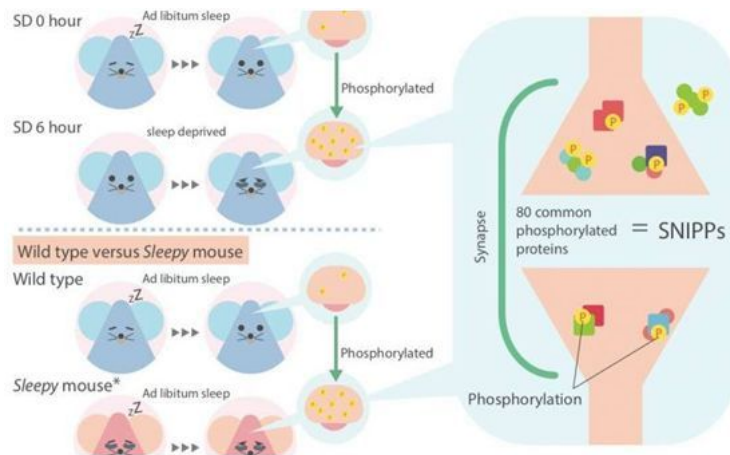


Nature：为何哺乳动物会犯困？脑蛋白磷酸化可能是关键

发布时间：2018-06-19 10:37:22 分享到：

长时间醒着能够导致认知功能障碍，并且对睡眠的需求持续地在增加。睡眠随后通过分子生物化学变化来让大脑保持清醒。这些变化影响神经元可塑性和大脑功能，但是“睡意（sleepiness, 也译作睡眠需求）”的分子基础尚未得到很好的理解。

在一项新的研究中，来自日本筑波大学、美国圣犹大儿童研究医院、德克萨斯大学西南医学中心和中国北京生命科学研究所的研究人员研究了构成这种醒睡周期（sleep-wake cycle, 也译作睡眠-觉醒周期）基础的生物化学变化。



图片来自University of Tsukuba

当前的醒睡周期理论提示着觉醒（waking, 也译作醒着）编码记忆，而睡眠巩固记忆并恢复突触静态平衡（synaptic homeostasis）。在这项研究中，这些研究人员猜测睡眠需求的分子底物应当在所有大脑区域中都能观察到，而且应当在觉醒期间逐渐积累，在睡眠中消失。他们揭示出蛋白磷酸化可能是其中的关键。相关研究结果发表在2018年6月13日的Nature期刊上，论文标题为“Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need”。

在正常功能期间，细胞蛋白能够通过可逆性地添加磷酸基团来加以修饰，这一过程被称作磷酸化。这些研究人员使用技术来分析哪些蛋白发生磷酸化，哪些蛋白未发生磷酸化。这让他们能够鉴定和定量确定睡眠剥夺小鼠和发生被称作Sleepy的点突变的小鼠中的一系列脑蛋白发生的磷酸化。这种点突变会增加睡眠时间和睡眠需求。

论文第一作者Zhiqiang Wang说，“蛋白功能能够通过位点特异性磷酸化加以开启或关闭，或者通过多个位点的累积性磷酸化（cumulative phosphorylation）加以调节。因此，这似乎表明磷酸化模式有可能揭示出引发睡眠需求的过程。”

免疫化学和质谱结果表明在Sleepy突变小鼠和睡眠剥夺小鼠的整个大脑中，蛋白磷酸化水平增加了。重要的是，这些脑蛋白的丰度没有发生变化，而且这些研究人员发现Sleepy突变小鼠大脑中的蛋白磷酸化增加模式类似于睡眠剥夺小鼠大脑中的蛋白磷酸化增加模式。

他们还发现全脑磷酸化蛋白质组中的磷酸化事件数量发生剂量依赖性增加，这可用于追踪增加的睡眠需求。

通过分析蛋白磷酸化变化的数量，这些研究人员确定了当小鼠昏昏欲睡时80种发生高度磷酸化的脑蛋白，他们称之为睡眠需求指数磷酸化蛋白（Sleep-Need-Index-PhosphoProtein, SNIPP）。SNIPP的磷酸化状态随着睡眠需求变化而变化。重要的是，这些鉴定出的SNIPP大多数是突触蛋白。

论文通信作者Masashi Yanagisawa说，“通过比较睡眠剥夺小鼠和Sleepy突变小鼠，我们能够过滤出长时间醒着、长时间睡眠和应激（stress）的影响。我们的研究表明SNIPP的磷酸化/去磷酸化循环可能是大脑调节睡眠-觉醒静态平衡（sleep-wake homeostasis）的一种主要方式。”

这项研究提供证据证实长时间醒着导致高度磷酸化，而睡眠促进大脑蛋白质组发生全局去磷酸化。鉴于睡眠-觉醒周期影响认知，这项研究可能有助于理解让大脑发挥最佳功能的睡眠-觉醒模式。（生物谷 Bion.com）



参考资料:

Zhiqiang Wang, Jing Ma, Chika Miyoshi et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. Nature, Published online: 13 June 2018, doi:doi:10.1038/s41586-018-0218-8

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址: 北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话: 010 - 67776816 传真: 010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持: 山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

