

DOI: 10.13376/j.cbls/2014132

文章编号: 1004-0374(2014)09-0925-06

· 评述与综述 ·

哺乳动物生物钟与能量代谢的相关研究进展

王楠, 袁拿特, 富浩轩, 朱雅丽, 吴涛*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310014)

摘要: 生物钟广泛存在于各种生物体中, 是生命体的一种内源调节机制。哺乳动物生物钟系统与机体营养代谢和能量平衡有着密切的关系。概述了生物钟系统通过营养途径、限速酶途径、核受体途径对哺乳动物机体代谢活动和能量平衡的调控, 以及哺乳动物代谢稳态对生物钟系统的影响, 从而为从生物钟调控的角度治疗和防控代谢综合征提供新的思路。

关键词: 生物钟; 代谢稳态; 能量平衡

中图分类号: Q955; Q41; R589 **文献标志码:** A

Advances on the relationship between circadian clock and metabolism in mammals

WANG Nan, YUAN Na-Te, FU Hao-Xuan, ZHU Ya-Li, WU Tao*

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Circadian clock is an endogenous regulating mechanism involved in almost all eukaryotes. Recent evidence has shown close relationship among the mammalian circadian system, energy balance, and nutrient metabolism. This article briefly reviews the function of mammalian circadian system in regulating nutrient metabolism and energy homeostasis by the nutrient sensors, rate-limiting enzymes, and/or the nuclear receptors. Moreover, the role of mammalian metabolism homeostasis in circadian regulation is also stated. These findings may provide new ideas in the prevention and treatment of metabolic syndromes.

Key words: circadian clock; metabolism homeostasis; energy balance

生物钟是生物在长期进化过程中形成的一种能与自然环境相适宜, 内源性的以接近 24 h 为周期发生生理变化的一种现象^[1]。在哺乳动物中, 生理变化和行活动都是由一个内源性昼夜节律系统所支配的, 生物节律的主起搏器点, 位于大脑的下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), 又称主钟; 次起搏点, 位于肝脏、心脏、肾脏等外周组织, 又称外周生物钟^[2]。研究发现, 哺乳动物的核心生物钟主要受到外界光信号的调节, 其外周生物钟主要受食物信号影响。当外界授时因子 (zeitgeber)——食物或者光信号发生变化, 核心生物钟和外周生物钟偶联关系被破坏, 机体内部的生物钟系统将会重新调节以达到新的平衡状态, 在此过程中生物钟将影响下游的基因表达、激素分泌、代谢反应、能量

平衡, 以及生物体的行为活动随之发生相应变化^[3-4]。

生物钟的细胞基础是具有内源性振荡的自律细胞, 而它的分子基础是由一组特异的、保守的核心元件组成, 包括 *Clock*、*Bmal1*、*Per(s)*、*Cry(s)* 以及 *Rev-erba* 基因及其蛋白质产物等。这些生物钟核心元件通过转录和转录后调控形成反馈回路产生分子振荡, 最终导致生物钟核心元件基因转录翻译产生的蛋白质具有节律性, 而这些节律性蛋白作用于其下游新陈代谢等生理进程, 使之也呈现一定的

收稿日期: 2013-12-17; 修回日期: 2014-02-25

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31200890); 浙江省新苗人才计划项目 (2013R403046)

*通信作者: E-mail: wt_hz@zjut.edu.cn; Tel: 0571-88320242

节律性变化^[5-6]。

2012年, Peek等^[7]研究表明, 生物钟核心元件与哺乳动物能量代谢的调控有着密不可分的关系, 两者相互影响、相互制约, 使生物体机体能量变化具有一定的节律性。同时, 机体生物钟节律的变化也受到体内能量变化的影响。

1 生物钟调控代谢的主要途径

1.1 营养途径

生物钟通过营养感受器 (nutrient sensors) 对哺乳动物生理代谢进行调节, 主要是通过 5'-腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)。

AMPK 是细胞能量代谢调节的关键因子, 因 AMP:ATP 比率的上升而启动, 表达之后可参与下游靶蛋白的磷酸化过程, 对机体能量代谢起着传感器的作用^[8]。AMPK 可以通过磷酸化酪蛋白对生理节律的调节起到调控作用。肌酸激酶 CK1 (creatine kinase 1) 对 AMPK 生成有着重要作用, 是 ATP 再生必不可少的元件之一。AMPK 的激活在小鼠的肝脏、下丘脑和成纤维细胞中都有节律性, 且 AMPK 可以通过调节隐花色素-1 (crypto-chrome-1, CRY1) 和 CK1 的磷酸化来调节生物钟节律, 而 CK1 可通过磷酸化 PER (Period) 蛋白和控制其去磷酸化在调节生物钟上起到重要作用^[9-10]。同时, AMPK 可以使 CRY1 磷酸化, 导致 CRY1 成为 SCF (SKP1-CUL1-F-box) 泛素连接酶、F-box 和 FBXL3 (F-box and leucine rich repeat protein 3) 蛋白的目标, 从而对 CRY1 的泛素化和分解造成影响, 且 AMPK 受抑制可以激活 CK1, 导致 PER2 的降解^[11-12]。在进一步的研究中, Etchegaray 等^[13]将小鼠体内编码 CK1 ϵ 和 CK1 δ 蛋白的基因用 Cre-loxp 系统处理, 发现了一个非功能性的缺失突变体蛋白在小鼠体内产生, 并直接影响小鼠肝脏 PER2 蛋白的表达和 PER-CRY-CLOCK 复合物的形成。由此可以推测, 与能量调节因子 AMPK 联系紧密的 CK1 δ 蛋白对磷酸化生物钟核心元件和调节哺乳动物昼夜振荡器起关键作用。除了对生物钟核心元件的影响外, 激活下丘脑 AMPK 对哺乳动物的摄食行为有促进作用^[14]。而在本课题组的研究中发现, 肝脏生物钟对于食物信号有着快速而强烈的应答。肝脏作为机体重要的代谢器官, 在食物消化、能量转化上有着重要作用, 联系上述研究成果可以推断出哺乳动物

机体中存在着一环连贯通路 (生物钟—食物—AMPK—生物钟), 它对早期的能量代谢和生物钟调节起到控制作用^[15-16]。作为“生命能量阀”的 AMPK 在机体内进行一系列能量变化监控调节的功能, 同时与生物钟节律有着密切的关系, 生物钟元件在严格执行自身反馈回路控制过程的同时, 可以影响相关功能基因, 使其节律性进一步传递给机体下游的各种生理生化反应。

SIRT1 是哺乳动物体内的酵母染色质沉默信息调节因子 SIRT2 的同源体, 参与哺乳动物机体能量代谢、细胞的衰老与凋亡、糖脂代谢等重要生理活动^[17-19]。SIRT1 调节机体代谢的同时对生物钟元件产生影响, SIRT1 可以调控 CLOCK 组蛋白的乙酰基转移酶活性; 同时, SIRT1 具有通过上调机体烟酰胺磷酸核糖转移酶来调节 NAD⁺ 的丰度的能力。生物钟转录因子结合尼克酰胺磷酸核糖转移酶基因 *Nampt* 使其表达量上调, 可以促成一个涉及 NAMPT/NAD⁺ 和 SIRT1/CLOCK:BMAL1 的反馈回路形成, 从而在能量代谢和生物钟节律调节上产生相互关联^[20]。食物信号对哺乳动物外周生物钟有着直接而强烈的影响。研究表明, SIRT1 在机体对于不同食物信号转换过程中起调节作用, 如当大鼠由随机饮食切换成为禁食或摄入卡路里受限状态时, SIRT1 的表达量上升^[21]。Chang 和 Guarente^[22]以及 Libert 等^[23]的研究发现, 正常小鼠的昼夜生理节律周期为 23.6 h, 而 SIRT1 敲除小鼠的生理节律为 23.9 h, 并且与青年期野生小鼠相比, 老年野生型小鼠体内 SIRT1 和视交叉上核的 BMAL1 和 PER2 均降低, 而长期处于这种情况下的老年小鼠的生物钟系统节律紊乱、调节功能减弱, 无法适应外界变化快速调节自身生物钟。综上所述, SIRT1 是食物信号改变机体能量状态与生物钟调控之间的重要联系点, 对于机体能量平衡的调节与生理节律的稳定具有调控作用。

1.2 限速酶途径

哺乳动物机体的代谢过程由许多酶催化的反应组成, 而代谢途径的反应速度主要受其中最慢的一个反应环节调控, 这个最慢的代谢反应称为限速反应, 而催化限速反应的酶称为限速酶 (rate-limiting enzyme)。限速酶是控制机体代谢的关键点, 生物钟通过促进限速酶的合成或激活限速酶活性来调控整条代谢反应途径, 如胆固醇合成途径中的限速步骤是甲基二羟戊酸的合成, 其调节限速酶为 3-羟甲基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methyl

glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)。该酶的表达变化呈现一定的节律性,并在夜间达到峰值^[24-25]。同样的,细胞血红素合成的限速酶(aminolevulinic synthase 1, ALAS1)也通过生物钟元件的调控作用对其表达量进行调节^[26]。

除了对代谢反应中限速酶本身的节律调节,组织中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)水平的变化对限速酶反应也具有重要影响。NAD是一种传递电子的辅酶,在机体内氧化还原反应中必不可少,贯穿哺乳动物三羧酸循环、糖酵解、糖异生等机体重要代谢反应过程。而ADP-核糖基环化酶38(ADP-ribosyl cyclase 38, CD38)是哺乳动物体内的一个位于膜上的糖蛋白,可通过催化NAD⁺而调控催化环腺苷二磷酸核糖(cADPR)的合成和降解^[27]。2011年,科学家研究发现,NAD⁺具有一定的日周节律,且其节律性与CD38功能密切相关。美国科学家将小鼠CD38基因进行敲除,发现CD38的缺失不仅引起小鼠体内NAD⁺节律的丧失,还影响到小鼠的日常行为活动和机体新陈代谢,这些变化均与生物钟核心元件基因紊乱有关^[28]。生物钟核心元件CLOCK/BMAL1蛋白的失活会导致机体NAD⁺水平的下调,而CRY1/2蛋白功能的丧失会导致NAD⁺水平的上调。在这种变化机制下,NAD⁺的水平受控于节律表达的生物钟元件,并在体内参与三羧酸循环、糖酵解、糖异生等重要生化反应,调控相关限速步骤使机体的新陈代谢也呈现出一定的规律性^[20,29]。

尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)具有调节NAD⁺活性的作用。小鼠体内实验发现,抑制NAMPT表达将导致NAD⁺的活性受抑制,同时生物钟基因*Per2*的表达量下调^[29]。NPAS2(neuronal PAS domain protein 2)是一种哺乳动物前脑分泌的CLOCK类似物,具有调控哺乳动物昼夜节律的作用,其作用方式与CLOCK相似,可与BMAL1形成异二聚体影响下游反应^[30-31]。Yoshii等^[32]的研究发现,辅酶NAD(P)H可以加强NPAS2与DNA的结合,从而对哺乳动物昼夜节律产生影响。Peek等^[7]的实验发现,生物钟节律控制NAD⁺的节律,而节律性的NAD⁺可以对机体线粒体氧化功能和生物新陈代谢进行调节,并且这种调节会受到禁食和摄食节律的控制。

1.3 核受体途径

核受体超家族(nuclear receptor superfamily)是一组配体依赖性转录因子超家族,包括脂溶性激素、

维生素、脂质、胆酸和一些外源性因子。这些核受体在哺乳动物体内通过信号分子与转录应答建立联系,调控机体内细胞的生长、分化、内分泌信号转导以及能量代谢等过程^[33]。现有的研究已经证明,一些核受体因子的表达受到生物钟核心元件CLOCK/BMAL1的严格调控,如视黄醇类核内受体(retinoic acid receptor-related orphan receptor- α , ROR α)、核激素孤儿受体REV-ERB α (即NR1D1, nuclear receptor subfamily 1, Group D, Member 1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)。核心生物钟元件*Bmal1*基因的表达节律受到*Rev-erba*和*Rora*的负反馈调节,从而达到抑制CLOCK/BMAL1异二聚体转录的效果^[34]。同时,核受体PPAR α 作为不饱和脂肪酸的感受器,可以调节脂肪酸氧化和载脂蛋白合成,其上游启动子的E-box结构受到生物钟核心元件CLOCK/BMAL1异二聚体的绑定调控,导致*Ppara*基因的表达量发生变化^[33]。PPAR α 也能通过直接调节*Bmal1*启动子上的过氧化物酶体增殖物反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)对*Bmal1*基因表达进行直接的调控。大量的实验已经证实,在哺乳动物中核受体、代谢活动和生物钟节律之间有着密切的联系。Sahar和Sassone-Corsi^[9],以及Yang等^[35]总结了在代谢器官中45种核受体在mRNA的产生加工过程中扮演重要角色,其中包括PPAR家族的 α 、 γ 、 δ 类型,雌激素相关受体ERR(estrogen-related receptor)的 α 、 β 、 γ 类型在内的25种核受体,其表达量在哺乳动物机体代谢器官内显现出一定的节律变化。

在对生物钟系统、机体代谢活动和核受体调节的研究中,PERIOD蛋白系列(PER1/2/3)被认为是另一类对三者进行调节的重要核受体调节蛋白^[36-37]。在哺乳动物体内,CLOCK/BMAL1通过形成异二聚体与E-box结合,激活*Per1/2/3*等基因的转录,之后其蛋白产物PER1/2/3作为负性元件,抑制核心生物钟元件CLOCK/BMAL1异二聚体转录,从而减少*Per1/2/3*基因的产生,达到抑制自身表达的目的^[5-6]。Schmutz等^[36]研究发现,PERIOD蛋白可以对许多核受体进行调节,如PER2与PPAR α 、REV-ERB α 、ROR α 、HNF4 α 等核受体的调节都相关。此外,PER2能对PPAR γ 进行抑制调控,从而间接影响白色脂肪组织中脂肪的合成和氧化;而在*Per2*基因缺失的小鼠体内,脂代谢会发生改变^[37]。*Per3*基因缺失的小鼠体内脂肪和肌肉成分组成会发生变

化^[38-39]。PERIOD 蛋白和其他核受体对机体的调节作用,主要可以分为两条途径:一是通过直接调控生物钟核心元件 CLOCK/BMAL1 异二聚体作用于生物体,如 REV-ERB α 、PERIOD 等;另一途径是通过控制其他核受体的活性或稳定性参与糖代谢、脂质代谢等机体活动,如 PPAR 家族。

2 生物钟元件对代谢稳态的影响

生物钟核心元件对哺乳动物能量平衡和代谢反应的调控是多方面、全局性的。机体感受外界环境(昼夜交替、温度变化、摄食行为等)信号刺激,产生相应的节律性应答,致使内部代谢和能量处于一种相对稳定的状态;但是,当生物钟元件缺失或其功能发生改变时,哺乳动物机体内这种代谢稳态将被打乱,严重时导致代谢综合征的发生。

2.1 核心元件BAML1/CLOCK与代谢稳态

当生物钟核心元件 BAML1/CLOCK 发生突变时,机体的昼夜调节系统将出现紊乱。Eckel-Mahan 和 Sassone-Corsi^[40],以及 Turek 等^[41]将小鼠的 *Clock* 基因敲除,发现缺失 *Clock* 基因的小鼠表现出昼夜节律紊乱,摄食量加大并表现出肥胖、高血脂、脂肪肝、2型糖尿病(高血糖、胰岛素分泌不足)等代谢综合征;同时,*Clock* 突变小鼠下丘脑调控机体能量和代谢的激素水平也发生改变,从而影响到机体的代谢和能量平衡。2013年, Pan 等^[42]研究发现, *Clock* 变异会促使动物机体动脉粥样硬化的产生,其病因主要与以下3个方面相关:(1)肠道对胆固醇的吸收增加;(2)巨噬细胞对修饰脂蛋白的吸收增加;(3)巨噬细胞中胆固醇的流出减少。这项研究证明,生物钟活动是维持低血浆胆固醇水平和减少小鼠动脉粥样硬化形成至关重要的因素。同样地,生物钟另一核心元件 BMAL1 也对哺乳动物机体的代谢稳态有着重要的调节作用。*Bmal1* 敲除小鼠的生理节律将完全丧失,同时激素分泌、葡萄糖代谢、脂类代谢等生理活动的节律也都发生紊乱^[43-45]。食物摄取与机体能量变化有着直接的关系。在对食物预期性行为 FAA (food-anticipatory activity) 的研究中发现, *Bmal1* 基因突变小鼠的 FAA 表现出活动时间和活动量均减少的特点^[46]。许多研究已经证实了生物钟核心元件与2型糖尿病之间密切关系。实验表明,胰岛细胞根据生物钟核心元件震荡节律调节并维持自我节律。在生物钟核心元件突变的小鼠体内,胰岛细胞分化和葡萄糖代谢都受到抑制,同时胰岛素信号的传导被延迟^[47]。无论是 *Clock* 或

Bmal1 突变体小鼠均显示出糖耐量降低、胰岛素分泌减少、胰岛细胞缺陷,且随着实验小鼠年纪的增大,各种病理现象显现出逐步恶化的趋势^[48]。

2.2 其他生物钟元件与代谢稳态

除了生物钟核心元件 BAML1/CLOCK 缺失会对机体代谢稳态能量平衡产生影响外,其他生物钟元件,如 *Per1/2/3*、*Cry 1/2*、*Rev-erba*、*Rora*、*Pgc-1* 等的敲除或功能丧失也会造成机体的代谢缺陷。*Per2* 基因对哺乳动物脂代谢的调节具有重要作用。Grimaldi 等^[37]研究发现, *Per2* 基因变异的小鼠,其脂代谢基因 PPAR γ 的表达受到严重抑制,胰岛素敏感性发生改变,机体内总甘油三酯和游离脂肪酸含量大幅减少,并最终导致 *Per2* 缺陷小鼠的体重下降。*Cry1/2* 是光信号感知较强烈的生物钟元件之一。美国科学家发现将小鼠 SCN 部位的 *Cry1* 敲除,小鼠的摄食及行为活动将产生变化^[46,49];德国科学家用高脂饲料饲喂 *Cry1/2* 缺陷小鼠,结果发现高脂摄食中的 *Cry* 缺陷小鼠易通过增加胰岛素分泌和脂肪组织储存介导形成食源性肥胖^[50]。PGC-1 是过氧化物酶体增生物激活 PPAR 受体 (peroxisome proliferator-activated receptor) 辅助活化因子。Liu 等^[51]研究发现,其家族中 PGC-1 α 和 PGC-1 β 具有生物钟元件和代谢调节的双重作用。PGC-1 α 作为辅助代谢调节因子调节磷酸化,通过感受机体褐色脂肪组织生热情况,促进线粒体的生物合成,并作为效应器调控机体的能量平衡^[52-53]。而敲除小鼠 PGC-1 β ,小鼠会表现出夜间行为的异常^[54]。

3 结语和展望

生物钟可以调节机体内部代谢反应的节律,使机体生理状态与外在环境变化相适应,这种生物节律与体内代谢步调协调的变化规律保证了哺乳动物机能在应对环境变化时适时、缓和地调整自身生理生化反应,避免机体内部突变而对个体或组织造成损伤;然而,这种相互协调的机制一旦被打破,即生物钟元件与代谢反应之间的联系失常或生物钟单方面丧失节律而导致代谢紊乱,机体生理节律和能量稳态将有可能受到威胁,导致肥胖、高血压、冠心病等疾病的产生几率大大提升^[55-57]。代谢综合征的产生,一方面来自生物钟节律紊乱对机体内部代谢与能量稳态的影响;另一方面是由于生物钟被破坏导致机体其他组织器官功能的变化,两方面共同作用于机体,从而加大了代谢综合症的发病几率^[58]。尽管研究者们已证实生物钟系统与代谢活动之间相

关密切,但是这两者之间相互作用涉及的各种信号通路和大量影响因素都还没有一个清晰的定论,因此,探明生物钟系统与代谢活动的关系网络还需进一步的深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs. *Biological clocks and circadian timing in cells*. EMBO Rep, 2005, 6: S9-13
- [2] Ralph MR, Foster RG, Davis FC, et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 1990, 247(4945): 975-8
- [3] Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zool Sci*, 2004, 21(4): 359-68
- [4] Sakkou M, Wiedmer P, Anlag K, et al. A role for brain-specific homeobox factor *Bsx* in the control of hyperphagia and locomotory behavior. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 450-63
- [5] Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 2000, 288(5468): B1013
- [6] Young MW. Circadian rhythms marking time for a kingdom. *Science*, 2000, 288(5465): 451-3
- [7] Peek CB, Ramsey KM, Marcheva B, et al. Nutrient sensing and the circadian clock. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(7): 312-8
- [8] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 774-85
- [9] Sahar S, Sassone-Corsi P. Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(1): 1-8
- [10] Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 2010, 330(6009): 1349-54
- [11] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009, 326(5951): 437-40
- [12] Um JH, Pendergast JS, Springer DA, et al. AMPK regulates circadian rhythms in a tissue and isoform-specific manner. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18450
- [13] Etchegaray JP, Machida KK, Noton E, et al. Casein kinase 1 ϵ regulates the pace of the mammalian circadian clock. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(14): 3853-66
- [14] Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12005-8
- [15] Wu T, Ni Y, Kato H, et al. Feeding-induced rapid resetting of the hepatic circadian clock is associated with acute induction of *Per2* and *Dec1* transcription in rats. *Chronobiol Int*, 2010, 27(1): 1-18
- [16] Wu T, Ni Y, Zhuge F, et al. Resetting process of peripheral circadian gene expression after the combined reversal of feeding schedule and light/dark cycle via a 24-h light period transition in rats. *Physiol Res*, 2010, 59(4): 581-90
- [17] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10794-9
- [18] Duan W. Sirtuins: from metabolic regulation to brain aging. *Front Aging Neurosci*, 2013, 23(5): 36
- [19] Park S, Mori R, Shimokawa I. Do sirtuins promote mammalian longevity? A critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction. *Mol Cells*, 2013, 35(6): 474-80
- [20] Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, 2009, 324(5927): 651-4
- [21] Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(31): 12861-6
- [22] Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*, 2013, 153(7): 1448-60
- [23] Libert S, Bonkowski MS, Pointer K, et al. Deviation of innate circadian period from 24 h reduces longevity in mice. *Aging Cell*, 2012, 11(5): 794-800
- [24] Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12): 930-42
- [25] Brown MS, Goldstein JL, Dietschy JM. Active and inactive forms of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in the liver of the rat. Comparison with the rate of cholesterol synthesis in different physiological states. *J Biol Chem*, 1979, 254(12): 5144-9
- [26] Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, et al. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(4): 816-26
- [27] Hoshino S, Kukimoto I, Kontani K, et al. Mapping of the catalytic and epitopic sites of human CD38/NAD⁺ glycohydrolase to a functional domain in the carboxyl terminus. *J Immunol*, 1997, 158(2): 741-7
- [28] Sahar S, Nin V, Barbosa MT, et al. Altered behavioral and metabolic circadian rhythms in mice with disrupted NAD⁺ oscillation. *Aging: Albany NY*, 2011, 3(8): 794-802
- [29] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, et al. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 2009, 324(5927): 654-7
- [30] Green CB, Menaker M. Circadian rhythms. Clocks on the brain. *Science*, 2003, 301(5631): 319-20
- [31] DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci*, 2007, 10(5): 543-5
- [32] Yoshii K, Ishijima S, Sagami I. Effealian circadian transcription factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(3): 386-91
- [33] Sonoda J, Pei L, Evans RM. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 2-9
- [34] Duez H, Staels B. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Dia Vasc Dis Res*, 2008, 5(2): 82-8

- [35] Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*, 2006, 126(4): 801-10
- [36] Schmutz I, Ripperger JA, Baeriswyl-Aebischer S, et al. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes Dev*, 2010, 24(4): 345-57
- [37] Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab*, 2010, 12(5): 509-20
- [38] Costa MJ, So AY, Kaasik K, et al. Circadian rhythm gene *period 3* is an inhibitor of the adipocyte cell fate. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 9063-70
- [39] Dallmann R, Weaver DR. Altered body mass regulation in male *mPeriod* mutant mice on high-fat diet. *Chronobiol Int*, 2010, 27(6): 1317-28
- [40] Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 107-35
- [41] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice. *Science*, 2005, 308(5724): 1043-5
- [42] Pan X, Jiang XC, Hussain MM. Impaired cholesterol metabolism and enhanced atherosclerosis in clock mutant mice. *Circulation*, 2013, 128(16): 1758-69
- [43] Shimba S. The roles of clock genes in obesity. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(2): 244-8
- [44] Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 2000, 103(7): 1009-17
- [45] Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*, 2004, 2(11): e377
- [46] Takasu NN, Kurosawa G, Tokuda IT, et al. Circadian regulation of food-anticipatory activity in molecular clock-deficient mice. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48892
- [47] Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, et al. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia*, 2011, 54(1): 120-4
- [48] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*, 2010, 466(7306): 627-31
- [49] Evans JA, Pan H, Liu AC, et al. *Cry1^{-/-}* circadian rhythmicity depends on SCN intercellular coupling. *J Biol Rhythms*, 2012, 27(6): 443-52
- [50] Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in *Cry*-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(10): E1053-63
- [51] Liu C, Li S, Liu T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 2007, 447(7143): 477-81
- [52] Coste A, Louet JF, Lagouge M, et al. The genetic ablation of SRC-3 protects against obesity and improves insulin sensitivity by reducing the acetylation of PGC-1 α . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(44): 17187-92
- [53] Feige JN, Auwerx J. Transcriptional coregulators in the control of energy homeostasis. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(6): 292-301
- [54] Sonoda J, Mehl IR, Chong LW, et al. PGC-1 β controls mitochondrial metabolism to modulate circadian activity, adaptive thermogenesis, and hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(12): 5223-8
- [55] Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, et al. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight. *J Biol Rhythms*, 2013, 28(4): 262-71
- [56] Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ Res*, 2010, 106(4): 647-58
- [57] Kennaway DJ, Varcoe TJ, Voultsios A, et al. Global loss of *bmal1* expression alters adipose tissue hormones, gene expression and glucose metabolism. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65255
- [58] Wang N, Yang G, Jia Z, et al. Vascular PPAR γ controls circadian variation in blood pressure and heart rate through *Bmal1*. *Cell Metab*, 2008, 8(6): 482-91