谁在掌控睡眠时间？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21175.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

谁在掌控睡眠时间?。睡眠对每个人来说至关重要，为什么有的人只需睡四五个小时就精力充沛?而有的人却需更久的睡眠时间来恢复精力?

北京生命科学研究所资深研究员刘清华团队通过对小鼠的研究，发现了调控小鼠睡眠时间的关键信号通路，阐明了睡眠时间受转录调控的分子机制，帮助我们理解人类的睡眠异常现象，并对修复或调整睡眠提供指导意义。相关研究成果于12月8日在线发表在《自然》杂志。

建立平台破解难题

睡眠广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中，对生命的存活不可或缺。

然而，不同动物的睡眠时间却存在巨大差异，比如长颈鹿每天只需要两小时的睡眠，而蝙蝠却需要20小时。与此同时，在同类种群内部也存在着拥有不同睡眠模式的群体，如天然短睡眠者、发作性睡病者、睡眠状态提前综合征患者等。

在进化过程中，这些睡眠模式上的不同也许是由不同物种的基因组决定，一些特异的遗传突变也能够解释同个种群内部少数个体的睡眠异常。论文通讯作者刘清华告诉《中国科学报》，研究睡眠调控的分子机制对理解和治疗睡眠疾病至关重要。

关于睡眠基因研究中，较为突出的工作之一是日本筑波大学教授柳沢正史等在小鼠的正向遗传学筛选中发现了一个Sleepy(嗜睡)突变体，该突变体中Sik3基因的点突变造成外显子13的跳读，这使得它表达具有嗜睡功能的突变蛋白，从而使突变小鼠每天睡眠时间增加4-5个小时。

刘清华说，这一工作表明了Sik3基因对睡眠调控的重要性，但是还不清楚内源调控睡眠的核心机制与分子通路。

睡眠对动物的生存是必须的，长期睡眠剥夺会致死，因此调控睡眠的关键基因很可能是必需基因或冗余基因。而当前小鼠遗传研究中，研究必需基因和冗余基因需要繁杂而耗时的小鼠交配，致使很多研究难以开展，这是小鼠睡眠研究的一大障碍。

为了解决这个难题，实验室发展了基于AAV(腺相关病毒)的成年小鼠大脑嵌合表达/敲除系统，在此基础上开展睡眠分析，这一系统大大加快了研究进程。

寻找调控机理

研究人员首先选择敲除了SIK3基因的上游激酶LKB1。LKB1即肝激酶B1，是一种蛋白激酶，在包括肝脏、大脑等多个器官中均有表达。在成年鼠脑敲除LKB1后发现，小鼠睡眠时间减少了3小时以上，这说明LKB1也是促进睡眠的蛋白激酶。

与此同时，研究人员观察到，敲除LKB1后，小鼠大脑SIK3的T221磷酸化水平下降，而在LKB1缺失鼠脑神经元中表达模拟T221被磷酸化，从而持续激活的SIK3蛋白部分修复了LKB1缺失小鼠减少的睡眠时间，这意味着LKB1-SIK3激酶级联促进睡眠。

研究人员发现LKB1缺失鼠脑中组蛋白去乙酰酶HDAC4和HDAC5被异常激活，并通过干扰LKB1缺失鼠脑神经元中HDAC4/5的转录活性，发现其睡眠时间减少的特征被完全恢复。此外，在正常鼠脑神经元中过表达持续性激活的HDAC4/5会减少睡眠时间，而敲除HDAC4/5会造成嗜睡的表型。

他们通过筛选发现，另一与HDAC4/5相关的转录因子CREB也能抑制睡眠。一系列分析和实验结果表明，HDAC4和CREB可能结合在相同靶基因的同一位置，并且同向调控其转录水平，这一结果与HDAC4和CREB在睡眠调控中扮演的角色相一致。

进一步地，在Sleepy小鼠中表达HDAC4CN或CREB均能回补其嗜睡表型，同时也能恢复其转录变化，这表明了HDAC4和CREB位于LKB1-SIK3下游且调控睡眠时间。

这一系列工作首次揭示LKB1-SIK3-HDAC4/5-CREB是调控小鼠睡眠时间的关键信号通路，阐明了睡眠时间受转录调控的分子机制。

其中，Lkb1, Sik3, Hdac4, Creb1都是必须基因，而Hdac4和Hdac5是冗余基因。运用科研人员发展的成年小鼠大脑嵌合表达/敲除系统，相比传统遗传学通常需要1-2年的实验，可以在1-2个月可以完成睡眠表型分析。

指导理解人类睡眠疾病

刘清华表示，我们建立的成年小鼠体细胞遗传睡眠研究平台将为睡眠及其他神经生物学领域的遗传研究带来了新的方法和视角。

同时，此次发现的转录分子通路对睡眠的调控作用保守存在于小鼠、果蝇、线虫中，也有可能存在于更低等的动物中。另一方面，人类中也有HDAC4相关突变造成嗜睡的报道。因此，这项工作揭示了睡眠时间调控的核心分子机制，可以帮助我们理解人类的睡眠疾病，并对其诊断和治疗提供指导意义。

研究睡眠，需要了解分子机制与环路机制。刘清华越发意识到，要想回答睡眠是如何被调控的，这两者是密不可分的。下一步，他们将集中于这些调控睡眠的分子是在哪些神经元或脑区中发挥功能，以及调控了神经元中哪些过程从而调控睡眠。

在此基础上，我们希望解析睡眠的发生，维持和结束究竟经历了怎样的分子和细胞水平的变化。刘清华说。(来源：中国科学报 韩扬眉)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-022-05510-6

作者：刘清华等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发