

· 综述 ·

类固醇受体辅活化因子家族与乳腺癌

唐鹏 姜军

类固醇激素通过与包括 ER、PR、AR、GR 在内的类固醇受体结合而表现出生物学活性,在调控生长发育和多种生理机能方面起着至关重要的作用。与激素结合前,类固醇受体与辅阻遏因子结合以抑制目的基因的活性;与激素结合后,类固醇受体与辅阻遏因子解离并募集辅活化因子而获得翻译活性。所以,类固醇受体辅活化因子(steroid receptor coactivator, SRC)家族在这一过程中起重要作用。由于多种类固醇激素及其受体在乳腺癌发生、发展、治疗、预后等多个方面具有举足轻重的作用,所以 SRC 家族成员在其中的作用也可谓至关重要。

1 SRCs 的分子结构

Onate 等^[1]于 1995 年首次使用酵母双杂交系统确定存在一种蛋白,可以在不改变启动子活性的情况下增强 PR 的翻译活性。由于这种蛋白可以增强多种类固醇受体,如 ER、PR、AR 等的转活化,故将其命名为 SRC-1^[1-3]。此后又相继发现了两个结构类似的 SRC 家族成员——SRC-2 和 SRC-3^[4-5]。SRCs 蛋白约 160 kD,成员序列之间 50% ~ 55% 相似、40% ~ 43% 一致。其 N 端有一个最为保守的 bHLH/Per/ARNT/Sim 结构域,功能目前尚不完全清楚,但可以肯定的是该结构域并不是辅活化核受体(nuclear receptors, NRs)所必需的^[1]。中部的受体相互作用结构域(receptor-interacting domain, RID)是一个相对保守的区域,包含 3 个 LXXLL(L 为亮氨酸, X 为任何氨基酸)模序,每个模序均可形成具有亲水疏水双重特性的 α 螺旋,与 NRs 配体结合结构域结合配体后形成的疏水裂隙相结合而发挥生物学活性,故又被称为 NR box^[6]。各个模序及其上下序列对同一 NRs 表现出不同的亲和力,任一模序突变将不会造成 SRCs 与 NRs 间相互作用完全丧失,提示模序间存在相互差异和相互协作^[7-8]。RID 下方是两个内在的翻译活化结构域(activation domain, AD),两者之间有一个富含谷氨酸盐的区域。AD1 不与 NRs 结合,而是与包括 CBP/p300 在内的组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)相互作用,且这

一相互作用是 SRCs 介导转录活性所必需的^[9-10]。AD1 同样含有三 3LXXLL 或类似结构,其中任一模序的突变将减弱 SRCs 与 HAT 的作用,提示 AD1 的主要作用是为染色质重塑募集乙酰转移酶,如 CBP/p300、p/CAF 等^[11]。AD2 与组蛋白甲基转移酶,如 CARM1、PRMT1 相互作用,将其募集到 NR 增强子/启动子区域,这对 NR 定向局部染色质重塑和启动子附近翻译器组装是至关重要的^[12-13]。同时 SRC-1 和 SRC-3 的 AD2 自身也具有内在 HAT 活性^[14-15]。与其他 SRCs 不同的是, SRC-1 的 C 端还有一个非保守的 LXXLL 模序,构成一个独立的 RID 且具有生物学活性。

2 SRCs 的基因定位与表达

SRC-1 基因位于人 2 号染色体 p23 和小鼠 12 号染色体 A2-3^[16-17]。在多种正常组织和细胞中可以检测到 SRC-1 mRNA 和蛋白的表达,如肺、肝、肾、心等。但 SRC-1 基因表达缺失并不会导致任何相关疾病的发生或发育障碍,而仅仅是对类固醇激素的抵抗^[18]。SRC-2 基因位于人 8 号染色体 q21 和小鼠 1 号染色体 A3-5^[17,19]。同样地,可以在心、肝、肺、睾丸、乳腺等多种组织中检测到 SRC-2 mRNA 和蛋白的表达^[20]。虽然 SRC-2 基因敲除小鼠发育仍然正常,但显得比较瘦弱,因为白色脂肪组织含量太少而棕色脂肪细胞较多,而且生育能力也会下降^[21-22]。而 SRC-3 基因位于人 20 号染色体 q12 和小鼠 2 号染色体 H2-4^[5,17]。SRC-3 mRNA 和蛋白的表达同样可以在诸如肝、肺、心、脑、乳腺、睾丸等多种正常组织中检测到,但表达程度具有差异,如在乳腺上皮细胞、卵母细胞、肝细胞、平滑肌细胞中高表达,在海马和嗅球的表达也较脑部其他区域高^[18,23]。而与 SRC-1 和 SRC-2 基因表达缺失不同的是, SRC-3 基因敲除小鼠不但发育明显迟缓,成体体积小,而且雌性小鼠的生育能力明显下降^[23]。

3 SRCs 与乳腺癌

3.1 SRC-3 与乳腺癌

SRC-3 最早发现于人乳腺癌细胞系中^[5]。SRC-3 基因在人乳腺癌中可变扩增频率为 4.8% ~ 9.5%,其 mRNA 在 31% ~ 64% 的乳腺癌中高表达,而蛋白水平仅在 10% 的乳腺癌中升高^[5,24-26]。虽然 SRC-3 可以增强 ER 和 PR 依赖的转录,但其在乳腺癌中的过度表达与 ER 和 PR 状态无关,而是与 HER2 过度表达相关^[24-25,27]。在使用他莫昔芬治疗的人群中, SRC-3 高表达患者出现药物抵抗几率高,生存率较低;而 SRC-3 和 HER-2 同时过度表达的人群对他莫昔芬的反应最差。这是因为二者共同增强了他莫昔芬的激动剂活性,从

而减弱了其抗肿瘤活性;而在未使用他莫昔芬辅助治疗人群中, SRC-3 高表达患者无病生存率高,特别是 HER-2 受体酪氨酸激酶低表达者^[27]。进一步的研究发现, HER-2 过度表达可以增强 SRC-3 磷酸化,促进 heregulin、雌二醇或他莫昔芬刺激乳腺癌细胞生长^[28]。SRC-3 过度表达本身不但可以增强雌激素依赖性细胞增殖,而且完全消除了他莫昔芬和纯化抗雌激素药物引起的细胞周期阻滞效应^[29]。

SRC-3 基因及其 N 端缺失产物 AIB1- δ 3 在乳腺癌中过度表达。AIB1- δ 3 转基因小鼠乳腺上皮细胞增殖、细胞周期蛋白 D1 表达、IGF- I 受体蛋白表达及乳腺组织质量均显著增加,并出现乳腺导管扩张。这些细胞增殖和基因表达变化与生长因子信号改变导致的乳腺癌发生或进展情况一致,提示 AIB1- δ 3 在乳腺癌发生和/或发展中发挥重要作用^[30]。在乳腺癌细胞中,高表达的 SRC-3 被募集到细胞周期蛋白 D1 启动子周围,通过增强 ER 与细胞周期蛋白 D1 的相互作用而促进其表达,从而影响乳腺癌的增殖和进展^[30-31]。乳腺癌细胞中 SRC-3 缺失将引起胰岛素受体基质明显减少,导致细胞对 IGF- I 的部分抵抗,使 IGF- I 通路受损,部分抑制细胞增殖和迁移,从而抑制乳腺癌的发生和转移^[32]。SRC-3 表达缺失小鼠转入 v-Ha-ras 诱导出现乳腺癌的速度明显减缓,但并不影响卵巢激素促进肿瘤发生的功能,提示两者通过不同的途径刺激乳腺癌发生,但 SRC-3 表达缺失明显延缓雌激素介导的 MCF-7 乳腺癌细胞增殖和肿瘤生长^[32-34]。SRC-3 N 端结构域则直接与 E2F1 作用,并被募集到 E2F 目标基因启动子区域,刺激 E2F 应答基因转录。因此 SRC-3 是 E2F1 介导的基因表达和 ER 阴性乳腺癌细胞增殖的必需因子^[29]。

3.2 SRC-1 与乳腺癌

虽然 SRC-1 基因表达缺失不会导致任何相关疾病的发生或发育障碍,但最近的研究发现 SRC-1 过度表达明显与乳腺癌的发生、发展、复发、转移、治疗、预后等各个方面相关。原发肿瘤中 SRC-1 水平与 ER α 状态无关,与 ER β 表达呈负相关^[35-36]。在 ER 阳性乳腺上皮细胞中,雌激素可以降低 ERBB2 原癌基因 mRNA 和蛋白水平,而 SRC-1 可以减轻雌激素对 ERBB2 增强子的抑制。在雌激素条件下, SRC-1 优先与 ER 结合,此时 SRC-1 被有效隔离以降低 ERBB2 增强子活性;而在抗雌激素媒介,如他莫昔芬、ICI 182780 等存在的条件下, SRC-1 则从 ER 上释放出来并与 ERBB2 增强子结合使之活化,从而诱导乳腺癌的发生^[37]。SRC-1 与 HER-2 表达呈正相关,而且二者均高表达患者较 HER-2 阳性但 SRC-1 阴性患者复发可能性明显增大,预后较差,甚至有文

献报道二者均阳性的患者复发可能危险度为 97%^[38-39]。目前研究认为其可能机制一是 PEA3 活化 HER-2, 并激活 SRC-1, 从而导致内分泌治疗抵抗^[39]; 另一方面 SRC-1 可以增加 SDF-1 α 的表达, 同时 HER2 稳定其受体 CXCR4 蛋白, 而 SDF-1 α 分别通过自分泌和旁分泌途径介导雌激素诱导的肿瘤细胞增殖和浸润^[40]。另外, SRC-1 还可以激活 HeLa 细胞中 p53 的转活化^[41]。同 SRC-3 一样, SRC-1 也具有增强雌激素依赖的细胞周期蛋白 D1 转录的能力^[31]。

4 结语

SRCs 是诱导乳腺癌发生、发展和复发的重要辅助因子, 同时也是判断乳腺癌复发和预后的重要预示因子, 抑制 SRCs 的表达及其相关信号通路可能是今后预防和治疗乳腺癌的一种有效途径。但目前关于 SRCs 在乳腺癌病程中的具体作用机制以及与其他因子的相互作用途径尚不完全清楚, 需要在今后进行更为广泛而深入的研究。

【关键词】 类固醇受体辅活化因子; 乳腺癌

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Onate S A, Tsai S Y, Tsai M J, *et al*. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily[J]. *Science*, 1995, 270: 1354 - 1357.
- [2] Takeshita A, Yen P M, Misiti S, *et al*. Molecular cloning and properties of a full-length putative thyroid hormone receptor coactivator[J]. *Endocrinology*, 1996, 137: 3594 - 3597.
- [3] Kamei Y, Xu L, Heinzel T, *et al*. A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors[J]. *Cell*, 1996, 85: 403 - 414.
- [4] Hong H, Kohli K, Trivedi A, *et al*. GRIP1, a novel mouse protein that serves as a transcriptional coactivator in yeast for the hormone binding domains of steroid receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 4948 - 4952.
- [5] Anzick S L, Kononen J, Walker R L, *et al*. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer[J]. *Science*, 1997, 277: 965 - 968.
- [6] Shiau A K, Barstad D, Loria P M, *et al*. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen[J]. *Cell*, 1998, 95: 927 - 937.
- [7] Leers J, Treuter E, Gustafsson J A. Mechanistic principles in NR box-dependent interaction between nuclear hormone receptors and the coactivator TIF2[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 6001 - 6013.
- [8] Chang C, Norris J D, Gron H, *et al*. Dissection of the LXXLL nuclear receptor-coactivator interaction motif using combinatorial peptide libraries discovery of peptide antagonists of estrogen receptors alpha and beta[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19: 8226 - 8239.
- [9] Li H, Gomes P J, Chen J D. RAC3, a steroid/nuclear receptor-associated coactivator that is related to SRC-1 and TIF2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 8479 - 8484.
- [10] Onate S A, Boonyaratanakornkit V, Spencer T E, *et al*. The steroid receptor coactivator-1 contains multiple receptor interacting and activation domains that cooperatively enhance the activation function 1 (AF1) and AF2 domains of steroid receptors[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 12101 - 12108.

- [11] Li J, O'Malley B W, Wong J. p300 requires its histone acetyltransferase activity and SRC-1 interaction domain to facilitate thyroid hormone receptor activation in chromatin[J]. *Mol Cell Biol*,2000,20:2031 – 2042.
- [12] Chen D, Ma H, Hong H, *et al*. Regulation of transcription by a protein methyltransferase[J]. *Science*,1999,284:2174 – 2177.
- [13] Koh S S, Chen D, Lee Y H, *et al*. Synergistic enhancement of nuclear receptor function by p160 coactivators and two co-activators with protein methyltransferase activities[J]. *J Biol Chem*,2001,276:1089 – 1098.
- [14] Spencer T E, Jenster G, Burcin M M, *et al*. Steroid receptor coactivator – 1 is a histone acetyltransferase[J]. *Nature*, 1997,389:194 – 198.
- [15] Chen H, Lin R J, Schiltz R L, *et al*. Nuclear receptor coactivator ACTR is a novel histone acetyltransferase and forms a multimeric activation complex with P/CAF and CBP/p300[J]. *Cell*,1997,90:569 – 580.
- [16] Carapeti M, Aguiar R C, Chase A, *et al*. Assignment of the steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) gene to human chromosome band 2p23[J]. *Genomics*,1998,52:242 – 244.
- [17] Ning G, Jurecic V, Baldini A, *et al*. Structure and chromosomal locations of mouse steroid receptor coactivator gene family[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*,1999,35:481 – 486.
- [18] Xu J, Qiu Y, DeMayo F J, *et al*. Partial hormone resistance in mice with disruption of the steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) gene[J]. *Science*,1998,279:1922 – 1925.
- [19] Kalkhoven E, Valentine J E, Heery D M, *et al*. Isoforms of steroid receptor co-activator 1 differ in their ability to potentiate transcription by the oestrogen receptor[J]. *EMBO J*,1998,17:232 – 243.
- [20] Puustinen R, Sarvilinna N, Manninen T, *et al*. Localization of glucocorticoid receptor interacting protein 1 in murine tissues using two novel polyclonal antibodies[J]. *Eur J Endocrinol*,2001,145:323 – 333.
- [21] Picard F, Gehin M, Annicotte J, *et al*. SRC-1 and TIF2 control energy balance between white and brown adipose tissues [J]. *Cell*,2002,111:931 – 941.
- [22] Gehin M, Mark M, Dennefeld C, *et al*. The function of TIF2/GRIP1 in mouse reproduction is distinct from those of SRC-1 and p/CIP[J]. *Mol Cell Biol*,2002, 22:5923 – 5937.
- [23] Xu J, Liao L, Ning G, *et al*. The steroid receptor coactivator SRC-3 (p/CIP/RAC3/AIB1/ACTR/TRAM-1) is required for normal growth, puberty, female reproductive function, and mammary gland development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97:6379 – 6384.
- [24] Bautista S, Valles H, Walker R L, *et al*. In breast cancer, amplification of the steroid receptor coactivator gene AIB1 is correlated with estrogen and progesterone receptor positivity[J]. *Clin Cancer Res*,1998,4:2925 – 2929.
- [25] Bouras T, Southey M C, Venter D J. Overexpression of the steroid receptor coactivator AIB1 in breast cancer correlates with the absence of estrogen and progesterone receptors and positivity for p53 and HER2/neu[J]. *Cancer Res*,2001,61: 903 – 907.
- [26] List H J, Reiter R, Singh B, *et al*. Expression of the nuclear coactivator AIB1 in normal and malignant breast tissue[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2001,68:21 – 28.
- [27] Osborne C K, Bardou V, Hopp T A, *et al*. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*,2003,95:353 – 361.
- [28] Shou J, Massarweh S, Osborne C K, *et al*. Mechanisms of tamoxifen resistance;increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*,2004,96:926 – 935.
- [29] Louie M C, Zou J X, Rabinovich A, *et al*. ACTR/AIB1 functions as an E2F1 coactivator to promote breast cancer cell proliferation and antiestrogen resistance[J]. *Mol Cell Biol*,2004,24:5157 – 5171.
- [30] Tilli M T, Reiter R, Oh A S, *et al*. Overexpression of an N – terminally truncated isoform of the nuclear receptor coactivator amplified in breast cancer 1 leads to altered proliferation of mammary epithelial cells in transgenic mice[J]. *Mol Endocrinol*,2005,19:644 – 656.
- [31] Planas-Silva M D, Shang Y, Donaher J L, *et al*. AIB1 enhances estrogen-dependent induction of cyclin D1 expression [J]. *Cancer Res*,2001,61:3858 – 3862.
- [32] Kuang S Q, Liao L, Zhang H, *et al*. AIB1/SRC-3 deficiency affects insulin-like growth factor I signaling pathway and suppresses v-Ha-ras-induced breast cancer initiation and progression in mice[J]. *Cancer Res*,2004,64:1875 – 1885.

- [33] Liao L, Kuang S Q, Yuan Y, *et al*. Molecular structure and biological function of the cancer-amplified nuclear receptor coactivator SRC-3/AIB1[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 83: 3 – 14.
- [34] List H J, Lauritsen K J, Reiter R, *et al*. Ribozyme targeting demonstrates that the nuclear receptor coactivator AIB1 is a rate-limiting factor for estrogen-dependent growth of human MCF-7 breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 23763 – 23768.
- [35] Berns E M, Staveren I L, Klijn J G, *et al*. Predictive value of SRC-1 for tamoxifen response of recurrent breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 1998, 48: 87 – 92.
- [36] Myers E, Fleming F J, Crotty T B, *et al*. Inverse relationship between ER-beta and SRC-1 predicts outcome in endocrine-resistant breast cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91: 1687 – 1693.
- [37] Newman S P, Bates N P, Vernimmen D, *et al*. Cofactor competition between the ligand-bound oestrogen receptor and an intron 1 enhancer leads to oestrogen repression of ERBB2 expression in breast cancer[J]. Oncogene, 2000, 19: 490 – 497.
- [38] Fleming F J, Myers E, Kelly G, *et al*. Expression of SRC-1, AIB1, and PEA3 in HER2 mediated endocrine resistant breast cancer, a predictive role for SRC-1[J]. J Clin Pathol, 2004, 57: 1069 – 1074.
- [39] Eddie M, Arnold H, Enda M D, *et al*. Recurrence in HER2 over-expressing breast cancer – a predictive role for PEA3 and SRC-1[J]. J Am Coll Surg, 2004, 199: 89.
- [40] Kishimoto H, Wang Z, Bhat-Nakshatri P, *et al*. The p160 family coactivators regulate breast cancer cell proliferation and invasion through autocrine/paracrine activity of SDF-1 alpha/CXCL12[J]. Carcinogenesis, 2005, 26: 1706 – 1715.
- [41] Lee S K, Kim H J, Kim J W, *et al*. Steroid receptor coactivator-1 and its family members differentially regulate transactivation by the tumor suppressor protein p53[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13: 1924 – 1933.

(收稿日期: 2006-11-18)

(本文编辑: 张毅)