

. 综 述 .

Rev-Erb α 在中枢神经系统中的研究现状

岳 炯 综述 杨 辉 张春青 审校

【关键词】 中枢神经系统;孤儿核激素受体;生物钟;神经炎症;神经元凋亡;神经发生

【文章编号】 1009-153X(2021)10-0802-02 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651

Rev-Erb α 为孤儿核激素受体超家族成员,是配体激活转录调节因子之一,由 NR1D1 基因编码^[1]。Rev-Erb α 是核受体家族的一个抑制性成员,与 Rev-Erb α 应答元件的特定 DNA 序列结合,靶向调控启动子募集核受体辅加压子和组蛋白去乙酰化酶 3 发挥转录抑制作用^[2]。Rev-Erb α 在中枢神经系统的海马、大脑皮层、小脑以及丘脑下部等均有表达,发挥重要作用^[3-6]。近些年来,研究发现 Rev-Erb α 介导中枢神经系统的多个过程,包括中枢生物钟节律的协调、神经炎症反应以及神经发生等等。本文对 Rev-Erb α 在中枢神经系统中的功能进行综述。

1 Rev-Erb α 参与调节中枢生物钟节律

中枢时钟位于下丘脑视交叉上核,一组“核心”的昼夜节律基因构成时钟机制的主要负反馈环^[7,8]。Balsalobre 等^[9]揭示 Rev-Erb α 在小鼠肝脏的转录水平呈现振荡变化时,首次将 Rev-Erb α 与时间生物学联系起来。Rev-Erb α 作为次级反馈调节环路的关键元件,其转录和表达水平的累积与脑和肌肉 Arnt 样蛋白 1(brain and muscle Arnt-like protein 1, BMAL1)的累积相反。Rev-Erb α 通过直接结合 BMAL1 启动子的 Rev-Erb α 应答元件,抑制 BMAL1 的转录^[2,10,11]。既然 Rev-Erb α 作为 BMAL1 的负调节因子,建立振荡节律,那么 Rev-Erb α 本身的昼夜表达是如何协调的? 由于周期蛋白 2(period 2, Per2)可上调 BMAL1 表达,可能通过抑制 Rev-Erb α 活性,间接激活 BMAL1 转录。为了探讨这种可能性,学者们检测

Per2 和 Per1/Per2 基因敲除小鼠 Rev-Erb α 基因的表达,结果发现 Per2 突变体小鼠 Rev-Erb α 基因表达周期峰值明显提前,双基因敲除小鼠 Rev-Erb α 基因表达周期峰值持续升高。这些结果表明 Per 是 Rev-Erb α 的负调控因子。另外,Rev-Erb α 也可被钟基因的蛋白产物和 BMAL1 组成的异质二聚体激活。因此,BMAL1 对自身转录的负调控可能是通过上调自身的阻滞物(Rev-Erb α)来实现的^[12]。由此看来,Rev-Erb α 作为调控中枢生物钟节律的庞大分子网络中的重要一员,作用举足轻重。

2 Rev-Erb α 与中枢神经系统免疫应答和炎症反应

研究发现 Rev-Erb α 与多个组织器官的免疫应答和炎症反应有关。Rev-Erb α 通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/Nod 样受体蛋白 3 炎症小体轴调节结肠的炎症,提示靶向 Rev-Erb α 可能是预防和治疗结肠炎的一个方法^[13]。另外,激活 Rev-Erb α ,明显抑制巨噬细胞释放促炎细胞因子和趋化因子^[14,15]。有学者发现 Rev-Erb α 缺失诱导自发性海马小胶质细胞增生和星形胶质细胞非自主性激活;Rev-Erb α 缺失加重脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的海马神经炎症,而激活 Rev-Erb α 可减轻炎症反应^[16]。此外,激活 Rev-Erb α 可调节肿瘤坏死因子或 LPS 诱导的星形胶质细胞或小胶质细胞促炎分子(白介素-1 β 、白介素-6 和基质金属蛋白酶-9)的表达^[16-18]。这表明 Rev-Erb α 可介导中枢神经系统的免疫应答和炎症反应,但具体机制有待深入研究。

3 Rev-Erb α 表达与神经元的命运

首先,Rev-Erb α 与神经元凋亡存在密切联系。例如,NR1D1 基因突变小鼠小脑内颗粒细胞层神经元凋亡显著增加^[19]。此外,6-羟基多巴酚丁胺诱导的小鼠黑质致密部多巴胺能神经元丢失,在 Rev-Erb α (NR1D1)基因敲除小鼠中明显加速和加重^[20]。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.10.018

基金项目:国家自然科学基金(81771217)

作者单位:610072 成都,四川省医学科学院四川省人民医院神经外科(岳 炯);400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)神经外科(杨 辉、张春青)

通讯作者:张春青,E-mail:cqzhang@tmmu.edu.cn

这些结果提示 Rev-Erb α 缺乏可能直接或间接地引起神经元损伤。另外,研究发现 Rev-Erb α 可通过抑制脂肪酸结合蛋白 7,调节成年海马齿状回颗粒下区的神经发生^[21]。在研究微生物群调节前额叶皮层的轴突导向信号时,发现 Rev-Erb α 可被信号素 3A 抑制,通过 RhoA/ROCK 信号途径,参与神经元轴突导向信号调控^[22]。

综上所述,生物钟的紊乱与肿瘤、失眠、精神疾病、肥胖等有着千丝万缕的关系^[23-25],Rev-Erb α 作为调控中枢和外周生物钟的关键原件之一,应受到更多的关注,为这些疾病寻找其他防治途径。再则,神经炎症与癫痫、帕金森病、阿尔兹海默症等中枢神经系统疾病的密切相关,Rev-Erb α 缺失加剧神经炎症反应,而激活 Rev-Erb α 具有抗炎的作用,这提示 Rev-Erb α 可作为新的靶点,调控神经炎症。最后,Rev-Erb α 在神经元的凋亡以及神经发生和神经环路的重塑等过程中具有重要作用,未来可深入研究,可能有更多有意义的发现。

【参考文献】

[1] Kang JI, Park CI, Namkoong K, *et al.* Associations between polymorphisms in the NR1D1 gene encoding for nuclear receptor REV-ERB α and circadian typologies [J]. Chronobiol Int, 2015, 32: 568-572.

[2] Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome [J]. Mol Cell, 2012, 47:158-167.

[3] Rath MF, Rohde K, Müller M. Circadian oscillations of molecular clock components in the cerebellar cortex of the rat [J]. Chronobiol Int, 2012, 29: 1289-1299.

[4] Rath MF, Rosing L, Müller M. Circadian oscillators in the mouse brain: molecular clock components in the neocortex and cerebellar cortex [J]. Cell Tissue Res, 2014, 357: 743-755.

[5] Loganathan N, Salehi A, Chalmers JA, *et al.* Bisphenol A alters Bmal1, Per2, and Rev-Erba mRNA and requires Bmal1 to increase neuropeptide Y expression in hypothalamic Neurons [J]. Endocrinology, 2019, 160: 181-192.

[6] Choi JE, Kim S, Lee J, *et al.* Circadian regulation by REV-ERB α mediates hippocampal E-LTP in a time-dependent manner [J]. Exp Neurobiol, 2018, 27(5): 344-349.

[7] Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks [J]. Cell, 1999, 96: 271-290.

[8] 岳敏,杨禹,郭改丽,等.哺乳动物生物钟的遗传和表

观遗传研究进展[J]. 遗传, 2017, 39(12): 1122-1137.

[9] Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells [J]. Cell, 1998, 93: 929-937.

[10] Houdek P, Sumová A. In vivo initiation of clock gene expression rhythmicity in fetal rat suprachiasmatic nuclei [J]. PLoS ONE, 2014, 9: e107360.

[11] Bonaconsa M, Malpeli G, Montaruli A, *et al.* Differential modulation of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus, liver and heart of aged mice [J]. Exp Gerontol, 2014, 55: 70-79.

[12] Alvarez JD, Amita S. REV-ving up the clock [J]. Dev Cell, 2002, 3: 150-152.

[13] Wang S, Lin Y, Yuan X, *et al.* REV-ERB α integrates colon clock with experimental colitis through regulation of NF- κ B/NLRP3 axis [J]. Nat Commun, 2018, 9: 4246.

[14] Sato S, Sakurai T, Ogasawara J, *et al.* A circadian clock gene, Rev-erb, modulates the inflammatory function of macrophages through the negative regulation of Ccl2 expression [J]. J Immunol, 2013, 192: 407-417.

[15] Sitaula S, Billon C, Kamenicka TM, *et al.* Suppression of atherosclerosis by synthetic REV-ERB agonist [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460: 566-571.

[16] Griffin P, Dimitry JM, Sheehan PW, *et al.* Circadian clock protein Rev-erb α regulates neuroinflammation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 5102-5107.

[17] Morioka N, Tomori M, Zhang FF, *et al.* Stimulation of nuclear receptor REV-ERBs regulates tumor necrosis factor-induced expression of proinflammatory molecules in C6 astroglial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469: 151-157.

[18] Guo DK, Zhu Y, Sun HY, *et al.* Pharmacological activation of REV-ERB α represses LPS-induced microglial activation through the NF- κ B pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40: 26-34.

[19] Chomez P, Neveu I, Mansén A, *et al.* Increased cell death and delayed development in the cerebellum of mice lacking the rev-erbAa orphan receptor [J]. Development, 2000, 127: 1489-1498.

[20] Kim J, Jang S, Choi M, *et al.* Abrogation of the circadian nuclear receptor REV-ERB α exacerbates 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neurodegeneration [J]. Mol Cells, 2018, 41: 742-752.