

# 生物钟系统在动物营养和代谢中的调控作用

张崇志,孙海洲\*,李胜利,桑丹,张春华,金鹿

(内蒙古农牧业科学院 动物营养与饲料研究所,内蒙古 呼和浩特 010031)

[摘要] 生物钟是一种近似 24 h 为周期的自主振荡器,普遍存在于生物界中,调控生命体的正常活动和生理功能。生物钟系统在动物营养和代谢方面发挥着重要作用,但其机制尚未完全阐明。论文对昼夜节律生物钟的构成和作用的分子机制、对动物营养和代谢的调控及应用前景进行了综述,为更深入理解生命体昼夜节律系统提供理论参考和研究思路。

[关键词] 生物钟;褪黑激素;营养代谢;调控作用

[中图分类号] S811.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1005-5228(2016)3-0001-08

在动物机体内,除了神经调节、体液调节及免疫系统外,昼夜节律生物钟是一个重要的调控系统,能够维持生命体处于正常的生理水平。生物钟是生命体所固有的,从植物到动物、细菌到人类,或许是生物体长期接受光照和黑暗周期循环以及自然进化的结果。早在 18 世纪,科学家们就已经注意到生物体近似 24 h 的昼夜节律。1971 年,Konopka 和 Benzer<sup>[1]</sup>证明,果蝇的生物节律现象和生物钟基因在生理过程中的重要性。随着研究的进一步深入,科学家们发现生物钟系统在调控动物营养和代谢等方面具有重要意义。将生物钟应用于动物营养代谢及实际生产中有助于更好的理解和阐明营养物质代谢规律及生物钟紊乱所发生负面影响,为生物钟调控生命体生理程序的研究提供一定的理论依据。

## 1 生物钟的构成和作用的分子机制

地球绕太阳一周 365 d,分为春、夏、秋、冬 4 个季节;自转一周 24 h,分为白昼和黑夜。随着季节和昼夜的节律性变化,生命体相应表现为生长、发情、繁殖及营养代谢等生理变化。然而,生命体大多数生理反应都遵循一种“内生近似昼夜节律”,包括睡眠、饮食、激素和神经递质的分泌,甚至对事物的认知等<sup>[2]</sup>,这种“昼夜节律”称之为生物钟。在亿万年的进化过程中,动物体内生物钟的功能与结构发

生很大变化。无脊椎动物的生物钟位于视网膜;爬行类动物的生物钟位于松果体;而具有标志性的研究发现,哺乳动物的生物钟最早发现于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的母钟<sup>[3]</sup>。生物钟基因不仅在中枢系统 SCN 中表达,而且在皮肤毛囊<sup>[4]</sup>、乳腺<sup>[5]</sup>、胃肠道<sup>[6]</sup>及内脏器官等<sup>[7]</sup>外周组织中的子钟均有表达。在一般条件下,母钟 SCN 能够通过神经和体液调节途径共同调节各个外周组织子钟的生物节律,以保证整个机体的生物节律与环境相适应。生物钟在进化过程中自然选择作用下获得,受到光周期调节。当光信号作用于视网膜下丘脑纤维,到达动物体主要的生物钟 SCN 并作用于松果体,松果体通过分泌褪黑激素(melatonin, MEL)来调节机体相关的内分泌激素,从而促进机体各个外周组织器官生物钟基因的转录来调节昼夜节律。中枢和外周系统昼夜节律震荡依赖于外界不同的信号,包括光照、神经元、激素、体温及营养水平,进而使机体相应产生不同的反应。其振荡器的输入和输出部分与 MEL 有关的网络调节途径相互关联。外周器官振荡器的不同步化以回应与体内不同的信号途径,表现为不同的生物节律,其形式的不同步化能够独立于 SCN 存在,同时也与中枢神经系统相互关联,这种现象分别构成了多个震荡器<sup>[8]</sup>。然而,生物钟的主要作用也就在于阶段性的对机体进行稳衡控

\* [收稿日期] 2015-09-11 修回日期:2015-11-09

[基金项目] 国家公益性行业(农业)科研专项(201303059);内蒙古农牧业科技创新基金(2013CXJJM05);国家现代农业产业技术体系建设专项(CARS-40-12);内蒙古农牧业科学院青年创新基金(2015QNJJM01)

[作者简介] 张崇志(1983-),男,内蒙古呼伦贝尔人,博士,助理研究员,主要从事反刍动物营养生理研究。  
E-mail: zhangchongzhi100@163.com

\* [通讯作者] 孙海洲(1970-),男,内蒙古乌海人,博士,研究员,主要从事反刍动物营养生理研究。E-mail: sunhaizhou@china.com

制和协调分配(图 1)。

目前研究已证实,在哺乳类动物中主要生物钟基因有 *Clock*、*Period(Per)*、*Bmal1*、*Cryptochrome(Cry)*

等<sup>[9]</sup>,这些基因构成生物体内相对保守的以转录-翻译为基础的自身调控反馈环路。在分子水平,生物钟基因由正负反馈环路组成:(1)转录-翻译反

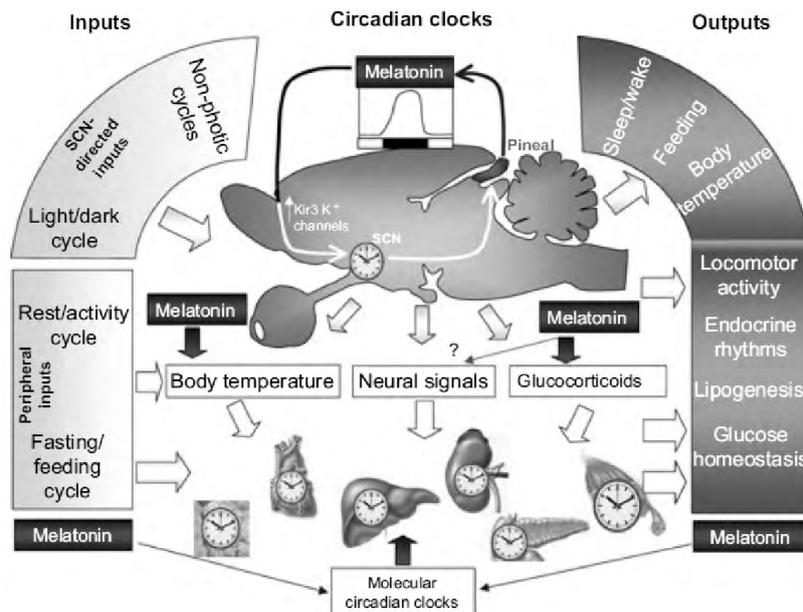


图 1 中枢和外周节律震荡系统的相互作用<sup>[8]</sup>

Fig. 1 The interactions in the central and peripheral circadian multis oscillator system

馈环路的正调节端, *Bmal1* 基因高表达能够促进核心转录因子 BMALI 与 CLOCK 形成 BMALI-CLOCK 异二聚体。作为正向调节因子, BMALI-CLOCK 异二聚体通过结合到其它基因 *Per*、*Cry*、*Rev-Erb $\alpha$*  及 CCG 启动子区的 E-box 元件激活这些基因的转录。正向调节端是以负向调节端为基础;(2)转录翻译后负调节端, PER 蛋白在胞浆中积累,并被 CKI $\epsilon$  磷酸化,磷酸化状态的 PER 蛋白不稳定,可被泛生物素化而降解。随着 CRY 蛋白在胞浆中的积累,促使形成稳定的 CKI $\epsilon$ /PER/CRY 聚合物。该聚合物在夜晚开始时进入胞核内,进入核内的 CRY1 可干扰 BMALI-CLOCK 聚合物转录复合物,抑制 *Cry*、*Per*、*Rev-Erb $\alpha$*  及 CCG 基因的转录,从而呈现出核心生物钟的负反馈环路调节;(3) *Rev-Erb $\alpha$*  蛋白进入核内不仅可以抑制正调节端 *Bmal1* 基因的转录,导致 *Bmal1* 表达水平下调,而且负调节端 *Cry* 基因可以抑制 *Rev-Erb $\alpha$*  基因转录,所以 *Rev-Erb $\alpha$*  基因是连接正负调节的中调因子,这也就形成了节律性分子振荡的嵌套环路(图 2)。

## 2 生物钟对动物营养和代谢的调控作用

生物钟对动物营养和代谢具有重要的调控作用,能够高效调节营养代谢的相关信号。同时,营养

代谢的相关信号也反作用于生物钟,对生物钟的整体运行产生影响。生物钟与营养代谢相互作用,使生命体更加适应环境,有效利用营养物质并使其利用率达到最优。

生物钟基因控制着整个机体的代谢水平<sup>[11]</sup>,能够调节葡萄糖与脂类的平衡<sup>[12]</sup>。小鼠 *Clock* 基因突变能够减弱摄食节律,改变糖异生、胰岛素敏感性和脂质平衡,导致贪食和肥胖;*Clock* 基因突变使小鼠的营养物质转运蛋白的节律性发生紊乱<sup>[13]</sup>,而限饲动物体内的营养物质转运蛋白仍有一定的节律性,表明生物钟系统在小肠壁中调节转运蛋白的作用中扮演着重要的角色;*Bmal1* 基因敲除后,葡萄糖和脂质代谢平衡被打破;*Per2* 基因敲除后,高脂日粮使小鼠显著肥胖<sup>[14]</sup>。

规律的采食时间有助于维持一个稳定的生物钟系统,采食时间的不规律容易扰乱机体内的营养代谢平衡,对健康产生不良的影响。小鼠的胃肠道有功能性生物钟基因的表达<sup>[6]</sup>,这些生物钟基因表达于肠肌层,作为消化系统内部的神经系统,生物钟基因影响胃肠道的功能和活性,例如胃排空、胃酸分泌、小肠中营养物质运输及上皮细胞的增殖等都受生物钟基因的调控。生物钟基因在胃肠道的不同部分表达也不同,生物钟基因在十二指肠、空肠以及内

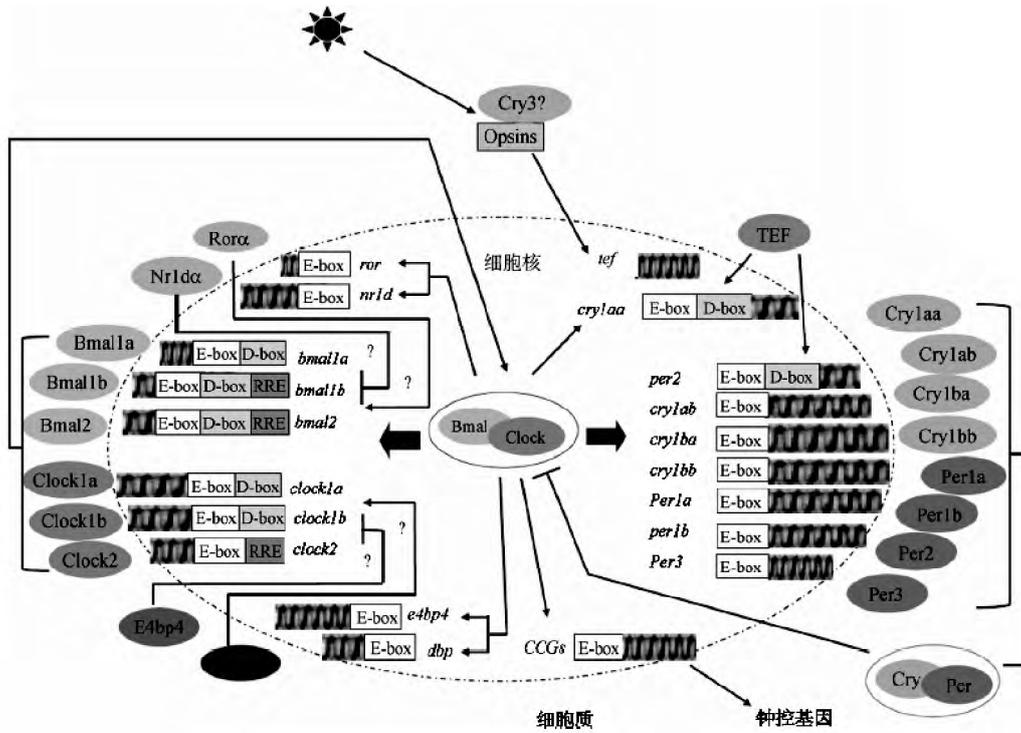


图 2 生物钟基因的作用机制<sup>[10]</sup>

Fig. 2 The mechanism of circadian clock genes

脏中均不同程度的表达<sup>[7]</sup>。肠道内的生物钟系统在机体营养物质吸收方面扮演重要角色,脂肪、碳水化合物、蛋白质在小肠内水解后通过内膜转运蛋白被吸收,这些内膜转运蛋白的表达也呈现节律性。

此外,生物钟还能够通过调节机体内相关代谢酶的活性、氨基酸、脂类以及葡萄糖代谢相关联的转运系统活性来调节肝脏及其它外周组织的营养代谢和能量平衡。当营养水平或其它外界因素使机体生物钟紊乱或缺失时,代谢平衡随之被打破<sup>[15]</sup>,进而引发糖尿病、肥胖症、心脏病等一系列疾病<sup>[16]</sup>。肝脏器官大部分的代谢途径是由生物钟基因来控制,而且能量采食的限制会导致机体代谢紊乱和重新调整外周生物钟,尤其肝脏生物钟对能量的缺乏更为敏感<sup>[17]</sup>。正是由于肝脏生物钟对食物信号具有很强的敏感性,所以研究者们都以肝脏为研究对象来说明食物信号对外周生物钟的影响机制,以此揭示饱食与饥饿决定肝脏生物钟<sup>[18]</sup>。

然而,营养水平对肝脏代谢和转录途径的重新编程有多方面的影响,其中可能涉及到对生物钟基因 *Clock*、*BMAL1* 的干扰和调整不摆动的基因 *PPAR-γ* 因子来扰乱正常的昼夜节律等方面的影响。Fajas 等<sup>[19]</sup> 研究表明,高脂日粮能够增加 *PPAR-γ* 因子的表达,*PPAR-γ* 因子是核受体,参与葡萄糖和脂肪等代谢途径。*PPAR* 协同刺激因子

*PGC-1a* 在动物生物钟调控方面发挥重要作用。*PGC-1a* 可以通过激活 *ROR* 蛋白的表达而刺激生物钟核心基因 *Bmal1* 的表达,而且动物肝脏中 *PGC-1a* 的下调将导致肝脏生物节律的消失,表明 *PGC-1a* 为肝脏生物钟所必须。*PGC-1a* 对外界信号的刺激很敏感,如营养水平、活动节律及体温等,能够调节很多组织的能量代谢,可以推测 *PGC-1a* 是将营养代谢和生物钟功能联系起来的关键部分<sup>[20]</sup>。Eekel-Mahan 等<sup>[21]</sup> 研究表明,高脂日粮使 *PPAR-γ* 因子在肝脏中呈现震荡性的表达,并把 *PPAR-γ* 因子描述为脂肪代谢的反应器。对于控制生理节律的组织器官特异性震荡来说,在细胞水平的协调至关重要。而且,震荡代谢对于维持细胞节律非常重要<sup>[17]</sup>。生物钟系统受营养摄入的影响,过量或者不平衡的饮食对核心生物钟基因产生负面的影响<sup>[22]</sup>。Vieira 等<sup>[23]</sup> 研究表明,给小鼠饲喂高脂肪日粮扰乱了胰腺  $\beta$ -细胞中生物钟基因 *Rev-Erba* 的表达,而且胰岛素的分泌异常,暗示了 *Rev-Erba* 基因在  $\beta$ -细胞中适应营养刺激扮演着重要角色。给小鼠饲喂高脂日粮,使肝脏中的 *Clock* 基因及钟控基因表达异常<sup>[24]</sup>,高脂日粮不仅诱导生物钟基因的改变,而且也改变了日常的行为节律<sup>[25]</sup>。同样,低营养水平的日粮也使中心和外周生物钟系统分子组成失衡<sup>[22]</sup>。上述研究表明,生物钟与营养代谢系统之

间关系密切,两者既相互影响又相互适应,使机体更好的面对外界环境所发生变化。

最新报道已确定生物钟周期的关键因素。不论是真菌还是人类,生物钟影响着生物体生活几乎所有的方面。从分子水平上来说,在这些昼夜节律的核心存在着生物振荡器,构成这些周期的关键蛋白质其寿命大约为 24 h。生物钟蛋白经历协调性和渐进性的修饰,其结构和活性被磷酸化所修改,从而

导致蛋白质降解和周转<sup>[26]</sup>。表 1 汇总了 2009~2015 年相关杂志有代表性的关于生物钟和光周期的改变在鼠、斑马鱼、肉鸡和人的皮肤、肌肉、胃肠道和内脏等组织的研究进展。

表 2 汇总了 1995~2015 年相关杂志有代表性的关于生物钟和光周期的改变在羊、马和奶牛绒毛、胃肠道、肝脏和乳腺等组织的研究进展。

从表 1 和 2 结果中获得以下启示:生物钟(光照

表 1 生物钟与光周期的改变在鼠、斑马鱼、肉鸡、人方面的研究进展

Table 1 The progression in mouse, zebrafish, chickens and human on the circadian clock and changes in photoperiod

动物模型 Animal model	靶组织 Target tissue	研究结果 Test result	作者 Author
小鼠 Mouse	皮肤毛囊	<i>Per</i> 基因在调控皮肤毛囊的发育中起重要作用, <i>Clock</i> 和 <i>Bmal1</i> 基因敲除的小鼠,毛囊发育被阻止在生长早期;光照能够显著影响皮肤中 <i>per1</i> 、 <i>per2</i> 基因的表达水平。	Tanioka 等 <sup>[27]</sup> Geyfman 等 <sup>[28]</sup>
	胃肠道内脏	生物钟基因调节葡萄糖与脂类的平衡,调控肠道的脂质吸收和脂蛋白的生成;生物钟基因在十二指肠、空肠、以及内脏中不同程度的表达。	Polidarova 等 <sup>[7]</sup> Marcheva 等 <sup>[11]</sup> Hussain 等 <sup>[29]</sup>
	肌肉	<i>Clock</i> 基因突变减弱摄食节律,改变糖异生、胰岛素敏感性和脂质平衡; <i>Bmal1</i> 基因敲除后,葡萄糖和脂质代谢平衡被打破。	Shimba 等 <sup>[14]</sup>
斑马鱼 Zebrafish	肝脏	肝脏生物钟对日粮中能量的缺乏尤为敏感。	Hatori 等 <sup>[30]</sup>
	胃肠道及内脏	在缺少后脑斑马鱼突变体中,外周组织中的生物钟依然存在。	Noche 等 <sup>[31]</sup>
肉鸡 Chicken	肌肉	绿光刺激提高肉仔鸡生长期体重和胸肌产量,改善饲料转化率,刺激促进肉鸡胚晚期和孵化初期卫星细胞的增殖和分化。长光照导致肉鸡骨骼发育的异常。	Zhang 等 <sup>[32-33]</sup> Vander 等 <sup>[34]</sup>
	肝脏	肝脏器官大部分的代谢途径是由生物钟基因来控制	Dallmann, 等 <sup>[35]</sup>
人 Human	胃肠道	宿主生物钟的紊乱会左右肠道细菌的丰度变化,进而提高出现肥胖和代谢问题的风险。	Thaiss 等 <sup>[36]</sup>
	外周组织	生物钟紊乱会导致机体肥胖和发生 2 型糖尿病。葡萄糖、氨基酸等营养素直接影响生物钟基因的昼夜节律。	Dibner 等 <sup>[37]</sup> Wu 等 <sup>[38]</sup>

表 2 生物钟与光周期的改变在羊、马、牛方面的研究进展

Table 2 The progression in goat, sheep, equine and dairy cow on the circadian clock and changes in photoperiod

动物模型 Animal model	靶组织 Target tissue	研究结果 Test result	作者 Author
山羊 Goat	绒毛	非长绒季节短光照和埋植 MEL 增加绒产量,而且绒纤维长度和细度发生显著变化;光照对绒毛生长的调节机制是通过 MEL 实现的。	贾志海等 <sup>[39]</sup> 王林枫等 <sup>[40]</sup> 赵艳红等 <sup>[41]</sup>
	皮肤毛囊	控制光照时间能够调节毛囊再次进入生长期及脱毛期;揭示生物钟基因( <i>Bmal1</i> 、 <i>Clock</i> 、 <i>Cry1</i> )与辽宁绒山羊次级毛囊周期性循环间的关系。	Rogers 等 <sup>[42]</sup> 舒国涛等 <sup>[43]</sup>
	胃肠道	短光照使绒山羊采食量增加,干物质、粗蛋白及中性洗涤纤维的消化率提高。	李胜利等 <sup>[44]</sup>
绵羊 Sheep	肝脏	光周期显著影响肝脏中昼夜节律基因的表达。	Andersson 等 <sup>[45]</sup>
马 Equine	皮肤毛囊	光周期改变毛囊中 <i>Cry1</i> 、 <i>Per1</i> 、 <i>Per2</i> 等生物钟基因的表达。	Watts 等 <sup>[46]</sup>
奶牛 Dairy cow	乳腺	随着光周期的改变,生物钟通过协调内分泌系统和生理代谢的变化来促进泌乳;短光照促进乳腺生长,泌乳期间每天增加产奶量 4 kg, PRL 和 IGF-1 含量降低;短光照显著增加经产奶牛泌乳前期的产奶量,而对初产奶牛的产奶量没有显著影响,但降低奶牛血液中催乳素的含量。	Casey 等 <sup>[5]</sup> Dahl 等 <sup>[47]</sup> Lacasse 等 <sup>[48]</sup> Bentley 等 <sup>[49]</sup>

节律)在调控动物营养代谢、日粮饲喂制度和生产性能等方面发挥着稳衡控制和协调分配的作用;对毛皮动物毛囊发育及绒、毛生产的影响;对奶牛生理代谢和生产性能的影响。

绒毛是皮肤的衍生物,初级毛囊生长粗毛,次级毛囊生长绒,毛囊的形态呈现出明显的周期性变化,

包括生长期、退行期和休止期,周而复始,其生长是短日照季节性生长。许多研究表明,MEL 在调控绒毛生长中具有核心作用,能够促进绒毛生长、提高绒毛产量和质量<sup>[39-41]</sup>。MEL 主要由松果腺分泌,其分泌受光照影响,呈现昼低夜高的节律变化。松果腺能接受来自 SCN 和视网膜生理节律调节器的光照

信息,通过调节 MEL 的分泌将这一信息传递给靶组织和靶细胞。MEL 主要通过褪黑激素受体 1A (MT1)的介导而发挥作用,其浓度的增加能够快速降低血浆催乳素(PRL)的浓度<sup>[42]</sup>,同时 PRL 浓度的降低和升高伴随着毛发的生长和脱落。在哺乳动物中,2 型脱碘酶(DIO2)和 3 型脱碘酶(DIO3)受到光周期调控时也依赖于 MEL 信号的作用。长光照时,DIO2 引起下丘脑 T3 浓度的增加;短光照时,由于 DIO2 浓度的下降导致 T3 浓度的降低。MEL 对哺乳动物 SCN 有很大的影响作用,主要表现在人类的生物钟功能方面,涉及到 MT2 信号的表达。Alvarez 等<sup>[50]</sup>提出 MEL 的季节性变化,不仅调节 MT1 在 SCN 中的表达,修改 MT1 的功能,而且改变 PER/CRY 的表达以,揭示 SCN 分子时钟基因表

达谱。根据以上结果,可假定光周期的神经内分泌通路模型,以下丘脑-垂体-MET 中心信号系统与生物钟系统互为依存和联系,共同构成一个复杂的网络通过光照控制调节神经内分泌影响动物生理途径的改变(图 3)。最新研究报道,毛囊的发育受到生物节律基因的影响以及生物节律受营养因素的调控等方面内容<sup>[21]</sup>。关于季节性毛发生长的昼夜节律在动物中普遍被发现,生物钟基因在动物毛发循环生长中扮演重要角色<sup>[4]</sup>。Geyfman and Andersen<sup>[28]</sup>发现 BMALI-CLOCK 异二聚体是哺乳动物生物钟的核心,能够激活其它生物钟基因及钟控基因,Per1 和 Cry1 蛋白进入细胞核后干扰 BMALI-CLOCK 的聚合。Rev-Erb $\alpha$  蛋白进入核内不仅可以抑制正调节端 Bmal1 基因的转录,还能抑制阻止细

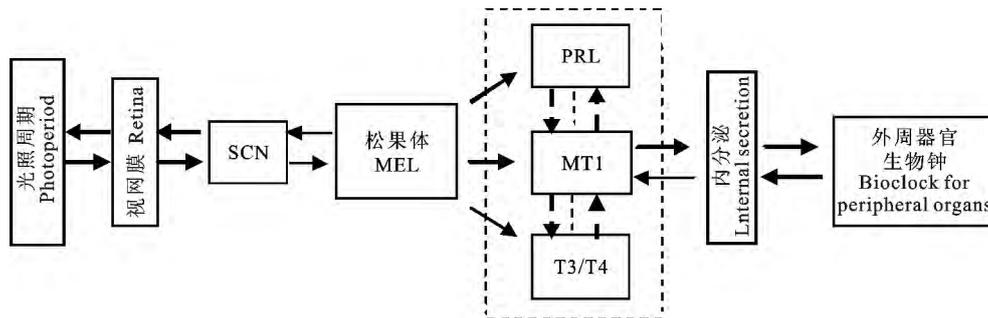


图 3 光周期的神经内分泌通路假定模型<sup>[51]</sup>

Fig. 3 Assumed model on neuroendocrine pathway of photoperiod

胞从 G1-S 期的 p21 蛋白。BMALI 表达的降低能够下调 Rev-Erb $\alpha$  的表达,导致 p21 的表达,从而抑制毛囊细胞从 G1-S 期的过度,推迟毛囊的生长期。正是由于毛发具有季节性生长的特点,目前人们更多以皮肤毛囊为研究对象进行生物钟机制的研究,拟利用系统生物学理论和组学技术以揭示生物钟与皮肤毛囊发育的相互关系。

光照条件的变化调控奶牛的产乳量已成为当今研究热点。人们一直从日粮营养成分的平衡、饲养管理条件的优化及生物调控技术等方面对提高奶牛的生产性能做出努力。然而,Lacasse 等<sup>[48]</sup>研究表明,在干奶期,短光照组分别比长光照组和长光照+MEL 组显著增加经产奶牛泌乳前期产奶量的 10.9%和 7.6%。光照条件通过改变 MEL 的分泌进一步影响机体内分泌激素的释放和生理代谢的变化以影响奶牛的产奶量。在奶牛泌乳期,长光照条件下每天增加产奶量 2~3 kg,循环血中 IGF-1 含量增加。在奶牛干奶期,短光照条件下能够促进乳腺生长,泌乳期间每天增加产奶量 3~4 kg,伴随着循环血中 PRL 含量降低和乳腺、肝脏和免疫细胞中

PRL 受体的表达量增加<sup>[47]</sup>(图 4)。从奶牛的妊娠期到泌乳期,乳腺、肝脏和脂肪组织中 ARNTL、NPAS2、CLOCK 等生物钟基因发生改变。而且,牛乳腺上皮细胞拥有一个功能性的生物钟,被外界刺激后可以同步表达,其中一个核心分支的表达以回应牛乳腺细胞中的催乳素信号<sup>[5]</sup>。

### 3 生物钟的应用前景

生物钟对动物营养和代谢的影响前面已论述,利用调整动物的作息时间和改变自然光照条件达到有效提高动物生产性能的目的,现已成为经济简捷的调控手段。目前,现行的动物饲养标准也正向动态化和精确化等方面进行调整和改进。通过调整动物的饲喂制度为各阶段动物量身定制精细化、个性化日粮配方,采用分餐制方案,即一日中每次采食不同营养成分饲料,提供多样化且均衡营养已达到节约成本和高效产出目的是未来动物营养学的发展方向。另外,季节性繁殖受光周期长短、气温的高低和动物营养状态等多方面因素的影响,构成其机体内部的繁殖节律。随着研究者对动物繁殖节律的深入

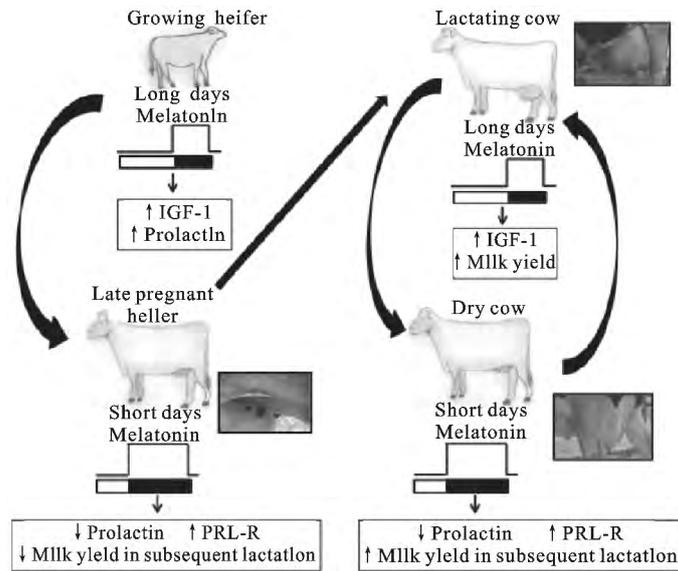


图 4 光周期调节内分泌系统促进奶牛泌乳<sup>[51]</sup>

Fig. 4 Assumed model on neuroendocrine pathway of photoperiod

理解,利用分子生物学及人工饲喂制度调控等技术改良季节性发情动物的生产性能成为可能。

生物钟研究不仅应用于动物产品方面,而且在调整人们生物钟仪器和药物的开发、食谱的改良、疾病及癌症的治疗等方面应用广泛。现代生活中,人们经常因坐飞机到不同的时区而产生时差或是熬到深夜工作而造成体内生物钟发生紊乱。科学家们发现,人们睡眠不规律会对超过 1 000 个基因造成“严重破坏”<sup>[52]</sup>,导致体重增加<sup>[53]</sup>,免疫能力降低<sup>[54]</sup>。生物钟现象与体内的 MEL 也有密切的关系,澳大利亚弗林德斯大学研究发现,绿光在调节 MEL 方面是最有效的波长,并且根据这个原理研发出一种深度睡眠装置—生物钟调节器。佩戴生物钟调节器后能对着眼睛发出柔和的绿色灯光,从而迷惑大脑中控制生物钟的神经,让生物钟按佩戴者的意愿提前或延迟。这种高科技眼镜可以通过调整人体的生物钟来改变人类睡眠类型,减少人们在长途飞行后产生的时差反应、治疗失眠等。因此,生物钟是将个体生理节律与外部时间联系起来的重要机制。

#### 4 小 结

生物钟系统普遍存在于生命体的各级水平,参与生命体大多数的生理过程,已成为现代生命科学中的重大基础理论问题。然而,生物钟系统对动物营养和代谢方面的调控作用非常广泛,其生物钟基因的表达作用及在转录、翻译等不同水平上的调节机制还需要进一步研究。随着对生物钟系统的深入研究,人们越来越关注生物钟与营养感应信

号及动物生理状态之间的相互联系,这有助于将生物钟原理与营养代谢稳衡及营养物质的重新分配结合在一起共同揭示生命规律的本质,为农牧业的实际生产及人类医学提供新的研究思路 and 理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Kanopka R J, Benzer S. Clock mutants of drosophila melanogaster[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1971, 68(9): 2 112-2 116.
- [2] Sahar S, Sassone-Corsi P. Regulation of metabolism; the circadian clock dictates the time[J]. Trends Endocrinology and Metabolism, 2012, 23(1): 1-8.
- [3] Morin L P. The circadian visual system[J]. Brain Research Reviews, 1994, 19(1): 102-127.
- [4] Plikus M V, Vollmers C, De La Cruz D, et al. Local circadian clock gates cell cycle progression of transient amplifying cells during regenerative hair cycling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(23): 2 106-2 115.
- [5] Casey T M, Plaut K. Lactation biology symposium: circadian clocks as mediators of the homeorhetic response to lactation [J]. Journal of Animal Science, 2012, 90(3): 744-754.
- [6] Polidaro L, Sladek M, Sotak M, et al. Hepatic, duodenal, and colonic circadian clocks differ in their persistence under conditions of constant light and in their entrainment by restricted feeding[J]. Chronobiology International, 2011, 28 (3): 204-215.
- [7] Polidaro L, Sotak M, Sladek M, et al. Temporal gradient in the clock gene and cell-cycle checkpoint kinase Wee1 expression along the gut[J]. Chronobiology International, 2009, 26 (4): 607-620.
- [8] Hardeland R, Madrid J A, Tan D X, et al. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for de-

- tailed analyses of peripheral melatonin signaling[J]. *Journal of Pineal Research*, 2012, 52(2): 139-166.
- [9] O'Neill J S, Ooijen G, Dixon L E, et al. Circadian rhythms persist without transcription in a eukaryote[J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 554-558.
- [10] 王明勇,黄国栋,王 晗. 斑马鱼生物钟研究进展[J]. *遗传*, 2012, 34(9): 1 133-1 143.
- [11] Marcheva B, Ramsey K M, Peek C B, et al. Circadian clocks and metabolism [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 21 (7): 127-155.
- [12] Richards J, Gumz M L. Advances in understanding the peripheral circadian clocks[J]. *The FASEB Journal*, 2012, 26 (9): 3 602-3 613.
- [13] Pan X, Hussain M M. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1 800-1 813.
- [14] Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25231.
- [15] Shi S Q, Ansari T S, McGuinness O P, et al. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity[J]. *Current Biology*, 2013, 23(5): 372-381.
- [16] Froy O. Metabolism and circadian rhythms implications for obesity[J]. *Endocrine reviews*, 2010, 31(1): 1-24.
- [17] Eckel-Mahan K L, Patel V R, Mohney R P, et al. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(14): 5 541-5 546.
- [18] Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition[J]. *Curr Nutr Rep*, 2014, 3(3): 204-212.
- [19] Fajas L, Debril M B, Auwerx J. PPAR gamma: an essential role in metabolic control[J]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 2001, 11(2): 64-69.
- [20] 倪银华,吴 涛,金 黎,等. 哺乳动物营养代谢的时间生物学研究进展[J]. *细胞生物学学报*, 2011, 33(2): 190-196.
- [21] Eckel-Mahan K L, Patel V R, Mateo S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1 464-1 478.
- [22] Cagampang F R, Bruce K D. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism [J]. *British Journal of Nutrition*, 2012, 108(3): 381-392.
- [23] Vieira E, Marroqui L, Batista T M, et al. The clock gene *Rev-erbalpha* regulates pancreatic beta-cell function: modulation by leptin and high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 592-601.
- [24] Hsieh M C, Yang S C, Tseng H L, et al. Abnormal expressions of circadian-clock and circadian clock-controlled genes in the livers and kidneys of long-term, high-fat-diet-treated mice [J]. *International Journal of Obesity*, 2010, 34(2): 227-239.
- [25] Kohsaka A, Laposky A D, Ramsey K M, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice [J]. *Cell Metabolism*, 2007, 6(5): 414-421.
- [26] Larrondo L F, Olivares-Yanez C, Baker C L, et al. Decoupling circadian clock protein turnover from circadian period determination [J]. *Science*, 2015, 347 (6221): 1257-1277.
- [27] Tanioka M, Yamada H, Doi M, et al. Molecular clocks in mouse skin[J]. *The Journal of Invest Dermatol*, 2009, 129 (5): 1 225-1 231.
- [28] Geyfman M, Andersen B. Clock genes, hair growth and aging[J]. *Aging*, 2010, 2(3): 122-128.
- [29] Hussain M H. Regulation of intestinal lipid absorption by clock genes[J]. *Annual Review Nutrition*, 2014, 34 (4): 357-375.
- [30] 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[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(6): 848-860.
- [31] Noche R R, Lu P N, Goldstein-Kral L, et al. Circadian rhythms in the pineal organ persist in zebrafish larvae that lack ventral brain[J]. *BMC Neuroscience*, 2011, 12:7.
- [32] Zhang L, Zhang H J, QIAO X, et al. Effect of monochromatic light stimuli during embryogenesis on muscular growth, chemical composition, and meat quality of breast muscle in male broilers[J]. *Animal*, 2012, 91(4): 1 026-1 031.
- [33] Zhang L, Zhang H J, Wang J, et al. Stimulation with monochromatic green light during incubation alters satellite cell mitotic activity and gene expression in relation to embryonic and posthatch muscle growth of broiler chickens [J]. *Animal*, 2014, 8(1): 86-93.
- [34] Van der Pol C W, Molenaar R, Buitink C J, et al. Lighting schedule and dimming period in early life: consequences for broiler chicken leg bone development [J]. *Poultry Science*, 2015 Oct 13. pii: pev276.
- [35] Dallmann R, Viola A U, Tarokh L, et al. The human circadian metabolome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(7): 2 625-2 629.
- [36] Thaiss C A, David Z, Maayan L, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514-529.
- [37] Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans [J]. *Journal of internal medicine*, 2015, 277(5): 513-527.
- [38] Wu T, Yao C, Huang L, et al. Nutrients and Circadian Rhythms in Mammals[J]. *Journal of nutritional Science and Vitaminology*, 2015, 61: 89-91.
- [39] 贾志海. 不同光周期和褪黑激素对绒山羊生产性能的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 1995, 31(4): 8-10.
- [40] 王林枫. 光照和埋植褪黑激素对内蒙古白绒山羊含氮物质分配和产绒性能的影响及调控的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2004: 148-155.
- [41] 赵艳红. 褪黑激素受体基因在内蒙古绒山羊皮肤毛囊中的表

- 达[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2009: 12-15.
- [42] Rogers G E. Biology of the wool follicle: an excursion into a unique tissue interaction system waiting to be rediscovered [J]. *Experimental Dermatology*, 2006, 15(2): 931-949.
- [43] 舒国涛. 辽宁绒山羊次级毛囊年周期变化规律及其相关生物钟研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2014: 32-34.
- [44] 李胜利, 孙海洲, 赵存发, 等. 控制光照对内蒙古白绒山羊母羊营养物质消化率的影响研究[J]. *家畜生态学报*, 2014, 35(9): 28-32.
- [45] Andersson H, Johnston J D, Messenger S, et al. Photoperiod regulates clock gene rhythms in the ovine liver[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2005, 142(3): 357-363.
- [46] Watts L M, Browne J A, Murphy A B. Investigation of a non-invasive method of assessing the equine circadian clock using hair follicle cells[J]. *Journal of Circadian Rhythms*, 2012, 10(1): 7.
- [47] Dahl G E, Tao S, Thompson I M. Effects of photoperiod on mammary gland development and lactation[J]. *Journal of Animal Science*, 2012, 90(3): 755-760.
- [48] Lacasse P, Vinet C M, Peittlerc D. Effect of prepartum photoperiod and melatonin feeding on milk production and prolactin concentration in dairy heifers and cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97(6): 3 589-3 598.
- [49] Bentley P A, Wall E H, Dahl G E, et al. Responses of the mammary transcriptome of dairy cows to altered photoperiod during late gestation[J]. *Physiol Genomics*, 2015, 47(10): 488-499.
- [50] Alvarez J D, Hansen A, Ord T, et al. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice[J]. *Journal of Biological Rhythms*, 2008, 23(1): 26-36.
- [51] 黄冬维, 储明星. 动物季节性繁殖分子调控机理研究进展[J]. *遗传*, 2011, 33(7): 695-706.
- [52] Archer S N, Laing E E, Moller-Levet C S, et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(6): 682-691.
- [53] Mchill A W, Melanson E L, Higgins J, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(48): 17 302-17 307.
- [54] Yu X F, Rollins D, Ruhn K A, et al. TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock[J]. *Science*, 2013, 342(6159): 727-730.

## The Role of the Circadian Clock System in Animal Nutrition and Metabolism

ZHANG Chong-zhi, SUN Hai-zhou\*, LI Sheng-li, SANG Dan, ZHANG Chun-hua, JIN Lu

(*Institute of Animal Nutrition and Feed, Inner Mongolia Academy of Agricultural & Animal Husbandry Sciences, Hohhot 010031, China*)

**Abstract:** The circadian clock is a self-sustaining oscillator in a period of about 24 hours in organisms, which regulates the body's activities of life and physiological functions. The circadian clock plays an important role in animal nutrition and metabolism, but the exact mechanisms are still unclear. The structure and molecular mechanisms, regulation nutrition and metabolism, and prospects of circadian rhythms are reviewed briefly in this article, which provide a theoretical reference and research ideas for circadian clock system of animal body.

**Key words:** circadian clock; melatonin; nutrition and metabolism; regulation