

文章编号: 1004-0374(2009)02-0324-06

生物钟信号调控的营养学

孙悦, 吴涛, 诸葛芬, 陆科东, 倪银华, 傅正伟*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310032)

摘要: 近日节律是生物界普遍存在的一种生理现象, 而内源性生物钟是产生近日节律的物质基础, 它能使生物体感知并适应环境中的光、温度和食物等周期信号, 从而使生物体与外界环境保持周期同步。研究表明, 葡萄糖、胆固醇、腺苷、咖啡因、维生素A和视黄酸等营养物质能通过各自不同的方式调控哺乳动物的生物钟, 影响其近日节律的信号输出。本文概述了至今为止研究发现的各类与生物钟信号调控相关的营养物质及功能的相关研究进展。

关键词: 近日节律; 物质代谢; 食物; 营养

中图分类号: Q811.9; Q592 **文献标识码:** A

The relationship between food metabolism and circadian rhythm

SUN Yue, WU Tao, ZHUGE Fen, LU Ke-dong, NI Yin-hua, FU Zheng-wei*

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

Abstract: Circadian rhythms, which generally exist in most organisms, are generated mainly by an internal biological clock. This biological clock is synchronized to the daily periodicities in the physical environment by external factors, such as light-dark cycle, temperature and food availability. Moreover, it has been demonstrated that nutrient substances, such as glucose, cholesterol, adenosine, caffeine, vitamin A and retinoic acid etc., can regulate the biological clock and its circadian outputs by their specific mechanisms. This article briefly reviews recent findings on the relationship of food metabolism and circadian rhythm.

Key words: circadian rhythm; food metabolism; food; nutrition

几乎所有生物的生理和行为活动都存在与环境保持同步的周期性节律。我们称之为生物节律, 其中以24h为运行周期的生物节律称为近日节律(circadian rhythms)。许多生理现象存在着近日节律, 例如睡眠/觉醒、激素合成与释放、体温变化等。生物节律产生的物质基础是生物钟(circadian clock), 它通过接收环境的时间信号(包括明-暗光照周期信号、环境温度、饮食等)来指导机体的生理活动并使之与环境保持同步^[1]。哺乳动物的生物钟系统主要包含以下两类: 位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的母钟(master clocks)和存在于许多组织和器官中的子钟(peripheral clocks, 也叫外周生物钟)^[2]。研究表明, 母钟SCN是近日节律的起搏点, 主要由视网膜接收环境中的

光信号并通过视网膜-下丘脑束(retinohypothalamic track, RHT)传入SCN来调控SCN的自身节律。在正常条件下, 母钟SCN又可通过神经和体液途径调节各个外周组织(子钟)的生物节律, 从而使整个机体的生物节律与环境保持同步^[3]。同时各个子钟也受其他环境信号的影响, 研究发现食物信号能有效调控子钟的生物节律。

现代文明的进步使得生物钟出现紊乱或失调的可能性越来越大、频率越来越高, 而生物钟的长期紊乱容易引发冠心病、心肌梗塞、中风、高血压

收稿日期: 2008-11-26; 修回日期: 2008-12-26

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y204240)

*通讯作者 Tel: 0571-88320599; E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

等多种疾病, 甚至危及生命。因此, 如何调节内在生物钟并且使之快速、有效地与外部时钟同步就显得格外重要。而食物信号作为环境中除光信号之外的最有效的生物钟授时信号, 在生物钟信号调控方面发挥着重要的作用。近年来, 有关食物信号对生物节律的调控作用逐渐成为人们关注的热点。本实验室以及其他一些国外的研究发现, 食物信号刺激不仅能显著地影响子钟的生物节律, 而且能主导某些子钟的节律脱离母钟的控制, 甚至更有研究显示在某些情况下, 食物信号也能影响母钟的生物节律^[3,4]。鉴于食物信号在生物钟信号调控方面发挥的显著作用, 人们开始进一步探索不同的食物成分——各种营养物质在生物钟信号调控方面发挥的具体作用。

1 生物钟产生的分子机制

目前在所有的生物系统中的生物钟的分子基础模型主要包括了由一组高度保守的“生物钟基因”组成的转录-转译反馈回路(图1)。哺乳动物的生物

钟基因包括正性调控元件 *Bmal1*、*Clock* 和负性调控元件 *Period* (*Per1*、*Per2*、*Per3*)、*Cryptochrome* (*Cry1*、*Cry2*)、*Rev-erb* 等^[1]。反馈回路主要由两部分组成: (1) *Bmal1* 基因和 *Clock* 基因的蛋白产物——BMAL1 和 CLOCK 通过 bHLH-PAS 结构域形成异二聚体 CLOCK:BMAL1, 该二聚体与 *Per* 和 *Cry* 基因启动子区的 E-box (CACGTG) 结合, 以起动这些基因的转录。而这些基因经翻译得到的 PER、CRY 蛋白质在经酪蛋白激酶 (CKI) 磷酸化后形成 PER:CRY 异二聚体将作为负性成分抑制 CLOCK-BMAL1 异源二聚体介导的转录, 从而反馈调节 *per* 和 *cry* 的转录^[1-3]。(2) CLOCK:BMAL1 异二聚体也可激活视黄酸相关受体基因 *Rev-Erb α* 和 *Ror α* 以及过氧化物增殖激活受体 PPAR α 的转录。同时, PPAR α 也能与 *Rev-Erb α* 启动子区的 PPRE 结合, 诱导其转录。REV-ERB α 和 ROR α 竞争 *Bmal1* 启动子区的视黄酸相关核受体反应元件 (ROREs), 抑制或促进 *Bmal1* 的转录, 但对 *Clock* 的表达无影响^[1-3]。因此,

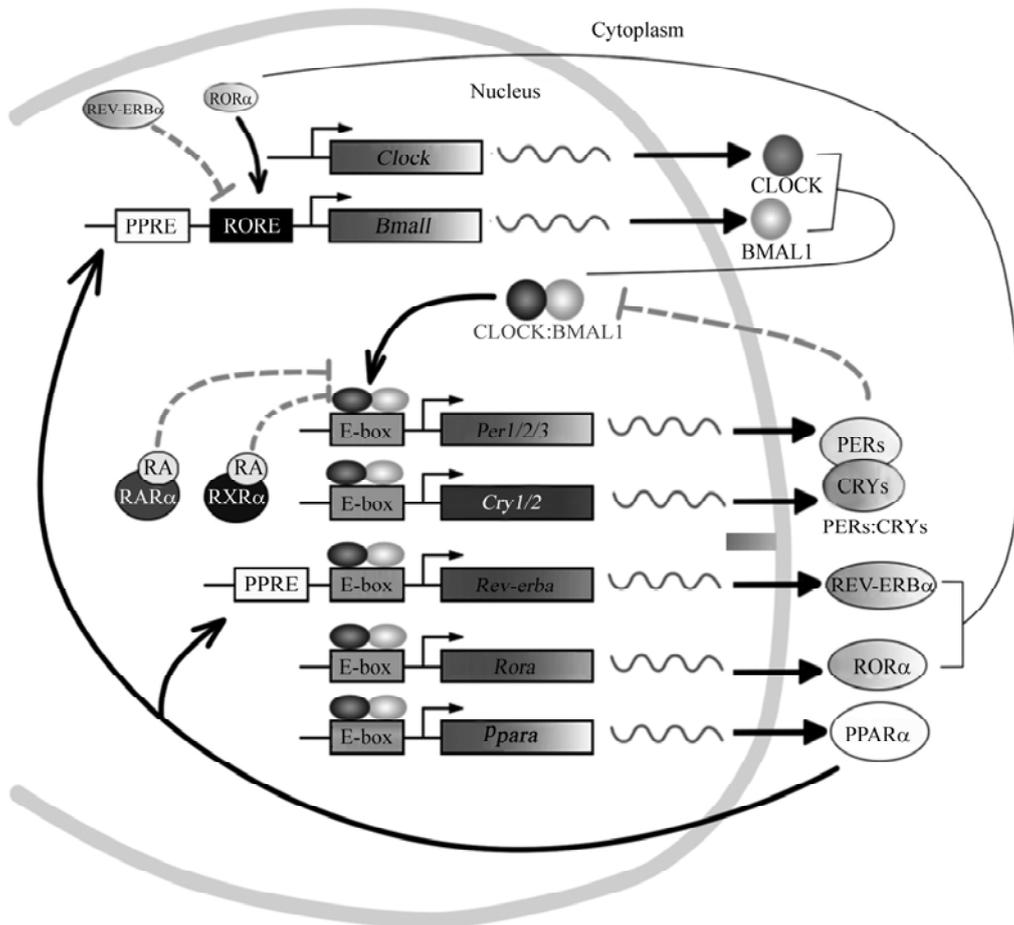


图1 生物钟的分子基础模型

Bmal1 的表达呈现昼夜振荡, 而 *Clock* 的表达相对稳定。此外, BMAL1-CLOCK 二聚体通过与 E-Box 序列结合也能促进生物钟控制基因 (clock controlled genes, CCGs) 的转录, 使其呈节律性表达, 而 CCGs 的周期性节律表达使得各种生理和行为活动表现出 24h 昼夜振荡的生理节律。

2 食物信号对生物钟的影响

目前研究表明, 食物信号是环境中除光信号外最有效的生物钟授时信号, 该信号影响的主要目标是外周生物钟 (子钟)。当每天的饮食习惯被固定在限制时段的时候, 动物在每天饮食前生理上就会产生食物预期性的特征, 如食物预期行为 (food anticipatory activity, FAA)、食物预期性体温升高 (food anticipatory thermogenesis, FAT)、食物预期性皮质酮分泌 (food anticipatory corticosterone, FAC) 等^[6-8]。我们和国外其他的一些学者在对习惯限制性饮食 (restricted feeding, RF) 的动物体内生物钟的研究中发现, 其肝脏、肾脏、心脏以及一些脑组织中的外周生物钟基因的表达时相都脱离了母钟 SCN 的控制, 形成了由食物信号引起的相对独立的外周生物钟节律^[4, 5, 9-11]。*Dbp* 是一个在外周组织中活跃表达的 CCG, 研究发现这个基因的表达节律在限制性饮食的小鼠的多个外周组织肝脏、肾脏、心脏和胰腺中都受饮食时间的节律主导, 而不受母钟 SCN 的信号控制^[9]。在体外实验中, 习惯了限制性饮食的大鼠肝脏和肺中生物钟基因 *Per1* 的表达节律都发生了不同程度的时相前移^[10]。同时, 在对某些脑组织的生物钟基因表达节律的研究中发现, 限制性饮食同样能有效调控一些局部脑组织的生物钟基因的节律性表达。在对限制性饮食小鼠的大脑皮层、海马体和纹状体的研究中发现, 生物钟基因 *Per1* 和 *Per2* 的表达节律受饮食时间的控制, 而不是正常的夜间表达峰值的规律^[11]。而在限制性饮食的小鼠的终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 的卵形区中, *Per2* 的表达节律也脱离了母钟 SCN 的控制^[12]。因此, 进食-饥饿的周期信号可能是外周生物钟调控的一个主导信号^[9, 10]。

此外, 研究发现在限制性饮食结合热量限制 (calorie restriction, CR) 的食物信号共同刺激下, 小鼠的母钟 SCN 的生物钟基因的表达节律也受到一定程度的影响^[8]。以上这些实验现象都预示着可能存在另一个功能性生物钟, 它不同于已知的光信号主导的 SCN 生物钟, 而是主要受食物信号调控, 故

有学者提出了大胆的假设, 认为哺乳动物还拥有一个所谓的食物信号钟 (food entrainable clock, FEC)。有关这方面的研究已经涉及了食物信号钟的存在位点、作用机制以及其信号输出途径等^[6, 7, 13]。虽然目前还未真正确定食物信号钟具体存在位点, 但是这方面的研究也已成为目前生物钟研究领域的又一个热点。

在对食物信号究竟如何调控生物钟的进一步探索中, 人们发现体内糖皮质激素可能是食物信号传入体内的一个次级信号, 它能有效调控外周生物钟的表达时相^[14]。同时, 在小鼠中的研究显示, 缺少糖皮质激素受体的小鼠外周生物钟基因的表达节律仍然正常^[15]。此外, 在对肾上腺摘除或者糖皮质激素受体缺陷型小鼠的研究中发现, 限制性饮食刺激仍然能有效地调控肝脏生物钟, 这都说明糖皮质激素对外周生物钟来说也不是不可或缺的^[14, 15]。因此, 食物信号对生物钟的影响应该是依赖多种不同的体内次级信号来传输的, 其具体的调控机制还有待进一步深入研究。

3 各种营养物质对生物钟的调控作用

食物信号对生物钟 (尤其是外周生物钟) 的信号调控作用已被大量的实验所证实, 不同的饮食习惯和食物的热量差异都会影响对体内生物钟的信号。然而, 食物信号具体是如何影响体内生物钟的调控机制仍然是一个未解之谜。因此, 一些研究学者开始关注食物中的不同营养成分, 研究不同的营养物质对生物钟的调控效果和机制, 从而探明食物中的有效成分, 为揭开食物信号的生物钟调控机制开辟新路。2001 年, Selmaoui 等^[16]研究发现, 高蛋白和高碳水化合物饮食能改变松果体褪黑激素分泌和 N-乙酰转移酶 (NAT) 活性的节律。与此同时, 也有很多学者对各种单一的营养物质进行了针对性的研究, 如葡萄糖、胆固醇、腺苷、咖啡因、维生素 A 和视黄酸等营养物质对生物钟都有不同程度的调控效果。我们现将各种营养物质对生物钟的具体作用和调控效果的研究进展归纳如下。

3.1 葡萄糖

葡萄糖是机体重要的供能物质, 许多体内和体外的研究证明葡萄糖对近日节律有较大的影响。在动物体内实验中, 研究发现低血糖 (如通过禁食、注射胰岛素和 2-脱氧-D-葡萄糖等方法) 的小鼠对持续黑暗下的光信号刺激的反应能力降低^[17], 这说明葡萄糖能影响生物钟对光信号的响应能力, 干扰光信号的生物钟调控通路。而升高血糖 (直接

注射葡萄糖或使用链脲酶素诱导的糖尿病)后,研究发现高血糖对动物的母钟SCN和一些特定的外周组织生物钟也有一定影响。在给大鼠注射葡萄糖后,SCN和肝脏中*rPer2*的表达峰值都发生了移动,这说明葡萄糖是一种有效的生物钟调控信号^[18]。由链脲酶素诱导的糖尿病大鼠的心脏生物钟基因表达的时相与正常大鼠相比提前了约3h^[19],说明了高血糖可能导致外周生物钟节律发生改变。同样,在限制性饮食条件下,糖尿病小鼠的心脏、肝脏和肾脏中*Per1*表达相位和正常小鼠的表达节律明显不同^[20]。此外,葡萄糖能诱导体外培养的rat-1成纤维细胞的生物钟基因*Per1*和*Per2*的mRNA表达水平下调^[21]。因此,葡萄糖水平的高低能影响母钟SCN和外周组织中生物钟基因的表达,调节生物钟的表达时相。

3.2 胆固醇 胆固醇又称胆甾醇,它是一种环戊烷多氢菲的衍生物。胆固醇广泛存在于动物体内,尤以脑及神经组织中最为丰富,在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也高。它在体内有着广泛的生理作用,但当其过量时便会导致高胆固醇血症,对机体产生不利的影响。现代研究发现,动脉粥样硬化、静脉血栓形成与胆石症和高胆固醇血症有密切的相关性。在生物节律的研究方面显示,高胆固醇饮食并不会影响肝脏生物钟核心基因(*Per2*和*Bmal1*)的表达节律,但是它却能提高生物钟控制基因*Pai-1*的表达水平^[22]。而上升则会引起血纤维蛋白分解能力下降以及动脉粥样硬化。因此,血液中高水平的胆固醇虽然不直接影响外周生物钟本身的表达时相,但是它能干扰生物钟的输出信号,影响机体的正常生理功能。

3.3 维生素B1 维生素B1又称硫胺素或抗神经炎素,是由嘧啶环和噻唑环结合而成的一种B族维生素。维生素B1在体内主要参加碳水化合物的代谢过程,维持神经、心脏及消化系统正常机能等作用。研究表明,维生素B1的缺乏不仅使小鼠的体温发生显著的下降,而且会影响小鼠的体温节律变化^[23]。另有研究显示,缺乏维生素B1会引起动物的自发活动节律周期变短,而自发活动节律正是内部生物钟节律的一种主要的输出信号^[24]。可见,维生素B1能有效影响生物钟的信号输出途径,至于其对生物钟本身的表达时相的是否有影响还有待进一步研究。

3.4 钠 钠是构成食盐的主要金属元素,它是烹饪中重要的调味品,也是日常生活饮食接触最多的

一种营养元素。钠的主要生理功能是参与体内水的代谢,维持体内的水平衡,维持体内酸和碱的平衡,以及参与肌肉和神经功能的调节。因此,对于这种和生活息息相关的营养元素在食物信号对生物钟的调控作用中是否也发挥着作用引起了人们的研究兴趣。Mohri等^[25]研究发现,6周的高钠饮食会引起血压的振幅上升并显著的降低心脏和肾脏生物钟基因*Per2*、*Bmal1*以及生物钟控制基因*Dbp*的振幅。然而,每天的限制性进食钠盐并不会影响前脑边缘组织的生物钟基因*Per2*的表达节律^[26]。因此,钠对生物钟的影响并不在于改变其表达时相,而是在于影响其信号的强弱。

3.5 酒精 酒精的摄取对生物节律存在多方面的影响,可改变睡眠-觉醒、行为活动、内分泌、免疫和体温的近日节律,并且破坏SCN的功能。酒精摄入有一定近日节律性,因为酒精的偏爱程度和摄取量会随昼夜时间发生改变^[27]。此外,乙醇暴露的动物呈现正常光周期下生物钟表达时相延迟而在短光脉冲刺激下生物钟表达时相前移的现象^[28]。一些酗酒者的褪黑激素分泌水平会明显下降,但是健康人短时大量饮酒不会出现这一现象^[29]。同时,慢性乙醇摄取使大鼠下丘脑弓状核及SCN中*Period*基因表达发生明显改变,导致弓状核中 β -内啡肽神经元的促阿片-黑素细胞皮质素原mRNA表达的近日节律发生破坏^[30]。以上这些现象都说明酒精能减弱生物钟输出信号的强度,且其对生物钟的影响是慢性而非急性的。

虽然乙醇作用于近日节律的机理还有待进一步研究确证,但是已有学者提出,乙醇可能从改变细胞基础代谢和阻碍大脑的信息传递这两方面产生影响。一方面,肝脏酒精代谢产生的高NADH可能促进CLOCK:BMAL1复合物与DNA的结合,导致昼夜相位移动;另一方面,离子型 γ -氨基丁酸(GABA)和NMDA-谷氨酸(glutamate)受体在光和非光导致的昼夜相位反应的调节中有重要作用,而这些蛋白也是乙醇作用于神经的重要靶点^[31,32]。

3.6 腺苷和咖啡因 腺苷是中枢神经系统的兴奋性神经递质,它能参与生物钟的时相调控^[33]。咖啡因是腺苷的竞争性拮抗剂,与腺苷A1受体有高亲和力^[34]。研究表明,睡眠剥夺会引起脑部一些区域出现胞外腺苷堆积的现象。在睡眠中期对大鼠的腹腔或者脑腔内给予腺苷受体A1的激动剂——N6-环己烷腺苷(N-CHA)会导致剂量相关性的生物钟时相移

动, 与 3h 睡眠剥夺的效果相同。相反, 在睡眠中期给予腺苷受体的拮抗剂——咖啡因会导致觉醒但不会引起生物钟时相改变, 且能削弱同样的 3h 睡眠剥夺引起的生物钟时相移动^[35]。此外, 注射 CHA 会导致光引起的时相延迟的效果减弱 49% ($P < 0.05$), 而预先给予腺苷受体 A1 的拮抗剂——二丙基环戊基黄嘌呤 (DPCPX) 可以完全阻断 CHA 对光引起生物钟时相延迟的抑制作用^[36]。因此, 对中枢神经组织而言, 腺苷是一种有效的生物钟时相调控物质。

3.7 维生素 A 与视黄酸 维生素 A 在视觉、生长、发育、代谢等许多生命活动中都起着重要作用, 其具生物活性的分子形式是视黄醛、视黄醇和视黄酸 (即维生素 A 酸)。视黄酸是维生素 A 与葡萄糖反应转化而来, 该转化是不可逆的。目前发现, 维生素 A 可能对外周组织有保持其光响应能力的作用, 而视黄酸则能直接作用于生物钟的分子反馈回路。研究发现, 在缺乏维生素 A (但饮食补充视黄酸) 的鹌鹑中, 褪黑激素生产的近日节律仍保持, 但振幅减小; 夜间的短时光照刺激可使鹌鹑松果体分泌的褪黑激素水平下降到白天水平, 而在缺乏维生素 A 的鹌鹑中该反应能力明显减弱, 但是, 对维生素 A 缺陷型动物外源性补充维生素 A 可使其对光照的反应能力恢复, 这说明维生素 A 在保持鸟类松果体对光信号的充分响应能力有重要作用^[37]。然而, 维生素 A 缺乏小鼠肝内生物钟基因 *Per1*、*Per2*、*Clock* 和 *Bmal1*, 以及钟控基因 D- 区结合蛋白 (DBP) 仍保持昼夜表达, 可见维生素 A 对哺乳动物外周生物钟近日节律的保持不是必需的^[38]。在体外培养的小鼠 NIH3T3 细胞中, 视黄酸能上调 *Per1*、*Per2*、*mAVP* (精氨酸血管升压素) 和 *mPPAR α* 的表达^[39]。同时, 在体外培养的平滑肌细胞和体内的血管细胞中, 视黄酸均能使 *Per2* 的表达时相发生移动^[40]。这些现象的产生机制可能是视黄酸与其受体 RAR α 或 RXR α 的复合物与 CLOCK:BMAL1 竞争 E-box, 从而影响生物钟基因的表达。

4 总结

随着对生物钟信号调控的深入研究, 越来越多的研究开始关注光信号以外的其他环境信号对生物钟的影响。食物信号作为环境中除光信号之外的最有效的生物钟授时信号, 在生物钟信号调控方面发挥着重要的作用, 然而其信号调控的有效成分和调控机制至今并不十分清楚。因此, 关于生物钟信号

调控的营养学研究逐渐开始受到人们的关注和重视。本文针对该研究背景总结了至今为止所研究过的相关营养物质在生物钟信号调控方面的研究成果, 以期为将来进一步的研究提供参考。同时, 我们也希望通过在该领域的深入研究, 为将来提出以食物为基础并能有效减轻时差反应的综合方法提供一定的理论和技术支持。

[参 考 文 献]

- [1] Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zool Sci*, 2004, 21 (4): 359-68
- [2] Karatsoreos IN, Silver R. The neuroendocrinology of the suprachiasmatic nucleus as a conductor of body time in mammals. *Endocrinology*, 2007, 148(12): 5640-7
- [3] Challet E, Caldelas I, Graff C, et al. Synchronization of the molecular clockwork by light and food-related cues in mammals. *Biol Chem*, 2003, 384(5): 711-9
- [4] Wu T, Jin YX, Kato H, et al. Light and food signals cooperate to entrain the rat pineal circadian system. *J Neurosci Res*, 2008, 86(14): 3246-55
- [5] Wu T, Jin YX, Ni YH, et al. Effects of light cues on re-entrainment of the food-dominated peripheral clocks in mammals. *Gene*, 2008, 419(1-2): 27-34
- [6] Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol*, 2007, 19(2): 127-37
- [7] Feillet CA, Albrecht U, Challet E. "Feeding time" for the brain: A matter of clocks. *J Physiol Paris*, 2006, 100(5-6): 252-60
- [8] 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(6): 1514-22
- [9] 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(23): 2950-61
- [10] Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 2001, 291 (5504): 490-3
- [11] Wakamatsu H, Yoishinobu Y, Aida R, et al. Restricted-feeding-induced anticipatory activity rhythm is associated with a phase-shift of the expression in mPer1 and mPer2 mRNA in the cerebral cortex and hippocampus but not in the suprachiasmatic nucleus of mice. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(6): 1190-6
- [12] Lamont EW, Diaz LR, Barry-Shaw J, et al. Daily restricted feeding rescues a rhythm of period2 expression in the arrhythmic suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 2005, 132 (2): 245-8
- [13] Mieda M, Williams SC, Richardson JA, et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(32): 12150-5

- [14] Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 2000, 289(5488): 2344-7
- [15] Le Minh N, Damiola F, Tronche F, et al. Glucocorticoid hormones inhibit food-induced phase-shifting of peripheral circadian oscillators. *EMBO J*, 2001, 20(24): 7128-36
- [16] Selmaoui B, Oguine A, Thibault L. Food access schedule and diet composition alter rhythmicity of serum melatonin and pineal NAT activity. *Physiol Behav*, 2001, 74(4-5): 449-55
- [17] Challet E, Losee-Olson S, Turek FW. Reduced glucose availability attenuates circadian responses to light in mice. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 2): R1063-70
- [18] Iwanaga H, Yano M, Miki H, et al. Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *J Parenter Enteral Nutr*, 2005, 29(3): 157-61
- [19] Young ME, Wilson CR, Razeghi P, et al. Alterations of the circadian clock in the heart by streptozotocin-induced diabetes. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(2): 223-31
- [20] Oishi K, Kasamatsu M, Ishida N. Gene- and tissue-specific alterations of circadian clock gene expression in streptozotocin-induced diabetic mice under restricted feeding. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 317(2): 330-4
- [21] Hirota T, Okano T, Kokame K, et al. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 44244-51
- [22] Kudo T, Nakayama E, Suzuki S, et al. Cholesterol diet enhances daily rhythm of Pai-1 mRNA in the mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(4): E644-51
- [23] Langlais PJ, Hall T. Thiamine deficiency-induced disruptions in the diurnal rhythm and regulation of body temperature in the rat. *Metab Brain Dis*, 1998, 13(3): 225-39
- [24] Bennett MR, Schwartz WJ. Altered circadian rhythmicity is an early sign of murine dietary thiamine deficiency. *J Neurol Sci*, 1999, 163(1): 6-10
- [25] Mohri T, Emoto N, Nonaka H, et al. Alterations of circadian expressions of clock genes in Dahl salt-sensitive rats fed a high-salt diet. *Hypertension*, 2003, 42(2): 189-94
- [26] Lamont WE, Harbour VL, Barry-Shaw 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
- [27] Zghoul T, Abarca C, Sanchis-Segura C, et al. Ethanol self-administration and reinstatement of ethanol-seeking behavior in Per1 (Brdm1) mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 190(1): 13-9
- [28] Seggio JA, Logan RW, Rosenwasser AM. Chronic ethanol intake modulates photic and non-photic circadian phase responses in the Syrian hamster. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87(3): 297-305
- [29] Danel T, Touitou Y. Alcohol consumption does not affect melatonin circadian synchronization in healthy men. *Alcohol*, 2006, 41(4): 386-90
- [30] Chen CP, Kuhn P, Advis JP, et al. Chronic ethanol consumption impairs the circadian rhythm of pro-opiomelanocortin and period genes mRNA expression in the hypothalamus of the male rat. *J Neurochem*, 2004, 88(6): 1547-54
- [31] Allen GC, West JR, Chen WJ, et al. Developmental alcohol exposure disrupts circadian regulation of BDNF in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurotoxicol Teratol*, 2004, 26(3): 353-8
- [32] Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, et al. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol*, 2003, 177(1): 17-26
- [33] Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 31-55
- [34] Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev*, 1992, 17(2): 139-70
- [35] Antle MC, Steen NM, Mistlberger RE. Adenosine and caffeine modulate circadian rhythms in the Syrian hamster. *Neuroreport*, 2001, 12(13): 2901-5
- [36] Sigworth LA, Rea MA. Adenosine A1 receptors regulate the response of the mouse circadian clock to light. *Brain Res*, 2003, 960(1-2): 246-51
- [37] Fu ZW, Kato H, Sugahara K, et al. Vitamin A deficiency reduces the responsiveness of pineal gland to light in Japanese Quail (*Coturnix japonica*). *Comp Biochem Physiol A: Mol Integr Physiol*, 1998, 119(2): 593-8
- [38] Shirai H, Oishi K, Ishida N. Circadian expression of clock genes is maintained in the liver of Vitamin A-deficient mice. *Neurosci Lett*, 2006, 398(1-2): 69-72
- [39] 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
- [40] McNamara P, Seo SP, Rudic RD, et al. 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