What synchronizes an organism's circadian clocks?

哺乳动物生物钟同步化的研究进展

秦曦明^{1*}, 郭金虎²

1. 安徽大学健康科学研究院, 合肥 230601;

2. 中山大学生命科学学院, 广州 510006

* 联系人, E-mail: qin.ximing@ahu.edu.cn

2017-05-17 收稿, 2017-06-02 修回, 2017-06-05 接受, 2017-08-04 网络版发表

安徽大学科研启动经费(Y01001403)和国家自然科学基金(31571208)资助

摘要 生物钟对于生物机体的生存与环境适应有重要的意义。机体的生物钟与外部环境同步, 核心生物钟与外周生物钟同步, 是机体拥有最佳的环境适应能力的重要因素。近年来, 随着生物钟分子环路知识的进一步完善, 新的感光色素和细胞的发现, 多层次的生物钟系统结构的清晰, 人们对生物钟同步化机理的理解愈发深入。本文首先回顾了生理学水平上对同步化的解释, 重点总结了近年来哺乳动物生物钟同步化的研究进展, 主要介绍了光照和进食两种重要的授时因子对机体及各组织的生物钟进行同步化, 讨论了机体去同步化引起的健康问题, 并对未来的研究方向进行了展望。本文为进一步研究生物钟同步化的分子机制提供了基础资料, 并期待人们重视自身生物钟与外部环境的一致性对健康的重要性。

关键词 核心生物钟, 外周生物钟, 钟基因, 授时因子, 同步化, 去同步化

生物钟是生物机体内源自主产生的, 以约24 h为周期, 可以自我维持的振荡^[1]。不同物种的生物钟周期存在差异, 介于20~28 h。生物钟能够促进机体的生存优势, 提高机体适应环境的能力, 其中生物钟的同步化(包括机体与外界环境以及核心与外周生物钟之间)起到了重要作用。生物钟的同步化(synchronization)是指外界环境对机体生物钟节律重置的过程, 类似于人们每天对钟表的对时。同步化不仅是指机体生物钟的周期与地球的自转周期保持一致。例如, 人类从自身为24.5 h的周期转变为24 h的周期; 更重要的是, 机体生物钟的时相与外界时间信号的时相之间存在稳定的相位关系^[2]。因此, 研究中也常把同步化称为环境因子对生物钟的牵引(entrainment)。

过去的20年, 人们在生物钟领域取得了一系列的科研成果, 从生物钟基因的克隆, 到发现生物钟几乎存在于哺乳动物的各种组织和细胞, 再到用精确

的分子机制阐明生物钟振荡如何发生^[3-5]。视黑蛋白(melanopsin)的发现^[6], 进一步帮助人们理解光照对哺乳动物机体生物钟的同步化, 即机体的行为和环境一致的过程。如果盲人完全缺失对光照的感知, 则会出现完全自由运行(free-running)的现象。例如, 睡眠活动和激素的分泌周期大于24 h, 且每天的相位(注: 这个相位是相对每天的外界时间)向后延迟^[7]。机体的生物钟也会通过机体摄取食物而保持与外界环境的同步, 如果机体与外界环境的同步化发生了紊乱, 那么机体就会出现自身紊乱、代谢疾病等异常情况^[8]。这些科研成果帮助了解包括光照和食物等授时因子如何同步化机体、如何在日夜变化的环境中优化生理活动, 保持最佳状态。

临床上早就观察到部分盲人存在一定的睡眠障碍, 并且推测这与他们对光照的感知能力的缺失有关^[9]。很快又注意到, 这些盲人睡眠障碍的程度随他

引用格式: 秦曦明, 郭金虎. 哺乳动物生物钟同步化的研究进展. 科学通报, 2017, 62: 2849–2856

Qin X M, Guo J H. Synchronization of the mammalian central and peripheral circadian clocks (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 2849–2856, doi: 10.1360/N972017-00542

们对光的感知能力的不同而不同,并且发现部分视锥、视杆细胞缺乏的盲人和外界光照周期保持良好的同步关系^[10,11]。从那时起,人们就已推测视网膜上存在和成像系统不同的光受体^[6],但直到最近的15年间,科学家们才在哺乳动物的视网膜上发现了新的感光色素和细胞,不仅证实了之前准确的科学推测,并对眼睛如何感知光照并介导光照对机体生物钟的同步化有了深刻的认识^[6,12]。

本文将对哺乳动物生物钟与环境同步化以及动物机体内部生物钟同步化相关的研究进展进行简要的介绍,包括分子生物学时代前对生物钟重置的认识、哺乳动物生物钟的分子基础、光照和进食两种重要的授时因子对机体及各组织的生物钟进行同步化的研究进展等。光照是对机体影响最大的授时因子,通过视网膜下丘脑束(retinohypothalamic tract, RHT)传递外界环境的时间信息到位于下丘脑的视神经交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN);食物是另一个对机体有较大影响的授时因子,通过激素和代谢物等循环因子传递摄食的时间信息到达SCN。SCN接受并整合这些信号后,通过多重信号(电化学、内分泌和代谢的信号通路)同步化处于外周组织的生物钟,在整个机体水平构建出一个连贯统一的生物钟系统。最后,将讨论生物钟与周边环境发生紊乱后对机体的健康产生的影响。

1 生理层面对生物钟同步化的认识

研究生物钟及其与环境的适应性的学科称为时间生物学^[1]。时间生物学的奠基人之一, Pittendrigh^[13]在该学科创立的会议论文中对生物钟的经验总结中提到,生物钟的16条特征中重要的一条便是“生物钟可以被周期性的环境信号所牵引”。对节律具有牵引作用且可以使节律与环境同步化的环境信号因子称之为授时因子(Zeitgeber, 此名词由另一位奠基人Jürgen Aschoff提出)^[1]。地球自转所带来的环境变化中最明显且持续的信号因子是光照的周期变化,因此光照被认为是对生物钟同步化作用最为明显的授时因子。

Pittendrigh和Daan^[14]根据在果蝇(*Drosophila melanogaster*)中的研究,提出了光照对生物钟同步化的基础模型,即用相位反应曲线(phase response curve, PRC)来描述授时因子对机体的生物钟相位产生的改变,并且成功地利用PRC解释了生物机体如

何与外界环境保持同步化。对任何一个物种,都能通过实验得到此物种对授时因子的相位反应曲线。简单来说,如图1所示,在主观夜晚的早期,光照会引起生物钟相位向后推迟;而在主观夜晚的晚期到主观白天的早期,光照引起生物钟相位向前移动;在主观白天的中间一段时期,光照不引起相位的改变。主观白天和主观夜晚的定义如下:主观白天是指生物机体的节律在自运行过程中表现出与其在昼夜交替环境下的白天时段类似的行为活动的时期,主观夜晚则相反^[1]。例如,以活动作为指标进行判断,对昼行性动物来说,在恒定条件下某段时间内活动较多,则这段时间应为主观白天;对夜行性动物来说,在恒定条件下某段时间内活动较多,则这段时间应为主观夜晚。

后来人们对多个物种的研究发现, PRC普适于所有验证的物种,并且根据光照这个授时因子得到的PRC非常相似,不论是昼行性还是夜行性的动物,包括人类^[15-17]。机体生物钟与外界环境的相位差可以通过了解生物钟的周期以及实验获取的PRC准确计算出来。对于PRC更为详细的知识,可以参考Dunlap等人^[1]编写的Chronobiology: Biological Timekeeping一书。随着分子生物学的发展,科学家从分子的角度为Pittendrigh的模型解释生物钟同步化提供了有力的支持。

2 生物钟的分子基础

目前的研究表明,哺乳动物包括人类的生物钟的分子组分主要是Clock, Npas2, Bmal1, Per1, Per2, Cry1, Cry2, Csnk1e, Csnk1d, Rev-erba, Rorγ, Fbxl3等基因和它们转录翻译的产物。这些生物分子相互

图1 光照的相位反应曲线。主观夜晚的早期,光照引起生物钟相位延迟;主观夜晚的晚期到主观白天的早期,光照引起生物钟相位提前;在主观白天的中间一段时期,光照不引起相位的改变,称为不应时间

Figure 1 Photoc phase response curve. Subjective night delays the phase of a circadian rhythm; light in the late subjective night or early subjective day advances the phase; light in the middle of the subject day causes no phase shift

作用,组成一个负反馈通路,传导信号到生物钟控制的基因,然后进行转录和翻译后调控,完成一个生物钟振荡周期^[18].生物钟的正调控元件包括转录因子家族的BMAL1和CLOCK蛋白.这两个蛋白在转录翻译后相互作用,结合成为蛋白异二聚体,通过激活受生物钟调控的基因上游的E-box元件序列(CACGTG),正调节基因的转录^[19].负调控元件包括受BMAL1/CLOCK二聚体调控的Per1/2和Cry1/2,还有最近发现的Chrono^[20,21].这些负调控元件形成同二聚体或异二聚体,对BMAL1/CLOCK的激活功能进行负反馈抑制,从而完成生物钟的一个周期循环.生物钟的分子环路还包括钟控的*Rev-erb*和*Ror*核受体家族对*Bmal1*基因的表达进行调控的稳定环路,其中REV-ERB抑制,而ROR激活*Bmal1*^[22,23],*Clock*^[24]的表达,从而精细调控整个转录翻译抑制环路.PER2蛋白也参与对这个稳定环路的调节,通过PER2与REV-ERB α 的互作而影响转录翻译环路^[25].光照对哺乳动物生物钟同步化的相位调节正是通过对*Per*基因的调节而实现的^[26,27].

3 光是最有效的授时因子

哺乳动物中,生物钟计时系统是由几乎全身所有细胞的细胞时钟构成的.这样,生物钟同步化的重要的问题便从整个机体与外界的同步化(可以用PRC解释)转变为机体不同组织间的时钟相互间如何同步,以及是否存在一个控制多层时钟的首要调节时钟.一系列的切除和移植手术的试验揭示,在下丘脑中存在这样的一个首要调节时钟,它存在的核团正好位于视神经交叉的上部,因此被命名为视交叉上核.大鼠(*Rattus norvegicus*)的视交叉部位的破坏会导致肾上腺皮质醇分泌节律、动物活动和饮水节律的消失^[28];同样切除金黄仓鼠(*Mesocricetus auratus*)的视交叉上核会破坏其跑轮活动的节律^[29].不同小组将仓鼠的SCN去除,观察到活动节律的消失,然后将其他仓鼠的SCN移植到切除SCN的仓鼠脑中,节律又得到恢复,并且受体动物表现出的节律周期和SCN供体动物一致^[30,31].SCN对于节律性的荷尔蒙分泌和活动很重要,并且是多层次结构的生物钟系统的核心指导者,编排其他的细胞时钟而把生物钟系统与环境中的光照/黑暗周期同步在一起.

在利用PRC研究同步化的时期,发现并证实光照信号是影响最大的授时因子^[1].光照信号主要是在

视网膜上被一种表达视黑蛋白的内在光敏视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)所感知,这些ipRGC神经节细胞占视网膜上的神经节细胞总数的约1%^[32,33].ipRGC细胞通过RHT,直接投射到SCN区域^[32],因此可以直接将光信号传到SCN.这些单突触的RHT神经纤维在SCN腹外侧终止,直接接触分泌血管活性肠多肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)的神经元.谷氨酸与垂体腺苷酸环化酶激活蛋白(pituitary adenylyl-atecyclase-activating protein, PACAP)在RHT中对于将光照信号传导至SCN起着关键作用.以夜行性的小鼠(*Mus musculus*)为例,在主观夜晚的条件下,光刺激视网膜导致神经递质谷氨酸和PACAP在RHT突触末端的释放,这样信号被传递到SCN^[34].这个过程导致了多种信号通路的激活,这些信号通路能够激起染色质重塑和促进生物钟基因,如*Per1/Per2*的表达^[35,36].因此,生物钟相位发生改变,而且这种改变很容易被观察到,如动物的转轮和进食活动.

RHT中的视网膜神经元仅传递信号到一小部分SCN细胞,并且观察到SCN中神经肽的表达并不均一,说明SCN是一个由功能和表型不一的细胞簇组成的网络系统^[37].这些各自的细胞振荡器通过多种方式相互耦联,在SCN产生一个一致的昼夜振荡器^[38].VIP是最主要的神经化学信号,通过激活cAMP-CREB信号通路,同步SCN的不同区域;其他的耦联机制还包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)、饥饿素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)、神经肽(neuropeptide Y, NPY)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)(详细的讨论参考2017年Herzog等人^[39]的综述).光照信息通过SCN间接地传送到外周器官,使外周生物钟同步化.SCN通过激素和自主神经系统发送有节律的信号到达全身各个组织^[40].在各种激素当中,对糖皮质激素调节的作用研究得较为广泛.SCN间接激活肾上腺,促进糖皮质激素的释放,从而改变基因表达^[41].生物钟基因*Bmal1*, *Cry1*, *Per1*, *Per2*等基因的启动子区域存在糖皮质激素反应元件^[42],因此糖皮质激素可以通过调节生物钟基因的表达对外周生物钟产生牵引作用.光照还会通过其他间接途径,如通过胰岛素影响胰脏中的生物钟^[43].综合来看,光照对于同步机体的生物钟,调节生理功能具有最为重要的作用.

4 进食对机体生物钟同步化的作用

尽管地球上的生物生活在规律的昼夜变化环境中,但是对于人类和一些与人类社会紧密联系的物种,不规律的进食活动变得越来越普遍. SCN虽然是整个系统的主要牵引者,但食物的摄取可以将外周生物钟从SCN的控制中解耦联. 通过进食时间的变化,存在于SCN中的核心生物钟和肝脏生物钟的相位关系可以被改变^[44,45],这说明摄食节律改变引起的代谢变化可能会影响机体的生物钟系统.

哺乳动物的外周组织具有内源的、持续振荡的生物钟,离体培养的组织切片展示出良好的生物钟节律^[46,47]. 限制在大鼠的休息时间(白天)喂食,会迅速改变肝脏组织的生物钟节律,出现与正常进食大鼠相位颠倒的现象,但是SCN的节律并不受明显影响,这些事实说明限时喂食是外周组织生物钟的授时因子^[44]. SCN特异基因*Bmal1*敲除的小鼠活动节律消失,并且外周组织如肝脏的生物钟表现出不同步的现象;但是限时的喂食可以恢复肝脏中生物钟的同步化^[48]. 全身*Bmal1*基因敲除小鼠的转轮等活动节律消失;但是特异性地在SCN中转入*Bmal1*基因可以使光牵引的节律恢复,但并不能恢复食物牵引的节律^[49]. 然而,在全身*Bmal1*基因敲除小鼠的下丘脑背内侧核表达*Bmal1*,则可以使食物牵引的节律恢复,但不能使光牵引的节律得到恢复,这说明下丘脑背内侧核对食物的牵引作用很重要^[49].

在正常的生理条件下,动物机体的进食相位与活动的相位保持一致,进食行为受到机体SCN核心生物钟的调节. 外周组织产生的一些激素和代谢物,如葡萄糖、饥饿激素、瘦素、胰岛素、脂连素、糖皮质激素、皮质醇激素,可以作为体内因子反过来调节和影响SCN的节律^[50,51]. 例如,脑部存在葡萄糖感受器,能够感知血液中葡萄糖的含量,该感受器投射至下丘脑,通过SCN对节律产生影响. 由白色脂肪组织合成分泌的瘦素可抑制食物的摄入,并促进新陈代谢(消耗过剩能量). 目前已经在大鼠血浆中发现瘦素的昼夜节律振荡现象^[52],并可能以一种时间依赖的方式激活瘦素受体. *ob/ob*小鼠(瘦素缺陷型)对光照引起的同步化明显与野生型小鼠不同,并且给*ob/ob*小鼠注射外源的瘦素能够改变动物的生物钟相位^[53,54]. 然而,这些机制如何实现的具体细节仍然需要继续研究.

5 机体去同步化对健康的影响

机体的节律和代谢系统及生理系统有紧密的联系,正是这种紧密的联系使得机体在一天24 h中保持优化的状态. 同时,机体的不同组织之间保持良好的时间相位,维护各组织处于良好的稳态. 轮班工作的人群往往会发生生物钟去同步化,常伴有心血管疾病、代谢疾病和胃肠道疾病高发的风险和神经系统紊乱疾病的发生^[55,56]. 其他导致机体组织不同步的行为和环境变化,包括睡眠的紊乱、不规律的饮食、跨越时区的飞行和季节的变化.

轮班工作在当今社会变得越来越普遍,岗位的设立也越来越多. 轮班工作导致机体内部的生物钟和外界的环境变化,尤其是光照(对生物钟同步化最强的授时因子)昼夜变化节奏不一致,人为地改变了正常状态下生物钟和外界环境的合拍. 动物实验以及对人类的研究表明,日常生物钟节律的破坏会促进代谢疾病的恶化^[8]. 女性的轮班工作者出现疾病或健康紊乱的风险更高一些,常表现为肥胖和高血压^[57]、乳腺癌^[58]和生殖系统失调^[59]. 轮班和缺乏睡眠会抑制生长素和褪黑素的分泌节律,提高皮质醇水平,从而促进肥胖和体重综合征的进一步发展^[60].

肥胖目前成为发达国家和发展中国家越来越关注的问题之一,不仅成为一种社会问题,更是会带来许多负面影响的健康问题. 当前,很多实验和临床证据表明,机体对食物摄取的节律紊乱是导致肥胖的重要原因之一. 人类志愿者在实验室的人为模拟节律紊乱的研究表明,夜间工作和进食会引起体重增加和肥胖,可能是由于能量消耗水平下降而导致^[61]. 动物实验表明,对食物的摄取在总热量不变情况下,在光照期(相当于小鼠的夜晚)进食,对比黑暗期进食的小鼠,会引起肥胖^[62]. 基因突变的小鼠(*hPer1-S714G*)在高脂食物喂养的情况下,会表现出肥胖的症状,而这个点突变影响了小鼠的摄食时间^[63]. 有研究发现,将小鼠摄取食物(即使是高脂的食物)的活动限制在正常活动的时间,小鼠仍然能够减少代谢疾病的发生^[64]. 根据这些研究,由于进食时间与活动时间不同步引起的肥胖有可能通过控制进食时间得到解决.

饮食失调和肥胖经常与情绪失调有关,而情绪失调有时伴随着生物钟节律的紊乱. 生物钟基因*Clock*突变小鼠显现出狂躁症类似的行为,而且临床

上治疗双向情感障碍的锂离子对这些突变小鼠有一定的安定效果^[65]。有报道指出,在双向情绪障碍患者中,睡眠/觉醒的节律失调往往发生在狂躁症发作前,并且这些患者的生物钟节律周期变短^[66]。患有情绪障碍的病人可以从规律的日常生活(包括严格遵守摄食和睡觉节律)中受益^[67]。这些研究建议机体内部生物钟和外界环境的节奏一致,从而可以减轻甚至消除由于生物钟去同步化而引起的健康问题。

6 总结与展望

本文简要介绍了生物钟相关的基础知识,并主要综述了生物钟同步化在21世纪以来取得的研究进展。这些进展体现在对机体系统上的深入理解,综合分子生物学的进展和动物生理学知识的整合,进一步揭示了光照和进食两种重要的授时因子在机体系统水平上,从不同层次对生物钟进行同步化的机制。新的研究进一步强化了SCN在哺乳动物生物钟系统中的中心作用,从分子水平为Pittendrigh提出的PRC模型解释生物钟同步化提供强有力的实验和理论证据,展示且证明了一系列由于生物钟紊乱所招致的严重的健康后果。

限于文章的篇幅和文章尝试阐明的重点,本文重在介绍与人类直接相关的哺乳动物的生物钟系统。

但是对于所有的物种来说,生物钟都帮助机体有效地预测环境的变化,更好地适应环境。例如,目前发现的最简单的展现生物钟振荡的生物机体——蓝绿细菌,充分利用自身生物钟的同步化,在不同的相位实现光合作用(产生氧气)和固氮作用(厌氧反应),而这两种生化反应在不同步化状态根本是不相容的^[68]。

人们对生物钟同步化的理解已取得了长足的进步,但是中枢神经系统内部以及外周组织间生物钟的交互作用还并未被认识清楚,生物钟的同步化在睡眠的稳态调节中起到什么样的具体作用还不清楚,对于本研究仍然存在挑战。利用整合生物学的研究方法,在动物机体复杂的整体水平彻底理解生物钟的同步化,包括生物钟系统和神经系统、代谢系统、免疫系统之间的相互通讯和作用,才能真正理解现代社会中不规律的生活对人类造成的影响。例如,越来越普遍的夜间照明、轮班工作和夜间进食可能造成的后果。哺乳动物全身各个组织和核心生物钟振荡器SCN间整齐合拍的同步化,可以提高机体的健康水平^[69]。靶向生物钟来增强机体的稳态平衡同样是非常有趣且有意义的研究方向,并具有潜在的临床应用价值。对于每个个体,生物钟的同步化或许存在个性化差异^[70],提示伴随个体基因组测序的到来,时间生物学的发展将进入一个崭新的时代。

参考文献

- 1 Dunlap J C, Loros J J, DeCoursey P J. Chronobiology: Biological Timekeeping. Sunderland: Sinauer Associates, Inc. Publishers, 2004
- 2 Duffy J F, Wright K P Jr. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms*, 2005, 20: 326–338
- 3 Takahashi J S. Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes Obes Metab*, 2015, (Suppl 1): 6–11
- 4 Schibler U, Gotic I, Saini C, et al. Clock-talk: Interactions between central and peripheral circadian oscillators in mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2015, 80: 223–232
- 5 Takahashi J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 2017, 18: 164–179
- 6 Peirson S, Foster R G. Melanopsin: Another way of signaling light. *Neuron*, 2006, 49: 331–339
- 7 Miles L E, Raynal D M, Wilson M A. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science*, 1977, 198: 421–423
- 8 Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*, 2016, 354: 1008–1015
- 9 Sasaki H, Nakata H, Murakami S, et al. Circadian sleep-waking rhythm disturbance in blind adolescence. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1992, 46: 209
- 10 Czeisler C A, Shanahan T L, Klerman E B, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *New Engl J Med*, 1995, 332: 6–11
- 11 Lockley S W, Skene D J, Arendt J, et al. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 3763–3770
- 12 Berson D M. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*, 2007, 454: 849–855
- 13 Pittendrigh C S. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1960, 25: 159–184

- 14 Pittendrigh C S, Daan S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: Pacemaker as clock. *J Comp Physiol*, 1976, 106: 291–331
- 15 Boulos Z, Macchi M M, Terman M. Twilights widen the range of photic entrainment in hamsters. *J Biol Rhythms*, 2002, 17: 353–363
- 16 Boivin D B, Duffy J F, Kronauer R E, et al. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature*, 1996, 379: 540–542
- 17 Johnson C H. Forty years of PRCs—what have we learned? *Chronobiol Int*, 1999, 16: 711–743
- 18 Takahashi J S, Hong H K, Ko C H, et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 2008, 9: 764–775
- 19 Kondratov R V, Chernov M V, Kondratova A A, et al. BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: Posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. *Genes Dev*, 2003, 17: 1921–1932
- 20 Goriki A, Hatanaka F, Myung J, et al. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001839
- 21 Hatanaka F, Takumi T. CHRONO integrates behavioral stress and epigenetic control of metabolism. *Ann Med*, 2017, 49: 352–356
- 22 Sato T K, Panda S, Miraglia L J, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, 2004, 43: 527–537
- 23 Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature*, 2012, 485: 123–127
- 24 Crumbley C, Burris T P. Direct regulation of CLOCK expression by REV-ERB. *PLoS One*, 2011, 6: e17290
- 25 Schmutz I, Ripperger J A, Baeriswyl-Aebischer S, et al. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes Dev*, 2010, 24: 345–357
- 26 Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*, 1997, 91: 1043–1053
- 27 Zylka M J, Shearman L P, Weaver D R, et al. Three period homologs in mammals: Differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*, 1998, 20: 1103–1110
- 28 Moore R Y, Eichler V B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, 1972, 42: 201–206
- 29 Rusak B. The Role of the suprachiasmatic nuclei in the generation of circadian rhythms in the golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *J Comp Physiol*, 1977, 118: 145–164
- 30 Ralph M R, Foster R G, Davis F C, et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 1990, 247: 975–978
- 31 Sujino M, Masumoto K H, Yamaguchi S, et al. Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice. *Curr Biol*, 2003, 13: 664–668
- 32 Hattar S, Liao H W, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, 295: 1065–1070
- 33 Berson D M, Dunn F A, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, 295: 1070–1073
- 34 Ecker J L, Dumitrescu O N, Wong K Y, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: Cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*, 2010, 67: 49–60
- 35 Nielsen H S, Hannibal J, Knudsen S M, et al. Pituitary adenylatecyclase-activating polypeptide induces *period1* and *period2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus during late night. *Neuroscience*, 2001, 103: 433–441
- 36 Minami Y, Furuno K, Akiyama M, et al. Pituitary adenylatecyclase-activating polypeptide produces a phase shift associated with induction of mPer expression in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 2002, 113: 37–45
- 37 Antle M C, Silver R. Orchestrating time: Arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 145–151
- 38 Welsh D K, Takahashi J S, Kay S A. Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 551–577
- 39 Herzog E D, Hermansteyne T, Smyllie N J, et al. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: Interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9: a027706
- 40 Buijs R M, Hermes M H, Kalsbeek A. The suprachiasmatic nucleus-paraventricular nucleus interactions: A bridge to the neuroendocrine and autonomic nervous system. *Prog Brain Res*, 1998, 119: 365–382
- 41 Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, et al. Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*, 2005, 2: 297–307
- 42 Balsalobre A, Brown S A, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 2000, 289: 2344–2347

-
- 43 Albrecht U. Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 2012, 74: 246–260
- 44 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. *Genes Dev*, 2000, 14: 2950–2961
- 45 Stokkan K A, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 2001, 291: 490–493
- 46 Yoo S H, Yamazaki S, Lowrey P L, et al. *PERIOD2::LUCIFERASE* real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 5339–5346
- 47 Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 2000, 288: 682–685
- 48 Izumo M, Pejchal M, Schook A C, et al. Differential effects of light and feeding on circadian organization of peripheral clocks in a fore-brain *Bmal1* mutant. *Elife*, 2014, 3: e04617
- 49 Fuller P M, Lu J, Saper C B. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms. *Science*, 2008, 320: 1074–1077
- 50 Mendoza J, Graff C, Dardente H, et al. Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *J Neurosci*, 2005, 25: 1514–1522
- 51 Masri S, Sassone-Corsi P. The circadian clock: A framework linking metabolism, epigenetics and neuronal function. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 69–75
- 52 Sukumaran S, Xue B, Jusko W J, et al. Circadian variations in gene expression in rat abdominal adipose tissue and relationship to physiology. *Physiol Genom*, 2010, 42A: 141–152
- 53 Grosbellet E, Dumont S, Schuster-Klein C, et al. Leptin modulates the daily rhythmicity of blood glucose. *Chronobiol Int*, 2015, 32: 637–649
- 54 Grosbellet E, Gourmelen S, Pévet P, et al. Leptin normalizes photic synchronization in male *ob/ob* mice, via indirect effects on the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology*, 2015, 156: 1080–1090
- 55 Boivin D B, Tremblay G M, James F O. Working on atypical schedules. *Sleep Med*, 2007, 8: 578–589
- 56 Scheer F A, Hilton M F, Mantzoros C S, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4453–4458
- 57 Chen J D, Lin Y C, Hsiao S T. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiol Int*, 2010, 27: 334–344
- 58 Schernhammer E S, Laden F, Speizer F E, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 1563–1568
- 59 Kennaway D J, Boden M J, Varcoe T J. Circadian rhythms and fertility. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 349: 56–61
- 60 Spiegel K, Tasali E, Leproult R, et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5: 253–261
- 61 McHill A W, Melanson E L, Higgins J, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 17302–17307
- 62 Arble D M, Bass J, Laposky A D, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17: 2100–2102
- 63 Liu Z, Huang M, Wu X, et al. *PER1* phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. *Cell Rep*, 2014, 7: 1509–1520
- 64 Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*, 2012, 15: 848–860
- 65 Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of *CLOCK*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 6406–6411
- 66 Lamont E W, Legault-Coutu D, Cermakian N, et al. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialog Clin Neurosci*, 2007, 9: 333–342
- 67 Frank E, Swartz H A, Kupfer D J. Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiat*, 2000, 48: 593–604
- 68 Johnson C H. Precise circadian clocks in prokaryotic cyanobacteria. *Curr Issues Mol Biol*, 2004, 6: 103–110
- 69 Ramkisoensing A, Meijer J H. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Front Neurol*, 2015, 6: 128
- 70 Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythm*, 2013, 28: 141–151

Summary for “哺乳动物生物钟同步化的研究进展”

Synchronization of the mammalian central and peripheral circadian clocks

QIN XiMing^{1*} & GUO JinHu²¹ Institute of Health Sciences, Anhui University, Hefei 230601, China;² School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

* Corresponding author, E-mail: qin.ximing@ahu.edu.cn

The circadian clock is an endogenous, self-sustained biological rhythm. Different organisms possess different period of the circadian clock, ranging from 20 to 28 h. Synchronizations of the circadian clock contribute to the organisms' fitness. This synchrony refers not only to the synchronization between the body clock and the environment, but also to that between the central and peripheral clocks. The synchronization is a process that the organism's circadian clock is reset by the outside environment. Being synchronized often makes the organism oscillate in a period of 24 h, that of the earth's rotation. More importantly, being synchronized changes the phase of the organism's clock, for example activity onset, to a stable phase relationship to the environmental time cues, like the sunrise. Pittendrigh had raised the phase response curve (PRC) model to explain how light synchronizes the circadian clock by phase shifting the clock. His PRC model successfully predicts entrainment on the basis of period changes. Light pulse is considered as the most effective zeitgeber that can synchronize an organism's circadian clock. Phase response curves show distinct similarities from diverse organisms, including both diurnal and nocturnal animals. Better understanding on these synchronizations are built on recent advances in the following aspects, the molecular feedback loops, the novel photoreceptor melanopsin and its expressing cells, and the hierarchical structures constituting the mammalian clock system. This review summarizes recent progresses on topics of the synchronizations of both the body clock and the environment, and the central and peripheral clocks. It discusses how light and food cues mediate the synchronization of the clock system, followed with introducing main human disorders in which desynchronized body clocks are involved. Light pulse transmits the environmental time cues to the suprachiasmatic nucleus (SCN) through the retino-hypothalamic tract (RHT). SCN is located in the hypothalamus and serves as the central oscillator in mammals. Food is another important zeitgeber that synchronizes the circadian clock. Feeding behavior passes the timing information to the central oscillator, SCN, by taking advantages of the circulating hormones and metabolites. After receiving information from either light or food, SCN integrates the information and passes them along to peripheral clocks that locate in different organs, finally reaching to a coherent circadian system for the entire multicellular organism. Therefore, this review offers basic knowledge to further researches on the clock synchronization, and expects people understand that keeping our body clocks in synchrony is important to our health.

central circadian clock, peripheral clock, clock genes, zeitgeber, synchronization, desynchronization

doi: 10.1360/N972017-00542

秦曦明

博士, 生于 1979 年 6 月, 河南郑州人. 2010 年于 Vanderbilt 大学获得博士学位, 现任安徽大学健康科学研究院课题组长, 从事科研与教学工作. 2016 年入选安徽省“百人计划”. 主持国家自然科学基金面上项目及安徽省自然科学基金面上项目. 研究的主要内容包括生物钟(近日节律)的分子与结构基础, 生物钟组分的功能和生物钟调节健康的靶点分子等. 相关的研究成果发表在 *Proc Natl Acad Sci USA*, *PLoS Biol*, *J Biol Rhythm* 等学术期刊.