

# 生物钟在家畜泌乳调控中的研究进展

王友利<sup>1,2,3</sup>, 邢佳妮<sup>1,2,3</sup>, 王煜栋<sup>1,2,3</sup>, 潘进<sup>1,2,3</sup>, 李艳艳<sup>1,2,3</sup>, 刘伟<sup>1,2,3</sup>, 王永<sup>1,2,3</sup>, 林亚秋<sup>1,2,3</sup>

(1.青藏高原动物遗传资源保护与利用教育部重点实验室, 四川成都 610041;

2.青藏高原动物遗传资源保护与利用四川省重点实验室, 四川成都 610041;

3.西南民族大学畜牧兽医学院, 四川成都 610041)

**摘要:**生物钟是普遍存在于地球上所有动物内部的、以约24 h为周期重复的昼夜节律系统。生物钟通过调节和控制各种生理活动、行为表现及代谢过程,使其与环境的昼夜变化同步,从而获得维持生物体内部稳态以及适应外界环境的能力。泌乳性能是反映家畜泌乳能力的指标,主要包括产奶量、乳脂率和乳蛋白率等指标,是家畜重要生产性状之一。泌乳性能主要受乳腺发育和激素协同作用调控。本文通过阐述生物钟在家畜泌乳相关激素、乳腺上皮细胞发育、乳蛋白和乳脂的合成中的作用来解析生物钟与泌乳性能的关系,并综述扰乱生物钟在调控家畜泌乳性能中的应用实践,为生物钟在畜牧业中的研究和应用提供新的思路和理论基础。

**关键词:**生物钟;家畜;乳腺上皮细胞;泌乳;乳脂;乳蛋白;褪黑素;光照

中图分类号:S852.2

文献标志码:A

文章编号:2095-4271(2025)05-0473-09

## Research progress in the circadian clock regulation of lactation in livestock

WANG Youli<sup>1,2,3</sup>, XING Jiani<sup>1,2,3</sup>, WANG Yudong<sup>1,2,3</sup>, PAN Jin<sup>1,2,3</sup>, LI Yanyan<sup>1,2,3</sup>,  
LIU Wei<sup>1,2,3</sup>, WANG Yong<sup>1,2,3</sup>, LIN Yaqiu<sup>1,2,3</sup>

(1.Ministry of Education Key Laboratory of Qinghai-Tibet Plateau Animal Genetic Resource Reservation and Utilization, Chengdu 610041, China; 2.Sichuan Provincial Key Laboratory of Qinghai-Tibet Plateau Animal Genetic Resource Reservation and Utilization, Chengdu 610041, China; 3.School of Animal Science and Veterinary Medicine, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** The circadian clock is an endogenous, approximately 24-hour oscillatory system underlying daily rhythms, which is evolutionarily conserved across all animal species on the earth. By regulating and controlling various physiological activities, behavioral manifestations and metabolic processes, the circadian clock synchronizes with the diurnal changes of the environment, thereby maintaining the internal homeostasis of the organism and the ability to adapt to the external environment. Lactation performance consisting of mainly milk yield, milk fat percentage and milk protein percentage, is one of the important production traits of livestock. Lactation performance is mainly synergistically regulated by mammary gland development and hormones. This paper analyzed the relationship between circadian clock and lactation performance by discussing the role of circadian clock in lactation-related hormones, mammary epithelial cell development, milk protein and milk fat synthesis in livestock, and reviewed the application of disrupting circadian clock in regulating lactation performance in livestock, providing new ideas and theoretical basis for the research and application of circadian clock in animal husbandry.

**Keywords:** circadian clock; livestock; mammary epithelial cell; lactation performance; milk fat; milk protein; melatonin; photoperiod

收稿日期:2025-04-30

作者简介:王友利(1991-),男,副教授,博士,研究方向:反刍动物脂肪和肌肉发育调控.E-mail:wangylwy@163.com

通信作者:林亚秋(1976-),女,教授,博士,研究方向:动物遗传育种.E-mail:linyq1999@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(32402786);四川省自然科学基金项目(2024NSFSC1171);西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金项目(ZYN2025003)

哺乳动物的生理活动具有昼夜节律性,几乎所有的生理活动变化都受到内部生物钟的调节,包括睡眠-觉醒周期、行为和运动活动、体温周期、心血管和消化过程、内分泌系统、代谢和免疫功能<sup>[1]</sup>,即表现出以 24 h 为周期的波动性.1971 年,美国加州理工学院的 Seymour Benzer 和 Ronald Konopka 以果蝇为模型,发现了第一个生物钟基因 *Period*.*Peroid* 基因编码的蛋白 PER 在天黑后逐渐积累,在天亮后逐渐降解,具有明显的昼夜节律性.随后越来越多的研究表明生物钟基因参与调节生理活动的昼夜节律.在哺乳动物中,昼夜节律行为可以作为一个综合系统来分析—从基因开始,最终影响动物的行为<sup>[2]</sup>.生物钟系统的主时钟位于下丘脑的视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN),光信号通过视网膜和视网膜下丘脑束到达 SCN,SCN 携带着时间信号通过神经、激素、温度等信号传递到全身组织器官中的外周时钟<sup>[3]</sup>.此外,外周组织也有自主生物钟,通过温度、进食/禁食状态、营养素摄取、身体活动等刺激信号调节细胞活动<sup>[4]</sup>.主时钟和外周时钟的分子机制均是基于转录-翻译反馈回路,几乎存在于哺乳动物的每个细胞中.松果体分泌的褪黑素使身体与中央昼夜节律周期同步,参与调节泌乳等生理节律<sup>[5]</sup>.由于机体褪黑素水平具有典型的昼夜节律,一般在天黑时水平升高,天亮时候水平逐渐下降<sup>[6]</sup>,故外源补充褪黑素可以用来模拟光照的减少.因此,目前生产中主要可以通过改变光照和调节褪黑素水平来研究生物钟的改变对机体生理功能的影响.

乳腺是由上皮组织和结缔组织组成的可再生组织.激素和生长因子是调控乳腺发育和泌乳的重要因素.调节泌乳活动的激素包括催产素、生长激素、雌激素、孕酮等.泌乳性能包括产奶量、体细胞数、乳脂率、乳蛋白率、乳糖率和非脂乳固体率等,其中产奶量、乳蛋白率和乳脂率是泌乳性能关键指标<sup>[7]</sup>.研究表明,mTOR 信号通路和 JAK-STAT 信号通路是乳腺上皮细胞内调控泌乳的关键信号通路<sup>[8]</sup>.激活 mTOR 信号通路对奶牛乳腺上皮细胞生长和酪蛋白的合成有重要作用<sup>[9-11]</sup>;而阻断 JAK-STAT 通路会抑制奶牛乳腺上皮细胞细胞增殖,降低 SREBP-1c 的表达而干扰脂肪酸的合成,从而影响乳腺发育及泌乳<sup>[12]</sup>.本文通过介绍哺乳动物生物钟以及乳腺的发育和调控,综述了生

物钟变化对家畜泌乳相关激素分泌、乳腺上皮细胞发育、乳蛋白和乳脂的合成等的影响,从生物钟调控角度为家畜泌乳性能调控提供新的思路.

## 1 生物钟的调控机制

位于下丘脑视交叉上核的主时钟受光照影响,表现为 24 h 周期波动.主时钟将时间信号通过神经、激素等传递给全身组织器官中的外周时钟,进一步通过调控相关基因表达来调节各种生命活动.已知生物钟的运行受生物钟基因调控,生物钟基因在全身组织器官中均有表达.目前,发现的核心生物钟基因包括 *BMAL1*、*CLOCK*、*PER* 和 *CRY*.其中,PER 蛋白有 3 个异构体,分别为 PER1、PER2 和 PER3<sup>[2]</sup>.在生物钟调控过程中,CLOCK 和 BMAL1 是转录激活因子,二者形成的异二聚体与 PER 和 CRY 基因的 E-box 元件结合并激活 PER 和 CRY 的转录和翻译,PER 和 CRY 蛋白形成复合物进入细胞核与核内的 CLOCK 和 BMAL1 异二聚体结合,反馈抑制其自身的转录,这种抑制作用随着 CRY 和 PER 蛋白的降解而解除,然后进入新的转录激活,形成 CLOCK-BMAL1/PER-CRY 环<sup>[13]</sup>.天亮时,CLOCK 和 BMAL1 蛋白激活 PER 和 CRY 的表达;天黑时,PER 和 CRY 蛋白会对 CLOCK 和 BMAL1 活性产生负反馈,从而停止 PER 和 CRY 的表达,该过程持续约 24 h.此外,REV-ERB $\alpha$ (也称为 NR1D1)和 ROR $\alpha$  也可以反馈抑制 BMAL1 的转录<sup>[2]</sup>.在哺乳动物中,生物钟控制着许多基因的表达节律,生物钟基因表达受阻可能导致各种代谢和生理紊乱<sup>[14]</sup>.

## 2 乳腺的发育及泌乳的调控

### 2.1 乳腺的发育

乳腺由多种类型的细胞组成,如上皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞和免疫细胞,其中乳腺上皮细胞(Mammary epithelial cell, MEC)是泌乳的功能单位<sup>[15]</sup>.在青春期以前,乳腺的发育主要受生长激素和胰岛素样生长因子作用,形成填充脂肪垫的乳导管.在性成熟期,乳腺的发育主要受下丘脑-卵巢-垂体轴的调控.下丘脑可以分泌多种激素包括促性腺激素释放激素和催乳素释放激素.其中,促性腺激素释放激素刺激垂体产生促卵泡素和促黄体素,这两种激素作用于黄体使其释放孕酮和雌激素<sup>[16]</sup>.乳腺组织在雌

激素作用下快速扩张,雌激素通过作用于乳腺上皮细胞中的特异性转录因子雌激素受体促进乳腺导管和上皮细胞增殖,乳腺导管的尖端形成乳腺终末导管小叶<sup>[15]</sup>。在妊娠期间孕酮的刺激下,乳腺导管分支增加,乳腺上皮细胞不断增殖形成腺泡芽,腺泡芽进一步分化形成腺泡,腺泡是分泌乳汁的基本单位,腺泡中的乳腺上皮细胞是乳汁合成和分泌的主要细胞<sup>[17]</sup>。腺泡周围的毛细血管网为乳脂、乳蛋白、乳糖等的合成提供原料。妊娠后期的乳腺具有有限的乳汁分泌能力。分娩前后,血液孕酮水平快速下降,乳汁分泌量快速上升。在哺乳期,在挤奶或哺乳刺激下,垂体分泌催乳素(Prolactin, PRL)导致存储在乳腺中的乳汁通过乳头管排出。断奶后,乳腺腺泡萎缩退化恢复到孕前状态。

## 2.2 激素和生长因子对泌乳的调控

乳腺的发育状态对泌乳性能的影响至关重要。乳腺上皮细胞由内层分泌腔细胞和外层基底/肌上皮细胞组成,前者负责乳的合成,后者负责帮助排出乳汁<sup>[15]</sup>。因此,泌乳的调控主要受乳腺上皮细胞发育的影响。

### 2.2.1 激素对泌乳的调控

催乳素释放激素刺激垂体前叶分泌催乳素,刺激乳腺上皮细胞中乳的合成和分泌<sup>[16]</sup>。在分娩前期,血液中的雌激素浓度升高,作用于垂体使其分泌催乳素,促进乳腺生长发育,同时乳腺上皮细胞内的催乳素受体显著增加,促进乳的生成与分泌<sup>[18]</sup>。泌乳的维持还受到生长激素的影响,生长激素不仅参与调控乳腺发育和哺乳期泌乳外,而且还可与催乳素协同诱导和维持泌乳<sup>[19]</sup>。此外,催产素、孕酮、皮质醇、瘦素、脂联素等激素及其受体对乳腺发育也起着重要作用<sup>[20-22]</sup>。也有研究发现褪黑素受体(Melatonin receptor, MT)在下丘脑、垂体、睾丸、卵巢和乳腺等中枢和外周组织器官均有表达<sup>[23]</sup>。研究发现褪黑素可促进泌乳中期奶牛催乳素分泌,进而调控泌乳活动<sup>[24]</sup>。

### 2.2.2 生长因子对泌乳的调控

除受激素调控外,泌乳还受生长因子的调节。有研究发现胰岛素样生长因子不仅是乳腺导管和终末池结构生长必需的生长因子,而且能够抑制乳腺上皮细胞凋亡,促进乳腺上皮细胞增殖,且在乳蛋白合成中起到重要作用<sup>[25-26]</sup>。乳腺发育还受肝细胞生长因子的正向调控,对乳腺上皮细胞增殖有促进作用<sup>[27]</sup>。而

干扰素和转化生长因子 $\beta 1$ 均抑制乳腺上皮细胞增殖,不利于泌乳<sup>[28]</sup>。因此,通过调节泌乳相关激素和生长因子的分泌可以调控乳腺发育和泌乳。

## 3 生物钟与家畜泌乳

生物钟调控机体多种行为活动和代谢进程,包括激素的分泌、乳腺上皮细胞的发育、脂肪和蛋白的合成等活动。光照可以直接影响生物钟,因此,畜牧生产中常通过改变光照时间、光照强度等模拟生物钟的改变。研究表明,褪黑素水平具有明显昼夜节律,可能与泌乳活动有关<sup>[6]</sup>。此外,饲料精粗比以及饲喂时间的改变也会影响生物钟,进而影响泌乳<sup>[29-30]</sup>。鉴于目前通过改变光照和褪黑素水平在家畜中应用较多,本文重点综述改变光照和改变机体褪黑素水平对家畜泌乳相关激素、乳腺上皮细胞发育和泌乳性能指标的影响。

### 3.1 生物钟与泌乳相关激素的分泌

以往研究发现泌乳相关激素水平在人和小鼠上存在明显的昼夜节律性。比如,皮质醇激素在一天中活动时水平最高,即早上7:00~8:00是人体皮质醇水平最高的时期,在午夜降至最低水平<sup>[31]</sup>。生长激素的水平在睡眠时达到最高水平,比如人在夜晚11:00到凌晨2:00之间<sup>[32]</sup>。

在家畜中,有报道指出泌乳奶牛血液中除了皮质醇受节律时间的影响较小外,生长激素和催乳素含量均表现出昼夜节律性<sup>[33-35]</sup>。牦牛体内雌二醇和孕酮含量存在昼夜节律性变化,早上8:00的含量均极显著低于晚上8:00<sup>[36]</sup>。垂体是机体重要的内分泌器官,主要分泌催乳素、生长激素、促甲状腺激素、促黑素等。研究表明绵羊垂体结节部中表达完整的时钟基因包括*BMAL1*、*CLOCK*、*PER1*、*PER2*、*CRY1*和*CRY2*,并且在细胞自主的昼夜节律时钟中观察到24h周期性表达<sup>[37]</sup>,表明生物钟可能与垂体的内分泌功能相关。绵羊垂体结节中的*PER1*基因在清晨的激活伴随着褪黑素水平的降低,而傍晚*CRY1*基因的激活伴随着褪黑素水平的升高<sup>[37]</sup>。研究还发现牦牛类固醇合成相关基因启动子区域存在与生物钟结合的作用元件<sup>[36]</sup>。也有研究发现,泌乳山羊血液中皮质醇浓度与乳腺组织中的*PER1*的mRNA水平呈正相关<sup>[30]</sup>。以上研究都说明家畜泌乳相关激素水平具有昼夜节律,且可能受到生物钟系统的调控。

卵巢颗粒细胞目前是研究生物钟与雌激素等分泌的常用模型.例如,在猪卵巢颗粒细胞中,干扰生物钟基因 *BMAL1* 能下调部分生物钟基因,以及颗粒细胞中激素受体基因(如 *FSHR* 和 *LHCGR*)和激素合成基因(如 *CYP11A1*、*CYP19A1* 和 *STAR*)的表达,降低分泌雌二醇和孕酮的分泌<sup>[38]</sup>.赵明旺等<sup>[39]</sup>也发现干扰生物钟基因 *BMAL1* 能降低牦牛颗粒细胞中促卵泡激素受体基因 *FSHR*、雌激素受体  $\beta$  基因 *ER $\beta$* 、雌激素合成酶基因 *CYP19A1* 和类固醇激素合成急性调节蛋白基因 *STAR* 的表达,最终是抑制雌二醇和孕酮的分泌.此外,干扰生物钟基因 *CLOCK* 显著促进猪卵巢颗粒细胞雌二醇的合成,促进 *CYP19A1* 和 *STAR* 的 mRNA 和蛋白的表达,并上调 *CYP17A1* 的蛋白表达;而过表达 *CLOCK* 显著降低猪卵巢颗粒细胞雌二醇的分泌,抑制 *CYP19A1*、*STAR* 和 *CYP11A1* 的转录和翻译,并下调 *CYP17A1* 的蛋白水平<sup>[40]</sup>.尽管 *CLOCK* 和 *BMAL1* 均为转录激活因子,且在生物钟调控起始阶段形成异二聚体,但是二者的表达对雌激素和孕酮的分泌具有明显不同的作用.其他生物钟基因的表达如何影响泌乳相关激素的分泌目前仍不清楚.

### 3.2 生物钟与乳腺上皮细胞的发育

乳腺上皮细胞是乳腺组织重要组成部分,生物钟在乳管发育、维持乳腺上皮的极性和形态中起重要作用,同时也与乳蛋白和乳脂的代谢密切相关<sup>[41]</sup>.目前,研究发现奶牛乳腺上皮细胞中的 *PER1/2*、*CRY1/2*、*REV-ERB $\alpha$* 、*BMAL1*、*NCOR1*、*NR2F2* 和 *FBXW11* 的表达可能存在近 24 h 的昼夜节律<sup>[42]</sup>.有关生物钟基因与家畜乳腺上皮细胞发育之间的关系的研究较少,主要集中在 *PER* 与乳腺上皮细胞发育上.例如,有研究发现沉默 *PER2* 提高奶牛乳腺上皮细胞的增殖活动,并通过抑制促凋亡基因和提高抑凋亡基因的表达来减少细胞凋亡<sup>[43]</sup>.此外,也有研究发现 *PER2* 过表达会降低细胞周期基因 *CDK1*、*CDK2*、*CDK4*、*CCNB1*、*CCND1*、*CDC25B* 和 *C-CYM* 的 mRNA 表达,抑制奶牛乳腺上皮细胞增殖<sup>[42-44]</sup>.在干奶期前后 14 d 通过日粮补充褪黑素不影响乳腺的退化<sup>[45]</sup>.总的来看,生物钟基因可能影响乳腺上皮细胞的增殖和凋亡来调节乳腺上皮细胞的发育.

### 3.3 生物钟与产奶量

产奶量是奶牛泌乳性能最重要的指标.为了能够

更准确地评估奶牛的产奶量及其营养价值,一般用乳脂和乳蛋白含量来将产奶量标准化,形成校正产奶量.

#### 3.3.1 光照对产奶量的影响

光周期的扰乱会影响绵羊中枢和外周节律性<sup>[50]</sup>.研究表明,奶牛在春季产奶量最高,夏季产奶量最低<sup>[46]</sup>.这可能是由于季节交替伴随着日照长短的变化以及生物钟基因表达水平的变化,进而引起产奶量的变化.一般情况下,奶牛光照时间 14 h,黑暗时间 9 h,光照强度低于 10 Lux.有研究发现在奶牛场自动挤奶条件下,LED 光照强度调整到为 50~100 Lux、光照时间延长至 16 h,可大幅度提高奶牛产奶量和校正产奶量,但光照强度达到 200 Lux 时不利于改善产奶量<sup>[47]</sup>.在干奶期前后,将光照时间从 16 h 降低到 8 h,血清催乳素水平下降,奶牛产奶量降低<sup>[45]</sup>.但也有研究指出,奶牛产犊前 8 周将光照时间从 8 h 提高到 16 h,降低泌乳前期的产奶量、催乳素水平和干物质采食量,这可能是由于生物钟的紊乱导致采食量降低,催乳素分泌失调,能量校正产奶量下降<sup>[48]</sup>.但是,妊娠后期不断改变光照时间的起点,保持光暗时间长短不变(也称光暗相移),会降低围产期奶牛的乳腺发育,增加胰岛素抵抗,导致产奶量下降<sup>[49]</sup>.也有研究发现奶牛的暴露于光暗相移环境中会减弱褪黑素的昼夜节律,增加产奶量<sup>[51]</sup>.

#### 3.3.2 褪黑素对产奶量的影响

有研究发现,泌乳期山羊皮下埋褪黑素 2 mg/kg 体重会提高血清褪黑素水平,降低山羊的产奶量<sup>[52]</sup>.Molik 等<sup>[53]</sup>在泌乳期绵羊皮下植入 18 mg 褪黑素埋埋物同样发现褪黑素会降低产奶量.在牛上的研究也发现,产前皮下植入褪黑素埋埋物会导致产奶量下降<sup>[54]</sup>.研究发现产前 8 周,每天口服褪黑素胶囊 25 mg 有降低初产奶牛校正产奶量的趋势<sup>[48]</sup>.催乳素是泌乳的关键激素,补充褪黑素后产奶量下降可能是由于褪黑素的埋埋引起的血清催乳素水平下降导致的<sup>[52]</sup>.进一步通过给与泌乳中期的荷斯坦奶牛连续 4 d 皮下注射 4.64 mg 褪黑素处理,发现注射褪黑素后奶牛血清褪黑素和催产素水平均升高,产奶量升高<sup>[24]</sup>.值得注意的是,研究还发现口服褪黑素胶囊不影响经产奶牛校正产奶量<sup>[48]</sup>,但具体原因仍不清楚.

### 3.4 生物钟与乳蛋白合成

#### 3.4.1 乳蛋白合成机制

乳中蛋白含量大约3%,其中有约20%是可溶性的乳清蛋白,80%是不可溶性的酪蛋白<sup>[55]</sup>.乳清蛋白富含支链氨基酸,比如缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,酪蛋白富含蛋氨酸、组氨酸和苯丙氨酸<sup>[55]</sup>.乳中的蛋白合成主要受mTOR信号通路的调节.在氨基酸(蛋氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、精氨酸和组氨酸)、激素(催乳素和雌激素)和生长因子(表皮生长因子、胰岛素生长因子等)的作用下,通过PI3K-AKT激活乳腺上皮细胞中的mTOR-S6K1/4EBP1信号通路来促进乳蛋白的合成<sup>[28,56]</sup>.此外,也有研究指出生长激素也能够促进乳蛋白的合成<sup>[57]</sup>.

#### 3.4.2 生物钟基因调控乳蛋白的合成

在奶牛乳腺上皮细胞上的研究发现,沉默生物钟基因PER2可以促进奶牛乳腺上皮细胞中酪蛋白合成信号通路因子JAK2、STAT5a、PIK3C3、PDK1和AKT2基因的表达,进而上调酪蛋白 $\alpha$ s1和酪蛋白 $\alpha$ s2的基因表达,最终促进乳中 $\alpha$ s酪蛋白的合成<sup>[43,58]</sup>.此外,在理想氨基酸模式基础上添加蛋氨酸、精氨酸或同时添加蛋氨酸和精氨酸可以通过提高生物钟基因PER1的表达,降低mTOR信号,最终减少奶牛乳腺上皮细胞中 $\alpha$ s1酪蛋白的合成<sup>[59]</sup>.

#### 3.4.3 光照对乳蛋白合成的影响

光照是激活生物个体主时钟的关键信号,也是目前生产中应用较多的手段.夏季(6月份)光照时间延长时绵羊乳蛋白和乳脂含量比冬季(1月份)高,冬季乳中不饱和脂肪酸含量高于夏季<sup>[53]</sup>.

有研究表明,牛奶中乳蛋白含量具有明显的季节性变化,一般情况下冬季牛奶的乳蛋白率最高,夏季最低<sup>[60]</sup>.但是研究发现人为地同时延长奶牛产奶期光照时间(14.2 h到16 h)和增强光照强度(<10 Lux到50 Lux),不影响乳蛋白率和每日乳蛋白合成量,光照强度高于200 Lux时不利于乳蛋白的合成<sup>[47]</sup>.也有研究发现,奶牛产犊前将光照时间从16 h降低到8 h不影响乳蛋白水平<sup>[48]</sup>.此外,研究发现奶牛产前5周暴露于相同的光暗周期,但是每隔3 d将光暴露的起始时间点推迟6 h,导致褪黑素的昼夜节律幅度减弱,但是不影响乳蛋白率和乳蛋白产量<sup>[51]</sup>.

#### 3.4.4 褪黑素对乳蛋白合成的影响

在奶牛上,研究发现产前8周口服褪黑素胶囊25 mg不影响初产奶牛和经产奶牛的乳蛋白率和乳蛋白合成量<sup>[48]</sup>.在安格斯肉牛上的研究也发现,产前皮下植入褪黑素埋物不影响乳蛋白率<sup>[54]</sup>.在羊上,泌乳期皮下埋植褪黑素2 mg/kg体重会提高山羊血清褪黑素水平,降低催乳素水平,不影响乳蛋白率,但是降低乳蛋白合成量<sup>[52]</sup>.在绵羊上,泌乳期皮下植入18 mg褪黑素埋物不影响绵羊乳蛋白率<sup>[53]</sup>.Abecia等<sup>[61]</sup>也发现泌乳期绵羊皮下植入18 mg褪黑素埋物不影响乳蛋白率.然而,给予奶牛日粮分别添加不同剂量的过瘤胃褪黑素(Rumen protected melatonin)时发现添加40 mg处理组能显著提高乳蛋白率,添加80 mg处理组不影响乳蛋白率<sup>[62]</sup>.此外,Wu等<sup>[63]</sup>通过转基因技术过表达褪黑素合成限速酶基因ASMT,发现羊血液和乳中的褪黑素水平增加,且提高乳中蛋白率.说明褪黑素对乳蛋白的合成可能存在剂量效应,过低和过量的褪黑素可能均不影响乳蛋白合成.通过给予泌乳中期的荷斯坦奶牛连续4 d皮下注射4.64 mg褪黑素处理,发现注射褪黑素后奶牛血清褪黑素和催产素水平均升高,不影响乳蛋白率<sup>[24]</sup>.总之,尽管目前通过多种形式调控动物褪黑素水平,但其对乳蛋白合成的调控机制仍不清楚.考虑到褪黑素明显的昼夜节律性,未来可通过设置更多剂量试验并结合细胞试验,从生物钟角度探讨褪黑素如何调控乳蛋白合成.

### 3.5 生物钟与乳脂合成

#### 3.5.1 乳脂的合成机制

乳中含有3%~4%的脂肪,其中98%是甘油三酯,其余2%包含有甘油二酯、磷脂、胆固醇、游离脂肪酸等<sup>[55]</sup>.乳脂的合成主要受转录因子固醇调节元件结合蛋白1c(Sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的调节.SREBP-1c一般以前体物质形态表达,胞外脂肪酸是促进其表达重要因子.在乳脂合成时,SREBP-1c与SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage activating protein, SCAP)形成复合体,然后通过与内质网膜上的胰岛素诱导基因蛋白(Insulin-induced gene protein, INSIG)结合而停留在内质网膜.当受到脂肪酸和甘油三酯的刺激后,内质网膜上的SREBP-SCAP复合体就与INSIG分离从内质网膜上脱落下

来,然后 SREBP-SCAP 通过膜泡运输进入高尔基体,在高尔基体中加工形成具有成熟 N 端结构域的核式 SREBP,进入细胞核与脂肪合成基因的固醇反应元件结合,刺激脂肪合成基因 *PPAR $\gamma$*  等的表达<sup>[56]</sup>.山羊乳腺上皮细胞研究发现过表达 *INSIG* 抑制山羊乳腺上皮细胞合成甘油三酯等脂类物质,而抑制 *INSIG* 表达有助于山羊乳腺上皮细胞合成甘油三酯等<sup>[64]</sup>,也说明 *INSIG* 过表达不利于乳脂合成.此外,很多激活乳腺上皮细胞 mTOR 的物质同样可以激活 *SREBP-1c*,从而促进乳脂合成<sup>[56]</sup>.

### 3.5.2 生物钟基因调控乳脂的合成

目前,在奶牛乳腺上皮细胞中发现脂肪酸代谢相关基因包括 *CD36*、*ACSS2*、*ACACA*、*SCD*、*FADS1*、*DGAT1*、*ADFP*、*XDH* 和核受体及相关信号通路基因 *INSIG1*、*SCAP*、*SREBF1*、*C/EBP*、*PPAR $\gamma$* 、*LXR*、*PDK1*、*AKT1*、*TSC2* 的表达可能存在近 24 h 的昼夜节律<sup>[42]</sup>,说明乳腺上皮细胞乳脂合成可能受生物钟调节.进一步研究发现,奶牛乳腺上皮细胞生物钟基因 *REV-ERB $\alpha$*  与 *INSIG* 的表达呈显著的负相关关系,*PPAR $\gamma$*  与生物钟基因 *PER2* 和 *REV-ERB $\alpha$*  的表达呈显著正相关<sup>[42]</sup>.也有研究发现沉默 *PER2* 基因会下调奶牛乳腺上皮细胞中脂肪合成关键基因 *PPAR $\gamma$*  和 *SREBF1* 的表达,抑制奶脂质的合成<sup>[65]</sup>.而过表达 *PER2* 会上调奶牛乳腺上皮细胞中脂肪酸转运、甘油三酯合成和核转录因子编码基因 mRNA 的转录水平,包括 *ACACA*、*SCD*、*LPIN1*、*DGAT1*、*SREBP1*;同时,显著下调脂代谢相关基因 *FABP3* 和 *GPAM* 的 mRNA 表达水平,最终导致奶牛乳腺上皮细胞甘油三酯的合成增加<sup>[66]</sup>.此外,过表达 *PER2* 使奶牛乳腺上皮细胞合成更多的棕榈酸、油酸等不饱和脂肪酸<sup>[66]</sup>.总之,生物钟基因的表达对乳脂合成有重要调控作用.

### 3.5.3 光照对乳脂合成的影响

研究发现,奶牛产犊前 8 周将光照时间从 8 h 提高到 16 h 不影响泌乳期乳脂率<sup>[48]</sup>.也有研究发现奶牛产前 5 周暴露于光暗相移中不影响乳脂率,但是提高每日乳脂合成量<sup>[51]</sup>.延长奶牛产奶期光照时间(14.2 h 到 16 h)并提高光照强度(<10 Lux 到 50 Lux)降低乳脂率,但是产奶量显著提高,提高每日乳脂合成量<sup>[47]</sup>;光照强度从 50 Lux 提高到 100 Lux 能有效提高乳脂率和每日乳脂合成量,但是随着光照强度提

高到 200 Lux 时,乳脂率和乳脂合成改善效果消失<sup>[47]</sup>.总之,适当提高光照强度可以提高乳脂合成量.

### 3.5.4 褪黑素对乳脂合成的影响

研究发现产前 8 周口服褪黑素胶囊 25 mg 不影响经产奶牛乳脂率和乳脂合成量,但是降低初产奶牛乳脂合成量<sup>[48]</sup>.泌乳期皮下埋植褪黑素 2 mg/kg 体重会提高内蒙古绒山羊血清褪黑素水平,降低催乳素水平;提高乳脂率,但是不影响乳脂合成量<sup>[52]</sup>.泌乳期绵羊皮下植入 18 mg 褪黑素埋植物不影响乳蛋白率和乳脂率<sup>[53]</sup>.Abecia 等<sup>[61]</sup>也发现泌乳期绵羊皮下植入褪黑素埋植物可以提高乳脂率.安格斯肉牛产前皮下植入褪黑素埋植物会导致产奶量和乳脂率下降<sup>[54]</sup>.奶牛日粮添加 40 或 80 mg/头剂量的过瘤胃褪黑素时发现 40 mg 处理组能显著提高乳脂率,80 mg 处理组不影响乳脂率<sup>[62]</sup>.

细胞试验发现,褪黑素通过限制 mTOR,4E-BP1 和 p70S6K 的磷酸化来抑制 mTOR 信号通路,最终降低奶牛乳腺上皮细胞中乳脂合成<sup>[24]</sup>,进一步通过给与泌乳中期的荷斯坦奶牛连续 4 d 皮下注射 4.64 mg 褪黑素处理,发现注射褪黑素降低乳脂率<sup>[24]</sup>.此外,通过转基因技术过表达编码褪黑素合成限速酶基因 *ASMT*,发现过表达 *ASMT* 转基因羊血液和乳中的褪黑素水平增加,但不影响乳脂率<sup>[63]</sup>.总的来看,褪黑素对乳脂的合成可能受到其补充剂量和补充方式的影响.考虑到褪黑素的昼夜节律性,从生物钟角度探讨褪黑素调控乳蛋白合成是未来重要方向之一.

## 4 展望

近年来,生物钟对家畜泌乳的调控机制研究取得了显著进展,揭示了生物钟基因通过调控激素分泌、乳腺细胞增殖及乳成分代谢通路影响泌乳的复杂网络.尽管当前研究已明确核心生物钟基因(如 *BMAL1*、*CLOCK*、*PER* 等)通过转录-翻译反馈环路调控乳腺功能,但其与泌乳关键信号通路(如 mTOR、JAK-STAT)的交互机制仍不清晰.未来需借助单细胞测序、CRISPR-Cas9 基因编辑等技术,解析生物钟基因如何动态调控乳蛋白和乳脂合成相关基因(如 *SREBP-1c*、*PPAR $\gamma$* )的时空表达.此外,光周期和褪黑素作为重要的环境信号输入,对泌乳的调控存在物种特异性及条件依赖性.例如,延长光照可提高奶牛产奶量但可能

抑制乳脂合成,而补充褪黑素对反刍动物中表现出乳成分的影响仍不清楚.未来需通过多组学手段,结合人工光环境模拟,系统解析不同光暗周期、光谱特性及褪黑素剂量对家畜生物钟基因节律与泌乳性能的影响规律.总之,生物钟调控为家畜泌乳研究提供全新视角,其多维度解析与技术创新有望为畜牧业提质增效和可持续发展提供科学支撑.未来需加强跨学科合作,从基因到群体层面构建系统化研究框架,最终实现泌乳性能的精准调控与资源高效利用.

### 参考文献

- [1] SCHEIERMANN C, GIBBS J, INCE L, et al. Clocking in to immunity [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(7): 423-437.
- [2] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2012, 35: 445-462.
- [3] STENVERS D J, SCHEER F A J L, SCHRAUWEN P, et al. Circadian clocks and insulinresistance [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(2): 75-89.
- [4] ZHANG Y C, ZHANG W X, LIU C. Integration of peripheral circadian clock and energy metabolism in metabolic tissues [J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2020, 12(7): 481-485.
- [5] DUBOCOVICH M L, MARKOWSKA M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals [J]. *Endocrine*, 2005, 27(2): 101-110.
- [6] ERIKSSON L, VALTONEN M, LAITINEN J T, et al. Diurnal rhythm of melatonin in bovine milk: Pharmacokinetics of exogenous melatonin in lactating cows and goats [J]. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1998, 39(3): 301-310.
- [7] 王金虎, 林英庭, 任绪杰, 等. 饲料精粗比对泌乳盛期文登奶山羊泌乳性能、养分表观消化率及血清生化指标的影响 [J]. *动物营养学报*, 2024, 36(6): 3811-3822.
- [8] XIE J W, LEBARON M J, NEVALAINEN M T, et al. Role of tyrosine kinase Jak2 in prolactin-induced differentiation and growth of mammary epithelial cells [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(16): 14020-14030.
- [9] GAO H N, HU H, ZHENG N, et al. Leucine and histidine independently regulate milk protein synthesis in bovine mammary epithelial cells *via* mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2015, 16(6): 560-572.
- [10] ZHANG M H, CHEN D Y, ZHEN Z, et al. Annexin A2 positively regulates milk synthesis and proliferation of bovine mammary epithelial cells through the mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(3): 2464-2475.
- [11] JIANG N, WANG Y, YU Z Q, et al. WISP3 (CCN6) regulates milk protein synthesis and cell growth through TOR signaling in dairy cow mammary epithelial cells [J]. *DNA and Cell Biology*, 2015, 34(8): 524-533.
- [12] HUANG Y L, ZHAO F, LUO CC, et al. SOCS3-mediated blockade reveals major contribution of JAK2/STAT5 signaling pathway to lactation and proliferation of dairy cow mammary epithelial cells *in vitro* [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12987-13002.
- [13] RUAN W, YUAN X Y, ELTZSCHIG H. Circadian mechanisms in medicine [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(20): 76.
- [14] SATO T, SASSONE-CORSI P. Nutrition, metabolism, and epigenetics: Pathways of circadian reprogramming [J]. *EMBO Reports*, 2022, 23(5): 52412.
- [15] JENA M K, KHAN F B, ALI S A, et al. Molecular complexity of mammary glands development: A review of lactogenic differentiation in epithelial cells [J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2023, 51(1): 491-508.
- [16] ZHOU J, NG S, ADESANYA-FAMUIYA O, et al. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression [J]. *FASEB Journal*, 2000, 14(12): 1725-1730.
- [17] MACIAS H, HINCK L. Mammary gland development [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2012, 1(4): 533-557.
- [18] RAINARD P, RIOLLET C. Innate immunity of the bovine mammary gland [J]. *Veterinary Research*, 2006, 37(3): 369-400.
- [19] AKERS R M. Major advances associated with hormone and growth factor regulation of mammary growth and lactation in dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89(4): 1222-1234.
- [20] STERNLICHT M D. Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis [J]. *Breast Cancer Research*, 2006, 8(1): 201.
- [21] OHTANI Y, YONEZAWA T, SONG S H, et al. Gene expression and hormonal regulation of adiponectin and its receptors in bovine mammary gland and mammary epithelial cells [J]. *Animal Science Journal*, 2011, 82(1): 99-106.
- [22] 杜瑞平, 王春艳, 张兴夫, 等. 催乳素和瘦素对奶牛乳腺上皮细胞乳蛋白及乳蛋白合成信号通路关键因子基因表达的影响 [J]. *动物营养学报*, 2015, 27(12): 3920-3930.
- [23] LINCOLN G, MESSEGER S, ANDERSSON H, et al. Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the parastuberalis of the sheep: Evidence for an internal coincidence timer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(21): 13890-13895.
- [24] WANG Y J, GUO W L, XU H C, et al. Melatonin suppresses milk fat synthesis by inhibiting the mTOR signaling pathway *via* the MT1 receptor in bovine mammary epithelial cells [J]. *Journal of Pineal Research*, 2019, 67(3): e12593.
- [25] SHARMIN MM, HAYASHI S, MIYAJI M, et al. Insulin-like growth factor-1 induces IRE1-XBP1-dependent endoplasmic reticulum bio-

- genesis in bovine mammary epithelial cells[J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(11): 12094-12104.
- [26] ACCORSI P A, PACIONI B, PEZZI C, et al. Role of prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mammary gland involution in the dairy cow[J]. *Journal of Dairy Science*, 2002, 85(3): 507-513.
- [27] ACCORNERO P, MARTIGNANI E, MACCHI E, et al. Hepatocyte growth factor exerts multiple biological functions on bovine mammary epithelial cells[J]. *Journal of Dairy Science*, 2007, 90(9): 4289-4296.
- [28] 母晓佳, 李大彪. 激素及细胞因子调控奶牛乳腺上皮细胞增殖和泌乳的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(5): 1061-1067.
- [29] NIU M, HARVATINE K J. The effects of feeding a partial mixed ration plus a top-dress before feeding on milk production and the daily rhythm of feed intake and plasma hormones and metabolites in dairy cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101(1): 164-171.
- [30] 罗燕文. 高精料日粮对泌乳奶山羊 HPA 轴活性、生物钟基因表达及肝脏糖脂代谢的影响[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
- [31] DICKMEIS T. Glucocorticoids and the circadian clock[J]. *Journal of Endocrinology*, 2009, 200(1): 3-22.
- [32] BRANDENBERGER G, WEIBEL L. The 24-h growth hormone rhythm in men: Sleep and circadian influences questioned[J]. *Journal of Sleep Research*, 2004, 13(3): 251-255.
- [33] BITMAN J, WOOD D L, LEFCOURT A M. Rhythms in cholesterol, cholesteryl esters, free fatty acids, and triglycerides in blood of lactating dairy cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 1990, 73(4): 948-955.
- [34] LEFCOURT A M, BITMAN J, WOOD D L, et al. Circadian and ultradian rhythms of peripheral growth hormone concentrations in lactating dairy cows[J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 1995, 12(3): 247-256.
- [35] ARANAS T J, ROUSSEL J D, SEYBT S H. Circadian rhythm of aldosterone in dairy cattle during the summer[J]. *International Journal of Biometeorology*, 1987, 31(3): 237-247.
- [36] 洪金, 周凯欣, 苟育聪, 等. 生物钟基因对牦牛卵巢类固醇激素合成的影响[J]. *江西农业大学学报*, 2023, 45(2): 422-433.
- [37] LINCOLN G A, ANDERSSON H, HAZLERIGG D. Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: Evidence for a photoperiod/circannual timer in the parastuberalis[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2003, 15(4): 390-397.
- [38] 王梧苏. Bmal1 对猪卵巢颗粒细胞激素分泌与凋亡的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [39] 赵明旺. Bmal1 在牦牛颗粒细胞中的表达及功能研究[D]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [40] 黄亮. CLOCK 调控猪卵巢颗粒细胞增殖与雌二醇合成的作用及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2023.
- [41] WANG M Z, JING Y J, HU L Y, et al. Recent advances on the circadian gene *PER2* and metabolic rhythm of lactation of mammary gland[J]. *Animal Nutrition*, 2015, 1(4): 257-261.
- [42] 陈逸飞. 奶牛乳腺上皮细胞乳脂合成节律性及 *Period2* 调控合成机制的探究[D]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [43] 胡良宇. 生物钟基因 *Period2* 影响乳腺酪蛋白合成机制的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- [44] 经语佳. 节律基因 *PER2* 沉默对奶牛乳腺上皮细胞增殖及乳脂合成的影响[D]. 扬州: 扬州大学, 2018.
- [45] PONCHON B, LACASSE P, OLLIER S, et al. Effects of photoperiod modulation and melatonin feeding around drying-off on bovine mammary gland involution[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(10): 8496-8506.
- [46] PUPO M R, WALLAU M O, FERRARETTO L F. Effects of season, variety type, and trait on dry matter yield, nutrient composition, and predicted intake and milk yield of whole-plant sorghum forage[J]. *Journal of Dairy Science*, 2022, 105(7): 5776-5785.
- [47] LIM D H, KIM T I, PARK S M, et al. Effects of photoperiod and light intensity on milk production and milk composition of dairy cows in automatic milking system[J]. *Journal of Animal Science and Technology*, 2021, 63(3): 626-639.
- [48] LACASSE P, VINET C M, PETITCLERC D. Effect of prepartum photoperiod and melatonin feeding on milk production and prolactin concentration in dairy heifers and cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97(6): 3589-3598.
- [49] MCCABE C J, SUAREZ-TRUJILLO A, TEEPLE K A, et al. Chronic prepartum light-dark phase shifts in cattle disrupt circadian clocks, decrease insulin sensitivity and mammary development, and are associated with lower milk yield through 60 days postpartum[J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(2): 2422-2437.
- [50] VARCOE T J, GATFORD K L, VOULTSIOS A, et al. Rapidly alternating photoperiods disrupt central and peripheral rhythmicity and decrease plasma glucose, but do not affect glucose tolerance or insulin secretion in sheep[J]. *Experimental Physiology*, 2014, 99(9): 1214-1228.
- [51] SUAREZ-TRUJILLO A, WERNERT G, SUN H, et al. Exposure to chronic light-dark phase shifts during the prepartum nonlactating period attenuates circadian rhythms, decreases blood glucose, and increases milk yield in the subsequent lactation[J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(3): 2784-2799.
- [52] YANG C H, WU Z Y, LI Y, et al. Effect of melatonin administration to lactating Cashmere goats on milk production of dams and on hair follicle development in their offspring[J]. *Animal*, 2020, 14(6): 1241-1248.
- [53] MOLIK E, BŁASIAK M, PUSTKOWIAK H. Impact of photoperiod length and treatment with exogenous melatonin during pregnancy on chemical composition of sheep's milk[J]. *Animals*, 2020, 10(10): 1721.
- [54] REID D S, GEARY T W, ZEZESKI A L, et al. Effects of prenatal and postnatal melatonin supplementation on overall performance, male re-

- productive performance, and testicular hemodynamics in beef cattle [J]. *Journal of Animal Science*, 2023, 101, DOI: 10.1093/JAS/SKAD111.]
- [55] PEREIRA P C. Milk nutritional composition and its role in human health[J]. *Nutrition*, 2014, 30(6):619-627.
- [56] HAN M H, ZHANG M H. The regulatory mechanism of amino acids on milk protein and fat synthesis in mammary epithelial cells: A mini review[J]. *Animal Biotechnology*, 2023, 34(2):402-412.
- [57] CUI Y J, SUN X, JIN L F, et al. miR-139 suppresses  $\beta$ -casein synthesis and proliferation in bovine mammary epithelial cells by targeting the GHR and IGF1R signaling pathways[J]. *BMC Veterinary Research*, 2017, 13(1):350.
- [58] HU L Y, WANG M Z, OUYANG J L, et al. Rapid Communication; Pterid2 gene silencing increases the synthesis of  $\alpha$ s-casein protein in bovine mammary epithelial cells[J]. *Journal of Animal Science*, 2017, 95(10):4510-4513.
- [59] HU L Y, CHEN Y F, CORTES I M, et al. Supply of methionine and arginine alters phosphorylation of mechanistic target of rapamycin (mTOR), circadian clock proteins, and  $\alpha$ -s1-casein abundance in bovine mammary epithelial cells[J]. *Food & Function*, 2020, 11(1):883-894.
- [60] 程铁轅, 郑若欣, 黄治国. 原奶质量季节性变化规律研究[J]. *食品工业*, 2016, 37(8):134-139.
- [61] ABECIA J A, LUIS S, CANTO F. Implanting melatonin at lambing enhances lamb growth and maintains high fat content in milk[J]. *Veterinary Research Communications*, 2021, 45(4):181-188.
- [62] YAO S Y, WU H, MA H, et al. Effects of rumen bypass melatonin feeding (RBMF) on milk quality and mastitis of Holstein cows[J]. *PeerJ*, 2020, 8:9147.
- [63] WU H, CUI X D, GUAN S Y, et al. The improved milk quality and enhanced anti-inflammatory effect in acetylserotonin-O-methyltransferase (ASMT) overexpressed goats: An association with the elevated endogenous melatonin production[J]. *Molecules*, 2022, 27(2):572.
- [64] LI C, WANG M, ZHANG T Y, et al. Insulin-induced gene 1 and 2 isoforms synergistically regulate triacylglycerol accumulation, lipid droplet formation, and lipogenic gene expression in goat mammary epithelial cells[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(2):1736-1746.
- [65] JING Y J, CHEN Y F, WANG S, et al. Circadian gene *PER2* silencing downregulates *PPARG* and *SREBF1* and suppresses lipid synthesis in bovine mammary epithelial cells[J]. *Biology*, 2021, 10(12):1226.
- [66] CHEN Y F, JING Y J, HU L Y, et al. Overexpression of *PER2* promotes *de novo* fatty acid synthesis, fatty acid desaturation, and triglyceride accumulation in bovine mammary epithelial cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(18):9785.

(责任编辑:和力新,殷锋,付强,张阳,肖丽;英文编辑:周序林,郑玉才)