

昼夜节律钟调控代谢的研究进展

肖利云 贾兆君 伍会健*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

摘要 生理和行为的昼夜节律性调控对健康生活是必需的。越来越多的流行病学和遗传学证据显示昼夜节律的破坏与代谢紊乱性疾病相关联。在分子水平上, 昼夜节律受到时钟蛋白组成的转录-翻译负反馈环的调控。时钟蛋白通过以下两种途径调节代谢: 首先, 时钟蛋白作为转录因子直接调节一些代谢关键步骤的限速酶和代谢相关核受体的表达, 其次作为代谢相关核受体的辅调节因子来激活或抑制其转录活性。虽然时钟蛋白对代谢途径的调节导致代谢物水平呈昼夜节律振荡, 但是产生的代谢物反过来又可以影响昼夜节律钟基因的表达, 进而影响昼夜节律钟。深入研究昼夜节律钟与代谢的交互调节可能为治疗某些代谢紊乱性疾病提供新的治疗方案。

关键词 昼夜节律钟; 代谢; 昼夜节律

Progress in the Studies of Circadian Clock Regulating Metabolism

Xiao Liyun, Jia Zhaojun, Wu Huijian*

(Dalian University of Technology School of Life Science and Biotechnology, Dalian 116024, China)

Abstract Circadian control of physiology and behavior is required for a healthy life. Accumulating evidence in epidemiological and genetic suggests that the disruption of circadian rhythm connects to metabolic disorders. Circadian rhythm is controlled by circadian clock constituted transcription-translation feedback loop. Circadian clock controls the cellular metabolic process by two means as followed. Firstly, circadian clock regulates the expression of enzymes that modulate the rate-limiting steps of metabolic pathways and those nuclear receptors in relation with metabolism; Secondly, circadian clock may interacts with nuclear receptor in metabolism as transcription co-regulators to activate or repress the expression of metabolic genes. Although circadian clock orchestrates multiple metabolic pathways resulting in the circadian oscillations of metabolites, the availability of metabolites can affect the expression of circadian clock in turn. A further study in the crosstalk of circadian clock and metabolic may provide new therapeutic strategy against metabolic disorders.

Key words circadian clock; metabolism; circadian rhythm

地球自转产生了昼夜更替, 而地球上的动物、植物和微生物也相应地周期性调节其行为和生理活动。生物体对这种可预测的环境改变进化产生了一种可持续运行的内源性的综合性适应, 使机体的生

命活动在时间上协调有序, 这种约24 h为周期波动的生物现象被称为昼夜节律。生物体的昼夜节律包括活动、睡眠、代谢、细胞增殖和凋亡、内分泌及体温等的周期性变化。哺乳动物控制昼夜节律的时

收稿日期: 2013-06-06 接受日期: 2013-06-26

国家自然科学基金(批准号: 31271500)和国家重点基础研究发展规划(“973”计划)(批准号: 2011CB504201)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

Received: June 6, 2013 Accepted: June 26, 2013

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271500) and from the “973 Program” of the Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2011CB504201)

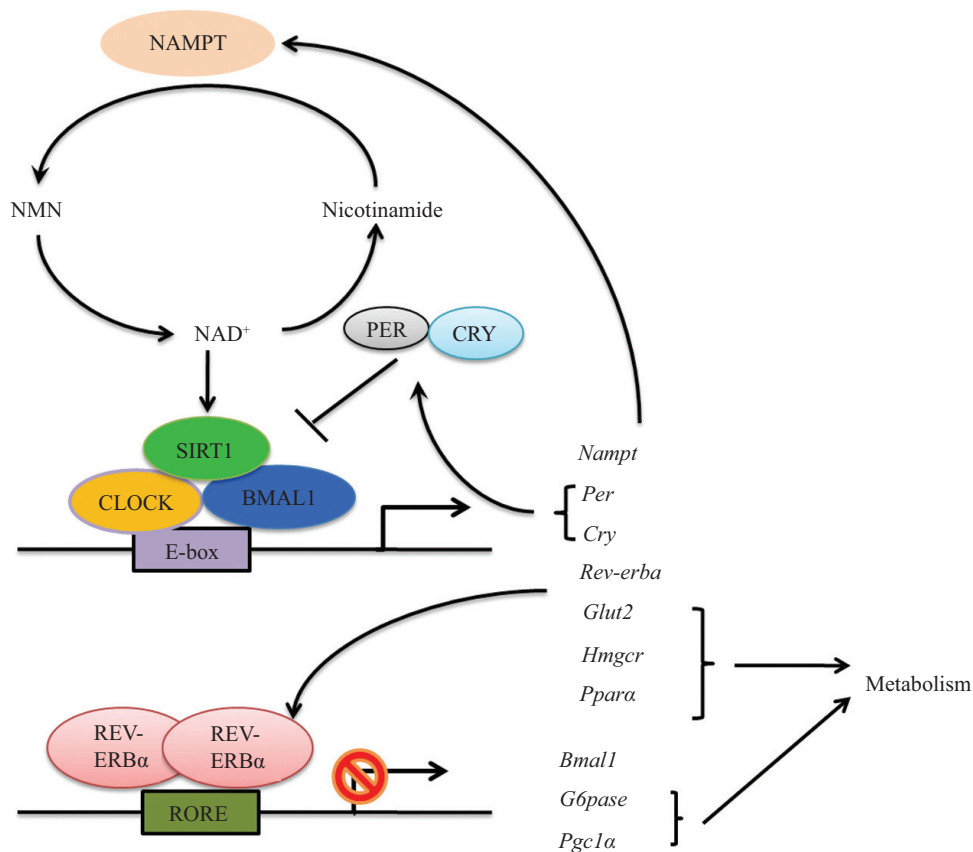
*Corresponding author. Tel: +86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2013-09-11 11:33 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130911.1133.003.html>

钟系统称为昼夜节律钟, 其主要由中枢时钟系统和外周时钟系统组成。中枢时钟系统位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN), 该区域包含10 000~15 000个神经元, 是昼夜节律的起搏点, 产生的节律可被环境刺激因子如光等重置。SCN除调节自身组织节律外, 它还可以通过神经递质、内分泌和体液等途径影响外周时钟系统。外周时钟系统存在于肝脏、心脏、肺和肾脏等几乎所有的组织器官中, 在这些组织器官中它们维持昼夜节律并且调节组织特异性基因的表达。中枢时钟系统和外周时钟系统间的协调作用使哺乳动物的昼夜节律与环境保

持同步, 并且保证生命活动和生理状态的实时协调。现在越来越多的流行病学和遗传学数据显示昼夜节律的破坏与病理状态相关, 这些病理状态包括抑郁、睡眠紊乱、代谢综合征和肿瘤。

在分子水平上, 昼夜节律的维持依赖一系列相互影响的时钟蛋白组成的转录-翻译负反馈环(图1)。对时钟蛋白的研究是当前生命科学领域研究的热点之一。目前, 在哺乳动物中鉴定出的时钟蛋白包括CLOCK(circadian locomotor output cycle kaput)、BMAL1(brain and muscle ARNT-like protein 1)、隐花色素(cryptochrome, CRY)家族(CRY1和CRY2)、



CLOCK和BMAL1是昼夜节律钟负反馈环中的核心转录因子, 能激活该环中的负调节因子如*Per*、*Cry*和*Rev-erba*等基因的表达, 表达产生的PER和CRY随后入核与异二聚体CLOCK/BMAL1结合并抑制该复合物的转录活性。编码表达的REV-ERBα通过识别并结合靶基因启动子上ROR应答元件, 从而抑制基因转录, 这些基因包括代谢相关基因(如*G6pase*和*Pgc1a*)和昼夜节律相关基因(如*Bmal1*)。此外, 昼夜节律钟基因调节NAD⁺生物合成过程中限速酶NAMPT的表达。NAMPT的昼夜节律性振荡导致NAD⁺水平的昼夜性变化, 从而周期性调节去乙酰化酶SIRT1的活性。SIRT1能与CLOCK/BMAL1结合, 调节转录复合物的活性。

CLOCK and BMAL1 are the central and positive transcription factors of the circadian clock machinery which regulates the expression of negative regulators such as *Per*, *Cry* and *Rev-erba*. These gene encoding proteins PER and CRY translocate into nucleus and form a complex to inhibit CLOCK-BMAL1 mediated transcription. REV-ERBα binds to the promoter of target genes through RORE (ROR element), and inhibits the expression of metabolic genes (eg: *G6pase* and *Pgc1a*) and circadian clock genes (eg: *Bmal1*). The circadian clock controls the expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase (*Nampt*), which encodes the rate-limiting enzyme in NAD⁺ biosynthesis. The circadian oscillation of NAMPT levels results in the oscillation of NAD⁺, which changes the activity of SIRT1. SIRT1 binds to the heterodimeries CLOCK and BMAL1 controlling the expression of clock-controlled gene, including metabolic genes.

图1 昼夜节律钟与代谢间的交互调节(根据参考文献[32]修改)

Fig.1 Crosstalk between circadian clock and metabolism(modified from reference [32])

PER(period)家族(PER1、PER2和PER3)、神经PAS结构域蛋白2(neuronal PAS-domain protein 2, NPAS2)、REV-ERB α 、酪氨酸激酶1 ϵ (tyrosine kinase 1 ϵ , CK1 ϵ)、和酪氨酸激酶1 δ (tyrosine kinase 1 δ , CK1 δ)等^[1]。在这些时钟蛋白组成的负反馈环中, CLOCK和BMAL1通过PAS(Per-Arnt-Sim)区域形成异二聚体, 作为整个反馈环中的正向调节子, 识别并结合到钟控基因启动子上的E-box(CACGTG)上诱导其表达, 这些钟控基因中Cry和Per编码产生的蛋白作为反馈环的负调节子在细胞质中聚集, 一旦细胞内PER和CRY蛋白浓度超过一定界限, 这些蛋白转运入核并形成复合物抑制CLOCK-BMAL1的转录活性, 从而抑制其自身的表达, 如此形成了一个转录-翻译负反馈环^[2]。为了起始新一轮转录, PER和CRY蛋白被蛋白酶体降解, CLOCK-BMAL1复合物被解除抑制。

虽然昼夜节律钟调节多种代谢通路, 但是代谢和进食行为也能反过来调节昼夜节律钟, 即昼夜节律钟和代谢间存在交互作用。在这篇综述中, 我们讨论这种交互作用是如何受到调控的, 以及破坏昼夜节律钟对代谢产生的影响。

1 昼夜节律钟破坏与代谢异常

虽然很早前就已经知道生命体的新陈代谢受昼夜节律钟的调节, 但直到最近几年才发现昼夜节律钟的破坏导致严重的代谢疾病。流行病学研究显示, 倒班工作与代谢综合征间存在联系。夜间活跃和进食引起人类行为和昼夜节律钟的不同步, 使得体内瘦素水平降低、葡萄糖和胰岛素水平升高^[3]。此外, 小鼠实验也证实了昼夜节律钟与代谢间存在联系: 昼夜节律钟基因突变的小鼠易发生代谢综合征和肥胖, 在休息时间进食或夜间暴露于人造光源下均会导致小鼠体重的异常增加^[4]。

CLOCK和BMAL1是调节昼夜节律钟的核心转录因子, CLOCK和BMAL1功能的缺失除了昼夜节律钟基因表达异常外, 也伴随着一系列的代谢异常。例如, *Clock/Clock*点突变小鼠当处于持续黑暗光制条件下时, 小鼠昼夜节律异常、食欲过盛和肥胖、并且表现出典型的代谢综合征症状, 比如高血糖症、高血脂和脂肪肝^[5-6]。此外, 在这些小鼠中参与进食调节的神经肽如食欲素和饥饿激素的表达量也降低^[7]。*Bmal1*缺失导致小鼠的昼夜节律完全丧失, 体内葡萄糖和甘油三酯水平的周期性振荡也完

全被破坏。为了研究代谢异常与外周组织中昼夜节律钟破坏间的关系, Sadacca等^[4]构建了小鼠肝脏或胰脏特异性敲除*Bmal1*的模式小鼠。肝脏特异性敲除*Bmal1*的小鼠, 糖代谢相关基因葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, *Glut2*)的昼夜节律性表达完全丧失, 并且导致小鼠在禁食期间血糖浓度过低^[8]。胰脏特异性敲除*Bmal1*的小鼠血液中葡萄糖浓度过高, 易发生糖尿病, 并且机体对葡萄糖耐受力 and 胰岛素的分泌均减弱^[9-10]。BMAL1在代谢中另外一个重要功能是在脂肪生成中的作用, 在脂肪细胞分化过程中BMAL1高表达, 此外*Bmal1*^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞不能分化成脂肪细胞。

核受体REV-ERB α 能抑制*Bmal1*基因的表达, 在昼夜节律钟负反馈环中扮演重要角色。REV-ERB α 除了是昼夜节律钟关键调节因子外, 还是调节脂代谢和脂肪形成的代谢因子, 因此将昼夜节律钟和代谢过程联系起来。*Rev-Erba*^{-/-}小鼠在持续黑暗或持续光照的光制下, 小鼠自发活动时间缩短, 并且伴随着脂肪肝的产生, 与此一致的是小鼠体内载脂蛋白C III(apolipoprotein C III, Apo C III)高表达, 以及血清中甘油三酯和极低密度脂蛋白水平升高。

2 昼夜节律钟调控代谢机理

昼夜节律钟通过对代谢关键步骤的限速酶、代谢相关核受体以及营养效应因子的调节来实现对整个代谢通路的实时调控。烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是NAD⁺生物合成中的关键限速酶, 它的节律性表达导致NAD⁺水平周期性振荡^[11-12]。现在研究发现, *Nampt*的节律性表达受到昼夜生物钟的调控, 在*Clock/Clock*点突变小鼠中, 基因*Nampt*的节律性表达现象消失^[11]。同样氨基乙酰丙酸合酶1(aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1)是heme生物合成中的限速酶, 它的表达受时钟蛋白NPAS2的调控^[13]。葡萄糖6磷酸酶是糖原降解生成葡萄糖过程中的关键酶, 体内其表达呈现出昼夜节律性, 但在*Rev-erba*^{-/-}/*Per2*^{Brdm1}突变小鼠中, 该酶表达的昼夜节律性丧失, 导致小鼠肝脏中糖原持续性处于低水平, 并且糖原浓度节律性也丧失^[14]。胆固醇生物合成过程中限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)的活性表现出昼夜节律性, 并且在夜间其活性最高^[15]。在血胆固醇过高

症患者的治疗中夜间服用他汀类药物降胆固醇,能最有效抑制HMGCR活性,治疗效果更好^[16]。

昼夜节律钟除了通过调节代谢通路中限速酶的表达来调节代谢途径外,还能调节与代谢相关的核受体的表达,或与这些核受体相互作用,通过调节核受体的转录活性从而调节代谢通路。在不同的代谢组织中检测了45种核受体的mRNA的实时表达,其中有25种核受体以组织特异性方式节律性表达,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)家族成员(PPAR α 、PPAR β 和PPAR γ)、雌激素相关受体(estrogen related receptor, ERR)家族成员(ERR α 、ERR β 和ERR γ)等^[17]。以PPAR α 为例,PPAR α 调节脂肪酸氧化和载脂蛋白合成,在脂代谢中发挥重要功能。时钟蛋白CLOCK和BMAL1能通过*Ppara*启动子上的E-BOX元件激活其表达^[18],反之PPAR α 同样也能通过*Bmal1*启动子上的顺式作用元件PPAR α 反应元件(PPAR α response element, PPRE)来调节*Bmal1*的转录^[19]。另外,有研究表明时钟蛋白PER与代谢相关核受体相互作用,在调节代谢途径和昼夜节律钟基因表达中发挥双重功能^[20-22]。PER2与PPAR α 和REV-ERB α 协同作用,抑制*Bmal1*的表达^[20,22];在白色脂肪组织中PER2能抑制PPAR γ 转录活性,而且抑制PER2表达能激活PPAR γ 靶基因的转录,促进褐色脂肪组织特异性基因表达,这种基因表达的改变可能是*Per2*^{-/-}小鼠脂代谢异常的原因之一^[20];PER3与PPAR γ 作用,抑制其转录活性,进而抑制脂肪形成,与此一致的是在*Per3*^{-/-}小鼠机体组分异常,包括脂肪组织增加、肌肉组织减少^[21]。

此外,昼夜节律钟相关蛋白还能通过对代谢相关转录因子或辅因子的蛋白质翻译后修饰达到调节代谢的目的,例如SIRT1(sirtuin 1)。SIRT1是NAD⁺依赖的去乙酰化酶,是昼夜节律钟的关键调节因子。最近有研究报道,SIRT1蛋白水平呈节律振荡式,并且NAD⁺水平的昼夜节律性振荡导致SIRT1活性也呈现昼夜节律式振荡^[5,23]。CLOCK/BMAL1二聚体能与SIRT1相互作用,且被募集到钟控基因的启动子上^[24-25]。有趣的是,在这个三元复合物中CLOCK对BMAL1进行乙酰化修饰^[26],而SIRT1对BMAL1去乙酰化^[8]。与此现象一致的是在*Sirt1*突变小鼠的肝脏中昼夜节律钟基因的表达和BMAL1的乙酰化程度均有所降低。此外,SIRT1还能对PER2去乙酰化,虽然BAML1的乙酰化是CRY募集的重要信号,

但是PER2的乙酰化增强了其稳定性^[27]。这些数据暗示SIRT1可能作为昼夜节律钟的变阻器,在代谢组织中调控着CLOCK蛋白介导的乙酰化的宽度和紧度,从而调节转录的周期数(图1)。同样,SIRT1蛋白也能对一些代谢相关蛋白进行去乙酰化修饰。例如,SIRT1通过对过氧化物酶增殖体激活受体辅激动子-1 α (PPAR gamma coactivator 1 α , PGC1 α)和叉头框转录因子O亚族1(forkhead box transcription factor O 1, FOXO1)进行去乙酰化,从而调节糖质新生^[28-29]。FOXO1能直接调节一些葡萄糖异生作用基因的表达,也能与PGC1 α 作用协同激活糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和肝细胞核因子-4 α (hepatic nuclear factor 4 α , HNF-4 α)的转录活性,进而诱导葡萄糖异生基因的表达^[30]。同样,SIRT1也能对肝X受体(liver X receptor, LXR)进行去乙酰化,从而调节胆固醇代谢^[31]。LXR通过诱导三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达,进而促进胆固醇从外周组织中进入到血液中^[31]。由于SIRT1的活性呈现昼夜节律依赖的方式,所以其他SIRT1靶蛋白的乙酰化是否以昼夜节律依赖的方式振荡有待进一步的研究。总之,这些时钟相关蛋白在分子水平上将昼夜节律钟与代谢联系起来。

3 昼夜节律钟与代谢间交互作用

血浆中葡萄糖和氨基酸这类代谢物的含量呈昼夜节律性^[32]。Minami等^[33]最近证实,小鼠血浆中数百种代谢物的水平呈昼夜节律振荡。这些代谢物包括磷脂、氨基酸和尿素-循环代谢物。实际上,这些代谢物的丰度受到昼夜节律钟的严格调控,而且它们的昼夜节律振荡与年龄、性别以及遗传背景无关。

目前,有观点认为昼夜节律钟的调节处于代谢物的振荡中:代谢物的振荡是昼夜节律钟的信号输出,随后又可以作为昼夜节律钟的信号输入^[14]。举个例子,cAMP和NAD⁺既是昼夜节律钟的输出信号,同样又是昼夜节律钟的调节因子。在腺苷环化酶作用下,ATP转变成cAMP,产生的cAMP随后作为第二信使。在肝脏和肌肉组织中胰高血糖素通过激活cAMP信号促进糖原降解,而cAMP在此过程中扮演饥饿信号。同样在SCN和成纤维母细胞中cAMP的水平也呈振荡模式,应用药理学的方法改变cAMP的浓度能使昼夜节律钟基因转录的幅度和时相发生

改变^[34]。

在成纤维母细胞和肝细胞中, NAD^+ 的水平依赖基因*Nampt*的昼夜节律性表达而呈振荡模式。通过NAMPT的高效特异性抑制剂FK866处理细胞, 导致细胞内昼夜节律钟基因表达的时相和表达幅度的改变^[12]。 NAD^+ 水解酶CD38缺陷小鼠中, 多种组织的 NAD^+ 处于高水平, 这些小鼠行为和代谢的昼夜节律异常。CD38缺陷小鼠自发活动时间缩短, 休息-活动节律, 以及一些氨基酸的生理水平均发生变化^[5]。

这些结果说明, cAMP和 NAD^+ 不仅仅是生物钟的输出信号, 同样也能通过输入信号调节昼夜节律钟。因此有必要研究是否其他代谢物也能反馈调节昼夜节律钟。

4 代谢调节昼夜节律钟

越来越多的证据显示, 昼夜节律与代谢间具有紧密联系。虽然昼夜节律钟能调控很多代谢信号通路, 但是代谢物的可利用性以及进食行为反过来调节昼夜节律钟。例如, 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)可通过感知细胞内的能量状态将代谢与昼夜节律钟联系起来。当细胞内能量状态低即AMP/ATP比值低的时候AMPK被活化。AMPK的活化开启了分解代谢途径产生ATP, 并关闭ATP消耗途径。在小鼠肝脏、下丘脑以及成纤维母细胞中AMPK的活性呈节律性。AMPK可以通过对CRY1和CK1 ϵ 的磷酸化调节昼夜节律钟^[34]。AMPK对CRY1蛋白的磷酸化使其能被泛素连接酶F-框亮氨酸丰富重复蛋白3(F-box and Leucine-rich-repeat protein 3, FBXL3)识别, 进而促进CRY1的泛素化和降解^[35]。AMPK能活化CK1 ϵ , 进而增强了PER2的磷酸化, 促进PER2的降解。在葡萄糖缺乏或者是低能量状态的情况下, AMPK的活化改变了小鼠胚胎成纤维细胞中昼夜节律钟基因的表达, 并且敲除*Amk*小鼠的昼夜节律钟基因表达异常^[34]。

小鼠在12 h光照和12 h黑暗为周期的光制下同步化后, 进食行为表现出昼夜节律性。改变小鼠的喂食时间或者是小鼠食物组成成份都能对小鼠的昼夜节律钟产生影响^[36]。对小鼠进行严格白天投食使得小鼠外周生物钟和中枢生物钟不同步^[37]。虽然小鼠白天进食改变了小鼠肝脏(外周生物钟系统)中昼夜节律钟基因的表达, 但是小鼠SCN中相同昼夜节

律钟基因的表达却未受影响, 这些结果说明食物是外周时钟系统的同步因素^[37]。有趣的是, 无昼夜节律的*Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}*小鼠如果在严格的特定时间内进食可以恢复肝脏中一些基因的节律性表达。当给小鼠喂养高脂肪含量的食物时, 小鼠的昼夜节律异常, 自发活动时间延长, 并且这些小鼠核心昼夜节律钟基因和钟控基因的表达也发生改变^[36]。

倒班工作伴随着夜间暴露于光照环境, 已经成为代谢综合征和心血管疾病发生的重要因素^[3]。最近的一项研究显示, 小鼠在夜晚暴露于光照环境下, 导致小鼠体重增加, 葡萄糖耐受能力减弱, 在光照期进食更多^[4]。有趣的是, 当食物仅仅在黑暗期提供后, 小鼠体重增加能被有效抑制^[4]。另外一项研究显示, 在光照条件下给小鼠喂养高脂肪含量食物比那些在黑暗条件下喂养相同食物的小鼠体重增加更明显。这些研究清楚地表明代谢同样也可以调节外周生物钟^[36]。

5 结语和展望

越来越多的研究证据显示, 昼夜节律失调与代谢紊乱关系密切, 因而研究昼夜节律系统对代谢系统的调控机理研究也备受关注。昼夜节律钟对代谢的调控使得代谢生理处于自我平衡状态, 并且机体保证环境因子刺激与内部的生理节奏保持同步, 从而维持机体能量平衡。无论是昼夜节律钟基因突变还是通过褪黑素等间接途径引起的昼夜节律失调, 都会破坏代谢的昼夜节律性振荡。机体昼夜节律间的不同步, 特别是中枢时钟系统和外周时钟系统间不同步, 可能削弱代谢调节和能量稳态间的平衡, 从而导致代谢紊乱性疾病的发生^[38]。流行病学研究也显示倒班工作者和夜间工作者患肿瘤、心血管疾病或者是代谢综合征概率增加。其中异常的光照-黑暗周期引起位于SCN中的主要昼夜节律钟和外周代谢组织中基因转录周期的不同步, 因而破坏了激素和营养因子的昼夜节律性振荡, 导致机体葡萄糖耐受能力减弱、血胰岛素增高、和血瘦素水平降低, 伴随着睡眠-觉醒周期改变以及褪黑素和体温的节律异常, 影响了葡萄糖和脂质代谢。糖脂代谢的紊乱会导致肥胖、糖尿病和心血管疾病等代谢紊乱性疾病的发生^[3]。所以说昼夜节律钟的调控不仅仅为代谢通路提供了一个精确的开关机制, 同时也保证互不相容的反应及时被隔离。

随着当今社会的高速工业化,罹患代谢紊乱性疾病的人数迅速增加。20世纪初的一项调查结果显示,我国成年人(35~74岁)患代谢综合征概率已达到16.5%,这些疾病带来沉重的经济和社会负担。目前,还没有公认的治疗代谢综合征的方案,只能从预防和治疗代谢综合征的危险因素入手,所以代谢紊乱性疾病发生机理研究受到医学界的高度重视。现在有很多数据阐述了这些昼夜节律钟基因在调节代谢通路中特异性的机理,因而也出现了新的治疗代谢紊乱靶点,这可能为今后代谢紊乱性疾病的防治工作开辟的新的思路。鉴于昼夜节律钟与代谢紊乱类疾病的相关性,调节昼夜节律钟功能的药物可能也可以有效治疗一些特殊的代谢紊乱性疾病。另外,时间治疗方案(在一天特定的时间给药使其治疗效果最为明显,同时副作用最低)同样也可能成为有效的治疗策略。

参考文献 (References)

- Piggins HD. Human clock genes. *Ann Med* 2002; 34(5): 394-400.
- 敖翔, 李淑晶, 伍会健. 周期节律与肿瘤关系的分子机理. 中国生物化学与分子生物学报(Ao Xiang, Li Shujing, Wu Hui-jian. Molecular linkage of circadian rhythm to cancer. *Chin J Biochem Mol Bio*) 2010; 26(11): 998-1002.
- de Bacquer D, van Risseghem M, Clays E, Kittel F, de Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3): 848-54.
- Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011; 54(1): 120-4.
- Sahar S, Nin V, Barbosa MT, Chini EN, Sassone-Corsi P. Altered behavioral and metabolic circadian rhythms in mice with disrupted NAD⁺ oscillation. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(8): 794-802.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308(5724): 1043-5.
- Adamantidis A, de Lecea L. The hypocretins as sensors for metabolism and arousal. *J Physiol* 2009; 587(Pt 1): 33-40.
- Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, *et al.* The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell* 2008; 134(2): 329-40.
- Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, *et al.* BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004; 2(11): e377.
- Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, *et al.* The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278(39): 37672-80.
- Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, *et al.* Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science* 2009; 324(5927): 651-4.
- Sassone-Corsi P. Minireview: NAD⁺, a circadian metabolite with an epigenetic twist. *Endocrinology* 2012; 153(1): 1-5.
- Kaasik K, Lee CC. Reciprocal regulation of haem biosynthesis and the circadian clock in mammals. *Nature* 2004; 430(6998): 467-71.
- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 107-35.
- Acimovic J, Fink M, Pompon D, Bjorkhem I, Hirayama J, Sassone-Corsi P, *et al.* CREM modulates the circadian expression of CYP51, HMGCR and cholesterol synthesis in the liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376(1): 206-10.
- Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(12): 930-42.
- 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.
- Inoue I, Shinoda Y, Ikeda M, Hayashi K, Kanazawa K, Nomura M, *et al.* CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(3): 169-74.
- Canaple L, Rambaud J, Dkhissi-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.
- Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, *et al.* PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPARgamma. *Cell Metab* 2010; 12(5): 509-20.
- Costa MJ, So AY, Kaasik K, Krueger KC, Pillsbury ML, Fu YH, *et al.* Circadian rhythm gene period 3 is an inhibitor of the adipocyte cell fate. *J Biol Chem* 2011; 286(11): 9063-70.
- Rossetti S, Esposito J, Corlazzoli F, Gregorski A, Sacchi N. Entrainment of breast (cancer) epithelial cells detects distinct circadian oscillation patterns for clock and hormone receptor genes. *Cell Cycle* 2012; 11(2): 350-60.
- Knight JR, Milner J. SIRT1, metabolism and cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(1): 68-75.
- Bellet MM, Orozco-Solis R, Sahar S, Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. The time of metabolism: NAD⁺, SIRT1, and the circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 7631-8.
- Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(1): 81-6.
- Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, Tamaru T, Takamatsu K, Nakahata Y, *et al.* CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature* 2007; 450(7172): 1086-90.
- 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.
- Lim JH, Gerhart-Hines Z, Dominy JE, Lee Y, Kim S, Tabata

- M, *et al.* Oleic acid stimulates complete oxidation of fatty acids through protein kinase A-dependent activation of SIRT1-PGC1 α complex. *J Biol Chem* 2013; 288(10): 7117-26.
- 29 Yang Y, Hou H, Haller EM, Nicosia SV, Bai W. Suppression of FOXO1 activity by FHL2 through SIRT1-mediated deacetylation. *EMBO J* 2005; 24(5): 1021-32.
- 30 Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J Biol Chem* 2005; 280(21): 20589-95.
- 31 Li X, Zhang S, Blander G, Tse JG, Krieger M, Guarente L. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 2007; 28(1): 91-106.
- 32 Sahar S, Sassone-Corsi P. Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(1): 1-8.
- 33 Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, Iigo M, Sugimoto M, Ikeda S, *et al.* Measurement of internal body time by blood metabolomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(24): 9890-5.
- 34 Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, *et al.* AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science* 2009; 326(5951): 437-40.
- 35 Yoo SH, Mohawk JA, Siepka SM, Shan Y, Huh SK, Hong HK, *et al.* Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell* 2013; 152(5): 1091-105.
- 36 Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(50): 21453-8.
- 37 Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(11): 2100-2.
- 38 Mazzocchi G, Pazienza V, Vinciguerra M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms. *Chronobiol Int* 2012; 29(3): 227-51.