

时间生物学—2017 年诺贝尔生理或医学奖解读

袁力, 李艺柔, 徐小冬

河北师范大学生命科学学院, 石家庄 050024

摘要: 时间生物学主要研究生物节律的产生及生物钟的运行机制, 2017 年诺贝尔生理或医学奖的颁布再次引发人们对该领域诸多科学问题的高度关注。生物钟与日月运行引起的环境信号周期性保持同步, 有利于生物节律的相位和组织稳态的精确维持。本文介绍了生物节律现象的早期研究及随后生物钟理论体系建立的发展简史, 并结合 2017 年诺贝尔生理或医学奖的解读阐述了果蝇生物钟基因的发现与分子调控机理, 进而简单归纳当前时间生物学领域的前沿科学问题, 阐明生物钟研究的意义。

关键词: 时间生物学; 生物钟; 近日节律; 组织稳态; 环境适应性

Chronobiology—2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Li Yuan, Yirou Li, Xiaodong Xu

Hebei Normal University, College of Life Sciences, Shijiazhuang 050024, China

Abstract: Chronobiology is a field of biology that examines the generation of biological rhythms in various creatures and in many parts of body, and their adaptive fitness to solar- and lunar-related periodic phenomena. The synchronization of internal circadian clocks with external timing signals confers accurate phase response and tissue homeostasis. Herein we state a series of studies on circadian rhythms and introduce the brief history of chronobiology. We also present a detailed timeline of the discoveries on molecular mechanisms controlling circadian rhythm in *Drosophila*, which was awarded the 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. The latest findings and new perspectives are further summarized to indicate the significance of circadian research.

Keywords: chronobiology; biological clock; circadian rhythms; tissue homeostasis; fitness

收稿日期: 2017-12-04; 修回日期: 2017-12-22

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31570285), 教育部新世纪优秀人才支持计划(编号: NCET-13-0771), 河北省教育厅研究生创新资助项目(编号: CXZZBS2017093)和河北师范大学大学生创新创业计划(编号: 201710094011)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31570285), Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-13-0771), Graduate Student Innovation Fund of Hebei Province (No. CXZZBS2017093), and Hebei Normal University Undergraduate Student Training Grant (No. 201710094011)]

作者简介: 袁力, 本科, 专业方向: 细胞生物学。E-mail: yuanli37@126.com

李艺柔, 本科, 专业方向: 生物科学。E-mail: yirou.li@outlook.com

袁力和李艺柔为并列第一作者。

通讯作者: 徐小冬, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 时间生物学。E-mail: xiaodong.xu@mail.hebtu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.yczs.17-397

网络出版时间: 2017/12/27 9:53:42

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20171227.0952.011.html>

2017 年度的诺贝尔生理或医学奖颁给了 3 位美国科学家(Michael W. Young、Jeffrey C. Hall 和 Michael Rosbash), 以表彰他们在发现果蝇(*Drosophila melanogaster*)生物钟基因及分子调控机制过程中的重要贡献。此次颁奖也使得生物节律和时间生物学研究领域的诸多科学问题再次引起人们的广泛关注。

太古至今, 承载着众多生命的地球在自转的同时还在围绕着太阳公转, 导致光照、温度、潮汐、养分和湿度等环境因素均呈现出明显的周期性变化, 这些周期性变化的环境因子极大地影响着地球上生物体生长发育和新陈代谢的过程。在漫长的进化历程中, 生物体通过调整机体内的生理生化过程以及自身的行为等来适应环境信号的周期性变化, 进而增强其种群的生存和竞争能力。生物体表现出的这种周期性变化的特征被称为生物节律(biological rhythms)。生物体内进化出的感知环境信号和调控生物节律周期性产生的内源分子机器被称为生物钟(biological clock)。研究生物节律现象、调控机制及其应用的学科被称为“时间生物学”(chronobiology)。时间生物学领域最主要的研究对象是内源性近 24 h 周期长度的节律现象, 也被称为近日节律(circadian rhythms)。本文将概括自然界中生物节律现象的发现及遗传学研究基础, 阐述生物钟调控的近日节律相关理论体系的确立, 并结合 3 位获得 2017 年诺贝尔生理或医学奖科学家的贡献对果蝇及其他物种中分子机制的研究成果以及当前时间生物学领域的研究和应用前景展开介绍。

1 生物节律现象的发现

1729 年, 法国天文学家 Jean Jacques d'Ortous de Mairan 完成了第一个有文字记载的生物节律实验: 在自然条件下含羞草(*Mimosa pudica*)的羽状复叶在白天打开、在夜间向下合拢, de Mairan 发现在持续黑暗条件下含羞草叶片依然保持与昼夜一致的节律性运动^[1]。该结果证明, 在恒定条件下依然维持周期节律运转的调控来自机体内部的作用机制, 即内源的生物钟(internal biological clock)。1758 年, 法国科学家 Henri-Louis Duhamel du Monceau 为了排除 de Mairan 实验中可能存在光泄漏、温度波动等的

干扰, 利用含羞草在黑暗的酒精中和持续较高温度的环境中进行了更严格的实验, 结果证实叶片在恒定条件下保持既定的周期节律性运动并不依赖于环境中的光照和温度条件^[2]。在实验过程中, 他还发现如果在下午给予在黑暗环境中生长的含羞草照射阳光, 叶片在后续的夜间合拢的时间被推迟, 即节律出现了延迟现象; 人们后续的研究证实该实验中的光信号处理可“重置”既定的周期节律(light resetting)。1832 年, 瑞士植物学家 Augustus Pyramus de Candolle 在持续黑暗或持续光照条件下(温度和湿度恒定)检测含羞草叶片节律性运动, 发现在黑暗条件下叶片节律性运动的周期接近 24 h, 而在持续光照条件下周期约为 22 h; 他还发现人为设定的光暗组合可以重新驯化叶片运动的周期节律并使之与环境光周期同步化(synchronization)^[3]。著名植物学家林奈(Carolus Linnaeus)发现不同物种的花瓣在一天当中特定时间开放和闭合, 并在 1751 年根据此现象用多种花卉绘制了著名的花钟(floral clock 或 horologium florum)(图 1)。

1922 年, 美国科学家 Curt Paul Richter 发现大鼠一天的运动节律现象同样是由自身内源生物钟控制的^[4], 1968 年发现失明的猴子在环境恒定的条件下依然可以精准地维持自身的运动-休息的节律性^[5]; 同一研究阶段的其他科学家也陆续报道了果蝇、蜜蜂(*Apis mellifera*)、鸡(*Gallus gallus*)和蜥蜴(*Podarcis sicula*)等多个物种均存在显著的昼夜节律现象^[6]。从 18 世纪至 20 世纪中叶, 科学家的实验结果均证实, 动植物的周期近 24 h 的节律现象是由不依赖外界环境变化的内源性机制所调控。1959 年, 美国明尼苏达大学著名生理学家 Franz Halberg 提出用“circadian clock”一词来定义调控周期近 24 h 节律的生物钟以及用“chronobiology”一词定义时间生物学, 并用毕生的工作推动时间生物学领域的建立和在生理医学领域的应用研究。

如果将自然界中的生物节律从广义上进行归类, 包括近日节律、潮汐节律、月节律、季节节律和年节律。如果以节律振荡的周期长度来归类, 包括小于 24 h 的超日节律(ultradian rhythms, 如间歇性激素分泌、人类异相睡眠等)、近 24 h 的近日节律(circadian rhythms, 如研究最为广泛的昼夜节律)、



图 1 林奈绘制的花钟

Fig. 1 Carolus Linnaeus's floral clock

200 年前植物学家林奈发现不同物种的植物的花瓣在一天中不同的时段开放和闭合, 并据此绘制了此图的花钟。

长于 28 小时的亚日节律(infradian rhythms, 如人类的月节律——月经周期, 鸟类的迁徙和动物冬眠等季节节律或年节律等)等。

2 生物钟可遗传性探索及时间生物学理论研究体系的建立

20 世纪是遗传学迅速发展的时期。德国生物学家 Erwin Bünning 在 20 世纪 30 年代将节律周期分别为 23 h 和 26 h 的两种多花菜豆(*Phaseolus multiflorus*)进行杂交, 发现 F_1 代植株的节律周期主要分布于两个亲本之间(约为 25 h 左右), 而 F_2 代群体中分离出现了部分与亲本周期相似的植株^[6]。该结果首次证明内源生物钟调控的近日节律性状是可以独立遗传

的, 该研究结果初步确立了生物节律的遗传学基础(图 2)。1948 年, 德国生物学家 Von Richard Pohl 检测到眼虫(*Euglena gracilis*)趋光敏感性受到生物钟调控, 确定了生物节律可以是单细胞水平上的特征^[7]。

1954 年, 华裔美国科学家 Colin Pittendrigh 发现, 生活在持续黑暗, 但温度分别为 16、21 和 26 3 种条件下的果蝇羽化的周期均维持在 24 h 左右^[8], 即在一个较为宽泛的温度范围内, 生物钟周期长度具有“温度补偿”(temperature compensation)的特性, 这一发现对于理解变温动物及植物的季节性环境适应性十分关键。此外, 他们的研究工作还完善了生物节律如何响应环境信号的相位响应曲线(phase response curve, PRC)的实验方法和理论模型(图 3), 在生物钟的驯化(entrainment, 指环境中周期性变化的

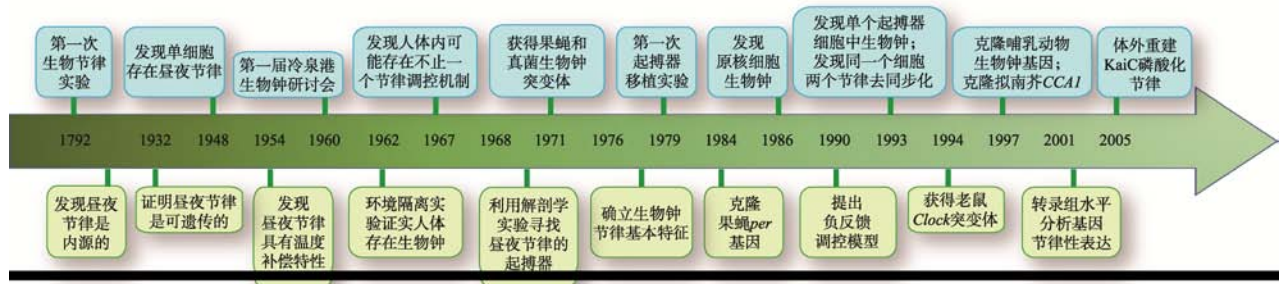


图 2 时间生物学研究历史事件表

Fig. 2 The milestones of the chronohistory

对时间生物学领域开创性的研究工作以时间为序进行初步归纳，限于篇幅和文献限制只列出了其中一部分的重要事件。

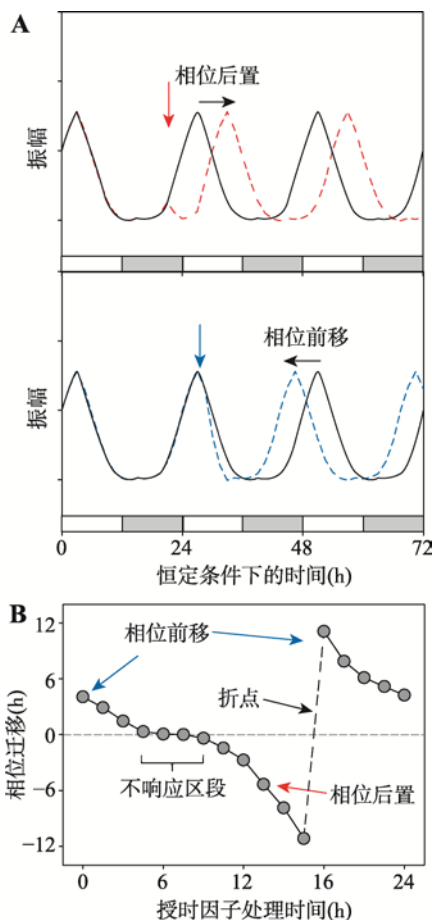


图 3 生物节律可对环境信号做出响应

Fig. 3 Circadian rhythm response to environmental cues

环境中诸多信号如光、温度等可引起节律振荡曲线的前置或后移，表明生物钟可对该环境信号做出响应。当外界信号瞬时处理的时间出现在既定曲线的峰值之前时，节律性振荡的峰值出现时间将滞后(A 上)；当信号瞬时处理在峰值出现之后的时间点时，通常会引起后续节律性振荡的曲线整体前移(A 下)。根据在一天中不同时刻处理的信号(如光、温度等)所引起的峰值相位迁移情况而绘制的相位响应曲线(B)，图示中包括相位前置、相位不响应区段、相位后移，以及该类响应曲线中标志性的折点(相位延迟最大的时间点与相位前置最大的时间点之间的相应区段，用虚线连接)。

信号作为授时因子使得生物钟及节律性在周期和相位上与之同步)机制相关研究中做出了重要贡献^[9]。

1958 年，美国皮肤科医生 Aaron Lerner 和他的研究团队从牛的松果体提取物中分离得到一种可以漂白青蛙皮肤的吲哚类化合物，将之命名为“褪黑激素(Melatonin)”^[10]。Lerner 服用了 100 mg 褪黑激素之后发现除了感觉困倦之外没有其他不良反应。后来的研究证实褪黑激素是调控哺乳动物昼夜节律尤其是“睡眠-觉醒”节律(sleep-wake rhythm)的关键激素。视网膜感光细胞通过视交叉上核将光信号传递至松果体抑制褪黑激素在白天的合成，从而保证白天机体的警觉性。褪黑激素的合成受生物钟调控，其浓度在恒定环境条件下依然能维持近 24 h 的昼夜节律，即褪黑激素主要在傍晚开始合成并在夜间累积为最大值，白天机体内该激素的浓度达到最低值^[11]。鉴于科学家们对动植物生理水平上昼夜节律的突破性研究进展，1960 年冷泉港定量生物学研讨会上开设了“生物钟专场”，对生物节律相关研究进展进行介绍，标志着时间生物学作为一个新兴研究领域的开端。

1962 年，德国生物学家 Jürgen Aschoff 和 Rütger Wever 开展了对人体昼夜节律的调控机理进行系统研究。他们第一次将志愿者(包括 Aschoff 本人)隔离在没有任何计时设备的恒定环境条件中，通过对多项生理指标的持续检测，发现在与外界环境隔离之后，人的睡眠、体温、排尿量、尿液中钾离子和钙离子的浓度均维持稳定的昼夜节律性，周期略长于 24 h^[12]。在随后的研究中，Aschoff 和 Wever 发现部分志愿者体温、排尿量的节律与睡眠节律出现不同步的现象^[13]，暗示着人体可能存在不止一种生物节

律的调控机制。

环境中多种信号, 例如光、温度、进食等可以作为授时因子(time giver)调节机体的昼夜节律相位。1965 年, Aschoff 及其合作者观测到苍头燕雀(*Fringilla coelebs*)及人(*Homo sapiens*)的运动行为节律周期的长度随光强增加而缩短的现象(被称之为“ Aschoff 法则”, 即“ Aschoff's Rule ”)^[14], 该现象后续在多个物种被证实存在, 并据此建立了时间生物学领域研究周期节律是否响应环境光信号的光强响应曲线(flucence response curve, FRC)实验分析体系。在 1991 年的第 7 届国际时间生物学大会 GRC 上首次设立了“ Aschoff's Rule ”奖项, 授予推动时间生物学研究的世界各国的科学家, 并将 Aschoff 在测量节律周期时所使用的这把尺子(Aschoff's Ruler) 作为荣誉的象征交由获奖人员短期保存。

综上所述, 20 世纪中叶前后是时间生物学研究领域的确立时期, 诸多科学家在多个物种中的研究成果建立了相关的研究策略及技术方法, 解析了生物钟调节的节律运行的行为学、生理学及遗传学基础, 创立了生物钟系统的理论研究体系。Colin Pittendrigh 在 20 世纪 60 年代明确了生物钟调控的周期节律具备的 3 个基本特征: (1)在恒定的环境条件下, 内源周期节律性可自主维持近 24 h 节律周期性;

(2)可以被光、温度等的环境信号所重置; (3)具有温度补偿的特性。鉴于 Erwin Bünning(1906~1990 年)、Jürgen Aschoff(1913~1998 年)和 Colin Pittendrigh(1919~1996 年)3 位学者在时间生物学领域的开创性贡献, 他们被尊称为“ 时间生物学奠基人 ”(图 4)。

3 生物钟的分子调控机理研究(2017 年诺贝尔生理或医学奖解读)

20 世纪中叶, 随着分子生物学和分子遗传学快速发展, 科学家们开启了对生物节律分子调控机制的探索。他们早期的工作主要是利用遗传学手段在多个物种中筛选昼夜节律缺陷的突变体, 并对突变基因进行遗传学定位分析, 来鉴定调控昼夜节律的生物钟基因。1971 年, 美国遗传学家 Ron Konopka 和 Seymour Benzer 在加州理工学院以果蝇为实验材料, 利用化学诱变的方法筛选得到了第一个生物钟基因突变体。他们利用了两个十分巧妙的实验设计: 一是将诱变的雄性果蝇与并联 X 染色体(attached-X)的雌性果蝇进行交配, 确保 F₁ 代雄性果蝇携带的 X 染色体来自父本, 并可以以 F₁ 代雌性果蝇作为内部对照; 二是借助野生型果蝇成虫的羽化行为主要集中在一天中的黎明时段这一特性(属于生物钟调控



图 4 时间生物学领域的奠基人

Fig. 4 The founders of chronobiology

从左至右依次为: Erwin Bünning(1906~1990 年), 德国植物学家, 用遗传学杂交实验证实了生物节律是机体内源可遗传性(heritability)的理论基础, 并对生物钟和节律在豆科植物的光周期响应(photoperiodism)中的作用提出理论模型。Jürgen Aschoff (1913~1998 年), 德国生理学家, 发现机体体温的 24 h 节律性振荡, 最早展开人体的生物节律研究, 还深入探讨了多个物种(小鼠、鸟类、恒河猴、人)的生物钟驯化问题, 定义了“授时因子”(德文 Zeitgeber, 英文 time giver 或 synchronizer)。Colin Pittendrigh(1919~1996 年), 英裔美国科学家, 被尊称为“生物钟之父”, 主要研究果蝇羽化的节律性与自然界中光信号的驯化, 发展了“相位响应曲线的概念”(phase response curve), 提出“非参数驯化模型”(nonparametric entrainment model), 发现了节律的温度补偿现象(temperature compensation)。

的果蝇的周期节律性状之一), 筛选在下午或夜间时段羽化的果蝇, 可极大提高突变体筛选效率^[15]。他们最终筛选了约 2000 只果蝇, 获得了 3 个不同的昼夜节律表型缺陷的突变品系— per^0 、 per^S 、 per^L (分别为节律丧失、节律周期缩短和周期延长); 进一步的遗传定位分析和顺反位置效应的互补测验结果显示, 这 3 种不同的节律缺陷的表型源自果蝇同一个基因的突变, 并将该基因命名为 *period (per)*^[15]。Ron Konopka 和 Seymour Benzer 获得的 *per* 突变体具有重要的里程碑意义, 让科学家认识到昼夜节律这种行为是由基因调控的, 推翻了当时行为遗传学领域普遍认为的动物复杂行为不可能由单基因调控的观点。更为重要的是他们获得的突变体为后续其他科学家克隆 *per* 基因提供了重要遗传材料。1972 年, 美国科学家 Victor G. Bruce 发现了一个节律周期缩短的衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)自然变异品系, 也通过化学诱变筛选得到数个生物节律突变体^[16]。1973 年, 美国遗传学家 Jerry F. Feldman (Colin Pittendrigh 在美国普林斯顿大学的研究生) 在加州理工学院通过对粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)化学诱变筛选, 获得了第一个真菌昼夜节律周期紊乱突变体, *frequency-1 (frq¹)*、*frq²* 两个周期缩短和一个周期延长(*frq³*)突变体^[17]。

1984 年, 美国洛克菲勒大学的 Michael W. Young 和 Thaddeus A. Bargiello 在克隆 *per* 基因时发现一段约 7.1 kb 的 DNA 序列与果蝇的生物节律相关, 其转录一段 4.5 kb 的 mRNA^[18]; 他们利用 P-element 介导的基因插入技术(一种可以将基因片段插入果蝇基因组的转座子), 将这段基因导入无节律的突变体果蝇 per^0 , 对其羽化行为和自发活动进行检测, 发现突变体果蝇的节律性可以得到恢复, 因此他们认为这段 4.5 kb 的 mRNA 对应的基因就是 *per* 基因^[19]。在这项研究中, Bargiello 等^[19]构建的重组质粒包含果蝇的眼色基因, 因此可以通过果蝇的眼色确定其是否为转基因株系。同年, 来自美国布兰迪斯大学的 Jeffrey C. Hall (曾经在 Seymour Benzer 实验室学习神经解剖学和神经化学) 和 Michael Rosbash 研究团队利用显微切除技术获得了 X 染色体的 3B1-2 区段并对其进行了分子图谱分析。他们通过敲除果蝇 *per* 位点附近的 DNA 区段得到了相应的突变体果

蝇, 对其生理及行为节律性进行分析, 将 *per* 基因定位于 Df(1)K95 突变体断点的右侧和 Df(1)w^{-64d} 突变体断点的左侧, 全长约 15 kb。为进一步确定 *per* 基因的具体位置, 他们对此段 DNA 转录的 mRNA 进行了分析, 发现 *per* 位点附近基因组序列的不同区段能转录多种大小、功能不同的 mRNA, 其中 0.9 kb 的 mRNA 在 *per* 突变体中的表达都降低了; 通过在不同时间段提取果蝇细胞内的 mRNA, 发现这段 0.9 kb 的 mRNA 在夜间的表达丰度要明显低于白天, 所以他们当时就认为这段 0.9 kb 的 mRNA 所对应的 DNA 就是 *per* 基因^[20]。显然, Hall 团队得到了与 Michael W. Young 不一样的结果, 而之后他们也通过 P-element 介导的基因插入技术进行了表型恢复实验, 并对果蝇的自发活动以及雄蝇求偶歌的节律性行为进行研究, 最终确定 4.5 kb 的 mRNA 对应的基因是 *per* 基因^[21]。综上, 果蝇 *per* 成为第一个克隆的生物钟基因, 开启了对生物钟分子调控机制的研究。

哺乳动物生物钟突变体研究工作的开展略微滞后。1988 年, 美国科学家 Martin R. Ralph 和 Michael Menaker 在仓鼠(*Mesocricetus auratus*)中发现第一个哺乳动物生物节律突变体(*tau*), 表现为明显的节律周期缩短^[22]。1994 年, 日裔美国神经生物学家 Joseph S. Takahashi 通过筛选化学诱变剂处理的老鼠(*Mus musculus*)的 F₁ 代节律周期表型, 得到一个周期延长的突变体, 并将突变基因定位于第 5 号染色体, 命名为 *Clock*^[23]。此外, 1989 年, 粗糙脉孢菌生物钟基因 *frq* 被克隆^[24]; 1997 年, 老鼠 *Clock* 基因被克隆^[25], 哺乳动物中 *Per1*、*Per2*、*Per3* 基因被发现^[26,27], 同年, 拟南芥生物钟基因 *CIRCADIAN CLOCK-ASSOCIATED 1 (CCA1)* 被克隆^[28]。

1988 年, Jeffrey C. Hall 实验室开始寻找 *per* 基因产物的高效特异性抗体, 希望通过抗体来定位 *per* 基因在细胞中的表达, 以此标记出果蝇生物钟核心振荡器的位置。研究结果表明 *per* 基因的表达产物 (PER 蛋白质) 主要位于果蝇眼部的感光细胞、前脑以及果蝇脑部枕叶 (optic lobe, 类似于哺乳动物大脑的枕叶)。虽然 PER 在果蝇的眼和脑部均有表达, 但当时科学家认为果蝇眼中表达的 PER 蛋白可能是果蝇视觉系统生物钟核心振荡器的组成元件, 或许有别于果蝇大脑中枢所控制的自发活动和羽化行为的

核心振荡器(central oscillators)^[29]。

1990 年, Michael Rosbash 实验室提出 *per* 基因的表达受到一种负反馈调控, PER 蛋白的周期性表达依赖于 *per* 基因所编码的 mRNA 的周期性表达, 而 PER 蛋白又可以通过负反馈环调控 *per* 基因所编码的 mRNA 的表达, 因而持续而周期性地调节了自身的水平。但是当时并不知道这种调控出现在转录水平或是转录后水平, 同样也不能确定这种调控是直接的还是间接的^[30]。1992 年, 他们实验室利用免疫电镜技术对 *per* 基因的表达进行了亚细胞定位, 发现 PER 蛋白是定位在细胞核内影响生物节律的^[31]。

PER 蛋白是在细胞质中被翻译的, 它又是如何在细胞核中起作用的呢? 1994 年, Michael W. Young 实验室通过 P-element 介导的基因插入技术, 筛选出了影响生物节律的新突变体果蝇, 这种突变体果蝇的羽化和活动都失去了节律性, 他们把这一突变体对应的野生型基因称为 *timeless* 基因(简称 *tim*)^[32]。

Vosshall 等^[33]发现 *tim* 影响了 *per* 基因编码的 mRNA 的节律性振荡, 在 *tim* 突变体中, PER 蛋白在核中的定位受到抑制。同年, 结合已有研究成果, Amita Sehgal 与 Michael W. Young 提出了果蝇的生物钟调控理论模型: *per* 和 *tim* 表达的蛋白质达到峰值时会在细胞质内结合, 结合产物积累到一定数量的时候进入细胞核, 并且同时抑制 *tim* 与 *per* 基因的转录; 当抑制强度最大的时候, *tim* 与 *per* 基因所编码的 mRNA 表达水平降到最低; 如此, 两种蛋白的表达量相应降低, 结合产物也就减少, 基因的抑制作用被解除, 重新开始表达, 直到第二次达到峰值^[32]。1996 年, Amita Sehgal 实验室发现 TIM 蛋白可以被光降解, 在进入光照条件(ZT0)之后 PER-TIM 蛋白复合体的数量很快地被下调^[34]。上述研究成果阐述出果蝇 PER 蛋白的表达可调控节律的产生, 但内源节律性振荡的周期长度(变化频率)的机制尚未被揭示。1998 年, Michael W. Young 实验室又发现了一个新的生物钟基因 *doubletime*, 其表达产物 DBT 蛋白(哺乳动物 CKI 的同源蛋白)会使 PER 蛋白保持磷酸化状态, 增强 PER 蛋白的稳定性, 使 PER 蛋白组成性的积累, 进一步解释了为什么 PER 蛋白的振荡周期会稳定在 24 h 左右, 完善了 *per/tim* 的调控环路^[35]。

1998 年, Ishiura 等^[36]克隆得到蓝藻生物钟核心

基因 *kaiA*、*kaiB* 和 *kaiC*, 并提出蓝藻这一模式物种的负反馈调控模型。与真核生物中的调控机制不同, 组成蓝藻生物钟的 KaiA、KaiB 和 KaiC 蛋白构成了翻译后调控的振荡器(posttranslational oscillator, PTO), 在体外添加 ATP 的条件下, 通过调节三者的比例可以重现 KaiC 磷酸化的节律^[37]。蓝藻生物钟的研究提供了一个生物钟调控的多样性的范例。

综上所述, 转录-翻译反馈环路(transcriptional translational feedback loops, TTFL)的提出确立了生物钟分子调控机制的第一个理论模型, 后续研究发现该调控机制在拟南芥、粗糙链孢菌、小鼠等多个物种均普遍存在^[38-45]。鉴于 Michael W. Young、Jeffrey C. Hall 和 Michael Rosbash 在生物钟基因克隆和分子调控机制研究中的重要贡献, 3 位科学家在 2013 被授予邵逸夫奖、在 2017 年被授予诺贝尔生理学或医学奖。

4 时间生物学相关的关键科学问题研究

时间生物学领域关注的科学问题一直以来都是生命科学研究领域的热点方向。早在 2005 年, *Science* 提出的 125 个人类关注的最基础的科学问题之一就包括机体生物钟的同步化如何设定^[46]? 生物钟与环境周期的同步化将极大提高生物体的环境适应性和生存竞争能力。

在生物钟的分子调控机理方面, 解析核心振荡器(core oscillators)复杂而精细的调控网络一直是生物钟研究的焦点问题。近年来除转录水平调控外, 越来越多的研究表明 mRNA 选择性剪接、蛋白翻译过程、蛋白的修饰与降解、蛋白复合体的动态组装以及表观遗传学的调控机制在生物节律维持中也发挥着重要作用^[47-51]。许多科学家也致力于在真核生物中寻找非 TTFL 的生物节律调控机制。2011 年, 英国科学家 John S. O'Neill 和 Akhilesh B. Reddy 发现人类成熟红细胞中存在过氧化物酶的氧化-还原节律^[52]; 2012 年, *Science* 发表了多个研究团队的成果, 证实过氧化物酶的氧化-还原节律在原核生物和真核生物细胞内普遍存在, 是进化过程中保守的节律现象^[53]。从原核生物蓝藻到真核单细胞生物脉孢菌, 从植物到高等的哺乳动物, 生物钟在漫长进化

过程中得以保留和完善, 大多物种的生物钟存在 TTFL 调控机制, 但具体分子组分的同源性不高。近几年研究发现, 不同物种间某些生物节律现象可能是协同进化而来, 比如肠道菌群的生物节律影响宿主基因转录、表观修饰和代谢等节律现象^[54]; 植物对于病原菌和病虫害的防御能力存在时间依赖性, 两者的生物节律在进化过程中达到某种平衡才得以共同生存^[55,56]; 生物钟调控使得向日葵在清晨之前将花盘朝向太阳可能是为了尽快使花盘温暖, 从而吸引更多的昆虫传粉^[57]; 帝王蝶触角中生物钟调控为其长时程的定向迁徙提供时间补偿^[58,59]。因此, 生物钟在物种进化、季节响应与环境适应性等相关问题的研究是非常有价值的切入点。

植物生物钟及生物节律调控着包括农作物的生长发育、新陈代谢和多种逆境胁迫响应等过程。研究表明, 生物钟在调控多种单、双子叶作物的农艺性状方面具有着重要作用^[60~62]。拟南芥生物钟核心组分 CCA1 可能参与植物的杂种优势^[63]; 白菜(*Brassica rapa*)的 GIGANTEA (GI)调控植物下胚轴伸长、光周期对开花时间的调控、低温胁迫及盐胁迫响应^[64]; 生物钟调控甘蓝等多种蔬菜和水果的后熟、储存和运输过程中保鲜和营养成分代谢^[65]; 拟南芥生物钟夜间复合体的重要组分 ELF3 在大豆中同源基因 *J* 的突变对于大豆适应低纬度地区环境至关重要^[66]。未来有望通过调控农作物的内源生物节律, 获得适应不同季节和生长环境的作物, 提高全球农作物的产量和品质。

生物钟与人类的健康息息相关, 例如昼夜节律性睡眠障碍是常见的睡眠疾病, 主要是由于生物钟紊乱或环境改变导致睡眠节律与生物钟不同步导致, 会严重影响患者的身心健康、精神状态和生活质量, 通过强光照射或服用褪黑激素等能够重置生物节律的手段调节生物钟与睡眠节律以及环境节律同步化, 能够有效缓解或治疗病症^[67]。近年来的研究表明, 生物钟与肥胖、老年痴呆、衰老、癌症、生殖和新陈代谢缺陷等多种疾病的发生相关^[68~72], 通过对生物钟基础理论研究成果的应用或生物钟相关靶向药物的开发可以为生物节律相关疾病提供更好的诊断和治疗方案。近年来生物钟核心期刊发表的关键科学问题还包括: 生物钟与组织稳态调控、

生物钟与干细胞调控、生物钟与肿瘤治疗、光污染对健康、生物钟与免疫系统疾病、动植物的日节律与季节节律等^[68,73~79]。

综上所述, 时间生物学领域的科学问题十分广泛, 对于生物钟调控机制研究的关注点已经逐渐从机体水平深入到组织和细胞水平, 其中生物钟与组织稳态(tissue homeostasis)相关研究成为生物钟基础理论研究的热点之一。位于哺乳动物下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)作为控制中心调控整个机体的生物节律, 通过神经中枢和激素分泌等较直接的途径或者调控体温、进食等较间接方式实现 SCN 与外周生物钟系统的同步化^[80]。另一方面, 组成 SCN 的约 20 000 个神经元均有自主的生物钟, 它们的功能存在差异, 比如产生精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)的神经元细胞可能对于调控整个 SCN 神经元网络的信息交流十分关键^[81]。对组织器官和细胞水平生物钟及同步化的探索, 将更精准、系统地阐释机体生物钟的时空调控机理。

参考文献(References):

- [1] de Mairan J. Observation botanique. *Hist Acad Roy Sci*, 1729, 1729: 35–36. [DOI]
- [2] Duhamel du Monceau H. La physique des arbres: ou il est traite de l'anatomie des plantes et de l'economie vegetale. Paris: H.L.Guerin & L.F.Delatour, 1758. [DOI]
- [3] de Candolle AP. Physiologie Végétale, Ou Exposition Des Forces et Des Fonctions Vitales des Végétaux. Paris: Béchét Jeune, 1832. [DOI]
- [4] Richter CP. A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp Psychol Monogr*, 1922, 1(2): 56. [DOI]
- [5] Richter CP. Inherent twenty-four hour and lunar clocks of a primate—the squirrel monkey. *Commun Behav Biol*, 1968, 1: 305–332. [DOI]
- [6] Bunning E. The Physiological Clock: Endogenous Diurnal Rhythms and Biological Chronometry. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1964. [DOI]
- [7] Pohl R. Tagesrhythmus im phototaktischen Verhalten der *Euglena gracilis*. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci*, 1948, 3(9–10): 367–374. [DOI]
- [8] Pittendrigh CS. On temperature independence in the clock system controlling emergence time in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1954, 40(10): 1018–1029. [DOI]
- [9] Pittendrigh CS. Circadian systems: entrainment. In:

- Aschoff J, ed. Handbook of Behavioral Neurobiology. New York: University of California Press, 1981, 4: 95–124. [\[DOI\]](#)
- [10] Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J Am Chem Soc*, 1958, 80(10): 2587. [\[DOI\]](#)
- [11] Redman J, Armstrong S, Ng KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science*, 1983, 219(4588): 1089–1091. [\[DOI\]](#)
- [12] Von Aschoff J, Wever R. Spontanperiodik des menschen bei ausschluß aller zeitgeber. *Naturwissenschaften*, 1962, 49(15): 337–342. [\[DOI\]](#)
- [13] Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science*, 1965, 148(3676): 1427–1432. [\[DOI\]](#)
- [14] Carpenter GA, Grossberg S. A neural theory of circadian rhythms: aschoff's rule in diurnal and nocturnal mammals. *Am J Physiol*, 1984, 247(6 Pt 2): R1067–R1082. [\[DOI\]](#)
- [15] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 68(9): 2112–2116. [\[DOI\]](#)
- [16] Bruce VG. Mutants of the biological clock in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Genetics*, 1972, 70(4): 537–548. [\[DOI\]](#)
- [17] Feldman JF, Hoyle MN. Isolation of circadian clock mutants of *Neurospora crassa*. *Genetics*, 1973, 75(4): 605–613. [\[DOI\]](#)
- [18] Bargiello TA, Young MW. Molecular genetics of a biological clock in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81(7): 2142–2146. [\[DOI\]](#)
- [19] Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, 1984, 312(5996): 752–754. [\[DOI\]](#)
- [20] Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield C, Hall JC, Rosbash M. Molecular analysis of the *period* locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell*, 1984, 38(3): 701–710. [\[DOI\]](#)
- [21] Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Konopka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, Hall JC. P-element transformation with *period* locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *drosophila melanogaster*. *Cell*, 1984, 39(2): 369–376. [\[DOI\]](#)
- [22] Ralph MR, Menaker M. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science*, 1988, 241(4870): 1225–1227. [\[DOI\]](#)
- [23] Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. *Science (New York, NY)*, 1994, 264(5159): 719–725. [\[DOI\]](#)
- [24] Loros JJ, Denome SA, Dunlap JC. Molecular cloning of genes under control of the circadian clock in *Neurospora*. *Science*, 1989, 243(4889): 385–388. [\[DOI\]](#)
- [25] King DP, Zhao YL, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TDL, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS. Positional cloning of the mouse circadian *clock* gene. *Cell*, 1997, 89(4): 641–653. [\[DOI\]](#)
- [26] Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski Jr LF, Reppert SM. Two *period* homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron*, 1997, 19(6): 1261–1269. [\[DOI\]](#)
- [27] Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila period* gene. *Nature*, 1997, 389(6650): 512–516. [\[DOI\]](#)
- [28] Wang ZY, Kenigsbuch D, Sun L, Harel E, Ong MS, Tobin EM. A Myb-related transcription factor is involved in the phytochrome regulation of an Arabidopsis *Lhcb* gene. *Plant Cell*, 1997, 9(4): 491–507. [\[DOI\]](#)
- [29] Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, Rosbash M, Hall JC. Antibodies to the *period* gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron*, 1988, 1(2): 141–150. [\[DOI\]](#)
- [30] Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 1990, 343(6258): 536–540. [\[DOI\]](#)
- [31] Liu X, Zwiebel LJ, Hinton D, Benzer S, Hall JC, Rosbash M. The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. *J Neurosci*, 1992, 12(7): 2735–2744. [\[DOI\]](#)
- [32] Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. *Science*, 1994, 263(5153): 1603–1605. [\[DOI\]](#)
- [33] Vossell LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science*, 1994, 263(5153): 1606–1610. [\[DOI\]](#)
- [34] Hunter-Ensor M, Ousley A, Sehgal A. Regulation of the *Drosophila* protein timeless suggests a mechanism for resetting the circadian clock by light. *Cell*, 1996, 84(5): 677–685. [\[DOI\]](#)
- [35] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW. *Double-time* is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, 1998, 94(1): 83–95. [\[DOI\]](#)

- [36] 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(5382): 1519–1523. [DOI]
- [37] 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(5720): 414–415. [DOI]
- [38] Aronson BD, Johnson KA, Loros JJ, Dunlap JC. Negative feedback defining a circadian clock: autoregulation of the clock gene frequency. *Science*, 1994, 263(5153): 1578–1584. [DOI]
- [39] Cohen SE, Golden SS. Circadian rhythms in cyanobacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2015, 79(4): 373–385. [DOI]
- [40] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 90–99. [DOI]
- [41] Xu XD, Xie QG. The circadian clock in plants. *Chin J Nat*, 2013, 35(2): 118–126.
徐小冬, 谢启光. 植物生物钟研究的历史回顾与最新进展. 自然杂志, 2013, 35(2): 118–126. [DOI]
- [42] Brown SA, Kowalska E, Dallmann R. (Re) inventing the circadian feedback loop. *Dev Cell*, 2012, 22(3): 477–487. [DOI]
- [43] An Y, Xu Y. The mechanism of mammalian circadian rhythms. *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27(11): 1372–1379.
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): 1372–1379. [DOI]
- [44] Zhang LY, Ye XX. The regulatory mechanism of *Drosophila* circadian rhythm. *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27(11): 1345–1354.
张珞颖, 叶晓雪. 果蝇昼夜节律的调控机制. 生命科学, 2015, 27(11): 1345–1354. [DOI]
- [45] Wang MY, Huang GD, Wang H. Advances in the zebrafish circadian clock mechanisms. *Hereditas (Beijing)*, 2012, 34(9): 1133–1143.
王明勇, 黄国栋, 王晗. 斑马鱼生物钟研究进展. 遗传, 2012, 34(9): 1133–1143. [DOI]
- [46] Science. So much more to know. *Science*, 2005, 309(5731): 78–102. [DOI]
- [47] Kojima S, Shingle DL, Green CB. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*, 2011, 124(3): 311–320. [DOI]
- [48] John PCS, Hirota T, Kay SA, Doyle III FJ. Spatiotemporal separation of PER and CRY posttranslational regulation in the mammalian circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(5): 2040–2045. [DOI]
- [49] Mehra A, Baker CL, Loros JJ, Dunlap JC. Post-translational modifications in circadian rhythms. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(10): 483–490. [DOI]
- [50] Seo PJ, Mas P. Multiple layers of posttranslational regulation refine circadian clock activity in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2014, 26(1): 79–87. [DOI]
- [51] Yue M, Yang Y, Guo GX, Qin XM. Genetic and epigenetic regulations of mammalian circadian rhythms. *Hereditas (Beijing)*, 2017, 39(12): 1122–1137.
岳敏, 杨禹, 郭改丽, 秦曦明. 哺乳动物生物钟的遗传和表观遗传研究进展. 遗传, 2017, 39(12): 1122–1137. [DOI]
- [52] O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*, 2011, 469(7331): 498–503. [DOI]
- [53] Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin XM, Xu Y, Pan M, Valekunja UK, Feeney KA, Maywood ES, Hastings MH, Baliga NS, Meroow M, Millar AJ, Johnson CH, Kyriacou CP, O'Neill JS, Reddy AB. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*, 2012, 485(7399): 459–464. [DOI]
- [54] Thaiss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, David E, Winter DR, Gury-BenAri M, Tatirovsky E, Tuganbaev T, Federici S, Zmora N, Zeevi D, Dori-Bachash M, Pevsner-Fischer M, Kartvelishvili E, Brandis A, Harmelin A, Shibolet O, Halpern Z, Honda K, Amit I, Segal E, Elinav E. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, 2016, 167(6): 1495–1510.e1412. [DOI]
- [55] Wang W, Barnaby JY, Tada Y, Li HR, Tör M, Caldelari D, Lee DU, Fu XD, Dong X. Timing of plant immune responses by a central circadian regulator. *Nature*, 2011, 470(7332): 110–114. [DOI]
- [56] Zhang C, Xie QG, Anderson RG, Ng G, Seitz NC, Peterson T, McClung CR, McDowell JM, Kong DD, Kwak JM, Lu H. Crosstalk between the circadian clock and innate immunity in *Arabidopsis*. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003370. [DOI]
- [57] Atamian HS, Creux NM, Brown EA, Garner AG, Blackman BK, Harmer SL. Circadian regulation of sunflower heliotropism, floral orientation, and pollinator visits. *Science*, 2016, 353(6299): 587–590. [DOI]
- [58] Reppert SM, Guerra PA, Merlin C. Neurobiology of monarch butterfly migration. *Annu Rev Entomol*, 2016, 61: 25–42. [DOI]
- [59] Zhan S, Merlin C, Boore JL, Reppert SM. The monarch butterfly genome yields insights into long-distance migration. *Cell*, 2011, 147(5): 1171–1185. [DOI]
- [60] Dakhiya Y, Hussien D, Fridman E, Kiflawi M, Green RM.

- Correlations between circadian rhythms and growth in challenging environments. *Plant Physiol*, 2017, 173(3): 1724–1734. [DOI]
- [61] Bendix C, Marshall CM, Harmon FG. Circadian clock genes universally control key agricultural traits. *Mol Plant*, 2015, 8(8): 1135–1152. [DOI]
- [62] Xie QG, Xu XD. Circadian clock and the control of key agronomic traits in higher plants. *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27(11): 1336–1344.
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): 1336–1344. [DOI]
- [63] Ni ZF, Kim ED, Ha M, Lackey E, Liu JX, Zhang YR, Sun QX, Chen ZJ. Altered circadian rhythms regulate growth vigour in hybrids and allopolyploids. *Nature*, 2009, 457(7227): 327–331. [DOI]
- [64] Xie QG, Lou P, Hermand V, Aman R, Park HJ, Yun DJ, Kim WY, Salmela MJ, Ewers BE, Weinig C, Khan SL, Schaible DLP, McClung CR. Allelic polymorphism of *GIGANTEA* is responsible for naturally occurring variation in circadian period in *Brassica rapa*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(12): 3829–3834. [DOI]
- [65] Goodspeed D, Liu JD, Chehab EW, Sheng ZJ, Francisco M, Kliebenstein DJ, Braam J. Postharvest circadian entrainment enhances crop pest resistance and phytochemical cycling. *Curr Biol*, 2013, 23(13): 1235–1241. [DOI]
- [66] Lu SJ, Zhao XH, Hu YL, Liu SL, Nan HY, Li XM, Fang C, Cao D, Shi XY, Kong LP, Su T, Zhang FG, Li SC, Wang Z, Yuan XH, Cober ER, Weller JL, Liu BH, Hou XL, Tian ZX, Kong FJ. Natural variation at the soybean *J* locus improves adaptation to the tropics and enhances yield. *Nat Genet*, 2017, 49(5): 773–779. [DOI]
- [67] Han F. Circadian rhythm sleep disorders. *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27(11): 1448–1454.
韩芳. 昼夜节律性睡眠障碍. 生命科学, 2015, 27(11): 1448–1454. [DOI]
- [68] Sato S, Solanas G, Peixoto FO, Bee L, Symeonidi A, Schmidt MS, Brenner C, Masri S, Benitah SA, Sassone-Corsi P. Circadian reprogramming in the liver identifies metabolic pathways of aging. *Cell*, 2017, 170(4): 664–677.e611. [DOI]
- [69] Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp Mol Med*, 2015, 47(3): e148. [DOI]
- [70] Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett*, 2014, 342(1): 9–18. [DOI]
- [71] Roenneberg T, Mrosovsky M. The circadian clock and human health. *Curr Biol*, 2016, 26(10): R432–R443. [DOI]
- [72] Ni YH, Wu T, Wang L, Xia LQ, Zhang DP, Fu ZW. Advances in interactions between glucocorticoid hormones and circadian gene expression. *Hereditas (Beijing)*, 2008, 30(2): 135–141.
倪银华, 吴涛, 王露, 夏李群, 张丹萍, 傅正伟. 肾上腺糖皮质激素与生物钟基因表达调控的相关研究进展. 遗传, 2008, 30(2): 135–141. [DOI]
- [73] Janich P, Meng QJ, Benitah SA. Circadian control of tissue homeostasis and adult stem cells. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 31: 8–15. [DOI]
- [74] Solanas G, Peixoto FO, Perdiguer E, Jardí M, Ruiz-Bonilla V, Datta D, Symeonidi A, Castellanos A, Welz PS, Caballero JM, Sassone-Corsi P, Muñoz-Cánoves P, Benitah SA. Aged stem cells reprogram their daily rhythmic functions to adapt to stress. *Cell*, 2017, 170(4): 678–692.e620. [DOI]
- [75] Cadenas C, van de Sandt L, Edlund K, Lohr M, Hellwig B, Marchan R, Schmidt M, Rahnenführer J, Oster H, Hengstler JG. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer. *Cell Cycle*, 2014, 13(20): 3282–3291. [DOI]
- [76] Blask DE, Dauchy RT, Dauchy EM, Mao LL, Hill SM, Greene MW, Belancio VP, Sauer LA, Davidson L. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102776. [DOI]
- [77] Smolensky MH, Sackett-Lundeen LL, Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiol Int*, 2015, 32(8): 1029–1048. [DOI]
- [78] Labrecque N, Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *J Biol Rhythms*, 2015, 30(4): 277–290. [DOI]
- [79] Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 190–198. [DOI]
- [80] Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 551–577. [DOI]
- [81] Mieda M, Ono D, Hasegawa E, Okamoto H, Honma KI, Honma S, Sakurai T. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron*, 2015, 85(5): 1103–1116. [DOI]