·综　　述·

DHX 螺旋酶家族的研究进展*

蔡敏婧# 综述，张忠英△ 审校
（福建医科大学教学医院/厦门中山医院临床检验中心　361004）

关键词：肿瘤；DHX 螺旋酶；DHX 螺旋酶结构；DHX 螺旋酶的生物学特征
doi：10.3969/j.issn.1671-8348.2011.33.041　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-8348(2011)33-3412-04

DHX 螺旋酶是人类 RNA 螺旋酶（human RNA helicase，HRH）的一个分支，共有 15 个成员。DHX 螺旋酶结构中有一催化核心（catalytic core），由 8 个保守模序（conserved motifs）构成。在该螺旋酶催化核心结构的两端，围绕着 N-末端结构域（N-terminal rerminal，NTR）和 C-末端结构域（C-terminal rerminal，CTR），这 2 个结构域与 DHX 螺旋酶的 8 个保守模序共同参与 DHX 螺旋酶的多种重要的生物学过程，包括 mRNA前体剪接、核糖体合成、转录、翻译等。已有学者报道 DHX32 蛋白和 DHX9 蛋白可能与肿瘤发生发展密切相关，在 T 淋巴细胞凋亡和肿瘤耐药性方面起重要作用[1-2]。本文就国内、外对 DHX 螺旋酶的结构、生物学特征及其与肿瘤关系的研究综述如下。

1　DHX 螺旋酶家族成员

HRH 是一类能通过水解三磷酸核苷（NTP），将 RNA 双链打开的螺旋酶。HRH 根据保守模序Ⅱ的氨基酸排列顺序不同可分成 DHX 螺旋酶和 DDX 螺旋酶（DEAD box helicase）2 个家族，其中 DHX 家族有 15 个成员，见表 1[3-4]。DHX 螺旋酶在 RNA 转录、mRNA 剪接、翻译和核糖体合成方面发挥重要作用。

表 1　DHX 螺旋酶家族的 15 个成员

DHX 螺旋酶	别名	酵母菌同系物
DHX8	HRH1	Prp22p
DHX9	RHA，NDHII	Ylr419wp
DHX15	HRH2，DBP1	PrPp43p
DHX16	DBP2	Prp22p
DHX29	—	Y1r419wp
DHX30	KIAA0890，FLJ11214	Y1r419wp
DHX32	DDX32	—
DHX33	FLJ21972，DKFZp762F2011	Prp22p
DHX34	KIAA0134	Prp2
DHX35	FLJ22759	Prp22p
DHX36	MLEL1/KIAA1488	Y1r419wp
DHX37	KIAA1517	DHR1
DHX38	KIAA0224	Prp16p
DHX40	ARG147，PAD	Prp22p
DHX57	AAM73547	Y1r419wp

—：表示无此项。

2　DHX 螺旋酶的结构特点

DHX 螺旋酶的主要结构为一个催化核心及 NTR 和 CTR。

2.1　DHX 螺旋酶的催化核心　每个 DHX 螺旋酶具有 1 个 HRH 所共有的催化核心，该催化核心可分成结构域 1（domain 1）与结构域 2（domain 2）2 部分。DHX 螺旋酶的 8 个保守模序就存在于这 2 个结构域中，其中保守模序 I、Ia、Ib、P 和Ⅲ位于结构域 1，保守模序Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ位于结构域 2。这 8 个保守基序决定 DHX 螺旋酶的多种生物学特性，见表 2[2,5]。

表 2　DHX 催化核心的 8 个保守模序生物学特性

保守模序	生物学特性
Ⅰ、Ⅱ	结合 NTP/ATP，催化自身水解 NTP
Ia、Ib、Ⅴ、Ⅳ	结合底物
Ⅲ	利用水解双链的特性水解 NTP
Ⅵ	参与 ATP 水解，结合 RNA，结合 γ 磷酸盐

随着研究的不断深入，DHX 螺旋酶的一些新的保守模序不断被发现。Lattmann 等[6]在研究 DHX36 的 N-末端时发现 1 个新的保守模序 RSM。RSM 位于 DHX36 螺旋酶 N-末端方向的第 54～66 氨基酸处，共 13 个氨基酸。RSM 可与 DHX36 的 N-末端共同作用，识别并分解四倍体 G4（G-quadruplexes，由 4 条富含鸟嘌呤的 DNA 或 RNA 形成的稳定的螺旋结构），进而促进 G4 参与转录、翻译和端粒的维护等重要生物过程。

2.2　DHX 螺旋酶的 NTR 和 CTR　DHX 螺旋酶催化核心结构域的两端围绕着 NTR 和 CTR。DHX 螺旋酶家族的 NTR 具有多样性，可参与细胞应激反应、转录和翻译。DHX36 的 NTR 前 105 个氨基酸所形成的结构连接 RNA 以及定位于压力感应端 SGs（stress granules），从而间接参与细胞在环境变化时通过调整翻译所作的应激反应。另外，DHX36 的 NTR 与 RSM 相互作用而参与 RNA 翻译[6]。在 DHX9 螺旋酶结构中，其 NTR 可与 CAMP 反应元件结合蛋白连接蛋白（CREB-binding protein，CBP）连接，从而协助 CBP 激活转录[7]。Schutz 等[8]发现 DHX9 NTR 的前 30 个氨基可构成极微激活区（minimal transactivation domain，MTAD），MTAD 形成线圈结构，含有 2 条短 β 环和折叠。MTAD 具有较高疏水性，利用这一疏水性，MTAD 结构中的 18 个氨基酸残基与 DHX9 催化核心区域的 29 个氨基酸残基相互作用而促进 DHX9 与聚合酶Ⅱ连接。

DHX 螺旋酶的 CTR 区高度保守，其功能可能是参与 ATP 结合与水解，因而与 RNA 解链和核糖核蛋白重塑

*　**基金项目**：福建省自然科学基金资助项目（2009D005）。　△　**通讯作者**，Tel：（0592）2993328；E-mail：zhangzy1121@yahoo.com.cn。
#　福建医科大学 2009 级研究生。

有关[9]。

3 DHX 螺旋酶的生物学特性

在每个 DHX 螺旋酶家族成员中，构成其保守模序的氨基酸有所差异，因此每个 DHX 螺旋酶家族成员都具有各自的生物学特性，包括 RNA 前体的剪接加工、核糖体合成、翻译和转录等方面。

3.1 参与 mRNA 前体的剪接加工 真核生物 mRNA 前体在转录后需进行加工，成为成熟的 mRNA，进而发挥其功能。DHX38 蛋白在 mRNA 前体内含子的剪接过程中发挥着重要作用。DHX15 蛋白也参与成熟 mRNA 和剪接体的分离过程。

3.1.1 DHX38 蛋白 DHX38 蛋白参与剪接体识别并结合内含子 3′端的分支点和内含子 5′端剪接点过程。1993 年，Bargess 和 Guthrie 等[10]在酵母菌中发现，DHX38 蛋白不仅促进剪接体的重排，并且能提高剪接体识别内含子分支点的精确度。2010 年，Koodathingal 等[11]发现 DHX38 蛋白参与剪接体识别并结合 5′端剪接点精确度的校正。同时有学者观察到当最佳底物(mRNA 前体)快速地结合上剪接体后，DHX38 蛋白通过水解 ATP 产生能量，使内含子 5′端剪接点裂解，mRNA 前体沿剪接途径进行，促进外显子连接；相反，若 mRNA 前体突变，其与剪接体结合迟钝，DHX38 蛋白可在 5′端剪接点裂解之前将突变的 mRNA 前体清除。实验结果表明 DHX38 蛋白在 mRNA 前体剪接校正过程中能区分 mRNA 前体的真实度和变异度，从而增强 mRNA 前体剪接修饰的精确度。

3.1.2 DHX15 蛋白 DHX15 蛋白参与剪接体与 mRNA 的解离。2005 年，Tsai 等[12]在酵母菌中用免疫沉淀法分析 DHX15 蛋白在 mRNA 前体剪接过程中的作用，结果提示 DHX15 蛋白与剪接因子 Ntr1 和 Ntr2 所形成的复合物可通过依赖 ATP 的形式促进细胞核小 RNA 和结合物相关蛋白(NTC)与套索-内含子的分离。DHX15 蛋白、Ntr1 和 Ntr2 三者只有以结合成复合物的形式才能参与剪接体解离，即 Ntr1、Ntr2 作为辅助因子协助 DHX15 蛋白促进剪接体与套索-内含子的解离。2007 年，Tanaka 等[13]观察到辅助因子 Ntr1 氨基末端区域的前 120 个氨基酸区段可与 DHX15 蛋白相结合，活化 DHX15 蛋白酶，从而激活 DHX15 蛋白水解 ATP，利用 ATP 所产生的能量解离 mRNA 前体中的套索-内含子。

3.2 参与核糖体合成 DHX15 蛋白不仅参与 mRNA 前体的剪接加工，且 DHX15 蛋白也是核糖体前体颗粒的组成部分，参与 rRNA 前体的剪接加工过程，在 35S 和 20S rRNA 前体加工中起重要作用，促进核糖体大、小亚基的形成。2005 年，Lebaron 等[14]将表达 DHX15 基因的酵母菌培养于含葡萄糖的培养基。在含葡萄糖的培养基中，诱导 DHX15 基因转录的杂合启动子 GAL1-10-CYC1 的活性被抑制，从而使 DHX15 蛋白不表达，导致 35S rRNAs 前体和 23S rRNAs 前体出现短暂堆积，同时 27SA2、27SB、20S 和 7S 等 rRNAs 前体表达下降，所有成熟 rRNAs 表达也显著下降。Lebaron 等[14]还通过实验证实 DHX15 蛋白是 90S、60S 和 40S 等多种核糖体前体颗粒的组成部分。Lebaron 等[14]的这些实验结果提示 DHX15 蛋白作为多种核糖体前体颗粒的组成部分可能间接参与核糖体的合成。2006 年，Leeds 等[15]证明 DHX15 蛋白参与核糖体合成。Leeds 等通过脉冲追踪分析观察到 DHX15 蛋白突变可导致 35S rRNA 前体的堆积和成熟的 18S rRNA 与 25S rRNA 表达的下降，从而阻止大、小亚基生成；DHX15 蛋白可将处于结合状态的核仁小 RNA(small nucleolar RNAs，snoRNAs)与 35S rRNA 前体分离，使 snoRNA 循环利用，而 snoRNAs 被认为具有结合并修饰 35S rRNA 前体的作用。这些实验结果表明 DHX15 在核糖体早期合成过程中起关键作用。最近 Ebaron 等[16]发现 DHX15 蛋白在 rRNA 前体剪接加工过程中可与 Pfa1p 蛋白相互作用而促进 20S rRNA 前体至 18S rRNA 的转化。

3.3 参与转录水平的调控 DHX9 蛋白具有 DNA 和 RNA 解旋活性，可水解双链 DNA 和 RNA，参与 DNA 复制和转录。$p16^{INK4a}$基因是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CD-KN2A)基因家族成员，在大部分恶性肿瘤中该基因表达缺失。Myohanen Baylin[17]发现 $p16^{INK4a}$基因启动子存在 1 条特殊序列(5′-CGGACC GCG TGC GC-3′)，该序列可与 DHX9 特异性结合，从而上调 $p16^{INK4a}$基因启动子的表达。DHX9 蛋白可能通过与 $p16^{INK4a}$启动子的结合而参与 $p16^{INK4a}$基因的转录。DHX9 蛋白也可作为转录因子或转录共激活剂之间的连接因子而参与细胞转录水平的调控。在 DHX9 蛋白结构中，位于其催化核心外的 NTR 可与 CBP 的 C/H 区域连接，实现 CBP 与聚合酶Ⅱ相互作用而激活转录。DHX9 蛋白可能通过依赖 ATP 或通过 RNA 聚合酶的聚集而调节 CBP 的转录[18]。

3.4 参与翻译水平的调节 DHX29 蛋白与翻译起始阶段有关联性。Pisareva 等[19]通过实验发现 DHX29 蛋白可与翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factor，eIF)共同作用，从而促进高效 48S 复合物(真核细胞中蛋白质的合成起始于 48S 复合物的组装)的形成。48S 复合物形成所需的能量可通过 DHX29 蛋白水解 NTP 获得，并且 DHX29 蛋白水解 NTP 的活性可在 43S 复合物作用下增强。换言之，DHX29 蛋白在 43S 复合物作用下可高效水解 NTP，从而促进 48S 复合物的形成。Parsyana 等[20]在研究 DHX29 蛋白过程中发现 DHX29 蛋白可与 40S rRNA 前体结合而普遍存在于细胞质中，使 DXH29 蛋白在细胞中的表达下降之后，蛋白质的合成受到干扰，翻译过程被抑制。DHX36 蛋白也可通过保守模序 RSM 与 NTR 共同作用而参与翻译过程的调节[6]。

4 DHX 螺旋酶与肿瘤的关系

肿瘤方面，DHX32 在急性淋巴细胞白血病和结直肠癌两种肿瘤疾病中表达异常，且 DHX32 与淋巴细胞分化和凋亡关系密切；DHX9 与乳腺肿瘤发生、发展相关，在肿瘤中的作用机制可能与其增强肿瘤细胞耐药性有关。

4.1 DHX32 DHX32 解螺旋酶是 2002 年 Abdelhaeem[21]在研究急性淋巴细胞白血病时发现的一种新的 RNA 螺旋酶，后被确定属于 DHX 螺旋酶家族。该蛋白广泛存在于血液、直肠和乳腺等各种组织中。同时，DHX32 蛋白是惟一存在于线粒体中的 DHX 螺旋酶[22]。Abdelhaeem 等[24]用 RNA 印迹和 RT-PCR 分析 DHX32 基因在急性淋巴细胞白血病细胞中的表达情况，发现其表达下降；用免疫组织化学技术检测发现 DHX32 蛋白在胸腺小叶的皮质和髓质中表达不一；用流式细胞术检测发现 $CD4^+CD8^-$淋巴细胞和 $CD4^-CD8^+$淋巴细胞抗 DHX32 蛋白抗体数量比 $CD4^+CD8^+$淋巴细胞和 $CD4^-CD8^+$淋巴细胞中的抗 DHX32 蛋白抗体数量多，实验提示 DHX32 蛋白表达与胸腺细胞成熟度呈正相关，DHX32 蛋白参与 T 淋巴细胞的分化。Alli 等[1]在 T 细胞中观察到 DHX32 蛋白参与细胞的凋亡，并发现在表达 DHX32 基因的 T 细胞中抗凋亡蛋白——细胞型 Fas 相关的死亡区域蛋白样白细胞介素-1 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)的亚型不表达；而 c-FLIP 作为抗凋亡蛋白可调节 Fas 介导的外源性死亡受体途径的凋亡。这一结果提示 DHX32 蛋白可能通过调节 c-FLIP 的表达而参与 T 淋

巴细胞的凋亡过程。在实体瘤方面，DHX32 基因在结直肠癌组织中表达失调。Huang 等[25]研究结直肠癌与癌旁组织中 DHX32 基因的表达情况，发现 DHX32 基因在结直肠癌组织中的表达高，而在癌旁组织表达较低；DHX32 基因的表达水平与肿瘤的位置、肿瘤转移情况、肿瘤结节个数、肿瘤分化程度等有关。尽管 DHX32 基因与结直肠癌关系密切，但其作用机制还不明确。

4.2 DHX9 DHX9 与乳腺肿瘤有着密切的关系。肿瘤抑制因子——BRAC-1 在乳腺肿瘤的发生、发展中起抑制作用，并可修复损伤 DNA。Schlegel 等[26]在研究乳房上皮细胞实验中发现，DHX9 可与 BRAC-1 羧基端相结合，DHX9 的高表达可阻止 BRAC-1 的正常功能，包括 DNA 损伤后的修复。Schlegel 等[26]的实验结果提示 DHX9 表达异常可影响 BRAC-1 对乳腺肿瘤的抑制功能。最近学者们又发现与 BRAC-1 相互作用的 DHX9 基因的变异可提高患乳腺癌的风险[27]。DHX9 在肿瘤中的作用机制可能与其在增强肿瘤细胞耐药性方面密切相关。Zhong 和 zsafa[2]通过 DNA 亲和层析和质谱分析证实 DHX9 是核蛋白 MEF1 的组成之一。相邻多药耐药基因(MDR1)的表达产物是通透性糖蛋白(P-glyco protein，P-pg)，P-pg 在细胞中起转运药物的作用，可将药物泵出细胞外，影响肿瘤治疗效果。MEF1 蛋白可与 MDR1 的启动子结合而上调 MDR1 启动子的活性。DHX9 作为 MEF1 的组成成分，其高表达可提高 MDR1 启动子的活性，内源性 P-gp 随之表达增强，肿瘤细胞的耐药性提高。Zhong 和 Sufa[28]随后发现 DHX9 需在 DNA 依赖型蛋白激酶辅助下方能促进 P-gp 的表达，从而增强细胞耐药性。

5 总 结

综上所述，DHX 螺旋酶特有的结构和生物学特性决定其在 mRNA 前体剪接、核糖体合成、转录以及翻译等方面均发挥着重要作用。迄今为止，国内、外学者已对 DHX 螺旋酶家族进行相关研究，但仍存在一些问题有待阐明，如 DHX 螺旋酶参与 mRNA 前体剪接、核糖体合成、转录和翻译的相应机制；DHX 螺旋酶在肿瘤方面的作用机制；为何 DHX32 蛋白在急性淋巴细胞白血病细胞中表达下降而在结直肠癌组织细胞中表达反而增高。因此，弄清这些问题还需要更加深入的研究，而这些研究成果将可能为肿瘤疾病带来新的治疗前景。

参考文献：

[1] Alli Z, Chen Y, Abdul Wajid S, et al. a role for DHX32 in regulating T-cell apoptosis[J]. Anticancer Res, 2007, 27(1): 373-377.

[2] Zhong X, Safa AR. RNA helicase A in the MEF1 transcription factor complex up-regulates the MDR1 gene in multidrug-resistant cancer cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(17): 17134-17141.

[3] Abdelhaleem M, Maltais L, Wain H. The human DDX and DHX gene families of putative RNA helicases[J]. Genomics, 2003, 81(6): 618-622.

[4] Abdelhaleem M. The novel helicase homologue DDX32 is down-regulated in acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2002, 26(10): 945-954.

[5] Bleichert F, Baserga SJ. The long unwinding road of RNA helicase[J]. Mol Cell, 2007, 27(3): 339-352.

[6] Lattmann S, Giri B, Vaughn JP, et al. Role of the amino terminal RHA U-specific motif in the recognition and resolution of guanine quadruplex-RNA by the DEAH-box RNA helicase RHAU[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(18): 6219-6233.

[7] Nakajima T, Uchida C, Anderson SF, et al. RNA helicase A mediates association of CBP with RNA polymerase Ⅱ[J]. Cell, 1997, 90(6): 1107-1112.

[8] Schutz P, Wahlberg E, Karlberg T, et al. Crystal structure of human RNA helicase A (DHX9): structural basis for unselective nucleotide base binding in a DEAD-box variant protein[J]. J Mol Biol, 2010, 400(4): 768-782.

[9] He Y, Andersen GR, Nielsen KH. Structural basis for the function of DEAH helicases[J]. EMBO, 2010, 11(3): 180-186.

[10] Burgess SM, Guthrie C. A mechanism to enhance usage of a discard pathway for aberrant lariat intermediates[J]. Cell, 1993, 73(7): 1377-1391.

[11] Koodathingal P, Novak T, Piccirilli JA, et al. The DEAH box ATPases Prp16 and Prp43 cooperate to proofread 5′ splice site cleavage during pre-mRNA splicing[J]. Mol Cell, 2010, 39(3): 385-395.

[12] Tsai RT, Fu RH, Yeh FL, et al. Spliceosome disassembly catalyzed by Prp43 and its associated components Ntr1 and Ntr2[J]. Genes Dev, 2005, 19(24): 2991-3003.

[13] Tanaka N, Aronova A, Schwer B. Ntr1 activates the Prp43 helicase to trigger release of lariat-intron from the spliceosomeenes[J]. Genes Dev, 2007, 21(18): 2312-2325.

[14] Lebaron S, Froment C, Fromont-Racine M, et al. The splicing ATPase Prp43p is a component of multiple preribosomal particles[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25: 9269-9282.

[15] Leeds NB, Small EC, Hiley SL, et al. The splicing factor Prp43p, a DEAH box ATPase, functions in ribosome biogenesis[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(2): 513-522.

[16] ebaron S, Papin C, Capeyrou R, et al. The ATPase and helicase activities of Prp43p are stimulated by the G-patch protein Pfa1p during yeast ribosome biogenesis[J]. EMBO J, 2009, 28(24): 3808-3819.

[17] Myohanen S, Baylin SB. Sequence-specific DNA binding activity of RNA helicase A to the p16INK4a promoter[J]. J Biol Chem, 2001, 276(2): 1634-1642.

[18] Fuller-Pace FV. DExD/H box RNA helicases: multifunctional proteins with important roles in transcriptional regulation[J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34(15): 4207-4215.

[19] Pisareva VP, Pisarev AV, Komar AA, et al. Translation Initiation on mammalian mRNAs with structured 5 UTRs requires DExH-Box protein DHX29[J]. Cell, 2008, 135(7): 1237-1250.

[20] Parsyana A, Shahbazian D, Martineau Y, et al. The helicase protein DHX29 promotes translation initiation, cell proliferation, and tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(52): 22217-22222.

[21] Abdelhaleem M. The novel helicase homologue DDX32 is down-regulated in acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2002, 26(10): 945-954.

[22] Alli Z, Ho M, Ackerley C, et al. Characterization of murine Dhx32[J]. Exp Mol Pathol, 2007, 83 (1): 115-118.
[23] Alli Z, Ho M, Abdelhaleem M. Expression of DHX32 in lymphoid tissues[J]. Exp Mol Pathol, 2005, 79(3): 219-223.
[24] Abdelhaleem M, Sun TH, Ho M. DHX32 expression suggests a role in lymphocyte differentiation[J]. Anticancer Research, 2005, 25(4): 2645-2648.
[25] Huang CL, Liang XM, Huang RX, et al. Up-regulation and clinical relevance of novel helicase homologue DHX32 in colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28(1): 28-11.
[26] Schlegel BP, Starita LM, Parvin JD. Overexpression of a protein function and defects in ploidy and cytokinesis in mammary epithelial cells[J]. Oncogene, 2003, 22(7): 983-91.
[27] Guénard F, Labrie Y, Ouellette G, et al. Genetic sequence variations of BRCA1-interacting genes AURKA, BAP1, BARD1 and DHX9 in French Canadian Families with high risk of breast cancer[J]. J Hum Genet, 2009, 54(3): 152-161.
[28] Zhong X, Safa AR. Phosphorylation of RNA helicase a by DNA-Dependent protein kinase is indispensable for expression of the MDR1 gene product P-glycoprotein in multidrug-resistant human leukemia cells[J]. Biochemistry, 2007, 46 (19): 5766-5775.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-07-12)

·综 述·

过氧化物酶体增殖因子激活受体 α 激动剂抗肿瘤的研究进展*

刘春妮 综述,曾锦荣△ 审校
(桂林医学院附属医院呼吸内科,广西桂林 541001)

关键词:过氧化物酶体增殖物激活受体;激动剂;抗肿瘤;机制
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.33.042 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-8348(2011)33-3415-04

1 PPARα 的结构和特性

PPARα 是第 1 个被鉴别出来 PPAR 的亚型[1],人 PPARα (NR1C1)位于 22 号染色体长臂(22q12-q13.1),长约 93.2 kb,编码的 mRNA 包含 8 个外显子,第 1、2 外显子和部分 3 外显子编码 5′非翻译区,第 8 外显子的后 232 个碱基编码 3′非翻译区,其余的是翻译区,编码 468 个氨基酸组成的蛋白,相对分子质量为 55 000 。基因结构上有 A、B、C、D、E、F 结构域,按功能分为 4 个域:A/B 结构域、DNA 结合结构域(C)、铰链结构域(D)和配体结合结构域(E/F)。A/B 结构域、E/F 结构域中分别包含激活功能结构域 1(activation function 1,AF1)、激活功能结构域 2(activation function 2,AF2)结构域。

PPARα 与另两种亚型均属于Ⅱ型核受体家族成员,位于细胞核,需与另一个Ⅱ型核受体——维 A 酸受体(RXR)结合形成异二聚体共同调控下游靶基因的转录[2]。PPARα/RXR 异二聚体的形成不依赖 PPARα 的配体,并能募集辅阻遏物蛋白复合物从而抑制靶基因的转录。当 PPARα 被相应配体激活后,结合在异二聚体上的辅阻遏物蛋白复合物被释放出来,辅激活物复合物即结合到靶基因的启动子区域从而启动转录,即反式激活机制[3]。PPARα/RXR 异二聚体结合的靶基因的部位是位于靶基因启动子区的 2 个相同的拷贝序列 AGG(A/T)CA,其间被一碱基对隔开,该序列被称为过氧化物酶体增殖因子作用元件(peroxisome proliferators response element,PPRE),属于 1 类直接重复序列(direct repeat 1,DR1),在鼠的脂酰辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)基因的启动子中首次被阐释[2-4]。许多与脂类代谢有关的基因都含有 PPRE,例如与脂肪酸转运、氧化过程相关的乙酰辅酶合成酶或氧化酶的基因,还有与脂类衍生物相关的细胞色素 P450 脂肪酸环氧化酶基因(CYP4A 与 CYP2C)[5]。通过调控这些基因的表达,从而参与脂类代谢,糖原、氨基酸和酮体的合成,并通过这些途径来调控细胞的增殖、分化和凋亡。有研究报道 CYP2C 花生四烯酸环氧化酶基因是 PPARα 介导的抑制肿瘤血管形成作用中的关键靶点[6]。CYP2C 环氧化酶可将花生四烯酸代谢成 5,6-、8,9-、11,12-、14,15-环氧二十碳三酸(EETS),现有的研究表明这些代谢产物能有效通过细胞膜作为细胞内的三酰甘油,参与生长因子介导的信号转导激活细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)、P38 和磷脂酰肌醇-3-激酶,具有促血管生成的特性[7]。在啮齿类动物中 PPARα 配体激活的抗肿瘤作用是通过下调内皮细胞中 CYP2C44 环氧化酶的表达,降低血浆、血管内皮中 EETS 的水平,从而抑制肿瘤血管的生成。与此类似,人的 CYP2C8、CYP2C9 基因与啮齿类动物的 CYP2C44 是同源基因,它们都参与了 VEGF 介导的促血管生成[8],进一步证明了这种酶是 PPARα 激活的抗肿瘤作用中的靶点。

PPARα 调控许多靶基因的同时,其表达也受其他转录因子的调控。研究表明人 PPARα 在转录水平上受核受体的调控,如肝细胞核因子 4(HNF4)和鸡卵清蛋白上游启动子-转录因子Ⅱ(COUP-TFⅡ)。在啮齿动物中,PPARα 的表达还受体内各种生理条件例如年龄、应激、生长激素、糖皮质激素、胰岛素、瘦素水平等的调控[9]。在饥饿状态下,大鼠肝脏中 PPARα 的表达增加,进而增强 PPARα 所调控的分解脂肪酸基因的表达。研究显示 PPARα 在肝脏、肾脏、肠、心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织、肾上腺和胰腺等组织中高表达。PPARα 蛋白的活性还受翻译后修饰——即磷酸化作用的调控,这种磷酸化作用通过丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径使位于蛋白 N 端 A/B 结构域的第 6、12、21 丝氨酸残基磷酸化,从而增强 PPARα 配体

* **基金项目**:广西卫生厅医疗卫生重点科研课题资助项目(重 2010046)。 △ **通讯作者**,Tel:13607739932;E-mail:Zjr@glmc.edu.cn。