



生物节律相关基因及其在农业与健康上的功能

李彦旭,王 浩,颜 睿,闫海芳

(东北林业大学 生命科学学院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:生物节律是生物体的内源性计时系统,跟踪时间变化并接受外界环境的信号,调控生物体的生理、生化、行为等生命活动表现为昼夜周期性振荡。文章主要概述了生物钟核心元件及生物节律对植物、动物以及人类活动影响的研究进展,并以此为农业育种,动物培育以及人类的疾病防治提供原理和依据。

关键词:节律基因;农作物;动物;健康

生物按照一定规律运行的周期性生命活动现象被称为生物节律(Biorhythm)。生物节律已经在大多数生物群体中发现,从单细胞生物到高等动植物都有生物节律的现象。它是一种周期性自主维持的振荡器,由3部分组成:负责自发产生节奏信号的中央振荡器;负责和外界时间信号联系的联系振荡器;生理过程和行为同步化的输出通道。这3个组分互相联系、互相影响、互相作用,并且各组分之间存在着重叠^[1]。

维持生物钟运作的核心原件为中央振荡器,主要由3个蛋白构成:CCA1(circadian clock associated 1)、LHY(late elongated hypocotyl)和TOC1(timing of cabl expression)。其中CCA1和LHY转录因子,含有1个Myb结构域。目前研究发现TOC1也可能是一个转录因子。这3个蛋白之间存在一个负反馈调节,TOC1能够激活CCA1和LHY基因的表达水平,CCA1和LHY则反馈抑制TOC1基因的转录水平^[1]。生物节律一个主要的特性是它们都有一个完整而持续的时间振荡周期,主要分为3类:昼夜的(周期在20~28 h)、次昼夜的(周期<20 h)、超昼夜的(周期>28 h)^[2]。生物节律机制的研究已经深入到分子水平。生物节律相关基因相继被分离鉴定,它们及其编码的蛋白质产物构成的自主调节的转录和翻译反馈环是生物节律运转的主要分子机制。生物节律是一个复杂的基因和蛋白质网络互动的生理现象,是基因和行为之间联系的一个

强有力的例证,例如昼夜转换时光线和温度的变化在生物节律感知作用下来调整生物的生命周期,说明了遗传和外界因素的相互作用决定有机体外在的行为^[3-4]。总之,生物节律就是生物起源和生物进化早期对环境光、温度、地磁等地球物理因素节律性变化的一种适应现象,在生物生命过程中扮演着非常重要的角色,也是各种生物在与环境长期生存斗争中进化出来的一种适应性机制。本文总结了生物节律相关的基因,同时对于节律在动植物的生长发育以及人类健康方面的影响做了概述。

1 生物节律相关的基因

有关生物节律基因、与节律相关的基因也有很多,本文主要选择几种被广泛研究和大家所熟知的节律相关基因,虽然每个基因都有其各自的职责和作用,但整个生物节律的调节是各种基因和蛋白相互作用的结果。由于各个节律基因之间相互作用,受环境等诸多因素的影响,目前在分子水平对生物节律现象的解释还存在不足之处,还有更多基因与蛋白的联系和作用等待研究确定。

1.1 几种主要的编码基因

1.1.1 *Per(period)*基因 *Per*也称周期蛋白基因,对果蝇进行化学突变剂处理,获得3种不同的突变体,它们都属于具有一条单突变染色体的品系,一种突变体没有表现出任何节律,两种突变体表现出时间为19和29 h的自由运动(free-running)。3个突变分别被称为 *periodshort(pers)*, *periodlong(perl)*和 *per01*。对这3种突变的果蝇进行“自由运动”模式实验,发现在连续24 h黑暗条件下,由于*Per*基因的突变导致这3种突变体果蝇的活动发生了变化^[5]。通过对不同物种比较发现*Per*基因得研究最多的是昼夜节律的分子生物学机制,但*Per*基因的突变影响果蝇化

收稿日期:2018-08-09

基金项目:黑龙江省自然基金面上资助项目(C2017001);东北林业大学生命科学学院大学生创新资助项目。

第一作者简介:李彦旭(1997-),女,在读学士,从事发育生物学研究。E-mail:841752939@qq.com。

通讯作者:闫海芳(1976-)女,博士,副教授,从事发育生物学研究。E-mail:yanhaifang224@yahoo.com。

蛹周期、细胞生长周期、心博周期、活动节律、雄性求爱歌节律、发育时间及求偶行为等,可见 *Per* 基因可能是调控生物多种活动的节律基因^[6]。*Per* 突变都定位于多线染色体 3B1-2 的位置,即 X 染色体的顶端的 PAS 域内,PAS 结构域在感光作用和昼夜节律基因中发挥作用,PAS 结构域在不同物种间是高度保守的^[7]。对 *Per* 基因的序列进行比较发现,该基因由多个不同程度保守和变异的区段组成,对不同物种间的 *Per* 基因各个区段的变异程度进行比较,有利于揭示 *Per* 如何进化、适应不同物种在同样的昼夜节律活动。对小鼠的 *mper1* 进行突变,该突变小鼠表现出自由运转周期性缩短,说明 *mper* 基因参与了小鼠生物节律的调节^[8-9]。还有学者研究发现,通过光照时间的改变也可能使 *Per* 基因产生突变,进而影响节律活动^[10]。

Per 基因是生物钟的中心成分,与 *Cry* 结合后再进入细胞核,能够抑制正向调节的 *Clock*,导致昼夜节律的产生。同时发现,*Per1* 纯合突变体小鼠的昼夜节律周期是缩短的,而 *Per1*、*Per2* 全部缺失的小鼠表现为完全失去节律性,由此可见,在维持正常昼夜节律中,*Per* 基因起到很大的作用^[11]。

1.1.2 *Clk* (*CDC-2-like kinase 1*) 和 *Cyc* (*cycloidea*) 基因 *Clk* 和 *Cyc* 也称时钟蛋白基因和周期循环蛋白基因,是生物节律调节途径中重要的组成成员,1998 年在果蝇上发现 *Clk* 位点,*Clk* 基因是最早用正向遗传法鉴定出来的^[12-13]。*CLK* 蛋白有两类:脊椎动物 *CLK* 和昆虫 *CLK*,且在脊椎动物和昆虫中普遍存在。昆虫的 *CYC* 与脊椎动物的 *BMAL* (*Muscle Arnt-Like Protein*) 是同源蛋白,此外在昆虫和脊椎动物中都存在的 *TANGO/ARNT* 蛋白也与 *BMAL* 和 *CYC* 在进化上关系近缘,可能起源于同一种蛋白。*BMAL1* 蛋白是 *CLK* 蛋白的分子伴侣,可以形成异二聚体。*CLK* 蛋白与 *CYC* 蛋白也可形成异二聚体。这些二聚体复合物能够和 *CACGTG-E-box* 结合,并以此来调控下游基因的表达,在节律调节中发挥转录调节的作用^[14]。*Clk* 和 *Cyc* 基因编码的蛋白质属于 *bHLH-PAS* 转录因子家族,包括一个折叠-环-折叠 (*bHLH*) 结构域和一个 *PAS* 蛋白二聚物的结构域。

1.1.3 *Cry* (*cryptochrome*) 基因 *Cry* 也称隐花色素基因,是一类光受体,接受蓝光和紫外光,

首先是在植物中被发现的。

目前主要分为 3 类:动物 *CRY*、植物 *CRY*、和 *CRY-DASH* 蛋白。*CRY* 蛋白包含 1 个螺旋区域、1 个 α/β 结构域和 1 个发色团(黄素腺嘌呤二核苷酸),这与光解酶相似的结构^[15]。*Cry* 基因也是生物节律调节的重要组成部分,分为 *Cry1* 基因和 *Cry2* 基因,均是负向反馈调节因子,在节律系统的调节中,*Cry* 能够同 *Per* 蛋白结合并形成异二聚体,反过来抑制 *Clk* 等基因的表达^[11]。其中,*Cry1* 基因在生物钟节律的调节更重要^[16]。在植物中参与蓝光信号调节的昼夜节律反应,在动物体内通过感受外界的光照刺激调节生物节律行为。小鼠有两个 *Cry* 基因:*mcry1* 和 *mcry2*。*mcry1* 突变体引起自由运动周期减少,*mcry2* 突变自由运动周期增加,*mcry1*、*mcry2* 双突变体表型无任何节律,同时 *mper1* 和 *mper2* 的调控的节律也消失了,*BMAL1* 表达量也很受到影响,变低了。根据试验结果提出了 *mper2* 正向影响 *Bmal* 的结论^[15]。近期还有学者发现,*Cry1* 对于视网膜的分子节律性活动是必不可少的,而 *Cry2* 却不是必须的^[17]。

1.1.4 *Tim* (*Timeless*) 基因 *Timeless* 称为永恒蛋白基因,在对果蝇进行影响生物节律新突变体筛选时发现的。*Tim* 是果蝇体内第二个被确证的节律调控基因。它可以对 *Per* 基因进行转录后调节,其主要作用与细胞核内定位、蛋白质稳定性等相关^[18]。它对果蝇的一些活动节律产生异常,异常表型与 *per0* 相似。突变定位于多线染色体中第 2 染色体的左臂上,并把这一突变体对应的野生型基因称为 *TIM* 基因^[19]。*Tim* 是最先被发现的 2 个生物节律基因之一,目前共获得了果蝇 *Tim* 基因的突变体 10 个,对这 10 个基因突变型和其产物进行分析鉴定,发现 *tim* 是半显性的。这种周期性变化的中间物由一个正常位点和另一个能定期改变的位点共同作用产生,该中间物处于野生型与纯合子之间^[20]。之后通过 NCBI 数据库查询,发现在植物拟南芥、昆虫、脊椎动物中都具有 *TIMELESS* 蛋白,可见 *TIMELESS* 蛋白从植物到昆虫再到脊椎动物是普遍存在的。研究 *tim* 基因的结构及其在昼夜节律分子机制中的功能,对于深入研究生物体节律分子机制有重要意义^[21]。

1.1.5 *Vri* (*vrille*) 基因 *Vri* 也称为旋转蛋白基因,*VRI* 蛋白是含有一个锌指结构 (*b-ZIP*) 的

转录因子,主要在在腹背神经元(LNs)和光受体细胞中表达。而且表达特点与 *Per* 和 *Tim* 基因的表达相似,这 3 个基因可能受到相同机制的调节^[22]。在果蝇 *cyc01* 和 *clkjrk* 突变体中,*Vri* 基因的表达水平很低,可能是 *Vri* 通过其 E-box 位点来调控 CLK-CYC 的原因^[22]。在 *per01* 和 *tim01* 位点突变的果蝇中 *vri* 是中等表达水平,*Vri* 的过表达将导致 *Per* 和 *Tim* 的 RNA 水平降低,这可能是由于低水平的 *VRI* 可能发挥着阻遏物作用,也可能是低水平的 *Per* 和 *Tim* 被低水平的 CLK 所抑制。在哺乳动物中还存在 *Vri* 基因的同源物^[23]。

1.1.6 *Gnb2l1* (guanine nucleotide binding protein [G protein], β polypeptide 2-like 1) 基因
Gnb2l1 是一个持家基因,能够对细胞接受到的刺激迅速作出反应,合成 RACK1(The receptor for activated C kinase 1)蛋白,实现基因的调控作用,并引起一系列后续发反应^[24]。RACK1 蛋白能与近日节律系统的核心元件 PER 蛋白相互作用,上调和下调 *Per1* 基因的表达,

但 RACK1 的基因表达未受影响,可能 RACK1 不是 *PER1* 的下游因子,只是介导与 *PER1* 相关的信号通路,影响 *PER1* 实现其参与的节律调控^[25-26]。过表达 *Gnb2l1* 突变体中 *mper1* 转录水平增加,推测 *Gnb2l1* 可能在 *mper1* 的上游发挥节律调控作用^[27]。这些研究结果为揭示生物节律信号通路的分子机制、研究 RACK1 与 *PER1* 的功能联系提供了基础。

1.1.7 *Tau* 基因 *Tau* 基因是在自发突变体中发现的,*tau* 大鼠突变体中的纯合型能够表现为约 20 个小时的自由运动节律,与野生型相比运动节律较短。研究者克隆了 *Tau* 基因,对该基因的序列进行分析发现它编码的产物是酪蛋白激酶 I ϵ (CKI ϵ)。CKI ϵ 的基因的点突变使其编码产物从半胱氨酸变成了精氨酸。*Tau* 基因编码的酪蛋白激酶 I ϵ (CKI ϵ)为微管相关蛋白,分别位于人 22 号染色体或者小鼠的 15 号染色体上。在哺乳动物体内的功能与 *Per* 基因的转录、PER 蛋白的磷酸化、核内定位与讲解都有关^[23]。

突变的蛋白激酶 I ϵ (CKI ϵ)和野生蛋白激酶 I ϵ (CKI ϵ)米氏常数是不同的,野生型酶 V_{max} 值明显高于突变型酶的 V_{max} 值,与底物的亲和力更小,自我磷酸化的状态不同,由此可以设想酪蛋白激酶 I ϵ 对生物钟的定时有着中心作用^[28-29]。

1.2 非编码基因

生物节律基因的研究对于编码基因的研究已经很广泛,并且建立了相应的数字模型等,而对于编码基因的研究也大多致力于基因间的相互作用和反馈调节方面。然而,对于节律相关的一些非编码基因对节律的调节也起到了重要的作用。microRNAs(miRNAs)是一些不编码的 RNA,这些 RNA 有调节 mRNA 转录和维持转录稳定性的作用。近期有学者建立了一个数字计算模型来证明 *Per*、*Cry*、*Bmal1*、*Clock* 四个基因和两个 miRNAs,miRNA-219 和 miRNA-132 在调节昼夜节律时所起到修饰的相关作用^[30]。miRNA-219 和 miRNA-132 位于调节生物钟的视交叉上核,miRNA-219 是 CLOCK 和 BMAL1 二聚体的目标,在体内如果将 miRNA-219 敲除,则有昼夜节律时间延长的表现。miRNA-132 是通过 MAPK/CREB 依赖机制削减光线的吸入,由光诱导调控的生物节律基因表达的一种 miRNAs。miRNA 除了这些作用外,miRNA 还能够直接或间接靶向节律基因或代谢基因调控其外周的生物节律^[31]。说明 miRNAs 作为光和时间共同调控的基因,在生物节律的调节方面起到作用^[32]。

长链非编码 RNA(lncRNA)指长度在 200 碱基以上的非编码 RNA。Coon 等^[33]应用 Silico 方法,检测出了大鼠松果体有 112 个,具有节律性的 lncRNAs 的表达。这些表达受到去甲肾上腺素的调控^[34]。

2 生物节律对农作物的影响

植物节律性运动是植物一个既复杂而又微妙的生理现象,是通过生物节律基因和蛋白相互作用联系来实现的,而植物节律的变化与农业发展息息相关。植物和其它生物一样,已经通过进化的节律系统适应了光暗周期以及各种外部环境。在植物中,这种生物节律系统已经适应了植物生长发育的各种生理行为和新陈代谢的节律性活动^[35]。生物节律的内在系统使高等植物维持近似于 24 h 的昼夜节律,昼夜节律的时间控制在细胞中,但在不同类型的细胞中有所不同,它可能发生在单独一棵植物上也可能发生在一棵植物某一片树叶上,甚至是某一部位的不同发育阶段。即便在相同生长环境下同义植物的不同细胞类型的细胞中也具有不同的昼夜节律系统^[36]。外界的很多因素都会影响植物节律性的运动,其中光是

被大家广泛关注和研究的,植物的昼夜节律与光周期中光信号传递是相连的。现有研究表明位于光受体下游的许多生物节律的调节因子,比如之前讲到的中央振荡器组成蛋白 CCA1、LHY 和 TOC,参与光信号在生物节律的转导途径,进一步研究这些因子在生物节律的地位和作用,以及它们与光受体之间的相互作用,有助于更好地了解生物节律在光信号转导途径的重要意义。如:昼夜节律钟对光依赖的花青素合成途径起调控作用^[37]。PIFs 是花青素合成过程中的负调节子,受昼夜节律基因的调节。对于隐花色素,ZTL 抑制 HY5 的表达。RVE8 通过与 LNKs 结合,也可以调节 PAP1 的蛋白活性。在催眠睡茄中,HY5 能够作用于 UVR8,从而影响花青素合成酶基因的表达^[38]。根据以上的原理和调查,通过调控生物钟基因,利用其在生物节律上的表达效应,可以调控农作物的发育和生长,提高产量,提升育种价值。

3 生物节律对动物的影响

生物节律对动物的活动和生存都有重要的影响,目前模式动物果蝇和小鼠研究的较广泛。研究发现动物的许多生物节律都与植物作用机制有惊人的相似之处,尽管生物节律性在动物界的表现形式也不尽相同,通常磁场、饮食、温度、光照等这些外部环境影响和调节动物内部的节律反应,产生诸如睡眠、迁徙等行为。通常环境因子调节戒律基因表达,这些基因表达产物再来调节动物的节律行为^[39-40]。例如,鸟通过感受磁场变化调整迁徙活动的飞行^[41];哺乳动物的睡眠也受磁场调控的内源性节律基因的调节^[42],另外,在果蝇、蜜蜂、蝶螈、龙虾、鲑鱼和海龟等都发现具有感知并利用地磁场信息的功能^[43]。研究认为节律行为受到磁场激发的原子团产生光反应激发节律引发的化学反应来调节生物节律行为。动物节律也和其它生物节律一样具备 3 个特点:失去外部环境因子后仍有一个周期的持续性;受到外部光温的节律影响;生理变化周期上存在温度补偿机制^[44]。研究发现哺乳动物中产生生物节律的核心原件主要包括:Clk、Bmal1、Per1、Per2、Per3、Cry1、Cry2 等基因,核心振荡器主要是在视交叉上核(suprachiasmatic nucleus,SCN)中^[45]。研究发现生物节律还与一些疾病有着至关重要的关系,如心血管疾病、神经疾病、肿瘤等的发生^[46]。

4 生物节律对人类健康的影响

4.1 睡眠-觉醒

以往的研究可能集中在生物节律基因多态性和人类睡眠生理周期的时间之间的联系,而不是睡眠自我调节,睡眠-觉醒周期是一个生理过程,它通过控制调节睡觉的时间和内环境的稳态来调节睡眠的强度。然而,一些研究表明生物节律基因可能有助于睡眠的自我调节,节律基因可能通过控制体内平衡机制来调节睡眠-觉醒周期。因此,有昼夜节律的动物的睡眠-觉醒行为,就像那些节律因子控制的行为一样,是由中央 SCN 昼夜起搏器所调控,而睡眠自我调节是受一个分布式网络的前脑和脑干促进睡眠-觉醒系统,人类褪黑激素分泌的节律能够和睡眠周期同步。褪黑激素可以改善睡眠,除了镇静作用,还能调整大脑内单胺类递质的分泌水平,从而启动一系列级联事件,来激活睡眠机制^[47]。研究发现 BMAL1 蛋白在生物节律调节睡眠时发挥重要的作用,BMAL1 含量开始没有,而后会随着时间而达到一定含量,然后再自动消退,每天如此。而且 BMAL1 基因启动子的 DNA 甲基化修饰对于昼夜节律影响也很重要^[48]。还有试验发现当小鼠同时去除了 Cry1 和 Cry2 后表现为无节律的运动,当突变掉 Bmal1 后小鼠的非快速眼运动睡眠增加(non-rapid-eye-movement NREM)。此外,与睡眠增多,慢波睡眠(SWS) 增加人群比较,Per3 等位基因纯合子个体在睡眠中表现出差异,褪黑素、皮质醇和活动的昼夜节律中无差异,这表明不同的节律调控基因可能表现出,如影响睡眠稳态的方式,来影响时型^[49]。由此可知,睡眠的自我调节与节律基因之间也有着一定的联系^[50]。

4.2 衰老

对衰老分子机制的研究表明,生物节律系统相关的 Per、Clk、Bmal1 基因等可能都与衰老有直接或间接的关系,生物节律控制的生理昼夜节律影响衰老的进程,如果生物节律功能出现紊乱会严重加速机体的衰老。另一方面,随着机体的逐渐衰老,生物节律输出信号的生理昼夜节律在振荡幅度、振荡周期和表达时相等方面也发生了相应的变化。研究发现 Bmal1 基因缺失的小鼠与野生小鼠相比寿命减短^[51]。Clk 基因突变的纯合大鼠的生物节律的自由运转周期比野生型长了 4 h,其体温、睡眠-觉醒等节律行为均受到影响。

生物节律核心基因 *Clk* 基因不仅对新陈代谢相关的酶具有调控作用,还影响生物体的体重和脂肪代谢。研究还发现 *Clk* 基因突变的大鼠体内消化酶表达比野生型少,乙酰辅酶 A 羧化酶、ATP2 柠檬酸裂解酶等一些关键酶发生了昼夜节律减弱的现象^[52]。Guarente 发现健康的昼夜节律周期与小鼠寿命延长有关,SIRT1(NAD(+)-dependent protein deacetylase 1)可以延长许多动物的寿命,SIRT1 是细胞应激反应的一个重要调控因子,可以协调多种激素网络、蛋白和基因的表达,帮助维持细胞活力和健康。SIRT1 主要是通过调控 *BMAL* 和 *CLOCK* 基因来执行这种控制的,后者是这一重要生物钟的两个重要的护卫者^[53]。衰老也对昼夜节律组织产生影响,其影响机制至今仍不很清楚,关于衰老与生物节律之间相互影响相互作用的机理仍有待进一步研究。

4.3 肿瘤发生

许多参与细胞分裂和增殖的基因都是节律相关基因,节律基因在肿瘤的发生和发展中起作用,它可以调控与细胞周期相关基因的表达。生长活跃的肿瘤细胞中,与细胞周期相关的基因和蛋白具有较为明显的节律性^[54]。例如,*Bmal1/Npar2* 或 *Clock/Bmal1* 形成的异二聚体可以调控节律基因 *c-myc* 的表达,主要是通过二聚体与 *c-myc* 基因的启动子 p1 和 p2 直接作用来调节其表达量。而 *c-myc* 的转录水平还受到 *Bmal1* 的间接调控,主要是通过 *mPer2* 促进 *Bmal1* 的表达而实现的^[55]。在 DNA 损伤反应通路中节律基因 *PER1* 和 *PER2* 也起到明显的调节作用,在癌细胞中诱导 *PER1* 和 *PER2* 可以抑制细胞增殖。在人类许多癌细胞中也发现 *PER1* 和 *PER2* 蛋白的丢失和失调^[55]。除此之外还发现节律基因 *Per2* 和 *Cry2* 能够周期性的抑制 VEGF 的转录,VEGF 是血管内皮生长因子,在肿瘤生长转移中起关键作用^[56]。生物钟基因的异常表达与血液系统肿瘤的发生、发展关系相关,在非血液系统肿瘤中也发挥着关键作用。因而,研究生物钟基因在肿瘤发生、发展中的机制,有助于为肿瘤的治疗提供新的思路和方向^[57]。节律基因与肿瘤发生之间有着较多的联系,其中很多联系是未知的还需继续研究。

4.4 精神性疾病

生物节律基因与精神障碍性疾病的发生发展密切相关,已经有报道节律基因突变改变了实验

动物各种类型表达情感的行为^[58]。例如节律基因突变的小鼠在笼子内的绕轮运动就会有不同的行为,表现可分为抑郁或亢奋的状态。*Npas2* 突变小鼠自发的绕轮运动行为明显增加了,而 *Bmal1* 变异的小鼠自发绕轮运动行为减少,此外 *tau* 突变的小鼠绕轮运动也减少,这种现象是可逆的^[59]。不仅在对小鼠实验中发现了节律基因与一些神经性疾病有关,在对人类双相性精神障碍疾病患者的研究中也发现其体内一些节律基因的表达异常,该疾病与 *Per3*, *Bmal1*, *Cry1* 等基因表达异常有密切的关系,*Per1* 与精神分裂症的发病密切相关,有明显的昼夜节律^[60-61]。研究表明 *Cry1* 是精神分裂症发病的候补基因,因为 *Cry1* 基因的表达可干扰精神药药以及对抗多巴胺系统的作用^[62]。小鼠的 *Clk* 基因突变后表现出极度活跃和睡眠减少,同时对蔗糖和可卡因的敏感性增加。另外, *CLOCK* 蛋白对躁狂症也具有重要的调控作用^[45]。节律基因与精神性疾病之间主要的作用机理还不完全清楚,需要进一步探索。

5 展望

从蓝藻到真菌,再到植物、蝇、鸟类、人类,几乎所有的生物体都具有调节自身生命活动的节律。节律相关基因突变导致生命体生理周期缩短或者延长,造成生命体与环境不同步,从而导致身体各种疾病产生。研究还发现生物钟节律相关基因能够根据饮食的营养含量来对自身的生物钟进行重编程^[63]。生物节律机制的研究已经深入到分子水平,但仅仅是一个开始,还存在许多未知领域。生物节律不仅与农牧业生产实践和医疗保健相关,还与睡眠-清醒、衰老、肿瘤的发生、发展密切相关,生物节律的调控使得整个机体的活动有条不紊地进行下去。因此对生物节律性的继续研究,对农作物的遗传育种、增产增值和人类的疾病机理及治疗有重大意义。

参考文献:

- [1] Wang Z Y, Tobin E M. Constitutive expression of the Circadian Clock Associated 1 (CCA1) gene disrupts circadian rhythms and suppresses its own expression[J]. Cell, 1998, 93: 1207-1217.
- [2] Heintzen C, Liu Y, Jeffery C H. The *Neurospora crassa* circadian clock[J]. TAY-SACHS Disease, 2007, 58: 25-66.
- [3] Hotta C T, Gardner M J, Hubbard KE, et al. Modulation of environmental responses of plants by circadian clocks[J]. Plant Cell and environment, 2007, 30: 333-349.
- [4] Bell-Pedersen D, Cassone V M, Earnest D J, et al. Circadian

- rhythms from multiple oscillators; lessons from diverse organisms[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6: 544-556.
- [5] Konopka R J, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1971, 68: 2112-2116.
 - [6] Kyriacou C P. The molecular ethology of the period gene in *Drosophila*[J]. *Behavior Genetics*, 1990, 20(2): 191-211.
 - [7] 徐丽, 宋艳, 朱晓苏, 等. 滞育诱导温度与光照对家蚕近日节律基因 *per* 表达的影响[J]. *蚕业科学*, 2010, 36(1): 52-59.
 - [8] Cermakian N, Monaco L, Pando M P, et al. Altered behavioral rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the *Period1* gene[J]. *EMBO Journal*, 2001, 20: 3967-3974.
 - [9] Zheng B, Albrecht U, Kaasik K, et al. Nonredundant roles of the *mPer1* and *mPer2* genes in the mammalian circadian clock[J]. *Cell*, 2001, 105: 683-6894.
 - [10] Bode B, Taneja R, Rossner M J, et al. Advanced light-entrained activity onsets and restored free-running suprachiasmatic nucleus circadian rhythms in *per2/dec* mutant mice [J]. *Chronobiology International*, 2011, 28 (9): 737-750.
 - [11] 蔡玉芳, 王秀, 朱洁. 生物钟基因与睡眠障碍的相关进展[J]. *宜春学院学报*, 2015, 37(9): 69-71.
 - [12] Antoch M, Soog E, Chang A, et al. Functional identification of the mouse circadian *CLOCK* gene by transgenic BAC rescue[J]. *Cell*, 1997, 89: 655-667.
 - [13] Richier B, Michard-Vanhée C, Lamouroux A, et al. The clockwork orange drosophila protein functions as both an activator and a repressor of clock gene expression[J]. *Journal of Biological Rhythms*, 2008, 23: 103-116.
 - [14] Karaganis S P, Bartell P A, Shende V R, et al. Modulation of metabolic and clock gene mRNA rhythms by pineal and retinal circadian oscillators[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2009, 161: 179-192.
 - [15] Garaulet M, Ordovas J M. Chronobiology and obesity[J]. *Nutricion Hospitalaria*, 2013, 28(5): 114-120.
 - [16] Shearman L P, Siram S, Weaver D R, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock[J]. *Science*, 2000, 288: 1013-1019.
 - [17] Ruan G X, Karen L G, Michael L, et al. Divergent roles of clock genes in retinal and suprachiasmatic nucleus circadian oscillators[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e38985.
 - [18] 李经才, 于多, 王芳, 等. 生物钟基因研究新进展[J]. *遗传*, 2004(1): 89-96.
 - [19] 刘仲敏, 张亚平. Timeless 与生物钟基因[J]. *动物学研究*, 2001, 22(6): 497-501.
 - [20] 张永虹, 于万霞. 生物钟基因与癌细胞调控的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2004, 12(3): 28-29.
 - [21] 宋艳, 朱晓苏, 徐丽, 等. 光照和温度影响昆虫昼夜节律生物钟的分子机制[J]. *蚕业科学*, 2009, 35(2): 451-456.
 - [22] Benito J, Zheng H, Hardin P E. PDP1 epsilon functions downstream of the circadian oscillator to mediate behavioral rhythms[J]. *Neuroscience* 2007, 27: 2539-2547.
 - [23] 张丽, 李天鹏, 陈秀梅, 等. 动物生物钟基因研究进展[J]. *黄牛杂志*, 2005, 31(4): 48-51.
 - [24] 朱雨, 邹晏, 江舟, 等. 过表达 *Gnb2l1* 基因对体外节律基因 *mPer1* 表达的影响[J]. *四川生理科学杂志*, 2010, 32(1): 20-23.
 - [25] 胡丽娟, 鲁芳, 汪宇辉, 等. 酵母双杂交筛选血液中与 *PERIOD1* 相互作用的新蛋白[J]. *四川大学学报(自然科学版)*, 2006, 5(4): 1127-1131.
 - [26] Robles M S, Boyault C, Knutti D, et al. Identification of *RACK1* and protein kinase *Calpha* as integral components of the mammalian circadian clock[J]. *Science*, 2010, 327: 463-466.
 - [27] Gandin V, Senft D, Topisirovic I, et al. *RACK1* function in cell motility and protein synthesis[J]. *Genes Chromosomes & Cancer*, 2013, 4(9-10): 369-377.
 - [28] 韦芳, 王正荣. 哺乳动物几日日节律相关基因的研究进展[J]. *癌症*, 2003, 22(4): 445-448.
 - [29] Fan J Y, Preuss F, Muskus M J, et al. *Drosophila* and vertebrate casein kinase *Idelta* exhibit evolutionary conservation of circadian function [J]. *Genetics*, 2009, 81 (1): 139-152.
 - [30] Liu K H, Wang R Q. MicroRNA-mediated regulation in the mammalian circadian rhythm[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2012, 304: 103-110.
 - [31] Shende V R, Neuendorff N, Earnest D J. Role of miR-142-3p in the post-transcriptional regulation of the clock gene *Bmal1* in the mouse SCN [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65300.
 - [32] Cheng H Y, Joseph W, Papp O. MicroRNA modulation of circadian-clock period and entrainment[J]. *Neuron*, 2007, 54(5): 813-829.
 - [33] Coon S L, Munson P J, Cherukuri P F, et al. Circadian changes in long noncoding RNAs in the pineal gland [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(33): 13319-13324.
 - [34] 王艳利, 曲丽娜, 李莹辉. 生物节律基因非编码 RNA 调控机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(4): 353-358.
 - [35] Harmer S L, Hogenesch J B, Straume M, et al. Orchestrated transcription of key pathways in *Arabidopsis* by the circadian clock[J]. *Science*, 2000, 290: 2110-2113.
 - [36] Hall A, Kozma-Bognar L, Bastow R M, et al. Distinct regulation of *CAB* and *PHYB* gene expression by similar circadian clocks[J]. *The Plant Journal*, 2002, 32: 529-537.
 - [37] 何贝轩, 郭丹丹, 贾鑫磊, 等. 昼夜节律钟调控花青素类成分的生物合成[J]. *药学报*, 2018, 53(3): 345-355.
 - [38] Takshak S, Agrawal S B. Secondary metabolites and phenyl-propanoid pathway enzymes as influenced under supplemental ultraviolet-B radiation in *Withania somnifera* Dunal, an indigenous medicinal plant [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 2014, 140: 332-343.
 - [39] Zhu H, Sauman I, Yuan Q, Casselman A, et al. Cryptochromes define a novel circadian clock mechanism in monarch butterflies that may underlie sun compass

- navigation[J]. *PLoS Biology*, 2008, 6(1): e4-12.
- [40] Gegeer R J, Foley L E, Casselman A, et al. Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism[J]. *Nature*, 2010, 463: 804-808.
- [41] Maeda K, Henbest K B, Cintolesi F, et al. Chemical compass model of avian magnetoreception[J]. *Nature*, 2008, 453: 387-390.
- [42] Wang L M, Dragich J M, Kudo T, et al. Expression of the circadian clock gene *Period* in the hippocampus: Possible implications for synaptic plasticity and learned behaviour[J]. *ASN Neuro*, 2009, 1(3): 139-152.
- [43] Yoshii T, Ahmad M, Helfrich-Frster C. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity of *Drosophila*'s circadian clock[J]. *PLoS Biology*, 2009, 7(4): 813-819.
- [44] Edery I. Circadian rhythms in a nutshell[J]. *Physiological Genomics*, 2000, 3: 59-74.
- [45] Etchegaray J P, Lee C, Wade P A, et al. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock[J]. *Nature*, 2003, 421(2): 177217-177282.
- [46] Bray M S, Shaw C A, Moore M W, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression[J]. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*, 2008, 294(2): H1036-1047.
- [47] Perras B, Ozcan S, Fehm H L, et al. Melatonin does not inhibit hypothalamic pituitary adrenal activity in waking young men [J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2005, 17(12): 811-816.
- [48] Satou R, Sugihara N, Ishizuka Y, et al. DNA methylation of the *BMAL1* promoter[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 440(3): 449-453.
- [49] 魏文静, 仝立国, 仲启明, 等. 生物钟基因与睡眠障碍的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(5): 455-457.
- [50] Kelleher F C, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer[J]. *Cancer Letters*, 2014, 342(1): 9-18.
- [51] Shimba S, Ishii N, Ohta Y, et al. Brain and muscle *Arnt*-like protein 21 (*BMAL1*), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 12071-12076.
- [52] Oishi K, Atsumi G, Sugiyama S, et al. Disrupted fat absorption attenuates obesity induced by a high fat diet in Clock mutant mice[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580: 127-130.
- [53] Chang H C, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging[J]. *Cell*, 2013, 20, 153(7): 1448-1460.
- [54] Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo[J]. *Science*, 2003, 302(5634): 255-259.
- [55] Miller B H, McDearmon E L, Panda S, et al. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(9): 3342-3347.
- [56] Koyanagi S, Kuramoto Y, Nakagawa H, et al. A molecular mechanism regulating circadian expression of VEGF in tumor cells [J]. *Cancer Research*, 2003, 63 (21): 7277-7283.
- [57] 王娜, 孙成铭. 节律基因家族在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(4): 468-471.
- [58] Barnard A R, Nolan P M. When clocks go bad: Neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing[J]. *PLoS Genet*, 2008, 4, e1000040.
- [59] Dudley, C A, Erbel-Sieler C, Estill, S J, et al. Altered patterns of sleep and behavioral adaptability in NPAS2-deficient mice[J]. *Science*, 2003, 301: 379-383.
- [60] Nievergelt, C M, Kripke, D F, Barrett, T B, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes *PERIOD3* and *ARNTL* with bipolar disorder [J]. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2006, 141: 234-241.
- [61] Aston C, Jiang L, Sokolov B P. Microarray analysis of postmortem temporal cortex from patients with schizophrenia [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2004, 77(6): 858-866.
- [62] Peng Z W, Chen X G, Wei Z. Cryptochrome maybe a candidate gene of schizophrenia[J]. *Medical Hypotheses*, 2007, 69(4): 849-851.
- [63] Eckel-Mahan K L, Patel V R, Mateo S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1464-1478.

Biological Rhythms Gene and Their Functions in Agriculture and Health

LI Yan-xu, WANG Hao, YAN Rui, YAN Hai-fang

(College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: The biological rhythm is organism of endogenous timing system, track time changes and accept the signal from outside environment, and regulate organisms physiological, biochemical, behavior performance day and night life activities for periodic oscillations. This paper mainly summarized the research progress of the biological clock core components and biological rhythms on plant, animal and human activities, and provided principles and basis for agricultural breeding, animal breeding and human disease prevention.

Keywords: rhythmic gene; crops; animals; health