

文昌鱼核性类固醇激素受体信号研究进展

方永强 翁幼竹

国家海洋局第三海洋研究所 厦门 361005

摘要: 核性类固醇激素受体属核受体超家族成员, 是配体依赖转录因子, 在脊椎动物和无脊椎动物生殖内分泌中起关键作用。本文介绍了文昌鱼核性类固醇激素受体的结构、信号转导以及配体与受体结合的作用机制。同时, 本综述将可为核性类固醇受体的进化研究提供新的资料。

关键词: 性类固醇受体; 信号; 文昌鱼

中图分类号: Q495 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2015) 02-311-10

Nuclear Sex Steroid Receptor Signaling in Amphioxus

FANG Yong-Qiang WENG You-Zhu

Third Institute of Oceanography of the State Oceanic Administration, Xiamen 361005, China

Abstract: Sex steroid receptors belong to the members of the nuclear receptor superfamily that are ligand-dependent transcription factors which play key roles in the reproductive endocrine in both vertebrates and invertebrates. The structure and signaling transduction of nuclear sex steroid receptor as well as the mechanism of receptor and binding ligand interactions in amphioxus are introduced in the paper. At the same time, this review will provide new information for the evolution of nuclear sex steroid receptor.

Key words: Nuclear sex steroid receptors; Signaling; Amphioxus

作为许多生物化学和生理过程的调节物 (regulators), 类固醇广泛分布在整个动物界。在脊椎动物, 核受体超家族包含受体蛋白对雌激素 (estrogen)、雄激素 (androgen)、孕激素 (progesterone)、糖皮质激素 (glucocorticoid)、盐皮质激素 (mineralocorticoid) 和甲状腺素 (thyroid hormone) 具有特殊的亲和力。近年来 Escrivá 等 (2000) 和 Thornton (2003) 对核受体系统发生进行分析。雌激素、雄激素和孕激素, 因其参与性别特有的分子过程调节, 其类固醇结构被 Lafont 等 (2007) 称为性类固醇 (sex steroids)。已有大多数研究都聚焦在脊

椎动物, 性类固醇激素 (sex steroid hormone) 在脊椎动物的调节作用包括影响胎儿及出生后生长和发育以及维持内环境稳定。雄激素和雌激素, 分别为雄性和雌性的性激素, 调节生殖和性别发育, 孕酮 (progesterone) 则对雌性生殖过程具有重要意义 (Baker 1997)。至于性类固醇激素及其受体 (receptor) 的整合系统是否也存在于无脊椎动物, 仅见 Köhler 等 (2007) 关于水生无脊椎动物性类固醇受体 (sex-steroid receptor) 进化的论文, 而有关头索动物文昌鱼性类固醇激素及其受体整合系统未见报道。头索动物分子进化研究表明, 文昌鱼是最接近脊

第一作者简介 方永强, 男, 研究员; 研究方向: 文昌鱼生殖内分泌生理学及比较内分泌学; E-mail: fyyq0592@163.com。

收稿日期: 2014-09-04, 修回日期: 2014-12-03 DOI: 10.13859/j.cjz.201502021

索动物祖先的动物类群 (Yu et al. 2007, Holland et al. 2008, Putnam et al. 2008), 其机体发育布局 (body plan) 特征和基因组与脊椎动物类似, 但更简单 (Schubert et al. 2006, Garcia-Fernandez et al. 2007)。例如, 由于整体基因组复制, 脊椎动物谱系通常有 2 个、3 个或 4 个同源基因, 而文昌鱼仅有单一的直系同源物 (ortholog) (Holland et al. 2008), 所以有研究者认为文昌鱼是揭示核受体进化秘密的一把钥匙 (Lecroisey et al. 2012)。本文依据我们在前期研究文昌鱼性类固醇激素及其受体的基础, 对比核激素受体 (nuclear hormone receptors) 信号进化方面所获得的分子资料, 发现核性类固醇激素信号研究出现许多新的变化。如 Thornton (2003) 通过人为复活祖先类固醇受体 (steroid receptor, SR) 蛋白, 确认了雌激素结合能力, 提出第一个性类固醇受体的配体是雌激素的观点。又如, 我们前期用免疫组织化学方法发现文昌鱼性腺存在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) (方永强等 2001), 但是未能确定该受体是否能够结合雌二醇 (estradiol, E₂)。新近资料表明, 文昌鱼的雌激素受体不能结合雌激素 (Paris et al. 2008)。第三, 核性类固醇受体是核激素受体超家族的成员, 它在超家族中的进化地位及与其他家族成员的关系, 过去也一直不了解。因此, 本综述目的在于阐明文昌鱼核性类固醇激素受体的结构以及配体 (激素) 与核受体结合的作用机制, 通过了解此领域的新发现, 追踪类固醇受体信号的进化。

1 性类固醇激素及其核受体

1.1 性类固醇激素

早在20世纪80年代, Zhang等 (1985) 首先应用放射免疫测定法, 发现了厦门的文昌鱼 (*Branchiostoma belcheri*) 性成熟卵巢和精巢中存在性类固醇激素, 即雌激素、雄激素和孕激素。后来, Fang等 (1993) 用同样方法进一步研究厦门文昌鱼性类固醇激素水平与性腺发

育相关性, 同时还发现文昌鱼精巢中Sertoli细胞和卵巢中滤泡细胞是类固醇激素生成细胞 (方永强 1991, 方永强等 1995)。最近, Mizuta等 (2008) 在离体条件下研究性类固醇生成酶基因的表达, 并用¹⁴C-标记前身物与文昌鱼卵巢匀浆一起进行孵育实验, 发现未成熟卵巢合成性类固醇能力比成熟卵巢更低。这些资料有力地说明, 性类固醇激素生理作用在于参与调节文昌鱼性腺 (卵巢和精巢) 的发育成熟及其生殖活动。新近资料显示, 芳香化酶通过连续三步反应催化雄激素转换为雌激素, 在机体维持雄激素和雌激素之间生理平衡以及在人类和脊椎动物生殖功能和性分化中起重要作用 (Sohl et al. 2010, 付静等 2012)。在头索动物, Callard 等 (1984) 最先发现离体文昌鱼性腺能将雄激素转换为雌激素, 提示芳香化酶的存在。后来, 方永强等 (2003a) 和Fang等 (2005) 用免疫细胞化学和原位杂交技术, 报道了细胞色素P450芳香化酶 (CYP19) 免疫活性特异性定位在幼年及成年、发育不同时期的雌雄文昌鱼神经系统 (脑和脊髓)、轮器和哈氏窝、性腺、肝盲囊和中肠前部。与此同时, Castro等 (2005) 用虹鱼 (*stingray, Dasyatis sabina*) CYP19序列, 应用BLAST程序寻找追踪美国佛罗里达文昌鱼 (*B. floridae*) 完整基因组序列, 发现了文昌鱼CYP19基因家族, 定名为 *Amphi CY P19*。Mizuta等 (2007) 采用RT-PCR和RACE方法, 从文昌鱼卵巢克隆细胞色素P450 (CYP) 基因, 编码CYP11A、CYP17和CYP19, 多重对比分析确认文昌鱼CYP11A氨基酸残基高度保守, 在酶催化功能部位与脊椎动物CYP11A完全共享, 提示了文昌鱼芳香化酶基因与脊椎动物的相似性。可是, 有资料显示棘皮动物和尾索动物基因组中未能检测到细胞色素P450。尽管资料匮乏, 但这些发现至少说明头索动物与脊椎动物有相似的性类固醇激素信号系统。

1.2 核性类固醇受体

在头索动物, 方永强等 (2001) 和翁幼竹等 (2001) 最先用免疫组织化学方法, 揭示了

厦门文昌鱼不同发育时期卵巢中卵原细胞、卵母细胞和成熟卵细胞核雌激素受体 (ER) 抗体显示免疫阳性反应 (图 1), 同时在神经系

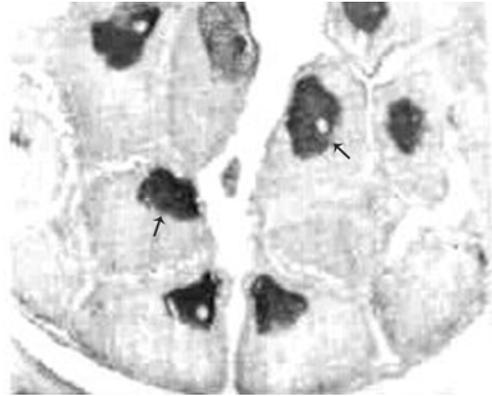


图1 文昌鱼卵巢IV ~ V期 (引自方永强等 2001)
Fig. 1 Ovary at IV - V stages in amphioxus (From Fang et al. 2001)

雌激素受体 (ER) 免疫阳性物定位在卵母细胞核 (箭头, $\times 120$)。Immunopositive ER receptors were located in the nucleus of oocyte (arrow, $\times 120$).

统和哈氏窝还发现雌激素受体、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和孕激素受体 (progesterin receptor, PR) 免疫反应。后来进一步研究发现, $ER\alpha$ 分布在小生长期卵巢中卵原细胞和卵母细胞、大生长期卵母细胞核膜和核仁, 且免疫阳性显著增强, 在成熟期仅在卵母细胞生发泡表达; $ER\beta$ 免疫阳性物质定位在卵原细胞和早期卵母细胞胞质以及成熟卵细胞的卵被膜, 生发泡显免疫阴性反应。在精巢, 两种亚型雌激素受体 ($ER\alpha$ 和 $ER\beta$) 均定位在精原细胞、初级与次级精母细胞和足细胞 (方永强等 2003b)。之后又在文昌鱼发现 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 与雌激素共定位, 以及性类固醇-转换酶芳香化酶在中肠组织和肝盲囊表达 (Fang et al. 2005)。众所周知, 性类固醇激素受体是配体-调节转录因子超家族成员, 包括孕酮受体、雄激素受体、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)、维生素 D 受体 (vitamin D receptor) 以及视黄酸受体

(retinoic acid receptor, RARs) (Katsu et al. 2010), 但不包括雌激素受体。这是因为核性类固醇受体与其他核受体不同, 形成独立进化枝, 即雄激素受体 (AR)、孕激素受体 (PR)、糖皮质激素受体 (GR) 和盐皮质激素受体 (MR) 为一个亚组, 而雌激素受体 (ER) 为单独的亚组 (Baker 2002), 更重要的是文昌鱼雌激素受体 (*amphiER*) 不结合雌二醇。

1.3 文昌鱼雌激素受体 (ER) 不结合雌二醇

证据是Paris等 (2008) 比较了头索动物美国佛罗里达文昌鱼与原始的脊椎动物七鳃鳗 (*Petromyzon marinus*) 雌激素受体 (ER) 的特征。采用全面系统发生研究以及信号分析证实, *amphiER* 和七鳃鳗雌激素受体 (*lampER*) 属于 ER 组 (ER group)。*LampER* 相当于“经典的”脊椎动物雌激素受体 (ER), 因为它与特定的 DNA 雌激素应答元件 (estrogen response element, EREs) 结合, 且能够被雌二醇 (E_2) 所激活。相反地, 虽然他们发现 *amphiER* 结合 EREs, 但它不能够结合 E_2 及被 E_2 激活转录。进一步实验发现, 7种天然和合成的雌激素受体 (ER) 配体以及14种胆固醇衍生物中, 仅有双酚A (一种雌激素活性的内分泌干扰物) 结合文昌鱼雌激素受体 (ER)。简约分析 (parsimony analysis) 所有可用的雌激素受体 (ER) 序列表明, 祖先雌激素受体 (ER) 不能够结合雌二醇 (E_2), 并且这种能力在脊椎动物谱系中特殊地进化, 因而不支持以前根据祖先序列重建的分析结果, 即提出祖先类固醇受体结合雌二醇。如何解释文昌鱼雌激素受体 (ER) 不能结合雌二醇 (E_2)? 目前有三种来自不同角度的解释: 一种是文昌鱼活性的性激素很可能是雌二醇衍生物 (Baker 2004) 或是另一种性激素, 像在七鳃鳗雄激素的情况 (Bryan et al. 2006)。新近, Mizuta等 (2008) 实验证实了上述解释, 他们通过高压液相层析发现雌酮 (E_1) 是文昌鱼主要的雌激素, 在生殖时通过在体类固醇激素受体激活其生理作用。另一种可能是雌二醇 (E_2) 本身在文昌鱼性成熟中起主要的作用, 但功能

性雌激素受体在文昌鱼并非 *AmphiER*，可能有多个雌激素受体 (ER) 候选者。Katsu 等 (2010) 在文昌鱼鉴定了两种固醇受体，一种是脊椎动物雌激素受体的直系同源物 [*B. belcheri* ER (BbER)]，另一种是脊椎动物受体直系同源物对应雄激素、孕激素和皮质激素 (cortical hormone) 受体 [*B. belcheri* SR (BbSR)]，并确认 BbSR 的分子功能类似于脊椎动物雌激素受体 (ER)，而 BbER 则显示对雌激素不敏感。第三种解释是通过雌二醇 (E_2) 结合七鳃鳗雌激素受体 (ER) 和文昌鱼雌激素受体 (ER) 的离体试验结果得出的，即使在最低浓度的试验，七鳃鳗雌激素受体 (ER) 还是能保护雌二醇 (E_2) 不被分解；相反，即使很高浓度配体，雌二醇 (E_2) 不保护文昌鱼雌激素受体 (ER) 蛋白的水解，对文昌鱼雌激素受体 (*AmphiER*) 来说最好的解释是缺乏对雌二醇 (E_2) 的结合能力 (Paris et al. 2008)。新近有人认为文昌鱼雌激素受体 (ER) 可能就是一种孤儿受体，即使文昌鱼雌激素受体 (ER) 不是孤儿受体，但与之结合的雌激素配体迄今未被鉴定 (Eick et al. 2011)。

2 核性类固醇受体 (nuclear receptors, NRs) 的结构及其进化

2.1 核性类固醇受体 (NRs) 的结构和功能

Schubert 等 (2008) 根据文昌鱼核受体超家族总体结构和命名法，将其分为 3 个亚家族，核性类固醇受体 (NRs) 属 NR3 亚家族组，每个亚家族都有自己的受体，如上述文昌鱼类固醇受体 (SR) 就包含雌激素受体 (ER) 和雌激素受体-相关受体 (ERR) (Horard et al. 2004, Bardet et al. 2005, Paris et al. 2008)。文昌鱼核性类固醇受体 (NRs) 蛋白是以模块结构为特征，由 5 个不同功能域组成 (图 2) (Lecroisey et al. 2012)。N-氨基端 A/B 域的大小和序列是可变的，C 域高度保守，包括 DNA 结合域 (DNA-binding domain, DBD)，D 域相当于可变铰链区 (flexible hinge)，E 域中等保守，

包括配体结合域 (ligand binding domain, LBD) 和 C-羧基端 F 域，F 域的大小和序列是可变的，但并非在所有核性类固醇受体 (NRs) 都存在。图 2 中的箭头表示两个介导激活转录 (激活因子 AF-1 和 AF-2) 蛋白区位置。配体结合域 (LBD) 识别特异性激素和非激素配体，指导特异性生物学应答 (Olefsky 2001)，但配体结合域 (LBD) 保守性比 DNA 结合域 (DBD) 更差，且氨基末端域是不保守的。AF-1 的作用不依赖配体存在，虽然 AF-1 的转录激活作用很弱，但它协同加强 AF-2 在 E 域产生更强的上调基因表达。核性类固醇受体 (NRs) 的功能，其与辅激活物和辅阻抑物的相互作用对于核性类固醇受体 (NRs) 转录活动是必须的，还可作为基因转录的激活剂 (activators) 和阻抑物 (repressors)，两者的功能依赖于靶基因和配体的存在或缺失 (Bastien et al. 2004, Germain et al. 2006b)。如缺乏配体时，配体的核受体显著地结合 DNA，并作为异二聚体和相关协阻抑物复合体抑制核性类固醇受体 (NRs) 转录活动。在配

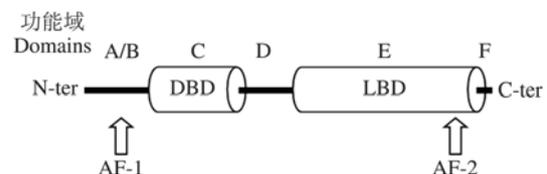


图 2 性类固醇受体蛋白质的结构
(仿 Lecroisey et al. 2012)

Fig. 2 The structure of sex steroid receptor protein
(Modeled from Lecroisey et al. 2012)

N-ter. N-氨基端; C-ter. C-羧基端; DBD. DNA 结合域; LBD. 配体结合域; AF-1. 转录激活因子 1; AF-2. 转录激活因子 2。

Composed of five different domains: the N-terminal A/B domain is variable in size and sequence, the C domain is highly conserved and contains the DNA-binding domain (DBD), the D domain corresponds to a flexible hinge region, the E domain is moderately conserved and contains the ligand binding domain (LBD) and the C-terminal F domain, which is variable in size and sequence. Arrows indicate the positions of the two protein regions mediating the activation of transcription (activation factor AF-1 and AF-2).

体存在时，协阻抑物复合物分离以及辅激活物复合物的募集导致转录机制的激活。

2.2 核性类固醇受体的进化

核受体作为转录调节物 (transcriptional regulators) 参与广泛的生物学过程, 包括发育、细胞分化和控制内环境稳定 (Germain et al. 2006b)。根据核受体结合配体能力, 被区分为两种不同类别: 配体的受体和非-配体受体, 后者为孤儿受体 (orphan receptors)。前者则包括多种受体, 如视黄酸受体 (RAR)、甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、雌激素受体 (ER) 和类固醇受体 (SR), 所有这些受体均存在其配体, 对应关系分别为视黄酸 (RA) 对视黄酸受体 (RAR), 甲状腺激素 (即三碘甲腺原氨酸, T₃) 对甲状腺激素受体 (TR), 雌激素 (17 β -E₂) 对雌激素受体 (ER), 而雄激素、糖皮质激素、盐皮质激素和孕酮对4种不同类固醇受体 (SR) 种内同源基因 (Dahlman-Wright et al. 2006, Flamant et al. 2006, Germain et al. 2006a, Lu et al. 2006)。文昌鱼类固醇受体通过与DNA上特殊的位点结合调节基因转录。系统发生进化分析表明, 核性类固醇受体 (NRs) 在原口动物和后口动物分歧前很早就出现在后口动物谱系中 (Bertrand et al. 2011)。Escriva等 (1997) 发现雄激素受体 (AR)、雌激素受体 (ER)、糖皮质激素受体 (GR) 和孕激素受体 (PR) 祖先在硬骨鱼类和鲨鱼。后来, Thornton (2001) 从七鳃鳗克隆了雌激素、孕酮和肾上腺皮质激素受体, 这些结果提供了洞察肾上腺和性类固醇受体早期进化的契机。在类固醇受体系统发生中, 七鳃鳗序列分析表明, 雌激素受体是这些受体中最古老的, 然后是孕酮受体和肾上腺皮质激素受体, 并提议雌二醇是雌激素受体 (ER) 的祖先配体 (Baker 2002)。同时, 这些实验有力支持了类固醇受体出现在后口动物。有趣的是, 文昌鱼NR3亚家族中, 上述两种受体亚家族也存在于后生动物, 包括后口动物和原口动物, 然而到目前为止, 盐皮质激素受体 (MR)、

糖皮质激素受体 (GR)、孕激素受体 (PR) 和雄激素受体 (AR) 仅发现在脊椎动物。系统发生分析还揭示, 在果蝇及蛔虫这两种无脊椎动物有核受体, 但肾上腺激素和性类固醇受体是不存在的。最近, 后口动物的基因组中也发现33个核受体 (Howard-Ashby et al. 2006), 可是这些核受体没有类固醇受体。与脊椎动物关系密切的脊索动物也不包含类固醇受体 (Campbell et al. 2004)。无脊椎动物中仅有的类固醇受体是来自软体动物雌激素受体 (ER), 但研究表明其不能结合雌二醇 (Thornton et al. 2003, Kajiwara et al. 2006, Keay et al. 2006, Matsumoto et al. 2007)。为追踪核性类固醇受体的进化, 通常都选来自原始的脊椎动物七鳃鳗和无脊椎动物中的脊索动物文昌鱼为模型, 这是因为七鳃鳗和文昌鱼在脊索动物门进化上居于关键位置 (Delsuc et al. 2006, Marlétaz et al. 2006, Schubert et al. 2006)。此外, 文昌鱼的形态结构以及基因组结构比尾索动物特化更少 (Schubert et al. 2006)。如某些尾索动物在变态时, 蝌蚪样幼虫变为成年形态极其不同, 它曾经被认为是软体动物 (Holland et al. 2003), 而且尾索动物基因组是迅速进化后 (Delsuc et al. 2006) 失去成簇 *hox* 基因的 (Ikuta et al. 2005)。在玻璃海鞘 (*Ciona intestinalis*) 或海胆基因组序列中均没有雌激素受体 (ER) (Dehal et al. 2002, Howard-Ashby et al. 2006), 在文昌鱼基因组中仅有一种雌激素受体 (ER) (Holland et al. 2008)。迄今为止来自无脊椎动物的研究表明, 雌激素受体 (ER) 不能结合雌二醇, 因此, Paris等 (2008) 认为祖先雌激素受体 (ER) 不是雌二醇的受体, 而结合激素的能力是在后来进化时获得的。上述可见, 无脊椎动物头索动物具有核性类固醇受体信号系统, 并与脊椎动物系统相关。同时, 七鳃鳗和文昌鱼不仅在脊椎动物进化过程中, 是研究类固醇激素、核性类固醇受体和类固醇功能进化的有趣模型, 而且文昌鱼也是解决核性类固醇受体 (NR) 进化根本问题的非常重要的模型。

3 核性类固醇受体作用机制

核受体是转换同源配体信号的多功能蛋白。按照其作用机制和亚细胞分布,在配体缺乏时可分为两种类别。小亲脂性物质,如天然激素扩散越过细胞膜进入胞质,与核受体结合定位在胞质(I型核受体)或细胞核(II型核受体)。图3为例说明核性类固醇激素受体在胞质和胞核的作用机制。研究表明,性类固醇受体结合类固醇激素,只有I型受体含有热休克蛋白(heat shock protein, HSP),定位在胞质,而II型核受体不具有HSP,与经典的I型受体

相反,定位在胞核。激素或称配体进入靶细胞的过程是,在胞质,激素与I型核受体模块结构DNA结合域(DBD)或配体结合域(LBD)中热休克蛋白相互作用,激发热休克蛋白解离,转换为受体与DNA结合状态(Pratt et al. 1997),二聚化,形成同源二聚体,然后易位(主动运输)进入细胞核。在核内与DNA特异序列即激素应答元件(hormone response element, HREs)结合,这个机制被称为反式激活(transactivation)。最后,核受体作用机制依受体类型的不同,包括I型和II型两种情况。

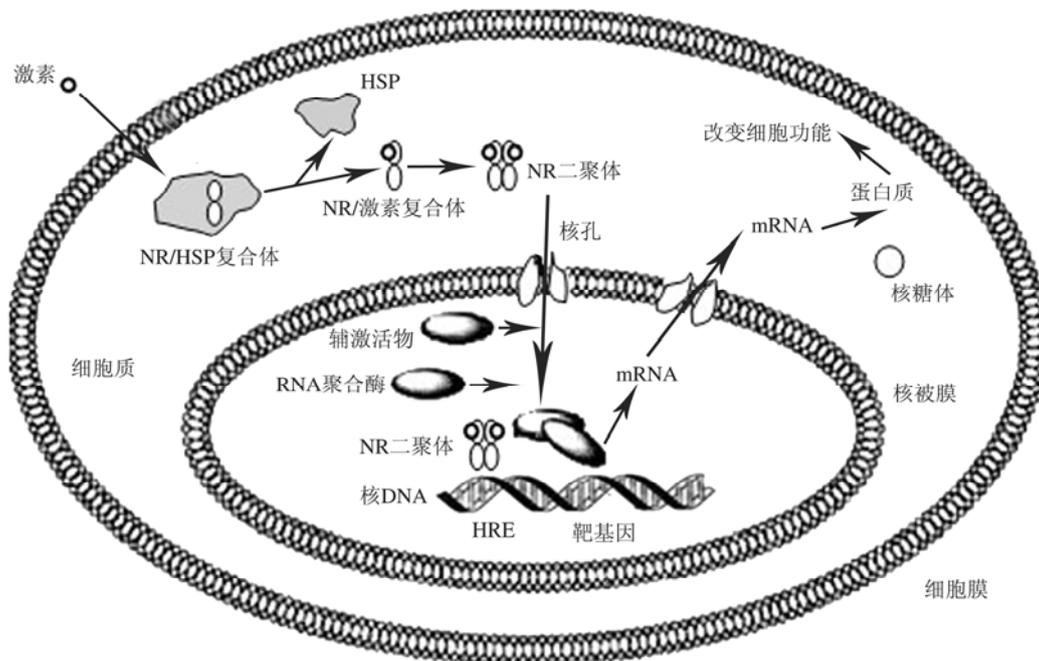


图3 核性类固醇受体的作用机制

Fig. 3 Mechanism of nuclear sex steroid receptor action

图示胞质中典型的I型核受体(NR)的作用机制:激素进入胞质,与NR/HSP复合体相互作用,激发HSP解离,经二聚化作用,形成NR二聚体,然后迁移入细胞核。在核内与DNA特异序列即激素应答元件(HREs)结合,这个核受体DNA复合体依次募集其他蛋白,促进或抑制相关靶基因转录为mRNA,再翻译成蛋白质,最终改变细胞功能。

This figure depicts the mechanism of a class I nuclear receptor (NR) that is located in the cytosol. Hormone binding to the NR triggers dissociation of heat shock proteins (HSP), dimerization, and translocation to the nucleus, where the NR binds to a specific sequence of DNA known as a hormone response element (HRE). The nuclear receptor DNA complex in turn recruits other proteins that are responsible for transcription of downstream DNA into mRNA, which is eventually translated into protein, resulting in a change in cell function.

NR. 核受体; HSP. 热休克蛋白; HRE. 激素应答元件。

NR. Nuclear receptor; HSP. Heat shock protein; HRE. Hormone response element.

I 型核受体包括文昌鱼核受体 NR3 成员, 如雄激素受体、雌激素受体、孕酮受体和糖皮质激素受体。核受体 DNA 复合体依次募集其他蛋白, 如核受体辅调蛋白 (coregulators) 促进或抑制相关靶基因转录为 mRNA。根据结合激素, 类固醇激素受体募集新的辅激活物 (coactivators) 蛋白复合体, 在受体-介导转录激活中起至关重要的作用。辅激活物功能是作为衔接器 (adaptors) 在信号通路中传送转录应答 (Edwards 2000)。Shibata 等 (1997) 在实验室第一个克隆出功能性辅激活物, 称为类固醇受体辅激活物 1 (steroid receptor coactivator-1, SRC-1), 它对于类固醇激素受体超家族许多成员是一种辅激活物。SRC-1 拥有内在组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 活性, 还可与另一种组蛋白乙酰转移酶 p300/CBP- 相关因子 (p300/CBP-associated factor, PCAF) 相互作用。组蛋白被束缚在特定启动子时经由 SRC-1 和 PCAF 的乙酰化作用, 导致配体与类固醇受体结合, 其机制是通过类固醇受体和相关辅激活物的激活作用, 增强稳定前起始复合体 (stable preinitiation complex) 的形成, 从而增加转录抑制的染色质模板出现特定基因转录 (Spencer et al. 1997)。

II 型核受体包括主要亚家族, 例如视黄酸受体、类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor) 和甲状腺激素受体 (TR) (Klinge et al. 1997)。II 型受体保留在核内, 不管配体结合状态都能与另外的核受体形成异源-二聚体 (通常为 RXR) 并与 DNA 结合。在配体缺乏时, II 型核受体通常与协阻抑物 (corepressor) 形成为复合体。配体与核受体结合引起协阻抑物解离和募集辅激活物蛋白。另一种蛋白包括 RNA 聚合酶, 作用是募集到 NR/DNA 复合体转录 DNA 为信使 RNA。然而, 两者共同点是配体触发活动最终都要引起受体构象 (conformation) 的变化, 触发大量下游事件, DNA 转录为 RNA 和最后为蛋白质, 导致细胞功能的改变。

4 展望

无脊椎动物存在性类固醇激素受体, 它们的功能进化资料仅能够提供性类固醇受体介导信号系统的系统发生。头索动物文昌鱼核性类固醇受体及相关分子生物学研究, 在最近十多年来取得新进展, 揭示了头索动物具有核性类固醇受体信号系统与脊椎动物系统的相关性。新近研究成果表明, 文昌鱼不仅是揭示脊椎动物起源的重要模型, 也是研究核性类固醇受体和类固醇功能进化重要的代表, 被认为是最接近于脊索动物的现存生物 (Yu et al. 2007, Putnam et al. 2008)。其次, 本综述概括了关于核受体结构和功能作为基因表达的主要调节者的最新认识。特别是核受体介导转录活动和抑制的分子机制及其最新研究进展。通过了解核性类固醇激素受体的蛋白质模块结构和多个功能域表明, 雌激素受体是核性类固醇受体中最古老的, 而雌二醇是其祖先配体, 接着出现孕酮受体和雄激素受体, 同时, 还分析了文昌鱼雌激素受体不能结合雌激素的内在原因。第三, 激素或配体与核性类固醇激素受体结合的内分泌机制十分复杂, 当前我们仅了解激发基因的 6 个转录过程的几个重要步骤, 但这些受体刺激转录的确切分子机制仍不清楚, 有待进一步研究。最后, 完整核性类固醇受体 (NRs) 超家族系统发生分析显示, 来自后生动物中的大多数动物 NRs 可分为不同亚家族, 在每个亚家族内, NRs 进一步细分为多个组, 文昌鱼总计有 33 个 NR 基因, 其中 32 个能够在文昌鱼基因组中直接鉴定, 分为 3 个亚家族, 其核性类固醇受体属 NR3 亚家族, 表明文昌鱼 NR 超家族和 NR-依赖信号进化的多样化及其复杂性。

参 考 文 献

- Baker M E. 1997. Steroid receptor phylogeny and vertebrate origins. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 135(2): 101-107.
- Baker M E. 2002. Recent insights into the origins of adrenal and sex steroid receptors. *Journal of Molecular Endocrinology*, 28(3): 149-152.

- Baker M E. 2004. Co-evolution of steroidogenic and steroid-inactivating enzymes and adrenal and sex steroid receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 215(1/2): 55–62.
- Bardet P L, Schubert M, Horard B, et al. 2005. Expression of estrogen-receptor related receptors in amphioxus and zebrafish: implications for the evolution of posterior brain segmentation at the invertebrate-to-vertebrate transition. *Evolution & Development*, 7(3): 223–233.
- Bastien J, Rochette-Egly C. 2004. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*, 328: 1–16.
- Bertrand S, Belgacem M R, Escriva H. 2011. Nuclear hormone receptors in chordates. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 334(1/2): 67–75.
- Bryan M B, Young B A, Close D A, et al. 2006. Comparison of synthesis of 15 α -hydroxylated steroids in males of four North American lamprey species. *General and Comparative Endocrinology*, 146(2): 149–156.
- Callard G V, Pudney J A, Kendall S L, et al. 1984. *In vitro* conversion of androgen to estrogen in amphioxus gonadal tissues. *General and Comparative Endocrinology*, 56(1): 53–58.
- Campbell R K, Satoh N, Degnan B M. 2004. Piecing together evolution of the vertebrate endocrine system. *Trends in Genetics*, 20(8): 359–366.
- Castro L F C, Santos M M, Reis-Henriques M A. 2005. The genomic environment around the Aromatase gene: evolutionary insights. *BMC Evolutionary Biology*, 5: 43.
- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua S A, et al. 2006. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4): 773–781.
- Dehal P, Satou Y, Campbell R K, et al. 2002. The draft genome of *Ciona intestinalis*: insights into chordate and vertebrate origins. *Science*, 298(5601): 2157–2167.
- Delsuc F, Brinkmann H, Chourrout D. 2006. Tunicates and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature*, 439(7079): 965–968.
- Edwards D P. 2000. The role of coactivators and corepressors in the biology and mechanism of action of steroid hormone receptors. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 5(3): 307–324.
- Eick G N, Thornton J W. 2011. Evolution of steroid receptors from an estrogen-sensitive ancestral receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 334(1/2): 31–38.
- Escriva H, Delaunay F, Laudet V. 2000. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays*, 22(8): 717–727.
- Escriva H, Safi R, Hänni C, et al. 1997. Ligand binding was acquired during evolution of nuclear receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(13): 6803–6808.
- Fang Y Q, Weng Y Z, Ye R Z, et al. 2005. Immunolocalization of aromatase, estrogen and estrogen receptor α and β in the epithelium of digestive tract and enteric neurons of amphioxus (*Branchiostoma belcheri*). *Progress in Natural Science*, 15(2): 157–161.
- Fang Y Q, Zhao W X, Wei H. 1993. Study on correlation of sex steroid hormone level with gonadal development in amphioxus. *Chinese Science Bulletin*, 38(15): 1290–1294.
- Flamant F, Baxter J D, Forrest D, et al. 2006. International Union of Pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4): 705–711.
- Garcia-Fernández J, D'Aniello S, Escriva H. 2007. Organizing chordates with an organizer. *Bioessays*, 29(7): 619–624.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, et al. 2006a. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4): 712–725.
- Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. 2006b. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4): 685–704.
- Holland L Z, Albalat R, Azumi K, et al. 2008. The amphioxus genome illuminates vertebrate origins and cephalochordate biology. *Genome Research*, 18(7): 1100–1111.
- Holland L Z, Gibson-Brown J J. 2003. The *Ciona intestinalis* genome: when the constraints are off. *Bioessays*, 25(6): 529–532.
- Horard B, Castet A, Bardet P L, et al. 2004. Dimerization is required for transactivation by estrogen receptor-related (ERR) orphan receptors: evidence from amphioxus ERR. *Journal of Molecular Endocrinology*, 33(2): 493–509.
- Howard-Ashby M, Materna S C, Brown C T, et al. 2006. Gene families encoding transcription factors expressed in early development of *Strongylocentrotus purpuratus*. *Developmental Biology*, 300(1): 90–107.
- Ikuta T, Saiga H. 2005. Organization of Hox genes in ascidians: present, past, and future. *Development Dynamics*, 233(2): 382–389.
- Kajiwara M, Kuraku S, Kurokawa T, et al. 2006. Tissue preferential

- expression of estrogen receptor gene in the marine snail, *Thais clavigera*. *General and Comparative Endocrinology*, 148(3): 315–326.
- Katsu Y, Kubokawa K, Urushitani H, et al. 2010. Estrogen-dependent transactivation of amphioxus steroid hormone receptor via both estrogen and androgen response elements. *Endocrinology*, 151(2): 639–648.
- Keay J, Bridgham J T, Thornton J W. 2006. The *Octopus vulgaris* estrogen receptor is a constitutive transcriptional activator: evolutionary and functional implications. *Endocrinology*, 147(8): 3861–3869.
- Klinge C M, Bodenner D L, Desai D, et al. 1997. Binding of type II nuclear receptors and estrogen receptor to full and half-site estrogen response elements *in vitro*. *Nucleic Acids Research*, 25(10): 1903–1912.
- Köhler H R, Kloas W, Schirling M, et al. 2007. Sex steroid receptor evolution and signalling in aquatic invertebrates. *Ecotoxicology*, 16(1): 131–143.
- Lafont R, Mathieu M. 2007. Steroids in aquatic invertebrates. *Ecotoxicology*, 16(1): 109–130.
- Lacroisey C, Laudet V, Schubert M. 2012. The cephalochordate amphioxus: a key to reveal the secrets of nuclear receptor evolution. *Briefings in Functional Genomics*, 11(2): 156–166.
- Lu N Z, Wardell S E, Burnstein K L, et al. 2006. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4): 782–797.
- Marlétaz F, Holland L Z, Laudet V, et al. 2006. Retinoic acid signaling and the evolution of chordates. *International Journal of Biological Sciences*, 2(2): 38–47.
- Matsumoto T, Nakamura A M, Mori K, et al. 2007. Oyster estrogen receptor: cDNA cloning and immunolocalization. *General and Comparative Endocrinology*, 151(2): 195–201.
- Mizuta T, Asahina K, Suzuki M, et al. 2008. *In vitro* conversion of sex steroids and expression of sex steroidogenic enzyme genes in amphioxus ovary. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 309(2): 83–93.
- Mizuta T, Kubokawa K. 2007. Presence of Sex Steroids and Cytochrome P450 genes in Amphioxus. *Endocrinology*, 148(8): 3554–3565.
- Olefsky J M. 2001. Nuclear Receptor Minireview Series. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(40): 36863–36864.
- Paris M, Pettersson K, Schubert M, et al. 2008. An amphioxus orthologue of the estrogen receptor that does not bind estradiol: Insights into estrogen receptor evolution. *BMC Evolutionary Biology*, 8: 219.
- Pratt W B, Toft D O. 1997. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocrine Reviews*, 18(3): 306–360.
- Putnam N H, Butts T, Ferrier D E K, et al. 2008. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype. *Nature*, 453(7198): 1064–1072.
- Schubert M, Brunet F, Paris M, et al. 2008. Nuclear hormone receptor signaling in amphioxus. *Development Genes and Evolution*, 218(11/12): 651–665.
- Schubert M, Escriba H, Xavier-Neto J, et al. 2006. Amphioxus and tunicates as evolutionary model systems. *Trends in Ecology & Evolution*, 21(5): 269–277.
- Shibata H, Spencer T E, Oñate S A, et al. 1997. Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Progress in Hormone Research*, 52: 141–164.
- Sohl C D, Guengerich F P. 2010. Kinetic analysis of the three-step steroid aromatase reaction of human cytochrome P450 19A1. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(23): 17734–17743.
- Spencer T E, Jenster G, Burcin M M, et al. 1997. Steroid receptor coactivator-1 is a histone acetyltransferase. *Nature*, 389(6647): 194–198.
- Thornton J W. 2001. Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(10): 5671–5676.
- Thornton J W. 2003. Nonmammalian nuclear receptors: evolution and endocrine disruption. *Pure and Applied Chemistry*, 75(11/12): 1827–1839.
- Thornton J W, Need E, Crews D. 2003. Resurrecting the ancestral steroid receptor: ancient origin of estrogen signaling. *Science*, 301(5640): 1714–1717.
- Yu J K, Satou Y, Holland N D, et al. 2007. Axial patterning in cephalochordates and the evolution of the organizer. *Nature*, 445(7128): 613–617.
- Zhang Z Y, Liu Y X, Zhu H H. 1985. Steroid hormones and their functional regulation in amphioxus. *Lofts B, Holmes W N. Current Trends in Comparative Endocrinology, Proc 9th Int Symp on Comparative Endocrinology. Hong Kong: Hong Kong University Press, 205–207.*

- 方永强. 1991. 文昌鱼 Sertoli 细胞超微结构的进一步研究. *动物学报*, 37(2): 123–126.
- 方永强, Welsch U. 1995. 文昌鱼卵巢中滤泡细胞超微结构及功能的研究. *中国科学: B 辑*, 25(10): 1079–1085.
- 方永强, 翁幼竹, 胡晓霞. 2001. 性类固醇激素及其受体在文昌鱼性腺和神经系统中的分布. *动物学报*, 47(4): 398–403.
- 方永强, 翁幼竹, 黄威权, 等. 2003a. 芳香化酶在文昌鱼神经系统、哈氏窝和性腺特异性定位: 原位杂交和免疫细胞化学研究. *动物学报*, 49(6): 800–806.
- 方永强, 翁幼竹, 黄威权, 等. 2003b. 雌激素受体 α 和 β 亚型在文昌鱼神经系统、哈氏窝和性腺中的定位. *实验生物学报*, 36(5): 368–374.
- 付静, 沈中华, 程飞雄, 等. 2012. 芳香化酶的结构、催化机制及其抑制剂研究进展. *药理学报*, 47(1): 18–28.
- 翁幼竹, 方永强, 胡晓霞. 2001. 雌、雄激素受体在文昌鱼神经系统和哈氏窝的免疫识别. *动物学报*, 47(6): 672–676.

天津市浙海科技有限责任公司参与天津北大港东方白鹳 去往鄱阳湖放归活动

在天津市野生动物救护驯养繁殖中心的精心呵护下, 今年接受救助的国家一级保护动物东方白鹳已具备放归条件。2014 年 12 月 12 日, 天津市野生动物救护驯养繁殖中心将东方白鹳送往江西鄱阳湖进行野外放飞。为观测东方白鹳放飞后的生存状况, 工作人员在东方白鹳身上配戴了天津市浙海科技有限责任公司 (Tianjin Blueoceanix Technology co., LTD) 自主研发的 ANIT-G1001 型卫星追踪器, 该设备每天能够传送 8 ~ 20 个点 (阳光下即能工作), 已获得国家专利 (ZL 2014 2 0548444.4)。目前此设备已从江西鄱阳湖返回定位信息。天津电视台对本次放归活动进行了独家专访, 并将进行为期 2 年的跟踪报道。



超声波追踪器 天津市浙海科技有限责任公司自主研发的超声波追踪器, 可追踪地下生物, 已获得国家专利 (ZL 2015 2 0033165.9)。重量 5 ~ 10 g, 超声波穿透能力强、具有方向性, 地下定位精确, 追踪测量结果真实。传输的超声波信号对整个研究环境无负面影响, 该设备采用先进的检测和计算技术提高仪表的测量精度, 对干扰回波有抑制功能, 可持续待机 5 个月。

远红外监测相机 远红外监控相机采用热释感应动物技术, 自动拍摄高清晰度的图片和流畅的视频。相机在未探测到动物 (人体) 时处于节能状态, 耗电仅 300 μ A, 可以长时间处于警戒状态, 一旦有动物进入探测区域, 其摄像拍照功能将立即启动, 启动时间为 0.8 ~ 1.2 s, 拍摄照片或视频。每款机器均自带红外线照明, 特殊的 CMOS 感光芯片可在全黑夜间使用红外拍摄获得清晰的黑白图像或视频, 而光线足够时拍摄彩色照片或视频。夜晚 LED 灯启动后看不到明显光亮, 不易暴露目标, 隐蔽性强, 拍照距离可达 25 m。周密的防水防尘防锈蚀保护, 可适用于野外场合。



专业动物追踪与监测设备 RFID 生物玻璃芯片、超声波追踪器、VHF 动物追踪器、VHF 全频段接收机、GSM 动物追踪器、GSM 动物追踪项圈、铱星项圈式追踪器、铱星鸟类追踪器、远红外相机

欢迎通过官方微信平台 Blueoceanix 浙海科技, 随时关注设备最新优惠及馈赠活动的相关信息!

电话: +86-22-27686599

传真: +86-22-27686702

地址: 天津市南开区咸阳路 58 号

邮箱: sales@blueoceanix.com

http://www.blueoceanix.com

