



运动介导的心脏代谢与生物钟相互调节作用研究*

孔祥浩 王漫达 于 亮**

(北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084)

摘要 在哺乳动物中,昼夜节律主要由生物钟基因的转录翻译反馈回路产生,生物钟基因通过转录翻译反馈回路调控下游的时钟控制基因,从而影响体内的各种生理活动。心脏作为人体外周组织中的重要器官,其生物钟系统受到运动和营养等授时因子的调控。当心肌细胞的生物钟基因被遗传性破坏或表达异常时,会严重影响心脏的代谢活动,导致心脏生理功能减退,增加心脏不良事件的发生风险,因此心脏生物钟在维持心脏代谢活动和生理功能方面发挥着重要作用。运动作为授时因子,可以独立于中枢生物钟对心脏生物钟进行调节。同时运动作为改善心血管功能的重要手段,可能通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)和交感-肾上腺-髓质轴(SAM)、调节能量代谢等途径影响心脏的代谢活动和生物钟基因的转录,维持心脏生物钟的稳定,促进心脏健康。对运动调控心脏生物钟的机制研究,可以为倒班、熬夜人群以及心血管疾病患者提供新的预防和治疗思路。未来需要更多研究来探索运动调节心脏代谢活动和生物钟的机制、运动对光周期诱导的昼夜节律紊乱心脏生物钟的影响及机制以及运动调节心脏生物钟对其他外周器官代谢活动和昼夜节律的影响。

关键词 昼夜节律,生物钟基因,心脏生物钟,心脏代谢,有氧运动

中图分类号 R197.1, G804

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0499

运动与心脏健康之间的关系一直是医学和运动科学领域研究的热点。近年来,随着对生物钟的深入研究,人们逐渐认识到心脏代谢活动与昼夜节律之间的紧密联系^[1]。哺乳动物的生物钟系统包括中枢生物钟和外周生物钟,一系列生物钟基因通过转录翻译反馈回路(transcription-translation feedback loop, TTFL)对下游的时钟控制基因进行调控,从而深刻影响着心脏的生理活动,包括心脏的收缩、舒张以及代谢过程^[2-3]。

现代生活方式中的睡眠障碍、倒班工作、光污染以及电子设备的过度使用等因素,导致了昼夜节律的普遍紊乱,这些紊乱与心血管发病率和死亡率增加有着显著的相关性^[4-7]。研究发现,心脏生物钟的失调不仅会导致心肌脂肪变性和代谢节律减弱,还可能降低心肌的葡萄糖利用率,从而增加心脏不良事件发生的风险^[8]。

运动作为关键的授时因子,已被广泛证实能够调控骨骼肌、肾脏、肝脏等外周器官的生物钟^[9]。同时,运动作为改善心血管功能的重要手段,可以有效提高心脏代谢功能和对压力刺激的抵抗能力,

对促进心脏健康具有显著作用^[10]。然而,目前关于运动如何影响心脏生物钟及其相关基因的具体机制尚不明确。因此本综述将重点关注生物钟与心脏代谢活动的关系,结合过往研究对运动介导心脏代谢活动调节心脏生物钟的可能机制进行综述。

1 哺乳动物的生物钟特征及调控机制

1.1 哺乳动物的生物钟特征

生物钟是生物体根据昼夜交替进化出用于维持24 h昼夜节律的时钟系统,对于调节生物体在整个生命周期中的生理活动至关重要。生物钟又称为昼夜节律振荡器,通过感知外部环境的信号来同步自身产生的节律,从而满足生存和适应的需求。这些外部信号被称为授时因子(zeitgebers),会影响生

* 航天医学基础与应用国家重点实验室开放课题(SMFA20K04)和中央高校基本科研业务费专项基金(PD-GCZX002, 2024GCZX, 2022YB019)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-62989018, E-mail: yuliang@bsu.edu.cn

收稿日期: 2023-12-22, 接受日期: 2024-03-18

物钟系统的昼夜节律，常见的授时因子包括光照、温度、睡眠、饮食、运动和社交活动等^[2-3]。

生物钟存在于哺乳动物的各个主要器官系统和组织中，分为中枢生物钟（central circadian clocks）和外周生物钟（peripheral circadian clocks）。中枢生物钟是生物体内负责调节昼夜节律的主要时钟系统，它位于哺乳动物的下丘脑视交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN），通过接收来自视网膜的光信号，将这些信息转化为神经信号，从而调节分布在全身的外周生物钟^[3]，外周生物钟存在于生物体的各个组织和器官中，它们与中枢生物钟相协调，共同维持生物体的昼夜节律。外周生物钟不仅响应中枢生物钟的调节，还受到睡眠、温度、营养状态等授时因子的调节，以适应不同的生理需求和环境变化。此外，外周生物钟的输出信号会通过反馈机制影响中枢生物钟，帮助维持整个昼夜节律的一致性。综合来看，外部环境信号、中枢生物钟的调控以及外周生物钟的反馈共同作用，塑造了生物体的昼夜节律。

1.2 哺乳动物生物钟调控的分子机制

生物钟控制着哺乳动物 50%~80% 的转录本表

达，生物钟的稳定对于哺乳动物具有重要意义^[11]。哺乳动物生物钟的分子机制主要包含 3 个 TTFL，这些 TTFL 涉及多个生物钟基因及其蛋白质产物，最终调节其下游时钟控制基因（clock-controlled genes, CCGs）的转录^[12]（图1）。

TTFL 的正向调控基因由脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1（brain and muscle Arnt-like protein 1, BMAL1）和编码昼夜运动输出周期蛋白（circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK）组成，两者在细胞核内会结合形成异源二聚体 BMAL1/CLOCK，与负向调控基因周期基因 1/2/3（period 1/2/3, *Per1/2/3*）和隐花色素基因 1/2（cryptochrome 1/2, *Cry1/2*）启动子上的 E-box 结合，激活 *Per1/2/3* 和 *Cry1/2* 的转录。当细胞质中 PER1/2/3 和 CRY1/2 的表达量达到峰值后，二者结合形成异源二聚体，进入细胞核内直接与 BMAL1/CLOCK 结合，并将其从 DNA 上解离抑制其转录活性^[13]，同时 PER 和 CRY 具有不稳定性，会被缓慢分解，从而解除对 BMAL1/CLOCK 二聚体的抑制，形成一个负反馈回路。

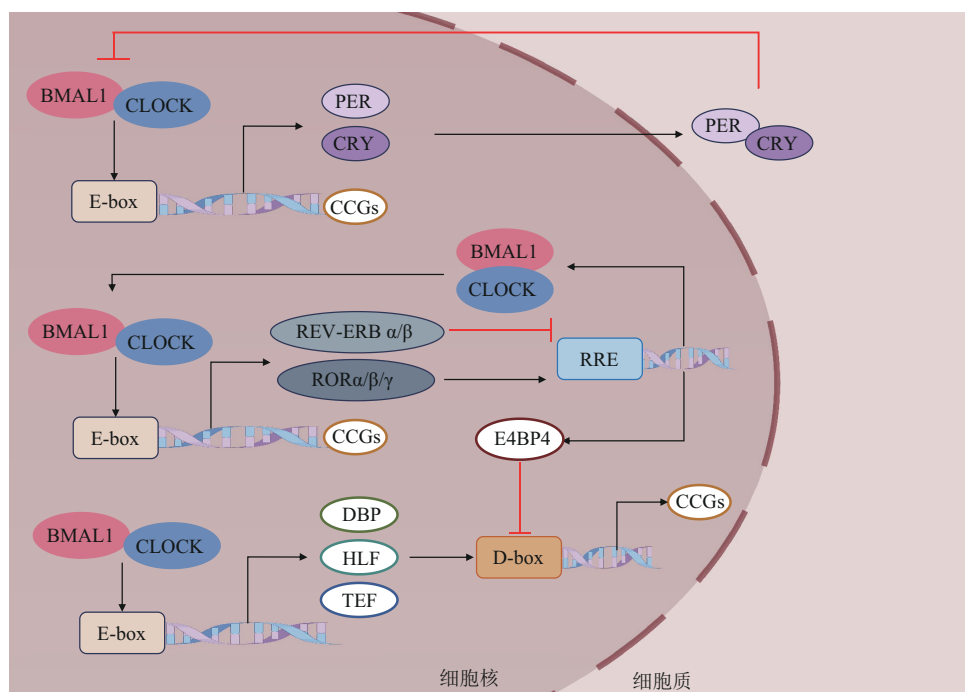


Fig. 1 Molecular mechanisms of the mammalian circadian clock

图1 哺乳动物生物钟的分子机制

生物钟基于转录翻译负反馈机制，由 3 个回路组成。在核心回路中，BMAL1/CLOCK 异二聚体与 E-box 顺式元件结合并驱动 PER 和 CRY 的转录，PER 和 CRY 结合后又抑制 BMAL1/CLOCK 活性，从而抑制它们自身的表达。在 RRE 回路中，抑制因子 REV-ERB 和激活因子 ROR 与 RRE 结合以调节 BMAL1 和 CLOCK 表达。在 D-box 回路中，BMAL1/CLOCK 异二聚体直接或通过 DBP/HLF/TEF 介导的途径激活时钟控制基因（CCGs）的转录。本图由 Figdraw 绘制。

另外, BMAL1 和 CLOCK 的昼夜节律表达还受到激活因子类视黄酸受体相关孤儿受体 (retinoic acid receptor-related orphan receptor, Rora/ β/γ) 和抑制因子核受体亚家族 1D 组成员 REV-ERB α/β 的共同调控。在这个反馈回路中 BMAL1/CLOCK 驱动核受体亚家族 1F 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 1 group f member 1, *Nr1f1*) 和核受体亚家族 1D 组成员 1/2 (nuclear receptor subfamily 1 group d member 1/2, *Nr1d1/2*) 基因的转录, 它们分别负责编码核受体 ROR α 和 REV-ERB α/β 。ROR α 与 REV-ERB α/β 相互竞争与 ROR 响应元件 (ROR responsive element, RRE) 结合, 抑制和激活 BMAL1 的转录^[14-15]。

BMAL1/CLOCK 驱动的第三个回路涉及昼夜节律的 D-box 顺式元件, BMAL1/CLOCK 通过与 D-box 激活因子 D-box 结合蛋白 (D-box binding protein, DBP)、甲状腺促性胚胎因子 (thyrotropin embryonic factor, TEF) 和肝白血病因子 (hepatic leukemia factor, HLF) 基因启动子上的 E-box 结合, 激活 DBP、TEF 和 HLF 转录, 而 D-box 的抑制因子 E4 启动子结合蛋白 4 (E4 binding protein 4, E4BP4) 受到 REV-ERB 和 ROR 的调控^[16]。D-box 除了对下游钟控基因进行调控, 还与 RRE 一起介导 CRY1 的昼夜节律表达^[15]。这些反馈回路共同引起生物钟基因和钟控基因的振荡表达, 产生 24 h 昼夜节律, 具体的表达相位取决于特定靶基因的启动子和增强子中不同组合的顺式元件 (E-box、RRE、D-box)。

2 心脏代谢的生物钟调控

心脏代谢是指心肌细胞为了维持正常功能和活动所需的能量产生和物质转化过程。这包括心肌细胞通过有氧代谢和无氧代谢途径, 利用氧气和营养物质 (如葡萄糖、脂肪酸和氨基酸等) 在线粒体中产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 这是细胞能量的主要来源^[17]。心脏代谢的效率直接影响心脏的泵血能力和整体健康, 代谢紊乱可能导致心脏疾病, 如心肌缺血和心肌梗死。此外, 心脏除了受到中枢生物钟调控, 本身也具有生物钟系统, 并在多个代谢过程^[18-19]中表现出昼夜节律振荡。研究发现, 当心肌细胞的生物钟基因被遗传性破坏或表达异常时, 会导致心脏代谢功能紊乱, 增加心脏不良事件的发生风险, 当恢复生物钟基因的表达时, 可以有效改善因心脏生物钟异常引起的心

脏功能障碍^[8], 这表明心脏生物钟在维持心脏代谢活动和生理功能的过程中发挥着重要作用。

2.1 脂质代谢

在休息状态下, 健康心脏主要利用脂肪酸作为能量底物, 这几乎完全是通过线粒体中的氧化磷酸化过程进行的^[20]。心脏生物钟直接影响心脏对脂肪酸的敏感性和代谢效率。通过实验, 研究者们发现, 心脏生物钟的重置与心脏对禁食状态下脂肪酸响应的恢复同步进行, 在心肌细胞体外培养中, 只有生物钟正常运作时, 心肌细胞对脂肪酸的响应才表现出昼夜节律^[21]。克鲁普尔样因子 15 (Krüppel-like factor 15, KLF15) 是心脏中的关键转录因子, 直接受 *Bmal1* 调控, 调节心脏中 75% 时钟控制基因的表达^[17]。心肌 KLF15 的缺失会导致脂肪酸利用率显著下降^[16, 22], 提示心脏脂质代谢受心脏生物钟的调控。有学者对心肌细胞 *Clock* 特异性突变 (cardiomyocyte *Clock* mutant, CCM) 小鼠的离体心脏进行研究发现, CCM 小鼠的心脏在长期高脂饮食下表现出代谢通量异常、心肌脂肪变性增加以及心肌甘油三酯代谢昼夜节律的减弱, 表明心肌的脂质分解和甘油三酯 (triglyceride, TG) 合成受到心脏生物钟的直接调节^[22-23]。并且, 在 CCM 小鼠体内观察到用于促进脂肪酸 β 氧化和改善心肌能量代谢的过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 的表达显著下调^[24-25], 说明 PPARs 也受心脏生物钟的调控, 进一步证实了心脏生物钟对心肌代谢的调控作用。

2.2 糖代谢

在基础条件下, 心脏的能量需求约有 20% 依赖于碳水化合物的代谢。在动物的活跃期, 心脏会增加对葡萄糖和乳酸的利用。Durgan 等^[26-27]的研究发现, 在心脏被离体灌注的情况下, 葡萄糖氧化和糖酵解过程仍然具有节律性变化, 这些变化在活跃期 (ZT18) 达到高峰, 这表明心脏的糖代谢不仅受到神经-体液机制的调控, 还受到昼夜节律调节机制的影响。在心肌细胞 *Bmal1* 特异性敲除 (cardiomyocyte-specific *Bmal1* knockout, CBK) 小鼠^[28]和 CCM 小鼠^[29]的研究中观察到这些小鼠的心脏对葡萄糖的利用率显著降低, 这进一步支持了心脏代谢受到昼夜节律调控的观点。在高负荷条件下, 正常小鼠心脏在活跃期的乳酸释放率会上升, 但在 CCM 小鼠中, 这种双相变化模式被消除, 表明 CCM 小鼠的心脏在应对高负荷时可能无法像正

常小鼠那样有效地调节乳酸的释放,这可能与它们心脏中昼夜节律调控的 *Clock* 基因功能受损有关^[29]。这些研究结果表明,在清醒期,随着工作负荷的增加,心脏更倾向于利用碳水化合物作为能量来源。这种代谢策略可能有助于心脏在活跃期更有效地应对能量需求的增加,而这种策略的实施可能受到心脏内部生物钟的精细调控。

2.3 氨基酸代谢

早期的研究表明,心脏中合成类氨基酸在静息时的表达最多^[30],近期一项转录组学的研究证实了这一发现,该研究表明,心脏中的氨基酸分解酶会在活动阶段达到峰值,在静息时则优先进行重构和修复^[22]。此外,由于底物的可用性对于心脏摄取和利用该底物至关重要,血液中氨基酸浓度的周期性变化意味着心脏对这氨基酸的利用也遵循类似的节律模式^[31-32]。He等^[33]研究发现,心脏中支链氨基酸的代谢受到生物素化这一翻译后修饰的调控,而这一过程受时钟基因的调控。在CCM和CBK小鼠模型中,负责将生物素带入细胞的转运蛋白钠依赖性多维生素转运体(sodium-dependent multivitamin transporter, SMVT)表达水平失去节律性变化,导致了蛋白质生物素化水平的整体下降。这种下降与脂肪酸和亮氨酸氧化的减少有关,后者与特定酶的生物素化水平降低有关。值得注意的是,通过补充生物素,可以有效改善这些变化,说明生物素在心脏氨基酸代谢中起着关键作用,并且其水平受到生物钟的调节。这些发现表明,心脏的氨基酸代谢受到生物钟的调控,特别是在心脏活动和静息状态下,氨基酸的分解和合成过程存在节律性变化。

3 运动与心脏生物钟调节

3.1 运动与生物钟调节

运动作为授时因子,可能通过影响外周生物钟间接调节中枢生物钟。研究发现,在无光环境下,运动能改变生物体的昼夜节律周期,调节SCN中*Per1*和*Per2*的表达^[34-35]。在缺乏光信号传导的小鼠中,定时运动有助于中枢生物钟的同步,恢复24 h昼夜节律^[36]。然而,正常光暗周期下,Sasaki等^[37]通过离体实验发现,SCN的PER2::LUC节律并没有因为运动出现相位提前,而是在肝脏中出现明显的相位提前。同样,Wolff等^[38]也在正常光暗周期的离体实验中发现,有计划的运动显著地调节了骨骼肌和肺的生物钟,但对SCN的生物钟并没

有影响。这些离体实验的证据表明,运动对中枢生物钟可能没有直接的调节作用,而是通过调节外周生物钟来间接影响中枢生物钟。此外,在Sasaki等^[37]的研究中,运动使SCN受损的小鼠骨骼肌和肺等外周组织中原本消失的PER2::LUC昼夜节律、生物钟基因的mRNA昼夜节律以及皮质酮昼夜节律重新出现。这表明运动似乎可以独立于SCN对外周生物钟进行调节。

运动对外周生物钟的调节作用受到运动类型和强度的影响^[39]。在动物实验中,小鼠进行自愿跑轮或强迫性抗阻运动后,其肾脏、肝脏和肺等外周组织的生物钟相位出现明显提前^[40-41],同时骨骼肌中的*Per2*基因表达得到显著增强^[42]。这表明,无论是自愿还是强迫性运动,都能有效地调节外周生物钟。在人体实验中,未经训练的成年男性在进行膝关节等张伸展运动后,*Bmal1*基因的表达在运动后6 h内增加了约1.2倍,*Cry1*和*Per2*基因的表达也受到正向调节^[43]。对于训练有素的运动员,急性高强度自行车运动后4 h和8 h分别使*Bmal1*基因表达增加了1.6倍和3.5倍,这进一步证实了运动对生物钟基因表达的显著影响^[44]。长期规律的有氧运动^[45]和抗阻训练^[43]也被证实能够增强骨骼肌生物钟基因的表达,这表明持续的运动训练可能对维持和优化外周生物钟具有重要作用。这些发现强调了运动对调节外周生物钟的重要性,尤其是揭示了不同方式和强度的运动对生物钟基因产生的影响。

运动已被广泛证实是改善心血管功能的重要手段,但是关于运动对心脏生物钟的调节机制,以及运动对心脏生物钟的调节效应对心血管健康的总体影响,还知之甚少。Yusifova等^[46]发现,心肌中特异性敲除*Bmal1*的小鼠出现心脏肥大、纤维化以及收缩功能受损,表明心脏*Bmal1*在维持心脏结构和功能中起着关键作用。伴随心脏*Bmal1*的缺失,其他外周生物钟和核心体温的昼夜节律也受到了影响,提示心脏生物钟可能参与其他外周生物钟的调节,并且心脏可能作为一个“驱动器”,影响着其他器官的生物钟。随后作者通过自愿跑轮运动对小鼠进行干预,发现运动并不能改善这种生物钟基因敲除引起的心脏结构和功能的衰退,甚至在某些情况下加剧了心脏重塑,表明生物钟基因*Bmal1*可能作为运动调节心脏生物钟和心脏功能的潜在靶点,在维持心脏功能和调节全身昼夜节律中扮演着重要的角色。Bilu等^[47]将沙鼠置于短光照周期中(5 h

光照: 19 h 黑暗), 发现短光照周期可能导致沙鼠的昼夜节律紊乱, 并引发代谢紊乱、行为异常和心脏结构变化等一系列健康问题。而在运动干预后, 沙鼠自主活动的昼夜节律得到了改善, 心脏结构也出现了积极的变化, 表明运动可能通过调节心脏生物钟来维护心脏健康。这些发现强调了运动在心脏生物钟调节中的潜在作用, 以及心脏生物钟在运动调节外周生物钟中的重要性。

结合现有研究证据, 心脏生物钟基因 *Bmal1* 对心脏结构和功能至关重要, 其缺失会损害心脏健康并影响其他外周生物钟。运动对心脏生物钟的调节机制尚不明确, 但可能是通过 *Bmal1* 等基因实现的。本文专注于探索运动调节心脏生物钟的分子机制, 包括运动如何影响心脏中生物钟基因的表达和活性, 以及这些变化如何与心脏代谢和应激反应相互作用。通过深入分析运动对心脏生物钟的影响, 期望能够揭示运动在心脏健康和生物钟调节中的作用, 为未来的心脏疾病预防和治疗提供新的视角。

3.2 运动调节心脏生物钟的可能机制

3.2.1 运动通过HPA和SAM激素信号轴调节心脏生物钟

在小鼠中, 运动已被证明可以通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 和交感-肾上腺-髓质轴 (sympathetic-adrenal-medullary axis, SAM) 引起肾脏、肝脏和颌下腺等外周组织的相位移动^[37]。在小鼠的心脏、肝脏和肾脏中, 运动应激诱导着许多生物钟相关基因表达的相位移动^[48], 这种运动引起的相位移动与糖皮质激素、肾上腺素和去甲肾上腺素水平的增加有关, 强调了运动应激在外周生物钟同步过程中的重要性 (图2a)。

糖皮质激素是HPA的主要输出, 可以增加心肌细胞的代谢率和促进脂肪酸的氧化, 运动诱导的糖皮质激素 (glucocorticoids, GC) 分泌对调节心脏生物钟很重要, 下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH), 刺激垂体前叶释放促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), ACTH 进一步刺激肾上腺皮质分泌GC, 在心肌细胞中与糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合, GR的激活会导致其调节区域中含有糖皮质激素响应元件 (glucocorticoid response element, GRE) 的基因转录, 包括 *Per1/2*^[49]。

SAM分泌的肾上腺素也在运动调节心脏生物

钟的过程中发挥重要作用, 通过激活心脏 β 肾上腺素能受体, 增强心肌收缩力和心率, 从而增加心脏的能量需求和消耗, 运动会引起交感神经兴奋, 导致儿茶酚胺 (如肾上腺素和去甲肾上腺素) 的释放, 进而激活 α 和 β 肾上腺素能受体, 从而导致细胞中 Ca^{2+} 和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平增加, 升高的 Ca^{2+} 和 cAMP 会通过结合 *Per1*、*Per2* 启动子中的 cAMP 响应元件 (cAMP response element, CRE) 来激活 *Per1* 和 *Per2* 的转录^[50]。这些 β 肾上腺素能受体还会以激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 依赖的方式激活 p38, 一种丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 已被证明可以激活肌肉细胞增强因子 (myocyte enhancer factor, MEF), MEF 驱动着过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α) 的转录, 最终通过 ROR α/γ 升高 BMAL1 和 CLOCK 表达^[51]。因此, 运动可能通过诱导糖皮质激素和肾上腺素分泌提高心脏代谢水平, 从而调节心脏生物钟基因的转录和表达。

3.2.2 运动通过肌肉收缩增加细胞能量需求调节心脏生物钟

运动过程中的肌肉收缩会导致细胞中 Ca^{2+} 水平增加从而影响心脏生物钟 (图2b)。运动会增加细胞内 cAMP 水平并激发肌醇三磷酸 (inositol trisphosphate, IP3) 的活化, IP3 会与内质网中的钙通道结合, 触发 Ca^{2+} 释放到细胞质中, 使细胞质中 Ca^{2+} 水平增加^[52]。在骨骼肌细胞中, 钙离子水平的增加会激活钙依赖性蛋白激酶 (calmodulin-dependent protein kinase, CAMK), 然后 CAMK 将 CREB 磷酸化, CREB 被磷酸化激活后结合 PER1/2 启动子中的 cAMP 响应元件 (CRE) 来驱动 PER1/2 的转录^[53]。在心肌细胞中, 运动引起的胞浆 Ca^{2+} 水平增加也会导致 CAMKII 的激活, 然后激活肌肉细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2)^[54], 同时 MEF2 也可以被 p38 激活, 因此值得注意的一点是, 运动可能通过多个途径引起细胞中 Ca^{2+} 和 cAMP 水平的增加, 这些途径彼此之间相互关联, 并通过共享一些相似的下游通路来影响心脏生物钟基因的表达。

运动会使细胞内 ATP 和 NADH 水平下降, 导致细胞对能量代谢的需求增加, 从而激活细胞内能量感受器 AMP 激活激酶 (AMP-activated protein

kinase, AMPK), 进而影响心脏生物钟基因的调控, 包括通过 KLF15 和 SIRT1 的相互作用调节 NAD^+ 依赖的生物过程, 以及通过 PGC-1 α 影响 BMAL1 和 CLOCK 的表达, 这些过程共同参与了心脏生物钟的调节^[55] (图 2c)。AMPK 会通过磷酸化作用降解 CRY1 和激活 CK1 ϵ , 进而导致 PER2 的磷酸化和降解增强^[56]。AMPK 还可以磷酸化并激活 KLF15, 通过活化烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphate riboside transferase, NAMPT), 从而提高 NAD^+ 的水平, 增强 NAD^+ 依赖的生物过程, 如 NAD^+ 依赖性沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1), SIRT1 会因 NAD^+ 水平升高而上调, 并使 BMAL1 和 PER2 脱

乙酰化^[57-58]。SIRT1 还被证明可以通过 PGC-1 α 的脱乙酰化和激活来间接修改生物钟基因表达^[59]。在肌管和肝细胞中, PGC-1 α 激活也已被证明可以通过 ROR α/γ 的激活来提高 BMAL1 和 CLOCK 的蛋白质水平^[60], 心肌是否存在同样的现象还需要进一步的研究证明。此外 KLF15 的激活还会抑制其下游靶基因核受体亚家族 4A 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, *Nr4a1*) 基因, 从而抑制 REV-ERB α 和它的核受体共抑制蛋白 (nuclear receptor co-repressor, NCOR) 的结合^[22]。因此, 运动可能通过改变细胞内能量代谢水平来调节心脏生物钟基因的转录和表达。

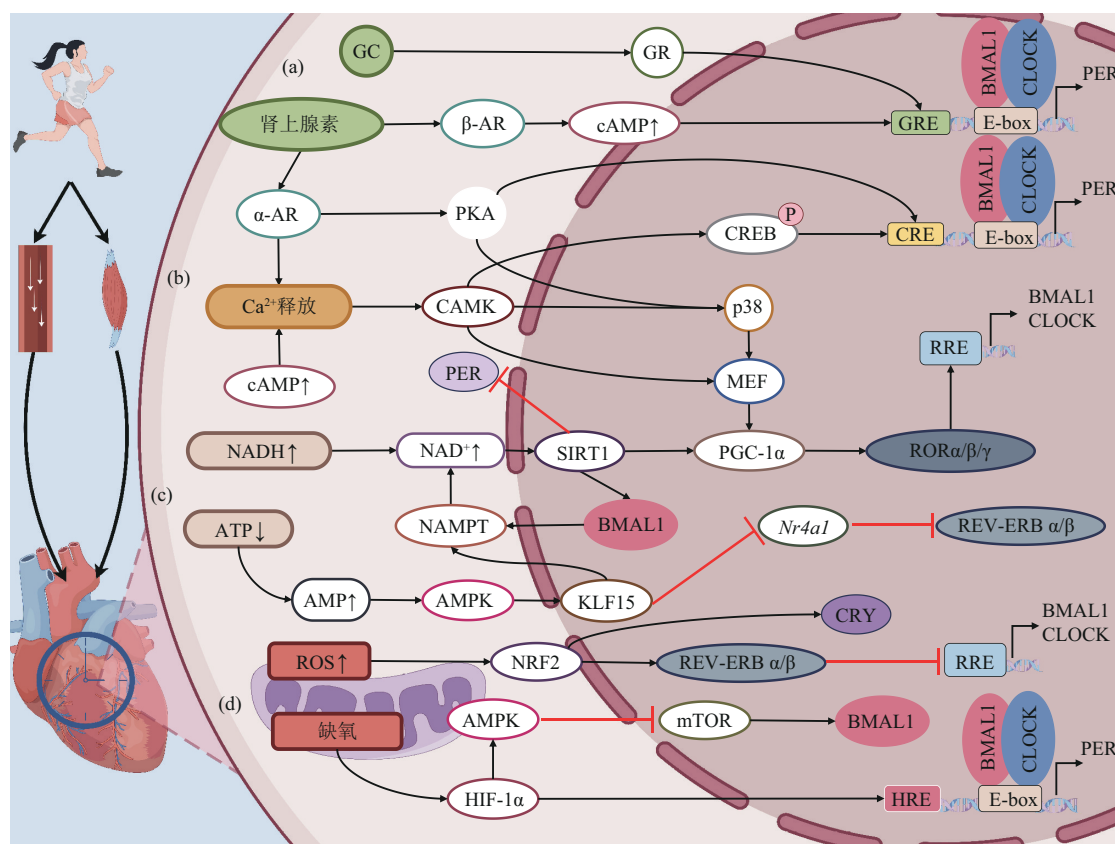


Fig. 2 Potential molecular mechanisms of exercise regulation of cardiac circadian clock

图2 运动调控心脏生物钟的可能分子机制

(a) 运动过程中分泌的糖皮质激素和肾上腺素分别与各自受体结合, 然后通过糖皮质激素响应元件 (GRE) 和 cAMP 响应元件 (CRE) 驱动生物钟基因转录。(b) 肌肉收缩触发细胞内 Ca^{2+} 释放, 从而激活 CAMK, CAMK 激活 CRE 结合蛋白 (CREB), 从而上调 PER1/2 表达。(c) 运动使细胞内 ATP 和 NADH 水平下降, 从而激活 AMP 激活激酶 (AMPK), AMPK 以 mTOR 依赖的方式降解生物钟基因, 并通过磷酸化激活 KLF15, 提高 NAD^+ 的水平, 从而增强 SIRT1 对 BMAL1 和 PER2 的脱乙酰化作用。(d) 细胞内活性氧类 (ROS) 水平升高会激活 NRF2, 随后激活 CRY 和 ROR; 缺氧条件会激活 HIF-1 α 和 AMPK, 抑制 mTOR 活性, 从而抑制 BMAL1 磷酸化。HIF-1 α 直接结合 PER1/2 启动子中的 HRE 以增加生物钟基因表达。本图由 Figdraw 绘制。

伴随着细胞内能量代谢需求增加, 细胞的氧化磷酸化过程会导致活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 生物钟基因在维持 ROS 稳态中起着重要作用 (图 2d)。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, NRF2) 的表达和活性受 BMAL1 调节^[61], 可以通过上调含有抗氧化响应元件基因的表达来消除 ROS 并减轻氧化应激, 维护细胞内氧化平衡^[62-63], NRF2 还可以通过上调 NR1D1 和 CRY2 的表达修饰生物钟基因的表达和昼夜节律^[64]。氧化磷酸化增加会导致细胞缺氧, 从而诱导缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的表达。HIF-1 α 会激活 AMPK, AMPK 作为 mTOR 抑制剂, 可以减缓细胞生长和增殖, 并且抑制 mTOR 可防止 BMAL1 磷酸化, 使其在细胞核内停留较长时间, 最终导致昼夜节律周期延长和振幅降低^[65]。另外, HIF-1 α 还直接受 BMAL1 的调控, 可以直接与启动子 E-box 上的 HIF 反应元件 (hypoxia response element, HRE) 结合, 驱动 *Per2* 等生物钟基因的转录^[66]。

综上所述, 运动对心脏生物钟的调节是涉及多个生理和分子层面的复杂过程。首先, 运动通过激活 HPA 轴和 SAM 轴, 增加 GC 和儿茶酚胺的分泌, 这些激素通过特定的受体和信号通路影响心脏代谢水平和生物钟基因表达。其次, 运动引起细胞内能量代谢变化, 激活 AMPK, 进而通过 NAD⁺ 依赖的途径和 PGC-1 α 的调节, 影响生物钟基因的节律性表达。运动还通过改变细胞内 Ca²⁺ 和 cAMP 水平, 激活 CAMK 和 MEF2 等激酶, 进一步调控生物钟基因。此外, 运动促进氧化应激反应, 激活 NRF2, 通过抗氧化机制维护生物钟的稳定。最后, 运动诱导的缺氧状态也会激活 HIF-1 α , 这不仅可以直接调控生物钟基因, 还通过影响 AMPK 和 mTOR 通路, 进一步调节心脏生物钟。这些相互作用的机制确保心脏生物钟能够适应运动带来的生理变化, 维持心脏代谢活动和生物钟的稳定与适应性。

4 结论与展望

心脏生物钟在维持心脏代谢活动和生理功能的过程中发挥着重要作用, 心脏生物钟基因 *Bmal1* 和 *Clock* 的缺失会导致心脏脂肪酸和葡萄糖利用率显著降低、心肌脂肪变性增加和心肌 TG 代谢昼夜节律的减弱, 并导致其他外周器官的生物钟出现异

常。运动作为授时因子, 可以独立于中枢生物钟对心脏生物钟进行调节, 同时运动作为改善心血管功能的重要手段, 可能通过激活 HPA 和 SAM 以及调节能量代谢等途径对心脏代谢活动和生物钟基因的转录进行调节, 从而维持心脏生物钟的稳定, 促进心脏健康。

对运动调控心脏生物钟分子机制的研究将有助于明确生物钟基因在心脏代谢过程和生理活动中的作用及影响, 为倒班、熬夜人群以及心血管疾病患者提供新的预防和治疗思路。未来应重点关注:

- a. 运动调节心脏代谢活动和生物钟的机制研究;
- b. 运动对光周期诱导昼夜节律紊乱心脏生物钟的影响及机制研究;
- c. 运动调节心脏生物钟对其他外周器官代谢活动和昼夜节律的影响。

参 考 文 献

- [1] Healy K L, Morris A R, Liu A C. Circadian synchrony: sleep, nutrition, and physical activity. *Front Netw Physiol*, 2021, 1: 732243
- [2] Takahashi J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(3): 164-179
- [3] Cox K H, Takahashi J S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(4): R93-R102
- [4] Kawachi I, Colditz G A, Stampfer M J, *et al.* Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, 1995, 92(11): 3178-3182
- [5] Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson B G, *et al.* Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet*, 1986, 2(8498): 89-92
- [6] Moore-Ede M C, Richardson G S. Medical implications of shift-work. *Annu Rev Med*, 1985, 36: 607-617
- [7] Natelson B H, Ottenweller J E, Tapp W N, *et al.* Phototherapeutic effects in hamsters with heart disease. *Physiol Behav*, 1996, 60(2): 463-468
- [8] West A C, Smith L, Ray D W, *et al.* Misalignment with the external light environment drives metabolic and cardiac dysfunction. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 417
- [9] Schroeder A M, Truong D, Loh D H, *et al.* Voluntary scheduled exercise alters diurnal rhythms of behaviour, physiology and gene expression in wild-type and vasoactive intestinal peptide-deficient mice. *J Physiol*, 2012, 590(Pt 23): 6213-6226
- [10] Weiner R B, Baggish A L. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012, 54(5): 380-386
- [11] Schöнке M, Esser K A, Gabriel B M. Editorial: circadian rhythms and exercise in cardiometabolic health. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1180851
- [12] Laothamatas I, Rasmussen E S, Green C B, *et al.* Metabolic and chemical architecture of the mammalian circadian clock. *Cell*

- Chem Biol, 2023, **30**(9): 1033-1052
- [13] Ye R, Selby C P, Chiou Y Y, *et al.* Dual modes of CLOCK: BMAL1 inhibition mediated by Cryptochrome and Period proteins in the mammalian circadian clock. *Genes Dev*, 2014, **28**(18): 1989-1998
- [14] Stratmann M, Suter D M, Molina N, *et al.* Circadian Dbp transcription relies on highly dynamic BMAL1-CLOCK interaction with E boxes and requires the proteasome. *Mol Cell*, 2012, **48**(2): 277-287
- [15] Yoshitane H, Asano Y, Sagami A, *et al.* Functional D-box sequences reset the circadian clock and drive mRNA rhythms. *Commun Biol*, 2019, **2**: 300
- [16] Mia S, Sonkar R, Williams L, *et al.* Novel roles for the transcriptional repressor E4BP4 in both cardiac physiology and pathophysiology. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, **8**(9): 1141-1156
- [17] Kolwicz S C, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*, 2013, **113**(5): 603-616
- [18] Zhang L, Jain M K. Circadian regulation of cardiac metabolism. *J Clin Invest*, 2021, **131**(15): e148276
- [19] Schroder E A, Ono M, Johnson S R, *et al.* The role of the cardiomyocyte circadian clocks in ion channel regulation and cardiac electrophysiology. *J Physiol*, 2022, **600**(9): 2037-2048
- [20] Neely J R, Rovetto M J, Oram J F. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis*, 1972, **15**(3): 289-329
- [21] Durgan D J, Trexler N A, Egbejimi O, *et al.* The circadian clock within the cardiomyocyte is essential for responsiveness of the heart to fatty acids. *J Biol Chem*, 2006, **281**(34): 24254-24269
- [22] Zhang L, Prosdocimo D A, Bai X, *et al.* KLF15 establishes the landscape of diurnal expression in the heart. *Cell Rep*, 2015, **13**(11): 2368-2375
- [23] Tsai J Y, Kienesberger P C, Pulinilkunnil T, *et al.* Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem*, 2010, **285**(5): 2918-2929
- [24] Khuchua Z, Glukhov A I, Strauss A W, *et al.* Elucidating the beneficial role of PPAR agonists in cardiac diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(11): 3464
- [25] Luo Y, Yang J, Kang J, *et al.* PPAR α mediates night neon light-induced weight gain: role of lipid homeostasis. *Theranostics*, 2020, **10**(25): 11497-11506
- [26] Durgan D J, Moore M W, Ha N P, *et al.* Circadian rhythms in myocardial metabolism and contractile function: influence of workload and oleate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, **293**(4): H2385-H2393
- [27] Durgan D J, Pat B M, Laczy B, *et al.* O-GlcNAcylation, novel post-translational modification linking myocardial metabolism and cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem*, 2011, **286**(52): 44606-44619
- [28] Young M E, Brewer R A, Pelicciari-Garcia R A, *et al.* Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart. *J Biol Rhythms*, 2014, **29**(4): 257-276
- [29] Bray M S, Shaw C A, Moore M W, *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**(2): H1036-H1047
- [30] Rau E, Meyer D K. A diurnal rhythm of incorporation of L-[3H] leucine in myocardium of the rat. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*, 1975, **7**: 105-110
- [31] Jeyaraj D, Scheer F A J L, Ripperger J A, *et al.* Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab*, 2012, **15**(3): 311-323
- [32] Eckel-Mahan K L, Patel V R, Mohny R P, *et al.* Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(14): 5541-5546
- [33] He L, Hamm J A, Reddy A, *et al.* Biotinylation: a novel posttranslational modification linking cell autonomous circadian clocks with metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, **310**(11): H1520-H1532
- [34] Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci*, 2017, **67**(1): 1-10
- [35] Maywood E S, Mrosovsky N, Field M D, *et al.* Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(26): 15211-15216
- [36] Hughes A T L, Samuels R E, Baño-Otálora B, *et al.* Timed daily exercise remodels circadian rhythms in mice. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 761
- [37] Sasaki H, Hattori Y, Ikeda Y, *et al.* Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2: LUC mice. *Sci Rep*, 2016, **6**: 27607
- [38] Wolff G, Esser K A. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, **44**(9): 1663-1670
- [39] Silva B S A, Uzeloto J S, Lira F S, *et al.* Exercise as a peripheral circadian clock resynchronizer in vascular and skeletal muscle aging. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**(24): 12949
- [40] Pendergast J S, Branecky K L, Huang R, *et al.* Wheel-running activity modulates circadian organization and the daily rhythm of eating behavior. *Front Psychol*, 2014, **5**: 177
- [41] Oneda S, Cao S, Haraguchi A, *et al.* Wheel-running facilitates phase advances in locomotor and peripheral circadian rhythm in social jet lag model mice. *Front Physiol*, 2022, **13**: 821199
- [42] Casanova-Vallve N, Duglan D, Vaughan M E, *et al.* Daily running enhances molecular and physiological circadian rhythms in skeletal muscle. *Mol Metab*, 2022, **61**: 101504
- [43] Zambon A C, McDearmon E L, Salomonis N, *et al.* Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol*, 2003, **4**(10): R61
- [44] Popov D V, Makhnovskii P A, Kurochkina N S, *et al.* Intensity-dependent gene expression after aerobic exercise in endurance-trained skeletal muscle. *Biol Sport*, 2018, **35**(3): 277-289
- [45] Erickson M L, Zhang H, Mey J T, *et al.* Exercise training impacts

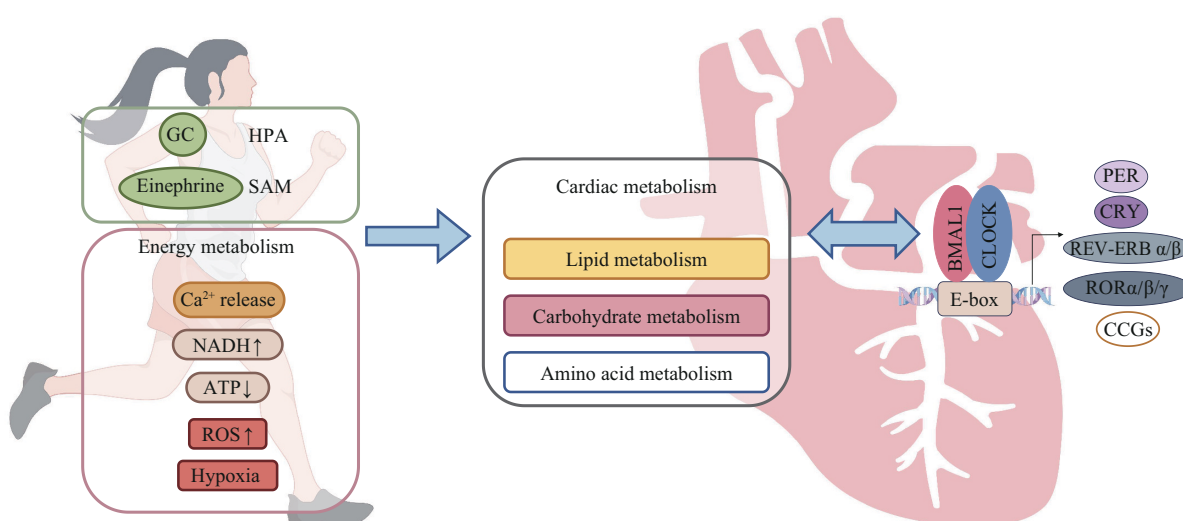
- skeletal muscle clock machinery in prediabetes. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, **52**(10): 2078-2085
- [46] Yusifova M, Yusifov A, Polson S M, *et al*. Voluntary wheel running exercise does not attenuate circadian and cardiac dysfunction caused by conditional deletion of *Bmal1*. *J Biol Rhythms*, 2023, **38**(3): 290-304
- [47] Bilu C, Einat H, Zimmet P, *et al*. Beneficial effects of voluntary wheel running on activity rhythms, metabolic state, and affect in a diurnal model of circadian disruption. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 2434
- [48] Tahara Y, Shiraishi T, Kikuchi Y, *et al*. Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep*, 2015, **5**: 11417
- [49] So A Y L, Bernal T U, Pillsbury M L, *et al*. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(41): 17582-17587
- [50] O'Neill J S, Maywood E S, Hastings M H. Cellular mechanisms of circadian pacemaking: beyond transcriptional loops. *Handb Exp Pharmacol*, 2013(217): 67-103
- [51] Than T A, Lou H, Ji C, *et al*. Role of cAMP-responsive element-binding protein (CREB) -regulated transcription coactivator 3 (CRTC3) in the initiation of mitochondrial biogenesis and stress response in liver cells. *J Biol Chem*, 2011, **286**(25): 22047-22054
- [52] Berdeaux R, Stewart R. cAMP signaling in skeletal muscle adaptation: hypertrophy, metabolism, and regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, **303**(1): E1-E17
- [53] Small L, Altıntaş A, Laker R C, *et al*. Contraction influences Per2 gene expression in skeletal muscle through a calcium-dependent pathway. *J Physiol*, 2020, **598**(24): 5739-5752
- [54] Duran J, Lagos D, Pavez M, *et al*. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and androgen signaling pathways modulate MEF2 activity in testosterone-induced cardiac myocyte hypertrophy. *Front Pharmacol*, 2017, **8**: 604
- [55] Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, *et al*. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, **30**(2): 214-226
- [56] Lamia K A, Sachdeva U M, DiTacchio L, *et al*. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009, **326**(5951): 437-440
- [57] Asher G, Gatfield D, Stratmann M, *et al*. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 2008, **134**(2): 317-328
- [58] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, *et al*. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 2008, **134**(2): 329-340
- [59] Nemoto S, Fergusson M M, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 {alpha}. *J Biol Chem*, 2005, **280**(16): 16456-16460
- [60] Liu C, Li S, Liu T, *et al*. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 2007, **447**(7143): 477-481
- [61] Chhunchha B, Kubo E, Singh D P. Clock protein Bmal1 and Nrf2 cooperatively control aging or oxidative response and redox homeostasis by regulating rhythmic expression of Prdx6. *Cells*, 2020, **9**(8): 1861
- [62] Shadel G S, Horvath T L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell*, 2015, **163**(3): 560-569
- [63] Done A J, Newell M J, Traustadóttir T. Effect of exercise intensity on Nrf2 signalling in young men. *Free Radic Res*, 2017, **51**(6): 646-655
- [64] Wible R S, Ramanathan C, Sutter C H, *et al*. NRF2 regulates core and stabilizing circadian clock loops, coupling redox and timekeeping in *Mus musculus*. *Elife*, 2018, **7**: e31656
- [65] Ramanathan C, Kathale N D, Liu D, *et al*. mTOR signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS Genet*, 2018, **14**(5): e1007369
- [66] Wu Y, Tang D, Liu N, *et al*. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals. *Cell Metab*, 2017, **25**(1): 73-85

Research on The Interaction of Exercise-mediated Cardiac Metabolism and Circadian Rhythm*

KONG Xiang-Hao, WANG Man-Da, YU Liang**

(School of Sport Science, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Graphical abstract



Abstract The relationship between exercise and cardiac health has always been a hotspot in the fields of medicine and exercise science. Recently, with the in-depth study of the biological clock, people have gradually realized the close relationship between cardiac metabolic activity and circadian rhythms. The mammalian circadian system includes the central circadian clock and peripheral circadian clocks, the central circadian clock is the main clock system responsible for regulating the circadian rhythms in organisms, located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus in mammals, which receives light signals from the retina and translates them into neural signals to regulate peripheral circadian clocks distributed throughout the body. Peripheral circadian clocks exist in various tissues and organs of organisms, coordinating with the central circadian clock to maintain the circadian rhythms of the organism. A series of clock genes regulate downstream clock-controlled genes through the transcriptional-translational feedback loop (TTFL), profoundly affecting the physiological activities of the heart, including cardiac contraction, relaxation, and metabolic processes. Factors such as sleep disorders, shift work, light pollution, and excessive use of electronic devices in modern lifestyles

* This work was supported by grants from State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application Open Project (SMFA20K04) and Fundamental Research Funds for the Central Universities (PD-GCZX002, 2024GCZX, 2022YB019).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-62989018, E-mail: yuliang@bsu.edu.cn

Received: December 22, 2023 Accepted: March 18, 2024

have led to widespread disruption of circadian rhythms, which are significantly correlated with increased cardiovascular disease incidence and mortality. Studies have found that dysregulation of the cardiac circadian clock can not only lead to myocardial lipid degeneration and weakened metabolic rhythms but also decrease myocardial glucose utilization, thereby increasing the risk of adverse cardiac events. Exercise, as a key zeitgeber, has been widely demonstrated to regulate the circadian clocks of peripheral organs such as skeletal muscle, kidneys, and liver. Additionally, exercise, as an important means to improve cardiovascular function, can effectively enhance cardiac metabolic function and resistance to stress stimuli, playing a significant role in promoting heart health. However, the specific mechanisms by which exercise affects the cardiac circadian clock and its related genes are currently unclear. Therefore, this review will focus on the relationship between the cardiac circadian clock and cardiac metabolic activity, summarize previous research to review the possible mechanisms of exercise-mediated regulation of cardiac metabolic activity on the cardiac circadian clock. The cardiac circadian clock plays an important role in maintaining cardiac metabolic activity and physiological functions. The loss of cardiac circadian clock genes *Bmal1* and *Clock* can significantly reduce cardiac fatty acid and glucose utilization rates, increase myocardial lipotoxicity, weaken the circadian rhythm of myocardial triglyceride metabolism, and lead to abnormalities in the circadian clocks of other peripheral organs. Exercise, as a zeitgeber, can independently regulate the cardiac circadian clock apart from the central circadian clock. Additionally, exercise, as an important means to improve cardiovascular function, may regulate cardiac metabolic activity and the transcription of clock genes by activating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and sympathetic-adrenal-medullary axis (SAM) and regulating energy metabolism, thereby maintaining the stability of the cardiac circadian clock and promoting heart health. Future research on the molecular mechanisms of exercise regulation of the cardiac circadian clock will help clarify the role and impact of clock genes in cardiac metabolism and physiological activities, providing new preventive and treatment strategies for shift workers, night owls, and patients with cardiovascular diseases. Therefore, future research should focus on (1) the mechanisms by which exercise regulates cardiac metabolic activity and the circadian clock, (2) the effects and mechanisms of exercise on the disruption of cardiac circadian clock induced by light-dark cycle disturbances, and (3) the effects of exercise on the metabolic activity and circadian rhythms of other peripheral organs regulated by the cardiac circadian clock.

Key words circadian rhythms, circadian clock genes, cardiac circadian clock, cardiac metabolism, aerobic exercise

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0499