

The Biologist (Lima), 2023, vol. 21 (1), 99-109.



The Biologist (Lima)



REVIEW ARTICLE / ARTÍCULO DE REVISIÓN

MOLECULAR BASES OF SLEEP BASES MOLECULARES DEL SUEÑO

Jesús Rojas-Jaimes^{1*}, María Rojas-Puell² & José Iannacone^{3,4}

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Escuela de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

³ Laboratorio de Ecología y Biodiversidad Animal, Facultad de Ciencias Naturales y Matemática. Escuela Universitaria de posgrado (EUPG). Grupo de Investigación de Sostenibilidad Ambiental (GISA). Universidad Nacional Federico Villarreal, Av. Río de Chepén El Agustino, Lima, Perú.

⁴ Laboratorio de Zoología, Facultad de Ciencias Biológicas, Grupo de Investigación “One Health”, Escuela de posgrado (EPG). Universidad Ricardo Palma, Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima, Perú.

* Corresponding autor: jesus.rojas.jaimes@gmail.com

Jesús Rojas-Jaimes:  <https://orcid.org/0000-0002-6910-9341>

María Rojas-Puell:  <https://orcid.org/0000-0003-1757-6690>

José Iannacone:  <https://orcid.org/0000-0003-3699-4732>

ABSTRACT

Sleep is vital for all mammals including humans, its distortion implies different health risks and pathologies such as depression, and cardiovascular diseases, and in the end, it can lead to death. In this sense, it is important to find the molecular bases of sleep, among them the genes and their proteins that play a key role in the homeostasis of the living being. Information was collected using the PubMed/Scopus databases in English with a 10-year history using the PICO methodology to determine the words P=Genes, I=Molecular basis, C=Not applicable, O=Sleep. Original articles were determined into two large groups, among these are the “Clock Genes” and other “Genes and Proteins” related to sleep. Among the important clock genes identified are those linked to dopamine (*DRD 2*) and (*DAT 1*) and other genes such as *pdm3* that participate in the genesis of the innervation of the dopaminergic system and the *ANXA3* and *17GAM* genes which has shown that overexpression of these is related to sleep deprivation. Understanding the molecular bases of sleep and its gaps still to be studied are key to future studies such as identifying targets and drugs to treat sleep disorders.

Keywords: Disorder – Dopaminergic – Genes – Molecule – Sleep

Este artículo es publicado por la revista The Biologist (Lima) de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.

DOI: <https://doi.org/10.24039/rb20232111521>

RESUMEN

El sueño es vital para todos los mamíferos incluyendo al ser humano, su distorsión implica diferentes riesgos para la salud y patologías como depresión, enfermedades cardiovasculares y en el extremo puede llevar a la muerte. En ese sentido es de importancia encontrar las bases moleculares del sueño entre ellos los genes y sus proteínas que ejecutan un rol clave en la homeostasis del ser vivo. Se recopiló información utilizando las bases de datos PubMed/Scopus en inglés con 10 años de anterioridad utilizando el protocolo PICO para determinar las palabras P=Genes, I=Base molecular, C=No aplica, O= Sueño. Se determinaron artículos originales en dos grandes grupos entre estos están los “Genes Reloj” y otros “Genes y Proteínas” relacionados al sueño. Entre los genes reloj de importancia identificados están los vinculados a la dopamina (*DRD 2*) y el (*DAT 1*) y otros genes como el *pdm3* que participa en la génesis de la inervación del sistema dopaminérgico y los genes *ANXA3* y *17GAM*, en la que se ha demostrado que una sobreexpresión de estos se relaciona a la privación del sueño. Entender las bases moleculares del sueño y sus vacíos aun por estudiar son clave para futuros estudios como identificar dianas y drogas para tratar los trastornos del sueño.

Palabras clave: Genes – Dopaminérgico – Molécula – Trastorno – Sueño

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la vida existen genes claves en el desarrollo del cerebro en las diferentes etapas del sueño, uno de estos genes que pueden estar en diferentes organismos, aunque estudiado en un modelo simple como la *Drosophila melanogaster* Meigen, 1830 es el gen *pdm3* en la que se ha descubierto que produce un factor de transcripción que prepara al sistema nervioso central para el desarrollo normal del sueño en el organismo juvenil y adulto. Se observó que este factor de transcripción promueve el sistema dopaminérgico y la inervación (Mignot, 2008; Bushey *et al.*, 2011; Chakravarti *et al.*, 2020).

Un grupo de genes está íntimamente relacionado al ciclo circadiano conocido como reloj biológico. Estos genes como el *Per 1* y el *Per 2* y los vinculados al receptor de Adenosina A_1/A_{2A} , vía la activación de Ca^{2+} , ERK-AP-1 y CREB/CRTC1-CRE han demostrado ser claves en la inducción del sueño en antagonismo de sustancias como la cafeína. En este sentido se ha demostrado que la molécula Adenosina es un inductor del sueño y es regulado por los periodos de luz y oscuridad (Jagannath *et al.*, 2021).

El estudio del sueño es muy interesante y de complejo estando una serie de genes involucrados, inclusive en diferentes localizaciones anatómicas como en las áreas preópticas del hipotálamo. Esto se ha podido demostrar a través de los daños hipotalámicos de la sección ventrolateral preóptica que resultan en un profundo daño del sueño siendo algunas moléculas vinculadas a este cuadro como

la colecistoquinina, hormona liberadora de corticotropina y taquiquinina 1. Un dato interesante es que se ha comprobado que en personas con daño hipotalámico en la que se ha afectado el sistema GABAérgico y por tanto el sueño, este se puede reconstituir suministrando un potente agonista del sistema GABAérgico como el Muscimol (Von Economo, 1930; Nauta, 1946; McGinty & Sterman, 1968; Sallanon *et al.*, 1989; Lu *et al.*, 2000; Chung *et al.*, 2017).

La regulación de la homeostasis del sueño es intrínseca a los seres vivos y se da en diferentes zonas del cerebro que involucran los circuitos neuronales. Algunos estudios previos han investigado que la regulación entre la fosforilación de las proteínas sería un marcador para las fases del sueño y de la vigilia. En ese sentido un estudio mencionó que la privación del sueño induce a una fosforilación acumulativa del proteoma, siendo esta tendencia contraria cuando se recupera el sueño (Mosesson *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2016; Funato *et al.*, 2016; Lizcano *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2018).

El objetivo del presente trabajo fue encontrar las bases moleculares del sueño entre ellos los genes y sus proteínas que ejecutan un rol clave en la homeostasis del ser vivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda en PubMed y en Scopus con hasta 10 años de anterioridad. El idioma elegido fue el inglés en el contexto mundial. Se utilizó las palabras PICO;

P=Genes, I=Base molecular, C=No aplica, O= Sueño. Utilizando los conectores “AND” y “OR”. Respecto a los artículos que cubrió la búsqueda fueron artículos de revisión y artículos originales. Como criterios de inclusión se eligió artículos que como palabras claves

incluyan “Genes como base molecular” y su relación con el “Sueño”. Se encontraron 190 artículos científicos, después de evaluar la pertinencia basada en filtros de originalidad, revisión, redundancia y pertinencia se seleccionó 80 artículos.

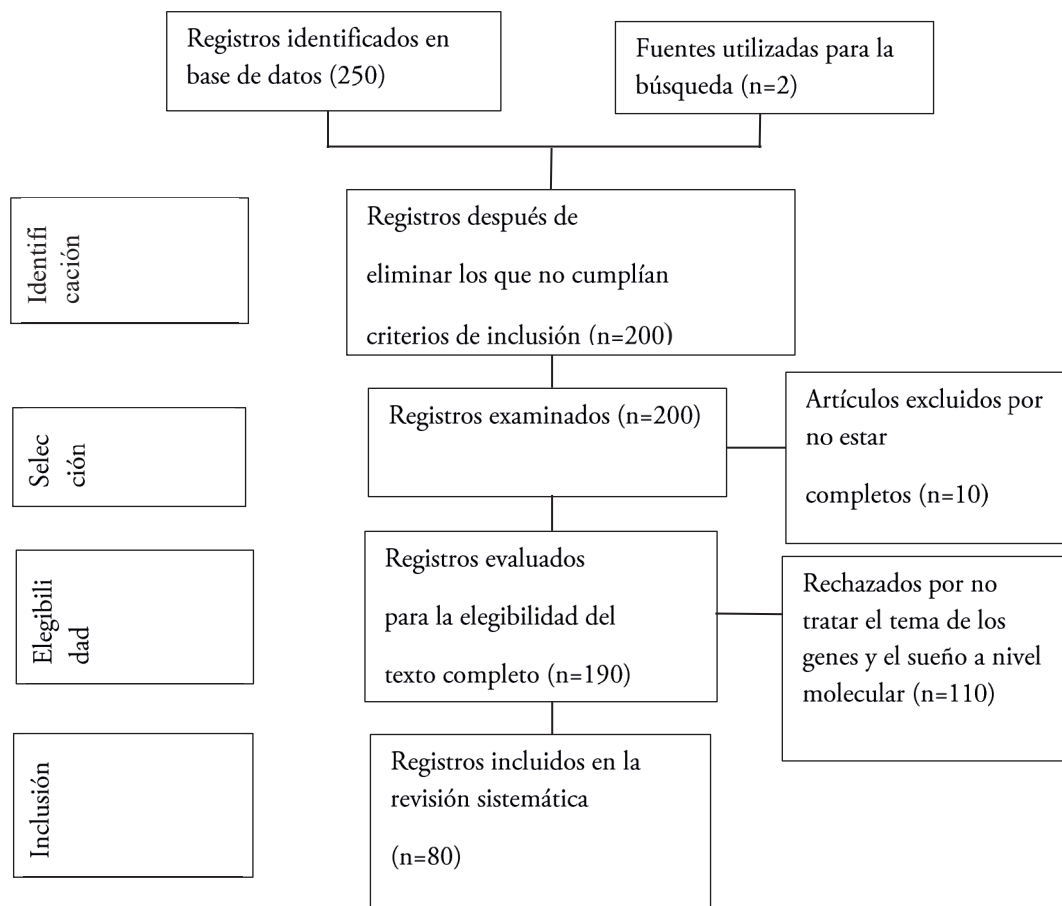


Figura 1. Diagrama del proceso de recolección de información.

Aspectos éticos: Los autores señalan que se cumplieron todos los aspectos éticos a nivel nacional e internacional.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El ciclo circadiano y los genes reloj

El sueño es un estado fisiológico esencial en el que se reduce el estado de alerta y de actividad y es esencial para los mamíferos. En los mamíferos el sueño se puede caracterizar a través de patrones por el Electroencefalograma (EEG) y que se puede dividir en movimientos lentos del ojo (NREM) durante el sueño

y en movimientos rápidos del ojo (REM) durante el sueño (Mignot, 2008). Antiguamente la regulación del sueño se propuso que era mediado por dos procesos independientes como el proceso de homeostasis del sueño (proceso S) y el reloj circadiano (proceso C) (Borbély, 1982; Borbély, 1987; Borbély & Achermann, 1999; Dijk & Lockley, 2002; Achermann, 2004; Tononi & Cirelli, 2006). Aunque los datos recientes están fundamentando lo contrario (Franken & Dijk, 2009).

El receptor nuclear *Rev-erba* es un potente represor transcripcional constitutivo, y es modulado por la pérdida del sueño (Crumbley & Burriss, 2011; Crumbley *et al.*, 2010; Akashi & Takumi, 2005; Le Martelot *et al.*, 2009). La pérdida de la actividad de *Rev-erba* incrementa

la expresión de *Bmal1*, *Npas2*, *Clock* (elementos positivos del ciclo circadiano), y *Fabp7* relacionados a sueño y el comportamiento, aunque se ha estudiado que la proteína *REV-ERB α* está vinculado a otras vías fisiológicas diferentes del sueño como la diferenciación del adipocito, la gluconeogénesis, la síntesis de los ácidos biliares y la homeostasis del grupo hemo y del colesterol (Yin *et al.*, 2007; Duez *et al.*, 2008). Otro receptor que está siendo involucrado en la regulación del ciclo circadiano es *EphA4*, un receptor de adhesión tirosin quinasa, en la que murinos knockout perdían la rapidez característica del movimiento de la vista en el estado REM (Lu *et al.*, 2000). Respecto al ciclo circadiano se ha observado que la perturbación de los genes *GNB2L1* y *PTPRN2* alteran el ciclo (Zeidner *et al.*, 2011; Delezie *et al.*, 2012; Freyburger *et al.*, 2016).

Genes “reloj” como el *PER2* (Periodo 2) presentan una mayor expresión en la corteza cerebral con la privación del sueño, así también lo genes “reloj” *NPAS 2* (Proteína 2 del dominio PAS neural), *ARNTL* (receptor nuclear similar a traslocador aril hidrocarbonado) y el *CRY1/CRY2* (Criptocromo 1, 2 [similar a fotoliasa) afectan el tiempo, la homeostasis y la arquitectura del sueño (Franken *et al.*, 2000; Naylor *et al.*, 2000; Wisor *et al.*, 2002; Dudley *et al.*, 2003; Wisor *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2009; Robles *et al.*, 2010). Otro gen de mucha importancia en el sueño es el gen “reloj” *BHLHE41* (proteína 41 de base helice-bucle-helice clase E). La mutación en el exón 5 del gen presentan una duración corta del sueño. Esta mutación a nivel de la proteína es a nivel del aminoácido en la posición 384 donde la prolina es reemplazada por la arginina, *BHLHE 41* es parte de la familia de factores de transcripción que regulan el reloj molecular en los mamíferos (Franken *et al.*, 2006). La proteína producto del gen *BHLHE 41* está relacionada a influenciar sobre moléculas tipo *BMAL/CLOCK* las cuales forman un heterodímero y a través de los elementos de la caja E en las regiones promotoras activan la transcripción de los genes *PERIOD* (Mongrain *et al.*, 2011). La proteína de los genes *BHLHE 40* y *BHLHE 41* actúan como represores de la inducción de las proteínas *CLOCK/ BMAL1* que inducen la activación del promotor del gen *Per 1* en un modelo murino (Mongrain *et al.*, 2011). Por tanto, la mutación en las proteínas *BHLHE 41* a nivel del cambio de la prolina 384 por arginina hacen de esta incapaz de reprimir a las proteínas *CLOCK* y *BMAL*. La proteína *NPAS 2* la cual regula la asociación vigilia/sueño responde a estímulos diferentes de la luz como la restricción de alimentos y se ha observado que algunas variantes de *BHLHE 41* tiene efectos similares en la transactivación sobre *CLOCK/BMAL 1* y *NPAS2/ BMAL 1* (He *et al.*, 2009). Y como tema clave se menciona que

cualquier mutación que afecte el gen *BHLHE 41* y su capacidad de reprimir la acción de *BMAL/CLOCK* podrá desencadenar una privación del tiempo de sueño.

Las variaciones en los genes reloj “*CLOCK*”, como el dominio de la proteína 2 PAS neuronal (*NPAS2*), el regulador 1 circadiano citocromo (*CRY1*), el receptor 1 de adenosina (*ADORA 1*), el receptor A2a de adenosina (*ADORA 2 a*), el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), así como los genes relacionados a la dopamina como la hidroxilasa de tirosina (*TH*), la metiltransferasa O catecol (*COMT*), el receptor D1 de dopamina (*DRD1*), el receptor D2 de dopamina (*DRD 2*), el transportador tipo 2 de vesículas de monoamina (*VMAT 2*) y el gen transportador de dopamina (*DAT 1*), han mostrado una fuerte asociación con la duración del sueño (Honma *et al.*, 2002; Huang *et al.*, 2011; Buhr & Takahashi, 2013; Pellegrino *et al.*, 2014). En este aspecto un estudio en población de Reino Unido demostró la asociación en la variación de los SNPs (polimorfismos de nucleótidos únicos) en relación a los genes vinculados a la dopamina (*DRD 2*) y el (*DAT 1*) y duración del sueño en humanos (Landolt, 2011).

Bases moleculares relacionadas a los desórdenes del sueño

Estudios previos han demostrado que el incremento de la expresión del gen *CPT1A* y la disminución de la expresión del gen *SREBF 1* se ha relacionado a la privación del sueño, ambos genes están relacionados al metabolismo del colesterol y transporte lipídico (Fuller & Lu, 2009). La sobreexpresión de otros genes como el *ANXA3* y *17GAM* también se relacionaron a la privación del sueño (Rhodes *et al.*, 2019). Las investigaciones han demostrado que los desórdenes en el sueño tales como insomnio, muestran altos riesgos para desordenes psiquiátricos como esquizofrenia y desordenes de autismo, debido a un desbalance entre excitación e inhibición del sistema nervioso a nivel central (Breslau *et al.*, 1996; Taylor *et al.*, 2007; Thimgan *et al.*, 2013; Arnardottir *et al.*, 2014).

Una investigación ha demostrado que ratones Knockout (*Nlgn2-/-*), desvelaron más, y presentaron anomalías en los sueños tipo REM y no REM comparados a los ratones normales (*Nlgn2+/+*) (Baglioni *et al.*, 2016). La proteína *NLGN2* se encuentra localizada en una región inhibitoria postsináptica y se ha demostrado que la sobreexpresión del gen *Nlgn2* produce un incremento de la frecuencia de pequeñas corrientes postsinápticas inhibitorias (m IPSCs) en células piramidales de la corteza prefrontal de ratones cuando fueron comparados al control (Rubenstein & Merzenich, 2003).

Se destaca un efecto antagónico inhibitorio para el sistema GABAérgico y *NLGN2*, mientras que la activación del sistema GABAérgico provoca un mejor sueño de tipo NREM el inhibir *NLGN2* provoca disfunción del sueño y desvelo probablemente por la inhibición de la función inhibitoria del sistema *NLGN2* a nivel de la corteza prefrontal, y en células granuladas de la circunvolución del hipocampo (Hines *et al.*, 2008; Jedlicka *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2015; Seok *et al.*, 2018). Así también el efecto fisiológico de la *NLGN2* y la orexina/hipocretina son antagónicos, mientras la correcta producción de la *NLGN2* puede hacer sinergia para entrar en un estado de sueño, la producción de orexina/hipocretina estimula la vigilia (Gibson *et al.*, 2009).

Estudios previos han demostrado que la pérdida de sueño incrementa la transcripción de IL-6 y TNF α a través de la activación de factor nuclear NF- κ B (Saper, 2005; Adamantidis *et al.*, 2007). Genes vinculados a la plasticidad sináptica como *Bdnf*, *Arc*, and *Homer 1a* son sobregulados durante la vigilia y son disminuidos en su regulación durante el sueño (Irwin *et al.*, 2010).

En muchas especies de organismos estudiados la extensión del tiempo de vigilia conduce a una sobre regulación de chaperonas moleculares como la *BiP* (Cirelli *et al.*, 2004; Irwin *et al.*, 2008; Irwin *et al.*, 2010). Por tanto, la hipótesis es que la sobre vigilia conduce a un estrés del retículo endoplasmático y la activación de una respuesta de proteínas desplegadas (Jones *et al.*, 2008).

La transcriptómica de los cerebros de organismos expuestos a vigilia, sueño y privación del sueño es diferente en especial a nivel de los astrocitos y oligodendrocitos (Mackiewicz *et al.*, 2007; Naidoo, 2009ab). El cerebro anterior basal ha sido largamente identificado como una región clave para el sueño y el desvelo con el aumento del sistema colinérgico, glutaminérgico y GABAérgico (Bellesi *et al.*, 2013; Anaclet *et al.*, 2015; Bellesi *et al.*, 2015).

Un estudio desarrollado en *D. melanogaster* demostró que el aislamiento social se relaciona a la reducción del sueño y la inducción de respuesta relacionado a proteínas no plegadas (Kalinchuk *et al.*, 2015). El aislamiento social se ha relacionado a efectos negativos sobre el sistema inmune, infartos al miocardio, accidentes cerebro vasculares, ansiedad, obesidad, incremento de la agresividad, déficits en el aprendizaje y la memoria, hiperactividad, incremento de la actividad neuronal y pobre calidad del sueño (Malick, 1979; Juraska *et al.*, 1984; Jones *et al.*, 1991; Wongwitdecha & Marsden, 1996; Cohen *et al.*, 1997; Hall, 1998; Cacioppo *et al.*,

2000; House, 2001; Gutman & Nemeroff, 2003; Boden-Albala *et al.*, 2005; Friedman *et al.*, 2005; Pressman *et al.*, 2005; Tomaka *et al.*, 2006; Nonogaki *et al.*, 2007; Karelina *et al.*, 2009; Friedman, 2011; Vanini *et al.*, 2012; Brown *et al.*, 2017). El sueño ejerce un rol central sobre la síntesis de macromoléculas y la homeostasis sináptica (Fone & Porkess, 2008). Otro estudio evidenció que en *D. melanogaster* condujo el aislamiento que podría relacionarse a una reducción de sueño al disminuir los niveles del ARNm del receptor de serotonina 5-HT, por lo que se podría desarrollar trastornos conductuales (Johnson *et al.*, 2009).

Algunas moléculas se han estudiado como biomarcadores en respuesta a la restricción del sueño en etapa crónica en roedores y humanos como el ácido oxálico y el diacilglicerol (Tononi & Cirelli, 2003). Respecto a los biomarcadores relacionados a los paneles de biomarcadores de reducciones de sueño agudo relacionados al metabolismo lipídico, ubiquitinación, y regulación de mitosis/ meiosis, unión a la actina, señalización de la insulina, diferenciación cardio miogénica y diferenciación celular como (*ABCA1*, *PTPLB* [*HACD2*]), (*HECTD3*, *UBE2V1*), (*C6orf204* [*CEP85L*], *C1orf96* [*CCSAP*], *NEK1*, *NCAPD2*), (*TPM4*, (*TOR1AIP2*), (*STXBP4*), *MAPK*, *PI3K/AKT*, y *JAK/STAT* (Johnson *et al.*, 2009; Nakanishi *et al.*, 2012; Weljie *et al.*, 2015). Adicionalmente un estudio en una población demostró que genes relacionados a la respuesta inflamatoria, a la apoptosis, al procesamiento del ARNm y la regulación de transcripción como (*NFKB2*, *NFKBID*, *CHST2*), (*SELK*, *LRR8A*), (*HECTD3*, *UBE2K*), (*PPP1R13B*, *SORT1*, *C14orf153* [*APOPT1*]), (*BRUNOL6*, *NOL8*, *CSDE1*, *POP1*), (*DNMT1*, *REST*, *ZBTB7B*, *TDG*) en la reducción de sueño agudo y otros genes como la quinasa serina/treonina, regulación de la apoptosis y degradación proteica como *RIPK4*, *NFKB*, *STRADB*, *JNK1*, *NDUFC1*, *SIAH2* (Nakanishi *et al.*, 2012).

En la reducción del sueño se puede encontrar alterado los niveles de proteínas relacionadas a proteínas no plegadas como las chaperonas siendo una de principales chaperonas en el retículo endoplasmático, la proteína 78 regulada por la glucosa/asociada a inmunoglobulina conocida como BiP/GRP 78 y además se ha demostrado que una sobre expresión de proteínas como las chaperonas en el retículo endoplasmático conducen a una respuesta mal adaptada lo que inicia con una respuesta inflamatoria y apoptótica (Kaufman, 2002; Shen *et al.*, 2004; Zhang & Kaufman, 2006; Naidoo, 2009ab; Charfi *et al.*, 2013; Laing *et al.*, 2019).

Un estudio previo sobre epigenética en humanos basado en patrones de metilación y genes relacionados al sueño

en *Caenorhabditis elegans* (Maupas, 1900) encontrándose cinco genes ortólogos relacionados al sueño (*B4GALT6/bre-4*, *DOCK180/ced-5*, *GNB2L1/rack-1*, *PTPRN2/ida-1*, *ZFYVE28/lst-2*), entre estos el *ZFYVE28/lst-2*, se demostró que una reducción de la metilación en el ADN se asoció con una reducción de la duración del sueño por mutaciones a nivel del intrón en regiones CpG. (Huang *et al.*, 2017). Se ha observado que la hipometilación de personas con sueño corto en *ZFYVE28/lst-2* se relaciona a la regulación de la endocitosis en la internamiento de los receptores de EGF (factor de crecimiento epidermal) en la ruta para la degradación (Mosesson *et al.*, 2009). Estudios previos en trabajadores mostraron 500 CpG que se diferenciaban entre los trabajadores durante el día y durante el periodo de noche indicando la importancia de la metilación en el ciclo circadiano, que también se ha demostrado en modelos murinos (Zhu *et al.*, 2011; Massart *et al.*, 2014; Wong *et al.*, 2015).

Se concluye que es de suma importancia conocer las bases moleculares del sueño entre ellos los genes involucrados desde la génesis del sistema nervioso en la que el gen *pdm3* juega un rol clave en el sistema dopaminérgico y su innervación. Moléculas como la Adenosina y sus receptores A_1/A_{2A} son relevantes para la inducción del sueño dependiente de los ciclos de luz/oscuridad, además es importante remarcar que zonas tan profundas en el sistema nervioso central como el hipotálamo son regiones que participan en el control del sueño y se ha observado que su daño lleva a trastornos del sueño. Mutaciones en los genes reloj vinculados a la dopamina (*DRD 2*) y el (*DAT 1*) han demostrado que resultan a una afectación del sueño y que la afectación de este lleva a la producción de IL-6 y TNF α en un ciclo de daño inflamatorio. Entre otros genes relacionados al sueño están *ANXA3* y *17GAM* que su sobreexpresión se relaciona con la privación del sueño. Entender mejor las bases moleculares del sueño que es el interés de este artículo de revisión podrá hacer que podamos crear drogas para dianas específicas y de esta manera tratar trastornos de sueño, siendo el sueño vital para la vida.

Author contributions

JRJ = Jesús Rojas Jaimes

MJRP = Maria José Rojas Puell

JI = Jose Iannacone

Conceptualization: JRJ

Data curation: JRJ, MJRP, JI

Formal Analysis: JRJ, MJRP

Funding acquisition: JRJ

Investigation: JRJ, MJRP

Methodology: JRJ, MJRP

Project administration: JRJ

Resources: JRJ, MJRP, JI

Software: JRJ, MJRP, JI

Supervision: MJRP, JI

Validation: MJRP, JI

Visualization: MJRP, JI

Writing – original draft: JRJ, MJRP

Writing – review & editing: JRJ, MJRP, JI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achermann, P. (2004). The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 75(3 Suppl), A37-43.
- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K., & de Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450, 420–424.
- Akashi, M., & Takumi, T. (2005). The orphan nuclear receptor ROR α regulates circadian transcription of the mammalian core-clock *Bmal1*. *Nature Structural & Molecular Biology*, 12(5), 441–448.
- Anaclet, C., Pedersen, N. P., Ferrari, L. L., Venner, A., Bass, C. E., Arrigoni, E., & Fuller, P. M. (2015). Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nature Communications*, 6(1), 8744.
- Arnardottir, E. S., Nikonova, E. V., Shockley, K. R., Podtelezchnikov, A. A., Anafi, R. C., Tanis, K. Q., & Pack, A. I. (2014). Blood-gene expression reveals reduced circadian rhythmicity in individuals resistant to sleep deprivation. *Sleep*, 37(10), 1589–1600.
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., & Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin*, 142(9), 969–990.
- Bellesi, M., de Vivo, L., Tononi, G., & Cirelli, C. (2015). Effects of sleep and wake on astrocytes: clues from molecular and ultrastructural studies. *BMC Biology*, 13(1), 66.
- Bellesi, M., Pfister-Genskow, M., Maret, S., Keles, S., Tononi, G., & Cirelli, C. (2013). Effects of

- sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *The Journal of neuroscience*, 33(36), 14288–14300.
- Boden-Albala, B., Litwak, E., Elkind, M. S., Rundek, T., & Sacco, R. L. (2005). Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology*, 64(11), 1888–1892.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Borbély, A. A. (1987). The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry*, 20(1), 23–29.
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6), 557–568.
- Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., & Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biological Psychiatry*, 39(6), 411–418.
- Brown, M. K., Strus, E., & Naidoo, N. (2017). Reduced sleep during social isolation leads to cellular stress and induction of the unfolded protein response. *Sleep*, 40(7), zsx095.
- Buhr, E. D., & Takahashi, J. S. (2013). Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 217, 3–27.
- Bushey, D., Tononi, G., & Cirelli, C. (2011). Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in *Drosophila*. *Science*, 332(6037), 1576–1581.
- Cacioppo, J. T., Ernst, J. M., Burleson, M. H., McClintock, M. K., Malarkey, W. B., Hawkey, L. C., Kowalewski, R. B., Paulsen, A., Hobson, J. A., Hugdahl, K., Spiegel, D., & Berntson, G. G. (2000). Lonely traits and concomitant physiological processes: The MacArthur social neuroscience studies. *International journal of psychophysiology: Official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 35(2-3), 143–154.
- Chakravarti Dilley, L., Szuperak, M., Gong, N. N., Williams, C. E., Saldana, R. L., Garbe, D. S., & Kayser, M. S. (2020). Identification of a molecular basis for the juvenile sleep state. *ELife*, 9, e52676.
- Charfi, C., Levros, L. C., Jr, Edouard, E., & Rassart, E. (2013). Characterization and identification of PARM-1 as a new potential oncogene. *Molecular cancer*, 12, 84.
- Chung, S., Weber, F., Zhong, P., Tan, C. L., Nguyen, T. N., Beier, K. T., Dan, Y. (2017). Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labelling and gene profiling. *Nature*, 545(7655), 477–481.
- Cirelli, C., Gutierrez, C. M., & Tononi, G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron*, 41(1), 35–43.
- Cohen, S., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S., & Gwaltney, J. M., Jr (1997). Social ties and susceptibility to the common cold. *Journal of the American Medical Association*, 277(24), 1940–1944.
- Crumbly, C., & Burris, T. P. (2011). Direct regulation of CLOCK expression by REV-ERB. *PLoS One*, 6(3), e17290.
- Crumbly, C., Wang, Y., Kojetin, D. J., & Burris, T. P. (2010). Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERB α /ROR α target gene. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(46), 35386–35392.
- Delezie, J., Dumont, S., Dardente, H., Oudart, H., Gréchez-Cassiau, A., Klosen, P., Teboul, M., Delaunay, F., Pévet, P., & Challet, E. (2012). The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(8), 3321–3335.
- Dijk, D.J., & Lockley, S. W. (2002). Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *Journal of Applied Physiology*, 92(2), 852–862.
- Dudley, C. A., Erbel-Sieler, C., Estill, S. J., Reick, M., Franken, P., Pitts, S., & McKnight, S. L. (2003). Altered patterns of sleep and behavioral adaptability in NPAS2-deficient mice. *Science*, 301(5631), 379–383.
- Duez, H., van der Veen, J. N., Duhem, C., Pourcet, B., Touvier, T., Fontaine, C., & Staels, B. (2008). Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α . *Gastroenterology*, 135(2), 689–698.
- Fone, K. C., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32(6), 1087–1102.

- Franken, P., & Dijk, D.-J. (2009). Circadian clock genes and sleep homeostasis. *The European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1820–1829.
- Franken, P., Dudley, C. A., Estill, S. J., Barakat, M., Thomason, R., O'Hara, B. F., & McKnight, S. L. (2006). NPAS2 as a transcriptional regulator of non-rapid eye movement sleep: genotype and sex interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(18), 7118–7123.
- Franken, P., Lopez-Molina, L., Marcacci, L., Schibler, U., & Tafti, M. (2000). The transcription factor DBP affects circadian sleep consolidation and rhythmic EEG activity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 617–625.
- Freyburger, M., Pierre, A., Paquette, G., Bélanger-Nelson, E., Bedont, J., Gaudreault, P.-O., Mongrain, V. (2016). EphA4 is involved in sleep regulation but not in the electrophysiological response to sleep deprivation. *Sleep*, 39(3), 613–624.
- Friedman E. M. (2011). Sleep quality, social well-being, gender, and inflammation: an integrative analysis in a national sample. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1231, 23–34.
- Friedman, E. M., Hayney, M. S., Love, G. D., Urry, H. L., Rosenkranz, M. A., Davidson, R. J., Singer, B. H., & Ryff, C. D. (2005). Social relationships, sleep quality, and interleukin-6 in aging women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(51), 18757–18762.
- Fuller, P.M., & Lu, J. (2009). Dopamine. In: *The Neuroscience of Sleep*. R. Stickgold, & Walker, M. (eds.). Elsevier (pp. 125–130).
- Funato, H., Miyoshi, C., Fujiyama, T. Kanda, T., Sato, M., Wang, Z., Ma, J., Nakane, S., Tomita, J., Ikkyu, A., Kakizaki, M., Hotta-Hirashima, N., Kanno, S., Komiya, H., Asano, F., Honda, T., Kim, S.K., Harano, K., Muramoto, H., Yonezawa, T., Mizuno, S., Miyazaki, S., Connor, L., Kumar, V., Miura, I., Suzuki, T., Watanabe, A., Abe, M., Sugiyama, F., Takahashi, S., Sakimura, K., Hayashi, Y., Liu, Q., Kume, K., Wakana, S., Takahashi, J.S., & Yanagisawa, M. (2016). Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature*, 539, 378–383.
- Gibson, J. R., Huber, K. M., & Südhof, T. C. (2009). Neuroligin-2 deletion selectively decreases inhibitory synaptic transmission originating from fast-spiking but not from somatostatin-positive interneurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(44), 13883–13897.
- Gutman, D. A., & Nemeroff, C. B. (2003). Persistent central nervous system effects of an adverse early environment: clinical and preclinical studies. *Physiology & behavior*, 79(3), 471–478.
- Hall, F. S. (1998). Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Critical reviews in neurobiology*, 12(1-2), 129–162
- He, Y., Jones, C. R., Fujiki, N., Xu, Y., Guo, B., Holder, J. L., Jr, & Fu, Y.H. (2009). The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science*, 325(5942), 866–870.
- Hines, R. M., Wu, L., Hines, D. J., Steenland, H., Mansour, S., Dahlhaus, R., Singaraja, R. R., Cao, X., Sammler, E., Hormuzdi, S. G., Zhuo, M., & El-Husseini, A. (2008). Synaptic imbalance, stereotypies, and impaired social interactions in mice with altered neuroligin 2 expression. *The Journal of neuroscience: the Official journal of the Society for Neuroscience*, 28(24), 6055–6067.
- Honma, S., Kawamoto, T., Takagi, Y., Fujimoto, K., Sato, E., Noshiro, M., Honma, K.-I. (2002). Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature*, 419(6909), 841–844.
- House J. S. (2001). Social isolation kills, but how and why?. *Psychosomatic medicine*, 63(2), 273–274.
- Huang, Z.L., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2011). The role of adenosine in the regulation of sleep. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(8), 1047–1057.
- Huang, H., Zhu, Y., Eliot, M. N., Knopik, V. S., McGeary, J. E., Carskadon, M. A., & Hart, A. C. (2017). Combining human epigenetics and sleep studies in *Caenorhabditis elegans*: a cross-species approach for finding conserved genes regulating sleep. *Sleep*, 40(6), zsx063.
- Irwin, M. R., Carrillo, C., & Olmstead, R. (2010). Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain, behavior, and immunity*, 24, 54–57.
- Irwin, M. R., Wang, M., Ribeiro, D., Cho, H. J., Olmstead, R., Breen, E. C., Martinez-Maza, O., & Cole, S. (2008). Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biological psychiatry*, 64(6), 538–540.

- Jagannath, A., Varga, N., Dallmann, R., Rando, G., Gosselin, P., Ebrahimjee, F., & Vasudevan, S. R. (2021). Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nature Communications*, 12(1), 2113.
- Jedlicka, P., Hoon, M., Papadopoulos, T., Vlachos, A., Winkels, R., Pouloupoulos, A., & Schwarzacher, S. W. (2011). Increased dentate gyrus excitability in neurologigin-2-deficient mice *in vivo*. *Cerebral Cortex*, 21(2), 357–367.
- Johnson, O., Becnel, J., & Nichols, C. D. (2009). Serotonin 5-HT(2) and 5-HT(1A)-like receptors differentially modulate aggressive behaviors in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience*, 158(4), 1292–1300.
- Jones, G. H., Marsden, C. A., & Robbins, T. W. (1991). Behavioural rigidity and rule-learning deficits following isolation-rearing in the rat: neurochemical correlates. *Behavioural brain research*, 43(1), 35–50.
- Jones, S., Pfister-Genskow, M., Cirelli, C., & Benca, R. M. (2008). Changes in brain gene expression during migration in the white-crowned sparrow. *Brain research bulletin*, 76(5), 536–544.
- Juraska, J. M., Henderson, C., & Müller, J. (1984). Differential rearing experience, gender, and radial maze performance. *Developmental psychobiology*, 17(3), 209–215.
- Kalinchuk, A. V., Porkka-Heiskanen, T., McCarley, R. W., & Basheer, R. (2015). Cholinergic neurons of the basal forebrain mediate biochemical and electrophysiological mechanisms underlying sleep homeostasis. *The European journal of neuroscience*, 41(2), 182–195.
- Karelina, K., Norman, G. J., Zhang, N., Morris, J. S., Peng, H., & DeVries, A. C. (2009). Social isolation alters neuroinflammatory response to stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), 5895–5900.
- Kaufman R. J. (2002). Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 110(10), 1389–1398.
- Kim, S. M., Power, A., Brown, T. M., Constance, C. M., Coon, S. L., Nishimura, T., Hirai, H., Cai, T., Eisner, C., Weaver, D.R., Piggins, H.D., Klein, D.C., Schnermann, J., & Notkins, A. L. (2009). Deletion of the secretory vesicle proteins IA-2 and IA-2beta disrupts circadian rhythms of cardiovascular and physical activity. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(9), 3226–3232.
- Laing, E. E., Möller-Levet, C. S., Dijk, D. J., & Archer, S. N. (2019). Identifying and validating blood mRNA biomarkers for acute and chronic insufficient sleep in humans: a machine learning approach. *Sleep*, 42(1), zsy186.
- Landolt, H.P. (2011). Genetic determination of sleep EEG profiles in healthy humans. *Progress in Brain Research*, 193, 51–61.
- Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Lo Sasso, G., & Schibler, U. (2009). REV-ERBalpha participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biology*, 7(9), e1000181.
- Liang, J., Xu, W., Hsu, Y.T., Yee, A. X., Chen, L., & Südhof, T. C. (2015). Conditional neurologigin-2 knockout in adult medial prefrontal cortex links chronic changes in synaptic inhibition to cognitive impairments. *Molecular Psychiatry*, 20(7), 850–859.
- Liu, S., Liu, Q., Tabuchi, M., & Wu, M. N. (2016). Sleep drive is encoded by neural plastic changes in a dedicated circuit. *Cell*, 165(6), 1347–1360.
- Lizcano, J. M., Göransson, O., Toth, R., Deak, M., Morrice, N. A., Boudeau, J., Alessi, D. R. (2004). LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *The EMBO Journal*, 23(4), 833–843.
- Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3830–3842.
- 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. (2007). Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiological genomics*, 31(3), 441–457.
- Malick J. B. (1979). The pharmacology of isolation-induced aggressive behavior in mice. *Current developments in psychopharmacology*, 5, 1–27.
- Massart, R., Freyburger, M., Suderman, M., Paquet, J., El Helou, J., Belanger-Nelson, E., Rachalski, A.,

- Koumar, O. C., Carrier, J., Szyf, M., & Mongrain, V. (2014). The genome-wide landscape of DNA methylation and hydroxymethylation in response to sleep deprivation impacts on synaptic plasticity genes. *Translational psychiatry*, 4(1), e347.
- McGinty, D. J., & Serman, M. B. (1968). Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science*, 160(3833), 1253–1255.
- Mignot, E. (2008). Why we sleep: the temporal organization of recovery. *PLoS Biology*, 6(4), e106.
- Mongrain, V., La Spada, F., Curie, T., & Franken, P. (2011). Sleep loss reduces the DNA-binding of BMAL1, CLOCK, and NPAS2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex. *PloS One*, 6(10), e26622.
- Mosesson, Y., Chetrit, D., Schley, L., Berghoff, J., Ziv, T., Carvalho, S., Milanezi, F., Admon, A., Schmitt, F., Ehrlich, M., & Yarden, Y. (2009). Monoubiquitinylation regulates endosomal localization of Lst2, a negative regulator of EGF receptor signaling. *Developmental cell*, 16(5), 687–698.
- Naidoo, N. (2009a). Cellular stress/the unfolded protein response: relevance to sleep and sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 13(3), 195–204.
- Naidoo, N. (2009b). The endoplasmic reticulum stress response and aging. *Reviews in the neurosciences*, 20(1), 23–37.
- Nakanishi, N., Takahashi, T., Ogata, T., Adachi, A., Imoto-Tsubakimoto, H., Ueyama, T., & Matsubara, H. (2012). PARM-1 promotes cardiomyogenic differentiation through regulating the BMP/Smad signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 428(4), 500–505.
- Nauta, W. J. H. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *Journal of Neurophysiology*, 9, 285–316.
- Naylor, E., Bergmann, B. M., Krauski, K., Zee, P. C., Takahashi, J. S., Vitaterna, M. H., & Turek, F. W. (2000). The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(21), 8138–8143.
- Nonogaki, K., Nozue, K., & Oka, Y. (2007). Social isolation affects the development of obesity and type 2 diabetes in mice. *Endocrinology*, 148(10), 4658–4666.
- Pellegrino, R., Kavakli, I. H., Goel, N., Cardinale, C. J., Dinges, D. F., Kuna, S. T., Maislin, G., Van Dongen, H.P.A., Tufik, S., Hogenesch, J.B., Hakonarson, H., & Pack, A. I. (2014). A NovelBHLHE41Variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. *Sleep*, 37(8), 1327–1336.
- Pressman, S. D., Cohen, S., Miller, G. E., Barkin, A., Rabin, B. S., & Treanor, J. J. (2005). Loneliness, social network size, and immune response to influenza vaccination in college freshmen. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 24(3), 297–306.
- Rhodes, J. A., Lane, J. M., Vlasac, I. M., Rutter, M. K., Czeisler, C. A., & Saxena, R. (2019). Association of DAT1 genetic variants with habitual sleep duration in the UK Biobank. *Sleep*, 42(1), zsy193.
- Robles, M. S., Boyault, C., Knutti, D., Padmanabhan, K., & Weitz, C. J. (2010). Identification of RACK1 and protein kinase Calpha as integral components of the mammalian circadian clock. *Science*, 327(5964), 463–466.
- Rubenstein, J.I.R., & Merzenich, M. (2003) Model of Autism Increased Ratio of Excitation/Inhibition in Key Neural Systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2, 255-267.
- Sallanon, M., Denoyer, M., Kitahama, K., Aubert, C., Gay, N., & Jouvet, M. (1989). Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience*, 32(3), 669–683.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257–1263.
- Seok, B. S., Cao, F., Bélanger-Nelson, E., Provost, C., Gibbs, S., Jia, Z., & Mongrain, V. (2018). The effect of Neuroligin-2 absence on sleep architecture and electroencephalographic activity in mice. *Molecular Brain*, 11(1), 52.
- Shen, X., Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2004). The unfolded protein response--a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. *Journal of chemical neuroanatomy*, 28(1-2), 79–92.
- Taylor, D. J., Mallory, L. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 30(2), 213–218.

- Thimman, M. S., Gottschalk, L., Toedebusch, C., McLeland, J., Rechtschaffen, A., Gilliland-Roberts, M., & Shaw, P. J. (2013). Cross-translational studies in human and Drosophila identify markers of sleep loss. *PLoS One*, 8(4), e61016.
- Tomaka, J., Thompson, S., & Palacios, R. (2006). The relation of social isolation, loneliness, and social support to disease outcomes among the elderly. *Journal of aging and health*, 18(3), 359–384.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*, 62(2), 143–150.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62.
- Vanini, G., Lydic, R., & Baghdooyan, H. A. (2012). GABA-to-ACh ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. *Sleep*, 35(10), 1325–1334.
- Von Economo, C. (1930). Some new methods of studying the brains of exceptional persons (encephalometry and brain casts). *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3), 300–302.
- Wang, Z., Ma, J., Miyoshi, C., Li, Y., Sato, M., Ogawa, Y., & Liu, Q. (2018). Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*, 558(7710), 435–439.
- Weljie, A. M., Meerlo, P., Goel, N., Sengupta, A., Kayser, M. S., Abel, T., Birnbaum, M. J., Dinges, D. F., & Sehgal, A. (2015). Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(8), 2569–2574.
- Wisor, J. P., O'Hara, B. F., Terao, A., Selby, C. P., Kilduff, T. S., Sancar, A., & Franken, P. (2002). A role for cryptochromes in sleep regulation. *BMC Neuroscience*, 3, 20.
- Wisor, J. P., Pasumarthi, R. K., Gerashchenko, D., Thompson, C. L., Pathak, S., Sancar, A., Kilduff, T. S. (2008). Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(28), 7193–7201.
- Wong, C. C., Parsons, M. J., Lester, K. J., Burrage, J., Eley, T. C., Mill, J., Dempster, E. L., & Gregory, A. M. (2015). Epigenome-Wide DNA Methylation Analysis of Monozygotic Twins Discordant for Diurnal Preference. *Twin research and human genetics: the official journal of the International Society for Twin Studies*, 18(6), 662–669.
- Wongwitdecha, N., & Marsden, C. A. (1996). Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test. *Behavioural brain research*, 75(1-2), 27–32.
- Yin, L., Wu, N., Curtin, J. C., Qatanani, M., Szwegold, N. R., Reid, R. A., & Lazar, M. A. (2007). Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*, 318(5857), 1786–1789.
- Zeidner, L. C., Buescher, J. L., & Phiel, C. J. (2011). A novel interaction between Glycogen Synthase Kinase-3 α (GSK-3 α) and the scaffold protein Receptor for Activated C-Kinase 1 (RACK1) regulates the circadian clock. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2(4), 318–327.
- Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2006). The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology*, 66(2 Suppl 1), S102–S109.
- Zhu, Y., Stevens, R. G., Hoffman, A. E., Tjonneland, A., Vogel, U. B., Zheng, T., & Hansen, J. (2011). Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. *Chronobiology international*, 28(10), 852–861.

Received December 12, 2022.

Accepted January 19, 2023.