

Circadian rhythms and sleep chronotypes and their genetic basis

Vitaliy Omelyanovich

Professor of the Department of Medical Psychology,
Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets
National Medical University, Doctor of Medicine, Professor

Introduction. Circadian rhythms are cyclical changes in cellular, molecular, and biological processes that repeat approximately every 24 hours. Driven by an internal “biological clock” that is largely anatomically located in the suprachiasmatic nucleus and influenced by environmental stimuli, circadian rhythms play a central role in regulating many aspects of physiological processes, including sleep-wake cycles. Sleep chronotype, sometimes referred to in the literature as circadian preference, is part of circadian rhythmicity and is usually defined as individual variation in the preferred timing of the sleep-wake cycle. Interest in the genetic basis of circadian rhythmicity has been around for a long time. To date, great strides have been made in identifying a number of molecules that constitute the basic circadian biological clock that functions in every cell, not just in the suprachiasmatic nucleus of the cerebrum.

Methods. Our study aimed to investigate the current state of scientific knowledge on the genetic basis of circadian rhythms, sleep chronotypes, their features of functioning and disorders, including hereditary sleep pathology.

Materials. The study material is data from publications of research results on the genetic basis of sleep chronotypes, circadian rhythms and the functioning of the “biological clock”, presented in peer-reviewed scientific publications of the last twenty years.

Results. The interaction between circadian rhythms and sleep homeostasis was first summarized in the “two-process model.” It offers a description of sleep regulation that relies on both the circadian system (process C) and sleep homeostasis (process S). Process C depends on an approximately 24-hour rhythmic change in sleep propensity balanced by process S, which increases as a function of wakefulness. To date, great progress has been made in identifying a number of molecules that constitute the basic circadian biological clock, which functions in every cell and not exclusively in the suprachiasmatic nucleus (SCN). Based on scientific studies in model systems, it is now clear that the molecular circadian clock consists of a negative feedback loop involving the PER genes (PER1, PER2, and PER3) and CRY (CRY1 and CRY2), although other genes also play a significant role. As PER and CRY proteins accumulate in the cytoplasm of cells during the subjective “day,” both heterodimers repress BMAL1-CLOCK-mediated transcription and ultimately repress their own transcription (i.e., PER and CRY). This inhibition is relieved by the degradation of these proteins by targeting them for degradation by ubiquitin.

Conclusions. Although the results of genetic studies are not always unambiguous, general patterns suggest that multiple genes play important roles in influencing circadian typology. At present, the presence of a connection between polymorphisms of biological clock genes that affect the circadian oscillator and sleep chronotype is clear, but the complete neurophysiological and molecular mechanisms of individual differences in chronotypes are unknown, although hypothetically they may also be associated with biological clock genes.

Вступ

Циркадні ритми – це циклічні зміни в клітинних, молекулярних і біологічних процесах, які повторюються приблизно раз на 24 години. Керовані внутрішнім «біологічним годинником», за який в більшій мірі анатомічно відповідає супрахіазмальне ядро (suprachiasmatic nucleus, SCN) і під впливом стимулів навколишнього середовища чи «zeitgebers» (дачки часу), циркадні ритми відіграють центральну роль у регуляції багатьох аспектів фізіологічних процесів, включаючи сон – цикли неспання [1]. SCN допомагає координувати ці ритми у всьому тілі аж до клітинного рівня, а виходи SCN спрямовані на багато органів та тканин, включаючи печінку, надниркові залози та шишкоподібну залозу, а найсильнішим «zeitgebers» для нього є світло. Сітківка містить спеціалізовані клітини, що не формують зображення (фоточутливі гангліозні клітини сітківки, ipRGC), які експресують меланопсин та проєктуються в SCN безпосередньо через ретино-гіпоталамічний тракт [2]. Ці фоточутливі гангліозні клітини переважно реагують на світлові хвилі довжиною синього спектру світла.

Вплив світла на термін сну відповідає кривій фазового відгуку, на якій наявність світла за 8-10 год до максимального зниження внутрішньої температури тіла, що зазвичай відбувається приблизно за 2 години до звичного часу пробудження, призводить до затримки циркадного годинника. Світло через приблизно 9 годин після максимального зниження температури тіла переведить біологічний годинник. Цей ефект є максимальним приблизно за 4 години до та після часу мінімальної температури тіла, тому штучне освітлення ввечері та вночі призводить до затримки циркадного годинника, що тягне за собою бажання спати пізніше, а освітлення у перші 2 години дня пришвидчує циркадний годинник і бажання спати настає раніше.

Взаємодія циркадних ритмів і гомеостазу сну, вперше була описана Borbely A.A. в 1982 році [3] та зведена в «модель двох процесів» [4]. Вона пропонує опис регуляції сну, який спирається як на циркадну систему (процес C), так і на гомеостаз сну (процес S). Процес C залежить від приблизно 24-годинної ритмічної зміни схильності до сну, яка врівноважена процесом S, котрий збільшується як функція часу неспання. Процес S оцінюється повільнохвильовою активністю ЕЕГ і має експоненціальне зниження під час сну. Модель припускає, що саме взаємодія процесу C і S визначає, коли ми прокидаємося і коли ми спимо. Це пояснює, що циркадні фактори C допомагають нам залишатися неспаними протягом дня, оскільки тиск сну, змодельований процесом S, накопичується та допомагає нам залишатися у сні останню частину ночі, коли цей тиск значно знижується. Тиск сну також пояснює, чому більший час неспання може призвести до більш тривалого та глибшого сну.

До інших факторів, які віднесені до «zeitgebers» відносяться фізичне навантаження та харчування. Не дивлячись на те, що наукові дослідження головним чином були зосереджені в основному на світлі, яке забезпечує головну вхідну інформацію для SCN, фазова крива відповіді для фізичного навантаження також на теперішній час вже описана: фізичні вправи о 7:00 до 13:00 переводять циркадний годинник вперед а навантаження з 19.00 до 22.00 години, навпаки, затримує його. Разом з цим слід зауважити, що тривалість сну та неспання не має чіткого впливу на циркадний годинник.

Типова ендогенна циркадна ритмічність у людей має тенденцію до циклічного періоду в 24,2 години з невеликими щоденними коливаннями в тривалості. Тим не менш, час циркадної системи значно відрізняється у різних індивідів, тобто мають місце різні «хронотипи сну».

Хронотип сну, який в літературі інколи називають добовими перевагами, є частиною циркадної ритмічності і зазвичай визначається як індивідуальна варіація бажаного часу циклу сну-неспання. Хронотип відображає індивідуальну мінливість у фазі захоплення і пов'язаний з варіаціями фізіологічної природи, такими як ритми коливання температури тіла і секреції гормонів.

Слід зазначити, що варіації хронотипу по загальнолюдській популяції мають нормальний

розподіл Гаусса, що пов'язано з особливостями освітлення, тому популяційні норми відрізняються залежно від довготи, широти, проживання в місті чи у селі. Середній час сну у вільні дні з поправкою на втрату сну протягом робочого тижня (midpoint of sleep on free days sleep corrected, MSFSC) на 4 хв раніше (в середньому) для кожного градуса довготи в межах часового поясу, враховуючи ранній схід сонця. Варіації між людьми базуються на кількох факторах, включаючи тривалість «індивідуального внутрішнього періоду» - τ -періоду. Хоча в середньому $\tau = 24,2$ годин, але τ є унікальним для кожної людини. Реакція на «zeitgebers» та амплітуда τ також впливають на хронотип людини.

В наукових дослідженнях зазвичай ділять хронотипи на три або п'ять типів.

Структурування хронотипів на три типи:

1. Ранковий (ранній) хронотип (M-тип);
2. Вечірній (пізній) хронотип (E-тип);
3. Проміжний (нейтральний) хронотип (N-тип).

Структурування хронотипів на п'ять типів:

1. Помірний ранковий (ранній) хронотип;
2. Чіткий ранковий (ранній) хронотип;
3. Помірний вечірній (пізній) хронотип;
4. Чіткий вечірній (пізній) хронотип;
5. Проміжний (нейтральний) хронотип.

Циркадна ритмічність у людей представлена складним фенотипом, похідним від багатьох основних генетичних факторів, які визначають хронотип. Що стосується внутрішньоіндивідуальних відмінностей у синхронізації ритму функцій організму, можна спостерігати міжіндивідуальні відмінності між людьми, які стають активними рано вдень, і тими, хто робить це пізніше. Цю рису, відповідно названу ранковою та вечірньою, потрібно оцінювати не лише як таку, але й за тим, як вона змінює реакцію на зовнішні графіки. Виходячи з внутрішнього циркадного ритму, люди відрізняються у своєму бажаному часі сну та активності; це може бути виражено в понятті хронотипу.

Результати досліджень останніх років, які проводились в цьому напрямку, вказують на наявність специфічного зв'язку між властивостями циркадного осцилятора (власно циркадний період) і хронотипом (мінливість у циркадній фазі) [6]. Ця гіпотеза включає два аспекти, які можуть впливати на різницю в динаміці хронотипів: генетичні фактори та екзогенні фактору впливу на біологічний годинник («zeitgebers»). Крім того, ще одним можливим механізмом відмінностей динаміки хронотипів є відмінності в накопиченні тиску сну: при вечірньому хронотипі під час неспання має місце більш повільне накопичення потреби у сні та повільніше відбувається її зниження під час сну, що призводить до відносної затримки ритму сонливості.

Інтерес до генетичної основи циркадної ритмічності існує вже достатньо давно. На теперішній час вже досягнуто величезних успіхів у ідентифікації низки молекул, що складають базовий циркадний біологічний годинник, який функціонує в кожній клітині, а не виключно в супрахіазмальному ядрі великого мозку (SCN). Кожна клітина підтримує свою власну циркадну ритмічність, і головний біологічний годинник у SCN, здається, відіграє роль підтримки синхронізації між цими клітинними годинниками. На основі наукових досліджень в модельних системах тепер вже стає зрозуміло, що молекулярний циркадний годинник складається з петлі негативного зворотного зв'язку за участю генів PER (PER1, PER2 і PER3) [7 - 11] і CRY (CRY1 і CRY2) [12 - 19], хоча істотну роль відіграють і інші гени.

Низка сучасних досліджень вказує на те, що гени біологічного годинника сприяють зв'язку між хронотипом і психічним здоров'ям. Дійсно, циркадні ритми регулюють не тільки сон і

неспанья, а й численні фізіологічні процеси, включаючи поведінку, імунітет і метаболізм. Особливу роль у функціонуванні циркадних ритмів приймають гени та протеїни:

- Ген CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [20];
- Гени PER (Period): PER1, PER2 і PER3 [7 - 11];
- Гени Cryptochrome (Cry 1 та Cry2) – клас флавопротеїнів, які містяться в рослинах і тваринах і чутливі до синього світла [12 - 19];
- Ген ARNTL(Aryl hydrocarbon receptor), який кодує основну спіраль-петлю-спіраль ARNTL-подібного ядерного транслокатору-подібного білку арилового вуглеводневого рецептору (ARNTL) [21];
- Гени FBXL – кодують протеїни класу F-Box (FBXL) – ці протеїни є структурними мотивами білків з 50 амінокислот, а також асоціюються з такими клітинними функціями, як передача сигналу та регуляція клітинного циклу [22, 23].
- Регулятори сигналізації G-білка (Regulators of G protein signaling, RGS) – це структурні домени протеїну або протеїни, що містять ці домени, які активують GTP-азну активність гетеротримерних α -субодиниць G-білку. Білки RGS є багатофункціональними протеїнами, що прискорюють GTP-азу, та сприяють гідролізу GTP α -субодиницею гетеротримерних G-білків, таким чином інактивуючи G-білок і швидко вимикаючи зв'язані з G-білками рецепторні сигнальні шляхи [24];
- Аденілаткіназа (Adenylate kinase, AK) – це сигнальний білок (фермент фосфотрансфера), який каталізує взаємоперетворення різних аденозинфосфатів, внаслідок чого регулює гомеостаз клітинної енергії, балансує між різними конформаціями [25];
- Ген NR1D1 (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1) – підродина ядерних рецепторів 1, і є геном, що кодує протеїни Rev-Erb у родині ядерних рецепторів (NR) внутрішньоклітинних факторів транскрипції, які пов'язані з циркадним годинником і експресією (транскрипцією) генів;
- Ген DBP – кодує D-сайт зв'язуючого білка промотору альбуміну (альбумін D-box, DBP) – є членом сімейства транскрипційних факторів PAR bZIP і зв'язується з вищим за течією промотором в гені інсуліну [27];
- Ген E40 – базовий член сімейства Helix-Loop-Helix (Basic Helix-Loop-Helix family gene member E40, BHLHE40 та 41) – кодує основний білок спіраль-петля-спіраль, що експресується в різних тканинах і може взаємодіяти з ARNTL або конкурувати за сайти зв'язування E-box у промоторі PER1 та пригнічувати трансактивацію PER1, репресувати CLOCK/ARNTL, приймаючи участь у контролі циркадного ритму та диференціації клітин [28];
- Позачасовий ген (Timeless Circadian Regulator, Timeless, TIM) – кодує протеїн, який, є висококонсервативним і бере участь у виживанні клітини після пошкодження або стресу, підвищенні активності епсилон-полімерази ДНК, підтримці довжини теломер- і морфогенезі епітеліальних клітин, а також відіграє певну роль у циклі ауторегуляції циркадного ритму, взаємодіючи з генами PERIOD (PER1, PER2 і PER3) та іншими, щоб зменшити активацію PER1 за допомогою CLOCK/ARNTL [7, 8];
- Ген NFIL3 – кодує ядерний фактор, протеїн регульований інтерлейкіном 3 (Nuclear Factor, Interleukin 3 regulated, NFIL3, E4BP4), який є регулятором транскрипції, який зв'язується як гомодимер із сайтами активуючого фактора транскрипції (ATF) у багатьох клітинних промоторах та пригнічує експресію PER1 і PER2, що пояснює його певну роль в регуляції циркадного ритму [29];
- Ген RORC (Related Orphan Receptor C) – кодує протеїн RORC, який є ДНК-зв'язуючим транскрипційним фактором і є членом підродина NR1 рецепторів ядерних гормонів з не до кінця вивченими функціями [30].

Так у людей ARNT-подібний протеїн-1 мозку та м'язів (існують також його позначення як BMAL1; MOP3 або ARNT3), який є фактором транскрипції, регулює і циркадні ритми.

Крім того, ген CLOCK кодує базовий фактор транскрипції Basic Helix-Loop-Helix-Per-Arnt-sim

(BHLH-PAS), який відповідальний за регуляцію низки функцій, є одним із основних регуляторних генів циркадного ритму і, як відомо, впливає як на стійкість, так і на період циркадних ритмів через домен PAS [31]. Він зв'язується з E-box (Enhancer Box – ДНК-послідовність, що регулює експресію генів в нейронах та клітинах інших тканин) відносно домену BHLH, підсилюючи одиницю гену Period (*per*) і генів Cryptochrome (*Cry 1* та *Cry 2*), керуючи їх транскрипцією. *Per* — це ген транскрипту, який, як і відповідні білки PER, має період приблизно 24 години і вони разом відіграють центральну роль у молекулярному механізмі біологічного годинника. *Cry 1* та *Cry 2* – це гени, які кодують два білки-криптохроми CRY1 і CRY2, які чутливі до синього світла, сприйнятні до магнітних полів та беруть участь у циркадних ритмах.

Оскільки протеїни PER і CRY накопичуються в цитоплазмі клітин протягом суб'єктивного «дня», обидва гетеродимери пригнічують транскрипцію, опосередковану BMAL1-CLOCK, і зрештою пригнічують транскрипцію самих себе (тобто саме PER і CRY). Зазначене гальмування зменшується завдяки деградації цих протеїнів завдяки спрямуванню процесу в бік деградації білком убіквітином [32].

Описаний вище цикл затримується в часі внаслідок транскрипції та накопичення-деградації протеїнів і перетворює гомеостаз негативного зворотнього зв'язку на самопідтримуючий 24-годинний осцилятор.

Разом з цим поліморфізм генів біологічного годинника, крім всього іншого, також пов'язані з психічними розладами. Так, порівняно зі здоровими, пацієнти з великим депресивним розладом виявляють пригнічення аномальної експресії циркадних генів, включаючи ARNTL, PER1-3, NR1D1, DBP і BHLHE 40 та 41, а генетичні механізми хронотипу сну можуть, в більшій чи меншій мірі, впливати на сезонність великого депресивного розладу та біполярного розладу в залежності від віку [33].

Ген CRY1 також виявляє колеляцію з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності, неорганічним безсонням і тривогою. За даними новітніх наукових досліджень жінки з генотипом PER3 мають менш виражені симптоми депресії та більш виражені симптоми тривоги, що непрямо вказує на гендерно-специфічні зв'язки мутації PER3 з тривожно-депресивними симптомами. Крім того, наукові дослідження перших двох десятиріч свідчать про зв'язок гену CLOCK, пов'язаного з вечірнім хронотипом, з розбіжністю між суб'єктивним сприйманням та об'єктивною тяжкістю симптомів депресії при біполярному розладі, а також про зв'язок сезонності симптомів депресії з геном ARNTL. Існують окремі дані і про зв'язок гену TIM з гіпертимними рисами особистості та афективною дисфункцією [33].

Паралельно з ідентифікацією молекулярних механізмів циркадних ритмів, наукові дослідження прагнули також визначити зв'язки хронотипу, як поведінкового прояву циркадних ритмів, з генетичними факторами, досліджуючи його спадковість. В кількох дослідженнях близнюків і сімей в Сполучених Штатах, Великій Британії, країнах Скандинавії та в Бразилії було встановлено, що успадкованість хронотипу становить приблизно 50%, тоді як дослідження ізольованої релігійної секти гуттеритів і корінних народів Амазонії вказують на значно нижчу успадкованість на рівні 14% та 23% відповідно. В сукупності оцінки спадковості показують, що генетичні фактори пояснюють значну частку (до 50%) мінливості популяції в типах циркадних ритмів. Крім того, нормальний розподіл хронотипів вказує на його полігенну основу.

Щодо спадковості ранніх та пізніх хронотипів, то особи з ASP (Advanced sleep-wake phase - розширена фаза сну), які повідомляють про наявність подібного родича першого ступеня в сімейному анамнезі, вважаються такими, що мають «сімейний ASP» (Familial advanced sleep-wake phase, FASP). В той час як генетичні фактори та чинники навколишнього середовища сприяють цьому, ті, чий ранній хронотип почався ще в молодому віці, дуже ймовірно, мають міцну спадкову історію цієї ознаки. Багатьом особам з ASP та FASP ранне засинання та

пробудження не заважають і ці люди зазвичай не звертаються до лікаря. Серед пацієнтів, які звертаються до клініки, поширеність ASP визначається як початок сонливості о 8:30 вечора, а спонтанне пробудження о 5:30 ранку, причому ця тенденція проявляється у них у віці до 30 років. Кількість таких пацієнтів оцінюється в 0,33–0,5% від загальної кількості пацієнтів зі скаргами на проблеми зі сном. Приблизна поширеність FASP серед таких пацієнтів становить щонайменше 0,21%, причому більшість людей з ASP мають сімейний анамнез [34].

Двома основними методами, що проливають світло на генетику ASP, є:

- 1) Одногенні мутації, визначені в сім'ях з аутосомно-домінантним типом успадкування;
- 2) Дослідження загальногеномних асоціацій (genome-wide association studies GWAS).

У 1999 році було опубліковано першу статтю (Jones CR, et al) [35], в якій визначався менделівський тип успадкування FASP та було відмічено, що пробанд з найбільшої ідентифікованої сім'ї мав $\tau = 23,3$ години при дослідженні у часовій ізоляції. Разом з цим генетичні мутації, що призводять до змін у циркадному періоді, були згенеровані в експериментах шляхом прямих генетичних скринінгів у мухи дрозофіли та гризунів, але жодних мутацій гена біологічного годинника у людей виявлено не було. Подальший аналіз зчеплення призвів до генетичного картування першого алеля FASP до хромосоми 2q, а позиційне клонування призвело до ідентифікації PER2, гомолога гена *Per* *Drosophila*. В дослідженнях була знайдена мутація PER2S662G, яка замінює серин на залишок гліцину в положенні амінокислоти 662 в області зв'язування казеїнкінази I δ/ϵ (CKI δ/ϵ) PER2, і яка була ідентифікована у членів сім'ї з FASP. Цікаво, що ця мутація була сконструйована на мишах і призвела до напівдомінантної ознаки ASP, повторюючи фенотип людей, які мають аналогічну мутацію. В публікаціях подальших досліджень автори вказують, що ця мутація є більш сильним репресором транскрипції, ніж ген PER2, що підтверджує роль PER2 у встановленні швидкості молекулярного біологічного годинника.

Було ідентифіковано багато додаткових сімей з подібним шаблоном, включаючи алельний ряд мутацій PER2, але більшість сімей з FASP не мають визнаної мутації гену PER2. Дослідження цих сімей показало генетичну гетерогенність і призвело до ідентифікації багатьох додаткових причинних мутацій в інших генах:

- CK1 δ (Casein kinase I isoform delta, CSNK1D) T44A, H46R – ізоформа дельта казеїнкінази I з мутацією T44A та H46R;
- PER3 (P415A/H417R) – 3 ген сімейства Period з мутацією P415A/H417R;
- PER2 (S662G) – 2 ген сімейства Period з мутацією S662G;
- CRY2 (A260T) – 2 ген сімейства криптохромів з мутацією A260T;
- TIMELESS (R1081X) – позачасовий ген (TIM) з мутацією R1081X.

Ці мутації присутні лише в меншості великої когорти сімей з FASP, що свідчить про наявність нових циркадних алелів у людини і потенційно нових генів, які ще доведеться ідентифікувати. Разом з цим, в наукових публікаціях останніх років вже викладена інформація про те, що декілька циркадних генів з тих, які наведені вище, мають плейотропний ефект, який впливає не тільки на сон, а й на інші аспекти здоров'я та певні хвороби, такі як мігрень та депресивні розлади (а саме: CK1 δ (T44A та H46R), PER2 (S662G), PER3(P415A/H417R) та CRY2 (A260T).

Декілька недавніх досліджень загальногеномних асоціацій (GWAS), спираючись на великі когорти, такі як довгострокове дослідження «UK Biobank» («Біобанк Великої Британії») і компанія генетичного тестування «прямого споживача» «23andMe», ідентифікували багато локусів, які показують асоціацію з ранковим прокиданням [36]. Завдяки цій роботі було встановлено, що ранковий хронотип пов'язаний з меншим рівнем депресії та з кращим психічним здоров'ям. Характерно, що багато локусів, які були пов'язані з хронотипом у GWAS, не були відтворені в незалежних когортах. Це свідчить про генетичну складність, а також

може бути пов'язано з систематичними упередженнями, пов'язаними з інструментарієм, який використовувався для визначення хронотипу.

Екстремальний варіант DSP також зазвичай є тенденцією протягом усього життя, погіршуючись у підлітковому віці та зменшуючись з віком. Коли DSP має місце у родичів першого ступеня, можливо говорити про сімейну затриману фазу сну (Familial Delayed sleep phase, FDSP). Оцінки поширеності DSP різняться залежно від визначення, місця та віку, але в середньому коливаються від 0,13% до 3,1%. В дослідженнях близнюків на генетичні фактори припадає близько 50% денних переваг. Незважаючи на це, було ідентифіковано менше генів, які призводять до DSP, ніж до ASP, що свідчить про те, що DSP, ймовірно, є мультигенним феноменом, в якому кілька генів відіграють меншу роль, хоча негенетичні фактори («zeitgebers»), плутають картину, що ускладнює виявлення генетичних варіантів.

За результатами одиничного дослідження, проведеного Archer S.N. в Центрі хронобіології Університету Суррея (Centre for Chronobiology, University of Surrey, UK) був виявлений поліморфізм довжини гену PER3 через тандемний повтор зі змінною кількістю (4 або 5 повторів), який був пов'язаний з DSP, при чому довший алель асоціювався з ранком, а коротший алель — з вечором [37]. Також є дослідження, в яких була ідентифікована одна мутація в гені CRY1, яка надає аутосомно-домінантну ознаку DSP. Цей алель має поширеність 0,6%, тому, за прогнозами, відповідає за частку FDSP у загальній популяції. Насправді частота FDSP невідома, тому неясно яка частка цієї ознаки пояснюється саме цим варіантом CRY1.

В 2009 році (He Y, et al., 2009) в гені DEC2 з мутацією P385R, був описаний перший генетичний варіант людини, що призводить до фенотипу короткого сну. DEC2 (BHLHE41) є геном, який діє як негативна частина нової ауторегуляторної петлі зворотного зв'язку (петля DEC), що відрізняється від тієї, що утворюється транскрипційними репресорами PER і CRY (петля PER/CRY) [38]. Обидві ці петлі заблоковані, оскільки він пригнічує експресію PER1 і, у свою чергу, пригнічується PER1/2 і CRY1/2. Він виступає в якості транскрипційного фактору, який регулює циркадний годинник у ссавців, регулює тривалість сну/неспанья шляхом модуляції нейропептидного гормону орексину та призводить до сімейної природної поведінкової риси короткого сну.

Автори назвали особливості хронотипу сну у цих людей з «Сімейно природним коротким сном» (Familial Natural Short Sleepers, FNSS), у яких протягом усього життя, без очевидних наслідків для когнітивної сфери, мало місце генетично закріплене скорочення тривалості нічного сну. FNSS визначається як стабільний варіант тривалості сну від 4 до 6,5 годин за ніч, без сонливості вдень або інших явних порушень. Ці люди іноді відвідують клініки зі скаргами на сон не тому, що погано себе відчують, а тому що близькі кажуть їм, що «потрібно більше спати», розцінюючи іноді нормальну для них тривалість сну як безсоння. Однак, коли цих людей запитують, як вони почуваються після сну 4–6,5 годин, вони часто повідомляють, що почуваються «чудово» та «добре відпочили». В першому описаній сім'ї мутація DEC2 призводила до скорочення тривалості сну у її членів. Експериментальне моделювання цієї мутації у мухи-дрозофіли та трансгенних мишей дозволило створити подібний фенотип. DEC2 є транскрипційним репресором і підвищує експресію гіпокретину, який, також відомий як орексин, сприяє пробудженню та бере участь у переходах сон-неспанья. Втрата нейронів, що продукують гіпокретин, у латеральному гіпоталамусі призводить до нарколепсії з катаплексією. Нова мутація в DEC2 також була ідентифікована в парі дизиготних близнюків, в яких один близнюк мав скорочену тривалість сну, менший відновлювальний сон після депривації сну та менше втрат працездатності після депривації сну. Ще одна мутація, що викликає FNSS, була ідентифікована в гені β -1 адренергічного рецептора (ADRB1). ADRB1 є геном, що кодує білок, він експресується в дорсальному мосту, нейрони якого є активні під час REM-сну і неспанья. На теперішній час вже зібрано кілька додаткових сімей із аутосомно-домінантним типом зниженої потреби у сні та ідентифіковано два додаткових гени з фенотипом короткого сну, які були повтореним в експериментальному моделюванні на мишах.

Насправді особи з коротким сном і підвищеним поведінковим потягом були описані в літературі досить давно, ще в 1972 році, Hartmann et al., вивчаючи варіації потреби у сні, описали тих, хто спить менше 6 годин, як «спокійних і ефективних» і з більшою толерантністю, гнучкість і меншою депресією порівняно з тими, хто спить довго [39].

Люди з FNSS повідомляють про зниження потреби уві сні протягом всього дорослого життя, при чому у деяких ці особливості хронотипів починаються з дитинства. Вони повідомляють про тривалість сну від 4 до 6,5 годин на ніч без сонливості вдень або повідомлень про дефіцит сну через депривацію сну. Особи з FNSS частково відрізняються від факультативно коротко сплячих тим, що, на відміну від останніх, вони не висипаються у вихідні та вільні дні, повідомляючи про більшу гнучкість щодо часу сну та менший суб'єктивний дефіцит після депривації сну.

Цікаво, що цю групу осіб характеризує не тільки особливо коротка тривалість сну. Серед людей із FNSS існує високий поведінковий потяг, і люди повідомляють про потребу завжди бути розумово активними, що зазвичай призводить до високовідповідальних, важких робіт або робоу в кількох місцях. Особи з FNSS також мають високий больовий поріг і відносну стійкість до життєвих стресів. Таким чином, фенотип охоплює не тільки режим сну, але й особливу поведінку вдень.

Подібно до короткого сну, існує група людей, які потребують більшої кількості сну. Однак ще не виявлено жодних генетичних варіантів, що викликають «Сімейний природний тривалий сон» (Familial natural long sleep, FNLS). Такі супутні захворювання, як депресія та фактори способу життя, ускладнюють картину, що ускладнює виявлення цієї групи.

Висновки

Хоча результати генетичних досліджень не завжди здаються однозначними, загальні моделі свідчать про те, що численні гени відіграють важливу роль у впливі на циркадіанну типологію. На теперішній час зрозуміла присутність зв'язку поліморфізму генів біологічного годинника, які впливають на циркадний осцилятор, з хронотипом сну, але цілісні нейрофізіологічні та молекулярні механізми індивідуальної різниці хронотипів невідомі, хоча гіпотетично вони і можуть також бути пов'язані з генами біологічного годинника.

References

1. Robert Y. Moore. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation // *Sleep Medicine*. Volume 8, Supplement 3, December 2007, P. 27-33. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.10.003
2. Conrad Schmol, Gerassimos Lascaratos, Bal Dhillon, Debra Skene, Renata L. Riha. The role of retinal regulation of sleep in health and disease // *Sleep Medicine Reviews*. Volume 15, Issue 2, April 2011, P.107-113 DOI: 10.1016/j.smr.2010.06.001
3. Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
4. A A Borbély, P Achermann. Sleep homeostasis and models of sleep regulation // *J Biol Rhythms*. 1999 Dec;14(6):557-68. DOI: 10.1177/074873099129000894
5. R Robert Auger, Helen J Burgess, Jonathan S Emens, Ludmila V Deriy, Sherene M Thomas, Katherine M Sharkey Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015 // *J Clin Sleep Med*. 2015 Oct 15;11(10):1199-1236. doi: 10.5664/jcsm.5100
6. Reena Saini, Mariusz Jaskolski & Seth J. Davis. Circadian oscillator proteins across the kingdoms of life: structural aspects // *BMC Biology*. volume 17, Article number: 13 (2019) DOI: <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0623-3>

7. Hennig S, Strauss HM, Vanselow K, Yildiz Ö, Schulze S, Arens J, Kramer A, Wolf E. Structural and functional analyses of PAS domain interactions of the clock proteins *Drosophila* PERIOD and mouse PERIOD2. *PLoS Biol.* 2009;7:e1000094.
8. Kucera N, Schmalen I, Hennig S, Öllinger R, Strauss HM, Grudziecki A, Wieczorek C, Kramer A, Wolf E. Unwinding the differences of the mammalian PERIOD clock proteins from crystal structure to cellular function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:3311–6.
9. Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, Iwasaki H, Andersson CR, Tanabe A, Golden SS, Johnson CH, Kondo T. Expression of a gene cluster *kaiABC* as a circadian feedback process in cyanobacteria. *Science.* 1998;281:1519–23.
10. Nakajima M, Imai K, Ito H, Nishiwaki T, Murayama Y, Iwasaki H, Oyama T, Kondo T. Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. *Science.* 2005;308:414–5.
11. Kitayama Y, Nishiwaki T, Terauchi K, Kondo T. Dual KaiC-based oscillations constitute the circadian system of Cyanobacteria. *Genes Dev.* 2008;22:1513–21.
12. Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, Chong LW, DiTacchio L, Atkins AR, Glass CK, Liddle C, Auwerx J, Downes M, Panda S, Evans RM. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature.* 2012;485:123–7.
13. Lin CT. Blue light receptors and signal transduction. *Plant Cell.* 2002;14:S207–25.
14. Chaves I, Pokorny R, Byrdin M, Hoang N, Ritz T, Brettel K, Essen L-O, van der Horst GTJ, Batschauer A, Ahmad M. The cryptochromes: blue light photoreceptors in plants and animals. *Annu Rev Plant Biol.* 2011;62:335–64.
15. Jarillo JA, Capel J, Tang RH, Yang HQ, Alonso JM, Ecker JR, Cashmore AR. An Arabidopsis circadian clock component interacts with both CRY1 and phyB. *Nature.* 2001;410:487–90.
16. Park H-W, Kim S-T, Sancar A, Deisenhofer J. Crystal structure of DNA photolyase from *Escherichia coli*. *Science.* 1995;268:1866–72.
17. Komori H, Masui R, Kauramitsu S, Yokoyama S, Shibata T, Inoue Y, Miki K. Crystal structure of thermostable DNA photolyase: pyrimidine-dimer recognition mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:13560–5.
18. Bai M-Y, Fan M, Oh E, Wang Z-Y. A triple helix-loop-helix/basic helix-loop-helix cascade controls cell elongation downstream of multiple hormonal and environmental signaling pathways in Arabidopsis. *Plant Cell.* 2012;24:4917–29.
19. Ikeda M, Fujiwara S, Mitsuda N, Ohme-Takagi M. A triantagonistic basic helix-loop-helix system regulates cell elongation in Arabidopsis. *Plant Cell.* 2012;24:4483–97.
20. Şeref Gül In Silico Analysis of BMAL1 and CLOCK SNPs in the Ensembl Database // *European Journal of Biology.* November 2022 DOI:10.26650/EurJBiol.2022.1164864
21. Phillip L. Lowrey, Joseph S. Takahashi. Chapter 6 - Genetics of Circadian Rhythms in Mammalian Model Organisms // *Advances in Genetics.* Volume 74, 2011, Pages 175-230 DOI:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387690-4.00006-4>
22. Czarna A, Berndt A, Singh HR, Grudziecki A, Ladurner AG, Timinszky G, et al. Structures of *Drosophila* cryptochrome and mouse cryptochrome1 provide insight into circadian function. *Cell.* 2013;153:1394–405.
23. Xing W, Busino L, Hinds TR, Marionni ST, Saifee NH, et al. SCF(FBXL3) ubiquitin ligase targets cryptochromes at their cofactor pocket. *Nature.* 2013;496:64–8.
24. Mohammed Alqinyah, Shelley B. Hooks. Regulating the regulators: Epigenetic, transcriptional, and post-translational regulation of RGS proteins// *Cellular Signalling.* Volume 42, January 2018, Pages 77-87 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.10.007>
25. H.-Y. Chang, C.-Y. Fu. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*, 2014.
26. United States National Library of Medicine (NLM). NR1D1 nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9572>
27. P Franken , L Lopez-Molina, L Marcacci, U Schibler, M Tafti The transcription factor DBP affects circadian sleep consolidation and rhythmic EEG activity // *J Neurosci.* 2000 Jan 15;20(2):617-25. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-02-00617.2000.
28. Ji Hyun Yook, Muneeba Rizwan , Noor ul ain Shahid. Noreen Naguit, Rakesh Jakkoju, Sadia Laeeq, Tiba Reghefaoui, Hafsa Zahoor, Lubna Mohammed. Some Twist of Molecular Circuitry Fast Forwards Overnight Sleep Hours: A Systematic Review of Natural Short

- Sleepers' Genes // Published via California Institute of Behavioral Neurosciences & Psychology Published: October 25, 2021 DOI: 10.7759/cureus.19045
29. United States National Library of Medicine (NLM). NFIL3 nuclear factor, interleukin 3 regulated <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4783>
 30. United States National Library of Medicine (NLM). RORC RAR related orphan receptor C <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6097>
 31. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants // *Am J Clin Nutr.* 2015 Jan;101(1):135-43. DOI: 10.3945/ajcn.114.095026
 32. David A. Kalmbach, Logan D. Schneider, Joseph Cheung, Sarah J. Bertrand, Thiruchelvam Kariharan, Allan I. Pack, Philip R. Gehrman. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS // *Sleep, Volume 40, Issue 2, 1 February 2017*, DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
 33. Cindie Courtin, Cynthia MarieClaire, Gregory Gross, Vincent Hennion, Emelin Mundwiler, Justine Guégan, Manon Meyrel, Frank Bellivier, Bruno Etain. Gene expression of circadian genes and CIART in bipolar disorder: A preliminary case-control study // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Volume 122, 2 March 2023*, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110691>
 34. K J Reid , A M Chang, M L Dubocovich, F W Turek, J S Takahashi, P C Zee. Familial advanced sleep phase syndrome // *Arch Neurol.* 2001 Jul;58(7):1089-94. doi: 10.1001/archneur.58.7.1089.
 35. C R Jones , S S Campbell, S E Zone, F Cooper, A DeSano, P J Murphy, B Jones, L Czajkowski, L J Ptáček. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans // *Nat Med.* 1999 Sep;5(9):1062-5. doi: 10.1038/12502.
 36. Zhang, Haoyu. The 23andMe GWAS summary statistics for top 10,000 genetic markers associated with three traits // *Harvard Dataverse, V1, 2023*, doi: <https://doi.org/10.7910/DVN/3NBNCV>
 37. Simon N Archer , Donna L Robilliard, Debra J Skene, Marcel Smits, Adrian Williams, Josephine Arendt, Malcolm von Schantz. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // *Sleep.* 2003 Jun 15;26(4):413-5. doi: 10.1093/sleep/26.4.413.
 38. Ying He, Christopher R Jones, Nobuhiro Fujiki, Ying Xu, Bin Guo, Jimmy L Holder Jr, Moritz J Rossner, Seiji Nishino, Ying-Hui Fu The transcriptional repressor *DEC2* regulates sleep length in mammals // *Science.* 2009 Aug 14;325(5942):866-70. doi: 10.1126/science.1174443. DOI: 10.1126/science.1174443
 39. Ernest L. Hartmann. *Restorative Processes: The Functions of Sleep.* Yale University Press, New Haven, Conn., 1973. x, 198 pp.