

DOI: 10.13376/j.cblls/2015192

文章编号: 1004-0374(2015)11-1386-06



刘焜, 博士, 研究员。2009年底受聘于中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所任研究员和研究组长。2010年入选中国科学院“百人计划”并获择优支持, 2012年获得国家自然科学基金委优秀青年基金。课题组主要运用分子细胞生物学和动物模型探索肥胖相关疾病(特别是2型糖尿病)的病理分子机制。目前主要在转录、转录后以及蛋白质修饰水平上研究肝脏中的糖和脂的代谢机理及其在2型糖尿病发病机理中所扮演的角色。此外, 本组还将从事小分子筛选, 试图寻找潜在药物改善2型糖尿病患者的糖脂代谢, 特别是增强患者的胰岛素敏感性。

进食行为调控外周生物钟节律的研究进展

孙秀杰, 陈亚琼, 刘 焜*

(中国科学院上海生命科学研究院, 营养科学研究所, 营养与代谢重点实验室, 上海 200031)

摘要: 哺乳动物的生物钟包括位于下丘脑视交叉神经上核中的中枢生物钟 (central clock) 以及外周组织生物钟 (peripheral clock)。节律正常时, 由中枢时钟决定的外周生物钟同时具有一定程度的独立性。食物牵引实验 (food entrainment) 证明改变进食时间 (白天给食) 可以完全逆转外周组织的节律, 因此, 对于外周组织, 进食是一个重要的授时因子 (synchronizer)。目前已报道多种进食相关信号调控外周生物钟基因的表达及节律。现就进食行为影响外周生物钟等方面的研究进行综述。

关键词: 中枢生物钟; 外周生物钟; 食物牵引

中图分类号: Q41 **文献标志码:** A

The mechanism of food entrainment modulating peripheral clocks

SUN Xiu-Jie, CHEN Ya-Qiong, LIU Yi*

(Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: The mammalian circadian clock is composed by central clock, located at hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN), and diverse peripheral clocks in variable tissues. Under the control of master central clock, the rhythm of peripheral clocks is necessary for tissue-specific oscillations that control circadian physiology of tissues. Accumulating evidences support the notion that metabolism, food consumption, timed meals and some nutrients feedback to regulate the peripheral rhythmicity. This review summarize the recent findings concerning the molecular mechanism of feeding entrainment modulating peripheral clock.

Key words: central clock; peripheral clock; food entrainment

收稿日期: 2015-08-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(31471123)

*通信作者: E-mail: liuyi@sibs.ac.cn; Tel: 021-54920762

自然界中, 每种生物体内都有精确的生物钟 (circadian clock) 调控系统^[1], 这种调控系统在进化上高度保守, 即使单细胞生物也有生物钟, 生物钟的日振荡周期大约为 24 h^[2]。在哺乳动物中, 生物钟分为中枢生物钟 (central clock) 和外周生物钟 (peripheral clock)。生物钟的控制中枢在下丘脑视交叉神经上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), SCN 通过感知昼夜光线的变化调节中枢生物钟和外周生物钟^[3]。生物钟振荡使哺乳动物具有昼夜节律, 并形成相应的新陈代谢规律, 如进食、睡眠等。在分子水平上, 生物钟是个由正负调控转录环整合而成的自动反馈调节基因表达网络。该反馈转录调控核心环由转录激活因子 BMAL1、CLOCK 以及转录抑制因子 PERIOD (PER1、2 和 3) 和 CRYPTOCHROME (CRY1 和 2) 组成, 它们彼此间相互调控: BMAL1/CLOCK 上调 PER/CRY, 而后者又抑制前者的转录活性, 形成一个反馈调控环。它们共同作用于 E-box 元件, 通过负反馈环在转录水平上调控靶基因的振荡表达^[4]。

1 生物钟

1.1 中枢生物钟

生物体内很多代谢活动是在一天中特定的时间进行的。生物钟的紊乱会造成很多代谢疾病, 因此, 了解生物钟的分子调控机制很有必要。生物钟的控制中枢 SCN 是总开关。SCN 调控生理和活动节律, 并能通过激素和神经信号调节外周生物钟。SCN 在节律调控中的重要作用在仓鼠的 SCN 切除实验中得到很好的证明。仓鼠下丘脑 SCN 被切除之后, 其活动和进食规律完全被打乱^[5]。

光是调控生物钟的一个重要元件。光敏感的神经细胞能够感受光线的变化, SCN 通过神经细胞感应光信号同步生物的节律^[6-7]。光不仅能调节中枢生物钟, 在激素节律 (如糖皮质激素) 的同步化方面也起着非常重要的作用^[8]。实验证明, 在体外, 糖皮质激素本身在许多细胞中也保持着节律的惯性, 如成纤维细胞、肝细胞^[9-10]。

不仅光和激素能同步化生物钟节律, 食物也可以。限制性给食能明显的改变小鼠的正常活动规律, 这和 SCN 损伤得到的实验结果是一致的。但是, 节律和食物预期性行为 (food anticipatory activity, FAA) 之间的关系依然存在争议, 因为 BMAL1 基因敲除小鼠 FAA 仍旧存在。有趣的是, FAA 和黑皮素信号通路相关。在黑皮素 3 受体基因敲除的小鼠

给食之前, 小鼠并没有减少睡眠时间^[9]。进食节律的控制中心并不只是下丘脑, 可能是由一个更为复杂的细胞群控制网络组成^[10]。目前, 营养元素信号是否能够影响 SCN 的节律并不清楚。

1.2 外周生物钟

很多研究表明, 在脊椎动物中, 生物钟分子调控网络几乎存在于每种组织和细胞类型中^[11-12]。Nagoshi 等^[13] 研究发现, 体外成纤维细胞能自主形成节律相关基因的振荡表达。此后, 人们陆续发现在哺乳动物的外周组织中存在自主的生物钟节律, 这种节律独立于 SCN 控制的中枢生物钟。基因表达谱分析显示有 3%~20% 的基因存在 24 h 的振荡表达, 这其中大多数基因对代谢有着重要的作用。与代谢密切相关的组织有脂肪、肝脏、心脏和骨骼肌等, 这些组织中, 生物钟分子在调节代谢方面发挥着重要的生理作用^[14-22]。在肝脏和脂肪组织中, 很多核受体也呈现出节律性表达^[23-25]。因此, 核受体可能介导节律和代谢之间的调控。节律性表达的代谢基因也许就是利用核受体来调节生物体进食和饥饿条件下的合成和分解代谢。比如, 胃肠道酶 (gastrointestinal tract enzymes) 的节律性表达就是确保影响营养吸收的因子能够完成食物的摄取和消耗^[26]。此外, 进食之后是脂肪酸合成的高峰期 (详见综述 [27])。肝糖异生、糖酵解、脂代谢循环等都是在饥饿或进食之后相应的时间达到高峰。这些都说明外周组织的生物钟独立于中枢生物钟, 有自主节律性。

为了研究外周组织中基因的节律性表达是受细胞固有的外周生物钟调控, 还是受全身性的节律信号调控, Kornmann 等^[28] 建立了一个药物依赖的肝脏条件性过表达 *Rev-erba* 模型, 通过条件性过表达, 在这个模型中, 通过喂食多西环素抑制小鼠肝脏中 BMAL1 的表达, 但是与节律相关的 351 个基因中, 只有包括分子钟关键因子 *Per2* 在内的 31 个基因不能正常振荡表达, 其他的近 300 个基因表达仍然保持节律性。这些研究都表明, 肝脏中代谢相关基因的节律是由细胞自主性和非自主性节律信号共同驱动的。

很多信号, 如进食或者饥饿, 可以影响外周节律。在体外的实验中, 很多因素都能影响生物钟基因的表达, 包括 PKA、PKC 和 MAPK 的激动剂 (如 forskolin、butyryl cAMP、佛波醇酯、成纤维生长因子、内皮素等), 糖皮质激素 (地塞米松), 甚至葡萄糖。这些因素如何影响节律相关基因的表达, 至今是一个难题。

2 生物钟调节的分子机制

从植物、果蝇到脊椎动物，组成生物钟的分子都十分保守。生物钟由两个调节环组成(图1)。在第一个调节环中，有两个转录激活因子 *Bmal1* 和 *Clock* (在神经组织中为 *Npas2*)。它们在细胞质中形成异源二聚体入核，结合在 *Period* 和 *Cryptochrome* 基因的启动子 E-box 序列上，启动它们的转录。*PER* 和 *CRY* 蛋白在细胞质中大量积累，彼此结合形成复合物，入核结合在 *BMAL1* 和 *CLOCK* 的二聚体上，抑制它们的转录活性，因此，细胞中 *PER* 和 *CRY* 的蛋白就会减少。如此循环，形成生物钟分子的振荡表达。第二个调节环是关于 *Bmal1* 的表达。*BMAL1* 和 *CLOCK* 二聚体能够与核受体 *Rev-erba* 和 *Rora* 基因的启动子 E-box 结合，*REV-ERBa* 和 *RORa* 又能够结合在 *Bmal1* 启动子的 RORE 位点。其中 *RORa* 能激活 *Bmal1* 的表达，而 *REV-ERBa* 的作用则相反，*REV-ERBa* 与 *RORa* 竞争性结合 RORE 位点，从而抑制 *Bmal1* 的转录。如果转录激活因子 *RORa* 竞争性结合 RORE 成功，则增强 *Bmal1* 基因表达；*BMAL1* 和 *CLOCK* 或者 *NPAS2* (视组织而定) 在细胞质中形成异源二聚体积累，进入细胞核内，激活这两个调节环信号通路^[29]，但是 *Clock* 和 *Npas2* 的表达调节机制目前尚不清楚。

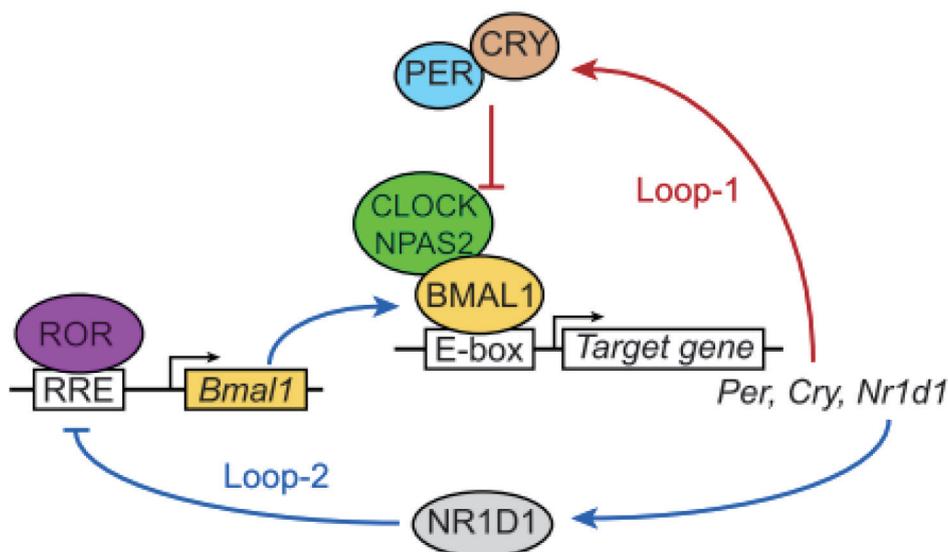
3 食物牵引(food entrainment)是调节生物钟的重要因素

Hara 等^[30] 研究表明，外周节律的短期维持不

需要 SCN，但长期维持需要 SCN 的调控。事实上，食物牵引是调节外周生物钟的主导授时因子。生物体内很多器官生理功能的运行需要进食喝水的信号刺激。进食之后，胃肠道消化吸收食物，胰腺分泌各种消化酶，骨骼肌调节糖原合成和利用，肾脏控制肾小球的过滤功能以及尿素的生成。因此，食物牵引调节外周组织中的生物钟，这一推论是十分合理的。

当夜行动物，如小鼠或大鼠，只能在白天进食，持续一周之后，大多数器官中节律相关基因的表达都出现了 180 度的逆转，但 SCN 的振荡和进食的时间并没有太大关系，SCN 主要受光信号调控^[31-32]。这并不代表食物牵引不能影响大脑中节律基因的表达，因为食物引起的节律变化信号是可以透过血脑屏障的。糖皮质激素就是这些信号中的一种，它在成年小鼠或大鼠体内大多数细胞中都能检测到，但在 SCN 神经细胞中没有发现这种激素^[31]。在外周组织中，糖皮质激素信号抑制节律周期的位移，这样看来并非该激素信号改变了节律的振荡。事实上，在糖皮质激素受体缺失小鼠的肝原代细胞、肝脏或者肾上腺切除的肾脏中，食物引起的节律变化明显快于正常小鼠。这就揭示 SCN 会通过垂体-肾上腺轴去纠正由进食引起的节律的改变。SCN 的这种干预减缓了食物引起的节律变化。在 SCN 切除的小鼠肝脏中，限制性饮食则引起节律基因更巨大的变化^[30]。

Pando 等^[32] 为了研究外周生物钟的变化，设计了一个十分有趣的实验。他们把小鼠胚胎成纤维



红线：文中生物钟分子第一个调节环；蓝线：第二个调节环。

图1 哺乳动物中生物钟基因反馈调控网络

细胞封装在包被有胶原蛋白的磁盘上, 移植装入小鼠皮下。几天之后, 成纤维细胞中节律基因 *mPer2* 的表达和宿主器官中该基因的表达完全一致。像正常的外周器官一样, 该细胞中节律基因的表达受进食行为的调控。因此, 无论是 SCN 区域还是进食的时间上, 调控节律的因子应该是一种全身性并能自由传播扩散的信号, 如激素、细胞生长因子、盐类, 或者是一些食物代谢的小分子。这些因子不仅可以调节节律基因的表达, 也能调节节律基因振荡的周期。在 PER1 敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中, *Per2* 的基因振荡周期大约是 20 h。把这些细胞移植到野生型小鼠的宿主器官后, 移植细胞中 *Per2* 的基因振荡周期变得和宿主器官的周期一致^[32]。

4 影响进食的因素

食物的摄取受到多种消化器官和脂肪组织分泌的激素调节, 而食物牵引对外周生物钟影响重大, 考虑到这些激素在生物钟调控方面的重要性, 下面简单做归纳总结。

4.1 胃饥饿素(ghrelin)

胃饥饿素是目前发现的唯一一个开胃激素。它是由胃中泌酸腺释放的一种激素^[33], 在调节食物摄取、控制体重等方面发挥着巨大的作用^[34]。

胃饥饿素受体在弓状核神经细胞 AgPR/NPY (agouti-related peptide/neuropeptide Y) 中表达^[35-36], 同时, 在其他很多控制行为和活动的下丘脑和非下丘脑区域中也有广泛表达^[37]。胃饥饿素通过激活弓状核 AgPR/NPY 神经细胞增加食物摄取, 并刺激 AgPR/NPY 合成。下丘脑外侧区是调节进食行为, 促进清醒的一个重要区域。胃饥饿素可以直接调节进食就是因为它作用于下丘脑外侧区^[38]。

由于胃饥饿素能有效刺激进食, 而食物牵引调节生物钟节律, 因此, 很多研究人员开始探讨胃饥饿素与生物钟节律之间的关系。研究表明, 可以自由摄食的大鼠血浆中胃饥饿素含量白天最高; 限制性饮食的大鼠, 即白天给食、晚上饥饿, 血浆中胃饥饿素含量晚上最高。在 ZT5~ZT9, 4 h 的限制性给食训练后, 大鼠在给食前 2 h 血浆中胃饥饿素含量显著增加。值得关注的是, 侧脑室注射胃饥饿素后, 小鼠清醒时间、体能消耗、进食都有所增加, 同时抑制睡眠相关基因 *Nrem* 和 *Rem*^[39]。

4.2 血糖(blood glucose)

进食可以为机体提供能量。生物体内很多化学反应需要营养物质以葡萄糖的形式提供能量。生物

体大脑的重要能量来源是葡萄糖。在限制性给食的实验中, 血液中葡萄糖浓度呈现出十分明显的节律变化^[40]。因此, 血液中葡萄糖的含量会对进食产生影响。有文献报道葡萄糖的摄入影响 FAA。这表示葡萄糖在食物牵引方面起直接的作用。这一推论是有依据的。葡萄糖可以改变控制食物摄取和清醒的大脑区域神经放电, 如 ARC、VMH (ventromedial nucleus of the hypothalamus) 和 LH^[41-42]。

4.3 瘦素(leptin)

瘦素是由脂肪组织分泌的一种激素。细胞中所储存的脂滴的量决定瘦素的分泌。当脂滴存储较高时, 瘦素合成增加, 血液中瘦素的浓度相应升高; 当脂滴存储较少时, 瘦素合成减少, 血液中瘦素含量相应降低。血液中瘦素含量在进食后达到高峰, 并在下一次进食前稳步降低。瘦素通过作用于下丘脑弓状核两种不同类型的细胞来调节进食。瘦素一方面作用于 AgRY/NPY 起抑制作用, 另一方面, 在一些厌食神经元中促进细胞表达厌食因子 POMC/CART (pro-opiomelanocortin and cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptides)^[43]。因此, 可以推测瘦素能够通过抑制进食影响外周生物钟的节律振荡。

5 调节外周生物钟的信号通路

科学家认为进食影响外周组织生物钟是通过几种不同类型的信号, 包括食物本身的代谢、由食物引起的代谢, 以及由饥饿和进食引起的激素的分泌等。McKnight 实验室发现了食物影响外周组织生物钟的重要信号通路^[44]。在生物钟分子调控网络中, CLOCK 和它的类似蛋白 NPAS2 是非常重要的调控因子。这两个转录因子都可以与 BMAL1 结合形成异源二聚体, 共同作用在含有 E-box 的启动子上, 激活 *Per*、*Cry* 和 *Rev-erba* 的表达, 翻译之后这些蛋白负反馈作用于调节环上。CLOCK 或者 NPAS2 只有在 NADH 和 NADPH 存在的时候才能与 BMAL1 有效地结合, 作用在 E-box 的保守序列上。相反, NAD⁺ 和 NADP⁺, 传递电子的蛋白脱氢之后, CLOCK 或者 NPAS2 与 DNA 的结合能力明显减弱。NAD(P) 是否携带电子由细胞的代谢状况决定。例如, 细胞中葡萄糖缺乏时, 氧化反应受到限制, 糖酵解的产物丙酮酸的生成减少, 乳酸的生成增加, 这样线粒体的氧化反应产物 H₂O 和 CO₂ 的量也会减少。这个反应伴随着氧化 NADH 生成 NAD⁺, 抑制 CLOCK 或者 NPAS2 对 E-box 的结合能力, 从而抑制下游节律相关基因 *Per*、*Cry* 和 *Rev-erba* 的表达。这些基

因的表达减少, 可能造成生物钟基因振荡周期的改变。另外一项研究显示, 葡萄糖能显著削弱成纤维细胞中 *Per2* 的表达, 从而加剧生物钟的振荡^[45]。

正如上面提到的, 依赖于进食或者饥饿分泌的激素参与外周节律的调控。事实上, 身体的胃肠道是一个巨大的分泌器官, 能够编码分泌 30 多种多肽激素。这些多肽通过修饰、剪接变成 100 多种具有生物活性的小肽^[46]。这个家族非常庞大, 促胰液素、胃泌素和胆囊收缩素 (cholecystokinin, CKK) 是其中最早被发现的 3 个成员。很多胃肠多肽激素在中枢神经系统神经分泌细胞中也有表达, 尤其是下丘脑。它们的生物活性和功能在以前的一些综述中已经讨论过^[46-47], 这里只关注它们对外周节律的影响。

吃食物之前, 食物的味道等就能通过迷走神经刺激胃肠激素的分泌, 并使胃开始短期分泌胃酸。食物进入胃之后, 胃泌素、胃酸的分泌便是一种长期的过程。胃泌素和胆囊收缩素 CKK 通过 CKK-B/gastrin 受体传递信号。CKK-B/gastrin 受体是一种在胃肠道内外很多类型细胞中都存在的七次跨膜 G 蛋白偶联受体。受体的激活会导致细胞内钙离子的释放, 然后激活 PKC、MAPK 和 PKA, 接下来磷酸化一些核转录因子, 如 CREB 和 Jun^[48]。

6 讨论与展望

自然界中, 光线的变化同步中枢生物钟, SCN 作为生物钟中枢调节外周生物钟, 但调节外周生物钟的另外一个最重要的因素是食物牵引, 因为进食时间调控大多数外周组织的节律。其机制是进食时间能影响许多代谢的信号通路, 如依赖于食物的激素分泌; 再比如葡萄糖, 受进食时间影响十分显著, 它通过调节细胞中的 NAD(P)H/NAD(P)⁺ 比率来影响节律振荡。

食物牵引是最近在分子钟生物学方面最热门最有意思也是最复杂的一项研究, 但仅仅用传统的分子生物钟的机制来解释食物牵引对生物钟的影响十分困难。目前, 人们更倾向于认为影响生物钟节律的是内部相互关联的一套结构体系, 然而, 人们并不完全清楚这套结构体系是如何工作的。最初的研究认为获得食物的信息最开始是通过大脑影响一条神经信号转导通路, 进而调控生物钟节律。不过这个结论很快被更多的实验数据推翻。现在, 激素对生物钟的调控被考虑进去。研究表明激素不仅能调节进食, 还可以直接参与到生物钟的分子调控网络^[43, 49-50]。因此, 激素受体基因敲除模型的建立,

对研究食物牵引对生物钟的调控有很重要的意义。希望通过不断的研究, 可以更加清楚地了解进食行为对外周生物钟节律的调控。

[参 考 文 献]

- [1] Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, et al. Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1326-32
- [2] Kondo T, Strayer CA, Kulkarni RD, et al. Circadian rhythms in prokaryotes: Luciferase as a reporter of circadian gene expression in cyanobacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(12): 5672-6
- [3] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-49
- [4] Liu AC, Lewis WG, Kay SA. Mammalian circadian signaling networks and therapeutic targets. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(10): 630-9
- [5] Okamura H. Suprachiasmatic nucleus clock time in the mammalian circadian system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2007, 72: 551-6
- [6] Foster RG, Hankins MW, Peirson SN. Light, photoreceptors, and circadian clocks. *Methods Mol Biol*, 2007, 362: 3-28
- [7] Sancar A. Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34079-82
- [8] Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, et al. Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*, 2005, 2(5): 297-307
- [9] Sutton GM, Perez-Tilve D, Nogueiras R, et al. The melanocortin-3 receptor is required for entrainment to meal intake. *J Neurosci*, 2008, 28(48): 12946-55
- [10] Davidson AJ. Search for the feeding-entrainable circadian oscillator: A complex proposition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(6): R1524-6
- [11] Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 2000, 288(5466): 682-5
- [12] Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, 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(15): 5339-46
- [13] Nagoshi E, Saini C, Bauer C, et al. Circadian gene expression in individual fibroblasts: Cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. *Cell*, 2004, 119(5): 693-705
- [14] Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*, 2002, 12(7): 540-50
- [15] Kita Y, Shiozawa M, Jin W, et al. Implications of circadian

- gene expression in kidney, liver and the effects of fasting on pharmacogenomic studies. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(1): 55-65
- [16] McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics*, 2007, 31(1): 86-95
- [17] Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*, 2002, 109(3): 307-20
- [18] Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, et al. Circadian orchestration of the hepatic proteome. *Curr Biol*, 2006, 16(11): 1107-15
- [19] Storch KF, Lipan O, Leykin I, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*, 2002, 417(6884): 78-83
- [20] Ueda HR, Chen W, Adachi A, et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*, 2002, 418(6897): 534-9
- [21] Yang H, Lavu S, Sinclair DA. Namp1/pbeif/visfatin: A regulator of mammalian health and longevity? *Exp Gerontol*, 2006, 41(8): 718-26
- [22] Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, et al. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes*, 2006, 55(4): 962-70
- [23] Alenghat T, Meyers K, Mullican SE, et al. Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology. *Nature*, 2008, 456(7224): 997-1000
- [24] Teboul M, Guillaumond F, Grechez-Cassiau A, et al. The nuclear hormone receptor family round the clock. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(12): 2573-82
- [25] Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*, 2006, 126(4): 801-10
- [26] Hussain MM, Pan X. Clock genes, intestinal transport and plasma lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(4): 177-85
- [27] Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107(5): 1629-37
- [28] Kornmann B, Schaad O, Bujard H, et al. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol*, 2007, 5(2): e34
- [29] DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci*, 2007, 10(5): 543-5
- [30] Hara R, Wan K, Wakamatsu H, et al. Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells*, 2001, 6(3): 269-78
- [31] Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 2000, 289(5488): 2344-7
- [32] Pando MP, Morse D, Cermakian N, et al. Phenotypic rescue of a peripheral clock genetic defect via SCN hierarchical dominance. *Cell*, 2002, 110(1): 107-17
- [33] Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 4255-61
- [34] Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 2006, 89(1): 71-84
- [35] Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H, et al. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*, 2005, 126(1-2): 55-9
- [36] Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and *npy* mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*, 1999, 70(5): 306-16
- [37] Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*, 2006, 494(3): 528-48
- [38] Mieda M, Williams SC, Sintonm CM, et al. Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadian oscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness. *J Neurosci*, 2004, 24(46): 10493-501
- [39] Szentirmai E, Hajdu I, Obal F, et al. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res*, 2006, 1088(1): 131-40
- [40] Escobar C, Diaz-Munoz M, Encinas F, et al. Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats. *Am J Physiol*, 1998, 274(5 Pt 2): R1309-16
- [41] Burdakov D, Gonzalez JA. Physiological functions of glucose-inhibited neurones. *Acta Physiol*, 2009, 195(1): 71-8
- [42] Burdakov D, Luckman SM, Verkhratsky A. Glucose-sensing neurons of the hypothalamus. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*, 2005, 360(1464): 2227-35
- [43] Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*, 2007, 129(2): 251-62
- [44] Rutter J, Reick M, Wu LC, et al. Regulation of *clock* and *npas2* DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science*, 2001, 293(5529): 510-4
- [45] Hirota T, Kano TO, 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
- [46] Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev*, 1998, 78(4): 1087-108
- [47] Dockray GJ. Gastrin and gastric epithelial physiology. *J Physiol*, 1999, 518 (Pt2): 315-24
- [48] Yassin RR. Signaling pathways mediating gastrin's growth-promoting effects. *Peptides*, 1999, 20(7): 885-98
- [49] Torra IP, Tsibulsky V, Delaunay F, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of *rev-erba* expression in liver. *Endocrinology*, 2000, 141(10): 3799-806
- [50] Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 2015, 161(1): 84-92