

核受体 Rev-erb α 的能量稳态调控作用及其运动科学研究展望

沈友青^{1,2}, 黄国源²

1. 湖北第二师范学院体育学院, 武汉 430205
2. 南印第安纳大学运动科学系, 伊凡斯威尔 47712

摘要 核受体 Rev-erb α 是能量稳态调控的核心转录调节因子, 其表达受饮食、药物、运动等因素的影响; Rev-erb α 参与糖脂代谢、胰岛素分泌、血糖稳态调节等多个生物学过程, 是肥胖症、糖尿病等慢性代谢性疾病治疗的重要药物靶标, 通过调节糖脂代谢通路中的靶分子, 调控组织的能量稳态。运动干预刺激肝脏、骨骼肌等组织中 Rev-erb α 表达, 调控糖脂代谢基因, 维持细胞能量稳态, 可能是慢性病运动干预的重要适应机制。简述了 Rev-erb α 的结构特点、表达调控因素与作用机制, 分析了运动干预对 Rev-erb α 表达的影响与代谢调控机制, 以及 Rev-erb α 在运动科学领域的国际前沿和发展趋势。

关键词 Rev-erb α ; 能量稳态调控; 运动科学; 慢性病运动干预

Rev-erb α (Reverse Erythroblastosis Virus) 是核受体超家族 (Nuclear receptor superfamily, NRs) 成员之一, 在机体代谢活动旺盛的组织如骨骼肌、脂肪组织、肝脏含量丰富, 并显示出生物节律性表达特征^[1]。Rev-erb α 作为配体依赖的 DNA 结合蛋白, 可将生理及营养信号转化为对下游目标基因的调节, 成为新近发现的糖脂代谢调控核心转录调节因子^[2-5]。Rev-erb α 生物学功能已引起研究者广泛关注, 是肥胖症、糖尿病等慢性代谢性疾病治疗的重要药物靶标^[6-7]。最新研究发现, Rev-erb α 表达受到运动干预的影响, 并与骨骼肌、肝细胞脂质稳态调节密切相关, 可能是慢性病运动干预新的适应机制。本文综述 Rev-erb α 的结构特点、能量代谢调控作用与机制以及运动干预研究等方面的进展, 并展望 Rev-erb α 在运动科学领域的研究方向。

1 Rev-erb α 的结构特点

Rev-erb α 是配体依赖性核受体转录因子, 哺乳动物体内有 Rev-erb α (亦称 NR1D1) 和 Rev-erb β (亦称 NR1D2) 两个亚型; 在果蝇体内为蜕皮激素调节基因 E75 (NR1D3)^[8]。Rev-erb α 于 1989 年被发现, 基因定位于 17q21.1, 约 7.9 kb; 1994 年检测出 Rev-erb β 亚型, 基因定位于 3p24.2, 约 5.0 kb^[9-10]。两者基因结构存在高度相似性, 均含有 8 个编码蛋白质的外显子; 在启动子区含有一个功能性的结合位点 (Rev-DR2)。

如图 1 所示^[11], 人体 Rev-erb α 和 Rev-erb β 蛋白质分别由 614 和 579 个氨基酸片段组成, 其结构存在高度的保守性, 从氨基端到羧基端依次为氨基酸可变区 (A/B 域)、高度保守的锌指结构域 DNA 结合区 (C 域或 DBD 区)、铰链区 (D 域) 和配体结合区 (E 域或 LBD 区)^[11-12]。小鼠 Rev-erb β 的 DBD 区与 Rev-erb α 约 96% 相同, 可与 Rev-erb α 结合位点相结合。尽管其结合区 DBDs 几乎相同, 但 Rev-erb α 亚型的整体同质性仅为 49%, 主要与 N 端 A/B 区和铰链区 D 域的结构有关^[13]。Rev-erb α 和 Rev-erb β 都有一个非典型的 LBD 区, 但缺少其它核受体具有的羧基末端激活功能结构域 (F 域)。两者可识别 DNA 反应元件, 并以单体或二聚体形式结合到 DNA 上^[11]。Rev-erb α 是配体依赖性受体, 其生理性配体是血红素 heme; 目前已合成人工配体 (GSK4112/SR6452)^[14-15]。最新研究显示, 钴原卟啉 IX (CoPP) 和锌原卟啉 (ZnPP) 也是 Rev-erb α 的配体, 两者发挥类似拮抗剂的作用^[16]。

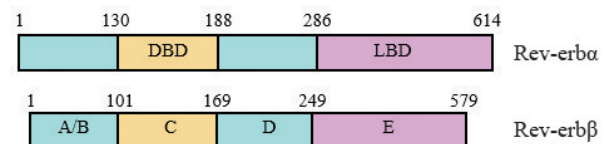


图 1 人类 Rev-erb α 与 Rev-erb β 结构示意图
Fig.1 Structure of human Rev-erb α and Rev-erb β

收稿日期: 2015-11-30; 修回日期: 2016-10-18

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2015CFC881); 湖北省教育厅科学研究计划项目 (B2016220)

作者简介: 沈友青, 副教授, 研究方向为慢性病运动干预, 电子信箱: future0104@126.com

引用格式: 沈友青, 黄国源. 核受体 Rev-erb α 的能量稳态调控作用及其运动科学研究展望[J]. 科技导报, 2016, 34(24): 56-61; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.24.007

2 Rev-erbs 在能量稳态调控中的作用与机制

2.1 Rev-erbs 表达调控的影响因素

研究已证实 Rev-erbs 在物质代谢和能量稳态调控中的重要作用,但对其表达调控影响因素仍知之甚少。通过光照和高脂饲料喂养,发现 *Rev-erbα* 表达相位发生明显改变,并伴随脂质代谢相关基因的表达水平和节律变化^[17]。喂养条件变化可引起 Rev-erbs 表达节律的改变,高脂饮食可诱导肥胖小鼠脑干部位 *Rev-erbα* 的表达减弱,在遗传性肥胖 KK-A(y) 型和 ob/ob 型小鼠存在相同特征^[3];高脂喂养干扰胰岛 β 细胞 *Rev-erbα* 基因表达并影响胰岛素分泌^[18]。另有研究报道,在禁食状态下,小鼠胫前肌、比目鱼肌表达增加^[19]。在细胞模型研究中发现,随着甘油三酯浓度增加,心肌细胞 *Rev-erbα* 表达水平上升^[20]。通过原代肝细胞培养和在体研究发现,采用地塞米松治疗后 6 h 肝细胞 *Rev-erbα* mRNA 表达水平下降 70%,且存在明显的剂量依赖性^[21];在小鼠肝脏特定部位敲除糖皮质激素受体后,肝脏 *Rev-erbα* 表达节律发生明显变化^[22]。贝特类降脂药物可增加人类原代肝细胞和 HepG2 肝细胞瘤 *Rev-erbα* mRNA 的表达,在 HepG2 细胞可进一步诱导 *Rev-erbα* 蛋白合成^[23];胰岛素敏感性药物可增加组织中 *Rev-erbα* 的表达^[24]。Rev-erbs 的激动剂 SR9011、SR9009 和配体 GSK4112,可显著促进中枢和外周组织 *Rev-erbα* 和 *Rev-erbβ* 表达,而其拮抗剂 SR8278 可明显抑制 *Rev-erbβ* 表达。不同运动方式可诱导高脂喂养大鼠骨骼肌和肝脏部位 *Rev-erbα* 的差异化表达,分析可能与运动能量载荷有关^[25,26]。因此,Rev-erbs 表达可受到饮食、药物、运动等因素的影响。

2.2 Rev-erbs 与物质代谢

Rev-erbs 与物质代谢密切相关,广泛参与脂肪生成、糖脂代谢、胰岛素作用、血糖稳态调节等多个生物学过程,在代谢性疾病的发生发展过程中具有重要作用^[27-29]。*Rev-erbα* 调控脂质利用和储存、胆固醇合成和清除、胰岛素信号和糖代谢等信号通路^[19,24,30]。研究发现 Rev-erbs 调控数百个代谢基因的活性,*Rev-erbα* 和 *Rev-erbβ* 被关闭的小鼠出现高血脂、高血糖等代谢紊乱疾病特征^[31]。采用微阵列数据分析 (Microarray data analysis) 发现, *Rev-erbα* 破坏会导致脂质代谢的多个基因的调节紊乱,包括固醇调节元件结合转录因子 1 (*SREBF1*)、长链脂肪酸延伸酶 3 (*Elovl3*)^[32]。LDL 受体基因缺失小鼠造血细胞中 *Rev-erbα* 表达量降低,明显增加小鼠动脉粥样硬化发生几率;而使用 SR9009 干预可减少粥样硬化斑块的形成^[33]。*Rev-erbα* 可调节甘油三酯代谢和动脉粥样硬化病理变化,在 *Rev-erbα* 缺失的小鼠肝细胞中 *apoC-III* mRNA 水平上升。*apoC-III* 水平的变化可在甘油三酯和残粒脂蛋白代谢中发挥关键作用,血浆中富含甘油三酯残粒脂蛋白含量升高是动脉粥样硬化发生的独立危险因素^[34];通过基因敲除方法研究发现,Rev-erbs 敲除小鼠表现出脂质代谢异常,血液 VLDL-TG 水平升高,伴随肝脏和血清 *apoC-III* mRNA 表达增加,可诱导肝脏脂肪性变^[35]。在 *Rev-erbα* 激动剂作用下,正常和肥胖小鼠肝脏中脂肪酸合成酶 (*Fasn*) 分泌节律发生变

化,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (*Scd1*) 和 *Srebf1* 表达下调, TG 和胆固醇合成率降低;骨骼肌中脂肪酸 β 氧化限速酶 (*Cpt1*) 以及将脂肪酸转运体明显上升,脂肪酸氧化代谢增加;同时,脂肪组织中促进 TG 合成的关键基因单酰甘油酰基转移酶 (*Mgat*) 和二酰基甘油酰基转移酶 (*Dgat*) 的表达受到抑制, TG 含量下降^[2]。基因多态性研究发现,人体 *Rev-erbα* 基因型和肥胖相关特征存在明显的关联性^[35,36]。研究显示, *Rev-erbα* 调节人体褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 葡萄糖响应性产热的生物节律,是 BAT 与糖代谢交联信号通路中的关键作用分子^[37]。因此,Rev-erbs 成为肥胖症、血脂异常、心血管疾病及 T2DM 等慢性病治疗的重要靶基因。

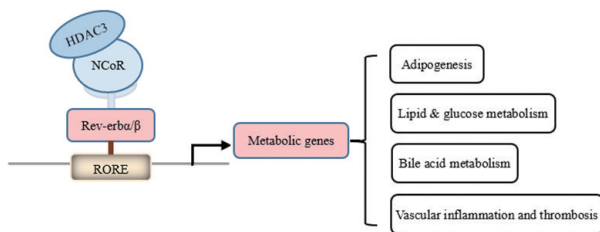
Rev-erbβ 的发现较 *Rev-erbα* 晚,其生物学作用仍不十分清楚。有研究者从二者存在相似的表达形式、有共同的目标基因、同源序列重叠等推断, *Rev-erbβ* 在骨骼肌脂质代谢和能量稳态调节中对基因表达具有级联效应,可发挥交联对话调节作用^[38]。*Rev-erbα* 和 *Rev-erbβ* 两亚型可发挥协同调节作用,使机体保持正常的生物节律和代谢生理过程。研究发现,当肝脏中 Rev-erbs 一种亚型缺失时引起的代谢变化较为轻微;两种亚型均受到抑制时,可导致多种代谢基因的协同性抑制,诱导脂肪肝^[13]。*Rev-erbα* 和 *Rev-erbβ* 双敲除小鼠的生物节律和脂质稳态调节基因表达异常,表现为自主转笼运动行为改变和脂质代谢异常,且表征变化较单敲除小鼠表现更为严重^[31,39]。因此,对 Rev-erbs 的生物学功能研究,可为慢性代谢性疾病的治疗提供新的视域。

2.3 Rev-erbs 的作用机制分析

Rev-erbs 调节脂代谢和糖代谢基因,维持肝脏、骨骼肌等组织能量稳态;同时,通过调节线粒体生物合成能力,影响机体氧化代谢能力。研究表明,在 *Rev-erbα* 激动剂作用下,饮食诱导的肥胖小鼠肝脏和骨骼肌中 *Fasn*、*Scd1* 等出现位移或表达下调;骨骼肌中 *Cpt1*、脂肪酸转运蛋白 (*Fatp1*) 等表达增加,这与脂肪酸氧化和糖酵解作用一致。脂肪组织中甘油三酯合成和脂质储存基因,如甘油酰基转移酶 (*Dgat*、*Mgat*)、周脂素 *Plin1* 等表达抑制,肥胖小鼠脂肪量减少,血脂异常和高血糖得到改善^[2]。*Rev-erbα* 是脂蛋白代谢转录调节因子,人体和动物研究表明, *apoA-I*、*apoC-III* 是 *Rev-erbα* 的目标基因,含有 *Rev-erbα* 反应元件。通过人类肝脏 HepG2 细胞转染 *Rev-erbα*,可显著抑制 *apoC-III* 基因启动子活性。通过基因缺失或定点基因诱变实验发现, *Rev-erbα* 抑制功能通过 *apoC-III* 基因启动子元件实现^[34]。*Rev-erbα* 可抑制超长链脂肪酸延伸酶 *elovl3* 的表达,该基因编码超长链脂肪酸加长酶^[32]。*Rev-erbα* 调节肝脏特异性 microRNA mir-22 的表达,抑制肝细胞中糖异生基因葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 *G6PD* 的表达^[40-41]。Rev-erbs 可与位于目标基因启动子区的特异性调控元件 (ROREs) 结合,并与核受体共抑制因子 NCoR 和 HDAC3 形成共抑制复合体,调节下游目标基因的表达,从而作用于脂肪生成、糖脂代谢、胆汁酸代谢等生物学过程^[42]。由于 Rev-erbs 两亚型结构的高度重叠,分析认为大多数目标基因

的ROREs可与两受体亚型结合,如图2所示^[13,22]。Rev-erb α 通过直接或间接方式调控胆汁酸代谢,可与法尼酯衍生物X受体(FXR)交联对话,参与胆汁酸代谢,有助于肠道脂质分解和调节糖脂代谢^[24,43,44]。

目前,Rev-erb β 是否直接调控糖脂代谢基因并不十分清楚,但研究表明Rev-erb β 可以调节至少是间接调控肌肉中脂肪酸和脂质吸收、能量消耗和脂肪生成^[11]。研究显示Rev-erb β 可以结合apoC-III启动子区,并抑制其启动子活性^[11]。研究发现小鼠Rev-erb β 表达上调,会降低脂肪酸转运酶Cd36、脂肪酸结合蛋白Fabp-3/-4的表达;调节关键的肌肉因子,影响能量消耗和免疫功能^[38]。Rev-erbs调节糖脂代谢,但其具体作用机制仍有待进一步研究。



HDAC3:组蛋白去乙酰化酶3; NCoR:核受体共抑制因子;
RORE:DNA序列ROR反应元件

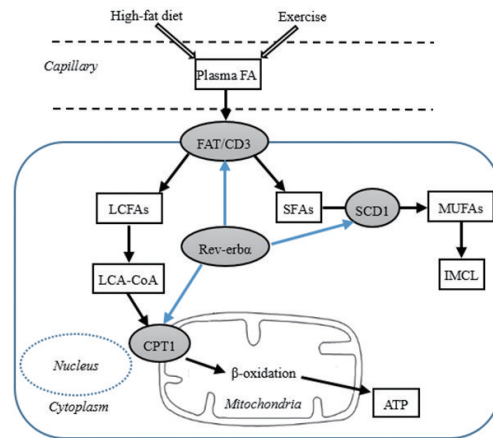
图2 Rev-erb α / β 调节物质代谢作用示意

Fig. 2 Illustration of the mechanism of Rev-erb α / β in metabolism regulation

3 运动干预的Rev-erbs表达及代谢调节作用

Rev-erbs的生物学功能引起运动科学领域的关注。研究发现运动可增加骨骼肌细胞内heme水平,heme是Rev-erbs的天然配体,它与线粒体生物合成和有氧代谢能力成正相关。其水平随着骨骼肌不同的生理状态而变化,可能影响Rev-erbs的活性^[45]。研究发现,Rev-erb α 在氧化代谢骨骼肌存在高表达,其表达缺失可导致线粒体含量下降和氧化代谢功能障碍,从而影响运动能力。在体外补充实验中,Rev-erb α 过表达明显增加线粒体数量和呼吸能力;在体实验显示,肌肉中Rev-erb α 过表达或药物作用激活Rev-erb α 可增加运动能力^[4]。对高脂喂养大鼠进行不同方式的运动干预,研究发现高强度间歇运动刺激骨骼肌组织中Rev-erb α 表达上调,增加对肌细胞脂肪酸跨膜转运、胞内合成和氧化代谢基因的调控,维持骨骼肌脂质代谢稳态^[26-46]。其可能作用机制是,高脂喂养时Rev-erb α 表达减弱,对脂质代谢基因的协同调节作用下降,诱导胞内脂质代谢稳态失衡;运动刺激Rev-erb α 表达上调,协同调节肌细胞脂肪酸摄取、再合成和氧化代谢各环节,共同维持脂质稳态和能量平衡^[46],如图3所示。Rev-erb α 对脂质代谢基因表达的协同调节,可能是维持骨骼肌细胞脂质平衡和能量稳态的核心调控机制。研究发现,运动干预促

进高脂喂养大鼠肝脏Rev-erb α 表达上调,伴随SCD1表达下降和肝细胞内中性脂质含量合成减少,分析认为Rev-erb α 也可能是影响肝细胞脂质代谢调节的重要分子机制^[26,47]。现有研究表明,Rev-erbs与运动能量代谢、慢性病运动干预密切相关,但其相互作用机制仍需进一步探索。



FA:游离脂肪酸;FAT/CD36:脂肪酸转运酶;LCFAs:长链脂肪酸;
LCA-CoA:长链酰基辅酶A;SFAs:饱和脂肪酸;
MUFAs:单不饱和脂肪酸;SCD1:硬脂酰辅酶A去饱和酶;
IMCL:肌细胞内脂质;CPT1:肉碱棕榈酰转移酶

图3 骨骼肌Rev-erb α 与脂质代谢因子作用示意

Fig.3 A speculative model for Rev-erb α regulating lipid metabolism factors in skeletal muscle

4 Rev-erbs在运动科学领域的研究展望

能量物质代谢紊乱与运动能量稳态调控的整合性研究,一直是运动医学和生命科学领域的研究重点。核受体Rev-erbs在细胞分化、糖脂代谢和能量稳态调节等生物学过程中发挥关键作用,已成为医学领域的研究热点,但目前运动科学领域未见报道。Rev-erbs表达与运动机能及运动能力的关系,运动干预不同组织Rev-erbs表达及其调节机制等,目前尚不清楚。探讨Rev-erbs的生物学功能与机制,可为运动科学研究提供新的方向和启示。

4.1 运动干预中枢及外周组织Rev-erbs表达与作用

现有研究表明,Rev-erbs是糖脂代谢及能量稳态调控的核心转录调节因子,在肥胖症、糖尿病等疾病的发生及转归过程中发挥关键作用。但在运动应激条件下,中枢及外周组织Rev-erbs表达与物质代谢调控的关系及其分子机制有待研究。采用基因干扰技术,分析Rev-erbs在运动干预物质代谢调节网络中的角色和地位,弄清运动能量稳态调控的信号通路;分析不同运动方式或运动强度对中枢及外周组织Rev-erbs表达的影响,及其代谢调节信号通路的变化,探索不同运动方式或运动强度下能量代谢的中枢及外周组织调控机

制。例如,Rev-erbs与能量感受器AMPK的交联对话机制,Rev-erbs与脂肪酸代谢调控PPAR信号通路、细胞能量代谢调控mTOR信号通路的内在联系等。

运动是慢性代谢性疾病干预的重要手段,有关Rev-erbs在慢性病运动干预中的作用与机制仍不清楚。弄清生理条件下Rev-erbs在代谢网络中的角色和地位,可为慢性病运动干预研究提供重要的理论依据。

4.2 运动干预Rev-erbs表达与运动能力的关系

Rev-erb α 可通过线粒体生物合成及细胞自噬,调节骨骼肌的氧化代谢能力^[4]。运动条件下,Rev-erbs表达与骨骼肌线粒体工作能力的关系,以及细胞自噬及其调节机制等,可作为研究的切入点。研究不同个体Rev-erbs差异化表达与运动能力的关系,可作为运动选材的特异性指标。研究Rev-erbs与骨骼肌细胞自噬的关系,可探索骨骼肌疲劳、运动损伤、老年性肌力衰退的病理生理机制。对于线粒体疾病,可采用运动干预或Rev-erbs激动剂治疗,增强线粒体工作能力。针对运动干预Rev-erbs表达与运动能力的研究,可为病理生理条件下骨骼肌工作能力增强,提供重要的分子生物学基础。

4.3 运动干预Rev-erbs表达及肌细胞分化调节

研究发现Rev-erbs可调节肌细胞分化,可参与肌纤维类型的转换。Rev-erb α 在IIB酵解型肌纤维及中间型IIa氧化肌纤维中含量较高,会促进II型纤维向I型肌纤维的转化,从而影响肌细胞的胰岛素敏感性以及有氧-无氧代谢产生ATP的路径^[48],但其机制仍尚不清楚,尤其是与运动训练、运动选材的关系尚属空白。研究外界因素如运动、营养对肌纤维Rev-erbs表达的影响,分析不同训练方式对肌纤维类型转化的影响与机制,可为科学化运动训练、运动员选材提供依据。

5 结论

现有研究已发现Rev-erbs在物质代谢和能量稳态调节过程中发挥重要作用,可能成为肥胖症、糖尿病、代谢综合症等慢性病治疗的重要药物靶标;但其生物学功能和调节机制并不完全清楚,仍存在许多有待解决的问题,如Rev-erbs在不同部位的表达方式及其调控因素;Rev-erbs与其它信号通路的交联对话机制。目前,有关Rev-erbs在运动科学领域中的研究十分有限,有关运动干预对中枢和外周组织Rev-erbs表达的影响及其在物质代谢和组织氧化代谢调节中的作用,Rev-erbs表达的强度或方式依赖性与运动能力的关系,运动干预Rev-erbs表达与肌细胞分化调节等方面有待深入研究。进一步了解Rev-erbs在运动科学领域的作用,将为运动能量稳态调控、慢性病运动干预及其骨骼肌线粒体工作能力提升提供重要的理论依据。

参考文献 (References)

[1] Raghuram S, Stayrook K R, Huang P, et al. Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors Rev-erb α and Rev-erb β [J].

Nature Structural & Molecular Biology, 2007, 14(12): 1207-1213.

- [2] 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.
- [3] Zhang Y, Fang B, Emmett M J, et al. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erb α couple metabolism to the clock[J]. Science, 2015, 348(6462): 1488-1492.
- [4] Woldt E, Sebt Y, Solt L A, et al. Rev-erb α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy [J]. Nature Medicine, 2013, 19(8): 1039-1046.
- [5] 王嘉东. 核激素孤儿受体Rev-erb β 对载脂蛋白apoC-III转录调控机制[D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- Wang Jiadong. Study on the regulation mechanisms of the nuclear hormone receptor Rev-erb β on apolipoprotein C-III[D]. Shanghai: Fudan University, 2007.
- [6] De Mei C, Ercolani L, Parodi C, et al. Dual inhibition of Rev-erb β and autophagy as a novel pharmacological approach to induce cytotoxicity in cancer cells[J]. Oncogene, 2015, 34(20): 2597-2608.
- [7] Li T, Eheim A L, Klein S, et al. Novel role of nuclear receptor Rev-erb α in hepatic stellate cell activation: potential therapeutic target for liver injury[J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2383-2396.
- [8] Chopin-Delannoy S, Thenot S, Delaunay F, et al. A specific and unusual nuclear localization signal in the DNA binding domain of the Rev-erb orphan receptors[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2003, 30(2): 197-211.
- [9] Lazar M A, Hodin R A, Darling D S, et al. A novel member of the thyroid/steroid hormone receptor family is encoded by the opposite strand of the rat c-erbA α transcriptional unit[J]. Molecular and Cellular Biology, 1989, 9(3): 1128-1136.
- [10] Bonnelye E, Vanacker J M, Desbiens X, et al. Rev-erb β , a new member of the nuclear receptor superfamily, is expressed in the nervous system during chicken development[J]. Cell Growth & Differentiation, 1994, 5(12): 1357-1365.
- [11] Burris T P. Nuclear hormone receptors for heme: Rev-erb α and Rev-erb β are ligand-regulated components of the mammalian clock[J]. Molecular Endocrinology, 2008, 22(7): 1509-1520.
- [12] Ramakrishnan S N, Muscat G E. The orphan Rev-erb nuclear receptors: a link between metabolism, circadian rhythm and inflammation [J]. Nuclear Receptor Signaling, 2006, 4: e009.
- [13] Bugge A, Feng D, Everett L J, et al. Rev-erb α and Rev-erb β coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function[J]. Genes & Development, 2012, 26(7): 657-667.
- [14] Austin S, Medvedev A, Yan Z H, et al. Induction of the nuclear orphan receptor ROR γ during adipocyte differentiation of D1 and 3T3-L1 cells[J]. Cell Growth & Differentiation, 1998, 9(3): 267-276.
- [15] Kojetin D J, Burris T P. A role for Rev-erb α ligands in regulation of adipogenesis[J]. Current Pharmaceutical Design, 2011, 17(4): 320-324.
- [16] Matta-Camacho E, Banerjee S, Hughes T S, et al. Structure of Rev-erb β ligand-binding domain bound to a porphyrin antagonist[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(29): 20054-20066.
- [17] 商占仙. 生物节律紊乱动脉粥样硬化小鼠中钟基因、脂代谢相关基因改变的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.

- Shang Zhanxian. Study on the changes of clock genes, lipid metabolism-related genes in atherosclerotic mouse with circadian rhythm disorder[D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [18] Vieira E, Marroquí L, Batista T M, et al. The clock gene *Rev-erb α* regulates pancreatic β -cell function: Modulation by leptin and high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 592–601.
- [19] 殷洪山. 生物钟紊乱及吸烟致动脉粥样硬化机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Yin Hongshan. Study on the mechanisms of circadian disorders and smoking cause atherosclerosis[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [20] 黄洁. 高脂对小鼠心肌细胞生物钟基因表达的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- Huang Jie. Effects of high fat on the expression of circadian genes in mouse cardiomyocytes[D]. Shanghai: Fudan University, 2010.
- [21] Torra I P, Tsibulsky V, Delaunay F, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of *Rev-erb α* expression in liver[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(10): 3799–3806.
- [22] Duez H, Staels B. *Rev-erb α* : An integrator of circadian rhythms and metabolism[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2009, 107(6): 1972–1980.
- [23] Gervois P, Chopin-Delannoy S, Fadel A, et al. Fibrates increase human *Rev-erb α* expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element[J]. *Molecular Endocrinology*, 1999, 13(3): 400–409.
- [24] Duez H, Staels B. The nuclear receptors *Rev-erbs* and RORs integrate circadian rhythms and metabolism[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2008, 5(2): 82–88.
- [25] Kojetin D, Wang Y, Kamenecka T M, et al. Identification of SR8278, a synthetic antagonist of the nuclear heme receptor *Rev-erb*[J]. *ACS Chemical Biology*, 2011, 6(2): 131–134.
- [26] 沈友青, 黄国源, 王配才, 等. 大强度间歇运动对高脂喂养大鼠代谢表征和骨骼肌脂代谢基因表达的影响[J]. *中国体育科技*, 2016, 52(1): 84–91.
- Shen Youqing, Huang Guoyuan, Wang Peicai, et al. The effects of high-intensity interval training on metabolic profiles and gene expression of muscle lipid metabolism in high-fat diet rat[J]. *China Sport Science and Technology*, 2016, 52(1): 84–91.
- [27] Etain B, Milhiet V, Bellivier F, et al. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21(S4): S676–682.
- [28] Carter R, Mouralidarane A, Soeda J, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: A role for developmental programming and altered circadian rhythms[J]. *PLOS One*, 2014, 9(3): e89505.
- [29] Marciano D P, Chang M R, Corzo C A, et al. The therapeutic potential of nuclear receptor modulators for treatment of metabolic disorders: PPAR γ , RORs, and *Rev-erbs*[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 19(2): 193–208.
- [30] Keith D, Finlay L, Butler J, et al. Lipoic acid entrains the hepatic circadian clock and lipid metabolic proteins that have been desynchronized with advanced age[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 450(1): 324–329.
- [31] Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by *Rev-erb α* and *Rev-erb β* [J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 123–127.
- [32] Anzulovich A, Mir A, Brewer M, et al. *Elovl3*: A model gene to dissect homeostatic links between the circadian clock and nutritional status[J]. *Journal of Lipid Research*, 2006, 47(12): 2690–2700.
- [33] Sitaula S, Billon C, Kamenecka T M, et al. Suppression of atherosclerosis by synthetic *Rev-erb* agonist[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 460(3): 566–571.
- [34] Coste H, Rodriguez J C. Orphan nuclear hormone receptor *Rev-erb α* regulates the human apolipoprotein CIII promoter[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(30): 27120–27129.
- [35] Garaulet M, Smith C E, Gomez-Abellón P, et al. *Rev-erb-ALPHA* circadian gene variant associates with obesity in two independent populations: Mediterranean and North American[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2014, 58(4): 821–829.
- [36] Goumidi L, Grechez A, Dumont J, et al. Impact of *Rev-erb α* gene polymorphisms on obesity phenotypes in adult and adolescent samples [J]. *International Journal of Obesity*, 2013, 37(5): 666–672.
- [37] Lee P, Bova R, Schofield L, et al. Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(4): 602–609.
- [38] Ramakrishnan S N, Lau P, Burke L J, et al. *Rev-erb β* regulates the expression of genes involved in lipid absorption in skeletal muscle cells: evidence for cross-talk between orphan nuclear receptors and myokines[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(10): 8651–8659.
- [39] Raspé E, Duez H, Mansén A, et al. Identification of *Rev-erb α* as a physiological repressor of apoC-III gene transcription[J]. *Journal of Lipid Research*, 2002, 43(12): 2172–2179.
- [40] Yin L, Wu N, Curtin J C, et al. *Rev-erb α* , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways[J]. *Science*, 2007, 318(5857): 1786–1789.
- [41] Gatfield D, Le Martelot G, Vejnar C E, et al. Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression[J]. *Genes & Development*, 2009, 23(11): 1313–1326.
- [42] Estall J L, Ruas J L, Choi C S, et al. PGC-1 α negatively regulates hepatic FGF21 expression by modulating the heme/*Rev-erb α* axis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(52): 22510–22515.
- [43] Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, et al. *Rev-erb α* participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis[J]. *PLOS Biology*, 2009, 7(9): e1000181.
- [44] Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiological Reviews*, 2009, 89(1): 147–191.
- [45] Lin J D, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators[J]. *Cell Metabolism*, 2005, 1(6): 361–370.
- [46] Shen Y Q, Xu X F, Yue K, et al. Effect of different exercise protocols on metabolic profiles and fatty acid metabolism in skeletal muscle in high-fat diet-fed rats[J]. *Obesity*, 2015, 23(5): 1001–1006.

[47] 沈友青, 宋涛, 徐国栋. 持续运动和间歇运动对高脂喂养大鼠肝脏 Rev-erb α 和 SCD1 表达的影响[J]. 西安体育学院学报, 2015, 32(5): 606-610.

Shen Youqing, Song Tao, Xu Guodong. Effect of mild-intensity endurance and heavy-intensity interval exercise on hepatic Rev-erb α and SCD1 in rats fed with high-fat diet[J]. Journal of Xi'an Physical Educa-

tion University, 2015, 32(5): 606-610.

[48] Pircher P, Chomez P, Yu F, et al. Aberrant expression of myosin isoforms in skeletal muscles from mice lacking the Rev-erb α orphan receptor gene[J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2005, 288(2): R482-490.

A review on regulation of Rev-erbs in energy homeostasis and research prospect in sports science

SHEN Youqing^{1,2}, HUANG Guoyuan²

1. Department of Physical Education, Hubei University of Education, Wuhan 430205, China
2. Department of Sport Science, University of Southern Indiana, Evansville 47712, USA

Abstract Nuclear receptor Rev-erbs have mainly two subtypes, Rev-erb α and Rev-erb β , which are widely expressed but mainly prevalent in tissues and organs of mammals that have predominantly metabolic functions. The expression level of Rev-erbs can be influenced by various factors such as high calorie diet, medicine, and exercise intervention. Rev-erbs are essential to regulate glucose and lipid metabolism, insulin secretion, and blood glucose homeostasis, and are the therapeutic target of chronic diseases such as obesity and diabetes. Rev-erbs may maintain energy homeostasis through related signaling pathway of glucose and lipid metabolism. Recent researches indicate that exercise regimens stimulate Rev-erbs expressions in liver and skeletal muscle and maintain lipid homeostasis, which would be the core mechanism of exercise intervention to chronic diseases. This review analyzes the bioactivity and the mechanism of Rev-erbs, and proposes future studies on Rev-erbs in the sphere of sports science.

Keywords Rev-erbs; energy homeostasis regulation; sports science; exercise intervention in chronic disease

(责任编辑 韩星明)