

基因决定睡眠时间?

张琦^{1,2} 综述 胡志安² 审校

1. 第三军医大学学员旅 17 队, 重庆市 400038

2. 第三军医大学基础部生理教研室, 重庆市 400038

摘要:现代生物医学认为,睡眠的形成与维持是由自主昼夜节律和睡眠内稳态驱动共同参与调节的。DEC2 是睡眠觉醒周期调节系统中的负性转录因子,hDEC2-P385R 被发现与家族性短睡人群有关。实验表明,DEC2-P385R 小鼠自主昼夜节律性无明显改变,但 NREMS 时间缩短,结构改变;光照期睡眠剥夺 6 h 后发现,光照期和无光照期 NREMS 补偿的时间和深度均低于对照组。

关键词:睡眠觉醒周期;自主昼夜节律;睡眠内稳态驱动;DEC2;hDEC2-P385R;非快速眼动睡眠

睡眠是高等脊椎动物周期性出现的一种自发可逆的静息状态,表现为机体对外界刺激反应性的降低和意识的暂时中断。人与所有其它高等脊椎动物一样,始终交替出现觉醒和睡眠两种状态^[1,2]。然而,即使当今科技相当发达,睡眠依然是一个十分神秘的问题。有的人每天只睡五个小时却能够神采奕奕,而有的人即使睡八九个小时也还是萎靡不振,这是为什么呢?我们会嫉妒那些只需要很短睡眠时间却依然能够神采奕奕的人,并且也希望自己能够那样。然而,最短所需的睡眠时间是多久,我们并不清楚。睡眠时间的长短究竟是由什么决定的?家族性的睡眠时间异常提示其可能与遗传有关^[3]。

1 睡眠觉醒周期的调节机制

现代生物医学认为,人类的睡眠觉醒周期是由自主昼夜节律和睡眠内稳态驱动共同参与调节的^[4]。

1.1 自主昼夜节律

睡眠觉醒周期具有最为明显的昼夜节律。视交叉上核产生自发的昼夜节律,4 对旁系同源基因(Per1 和 Per2、Cry1 和 Cry2、Clock 和 Npas2、Bmal1 和 Bmal2)构成整个调节系统的核心,它们及其蛋白产物在转录翻译水平上组成一个庞大的交互网络;BMAL1: CLOCK 或 BMAL1: NPAS2 形成的异二聚体作为转录因子作用于 E-box 元件(CACGTG)增强基因 Cry 和 Per 的表达,其蛋白产物 CRY 和 PER 再负反馈作用于异二聚体抑制基因的表达;

CLOCK 和 NPAS2 激活基因 Ror、Rev-Erb 和 Ppar 的表达,其蛋白产物 ROR、REV-ERB 和 PPAR 再通过相对应的反应元件影响基因 Bmal1 的表达^[5-7];DEC1 和 DEC2 也被认为是调节系统中的负性因子成员,但其扮演的具体角色尚不清楚^[8]。自主昼夜节律产生和调节并不与先前的睡眠和觉醒有着直接影响,因此被认为是生物钟。

1.2 睡眠内稳态驱动

睡眠内稳态驱动学说认为存在着一种睡眠内驱力,在觉醒状态下累积,睡眠状态下减少,而且睡眠时间的波动是被限制在一定范围内的。内稳态对睡眠的影响被认为可能是由于觉醒期某种或某些物质的持续累积或过度消耗导致了睡眠的需要,而睡眠中能够进行清除或补充以维持稳态。内稳态对非快速眼动睡眠(non-rapid eyes movement sleep, NREMS)和快速眼动睡眠(rapid eyes movement sleep, REMS)的影响被认为是不同的,睡眠剥夺后增加的主要是睡眠时间而非睡眠深度,而且主要集中在 NREMS,而 REMS 时间的延长主要发生在睡眠时间总体延长的情况下^[9]。

1.3 自主昼夜节律与睡眠内稳态驱动之间的相互作用

以往认为,自主昼夜节律与睡眠内稳态驱动是调节睡眠觉醒周期的两个相互独立的机制。但是,新近研究表明,在分子水平上自主昼夜节律与睡眠内稳态驱动是相互作用的有机整体;选择性敲除小鼠核心生物钟基因不仅会导致自主昼夜节律的改

收稿日期:2011-01-26;修回日期:2011-05-03

作者简介:张琦,男,硕士研究生,主要从事睡眠的基础和临床研究。

通讯作者:胡志安,男,教授,博士生导师。E-mail:zhianhu@yahoo.com.cn。

变,还会影响与睡眠内稳态驱动相关的睡眠时长、结构以及脑电图中 δ 波;除视交叉上核以外其它核心生物钟基因的表达,尤其是位于大脑皮质中的,与先前睡眠觉醒周期密切相关;在果蝇和人类中相继发现了生物钟基因影响睡眠内稳态驱动所涉及的可能途径。目前看来,自主昼夜节律与睡眠内稳态驱动之间的交互点主要涉及细胞能量代谢,其中生物钟基因可能起到的是类似于能量感受器之类的作用^[10]。

2 hDEC2-P385R 的发现

美国加州大学旧金山分校的研究小组发现了这样一个美国家庭,69 岁的母亲和 44 岁的女儿每天睡眠只需要 6 h,晚上 10 点睡觉,第二天早上 4 点起床,而且身体均没有明显的疾患,白天的工作生活也没有受到任何影响,而家庭其他成员睡眠时间与美国大众相同,亦为 8 h。通过对这个家庭的候选基因进行筛选测序,研究人员发现:该母女二人的基因 DEC2 均存在一个 C 到 G 的点突变,导致其蛋白产物 DEC2 的第 385 位脯氨酸 P 被精氨酸 R 所替代,而家庭其他成员及对照组均无此变异。该突变 DEC2-P385R 位于一个紧邻 C 末端组蛋白脱乙酰基酶的富含脯氨酸的高度保守的结构域,不过其功能尚不清楚。关于小鼠的实验研究表明,mDEC2 结构为螺旋-环-螺旋,能够结合形成同源二聚体后调控特定生物钟基因的表达,是自主昼夜节律调节系统中的一个负性转录因子^[11-13]。通过荧光素酶和免疫共沉淀技术发现,DEC2-P385R 减弱了 DEC2 本身的负性转录因子活性,但并不是通过 C 末端的组蛋白脱乙酰基酶发挥作用的^[9]。

3 hDEC2-P385R 影响睡眠觉醒周期的可能机制

3.1 hDEC2-P385R 对自主昼夜节律的影响

为了证实该母女睡眠时间低于正常人是由于基因 DEC2 突变的缘故,该研究小组利用细菌人工染色体 BAC 将整个突变型 hDEC2 导入野生型小鼠构建 DEC2-P385R 小鼠,并以同源野生型小鼠作为对照,实验结果表明:DEC2-P385R 小鼠的自主昼夜节律性与野生型小鼠相比差异并无统计学意义,但觉醒时间延长了 1.2 h。将 DEC2-P385R 小鼠与 mDEC2 敲除小鼠杂交得到 DEC2-P385R 纯合小鼠,其觉醒时间比同源野生型小鼠延长了 2.5 h。在果蝇中进行类似实验,其睡眠样状态也会缩短^[9]。

进一步对 DEC2-P385R 小鼠进行脑电和肌电

观察,发现睡眠时间缩短主要集中在 NREMS,睡眠结构的改变也主要集中在 NREMS,而 REMS 与野生型小鼠没有统计学差异。但是尽管 DEC2-P385R 小鼠的睡眠时间和睡眠结构都发生了改变,睡眠深度并没有增加^[9]。

3.2 hDEC2-P385R 对睡眠内稳态驱动的影响

为了观察 hDEC2-P385R 对睡眠觉醒周期的影响是否涉及睡眠内稳态驱动方面,在光照期对 DEC2-P385R 小鼠和对照组同源野生型小鼠连续睡眠剥夺 6 h,观察剩余的 6 h 光照期和接下来的 12 h 的无光照期发现:无论光照期还是无光照期,DEC2-P385R 小鼠 NREMS 补偿的时间和深度均显著低于同源野生型小鼠,但 REMS 补偿的时间和深度差异无统计学意义。实验结果提示 DEC2-P385R 能通过睡眠内稳态驱动影响睡眠觉醒周期,而且以 NREMS 为主^[9,10]。但奇怪的是,为什么拥有 DEC2-P385R 突变,每天睡眠 6 h 的该母女却没有对日常生活造成影响呢?

4 结语

睡眠是神奇的,占据了一生大约三分之一的时间。自古以来人类就梦想能够通过减少睡眠时间来达到变相延长生命的目的,然而并未能取得成功。基因概念的提出告诉我们生物的一切性状均是由基因决定的,hDEC2-P385R 的发现提供了实现人类长久以来梦想的机会,然而 hDEC2-P385R 具体是如何发挥作用的,尚不清楚。但是,梦想终究会实现。

参 考 文 献

- [1] Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J Biol Rhythms*, 2006, 21 (6): 482-493.
- [2] Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 2001, 24 (12): 726-731.
- [3] Hines P. Reducing Sleep Length. *Sci. Signal*, 2009, 2 (84): ec278.
- [4] Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med*, 2004, 75 (3 Suppl): A37-43.
- [5] Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Rev*, 2005, 49 (3): 429-454.
- [6] Okamura H, Yamaguchi S, Yagita K. Molecular machinery

- of the circadian clock in mammals. *Cell Tissue Res*, 2002, 309(1): 47-56.
- [7] Shi S, Hida A, McGuinness OP, et al. Circadian Clock Gene *Bmal1* Is Not Essential; Functional Replacement with its Paralog, *Bmal2*. *Cur Biol*, 2010, 20(4): 316-321.
- [8] Honma S, Kawamoto T, Takagi Y, et al. *Dec1* and *Dec2* are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature*, 2002, 419(6909): 841-844.
- [9] Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, et al. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981, 51(5): 483-495.
- [10] Franken P, Dijk DJ. Circadian clock genes and sleep homeostasis. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(9): 1820-1829.
- [11] Hamaguchi H, Fujimoto K, Kawamoto T, et al. Expression of the gene for *Dec2*, a basic helix-loop-helix transcription factor, is regulated by a molecular clock system. *Biochem J*, 2004, 382(Pt 1): 43-50.
- [12] Massari ME, Murre C. Helix-Loop-Helix Proteins: Regulators of Transcription in Eucaryotic Organisms. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(2): 429-440.
- [13] He Y, Jones CR, Fujiki N, et al. The transcriptional repressor *DEC2* regulates sleep length in mammals. *Science*, 2009, 325(5942): 866-870.

中枢神经系统小胶质细胞的研究进展

李师君 综述 毛定安 审校

中南大学湘雅二医院儿科,湖南省长沙市 410011

摘要: 中枢神经系统(CNS)中的小胶质细胞源于造血系统,是CNS的胶质细胞,又有着单核吞噬细胞的属性。在正常情况下,它对周围神经组织起着连续监视作用以维持CNS的稳态,小胶质细胞微小的异常也会引起机体的功能障碍;而当疾病或损伤发生时,失去了神经元的抑制作用,活化后的小胶质细胞作为CNS中的定植炎症细胞参与炎症反应与免疫应答。

关键词: 小胶质细胞;中枢神经系统;起源;免疫反应

中枢神经系统(CNS)主要由3种细胞组成:神经元、胶质细胞以及血管细胞。在CNS的实质中(不包括脑脊液、血管及脑膜的细胞),小胶质细胞是定植炎症细胞,它的活化与所有的CNS功能失调疾病都有关联,并且作用于疾病的进展与痊愈过程,所以关于小胶质细胞的研究具有重要意义。近年来,运用新颖的成像手段,如双光子显微镜,使得小胶质细胞的研究取得了许多的进展。

1 小胶质细胞是CNS中的髓系细胞

1.1 CNS的细胞

Cajal(1913年)应用金属灌注组织染色法,将CNS的细胞分为以下3类:神经元(第一类),星形胶质细胞(第二类),以及第三类(有着小圆细胞核的细胞)。Hortega(1919年、1921年)解析出第3

类细胞,并首次提出它是由两种不同细胞组成的理念:其中一种是少突胶质细胞,它更接近于星形胶质细胞,因此可被归入第二类。他为真正的第三类细胞提出了“小胶质细胞”的概念,认为这类细胞能够改变自身的形态成为迁徙性的吞噬细胞。这些想法与Nissl在1899年关于“棒状细胞”的描述颇有共通之处,Nissl当时认为这些细胞参与组织病理反应,与其它器官中的白细胞功能相似。

1.2 单核吞噬细胞

自妊娠的晚期开始,哺乳动物血液系统中的细胞——包括淋巴细胞、红细胞、巨核细胞、粒细胞以及单核吞噬细胞——源于骨髓造血干细胞,一生中都在不断更新。单核吞噬细胞广泛分布于骨髓、血液和组织间隙,包括骨髓中的单核系祖细胞,血液

收稿日期:2011-03-08;修回日期:2011-05-12

作者简介:李师君(1986-),女,在读研究生,主要从事小儿神经内科学的研究。

通讯作者:毛定安(1956-),男,教授,博士生导师,主要从事小儿神经内科学的研究。