

特约稿

营养感知与生物时钟

刘 畅

(南京师范大学生命科学学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] 地球自转产生了昼夜明暗交替循环, 为了适应这一环境, 生物体进化出时钟系统, 控制着行为和生理进程同步化于光线的周期变化, 以使能量利用达到最优状态. 时钟的分子结构分级组建, 其中中枢时钟掌管着进食/禁食之间的日际转换, 而外周时钟导致能量储存/利用的 24 h 周期振荡. 最近的研究表明, 生物时钟响应于营养信号, 而且高脂饮食影响了动物自发运动的周期(时钟的核心特质之一). 生物时钟研究的一个主要目标是阐明代谢和时钟通路的交互对话. 在本综述中, 我们将讨论激素和作为营养信号的大分子如何整合时钟和代谢系统.

[关键词] 生物时钟, 能量代谢, 营养信号, 整合

[中图分类号] Q493.9 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2014)03-0001-07

Nutrient Sensing and the Circadian Clock

Liu Chang

(School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: The circadian system synchronizes behavioral and physiological processes with daily changes in the external light-dark cycle, optimizing energetic cycles with the rising and setting of the sun. Molecular clocks are organized hierarchically, with neural clocks orchestrating the daily switch between periods of feeding and fasting, and peripheral clocks generating 24 h oscillations of energy storage and utilizations. Recent studies indicate that clocks respond to nutrient signals, and that high-fat diet influences the period of locomotor activity under free-running conditions, a core property of the clock. A major goal is to identify the molecular basis for the reciprocal relationship between metabolic and circadian pathways. In this review, we will discuss the role of peptidergic hormones and macromolecules as nutrient signals integrating circadian and metabolic systems.

Key words: circadian clock, energy metabolism, nutrient signals, integration

1 代谢功能的时钟调节

大约在 300 年前, 研究者在植物中最先发现存在着节律振荡现象, 随后几乎在所有的生物物种中都观察到类似的节律变化^[1]. 核心生物时钟的存在, 不仅有利于行为和生理进程同步化于光线的明暗周期变化, 还能使不相容的生化以及能量进程(如植物中的氧化光合作用和固氮, 亦或脊椎动物的糖酵解和氧化通路)暂时隔离开, 从而避免无效的能量循环. 生物时钟产生自一个转录-翻译的自我调节反馈环路, 该环路以大约 24 h 为周期进行循环^[2]. 环路的正向分支由转录激活因子 CLOCK 和 BMAL1 所驱动, 导致下游基因 *period(per)* 和 *cryptochrome(cry)* 的激活. 当 PER 和 CRY 蛋白积累达到临界域值浓度时, 它们就会转位到细胞核中, 抑制 CLOCK:BMAL 异源二聚体的活性, 从而降低它们自身的表达, 由此形成环路的负向分支. 此外, AMPK 和 CK1 ϵ /CK1 δ 触发了胞质中 PER 和 CRY 的磷酸化以及泛素介导的蛋白降解, 提供了另一种时钟机器的调节方式^[3,4]. 核激素受体(nuclear hormone receptors, NHRs)中的 REV-ERB α 和 ROR α

收稿日期: 2014-07-20.

基金项目: 科技部 973 重点基础研究发展计划(2012CB947600、2013CB911600)、国家自然科学基金(31171137、31271261)、教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-11-0990).

通讯联系人: 刘畅, 教授, 研究方向: 能量代谢的分子调节机制. E-mail: changliu@njnu.edu.cn

也参与了钟基因的调节:REV-ERB α 抑制 *bmal1* 的转录,而 ROR α 恰好相反,建立起第二个短程负反馈调节环路^[5]。

核心生物时钟位于下丘脑的 SCN(suprachiasmatic nucleus,视交叉上核)神经元中,引导动物个体活动和睡眠-觉醒循环臣服于光线的变化。在 SCN 以外的大脑区域以及几乎所有的外周组织中,也都发现了完整的核心时钟元件^[6]。代谢组织(诸如肝脏、脂肪、胰腺和肌肉)具备功能良好的生物时钟,暗示了在代谢活动中时钟振荡的重要性。确实,如果我们在小鼠中对它们的核心钟基因进行全身或者组织特异性突变,会提高它们得代谢性疾病的易感性。例如,*clock* ^{$\Delta 19/\Delta 19$} 突变小鼠表达有 CLOCK 蛋白的显性负性突变体,它们比正常小鼠更为肥胖,伴随有高血脂、脂肪肝、低胰岛素合并高血糖的糖尿病等症状^[7]。全身 *bmal1* 缺失的小鼠显示出受损的葡萄糖耐受性、高胰岛素敏感性,以及年龄相关的肌肉关节病变^[8,9]。利用组织特异性钟基因突变的小鼠进行研究进一步揭示了分子时钟的生理功能。例如,在胰岛中敲除 *bmal1*,会导致小鼠胰岛素分泌量减少、胰岛体积缩小以及葡萄糖耐受力受损^[8]。时钟定时器还能通过非细胞自发性的机制来调节组织稳态。最近的研究指出,仅在小鼠休息时段给予它们高脂饲料,与 unlimited 给予高脂饲料相比,更易导致其肥胖的发生^[10]。因此,遗传和环境的因素共同作用,把时钟和代谢稳态联系起来。

正如时钟网络的破坏会影响代谢,进食行为和代谢的改变反过来也会影响时钟。例如,给予小鼠高脂饲料,会使它们生理节律周期发生变化。同时,它们的核心钟基因、钟控基因以及调节钟基因的 NHRs,其表达的周期性也都发生改变^[11]。这些研究揭示了时钟和代谢调节之间的交互联系,对于理解代谢疾病的发生具有重大意义。

最近的研究焦点已转到鉴定时钟转录网络和营养感知通路的关键链接因子。已知在代谢组织(肝脏和脂肪)中,时钟能被食物重设^[12],此发现引发下面几个问题,需要在未来的研究中加以解答:1. 在外周组织中,进食/禁食循环的代谢“传感器”是哪些分子? 2. 外周生物钟如何被不同的营养信号(比如脂和碳水化合物)所调节? 3. 在组织和细胞水平上,分子时钟如何影响营养感知?

2 生物时钟、NAD⁺生物合成以及去乙酰化酶 sirtuins 之间的交互作用

近期的研究证实,生物时钟调节 NAD⁺(nicotinamide adenine dinucleotide,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,一种关键的代谢辅因子)的生物合成。由于 NAD⁺在许多生化氧化还原反应中具有重要作用,因此它有可能是一个整合时钟节律和营养感知同路的因子。确实,CLOCK:BMAL1 直接调节编码 NAMPT(nicotinamide phosphoribosyltransferase,烟酰胺磷酸核糖转移酶,NAD⁺回收通路中的限速酶)基因的转录。在肝脏和胚胎成纤维细胞中,NAD⁺的水平也显示出振荡性^[13]。更重要的是,时钟激活子 CLOCK:BMAL1 的失活会降低 NAD⁺的水平,而时钟抑制子 CRY1/2 的缺失使 NAD⁺的水平升高,说明时钟正负向分支之间的平衡控制着肝脏 NAD⁺的流量。此外,把动物置于持续黑暗的环境中,NAD⁺的振荡仍然保持,且此振荡性依赖于核心生物时钟^[13,14]。

除了在生化氧化还原反应中起作用,NAD⁺还是 SIRT1 的一个重要辅因子。SIRT1 隶属于 NAD⁺依赖的去乙酰化酶 sirtuin 家族,它是 Class III 组蛋白以及其他一些蛋白的去乙酰化酶,调节着诸如糖异生、胰岛素敏感性以及寿命等代谢进程^[15]。许多被 SIRT1 调节的转录因子参与到细胞应激反应和营养流量的控制中,比如 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α ,过氧化物酶体增生物激活受体 γ 共激活因子 1 α)、FOXO1(forkhead box protein O1,叉头蛋白 O1)、TORC2(transducer of regulated CREB protein 2,调节性 CREB 蛋白 2 诱导因子)、SREBP-1c(sterol regulatory element binding protein-1c,固醇调节元件结合蛋白)和 STAT3(signal transducer and activator of transcription 3,信号传导与转录激活因子 3)^[15,16]。既然 SIRT1 的活性依赖于 NAD⁺的水平,那么时钟驱动下的 NAD⁺振荡很有可能影响到 SIRT1 下游代谢通路的节律性。有趣的是,SIRT1 不仅能被时钟调节,它还可以反过来调节时钟自身的功能。SIRT1 使得 BMAL1 和 PER2 去乙酰化,导致 CLOCK:BMAL1 转录活性的改变^[17,18]。因此,NAD⁺生物合成的振荡性可以通过调节 SIRT1 间接影响 CLOCK:BMAL1 的活性,使得器官能提前感知禁食/进食、睡眠/觉醒周期所导致的营养状况变化。研究发现,禁食提高 SIRT1 的活性,随后激活 PGC-1 α ,导致营养剥夺的细胞从糖酵解型 ATP 合成方式转变到线粒体氧化型 ATP 合成方式^[19]。至于禁食期间 SIRT1 活性的提高是否依赖于循环的 NAD⁺代谢,以及 NAD⁺/SIRT1 通路在多大程度上作为整合代谢和时钟振荡子的转换开关,目

前仍不清楚,留待以后的研究加以阐明。

除了 SIRT1,还有一些 NAD^+ 依赖的酶参与了代谢调控,它们也被时钟控制下的 NAD^+ 流量所影响。比如, SIRT2-7 分布于亚细胞的各种成分中: SIRT2 位于胞质, SIRT3-5 位于线粒体, SIRT6 位于胞核, SIRT7 位于核仁。它们广泛参与调控包括组蛋白、转录因子、代谢酶类在内的许多蛋白质的功能。有趣的是, SIRT3-5 的活性最终影响到动物对禁食的适应^[20]。例如,小鼠禁食 24 h,其肝脏中的 SIRT3 去乙酰化并激活 LCAD(long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase,长脂酰辅酶 A 脱氢酶),从而启动脂肪酸 β -氧化来供能。因此, *sirt3*^{-/-} 小鼠禁食期间的脂肪酸氧化进程受损^[21]。参与其他线粒体代谢通路(酮体生成、尿素循环、电子传递、乙酸代谢、氧自由基合成等)的酶类也能被 SIRT3 去乙酰化并激活^[22-24]。SIRT4 虽然没有去乙酰化酶的活性,但是它能催化 NAD^+ 依赖的 GLUD1(glutamate dehydrogenase,谷氨酸脱氢酶,一种参与氨脱毒和柠檬酸循环的酶)ADP-核糖基化^[25]。SIRT5 则能通过 CPS1(carbamoyl phosphate synthase,酰胺磷酸合成酶)的去乙酰化来调控尿素循环^[26]。因此, NAD^+ 依赖的 sirtuin 超家族同时参与蛋白质的去乙酰化和 ADP-核糖基化,当营养缺乏时,能快速上调线粒体的能量合成。而且,通过时钟介导的 NAD^+ 生物合成来调节 SIRT3-5 的活性,可能是进食/禁食循环导致代谢通路周期性振荡的内在分子机制。

最后, NAD^+ 依赖的 ADP-核糖基转移酶(ADP-ribosyltransferase) PARP-1 也是生物时钟的媒介因子。当肝脏的 PARP-1 被 NAD^+ 激活后,它会与 CLOCK 结合并使 CLOCK 发生 ADP-核糖基化,导致 CLOCK、BMAL1 和 DNA、PER/CRY 之间的相互作用改变^[27]。

3 细胞氧化还原状态和活性氧自由基调节生物时钟

2001 年, McKnight 和同事们最早提出,细胞的氧化还原状态有可能参与调节时钟节律。他们发现, NAD(P) 辅因子的氧化状态影响了 BMAL1 复合物和 DNA 之间的结合^[28]。当氧化型 NAD^+ 和 NADP^+ 的水平升高时, CLOCK、BMAL 和 NPAS2(neuronal PAS domain containing protein 2, 包含 PAS 域的神经元蛋白 2)与 DNA 的结合减弱,说明氧化还原状态本质上能控制分子时钟的活性,从而把节律和代谢循环偶联起来。

另有近期的研究进一步证实,抗氧化蛋白 peroxiredoxin 的氧化还原状态具有一种自持的时钟振荡因子的特性,即使没有基因转录的进行,也能调控代谢蛋白的时钟节律性^[29]。久已所知,在无核的成熟人血红细胞中,代谢酶类的活性具有节律性^[30]。然而直到最近,该现象才得以解释。O' Neill 等人发现, peroxiredoxin 的氧化还原状态呈现以大约 24 h 为周期的振荡性,影响了该酶的抗氧化活性,进而导致胞内氧化还原状态(以 NADH/NADPH 的比值为代表)和代谢酶类活性的自持性节律的产生^[31]。和时钟依赖的生物节律相类似,上述振荡具有温度控制和温度补偿的特性。有人利用单细胞藻类 *Ostreococcus tauri* 进行研究,发现在缺乏有功能的分子时钟组分的情况下, peroxiredoxin 的氧化仍然具有约 24 h 的节律^[29]。这些研究说明,某些特定的代谢振荡独立于有效的基因转录,某些营养物质可以不通过转录调控直接影响代谢通路的节律性。

4 生物时钟和核激素受体之间的交叉对话

4.1 REV-ERBs 和 RORs

越来越多的证据显示, NHRs 和它们特定的配体一起,充当了营养“感应器”,来整合时钟和代谢通路。NHRs 是一大类同源的转录因子家族,含有 DNA 和配体结合区域,可以和许多代谢中间产物结合。比如, GR(glucocorticoid receptor,糖皮质激素受体)、TR(thyroid hormone receptor,甲状腺激素受体)、ER(estrogen receptor,雌激素受体)和经典的内分泌激素结合; PPARs(peroxisome proliferator-activated receptors,过氧化物酶体增殖物激活受体)、LXR(liver X receptor,肝脏 X 受体)、RORs(retinoid-related orphan receptor,视黄醇相关孤儿受体)和脂/固醇衍生的分子结合; PXR(pregnenolone X receptor,孕烷 X 受体)和外源化学物质结合; REV-ERBs、RARs(retinoic acid receptors,视黄酸受体)和另一些代谢物结合^[32]。而且,许多 NHRs 的内源性配体没有被发现,因此它们被称为是孤儿受体。值得注意的是, NHRs 通过 REV-ERB 和 ROR 可以直接对 *bmal1* 进行转录调节^[5,32],反之,时钟也可以对 NHRs 进行调节。研究发现,大约有 50 种已知的 NHRs 在代谢组织(肝脏、脂肪和骨骼肌)中具有振荡性,说明时钟和 NHRs 之间存在复杂的反馈环路^[5,33]。

小鼠缺失 REV-ERB α 时,其在持续黑暗的环境下显示出缩短的生物节律^[34],而且包括脂和胆酸代谢在内的好几种生理活动异常^[35].进一步研究发现,在肝脏顺反组(cistrome)中,REV-ERB α 可以结合到脂质合成的靶基因上^[36].类似的,ROR α 缺失(staggerer)小鼠的生物节律也发生改变,并出现一些衰老相关的表型(如动脉粥样硬化)^[37].因此,NHRs 直接把营养信号和时钟的转录调节整合起来.

有趣的是,代谢转录调节因子 PGC-1 α 作为 ROR α/β 的共激活因子,协同 ROR α/β 刺激 *bmal1* 的转录^[38].小鼠缺失 PGC-1 α ,除了引起线粒体氧化代谢通路(如呼吸和脂肪酸氧化)的缺陷^[39],还会造成时钟基因振荡的破坏、异常的行为活动以及自发活动周期长度的轻微变化^[38].PGC-1 α 还是代谢孤儿核激素受体 ERR α (estrogen related receptor α ,雌激素相关受体 α)的共激活因子^[40].而 ERR α 可以直接被分子时钟所调控,其转录活性也具有振荡性^[41].最后,PGC-1 α 的活性依赖于 SIRT1 介导的去乙酰化作用,因此时钟对 NAD⁺ 的调节有可能通过影响 SIRT1 及后续的 PGC-1 α ,建立起另一个代谢反馈环路^[16,38].另外,ROR α 是一个脂的感受器,X 射线晶体学研究证实,胆固醇和氧固醇(oxysterol)是 ROR α 的配体^[42].ROR α 激活脂质合成通路,包括激活转录因子 SREBP1c 的表达^[43].有趣的是,Insig2(insulin-induced gene 2,胰岛素诱导基因2)负调节 SREBP1c 的活性,而它自身的节律性表达被 REV-ERB α 所控制^[35].因此,甾醇类物质在生物时钟振荡中扮演了重要角色,并进一步对脂质合成进行实时控制.

最后,heme(亚铁血红素)是另一个整合代谢和时钟振荡的代谢物.Heme 是氧化反应的辅因子,在线粒体氧化磷酸化中起着重要作用.此外,它存在于一个与 REV-ERB α 作用的复合物中,能提高 REV-ERB α 作为转录抑制子的活性^[44].

4.2 受糖皮质激素调节的 NHRs

在外周组织中,GCs(glucocorticoids,糖皮质激素)和 GR 是生物时钟和进食/禁食循环的重要链接因子^[45].GCs 是由肾上腺皮质产生的甾醇类激素,参与禁食期间肝脏、脂肪和骨骼肌的适应性通路.GCs 具有非常明显的时钟节律性,在时钟信号由 SCN 向下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴传递时,它的水平逐渐上升.光线控制着 GCs 的节律,因此人体在清晨时 GCs 含量最高^[46].研究显示,GCs 反过来会影响外周生物钟的活性^[47],因此可能是中枢和外周生物钟的重要媒介.当 GR 被药物(如地塞米松)激活时,它能重设外周组织(肝脏、肾脏、心脏)的生物钟.分子水平上,GR 可以调节 *rev-erb α* 和 *per1* 的表达,也能通过和 PER2 直接结合调节生物钟^[48].在肝脏中,GR 被认为是时钟振荡的关键生理性控制信号,把来自于食物和 SCN 的重设信息偶联起来^[48].事实上,SCN 控制下的 GCs 释放,能对抗食物对外周生物钟的管制.肝脏特异性敲除 GR 的小鼠对于限制性白天喂食,表现出更快的时相转换^[49].由于 GC 信号在 SCN 区并不存在^[48],因此该通路对于在压力和营养供给变化的情况下,外周代谢组织生物时钟的响应性调节具有重要意义.

4.3 其他受振荡性代谢物调节的 NHRs

虽然其他许多 NHRs 显现振荡性表达,但是有哪些代谢物能调节这些因子,以及这些因子是否影响生物时钟,目前仍不清楚.例如,视黄酸在肌肉细胞中,通过调控视黄酸应答性 NHRs—RAR 和 RXR,改变了 *per2* 的节律性^[50].PPAR 家族成员也能直接调控时钟基因的表达.在肝脏中,PPAR α 是 *bmal1* 和 *rev-erb α* 的正向调节子^[51].而好几种 PPAR 蛋白,如 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$,其合成被生物时钟所控制^[51].PPARs 的配体包括脂肪酸、类花生酸以及肠道代谢物 OEA(oleylethanolamide,油酰乙醇胺).OEA 在休息时由小肠合成,以 PPAR α 依赖性的方式抑制摄食^[52].因此,OEA 充当了另一个营养信号,既可以在局部组织中,也可以通过血液循环来调节时钟和节律性行为.此外,PPAR γ 在血管中调节 *bmal1* 的表达,帮助维持血压和心率的昼夜节律^[53].PPAR γ 可被前列腺素调控,因此这些分子的振荡对于维持血管的时钟节律是不可或缺的.

4.4 代谢肽类激素的时钟调节

除了 NHRs,好几种代谢肽类激素,比如 leptin 和 ghrelin,具有时钟节律性,从而协调外周组织的营养信号和整体行为输出信号(比如进食和集体活动),维持机体能量稳态.脂肪细胞来源的激素 leptin 和胃来源的激素 ghrelin,其节律性释放有助于把食物信号传递给大脑,建立起对食物的前瞻行为^[54].比如,人在晚上具有较高的 leptin 水平,造成下丘脑神经元对夜间食欲的抑制^[55].相反,ghrelin 在餐前水平升高,导致对食物的渴求行为^[56].而且,这两个激素的效应还能调节 SCN 来源的中枢生物钟信号^[57],因此和 GCs/GR 通路相反,它们是把外周食物响应性信号传递到中枢时钟起搏器 SCN 的关键分子.

5 结论

已有许多研究致力于阐明生物时钟和能量代谢的整合机制. 其中最重要的一方面是, 营养感知和时钟通路之间的交叉对话是双向的、相互调节的. 时钟和代谢的偶联也提出了进化上的问题. 在没有转录的情况下(比如人血红细胞中 peroxiredoxin 的氧化以及藻类), 某些生化反应的振荡性依然存在, 蓝细菌的磷酸化振荡性循环在体外也能被复制^[29,31], 说明这些代谢振荡因子代表了远古的生物时钟. 而具有自我调节转录反馈环路的分子时钟的出现, 则代表了时钟系统在进化上进一步的适应. 哺乳动物的时钟系统遭到破坏, 导致许多病症的出现, 说明代谢和时钟系统是相互依存的, 因此从睡眠和生物节律的角度重新考量代谢性疾病(肥胖、心血管疾病以及糖尿病), 将给我们提供治疗这些疾病新的思路.

为了更好理解生物时钟调节代谢稳态的机制, 我们仍需要解决两个问题: 1. 有哪些代谢“感受器”, 负责响应进食/禁食循环, 来调节外周组织内或外周组织间的时钟循环; 2. 在外周组织中, 细胞自发性和非自发性生物钟是如何整合的, 从而在生理系统中产生步调一致的振荡. 深入研究神经内分泌因子的功能也许是解决方法之一, 代谢组学的大规模、高通量分析是另一个解决之道^[58]. 代谢组学分析的一个近期优点是能帮助我们找到节律时间的生物标志物, 从而能使我们在实验或临床环境中更准确地告知时间. 总之, 生物时钟在大脑和各外周组织中广泛存在, 这些多重的时钟必须精确地组合、协调, 产生行为和生理上总的节律, 才能维持能量稳态和代谢健康.

本文翻译自 Peek C B, Ramsey K M, Marcheva B, et al. Nutrient sensing and the circadian clock[J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23: 312–318. 略有改动.

[参考文献]

- [1] Pittendrigh C S. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher[J]. Annu Rev Physiol, 1993, 55: 16–54.
- [2] Reppert S M, Weaver D R. Coordination of circadian timing in mammals[J]. Nature, 2002, 418: 935–941.
- [3] Lamia K A, Sachdeva U M, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation[J]. Science, 2009, 326: 437–440.
- [4] Etchegaray J P, Machida K K, Noton E, et al. Casein kinase 1 delta regulates the pace of the mammalian circadian clock[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29: 3 853–3 866.
- [5] Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals[J]. Cell Metab, 2011, 13: 125–137.
- [6] Schibler U, Ripperger J, Brown S A. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food[J]. J Biol Rhythms, 2003, 18: 250–260.
- [7] Turek F W, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice[J]. Science, 2005, 308: 1 043–1 045.
- [8] Marcheva B, Ramsey K M, Buhr E D, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. Nature, 2010, 466: 627–631.
- [9] Bunger M K, Walisser J A, Sullivan R, et al. Progressive arthropathy in mice with a targeted disruption of the Mop3/Bmal-1 locus[J]. Genesis, 2005, 41: 122–132.
- [10] Arble D M, Bass J, Laposky A D, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain[J]. Obesity, 2009, 17: 2 100–2 102.
- [11] Kohsaka A, Laposky A D, Ramsey K M, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice[J]. Cell Metab, 2007, 6: 414–421.
- [12] Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus[J]. Genes Dev, 2000, 14: 2 950–2 961.
- [13] Ramsey K M, Yoshino J, Brace C S, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis[J]. Science, 2009, 324: 651–654.
- [14] Sahar S, Nin V, Barbosa M T, et al. Altered behavioral and metabolic circadian rhythms in mice with disrupted NAD⁺ oscillation[J]. Aging, 2011, 3: 794–802.

- [15] Saunders L R, Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging[J]. *Oncogene*, 2007, 26: 5 489–5 504.
- [16] Rodgers J T, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1[J]. *Nature*, 2005, 434: 113–118.
- [17] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control[J]. *Cell*, 2008, 134: 329–340.
- [18] Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation[J]. *Cell*, 2008, 134: 317–328.
- [19] Rodgers J T, Lerin C, Gerhart-Hines Z, et al. Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582: 46–53.
- [20] Huang J Y, Hirschey M D, Shimazu T, et al. Mitochondrial sirtuins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804: 1 645–1 651.
- [21] Hirschey M D, Shimazu T, Goetzman E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation[J]. *Nature*, 2010, 464: 121–125.
- [22] Hallows W C, Yu W, Smith B C, et al. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction[J]. *Mol Cell*, 2011, 41: 139–149.
- [23] Shimazu T, Hirschey M D, Hua L, et al. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production[J]. *Cell Metab*, 2010, 12: 654–661.
- [24] Someya S, Yu W, Hallows W C, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction[J]. *Cell*, 2010, 143: 802–812.
- [25] Haigis M C, Mostoslavsky R, Haigis K M, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells[J]. *Cell*, 2006, 126: 941–954.
- [26] Nakagawa T, Guarente L. Urea cycle regulation by mitochondrial sirtuin[J], SIRT5 Aging, 2009, 1: 578–581.
- [27] Asher G, Reinke H, Altmeyer M, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding[J]. *Cell*, 2010, 142: 943–953.
- [28] Rutter J, Reick M, Wu L C, et al. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors[J]. *Science*, 2001, 293: 510–514.
- [29] O'Neill J S, Van Ooijen G, Dixon L E, et al. Circadian rhythms persist without transcription in a eukaryote[J]. *Nature*, 2011, 469: 554–558.
- [30] Brok-Simoni F, Ashkenazi Y E, Ramot B, et al. The diurnal rhythm of enzymes in human red cells[J]. *Br J Haematol*, 1976, 32: 601–608.
- [31] O'Neill J S, Reddy A B. Circadian clocks in human red blood cells[J]. *Nature*, 2011, 469: 498–503.
- [32] Sonoda J, Pei L, Evans R M. Nuclear receptors: decoding metabolic disease[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582: 2–9.
- [33] Yang X, Downes M, Yu R T, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism[J]. *Cell*, 2006, 126: 801–810.
- [34] Preitner N, Damiola F, Zakany J, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator[J]. *Cell*, 2002, 110: 251–260.
- [35] Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, et al. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis[J]. *PLoS Biol*, 2009, 7: e1000181.
- [36] Feng D, Liu T, Sun Z, et al. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism[J]. *Science*, 2011, 331: 1 315–1 319.
- [37] Mamontova A, Séguret-Macé S, Esposito B, et al. Severe atherosclerosis and hypoalphalipoproteinemia in the staggerer mouse, a mutant of the nuclear receptor ROR α [J]. *Circulation*, 1998, 98: 2 738–2 743.
- [38] Liu C, Li S, Liu T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism[J]. *Nature*, 2007, 447: 477–481.
- [39] Spiegelman B M. Transcriptional control of mitochondrial energy metabolism through the PGC1 coactivators[J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 287: 60–63.
- [40] Huss J M, Kopp R P, Kelly D P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α (PGC-1 α) coactivates the cardiac-enriched nuclear receptors estrogen-related receptor- α and γ . Identification of novel leucine-rich interaction motif within PGC-1 α [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(43): 40 265–40 274.

- [41] Dufour C R, Levasseur M P, Pham N H H, et al. Genomic convergence among ERRalpha, PROX1, and BMAL1 in the control of metabolic clock outputs[J]. PLoS Genet, 2011, 7: e1002143.
- [42] Kallen J, Schlaeppi J M, Bitsch F, et al. Crystal structure of the human RORalpha Ligand binding domain in complex with cholesterol sulfate at 2.2 Å[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 14 033–14 038.
- [43] Lau P, Fitzsimmons R L, Raichur S, et al. The orphan nuclear receptor, RORalpha, regulates gene expression that controls lipid metabolism: staggerer (SG/SG) mice are resistant to diet-induced obesity[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 18 411–18 421.
- [44] Yin L, Wu N, Lazar M A. Nuclear receptor Rev-erb alpha, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathway[J]. Science, 2007, 318: 1 786–1 789.
- [45] Dickmeis T, Foulkes N S. Glucocorticoids and circadian clock control of cell proliferation: at the interface between three dynamic systems[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 331: 11–22.
- [46] Oster H, Damerow S, Kiessling S, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock[J]. Cell Metab, 2006, 4: 163–173.
- [47] Teboul M, Gréchez-Cassiau A, Guillaumond F, et al. How nuclear receptors tell time[J]. J Appl Physiol, 2009, 107: 1 965–1 971.
- [48] Balsalobre A, Brown S A, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling[J]. Science, 2000, 289: 2 344–2 347.
- [49] Le Minh N, Damiola F, Tronche F, et al. Glucocorticoid hormones inhibit food-induced phase-shifting of peripheral circadian oscillators[J]. EMBO J, 2001, 20: 7 128–7 136.
- [50] Yang X, Lamia K A, Evans R M. Nuclear receptors, metabolism, and the circadian clock[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2007, 72: 387–394.
- [51] Li S, Lin J D. Molecular control of circadian metabolic rhythms[J]. J Appl Physiol, 2009, 107: 1 959–1 964.
- [52] Fu J, Gaetani S, Oveisi F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha[J]. Nature, 2003, 425: 90–93.
- [53] Wang N, Yang G, Jia Z, et al. Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1[J]. Cell Metab, 2008, 8: 482–491.
- [54] Kalra S P, Bagnasco M, Otukonyong E E, et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity[J]. Regul Pept, 2003, 111: 1–11.
- [55] Sinha M K, Ohannesian J P, Heiman M L, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects[J]. J Clin Invest, 1996, 97: 1 344–1 347.
- [56] Cummings D E, Purnell J Q, Frayo R S, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans[J]. Diabetes, 2001, 50: 1 714–1 719.
- [57] Huang W, Ramsey K M, Marcheva B, et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism[J]. J Clin Invest, 2011, 121: 2133–2141.
- [58] Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, et al. Measurement of internal body time by blood metabolomics[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 9 890–9 895.

[责任编辑:黄 敏]