

DOI: 10.13376/j.cblls/2015202

文章编号: 1004-0374(2015)11-1462-07



马用信, 四川大学医学遗传学教授, 博士生导师, 四川省学术和技术带头人, 四川省卫生厅学术技术带头人。2005年起任四川大学华西临床医学院(医院)医学遗传研究室(教研室)暨生物治疗国家重点实验室疾病基因组学研究室主任。

近18年来, 一直从事精子发生与疾病相关新基因的克隆、生物钟基因及相关基因的表达和功能研究、遗传病的诊断与遗传咨询, 以通讯作者或第一作者在国际知名SCI杂志 *Oncotarget*、*MCB*、*JBC*、*Reproduction*、*Molecular Human Reproduction* 等发表30余篇SCI论文。

生物钟与男性生殖研究进展

马用信

(四川大学华西医院医学遗传研究室暨生物治疗国家重点实验室, 疾病基因组学研究室, 成都 610041)

摘要: 生物钟现象存在于几乎所有生命体中, 对多种生理活动和生物行为产生影响。除了中枢神经系统外, 生物钟基因还广泛表达于包括睾丸在内的多种外周组织当中, 提示其在男性生殖中具有重要功能。生物钟失调乃至单个生物钟基因的缺失或突变, 不仅会对生命体的行为活动产生影响, 还可能对其生殖能力造成损害。近年来, 男性生殖健康的问题越来越受到社会的关注, 深入研究生物钟与男性生殖之间的关系, 具有重要的研究意义和广泛的应用前景。

关键词: 生物钟; 男性生殖; 褪黑素; 5-羟色胺

中图分类号: R399.2⁺1; R69 **文献标志码:** A

Circadian rhythm and male reproduction

MA Yong-Xin

(Department of Medical Genetics and Division of Morbid Genomics, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The circadian rhythm is involved in a variety of physiological and behavioral activities of almost all organisms. Clock genes are widely expressed not only in the central nervous system but also in many peripheral tissues including testis, suggesting that they may play important roles in male reproduction. Disorders of circadian rhythm, as well as deficiencies or mutations in single clock genes, may impair male reproductive functions. Male reproductive health has been paid great attention to in modern societies, it is certainly time to consider seriously the relationship between circadian rhythm and male reproduction.

Key words: circadian rhythm; male reproduction; melatonin; serotonin

收稿日期: 2015-07-25

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2012CB947600); 国家自然科学基金项目(31070676, 90919006, 31571381)

*通信作者: E-mail: mayongxin@263.net

1 生物钟及其分子基础

在自然界中,从原核生物到哺乳动物乃至人类,几乎所有生命体均存在以大约 24 h 为周期的生物钟现象。生物钟现象使得生物体能够适应外界环境,如光照和温度的昼夜变化,并对包括睡眠、体温、血压、激素分泌、消化酶分泌和免疫应答在内的多种生理生化活动和生物行为进行同步调节。生物钟的失调会对人体健康造成严重损害,例如睡眠紊乱、免疫力下降和肿瘤易感性增加等^[1]。

生物钟系统是由一系列基因的转录和转录后调控所产生的分子振荡来形成和维持的。在哺乳动物中,已鉴定克隆出许多生物钟基因,包括 *Clock*、*Bmal1*、*Per1*、*Per2*、*Per3*、*Cry1*、*Cry2*、*Rev-erba* 等。这些基因的蛋白质产物形成多个相互连锁的反馈回路,其中最为重要的是围绕 CLOCK : BMAL1 蛋白质复合物形成的两条反馈回路。CLOCK 和 BMAL1 蛋白形成的异二聚体能够通过结合到 *Per*、*Cry* 和 *Rev-erba* 等基因启动子区域的特异增强子序列 (E-BOX) 激活其转录。其表达产物 PER 和 CRY 蛋白能形成异二聚体入核,抑制 CLOCK : BMAL1 介导的转录活性;而 REV-ERB α 蛋白则能结合到 *Bmal1* 基因启动子上并抑制其转录。由于基因转录和蛋白质入核需一定时间,使生物钟分子振荡的周期维持在 24 h 左右^[2-4]。

在哺乳动物中,生物节律中枢位于下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), 通过接受来自视网膜的光刺激信号,重置生物钟周期,使之适应外界环境的变化^[5]。SCN 细胞不仅能够分泌多种神经递质、激素和细胞因子,还可通过多突触通路传递生物钟信号,从而影响和调节各种生理活动。除 SCN 外,现已证实多种外周组织如心、肝、肾、骨骼肌,乃至体外培养的细胞中均有生物钟基因的表达^[6-12]。位于 SCN 的主生物钟能通过分泌因子和突触信号对外周生物钟进行调节。但有趣的是,近年来一些研究显示,生物钟基因在部分外周组织如肝脏中的表达也可受到进食规律等环境因素的直接影响,产生与主生物钟不同的时相 (phase)^[13-15]。外周生物钟的存在对于维持外周组织的正常生理功能可能具有十分重要的作用。由于许多转录因子和功能基因的启动子上都具有 E-BOX 基序,因而它们的表达也受到 CLOCK : BMAL1 异二聚体的周期性调控。据估计,哺乳动物基因组中约有 5%~10% 的基因,包括葡萄糖代谢、脂代谢、异生物质代谢、

ATP 合成等重要生理生化活动的相关基因,其表达都受到生物钟的控制^[6,16]。

生殖和发育是生命的基本特征,成功繁育后代是所有物种赖以生存的基础。因此,生物体发展出一套行之有效的生理系统,能够将包括排卵、交配、胚胎发育和分娩等多种生理活动与季节性、昼夜性的环境变化协调一致,以利于后代的有效存活。借助生物钟系统的作用,生物体能够感知昼夜长短的变化,从而衡量一年当中的季节更替,这对于生命周期较短的小型动物来说尤为重要^[17]。近来的研究表明,从线虫到哺乳动物,很多物种的生殖活动都受到生物钟的调控影响^[18]。而随着社会工业化程度的提高和生活节奏的加快,加上环境污染和不良的生活习惯的影响,男性精液质量日趋下降,男性不育人数呈逐年上升趋势,男性生殖健康的问题越来越受到社会的关注。在全世界范围内,大约有 15% 的夫妇受到不育症的影响,其中男性因素导致不孕不育的占 50%^[19]。因此,深入生物钟与男性生殖之间的关系具有十分广泛的研究和应用前景。

2 生物钟与性成熟

早在 1980 年,Reiter^[20] 便已报道了啮齿动物青春期的开始受到昼夜节律的调节,长时间处于黑暗环境可对性成熟产生抑制。这一现象在原产于季节分明的高纬度地区的仓鼠中尤为明显。对于生命周期较长的物种,如绵羊而言,青春期开始时间甚至可能延迟到来年^[21]。这一机制限制生物体只在最适合的季节受孕和分娩,能够有效提高后代的存活率。有趣的是,实验用品系啮齿动物青春期开始时间受光照条件影响程度较低^[22-23],这可能是由于在人为恒定条件下经过上百代饲养和选育的结果。而在失去嗅觉或营养不良的情况下,大鼠对于短日照条件的影响更加敏感^[24-25],提示生存压力可能恢复了它们对激素节律变化的敏感性。

在人类中亦有报道,青春期开始时间具有季节性规律^[26],但由于环境影响因素过多难以进行深入研究。有报道显示处于青春期的少年男女均表现出促性腺激素和类固醇的节律性分泌,激素水平常在夜间达到高峰,但这一节律性在成年后消失^[27]。此外,临床发现性早熟的儿童夜间下丘脑分泌的 N-乙酰基-5-甲氧基色胺,又名褪黑素 (melatonin) 浓度水平较低,而青春期延迟的儿童则表现出较高的夜间褪黑素浓度^[28],说明高水平的褪黑素能抑制青

春期的开始。

3 褪黑素与男性生殖

哺乳动物的生殖活动与光照周期有着密切的联系, 季节性繁殖动物的生殖功能明显受到光照持续时间的影响^[29]。如繁殖期为夏季的黄金仓鼠在模拟冬季的短光照条件下表现出生精减少和睾丸衰退等^[30]。而在从光照信号到生理节律的导引过程中, 松果体分泌的褪黑素 (melatonin) 起到了重要的作用。

褪黑素的合成受到光暗周期的控制, 表现出明显的昼夜节律性。由于昼夜长短随季节改变, 褪黑素的浓度变化也呈现出季节性规律, 从而在调节哺乳动物的季节性繁殖中起到关键作用^[31]。对仓鼠而言, 褪黑素的高含量对生殖活动具有抑制作用。而秋冬季繁殖的动物如绵羊, 其生殖功能受到高水平褪黑素的促进作用。即便是非季节性繁殖动物如大鼠和人类, 其受孕率和出生率也受到褪黑素季节变化的影响^[32]。

褪黑素能与靶细胞上的特异性受体结合, 调控下游信号转导途径。褪黑素受体分为膜受体和核受体, 其中膜受体属 G 蛋白偶联受体超家族, 可经由第二信使 cAMP 对细胞功能进行调节。褪黑素膜受体在人类中有 *MTNR1A* 和 *MTNR1B* 两种亚型, 褪黑素对生殖功能的调节主要与 *MTNR1A* 相关^[33]。在下丘脑和垂体, 乃至生殖系统, 如睾丸和精子中均可检测到 *MTNR1A*, 说明褪黑素对男性下丘脑 - 垂体 - 性腺轴 (HPG 轴) 的三个水平均存在调节作用。

3.1 下丘脑水平

褪黑素对男性生殖的作用主要以下丘脑为靶器官, 通过影响促性腺激素 (GnRH) 的释放调节机体的生殖功能。在哺乳动物的下丘脑, 褪黑素的结合位点主要分布在 SCN、正中隆起和下丘脑前区等。切除松果体的大鼠在补充外源性的褪黑素后下丘脑内侧视前区 (MPOA) 的 *GnRH* mRNA 表达得到恢复, 提示褪黑素对大鼠 *GnRH* 的表达具有促进作用^[34]。但在体外实验中, 褪黑素通过 G 蛋白偶联受体和孤儿受体 ROR 抑制下丘脑 GT1-7 神经元细胞 *GnRH* mRNA 水平, 这一调控可能涉及 PKC 和 ERK1/2 途径^[35]。进一步研究表明, 褪黑素可通过转录因子结合在 *GnRH* 基因启动子特定区域介导其表达^[36]。

3.2 垂体水平

哺乳动物的垂体结节部和远侧部均存在褪黑素结合位点。研究表明, 在大鼠和仓鼠中, 垂体远侧

部而非结节部的褪黑素受体在出生后迅速减少^[37]。因而褪黑素可能通过作用于垂体远侧部对成年大鼠生殖活动进行调节。

褪黑素对垂体分泌的生殖相关激素有重要的调节作用。接受长光照刺激的仓鼠 FSH 分泌较多, 而 LH 保持较低水平^[28]。Yoon 等^[38]报道了清晨接受光照可使青年男性尿液 LH 浓度增加 69.5%。Kumanov 等^[39]发现性腺功能减退症的男性患者促性腺激素与褪黑素夜间分泌存在明显的负相关。而男性松果体细胞具有 FSH、LH 和类固醇激素的受体, 提示人类垂体和性腺激素可能通过反馈机制抑制褪黑素的过量分泌^[40]。

3.3 睾丸水平

Kus 等^[41-43]报道了切除松果体可增强大鼠睾丸 Leydig 细胞的活性, 而切除睾丸的大鼠松果体细胞活性增强, 说明松果体与睾丸之间存在相互影响。松果体切除的大鼠血清睾酮水平明显升高, 而外源性褪黑素能抑制这一效果。此外, 仓鼠在短日照环境下会出现睾丸重量下降及睾酮水平降低, 但在 17 周后逐渐恢复。临床观察表明, 长期口服褪黑素能降低健康男性的精液质量, 可能是在睾丸水平抑制芳香化酶的活性^[44]。

4 5-羟色胺与男性生殖(图1)

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 又名血清素 (serotonin), 是一种涉及多种生理活动和生物行为的神经递质, 特别与进食、睡眠周期、情绪和性行为有密切相关^[45]。5-HT 的体内合成是以色氨酸为原料, 在色氨酸羟化酶 (TPH) 作用下合成中间产物 5-羟色氨酸 (5-HTP), 并进一步在 5-羟色氨酸脱羧酶 (5-HTPDC) 作用下合成 5-HT。在松果体中, 5-HT 是合成褪黑素的代谢前体, 因此对于维持松果体的正常功能极其重要。5-HT 在松果体内的合成对光照环境非常敏感, 在入夜后迅速达到高峰, 继而因合成褪黑素的大量消耗, 浓度下降至比白天更低的水平。如抑制褪黑素合成, 则 5-HT 可整夜维持在较高浓度水平。5-HT 在夜间的合成与分泌增加受到肾上腺素能纤维的调节, 通过 cAMP-PKA 途径介导 TPH 蛋白磷酸化激活^[46-47]。

由于 5-HT 不能透过血脑屏障, 故而在中枢和外周组织分别具有功能不同的独立系统。研究显示, 大鼠附睾中具有 5-HT 合成、分泌及调控系统, 提示 5-HT 可能直接影响精子的成熟过程^[48]。5-HT 能够影响性未成熟大鼠的促性腺激素分泌和精子发生

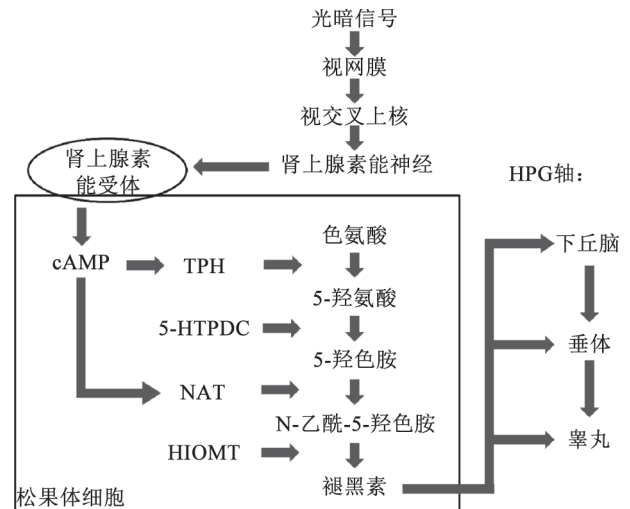
过程, 经对氯苯胺 (PCA) 处理抑制 5-HT 合成的大鼠在性成熟后精子计数、存活率和活动能力方面均有显著下降, 并可观察到生精上皮缺损和生殖细胞的大量死亡^[49]。

但也有报道表明, 外周血液 5-HT 水平过高与男性不育密切相关^[50]。外周血中的 5-HT 主要由十二指肠嗜铬细胞分泌, 并通过血小板的摄取-储存-释放机制调节血浆中的 5-HT 浓度^[51]。Ebert-Zavos 等^[52]报道了家鸡十二指肠组织存在外周生物钟, 而 5-HT 合成相关基因 *Tph1*、*Tph2* 等也呈现节律性表达, 同时在十二指肠组织和血浆中检测到 5-HT 浓度发生周期性的改变。这一节律现象在持续黑暗环境中消失, 提示血浆 5-HT 的浓度变化受到十二指肠外周生物钟的调控。

临床研究显示, 尿液中 5-HT 代谢产物 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 水平与精液质量, 包括精子浓度、活动能力和形态等参数呈现负相关性^[53]。倒班工作对男性生殖的影响也可能与 5-HT 的作用相关。研究显示, 倒班工作的男性血小板内 5-HT 和 5-HIAA 水平均显著低于日间工作者。进一步研究显示, 编码血清素转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 的 SLC6A4 基因启动子区位点多态性不仅与血小板内 5-HIAA 水平相关, 也与人群对长期倒班工作的耐受能力具有相关性^[54]。SERT 属于 Na⁺/Cl⁻ 离子依赖的溶质转运蛋白 SLC6 家族成员, 对 5-HT 具有高度亲和力, 主要分布于脑组织中的血清素能神经元 (serotonergic neuron) 和血小板中。SERT 能通过从神经突触间隙/血浆中摄取 5-HT 进入神经元细胞/血小板, 调节突触间隙或血浆中的 5-HT 浓度^[51]。Safarinejad^[55]也报道了长期服用选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 类抗抑郁药可显著减低精子计数和活动能力, 并损害其 DNA 完整性。上述研究均提示 5-HT 的正常摄取与男性生殖健康存在密切联系。

5 生物钟基因与男性生殖

生物钟基因在哺乳动物睾丸中的表达已有较多报道。值得注意的是, 睾丸组织中的生物钟基因没有表现出明显的节律性。在 *Cry2* 敲除的小鼠中, *Cry1* 和 *Per1* 在睾丸中的表达也未见改变。有趣的是, 生物钟基因在不同类型的睾丸细胞中的表达有所不同。Miyamoto 等^[56]报道了精原细胞中具有高水平的 *Cry1* 和低水平的 *Cry2* 表达, 而 Leydig 细胞和其他精细胞与之相反。而 Morse 等^[57]报道



注: TPH: 色氨酸羟化酶; 5-HTPDC: 5-羟色氨酸脱羧酶; NAT: N-乙酰基转移酶; HIOMT: 羟基吲哚-氧-甲基转移酶

图1 光暗信号通过视网膜-松果体途径对男性生殖的调控

Per1 主要定位于精细胞, *Clock* mRNA 富集于精原细胞和粗线期精母细胞, 提示生物钟基因可能对不同类型细胞的成长决定产生影响。此外, *Clock* 突变的小鼠中 *Per1* 在睾丸仍有表达, 提示生物钟基因在睾丸中可能具有不同于其他外周组织的调控途径^[56-57]。在叙利亚仓鼠中, 睾丸内 *Bmal1* 的表达无明显节律, 而 *Per1* 在夜间表达最高。有趣的是, 长时间置于黑暗环境可致仓鼠性腺衰退, 而此时睾丸内 *Bmal1* 表现出明显的节律性, 而 *Per1* 的表达未见节律^[58]。这一结果提示睾丸内的生物节律可能具有一种与其他外周组织不同的生成机制。

Alvarez 等^[59]报道 *Bmal1* 敲除的小鼠不能繁衍后代, 且具有较小的睾丸体积和曲细精管直径, 精子水平也比正常小鼠低 70%。有趣的是, *Bmal1* 敲除的小鼠部分精子仍具有活力, 能够通过体外方式使卵子受精。与正常小鼠相比, *Bmal1* 敲除的小鼠 LH 和睾酮水平较正常水平分别降低 50% 和 70%, 而 FSH 水平增加约 3.5 倍, 类固醇合成酶和 *Star* 基因的表达也大为降低。

而 Boden 等^[60]报道显示 *Bmal1* 敲除的小鼠在 1、2、6、9 月龄均未见睾丸重量的显著降低, 但精囊重量、血清睾酮水平以及精子数量都有显著下降。与正常小鼠相比, *Bmal1* 敲除的雄鼠令雌鼠受孕率及后代存活率大大降低。

Dolatshad 等^[61]报道了 *Clock* 突变的雄性小鼠虽然睾丸重量、精子计数及精子活力均显正常, 但

每窝产仔数比正常小鼠降低 21%。国内也有报道通过睾丸直接注射 *Clock* 干扰质粒的方法得到类似的结果^[62], 表明在不改变小鼠主生物钟的情况下, *Clock* 基因在睾丸中的表达下降可致精子体外受精能力和顶体酶活性的显著降低。近来, *Peruquetti* 等^[63] 报道了 *CLOCK* 和 *BMAL1* 定位于生殖细胞的拟染色体 (chromatoid body) 区域, *Bmal1* 或 *Clock* 敲除的雄性小鼠其精细胞中拟染色体形态发生改变, 提示生物钟基因可能与生殖细胞中拟染色体结构的形成及其生理功能存在关联。

有趣的是, 一些报道显示哺乳动物的生物钟也可能受到雄激素的反馈调节影响。雄性小鼠 SCN 区域的雄激素受体 (AR) 表达显著高于雌鼠, 在性腺切除后, 雄鼠 SCN 的 AR 表达降低。另外, 性腺切除的雄鼠表现出活动周期延长, 活动规律性和持续时间都显著下降, 而外源雄激素可恢复上述行为影响; 与此相比, 性腺切除的雌鼠上述行为模式未见明显改变^[64]。进一步研究显示, 这可能与 SCN 区域生物钟基因 *Per1*、*Per2* 表达发生改变有关^[65]。

由此可见, 越来越多的证据表明, 生物钟系统从多方面、多层次影响着生殖活动的正常进行, 提示生物钟失调与男性不育有着密切的联系。然而, 由于不同物种间生活习性和生命周期的差异, 生物钟对其生殖功能的作用机制也有所不同。当前研究多集中于动物实验, 而生物钟在人类男性生殖中的具体作用及机制尚有待进一步研究。这对于阐明生物钟对男性生殖健康的影响, 对于了解男性生殖相关疾病的发病机理和开发新的治疗方法将有重要贡献。

[参 考 文 献]

- [1] Canaple L, Kakizawa T, Laudet V. The days and nights of cancer cells. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7545-52
- [2] Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*, 2012, 18(1): 1249-60
- [3] Triqueneaux G, Thenot S, Kakizawa T, et al. The orphan receptor Rev-erba gene is a target of the circadian clock pacemaker. *J Mol Endocrinol*, 2004, 33(3): 585-608
- [4] Cho CH. Molecular mechanism of circadian rhythmicity of seizures in temporal lobe epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6: 55
- [5] Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1972, 69(6): 1583-6
- [6] 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
- [7] Storch KF, Lipan O, Leykin I, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*, 2002, 417(6884): 78-83
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Reilly DF, Westgate EJ, FitzGerald GA. Peripheral circadian clocks in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(8):1694-705
- [11] Delaunay F, Thisse C, Marchand O, et al. An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos. *Science*, 2000, 289(5477): 297-300
- [12] Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 2000, 288(5466): 682-5
- [13] Piggins HD, Loudon A. Circadian biology: clocks within clocks. *Curr Biol*, 2005, 15(12): R455-7
- [14] Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 2001, 291(5503): 490-3
- [15] Yamajuku D, Okubo S, Haruma T, et al. Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circ Res*, 2009, 105(6): 545-8
- [16] Yin L, Wu N, Curtin JC, et al. Rev-erba, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*, 2007, 318(5857): 1786-9
- [17] Kennaway DJ. The role of circadian rhythmicity in reproduction. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(1): 91-101
- [18] Casper RF, Gladanac B. Introduction: circadian rhythm and its disruption: impact on reproductive function. *Fertil Steril*, 2014, 102(2): 319-20
- [19] Nishimune Y, Tanaka H. Infertility caused by polymorphisms or mutations in spermatogenesis-specific genes. *J Androl*, 2006, 27(3): 326-34
- [20] Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev*, 1980, 1(2): 109-31
- [21] Foster DL, Ebling F, Claypool LE. Timing of puberty by photoperiod. *Reprod Nutr Dev*, 1988, 28(2B): 349-64
- [22] Clark BR, Price EO. Sexual maturation and fecundity of wild and domestic Norway rats (*Rattus norvegicus*). *J Reprod Fertil*, 1981, 63(1): 215-20
- [23] Lee TM, McClintock MK. Female rats in a laboratory display seasonal variation in fecundity. *J Reprod Fertil*, 1986, 77(1): 51-9
- [24] Blask DE, Nodelman JL. An interaction between the pineal gland and olfactory deprivation in potentiating the effects of melatonin on gonads, accessory sex organs, and prolactin in male rats. *J Neurosci Res*, 1980, 5(2): 129-36
- [25] Blask DE, Nodelman JL, Leadem CA, et al. Influence of exogenously administered melatonin on the reproductive system and prolactin levels in underfed male rats. *Biol Reprod*, 1980, 22(3): 507-12
- [26] Bronson FH. Seasonal variation in human reproduction: environmental factors. *Q Rev Biol*, 1995, 70(2): 141-64

- [27] Boyar R, Finkelstein J, Roffwarg H, et al. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med*, 1972, 287(12): 582-6
- [28] Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*, 2006, 273(13): 2813-38
- [29] Li C, Zhou X. Melatonin and male reproduction. *Clin Chim Acta*, 2015, 446: 175-80
- [30] Honrado GI, Bird M, Fleming AS. The effects of short day exposure on seasonal and circadian reproductive rhythms in male golden hamsters. *Physiol Behav*, 1991, 49(2): 277-87
- [31] Ikegami K, Yoshimura T. Seasonal time measurement during reproduction. *J Reprod Dev*, 2013, 59(4): 327-33
- [32] Aleandri V, Spina V, Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update*, 1996, 2(3): 225-35
- [33] Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 2005, 27(2): 101-10
- [34] Li S, Givalois L, Pelletier G. Effects of aging and melatonin administration on gonadotropin-releasing hormones (GnRH) gene expression in the male and female rat. *Peptides*, 1997, 18(7): 1023-8
- [35] Roy D, Angelini NL, Fujieda H, et al. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology*, 2001, 142(11): 4711-20
- [36] Gillespie JM, Roy D, Cui H, et al. Repression of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by melatonin may involve transcription factors COUP-TFI and C/EBP β binding at the GnRH enhancer. *Neuroendocrinology*, 2004, 79(2): 63-72
- [37] Vanecek J. Inhibitory effect of melatonin on GnRH-induced LH release. *Rev Reprod*, 1999, 4(2): 67-72
- [38] Yoon IY, Kripke DF, Elliott JA, et al. Luteinizing hormone following light exposure in healthy young men. *Neurosci Lett*, 2003, 341(1): 25-8
- [39] Kumanov P, Tomova A, Isidori A, et al. Altered melatonin secretion in hypogonadal men: clinical evidence. *Int J Androl*, 2005, 28(4): 234-40
- [40] Luboshitzky R, Dharan M, Goldman D, et al. Immunohistochemical localization of gonadotropin and gonadal steroid receptors in human pineal glands. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(3): 977-81
- [41] Kuş I, Sarsilmaz M, Ogetürk M, et al. Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rat. *Arch Androl*, 2000, 45(2): 119-24
- [42] Kuş İ, Akpolat N, Özen OA, et al. Effects of melatonin on Leydig cells in pinealectomized rat: an immunohistochemical study. *Acta Histochem*, 2002, 104(1): 93-7
- [43] Kus I, Songur A, Ozogul C, et al. Effects of photoperiod on the ultrastructure of Leydig cells in rat. *Arch Androl*, 2004, 50(3): 193-200
- [44] Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, et al. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *J Androl*, 2002, 23(4): 572-8
- [45] Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, et al. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology*, 2008, 55(6): 932-60
- [46] Sun X, Deng J, Liu T, et al. Circadian 5-HT production regulated by adrenergic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(7): 4686-91
- [47] Huang Z, Liu T, Chattoraj A, et al. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland. *J Pineal Res*, 2008, 45(4): 506-14
- [48] Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Queiroz DB, et al. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. *J Androl*, 2007, 28(1): 136-49
- [49] Aragón MA, Ayala ME, Marín M, et al. Serotonergic system blockage in the prepubertal rat inhibits spermatogenesis development. *Reproduction*, 2005, 129(6): 717-27
- [50] Gonzales G, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. *Andrologia*, 1992, 24(2): 95-100
- [51] Mercado CP, Kilic F. Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels. *Mol Interv*, 2010, 10(4): 231-41
- [52] Ebert-Zavos E, Horvat-Gordon M, Taylor A, et al. Biological clocks in the duodenum and the diurnal regulation of duodenal and plasma serotonin. *PLoS One*, 2013, 8(5): e58477
- [53] Ortiz Á, Espino J, Bejarano I, et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8(8): 138
- [54] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, et al. Serotonin and serotonin transporter gene variant in rotating shift workers. *Sleep*, 2007, 30(8): 1049-53
- [55] Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol*, 2008, 180(5): 2124-8
- [56] Miyamoto Y, Sancar A. Circadian regulation of cryptochrome genes in the mouse. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 71(2): 238-43
- [57] Morse D, Cermakian N, Brancorsini S, et al. No circadian rhythms in testis: Period1 expression is clock independent and developmentally regulated in the mouse. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(1): 141-51
- [58] Tong Y, Guo H, Brewer JM, et al. Expression of haPer1 and haBmal1 in *Syrian hamsters*: heterogeneity of transcripts and oscillations in the periphery. *J Biol Rhythms*, 2004, 19(2): 113-25
- [59] Alvarez J, Chen D, Storer E, et al. Non-cyclic and

- developmental stage-specific expression of circadian clock proteins during murine spermatogenesis. *Biol Reprod*, 2003, 69(1): 81-91
- [60] Boden MJ, Kennaway DJ. Reproductive consequences of circadian dysfunction: Fertility in the *Bmal1* null mouse[C]. Sydney: Society for Reproductive Biology Annual Meeting, 2004
- [61] Dolatshad H, Campbell EA, O'Hara L, et al. Developmental and reproductive performance in circadian mutant mice. *Hum Reprod Update*, 2006, 21(1): 68-79
- [62] Liang X, Cheng S, Jiang X, et al. The noncircadian function of the circadian clock gene in the regulation of male fertility. *J Biol Rhythms*, 2013, 28(3): 208-17
- [63] Peruquetti RL, deMateo S, Sassone-Corsi P. Circadian proteins clock and *bmal1* in the chromatoid body, a RNA processing granule of male germ cells. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42695
- [64] Iwahana E, Karatsoreos I, Shibata S, et al. Gonadectomy reveals sex differences in circadian rhythms and suprachiasmatic nucleus androgen receptors in mice. *Horm Behav*, 2008, 53(3): 422-30
- [65] Karatsoreos IN, Butler MP, LeSauter J, et al. Androgens modulate structure and function of the suprachiasmatic nucleus brain clock. *Endocrinology*, 2011, 152(5): 1970-8