维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2007年第16卷第1期
J Regional Anat & Operative Surg, 2007, Vol. 16, No. 1

·综 述·

核受体超家族及其辅调节子的研究进展

Progress in nuclear receptor superfamily and nuclear receptor regulator

张 艳[1],秦 琴[2],周度金[1],陈 彬[1],陈 敏[1] (1.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;2.解放军95830部队门诊部,北京 100011)

[关键词] 核受体;核受体辅活化子;核受体辅抑制子
[中图分类号] Q7; Q344 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)01-0058-02

核受体(nuclear receptor,NR)是一类在生物体内广泛分布的,配体依赖的转录因子,其成员众多,构成了一个大家族,可分为三大类:类固醇激素受体、非类固醇激素受体和孤儿核受体。核受体与相应的配体及其辅调节因子相互作用,调控基因的协调表达,从而在机体的生长发育、新陈代谢、细胞分化及体内许多生理过程中发挥重要作用。核受体的功能障碍将导致一系列疾病如癌症、不育、肥胖、糖尿病。核受体能结合经药物设计而被修饰的小分子,从而调控相关疾病如癌、骨质疏松、糖尿病等。它们是有希望的药物设计靶标。因此,寻找孤儿受体的配体和信号通路成为非常有意义的研究领域。

1 核受体的结构

核受体有共同的结构,它的典型结构分为六个部分[1],即A、B、C、D、E和F区。N端(A/B区),高度可变,包含至少一种本身有活性的配体非依赖性的转录激活域(AF-1),A/B结构域的长度不一,由少于50至500多个氨基酸组成。核受体最保守的区域是C区,即DNA结合区(DBD),DBD区包含两个高度保守的锌指结构[2]:C-X2-C-X13-C-X2-C(锌指Ⅰ)和C-X5-C-X9-C-X2-C(锌指Ⅱ)。每个锌指结构由4个半胱氨酸和中心部位的一个锌离子螯合而成。在锌指Ⅰ的柄部有三个不连续的氨基酸称为P-盒,它决定了受体作用的特异性。在DNA结合区(C区)和配体结合区(E区)有一较短且不保守的结构称为绞链区(D区),主要是在C区和E区间起绞链作用,该区含有核定位信号肽(NLS)。核受体中最大的结构域是E区,即配体结合区(LBD),其序列高度保守,以充分保证选择型配体的识别。这个区含一个配体依赖性的转录激活域(AF-2),在转录调节中非常重要。E区的二级结构是由12个α螺旋组成,核受体的激素结合区(hormone binding domain,HBD)在E区。有些核受体还包含一个F区,在E区的C端外,F区的序列高度可变,其结构和功能尚不十分清楚。

2 核受体的辅调节因子

2.1 核受体辅活化子

核受体辅活化子(coactivators)是由多种蛋白家族组成,如p300,P/CAF和SRC等蛋白家族。它们结合到配体活化的核受体上从而增强核受体介导的转录。辅活化子中的LXXLL-基序称为核受体盒(NR boxes),是与核受体的LBD作用的共同基序。核受体辅活化子的结构和功能都具有多样性,大部分都具有促进转录的酶活性。例如一些辅活化子(p300/CBP、P/CAF)具有内在乙酰转移酶活性,可使组蛋白乙酰化,而组蛋白的乙酰化与转录的激活密切相关。p300/CBP和P/CAF还可以使其它的转录相关因子(非组蛋白)发生乙酰化,从而调节这些蛋白的活性。

在核受体转录激活中,核受体辅活化子发挥以下作用:①它作为一个桥梁因子,募集调节因子到结合DNA的核受体,如SRC蛋白能募集p300/CBP到结合DNA的核受体[3]。②它使核小体组蛋白和各种在激素靶基因的启动子处转录因子发生乙酰化,如p300/CBP和P/CAF,具有组蛋白乙酰转移酶活性(HAT)和乙酰转移酶因子活性[4]。③是DNA结合受体与基础转录结构之间的桥梁因子。这些在核受体、染色体重塑复合物以及在激素激活的启动子处的辅活化子之间的相互作用,刺激了基因的转录。

最近的研究发现了一种新的核受体辅活化子-PNRC(proline-rich nuclear receptor coregulatory protein),它是以牛SF1作诱饵利用酵母双杂系统从人乳腺cDNA表达文库中筛选得到的[5-6]。PNRC编码327个氨基酸,富含脯氨酸,分子量只有35KD,比目前报道的大部分辅调节蛋白都小。经酵母双杂分析发现,PNRC的C端的23个氨基酸序列(278-300aa)是与核受体相互作用的关键区域。这一区域富含脯氨酸,包含一个SH3-结合基序"S-D-P-P-S-P-S",基序中的两个保守的脯氨酸(P)是与核受体相互作用的关键氨基酸。与大多数辅调节子以核心序列LXXLL与核受体反应不同,PNRC是以SH3基序与核受体相互作用的。

2.2 核受体辅抑制子

目前的核受体辅抑制子主要有NcoR(nuclear receptor corepressor)[7]、SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)[8]、RIP13(RXR-interacting protein 13)、TRAC(T3 receptor-associating cofactor)等。这些辅抑制子以配体非依赖的方式与一些核受体结合,如TR、RAR、RXR、VDR,也结合一些孤儿受体,如COUP-TF、Rev-ErbA、PPARγ、NcoR/SMRT能与一些结合拮抗剂的甾体激素受体反应,如ER、PR参与基因

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30671056,30300126,30370317)
[收稿日期] 2006-10-23 [修回日期] 2006-12-15

维普资讯 http://www.cqvip.com

的表达调控。这些因子具有组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性，但NcoR本身并没有去乙酰化活性，它需再招募其它的辅调节蛋白形成复合物，如哺乳动物辅抑制子蛋白mSin3A、mSin3B，酵母中与哺乳动物有较高同源性的抑制子Sin3p，在酵母中Sin3p与转录抑制子RPD3相互作用抑制基因转录。最近，鉴定出了与酵母RPD3同源的人的转录抑制子HDACs。RPD3和HDACs都有内在的组蛋白去乙酰化酶活性。核受体在未结合配体时募集抑制子，主要是NcoR和SMRT。NcoR/SMRT与mSin3和HDACs构成复合物在未结合配体的核受体介导的转录抑制过程中发挥重要作用。对mSin3核心复合物的分离纯化发现其中共有7种蛋白多肽，其中的一个多肽SAP30能与NcoR稳定结合，这提示SAP30是连接mSin3复合物和序列特异的转录抑制因子的桥梁因子。HDAC核心复合物也被分离纯化出来，其中的一些组分也存在于Sin3复合物中。因此，核受体辅抑制子复合物是一个包含了多种成分的复杂复合物。与辅活化子的LXXLL基序的作用方式相似，辅抑制子NcoR和SMRT的LXXI/HIXXXI/L基序介导其与核受体之间的识别。

3 核受体与相关疾病

乳腺癌是严重危害女性健康的恶性肿瘤，而雌激素受体(ER)被作为乳腺癌的标志物。乳腺癌中存在的ER主要是ERα，当正常乳腺组织变成致瘤物时，ERα的水平增加而ERβ水平降低。雌二醇(E2)通过ER调节生长、分化和生殖等生理过程，E2也影响其它组织，如骨骼、肝、脑和心血管系统。ER也作为手术后的预后指标，ER阳性的病人的手术效果较阴性的病人更好。ER已成为乳腺癌治疗最有效的靶分子。目前研究主要集中在从分子水平阐明ER的激活，从而达到治疗的目的。不同的试剂可阻断E2和ER的相互作用。选择性雌激素受体调节剂(SERMs)，如他莫昔芬(Tamoxifen)和雷洛昔芬(Raloxifene)是E2的竞争性抑制剂[9]。纯化的抗雌激素有拮抗剂效应，在晚期乳腺癌治疗中发挥作用。芳香化酶抑制剂，如阿纳托(司)唑，能阻止雄烯二酮或睾酮向雌酮和雌二醇的转变。它是特异而有效的治疗乳腺癌的方法，相对于他莫昔芬，效果更好且副作用小。ERβ存在于人结肠癌细胞HCT116、HCT8、DLD-1、LoVo、HT29、Colo320、SW480、Colo205中。对人标本的研究发现，相对于ERβ，ERα在正常和癌变的结肠组织中的表达水平极低，在正常结肠组织中ERβ位于核内，而在结肠癌组织则位于胞质[10]。因此，ERβ是结肠组织中主要表达的ER。

大约有三分之二的妇女的卵巢癌是ER阳性。正常卵巢中的主要ER是ERβ，ERβ主要位于卵泡细胞，而ERα主要位于膜和间质细胞。ERα是卵巢癌中的主要ER。对人正常和恶变的卵巢的研究发现，相于对正常卵巢，卵巢癌中ERα mRNA水平较ERβ水平增加。

雄激素及其受体AR对雄性生殖系统，以及非生殖系统器官如前列腺的发育及功能维持至关重要。在前列腺，AR表达于分泌性上皮细胞并对雄激素作用起应答效应。AR在上皮细胞来源的前列腺癌的发生中发挥关键作用。另外，一些研究发现，ERβ在前列腺中高表达[11]。ERβ可在正常和癌变的前列腺组织被检测到。ERβ选择性配体有望被用于前列腺癌的治疗。

总之，核受体超家族作为一类重要的转录因子与相应配体及众多辅调节因子相互作用，调控基因的协调表达，从而在机体的生长发育、新陈代谢、细胞分化及体内许多生理过程中发挥重要作用，而核受体及其调控的代谢通路的紊乱也可导致肿瘤等许多病理过程。对于核受体的全面认识仍然存在着许多问题，有待进一步探索与研究，诸如对于孤儿受体的研究，它们是否存在相应配体，辅抑制子是怎样结合到未结合配体的核受体上的，核受体与核受体，核受体与辅调节因子以及与DNA之间的复杂调控网络的调节机制如何，核受体与临床疾病的关系以及对于核受体的药理学研究还需要进一步深入。目前，基因组学、蛋白质组学的深入研究极大地拓展了人们的认知能力，各种生物技术的应用，如转基因技术、基因敲除技术、基因芯片技术等等，有助于更全面深入的认识核受体。

[参考文献]

[1] Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily[J]. J Cell Sci, 2003,116(Pt 4):585 - 586.

[2] Valledor AF, Ricote M. Nuclear receptor signaling in macrophages[J]. Biochem Pharmacol, 2004,67(2):201 - 212.

[3] Razeto A, Ramakrishnan V, Litterst CM, et al. Structure of the NCoA-1/SRC-1 PAS-B domain bound to the LXXLL motif of the STAT6 transactivation domain[J]. J Mol Biol, 2004,336(2):319 - 329.

[4] Huang ZQ, Li J, Sachs LM, et al. A role for cofactor-cofactor and cofactor-histone interactions in targeting p300, SWI/SNF and Mediator for transcription[J]. EMBO J, 2003,22(9):2146 - 2155.

[5] Zhou D, Quach KM, Yang C, et al. PNRC: a proline-rich nuclear receptor coregulatory protein that modulates transcriptional activation of multiple nuclear receptors including orphan receptors SF1 (steroidogenic factor 1) and ERRalpha1 (estrogen related receptor alpha-1)[J]. Mol Endocrinol, 2000,14(7):986 - 998.

[6] Zhou D, Chen B, Ye JJ, et al. A novel crosstalk mechanism between nuclear receptor-mediated and growth factor/Ras-mediated pathways through PNRC-Grb2 interaction[J]. Oncogene, 2004,23(31):5394 - 5404.

[7] Loinder K, Soderstrom M. Functional analyses of an LXXLL motif in nuclear receptor corepressor (N-CoR)[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004,91(4 - 5):191 - 196.

[8] Leong GM, Subramaniam N, Issa LL, et al. Ski-interacting protein, a bifunctional nuclear receptor coregulator that interacts with N-CoR/SMRT and p300[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004,315(4):1070 - 1076.

[9] Gadal F, Starzec A, Bozic C, et al. Integrative analysis of gene expression patterns predicts specific modulations of defined cell functions by estrogen and tamoxifen in MCF7 breast cancer cells[J]. J Mol Endocrinol, 2005,34(1):61 - 75.

[10] Cavallini A, Notarnicola M, Giannini R, et al. Oestrogen receptor-related receptor alpha (ERRalpha) and oestrogen receptors (ERalpha and ERbeta) exhibit different gene expression in human colorectal tumour progression[J]. Eur J Cancer, 2005,41(10): 1487 - 1494.

[11] Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma[J]. Cancer, 2004,101(6):1455 - 1462.

(编辑:余汇洋)