

# 生物钟的研究、功能和机理

## ——2017年度诺贝尔生理学或医学奖成果简析

俞强

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

**摘要** 生物日节律(circadian rhythm)也叫昼夜节律,是以约昼夜24 h为周期的、在生命体中普遍存在的节律性生理生化和行为活动,是众多生物节律或生物钟的一种。美国的3位科学家杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·杨(Michael W. Young)因发现调节生物日节律行为的基因并阐明其作用原理获得了2017年的诺贝尔生理学或医学奖。这项工作揭示了一个普遍存在的基本生命现象的分子机理,对了解生命的运行原理以及生命在演化过程中与环境之间的相互作用有着重要的意义,同时也为治疗由于生物钟失常而导致的人类疾病和开发调控生物钟元件的药物奠定了基础。本文介绍生物节律的研究历史,解读生物节律的分子机理,展望生物节律研究的方向,并探讨其对人类健康和农业的意义。

**关键词** 2017年度诺贝尔生理学或医学奖;日节律;生物钟

2017年10月2日,瑞典皇家科学院诺贝尔奖评审委员会宣布,2017年度诺贝尔生理学或医学奖颁发给3位美国科学家:杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·杨(Michael W. Young),奖励他们在发现调节生物日节律(circadian rhythm)行为的基因和阐明其作用原理上做出的重要贡献(图1)。

生物日节律,是以约昼夜24 h为周期的、在生命体中普遍存在的节律性生理生化和行为活动,是众多生物节律或生物钟的一种。生物钟是一个基本的和普遍的生物现象,生物钟原理的揭示对人们了解生命和生命活动具有重大的理论意义。3位科学家对生物钟基因的发现和对其功能和机理的阐述让人们在今天对生物钟的元件和工作原理有了一个具



图1 2017年度诺贝尔生理学或医学奖的3名获奖科学家  
(图片来源:www.nobelprice.org)

体和相对完整的认识。本文主要介绍生物节律的研究历史,解读生物节律的分子机理,展望生物节律研究的方向,探讨其对人类健康和农业的意义。

### 1 获奖者及其研究经历

3位获奖科学家都出生于美国,并长期在美国从事遗传学和时间生物学的工作,霍尔和罗斯巴什都是布兰迪斯大学任职,杨就职于洛克菲勒大学。

杰弗里·霍尔1945年出生于纽约,于1971年在西雅图华盛顿大学获得了博士学位,1971—1973年在加州理工学院担任博士后研究员,1974年,他加入了布兰迪斯大学任教职。作为遗传学家,他终身研究果蝇的行为遗传学<sup>[1]</sup>。除了生物日节律,他还研究果蝇的交配行为,是果蝇行为生物学研究领域的开拓者之一和重要科学家。霍尔和好朋友罗斯巴什既是研究合作的伙伴也是很要好的朋友(实验室是隔壁邻居)。果蝇生物钟基因的克隆和研究工作是两个人共同合作的成果<sup>[2-7]</sup>。2003年,霍尔因在时间生物学领域的革命性工作被选为美国国家科学院院士。

迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)1944年出生于美国堪萨斯城,是美国的遗传学家和时间生物学家。他于1970年获得美国剑桥的麻省理工大学博士学位。后在苏格兰的爱丁堡大学做了3年博士后研究。1974年以来,在布兰迪斯大学任职。2003年,他当选为美国国家科学院院士。罗斯巴什

收稿日期:2017-11-04;修回日期:2017-11-10

作者简介:俞强,研究员,研究方向为肿瘤生长机理的细胞生物学和化学生物学,电子信箱:qyu@mail.shcnc.ac.cn

引用格式:俞强. 生物钟的研究、功能和机理——2017年度诺贝尔生理学或医学奖成果简析[J]. 科技导报, 2017, 35(23): 33-38; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.23.005

除了在生物日节律研究领域做出了重要成绩,同时也在酵母的RNA剪切机制研究领域有杰出贡献。罗斯巴什是我的博士生导师。我1984年进入他的实验室,见证并参与了生物钟基因的克隆和鉴定工作。同时也和霍尔实验室合作,参与了果蝇交配行为和生物钟关系的研究工作<sup>[8-9]</sup>。

迈克尔·杨(Michael W. Young),1949年出生于美国的迈阿密,是美国的遗传学家和时间生物学家。1975年,他在奥斯丁的德克萨斯大学获得了遗传学博士学位。1975—1977年,他在斯坦福大学担任博士后研究员。1978年后,他在纽约的洛克菲勒大学任职。杨是获奖的3位科学家中最年轻的一位。他早年从事果蝇转座子机制的研究。在了解到果蝇的日节律基因被发现后,转而开展了日节律基因的克隆和机理研究工作至今<sup>[10-11]</sup>。

在获得诺贝尔奖的工作过程中,这3位科学家的工作既相对独立又相互关联,霍尔和罗斯巴什合作共同克隆了第一个生物钟基因 $period(per)$ ,发现了不同细胞的生物钟之间的协调同步,揭示了Cryptochrome(CRY),CLOCK和Cycle(CYC)蛋白的功能和机理,完善了日节律分子机理的转录翻译负反馈调控(transcription translation negative feedback,TTFL)模型<sup>[1-7]</sup>。罗斯巴什的主要贡献除了和霍尔合作克隆了第一个生物钟基因 $per$ 外,他还克隆了果蝇的另外两个生物钟基因: $clock(ckl)$ 和 $cycle(cyc)$ ,并阐明了它们的功能和机理。他还揭示了CRY蛋白作为生物钟的光受体功能并发现了果蝇LN<sub>v</sub>神经元是果蝇生物钟的起搏器。更重要的是,他发现了 $per$ 基因表达水平的周期性变化,从而提出了著名的日节律分子机理的转录翻译负反馈调控TTFL模型<sup>[1-8]</sup>。杨的主要贡献是和霍尔和罗斯巴什同时独立克隆了 $per$ 基因。其后又克隆了另一个生物钟基因 $timeless(tim)$ ,发现了TIM和PER蛋白的相互作用及功能,并发现了光对TIM的调控以及对生物钟相位的调控。杨的另一个贡献是发现了PER蛋白的磷酸化调控以及磷酸化PER的激酶Doubletime(Casein kinase 1)<sup>[9-11]</sup>。

除了这3位获奖的科学家之外,还有两个值得一提的对生物日节律这项工作作出重大贡献的科学家:加州理工学院的西莫尔·本泽尔(Seymour Benzer)(1921—2007)和他的学生罗纳德·科诺普卡(Ronald Konopka)(1947—2015)。本泽尔是最早开展果蝇行为遗传学研究的科学家,是这个领域的重要开创者,也是霍尔的博士后导师。他和科诺普卡是第一个用果蝇为模型开展生物钟基因研究的科学家,也是第一个从果蝇中发现生物钟突变体和生物钟基因的人。

## 2 生物钟

日节律(circadian rhythm),准确的说应该叫近日节律或近昼夜节律,是一种以接近昼夜24h为周期的节律性生命活动,也就是人们通常所说的生物钟。广义的生物钟是指不同生物体内各种随时间变化而做周期性变化的生理生化活动,或生物节律,如人们心脏的跳动、肺的呼吸,昆虫翅膀的扇动等。而平常所说的生物钟是指地球上的生命随地球的周期

性运动而产生的各种周期性变化的生理生化活动。例如,以年为周期的、在春秋的繁衍和在冬季的冬眠等年周期节律,以及由月球造成的以月和半月等为周期的海洋沿岸的动物产卵、排精等月周期节律。而最普遍的生物律动是以24h为周期的如人的血压、体温、体力、情绪等生理指标的律动,以及植物花的开闭和叶片的光合作用等随地球的自转而产生的昼夜生理变化律动。

从生物的演化和自然选择原理来说,地球上所有的生命现象都是大自然对生物适应环境的演化选择的结果。由于生命出现于地球形成约10亿年之后,从它诞生开始,生命最简单的生物分子之间的生物化学反应就受到地球上早已存在的各种物质和环境因素的影响,其后的变化也都在地球环境的影响之下,因此地球上生命的一切活动都受到地球周期性律动的影响,所有的生物节律也都是环境对生物演化的选择的结果。从这个角度看生命,就不难理解生物的节律性运动的普遍性。

地球在宇宙中最明显的律动就是围绕太阳的公转和围绕自己轴心的自转。地球自转的周期为23时56分4秒,围绕太阳公转的周期为365.25天(图2)<sup>[12]</sup>。这个地球相对于太阳的旋转律动无时无刻不在影响和控制着地球上生物的一切运动。而太阳是地球上所有生命的能源和动力,生命的运动不能不顺从于太阳能源的周期性律动而随之律动。只有当生命的节奏与自然环境,特别是能量供应的节奏吻合的时候,生命才能够更好地生存,才能在生物演化的过程中被自然选择而保存下来。最常见的日节律就是植物的光合作用和动物的昼夜活动。

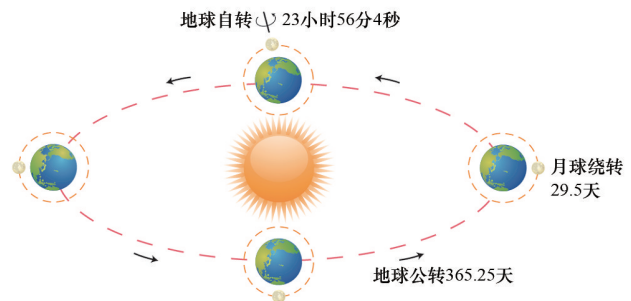


图2 星球运转图即地球钟(图片来源:《饶有趣味的大脑》)

植物是地球上早期出现的生命形式,也是食物链最底层的物种,它们的养料来源于阳光、空气和水,它们都需要太阳光能来进行光合作用,因此植物的昼夜节律运动是最普遍也是最明显的现象。植物的光合作用把太阳光的能量转化成了化学能,植物的化学能又被转化为动物的化学能。生物的食物链实际上就是一个能量的传递链,这条链的源头所吸收的是太阳光的能量。太阳光在地球上的律动导致了地球上食物链各个环节的律动,因此最普遍和常见的生物钟就是以昼夜24h为周期的生物钟。由于太阳光一方面给生物提供能量,另一方面也对生物的大分子如DNA有损伤作用,因此生物也演化出了为保护DNA而躲避强光的生物钟行为,如动

物为避免中午太阳的高温而在早晨和傍晚觅食的生物钟行为。类似的,食物链上的上下游物种之间也演化出了按时摄食和躲避被食的生物钟行为。生物钟告诉和指挥各种生物活动的时间,也告诉和安排它们休息的时间。

## 2.1 生物钟的发现

人类最早认识到的生物钟现象是人自身的周期性变化,以及植物的叶和花的朝夕节奏性变化。古代有很多关于植物节奏性活动的记载。全世界首先用科学的方法来研究生物节奏的是18世纪的法国天文学家让-雅克·道托思·麦兰(Jean-Jacques d'Ortous de Mairan)。他在研究地球运转时同时注意到含羞草在白天时叶是张开的,但到了晚上就闭合了。于是他把含羞草放到一个不透光的盒子里,然后观察叶的变化,结果发现含羞草的叶在恒定的黑暗中仍然保持了它以24 h为周期的昼夜变化。麦兰第一次记录了内源性的、而不是光或其他外因造成的昼夜节律性的振荡,无意中成为第一个发现日节律的人。麦兰的发现比日节律这个词的正规使用早了230年,并且他也是第一个用恒定环境来检测和判断一种生物节律是受外部刺激的还是内源性的人。

继麦兰之后,法国农学家亨利-路易斯·杜哈麦·芒修(Henri-Louis Duhamel du Monceau)做了一个类似的实验。他把含羞草放到了一个黑暗并保持温度恒定的环境中,发现含羞草的叶的昼夜变化仍然存在,从而发现了生物钟节律不仅不依赖于光,而且不依赖于温度,进一步提示内源性生物钟的存在。

1832年,瑞士植物学家阿尔芬斯·坎道拉(Alphonse de Candolle)发现,植物的叶在恒定的条件下的律动周期并不完全与地球的自转周期相同,有的植物律动周期比24 h长一点,而另一些则短一点,这从另一方面提示生物钟的节律是独立于环境的、自主的节律,否则它们的节律周期应该和地球自转一样。3人的工作都从不同的方面指向了一个自主的、内源性的生物钟的存在,但他们3人的工作在当时并没有引起其他科学家的注意。在他们之后的达尔文也做过类似的研究,并和他的儿子一起共同发表了他们对生物钟研究的结果。

近代对生物钟的广泛和深入的研究是从20世纪中期开始的。德国生物学家欧文·本林(Erwin Bunning)、尤金·沃尔特·路德维格·阿绍夫(Jürgen Walther Ludwig Aschoff)和美国生物学家科林·皮登觉(Colin Pittendrigh)被认为是生物钟(也称时间生物学)研究领域的创始人。本林研究的是植物的叶闭合活动的生物钟行为;阿绍夫研究的是人的体温、活动等和鸟类的一些生物钟行为;而皮登觉研究的则是果蝇运动的生物钟行为。3个人所研究的生物系统虽然不同,但3个人都总结出相同的关于生物钟的几个基本特征。

1) 生物钟是内源的、自主的、不依赖于环境变化的生物节律。

2) 昼夜节律的生物钟周期不是精确的24 h,而是接近于24 h。

3) 生物钟具有温度补偿的性能,能在不同的温度条件下保持稳定。

4) 光照不是产生节律的原因,但能够调节和重置昼夜节律生物钟的相并使其同步。

这个时期的生物钟研究虽然对生物钟存在的普遍性以及生物钟的某些基本特征和规律有了较为深入和广泛的了解,也知道怎样用光来重置生物钟的启动和用化合物来停止生物钟的运行,但此时的研究还基本停留在对现象的描述和对机理的猜想阶段,而对生物钟的元件和运行机理却还一无所知。生物学家们还无法从细胞和分子的水平来想象一个生物钟的构造和生物化学反应的原理和过程。

## 2.2 生物钟在生物体中的部位

在明确生物钟的现象后,科学家自然想知道生物钟是什么样的,它在生物体内的什么部位,由哪些组织和细胞构成,这个钟是如何工作的,生物体内有一个钟还是多个钟,不同的钟之间是如何配合工作的。

对于生物现象的许多机理研究都是在大鼠、小鼠和果蝇这3种动物模型中展开的,它们也同样被用来研究生物钟的机理。美国约翰·霍普金斯大学的瑞科特(Curt Paul Richter)在20世纪60年代对大鼠的生物钟行为做了多方面的详细研究,在代谢、内分泌、神经等多个系统中探索了影响生物钟行为的元件和机理。他用手术的方法在大鼠的大脑各个部位做了200多次手术实验后,最终发现了大鼠下丘脑的前端是大鼠生物钟的中心。当他用手术的方法损伤了下丘脑前端的时候,他发现大鼠的多种生物节律被破坏了,瑞科特是世界上第1个指出下丘脑的前端可能是哺乳动物生物钟的振荡器所在的人。后来美国加州大学伯克利分校的朱可(Irving Zucker)和他的学生弗里德里希·史泰芬(Friedrich Stephan)以及芝加哥大学的罗伯特·摩尔(Robert Moore)对下丘脑做了进一步的精确损伤研究,发现下丘脑前端的视交叉上核是启动大鼠生物钟的关键元件。当人为地损伤了视交叉上核时,大鼠的内分泌节律和行为节律就丧失了,由此判定视交叉上核可能是大鼠生物钟的起搏器。

最终对视交叉上核的生物钟身份的确定是通过两个关键的体外和体内实验。日本东京大学(The University of Tokyo)的井上进一(Shinichi Inouye)和川村宏(Hiroshi Kawamura)直接测量了视交叉上核神经细胞在体内和体外的电生理活动,发现视交叉上核神经细胞的电生理活动是以24 h为周期的日节律活动,由此确定了视交叉上核为哺乳动物生物钟的振荡器。后来的许多实验进一步证明,哺乳动物的很多节律性行为 and 生理活动,如睡眠、运动、警觉、激素水平、体温、免疫功能、消化功能等,都受视交叉上核调控。如果没有视交叉上核,这些生物节律就都消失了。虽然后来的研究发现体内其他许多细胞和组织也都有它们自己的以24 h为周期的生物钟,但视交叉上核起到了一个调控和协调周围组织的生物钟保持同步运行的作用,从而被称为“主钟”。视交叉上核的结构和它在脑内的位置决定了它作为生物钟的起搏器

和振荡器的合理性。一方面它是大脑中许多直接从视网膜接受神经信号的核之一,通过视网膜下丘脑束从视网膜上的一些光敏神经节细胞中接受信号;另一方面它和大脑的其他许多部分相互作用,将信号传递给大脑的其他部位。

生物钟是一个生物适应环境的古老的机制,从原理上讲,地球上所有的生物都生活在同一个周期为24 h的日光变化的环境中,并且每种生物都是从单细胞演化而来,因此每个生物体的每个细胞都可能有一个生物钟。事实似乎也证明正是如此。果蝇和鼠的生物钟被发现存在于多种组织中,小鼠在体外生长了30年的成纤维细胞株中的生物钟基因的表达仍然呈现周期为24 h的节律性变化。从古老的单细胞生物如蓝藻,到复杂动物如人,在各种不同生物的不同细胞中,都有生物钟的存在。不同细胞中的生物钟各自分管着不同的节律性功能,而复杂动物大脑中的生物钟,起到了协同整合和介导光的调控的作用。在人等哺乳动物中,下丘脑的视交叉上核就是这样一个协调周围组织“子钟”的“主钟”。

### 2.3 生物钟的分子机理

对生物钟的分子机理研究最早是在果蝇中展开的,动物中最早被阐明机理的生物振荡器是果蝇的日节律的生物振荡器,最早研究果蝇生物钟行为的科学家是西莫尔·本泽尔(Seymour Benzer)和他的学生罗纳德·科诺普卡(Ronald Konopka)。在20世纪70年代,他们首先运用遗传学的方法,用化合物诱导了果蝇DNA的突变,然后从发生了基因突变的子代果蝇中筛选到了生物钟行为发生了改变的果蝇突变种。这些变种果蝇有的是完全失去了日节律的变种,叫“无周期突变”;有的虽然仍然保持规律性的运动,但它们的日节律周期变得长短不一,有的比24 h长,叫“长周期突变”;有的比24 h短,叫“短周期突变”。而且,这些突变的性状是能够遗传的。这些遗传学实验揭示了生物钟基因的存在,首次向科学界证明果蝇的生物钟行为是基因调控的。本泽尔和科诺普卡将他们发现的生物钟基因命名为“周期基因”(period/ per),并在果蝇的基因染色体上确定了per基因的位置。这是世界上第一个被发现的生物钟基因。

最终证明和明确基因是生物钟行为的决定因素是生物钟基因的克隆。诺奖的获得者霍尔和罗斯巴什在关注到本泽尔和科诺普卡发表的关于果蝇生物钟突变种的时候,注意到了这一发现的重大意义,于是他们就决定合作来克隆果蝇的生物钟基因。经过了2年多的努力,他们的实验室终于在1984年从果蝇中克隆到了第一个生物钟基因:period/per基因。与此同时,洛克菲勒大学杨的实验室也克隆到了per基因。继per基因之后,另外几个生物钟元件基因clk、cyc、tim、cry、dou、vri、pdp1、cwo等也相继被克隆。10年后,当时在美国西北大学(Northwestern University)的约瑟夫·高桥(Joseph Takahashi)又在1994年发现了小鼠的生物钟基因clk(clock),并在1997年克隆了clk基因,他成为发现哺乳动物生物钟基因的第一人。从此,生物钟的研究发生了根本的改变,从对现象的描述和对机理的猜测,进入在细胞和分子的水平上解

析生物钟的元件和阐明机理的研究。

经过30年的研究,科学家现在对动物中以24 h为周期的生物钟的构成和机理已经有了基本了解。动物生物钟的循环律动基本上是一个基因表达的负反馈环路,是一个基因表达的振荡器和过程。在这个过程中有两个调控基因转录的异二聚体蛋白起了关键作用:一个是直接作用于DNA促进转录的转录因子CLK和CYC的二聚体CLK—CYC,另一个是抑制CLK—CYC转录功能的PER和TIM的二聚体PER—TIM。CLK—CYC的功能是促进一系列包括PER—TIM在内的和生物钟行为相关的基因的表达。这些基因的启动子部位都有一段称为E盒元件的DNA序列,CLK—CYC作用于E盒序列促进这些基因的表达。表达后的PER和TIM蛋白先在细胞质中逐渐累积,到了晚上当两种蛋白累积达到一定的量后又被转运到细胞核中转而抑制CLK—CYC的转录活性,从而抑制它们自己以及所有CLK—CYC下游基因的表达,减少被表达的量。而在细胞质中的PER蛋白被逐渐水解,从而构成了一个以24 h为周期的负反馈调节基因转录和翻译的振荡TTFL(图3)<sup>[3-5,12]</sup>。

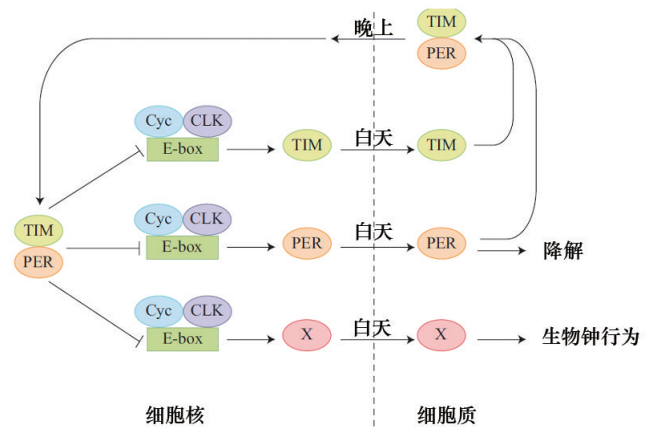


图3 果蝇生物钟基因表达的负反馈调控模型

这种从24 h为周期的节律具有一种特性,就是它的起始点可以被光照重新设置。这个重设置过程也是一个由蛋白质介导的生物化学过程。在果蝇中,这个有重设置功能的蛋白称为cryptochrome(CRY)。CRY蛋白有感光的功能,它和TIM的相互作用是光依赖的,并且这种相互作用的结果是TIM的降解。而失去TIM的PER蛋白不稳定,最终也在有光照的白天被降解,其结果就是减少了对CLK—CYC二聚体功能的抑制,从而使得CLK—CYC介导的基因转录重新开始。

生物钟是普遍存在的,提示它在生物演化史中是一个古老的现象。果蝇和哺乳动物中的生物钟基因相似,但和植物及单细胞生物的基因不同。不同生物生物钟基因的不相似性提示生命的起源是多元平行的起源。虽然不同种生物的生物钟基因多种多样,但它们的工作原理都是类似的:基因表达的负反馈调节。这个生物振荡器就是所有生命所共有的、最基本的生物化学反应的振荡器:基因表达的振荡器。

## 2.4 生物钟的功能

所有的生物性状都是自然对生物适应环境的变化选择的结果。有利于生存和繁殖的性状就在生物演化的过程中被自然选择保留了下来,反之则被淘汰。生物钟也是一样。生物钟是生物在长年的演化过程中被环境选择出来的一种预见和预警机制,它预见一个规律性事件的发生,通常是食物和危险的出现。生物钟让一个生物个体预见到食物的定时出现而提前准备并及时到场;生物钟也预见不利于生理活动的事件,比如高温和寒冷的定时出现而提前规避。能掌握环境变化规律并预见环境变化的物种显然有生存和繁殖的优势,因此被自然所选择。生物钟的元件和机理就是这样在长期的生物演化过程中被自然选择保留了下来,成为了普遍

的生命现象。光照的亮度变化选择和保留了日节律生物钟的构造和机制,而光照长度的变化则选择和保留了年节律生物钟的构造和机制。

## 3 人体的生物钟以及和健康的关系

人的生物钟就是人体内随时间作周期性变化的生理生化过程、形态结构以及行为等现象。人体内的生物钟多种多样,人体的各种生理指标,如脉搏、体温、血压、体力、情绪、智力等,都会随着昼夜变化做周期性变化。例如,体温早上4时最低,下午18时最高,相差有1℃多。科学家经过多年的研究,已经对人体的许多生理生化活动的昼夜节律现象有了比较清楚的了解(图4)<sup>[12]</sup>。

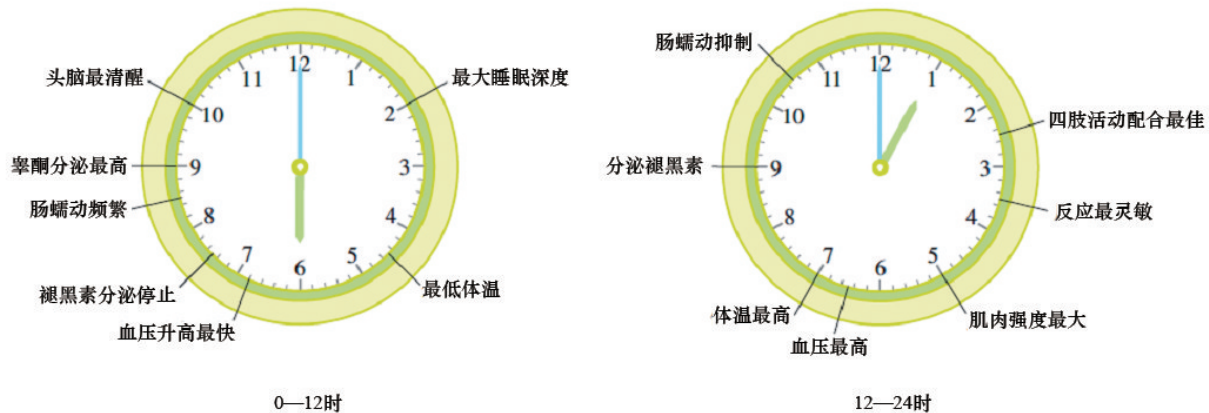


图4 人体的昼夜节律现象(图片来源:《饶有趣味的大脑》)

如图4所示,在凌晨2时的时候,人的睡眠达到最大深度,凌晨4时30分,体温达到最低,凌晨的6时45分血压的升高最快,早晨7时30分褪黑素的分泌停止,早晨8时30分,肠蠕动频繁发生,在9时的时候睾酮分泌量达到了最高,上午10时的时候是人们头脑最清醒的时刻,在下午14时30分人的四肢活动配合到最佳状况,下午15时30分是人们反应最灵敏的时候,到了下午17时,人体心血管工作的效率最高,肌肉强度最大,下午18时30分,人的血压达到了1天的最高峰,随即在晚上19时,体温达到了高峰,晚上21时的时候褪黑素的分泌开始,到22时30分,人的肠蠕动被抑制,这是典型人体生物钟的一天。

生物钟的正常工作对人的健康起着重要作用。生物钟失调会导致失眠、体乏、抑郁、免疫功能低下甚至产生包括肿瘤在内的各种疾病。生物钟基因的突变也导致生物钟行为的失常。根据人的生理生化活动的周期性变化,人可以合理安排一天的活动,从而使工作和休息效率达到最高,也使得人的身心健康状态达到最佳。因此,生物钟是大自然中各种自然钟的一种,是生命物质适应物质世界基本运动规律的一

种生命运动形式,是大自然对生物演化的选择,它赋予了生命以预见和应对自然环境变化的能力。了解和顺应大自然赋予我们的生物钟,会使人们的生活更加健康、和谐和愉悦。

## 4 展望

对生物钟的进一步研究一是要在理论上继续深入了解和阐明生物钟振荡器的运行和调控机理,包括发现更多的生物钟运行和调控组件基因并揭示组件之间的相互关系和相互作用,发现更多的生物钟现象及其调控,发现除转录和转译之外的更多可能的生理生化振荡器如蛋白磷酸化和表观遗传振荡器,了解生物钟在不同物种中的共同点和不同点,揭示生物钟的演化过程等。二是在应用上发现生物钟和人类疾病的关系,发现潜在的治疗和生物钟行为相关疾病的药物靶点,以及开发调控生物钟和治疗相关疾病的药物。三是发现生物钟在农业上的应用,如利用生物钟行为来避免病虫害和提高农作物产品中营养和药物成分的产出。随着科学研究对生物钟的进一步了解,该领域的研究成果也将被越来越广泛的应用到人类生活当中去。

参考文献(References)

- [1] Zehring W A, Wheeler D A, Reddy P, et al. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*[J]. *Cell*, 1984, 39(2): 369-376.
- [2] Yu Q, Jacquier A C, Citri Y, et al. Molecular mapping of point mutations in the period gene that stop or speed up biological clocks in *Drosophila melanogaster*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1987, 84(3): 784-788.
- [3] Siwicki K K, Eastman C, Petersen G, et al. Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system[J]. *Neuron*, 1988, 1(2): 141-150.
- [4] Hardin P E, Hall J C, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels[J]. *Nature*, 1990, 343(6258): 536-540.
- [5] Liu X, Zwiebel L J, Hinton D, et al. The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 1992, 12(7): 2735-2744.
- [6] Allada R, White N E, So W V, et al. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless[J]. *Cell*, 1998, 93(5): 791-804.
- [7] Stanewsky R, Kaneko M, Emery P, et al. The cryb mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*[J]. *Cell*, 1998, 95(5): 681-692.
- [8] Rutila J E, Suri V, Le M, et al. Cycle is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period, and timeless[J]. *Cell*, 1998, 93(5): 805-814.
- [9] Bargiello T A, Jackson F R, Young M W. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*[J]. *Nature*, 1984, 312(5996): 752-754.
- [10] Vosshall L B, Price J L, Sehgal A, et al. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless[J]. *Science*, 1994, 263(5153): 1606-1609.
- [11] Price J L, Blau J, Rothenfluh A, et al. Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation[J]. *Cell*, 1998, 94(1): 83-95.
- [12] 饶毅. 饶有趣味的大脑[M]. 北京: 人民教育出版社, 2015.

## Research, function and mechanism of biological clock: Briefing of the achievement of Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2017

YU Qiang

Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

**Abstract** Circadian rhythm, with a period of approximately 24 hours, is one of the most popular biological rhythms or biological clocks in nature. Three American scientists, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young, won the 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm. Their work uncovered the molecular mechanisms of a fundamental biological phenomenon and shed lights on the interactions between living organisms and their environments and provided bases for developing therapeutic methods to treat circadian rhythm-related diseases. This article summarizes the history of the circadian rhythm research, describes the molecular mechanisms of circadian rhythm, and discusses the future research of biological rhythm and its potential application in medicine and agriculture.

**Keywords** 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine; circadian rhythm; biological clock

(责任编辑 田恬)