

雄激素对雄激素受体调节作用的研究进展*

姚根宏, 侯亚义, 徐志宏

(南京大学医学院 免疫生物学实验室, 中国江苏 南京 210093)

摘要: 雄激素受体广泛存在于机体各种组织中, 通过与雄激素相结合而发挥生物学效应. 雄激素受体的表达受诸多因素的作用, 其中雄激素对其表达及功能方面的影响发挥重要作用. 如: 雄激素可以调节受体的 mRNA 表达、代谢和构相等, 就这方面的进展情况作一综述.

关键词: 雄激素受体; 雄激素; 调节

中图分类号: R392.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7847(2001)S0-0202-04

Advances in Effects of Androgen on Androgen Receptors

YAO Gen hong, HOU Ya-yi, XU Zhi-hong

(Department of Immunology and Biology, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Androgen receptors(AR) were found in many tissues. And androgen receptor exert its biological effect by binding with androgen. Androgen receptors were influenced by a lot of substance. Among them, androgen plays an important role in the field. For example, androgen can alter the amount, the metabolism and the structure of AR. The influence of androgen on the androgen receptors is reviewed.

Key words: androgen receptor; androgen; regulation

(Life Science Research, 2001, 5(Suppl): 202~205)

雄激素在雄性个体发生、生长发育和生殖功能的各方面都起着不可或缺的作用, 诸如诱导性分化、第二性征的形成和维持、精子发生的起始和维持、垂体激素分泌的反馈调节等. 此外, 雄激素对免疫系统以及其它方面都有广泛的作用. 雄激素的生物活性是由其细胞内受体(核受体)所介导的, 该受体属于配体依赖的转录因子超家族, 一般认为细胞内仅有一种雄激素受体(AR), 双氢睾酮(DHT)和睾酮(T)均是其有效配基, 即“两配基—受体”学说, 并且 DHT 对 AR 的亲合力远大于 T (约为 4 倍). 后来发现雄激素受体不仅存在于许多亚型而且也可以和其它种类雄激素相结合而发挥作用.

雄激素可以和雄激素受体结合并通过一系列

受体后机制, 将胞外雄激素转移到核内, 雄激素与受体复合物可以和 DNA 上的结合位点(顺式调控成分)结合, 从而调控特殊的基因表达, 继而发挥其调节生殖、免疫和内分泌系统等作用. 雄激素受体的表达受诸多因素的调控, 其中雄激素对其表达及功能方面的影响发挥重要作用, 对雄激素受体在靶组织中的调节有更深入的了解将有助于了解雄激素在这些组织中的作用, 这方面的研究也正方兴未艾, 本文就这方面的研究作一综述.

1 雄激素受体的分布以及雄激素的作用方式

雄激素受体分子质量为 98.5 kDa(1Da=1u), 由 910 个氨基酸组成, 含有 3 个结构域, N 端转录

* 收稿日期: 2001-06-26

作者简介: 姚根宏(1971-), 男, 江苏高邮人, 硕士研究生; 侯亚义(1960-), 男, 陕西西安人, 南京大学医学院教授, 博士生导师, 从事免疫生物学研究. E-mail: ygh71@163.net.

激活区、DNA 结构区和雄激素结合域。雄激素受体在人体组织分布很广,除了前列腺、精囊、睾丸、附睾等生殖器官外,在中枢神经系统、皮肤、腺体、骨骼、肌肉等组织中均发现了AR的存在。AR亦有许多亚型存在。

激素受体的调节提出不久,在激素受体的调节中包括很多因素。最初的资料显示,不同性别的个体某些组织中的性激素受体表达存在差异^[1],暗示性激素对于和它们结合的受体的表达存在着调节作用。后来的研究表明,激素本身对于激素受体调节是最主要的,雄激素及其受体不仅是配体和配基的关系,而且雄激素对其自身受体有着多方面的作用,激素可以作用于受体的不同环节,包括调节受体的数量、亲和力、活性及代谢等。

2 雄激素可以调节效应细胞中AR的数量

雄激素对AR水平有调节作用,从目前的研究来看,雄激素对AR的调节有的为降调节,有的为升调节。Lubahn^[2]第一个报道了ARmRNA在鼠腹侧前列腺中的表达随着动物阉割时间而增加,这一增加在注射睾酮后可使其反转,表明雄激素可降低前列腺中ARmRNA表达量。后来Brandstetter等人^[3]发现这一雄激素对ARmRNA表达的降调节也存在于肾、脑、附睾等器官中。而Wiren等人^[4]研究了人造骨细胞系SaOS-2和U-2OS AR表达,Western杂交分析以及核糖核酸酶保护测定显示5 α -DHT处理后,AR的数量明显增加。从目前的研究来看,雄激素对AR表达数量的调节尚无定论。

雄激素对于精子在附睾中的成熟以及睾丸中精子的维持起着很重要的作用。Block^[5]等人的实验结果显示,在未成熟大鼠Sertoli细胞的培养液中,加入FSH 72 h导致ARmRNA的表达增多,但是加入T后并未显著改变ARmRNA的表达。经EDS(ethane dimethase sulphonate)去除间质细胞后,5 d后导致血中和睾丸内睾酮降至极低水平,前列腺、附睾的AR增加2~4倍,而睾丸内AR未发生明显变化。而免疫沉淀和免疫印迹实验显示长期EDS处理大鼠睾丸内AR蛋白显著降低。贾孟春等人^[6]通过RT-PCR与琼脂糖凝胶电泳条带分析发现,经十一酸睾酮(TU)处理大鼠睾丸及附睾AR基因的表达减少1.5~1.8倍。这些研究结果提示雄激素可以下调雄激素受体表达量。

然而Shan等^[7-10]的研究却显示出相反结

果,睾丸组织中的Leydig和Sertoli细胞是雄激素的靶器官,Shan等人^[11]研究发现雄激素可以刺激ARmRNA的表达,T处理组的ARmRNA水平增加到170%;Shan等人还通过免疫组化分析雄激素处理过的21 d、35 d和90 d大的大鼠Leydig和Sertoli细胞后发现,染色强度发生了明显的变化。通过测量Leydig细胞AR的RSI(relative signal intensities),发现35 d的大鼠其RSI最高,其次为21 d的大鼠。与ARmRNA的结果一致。而Sertoli细胞AR的RSI以90天大鼠为最高。Zhu^[12]等人的研究也得出了类似的结果,他们对各种睾丸细胞以及附睾细胞进行LHRH预处理。四周后Sertoli细胞、Leydig细胞以及myoid细胞核AR水平分别降至8%、12%和17%,之后再行雄激素替代,结果显示,3种细胞核AR水平分别恢复到了93%、56%和69%;对于附睾细胞,雄激素对于AR也存在类似的升调节作用。之所以出现这些不同的观点,可能是由于激素处理方式、激素处理的对象以及应用的激素不同所致。

对其它存在AR的效应细胞的研究也有许多不一致之处。研究表明,雄激素对ZR-75-1、MCF-7、MEM-223和EFM-19乳腺癌细胞株AR的表达起降调节^[1,13]。尽管AR与雄激素结合力未受影响,但后两中细胞株在功能上已处于失活状态加入雄激素拮抗剂如羟基氟他胺对AR无影响^[13];王平等人的研究发现MCF-7乳腺癌细胞株在加入雄激素拮抗剂氟他胺或羟基氟他胺不仅能完全逆转雄激素的作用,还使得AR表达大幅度增加。

对前列腺的研究中,大量的文献报道,雄激素对前列腺中AR表达起负调控。如Blanchere等人^[14]在体外培养了人类前列腺组织的上皮细胞时,发现用DHT处理可使ARmRNA表达下降。但Takada^[15]用杂交瘤技术研究时,表明大鼠前列腺中ARmRNA表达消失,而用雄激素治疗后又可恢复,这提示雄激素对ARmRNA起正调控。但是对于AR蛋白的表达,以上二者的结果都显示雄激素可以使AR蛋白增加。这提示雄激素对受体的作用可作用于转录或翻译水平。

雄激素对中枢神经系统中AR基因表达也有调节作用,有人^[7]研究了两种长尾蜥蜴属(有性生殖与孤雌生殖属)间脑中性激素受体的表达,发现雄性蜥蜴在视前区有着较高ARmRNA,而用性激素处理过的雌性蜥蜴ARmRNA水平明显下降。Thakur等^[8]通过免疫印迹法与免疫沉淀法测定发

现成年小鼠(24 w) 大脑皮层中 AR 的数量明显高于老年小鼠(65 w), 经雄激素处理过的成年及老年小鼠(除了老年雌性鼠之外)的 AR 数量及其合成均有显著降低。

此外, 雄激素对 AR 的含量影响似乎与剂量有关, 有人通过体外巨核细胞和红白细胞培养, 研究了不同剂量 T 对 AR 的影响, 发现低剂量的睾酮(1.5~10 nmol/L)对 AR 起升调节作用, 而高剂量的睾酮(100 nmol/L)则起降调节作用. 这一结果正反映了雄激素对 AR 调节的复杂性。

也有人认为雄激素影响 AR 持不同意见, 如 McAbee 等人认为不是雄激素而是雌激素对新生大鼠的雄激素受体起升调节作用^[16]. 这都说明雄激素对雄激素受体的调节作用有待于进一步的研究。

3 其他方面的影响

3.1 雄激素可以影响 AR 的代谢

研究发现, 在存在雄激素的情况下, AR 的降解速度明显减慢, 是无雄激素存在情况下降解速度的 1/6, 因此在雄激素的作用下, 可以提高 AR 的水平, 同时活化状态的 AR 也增加, 约为无雄激素作用下活化 AR 水平的 2~4 倍, 从而可增强雄激素的生物学效应^[17]。

3.2 雄激素可以引起效应细胞内 AR 分布状态的变化

在雄激素存在的条件下可引起胞浆内 AR 的状态变化^[17,18]. 在雄激素存在的条件下可引起胞浆内 AR 的核内输入, 使核内 AR 水平提高, 核内活化的 AR 与雄激素的复合物结合到染色体 DNA 上的 AR 结合区可促进 DNA 的转录。

3.3 雄激素可以促进 AR 的磷酸化

用放射性同位素标记的正磷酸盐作为代谢标记, 证明雄激素受体是一种磷酸化的蛋白质, 并且在有雄激素(R₁₈₈₁)时, 受体的磷酸化被加强; 而同时用碱性磷酸酶处理, 导致 112 kDa 蛋白的消失伴随着 110 kDa 蛋白的增加^[34]。

Thakur 等人^[8]研究了小鼠大脑皮层中 AR 的磷酸化作用, 经雄激素处理过的成年及老年小鼠(除了老年雌性鼠之外)AR 的磷酸化有所增加。

3.4 雄激素可以影响 AR 的构象

Wang C^[19]等人为了从杆状病毒提纯 AR 蛋白, 在 AR 的 N 端融合了 6 个组氨酸残基作为与 Ni²⁺ 亲和柱特异性结合的标记. 加入雄激素处

理后发现, 组氨酸标记的 AR 与 Ni²⁺ 亲和柱的结合能力有所增加, 同时 AR 的溶解性也有所增加. 认为雄激素与 AR 的结合导致了雄激素受体 N 端构象的改变, 引起了 AR 亲水性的增加。

4 结语

雄激素通过 AR 而起作用, 对于男性生殖发育及男性化都是极其重要的 AR 基因的突变与人类的某些疾病密切相关, 如 Henderson C W^[20,21]报道了女性子宫内膜癌及卵巢癌可能与 AR 基因中 exon1 中 CAG 重复序列的增多有密切关联; 雄激素感觉迟钝综合征以及女性化均与 AR 基因突变有关^[17~22]. 此外, 雄激素在治疗一些肿瘤和自身免疫性疾病中发挥重要作用, 如临床上利用一些雄激素受体的阻断剂来抑制雄激素的不利影响. 因而研究雄激素调节雄激素受体对了解人体激素的作用机制有着重要的意义。

参考文献 (References):

- [1] POULIN R, SIMARD J, LABRIE C, *et al.* Down regulation of androgen receptors by androgens in the ZR-75-1 human breast cancer cell line[J]. *Endocrinology*, 1989, 125: 392-399.
- [2] LUBAHN D B, JOSEPH D R, SULLIVAN P M, *et al.* Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome[J]. *Science*, 1988, 240: 327-337.
- [3] BRANDSTETTER A M, PFAFFEL M W, HOCQUETTE J F, *et al.* Effects of muscle type, castration, age, and compensatory growth rate on androgen receptor mRNA expression in bovine skeletal muscle[J]. *J Anim Sci*, 2000, 78: 629-637.
- [4] KHETAWAT G, FARADAY N, NEALEN M L, *et al.* Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor beta and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression[J]. *Blood*, 2000, 95: 2289-2296.
- [5] BLOK L J, BARDIN W, HARDY M P. Regulation of androgen receptor mRNA and protein in the rat testis by testosterone[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, 40: 343-354.
- [6] 贾孟春, 刘德瑜, 吴女燕, 等. 长期使用十一酸睾酮抑制大鼠睾丸和附睾的雄激素受体基因表达[J]. *生殖与避孕*, 1999, 19: 152-157.
- [7] GODWIN J, HARTMAN V, NAG P, *et al.* Androgenic regulation of steroid hormone receptor mRNAs in the brain of whiptail lizards[J]. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12: 599-606.
- [8] THAKUR M K, ASATHAMBI A, MUKHERJEE S. Synthesis and phosphorylation of androgen receptor of the mouse brain cortex and their regulation by sex steroids during aging[J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 203: 95-101.
- [9] SHAN L X, HARDY D O, CATTERALL J F, *et al.* Effects of luteinizing hormone and androgen on steady state levels of mRNA for LH receptors, androgen receptors, and steroidogenic enzymes in

- rat Leydig cell progenitors *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 1995, 136: 1686- 1693.
- [10] SHAN LIXIN, WAYNE C, BARDIN, *et al.* Immunohistochemical analysis of androgen effects on androgen receptor expression in developing Leydig and Sertoli cells[J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 1259- 1266.
- [11] AHONEN M H, ZHUANG Y H, AINE R, *et al.* Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands[J]. *Int J Cancer*, 2000, 86: 40- 46.
- [12] ZHU L J, HARDY M P, INIGO I V, *et al.* Effects of androgen on androgen receptor expression in rat testicular and epididymal cells: a quantitative immunohistochemical study[J]. *Biol Reprod*, 2000, 63: 368- 376.
- [13] HACKENBERG R, HAWIGHORST T, FILMER A, *et al.* Regulation of androgen receptor mRNA and protein level by steroid hormones in human mammary cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, 43: 599- 568.
- [14] BLANCHERE M, BERTHAUT I, PORTOIS M C, *et al.* Hormonal regulation of the androgen receptor expression in human prostatic cells in culture[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1998, 66: 319- 326.
- [15] TAKEDA H, NAKAMOTO T, KONKOTIS J, *et al.* Autoregulation of androgen receptor expression in rodent prostate: Immunohistochemical and *in situ* hybridization analysis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(2): 488- 496.
- [16] McABEE M D, DONCARLOS L L. Estrogen, but not androgens, regulates androgen receptor messenger ribonucleic acid expression in the developing male rat forebrain[J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 3674- 3681.
- [17] HIORT O, HUANG Q, SINNECKER G H, *et al.* Single strand conformation polymorphism analysis of androgen receptor gene mutations in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counselling, and therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77: 262- 266.
- [18] GEOGE G J M, KUIPER, PETRA E, *et al.* Localization and hormonal stimulation of phosphorylation sites in the LNCap- Cell androgen receptor[J]. *J Biochem*, 1993, 291: 95- 105.
- [19] WANG C, YOUNG W J, CHANG C. Androgen effects on the solubility and conformational change of the androgen receptor in baculovirus expression system[J]. *Mol Cell Biochem*, 1999, 195: 19- 23.
- [20] HENDERSON C W. Association with expanded repeat in human androgen receptor gene suggested[J]. *Women's Health Weekly*, 2000, 3: 10.
- [21] HENDERSON C, SHORTENED W. Androgen receptor allele increases risk[J]. *Women's Health Weekly*, 2000, 2: 23.
- [22] GRINO P B, ISIDRO-GUTIERREZ R F, GRIFFIN J E, *et al.* Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68: 578- 584.