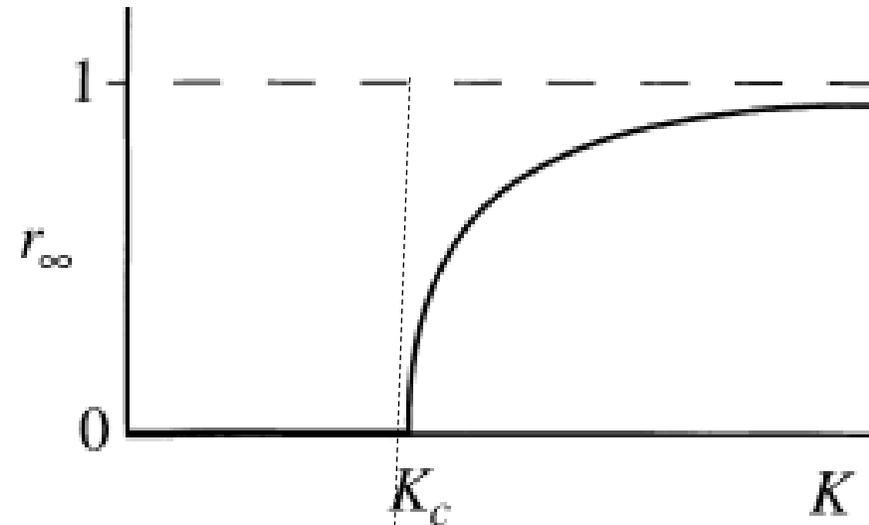
$\psi$  --- групповая фаза, это некоторая средняя фаза осцилляторов.



Если фазы некоррелированы и распределены равномерно от 0 до  $2\pi$ , тогда  $r = 0$ . Если все фазы одинаковы,  $\theta_j = \psi$ , тогда  $r = 1$ .

При малых силах связи  $K < K_c$ , осцилляторы находятся в некогерентной фазе, в которой их фазы и угловые скорости некоррелируют. Параметр порядка равен нулю,  $r = 0$ .

При малых силах связи  $K < K_c$ , осцилляторы находятся в некогерентной фазе, в которой их фазы и угловые скорости некоррелируют. Параметр порядка равен нулю,  $r = 0$ .



$$K_c = \frac{2}{\pi g(0)},$$

некогерентная фаза      когерентная фаза

При  $K > K_c$  возникает макроскопическая группа осцилляторов у которых фазы коррелируют. Они вращаются синхронно с общей групповой частотой  $\langle \omega_i \rangle$ . Модуль параметра порядка:  $|Z| = r \neq 0$

Модель Курамото во внешнем периодическом поле:

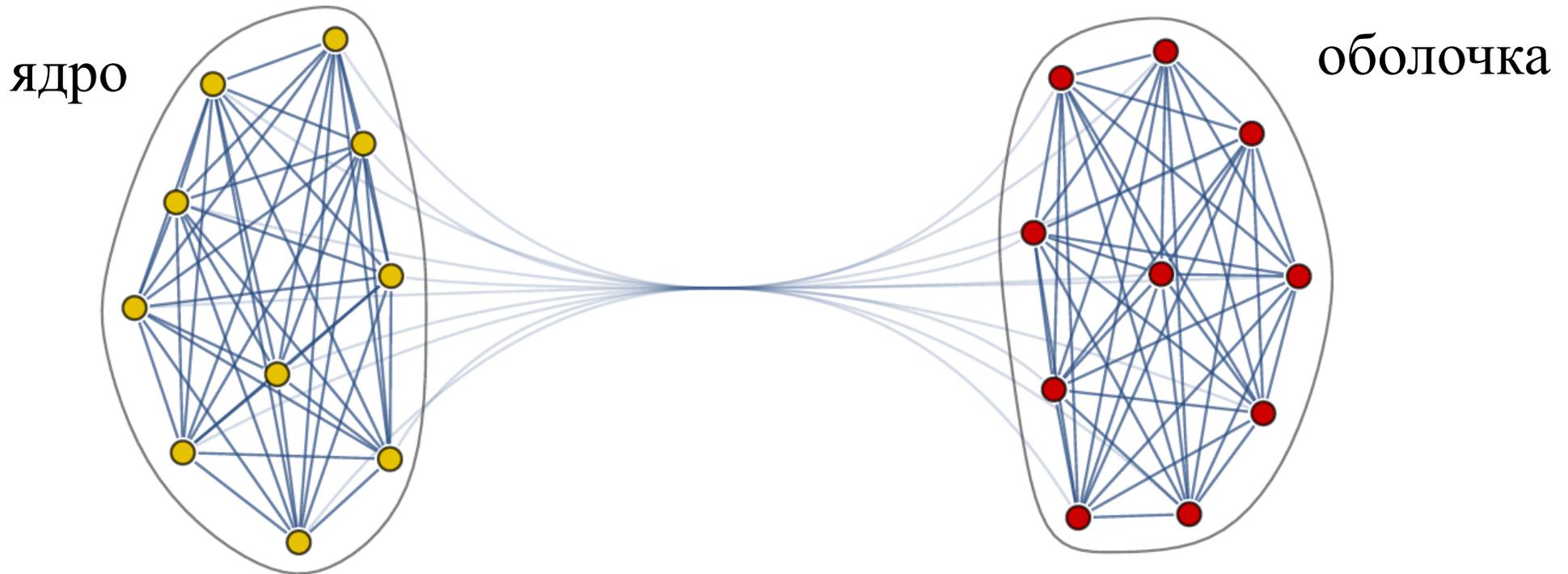
$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N A_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i) + F \sin(\sigma t - \theta_i)$$

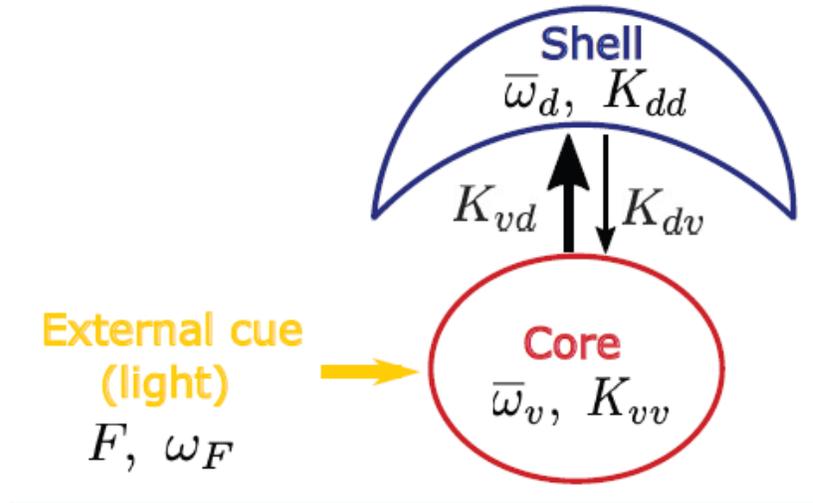
$F$  это амплитуда внешнего поля

$\sigma$  частота внешнего поля

## Модель биологических часов млекопитающих

В рамках модели Курамото, мы рассматриваем систему взаимодействующих неоднородных осцилляторов. Она состоит из двух макроскопических групп (два модуля, **ядро и оболочка**) во внешнем периодическом поле:





Предполагая, что каждый осциллятор взаимодействует со всеми остальными осцилляторами (теория среднего поля), можно свести систему микроскопических уравнений Курамото к **системе точных нелинейных динамических уравнений** описывающих макроскопическую динамику ядра и оболочки.

Такой подход подобен описанию движения макроскопических тел через движение их центра масс.

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_v}{dt} = & -\rho_v \Delta_v + \frac{1}{2} \rho_v K_{vv} (1 - \rho_v^2) \\ & + \frac{1}{2} F (1 - \rho_v^2) \cos \psi_v \\ & + \frac{1}{2} \rho_d K_{dv} (1 - \rho_v^2) \cos(\psi_d - \psi_v), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_v}{dt} = & -\Omega_v - \frac{1}{2} F \frac{(1 + \rho_v^2)}{\rho_v} \sin \psi_v \\ & + \frac{1}{2} \rho_d K_{dv} \frac{(1 + \rho_v^2)}{\rho_v} \sin(\psi_d - \psi_v), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_d}{dt} = & -\rho_d \Delta_d + \frac{1}{2} \rho_d K_{dd} (1 - \rho_d^2) \\ & + \frac{1}{2} \rho_v K_{vd} (1 - \rho_d^2) \cos(\psi_v - \psi_d), \end{aligned}$$

$$\frac{d\psi_d}{dt} = -\Omega_d + \frac{1}{2} \rho_v K_{vd} \frac{(1 + \rho_d^2)}{\rho_d} \sin(\psi_v - \psi_d),$$

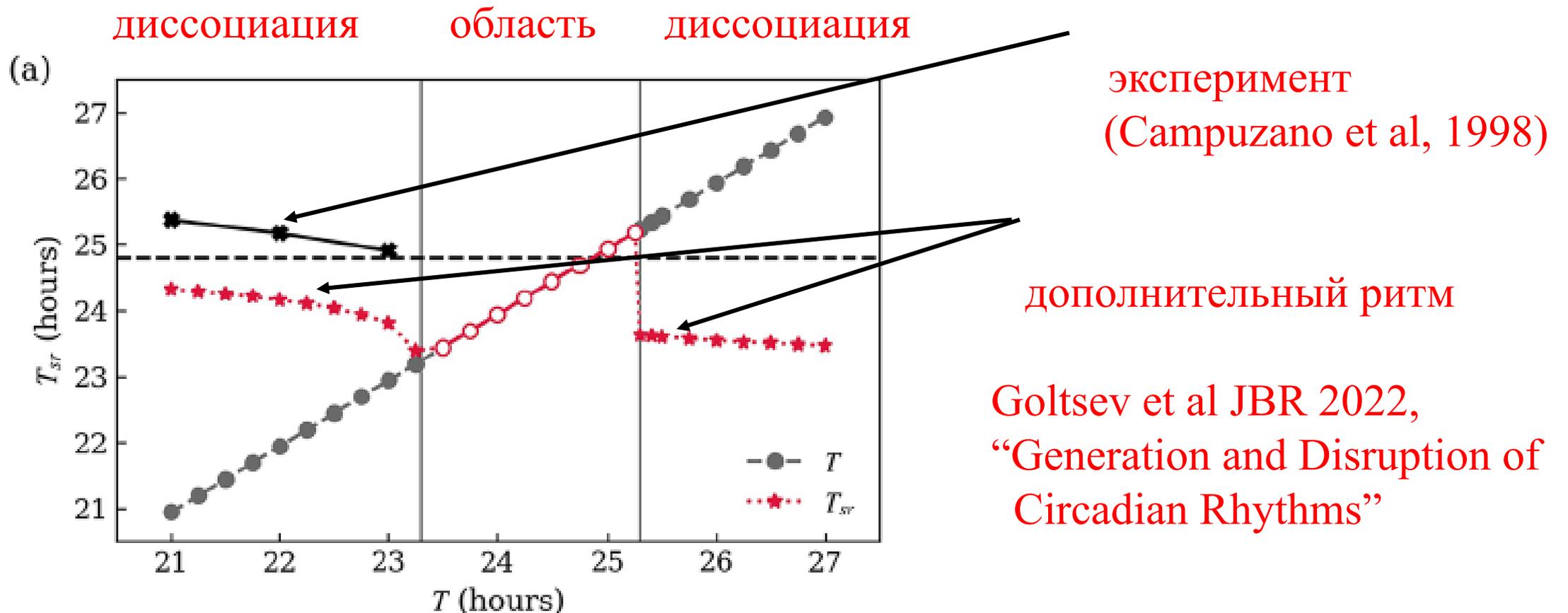
Эти нелинейные уравнения описывают динамику индексов активности,  $\rho_v$  и  $\rho_d$ , групповые фазы,  $\psi_v$  и  $\psi_d$ , ядра и оболочки во внешнем периодическом поле  $F$ .

Параметры модели, натуральные частоты молекулярных часов нейронов и их дисперсия, а также силы взаимодействия между нейронами в ядре и оболочке, мы брали из экспериментов с крысами. Это позволило проводить не только качественное но и количественное сравнение теории и эксперимента.

# Результаты математического анализа.

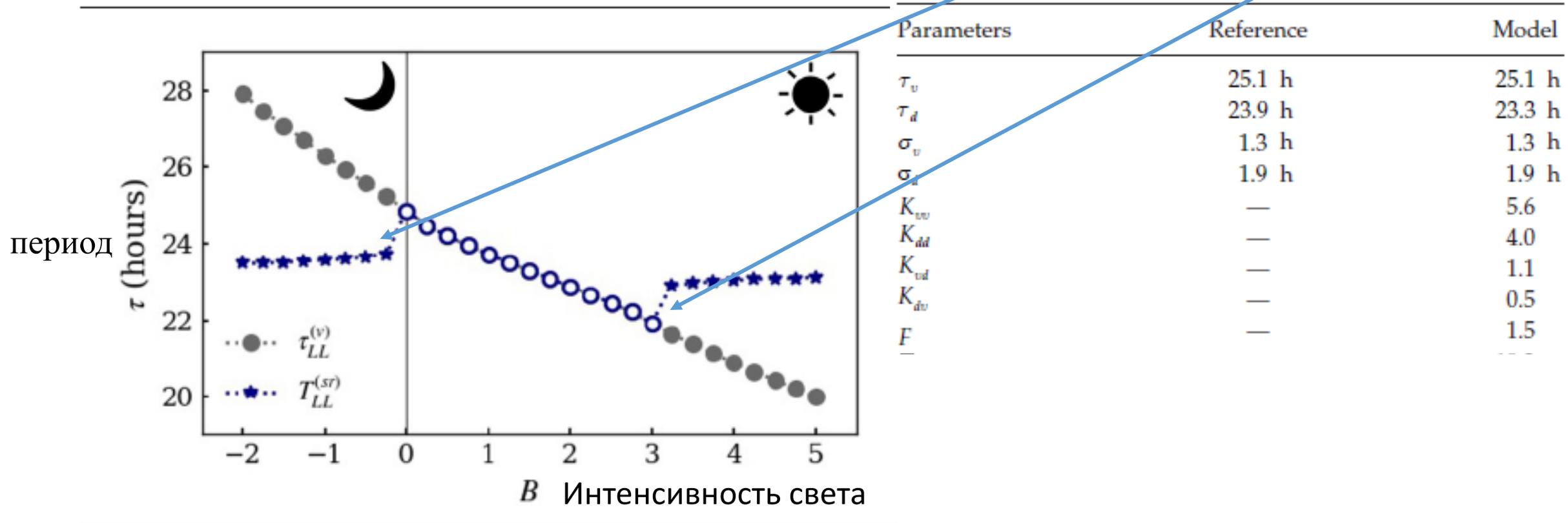
## Динамическое нарушение функционирования SCN

-- появление дополнительного циркадного ритма (диссоциация ритма), с периодом больше или меньше 24 часа, когда период день/ночь выходит за пределы области увлечения (фазовый переход -- увлечение-диссоциация).



## Диссоциация циркадного ритма

В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОГО ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ ДЛЯ НОЧНЫХ И ДНЕВНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ.



Результаты согласуются с экспериментальными исследованиями ночных и дневных млекопитающих в условиях постоянного освещения.

## Джетлаг (jet lag)

— это сбой суточных биологических ритмов организма, вызванный

- быстрым перелётом через несколько часовых поясов,
- переходе от летнего к зимнему времени (и наоборот),
- сменной работой,

## **Джетлаг (jet lag)**

— это сбой суточных биологических ритмов организма, вызванный  
---быстрым перелётом через несколько часовых поясов,  
---переходе от летнего к зимнему времени (и наоборот),  
---сменной работой,

### **Симптомы джетлаг:**

-- Это усталость, раздражительность, разбитое состояние, снижение работоспособности, отсутствие качественного сна,

## **Джетлаг (jet lag)**

— это сбой суточных биологических ритмов организма, вызванный

- быстрым перелётом через несколько часовых поясов,
- переходе от летнего к зимнему времени (и наоборот),
- сменной работой,

### **Симптомы джетлаг:**

- Это усталость, раздражительность, разбитое состояние, снижение работоспособности, отсутствие качественного сна,
- ухудшение ментального состояния и депрессия,

# Математическое моделирование джелага.

## **Математическое моделирование джелага.**

*При быстром перелете на восток, например, через 6 зон наши биологические часы будут **отставать** от местного времени на 6 часов. Эта разница запускает процесс релаксации часов. Ход часов должен ускориться, чтобы компенсировать разницу в фазах между нашими биологическими часами и местного светового цикла.*

## **Математическое моделирование джелага.**

*При быстром перелете на восток*, например, через 6 зон наши биологические часы будут **отставать** от местного времени на 6 часов. Эта разница запускает процесс релаксации часов. Ход часов должен ускориться, чтобы компенсировать разницу в фазах между нашими биологическими часами и местного светового цикла.

*При быстром перелете на запад*, например, через 6 зон наши биологические часы будут **опережать** местное время на 6 часов. Ход часов должен замедлиться, чтобы компенсировать разницу в фазе с местным световым циклом.

## **Математическое моделирование джелага.**

*При быстром перелете на восток*, например, через 6 зон наши биологические часы будут **отставать** от местного времени на 6 часов. Эта разница запускает процесс релаксации часов. Ход часов должен ускориться, чтобы компенсировать разницу в фазах между нашими биологическими часами и местного светового цикла.

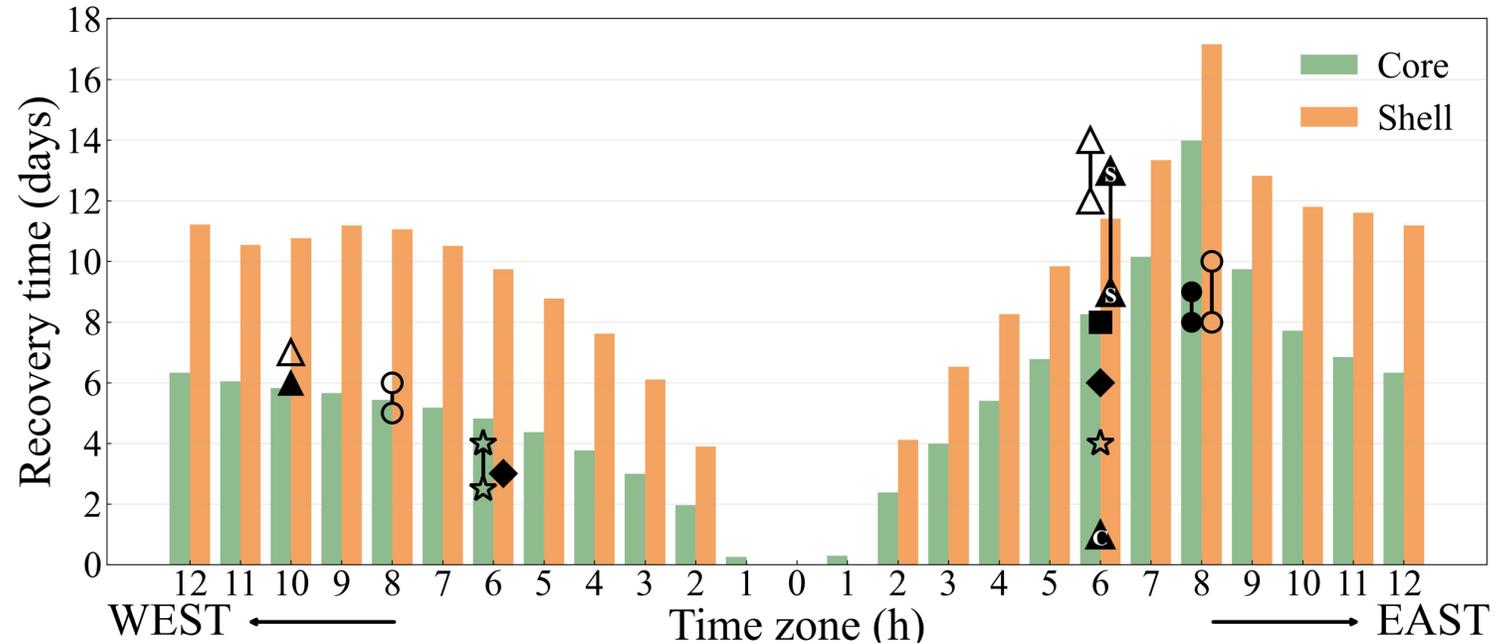
*При быстром перелете на запад*, например, через 6 зон, наши биологические часы будут **опережать** местное время на 6 часов. Ход часов должен замедлиться, чтобы компенсировать разницу в фазе с местным световым циклом.

## **Наблюдаемые особенности джетлага.**

**Ассиметрия времени восстановления синхронизации ядра и оболочки после быстрого перелета на восток и запад.**

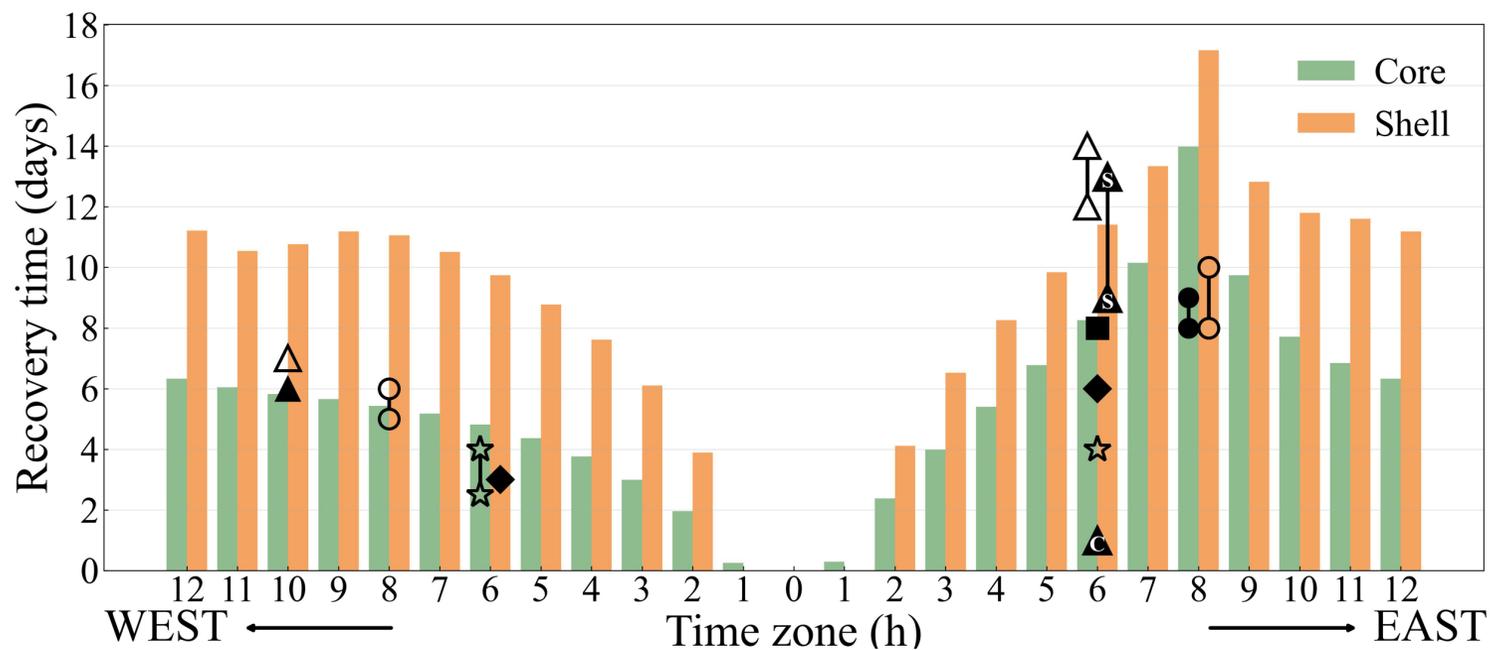
## Наблюдаемые особенности джетлага.

Ассиметрия времени восстановления синхронизации ядра и оболочки после быстрого перелета на восток и запад.



## Наблюдаемые особенности джетлага.

Ассиметрия времени восстановления синхронизации ядра и оболочки после быстрого перелета на восток и запад.



Время восстановления ядра и оболочки в зависимости от числа пересекаемых временных зон при перелетах на восток и запад.

Символы представляют экспериментальные данные для молекулярных (внутриклеточных) ритмов и ритмов физической активности крыс.

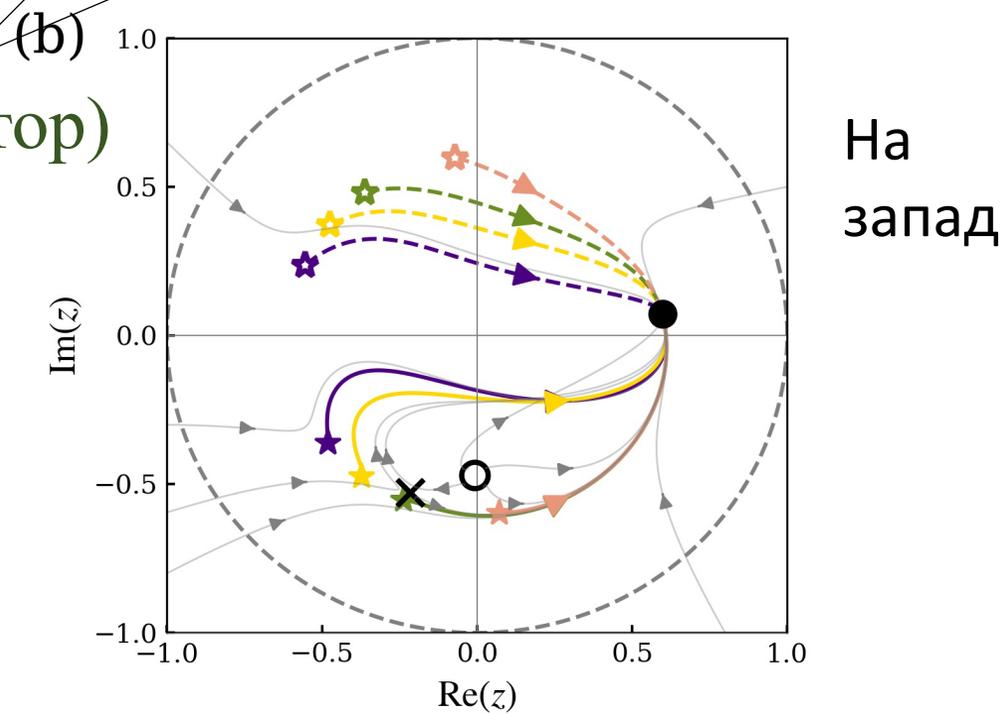
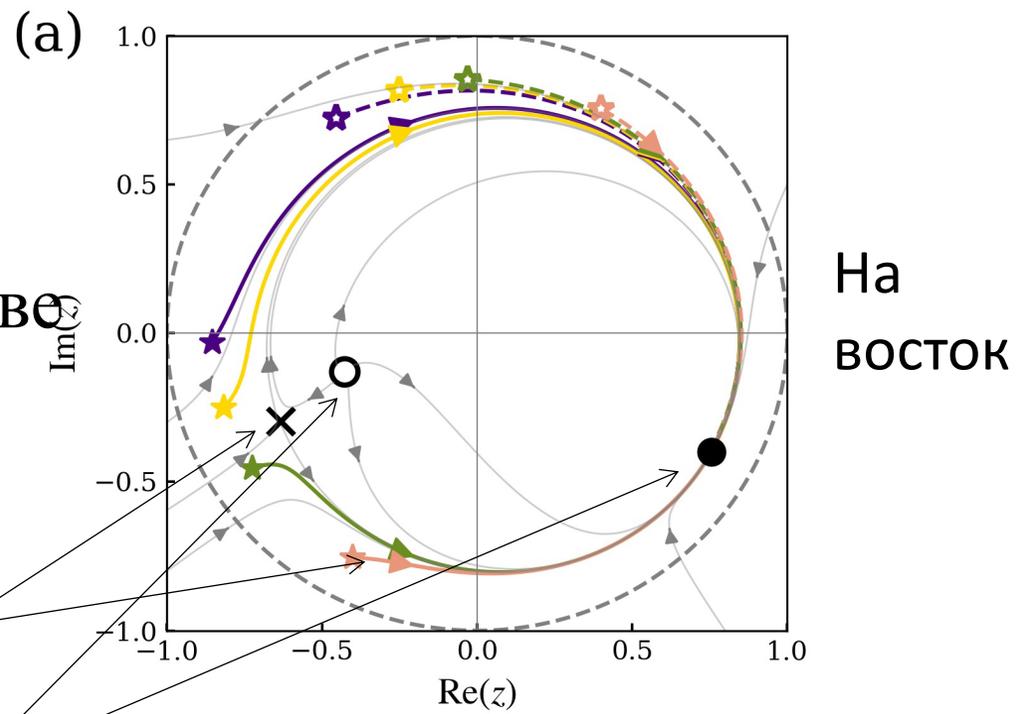
Чтобы понять природу джетлаг мы изучали траектории движения усредненных характеристик ядра и оболочки в пространстве состояний (портрет динамических фазовых потоков).

Начальное состояние после прилета

Конечное состояние в зоне прибытия (аттрактор)

Неустойчивая фиксированная точка

Седловая точка

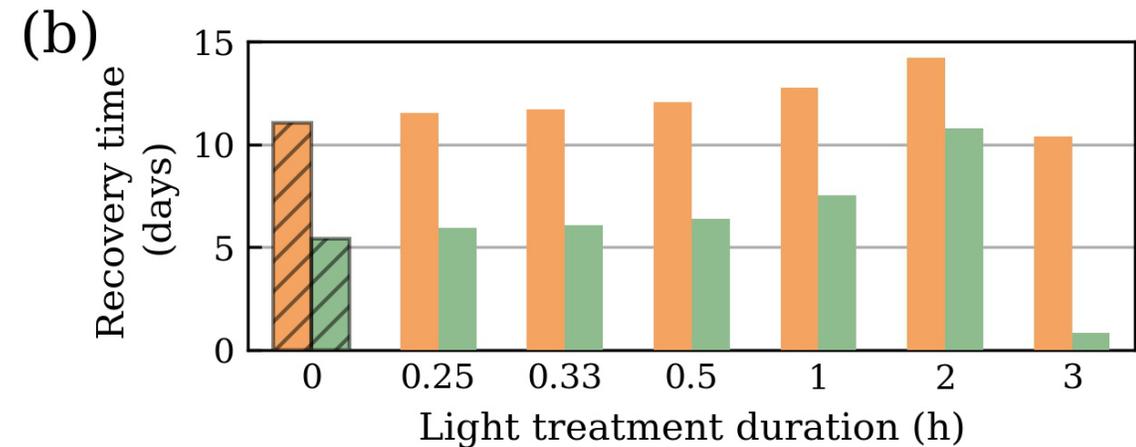
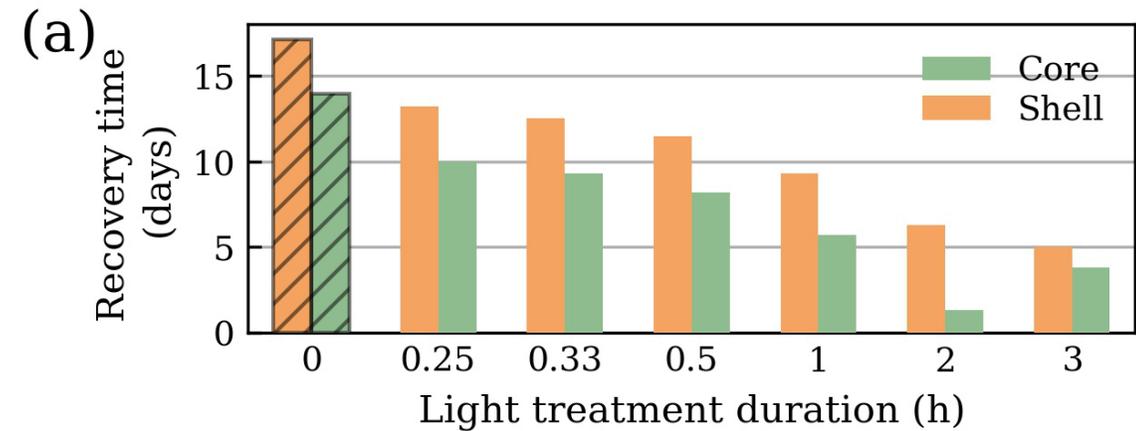


## Световая терапия джелага

Влияние световой терапии ( $\sim 2000$  lux в течении 1 часа после прибытия) на время восстановления при поездках на восток и запад в зависимости от числа пересекаемых временных зон.



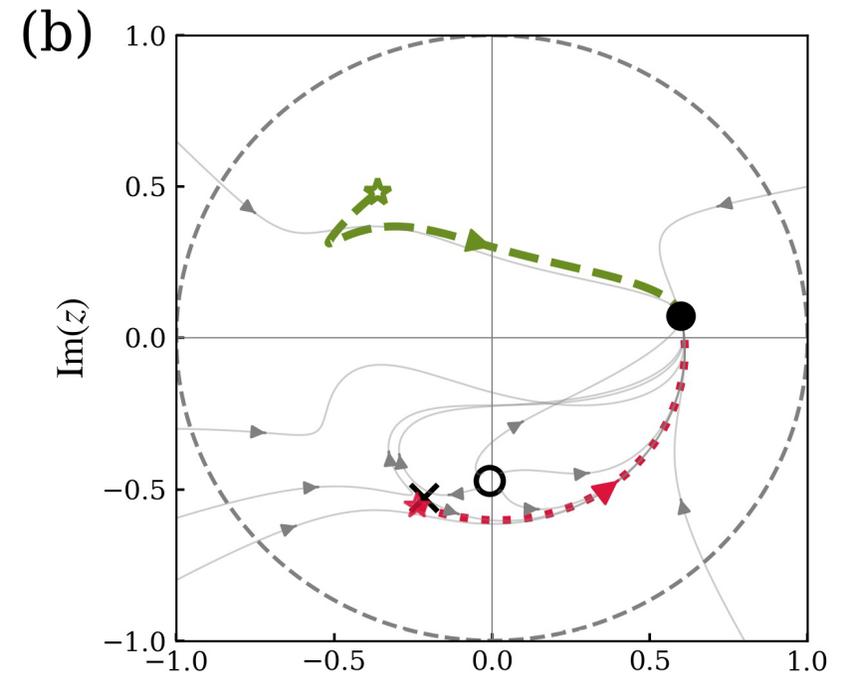
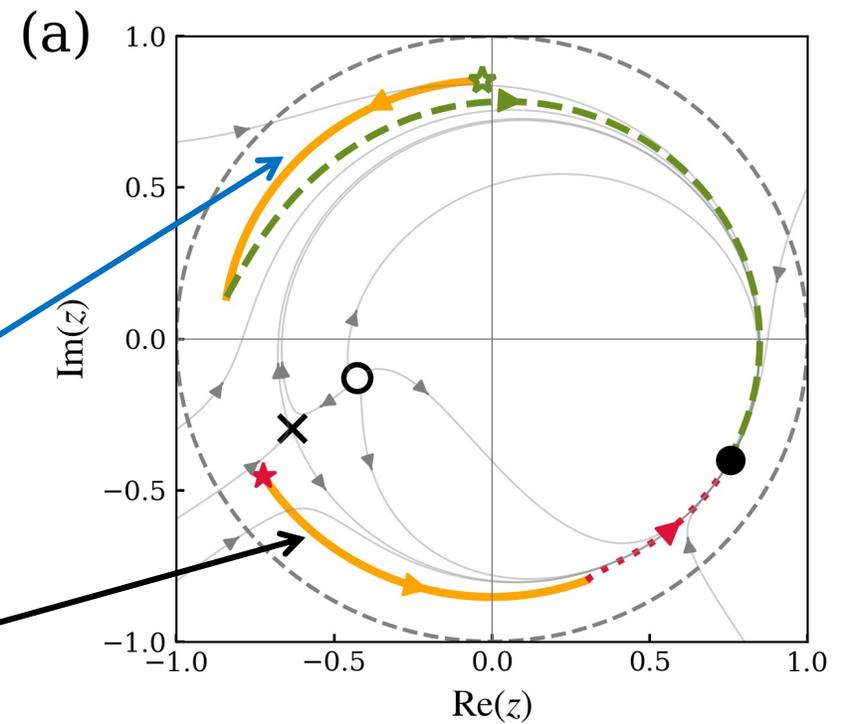
На восток



На запад

Траектории движения усредненных характеристик ядра и оболочки в пространстве состояний. Световая терапия  $\sim 2000$  lux в течении 1 часа после прибытия. Оранжевая кривая показывает воздействие света на положение ядра в пространстве состояний при перелете на **ВОСТОК**.

Перелет на запад



# Перспективы

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения  
---динамических механизмов формирования и нарушения циркадных ритмов,

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения

- динамических механизмов формирования и нарушения циркадных ритмов,
- роли взаимодействия между полушариями мозга,

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения

- динамических механизмов формирования и нарушения циркадных ритмов,
- роли взаимодействия между полушариями мозга,
- взаимодействия центральных часов с периферийными органами (кишечника, печени, поджелудочной железы, сердца, и т.д.).

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения

- динамических механизмов формирования и нарушения циркадных ритмов,
- роли взаимодействия между полушариями мозга,
- взаимодействия центральных часов с периферийными органами (кишечника, печени, поджелудочной железы, сердца, и т.д.).
- влияния сезонных изменений периодов дня и ночи,

## Перспективы

Модель “ядро-оболочка” для биологических часов представляет собой полезный инструмент для изучения

- динамических механизмов формирования и нарушения циркадных ритмов,
- роли взаимодействия между полушариями мозга,
- взаимодействия центральных часов с периферийными органами (кишечника, печени, поджелудочной железы, сердца, и т.д.).
- влияния сезонных изменений периодов дня и ночи,

Модель может быть применена как к ночным так и дневным животным, включая людей.

1. B. Aleixo, S. Yoon, J. F. F. Mendes, A. V. Goltsev, [Modeling of jet lag and searching for an optimal light treatment](#). *Journal of Biological Rhythms*, submitted.
2. A.V. Goltsev, E. A. P. Wright, J. F. F. Mendes, S. Yoon, [Generation and Disruption of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus: A Core-Shell Model](#). *Journal of Biological Rhythms*, **37**, 545-561 (2022).
3. Wright, E. A., Yoon, S., Mendes, J. F., & Goltsev, A. V., [Topological phase transition in the periodically forced Kuramoto model](#). *Chaos, Solitons & Fractals*, **145**, 110816 (2021).
4. S. Yoon, E. A. P. Wright, J. F. F. Mendes, and A. V. Goltsev, [Impact of field heterogeneity on the dynamics of the forced Kuramoto model](#), *Phys. Rev. E* **104**, 024313 (2021).