

哺乳动物营养代谢的时间生物学研究进展

倪银华 吴涛 金黎 俞波 诸葛芬 傅正伟*

(浙江工业大学生物与环境工程环学院, 杭州 310032)

摘要 时间生物学主要是研究生物体内生理和行为的时间机制的学科,而这种机制主要是由生物钟调控的。研究表明,营养代谢的各个方面如葡萄糖转运、糖原异生、脂质合成及降解、氧化磷酸化等作用都受到生物钟核心转录机制的调控,并具有时间敏感性;相反,代谢信号也可以反馈调节生物钟系统,包括生物钟基因表达和行为活动。生物钟的紊乱会造成诸如心血管疾病、肥胖、糖尿病等多种疾病。本文从代谢与生物钟的相互关系、各类营养信号和营养素对生物钟的作用以及生物钟与营养代谢相关疾病的关系等多方面综述了哺乳动物营养代谢的时间生物学研究进展。

关键词 时间生物学; 生物钟; 代谢; 营养

随着现代文明的进步,人们的生活方式和生活节奏也发生着翻天覆地的变化。现代快节奏的城市生活,使得人们的饮食习惯已经不得不跟着各自的工作和生活需要而改变。研究表明,患有代谢综合征的病人往往伴随着生理节律的紊乱。通过相关性研究分析,人们发现轮班制工人比普通工人更容易患上代谢综合征、肥胖以及心血管疾病等^[1],而不规律的夜间饮食习惯更容易引起各种代谢疾病^[2]。最近对小鼠的研究发现,高脂饮食会导致小鼠行为活动周期的延长和各类代谢基因表达的变化^[3],并最终导致肥胖,由此可见,良好的饮食习惯(饮食时间和食物成分等)与稳定的生理节律有着密不可分的联系。

营养代谢是机体生命活动的基本特征,机体通过营养代谢不断与外界环境进行物质交换,提供日常活动所需的能量,并将各种营养素吸收后完成各种功能活动。传统营养学对人机体营养代谢的过程已经有了深入的了解,进而发展的分子营养学从细胞分子水平阐明了营养物质或生物活性物质调控机体营养分配与代谢的途径及机制。近几年来,以时间生物学的观点、原理和技术方法为基础,结合分子营养学进行相关研究和应用方面也取得了很大进展,展现出了巨大的研究前景。比如研究生理状态下的日节律调控机制以及病理情况下日节律的变化机制,如倒时差、航空航天医学、季节性生理功能变化以及在肿瘤、心血管疾病、睡眠障碍、精神压抑和艾滋病等情况下日节律的紊乱及其与疾病发生、发展的关系,均有重要的理论价值和临床诊断、治疗价值。而将时间生物学应用于营养代谢相关的研究将有助

于更好地理解 and 阐明各类营养及代谢相关疾病的发病机制,为更好地治疗这类疾病提供理论依据。

1 时间生物学的物质基础及其调控机制

从细菌到哺乳动物都有一个生物节律装置,通常称之为生物钟(biological clock),哺乳动物的生物钟通过引起每日的睡眠与觉醒、体温变化、激素分泌、褪黑激素、血压变化、眼内压变化,视敏感度变化的周期循环来影响其行为和生理。它由位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)的母钟和位于各个外周组织中的子钟组成,在自然状态下,生物钟接受外界光-暗、食物、温度以及化学因子等环境信号,调整自身的时相,与外界环境保持同步^[4-8]。

生物钟的分子基础是通过一些列节律基因(*Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, *Cry2*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Rev-erba*等)的转录和转录后调控所形成的分子振荡,节律基因启动后,经转录翻译生成相应的蛋白质,当蛋白质浓度达一定程度后,反馈作用于自身基因启动部位,使其浓度以24 h周期自激性振荡(图1)。

2 生物钟与哺乳动物营养代谢的相互关系

生物钟对整个代谢系统都有着重要的调控作用,它能有效调节整个代谢过程及相关信号以及组织的

收稿日期: 2010-07-05 接受日期: 2010-10-11

国家自然科学基金(No.30970364)和浙江省自然科学基金(No. Y3090563)资助项目

* 通讯作者。Tel/Fax: 0571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

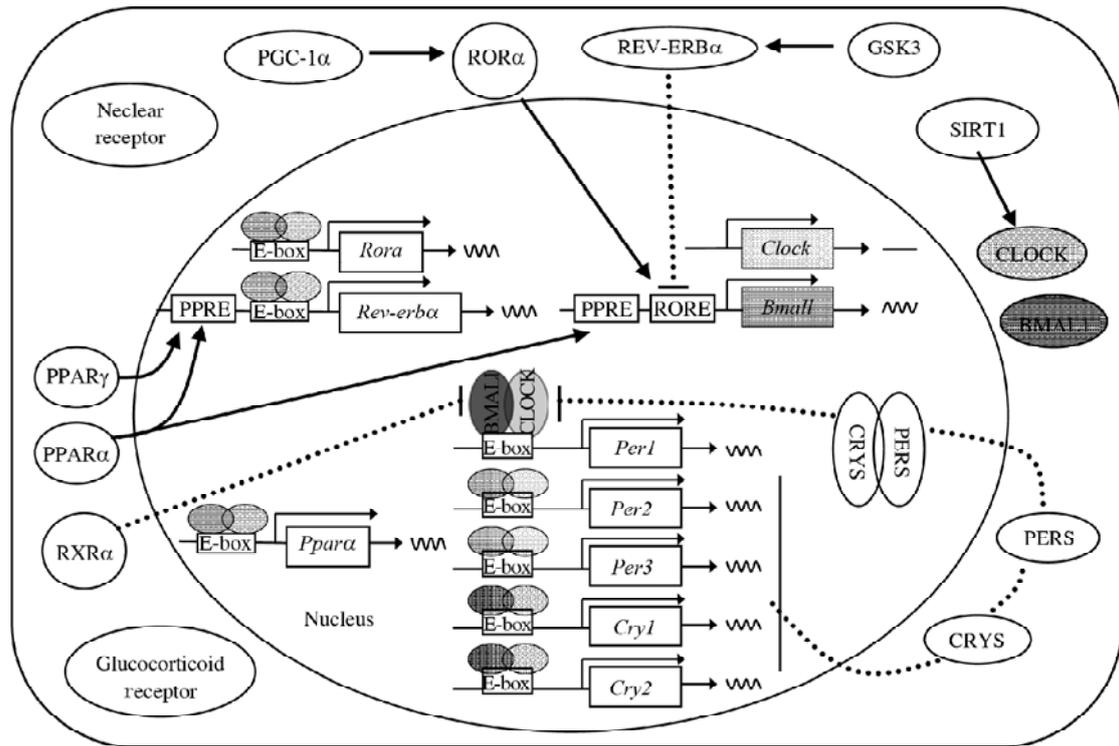


图1 哺乳动物生物钟与代谢信号的转录调控机制

Fig. 1 Transcription regulations between mammalian circadian clock and metabolic signals

代谢功能,而各类代谢信号同样可以反作用于生物钟,对生物钟的正常运行产生影响,此外,各类营养素也对生物钟有一定的调控作用,两者相互作用,使生物适应环境的能力增强,能量利用达到最优。

2.1 生物钟对代谢相关信号及代谢过程的作用

生物钟对代谢功能的作用表现在多个方面。如 *Brain-Specific Homeobox (Bsx)* 基因可以编码下丘脑神经肽/豚鼠相关蛋白(neuropeptide Y/Agouti-related protein, Npy/AgRP)神经元核心调节因子,研究发现, *Bsx* 基因变异可以影响行为活动节律,可见 *Bsx* 基因参与了生物钟的调控。*Bsx* 基因变异小鼠与瘦素基因敲除小鼠杂交产生的后代可以抵抗肥胖,并且其暗期活动振幅减弱^[3],说明生物钟可能通过行为活动的方式影响机体的代谢功能。研究代谢紊乱的小鼠在持续黑暗情况下的行为活动周期可以进一步探索这些信号通路对 SCN 的作用,也为发现新的生物时间基因及其功能奠定基础。此外,深入理解这些行为活动以及能量平衡的调节因子对活动节律以及睡眠的作用将有助于更好地阐明生物钟与代谢系统之间的联系。

生物钟对不同的代谢过程的直接调控作用主要是通过通过对代谢过程中产生的各种信号分子进行调

控。研究发现,哺乳动物外周组织如肝脏、骨骼肌、脂肪组织中有 5% 到 10% 的基因都呈节律表达,并且具有明显地组织特异性^[9,10],从而使每个细胞和组织都能很好地发挥其自身功能,这也说明这些外周生物钟通过调控其内部基因使其呈节律表达具有重要生理意义。研究还发现,与代谢相关的激素,如胰岛素、胰高血糖素、脂联素、肾上腺糖皮质激素、瘦素和胃泌素都呈节律性分泌,说明它们都受到生物钟的控制,这也是造成葡萄糖的摄入和大脑以及其他外周组织中 ATP 的浓度呈节律性波动的一个原因^[11]。此外,生物钟还能通过调节代谢相关酶的表达或其活性以及胆固醇代谢、氨基酸代谢、药物及毒素代谢、三羧酸循环、肝糖原及葡萄糖代谢相关转运系统的活性来调节肝脏以及其他外周组织中的代谢和能量平衡,其中包括肝糖原磷酸化酶、细胞色素氧化酶、乳酸脱氢酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、苹果酸酶、脂肪酸合成酶、6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶等等^[12]。以上种种现象表明生物钟对各营养代谢信号以及代谢过程都有着重要调控作用。

此外,与脂肪代谢和糖代谢相关的核受体大多也呈节律表达,例如通过对小鼠肝脏、骨骼肌以及棕色和白色脂肪组织中核受体 mRNA 日表达节律的研

究发现,在被检测的49个核受体中,有超过一半是呈节律表达的,并且各组织之间也存在一定差异^[13]。而这类转录因子的节律表达与膳食脂肪和脂溶性激素联系在一起,这也说明营养素信号通路与由生物钟控制的呈节律表达的基因之间存在着直接的联系。

2.2 生物钟对组织代谢功能的影响

生物钟对组织的代谢功能也有着重要的调控作用。相关研究指出,生物钟基因和细胞存活率之间的关系可能对相关组织的代谢功能有着重要影响。例如,*Clock*基因变异小鼠对环磷酸胺和部分肝脏切除术的敏感性增加^[14]。说明*Clock*基因变异会导致肝脏代谢功能下降。此外,*Per1*和*Clock*基因同步变异的小鼠中三个呈显著性节律表达的细胞周期基因*c-Myc*、*cyclin D1*、*Wee-1*表达下降,从而导致代谢功能的下降。

CLOCK/BMAL1作为生物钟反馈调节的核心元件,它可能通过影响染色体重构或者影响活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生来影响细胞生长^[15]。生物钟基因怎么影响ROS的产生呢?通过使心肌细胞的*Bmal1*基因缺失的研究为阐明ROS的产生机制以及其对心血管功能障碍的影响提供了一定的基础。心肌细胞在正常的生长条件下,其生物钟基因表达可以影响能量来源的选择以及 β -氧化和糖酵解之间的平衡^[16]。而心肌细胞中*Bmal1*基因缺失后, β -氧化增加,导致ROS增加。生物钟功能的改变也可能限制谷胱甘肽的利用率,这也可能会影响ROS的活性。

越来越多的研究也证实生物钟基因在其他组织中也发挥着至关重要的作用。例如,骨骼肌中的生物钟可以影响 β -氧化和糖酵解之间的转变。生物钟基因在脂肪合成过程中也起着一定的作用,也能影响肾上腺和胰腺的功能。此外,生物钟还能影响肾上腺髓质中的儿茶酚胺,脑中以及其他外周组织中的生物钟都可以影响低血糖的逆调节效应^[17]。生物钟基因的变异可能还会引起组织水平上的病变,生物钟功能的紊乱可能会引起各个代谢相关的外周组织中生物钟时相的改变,从而导致整体水平上的节律紊乱。因此,以上研究都证实生物钟对组织的代谢功能有着至关重要的作用。

2.3 营养代谢对生物钟的反馈作用

代谢系统对生物钟也有着很大影响。近期对高脂饮食小鼠的研究发现,摄入高卡路里的饲料后会引起持续黑暗条件下行为活动节律周期变化以及正常

光周期下明期的食物摄入量增加,这些行为节律的变化与代谢相关组织中生物钟基因表达的变化以及核激素受体节律表达变化是一致的^[18]。此外,体内的营养水平上升还可以直接影响SCN的时相,使其在暗期的活动周期延长。综上所述,生物钟和代谢系统之间存在密切的联系,两者相互作用相互影响,使机体更好地适应外界环境的变化。

很多转录因子(如核受体)都能对食物或者其代谢物做出有效反应,并且调节生物钟的相关组分。如上所述,通过对小鼠中与代谢相关的组织中核受体mRNA日表达节律的研究发现,有超过一半是呈节律表达的^[13],而这些核受体都能对脂肪、维生素以及脂溶性激素做出有效反应,是代谢的调节者。研究证实,这些核受体中有一些还与生物钟核心组分存在直接的联系,因此,这些核受体可能部分参与了食物信号对生物时间系统的调控作用^[19]。

近期研究证实,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)协同刺激因子PGC-1 α 在哺乳动物生物钟调控方面发挥着重要作用^[20]。PGC-1 α 本身并不是核受体,但是它转录辅因子,可以调节核受体的活性,并且是对氧化磷酸化作用有重要作用的基因的调节因子。PGC-1 α 通过激活ROR蛋白的表达从而进一步刺激*Bmal1*的表达。肝脏中PGC-1 α 的下调会导致肝脏生物钟节律消失,说明PGC-1 α 是肝脏生物钟功能所必需的。而PGC-1 α 对很多环境信号都很敏感,如营养水平、活动节律以及体温等,可以调节很多组织中的能量代谢,因此可能是将代谢信号和生物钟功能联系起来的核心组分。

另外一些代谢信号也参与了生物钟调节,如*Bmal1*的转录受到PPAR α 的调节,而PPAR α 是脂肪代谢主要调节因子^[21]。此外,维甲酸相关孤儿受体 α (retinoic orphan receptor α , ROR α)可以通过与RORE启动子结合促进*Bmal1*的转录表达,而ROR α 可以调节骨骼肌中的脂肪的合成、流通以及储存,这些都可以将代谢系统和生物钟联系起来。研究证明在脂肪合成过程中甲状腺素受体和*Rev-erb α* 转录增加,说明两者可能在获得以及维持脂肪细胞显型方面发挥着重要作用^[22]。另外,糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)作为糖代谢的主要调节因子,除可以影响果蝇的生物钟外,近期研究还发现它可以稳定REV-ERB α 的活性,这说明生物钟与胰岛素信号的网络调节之间可能也存在着一定联系^[23]。

研究还发现肾上腺糖皮质激素可以诱导体外培养的细胞中 *Per1* 基因的强烈表达, 并且能有效调控生物体内的外周生物钟^[24,25], 说明参与体内糖代谢的重要激素之一的糖皮质激素也能反馈调节生物钟。此外, 在血管组织中, 维甲酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α)和维甲类受体 α (retinoid X receptor α , RXR α)通过直接与 CLOCK 或其类似物 NPAS2 结合形成异二聚物的方式抑制了 CLOCK(NPAS2)/BMAL1 的活性^[26]。近期有两项研究显示, 去乙酰化酶 SIRT1 在哺乳动物生物钟与代谢相关转录因子的网络调节中发挥着重要作用。*Sirt1* 是酵母 *Sir2* 的同源基因, 它是由卡路里限制引起的生命延长中的核心因子, SIRT1 可以与 CLOCK 直接结合, 并且使 BMAL1 和 PER2 去乙酰化^[27]。将来进一步的研究将着眼于 sirtuin 蛋白与生物钟之间的相互作用以及其在喂食、活动节律和代谢平衡中潜在的作用。可见, 代谢相关信号也可以反作用于生物钟, 使两者保持同步, 从而维持内环境的稳定。

综上所述, 各类代谢信号对生物钟的反馈作用可用图1简要表示, 其核心是生物钟系统中两条相互连锁的转录-翻译反馈回路, 即 BMAL1 和 CLOCK 形成二聚体后分别促进 *Per* 基因、*Cry* 基因的转录和 *Rev-erba* 基因的转录, 当蛋白质达到一定浓度后阻断各自的转录。而代谢信号也可以显著调节生物钟, 如各类核受体。此外, PGC-1 α 、PPAR α 和 ROR α 都可以促进 *Bmal1* 的转录表达, PPAR α 和 ROR α 可通过与 PPARE 结合调节 *Rev-erba* 的转录活性, GSK3 对 REV-ERB α 的活性有一定影响, 而 RAR α 、ROR α 和 SIRT1 对 CLOCK/BMAL1 二聚体的活性有着一定的调节作用。各类激素受体如糖皮质激素受体也可能参与了生物钟的网络调控。因此, 生物钟系统和营养代谢之间存在着密切联系, 两者的相互作用使机体内环境维持相对稳定。

2.4 各类营养物质对哺乳动物生物钟的调控作用

随着研究的深入, 研究人员发现, 不仅体内的代谢水平可以影响哺乳动物生物钟系统, 而且各类营养物质也可以引起哺乳动物生物钟系统的时相移动。

首先, 葡萄糖作为体内能量的主要来源, 它能引起子钟的时相移动。例如在糖尿病大鼠中, 由于缺乏胰岛素, 心脏中生物钟基因的表达时相前移了大约3个小时, 说明高血糖可以引起外周组织中生物钟时相的移动^[12]。近期研究还发现, 用葡萄糖处理后, rat-1 成纤维细胞中 *Per1* 和 *Per2* 基因表达量下调, 并导致

生物钟的重置, 同时, 用葡萄糖处理还引起了一些转录调节因子(如 TIEG1, VDUP1)表达的上调^[12], 说明它们可能跟 *Per1* 和 *Per2* 表达下调有关。对自由饮食的大鼠限制其每天蔗糖或糖精的摄入量对前脑边缘系统中 PER2 的节律没有影响, 但是限制性喂食的情况下, 葡萄糖可以引起活动位相的移动^[28]。此外, 葡萄糖还能引起大鼠 SCN 中 *Per2* 基因表达峰值的移动^[29]。由此可见, 葡萄糖作为机体能量动态平衡的重要物质对生物钟起着非常重要的调控作用。

氨基酸作为体内另一种必不可少的物质, 同样可以对生物钟产生影响。研究人员通过对大鼠颈静脉灌注 18 种氨基酸混合物(除天冬氨酸和谷氨酸)后发现, 大鼠 SCN 和肝脏中 *Per2* 表达的峰值时间均发生了改变^[29], 说明氨基酸也可以显著调控生物钟。

随着现代生活方式的改变, 人们对高盐饮食的摄入量也明显增加。Dahl 盐敏感大鼠是重要的动物高血压模型, 通过对 Dahl 盐敏感大鼠喂食高盐饲料(4% NaCl)6 周后, 与对照组相比, 其血压的日变化幅度增加, 并且其心脏和肾脏中 *Per2*、*Bmal1* 和 *Dbp* 的振幅显著减小^[12]。但是对钠剥夺大鼠限制其盐摄入量后, 对前脑边缘系统中 PER2 的节律没有影响^[27]。由此可见, 高盐饮食能使机体的生物钟节律减弱, 但不能引起生物钟时相移动。

生活方式的改变引起的另一重要变化就是酒精的摄入量大大增加, 酒精的摄入可以引起诸多生理、内分泌、行为节律的变化, 如睡眠、体温和激素分泌等。与正常大鼠相比, 从胚胎时期就暴露于乙醇环境中的成年大鼠中端粒酶 B 和 IFN-c 的节律发生了明显的改变, 并伴随着自然杀伤细胞毒活性下降^[30]。近期研究还发现, 乙醇的摄入还会引起大脑许多区域包括 SCN 中 *Per* 基因表达方式的改变^[31], 但是对乙醇的作用机制至今还不得而知, 有待于进一步研究。

另外, 由高胆固醇饮食引起的高血脂、高胆固醇也越来越受到人们的关注。研究发现, 高胆固醇饮食并不能影响肝脏中生物钟基因(*Per2* 和 *Bmal1*)以及钟控基因(*Dbp* 和 *E4bp4*)的节律表达, 但是会使纤溶酶原激活物抑制物-1(Pai-1)的表达量上升^[32]。Pai-1 是一个钟控基因, 它的高表达量与纤维蛋白溶解作用降低和动脉粥样硬化有关。因此, 血胆固醇过多并不影响生物钟基因的表达, 但是会影响生物钟控制基因的表达, 并可能导致动脉粥样硬化。

除由饮食引起的各种营养素能对生物钟产生显著的调控作用外, 参与体内各种生理生化反应的营养

物质也能影响生物钟。如腺苷不仅可以转移能量,还可以进行信号传递,此外腺苷也是一种抑制性神经传导物,可能会促进睡眠。在哺乳动物睡眠剥夺过程中,细胞外的腺苷会在大脑一些区域堆积,而在正常睡眠期间剥夺睡眠会引起生物钟时相的移动^[12]。研究还发现,腹腔和大脑内的腺苷 A1 受体激动剂在轻度睡眠期间可以诱导产生与 3 小时睡眠剥夺类似的位相移动效果,并呈剂量相关性。而腺苷的拮抗剂咖啡因可以使实验动物觉醒而不引起位相移动,并可剂量相关性减少因睡眠剥夺引起的位相移动^[12],说明两者均能参与生物钟系统的时相调控。

除腺苷外,硫胺也可以参与生物钟的调控。硫胺在人体中以辅酶形式参与糖类的分解代谢,有保护神经系统的作用,还可以促进肠胃蠕动,提高食欲。在由吡啶硫胺诱导的硫胺缺乏小鼠中,其体温显著下降,日节律也受到了不同程度的破坏,喂食含硫胺的饲料后体温节律恢复,组织学检查并未发现 SCN 以及与体温相关的区域有损伤的迹象。另外,行为活动作为生物钟系统的另一个输出系统,在硫胺缺乏的小鼠中自由运行时间缩短,但对振幅没有影响,而这种作用在喂食含硫胺的饲料后就消失了,说明硫胺在维持自身节律方面起着非常重要的作用^[12]。

此外,维甲酸作为体内维生素 A(维甲醇)的代谢中间产物,也可以有效调控生物钟基因的表达时相。它可以与 E-box 作用上调小鼠成纤维细胞系 NIH3T3 细胞中 *Per1* 和 *Per2* 的表达^[33],另外,维甲酸还可以引起体内以及体外经血清诱导的平滑肌细胞中 *Per2* 表达时相的移动^[12]。但是,对表达维甲酸受体 RAR α 或 RXR α 的血管细胞来说,维甲酸的加入会促使配基受体复合物与 BMAL1 竞争结合 CLOCK 或 NPAS2,这种相互作用对由 CLOCK/NPAS2:BMAL1 诱导产生的生物钟基因表达起负调作用。

由此可见,各类营养物质对生物钟基因的表达时相、振幅以及输出信号的稳定起着非常重要的作用,因此,合理控制饮食,限制高脂、高盐、高胆固醇类食物以及酒精的摄入,对机体维持生物钟乃至整个内环境的稳定都是十分必需的。

3 生物钟与营养及代谢相关疾病的关系

随着现代文明的进步,生物钟发生紊乱的可能性越来越大,频率越来越高。临床和流行病学研究都证实心血管疾病和代谢综合征与生物钟紊乱有关,例如在轮班制工人中代谢综合征非常普遍,而且其体重

指数偏高,心血管疾病发病率也较高^[1],而活动和饮食的长期不稳定可能是引起肥胖和代谢综合征的主要原因。

生物钟紊乱是如何影响代谢相关类疾病如肥胖、糖尿病以及心血管疾病的?一系列研究证实,生物钟在很多生理过程中都发挥着非常重要的作用,不仅是在调节血糖水平上,还包括炎症反应、纤维蛋白溶解、流体平衡、血管反应性等。而生物钟对人类血糖代谢的调节是临床上公认的对糖尿病治疗的一个方面,因为糖耐量正常节律的变化是 2 型糖尿病一个显著的特征,并且生物钟对血糖代谢的调节作用与 1 型糖尿病患者对血糖的调节方式是类似的。因此,如果能阐明糖耐量节律变化的生理及分子水平的意义,以及将对低血糖反应的逆调节反应应用到糖尿病的治疗当中,可能会发现治疗糖尿病的方法。

研究还发现,生物体内部时间与外界时间信号的错点,即所谓的时差反应,与原发性心肌病发病以及早死有关^[34]。临床研究已经开始研究限制睡眠以及睡眠-觉醒循环的改变是否会导致食欲旺盛以及代谢综合征,结果发现,睡眠时间的减少与身体质量指数 (Body mass index, BMI) 指数上升有关,而限制睡眠会引起神经内分泌系统对食欲以及糖耐量的调控作用发生改变^[35]。

近期研究发现,SCN 或外周组织生物钟的破坏会导致代谢综合征^[36,37]。轮班制工作以及睡眠剥夺与不断增加的肥胖症患者有关,主要是因为这些人群中瘦素在夜间的分泌量增加^[12]。高脂饮食小鼠会产生伴有肥胖、高血脂和高血糖的轻度代谢综合征,但是对内脏脂肪和肝脏中生物钟基因 (*Clock*、*Bmal1*、*Per1*、*Per2*、*Cry1* 和 *Cry2*) 的节律表达几乎没有影响^[38,39]。因此,高脂饮食以及代谢综合征可能会在不影响生物钟分子机制的情况下对部分生物钟调控的其他系统产生作用。与此相类似的,肥胖型糖尿病小鼠肝脏中大部分基因仍呈节律表达,但部分基因表达量减少^[40]。

4 小结和展望

随着对时间生物学研究的不断深入,无论是在基础理论研究,还是临床应用,时间生物学均显示出强劲的发展势头,特别是将生物钟的原理应用到临床诊断以及各类代谢相关疾病如糖尿病、高血压、肥胖等的治疗方面,将为更好地治疗这些疾病提供新的方向和理论依据。另外,食物组分以及饮食规律可以

显著调控体内的生物钟, 因此, 了解食物中各种营养素以及饮食规律与生物钟的相互关系并加以运用可以使机体的各项生理功能得到更好地发挥, 从而预防肥胖、高血压、高血脂等多种疾病, 引导健康的生活方式, 延长寿命。

但是, 生物钟对代谢系统的调控作用非常广泛, 其具体的作用及其在转录、翻译等不同水平上的调节机制还不得而知, 将来进一步的研究将着眼于这些方面, 这也有助于更好地理解生物钟对机体的调控作用。例如在研究人类饮食和糖代谢过程中建立分析与生物钟系统有关参数的方法, 将基因组学的研究应用于动物模型从而更好地研究生物钟和代谢系统之间的通路, 通过对代谢相关参数的研究, 建立评价生物钟基因变异对人类糖尿病、肥胖等代谢紊乱相关疾病的影响指标, 从而为研究代谢相关疾病提供新的研究方向。

参考文献(References)

- Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Health* 2007; 127(6): 265-7.
- Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, Dilillo VG, *et al.* Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(5): 1287-93.
- Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, *et al.* High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab* 2007; 6(5): 414-21.
- Ni YH, Wu T, Wang L, Xia LQ, Zhang DP. Advances in interactions between glucocorticoid hormones and circadian gene expression. *Yi Chuan* 2008; 30(2): 135-41.
- Wu T, Jin Y, Ni Y, Zhang D, Kato H, Fu Z. Effects of light cues on re-entrainment of the food-dominated peripheral clocks in mammals. *Gene* 2008; 419(1-2): 27-34.
- Wu T, Jin Y, Kato H, Fu Z. Light and food signals cooperate to entrain the rat pineal circadian system. *J Neurosci Res* 2008; 86(14): 3246-55.
- Wu T, Dong Y, Yang Z, Kato H, Ni Y, Fu Z. Differential resetting process of circadian gene expression in rat pineal glands after the reversal of the light/dark cycle via a 24 h light or dark period transition. *Chronobiol Int* 2009; 26(5): 793-807.
- Dong Y, Wu T, Ni YH, Kato H, Fu ZW. Effect of fasting on the peripheral circadian gene expression in rats. *Biol Rhythm Res* 2010; 41(1): 41-7.
- McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, *et al.* Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics* 2007; 31(1): 86-95.
- Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, *et al.* Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 2006; 55(4): 962-70.
- Kalsbeek A, Ruiters M, La Fleur SE, Cailotto C, Kreier F, Buijs RM. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Prog Brain Res* 2006; 153: 283-307.
- Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28(2-3): 61-71.
- Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, *et al.* Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126(4): 801-10.
- Gorbacheva VY, Kondratov RV, Zhang R, Cherukuri S, Gudkov AV, Takahashi JS, *et al.* Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(9): 3407-12.
- Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. *Cell* 2006; 125(3): 497-508.
- Durgan DJ, Trexler NA, Egbejimi O, McElfresh TA, Suk HY, Petterson LE, *et al.* The circadian clock within the cardiomyocyte is essential for responsiveness of the heart to fatty acids. *J Biol Chem* 2006; 281(34): 24254-69.
- Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, *et al.* The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006; 4(2): 163-73.
- Sakkou M, Wiedmer P, Anlag K, Hamm A, Seuntjens E, Ettwiller L, *et al.* A role for brain-specific homeobox factor Bsx in the control of hyperphagia and locomotory behavior. *Cell Metab* 2007; 5(6): 450-63.
- Ramsey KM, Marcheva B, Kohsaka A, Bass J. The clockwork of metabolism. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 219-40.
- Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature* 2007; 447(7143): 477-81.
- Canaple L, Rambaud J, Dkhisssi-Benyahya O, Rayet B, Tan NS, Michalik L, *et al.* Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. *Mol Endocrinol* 2006; 20(8): 1715-27.
- Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(1): 4-11.
- Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006; 311(5763): 1002-5.
- Zhang R, Packard BA, Tauchi M, D'Alessio DA, Herman JP. Glucocorticoid regulation of preproglucagon transcription and RNA stability during stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(14): 5913-8.
- So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ.

- Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(41): 17582-7.
- 26 McNamara P, Seo SB, Rudic RD, Sehgal A, Chakravarti D, FitzGerald GA. Regulation of CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: a humoral mechanism to reset a peripheral clock. *Cell* 2001; 105(7): 877-89.
- 27 Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, *et al.* SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* 2008; 134(2): 317-28.
- 28 Waddington Lamont E, Harbour VL, Barry-Shaw J, Renteria Diaz L, Robinson B, Stewart J, *et al.* Restricted access to food, but not sucrose, saccharine, or salt, synchronizes the expression of Period2 protein in the limbic forebrain. *Neuroscience* 2007; 144(2): 402-11.
- 29 Iwanaga H, Yano M, Miki H, Okada K, Azama T, Takiguchi S, *et al.* Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29(3): 157-61.
- 30 Arjona A, Boyadjieva N, Kuhn P, Sarkar DK. Fetal ethanol exposure disrupts the daily rhythms of splenic granzyme B, IFN-gamma, and NK cell cytotoxicity in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(6): 1039-44.
- 31 Spanagel R, Rosenwasser AM, Schumann G, Sarkar DK. Alcohol consumption and the body's biological clock. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(8): 1550-7.
- 32 Kudo T, Nakayama E, Suzuki S, Akiyama M, Shibata S. Cholesterol diet enhances daily rhythm of Pai-1 mRNA in the mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(4): E644-51.
- 33 Shirai H, Oishi K, Ishida N. Bidirectional CLOCK/BMAL1-dependent circadian gene regulation by retinoic acid *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351(2): 387-91.
- 34 Davidson AJ. Search for the feeding-entrainable circadian oscillator: a complex proposition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(6): R1524-6.
- 35 Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(3): 1044-9.
- 36 Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? *J Neuroendocrinol* 2006; 18(9): 715-6.
- 37 Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med* 2005; 258(4): 301-27.
- 38 Satoh Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Time-restricted feeding entrains daily rhythms of energy metabolism in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(5): R1276-83.
- 39 Yanagihara H, Ando H, Hayashi Y, Obi Y, Fujimura A. High-fat feeding exerts minimal effects on rhythmic mRNA expression of clock genes in mouse peripheral tissues. *Chronobiol Int* 2006; 23(5): 905-14.
- 40 Ando H, Oshima Y, Yanagihara H, Hayashi Y, Takamura T, Kaneko S, *et al.* Profile of rhythmic gene expression in the livers of obese diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346(4): 1297-302.

Chronobiology Research on Mammalian Nutrition and Metabolism

Yin-Hua Ni, Tao Wu, Li Jin, Bo Yu, Fen Zhu-Ge, Zheng-Wei Fu*

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract Chronobiology is focused on the time mechanism of physiology and behavior which are mainly regulated by the circadian clock. Metabolic processes such as glucose transport to gluconeogenesis, adipogenesis, lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation are controlled through overlapping transcription networks that are tied to the clock and are thus time sensitive. Conversely, metabolic signals also feed back into the circadian system, modulating circadian gene expression and behavior. Dysregulation of circadian rhythms can contribute to various diseases like cardiovascular disease, obesity, and diabetes. This article briefly reviewed the researches on the interactions between circadian clock and metabolism and nutrition by the relationship between them, the effect of several kinds of nutrition signals and nutrients on biological clock, and the connection of biological clock and metabolic disorders.

Key words chronobiology; circadian clock; metabolism; nutrition

Received: July 7, 2010 Accepted: October 11, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30970364) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No.Y3090563)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn