

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.11.012  
文章编号: 1005-8982 (2022) 11-0067-06

综述

## 生物钟基因 *Rev-erb* 和 *ROR* 在抗炎及免疫调节中的作用研究进展\*

李文强, 张新晨

(哈尔滨医科大学附属第二医院 普外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:** 生物钟广泛存在于生物体, 调节生物的生长发育。随着生物钟分子机制的逐步明确, 学者发现生物钟基因 *Rev-erb* 和 *ROR* 参与许多生理过程, 并在抗炎及免疫调节过程中发挥重要作用。针对该类受体的靶向研究可用于调控机体免疫。该文重点介绍生物钟基因 *Rev-erb* 和 *ROR* 在抗炎及免疫调节中的作用, 包括该受体的相关作用机制及针对该受体的配体研究。

**关键词:** 生物钟; *Rev-erb*; *ROR*

**中图分类号:** R35;R593

**文献标识码:** A

## Role of circadian clock genes *Rev-erb* and *ROR* in anti-inflammatory and immune regulation\*

Wen-qiang Li, Xin-chen Zhang

(Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract:** Circadian clocks exist widely in organisms and regulate the growth and development of organisms. With the gradual clarification of the molecular mechanism of the circadian clock, scholars have discovered that the circadian clock genes *Rev-erb* and *ROR* participate in many physiological processes and play an important role in the process of anti-inflammatory and immune regulation. Targeting research on these receptors can be used to regulate the body's immunity. This article focuses on the research of circadian clock genes *Rev-erb* and *ROR* in anti-inflammatory and immune regulation, including the mechanism of action of this receptor and the ligand research for this receptor.

**Keywords:** circadian clocks; *Rev-erb*; *ROR*

生物钟是生命的基本特征之一, 普遍存在于多种生物中, 从低等的细菌到真核的真菌、植物、动物到人类都存在生物钟调控系统。哺乳动物的生物钟由中枢生物钟和外周生物钟组成。中枢生物钟位于下丘脑的视交叉上核, 外周生物钟存在于各种器官组织中。中枢生物钟通过自主神经支配、体温、激素信号和饮食来调控外周生物钟。

从分子水平上看, 生物钟系统是由一系列生物钟基因组成, 主要有生物钟核心基因 *Bmal1*、*Clock*、*Npas2*, 负反馈基因 *Per1-3*、*Cry1-2*, 以及靶基因和钟控基因 *Nr1d1*、*Nr1d2*、*ROR $\alpha$* 、*Dbp*、*Tef*、*Nfil3* 等。随着生物钟研究的逐渐深入, 生物钟基因及蛋白在抗炎及免疫调节中的作用逐步被发现, 本文简单介绍生物钟通路, 并重点讨论生物钟基

收稿日期: 2021-12-08

\* 基金项目: 哈尔滨市科技局科技创新人才项目(No:2017RAQXJ198)

[通信作者] 张新晨, E-mail: marschenxin@hotmail.com; Tel: 13039995116

因 *Rev-erb* 和 *ROR* 在抗炎及免疫调节中的作用, 以及针对 *Rev-erb* 和 *ROR* 靶向配体的研究及应用。

## 1 生物钟通路

生物钟系统是一个层次网络<sup>[1]</sup>。这个层次的顶部是视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN), SCN 位于下丘脑前部, 接受光信息促进松果体褪黑激素分泌、肾上腺皮质酮释放、调节体温和睡眠-觉醒周期的节律, 充当一个“指挥者”, 为生物钟系统提供主要的时间线索<sup>[2]</sup>。SCN 通过神经元和体液信号同步机体大多数器官和组织细胞中运作的局部时钟振荡器, 影响全身昼夜生理学和行为<sup>[3]</sup>。

在细胞水平上, 生物钟的基因和蛋白以转录-翻译反馈回路表达, 周期约为 24 h。第一个生物钟反馈调节机制: *Bmal1* 和 *Clock* 形成一个异二聚体, 激活 *Per1*、*Per2* 和 *Cry1*、*Cry2* 的转录, 当 *Per* 和 *Cry* 蛋白到达关键值时抑制 *Bmal1*-*Clock* 二聚体对自身基因的激活以结束这个循环。在 *Per* 和 *Cry* 蛋白降解后再次开始一个新的昼夜循环, 重新开始 *Bmal1*-*Clock* 介导的转录激活<sup>[4]</sup>。第二个生物钟反馈调节机制: *Bmal1*-*Clock* 异二聚体转录控制启动子序列中含有 E-box 元件的核激素受体 *Rev-erba* (*Nr1d1*)、*Rev-erbb* (*Nr1d2*) 及 *RORα*、*RORβ* 和 *RORγ*, 转录出 *RORs* 蛋白和 *Rev-erbs* 蛋白在 *Bmal1* 基因的启动子序列中竞争结合 *ROR* 元素 (RORE)。ROREs 蛋白的结合增加 *Bmal1* 的转录, *Rev-erbs* 蛋白的结合能抑制这种反应<sup>[5]</sup>, 由于表达模式及靶基因的大量重叠, *Rev-erb* 和 *ROR* 通常参与调节相似的生理过程。

## 2 *Rev-erb* 在抗炎及免疫调节中的研究

### 2.1 *Rev-erb* 通过调节炎症因子表达发挥抗炎作用

有研究<sup>[6]</sup>发现, *Rev-erb* 过表达抑制与类风湿关节炎相关的炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CCL-2 和 MMP-9 的表达。有动物实验<sup>[7]</sup>发现 *Nr1d1*<sup>-/-</sup> 小鼠中 Cx3cr1 和 MMP-9 mRNA 表达升高, 而 *Rev-erba* 过表达促使 Cx3cr1 和 MMP-9 mRNA 表达下降。在巨噬细胞中, *Rev-erba* 通过结合小鼠 CCL-2 启动子中的近端元件下调 CCL-2 的表达<sup>[8]</sup>, 从而介导水泡性口炎病毒诱发脑炎模型中病毒感染的昼夜敏感性<sup>[9]</sup>。*Rev-erba* 能够与组蛋白脱乙酰酶 3 (HDAC3) 结合, 并与 DNA 的一个由 HDAC3 和核受体辅助抑

制因子 (NCOR) 组成抑制复合物, 负性调节 IL-6 等炎症因子的基因表达<sup>[7]</sup>。综上所述, *Rev-erb* 作为多种炎症因子的负性调节因子发挥抗炎作用。

### 2.2 *Rev-erb* 通过抑制 NF- $\kappa$ B/Nlrp3 发挥抗炎作用

*Rev-erba* 在体外和体内调节小胶质细胞激活, *Rev-erba* 功能丧失促进体内自发性神经炎症和神经元功能障碍。研究<sup>[10]</sup>发现, 小鼠海马中 *Rev-erba* 缺失导致小胶质细胞免疫反应性的节律被破坏, 并使脑小胶质细胞锁定在促炎状态; 染色质免疫共沉淀 (ChIP) 实验表明, *Rev-erba* 与 NF- $\kappa$ B 信号传导转录物的启动子区域相互作用, *Rev-erba* 缺失导致培养的小胶质细胞和小鼠海马中的促炎性 NF- $\kappa$ B 活化。在 Raw264.7 细胞荧光素酶报告分析、电泳迁移率转移分析 (EMSA) 和芯片序列中, *Rev-erba* 与 p65 启动子中的 REV 反应元件直接结合降低总胞浆和核 p65 水平<sup>[11]</sup>。*Rev-erba* 还通过与 NLRP3 和 IL1b 的启动子区域结合, 负调节 NLRP3 炎症小体的表达<sup>[12]</sup>。在 *Nr1d1* 缺陷小鼠和人巨噬细胞中发现 NLRP3 的表达及其复合物的激活与 *Nr1d1* 的表达呈负相关, 随时间变化, 在深夜达到高峰, *Rev-erba* 激活可抑制 LPS 诱导的急性腹膜炎和肝炎的 NLRP3 炎症途径<sup>[12]</sup>。抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 轴可能是 *Rev-erba* 介导抗炎的一种机制。

### 2.3 *Rev-erb* 通过诱导巨噬细胞分化发挥抗炎作用

*Rev-erba* 和 *Rev-erbb* 在巨噬细胞结合位点的全基因组分析显示, 这些受体参与了复合物靶基因的调控, 提示 *Rev-erba* 和 *Rev-erbb* 在巨噬细胞中起重要作用; 巨噬细胞能够极化成具有不同表型和生理功能的促炎 M1 或抗炎 M2 状态。敲除造血细胞中的 *Nr1d1*, 然后将骨髓移植到 LDL 受体 (LDLR) 无效的小鼠中, 发现这些小鼠的动脉粥样硬化斑块增加, 但脂质水平未受影响<sup>[7]</sup>。这种作用源于巨噬细胞功能的改变, *Rev-erba* 的过表达导致巨噬细胞转录水平降低<sup>[6]</sup>及抗炎 M2 巨噬细胞水平的升高<sup>[13]</sup>, 进而发挥抗炎作用。

### 2.4 *Rev-erb* 通过抑制 Th17 细胞发育发挥抗炎作用

*Rev-erba* 与 Th17 细胞中的 *RoR* 反应元件结合, 抑制包括 *RoRγ* 在内的依赖于 *RoRα* 的基因表达。研究发现, 提高 *Rev-erb* mRNA 的表达或用合成的 *Rev-erb* 激动剂治疗可通过降低 Th17 细胞水平, 显著延缓实验性自身免疫性脑脊髓炎的发生、发展<sup>[14]</sup>。

相反, *Rev-erb $\alpha$*  丢失则导致 CD<sup>3+</sup>T 细胞 Nfil3 的表达升高, 进而使 ROR $\gamma$ T 细胞诱导 IL-17 表达并促进 Th17 细胞的发育<sup>[15]</sup>。这些结果提示, 抑制自身免疫性疾病中的 Th17 细胞分化发育可能是 *Rev-erb* 发挥抗炎作用的一种机制。

### 2.5 *Rev-erb* 蛋白通过稳定性的动态变化发挥炎症调节作用

*Rev-erb* 蛋白在抑制未受挑战的细胞内源性促炎机制中发挥动态平衡作用。其中, *Rev-erb $\alpha$*  起主导作用。在炎症反应的形成过程中, 促炎细胞因子通过 SUMO 化和泛素化, 引起 *Rev-erb $\alpha$*  蛋白稳定性显著变化和降解增加。炎症信号促进 *Rev-erb $\alpha$*  的降解提供了一条新途径来解释慢性炎症疾病中的昼夜节律破坏与先天免疫间的联系, 增加 *Rev-erb* 蛋白稳定性药物的研究可能为一种新型抗炎途径<sup>[16]</sup>。

### 2.6 *Rev-erb* 依赖其 DNA 结合域发挥抗炎作用

清除小鼠支气管上皮细胞中的 *Rev-erb $\alpha$*  DNA 结合域后, 支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞反应显著<sup>[16]</sup>。这表明 *Rev-erb $\alpha$*  的另一种抗炎作用依赖于其 DNA 结合域。

## 3 *ROR* 在抗炎及免疫调节中的研究

### 3.1 *ROR* 通过调节炎症因子表达发挥抗炎作用

*ROR $\alpha$*  缺乏的小鼠 (*ROR $\alpha$ <sup>-/-</sup>*) 存在严重的共济失调神经元表型, 其支气管肺泡灌洗液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2) 水平较高, 气管内滴注脂多糖 (LPS) 后更易致死<sup>[17]</sup>。*ROR $\alpha$*  在淋巴细胞发育中起关键作用, *ROR $\alpha$ <sup>-/-</sup>* 小鼠由于 B 细胞和 T 细胞间室发育严重缺陷导致脾脏和胸腺细胞生成减少, 在 T 细胞依赖性抗原免疫中, CD8 型 T 细胞在 T 细胞受体刺激和 IgG 水平升高后表现出 IFN- $\gamma$  增加。*ROR $\alpha$ <sup>-/-</sup>* 小鼠肥大细胞和巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达增加, 表明 *ROR $\alpha$*  以亚群特异的方式作为炎症细胞因子的负调节因子<sup>[18]</sup>。

### 3.2 *ROR* 通过上调 *I $\kappa$ B $\alpha$* 发挥抗炎作用

*ROR $\alpha$*  还被证明与 *I $\kappa$ B $\alpha$* ——B 细胞抑制物  $\alpha$  中 Kappa 轻多肽基因增强子的核因子、启动子区域的 *ROR* 元件结合, 上调 *I $\kappa$ B $\alpha$*  转录, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号途径, 进而导致 p65 核移位减少和靶基因转录减少<sup>[19]</sup>。因此, *ROR $\alpha$*  负性调节细胞因子诱导的炎症

反应。

### 3.3 *ROR* 通过诱导巨噬细胞分化发挥抗炎作用

巨噬细胞中的 *ROR $\alpha$*  保持静息、非激活状态, 防止早期先天性免疫反应<sup>[18]</sup>。在巨噬细胞中过表达 *ROR $\alpha$* , 可以通过激活磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha$  (AMPK $\alpha$ ) 增加 M2 巨噬细胞标志物 (Arg1、YM1 和 Fizz1) 基因和蛋白的表达, 进而诱导巨噬细胞向 M2 极化, 这可能为 *ROR $\alpha$*  的一种抗炎机制<sup>[20]</sup>。

### 3.4 *ROR* 通过促进 Th17 细胞发育发挥促炎作用

Th17 细胞产生 IL-17 细胞因子, 并在多发性硬化症等自身免疫性疾病中激活炎症反应; Th17 细胞的分化依赖于视黄酸受体相关的 *ROR $\gamma$ t*<sup>[14]</sup>。在原始 CD4 T 细胞中 *ROR $\gamma$ t* 的过表达驱动诱导 Th17 细胞的发育, 抑制 *ROR- $\gamma$ t* 和 *ROR- $\alpha$*  的表达, 从而抑制 Th17 细胞的分化<sup>[21]</sup>。与之前所述作用相反, *ROR* 可通过促进 Th17 细胞发育分化发挥促炎作用。

*ROR* 在抗炎及免疫调节中发挥着重要作用, 但在具体炎症疾病中发挥的是抗炎还是促炎作用, 仍需进一步研究。

## 4 合成的 *Rev-erb* 配体研究

### 4.1 *Rev-erb* 激动剂: GSK4112

1, 1-二甲基乙基 N-[(4-氯苯基)甲基]-N-[(5-硝基-2-噻吩基)甲基]甘氨酸盐是第一个合成的 *Rev-erb* 靶向配体。最初命名为 SR6452, 随后被更名为 GSK4112。GSK4112 是从荧光共振能量转移生化筛选中鉴定出来的。在荧光共振能量转移生化筛选中, GSK4112 以浓度依赖的方式增加 NCOR 肽与 *Rev-erb $\alpha$*  的结合。GSK4112 增加核受体辅助抑制因子 (NCOR) 向 *Bmal1* 启动子的募集<sup>[22]</sup>, 同时增加 HDAC3 募集到 G6PC 启动子, 这可以作为 GSK4112 对 *Rev-erb* 基因作用的一种机制。GSK4112 能调节昼夜节律中涉及的几个关键基因的水平, 可作为一种潜在的调节昼夜节律的药物<sup>[22]</sup>。在巨噬细胞中, GSK4112 在 LPS 诱导的内毒素休克中可以减少人巨噬细胞 IL-6 的释放、降低促炎细胞因子和趋化因子 CXCL-11、CCL-2、CXCL-6 和 IL-19 mRNA 的表达<sup>[23]</sup>。在星形胶质细胞中, 使用 GSK4112 可显著阻断肿瘤坏死因子诱导的 CCL-2 mRNA 和 MMP-9 mRNA 的上调, 均表明 GSK4112 具有抗炎作用<sup>[24]</sup>。GSK4112 在腹腔给药后没有良好的

药代动力学曲线,在 *Rev-erb* 激动方面作用较弱,这限制其作为体内研究 *Rev-erbs* 功能的应用<sup>[25-26]</sup>。

#### 4.2 *Rev-erb* 激动剂:SR9009、SR9011

SR9009 和 SR9011 以 GSK4112 为初始架构,改善了功效和药代动力学特性(增加全身暴露)。SR9009 和 SR9011 是 *Rev-erba* 和 *Rev-erbb* 的双重合成激动剂,其效能是 GSK4112 的 3~4 倍,在驱动 *Rev-erb* 方面更有效。研究<sup>[27]</sup>发现当 *Rev-erba* 表达达到峰值(即在睡眠期的中间)时,给小鼠进行两种化合物的腹腔给药都会导致小鼠清醒后车轮转动活动的丧失;此外,这两种化合物都能影响昼夜节律几种核心时钟基因在小鼠下丘脑的表达改变,包括 *Cry2* 的抑制, *Per2* 的增强, *Bmal1* 表达的相移和 *Npas2* 昼夜表达模式的消除。这表明 SR9009 和 SR9011 通过调节 *Rev-erb* 活性对昼夜节律振荡器产生影响。

SR9009 或其他人工合成 *Rev-erbs* 激动剂可抑制 IgE 和 IL-33 介导的肥大细胞激活,并抑制 Gab2/PI3K 和 NF- $\kappa$ B 途径。因此,通过合成 *Rev-erb* 激动剂对 *Rev-erb* 活性的调节可能对广泛的过敏性疾病有潜在的作用<sup>[28]</sup>。使用 SR9009 刺激动脉粥样硬化模型小鼠骨髓源性巨噬细胞,可以降低骨髓源性巨噬细胞向促炎 M1 巨噬细胞的极化,同时增加其向抗炎 M2 巨噬细胞的极化,这表明 *Rev-erbs* 的药理学靶向可能是治疗动脉粥样硬化的一种可行选择<sup>[29]</sup>。SR9009 治疗后,心肌梗死模型小鼠炎症因子 IL-6、Mcp1、Ly6g、CD11b、MMP-9 mRNA 表达及磷酸化 NF-ERKp65、磷酸化  $\kappa$ 、磷酸化 p38 蛋白表达均明显下降,中性粒细胞浸润程度明显降低。这表明,SR9009 治疗是通过调节炎症和重塑过程改善心功能,减少心肌梗死的死亡率<sup>[30]</sup>。

#### 4.3 *Rev-erb* 拮抗剂:SR8278

SR8278 是目前为止唯一一种 *Rev-erb* 合成拮抗剂。在基于 *Gal4* 的共转染报告实验及由 3 个 *Rev-erb* 启动子驱动的全长 *Rev-erba* 荧光素酶报告实验中,SR8278 提高了 *Rev-erba* 和 *Rev-erbb* 的靶基因活性,包括 *Bmal1*、*PCK* 和 *G6PC*,用 SR8278 处理 HepC<sub>2</sub> 细胞可以增加 *G6PC* 和 *PCK* 的表达<sup>[31]</sup>。进一步研究发现 GSK4112 通过激活 *Rev-erba* 刺激葡萄糖诱导的 MIN-6 小鼠胰岛素瘤细胞中的胰岛素分泌,SR8278 能抑制 GSK4112 发挥作用<sup>[32]</sup>。SR8278

对 *Rev-erb* 活性调节有一定作用,但在免疫调节中的研究仍较少。

## 5 合成的 *ROR* 配体研究

### 5.1 *ROR $\alpha$* 和 *ROR $\gamma$* 反向激动剂:SR1001

SR1001 的发现和报告证明 ROR 配体可用于探索 ROR 在小鼠疾病模型中的作用<sup>[33]</sup>。SR1001 抑制 *ROR $\alpha$*  和 *ROR $\gamma$*  基因活性,降低受体和共激活剂之间的相互作用。使用 SR1001 治疗动脉粥样硬化模型小鼠,诱导了一种抗动脉粥样硬化的免疫模式,其特征是 Th17 细胞减少,Treg 和 Th2 细胞增加<sup>[34]</sup>。这种抑制与 IL-17A 细胞因子的表达下调相关<sup>[35]</sup>。Th17 细胞可能是 1 型糖尿病发展的病理因素,SR1001 减少了促炎细胞因子的表达,特别是 TH17 介导的细胞因子,减少了自身抗体的产生,并增加了 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T 调节细胞的频率,使用针对该细胞类型的 ROR 特异性合成配体可能会成为一种治疗 1 型糖尿病的新方法<sup>[36]</sup>。

### 5.2 *ROR $\gamma$* 反向激动剂:SR2211

SR2211 是一种在生化和细胞的测定中对 *ROR $\gamma$*  显示出优于 *ROR $\alpha$*  的精确选择性的化合物。在 EL-4 细胞中,SR2211 抑制 IL-17a 和 IL-23R 的表达,以及下调细胞内 IL-17 蛋白水平,并抑制 TH17 细胞分化<sup>[37]</sup>。动物实验<sup>[38]</sup>显示 SR2211 在胶原诱导的类风湿性关节炎模型小鼠中具有活性,通过腹腔注射 SR2211,2 次/d,持续 15 d,能显著减少模型小鼠的关节炎症。

## 6 小结

生物钟基因 *Rev-erb* 和 *ROR* 在抗炎及免疫调节中发挥重要作用,其通过影响炎症因子、炎症通路及免疫细胞的表达调节机体免疫反应。目前 *Rev-erb* 和 *ROR* 的人工合成配体也越来越多,其在免疫调节及相关疾病的治疗潜力已经在免疫相关疾病的动物模型中得到一定证明。未来,进一步改进和优化配体有可能会应用于自身免疫相关疾病的治疗。改善这些人工合成配体药物性质的研究已经取得一定进展,其中一些改进的人工合成配体或其类似物在不久的将来极有可能进入临床试验阶段。

## 参 考 文 献 :

- [1] DUDEK M, MENG Q J. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system[J]. *Biochem J*, 2014, 463(1): 1-8.
- [2] BEGEMANN K, NEUMANN A M, OSTER H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(1): e13446.
- [3] DIBNER C, SCHIBLER U, ALBRECHT U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-549.
- [4] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84.
- [5] CHA H K, CHUNG S, LIM H Y, et al. Small molecule modulators of the circadian molecular clock with implications for neuropsychiatric diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 496.
- [6] HWANG J, JIANG A, FIKRIG E. Rev-erb agonist inhibits chikungunya and O'nyong'nyong virus replication[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(12): ofy315.
- [7] LAM M T Y, CHO H, LESCH H P, et al. Rev-Erbs repress macrophage gene expression by inhibiting enhancer-directed transcription[J]. *Nature*, 2013, 498(7455): 511-515.
- [8] SATO S, SAKURAI T, OGASAWARA J, et al. A circadian clock gene, *Rev-erba*, modulates the inflammatory function of macrophages through the negative regulation of *Ccl2* expression[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 407-417.
- [9] GAGNIDZE K, HAJDAROVIC K H, MOSKALENKO M, et al. Nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  mediates circadian sensitivity to mortality in murine vesicular stomatitis virus-induced encephalitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(20): 5730-5735.
- [10] GRIFFIN P, DIMITRY J M, SHEEHAN P W, et al. Circadian clock protein *Rev-erba* regulates neuroinflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(11): 5102-5107.
- [11] WANG S, LIN Y K, YUAN X, et al. REV-ERB $\alpha$  integrates colon clock with experimental colitis through regulation of NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4246.
- [12] POURCET B, ZECCHIN M, FERRI L, et al. Nuclear receptor subfamily 1 group D member 1 regulates circadian activity of NLRP3 inflammasome to reduce the severity of fulminant hepatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1449-1464.
- [13] MA H L, ZHONG W B, JIANG Y L, et al. Increased atherosclerotic lesions in LDL receptor deficient mice with hematopoietic nuclear receptor *Rev-erba* knock-down[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4): e000235.
- [14] CHANG C, LOO C S, ZHAO X, et al. The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  modulates Th17 cell-mediated autoimmune disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(37): 18528-18536.
- [15] YU X F, ROLLINS D, RUHN K A, et al. TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock[J]. *Science*, 2013, 342(6159): 727-730.
- [16] PARIOLLAUD M, GIBBS J E, HOPWOOD T W, et al. Circadian clock component REV-ERB $\alpha$  controls homeostatic regulation of pulmonary inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2281-2296.
- [17] STAPLETON C M, JARADAT M, DIXON D, et al. Enhanced susceptibility of staggerer (ROR $\alpha$ phasg/sg) mice to lipopolysaccharide-induced lung inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(1): L144-L152.
- [18] DZHAGALOV I, GIGUÈRE V, HE Y W. Lymphocyte development and function in the absence of retinoic acid-related orphan receptor alpha[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 2952-2959.
- [19] DELERIVE P, MONTÉ D, DUBOIS G, et al. The orphan nuclear receptor ROR alpha is a negative regulator of the inflammatory response[J]. *EMBO Rep*, 2001, 2(1): 42-48.
- [20] XIAO L, ZHANG Z H, LUO X Q, et al. Retinoid acid receptor-related orphan receptor alpha (ROR $\alpha$ ) regulates macrophage M2 polarization via activation of AMPK $\alpha$ [J]. *Mol Immunol*, 2016, 80: 17-23.
- [21] ZHAO C N, WANG P, MAO Y M, et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 48: 1-10.
- [22] KUMAR N, SOLT L A, WANG Y J, et al. Regulation of adipogenesis by natural and synthetic REV-ERB ligands[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7): 3015-3025.
- [23] GIBBS J E, BLAIKLEY J, BEESLEY S, et al. The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(2): 582-587.
- [24] MORIOKA N, TOMORI M, ZHANG F F, 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(2): 151-157.
- [25] NOEL R, SONG X Y, SHIN Y, et al. Synthesis and SAR of tetrahydroisoquinolines as *Rev-erba* agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(11): 3739-3742.
- [26] SHIN Y, NOEL R, BANERJEE S, et al. Small molecule tertiary amines as agonists of the nuclear hormone receptor *Rev-erba*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(13): 4413-4417.
- [27] SOLT L A, WANG Y J, BANERJEE S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists[J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 62-68.
- [28] ISHIMARU K, NAKAJIMA S, YU G N, et al. The putatively specific synthetic REV-ERB agonist SR9009 inhibits IgE- and IL-33-mediated mast cell activation independently of the circadian clock[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6320.
- [29] SITAULA S, BILLON C, KAMENECKA T M, et al. Suppression of atherosclerosis by synthetic REV-ERB agonist[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 566-571.

- [30] STUJANNA E N, MURAKOSHI N, TAJIRI K, et al. Rev-erb agonist improves adverse cardiac remodeling and survival in myocardial infarction through an anti-inflammatory mechanism[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189330.
- [31] KOJETIN D, WANG Y J, KAMENECKA T M, et al. Identification of SR8278, a synthetic antagonist of the nuclear heme receptor REV-ERB[J]. ACS Chem Biol, 2011, 6: 131-134.
- [32] VIEIRA E, MARROQUÍ L, BATISTA T M, et al. The clock gene Rev-erb $\alpha$  regulates pancreatic  $\beta$ -cell function: modulation by leptin and high-fat diet[J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 592-601.
- [33] SOLT L A, KUMAR N, NUHANT P, et al. Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand[J]. Nature, 2011, 472: 491-494.
- [34] BILLON C, SITAULA S, BURRIS T P. Inhibition of ROR $\alpha$ / $\gamma$  suppresses atherosclerosis via inhibition of both cholesterol absorption and inflammation[J]. Mol Metab, 2016, 5(10): 997-1005.
- [35] SOLT L A, KUMAR N, NUHANT P, et al. Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand[J]. Nature, 2011, 472(7344): 491-494.
- [36] SOLT L A, BANERJEE S, CAMPBELL S, et al. ROR inverse agonist suppresses insulinitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes[J]. Endocrinology, 2015, 156(3): 869-881.
- [37] KUMAR N, LYDA B, CHANG M R, et al. Identification of SR2211: a potent synthetic ROR $\gamma$ -selective modulator[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(4): 672-677.
- [38] CHANG M R, LYDA B, KAMENECKA T M, et al. Pharmacologic repression of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor  $\gamma$  is therapeutic in the collagen-induced arthritis experimental model[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(3): 579-588.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 李文强, 张新晨. 生物钟基因 *Rev-erb* 和 *ROR* 在抗炎及免疫调节中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(11): 67-72.

**Cite this article as:** LI W Q, ZHANG X C. Role of circadian clock genes *Rev-erb* and *ROR* in anti-inflammatory and immune regulation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(11): 67-72.