

# 几种核受体核浆穿梭与调控机制

林晓峰 吴 乔\*

(厦门大学生命科学学院, 细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, 厦门 361005)

**摘要** 许多核受体属于核转录因子, 它们在胞浆合成后快速地转运入核, 同时还能够在核浆之间穿梭以行使其特定的生物学功能。核受体的核浆转运主要通过核膜上的核孔复合体, 依靠运输载体 Importins 和 Exportins 介导以及 Ran-GDP 提供能量。现对糖皮质激素受体(GR)、雄激素受体(AR)和雌激素受体(ER)等核受体在核浆穿梭转运和调控机制等方面的研究进展进行综述, 同时也介绍我们实验室最近发现的视黄素 X 受体(RXR)核浆穿梭转运的新功能。

**关键词** 核受体; 配体; 核浆穿梭; 核定位信号; 核输出信号

核受体(nuclear receptors)是由一大类配体激活的转录因子超家族成员组成, 它们与靶基因上相关的应答元件结合从而调节基因转录, 对细胞发育、分化和生理功能起着重要的调节作用。核受体超家族成员分为三类<sup>[1]</sup>: 第一类受体包括经典的类固醇受体, 如雄激素受体(androgen receptor, AR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR); 第二类受体能够与视黄素 X 受体(retinoid X receptor, RXR)结合, 包括维生素 D3 受体(vitamin D receptor, VDR)、甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)、视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)和过氧化物酶激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR); 第三类是一类孤儿受体(orphan receptor), 到目前为止还未发现其特异性配体, 但与核受体家族有很大的相关性, 因此也被并入核受体超家族中<sup>[2,3]</sup>。

核受体有 3 个特征区: ① N 端的氨基酸激活区(amino-terminal transactivation domain, TAD), 此区域的氨基酸序列变化较大; ② 中部 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD), 此区域的氨基酸序列高度保守; ③ C 端配体结合区(ligand binding domain, LBD)<sup>[4]</sup>。不同的结构区域发挥不同的功能(图 1)。

以前普遍认为, 配体不存在时, 所有的核受体都定位在核内。近年来的研究证明, 一些核受体特别是 GR 和 PR 在配体不存在的情况下能与 Hsp70、Hsp90 等分子伴侣或热休克蛋白结合而稳定地定位于胞浆。加入配体后一些核受体如 ER<sup>[5]</sup>、AR<sup>[6]</sup>和 GR

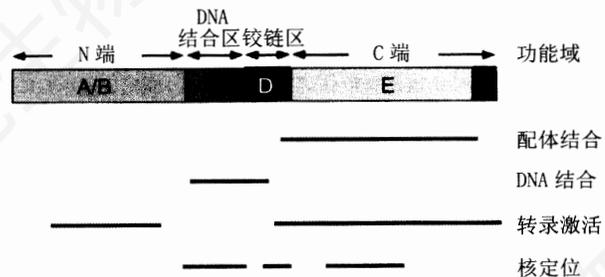


图 1 核激素受体超家族的结构与功能域(参考文献[4], 并做一些修改)

<sup>[7]</sup>能够在核浆穿梭(nucleocytoplasmic shuttling), 但 TR<sup>[8]</sup>、PR<sup>[9]</sup>、VDR<sup>[10]</sup>的核浆穿梭则不依赖于配体。因此, 越来越多的研究认为, 核受体可能具备在胞浆合成后快速转运入核并且能在核浆之间来回穿梭的特性。

## 1 核受体核浆穿梭的机制与调控

### 1.1 入核机制与调控

1.1.1 激素配体的调控 激素配体加入后, GR、ER、TR 等多种核受体都能够在核内形成一种点状分布, 说明配体对核受体在细胞内的分布和重组具有重要的调节作用。以 GR 为例, 配体不存在时, GR 没有转录活性, 它与一些受体结合蛋白(receptor associated proteins, RAPs)结合后大部分定位在胞浆, 小部分存在于核内。这些 RAPs 包括分子伴侣

收稿日期: 2004-10-29 接受日期: 2005-03-16

国家自然科学基金资助项目(No.30370715)

\* 通讯作者。Tel: 0592-2187959, Fax: 0592-2086630, E-mail:

xgwu@xmu.edu.cn

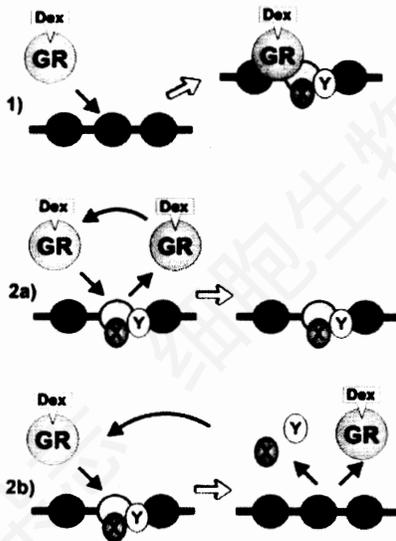


图2 GR在配体地塞米松(Dex)刺激下与染色体结合的动态模式<sup>[13]</sup>

模式1表示GR静止地与染色体调节位点结合；模式2表示GR循环地与调节位点结合的机制(hit-and-run): 2a)表示GR单独循环, 2b)表示GR与第二调节因子一起循环。

(如Hsp90, Hsp70)、亲兔蛋白(如FKBP59, yp40)和P23等, 它们与GR形成复合物使GR的LBD折叠而处于一种与配体具有高亲和力的状态, 并且阻止核内GR与DNA结合<sup>[11,12]</sup>。糖皮质激素加入后, 胞浆GR构象发生变化, 与RAPs解离, 进而磷酸化或二聚化, 暴露被RAPs遮蔽的核定位信号(nuclear location signal, NLS)序列, 转运入核并结合到糖皮质激素应答元件上, 进而募集辅激活因子, 从而激活基因转录。GR入核转运依赖于配体, 且需要ATP供能。同时, GR的活化对其入核运输是必需的。早期认为受体蛋白与染色体结合后就会滞留在染色体上直到配体信号撤除。事实上, 受体与应答元件的结合是瞬时的, 结合的瞬间受体能够募集第二调节因子形成稳定的复合物一起调控基因转录, 随后, 受体(或者受体与第二调节因子)又立即从应答元件上解离, 然后再结合、再解离……, 循环往复, 直到配体信号撤除。这种机制称为“Hit and Run”<sup>[13]</sup>。GR就是以这种机制进行转录调控的(图2)。

激素配体也会对不同核受体在核内的流动性产生不同的影响。对第一类核受体ER、AR和GR来说, 配体能够影响其在核浆穿梭的能力, 但第二类受体TR、PR、RXR的核浆穿梭则不受配体的影响或者影响很小。例如, 在配体结合之前, 核内ER

(还有RAR和TR)具有较高的流动性, 且保持其活化构象, 这种流动性可能与其在核浆与核基质组份、核浆与胞浆之间的穿梭能力密切相关, 并涉及到激素-受体复合物不间断的重定位(relocation)。雌激素配体或Tamoxifen加入后会大大地减少ER核内的流动性, 此时ER以二聚体的形式结合到雌激素应答元件上并与多种辅激活因子形成转录复合物。近来还发现与雌二醇(E<sub>2</sub>)结合的ER能与核基质组份结合, 由此影响ER的核内流动性及在核浆重新分布的能力<sup>[5]</sup>。与ER不同的是, 配体的加入不会影响RAR、TR在细胞内的分布。

1.1.2 结构位点的调控 与所有转运蛋白一样, 核受体的入核运输必须具备NLS, 且NLS种类与数量较多。如GR和AR有2种NLS序列: 第一种以NL1为核心的基本序列, 类似典型的NLS, 连接在DBD的C端和LBD交界处(即铰链区), 介导核受体入核并依赖于Importin  $\alpha$ 和Importin  $\beta$ , 这种NLS也存在于ER和PR等核受体中。对于GR、PR、AR来说, NL1由不同部分组成: 与DBD邻近的核心基本序列为NLS发挥功能所必需的; DBD C端的两簇碱性氨基酸可增加NLS介导核受体转运入核的能力<sup>[14]</sup>。而人源ER存在3个结构型NLS和一个能被雌激素诱导的NLS, 它们都被称为“原NLS(proto-NLS或p-NLS)”。这些序列都具有经典的NLS特征, 但不足以将全长的ER靶向核内, 它们必须互相协作才能完成ER核定位的功能。配体不存在时主要由3个结构型NLS负责ER入核。另外一个NLS存在于ER的LBD中, 在配体刺激下它与3个结构型NLS合作, 才能共同保证ER有效的入核调控<sup>[15]</sup>。

第二种NL2不需要Importin  $\alpha$ 和Importin  $\beta$ 的介导, 但却依赖配体的刺激。目前对NL2的研究较少, 有人认为NL2是一种相对NL1较弱的输入信号, 在不同组织、特殊的细胞周期(如G<sub>0</sub>期)或者NL1突变实验中用来介导GR缓慢的、不完全的入核运输<sup>[14]</sup>。AR LBD中也存在类似GR的NL2。当配体不存在时, GFP-LBD(aa658~919)分布在核和胞浆, 雄激素则诱导GFP-LBD入核, 但与全长AR对比, LBD的入核速度比较缓慢。而ER、PR则没有NL2, 因此GR和AR的NLS为配体依赖性, ER和PR的NLS则是配体非依赖性<sup>[16]</sup>。

1.1.3 核受体/核受体、核受体/转录因子相互作用的调控 不同的核受体之间会形成异源二聚体,

从而调控核受体的定位及其功能。最典型的例子就是视黄素受体 RXR，它是核受体家族的独特成员，能够自身形成同源二聚体或与 RAR 形成异源二聚体，从而调控其配体——视黄素(retinoids)的信号传导<sup>[17]</sup>。另外，RXR 也能与 TR<sup>[18]</sup>、VDR<sup>[19]</sup>、PPAR<sup>[20]</sup>以及一些孤儿受体<sup>[21]</sup>形成异源二聚体，在配体的激活下更加稳定地结合到 DNA 应答元件。因此，RXR 与其他受体结合被认为是将核受体固定于核内的关键，此时 RXR 则作为共同的沉默伴侣(silent partner)促进相关核受体与 DNA 结合。此外，RXR 还通过调控 VDR 的亚细胞定位影响其功能。当 RXR 定位核内时，通过抑制 VDR 出核转运或者促进 VDR 核定位而将 VDR 滞留在核内<sup>[10]</sup>。

不同的转录辅因子也对核受体的核内流动性有影响。当 GFP-ER 和受体辅激活因子 SRC-1 (steroid receptor coactivator)共表达时，ER 的流动性就会下降，可能是因为形成了核受体 / 辅激活因子复合物或者将核受体稳定在其他更大的多蛋白质复合物里面。有报道指出，核受体与辅激活因子共定位且在蛋白酶体复合物中与其他蛋白质结合<sup>[22]</sup>可能也是下调核受体转录活性的一种机制。值得注意的是，SRC-1 能够下调无配体结合和配体结合 ER 的核内流动性，说明 SRC-1 本身对 ER 来说就是一种动态平衡的调节因素<sup>[5]</sup>。

另一种辅激活因子——小核指环蛋白(small nuclear RING finger protein, SNURF)能够覆盖 AR 的 NL1 区域并与其结合调控 AR 的核浆分布。在配体不存在的情况下，SNURF 促使 AR 更容易转运入核。但是其他蛋白质并没有这种作用，如 Ubc9 和 ARIP3 也能和 AR NL1 结合并激活 AR 依赖性的转录活性，但不能影响 AR 的核浆分布。还有，AR 结合域和完整的 SNURF 指环结构是 SNURF 影响 AR 核浆分布所必需的。另外，当配体存在时 SNURF 能够增强 AR 与核基质的结合，但不改变细胞内总 AR 的表达量，配体信号撤除后 AR 又能缓慢地转运出核<sup>[16]</sup>。其中机制也许是 SNURF 帮助 AR 定位在核内某个活化转录区域使 AR 不易接近核输出机器(export machinery)，或者是 SNURF-AR 的结合掩盖了 AR 的核输出信号从而阻止 AR 核输出。究竟 SNURF 如何将 AR 限制在核内？是否还有其他因子参与调控？SNURF 将 AR 定位在核内哪一个区域？这些问题都有待进一步的研究。

## 1.2 出核机制与调控

1.2.1 激素配体的调控 配体信号去除后许多核受体如 GR 能够快速地与 RAPS 结合，回复到对配体敏感的状态，然后缓慢地转运回胞浆。此时尽管配体能够很快地从 GR 上解离，但是 GR 出核转运通常需要 12~24 h。更值得注意的是，GR 这种持续的核定位并没有减少 GR 的核输出，说明 GR 能够在核浆之间穿梭。另外，当 GR 过表达时，即使没有配体刺激，绝大部分 GR 也定位于核内，其中的机制尚不清楚。GR 行使功能后从染色体上解离并不会马上转运出核，而是聚集在核内的“出核转运分段运输区”(nuclear export staging area)<sup>[23]</sup>，此时 GR 的核输出能力并没有下降，当再次接受配体刺激后仍然具有重新结合染色体的能力。因此，从染色体解离的 GR 不一定要重新转运回胞浆才具有功能。这些发现或许能够部分地解释上述的现象，但是其中的机制还有待进一步的研究。

在子宫内膜癌细胞中，17- $\beta$ -雌二醇能激活 p38 活化的蛋白激酶 MAPK，调控 ER $\alpha$  Thr311 磷酸化，抑制 ER $\alpha$  依赖的 Crm1 核输出，最终促进 ER $\alpha$  在核内定位以及 ER 与类固醇受体活化因子之间的相互作用。ER $\alpha$  Thr311 是目前报道的第一个能在雌激素刺激下被磷酸化的 Thr 位点<sup>[24]</sup>，磷酸化并不影响 ER $\alpha$  与配体的结合能力，却能阻止 ER $\alpha$  核输出并促进 ER $\alpha$  与 p160 类固醇受体活化因子的相互作用。因此 ER $\alpha$  Thr311 磷酸化可能引起核输出信号功能的改变，或许就是 p38 MAPK 通过调节内源性基因表达而影响 ER $\alpha$  转录活性的机制。不过这种核输出信号在 ER $\alpha$  核浆穿梭中所发挥的作用还未完全阐明，而且核受体中是否存在具有功能性的核输出信号也有争议。如对 PR 核输出序列的研究后发现一段与经典的富含亮氨酸的核输出信号同源的序列，但它并不具备调控核受体转运的功能。还有，GR 核输出也不依赖 Crm1 的介导<sup>[25]</sup>，这些将在下文阐述。

1.2.2 分子伴侣的协助调控 在配体信号去除后，核受体形成的转录复合物能够快速地从 DNA 上解离。令人们奇怪的是，为什么核受体被深深地包裹在较大的转录复合物的里面，还能够这么敏锐地检测到周围激素配体的信号已经去除？Freeman 等<sup>[26]</sup>的论文中就提到两种分子伴侣——p23 和 Hsp90 能够帮助 TR/RXR 转录复合物在与 DNA 结合的瞬间又迅速地从 DNA 上解离的现象。他们形象地描述到：“当核受体从复合物中释放以后，核受体就能向细胞发出提问：配体信号是否还存在？如果是，转录

复合物就会再次迅速重组,如果不是,应答反应就立即终止”。由此提出分子伴侣可能通过促进转录调节复合物的解体而帮助核受体和其他调节因子有效地应答激素受体的信号以及其他能够影响核受体的活性、稳定性及细胞内定位的信号波动。

**1.2.3 结构位点的调控** 目前对GR核输出的研究报道最多,研究表明GR的N端TAD、DBD和LBD这3个区域都参与调控GR出核运输,具体机制如下。(1) N端激活区的调控。Crm1介导蛋白的核输出,专门识别NES上富含亮氨酸的氨基酸序列。LMB则是Crm1特异性抑制剂,能阻断由Crm1介导的蛋白质核输出过程。GR核输出过程能被LMB抑制,但其结构却没有富含亮氨酸的典型NES序列。究竟GR核输出是不是由Crm1介导?随着对GR N端结构域深入研究,提出两种可能机制。机制一:GR N端激活区226位点有一个Ser,能被C-Jun的NH<sub>2</sub>端激酶磷酸化,由此暴露Ser位点附近一个具有类似典型NES功能的序列,引起由Crm1介导的GR核输出<sup>[27]</sup>。机制二:GR N端激活区226位点的Ser磷酸化后,与14-3-3形成复合物。14-3-3分子第9个 $\alpha$ 螺旋含有一个典型的NES,可作为GR的“附带伴侣(attached partner)”,将GR滞留在胞浆,或者在配体信号撤除后协助GR由核向胞浆转运<sup>[28]</sup>。这就解释了为什么GR不含典型NES却对LMB敏感的现象。(2) DNA结合区(DBD)的调控。对于在配体信号去除后GR能再缓慢地转回胞浆的现象,大部分研究认为其中涉及的机制是Crm1非依赖性的。在GR $\alpha$ DBD的两个锌指结构之间有一个由15个氨基酸(GR442~456)组成的DNA识别螺旋,NES信号就存在于其中,且这种NES与富含亮氨酸的典型NES不同,它不受Crm1介导,而是由新的出核运输载体CRT(calreticulin)介导<sup>[25,29]</sup>。其他核受体,如rAR、rER $\alpha$ 、hRAR $\alpha$ 、hRXR $\alpha$ 、hTR $\beta$ 等的出核转运都可能受控于这种CRT序列<sup>[30]</sup>。(3) 配体结合区(LBD)的调控。LBD缺失的GR能快速由胞浆转运入核,提示LBD在GR核浆转运中的调控作用。利用GFP-hGR $\alpha$ 和GFP-hGR $\beta$ 以及2个含有不同LBD的GR突变体——GFP-hGR559N和GFP-hGR514(其中hGR $\beta$ 的LBD与hGR $\alpha$ 的不同,而GFP-hGR514含有不完整的LBD),即使糖皮质激素诱导,GFP-hGR $\beta$ 和GFP-hGR514也只能瞬时定位在核内,而绝大部分GFP-hGRI559N定位在胞浆,仅仅在加大糖皮质激素的浓度和延长诱导时间

才能完全诱导其入核。另外,GFP-hGRI559N(250 min)和GFP-hGR $\beta$ (300 min)的出核速率远远慢于GFP-hGR $\alpha$ (50 min)和GFP-hGR514(50 min),说明LBD参与GR出核运输的调控<sup>[31]</sup>。

也有研究表明,NLS序列在核受体的穿梭过程中可能兼有核定位信号和核输出信号(nuclear export signal, NES)的双重功能。例如,利用异体融合和能量阻断实验证明了许多核蛋白的出核运输是受NLS调控的。AR的NES位于LBD区域的5~7螺旋之间,在铰链区也有一个NLS(aa617~633),因此从铰链区到LBD的多肽序列具有双向信号,表现出NES或NLS的活性。没有配体时NES处于主导地位,能够调控AR核输出或抑制AR核输入;相反,配体存在时则抑制NES的活性,激活铰链区中的NLS,或降低NES对NLS的抑制,从而促进AR核输入。这就很好地解释雄激素调控AR的核浆穿梭。LBD的NES是AR核输出的必要条件,且对LMB不敏感,说明其输出载体不是Crm1。AR的这种NES也存在于GR、ER和MR的LBD上,具有很高的保守性。尽管它们的氨基酸序列只有18.6%同源,但结构却十分相似,都是由LBD的5~8螺旋组成,且在5~6螺旋之间都有一高度保守的 $\beta$ 转角。当 $\beta$ 转角中间的5个氨基酸[YFAPD(aa762~766)]转换为“GPLGS”时,其输出功能却不受影响。由于 $\beta$ 转角在整个NES中是最保守的片段,说明NES三维结构才真正决定核输出,而与氨基酸的具体排列顺序无关<sup>[32]</sup>。

## 2 核受体核浆穿梭的功能与意义

以上各种核受体核浆穿梭机制的研究表明,没有一种固定的信号机制能够调控所有核受体的核浆转运,存在多种选择性的蛋白质转运途径,核受体核浆穿梭也具有特殊性和选择性。可以说,核浆穿梭是核受体的一种特性,它为核受体提供一种潜能,使它们在细胞信号转导过程中对外界信号产生应答并发挥相应的生物学功能。这一特性可能反映穿梭蛋白的几种功能。

### 2.1 允许蛋白质在接受外界信号刺激后发生转运并发挥功能

如前所述,配体的结合以及核受体与转录因子之间的相互作用会对核受体的核浆穿梭以及核受体的核内流动性产生影响,这些影响代表了一种调控核受体功能的新机制。核受体最主要的功能就是在

外界信号的刺激下与许多调节蛋白一起形成转录复合物，结合到DNA应答元件上以活化或者抑制基因的转录活性，因此绝大部分的研究都把核受体核浆穿梭与核受体调控基因转录的功能紧密联系在一起，认为核受体转运入核的主要目的是为了调控基因的转录，当行使功能后，核受体会从DNA上解离下来游离于核浆或者与其他核组分结合或者再慢慢转运回胞浆，为下一次的信号刺激做准备，等待进入下一轮的调控过程。另外，目前对核受体出核转运方面的研究相对较少，其中还有一个重要原因是核受体是否存在功能性的NES还有争议。近年来，越来越多的研究文献将核受体核浆穿梭与核受体的其他功能结合起来。如我们发现胃癌MGC80-3细胞中，孤儿受体TR3在TPA的诱导下能够转运出核，并定位在线粒体上，促进线粒体中细胞色素c的释放，从而诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>。其他对前列腺癌<sup>[34]</sup>、肠癌<sup>[35]</sup>等研究也获得了类似结果。因此，核浆穿梭能够帮助核受体调节一些细胞周期因子和凋亡因子的活化或钝化过程。

## 2.2 作为核浆运输的载体

我们实验室最近还发现，胃癌MGC80-3细胞中视黄酸受体RXR $\alpha$ 能够在核浆之间穿梭，并且在配体9-cisRA刺激下与孤儿受体TR3形成异源二聚体共同转运到线粒体，再通过TR3诱导细胞凋亡<sup>[36]</sup>。因此，RXR $\alpha$ 核浆穿梭现象说明它并不是一直稳定地与染色质结合，而可能象上述GR那样在核浆之间不断地穿梭。

Katagiri等<sup>[37]</sup>证实，TR3含有一个疏水性的核输出序列NES。当NGF处理嗜铬细胞瘤PC12细胞后，TR3的NES能直接驱动自身并同时携带RXR $\alpha$ 转运出核，而且TR3核输出对LMB敏感，依赖于Crm1通路。我们研究结果却发现，在RXR配体9-cisRA刺激下，RXR $\alpha$ 通过与TR3形成异源二聚体将TR3携带出核并转运到线粒体，强烈提示TR3的出核机制是多种多样的，具有细胞特异性和对外界因子应答的异同性。也就是说，不同的外界刺激可以通过作用于不同的NES序列而激活专一的核输出系统。已知RXR $\alpha$ 分子上没有富含亮氨酸的经典NES，我们的实验也证明在9-cisRA刺激下RXR $\alpha$ 出核转运对LMB不敏感，不依赖于Crm1通路。但我们发现，在RXR $\alpha$  DBD区(aa135~200)含有一种新型的NES序列，因为我们的实验表明尽管缺失不同片段的DBD突变体仍然有能力转运入核，但是其出核转运却一

定需要完整的DBD存在，而且RXR $\alpha$ 核浆穿梭过程必须依赖ATP能量的提供<sup>[36]</sup>。

因此，我们的研究提出了另一种核受体转运的新机制，即RXR $\alpha$ 可能在结构与调控上具有双重功能：它不仅能够与TR3结合形成异源二聚体，而且作为一种分子载体协助TR3穿过核膜转运到线粒体，最终由TR3(而不是RXR $\alpha$ )诱导细胞凋亡。那么，除VDR和TR3外，RXR $\alpha$ 是否还能调控其他核受体的亚细胞定位？RXR $\alpha$ 能否作为一种广谱的分子载体在核受体的运输系统中起作用？这些问题都是我们今后研究的重点。

## 3 小结与展望

到目前为止，核受体核浆穿梭的真正功能仍未被阐明，有待进一步的探索和技术手段的完善。早年，人们采用荧光显微术观察核受体定位，但是观察到的核受体弥散状分布容易遮蔽更为精细的小颗粒状的核受体分布。激光共聚焦显微术为人们提供了更大、更精细的空间，从中获得的核受体定位的三维空间数据更加改善。除了研究核受体的核浆穿梭，人们也关注核受体细微的亚细胞结构定位。但是目前主要都是以被固定的细胞为研究材料，导致追踪、检测核受体及其调节因子的动态变化受到限制。“光漂白技术(photobleaching technique)”结合激光共聚焦显微镜为观察活体细胞中GFP-核受体及其调节因子的动态变化提供了较好的研究平台。近年来，另一种新技术——基于GFP光谱变量的荧光共振能量转移显微技术(fluorescence resonance energy transfer, FRET)为追踪、检测活体细胞中蛋白质与蛋白质之间相互作用的动态变化提供了全新的手段<sup>[38]</sup>。另外，这种技术有极高的空间分辨率足以分析来自上千个核小区的荧光数据信息。可以相信，随着科学技术的不断发展，核受体的核浆穿梭及其在亚细胞结构中的定位将更精确地展现在人们面前，其中涉及到的分子机制与真正的生物学功能也将被人们一一阐明。

## 参考文献 (References)

- [1] Beato M *et al.* *Cell*, 1995, **83**: 851
- [2] Giguère V. *Endocr Rev*, 1999, **20**: 689
- [3] Mangelsdorf DJ *et al.* *Cell*, 1995, **83**: 841
- [4] Rollerova E *et al.* *Endocr Regul*, 2000, **34**: 203
- [5] Maruvada P *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 12425
- [6] Tyagi RK *et al.* *Mol Endocrinol*, 2000, **14**: 1162

- [7] Hache RJ *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 1432
- [8] Bunn CF *et al. Mol Endocrinol*, 2001, **15**: 512
- [9] Guiochon-Mantel A *et al. EMBO J*, 1991, **10**: 3851
- [10] Prufer K *et al. Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 1738
- [11] Toft DO. *Trends Endocrinol Metab*, 1998, **9**: 238
- [12] Pratt WB *et al. Trends Endocrinol Metab*, 1998, **9**: 244
- [13] McNally JG *et al. Science*, 2000, **287**: 1262
- [14] Sebastian T *et al. Mol Cell Biochem*, 2004, **260**: 91
- [15] Ylikomi T *et al. EMBO J*, 1992, **11**: 3681
- [16] Poukka H *et al. J Cell Sci*, 2000, **113**: 2991
- [17] Leid M *et al. Cell*, 1992, **68**: 377
- [18] Mader S *et al. EMBO J*, 1993, **12**: 5029
- [19] Thompson PD *et al. J Cell Biochem*, 1999, **75**: 462
- [20] Nunez SB *et al. Mol Cell Endocrinol*, 1997, **127**: 27
- [21] Perlmann T *et al. Genes Dev*, 1995, **9**: 769
- [22] Baumann CT *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 11237
- [23] Yang J *et al. J Cell Biol*, 1997, **137**: 523
- [24] Lee H *et al. Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 5835
- [25] Holaska JM *et al. J Cell Biol*, 2001, **152**: 127
- [26] Freeman BC *et al. Science*, 2002, **296**: 2232
- [27] Itoh M *et al. Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 2382
- [28] Kino T *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 25651
- [29] Walther RF *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 37858
- [30] Black BE *et al. Curr Biol*, 2001, **11**: 1749
- [31] Kino T *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**: 5600
- [32] Saporita AJ *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 41998
- [33] Wu Q *et al. Carcinogenesis*, 2002, **23**: 1583
- [34] Li H *et al. Science*, 2000, **289**: 1159
- [35] Wilson AJ *et al. Cancer Res*, 2003, **63**: 5401
- [36] Lin XF *et al. J Cell Sci*, 2004, **117**: 5609
- [37] Katagiri Y *et al. Nat Cell Biol*, 2000, **2**: 435
- [38] Nishi M *et al. J Neurosci*, 2004, **24**: 4918

## Nucleocytoplasmic Shuttling of Nuclear Receptors and Regulatory Mechanisms

Xiao-Feng Lin, Qiao Wu\*

(Key Laboratory of the Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract** Nuclear receptors, which belong to nuclear transcriptional factors, not only translocate into the nucleus rapidly after synthesized in the cytoplasm, but also shuttle between the cytoplasm and the nucleus to exert their specifically biological functions. Nucleocytoplasmic shuttling of nuclear receptor relies on the nuclear pore complexes, the transport carriers (including Importins and Exportins) and the energy pool-Ran-GDP. Here, we summarize the current research progresses on nucleocytoplasmic shuttling of nuclear receptors (including GR, AR, ER) and their regulatory mechanisms. In addition, we also introduce a novel function of RXR $\alpha$  in its nucleocytoplasmic shuttling found by our laboratory.

**Key words** nuclear receptor; ligand; nucleocytoplasmic shuttling; nuclear location signal; nuclear export signal

Received: October 29, 2004 Accepted: March 16, 2005

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30370715)

\*Corresponding author. Tel: 86-592-2187959, Fax: 86-592-2086630, E-mail: xgwu@xmu.edu.cn