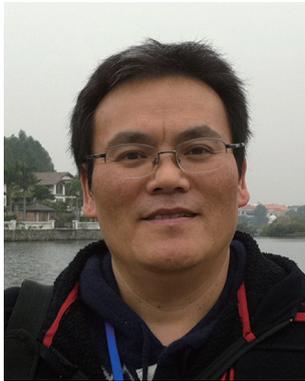


DOI: 10.13376/j.cbls/2015183

文章编号: 1004-0374(2015)11-1313-07

· 序言 ·



专刊特邀主编

王晗, 博士, 博士生导师, 苏州大学生物钟研究中心主任。目前任苏州大学特聘教授、江苏省特聘教授、江苏省生物钟研究创新团队领军人才、国家重大科学研究计划生物钟研究项目首席科学家、国际时间生物学会 (International Society of Chronobiology) 理事、*Chronobiology International* 杂志编委。

主要研究方向为斑马鱼生物钟分子遗传和基因组调控机制、生物钟对生殖和发育的影响、生物钟调节演化机制等。发现了生物钟调控注意力缺陷多动症 (ADHD) 的新机制以及 *Period2* 在生物钟调节环路中的双重作用机制; 阐明了斑马鱼生物钟基因 *clock*、*bmal*、*per* 和 *cry* 等的分子演化机制; 建立了斑马鱼生物钟基因全套突变体库。已在 *Nature Genetics*、*Journal of Neuroscience*、*Journal of Biological Chemistry*、*Development*、*Journal of Pineal Research*、*Evolution* 和 *Journal of Molecular Evolution* 等杂志发表 50 余篇学术论文。

生物钟生物学及其研究进展

王 晗

(苏州大学生物钟研究中心, 苏州 215123)

摘 要: 生物钟是生命对地球以 24 小时为周期的环境变化长期适应而演化的内在计时机制。生物钟是生命最普遍的基本特征之一。生物钟系统与体内其他系统, 如神经系统有着相互影响的密切关系。生物钟生物学作为最重要的时间生物学分支, 研究生物钟的调节机制以及生物钟对基本的生命过程和活动的调节机制, 在医药、农业等有着广泛的应用。综述了生物钟生物学近年来的研究进展, 尤其是生物钟生物学近年在中国的发展状况。

关键词: 生物钟; 生物节律; 生物钟系统; 生物钟生物学; 中国生物钟研究

中图分类号: Q41 **文献标志码:** A

Circadian biology and its recent progresses

WANG Han

(Center for Circadian Clocks, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Circadian clocks are endogenous time-keeping mechanisms evolved from long-term adaptation of life to daily changes of environmental factors on the Earth, and ubiquitous as one of the basic life themes. The circadian clock system is intertwined with other organ systems such as the nervous system in the body, wherein they mutually affect each other. Circadian biology as one of the most important branches of chronobiology deals with mechanisms underlying how circadian clocks operate and circadian regulation of fundamental life processes and activities, and plays extensive roles in medicine, pharmacology and agriculture. Here the recent progresses in circadian biology and particularly recent developments of circadian biology in China are reviewed.

Key words: circadian clocks; circadian rhythms; the circadian clock system; circadian biology; circadian studies in China

收稿日期: 2015-11-16

基金项目: 国家重大科学研究计划(2012CB947600); 国家自然科学基金重点项目(31030062)

通信作者: E-mail: han.wang88@gmail.com; wanghan@suda.edu.cn

1 生物钟与生物钟系统

生物钟 (circadian clocks) 是生命对地球光照以及温度等环境因子周期变化长期适应而演化的内在自主计时机制^[1]。地球自转而导致光照等环境因子以大约 24 h 为周期的循环变化, 塑造了生命过程以大约 24 h 为周期的近昼夜节律 (circadian rhythms)。英语“circadian”有“circa”和“dies”两层意思, 其中“circa”的意思为“大约”, “dies”的意思为“一天”, 两者和在一起, 就是指“大约一天”。生物钟赋予生命预测时间和环境变化的能力, 以协调体内的生命过程如代谢、生理和行为等。鉴于来源于生命对地球特有的周期性环境长期适应和演化, 生物钟是生命最普遍的基本特征之一, 从简单的单细胞蓝细菌到复杂的多细胞真菌、植物、动物, 包括人类等几乎所有生物都呈现强烈的昼夜节律, 而且这种以 24 h 为周期的昼夜变化广泛存在于从分子、生化、细胞、器官, 到生理以及行为等水平。

从理论上而言, 生物钟系统 (the circadian clockwork system) 由三部分组成: 即输入通路 (the input pathway)、中心起搏器或振荡器 (the central pacemaker or oscillator) 和输出通路 (the output pathway)。输入通路感受外界信号如光与温度等, 把这些信号加工成神经信号并传递到中心起搏器或振荡器; 中心起搏器或振荡器由一组钟基因及其蛋白质所组成, 主要通过转录和翻译产生分子振荡; 而输出通路则通过分子振荡调控下游各种生命过程, 包括生理和行为等。生物钟能够像时钟一样, 记录大约 24 h 的一天。生物钟通过输入通路, 可以被启动、重置 (reset) 以及与外界环境同步化 (synchronization) 或被外界环境导引 (entrainment)。比如人, 当旅行到不同的时区, 体内生物钟可以通过输入通路调到当地时间。生物钟调节是内源的 (endogenous), 体现在: 一方面具备生物钟调节功能的细胞是自律的 (autonomous); 另一方面在无外界环境因子干扰的自行运转 (free-running) 情况下, 生物钟能够正常运行多日。生物钟另外一个重要特征就是, 无论是变温动物还是恒温动物, 一定范围内的外界温度的变化不会显著改变生物钟运行的周期, 称为温度补偿 (temperature compensation)。生物钟温度补偿性表明其运转处于一种相对的稳态。

生物钟分子遗传机制的研究起源于 20 世纪 60 年代末。过去的 50 多年的生物钟研究取得了跳跃式进展, 谱写了生物学史和科学史上一段催人振奋

的亮丽篇章。首先, 始于 Konopka 和 Benzer 等生物钟研究先驱利用模式生物果蝇遗传诱变筛选, 发现了多个影响生物钟调节和行为的突变体^[2-5], 再结合分子生物学和生物化学等技术, 克隆这些生物钟基因并阐明其功能, 到 20 世纪 90 年末提出生物钟调节模型, 即以转录 / 翻译为基础的负反馈环路 (transcription/translation negative feedback loop)^[1], 再到发现这种负反馈环路高度保守, 可以解释几乎所有生物生物钟的运转^[1]。在动物生物钟调节负反馈环路中, 正向因子 CLOCK 和 CYCLE/BMAL, 负向因子 PERIOD、TIMELESS 和 CRYPTOCHROME 高度保守; 在细胞核内, 正向因子 CLOCK 和 CYCLE/BMAL 形成异二聚体, 通过结合负向因子 PERIOD、TIMELESS 和 CRYPTOCHROME 启动子区域的 E-box (CACGTG) 元件, 激活它们的转录并产生相应的 mRNAs; 在细胞质内, 负向因子翻译成蛋白质形成异二聚体后转移到核内, 通过与正向因子的结合, 而终止负向因子本身的转录, 进而形成负反馈环路^[1]。这种转录 / 翻译负反馈环路控制着动物生物钟中负向因子的转录振荡。果蝇的另外两个转录因子 VRI 和 PDP 通过调节 *clock* mRNA 振荡组成第二反馈环路^[6]。脊椎动物也有第二个反馈环路, 是由两个核受体蛋白 REV-ERB 和 ROR α 来调节 *Bmal1* mRNA 振荡^[6]。生物钟研究是一个十分活跃又发展迅速的领域。迄今, 已发现越来越多的基因具备调控生物钟的功能, 如 Fbx13 能直接调控哺乳动物时钟蛋白 CRY 和 PERIOD^[7], 哺乳动物核蛋白 SIRT1 像“酶的变阻器”一样调节 CLOCK 介导的染色质重组和生物钟功能^[8]。其次, 生物钟调节的神经基础也被阐明, 比如在哺乳动物中, 生物钟系统中的中心起搏器或振荡器位于下丘脑的视交叉上核 (suprachiasmatic nuclei, SCN)。损伤 SCN 的大鼠完全丢失运动节律, 而在 SCN 损伤的仓鼠、大鼠和小鼠移植正常的下丘脑组织或 SCN 细胞能够恢复该动物的运动节律。最后, 钟基因表达研究以及钟基因启动子驱动报告基因, 如绿色荧光蛋白的转基因动物显示, 钟基因不仅仅在大脑神经系统中表达, 几乎在身体各个器官、组织和细胞表达, 揭示了除了位于大脑的主生物钟 (master clock) 以外, 体内各种器官, 甚至各类细胞也拥有外周生物钟 (peripheral clock)。特别是 2000 年以来, 许多 DNA 芯片和高通量深度 RNA 测序转录组分析也揭示了动物体内各种器官富含强烈振荡的基因^[9]。生物钟系统的输出通路通过外周生物钟以及主生物钟

和外周生物钟的协调调控生命过程的方方面面, 诸如代谢、发育、生殖、免疫应答、神经、睡眠等^[10]。总之, 生物钟系统与体内其他基本的生命系统, 如神经系统存在相互影响的关系, 即生物钟系统紊乱会影响神经系统的功能, 反过来神经系统功能的缺失也会影响生物钟的正常运转。越来越多实验证据表明生物钟系统在各种生命基本过程起到不可或缺的调节作用。

2 生物钟生物学

本文所述的生物钟是指以大约 24 h 为周期的生物节律, 因此又称为近日生物钟。我们把研究生物钟调节机制以及其在各种基本生命过程中调节作用机制的学科称为“生物钟生物学”(circadianology 或者 circadian biology)。许多生命过程和活动除了呈现以大约 24 h 为周期的昼夜节律之外, 还呈现比 24 h 周期更短(频率则更高)的超日节律(ultradian rhythms), 如心律、血液循环和激素释放等, 和比 24 h 周期更长(频率则更低)的亚日节律(infradian rhythms), 如月经周期(menstrual cycle)和潮汐节律(circatidal rhythms)等月节律、许多动植物的生殖周期(reproductive cycle)等季节节律(seasonal rhythms)及年节律(circaannual rhythms)等。研究所有生物节律的现象、调节机制以及其生物功能的学科称为时间生物学(Chronobiology)。生物钟生物学是最重要的时间生物学分支。生物钟研究强调以时间序列(即一天内多个样点)检验生命过程的相关指标, 从周期(period)、振幅(amplitude)和相位(phase)等几个方面更准确、全面地揭示生命过程及其内在规律, 同时也弥补了其他生命科学研究通常所忽略的时间上的动态变化。生物钟生物学涉及各类生物, 包括单细胞蓝细菌、多细胞的真菌、各类植物和众多的动物, 提供独特的比较生物学研究机会; 生物钟研究是多学科交叉渗透的, 从传统的藻类学、真菌学、植物学、动物学、生理学和行为学, 到分子生物学、生物化学、细胞生物学、神经生物学、遗传学、结构生物学、基因组学、生物信息学和系统生物学, 特别是医药领域, 如睡眠医学、内分泌学、老年医学、运动医学、空间医学和药理学等。生物钟研究既需要这些学科业已建立的各种方法和技术, 又可能为相关学科发展提供新思路、新观点。因而生物钟生物学已经成为生命科学研究中与其他学科交叉渗透最广泛和最受关注的学科之一。

3 国内外生物钟生物学研究

欧美、日本等发达国家几十年来对现代生物钟生物学领域给予持续的巨额研究资助, 拥有大批优秀科学家致力于生物钟生物学的探索, 取得了许多令人惊叹的研究发现。生物钟生物学研究也备受科学界推崇, 其研究成果多次被美国 *Science* 杂志遴选为年度重大科学突破奖(breakthrough of the year); *Nature*、*Science* 和 *Cell* 等顶尖期刊常常发表与生物钟有关的论文和评述文章。最近几年, 三位美国生物钟研究先驱 Jeffrey Hall、Michael Rosbash 和 Michael Young 因为率先阐明果蝇生物钟调节分子机制荣获了包括具有“东方诺贝尔奖”之称的“邵逸夫奖”(The Shaw Prize)以及威利奖(The Wiley Prize)等在内的多项年度生命医学奖, 表明科学界已对生物钟生物学给予高度关注和肯定。国际上, 有“国际时间生物学会”(International Society for Chronobiology), 该学会会刊是 *Chronobiology International*; 美国有“生物节律研究会”(Society for Research on Biological Rhythms), 该学会出版 *Journal of Biological Rhythms*; 以及“欧洲生物节律研究会”(European Biological Rhythms Society)等。这些国际生物钟研究会通过举办两年一次的大会, 为生物钟研究者提供交流和合作的机会, 有效地推动生物钟和时间生物学的发展。

我国现代生物钟的研究始于 20 世纪 80 年代, 随着国家改革开放政策, 一批批学子和科技工作者到欧美、日本等国家学习进修。最早回国的一批生物钟研究者于 1988 年在四川省成都市召开首届时间生物学和时间医学大会。经过许多生物钟领域的前辈们多年的努力和筹备, 于 2006 年在苏州成立了中国中西医结合学会“时间生物医学专业委员会”, 迄今已成功召开 10 余次全国性的时间生物医学会议。中国睡眠研究会睡眠生理和药理专业委员会也已主办了多届睡眠、生物节律基础暨睡眠转化医学学术会议, 并于 2013 年在北京成立了中国睡眠研究学会“睡眠生物节律专业委员会”。中国细胞生物学学会于 2015 年在深圳举办了生物钟与周期节律主题讨论会, 并成立了中国细胞生物学学会“生物节律分会”。这些研究会的建立为国内生物钟研究者提供交流和合作的平台。科学技术部和国家自然科学基金委员会对生物钟研究给予大量的基金资助。2012 年, 科技部重大科学研究计划生殖与发育领域资助了我国生物钟研究首个“973”项目“生

物钟在生殖系统与发育中调节的机制”。多年来获批立项的基金委项目总共约有 80 项, 其中包括多项重点项目。这些生物钟研究基金项目积极促进了我国生物钟生物学的快速发展。尤其是 2013 年 11 月初, 国家自然科学基金委员会生命科学部、医学科学部会同政策局在苏州联合召开了“生物钟及其前沿科学问题的探讨”的第 104 期“双清论坛”。在这次里程碑式会议上, 与会专家对生物钟研究领域取得的进展进行了综述和热烈讨论, 凝练出了生物钟生物学领域的关键科学问题, 为引领和推动我国生物钟相关研究打下了坚实基础^[11]。2015 年 10 月, 经过周密的组织和筹备, 冷泉港亚洲生物节律会议 (Cold Spring Harbor Asia Conference on Biological Rhythms) 在苏州召开。著名生物钟研究专家 Joseph Takahashi、Louis Ptacek、Paul Hardin 以及旅美华人董欣年、刘一等来自美国、加拿大、英国、荷兰、日本、韩国、新加坡、印度和国内的多数生物钟学者以及博士后、学生 150 多人参加这一学术盛会。这是在国内举办的学术水准最高的生物钟会议。位于美国纽约长岛的冷泉港实验室曾于 1960 年举办了第一次冷泉港生物钟会议。尽管那时尚有诸多悬而未决的问题和激烈的辩论, 那次会议见证了生物钟生物学的建立, 播下了“生物钟研究的种子”。2007 年, 冷泉港实验室在纽约长岛举办了第二次生物钟会议“Clocks and Rhythms”, 展示了 47 年前播下的“生物钟研究的种子”, 经过萌芽、生根、生长而百花怒放——生物钟研究取得了突破性发展, 影响到人类健康、农业和生物保护以及许多生物学分支领域^[12]。8 年之后的 2015 年, 在中国苏州举办第三次冷泉港生物钟会议, 标志着“生物钟研究的种子”业已从传统上生物钟研究强国欧美、日本等传播到中国发芽、生根、生长、开花。近年来, 很多在国外学习和工作的生物钟研究人员陆续回国, 建立实验室并培养年轻的生物钟研究工作者, 使得我国的生物钟研究队伍不断壮大。这次冷泉港亚洲生物节律会议使得我国许多生物钟研究学者的成果在国际同行面前得到充分的展示, 促成了多项国际生物钟合作研究。

4 生物钟生物学研究进展

生物钟生物学研究已经取得了巨大的进展, 例如, 发现了多个核心生物钟基因及其功能, 阐明了高度保守的转录 / 翻译负反馈环路的生物钟调节机制, 发现了生物钟调节的神经基础以及体内除了大

脑主生物钟以外, 还普遍存在外周生物钟等。然而, 生物钟研究尚有大量的未知亟待探索。目前生物钟生物学研究主要集中在以下几个方面: (1) 发现生物钟新基因和新调节机制。20 世纪 90 年代提出的转录 / 翻译负反馈环路的生物钟调节机制属于十分简化的模型。新的生物钟基因和新的生物钟调节机制都有待发现, 比如 Parsons 等通过传统的基因诱变筛选出一个小鼠突变体, 其运动节律加快; 分子克隆发现转录因子 ZFH3 的突变导致该行为异常; 生化实验展示了 ZFH3 通过结合下游基因的启动子中 AT 序列元件而调控其表达; 从而揭示了新钟基因 *Zfh3* 和 AT 序列元件介导的生物钟转录调节新机制^[13]。除了转录调控以外, 生物钟调节还可发生在转录后、翻译、翻译后等。非编码 RNAs 包括 miRNAs^[14] 和 lncRNAs, 翻译后修饰如泛素化、磷酸化和糖基化等都参与生物钟调节^[15-16]。对核心钟蛋白三维结构的解析能够揭示其新功能^[17], 大规模的染色质免疫共沉淀测序分析 (ChIP-seq) 能够展示生物钟蛋白是如何在一天不同的时段调控下游基因的^[18]。(2) 发现新钟控基因和钟控生命过程。随着 DNA 芯片技术和高通量测序技术逐渐成熟和成本不断降低, 大规模的转录组分析发现哺乳动物主要器官中多达 43% 基因呈现强烈的转录振荡^[9]。其中包括许多钟控基因和钟控的非编码 RNAs。将需要大量实验进一步发现这些新钟控基因的功能及其在诸多基本生命过程中的作用机制。(3) 生物钟在医药领域的应用。生物钟紊乱会严重损害人体健康, 导致各类疾病。未来的卫生保健大多集中在精准 / 个性化医疗。从生物钟生物学角度, 这意味着用更精确的药物在适当的时间来治疗特定患者。人类很多疾病的发生和人类机体对药物的代谢都呈现时间性。生物钟研究能够阐明人类疾病发生和人体对药物代谢调节的时间特异性 (time-of-day-specific) 分子机制, 进而为不同患者提供最佳的用药时间。这也是时间治疗法 (chronotherapeutics) 的研究范畴。大规模的转录组分析还揭示了许多与疾病相关的基因和药物靶向的基因也呈现转录振荡^[9]。因此, 生物钟生物学研究将会在精准 / 个体化医疗中发挥重要作用。

近年来, 我国生物钟研究在人类^[19-22] 及多种模式生物如小鼠^[23-36]、大鼠^[37-39]、斑马鱼^[40-43]、果蝇^[44-46]、粗糙脉孢菌^[47-49] 和拟南芥^[50-51] 等都取得了许多优秀的研究成果。在《生命科学》编辑部帮助下, 我们邀请了国内 18 位生物钟研究专家, 对

相关的生物钟研究最新进展进行了综述。在模式生物研究方面,徐瓔等综述了哺乳动物生物钟调节机制的研究进展^[52];王晗等总结了斑马鱼生物钟分子遗传学和基因组学研究进展^[53];张珞颖等阐述了果蝇生物钟的调节机制^[54];黄国存等对粗糙脉孢菌的昼夜节律调控机制进行了总结^[55];王渭池等描述了蓝细菌生物钟调控动力学和机制研究进展^[56];徐世清等总结了鳞翅目昆虫昼夜节律的授时机制研究进展^[57];徐小冬等以拟南芥为例阐述了植物生物钟及其在相关农艺性状调控的机制研究^[58]。在生物钟调节机制方面,何群等对钟蛋白翻译后修饰的研究进展进行了综述^[15];李家大等综述了氧链 β -N-乙酰葡萄糖胺修饰(O-GlcNAcylation)在调节昼夜节律中作用机制^[16];李晓东等阐述了下丘脑视交叉上核中枢生物钟在昼夜节律的产生中起到至关重要的作用^[59];刘涓等总结了进食行为调控外周生物钟节律的研究进展^[60]。在生物钟对相关疾病调控方面,韩芳综述了昼夜节律性睡眠障碍^[61];马用信阐述了生物钟对男性生殖疾病作用机制的研究进展^[62];程波等总结了近年来生物钟对动脉粥样硬化的调控机制的研究进展^[63]。生物钟研究也与许多学科相互交叉渗透。童建等综述了生物钟在毒理学中应用的进展^[64];刘畅等阐述了代谢生物钟研究^[65],特别是生物钟与脂肪组织代谢整合机制研究进展^[66];郭金虎等综述了微重力条件下生物昼夜节律的变化的研究^[67];胡兵等总结了斑马鱼视觉系统生物钟的研究进展^[68]。希望本生物钟专刊将有益于相关领域的研究人员、基金项目计划的制定者和管理者以及有兴趣的博士后、研究生和大学生。

5 总结和展望

生物钟是生命过程最为奇特的特征之一,影响着生命的方方面面,特别是对人类健康和农业的发展有着不可忽略的作用;生物钟研究以独特的时间序列解析生命规律,而成为生命科学中取得耀眼的研究进展而又最受关注的分支之一。经过50多年的不懈努力,生物钟生物学大体上阐明了生物钟运转的分子机制、核心生物钟位于大脑的部位以及生物钟调控许多生命过程的机制。然而,无论是在发现新的钟基因和生物钟调节新机制方面,还是在发现新的钟控基因和钟控的生命过程方面,生物钟生物学都是任重道远。由于人类许多疾病的发生和人类对药物代谢都具有时间性,在未来的精准/个体化医疗中,生物钟生物学的研究以及时间医疗法都

会起到重要的作用。随着我国经济飞跃的发展,和其他生命科学分支学科一样,我国生物钟生物学也得到快速发展——研究经费持续增加、研究队伍不断扩大、有影响力的原创成果不断涌现、高水平的生物钟会议接连在我国举行,和国外同行交流与合作也日趋频繁。相信通过国内同行的共同努力,我国生物钟研究会早日跻身于世界前列。

在本生物钟专刊付梓之际,笔者要表达对《生命科学》编辑部的真挚谢意。感谢国内的生物钟专家在百忙之中撰写相关研究的综述,感谢科技部和国家自然科学基金委对生物钟研究的慷慨资助。由于时间和篇幅有限,本专刊仅限于近几年国内生物钟研究的成果,本人深表歉意未能阐述许多早年的国内生物钟成果,特别是许多海外华人在生物钟研究方面的杰出成就。

[参 考 文 献]

- [1] Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 1999, 96(2): 271-90
- [2] Allada R, White NE, So WV, et al. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, 1998, 93(5): 791-804
- [3] Emery P, So WV, Kaneko M, et al. CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell*, 1998, 95(5): 669-79
- [4] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 68(9): 2112-6
- [5] Saez L, Meyer P, Young MW. A PER/TIM/DBT interval timer for *Drosophila's* circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2007, 72: 69-74
- [6] Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(7): 544-56
- [7] Busino L, Bassermann F, Maiolica A, et al. SCFFbx13 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins. *Science*, 2007, 316(5826): 900-4
- [8] Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, et al. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 81-6
- [9] Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(45): 16219-24
- [10] Yang G, Paschos G, Curtis AM, et al. Knitting up the raveled sleeve of care. *Sci Transl Med*, 2013, 5(212): 212rv3
- [11] 郭金虎, 徐瓔, 张二荃, 等. 生物钟研究进展及重要前沿

- 科学问题. 中国科学基金, 2014, (3): 179-86
- [12] Menaker M. Circadian clocks: 50 years on. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2007, 72: 655-9
- [13] Parsons MJ, Brancaccio M, Sethi S, et al. The regulatory factor ZFH3 modifies circadian function in SCN via an AT motif-driven axis. *Cell*, 2015, 162(3): 607-21
- [14] Wang X, Tian G, Li Z, et al. The crosstalk between miRNA and mammalian circadian clock. *Curr Med Chem*, 2015, 22(13): 1582-8
- [15] 刘青青, 王颖, 何群. 生物钟蛋白翻译后修饰的生物学功能. *生命科学*, 2015, 27(11): 1392-502
- [16] 麻砚涛, 罗浑金, 靳倩, 等. O-GlcNAc修饰调节生物节律研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1403-8
- [17] Huang N, Chelliah Y, Shan Y, et al. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. *Science*, 2012, 337(6091): 189-94
- [18] Koike N, Yoo SH, Huang HC, et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*, 2012, 338(6105): 349-54
- [19] Liang X, Zhang L, Wan Y, et al. Changes in the diurnal rhythms during a 45-day head-down bed rest. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47984
- [20] Dong XS, Ma SF, Cao CW, et al. Hypocretin (orexin) neuropeptide precursor gene, HCRT, polymorphisms in early-onset narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med*, 2013, 14(6): 482-7
- [21] Han F, Lin L, Li J, et al. Presentations of primary hypersomnia in Chinese children. *Sleep*, 2011, 34(5): 627-32
- [22] Han F, Lin L, Li J, et al. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med*, 2012, 13(3): 269-72
- [23] Liu Z, Huang M, Wu X, et al. PER1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. *Cell Rep*, 2014, 7(5): 1509-20
- [24] Wang X, Tang J, Xing L, et al. Interaction of MAGED1 with nuclear receptors affects circadian clock function. *EMBO J*, 2010, 29(8): 1389-400
- [25] Yan J, Shi G, Zhang Z, et al. An intensity ratio of interlocking loops determines circadian period length. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(16): 10278-87
- [26] Shi G, Xing L, Liu Z, et al. Dual roles of FBXL3 in the mammalian circadian feedback loops are important for period determination and robustness of the clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(12): 4750-5
- [27] Qu WM, Xu XH, Yan MM, et al. Essential role of dopamine D2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice. *J Neurosci*, 2010, 30(12): 4382-9
- [28] Qu WM, Yue XF, Sun Y, et al. Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA(A) receptor in mice. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(3): 587-98
- [29] Xu XH, Qiu MH, Dong H, et al. GABA transporter-1 inhibitor NO-711 alters the EEG power spectra and enhances non-rapid eye movement sleep during the active phase in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(4): 585-94
- [30] Li C, Yu S, Zhong X, et al. Circadian rhythms of fetal liver transcription persist in the absence of canonical circadian clock gene expression rhythms *in vivo*. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30781
- [31] Li C, Yu S, Zhong X, et al. Transcriptome comparison between fetal and adult mouse livers: implications for circadian clock mechanisms. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31292
- [32] Tao W, Chen S, Shi G, et al. SWI/SNF complex subunit BAF60a integrates hepatic circadian clock and energy metabolism. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1410-20
- [33] Sun X, Dang F, Zhang D, et al. Glucagon-CREB/CRTC2 signaling cascade regulates hepatic BMAL1 protein. *J Biol Chem*, 2015, 290(4): 2189-97
- [34] Liang X, Cheng S, Jiang X, et al. The noncircadian function of the circadian Clock gene in the regulation of male fertility. *J Biol Rhythms*, 2013, 28(3): 208-17
- [35] Chen P, Li C, Pang W, et al. The protective role of Per2 against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 63-70
- [36] Wang T, Yang P, Zhan Y, et al. Deletion of circadian gene Per1 alleviates acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*, 2013, 314(2-3): 193-201
- [37] Wang Q, Yue XF, Qu WM, et al. Morphine inhibits sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic area via mu receptors and induces wakefulness in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(5): 791-801
- [38] Wang YQ, Tu ZC, Xu XY, et al. Acute administration of fluoxetine normalizes rapid eye movement sleep abnormality, but not depressive behaviors in olfactory bulbectomized rats. *J Neurochem*, 2012, 120(2): 314-24
- [39] Chen S, Ding Y, Zhang Z, et al. Hyperlipidaemia impairs the circadian clock and physiological homeostasis of vascular smooth muscle cells via the suppression of Smarcd1. *J Pathol*, 2014, 233(2): 159-69
- [40] Huang J, Zhong Z, Wang M, et al. Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2572-87
- [41] Wang M, Zhong Z, Zhong Y, et al. The zebrafish Period2 protein positively regulates the circadian clock through mediation of retinoic acid receptor (RAR)-related orphan receptor alpha (Roralpha). *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4367-82
- [42] Liu C, Hu J, Qu C, et al. Molecular evolution and functional divergence of zebrafish (*Danio rerio*) cryptochrome genes. *Sci Rep*, 2015, 5: 8113
- [43] Ren DL, Li YJ, Hu BB, et al. Melatonin regulates the rhythmic migration of neutrophils in live zebrafish. *J Pineal Res*, 2015, 58(4): 452-60
- [44] Chen W, Liu Z, Li T, et al. Regulation of *Drosophila* circadian rhythms by miRNA let-7 is mediated by a regulatory cycle. *Nat Commun*, 2014, 5: 5549
- [45] Liu Z, Zhao Z. Effects of light interruption on sleep and viability of *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 2014,

- 9(8): e105678
- [46] Cong X, Wang H, Liu Z, et al. Regulation of sleep by insulin-like peptide system in *Drosophila melanogaster*. *Sleep*, 2015, 38(7): 1075-83
- [47] Liu X, Li H, Liu Q, et al. Role for protein kinase A in the *neurospora* circadian clock by regulating white collar-independent frequency transcription through phosphorylation of RCM-1. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(12): 2088-102
- [48] Zhou Z, Liu X, Hu Q, et al. Suppression of WC-independent frequency transcription by RCO-1 is essential for *Neurospora* circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50): E4867-74
- [49] Zhou Z, Wang Y, Cai G, et al. *Neurospora* COP9 signalosome integrity plays major roles for hyphal growth, conidial development, and circadian function. *PLoS Genet*, 2012, 8(5): e1002712
- [50] Wang H, Wang H. Multifaceted roles of FHY3 and FAR1 in light signaling and beyond. *Trends Plant Sci*, 2015, 20(7): 453-61
- [51] Xie Q, Wang P, Liu X, et al. LNK1 and LNK2 are transcriptional coactivators in the *Arabidopsis* circadian oscillator. *Plant Cell*, 2014, 26(7): 2843-57
- [52] 安扬, 徐璿. 哺乳动物昼夜节律机制研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1372-9
- [53] 仲兆民, 张淑青, 王晗. 斑马鱼生物钟分子遗传学和基因组学研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1364-71
- [54] 张璐颖, 叶晓雪. 果蝇昼夜节律的调控机制. *生命科学*, 2015, 27(11): 1345-54
- [55] 张云峰, 黄国存. 生物钟在粗糙脉孢菌中的运行机制. *生命科学*, 2015, 27(11): 1328-35
- [56] 李丛鑫, 王鹏业, 王渭池. 蓝绿菌生物钟调控动力学和机制研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1320-7
- [57] 陶卉, 徐世清. 鳞翅目昆虫昼夜节律的授时机制研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1355-63
- [58] 谢启光, 徐小冬. 植物生物钟与关键农艺性状调控. *生命科学*, 2015, 27(11): 1336-44
- [59] 程满, 余爽, 李娟, 等. 视交叉上核在昼夜节律中的作用. *生命科学*, 2015, 27(11): 1380-5
- [60] 孙秀杰, 陈亚琼, 刘滢. 进食行为调控外周生物钟节律的研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1386-91
- [61] 韩芳. 昼夜节律性睡眠障碍. *生命科学*, 2015, 27(11): 1448-54
- [62] 马用信. 生物钟与男性生殖研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1462-8
- [63] 唐清明, 翁秀红, 程波. 哺乳类动物生物周期节律对动脉粥样硬化的调控机制. *生命科学*, 2015, 27(11): 1455-61
- [64] 秦粉菊, 陈丽莉, 童建. 时间毒理学研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1427-32
- [65] 陈思禹, 钱近春, 刘畅. 代谢生物钟研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1409-17
- [66] 唐春奇, 刘畅. 生物时钟与脂肪组织代谢整合机制研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1418-26
- [67] 梁小弟, 刘志臻, 陈现云, 等. 生命中不能承受之轻——微重力条件下生物昼夜节律的变化研究. *生命科学*, 2015, 27(11): 1433-40
- [68] 王昆, 聂珂, 黄登烽, 等. 斑马鱼视觉系统生物钟的研究进展. *生命科学*, 2015, 27(11): 1441-7