

PAQR 膜蛋白家族研究进展*

项捷 秦鸿雁 韩 骅[△]

(第四军医大学医学遗传学与发育生物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 孕激素和脂联素分子受体家族(PAQRs)是一类不同于G蛋白耦联受体家族的7次跨膜蛋白家族,目前发现该家族在人类具有11个成员。这类蛋白的结构类似于细菌的溶血素蛋白III,跨膜区域完全由一个高度保守的PFAM-UPF0073结构域构成。对该家族成员的生理功能研究发现,PAQR1,PAQR2具有维持代谢稳态和参与炎症反应的作用。PAQR5,PAQR7,PAQR8对于精子顶体反应,卵细胞的成熟和细胞凋亡有着重要的调节作用。随着对该家族成员分子的深入研究,一方面将更新对其现有生理病理过程的认识,另一方面将更加明确该类蛋白介导的信号转导通路,为相关疾病的治疗提供新的靶点和新的策略。

关键词 孕激素和脂联素分子受体家族 脂联素受体 孕激素膜受体 7次跨膜蛋白

中图分类号 Q71,Q812 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)01-166-05

Advanced Studies on PAQR Membrane Protein Family*

XIANG Jie, QIN Hong-yan, HAN Hua[△]

(Department of Medical Genetics and Developmental Biology, The Fourth Military Medical University, 710032, Xi'an, China)

ABSTRACT: Progesterin and AdipoQ receptor groups (PAQRs), which lacks significant sequence similarity with any GPCRs but shares similar structure with hemolysin-type III protein, are characterized as a 7 trans-membrane topology wholly encompassed within the PFAM-UPF0073 motif which includes a clear pattern of invariant amino acids during evolution. Now there are 11 members identified in PAQRs, of which PAQR1 and PAQR2 play pivotal roles in the regulation of energy homeostasis and immune response. And PAQR5, PAQR7 and PAQR8 mediate human sperm capacitation and acrosome reaction, maturation of egg cell, and cell apoptosis regulation respectively. Therefore, the study on PAQR family should be helpful to update its knowledge involved in physiological and pathological processes. And exploring the mechanism of PAQRs-mediated signaling pathway will be useful to provide potential therapeutic targets and therapeutic strategies in some related diseases.

Key words: Progesterin and AdipoQ receptors family (PAQRs); Adiponectin receptors (AdipoRs); Progesterone membrane receptors (mPRs); Seven trans-membrane spanning (7TM) sequence

Chinese Library Classification: Q71, Q812 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)01-166-05

前言

PAQR家族是一类新命名的膜蛋白受体,具有7次跨膜结构,是一类非常保守的蛋白质家族,与原核生物的溶血素III型蛋白在结构上相似。这类蛋白与之前发现的G蛋白耦联受体家族在氨基酸序列上缺乏共性,它们的跨膜区由一个进化中高度保守的PFAM-UPF0073结构域构成,并且这种结构域是PAQR蛋白家族特有的。目前该家族在人类有11个成员,即脂联素相关受体亚群,包括PAQR1(AdipoR1),PAQR2(AdipoR2),PAQR3,PAQR4;孕激素膜蛋白相关受体亚群,包括PAQR5(mPR γ),PAQR6,PAQR7(mPR α),PAQR8(mPR β),PAQR9以及溶血素相关受体PAQR10,PAQR11^[1,10]。此外,在酵母菌中还存在着YOL002c,Izh1p~Izh4p分子,尚未在高等哺乳类分子中鉴定^[1]。研究表明PAQR家族蛋白在人体中广泛表达,其生物学功能也非常复杂^[1,3,6,9,13]。目前对于该家族蛋白的结构和功能研究尚处于起步阶段,本文将重点介绍PAQR家

族的成员和命名,结构与组织分布特点,以及生物学功能上相关进展。

1 PAQR家族的发现和成员

人类基因组编码了大量膜蛋白受体,其中包括G蛋白耦联受体家族(GPCRs),它们占据了大约2%的编码蛋白的基因数量。GPCRs家族通过与脂质双分子层中间及膜内侧存在的包括G蛋白等一系列信号分子之间复杂的级联式相互作用来完成信号的跨膜转导。所有的G蛋白耦联受体分子都由一条包含7次跨膜 α 螺旋的肽链构成,N端在胞外,C端在胞内。最近研究发现一类孕激素和脂联素分子受体(progesterin and adipoQ receptors,PAQRs)家族,其成员也是一种具有7次跨膜结构的受体,但是缺少与已知的GPCRs成员明显相似的氨基酸序列^[1,2]。通过对PAQR蛋白和原核细胞溶血素III型蛋白的比对,研究者发现该家族成员都含有一个由固定的氨基酸序列组成的结构域,PFAM-UPF0073结构域,并且这种结构域是PAQR家

* 基金项目 国家自然科学基金重点项目(30830067)和国家"973"计划课题(2009CB521706)资助

作者简介 项捷(1989),女,临床医学专业五年制本科生,E-mail:xiangjie07fmmu@gmail.com

[△]通讯作者 韩骅,男,教授,博士生导师。E-mail:huahan@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-04-02 接受日期:2011-04-25)

族蛋白特有的^[1]。目前发现具有这种结构域的蛋白包括哺乳动物的 PAQR1~PAQR11,和酵母菌中的 YOL002c,Izh1p~Izh4p。尽管该蛋白家族成员与溶血素 III 型蛋白在结构上具有很高的相似性,但目前对于溶血素 III 型蛋白是否属于该家族存在争议。

孕激素膜相关受体亚群结构与 GPCRs 相似,其 N 端在胞外,并且 PAQR7 还可与 G 蛋白耦联。关于它们的亚细胞定位现仍存争议,有学者认为至少是部分成员可能定位于细胞器膜,而不是细胞膜。这些成员 N 端可能是朝细胞器外,即细胞浆内^[2-3]。相对于孕激素膜相关受体亚群,脂联素相关受体亚群成员的 N 端在胞内,C 端在胞外,蛋白结构与传统的 GPCRs 明显不同^[4],提示这两个家族亚群可能存在功能上的不同。

1.1 PAQR1,PAQR2 的发现

2003 年,Yamauchi T 等应用分子克隆技术确定脂联素的受体存在两种异构体,分别称为脂联素受体 1(AdipoR1)和脂联素受体 2 (AdipoR2),并发现它们可以结合球型或全长型脂联素,引起脂肪酸氧化和葡萄糖的摄取,因此确认它们为脂联素受体^[4]。随后,Tang YT 等根据对其结构的研究,发现他们都含有 PFAM-UPF0073 结构域,因此将它们归为 PAQR 家族成员,命名为 PAQR1,PAQR2^[1]。

1.2 PAQR5,PAQR7,PAQR8

传统观点认为,孕激素核受体(progesterone nuclear receptor,nPR)通过调控靶基因表达而影响孕激素的功能。经典的信号转导机制是孕激素自由扩散进入胞内和孕激素核受体结合,并通过结合靶基因上的激素应答元件(hormone response element,HRE),调节靶基因表达或与其他核蛋白相互作用而调节靶基因的转录活性,这种功能被称为孕激素的基因调控作用(genomic action of progesterone)。然而,许多孕激素的生物效应发生十分迅速,如促进卵母细胞的有丝分裂,促进精子的顶体反应,因此推测孕激素的这种快速作用可能是通过与细胞膜上的特异受体结合实现的。2003 年,Zhu Y 等从斑点海鲷卵母细胞中发现了一种新的基因,其编码的蛋白质具有受体的基本特征,可与孕激素发生特异性的结合,亲和力强,并具有饱和性和可逆性^[2]。该蛋白质具有 7 次跨膜区域,含有细胞外的氨基端和细胞内的羧基端,具有典型的 G 蛋白耦联受体的结构。因而将此受体分子称为孕激素膜受体分子(progesterone membrane receptor,mPR)。目前对 mPR 的亚细胞定位有争议。Brosens 等认为孕激素膜受体应该定位在内质网膜上,它的表达不会影响到孕激素在膜上的结合数量,mPR 不是一种细胞膜受体,参与孕激素非靶基因调控作用^[5]。然而 Peter T 认为上述研究者没有采用正确的检测手段,在检测方法上存在问题,其研究组认为 mPR 是一种细胞膜受体^[3]。此外,该类受体有三种异构体,与 nPR 的激动剂明显不同,说明它们并不是同一种孕激素受体。故将这种细胞膜上表达的受体被称为 mPR α ,mPR β 和 mPR γ 三种亚型,可特异性结合孕激素,其中 mPR α 亚型可以耦联 G 蛋白。后来这三种亚型都被归为 PAQR 家族,分别命名为 PAQR7,PAQR8,PAQR5。最近许多 PAQR 家族的成员也被证实参与了这种孕激素的非转录途径调控效应^[3]。

1.3 PAQR 家族的命名

2005 年,TangYT 等根据特有的 PFAM-UPF0073 结构域完善了人和鼠的 PAQR 家族成员^[1]。目前,PAQR 家族的成员包括:哺乳动物中的 PAQR1~PAQR11,酵母菌中的 YOL002c,Izh1p~Izh4。细菌中的溶血素 III 型蛋白结构与 PAQR 非常相似,在功能上是穿孔膜蛋白,但由于与 PAQR 蛋白的同源性存有争议,尚未归为 PAQRs 家族。

对 PAQR 家族成员基因多态性分析表明,PAQR 家族主要分为三种亚群:脂联素相关受体亚群,孕激素相关膜受体亚群和溶血素相关受体亚群。其中脂联素相关受体亚群包括 PAQR1,PAQR2,PAQR3,PAQR4。从功能上讲,这类受体可以调控脂肪酸的代谢和葡萄糖的摄入,是结合脂肪细胞因子脂联素的受体。孕激素相关膜受体亚群包括 PAQR5 (mPR γ),PAQR6,PAQR7 (mPR α),PAQR8 (mPR β) 和 PAQR9^[6]。溶血素相关受体亚群包括哺乳动物的 PAQR10,PAQR11。酵母中的 YOL002c 和 Izh1p~Izh4p 也属于 PAQR 家族,有人将它们归为脂联素相关分子受体亚群,它们主要参与磷酸盐和锌的代谢^[7],但就其在高等哺乳动物中同源物尚需进一步鉴定。

2 PAQR 家族的结构与组织分布

2.1 PAQR 家族的结构

所有人和鼠源的 PAQR 基因都包含一个高度保守的 PFAM-UPF0073 结构域,包括第一个跨膜结构的起始部分(NXXS/TH),第二个跨膜结构的尾端(SXXXH),和第七个跨膜结构的起始(HXXXH)。但 PAQR 家族蛋白成员的 N 端和 C 端氨基酸残基长度各不相同,缺乏序列上的同源性。根据对 PAQR 家族蛋白序列的亲水性和疏水性分析,这一七次跨膜结构域与 GPCR 典型的 I 型跨膜结构相比(即 N 端朝向胞外 C 端朝向胞内的细胞膜蛋白),具有更为复杂多样的拓扑结构。研究发现,孕激素膜受体及脂联素受体的跨膜区序列与已知 GPCR 序列没有相似性。并且,这一结构域只特异地存在于 PAQR 家族中。PAQR 家族蛋白在结构上的保守性和专一性或许说明它们的功能上有共同点,然而目前还没有更多的研究证据^[1](图 1)。

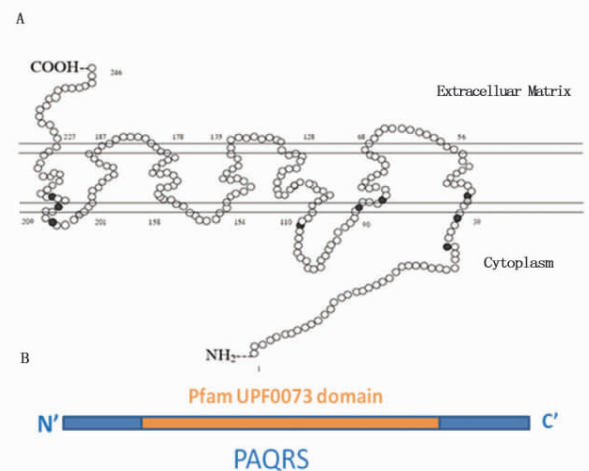


图 1 A PAQR 蛋白拓扑结构示意图 B PAQR 蛋白 Pfam UPF0073 结构域示意图

Fig.1 A Topological model for PAQR proteins^[1]; B Pfam UPF0073 domain in PAQR proteins

PAQR 蛋白中的 PAQR1 和 PAQR2 (属于脂联素受体), 是一种脂肪细胞因子, 配体是脂联素, 属于 C1q/TNF 超家族中的一员。酿酒酵母菌中 PAQR 家族成员 Izh2p 的配体是植物蛋白 PR-5, 属于防御素超家族, 其夹心结构与 C1q/TNF 超家族基本一致^[8]。PAQR 蛋白孕激素相关膜蛋白亚群中的 PAQR5, PAQR7, PAQR8 (即 mPR β) 结构与孕激素核受体 (nPR β) 的关系目前有 3 种认识: 1, mPR 与孕激素核受体 nPR 结构截然不同。2, mPR 与 nPR 具有部分相同的结构域, 特别是配体结合结构域。3, mPR 与 nPR 结构相同^[16]。1999 年 Falkenstein 等在人精子膜上发现 mPRs 的表达, 对其结构分析发现其含有一个跨膜区域, 氨基末端位于细胞外, 羧基末端位于细胞内, 并含有血红蛋白结合位点和 SH 结构域, 其中血红蛋白结合位点对于其功能至关重要^[22]。虽然有研究证实, 在细胞膜表面存在 mPR, 其结构与 nPR 完全不同, 但根据精子中 mPR 的研究推测 mPR 可能来自 nPR 不同的剪切方式, 并保存了 nPR 的配体结合区域^[9]。

分析人和小鼠 PAQR 的氨基酸序列, 发现其序列具有高度的保守性, 最高的 PAQR11 有 99% 同源序列, 而最低的 PAQR7 也有 82% 同源序列。通过将 PAQR 蛋白和细菌中的溶血素样蛋白比对, 发现 PAQR10 和 11 与该蛋白的相似程度最高, 说明 PAQR10 和 PAQR11 是该家族中最为原始的一类。酵母中的 PAQR 蛋白与人的 PAQR1 和 PAQR4 相似性最高, 但并不是 PAQR10 和 PAQR11, 这可能是酵母菌在进化中丢失了 PAQR 基因的最原始部分^[1]。此外, 在多细胞真核生物中也发现了这些原始的 PAQR 基因, 说明一些关键的氨基酸残基在进化中被保留了, 而这些氨基酸残基可能是影响蛋白表达或发挥生物学效应的关键序列。

2.2 PAQR 家族的组织分布

通过 RT-PCR 分析人体各种组织中 PAQR 蛋白 mRNA 的表达情况, 发现一些蛋白 (如 PAQR1, PAQR2, PAQR11) 在人体组织中相对广泛的表达, 而另一些蛋白 (如 PAQR10) 特异性的在少数器官中表达。PAQR10 和 PAQR11 虽然在序列上高度相似, 但是它们的表达分布情况大不相同, PAQR10 分布局限, 仅在大脑和睾丸表达, 而 PAQR11 几乎在所有的组织中都表达^[1]。脂联素相关受体亚群中, PAQR1 在小鼠的脑、心、肾、肝、肺、骨骼肌、脾及睾丸均有表达, 其中在骨骼肌最为丰富, 而 PAQR2 在肝脏中表达最高。在孕激素相关受体亚群中 PAQR5, PAQR7, PAQR8 在不同物种中表达不同, 并相互重叠。在鱼类和人类中, 发现 PAQR7 主要表达在生殖器官, 包括卵巢和睾丸。PAQR8 主要在神经组织中表达。而 PAQR5 表达分布相对广泛, 包括肾脏和小肠组织。此外, 在女性的生殖系统中三者均可检测到, 并且发现激素均会影响三种受体的表达^[10], 提示孕激素相关受体亚群分子可能参与了女性生殖系统功能的调节。

3 PAQR 家族的生物学功能

PAQR 蛋白在人体中表达即广泛又有限制性, 相应的生物学功能也各不相同, 目前对其家族成员研究较多的是 PAQR1, PAQR2, PAQR5, PAQR7, PAQR8。现将这几种蛋白生物学功能和机制分述如下。

3.1 PAQR1 和 PAQR2

脂联素是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋

白质, 通过与受体结合, 可以提高骨骼肌和心肌脂肪酸的氧化率, 并提高葡萄糖的摄入, 从而调节糖代谢、脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗及动脉粥样硬化等, 具有降血糖、降血脂、抗炎、增加胰岛素敏感性和抗动脉粥样硬化等生理功能。PAQR1 和 PAQR2 是介导脂联素生物学作用的关键蛋白。其中 PAQR1 分布广泛, 在骨骼肌中含量最多, 而 PAQR2 则以肝脏中分布为主。PAQR1 对球状脂联素具有高亲和力, 对全长脂联素亲和力低, 而 PAQR2 对球状和全长脂联素均具有中度亲和力^[11]。PAQR1 通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 等多个细胞内信号分子介导脂联素的信号通路^[12]。目前认为 PAQR2 也可能介导下游的信号转导。PAQR1 和 PAQR2 结构破坏, 会导致组织甘油三酯的含量增加, 发生氧化应激和炎症反应, 进一步导致胰岛素抵抗和葡萄糖的不耐受。研究认为二者的脂联素信号通路有所差别, 即 PAQR1 与 AMPK 路径联系更加紧密, 而 PAQR2 则与 PPAR- α 的路径联系更加紧密^[12]。虽然 PAQR1 和 PAQR2 属于异构体, 它们的生物学效应也非常类似, 但由于二者的分布特点有所不同, 并且在信号转导上也存在差异, 说明二者可能在机体内发挥着不同的生物学功能。

3.2 PAQR3, PAQR4

PAQR3 又名 RKTG (Raf kinase trapping to Golgi), 是一种高尔基体细胞器膜蛋白。它具有 III 型拓扑结构, N 端朝向胞浆一侧, C 端位于高尔基体腔内, 朝向胞质侧的 N 端及 Loop 结构区主要负责结合胞浆内的信号分子, 从而影响胞内的信号传递和输出。它在结构上与 PAQR1 和 PAQR2 相似, 因此属于脂联素相关受体亚群。研究表明, 它可以将胞质内的 B-Raf、C-Raf 激酶锚定到高尔基体上, 干扰 Raf 激酶与其上下游信号分子的结合, 从而抑制 Ras/Raf/MEK/ERK 丝裂原信号途径的活化^[13-14]。免疫共沉淀实验和免疫荧光共定位检测发现, RKTG 与 Ras、MAK-1 并没有结合, 只特异性地作用于 Raf 蛋白。RKTG 能与 Ras 及 MEK 竞争性地结合 Raf 激酶, 阻碍 Raf 蛋白趋向细胞膜是其调节 Raf 蛋白功能的机制。通过对 PAQR3 基因敲除小鼠的研究发现, 小鼠中皮肤和肿瘤组织细胞扩增速率显著提高, 肿瘤细胞凋亡水平显著下降, 但角质细胞的分化并未受到影响。说明 PAQR3 主要参与了细胞增殖和凋亡的调控。值得注意的是, 脂联素可以激活 PAQR3。之前研究表明, 脂联素可以抑制肿瘤的增殖, 而 PAQR3 也具有抑制肿瘤细胞增殖的作用, 因此 PAQR3 与脂联素的这种调控关系或许可以解释脂联素抑制肿瘤增殖的机制^[14]。现在对 PAQR4 的研究尚未开展, 结构分析发现它与酵母中 PAQR 蛋白和人 PAQR1 结构相似, 因此将它也归为脂联素相关受体亚群。

3.3 PAQR5~PAQR9

PAQR5, PAQR7, PAQR8 又称孕激素膜受体 mPR α , mPR β 和 mPR γ , 参与孕激素的快速调节作用。该蛋白质具有典型的 G 蛋白耦联受体结构。PAQR7 与抑制性 G 蛋白 (Gi) 直接耦联, 通过激活 Gi 下调腺苷酸激酶的活性, 减少环磷酸腺苷 (cAMP) 的合成, 通过激活 p42MAPK 及 PI3K 途径, 促进卵细胞的成熟

[15]。孕激素还可作用于精子胞膜上的孕激素膜受体,促进钙离子内流,氯离子外流,使激酶磷酸化,诱导 cAMP 生成,促进精子获能及顶体反应的发生。在卵巢颗粒细胞中,孕激素与 mPR 结合后可以激活蛋氨酸脑啡肽(MEK)的活性,抑制颗粒细胞的凋亡。血管内皮细胞上的孕激素受体可以激活细胞内 MAPK / ERK 及 PKC,促进细胞内一氧化氮(NO)的合成,使血管迅速的扩张[16]。通过研究 PAQR 家族的蛋白在有正常月经周期的和妊娠的雌性的子宫内膜的转录图谱发现,月经期排卵后黄体酮水平上升,PAQR7 的 mRNA 水平显著下降,而在分娩后,黄体酮水平下降,其表达也下降。并且在妊娠期的组织中可以发现其转录水平呈现明显的梯度变化,即从胎盘到子宫基层转录水平逐渐下降,推测 PAQR7 在生殖器官的转录可能由旁分泌调节[10]。由于 PAQR7 在胎盘中的表达比 PAQR5 和 8 高出数倍,因此推测 PAQR7 在妊娠过程中可能发挥着更加重要的作用。免疫组化显示在分泌期子宫内膜上显著地表达 PAQR7,但是子宫内膜上的表达量明显低于滋养层绒毛的表达量。胎盘上表达最多的是 PAQR7 和 PAQR9。在酵母中异源性地表达人 PAQR 蛋白,发现 PAQR6 和 PAQR9 均对孕激素产生反应,但是进一步发现他们依赖孕激素的信号系统不要求异源三聚体 G 蛋白。说明它们并不与 G 蛋白耦联。根据基因多态性分析,认为 PAQR6 和 PAQR9 应属于孕激素相关膜蛋白亚群[10]。此外,对 mPR 在肿瘤细胞的表达研究发现,PAQR8 在子宫内膜粘液瘤中表达呈上升趋势,而 PAQR5 在颗粒细胞瘤中表达丰富。因此推测 mPR 蛋白可能参与肿瘤细胞增殖凋亡调控[17]。总的来说,孕激素相关膜受体亚群的成员生物学功能复杂多样,各种蛋白之间的功能差异明显,因此对于它们的具体生物学功能还有待进一步的深入研究。

3.4 PAQR10,PAQR11

PAQR10 比家族其他蛋白有更明显的组织局限性[1]。亚细胞定位实验结果表明 PAQR10 定位于线粒体上,计算机预测 PAQR11 也可能定位于线粒体膜上,但是现在对 PAQR11 的研究还处于空白阶段,本研究室现正在制备 PAQR11 的多克隆抗体,拟通过 mRNA 水平和蛋白水平检测它在组织中的分布情况,以研究其具体生物学功能。PAQR10 在成年鼠的胰岛细胞上表达,而在晚期胚胎,婴儿和妊娠的成年个体的胰腺中,表达在胰岛胰管结构上。PAQR10 在胚胎胰岛细胞产生部位的表达说明它可以反映胰腺的发育状况。PAQR10 对胰岛β细胞的发育起到了促进作用。PAQR10 和 PAQR11 的结构与细菌中溶血素 III 型蛋白的结构相似,溶血素蛋白作为穿孔膜蛋白,可以线粒体为靶细胞器介导细胞凋亡。在真核细胞中,Bcl-2 家族通过影响线粒体外膜的通透性介导细胞的凋亡,因此推测 PAQR10 可能通过 Bcl-2 影响细胞的凋亡过程[18]。

3.5 Izh2p

Izp2p 是酵母菌 PAQR 蛋白家族中的一员。研究发现,过表达 Izh1p, Izh2p, Izh3p 和 Izh4p 会导致 pFET3-397 的抑制和在缺铁情况下铁氧化酶的活性下降 [7]。在酵母菌中过表达人的 PAQR1 蛋白也会有同样的反应。这说明结构相似的两种蛋白在生物效应上也相似,推测 PAQR1 与 Izp2 属于同源蛋白。对酵母菌信号转导通路的研究认为, Izh2p 的过表达可以抑制基

因 FET3 转录,从而影响其蛋白产物 Fet3p 产生。Fet3p 与 Ftr1p 共同形成氧化酶通透酶复合物,负责铁的高亲和摄入。Izp2p

FET3 的抑制通过 PKA 途径和 AMPK 途径分别作用于转录激活子 Msn2p/Msn4p 和转录抑制子 Nrg1p/Nrg2p 影响转录 [7,19,20] (图 2)。

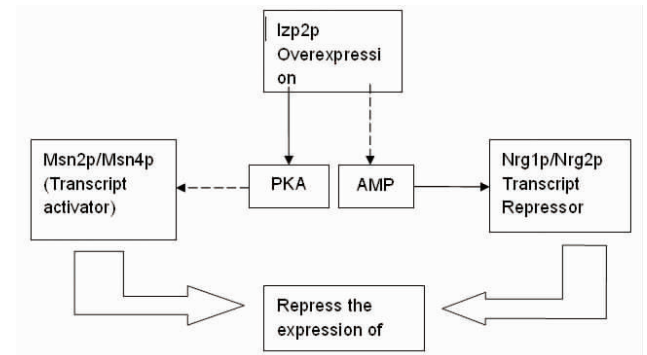


图 2 酵母菌中 Izp2p 抑制 FET3 表达的调控机制

Fig.2 The regulation mechanism of the FET3 expression through Izp2p in yeast

最近的研究发现,通过药物影响鞘氨醇的代谢,可以抑制 Izh2p 对 FET3 的调控作用,并且 Izh2p 可以使鞘氨醇碱的浓度增加并达到稳定水平。数据显示 PKh1p 和 PKh2p 这两种鞘氨醇碱敏感的激酶是依赖 Izh2p 信号通路的重要组成部分。因此,Izh2p 可以产生鞘氨醇碱,并且这种具有生物活性的物质可以作为第二信号分子参与 Izh2p 对 FET3 的调控。此外,Strum 和 Kase 分别发现鞘氨醇碱也可以作用于脂联素受体和孕激素膜受体[21],据此推测鞘氨醇碱可能是 PAQR 家族的共同第二信号分子,该研究为探索 PAQR 家族蛋白共同的生物效应提供了线索。

4 展望

PAQR 家族不同亚群的分子分别在脂肪酸氧化,炎症反应,代谢过程,细胞凋亡,肿瘤发生,性激素调控等方面发挥调控作用。目前对这个家族的研究正在逐渐展开,其中一些蛋白的亚细胞定位尚未确定,现在研究多为间接地推测其生物学功能,在许多方面还存在着较大的争议。由于家族成员之间亚细胞定位和分布特点的差异,有学者认为该家族成员之间缺乏功能联系。因而深入研究该家族蛋白介导的信号转导通路,明确其相关的功能和作用机制,将有助于寻找到家族成员之间的共同点,并加强对 PAQR 家族蛋白的认识,明确其参与细胞凋亡,脂肪代谢,肿瘤发生等的分子机制,为相关疾病的治疗提供新的靶点和新的策略。

参考文献 (References)

- [1] Tang YT, Hu TH, Arterburn M, et al. PAQR Proteins: A Novel Membrane Receptor Family Defined by an Ancient 7-Transmembrane Pass Motif [J]. Mol Evol, 2005, 61:372-380
- [2] Zhu Y, Bond J, Thomas P, et al. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor [J]. Proc Natl Acad Sci, 2003, 100:2237-2242

- [3] Peter T. Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPR α) and progesterone membrane receptor component one (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions [J]. Front Neuroendocrinol, 2008, 29(2):292-312
- [4] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects [J]. Nature, 2003, 423(6941):762-769
- [5] Brosens JJ, Krietsch T, Gellersen B, et al. Human homologs of the putative G protein-coupled membrane progesterin receptors (mPR α , β , and γ) localize to the endoplasmic reticulum and are not activated by progesterone [J]. Mol Endocrinol, 2006, 20:3146-3164
- [6] Smith JL, Kupchak BR, Thomas J, et al. Lyons Heterologous expression of human mPR α , mPR β and mPR γ in yeast confirms their ability to function as membrane progesterone receptors [J]. Steroids, 2008, 73(11): 1160-1173
- [7] Kupchak BR, Garitaonandia I, Lyons TJ, et al. Probing the Mechanism of FET3 Repression by Izh2p Overexpression [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(7): 1124-1132
- [8] Villa NY, Kupchak BR, Garitaonandia I, et al. Sphingolipids function as downstream effectors of a fungal PAQR [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(4):866-875
- [9] Zhu Y, Hanna RN, Schaaf MJ. Candidates for membrane progesterin receptors-past approaches and future challenges [J]. Comp Biochem Physiol, 2008, 148(4):381-389
- [10] Fernandes MS, Pierron V, Brosens JJ, et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues [J]. Endocrinology, 2005, 187: 89-101
- [11] Wiecek A, Adamezak M, Chudek J. Adiponectin-an adipokine with unique metabolic properties [J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007, 22(4) 981-988
- [12] Hosch SE, Olefsky JM, Kim JJ. APPLIED mechanics uncovering how adiponectin modulates insulin action [J]. Cell Metab, 2006, 4(1):5-6
- [13] Feng L, Xie X, Ding Q, et al. Spatial regulation of Raf kinase signaling by RKTG [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104 (36): 14348-14353
- [14] Garitaonandia I, Smith JL, Lyons TJ, et al. Adiponectin identified as an agonist for PAQR3/RKTG using a yeast-based assay system [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2009, 29(1): 67-73
- [15] Thomas P, Pang Y, Tubbs C, et al. Steroid and G Protein Binding Characteristics of the Seatrout and Human Progesterin Membrane Receptor Subtypes and Their Evolutionary Origins [J]. Endocrinology, 2007, 148(2):705-718
- [16] 朴曙花. 孕激素非基因作用的研究进展 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2010, 29(3):232-234
- Piao Shu-hua. Progress in Non-genomic Action of Progesterone [J]. J Int Reprod Health / Fam Plan, 2010, 29(3):232-234(In Chinese)
- [17] Stephen C, Peiper MD, Barry Evans, et al. Expression profile of hepatohelical putative membrane progesterone receptors in epithelial ovarian tumors [J]. Human Pathology, 2008, 39(7):1026-1033
- [18] Góñez LJ, Naselli G, Niwa H, et al. Pancreatic Expression and Mitochondrial Localization of the Progesterin-AdipoQ Receptor PAQR10 [J]. Mol Med, 2008, 14(11-12): 697-704
- [19] Smith A, Ward MP, Garrett S, et al. Yeast PKA represses Msn2p/Msn4p-dependent gene expression to regulate growth, stress response and glycogen accumulation [J]. EMBO J, 1998, 17: 3556-3564
- [20] Berkey CD, Vyas VK, Carlson M, et al. Nrg1 and Nrg2 transcriptional repressors are differently regulated in response to carbon source [J]. Eukaryot Cell. 2004, 3:311-317
- [21] Villa NY, Kupchak BR, Garitaonandia I, Smith JL, et al. Sphingolipids function as downstream effectors of a fungal PAQR [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(4):740-743
- [22] Falkenstein.E, Heck.M, Gerdes.D, et al. Specific progesterone binding to a membrane protein and related nongenomic effects on Ca²⁺-fluxes in sperm [J]. Endocrinology , 1999, 140:5999-6002