

“有形”的生物钟与健康

熊诗玥[†], 何金亮[†], 吝易^{*}

清华大学生命科学学院, 清华-北大生命科学联合中心, 清华大学IDG/麦戈文脑研究所, 清华大学膜生物学国家重点实验室, 北京 100084

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: linyi@mail.tsinghua.edu.cn

2024-07-17 收稿, 2025-05-15 修回, 2025-05-30 接受, 2025-06-13 网络版发表

摘要 生物体的行为与生理活动精准地顺应每日二十四小时节律波动, 昼夜节律系统作为自然界的协调者, 促使生物功能与环境变迁和谐共鸣, 赋予生物显著生存优势. 这一复杂精细的调控网络, 既扎根于分子层面的转录-翻译反馈环, 以核心节律分子为枢纽引领生物钟律动, 又跨越分子界限, 展现出“有形”的生物钟, 即生物体内通过可观测的从生物大分子复合物到细胞及组织层面实现的昼夜节律调控系统, 丰富了昼夜节律调控的多元图景. 本文全面梳理总结“有形”的生物钟随昼夜节律的变化及调控作用, 细致探讨从微观分子动态到宏观组织布局的不同层次的贡献. 同时, 昼夜节律在人类生理和病理过程中作用广泛且重要, 因时差、轮班等环境因素导致的昼夜节律紊乱对人体健康会产生不利影响, 增加患多种疾病的风险. 本文从人类流行病学到分子机制的研究角度, 讨论昼夜节律紊乱对人类健康的影响, 强调其与多种慢性疾病的相互关系, 探讨基于昼夜节律的疾病干预方法的治疗潜力.

关键词 生物钟, 细胞节律, 组织节律, 昼夜节律紊乱

地球自转引发的昼夜交替使生物体展现出精确的昼夜节律变化, 这一节律由生物体内源性的生物钟所驱动并持续维持^[1], 从单细胞微生物到复杂的人类, 几乎所有生命体都共享这一保守的昼夜节律特征, 众多关键的行为模式和生理功能均围绕此节律循环往复. 从进化角度看, 昼夜节律是生物适应环境变迁的生动例证, 也是赋予生物显著生存优势的关键因素, 它能预测并响应光照与黑暗交替等周期性变化的环境条件, 促使生物体调整状态以应对不同环境挑战, 例如协调代谢基因表达模式与进食-禁食周期同步, 确保能量利用高效与平衡. 这种节律的普遍性体现在从分子表达昼夜波动、微观细胞结构周期性变化、生理节律及宏观生物行为模式等多个尺度上, 每一层面的节律性都是生物体精密调控机制的体现.

在分子水平上, 哺乳动物的昼夜节律振荡主要由转录-翻译负反馈环(transcription-translation feedback loop, TTFL)组成. 多个核心时钟基因已被发现. 这些时

钟基因大部分是半衰期较短的转录因子, 其蛋白水平在24 h内出现周期性的上升和下降. 在光照时期, 转录因子Clock和Bmal1结合启动子内的顺式调控元件E-box并激活Per和Cry的转录^[2]. 相反, Per和Cry蛋白与Clock和Bmal1结合并抑制其转录激活功能, 形成负反馈环路. 此外, 时钟转录因子还调节时钟控制基因(clock-controlled genes, CCG)的表达. 这些CCG在维持各种生物过程节律方面发挥关键作用^[3].

在组织水平上, 哺乳动物的昼夜节律调控时钟分为中央时钟(由位于下丘脑的视交叉上核中的神经元组成)和外周时钟(几乎存在于每个组织)^[4]. 中央时钟受环境中的明暗循环影响^[5], 光信号通过视网膜接收并传输到中央时钟, 视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)再将节律时间信息传递给影响运动、体温、激素分泌和摄食行为的其他大脑区域以及不同的身体器官^[6]. 除了中央时钟信号之外, 外周时钟还对组织特异性节律信号(如食物摄入和运动)做出反应. 因此, 各个

引用格式: 熊诗玥, 何金亮, 吝易. “有形”的生物钟与健康. 科学通报, 2025, 70: 3431–3445

Xiong S, He J, Lin Y. “Tangible” biological clocks and health (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3431–3445, doi: [10.1360/TB-2024-0778](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0778)

器官能整合内在代谢和外在光/暗循环等信号,以产生和维持强大的细胞节律^[7],并调控广泛的生物活动,包括睡眠-觉醒周期、能量代谢平衡、激素分泌调节以及免疫功能维护等^[8]。

当昼夜节律系统受到干扰,如由睡眠不足、夜间频繁进食或长期时差等引发的昼夜节律紊乱,会对机体的多种正常生理功能造成不利影响,进而可能诱发或加剧一系列健康问题,如睡眠与情绪障碍、代谢异常与心血管疾病、神经退行性疾病乃至癌症等。这些不良影响背后的机制复杂多样,部分可归因于昼夜节律对细胞增殖与凋亡、DNA损伤修复机制、细胞衰老进程、代谢稳态维持、氧化应激管理、炎症反应及免疫应答等关键细胞通路的精细调控作用^[9]。随着人们对昼夜节律机制以及昼夜节律紊乱与疾病发生之间关系的认识不断加深,基于昼夜节律的治疗方法有望为慢性疾病的治疗提供新的角度。

本综述旨在通过生物体内不同层级的视角,从生物大分子复合物、细胞结构至组织的不同层面,系统阐述各层次生物结构随生物钟而发生的动态变化,并从人类流行病学到分子机制研究的角度,讨论昼夜节律紊乱对人类健康的影响,强调其与人类疾病之间的相互关系以及基于昼夜节律的疾病干预方法的治疗潜力。

1 生物大分子复合物的昼夜节律变化

生物大分子复合物指的是由蛋白质、RNA、DNA、脂质或碳水化合物分子通过非共价相互作用形成的复合物。以TTFL为核心的昼夜节律调控机制已被广泛研究,而生物大分子复合物层面的节律调控则为理解生物钟系统提供了新维度。本节以染色质和多聚核糖体为例,介绍其昼夜节律特征。

1.1 染色质的昼夜节律变化

细胞核内染色质通过三维折叠形成非随机分布的功能区室:转录活性区(区室A)位于核中心,基因抑制区(区室B)靠近核膜。Hi-C数据分析显示,染色质区室A(开放染色质)和区室B(封闭染色质)的结构呈现显著昼夜节律变化^[10]。在ZT 8(zeitgeber time)光周期阶段染色质结构紧密,而到ZT 20暗周期阶段,染色质拓扑结构域松散,这种动态结构重组与节律基因mRNA丰度波动呈现严格的时间耦合^[11]。另有研究表明,表观调控因子MRG15通过昼夜节律性基因组结合调控

脂代谢基因表达,夜间进食阶段结合超一万个位点促进染色质开放并增强RNA聚合酶II活性,而在非进食阶段仅结合57个^[12]。这种动态重组通过影响调控元件与编码区的空间互作,实现基因表达的时间特异性调控。

1.2 多聚核糖体的昼夜节律变化

多聚核糖体是由多个核糖体串联形成的翻译工厂,其结构功能、合成和降解均呈现昼夜波动特征。核糖体每日合成蛋白的种类随节律波动,光周期阶段(ZT 0~12)形成的致密多聚体(直径达150 nm)与内质网共定位,促进分泌蛋白的共翻译转运;而暗周期阶段(ZT 12~24)则解离为松散的核糖体簇,更倾向参与应激响应蛋白的合成,使细胞在光周期阶段具有更高的全局翻译效率,及在特定时段对蛋白毒性应激更加敏感,这一发现可能有助于利用节律提高蛋白酶体抑制剂的抗癌功效^[10]。

2 细胞结构的昼夜节律变化

在分子水平的昼夜节律研究之上,近年大量研究聚焦于细胞结构的节律变化。真核细胞通过复杂多样的细胞器及特化结构,确保特定生化反应与细胞功能的高效执行。细胞器可分为膜细胞器与无膜细胞器^[13]。对膜细胞器的研究已较为深入,但近年研究发现无膜细胞器同样是细胞区室化的一种方式并执行关键细胞功能,这些无膜细胞器不依赖传统膜结构界定边界,而是通过分子间多价相互作用维持稳定性^[14]。无膜细胞器与上节所述生物大分子复合体的核心区别在于:生物大分子复合体是由生物大分子通过特异性非共价相互作用组装形成的,具有明确的化学计量比且相对稳定的结构;而无膜细胞器则通过液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)动态形成,依赖分子多价弱相互作用驱动,呈现液态流动性和动态组装特性(如应激颗粒调控mRNA翻译、核旁斑储存RNA)^[15,16]。因此,本小节将系统探讨真核细胞内主要细胞结构的昼夜节律变化特征(图1)。

2.1 线粒体昼夜节律调控

作为昼夜节律研究的核心细胞器,线粒体在昼夜更替中展现出显著的形态动态变化(由碎片化向管状结构转换),这一过程由线粒体动态裂变-融合循环驱动,前者产生小型圆形线粒体,后者形成高度互联的管

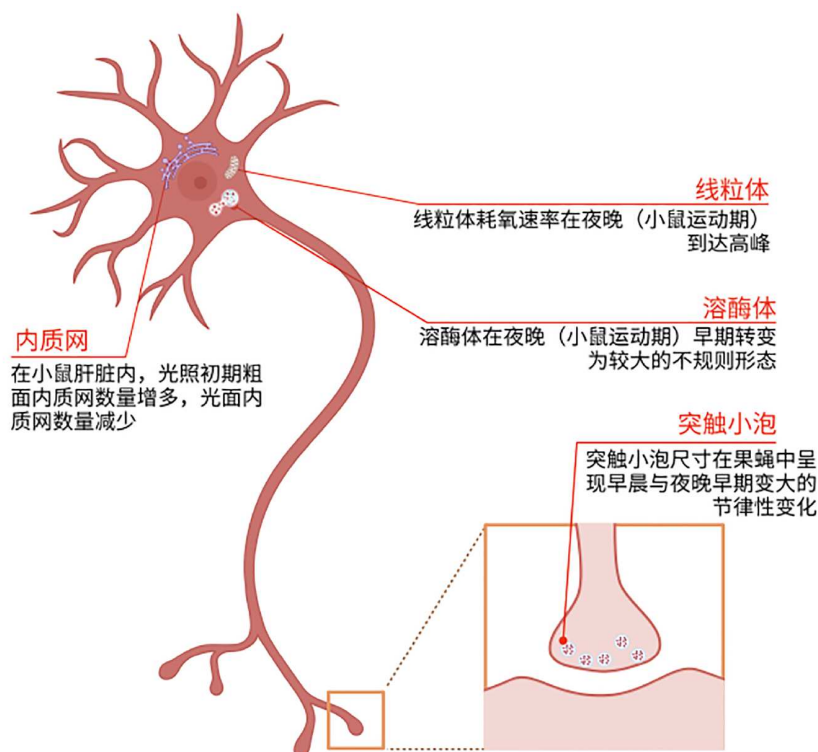


图1 细胞结构昼夜节律的变化(使用Biorender.com制作)

Figure 1 Circadian changes in cellular structure (created with Biorender.com)

状网络，共同维持线粒体数量、形态与功能的稳态平衡^[17]。

线粒体形态转换与营养状态密切相关：营养充足时倾向碎片化，营养匮乏时转变为管状结构以提升ATP生成效率^[18]。早期大鼠肝细胞电子显微镜研究显示，线粒体体积与形状在静息-活跃状态间呈现显著差异^[19]。小鼠肝脏研究进一步揭示，线粒体动态性受节律基因与进食-禁食周期协同调控：肝脏特异性*Bmal1*敲除小鼠^[20]和*Clock*敲除小鼠^[21]的肝脏以及骨骼肌和心脏^[22,23]中，时钟基因对线粒体形态的直接调控作用得到验证，揭示节律基因与进食-禁食周期协同调控线粒体动态相关基因的节律性表达^[20]。

线粒体功能活动同样呈现周期性节律波动。作为细胞“能量工厂”，其核心功能是通过氧化磷酸化进行细胞呼吸，因此耗氧速率(oxygen consumption rate, OCR)成为评估线粒体代谢与呼吸效率的关键指标。在C2C12肌细胞^[24]、HepG2肝细胞^[25]和成纤维细胞^[26]等多种培养体系中，线粒体OCR均呈现明显昼夜节律。值得注意的是，小鼠原代肝细胞在夜间初期表现出更高

OCR值，而肝脏特异性*Bmal1*敲除小鼠的该表型显著减弱^[20]。特定呼吸底物(如棕榈酰肉碱)存在时，线粒体呼吸节律性进一步增强，于光照初期达到峰值。这些节律既受内源性生物钟(如*Per1/2*双敲小鼠模型所示)调控，也受营养类型(如高脂饮食)及进食时间(如夜间限制喂养)影响^[27]。

综上所述，线粒体生物学特征在小鼠肝脏等组织中呈现显著昼夜节律性，这一特性可能是机体适应日常能量供需变化的进化特征。

2.2 内质网昼夜节律的变化

作为细胞内复杂的脂质膜网络体系，内质网不仅是多种生化反应的场所，更是分泌蛋白与跨膜蛋白折叠及翻译后修饰的核心区域。自20世纪70年代显微镜技术应用以来，内质网形态的昼夜节律变化逐渐被揭示^[28]。

根据核糖体附着状态，内质网分为粗面内质网(rough endoplasmic reticulum, rER, 富含核糖体并参与蛋白质合成)与光面内质网(smooth endoplasmic reticu-

lum, sER, 核糖体缺乏且负责脂质合成、药物代谢等功能)。这两种亚结构在昼夜节律中呈现相反的表面积与体积密度变化模式: 光照周期初期rER数量达到高峰, 黑暗周期则sER占据优势^[10,29]。电子显微镜观察进一步揭示了节律转换阶段的动态特征: 在光照与黑暗周期过渡期, rER与sER间呈现“结构交接”现象——两者形态边界模糊化, 形成共存且相互连接的网络结构, 其中rER常与管状sER网络紧密结合。

2.3 溶酶体昼夜节律调控

作为细胞内的“废物处理中心”, 溶酶体通过独特的膜结构隔离并激活水解酶, 精确调控物质降解与再循环过程。近期研究表明, 溶酶体形态与活性在大鼠心脏、肝脏等组织中呈现显著昼夜节律性变化^[10]。电子显微镜观察显示, 门静脉周围肝细胞的溶酶体在光照期早中期呈现小型圆形特征, 而在黑暗期早中期转变为较大的不规则形态, 其体积与表面密度呈现显著的时间依赖性变化。

溶酶体昼夜节律与代谢活动密切相关: 饥饿状态下细胞增强对细胞质成分(如代谢物、蛋白质、脂质及细胞器)的回收利用。在啮齿动物禁食期(白天), 溶酶体体积增大可能反映细胞强化废弃物质清除以维持稳态^[30]。

作为自噬通路的核心细胞器, 溶酶体节律性变化影响自噬相关基因表达、自噬通量及自噬小体数量^[31]。体外培养的视网膜单层细胞研究显示, 自噬相关基因及溶酶体标志物Lamp 1呈现节律性表达, 其节律性激活不仅证实溶酶体活性的昼夜调控, 还揭示其在光感受器蛋白降解中的关键作用^[32]。

2.4 SCN细胞纤毛的节律变化

哺乳动物视交叉上核作为主生物钟, 通过协调外周器官节律调控多种生理功能。纤毛是细胞表面由微管轴丝构成的毛发状细胞器, 分为负责运动的运动纤毛和作为信号感受器的原纤毛^[33]。近年研究发现, SCN中的原纤毛存在显著的节律性变化且参与昼夜节律耦合。

研究显示, SCN内神经介素S(neuromedin S, NMS)神经元的原纤毛数量与长度呈现明显昼夜节律: 在周期性明暗循环饲养的小鼠中, 纤毛参数于光照开始时(ZT0)达峰, 黑暗开始时(ZT12)降至谷底。且纤毛在持续黑暗环境下仍呈现节律性振荡, 表明该过程由内源

性生物钟驱动而非光周期调控。纤毛功能缺陷小鼠模型研究证实, 纤毛缺失会导致SCN神经元间通讯能力下降, 在外源性扰动后, 缺陷型小鼠的SCN神经元失去节律耦合能力。这些发现揭示原纤毛在维持SCN神经元网络同步化中的关键作用^[34]。

2.5 突触小泡的节律变化

神经信号传递的精准性和高效性依赖于神经元内多种细胞器的协同运作。神经元中, 存在一种特殊的细胞器——突触小泡。突触小泡储存突触处释放的各种神经递质, 其内容物的释放受电压依赖性钙通道调节。突触小泡对于神经元之间传递神经冲动至关重要, 且其生理特性会随昼夜节律发生显著变化^[35]。

对果蝇运动神经末梢的研究首次揭示突触小泡存在节律性变化^[36]。运动突触的突触小泡尺寸与分布呈现昼夜变化特征, 这种动态变化可能是运动功能需求周期性调整的结构基础^[37]。具体表现为: 突触小泡尺寸呈现双峰周期模式, 与果蝇活动节律的早晚高峰同步; 突触活动增强时小泡尺寸减小, 提示存在“活动依赖性囊泡重塑”机制。值得注意的是, 这种突触尺寸节律受光周期调控, 表明光信号参与突触小泡动态的昼夜调节^[38]。

2.6 无膜细胞器的昼夜节律调控

除膜结合细胞器外, 由LLPS形成的无膜细胞器在昼夜节律调控中发挥关键作用。相分离作为一种生物物理过程, 驱动生物大分子(如蛋白质、RNA)在特定条件下自发聚集形成动态液态凝聚体。最新研究表明, 相分离形成的凝聚体可响应内源性节律信号或环境刺激, 通过改变自身尺寸、形态、组成及亚细胞定位, 参与调控细胞代谢、信号转导及基因表达等核心生理过程。本小节将重点介绍近年发现的节律调控相关蛋白质凝聚体。

2.6.1 核心TTFL蛋白的相分离调控节律的机制

周期蛋白Per作为昼夜节律时钟系统的核心分子, 与其他时钟蛋白通过转录-翻译负反馈环路维持节律振荡。Per蛋白序列富含内在无序区域(intrinsically disordered region, IDR), 其介导的LLPS在节律调控中起关键作用。早期研究显示, Per2过表达细胞中, 磷酸化依赖的Per2凝聚体通过IDR序列驱动形成, 可招募其他时钟蛋白并重塑时钟基因亚细胞定位, 从而调控昼夜节律^[39]。

然而,超分辨率显微镜对内源性Per2的成像分析发现,其凝聚体特性与过表达系统存在显著差异:内源性Per2凝聚体对蛋白浓度变化、1,6-己二醇处理及磷酸化状态的敏感性较低,提示其形成机制可能不同于传统LLPS^[40]。因此一方面,核心节律分子相分离现象需要进一步研究证实,另一方面,内源性Per2凝聚体的稳定性和动态性可能受更复杂的调控网络支配。

2.6.2 AXTN2/ATXN2 L凝聚体对节律性翻译的调控

昼夜节律调节需要转录-翻译和负反馈的多个步骤之间的精细协调,近期研究揭示节律性翻译也受到相分离现象调控。Atxn2和Atxn2L通过LLPS形成的节律性凝聚体,在核心生物钟基因翻译调控中发挥关键作用^[41]。

作为RNA结合蛋白,Atxn2和Atxn2L在哺乳动物SCN中形成昼夜节律依赖性凝聚体。在小鼠SCN中,Atxn2和Atxn2L形成的液滴在黑暗起始阶段的数量和大小达到峰值。通过LLPS、Atxn2/Atxn2L凝聚体依序招募RNA加工复合体、翻译起始因子及核糖体,在振荡高峰期特异性富集节律核心基因mRNA(如PER2、CRY1),从而加速翻译效率。这种翻译增强机制与TTFL转录调控协同作用,共同维持昼夜节律周期的稳定性与精确性。

2.6.3 其他无膜细胞器的节律变化

在可能影响生物钟的无膜细胞器中,研究者们还关注了亚核细胞器的变化^[42]。其中核旁斑(paraspeckle)作为围绕长链非编码RNA NEAT1构建的独特亚核结构^[43],其形态呈现靠近核斑的离散斑点特征^[44]。

核旁斑通过动态重组调控RNA核质转运,在超编辑mRNA保留、特定RNA储存及应激响应中发挥功能^[45]。研究发现,垂体细胞中核旁斑的结构成分(如NEAT1 lncRNA及其结合蛋白)及数量呈现显著昼夜节律模式:其丰度在光照期达峰,黑暗期降低^[46]。功能实验显示,核旁斑破坏会导致相关mRNA的昼夜节律性丧失,表明其通过RNA储存-释放机制参与节律维持^[47]。

因此,无膜细胞器的节律性动态变化为理解生物钟调控提供了新视角。未来研究需进一步解析相分离在节律调控中的时空特异性,并探索其与膜细胞器的协同机制。

3 生物组织结构的节律性变化

生物体通过多种组织感知昼夜节律信号并动态调整其结构与功能,以适应外部环境的周期性变化。本节

将系统解析动物体内不同组织呈现的昼夜节律性变化特征(图2)。

3.1 视网膜结构的昼夜节律变化

视网膜是大多数脊椎动物眼睛最内层的感光组织,承担着昼夜节律系统最重要的光信号输入功能^[48]。值得注意的是,视网膜对明暗适应的节律性变化在持续黑暗环境中依然存在,提示内源性生物钟驱动的形态、生化及生理节律性重组具有自主维持特性。本小节将重点解析视网膜形态与功能的昼夜节律特征。

眼睛的光学系统在视网膜上形成视觉世界的聚焦二维图像,随后在视网膜内处理该图像,并沿着视神经将神经冲动发送到视觉皮层以产生视觉感知。神经视网膜由几层神经元组成,这些神经元通过突触相互连接,并由视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)支撑(图3)。其感光细胞分为两类:视杆细胞负责暗光条件下的单色视觉,视锥细胞则通过不同视蛋白在强光下实现颜色感知与高敏锐度视觉任务^[49]。

在哺乳动物中,瞳孔会随着光的强弱而收缩或扩张。同时,视盘脱落(disk shedding)也是感光细胞维持正常生理功能的关键活动。感光细胞(视锥细胞和视杆细胞)的外节由多层盘膜(disk)组成,这些盘膜含有感光色素(如视紫红质),外节最外层的盘膜被视网膜色素上皮细胞吞噬和降解的过程即是视盘脱落。具体来说,视杆细胞中堆叠的膜球囊和视锥细胞中连续的膜内折通过感光细胞和RPE之间的一系列协调步骤进行更新^[50]。首先,新的膜底物被合成、运输并整合到新形成的细胞外节的细胞膜上;随后,旧的膜材料会发生补偿性脱落,从而使片段保持恒定的长度^[51]。昼夜节律和每日光照周期都会影响视盘脱落。视杆细胞中的视盘脱落通常在清晨达到峰值,视锥细胞的视盘脱落的峰值在物种之间存在一定差异^[52]。

而在鱼类、两栖动物和鸟类中,瞳孔直径相对固定,但其光感受器和视网膜色素上皮色素颗粒会根据环境光和/或昼夜节律的变化发生形态重排,这些运动统称为视网膜感光细胞运动(retinomotor movements)(图3)^[53-55]。具体来说,视杆细胞和视锥细胞的内节能

响应光和内源信号而收缩或拉长。视锥细胞内节通常在黑暗时期缩短(更靠近视网膜色素上皮细胞),而视杆细胞的内节则显示出相反的运动模式^[56]。此外,RPE细胞通过其围绕光感受器外节的顶端突起,在调节光捕获效率方面发挥着关键作用。白天,RPE色素颗

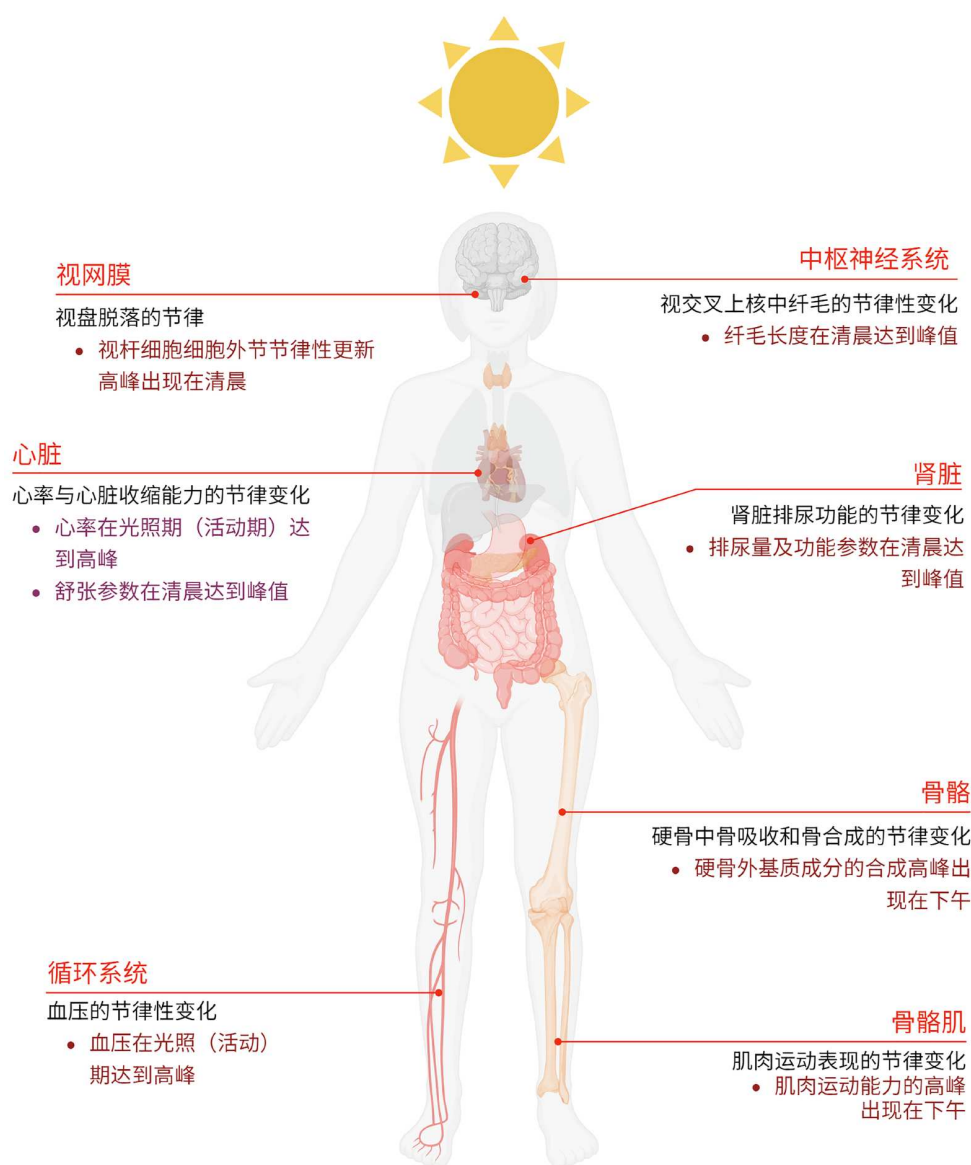


图 2 哺乳动物组织水平上昼夜节律的变化(使用Biorender.com制作)

Figure 2 Circadian changes at the tissue level in mammals (created with Biorender.com)

粒会分散到这些突起中, 捕获未吸收的光子, 从而提高视力。晚上, 色素颗粒聚集在RPE细胞基底区域, 从而减少RPE的光子捕获并最大限度地提高弱光条件下的灵敏度。这种动态重组使视锥细胞在白天处于最佳感光位置, 视杆细胞在夜间暴露于RPE外节区域, 形成互补的昼夜光适应机制^[53]。

综上所述, 视网膜感光细胞运动和视盘脱落是节律性的生物钟活动, 在形态和生理功能上都存在昼夜节律的变化, 以帮助生物更好地适应外部环境的变化。

3.2 心脏活动的昼夜节律的变化

心脏功能参数(包括心率和心脏收缩)的昼夜节律性振荡已被广泛报道。本小节关注心脏在昼夜节律中的变化, 说明昼夜节律在心脏生理学中的重要性。

多种反映心率的电生理参数, 如R-R间期(与心率成反比关系)、QT间期和心率变异性(heart rate variability)存在节律振荡^[57]。在人类中, R-R和QT间期在夜间都会增加, 而心率变异性在早晨会增加^[57,58]。这些节律性特征在28 h明暗周期干预下仍保持24 h振荡特

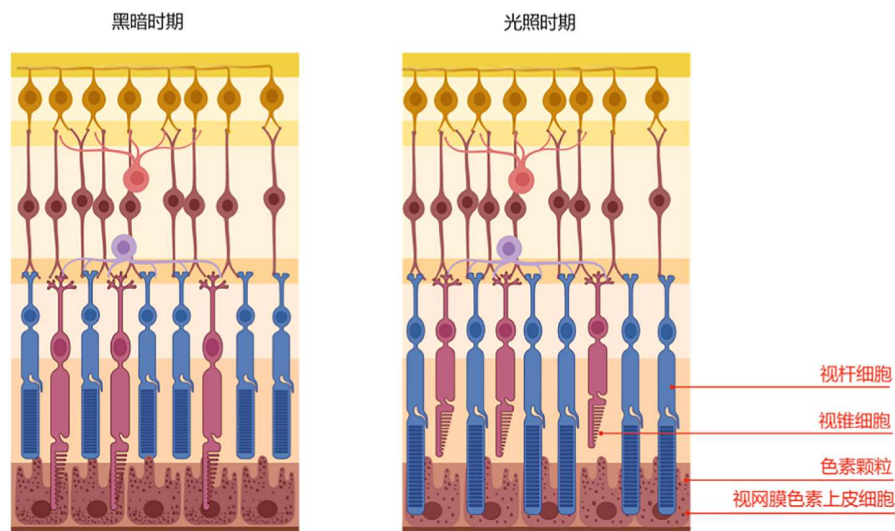


图3 视网膜感光细胞运动的节律适应性变化(使用Biorender.com制作)

Figure 3 Rhythmic adaptive changes in the movement of retinal photoreceptor cells (created using Biorender.com)

性^[59], 并可通过离体培养的新生大鼠心肌细胞自主搏动实验得到佐证^[60]。基因敲除模型研究进一步揭示, *ClockΔ19*突变小鼠表现出昼夜心率差异减小和心动过缓^[61], 而*Bmal1*条件性敲除小鼠却保持正常心率节律^[62]。

与心率类似, 心脏的收缩力在多个层面上表现出昼夜的波动。超声心动图显示舒张时间等参数存在晨间峰值波动^[63,64]。离体灌注试验证实活动期心排血量和心率压力乘积显著升高且收缩储备增强; 当离体小鼠心脏承受高负荷时, 心排血量和心率压力乘积在活动期(与睡眠期相比)几乎高出两倍^[61,65], 这种昼夜差异可因心肌细胞节律基因缺失而消除^[61]。分子机制研究表明, 心脏收缩力调控网络(包括能量代谢、信号转导及钙稳态等)受昼夜节律系统精确调控^[66,67]。这些研究共同揭示了昼夜节律在维持心脏功能稳态中的关键作用, 同时也表明心肌细胞自主时钟的具体调控机制仍需深入研究。

3.3 肾脏功能的昼夜节律变化

作为人体重要的泌尿器官, 肾脏功能同样呈现显著的昼夜节律特征。肾脏实质由外层的皮质和深层的髓质构成, 其中皮质包含负责原尿生成的肾小体和肾小管, 髓质则通过重吸收机制调节尿液成分。本小节关注肾脏内功能的节律变化。

19世纪中叶, 英国医生Edward Smith首次通过分析监狱囚犯每小时尿液样本, 发现尿素和水排泄存在昼

夜节律, 夜间尿量显著减少^[68]。后续研究进一步揭示, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、肾血浆流量(renal plasma flow, RPF)及水盐代谢等核心肾功能均表现出活动期峰值的节律特征^[69], 动物实验显示, 小鼠肾髓质钠、氯和尿素浓度呈现昼夜振荡, 活动期髓质渗透压升高伴随尿量增加^[70]。植入大鼠肾脏的氧敏感电极检测发现, 肾皮质与髓质氧合水平与肾血浆流量节律同步变化^[71]。提示肾脏能量代谢同样受昼夜节律调控。这种肾功能的时间依赖性调整对维持细胞外液稳态至关重要, 其临床意义在于揭示了夜间肾脏可能更易发生缺氧应激的生理机制。

3.4 骨骼的昼夜节律变化

维持骨骼健康的关键在于对骨合成与骨吸收过程在时间维度上进行精确协调。骨骼系统由硬骨、软骨、纤维结缔组织及血管等多种成分构成, 其中硬骨和软骨的昼夜节律调控在骨骼生物功能维持中发挥核心作用。

硬骨稳态依赖于骨吸收与骨合成的动态平衡, 这两个拮抗过程必须在时间上严格协同以维持骨量与结构完整性^[72]。放射性标记技术(如脯氨酸和半乳糖追踪)证实, 骨形成过程具有显著的昼夜节律特征: 生长大鼠的肥大性软骨细胞和成骨细胞在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分合成与分泌过程中呈现约24 h周期性波动, 该过程起始于清晨(休息期)并于午后一点

左右达到峰值^[73]. 最新研究进一步揭示, 股骨骨折愈合部位存在强昼夜节律性调控机制^[74].

作为高度特化的结缔组织, 关节软骨的结构与功能同样受昼夜节律影响. 软骨组织由致密细胞外基质及稀疏分布的软骨细胞构成, 其ECM中富含的蛋白聚糖与II型胶原蛋白为关节运动提供润滑表面^[75,76]. 对持续黑暗环境下小鼠剑突软骨的时间序列微阵列分析显示, 约4%的基因表达呈现昼夜节律特征, 涉及代谢通路、ECM重塑(如Timp4)及分解代谢蛋白酶(如MMPs)等关键调控因子^[77]. 其中, 膜结合胶原酶MMP14(MT1-MMP)不仅参与细胞周围ECM调节, 还在软骨分化及其他MMPs激活过程中发挥重要作用^[78]. 这些发现表明, 软骨昼夜节律通过时间分隔不同ECM相关分子的活性, 为生物体在活动后提供软骨修复的最佳时间窗口.

3.5 骨骼肌的昼夜节律变化

骨骼肌作为哺乳动物最丰富的组织(约占体重40%), 存在内源性分子钟调控的昼夜节律机制^[79]. 大量研究表明, 人类肌肉扭矩、力量及爆发力呈现下午峰值的昼夜波动特征^[80], 反应时间、关节灵活性及短跑能力等运动表现指标亦表现出显著的时间依赖性^[81]. 针对运动员膝关节肌肉的等长力量测试显示, 其昼夜节律峰值出现在下午中后期^[82].

骨骼肌分子钟调控同时受外部环境影响. 研究证实, 规律运动可重塑哺乳动物行为节律, 尤其是骨骼肌分子钟系统^[83]. 长期耐力训练可诱导肌肉及肺部时钟基因*Per2:Luc*生物发光表达的阶段特异性改变, 这种组织特异性响应提示运动直接作用于外周组织而非通过视交叉上核同步信号. 值得注意的是, 不同部位骨骼

肌在运动前存在显著的节律相位差异, 体现了骨骼肌昼夜节律的复杂性与多样性. 与此呼应, 人类研究显示体力活动增强可上调骨骼肌核心时钟基因及CCGs的峰值表达^[84].

现有证据表明, 力量训练通过调控肌肉核心时钟成分及其下游靶标表达^[84], 使节律性转录本的表达模式同时受内源性肌肉时钟和中枢时钟驱动的运动节律双重调控. 值得强调的是, 运动干预虽可显著调节骨骼肌时钟基因(*Per2*、*Cry1*、*Bmal1*)及昼夜节律输出基因表达, 但并未改变SCN的节律性特征^[83]. 这提示骨骼肌时钟可能通过特定时钟基因的转录调控对运动刺激产生快速响应, 支持外周时钟独立于SCN的自主调节假说^[85], 但其完整分子机制仍有待阐明.

4 昼夜节律与疾病的研究进展

上文综述了生物体昼夜节律从分子到组织水平的跨尺度精细调控. 昼夜节律在人类生理和病理过程中发挥着重要作用^[86]. 睡眠-觉醒周期是生物体内昼夜节律的重要表现, 受到昼夜节律和睡眠稳态的双重调控. 夜班工作、跨时区旅行、睡眠节律紊乱及饮食不规律等行为模式, 会显著破坏内源性生物钟及其调控的生理过程. 临床证据表明, 长期昼夜节律失调与代谢性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、恶性肿瘤等多种慢性疾病的发病率升高存在显著相关性, 同时可能加速机体衰老进程, 说明了生物体昼夜节律紊乱与相关疾病之间的生物学联系和潜在机制(图4).

4.1 昼夜节律紊乱与代谢性疾病相关

能量代谢过程与生物体“睡眠-禁食”和“觉醒-进食-

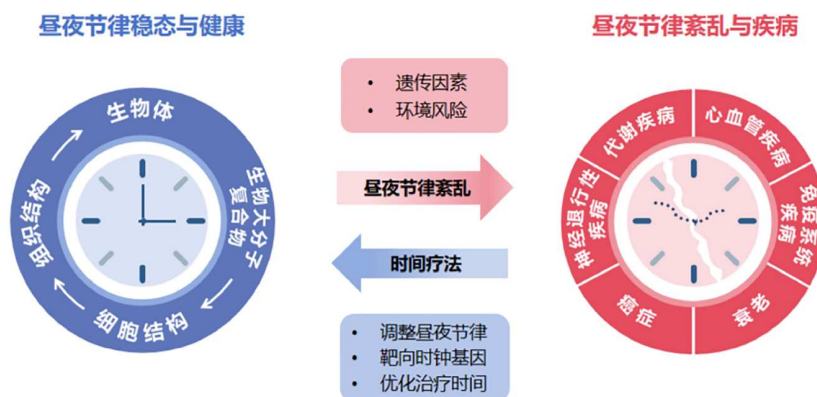


图4 昼夜节律与健康密切相关

Figure 4 Circadian rhythms are closely related to health and disease

活动”周期存在密切关系。流行病学研究显示, 轮班工作人群表现出更高的代谢综合征患病风险, 其典型特征包括体脂异常蓄积和胰岛素信号转导障碍^[87]。临床研究进一步证实, 强制28 h昼夜周期或模拟轮班作息等节律紊乱模式, 可导致受试者血糖调节异常、胰岛素敏感性下降及瘦素分泌紊乱, 同时伴随基础代谢率显著降低^[88]。与临床观察相呼应, 通过光周期干预或遗传学手段破坏小鼠昼夜节律系统, 可建立稳定的代谢紊乱动物模型。其中, *Clock*基因突变小鼠表现出空腹血糖升高、休息期摄食行为异常, 以及对高脂饮食诱导的肥胖易感性增强等代谢异常表型^[89]; 而*Bmal1*基因敲除小鼠在高脂饮食干预下, 相较于野生型对照组表现出更显著的体重增长差异^[90]。

4.2 昼夜节律紊乱与高血压的病理关联

高血压已被确立为与昼夜节律系统失调密切相关的典型心血管病理表型。血压调控受内源性生物钟的节律支配, 其日间波动幅度可达10~20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)的生理范围^[91]。流行病学研究揭示, 睡眠剥夺、轮班作业(特别是长期夜间工作)等节律紊乱因素, 均显著提升人体高血压发病风险。值得注意的是, 在人工节律干预实验中, 受试者呈现系统性炎症激活特征, 表现为C-反应蛋白、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的显著上调, 并伴随内皮依赖性血管舒张功能受损^[92]。动物实验研究表明, *Period2*基因缺陷小鼠模型可诱导主动脉内皮功能障碍, 具体表现为一氧化氮及血管舒张性前列腺素生成减少和环氧合酶-1衍生的血管收缩剂释放增加^[93]。另有研究证实, 核心生物钟基因(*Bmal1*、*Clock*、*Cry1/2*)的突变或敲除, 可通过调控肾素-血管紧张素系统及血管张力调节通路, 对血压稳态产生直接调控^[94]。

4.3 昼夜节律紊乱与神经退行性疾病的关系

现有研究表明, 昼夜节律紊乱与神经退行性疾病之间存在双向病理关联。临床观察显示, 帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的核心病理特征均呈现显著的昼夜波动, 这种波动不仅反映神经退行性病变对昼夜节律系统的结构性破坏, 更提示节律紊乱可能是促进疾病进展的关键风险因子。

在PD疾病模型中, 基因突变与昼夜节律调控异常

呈现显著关联。果蝇模型研究表明, *Mull*、*Park*及*Pink1*基因突变可导致果蝇昼夜节律振幅衰减, 并引发核心时钟基因(如*Bmal1*、*Clock*)的异常表达^[95]; 小鼠模型进一步揭示, 昼夜节律稳态通过调控抗氧化通路、抑制神经炎症及维持多巴胺能神经元存活等机制发挥神经保护作用^[96]; 值得注意的是, 长期节律紊乱可激活小胶质细胞Nlrp3炎症小体, 诱导黑质多巴胺能神经元变性, 从而加剧PD模型小鼠的运动功能障碍^[97]。

针对AD的动物模型研究揭示, 3xTg-AD转基因小鼠相较于野生型, 其视交叉上核(SCN)中精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)阳性神经元数量显著减少, 伴随夜间活动量下降、日间活动增加及核心体温节律的相位前移^[98]; 而在*APP-PS1*双转基因模型中, 脉络丛组织出现*Bmal1*蛋白昼夜表达节律的异常丧失, 这种节律缺陷可通过外源性褪黑素干预得到有效逆转。上述发现提示, 针对生物钟基因的调控可能成为神经退行性疾病治疗的新靶点^[99]。

4.4 昼夜节律紊乱与癌症研究

昼夜节律与癌症发生发展之间的调控机制已成为癌症研究的重要领域。研究者们逐步揭示了生物钟系统与肿瘤微环境重塑、代谢重编程及免疫逃逸等肿瘤生物学行为的相关性, 为肿瘤防治提供了创新性时间生物学策略。2007年, 国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)基于8项乳腺癌流行病学调查及动物实验证据, 首次将导致昼夜节律紊乱的轮班工作纳入2A类致癌物清单(可能对人类致癌)^[100]。

流行病学研究表明, 人体昼夜节律紊乱与患癌风险升高显著相关, 这种因果关系在动物模型研究中得到机制验证。生物钟失调通过破坏生物体正常生理稳态, 从而诱导细胞增殖失控、免疫监视逃逸、促血管生成及化疗耐药等恶性表型, 这些过程均被证实是癌症发生发展的关键特征^[101]。核心时钟基因在肿瘤调控中呈现双重作用。一方面, *Per1*或*Per2*基因缺陷型小鼠表现出畸胎瘤和淋巴瘤加速进展, 这些突变体小鼠在接受单剂量辐照后, 肿瘤会发展加速^[102], 且在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)处理后肝癌发生率增加3.7倍^[103]。此外, 其他研究表明, 与对照组小鼠相比, *ApcMin/+*遗传背景小鼠(肠道癌症模型)的*Per2*突变体会进一步加剧肿瘤的形成^[104]。另一方面, 恶性胸膜间

皮瘤细胞中*Bmal1*沉默会导致细胞凋亡增加,细胞伴有有丝分裂和形态异常,可抑制肿瘤的发生和发展^[105]。同样,在患者来源的胶质母细胞瘤肿瘤干细胞,以及在急性髓系白血病中的小鼠白血病干细胞中观察到*Bmal1*或*Clock*基因沉默均会诱导细胞周期阻滞和凋亡^[106,107]。

基于上述发现,人们提出了通过干预昼夜节律来预防和治疗癌症的方法。Sulli等人^[108]在2018年,将癌症相关时间治疗方法系统地分为三类:(1)“训练时钟”:在进食-禁食、睡眠-觉醒或光暗周期中采取干预措施,以增强或维持稳健的昼夜节律;(2)“给时钟下药”:使用靶向昼夜节律基因的小分子药物;(3)“计时给药”:优化用药时间,以提高疗效并减少不良反应。

4.5 昼夜节律与衰老的关系

昼夜节律系统与衰老进程的相互作用已成为重要研究领域。*Bmal1*基因缺陷小鼠表现出早衰表型,其寿命显著缩短,超过90%的*Bmal1*缺陷个体在12月龄前死亡(野生型平均寿命为28个月),同时伴随皮肤与眼部病变,以及肾脏和脾脏活性氧水平异常升高^[109]。分子机制研究表明,*Sirt1*与*Per2*在肝脏中形成双向调控网络:*Sirt1*缺失通过增强*Per2*启动子区组蛋白H4乙酰化导致其过表达;反之,*Per2*过表达通过抑制*Clock/Bmal1*复合物活性下调*Sirt1*水平,进而诱导糖异生关键酶*Pck1*和*G6pc*的异常上调,加速肝脏代谢衰老进程^[110]。

这些发现提示,精准调控昼夜节律核心组分可能成为延缓器官退行性变化的新型策略,但需注意物种间差异对临床转化的影响。

5 问题与展望

昼夜节律研究已从微观分子机制延伸到宏观组织尺度,揭示出不同层级的时空特异性调控特征。尽管分子、细胞、组织的功能异质性为解析生物节律提供了多维度视角,但对其复杂的调控机制和与疾病的关联研究仍面临许多挑战。

一,当前节律研究在机制解析的深度仍然不足。首先对于节律分子互作网络的解析仍存在缺口,在发现的TTFL负反馈循环之上,越来越多的节律分子被报道,但是他们如何有机整合形成动态调控网络仍是需要研究的问题。例如,线粒体氧化磷酸化效率的昼夜波动虽被证实与ATP产量直接相关,但其与核生物钟(*Clock/Bmal1*复合体)间的信号传递机制尚未完全阐明。其次,

目前对于关键节律基因的研究多依赖基因敲除的细胞或动物模型,难以区分细胞自主性节律与系统性调控的贡献,例如传统全身敲除模型(如*Bmal1*^{-/-})导致系统性代谢紊乱。单细胞测序与空间转录组学技术的进步,推动了对生物节律调控相关细胞亚群的精细解析。因此,新型条件性节律基因敲除模型(如肝脏或者细胞类型特异性*Per2*敲除小鼠)的建立将有助于未来的机制研究。

二,细胞器节律性研究面临技术和方法上的挑战。细胞器节律研究面临双重技术鸿沟。由于时空分辨率的限制,更加精细的细胞结构随节律的动态变化,例如溶酶体形态转换与代谢物波动的毫秒级耦合机制仍难以捕捉。其次,以细胞和类器官为基础的节律研究无法长期培养和观测的技术瓶颈,现有体外系统尚无法完全模拟组织微环境对节律稳定性的支撑作用。

三,在组织层面,细胞间节律同步化也是昼夜节律研究中的核心问题之一,包括组织中不同细胞之间节律信号传递,以及生物钟相位的组织特异性有,进一步的组织间节律的交互作用都非常值得进一步研究。此前的研究表明,细胞间节律的同步化依赖于多种机制,包括神经递质、激素、代谢物以及细胞间直接接触的信号传递。例如,在哺乳动物中,下丘脑视交叉上核(SCN)作为中枢生物钟,通过神经和体液信号协调外周组织的节律性。此外,细胞间通过缝隙连接(gap junctions)或外泌体传递时间信号,也被证明在局部组织中发挥重要作用。然而,这些机制在不同组织和生理条件下的具体作用及其调控网络仍不完全清楚。

四,昼夜节律研究为疾病治疗提供了新的角度。近几十年来,广泛的时间生物学研究扩展了我们对昼夜节律在人类健康和疾病中的功能及作用机制的理解。昼夜节律遗传基础的发现,以及这种时钟遗传机制几乎存在于所有细胞和组织中并调节代谢、免疫和神经等过程,从根本上改变了我们对昼夜节律健康在医学中的重要性的看法。然而,该领域仍面临诸多挑战,生物钟系统的多层级调控网络具有高度复杂性,核心时钟基因与外围组织节律的同步机制尚未完全阐明;个体间因遗传背景、生活方式和环境暴露导致的节律异质性,使得临床干预方案的标准化困难重重;时间治疗的实际应用还需突破动态监测技术、精准给药系统开发等关键技术瓶颈。尽管存在这些科学和技术障碍,但将昼夜节律生物学整合到疾病研究中已成为一种新的治疗范式,相信随着时间治疗工具和策略的不断发展,

其能为疾病的预防和治疗创造更多机遇。

综上,昼夜节律研究在分子、细胞和组织尺度上取得了重要进展,揭示了生物节律的多层级调控机制及其与疾病的关系。然而,当前研究仍面临诸多挑战:节律分子互作网络的动态整合机制尚未完全阐明,细胞器节律性研究受限于技术分辨率和体外培养系统的不足,组织间节律同步化的具体机制尚不明确,且个体间节律异质性为临床干预带来困难。未来,随着单细胞

测序、空间转录组学和新型基因敲除模型的开发,节律网络的解析将更加精细;细胞器动态变化的捕捉和体外系统模拟组织微环境的技术突破,将推动细胞器节律性研究;组织间节律同步机制的深入探索,将为疾病治疗提供新思路。同时,时间治疗技术的突破和精准给药系统的开发,将为昼夜节律生物学在医学中的应用创造更多机遇。相信通过多学科协作与技术创新,昼夜节律研究有望为疾病预防和治疗带来革命性进展。

参考文献

- 1 Reppert S M, Weaver D R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, 418: 935–941
- 2 Ko C H, Takahashi J S. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: R271–R277
- 3 Schibler U. Mammalian circadian cogwheels are parts of macromolecular machines. *Mol Cell*, 2017, 67: 727–729
- 4 Welsh D K, Yoo S H, Liu A C, et al. Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol*, 2004, 14: 2289–2295
- 5 Takahashi J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 2017, 18: 164–179
- 6 Gamble K L, Berry R, Frank S J, et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 466–475
- 7 Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The Mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517–549
- 8 Pariollaud M, Lamia K A. Cancer in the fourth dimension: what is the impact of circadian disruption? *Cancer Discov*, 2020, 10: 1455–1464
- 9 Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med*, 2021, 53: 1529–1538
- 10 Uchiyama Y. Rhythms in morphology and function of hepatocytes. *J Gastro Hepatol*, 1990, 5: 321–333
- 11 Deng L, Gao B, Zhao L, et al. Diurnal RNAPII-tethered chromatin interactions are associated with rhythmic gene expression in rice. *Genome Biol*, 2022, 23: 7
- 12 Zhang Y, Chen G, Deng L, et al. Integrated 3D genome, epigenome and transcriptome analyses reveal transcriptional coordination of circadian rhythm in rice. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51: 9001–9018
- 13 Langemeyer L, Fröhlich F, Ungermann C. Rab GTPase function in endosome and lysosome biogenesis. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 957–970
- 14 Boeynaems S, Alberti S, Fawzi N L, et al. Protein phase separation: a new phase in cell biology. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 420–435
- 15 Banani S F, Lee H O, Hyman A A, et al. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 285–298
- 16 Shin Y, Brangwynne C P. Liquid phase condensation in cell physiology and disease. *Science*, 2017, 357: eaaf4382
- 17 Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27: 105–117
- 18 Liesa M, Shirihai O S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab*, 2013, 17: 491–506
- 19 Uchiyama Y. Circadian alterations in tubular structures on the outer mitochondrial membrane of rat hepatocytes. *Cell Tissue Res*, 1981, 214: 519–527
- 20 Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, et al. Hepatic Bmal1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness. *Cell Metab*, 2015, 22: 709–720
- 21 Xu L, Cheng Q, Hua B, et al. Circadian gene Clock regulates mitochondrial morphology and functions by posttranscriptional way. *bioRxiv*, 2018
- 22 Andrews J L, Zhang X, McCarthy J J, et al. CLOCK and BMAL1 regulate *MyoD* and are necessary for maintenance of skeletal muscle phenotype and function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 19090–19095
- 23 Kohsaka A, Das P, Hashimoto I, et al. The circadian clock maintains cardiac function by regulating mitochondrial metabolism in mice. *PLoS One*, 2014, 9: e112811
- 24 Peek C B, Affinati A H, Ramsey K M, et al. Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*, 2013, 342: 1243417
- 25 Scrima R, Cela O, Merla G, et al. Clock-genes and mitochondrial respiratory activity: evidence of a reciprocal interplay. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Bioenergetics*, 2016, 1857: 1344–1351
- 26 Pacelli C, Rotundo G, Lecce L, et al. Parkin mutation affects clock gene-dependent energy metabolism. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2772

- 27 Neufeld-Cohen A, Robles M S, Aviram R, et al. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E1673–E1682
- 28 Chedid A, Nair V. Diurnal rhythm in endoplasmic reticulum of rat liver: electron microscopic study. *Science*, 1972, 175: 176–179
- 29 Uchiyama Y, Asari A. A morphometric study of the variations in subcellular structures of rat hepatocytes during 24 hours. *Cell Tissue Res*, 1984, 236: 305–315
- 30 Pfeifer U. Autophagic vacuoles in heart muscle and liver. A comparative morphometric study including circadian variations in meal-fed rats. *J Mol Cell Cardiol*, 1981, 13: 37–49
- 31 Ryzhikov M, Ehlers A, Steinberg D, et al. Diurnal rhythms spatially and temporally organize autophagy. *Cell Rep*, 2019, 26: 1880–1892.e6
- 32 Milićević N, Mazzaro N, de Bruin I, et al. Rev-Erba and photoreceptor outer segments modulate the circadian clock in retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep*, 2019, 9: 11790
- 33 Anvarian Z, Mykityn K, Mukhopadhyay S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 199–219
- 34 Tu H Q, Li S, Xu Y L, et al. Rhythmic cilia changes support SCN neuron coherence in circadian clock. *Science*, 2023, 380: 972–979
- 35 Ikeda K, Bekkers J M. Counting the number of releasable synaptic vesicles in a presynaptic terminal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2945–2950
- 36 Barth M, Schultze M, Schuster C M, et al. Circadian plasticity in photoreceptor cells controls visual coding efficiency in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 2010, 5: e9217
- 37 Ruiz S, Ferreiro M J, Menhert K I, et al. Rhythmic changes in synapse numbers in *Drosophila melanogaster* motor terminals. *PLoS One*, 2013, 8: e67161
- 38 Atwood H L, Karunanithi S. Diversification of synaptic strength: presynaptic elements. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3: 497–516
- 39 Li M, Li S, Zhang L. Phosphorylation promotes the accumulation of PERIOD protein foci. *Research*, 2023, 6: 0139
- 40 Xie P, Xie X, Ye C, et al. Mammalian circadian clock proteins form dynamic interacting microbodies distinct from phase separation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120: e2318274120
- 41 Zhuang Y, Li Z, Xiong S, et al. Circadian clocks are modulated by compartmentalized oscillating translation. *Cell*, 2023, 186: 3245–3260.e23
- 42 Mao Y S, Zhang B, Spector D L. Biogenesis and function of nuclear bodies. *Trends Genet*, 2011, 27: 295–306
- 43 Chen L L, Carmichael G G. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. *Mol Cell*, 2009, 35: 467–478
- 44 Bond C S, Fox A H. Paraspeckles: nuclear bodies built on long noncoding RNA. *J Cell Biol*, 2009, 186: 637–644
- 45 Prasanth K V, Prasanth S G, Xuan Z, et al. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell*, 2005, 123: 249–263
- 46 Torres M, Becquet D, Blanchard M P, et al. Circadian RNA expression elicited by 3'-UTR IRAlu-paraspeckle associated elements. *eLife*, 2016, 5: e14837
- 47 Torres M, Becquet D, Blanchard M P, et al. Paraspeckles as rhythmic nuclear mRNA anchorages responsible for circadian gene expression. *Nucleus*, 2017, 8: 249–254
- 48 Moore R Y. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Prog Brain Res*, 1996, 111: 103–119
- 49 Viegas F O, Neuhauss S C F. A metabolic landscape for maintaining retina integrity and function. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 656000
- 50 Baba K, Goyal V, Tosini G. Circadian regulation of retinal pigment epithelium function. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 2699
- 51 Lidgerwood G E, Morris A J, Conquest A, et al. Role of lysophosphatidic acid in the retinal pigment epithelium and photoreceptors. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863: 750–761
- 52 Bhoi J D, Goel M, Ribelayga C P, et al. Circadian clock organization in the retina: from clock components to rod and cone pathways and visual function. *Prog Retinal Eye Res*, 2023, 94: 101119
- 53 Menger G J, Koke J R, Cahill G M. Diurnal and circadian retinomotor movements in zebrafish. *Vis Neurosci*, 2005, 22: 203–209
- 54 Levinson G, Burnside B. Circadian-rhythms in teleost retinomotor movements—a comparison of the effects of circadian-rhythm and light condition on cone length. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1981, 20: 294–303
- 55 O'donnell M, King-Smith C. Retinomotor movements and the distribution of the visual enzyme, RPE65, in fish retinal pigment epithelial cells. *ASCB/IFCB Meeting*, 2014. 25
- 56 Kopperud K, Grace M. Circadian rhythms of retinomotor movement in a marine megapredator, the atlantic tarpon, *Megalops atlanticus*. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2068
- 57 Boudreau P, Dumont G, Kin N M, et al. Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011: 681–682
- 58 Bexton R S, Vallin H O, Camm A J. Diurnal variation of the QT interval—influence of the autonomic nervous system. *Heart*, 1986, 55: 253–258
- 59 Scheer F A J L, Hu K, Evoniuk H, et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc*

- Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 20541–20546
- 60 du Pré B C, Dierickx P, Crnko S, et al. Neonatal rat cardiomyocytes as an *in vitro* model for circadian rhythms in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 112: 58–63
- 61 Bray M S, Shaw C A, Moore M W S, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294: H1036–H1047
- 62 Schroder E A, Lefta M, Zhang X, et al. The cardiomyocyte molecular clock, regulation of *Scn5a*, and arrhythmia susceptibility. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304: C954–C965
- 63 Karabag T, Aydin M, Dogan S M, et al. The influence of circadian variations on echocardiographic parameters in healthy people. *Echocardiography*, 2011, 28: 612–618
- 64 Voutilainen S, Kupari M, Hippelainen M, et al. Circadian variation of left ventricular diastolic function in healthy people. *Heart*, 1996, 75: 35–39
- 65 Young M E, Razeghi P, Cedars A M, et al. Intrinsic diurnal variations in cardiac metabolism and contractile function. *Circ Res*, 2001, 89: 1199–1208
- 66 Martino T A, Young M E. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology. *J Biol Rhythms*, 2015, 30: 183–205
- 67 Young M E. Anticipating anticipation: pursuing identification of cardiomyocyte circadian clock function. *J Appl Physiol*, 2009, 107: 1339–1347
- 68 Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14: 626–635
- 69 Gumz M L. Molecular basis of circadian rhythmicity in renal physiology and pathophysiology. *Exp Physiol*, 2016, 101: 1025–1029
- 70 Hara M, Minami Y, Ohashi M, et al. Robust circadian clock oscillation and osmotic rhythms in inner medulla reflecting cortico-medullary osmotic gradient rhythm in rodent kidney. *Sci Rep*, 2017, 7: 7306
- 71 Emans T W, Janssen B J, Joles J A, et al. Circadian rhythm in kidney tissue oxygenation in the rat. *Front Physiol*, 2017, 8: 205
- 72 Owen R, Reilly G C. *In vitro* models of bone remodelling and associated disorders. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 134
- 73 Igarashi K, Saeki S, Shinoda H. Diurnal rhythms in the incorporation and secretion of ³-proline and ³H-galactose by cartilage cells and osteoblasts in various bone-forming sites in growing rats. *Orthodontic Waves*, 2013, 72: 11–15
- 74 Kunitomo T, Okubo N, Minami Y, et al. A PTH-responsive circadian clock operates in *ex vivo* mouse femur fracture healing site. *Sci Rep*, 2016, 6: 22409
- 75 Hardingham T, Tew S, Murdoch A. Tissue engineering: chondrocytes and cartilage. *Arthritis Res*, 2002, 4: S63
- 76 Asanbaeva A, Tam J, Schumacher B L, et al. Articular cartilage tensile integrity: modulation by matrix depletion is maturation-dependent. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 474: 175–182
- 77 Gossan N, Zeef L, Hensman J, et al. The circadian clock in murine chondrocytes regulates genes controlling key aspects of cartilage homeostasis. *Arthritis Rheumatism*, 2013, 65: 2334–2345
- 78 Dudek M, Meng Q J. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system. *Biochem J*, 2014, 463: 1–8
- 79 Miller B H, McDearmon E L, Panda S, et al. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 3342–3347
- 80 Gauthier A, Davenne D, Martin A, et al. Time of day effects on isometric and isokinetic torque developed during elbow flexion in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2001, 84: 249–252
- 81 Reilly T, Waterhouse J. Sports performance: is there evidence that the body clock plays a role? *Eur J Appl Physiol*, 2009, 106: 321–332
- 82 Sedlak M, Finni T, Cheng S, et al. Effect of time-of-day-specific strength training on serum hormone concentrations and isometric strength in men. *Chronobiol Int*, 2007, 24: 1159–1177
- 83 Wolff G, Esser K A. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exercise*, 2012, 44: 1663–1670
- 84 Zambon A C, McDearmon E L, Salomonis N, et al. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol*, 2003, 4: R61
- 85 Stokkan K A, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 2001, 291: 490–493
- 86 Ruan W, Yuan X, Eltzschig H K. Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 287–307
- 87 Knutson K L, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 2007, 11: 163–178
- 88 Buxton O M, Cain S W, O’connor S P, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 129ra43
- 89 Turek F W, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice. *Science*, 2005, 308: 1043–1045
- 90 Shi S, Ansari T S, McGuinness O P, et al. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol*, 2013, 23: 372–381
- 91 Smolensky M H, Hermida R C, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*, 2017, 33: 4–16
- 92 Fang C, Lei J, Zhou S, et al. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with

- essential hypertension. *Chin Med J*, 2013, 126: 646–649
- 93 Viswambharan H, Carvas J M, Antic V, et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation*, 2007, 115: 2188–2195
- 94 Douma L G, Gumz M L. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 108–114
- 95 Doktor B, Damulewicz M, Pyza E. Effects of MUL1 and PARKIN on the circadian clock, brain and behaviour in Drosophila Parkinson's disease models. *BMC Neurosci*, 2019, 20: 24
- 96 Liu W, Wei S, Huang G, et al. BMAL1 regulation of microglia-mediated neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. *FASEB J*, 2020, 34: 6570–6581
- 97 Lauretti E, Di Meco A, Merali S, et al. Circadian rhythm dysfunction: a novel environmental risk factor for Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 280–286
- 98 Wu M, Zhou F, Cao X, et al. Abnormal circadian locomotor rhythms and *Per* gene expression in six-month-old triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2018, 676: 13–18
- 99 Furtado A, Astaburuaga R, Costa A, et al. The rhythmicity of clock genes is disrupted in the choroid plexus of the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 2020, 77: 795–806
- 100 Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 1065–1066
- 101 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 102 Lee S, Donehower L A, Herron A J, et al. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. *PLoS One*, 2010, 5: e10995
- 103 Mteyrek A, Filipski E, Guettier C, et al. Clock gene *Per2* as a controller of liver carcinogenesis. *Oncotarget*, 2016, 7: 85832–85847
- 104 Wood P A, Yang X, Taber A, et al. *Period 2* mutation accelerates *Apc*^{Min/+} tumorigenesis. *Mol Cancer Res*, 2008, 6: 1786–1793
- 105 Louw A, Badieli A, Creaney J, et al. Advances in pathological diagnosis of mesothelioma. *Curr Opin Pulmonary Med*, 2019, 25: 354–361
- 106 Dong Z, Zhang G, Qu M, et al. Targeting glioblastoma stem cells through disruption of the circadian clock. *Cancer Discov*, 2019, 9: 1556–1573
- 107 Puram R V, Kowalczyk M S, de Boer C G, et al. Core circadian clock genes regulate leukemia stem cells in AML. *Cell*, 2016, 165: 303–316
- 108 Sulli G, Manoogian E N C, Taub P R, et al. Training the circadian clock, clocking the drugs, and drugging the clock to prevent, manage, and treat chronic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39: 812–827
- 109 Kondratov R V, Kondratova A A, Gorbacheva V Y, et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev*, 2006, 20: 1868–1873
- 110 Wang R H, Zhao T, Cui K, et al. Negative reciprocal regulation between Sirt1 and *Per2* modulates the circadian clock and aging. *Sci Rep*, 2016, 6: 28633

Summary for “‘有形’的生物钟与健康”

“Tangible” biological clocks and health

Shiyue Xiong[†], Jinliang He[†] & Yi Lin^{*}

School of Life Sciences, Tsinghua University, Tsinghua-Peking Joint Centre for Life Sciences, IDG/McGovern Institute for Brain Research, State Key Laboratory of Membrane Biology, Beijing 100084, China

[†] Equally contributed to this work

^{*} Corresponding author, E-mail: linyi@mail.tsinghua.edu.cn

The Earth’s rotation imposes a predictable cycle of light and darkness, driving the evolution of endogenous circadian clocks that temporally align internal biological processes with environmental fluctuations. This intrinsic timekeeping system is remarkably conserved across taxa—from unicellular microorganisms to complex vertebrates—and governs a broad array of physiological and behavioral functions. Circadian rhythms represent a fundamental evolutionary adaptation, enabling organisms to anticipate periodic environmental changes and optimize their biological responses accordingly. These rhythms are expressed across multiple organizational scales, from gene expression and subcellular architecture to tissue-level coordination and organismal behavior, reflecting the sophisticated temporal regulation inherent in living systems.

At the tissue level, circadian organization is hierarchical. The central pacemaker, located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus, is entrained by photic signals from the retina, aligning the internal clock with the external light-dark cycle. The SCN synchronizes peripheral clocks found in nearly all tissues via neural and endocrine pathways, peripheral clocks further integrate local cues—including nutrient availability and physical activity—to fine-tune tissue-specific timing.

Within individual cells, circadian rhythms govern a range of subcellular processes. Membranous organelles such as mitochondria exhibit rhythmic modulation of energy production, while the endoplasmic reticulum undergoes circadian changes in protein folding and trafficking. Moreover, membrane-less organelles—like nucleoli, stress granules, and processing bodies—undergo rhythmic assembly and disassembly, implicating phase separation in the temporal regulation of RNA metabolism and protein homeostasis.

At the molecular level, circadian rhythms are generated by a transcription-translation feedback loop (TTFL) involving core clock genes such as *Clock*, *Bmal1*, *Per*, and *Cry*. This molecular circuitry not only establishes cellular rhythmicity but also interfaces with signaling pathways and metabolic networks to orchestrate temporal regulation at higher organizational levels.

Circadian disruption—caused by genetic mutations or modern lifestyle factors such as sleep deprivation, irregular eating schedules, shift work, or chronic jet lag—can lead to extensive physiological dysregulation. Misalignment between internal clocks and environmental cues is associated with a broad spectrum of health conditions, including metabolic disorders, cardiovascular disease, neurodegenerative disorders, cancer, and immune dysfunction. These pathologies often stem from disturbances in circadian regulation of critical cellular processes such as DNA repair, oxidative stress response, cell cycle control, and inflammatory signaling.

This review provides a comprehensive synthesis of circadian rhythm biology, emphasizing the critical importance of cross-scale integration—from molecular mechanisms to systemic physiology. We begin by examining the structural and functional organization of the core molecular clock and its regulatory dynamics. Next, we explore circadian regulation at the cellular level, focusing on how intracellular processes and organelle functions are temporally controlled. We then evaluate tissue-level coordination, highlighting the interplay between clocks across different organs and their collective contribution to systemic homeostasis. Further, we discuss the role of circadian misalignment in disease pathogenesis. Finally, we highlight emerging therapeutic strategies that leverage circadian principles, including chronotherapy, lifestyle modifications, and the targeted timing of molecular interventions. By integrating insights across biological scales, this review aims to foster a deeper understanding of how temporal regulation influences health and disease.

circadian clock, rhythm of cell, rhythm of tissue, circadian disorder

doi: [10.1360/TB-2024-0778](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0778)