DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2014.03.002

·学科进展·

生物钟研究进展及重要前沿科学问题*

郭金虎[1] 徐 瓔[2] 张二荃[3] 王 晗[4]
何 群[5] 殷文璇[6**] 冯雪莲[6] 杜生明[6]

(1 中山大学，广州 510006；2 南京大学模式动物研究所，南京 210032；3 北京生命科学研究所，北京 102206；4 苏州大学生物钟研究中心，苏州 215123；5 中国农业大学生物学院，北京 100193；6 国家自然科学基金委员会生命科学部，北京 100085)

[摘 要] 生物钟是生物适应环境周期性变化的一种内在机制，具有重要的生理功能，生物钟的紊乱会严重影响健康或生存。生物钟研究以同时考察时间和空间四维尺度的方式来研究生命现象的节律性动态变化，可以更为准确地揭示生命现象的规律及内在机制。近20年来，生物钟研究领域快速发展，涌现出许多重要的科学发现与成果，成为生命科学研究中与其他学科交叉和协同最广泛和最受重视的基础学科之一。近年来，我国从事生物钟相关研究的力量也不断成长、壮大，在各自的研究方向上取得了一系列重要的研究成果。本文基于主题为“生物钟及其前沿科学问题的探讨”的“双清论坛”讨论内容，从生物钟的调控机制、生物钟与代谢及生理稳态、生物钟与睡眠、生物钟与疾病、生物钟与农业及生态环境、特殊和极端环境下的生物钟等方面综述了生物钟研究进展，并提出主要科学问题和研究方向。

[关键词] 生物钟，近日节律，睡眠，代谢，环境，时间生物学

一切生命都必须依赖和适应环境才能生存。地球因自转而导致光照、温度、湿度等环境因素具有24小时的周期性，这种环境因素的周期性变化对于地球上生物的生理和行为都具有重要的影响，生物钟就是生物用以预测时间变化和调整生理稳态的一种内在机制，是生物体的一个重要的基本特征[1]。生物钟的自主运行周期约为24小时，因此称为近日生物钟(Circadian clock)。除了近24小时的昼夜节律的生物节律(Circadian rhythm)外，比24小时周期更短的超日节律(Ultradian rhythm)和比24小时周期更长的亚日节律(Infradian rhythm)，包括月节律、潮汐节律及年节律等不同类型也属于生物节律范畴。研究生物钟及生物节律的变化规律、机制与生理功能的学科称为时间生物学(Chronobiology)[2]。这里所说的生物钟如非特殊说明，均是指近日生物钟。

生物钟普遍存在于多种生物当中，从低等的细菌到真核的真菌、植物、动物到人类都存在生物钟的调控系统。生物钟调控分子、生化、细胞、生理及行为等各种水平的昼夜节律，生物钟的紊乱会对生物的生存和健康造成严重损害，对人类而言，生物钟的紊乱可导致睡眠障碍、情感性疾病、肿瘤发生率增加、代谢性疾病以及免疫系统疾病等[3]。

时间生物学是一门既古老又崭新的学科，长期以来一直富有活跃的生命力和影响力。人类自古以来一直关注生物的节律现象[4]。从17世纪开始，人们便开始对生理水平的生物节律进行观察与研究。从20世纪初至70年代，人们揭示了多种生物当中各种各样的生物节律，并鉴定出视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)是哺乳动物生物钟的起搏器。从20世纪70年代开始，筛选出了不同模式生物的生物节律突变体，并陆续鉴定出了生物钟及钟相关基因[5]。目前，对于生物钟的研究已经深入到分子遗传机制和调控网络水平的研究，

* 本文根据第104期双清论坛的讨论内容整理。

** Email: yinwx@nsfc.gov.cn

本文于2014年2月24日收到.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

人们对生物钟的认识和了解达到了前所未有的高度。

生物钟研究的一个独特之处，是以同时考察时间和空间四维尺度的方式来研究生命现象的节律性动态变化，可以更加准确地揭示生命现象及内在规律。生物钟及生物节律的研究与众多的生物学学科如神经科学、遗传学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、生理学、系统生物学等相互交叉、渗透[1,2]。一方面，这些学科和研究手段是进行生物钟研究的基础；另一方面，生物钟研究又反过来对这些学科的发展起了很大的促进作用。因此，生物钟研究已经成为生命科学研究中与其他学科交叉和协同最广泛和最受重视的基础学科之一。

生物钟及相关研究一直受到美国等发达国家的高度重视。在美国著名的霍华德·休斯医学研究所中，有9位学者从事的是生物钟相关研究。近年来，美国等发达国家在经济紧缩的背景下，对生物钟研究的投入却持续增加，美国的国立卫生研究院(NIH)2013年增加了生物钟与衰老联合研究项目。欧盟国家设立专门支持生物钟研究的“EUCLOCK”联合项目，投入资助总额达1.6亿欧元。

长期以来，生物钟研究一直是生命科学领域中一个备受瞩目的前沿研究方向。生物钟相关研究多次被 *Science* 评为当年的十大科技进展。近5年来，在 *Nature* 发表的与生物钟直接相关的论文和评述有157篇，在 *Science* 杂志发表的与生物钟有关的论文和评述有90篇，在 *Cell* 发表的生物钟相关论文有99篇。2012年，*Cell* 专门出版了昼夜节律的特刊，就生物钟领域的研究进行了系统综述。大量的研究表明，无论从分子水平还是生理层次上看，生物钟研究对于我们理解生命机体的调控网络以及从系统水平阐明生理稳态都有非常重要意义。2013年，具有“东方诺贝尔奖”之誉的“邵逸夫奖”(The Shaw Prize)将该年度的生命科学奖授予最早克隆出果蝇生物钟基因的3位科学家，标志着国际学术界对生物钟研究的高度肯定。

在我国，生物钟相关研究也越来越受到重视。2000年以来获批立项的基金委项目总共约有50项，其中包括3项重点项目，资助总额逾2000万元，对于生物钟相关研究的持续发展起到了很大的推动作用。从2010年开始，科技部也开始通过973和重大科学研究计划等项目对生物钟相关研究进行资助，如重大科学研究计划生殖与发育领域项目“生物钟在生殖系统与发育中调节的机制”、973课题“生物节律和卵巢功能衰退之间的相互影响及其机制”、航天领域的973课题“近地轨道飞行条件下人的生物节律的变化规律与机制”以及973计划前期研究专项“生物钟调控作物高产相关基因的分子机制研究”等，为关系到国民经济和社会发展的一些重大研究领域的发展做出了贡献。

我国于1988成立了生物钟研究的专业委员会——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2届睡眠、生物节律基础暨睡眠转化医学学术会议。我国生物钟领域的专家学者已陆续在国际权威期刊发表了一系列生物钟相关的研究论文，取得了许多重要的成果。综上所述，我国的生物钟及生物节律的研究队伍正在不断壮大，科研和学术水平也在不断提高，具备了在较短的将来取得重大进展与突破的潜力。

在此基础上，经过充分酝酿和准备，2013年11月3—5日，国家自然科学基金委员会生命科学学部、医学科学部会同政策局，在苏州联合举办了主题为“生物钟及其前沿科学问题的探讨”的第104期“双清论坛”。来自国内27个单位的36名专家学者参加了会议，主办方还邀请了3位海外生物钟领域著名的华人生物学家参加了会议，包括美国德克萨斯大学西南医学中心的刘一教授、美国密歇根大学的林建谍副教授和美国耶鲁大学的杨小勇副教授。经过与会学者的充分研讨，凝练出了本领域的关键科学问题。本次会议的顺利召开，将对在未来数年内引领和推动生物钟研究的发展起到重要的作用，是我国生物钟研究的一个新的里程碑。

1 生物钟的调控机制

生物钟是适应光线、温度等环境因子昼夜周期性变化的一种内在机制。在哺乳动物及人当中，位于下丘脑的视交叉上核含有10 000—15 000个神经元，是生物节律的起搏器，因此视交叉上核中的生物钟也被称为主生物钟，而其他组织中的生物钟称为外周生物钟。目前，对光线引导的生物钟的调控机制研究得较为透彻，但对温度影响生物钟机制尚很不清楚，有待于进一步的深入研究[6]。

对于生物钟调控机制的研究，也会对理解生物学的一些基本问题做出重要贡献。比如，生物钟是一个很好的基因自主调节模型，对于理解其他复杂

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的生物调控过程具有重要的帮助。生物钟蛋白磷酸化等翻译后修饰的研究，为深入了解磷酸化的机制与生物学功能提供了重要证据。对于生物钟核心基因遗传密码偏好性的研究，则对深入理解遗传密码未知的新功能具有重要意义。

在分子水平上，由正调控元件和负调控元件构成的负反馈通路是生物钟最为核心的调节机制[7]。但是，近 10 年来的研究表明，生物钟的精确调控非常复杂，不同层次的调控组成了一个复杂的网络系统。这些调控层次包括：表观遗传调控、转录水平的调控、转录后水平的调控、翻译水平的调控以及翻译后的调控等，这些进一步补充和完善了转录/翻译水平的负反馈调控机制[8]。只有阐明生物钟的调控机制，才能更好地理解生物钟的生理功能，因此在今后较长的一段时间里，生物钟的调控机制仍然是一个重要的研究方向。另一方面，尽管目前对于分子水平上生物钟的调控框架已基本清楚，但对于生物钟核心蛋白功能的结构基础还很不清楚，生物钟核心蛋白尤其是负调控蛋白大都具有结构不稳定性、翻译后修饰非常复杂等特点，成为结构生物学研究亟待解决的难题[9]。今后，为了更好地解释生物钟基因的功能，采用更为先进的方法解析生物钟蛋白的结构是一个重要的研究方向。基于生物钟调控网络的复杂性，采用信息学分析、数据建模及系统生物学的研究策略将对生物钟的功能与机制研究起到重要的推动作用。

除了调控生物钟以外，生物钟基因还参与其他重要的生理、生化和细胞等过程的调控。比如，现在已经知道生物钟基因对调控细胞周期和 DNA 损伤修复具有重要作用，但其中的机制还很不清楚。生物钟基因 TIM，对于染色体凝结具有调节作用，生物钟蛋白 CLOCK 具有组蛋白乙酰转移酶活性，这些发现提示生物钟基因可能具有未知的新功能[10]。

目前，用于生物钟研究的模式生物有很多，包括原核生物的蓝藻，真菌粗糙链孢霉，植物拟南芥，动物果蝇、黑脉金斑蝶、蜜蜂、海兔、蜚蠊、斑马鱼、鸟类以及啮齿类动物等。以不同的物种开展生物钟研究，有助于在阐明生物钟调控的规律、机制和功能等方面互为补充、相互裨益。

2　生物钟与代谢及生理稳态

随着我国经济的快速发展、人民生活水平的不断提高以及社会老龄化的日趋严重，由营养过剩引起的肥胖相关慢性疾病，特别是Ⅱ型糖尿病的发生率呈明显上升趋势，正成为严重危害我国人民身体健康的主要疾病之一[11]。临床研究发现人体生物钟紊乱会引起代谢综合征(Metabolic syndrome)，特别是增加罹患Ⅱ型糖尿病的机率，但其致病机理至今尚未阐明。

营养过剩引起的各种代谢性疾病，对人类健康已构成日益严重的威胁。代谢过程受严密的调控，食物摄取和能量消耗的失衡会导致营养物质、代谢物的累积，从而导致代谢性疾病、心血管疾病、肿瘤和其他一些疾病的发生率显著增高。

作为适应环境的内在机制，生物钟对代谢起重要的调控作用。许多调控重要代谢途径的激素水平受到生物钟的调节，如胰岛素、胰高血糖素、脂连素、瘦素等，这些激素可将中枢神经系统的信息传递至外周负责代谢的组织和器官，对于调节代谢稳态非常重要。许多重要的代谢途径，如血糖和氨基酸代谢途径等，也受到生物钟的调节，具有显著的昼夜节律性[12]。

在肝脏、骨骼肌、心血管系统、棕色和白色脂肪等组织和器官中，许多代谢相关基因的表达都呈现出明显的昼夜节律性。这些基因参与脂代谢、胆固醇合成、糖代谢及转运、氧化磷酸化以及解毒等生理过程的调控。在动物的生物钟调控通路中，细胞核内激素受体 REV-ERBa/β 和 RORa/β/γ 构成了一个反馈回路，调节正调控元件 Bmal1 的表达。参与代谢调节的许多重要基因，其表达也都直接受到生物钟的调节[12,13]，如营养传感器基因 SIRT1，AMPK；代谢酶基因 Alas1，Hmgcr，Nampt；代谢关键中间物 NAD＋，heme；核受体 PPAR，PPARγ。此外，生物钟还调节免疫、自噬和细胞增殖等过程。

生物钟基因的突变会使代谢相关基因表达的节律性丧失。越来越多的研究表明，糖尿病、肥胖等代谢性疾病与生物钟紊乱之间存在密切关联。睡眠也受到生物钟的调控，生物钟的紊乱也会引起睡眠障碍，而睡眠障碍也会对体内的正常代谢过程造成影响。如长期的睡眠缺乏会导致体重增加，并与Ⅱ型糖尿病的发生率增高具有关联[14]。

目前，对于生物钟的调控机制的基本框架已经了解得较为清楚，但对生物钟如何适应环境并调节生理过程从而适应环境这一问题却很不清楚。生物钟对代谢和稳态的调节可能在联系生理调控与环境适应当中起重要作用。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 生物钟与睡眠

人生宝贵光阴的1/3在睡眠中度过。睡眠是一种非常复杂的生理过程，同时受到外界和内在因子的调控。睡眠是通过多种神经递质来调节的，这些神经递质交替抑制促进睡眠和促进觉醒的神经元，形成复杂的神经调节回路。睡眠研究涵盖了不同的领域，包括嗜睡症、睡眠与心血管—呼吸系统、睡眠与疼痛、生物节律与睡眠、轮班工作与睡眠、睡眠剥夺、婴儿睡眠、睡眠与衰老等[15]。

脑内存在睡眠和觉醒两大系统，分别由众多的神经核团和递质组成。觉醒系统包括：脑干网状结构、蓝斑核去甲肾上腺素能神经元、中脑多巴胺能神经元、中缝背5-羟色胺能神经元、脑桥-中脑和基底前脑乙酰胆碱能神经元、下丘脑后部结节乳头核组胺能神经元及下丘脑外侧食欲素能神经元等。睡眠促进系统包括：下丘脑腹外侧视前区(Ventrolateral-preoptic area，VLPO)、基底前脑及视前区γ-氨基丁酸能神经元等。VLPO抑制性神经元轴突可投射到多个觉醒相关脑区，构成了VLPO支配觉醒系统的解剖学基础，部分觉醒核团也向VLPO区投射。睡眠和觉醒系统的相互抑制，可能调节睡眠和觉醒的时相切换[15,16]。

睡眠具有消除疲劳、恢复体力、保护大脑、稳定情绪、增强免疫、促进生长发育等重要的生理作用，并与人的高级思维和学习记忆密不可分，充足的睡眠是人类获取记忆，思维敏捷的保证。大脑在睡眠时通过把更多的脑脊液在神经元通道流过而进行自我清理、修复和恢复。与此相反，睡眠障碍则会引起脑高级功能异常，对行为和社会生活造成影响。近年来，睡眠科学已成为生命科学领域的一个新热点，不仅关系到心身健康，且影响到社会的稳定和发展。睡眠障碍严重影响身心健康，易激惹、情感脆弱、多愁善感、自我封闭、人际关系紧张、生活缺乏兴趣、性欲减退、伴焦虑、抑郁等精神症状，导致自杀率增加，成为家庭、社会不安定的重要因素。失眠与躯体疾病关系密切，睡眠不足会使人体免疫力下降，抗病和康复疾病的能力低下，加重其他疾病或诱发原有疾病的发作，睡眠障碍影响康复，增加医疗支出。

随着工业化进程的加快，社会竞争和工作压力的加剧，全球化导致工作及生活环境的快速转变、加上人口老龄化等原因，全球1/3的人有睡眠问题，其中5%的人依靠药物维持着低质量的睡眠。2006年的调查资料显示：北京、上海等6大城市，57%的人在过去一年内曾被失眠所困扰。2013年3月21日“世界睡眠日”纪念活动期间，中国医师协会和“零点调查机构”共同发布调查报告：55.4%的人认为工作压力，56.9%的公众表示生活压力影响睡眠，49.9%的人起床后有疲惫感，14%的中国人午夜24时尚未睡觉，15%的人睡困难。北京和广州等入选中国失眠城市。早在1990年，美国有统计资料指出，因失眠造成的直接医疗费用支出，以及因失眠造成的生产下降、病假和意外事故伤害等所造成的经济损失为154亿美元。如再加上因失眠加重了其他疾病造成的医疗费支出，按最保守的估计，每年经济损失要高达300—359亿美元。在英国当时估计此项经济损失每年也要大于300—350亿美元。中国尚无这方面的资料，估计情况也非常严峻。

内稳态和生物节律是调控睡眠的两大关键因素，在各种睡眠疾患中，约有10%是因生物钟紊乱所致。生物钟对睡眠起重要的调控作用，生物钟异常可导致生物节律和睡眠障碍，如失眠、嗜睡等。影响睡眠和觉醒昼夜循环的主要神经元通路就是从SCN到临近室旁下区(SPZ)的密集投射，然后次级投射到下丘脑背内侧核(DMH)，再由DMH投射到主要调节睡眠与觉醒的其他脑区。SCN也直接和间接投射到下丘脑室旁核(PVH)以调节皮质类固醇的分泌和褪黑激素的合成。生物钟信号如何从SCN传递到睡眠-觉醒脑区，进而调控睡眠-觉醒时相，已成为睡眠科学研究的热门课题[17]。

在分子层面上，目前研究表明在Cry1、Cry2敲除的小鼠中，NREM睡眠显著增加，睡眠时间显著延长。与此相反，Clock基因突变小鼠的NREM睡眠显著减少。Per1、Per2、Dbp、Npas2等基因的突变也都会对睡眠稳态产生影响。更重要的是在人类睡眠疾病中，遗传学研究已经清楚揭示，CK1δ、PER2的突变是引起家族性睡相提前综合症(FASPS)的直接原因。PER3基因中的数目可变串联重复序列(VNTR)的重复数目与生物节律及睡眠相位的偏早或偏晚有关。DEC2通过影响生物钟主要调控元件BMAL1/CLOCK活性从而影响人类睡眠长短。这些数据充分说明，生物钟对于调节睡眠具有非常重要的作用[18]。我国有着丰富的遗传资源，这是开展生物钟/睡眠相关遗传位点的克隆和功能研究的一个有利条件。

治疗睡眠障碍的药物主要有褪黑素及其类似物、苯二氮卓受体激动剂和非苯二氮卓类药物。长期以来，褪黑素是用来治疗时差不适症状和调整睡

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

眠节律的一种有效药物。欧洲、美国和日本相继批准用于临床。褪黑素药物对治疗生物节律紊乱性失眠，效果显著，国内已有药物在进行临床前或已进入临床试验。安眠类药物临床常用于治疗睡眠障碍，但安眠药物有明显的副作用。提神饮料咖啡和茶在世界范围中倍受人们喜爱，其促觉醒成分是咖啡因，属腺苷受体拮抗剂，咖啡因抑制睡眠、保持人脑清醒，通过 A2A 受体发挥作用，提示兴奋 A2A 受体能诱导睡眠[19]。安眠药虽能对失眠病人产生短期疗效，但用后常有副作用。由于缺乏对生物节律相关物质调节睡眠机制的认识，失眠的治疗方法有限。因此，生物节律调控睡眠的神经生物学基础研究对于改善睡眠将具有重要意义。

迄今已筛选出一些小分子化合物可以通过改变生物钟蛋白磷酸化等翻译后修饰状态来调节生物节律，这些小分子化合物也可能是将来治疗生物节律紊乱和睡眠障碍的候选药物。此外，中医药是中华文明的瑰宝，通过筛选中药中的有效成分，从丰富的中药资源中寻找调控生物节律和睡眠的药物，是具有中国特色的一个重要研究方向。

4　生物钟与疾病

《黄帝内经》云："人与天地相参也，与日月相应也"。人体的生化、生理、代谢、免疫、心理和行为都受到生物钟的调控，生物钟和生物节律紊乱会导致健康问题，而引发各种疾病。

随着上世纪电灯的发明，人工照明给人类的夜晚增添了光亮，使得人类的生活更加丰富多彩，但也在很大程度上改变了现代人类的生活规律。更为严重的是，已有很多的证据表明，夜晚的过度光照与乳腺癌等肿瘤的发生率增高具有重要关联。流行病学调查数据显示，在轮班工人当中，乳腺癌的发生率增高，达 36%—60%。夜间过度的照明可抑制褪黑素的分泌，这可能是引起肿瘤高发病率的原因，因此也被认为是一种光污染。在现代社会当中，夜间的过度照明已经对公共健康产生了很大的危害，这一问题日益得到重视[20,21]。在我国，随着经济发展和人民生活水平的提高、饮食结构和环境因素的改变，由睡眠障碍、代谢障碍以及这些失调长期积累引起的慢性疾病已经对人们的生活质量构成极大威胁。如何改善睡眠，预防代谢性相关疾病已成为一个迫切需要解决的重大医学与社会问题。

与轮班工作类似，时差(Jet-lag)也会对人体正常的生物节律产生不良影响。在快速跨越时区旅行过程中会经历时差，时差会导致警觉度降低、白昼时段的疲劳程度增加、食欲不振、认知能力降低和睡眠/觉醒周期紊乱等症状[22]。快速跨越时区导致生物节律失调，是造成时差各种生理不适的根本原因。时差还会对运动员竞技水平的发挥造成影响。调整时差也需要一定的时间，向东飞行带来的时差反应比向西飞行更难调整，因为将人体内源生物钟调快比调慢更不容易。生物钟失调还会导致生殖周期紊乱以及多种生殖系统相关的疾病。在跨时区飞行中，超过半数的人会感受到失眠、疲劳和肠胃不适等痛苦。在跨时区飞行的女乘务员中，超过 30%的人出现月经失调。

迄今，已鉴定出了 SIRT1、CRTC1、SIK1、V1a、V1b 等与时差有关的基因，但生物钟调节时差的机制还需要进行更加系统的深入研究[23,24]。SIRT1 等基因的突变还会导致时差反应出现明显的改变，调整时差所需的时间显著缩短，这意味着将来有可能从生物钟和基因调控的角度去调整时差。

越来越多的证据表明，生物钟对肿瘤具有调控作用[25]。除了乳腺癌以外，生物钟的紊乱与其他很多肿瘤发生率的增高也具有密切关联。肿瘤的发生与发展，也与体内代谢稳态的失衡有着重要的关联，比如肿瘤细胞主要依赖糖酵解提供能量，而非像正常细胞那样依赖线粒体的氧化磷酸化。因此，由生物钟紊乱导致的代谢失衡，也是肿瘤发生率增高的原因之一。

在肿瘤治疗中，生物节律正常患者的愈后情况要显著好于节律紊乱的患者，提示改善生物节律可以对肿瘤治疗起促进作用。在小细胞肺癌等肿瘤细胞中，生物钟基因 PER1、PER2、PER3 的表达都显著降低或者节律丧失。对白血病、前列腺癌等一些肿瘤相关基因表达的分析表明，生物钟基因可能起到抑癌基因的作用。在合适的时间采用药物进行时辰疗法，可以明显地提高卵巢癌等肿瘤治疗疗效和减轻副作用。在粗糙链孢霉和哺乳动物中，生物钟对于 DNA 损伤的修复都具有重要的调控作用。生物钟对于调节表皮干细胞的干性与分化也非常重要，抑制 Bmal1 和 Per1/Per2 基因的表达会使干细胞倾向于分化。PER2 基因的突变还会导致抵御辐射能力和细胞程序性死亡的明显降低。生物钟对细胞周期也具有重要的调节作用，但迄今对以上这些问题的了解还非常有限，有待于进行更加深入而系统的研究去进一步阐释这些问题。

生物钟与衰老也息息相关[26]。研究表明，生物

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

钟基因突变的动物衰老明显加速。同时，随着年龄的增长，老年人的生物节律显著减弱。在老年人当中，超过半数的老年人都受到睡眠障碍的困扰。随着年纪增长，活动、温度和觉醒的昼夜节律的振幅都会显著降低，但是目前对这些节律振幅减弱的原因还很不清楚，比如有可能是因为起搏器 SCN 内神经元耦联的变化，也可能是由于生物钟上游或下游分子机制的改变。老年痴呆患者往往也同时表现出睡眠障碍的症状，在临床上可通过时辰疗法来调整、强化老年痴呆患者的生物节律。

从分子水平上，SIRT1 基因被公认为跟衰老直接相关[27]。SIRT1 年轻人体内活性相对较高，在衰老机体内活性降低且其活性受 NAD 调控。与此相一致，当在小鼠 SCN 中过表达 SIRT1，小鼠更表现出倒时差的能力增强，这些研究说明生物钟跟衰老有非常紧密的关系。

当前，人口老龄化正在成为一种世界性的趋势，中国已于 1999 年提前进入人口老龄化社会，是世界上老年人口最多、增长最快的国家。在我国，60 岁以上的老年人口到 2010 年已达到 1.74 亿，约占总人口的 12.78%。我国的老年人口到 2050 年预计将达到 4.3 亿，超过总人口 30%。因此，从生物钟角度进行衰老生物学的研究，对于衰老研究以及在未来妥善解决人口老龄化问题可以提供一条新的思路。

5 生物钟与农业及生态环境

在二十多亿年的漫长历程中，不同类群的生物演化出了几种不同类型的“生物钟”系统，保证生物体能够随着时间的变化，调节生长、代谢和其他生理活动，以适应环境的周期性变化。尽管在原核生物、真菌、植物和动物当中，分别有不同的基因参与生物钟调控，但这些生物钟系统的作用机制高度保守[7]。

生物钟是动物行为模式选择和演化的一个重要限制因子。在生态系统中，动物的行为呈现出不同的昼夜偏好性，这种偏好性是经历了环境选择和长期变化而形成的。人们对一些生物行为的长期研究揭示，动物的定向、迁徙和觅食等行为都受到生物钟的调控，其中对黑脉金斑蝶迁飞的研究对于理解动物行为与进化提供了具有重要价值的数据[28]。生物钟除了赋予生物对环境的适应能力外，同时也可能对环境与生态产生重要影响，但迄今这方面的研究还非常有限，因此有很多问题都值得我们深入探讨。

生物钟也调控植物的各种生理过程，如种子萌发、叶片运动、光合作用、生长和开花等，对于生态系统中水、碳、有机物等的流动具有不可或缺的重要作用。在植物当中，生物钟调控茉莉酸等代谢产物的合成，这在抵御虫害等方面发挥着重要的生理功能[29]。对农作物和经济作物的生物钟研究还揭示，生物钟的紊乱可导致产量降低，这些研究表明，生物钟对于调节植物的环境适应性具有重要的作用。尽管植物生物钟对于生态和环境的影响意义重大，但目前对这方面的研究还非常少，因此是未来的一个重要方向。

在我国三十年来经济的飞速发展过程中，工业化和城镇化以及自然资源的耗竭式开发与利用都使生态环境受到了严重的破坏，并将严重阻碍进一步的可持续发展。党的十八大明确提出，将生态文明建设放在突出地位，以应对严峻形势，扭转生态恶化的趋势。因此，在生态、环境和农业等领域尽早开展生物钟方向的研究工作，对于改善气候、环境恢复与保护、建设生态文明和推动可持续发展具有重要的推动作用。

6 特殊和极端环境下的生物钟

我国已顺利完成了 5 次载人航天任务，标志我国已成为一个航天大国。国际和国内的载人航天医学研究都揭示，一方面，在航天飞行的特殊环境下，人及模式生物的生物节律会发生改变，另一方面，生物节律的紊乱及睡眠障碍会影响航天员的健康和作业能力[30]。现在生物节律已经成为载人航天医学保障中不可忽视的一个重要因素。对于参加火星 500 计划志愿者的生物节律的研究表明，狭小空间等环境和社会因素也会对人的昼夜节律产生影响。

此外，对极地、洞穴、深海、高原等极端环境下生物钟的研究，一方面对于深入了解极端环境下生物的生理机制非常重要，同时对于深入理解生物钟的基本调控机制也具有重要意义[31]。

7 主要研究方向和科学问题

在本次论坛中，与会专家对生物钟研究领域取得的进展进行了回顾与讨论，并达成共识。在整个会议过程中，与会的 3 位海外华人生物学家也对中国的生物钟研究提出了中肯而宝贵的建议。经过两天充分而热烈的讨论，会议凝练出以下几个主要的科学问题：

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(1) 生物钟调控的分子机制。生物钟输入、振荡器及输出系统的调控；生物钟基因的表观遗传修饰及功能、转录后、翻译及翻译后水平的调控；温度对生物钟导引及生物钟的温度补偿机制；生物钟的建模、调控网络及系统生物学研究；主生物钟和外周生物钟的耦联机制。

(2) 生物钟相关新基因的筛选与功能鉴定。生物钟相关新基因的克隆与功能研究；生物钟基因的新功能；新模式生物生物钟基因的鉴定与功能研究。

(3) 生物钟对重要生理功能的调节机制。生物钟调控代谢途径的关键分子鉴定；生物钟对细胞周期的调控；生物钟与药物代谢及耐药；生物钟与行为。

(4) 生物钟的进化及环境适应性。生物钟基因的进化；特殊和极端环境下的生物钟；生物钟与农作物产量提高、性状改良及害虫防治；生物钟与生态系统及环境保护。

(5) 生物钟对神经回路的调控作用。生物钟调控睡眠的关键性核团、神经元及神经环路；生物钟调控睡眠的分子基础(基因、蛋白和神经递质或调质)；生物钟调节睡眠或觉醒的启动与维持的神经生物学机制；生物钟对睡眠结构和睡眠/觉醒时相切换周期的调控机制；睡眠和代谢调控通路；生物钟调控睡眠的神经回路；关键性脑核团在生物钟相关的睡眠和代谢结构区域；生物钟紊乱及睡眠障碍的遗传学基础。

(6) 生物钟与代谢稳态调控。能量物质的代谢节律与调控途径；代谢对生物钟及睡眠的反馈调节；生物钟与肥胖；饮食节律；生物钟对胃肠菌群的调控。

(7) 生物钟与衰老。生物钟在干细胞和多能诱导干细胞、肿瘤干细胞、细胞程序性死亡和细胞分裂周期的调控机制；生物钟对染色体端粒、DNA 损伤和氧化应激的调控机制；衰老过程中和老年性疾病生物钟调控机制。

(8) 生物节律紊乱与睡眠等疾病。生物钟相关疾病的遗传调查及相关基因/遗传位点的克隆；生物钟紊乱相关疾病的机制研究；生物钟调控心理疾病的机制；调节生物节律的小分子化合物及中药组分筛选及作用机制。

致谢　参加本次双清论坛的科研机构有中国科学院北京生命科学研究所、南京师范大学、中国科学院上海生命科学研究院、南京理工大学、浙江工业大学、复旦大学、中国航天员科研训练中心、中国人民解放军第四军医大学、华中科技大学、中国医学科学院基础研究所、北京大学、吉林大学、武汉大学、中南大学、南昌大学、合肥工业大学、四川大学、中国科学院生物物理研究所、河北师范大学、中国农业科学院、中国科学院昆明动物研究所、UT Southwestern Medical Center, Yale University, University of Michigan 等单位。

参 考 文 献

[1] Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ. Chronobiology: Biological Timekeeping. 2004, Sunderland, MA: Sinauer Associates.

[2] Refinetti R. Circadian Physiology. 2006, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton

[3] Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS. Circadian dysfunction in disease. Trends PharmacolSci, 2010, 31(5):191-198.

[4] Roenneberg T, Merrow M. Circadian clocks-the fall and rise of physiology. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(12): 965-971.

[5] Hamilton EE, Kay SA. SnapShot: circadian clock proteins. Cell, 2008, 135(2):368-368.

[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):544-556.

[7] Dunlap JC. Genetics and molecular analysis of circadian rhythms. Annu Rev Genet, 1996, 30:579-601.

[8] Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: unravelling circadian networks. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(11): 764-776.

[9] Lim C, Allada R. Emerging roles for post-transcriptional regulation in circadian clocks. Nat Neurosci, 2013, 16(11): 1544-1550.

[10] Ripperger JA, Merrow M. Perfect timing: epigenetic regulation of the circadian clock. FEBS Lett, 2011, 585(10): 1406-11.

[11] 李枝萍，刘军，徐婷婷，张知文，肖建，肖金全. 我国 2 型糖尿病的流行病学及危险因素研究现状.《西南军医》, 2010, 4: 754-756.

[12] Rey G, Reddy AB. Connecting cellular metabolism to circadian clocks. Trends Cell Biol, 2013, 23(5):234-41.

[13] Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. CurrOpin Cell Biol, 2013, 25(2):170-176.

[14] Feng D, Lazar M A. Clocks, metabolism, and the epigenome. Mol Cell, 2012, 47(2):158-167.

[15] Alkadhi K, Zagaar M, Alhaider I et al. Neurobiological consequences of sleep deprivation. CurrNeuropharmacol. 2013, 11(3):231-249.

[16] Ezenwanne E. Current concepts in the neurophysiologic basis of sleep; a review. Ann Med Health Sci Res. 2011, 1(2):173-179.

[17] Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS. Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. J Clin Psychiatry. 2013, 74Suppl 1:3-20.

[18] Fisher SP, Foster RG, Peirson SN. The circadian control of sleep. HandbExpPharmacol, 2013, (217):157-183.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[19] Nagata N, Urade Y. Sleep-wake regulation by prostaglandin D2 and adenosine. Brain Nerve, 2012, 64(6):621-628.
[20] Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. Sleep Med Rev, 2002, 6(5):407-420.
[21] Foster RG, Peirson SN, Wulff K et al. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. ProgMolBiolTranslSci, 2013, 119:325-346.
[22] Kolla BP, Auger RR. Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. Cleve Clin J Med, 2011, 78(10):675-684.
[23] Yamaguchi Y, Suzuki T, Mizoro Y et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. Science, 2013, 342(6154):85-90.
[24] Jagannath A, Butler R, Godinho SI et al. The CRTC1-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock. Cell. 2013, 154(5):1100-1111.
[25] Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. Cancer Lett, 2014, 342(1):9-18.
[26] Campos Costa I, NogueiraCarvalho H, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. Am J Neurodegener Dis, 2013, 2(4):228-246.
[27] Satoh A, Imai S. Hypothalamic Sirt1 in aging. Aging (Albany NY), 2013, 6(1):1-2.
[28] Heinze S, Reppert SM. Sun compass integration of skylight cues in migratory monarch butterflies. Neuron, 2011, 69(2):345-358.
[29] Goodspeed D, Chehab EW, Min-Venditti A et al. Arabidopsis synchronizes jasmonate-mediated defense with insect circadian behavior. ProcNatlAcadSci U S A, 2012, 109(12):4674-4677.
[30] McPhee JC, Charles. Human Health and PerformanceRisks of Space Exploration. 2009, Houston, NASA, USA.
[31] Beale A, Guibal C, Tamai TK et al. Circadian rhythms in Mexican blind cavefish Astyanaxmexicanus in the lab and in the field. Nat Commun, 2013, 4:2769.

Advances and Key Scientific Issues of Biological Rhythms Research —Summary of the 104th Shuangqing Forum

Guo Jinhu[1] Xu Ying[2] Zhang Erquan[3] Wang Han[4]
He Qun[5] Yin Wenxuan[6] Feng Xuelian[6] Du Shengming[6]
(1 *Sun Yat-sen Univeristy*, *Guangzhou* 510006; 2 *Model Animal Research Center*, *Nanjing University*, *Nanjing* 210061;
3 *National Institute of Biological Sciences*, *Beijing* 102206; 4 *Biological clock research center*, *Soochow University*, *Suzhou* 215123;
5 *College of Biological Sciences*, *China Agricultural University*, *Beijing* 100193;
6 *Department of Life Sciences*, *National Natural Foundation of China*, *Beijing* 100085)

Abstract The biological clocks are endogenous machineries which enable organisms to fit in with the cycling environment factors. Biological clocks play essential roles in controlling the physiological and behavioral rhythms, and misalignment of which leads to impairment of the health or survival. The biological rhythms research investigates periodic life phenomena, at both structural and temporal levels dynamically, which offers more precise and accurate insights into understanding the life mechanisms. In recent decades, thanks to rapid advances in this field, the biological rhythms research has been appreciated as one of the most influential interdisciplines. Recently, in China, the community engaged in biological rhythms research has continued to expand and grow, and achieved a series of outcomes in multiple directions. Centering on the theme "Biological Rhythms Research and Frontier Issues" of the 104th "Shuangqing Forum", this review summarized the progresses in biological rhythms research directions covering regulatory mechanisms of circadian clocks, circadian clock and metabolic homeostasis, circadian clock and sleep, circadian clock and diseases, circadian clock and agriculture, ecology, circadian clock and rhythms under extreme environments, etc. Furthermore, the key scientific problems and directions were proposed for the future studies of biological rhythms research.

Key words Biological rhythms, Circadian clocks, Sleep, Regulatory mechanisms, Environment

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net