

哺乳动物季节性繁殖的内源年生物钟 及光敏神经环路研究进展

姚蔚^{①②} 王德华^② 张学英^{②*}

① 安徽大学健康科学研究院 合肥 230601; ② 中国科学院动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室 北京 100101

摘要: 生活在温带和寒带的哺乳动物在长期的进化过程中形成了季节性繁殖的生活史特征。哺乳动物的繁殖功能主要受到下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 的调控。视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 能够自发振荡并响应光周期信号的变化, 引发褪黑素分泌的改变, 并介导下游通路中下丘脑甲状腺激素、Kisspeptin 和 RF 酰胺相关肽 (RF amide-related peptide, RFRP) 的节律性表达变化, 从而调控哺乳动物的季节性繁殖。本文综述了哺乳动物季节性繁殖的内源年生物钟调控, 并强调了光敏通路中包括甲状腺激素、Kisspeptin 和 RFRP 在季节性繁殖调控中的重要作用。

关键词: 哺乳动物; 季节性繁殖; 年生物钟; 光周期

中图分类号: Q426 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2017) 04-717-09

Molecular Basis of Annual Clock and Photosensitive Neural Circuits for Regulating Seasonal Reproduction in Mammals

YAO Wei^{①②} WANG De-Hua^② ZHANG Xue-Ying^{②*}

① *Institute of Health Sciences, Anhui University, Hefei 230601;* ② *State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

Abstract: Seasonal reproduction is a common life history strategy evolved by mammals inhabiting in temperate and arctic zones. This physiological process is controlled by hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPGA). As a circadian pacemaker, the suprachiasmatic nucleus (SCN) could oscillate spontaneously and respond light entrainment, then trigger rhythmic changes of melatonin, hypothalamic thyroid hormone, Kisspeptin as well as RFamide-related peptide (RFRP) to regulate the annual cycle from anestrus to reproduction. This review summarized the current understanding on annual clock and photosensitive neuronal circuits for regulating seasonal reproduction, and emphasized the significance of circadian clock, thyroid hormone, Kisspeptin, and RFRP.

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 31470474, 31270010);

* 通讯作者, E-mail: zhangxy@ioz.ac.cn;

第一作者介绍 姚蔚, 女, 硕士研究生; 研究方向: 小型哺乳动物生理生态学; E-mail: m15910563961@163.com。

收稿日期: 2016-12-12, 修回日期: 2017-03-20 DOI: 10.13859/j.cjz.201704023

Key words: Mammals; Seasonal reproduction; Circadian clock; Photoperiod

地球的自转和公转致使光照、降水、温度以及食物可用度的年度变化,由此产生季节。为适应季节环境的波动,生活在温带和寒带的哺乳动物在长期的进化过程中逐渐形成一整套与外界节律因子同步的内源年生物钟,能够预测环境的变化并做出适当的响应,其中最典型的就是季节性繁殖。一般来讲,妊娠期较短的小型哺乳动物,例如长爪沙鼠(*Meriones unguiculatus*)、小毛足鼠(*Phodopus roborovskii*)等在春夏季日长逐渐变长时发情交配,秋冬季繁殖休止(夏武平等 1982,刘伟等 2013,Zhang et al. 2015);妊娠期较长的大型哺乳动物例如绵羊(*Ovis aries*)则是在秋末季日长逐渐变短时发情,春季休情。无论早春发情或者秋末发情,动物都选择在环境最适宜的春季产仔以确保繁殖的成功和后代的存活。

哺乳动物的繁殖功能主要受到下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)的调控。以往对于哺乳动物季节性繁殖内在机制的研究主要集中在光周期调节通路上,稳定变化的光周期通过褪黑素既可以介导下丘脑甲状腺激素调节下的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)神经元的变化,又可以介导 Kisspeptin 等繁殖相关神经递质的变化。最新研究则证实,哺乳动物的季节性繁殖还受到内源年生物钟的调控,即受到繁殖相关基因的年节律性表达的调控。其中,视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)作为哺乳动物的节律中枢,在自发振荡的基础上整合外界的光周期信号,通过褪黑素介导的途径引发下丘脑繁殖相关神经递质例如甲状腺激素、RF 酰胺相关肽(RF amide-related peptide, RFRP)、Kisspeptin 等的节律性表达变化,调节 HPGA 的功能。本文对中枢年生物钟在季节性繁殖中的作用,以及受外源光周期信号调控的褪黑素介导的神经环路对繁殖轴的调控的最新研究进展进行综述,以期更好地解释

季节性繁殖的内外源机制的同步性整合。

1 哺乳动物季节性繁殖的内源年生物钟

在生存与繁衍的交替循环中,哺乳动物表现出生理和行为的内在年周期。即使处于恒定的光周期和温度下,原仓鼠(*Cricetus cricetus*)的体重和体温也出现季节性的变化(de Miera et al. 2014);花鼠(*Tamias sibiricus*)在连续 13 年的恒温、恒黑驯化过程中还保留冬眠和觉醒周期(Kondo et al. 2006);实验室长期饲养的鸟类依旧试图表现出年度的迁徙行为。与体重、体温、冬眠和迁徙等年周期性过程一致,哺乳动物的繁殖也受到内源节律的调控,即在外界环境条件恒定的情况下,动物还会出现发情与休情的年度变化。这种变化首先表现为性器官的萎缩和复发,例如野外捕获的原仓鼠饲养于恒定环境中其性腺在来年还是发生萎缩(Masson-Pévet et al. 1994)。究其原因则是因为繁殖相关基因的年节律性表达。对原仓鼠切除松果体并饲养在恒定光周期下,证实了其垂体结节部(pars tuberalis, PT)与繁殖相关的促甲状腺激素 β (the β subunit of thyroid-stimulating hormone, TSH β)和 *RFRP* 基因的周期性表达(de Miera et al. 2014)。在长期的进化过程中,哺乳动物繁殖相关基因的年节律性表达参与其繁殖生理的年周期性变化,在哺乳动物季节性适应中占据主导地位。

繁殖基因的节律性表达受到下丘脑 SCN 主节律的调节,作为哺乳动物的中枢节律钟,SCN 参与繁殖的调节在大多数物种中得以证实。研究表明,损毁 SCN 或者将 SCN 中的节律基因进行突变可以抑制大鼠(*Rattus norvegicus*)黄体生成素(luteinizing hormone, LH)高峰的出现(Brown-Grant et al. 1977, Wiegand et al. 1982)。SCN 主节律功能的发挥依赖于其活动的同步性。在 SCN 中存在 2 万多个自主震荡细胞,在神经介肽 S(neuromedin S)

发出的谷氨酸能信号的调节下发生起搏(Lee et al. 2015)。在分子水平上通过一系列正负反馈调节基因, 产生固有节律。其中 Clock 蛋白和 Bmal1 蛋白组成异二聚体, 作为转录因子靶向调节 *Per* 基因和 *Cry* 基因的表达, 而后两者的上调则反过来抑制 Clock-Bmal1 的表达, 由此调节神经元的分泌活动。

近期, 利用化学生物学技术和高通量小分子筛选在细胞水平上鉴定了多种影响节律基因的小分子物质(Wallach et al. 2015), 有望进一步解析节律基因的调节机制。与其他神经核团一样, SCN 的自主神经元分泌 100 多种神经递质、神经肽和细胞因子以及生长因子(Abrahamson et al. 2001, Lee et al. 2010)。不同神经元之间活动的同步则依赖于这些神经递质。例如: 施加 γ -氨基丁酸(*gamma-aminobutyric acid*, GABA) 阻断剂时 SCN 的同步性发生变化(Liu et al. 2000); 精氨酸加压素(*arginine vasopressin*, AVP) 神经元特异性敲除的小鼠(*Mus musculus*), 其参与细胞联系的基因(*AVP*, *Prokineticin 2*, *Rgs16*) 表达下降, 并且 SCN 尾部震荡减弱(Mieda et al. 2015)。由此表明 GABA 和 AVP 参与调节 SCN 神经环路的整合。

除了神经递质, SCN 神经细胞之间还存在大量的缝隙连接(Rash et al. 2007), 提高了神经环路的连通性, 从电耦合方面促进细胞活动的同步性。这种精准的同步性信号可以靶向下游繁殖环路。研究表明 SCN 神经元能够向下丘脑室旁核前腹侧(*anteroventral periventricular nucleus*, AVPV) 的 Kiss-1 神经元发出 AVP 投射(Vida et al. 2010)。这种投射影响 Kiss-1 神经元的活动, 雌性小鼠 Kiss-1 神经元的 *Per* 蛋白进行节律性表达并与 SCN 中 *Per* 蛋白的表达存在一定的时间延迟, 但将脑 AVPV 区移植培养, 切断了 Kiss-1 神经元与 SCN 之间的联系, 这种时间延迟发生变化, 进一步证明 Kiss-1 神经元活动受到 SCN 主节律的调节(Chassard et al. 2015)。除了 Kiss-1 神经元, RFRP 神经元的

活动也受到 SCN 主节律的调节。Gibson 等(2008) 在金色中仓鼠(*Mesocricetus auratus*) 中利用顺行追踪技术发现 SCN 向下丘脑背内侧核(*dorsomedial hypothalamic nucleus*, DMH) 发出大量投射并在此脑区与 RFRP 神经元紧密分布。最新研究证实 SCN 通过血管活性肠肽(*vasoactive intestinal peptide*, VIP) 抑制 RFRP 神经元的活动(Beymer et al. 2016)。总之, 来自 SCN 的同步性信号一方面通过 AVP 激活 Kiss-1 神经元活动, 另一方面经由 VIP 抑制 RFRP 神经元的活动以此调控繁殖轴活力的变动(图 1)。

2 哺乳动物季节性繁殖的光敏神经通路

除了进行自主震荡, SCN 还响应外界的光周期信号。光经自主感光神经节细胞(*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*, ipRGCs) 感知, 通过多突触连接传递到松果体, 引发褪黑素分泌活动的变化。褪黑素呈现昼低夜高的分泌模式, 参与包括睡眠-觉醒周期、青春期发育、季节性适应等多种生理过程的调节。其受体在垂体 PT 区广泛分布(Jockers et al. 2008), 因此 PT 区是褪黑素调控繁殖的首要作用点。利用褪黑素敏感的 C3H 小鼠研究发现 TSH β 是褪黑素在垂体 PT 区作用的主要靶标(Unfried et al. 2009)。因此由光周期引发的褪黑素信号能够参与调节下丘脑甲状腺激素的季节变化。此外, 外源褪黑素和 TSH β 的灌注实验能够引发繁殖调控通路中 Kisspeptin 和 RFRP 的改变(Simonneaux et al. 2009, Klosen et al. 2013)。总之, TSH β 和 Kisspeptin 以及 RFRP 都经由褪黑素响应光周期的变化以此介导繁殖轴的季节变化(图 1)。

2.1 褪黑素-下丘脑甲状腺激素-GnRH

除了增加产热与耗氧、促进组织器官生长和发育, 甲状腺激素还响应光周期的变化参与繁殖的季节性调节。光周期调控下褪黑素分泌的变化引发垂体 PT 区 TSH β 的变化, TSH 与位于下丘脑第三脑室脑室膜细胞上的促甲状腺

激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)结合,原位影响脱碘酶 2 (type 2 deiodinase, Dio2)和脱碘酶 3(type 3 deiodinase, Dio3)的表达。在仓鼠中的研究进一步证实了 Dio2 和 Dio3 的光周期性响应。短光照驯化下的金色中仓鼠,与长光照驯化个体相比, Dio2 mRNA 表达下降 (Revel et al. 2006a),同样处理下的黑线毛足鼠 (*Phodopus sungorus*),其 Dio3 mRNA 表达上升 (Barrett et al. 2007)。Dio2 可以将四碘甲状腺原氨酸 (tetraiodothyronine, T4) 转化为活性更强的三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3),而 Dio3 则钝化 T3 和 T4。所以下丘脑中甲状腺激素的水平在脱碘酶的调节下发生季节性波动。

在下丘脑的正中隆起分布有甲状腺激素受体,此脑区结构的季节性变化可能影响了繁殖轴的活力。在哺乳动物中,促性腺激素的释放完全依赖于 GnRH 的分泌,后者由位于正中隆起的 GnRH 神经元合成。在繁殖季节,绵羊下丘脑的 GnRH 神经元会急剧增加 (Xiong et al. 1997);短光照下,啮齿类 GnRH 神经元末梢被胶质细胞的终足包裹;但在长光照下, GnRH 神经元末梢逃离终足的束缚,直接与基板发生联系 (Yoshimura 2004),从而进行神经递质的释放。而 T3 处理恰能引发 GnRH 神经元末梢与胶质细胞终足之间形态的变化 (Yamamura et al. 2006) (图 1)。与此同时下丘脑上调的 T3 还能够抑制短光照引发的性腺萎缩并促进性腺复发 (Barrett et al. 2007, Murphy et al. 2012)。或许甲状腺激素通过调节中枢结构的可塑性引发繁殖轴活力的季节性变动。当然甲状腺激素还可能通过作用于其他神经递质 (Kisspeptin, RFRP) 影响 GnRH 神经元的活动。

2.2 褪黑素-Kisspeptin -GnRH

作为 *Kiss-1* 基因的产物, Kisspeptin 强烈刺激繁殖轴活力。在多种哺乳动物中都已证实外周或是中枢注射 Kisspeptin 都能够强有力地刺激繁殖 (Pinilla et al. 2012, Okamura et al. 2013)。而 *Kiss-1* 基因敲除则导致小鼠的不育

(Tassigny et al. 2007)。Kisspeptin 的繁殖激活功能主要作用在 GnRH 神经元上。定位在下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC)、AVPV 以及视前区 (preoptic area, POA) 的 Kiss-1 神经元其轴突末梢可直接投射到 GnRH 神经元胞体上,建立突触连接 (Merkley et al. 2015),并且其受体 GPR54 在大多数 GnRH 神经元上表达 (Messenger et al. 2005)。施加外源 Kisspeptin 的同时, GnRH 神经元强烈表达 *c-Fos* 基因 (Irwig et al. 2004)。因此, Kisspeptin 被认为是 GnRH 最有力的激活者。

Kisspeptin 的表达恰恰受到光周期或是褪黑素的调控。与长光下个体相比,短光处理的黑线毛足鼠下丘脑 AVPV 区 Kisspeptin 的表达下调 (Mason et al. 2007)。与此一致的是,短光下的金色中仓鼠 ARC 区 Kiss-1 神经元减少, Kisspeptin 的表达下调,但在切除松果体之后进行的短光处理并没有引发 Kisspeptin 表达的下降 (Revel et al. 2006b)。可见 Kisspeptin 的光周期变动经由褪黑素调节。但是在啮齿类 ARC 区 (Kisspeptin 表达在此) 并没有发现褪黑素受体 (Simonneaux et al. 2009)。因此褪黑素对于 Kisspeptin 的调节是间接的。Kisspeptin 的上游信号便成了研究的热点,近期利用高通量生物信息和免疫共定位技术锁定 *EAP1* 和 *CUX1* 基因,认为两者可能是 Kisspeptin 的上游调控基因 (Xu et al. 2016)。褪黑素与 Kisspeptin 之间的通路有待于进一步探索。

作为繁殖轴的一环, Kisspeptin 的表达还受性激素的反馈调节。研究表明,性激素对 ARC 区的 Kiss-1 神经元进行负反馈。阉割后的大鼠、小鼠以及仓鼠其 ARC 区 Kisspeptin 表达上调 (Irwig et al. 2004, Smith et al. 2005, Revel et al. 2006b)。而位于在 AVPV 区的 Kiss-1 神经元却受到性激素的正反馈调节。切除卵巢的小鼠 AVPV 区 Kisspeptin 的表达明显下降,切除卵巢并补加雌激素后,这一部位的 Kisspeptin 表达量反而上升 (Smith et al. 2006)。AVPV 区是一个性二型性明显的脑区,此脑区 Kiss-1 神经

元具有显著的性别差异。性激素对于 AVPV 区 Kisspeptin 的正反馈调节可能与青春期发育以及雌性动情周期中 LH 高峰的出现有关。

季节性繁殖不仅包括在适宜季节性腺的复发,而且还包括在不利的季节性腺的萎缩。在金色中仓鼠和黑线毛足鼠中的研究进一步揭示了 Kisspeptin 在性腺复发和萎缩中的功能。为期 8 周的短光驯化能够引发金色中仓鼠睾丸萎缩,之后进行 4 周的外源 Kisspeptin 处理,此时尽管依旧处于短光环境下,但是其睾丸重量增加,睾酮水平升高 (Revel et al. 2006b)。同样是 8 周短光驯化后性腺萎缩的黑线毛足鼠,4 周的脑室注射 Kisspeptin 却没有引发性腺的复发 (Greives et al. 2008)。注射剂量的不同和物种本身的差异可能造成相异的结果,但不能否认 Kisspeptin 在繁殖复发中的潜在影响。与此同时,下调的 Kisspeptin 能否引发繁殖的休止是另一个备受关注的问题。黑线毛足鼠在接受短光驯化的同时外源注射 Kisspeptin,其性腺还是发生萎缩 (Greives et al. 2008)。由此可见至少在黑线毛足鼠中 Kisspeptin 并没有阻止短光照引发的性腺萎缩。当然不能排除机体在不同光周期下对于外源 Kisspeptin 敏感性的差异。虽然 Kisspeptin 并没有阻止短光照引发的睾丸的萎缩,但单次注射 Kisspeptin 还是能够引发雄性黑线毛足鼠促性腺激素的显著上升,雄性个体对于 Kisspeptin 的敏感性似乎并没有因短光而降低。不过,同样处理的雌性个体在单次注射 Kisspeptin 后,与长光个体相比其促性腺激素没有变化,雌性个体在短光环境下可能降低了对 Kisspeptin 的敏感性。这种敏感性的性别差异可能与 Kisspeptin 本身的性别差异性表达有关。研究表明,成年雌性小鼠和大鼠下丘脑 Kisspeptin 神经元是雄性的 10 倍 (Clarkson et al. 2006)。也有可能是雌性个体在不利季节需要双重机制(减少 Kisspeptin,减少敏感性)来有效地抑制繁殖。

繁殖是一个与多种生理信号紧密联系的过程,面临能量的投入、竞争的压力、学习的挑

战。因此 Kisspeptin 除了能直接促进繁殖功能外还参与其他生理过程。研究表明, Kisspeptin 可以促进绵羊神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 的表达,抑制阿黑皮质素 (proopiomelanocortin, POMC) 的表达,以增加能量的摄入保证繁殖的需求,也可以促进牛 (*Bos taurus*)、大鼠生长激素和催乳素的分泌 (Daniel et al. 2015),还可以增强小鼠记忆并延缓记忆的衰退 (Jiang et al. 2015)。

2.3 褪黑素-RFRP-GnRH

与 Kisspeptin 的繁殖刺激作用相反, RFRP 是一类抑制繁殖轴活力的 12 肽。其繁殖抑制功能在啮齿类 (Ubuka et al. 2012)、灵长类 (Ubuka et al. 2009) 等多个物种中都已证实。研究表明, RFRP 神经元胞体位于室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 和 DMH, 纤维可以投射到 GnRH 神经元 (Johnson et al. 2007)。而其受体 GPR147 和 GPR74 在 GnRH 细胞和室周区 Kisspeptin 细胞上有所表达,由此表明 RFRP 抑制繁殖效应直接或间接地依赖于 GnRH 神经元 (Rizwan et al. 2012)。

RFRP 的表达同样受光周期的调节。在短日照繁殖的绵羊中,长日照下休情期的绵羊与短日照下繁殖期的个体相比其 RFRP 的表达和投射增加 (Dardente et al. 2008)。但在啮齿类中, RFRP 的光周期变化却出现相反模式。短光驯化的黑线毛足鼠和金色中仓鼠与长光个体相比, RFRP 的 mRNA 和蛋白质表达却下降 (Revel et al. 2008)。长日照繁殖物种和短日照繁殖物种本身的差异可能引发上述相反的结果,但是 RFRP 的繁殖抑制功能也可能受到其他生理功能的影响。研究表明,急性固定压力实验后雄性大鼠 RFRP mRNA 和蛋白表达水平显著增加 (Kirby et al. 2009)。繁殖季节为争夺配偶的竞争压力或许会促进 RFRP 的表达。另外, RFRP 神经纤维可以投射到 NPY、POMC 神经元并抑制 NPY 神经元的活力。RFRP 季节性表达可能是多种生理功能权衡的结果。RFRP 的光周期性的表达同样经由褪黑素介导。切除

松果体的金色中仓鼠和黑线毛足鼠，其 RFRP 的短光照抑制效应消失，注射褪黑素 60 d 并处于长光照下，仓鼠的 RFRP 的表达下降。虽然下丘脑 DMH 区有褪黑素受体，但是褪黑素可能间接的调节 PFRP 的表达。对处于短光照下的金色中仓鼠中枢注射 TSH β ，RFRP 和 Kisspeptin 的表达增加 (Klosen et al. 2013)。

Kisspeptin 和 RFRP 作为褪黑素到生殖轴通路的一环或许是甲状腺激素信号的下游。考虑到 Kisspeptin 神经元上有 RFRP 受体的表达，并且对长日照下的金色中仓鼠注射褪黑素，RFRP mRNA 的变化要快于 Kiss-1 mRNA 的变化 (Simonneaux et al. 2009)，Kisspeptin 也有可能位于 RFRP 信号环路的下游 (图 1)。

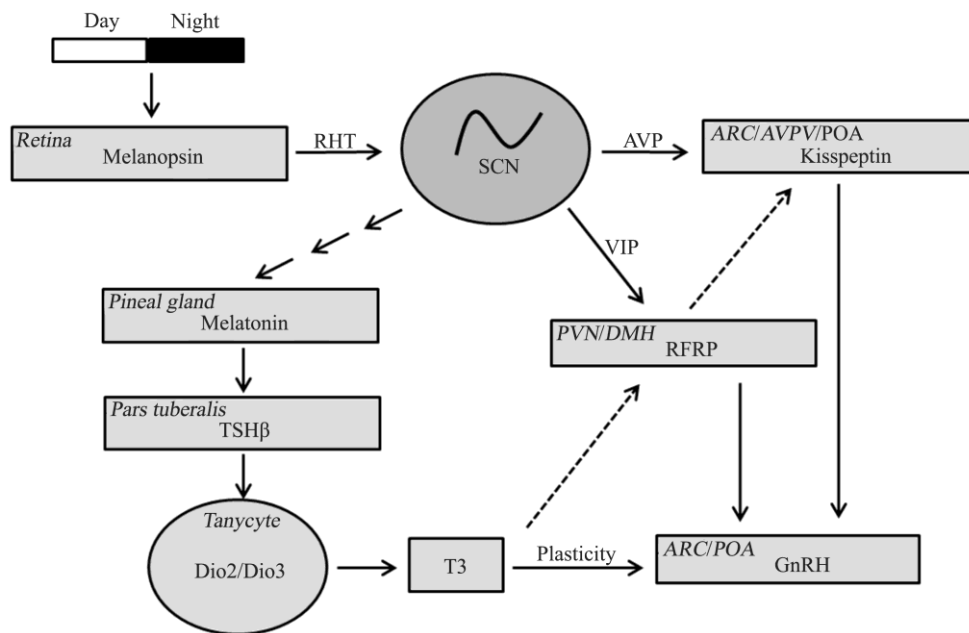


图 1 哺乳动物季节性繁殖的内源年生物钟和光敏神经通路 (仿自 Ebling 2014)

Fig. 1 The neural circuit controlled by annual clock and photoperiod for regulating seasonal reproduction in mammals (modified from Ebling 2014)

melanopsin. 黑视素; Retina. 视网膜; RHT. 视网膜下丘脑束; Pineal gland. 松果体; melatonin. 褪黑素; Pars tuberalis. 垂体结节部; TSH β . 促甲状腺激素; Tanycyte. 脑室膜细胞; Dio2. 脱碘酶 2; Dio3. 脱碘酶 3; T3. 甲状腺激素; plasticity. 可塑性; SCN. 视交叉上核; AVP. 精氨酸加压素; VIP. 血管活性肠肽; RFRP. RF 酰胺相关肽; GnRH. 促性腺激素释放激素; ARC. 弓状核; PVN. 室旁核; DMH. 背内侧核; POA. 视前区; AVPV. 室旁核前腹侧。

图中 day 与 night 表示光周期，箭头代表神经通路的调节方向，三联箭头表示多突触连接，虚线箭头表示有待证实，波浪线表示核团的自主震荡。

哺乳动物的视交叉上核 (SCN) 自发振荡，分别通过精氨酸加压素 (AVP) 和血管活性肠肽 (VIP) 直接调节 Kiss-1 神经元和 RF 酰胺相关肽 (RFRP) 神经元的活动。同时，SCN 接受视网膜黑视素 (melanopsin) 传递的光周期信号，通过多突触连接调节松果体褪黑素 (melatonin) 的分泌影响垂体结节部促甲状腺激素 β (TSH β) 和脱碘酶的表达，引发下丘脑甲状腺激素 (T3) 的光周期性变化。T3 既可以影响促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元结构的可塑性，又有可能靶向 RFRP 和 Kisspeptin 以此间接调节 GnRH 神经元的活力，从而介导繁殖状态的季节变化。

The day and night in the figure represents the photoperiod, the arrows represent the direction of neuroregulation, the triple arrows represent polysynaptic pathway, the dotted arrows represent unconfirmed pathway, and the wave line presents spontaneous oscillation.

In mammals, the suprachiasmatic nucleus (SCN) could oscillate spontaneously and control the Kiss-1 neuron and RF amide-related peptide (RFRP) neuron via arginine vasopressin (AVP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) respectively. The melanopsin-expressing ipRGCs deliver optical signals to the SCN directly. Neural signals from SCN transmit to pineal gland through a polysynaptic pathway and are encoded as the secretory duration of melatonin. Melatonin signal regulates thyroid hormone (T3) in the hypothalamus via controlling the β subunit of thyroid-stimulating hormone (TSH β) and the deiodinase. T3 could trigger the change of plasticity in gonadotropic releasing hormone (GnRH) neurons and may influence the activity of GnRH via controlling the RFRP and Kisspeptin indirectly.

RFRP 神经元表达有性激素受体, 受到性激素的反馈调节, 并且这种反馈的敏感性可能发生光周期性的调整。长光照下阉割后的仓鼠与假手术组相比其 RFRP mRNA 的表达有上调趋势 (Revel et al. 2008), 但是短光照下外源施加睾酮却没有改变 RFRP 的表达 (Mason et al. 2010)。RFRP 直接的光周期性变化和对性激素反馈敏感性的变化共同作用于季节性繁殖的调节。

3 总结与展望

长期以来, 光周期-褪黑素通路介导季节性繁殖的研究备受关注。但光周期驯化中“不应性 (refractoriness)”现象时有发生, 内源年生物钟在季节性繁殖中的功能不容忽视。本文总结了近期有关中枢年生物钟对于繁殖功能调节的最新进展, 强调了 SCN 主节律的同步性机制和对 Kiss-1 以及 RFRP 神经元的直接调控。另外, 传统研究指出了褪黑素-下丘脑甲状腺激素-GnRH 和褪黑素-Kisspeptin/RFRP-GnRH 繁殖调控通路, 本文进一步将两条通路之间的相互关系进行梳理和整合。褪黑素所代表的光周期信息通过 TSHB 和脱碘酶影响中枢甲状腺激素的表达水平。中枢甲状腺激素既可以调节生殖轴结构的可塑性, 又有可能靶向 RFRP 和 Kisspeptin 以此调节 GnRH 神经元的活力, 介导繁殖状态的季节变化。随着高通量测序和化学生物钟学的应用与发展, 内源年生物钟与外源光周期调控的同步性整合有望进一步阐明, 中枢甲状腺激素与 Kisspeptin 和 RFRP 之间的通路连接也有望进一步解析。这对于在全球气候变化的背景下深入理解哺乳动物灵活的繁殖适应机制有所帮助。

致谢 感谢中国科学院动物研究所农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室生理生态研究组全体师生对文章的建议和修改。

参 考 文 献

Abrahamson E E, Moore R Y. 2001. Suprachiasmatic nucleus in the

mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Research*, 916(1/2): 172–191.

Barrett P, Ebling F J P, Schuhler S, et al. 2007. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology*, 148(8): 3608–3617.

Beymer M, Henningsen J, Bahougne T, et al. 2016. The role of kisspeptin and RFRP in the circadian control of female reproduction. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 438(19): 89–99.

Brown-Grant K, Raisman G. 1977. Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats. *Proceedings of Royal Society B: Biological Sciences*, 198(1132): 279–296.

Chassard D, Bur I, Poirel V J, et al. 2015. Evidence for a putative circadian Kiss-Clock in the hypothalamic AVPV in female mice. *Endocrinology*, 156(8): 2999–3011.

Clarkson J, Herbison A E. 2006. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 147(12): 5817–5825.

Ebling F J P. 2014. On the value of seasonal mammals for identifying mechanisms underlying the control of food intake and body weight. *Hormones and Behavior*, 66(1): 56–65.

Daniel J A, Foradori C D, Whitlock B K, et al. 2015. Reproduction and beyond, kisspeptin in ruminants. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 6(1): 264–268.

Dardente H, Birnie M, Lincoln G A, et al. 2008. RFamide-related peptide and its cognate receptor in the sheep: cDNA cloning, mRNA distribution in the hypothalamus and the effect of photoperiod. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(11): 1252–1259.

de Miera C S, Monecke S, Bartzen-Sprauer J, et al. 2014. A circannual clock drives expression of genes central for seasonal reproduction. *Current Biology*, 24(13): 1500–1506.

Gibson E M, Humber S A, Jain S, et al. 2008. Alterations in RFamide-related peptide expression are coordinated with the preovulatory luteinizing hormone surge. *Endocrinology*, 149(10): 4958–4969.

- Greives T J, Kriegsfeld L J, Demas G E. 2008. Exogenous kisspeptin does not alter photoperiod-induced gonadal regression in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *General and Comparative Endocrinology*, 156(3): 552–558.
- Irwig M S, Fraley G S, Smith J T, et al. 2004. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*, 80(4): 264–272.
- Jiang J H, He Z, Peng Y L, et al. 2015. Kisspeptin-13 enhances memory and mitigates memory impairment induced by A β 1-42 in mice novel object and object location recognition tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, 123(7): 187–195.
- Jockers R, Maurice P, Boutin J A, et al. 2008. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *British Journal of Pharmacology*, 154(6): 1182–1195.
- Johnson M A, Tsutsui K, Fraley G S. 2007. Rat RFamide related peptide-3 stimulates GH secretion, inhibits LH secretion, and has variable effects on sex behavior in the adult male rat. *Hormones and Behavior*, 51(1): 171–180.
- Kirby E D, Geraghty A C, Ubuka T, et al. 2009. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(27): 11324–11329.
- Klosen P, S \ddot{o} bert M E, Rasri K, et al. 2013. TSH restores a summer phenotype in photoinhibited mammals via the RF-amides RFRP3 and kisspeptin. *The FASEB Journal*, 27(7): 2677–2686.
- Kondo N, Sekijima T, Kondo J, et al. 2006. Circannual control of hibernation by HP complex in the brain. *Cell*, 125(1): 161–172.
- Lee I T, Chang A S, Manandhar M, et al. 2015. Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron*, 85(5): 1086–1102.
- Lee J E, Atkins N Jr, Hatcher N G, et al. 2010. Endogenous peptide discovery of the rat circadian clock: a focused study of the suprachiasmatic nucleus by ultrahigh performance tandem mass spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*, 9(2): 285–297.
- Liu C, Reppert S M. 2000. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, 25(1): 123–128.
- Mason A O, Duffy S, Zhao S, et al. 2010. Photoperiod and reproductive condition are associated with changes in RFamide-related peptide (RFRP) expression in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Biological Rhythms*, 25(3): 176–185.
- Mason A O, Greives T J, Scotti M A L, et al. 2007. Suppression of Kisspeptin expression and gonadotropic axis sensitivity following exposure to inhibitory day lengths in female Siberian hamsters. *Hormones and Behavior*, 52(4): 492–498.
- Masson-P \acute{e} vet M, Naimi F, Canguilhem B, et al. 1994. Are the annual reproductive and body weight rhythms in the male European hamster (*Cricetus cricetus*) dependent upon a photoperiodically entrained circannual clock? *Journal of Pineal Research*, 17(4): 151–163.
- Merkley C M, Coolen L M, Goodman R L, et al. 2015. Evidence for changes in numbers of synaptic inputs onto KNDy and GnRH neurones during the preovulatory LH surge in the ewe. *Journal of Neuroendocrinology*, 27(7): 624–635.
- Messenger S, Chatzidaki E E, Ma D, et al. 2005. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(5): 1761–1766.
- Mieda M, Ono D, Hasegawa E, et al. 2015. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN: Are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron*, 85(5): 1103–1116.
- Murphy M, Jethwa P H, Warner A, et al. 2012. Effects of manipulating hypothalamic triiodothyronine concentrations on seasonal body weight and torpor cycles in Siberian hamsters. *Endocrinology*, 153(1): 101–112.
- Okamura H, Tsukamura H, Ohkura S, et al. 2013. Kisspeptin and GnRH pulse generation. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 784(784): 297–323.
- Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. 2012. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*, 92(3): 1235–1316.
- Rash J E, Olson C O, Pouliot W A, et al. 2007. Connexin 36, miniature neuronal gap junctions, and limited electrotonic coupling in rodent suprachiasmatic nucleus (SCN). *Neuroscience*, 149(2): 350–371.

- Revel F G, Saboureau M, Masson-Pévet M, et al. 2006b. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Current Biology*, 16(17): 1730–1735.
- Revel F G, Saboureau M, Pévet P, et al. 2006a. Melatonin regulates type 2 deiodinase gene expression in the Syrian hamster. *Endocrinology*, 147(10): 4680–4687.
- Revel F G, Saboureau M, Pévet P, et al. 2008. RFamide-related peptide gene is a melatonin-driven photoperiodic gene. *Endocrinology*, 149(3): 902–912.
- Rizwan M Z, Poling M C, Corr M, et al. 2012. RFamide-related peptide-3 receptor gene expression in GnRH and kisspeptin neurons and GnRH-dependent mechanism of action. *Endocrinology*, 153(8): 3770–3779.
- Simonneaux V, Ansel L, Revel F G, et al. 2009. Kisspeptin and the seasonal control of reproduction in hamsters. *Peptides*, 30(1): 146–153.
- Smith J T, Clifton D K, Steiner R A. 2006. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*, 131(4): 623–630.
- Smith J T, Dungan H M, Stoll E A, et al. 2005. Differential regulation of Kiss-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*, 146(7): 2976–2984.
- Tassigny X D D, Fagg L A, Dixon J P C, et al. 2007. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25): 10714–10719.
- Ubuka T, Inoue K, Fukuda Y, et al. 2012. Identification, expression, and physiological functions of Siberian hamster gonadotropin-inhibitory hormone. *Endocrinology*, 153(1): 373–385.
- Ubuka T, Lai H, Kitani M, et al. 2009. Gonadotropin-inhibitory hormone identification, cDNA cloning, and distribution in rhesus macaque brain. *Journal of Comparative Neurology*, 517(6): 841–855.
- Unfried C, Ansari N, Yasuo S, et al. 2009. Impact of melatonin and molecular clockwork components on the expression of thyrotropin beta-chain (Tsh β) and the Tsh receptor in the mouse pars tuberalis. *Endocrinology*, 150(10): 4653–4662.
- Vida B, Deli L, Hrabovszky E, et al. 2010. Evidence for suprachiasmatic vasopressin neurones innervating kisspeptin neurones in the rostral periventricular area of the mouse brain: regulation by oestrogen. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(9): 1032–1039.
- Wallach T, Kramer A. 2015. Chemical chronobiology: Toward drugs manipulating time. *FEBS Letters*, 589(14): 1530–1538.
- Wiegand S J, Terasawa E. 1982. Discrete lesions reveal functional heterogeneity of suprachiasmatic structures in regulation of gonadotropin secretion in the female rat. *Neuroendocrinology*, 34(6): 395–404.
- Xiong J J, Karsch F J, Lehman M N. 1997. Evidence for seasonal plasticity in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: Changes in synaptic inputs onto GnRH neurons. *Endocrinology*, 138(3): 1240–1250.
- Xu J, Li P. 2016. Expression of EAP1 and CUX1 in the hypothalamus of female rats and relationship with KISS1 and GnRH. *Endocrine Journal*, 63(8): 681–690.
- Yamamura T, Yasuo S, Hirunagi K, et al. 2006. T3 implantation mimics photoperiodically reduced encasement of nerve terminals by glial processes in the median eminence of Japanese quail. *Cell and Tissue Research*, 324(1): 175–179.
- Yoshimura T. 2004. Molecular bases for seasonal reproduction in birds. *Japanese Poultry Science*, 41(4): 251–258.
- Zhang X, Zhao Z, Vasilieva N, et al. 2015. Effects of short photoperiod on energy intake, thermogenesis, and reproduction in desert hamsters (*Phodopus roborovskii*). *Integrative Zoology*, 10(2): 207–215.
- 刘伟, 宛新荣, 钟文勤, 等. 2013. 长爪沙鼠种群繁殖的季节性特征. *兽类学报*, 33(1): 35–46.
- 夏武平, 廖崇惠, 钟文勤, 等. 1982. 内蒙古阴山北部农业区长爪沙鼠的种群动态及其调节研究. *兽类学报*, 2(1): 51–71.