

ГЕНЕТИКА СНА

© В. М. Ковальзон

Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН,
Россия, 119071, Москва,
e-mail: kovalzon@sevin.ru

В обзоре рассматриваются основные достижения в области общей и молекулярной генетики сна, главным образом медленноволновой (обычной) его фазы, в том числе раскрытие природы таких наследственных нарушений, как фатальная семейная инсомния, циркадианные расстройства сна и болезнь Крейтцфельда—Якоба, обнаружение генетических маркеров ЭЭГ сна и т. п.

Ключевые слова: сон, генетика, молекулярная биология сна, молекулярная генетика сна.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 97. № 4. С. 412—421. 2011

V. M. Kovalzon. GENETICS OF SLEEP. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Acad. Sci., 119071, Moscow, Russia.

Main achievements in general and molecular genetics of sleep, especially NREM sleep, are regarded. Among them, discovery of such heredity disorders, as FFI, FASPS and DSPS, the finding of genetic hallmarks of sleep EEG, etc.

Key words: sleep, genetics, molecular biology, molecular genetics.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 97. N 4. P. 412—421. 2011

Основные признаки медленного и быстрого сна, описанные у человека, отмечаются у всех теплокровных животных — зверей и птиц. Сон приматов отличается от сна низкоорганизованных млекопитающих более сложной и дифференцированной картиной медленного сна с демонстрацией трех, четырех и даже пяти его стадий (тогда как у кошек, скажем, выделяют две стадии, а у крыс — лишь одну). С другой стороны, у приматов, в силу строения их мозга, отсутствует гиппокампальный тета-ритм,¹ столь хорошо выраженный в быстром сне у лабораторных животных. Кроме того, у ряда видов, в особенности у водных млекопитающих, отмечаются весьма интересные отличия в организации сна, связанные главным образом с особенностями их экологии [16]. Однако в целом никакого существенного усложнения основных количественных и качественных проявлений медленного и особенно быстрого сна в ходе прогрессивной энцефализации и кортикализации в ряду млекопитающих не прослеживается [3]. Консерватизм этих механизмов создает впечатление, что основная функция сна реализуется не столько на уровне нейронных сетей, сколько на уровне отдельных клеток или даже молекул.

¹ Недавние исследования больных с эпилепсией, которым были с лечебными целями вживлены внутри-мозговые электроды, подтвердили возникновение во время быстрого сна в некоторых отделах мозга биоэлектрической активности, сходной с гиппокампальным тета-ритмом лабораторных животных [6].

Революционными для понимания этих процессов явились исследования Ирен Тоблер, Александра Борбели и их сотрудников в Цюрихском университете, сделанные еще в конце 80-х—начале 90-х годов прошлого века, касающиеся характеристик состояния покоя холоднокровных. Изучая ритмы активности и покоя у холоднокровных позвоночных и беспозвоночных (рыбы, тараканы и пр.), эти авторы пришли к выводу, что, несмотря на монотонный характер, периодам покоя этих животных в условиях температурного комфорта присущи некоторые черты, которые ранее считались характерными лишь для сна млекопитающих. К таковым относятся: 1) строгая периодичность, 2) способность отвечать «отдачей» на депривацию; 3) постепенное повышение порога поведенческой активации («пробуждения»); 4) принятие характерной позы; 5) адекватная реакция на введение фармакопрепаратов (так, барбитураты, бензодиазепины, аденозин удлиняют и углубляют периоды покоя, а кофеин, фенамин, модафинил — подавляют их) [26]. Отсюда следует, что к периодам активности—покоя в организме холоднокровных применима модель Борбели [1, 9]. Такой подход привел многих авторов к необходимости рассматривать понятие сна в более широком аспекте, включая сюда и состояние поведенческого покоя. Несмотря на возникшую терминологическую путаницу, этот подход оказался на данном этапе развития сомнологии весьма плодотворным. Он позволил, используя в качестве моделей относительно простые организмы (рыбку-зебру *Danio reiro*, плодовую мушку *Drosophila melanogaster* и крошечную нематоду *Caenorhabditis elegans*), вскрыть ряд ранее неизвестных молекулярно-генетических механизмов у млекопитающих. Эти механизмы лежат в основе не только циркадных периодов покоя (отдыха всего организма), но и находящихся «внутри» этих периодов эпизодов медленного сна («отдыха мозга») [4, 5, 7].

Как известно, все генетически наследуемые признаки делятся на простые и сложные. Простые признаки обусловлены экспрессией единичного гена, обладают высокой пенетрантностью,² их экспрессивность не связана ни с другими генами, ни с внешними факторами, и их наследование подчиняется менделевским законам. Пример — группа крови. В отличие от простых признаков сложные контролируются многими генами, обладают низкой пенетрантностью, и их наследование не подчиняется менделевским законам. Более того, гены, контролирующие какой-либо сложный признак, часто взаимодействуют между собой эпистатическим путем (неаддитивно). Наконец, сложный признак почти всегда характеризуется сильным взаимодействием генетических и окружающих средовых факторов.

Как и организм в целом, такая составная его часть, как совокупность механизмов, управляющих циркадианными ритмами и циклом бодрствование—сон, в целом наследуется как сложный признак. Однако отдельные характеристики этих механизмов могут наследоваться как простые признаки — «фенотипы сна». Фенотипы сна включают: 1) суточную представленность сна (вероятный индикатор потребности во сне); 2) «отдачу» сна, т. е. увеличение продолжительности и/или интенсивности сна после его депривации; 3) ЭЭГ корреляты сна; 4) циркадианную регуляцию сна (т. е. как возникновение эпизодов сна приурочено к определенному времени суток). Для изучения наследуемых признаков у людей применяют близнецовый метод. Так называемые агрегационные исследования измеряют степень соответствия признаков между близнецами. Если данный признак имеет генетическую основу, то у монозиготных близнецов (MZ) с идентичными генами соответствие будет выше, чем у дизиготных (DZ), у которых только половина всех генов одинакова. Изучения сна у близнецов начались еще в 30-е гг. XX в. Вначале они опирались на субъективные данные опросников, а

² Понятия пенетрантности и экспрессивности гена были введены в науку Н. В. Тимофеевым-Ресовским в 1925 г. Пенетрантность — это доля тех особей, у которых обнаруживается проявление мутантного гена, от всех особей, унаследовавших этот ген. Экспрессивность — это степень выраженности проявлений данного гена.

впоследствии — на объективные результаты полиграфического анализа, и обнаружили более высокое соответствие у MZ, чем у DZ близнецов, по нескольким параметрам, от степени насыщенности быстрых движений глаз в быстром сне — до общей продолжительности сна или длительности стадий 2, 3 и 4 медленной фазы. Дальнейшие исследования показали также, что ритмическая электрическая активность мозга, регистрируемая как ЭЭГ, является одной из наиболее наследуемых человеческих характеристик, причем не только во сне, но и в бодрствовании. На рис. 1 представлены 20-секундные эпохи ЭЭГ у двух испытуемых, одного — с генотипом G/A по аденозиндеаминазе (ADA), а другого — G/G, через час после выключения света во время первого ночного эпизода медленного сна (стадия 4). Заметна значительно большая амплитуда и выраженность дельта-волн у гетерозиготного субъекта по сравнению с гомозиготным. Оба испытуемых конкордантны (сходны) по генотипу 1976T3C (C/T) рецептора аденозина типа 2A (A_{2A}-R) [24]. А в бодрствовании на ЭЭГ спектр мощности в δ-, θ-, α- и β-частотных диапазонах демонстрирует наследственно обусловленное сходство на 70—90 %. Аналогично отмечается сильная генетическая зависимость когерентности ЭЭГ [13].

Недавно проведенный генетический анализ позволил связать частоту тета-ритма гиппокампа во время быстрого сна у мышей с геном *acads*, вовлеченным в β-окисление жирных кислот [25]. Другое недавно проведенное исследование показало, что у мышей δ-индекс медленного сна частично контролируется генами, кодирующими β-рецептор ретиноидной кислоты [19].

Недавняя работа [24] показала, что единичный полиморфизм (гетерозиготные близнецы по сравнению с гомозиготными) гена, кодирующего аденозиндеаминазу, фермент, играющий важную роль в метаболизме аденозина (его расщеплении), влияет на длительность и интенсивность сна здоровых испытуемых. В частности, было показано, что гетерозиготные близнецы отличались о более редких ночных пробуждениях и демонстрировали почти вдвое большую пред-

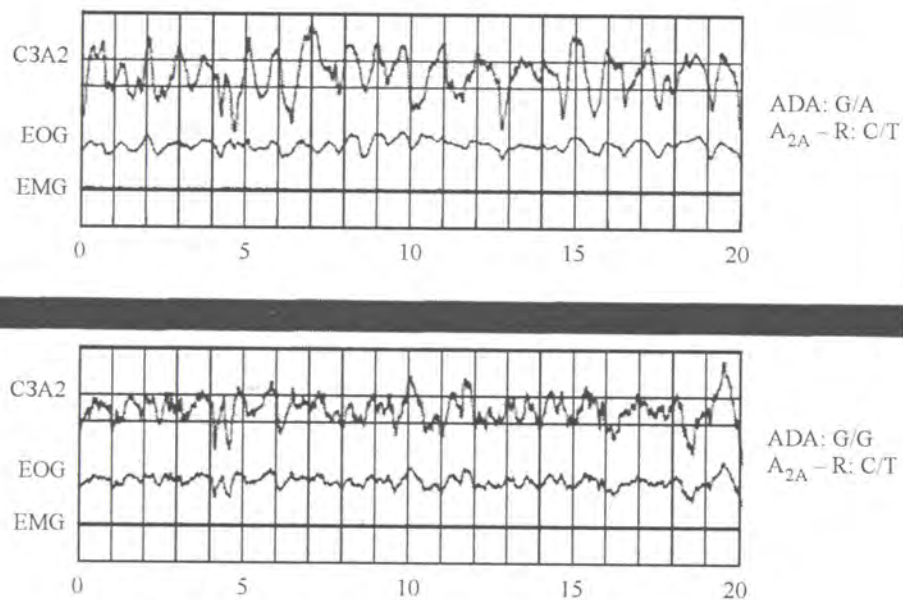


Рис. 1. Репрезентативные 20-секундные фрагменты записи ЭЭГ.

C3A2 — отведение ЭЭГ; EOG — биполярная электроокулограмма; EMG — подбородочная электромиограмма; пунктиром обозначен уровень амплитуды ЭЭГ, равный 75 мкВ.

Фатальная семейная инсомния — прионовая болезнь

Fatal insomnia Creutzfeldt-Jacob

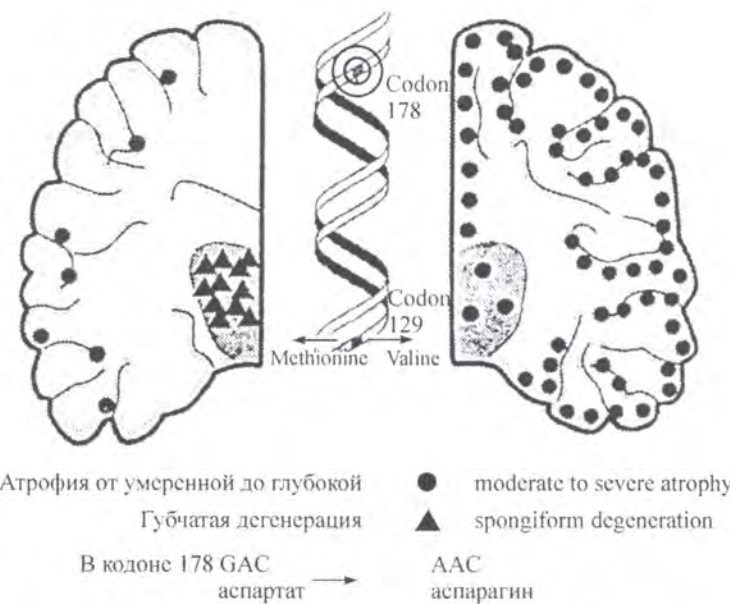


Рис. 2. Фатальная семейная инсомния — прионовая болезнь.

ставленность стадии 4 и всего дельта-сна за 8-часовой период сна по сравнению с гомозиготными близнецами. Кроме этого, была обнаружена связь между одиночным нуклеотидным полиморфизмом во фланкирующей области³ гена *Clock* и диурнальным предпочтением (утренний/вечерний типы) у здоровых взрослых испытуемых («совы» и «жаворонки»). Изредка встречаются и нарушения сна, имеющие чисто генетическую основу. К таким нарушениям относится фатальная семейная инсомния (FFI) и циркадианные расстройства сна — FASPS и DSPS.

Фатальная семейная инсомния (FFI) — редкое аутосомное заболевание, впервые описанное итальянским неврологом и клиническим сомнологом Энио Лугарези [15]. Причиной FFI является точечная мутация в 178 кодоне прионного гена (замена последовательности GAC на AAC), вызывающая замену одного аминокислотного остатка в нормальном прионовом белке мозга человека (аспартат на аспарагин, рис. 2), что приводит к атрофии таламических нейронов и множественной симптоматике с преобладанием нарастающей фатальной инсомнии [22]. Такая же мутация присутствует у пациентов с семейной формой болезни Крейтцфельда—Якоба (CJD), еще одного прионного заболевания с обширными кортикальными, а не таламическими повреждениями и с деменцией, а не бессонницей в качестве главного клинического проявления. У больных с FFI 129 кодон промутировавшего аллеля кодирует метионин, а у пациентов с CJD — валин. Таким образом, мутация в кодоне 178 определяет само возникновение прионного заболевания (FFI или CJD), тогда как кодон 129 промутировавшего аллеля определяет фенотип заболевания (либо CJD, либо FFI). Кроме того, кодон 129 на немутировавшем аллеле определяет глубину и длительность FFI: если он кодирует метионин, то бессонница бывает очень тяжелой и больной погибает ме-

³ Фланкирующие области — нетранскрибируемые высококонсервативные нуклеотидные последовательности, необходимые для правильной работы гена.

нее чем через год; если же присутствует валин, то FFI бессонница протекает легче и больной погибает лишь через 2—3 г. [21, 22].

Людей, демонстрирующих синдром FASPS (familial advanced sleep phase syndrome, семейный синдром раннего начала сна), называют «очень ранними жаворонками» — продолжительность их сна нормальна, но ложатся спать они в полвосьмого вечера, а просыпаются — уже в полпятого утра. Синдром FASPS вызывается мутацией (заменой Ser на Gly) в области связывания белка PER2 с ферментом казеинкиназой CSNK-1 α , что препятствует его фосфорилированию. Некоторые «совы» также являются мутантами: обнаружена связь между так называемым синдромом фазовой задержки сна, delayed sleep phase syndrome (DSPS), и определенными генами. В числе этих генов те, которые кодируют ферменты арилкиламино-N-ацетилтрансферазу (AA-NAT) и CSNK-1 α , а также человеческий Period 3 (hPer3) [14, 28, 30].

Что касается лабораторных моделей, то, помимо демонстрации «нарколептического» фенотипа у «нокаутных» по гену орексина мышей [4], был получен «инсомнический» фенотип у рыбки-зебры с избыточной экспрессией того же гена [7]. У дрозофилы был обнаружен «короткоспящий» мутант, у которого отсутствует ген так называемого шейкерного K⁺-канала. Механизм «короткоспящего» фенотипа, вызванного критической мутацией шейкерного K⁺-канала, предложен С. Cirelli [7]. В норме эти каналы позволяют ионам калия выходить из нейрона. Это смещает мембрану в сторону большей гиперполяризации, ближе к потенциалу покоя. Мутации, снижающие общее количество таких каналов и/или период их открытия, приводят к тому, что мембранный потенциал сдвигается в сторону большей деполяризации, ближе к порогу потенциала действия.

Калий-шейкерный мутант имеет и продолжительность жизни на 30 % меньше, чем у нормальной мухи. Этот ген присутствует и у мыши, и его блокировка, как оказалось, приводит к резкому сокращению представленности медленного сна за счет увеличения бодрствования без изменения быстрого сна [7].

В опытах на мышах были получены доказательства генетической зависимости «отдачи» сна, т. е. увеличения продолжительности и/или интенсивности сна после его депривации. В исследовании R. Andretic и соавт. [4] показано усиление экспрессии немедленного раннего гена homer 1a в ходе депривации сна и повышение дельта-индекса при «отдаче» у трех разных линий мышей. При этом установлено, что экспрессия гена homer 1a в мозгу мышей линии AK в ходе депривации сна нарастает быстрее, чем у мышей B6 и D2. У первой линии максимальный уровень мРНК достигается уже через 3 ч депривации (начавшейся при включении света). У остальных линий нарастание более медленное, и за 6 ч депривации максимум все еще не достигнут. Такие же линейные различия наблюдаются и в величине дельта-индекса ЭЭГ в «отдаче» [4].

Также на модели дрозофилы было показано, что наряду с процессом S в организме оказывается существует реципрокный ему процесс W (бодрствования), подчиняющийся тем же закономерностям, в основе которого лежит внутриклеточный синтез фермента протеинкиназы A (PKA), фосфорилирующего белки, и ц-АМФ-зависимого связывающего белка (CREB). Этот синтез нарастает в периоды покоя и медленного сна и спадает во время активности и бодрствования. Сходные результаты были получены и на модели нематоды и подтверждены в опытах на млекопитающих (мышь) [7].

В период активности и бодрствования усиливается экспрессия генов, кодирующих белки, связанные с реализацией синаптической пластичности. Особенно важным представляется экспрессия гена нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), участвующего в формировании длительной синаптической потенциации после повышения пластичности, и длительной депрессии — после ее снижения. Этот фактор облегчает проведение нервного импульса по используемым синапсам и формирование новых синапсов — процессы, возникающие вследствие интенсивной сенсорной стимуляции в бодрствовании. Изучение

мышей-мутантов, лишенных гена BDNF, показало, что этот белок принимает участие также и в регуляции кратковременной потенциации, и в механизмах стойкой взаимосвязи между различными пулами везикул в аксонных терминалах. Существует корреляция между уровнем локомоторной активности в бодрствовании и экспрессией гена BDNF. В свою очередь повышение уровня этого белка в бодрствовании коррелирует с увеличением дельта-индекса в последующем сне.

Хотя причинно-следственные отношения здесь не ясны, эти эффекты представляют большой интерес и требуют дальнейшего изучения. Они были недавно обобщены в виде так называемой теории синаптического гомеостатического регулирования цикла сон—бодрствование [27, 28], согласно которой бодрствование сопровождается синаптической потенциацией и изменением пластичности, опосредуемыми активацией BDNF, в активно «работающих» таламокортикальных нейронных сетях. Синаптическая проводимость в таких сетях облегчается, формируются новые синапсы. Предполагается, что потенция вызывает последующее усиление медленноволновой активности, а во время медленного сна происходит снижение синаптической проводимости. Происходит восстановление нейрональных функций и повышение отношения сигнала к шуму в синапсах, связанных со следами событий предшествующего бодрствования. Экспрессия генов, кодирующих белки, вовлеченные в длительную потенцию, усиливается в бодрствовании и ослабляется в медленном сне. Наоборот, экспрессия генов, кодирующих белки, вовлеченные в депотенциацию (например, кальциурин), усиливается в медленном сне. Все это рассматривается как свидетельства в пользу теории синаптического гомеостатического регулирования сна [18].

В ходе бодрствования человек или другое млекопитающее взаимодействует с внешней средой и получает информацию о ней. Гипотеза синаптической пластичности предложена Mackiewicz и соавт. [17]. Они показали, что ЭЭГ во время бодрствования активизирована, и концентрация нейромодуляторов во внутренней среде мозга (например, высокий уровень норадреналина) способствует сохранению получаемой информации. Это сохранение обеспечивается главным образом за счет длительной эффективной синаптической потенциации. Такая потенция возникает, когда за импульсацией пресинаптического нейрона следует деполяризация или разряды постсинаптического нейрона, а высокий уровень нейромодуляторов внутренней среды мозга указывает на важные для организма события, происходящие в бодрствовании. Из-за повышения сетевой синаптической проводимости нейронная пластичность в ходе бодрствования требует определенных энергетических затрат и определенного объема вовлеченной в процесс нервной ткани, так что потенциальная способность к новому обучению постепенно истощается (насыщается) [17].

При переходе ко сну человек или животное становятся фактически разобщенными с внешней средой. Изменения нейромодуляторов внутренней среды мозга запускают медленные осцилляции мембранного потенциала в виде чередующихся фаз де- и гиперполяризации, в которые вовлекается каждый корковый нейрон, что отражается в ЭЭГ в виде медленного сна. Изменение концентрации нейромодуляторов внутренней среды мозга (например, низкий уровень норадреналина) обеспечивает поддержание состояния медленного сна, во время которого синаптическая активность не вызывает синаптической потенциации. Таким образом поддерживается адаптивность в условиях сна, когда синаптическая активность уже не направлена на взаимодействие с окружающей средой. Так как усредненная синаптическая проводимость в конце периода бодрствования весьма высока, то нейроны, реализующие медленные осцилляции во время сна, высокочастотны. В результате ЭЭГ в начальном периоде сна демонстрирует медленные волны высокой амплитуды. Теория постулирует, что во время сна происходит снижение синаптической проводимости. Таким образом, общая синаптическая проводимость в конце периода сна снижается до того же уровня, который был до предшествующего периода бодрствования, но распределение активных

синапсов становится уже иным, отражая то, что происходило во время этого периода.

Однако, с другой стороны, усиление экспрессии BDNF в бодрствовании происходит и в тех отделах мозга, которые не имеют никакого отношения к регуляции сна—бодрствования и генерации дельта-волн, например в мозжечке [17]. Таким образом, эти положения нуждаются в дополнительном изучении.

В опытах с депривацией сна было показано, что большая часть генов в мозгу дрозофилы, в коре мозга и гипоталамусе мыши постепенно снижает свою экспрессию в ходе продолжительного бодрствования [20, 23]. Эти гены вовлечены в синтез ферментов фундаментальных клеточных процессов, таких как углеводный и энергетический обмен, цикл трикарбоновых кислот, липидные, альдегидные и аминные метаболические пути и т. д. Создается впечатление, что причиной наступления периодов покоя и медленного сна является не только (и, быть может, даже не столько) накопление в клетках мозга и внеклеточной жидкости неких «гипнотоксинов», «факторов сна» (хотя некоторые кандидаты в такие вещества имеются [4, 12]). Не меньшую роль играет постепенное истощение в ходе депривации сна гораздо более многочисленных «факторов бодрствования» [8].

Получен также ответ на вопрос, какие гены активируются во время медленного сна у мышей в коре мозга и гипоталамусе. Оказалось, что это в основном гены, кодирующие белки, вовлеченные в синтез макромолекул (например, гема и множество гемсодержащих белков), липидный синтез и рибосомальную активность [11]. Следовательно, ключевая функция медленного сна связана с синтезом белков и других макромолекул и осуществляется она на транскрипционном уровне. Липидный синтез, в частности синтез холестерина, также усиливается в покое и медленном сне, поскольку усиливается экспрессия множества генов, кодирующих разнообразные ферменты, переносчики, шапероны и тому подобные белки, участвующие в холестеринном трансляционном процессе. Холестерину принадлежит важная роль в мембранной стабильности. Он является ключевым структурным компонентом мембранных микродоменов, называемых «липидные рафты». Рафты способны объединять рецепторы классических нейротрансмиттеров с прочими сигнальными молекулами и таким образом влиять на передачу информации в клетке. Рафты содержат не только липиды, но и специфические так называемые рафт-ассоциированные белки, что было выявлено с помощью протеомного анализа. Такие белки, например флотиллин, также демонстрируют специфическое повышение уровня транскрипции в покое. Похоже, что липидные рафты разбираются и заново собираются в покое и медленном сне, оказывая этим влияние на множество сигнальных передатчиков, включая глутамат. Таким образом, очевидно, что мозг во время сна подготавливается к работе в последующем бодрствовании, когда на него «обрушится» громадный поток сигнальных молекул, генерируемых внутри его самого. Новая сборка, «переборка» липидных рафтов в покое и медленном сне способствует максимальному облегчению передачи информации в последующем бодрствовании [17, 18].

Кроме этого, в период покоя и медленного сна происходят усиление экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в поддержание везикулярных пулов, а также антиоксидантные ферменты. Внутриклеточный транспорт также активизируется. Напрашивается вывод о том, что происходит множественная перестройка ключевых внутриклеточных механизмов для подготовки к последующему бодрствованию [17, 18].

Другой процесс, регулируемый в цикле активность—покой и сон—бодрствование, связан с мозговой энергетикой. Принято считать, что энергетические затраты мозга выше в периоды активности и бодрствования, чем в покое и во сне. Неожиданным для многих исследователей оказался факт повышения экспрессии во время медленного сна генов, связанных с энергетическими биохимическими путями: углеводным обменом, окислительным фосфорилированием и тому подобным. Выдвинуто предположение о том, что те энергетические потребности

ткани мозга, которые могут быть удовлетворены быстрыми биохимическими реакциями, происходят прямо в бодрствовании, а те, которые требуют больше времени для завершения, происходят в покое и медленном сне, обеспечивая готовность мозга к последующему бодрствованию [17, 18].

Изучение генной экспрессии в мозгу дрозофилы при депривации периодов покоя, в коре мозга мышей и крыс при депривации сна, в гипоталамусе мышей и в переднем мозгу птицы (белоголовая воробьиная овсянка *Zonotrichia leucophrys*) показало значительное прогрессивное усиление экспрессии молекулярного шаперона,⁴ называемого BiP (binding protein) [7]. Основные функциональные категории генов, экспрессия которых увеличивается в мозгу крыс после нескольких часов бодрствования и после нескольких часов сна, приведены в работе С. Cirelli [7]. Показано, что во время сна происходит увеличение экспрессии белков, вовлеченных в протейновый синтез, синаптическую депрессию и липидный обмен, а во время бодрствования повышается экспрессия белков, участвующих в энергетическом обмене, синаптической потенциации и стресс-реакции. Авторы подчеркивают консерватизм указанных изменений в ряду столь разных видов, как мушки, мыши или крысы, Джунгарские хомячки и воробьиные.

Прочие гены в коре мышей и крыс, кодирующие белки теплового шока и молекулярные шапероны, также увеличивают свою экспрессию. Это свидетельствует о нарастании так называемого «клеточного стресса» в эндоплазматическом ретикулуме при чрезмерно продолжительном бодрствовании. Повышенная экспрессия BiP является составной частью внутриклеточного сигнального пути, называемого «реакцией нарушения укладки белков» (unfolded protein response, UPR). Это — адаптивный ответ, позволяющий клетке перенести стресс эндоплазматического ретикулума, причиной которого могут быть такие явления, как нарушение гомеостаза кальция, накопление активных форм кислорода, повышение уровня синтеза секреторных белков, неправильная укладка белков, прекращение поступления глюкозы, нарушение гликозилирования белков. Такая реакция помогает восстановить нормальное функционирование эндоплазматического ретикулума, подавляя трансляцию белков и повышая экспрессию шаперонов, что либо повышает способность ретикулума к укладке белков, либо способствует ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации несвернутых белков. В этих процессах BiP выступает в качестве главного регулятора, активируя другие белки, участвующие в UPR. Все эти процессы возникают в коре мозга мышей уже через 6 ч депривации сна. Если накопление шаперонов происходит в бодрствовании, то, как предполагается, процессы UPR связаны с периодами покоя и сна. Интересно, что опыты на дрозофилах показали количественные изменения «отдачи» покоя после его депривации при генетических манипуляциях с уровнем шаперона BiP, в то время как фоновые значения активности и покоя (без депривации) не менялись [17, 18].

При всей очевидной важности этих многочисленных данных, полученных в последние годы, необходимо сказать, что причинно-следственные отношения в вышеизложенных процессах регуляции циркадианной ритмики, бодрствования и сна не ясны, а молекулярный механизм быстрого сна вообще остается в значительной степени «белым пятном». Согласно одной из гипотез, быстрый сон представляет собой как бы «археободрствование», результат эволюционной трансформации примитивного бодрствования холоднокровных [2]. Будущие эксперименты должны пролить на это свет.

⁴ Шапероны — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной третичной структуры поврежденных белков, а также в образовании и диссоциации белковых комплексов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Борбелли А. Тайна сна. М. Знание. 1989.
- [2] Ковальзон В. М. Необычайные приключения в мире сна и сновидений. Природа. (1) : 12—20. 2000.
- [3] Латави Л. П., Ковальзон В. М. Сравнительно-физиологический подход к изучению функций сна. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 11 : 11—19. 1975.
- [4] Andretic R., Franken P., Tafti M. Genetics of sleep. Annu. Rev. Genet. 42 : 361—388. 2008.
- [5] Bamne M. H., Mansour H., Monk T. H., Buysse D. J., Nimgaonkar V. L. Approaches to unravel the genetics of sleep. Sleep Med. Rev. 14 (6) : 397—404. 2010.
- [6] Cantero J. L. Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. J. Neurosci. 23 : 10 897—10 903. 2003.
- [7] Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat. Rev. Neurosci. 10 (8) : 549—560. 2009.
- [8] Cirelli C., Tononi G. The search for the molecular correlates of sleep and wakefulness. Sleep Med. Rev. 5 (5) : 399—410. 2001.
- [9] Dijk D. J., Archer S. N. Period3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. Sleep Med. Rev. 14 (3) : 151—160. 2010.
- [10] Franken P., Tafti M. Genetics of sleep and sleep disorders. Frontiers Bioscience. 8 : 381—397. 2003.
- [11] Kimura M., Winkelmann J. Genetics of sleep and sleep disorders. Cell. Mol. Life Sci. 64 : 1216—1226. 2007.
- [12] Koh K., Joiner W. J., Wu M. N., Yue Z., Smith C. J., Sehgalet A. Identification of sleepless, a sleep-promoting factor. Science. 321 : 372—376. 2008.
- [13] Linkowski P. EEG sleep patterns in twins. J. Sleep Res. (Suppl. 1) : 11—13. 1999.
- [14] Lowrey P. L., Takahashi J. S. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 5 : 407—441. 2004.
- [15] Lugaresi E., Medori R., Montagna P., Baruzzi A., Cortelli P., Lugaresi A., Tinuper P., Zucconi M., Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N. Engl. J. Med. 315 : 997—1003. 1986.
- [16] Lyamin O. I., Manger P. R., Ridgway S. H., Mukhametov L. M., Siegel J. M. Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep. Neurosci. Biobehav. Rev. 32 (8) : 1451—1484. 2008.
- [17] Mackiewicz M., Naidoo N., Zimmerman J. E., Pack A. I. Molecular mechanisms of sleep and wakefulness. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1129 : 335—349. 2008.
- [18] Mackiewicz M., Shockley K. R., Romer M. A., Galante R. J., Zimmerman J. E., Naidoo N., Baldwin D. A., Jensen S. T., Churchill G. A., Pack A. I. Macromolecule biosynthesis — a key function of sleep. Physiol. Genomics. 31 (8) : 441—457. 2007.
- [19] Maret S., Dorsaz S., Gurcel L., Pradervand S., Petit B., Pfister C., Hagenbuchle O., O'Hara B. F., Franken P., Tafti M. Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104 (50) : 20 090—20 095. 2007.
- [20] Maret S., Franken P., Dauvilliers Y., Gryselinck N. B., Chambon P., Tafti M. Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep. Science. 310 : 111—113. 2005.
- [21] Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. Lancet Neurol. 2 : 165—176. 2003.
- [22] Parchi P., Petersen R. B., Chen S. G., Autilio-Gambetti L., Capellari S., Monari L., Cortelli P., Montagna P., Lugaresi E., Gambetti P. Molecular pathology of fatal familial insomnia. Brain Pathology. 8 : 539—548. 1998.
- [23] Porkka-Heiskanen T. Gene expression during sleep, wakefulness and sleep deprivation. Frontiers Bioscience. 8 : 421—437. 2003.
- [24] Rety J. V., Adam M., Honegger E., Khatami R., Luhmann U. F. O., Jung H. H., Berger W., Landolt H.-P. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102 : 15 676—15 681. 2005.
- [25] Tafti M., Petit B., Chollet D., Neidhart E., de Bilbao F., Kiss J. Z., Wood P. A., Franken P. Deficiency in short-chain fatty acid beta-oxidation affects theta oscillations during sleep. Nat. Genet. 34 : 320—325. 2003.
- [26] Tobler I. Phylogeny of sleep regulation. In: Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. Principles and practice in sleep medicine, 4th edition. N. Y. Elsevier. 77—90. 2005.
- [27] Tononi G., Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Brain. Res. Bull. 62 : 145—150. 2003.
- [28] Tononi G., Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Behav. Brain Sci. 28 (01) : 85. 2005.
- [29] Wisor J. P., Kilduff T. S. Molecular genetic advances in sleep research and their relevance to sleep medicine. Sleep. 28 (3) : 357—367. 2005.
- [30] Wulff K., Porcheret K., Cussans E., Foster R. G. Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. Current Opinion Genetics Development. 19 : 1—10. 2009.

Поступила 31 I 2011