综述

文章编号:1000-5404(2005)20-2088-02

法尼酯X受体的研究进展

Physiological function of farnesoid X receptor

娄桂予 综述,周度金 审校 (第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室,重庆 400038)

法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)是核受体超家族的成员,可被内源性配体胆汁酸激活,在胆汁酸、胆固醇及脂蛋白代谢中起着十分重要的作用。随着新配体及靶基因的发现,FXR展示了更多的生理或病理作用。本研究将对FXR研究进展作一综述。

1 FXR概述

FXR与其他典型的核受体成员具有相同的模式结构,即由配体非依赖性的转录激活域、DNA结合域、铰链区、配体结合区组成。当配体与配体结合区结合后,FXR空间结构发生变化,与视黄酸X受体(retinoid X receptor, RXR)以异二聚体形式结合于靶基因启动子区的FXR反应元件(FXR response element, FXRE),或称为胆汁酸反应元件(bile acid response element, BARE)来调控基因的转录。大多数的FXREs由反向重复的AGGTCA模序组成,反向重复序列之间有一个核苷酸相隔,即IR-1(inverted repeats separated by 1bp)。也有同向重复的AGGTCA模序组成的FXREs,重复序列之间有3个或4个核苷酸相隔,如DR-3(direct repeats separated by 3bp)、DR-4(direct repeats separated by 4bp)等。

研究表明:在仓鼠及人体内,由于翻译起始位点的不同以及外显子5和外显子6之间存在着不同的剪接方式,同一FXR基因可生成4种mRNA转录体,这4种转录体的相应蛋白异构体分别被命名为FXRα1、FXRα2、FXRβ1、FXRβ2[1]。目前又发现的一种新型鼠类基因,与FXR有44%的相似性,在灵长目动物及人体内却以假基因的形式存在,也被称为FXRβ,其内源性配体为羊毛甾醇,所以有学者将鼠的4种FXR的异构体重新命名为:FXRα1、FXRα2、FXRα3和FXRα4以与FXRβ相区别[2]。FXRα1和FXRα3比FXRα2和FXRα4的DNA结合域相连部位多4个氨基酸的插入序列(MYTG)。该序列的存在能降低FXR/RXR异二聚体与FXRE的体外结合活性,从而影响某些基因的转录。

FXR在肝脏、肠道、肾脏和肾上腺中高表达,而在脂肪组织和心脏、卵巢、胸腺、眼、脾脏和睾丸中表达水平较低,不同异构体在不同组织的不同发育阶段其表达水平也各不相同。

2 FXR的配体

2.1 胆汁酸

最初报道类异戊二烯法尼酯在超生理浓度下可轻度激活小鼠该核受体,但并没有发现法尼酯与FXR直接结合的证据。后来的研究显示[3]:生理浓度的初级胆汁酸如鹅脱氧胆酸(chenodexycholic acid, CDCA)、胆酸能与FXR在体外结合,并可募集辅活化子与FXR配体结合域的结合;且该类配体不能与其他核受体相结合;而其他核受体的配体对FXR的活化也没有影响。以上证据表明胆汁酸是作为配体与FXR结合的。

2.2 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)

PUFAs可以增强胰岛素的敏感性、升高血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平及降低血浆甘油三酯和肝脏脂质生成,是过氧化物酶体增殖活化受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ)的激动剂及肝X受体(liver X receptors, LXR)的拮抗剂。最近的研究表明[4]:PUFAs也是FXR的内源性配体,可与FXR配体结合域结合,通过调节FXR活性特异地调控FXR靶基因的表达,即对某些FXR靶基因的表达有上调作用,而对另一些FXR靶基因呈负性调节作用。

3 FXR的辅活化子

核受体作为一类转录因子,其活性不仅受到激素或相应配体的调控,还受到众多辅活化子(coactivator)调节,以使基因表达适应机体的精密调控。已证明胆汁酸调节FXR靶基因的转录中募集了p160家族的辅活化子。该家族辅活化子可能是通过组蛋白乙酰转移酶的活性使核小体重建,进而募集通用转录因子形成转录前复合体来发挥作用。过氧化物酶体增殖活化受体γ辅活化子1α(peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α, PGC-1α)是肝脏FXR调节脂代谢的主要调节因子。在培养的鼠肝细胞中,PGC-1α的第108~400位氨基酸区域与FXR的DNA结构域相结合,诱导了FXR靶基因的表达,这种相互作用不受体外合成的FXR激动剂GW4064的影响,即为配体非依赖方式[5]。与配体非依赖的作用方式不同,DRIP205(vitamin D receptor interacting protein 205)和FXR结合需要FXR先与RXR形成异二聚体,同时还依赖胆汁酸的存在。在转染实验中,DRIP205可有效激活FXRE报告基因的表达,还能上调HepG2细胞中胆汁酸调节的FXR靶基因的表达。这些证据表明DRIP205是依赖于胆汁酸配体存在的FXR的辅活化子[6]。

4 FXR的生理功能

利用FXR高亲和力配体鉴定了许多FXR的靶基因,FXR

作者简介:娄桂予(1974-),女,河南省郑州市人,博士研究生,讲师,主要从事核受体与基因表达调控方面的研究。电话:(023)68752261

收稿日期:2005-03-09;修回日期:2005-09-11

与靶基因上游区域的 FXRE 结合，进而发挥调节功能。FXR 基因敲除小鼠及其靶基因的鉴定，表明 FXR 在脂质代谢中有着重要的作用。

4.1　FXR 与胆固醇的代谢平衡

胆固醇在体内的代谢平衡依靠 3 条途径：胆固醇在体内的从头合成；小肠中胆固醇的吸收；胆固醇的清除 - 转变为胆汁酸。FXR 调节胆汁酸的代谢过程已基本阐明：它可抑制肝脏胆固醇 7α 羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1），即胆汁酸合成的限速酶的基因表达，最终减少胆汁酸的合成；激活肝细胞膜上的胆盐输出泵（bile salt export pump，BSEP）的转录，增强胆汁酸从肝细胞向胆小管的转运；下调肝脏牛磺酸钠协同转运蛋白的表达，减少胆汁在肝中的重吸收；通过上调回肠胆汁酸结合蛋白（ileal bile acid binding protein，I-BABP）的转录，增加胆汁酸在肠道中重吸收。

对 FXR 基因敲除小鼠的研究表明[7]：FXR（-/-）小鼠血浆中总胆固醇、胆固醇酯、游离胆固醇的浓度较野生型小鼠有所增高。增高的胆固醇主要来自于极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及 HDL 中的胆固醇。进一步的研究表明：这与 FXR 可介导胆固醇的逆向转运，减少胆固醇从肠道中吸收，增强游离胆固醇的转运及向胆汁中的分泌等功能有关。

4.2　FXR 与脂质及脂蛋白的代谢

FXR 调控脂蛋白代谢的靶基因如下：①FXR 可上调磷脂转运蛋白（phospholipid transfer protein，PLTP）转录[8]。PLTP 是一种分泌蛋白，介导磷脂和胆固醇从富含甘油三酯的脂蛋白向 HDL 转运，维持血浆中 HDL 的水平。PLTP 在小鼠体内的过表达，可加速肝脏对 HDL 中脂质的摄取和清除。②FXR 可诱导 Syndecan-1（SDC1）的转录，降低血浆甘油三酯[9]。SDC1 是跨膜的乙酰肝素硫酸盐蛋白聚糖的家族成员，通过脂蛋白脂肪酶、apoE、肝脂酶等桥蛋白与脂蛋白相连，在肝脏清除脂蛋白残粒中发挥作用。③FXR 由胆汁酸激活后可激活小异二聚体伴侣分子（small heterodimer partner，SHP）的表达，SHP 是一种抑制性核受体，可通过抑制 LXR 的激活而下调甾醇调节元件结合蛋白 1c（sterol regulatory element-binding proteins，SREBP-1c）的表达，最终使血浆中 TG 含量减少[10]。SREBP 是一类调控与胆固醇的合成、LDL 代谢相关基因表达的转录因子。SREBP-1 负责调控脂肪合成相关基因的表达。④FXR 与多药耐药性基因 3（multidrug resistance 3，MDR3）启动子中 IR-1 作用，上调其 mRNA 的表达[11]。MDR3 有运输肝中磷脂的作用，有利于磷脂从肝脏转运入胆汁酸。

此外，FXR 通过抑制载脂蛋白 CII、极低密度脂蛋白受体[12]等基因的转录，而降低血浆甘油三酯水平。

4.3　其他功能

最近的研究显示[13]：FXR 可表达于正常及动脉粥样硬化的血管平滑肌细胞中，参与对其他核受体和胆固醇的逆向转运调节；能诱导培养平滑肌细胞的凋亡。FXR 还高表达于心脏的转移瘤（来自于支气管腺癌和淋巴瘤），在转移的肉瘤和恶性的淋巴组织瘤中有低表达，可能与其发挥抗肿瘤增殖的作用有关。

5　展望

FXR 配体的发现、靶基因的鉴定和 FXR 基因敲除小鼠的应用为研究 FXR 提供了重要的手段，FXR 已成为治疗血脂代谢异常、动脉粥样硬化等疾病的新靶点。尽管 FXR 的研究有了一定的进展，但 FXR 在某些组织、器官中的作用是什么？是否存在其他的配体和靶基因？FXR 对基因的调控需要哪些辅活化子参与等问题尚不明了，仍需进一步的研究和探讨。

关键词：法尼酯 X 受体；胆汁酸；胆固醇；脂蛋白

中图法分类号：R392.11　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Zhang Y, Kast Woelbern H R, Edwards P A. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation[J]. J Biol Chem, 2003, 278(1): 104 - 110.

[2] Otte K, Kranz H, Kober I, *et al*. Identification of farnesoid X receptor beta as a novel mammalian nuclear receptor sensing lanosterol[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(3): 864 - 872.

[3] Parks D J, Blanchard S G, Bledsoe R K, *et al*. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor[J]. Science, 1999, 284(5418): 1365 - 1368.

[4] Zhao A, Yu J, Lew J L, *et al*. Polyunsaturated fatty acids are FXR ligands and differentially regulate expression of FXR targets[J]. DNA Cell Biol, 2004, 23(8): 519 - 526.

[5] Zhang Y, Castellani L W, Sinal C J, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) regulates triglyceride metabolism by activation of the nuclear receptor FXR[J]. Genes Dev, 2004, 18(2): 157 - 169.

[6] Pineda Torra I, Freedman L P, Garabedian M J, *et al*. Identification of DRIP205 as a coactivator for the Farnesoid X receptor[J]. J Biol Chem, 2004, 279(35): 36184 - 36191.

[7] Lambert G, Amar M J, Guo G, *et al*. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(4): 2563 - 2570.

[8] Mak P A, Kast Woelbern H R, Anisfeld AM, *et al*. Identification of PLTP as an LXR target gene and apoE as an FXR target gene reveals overlapping targets for the two nuclear receptors[J]. J Lipid Res, 2002, 43(12): 2037 - 2041.

[9] Anisfeld A M, Kast Woelbern H R, Meyer M E, *et al*. Syndecan-1 expression is regulated in an isoform-specific manner by the farnesoid-X receptor[J]. J Biol Chem, 2003, 278(22): 20420 - 20428.

[10] Watanabe M, Houten S M, Wang L, *et al*. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c[J]. J Clin Invest, 2004, 113(10): 1408 - 1418.

[11] Huang L, Zhao A, Lew J L, *et al*. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3[J]. J Biol Chem, 2003, 278(51): 51085 - 51090.

[12] Sirvent A, Claudel T, Martin G, *et al*. The farnesoid X receptor induces very low density lipoprotein receptor gene expression[J]. FEBS Lett, 2004, 566(1-3): 173 - 177.

[13] Bishop Bailey D, Walsh D T, Warner T D. Expression and activation of the farnesoid X receptor in the vasculature[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(10): 3668 - 3673.

（编辑　周　芳）