

基础研究

· 综述 ·

Nur77 与物质能量代谢的关系

王佳蓓¹ 陈凤¹ 刘莹² 王涤非¹

¹中国医科大学附属第一医院老年医学内分泌科, 沈阳 110001; ²中国医科大学, 沈阳 110013

通信作者: 王涤非, Email: wdf8lm@qq.com

【摘要】 Nur77 是孤儿核受体, 也是由配体激活的转录因子, 其表达可激活或者抑制下游基因转录。Nur77 能够调控糖原合成, 是激素调控下游代谢基因途径中不可或缺的中间环节; 也可能与脂肪细胞分化中一些相关基因存在交叉反应, 从而在脂肪细胞分化中产生重要作用; 还是机体维持能量平衡的重要调控因子。Nur77 可调节糖代谢、脂代谢、能量代谢甚至与代谢性疾病密切相关。因此, 许多可激动 Nur77 的合成或天然化学物质可能是未来治疗代谢性疾病的潜在药物。

【关键词】 Nur77; 葡萄糖代谢; 脂代谢; 能量代谢; 代谢性疾病

基金项目: 国家自然科学基金(31570819); 辽宁省科技计划项目(2015225024); 中央支持地方科技引导项目(2016007024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.012

Relationship between Nur77 and material, energy metabolism Wang Jiabei¹, Chen Feng¹, Liu Ying², Wang Difei¹. ¹Department of Geriatrics, The First Hospital of Shenyang, Shenyang 110001, China; ²China Medical University, Shenyang 110013, China

Corresponding author: Wang Difei, Email: wdf8lm@qq.com

【Abstract】 Nur77 is an orphan nuclear receptor and a ligand-activated transcription factor whose expression activates or inhibits downstream gene transcription. Nur77, which can regulate glycogen synthesis, is an indispensable intermediate link in hormone regulation of downstream metabolic gene pathway. There may also be cross-reactions with some genes related to adipocyte differentiation, which may play important roles in adipocyte differentiation, and are also important regulatory factors for maintaining energy balance in the body. Nur77 regulates glucose metabolism, lipid metabolism, energy metabolism and even metabolic diseases. Therefore, many exciting synthetic or natural chemicals of Nur77 may be potential drugs for the treatment of metabolic diseases in the future.

【Key words】 Nur77; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Energy metabolism; Metabolic diseases

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31570819); Liaoning Science and Technology Plan Project(2015225024); The Central Government Supports Local Science and Technology Guidance Projects(2016007024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.012

Nur77 孤儿核受体有一个 DNA 结合域和一个配体结合域, 它们通过与调节靶基因的区域连接来激活或抑制基因的表达。核受体的配体包括一些常见的代谢产物, 如脂肪酸、甾醇以及胆汁酸。因此, 核受体是通过诱导靶基因的表达来调节代谢的^[1]。Nur77 能够调控糖原合成, 是调节糖代谢途径中不可或缺的中间环节; 也可与脂肪细胞合成、分化中一

些相关基因存在相互反应, 从而在脂肪细胞中产生重要作用, 其还是机体维持能量平衡非常重要的调控因子。因此, 许多可激动 NR4A 合成的天然化学物质, 如 6-巯基嘌呤、前列腺素 A₂、苯并咪唑衍生物、二吡啶基甲烷衍生物等, 可能是未来治疗代谢性疾病的潜在药物^[2]。Nur77 广泛表达于各个组织, 且在机体的新陈代谢、以及生理病理过程中发挥重要

作用,并与糖尿病、肥胖、血脂异常、心血管疾病等的发生、发展密切相关。

1 Nur77 调节葡萄糖代谢

1.1 Nur77 在肝脏中调节糖代谢 肝脏是人体内物质代谢最活跃的器官,参与糖类、脂类、蛋白质及其他多种生物活性物质、药物和毒物的代谢,是人体的代谢中心。在肝脏中,Nur77是糖异生的转录调控者。当机体处于饥饿、禁食或胰高血糖素刺激状态下,肝脏中的Nur77受体含量明显增加。而且,在糖尿病模型小鼠出现病理性糖异生时,肝脏Nur77受体的表达量也上调。功能研究进一步表明,过表达Nur77可以使小鼠肝糖原合成和糖异生增加^[3]。高胰岛素-正常血糖钳夹术研究显示,与对照组相比,Nur77缺乏大鼠的肝脏发生高脂饮食诱导的胰岛素抵抗。Nur77在体内的异位表达会增强肝糖异生和增加血浆葡萄糖。过表达Nur77可以刺激肝脏的糖异生,其通过上调催化该途径的葡萄糖 6-磷酸酶、果糖 1,6-二磷酸酶和烯醇化酶 3,导致小鼠葡萄糖产生增加^[3]。

1.2 Nur77 在骨骼肌中调节糖代谢 在骨骼肌中,NR4A受体可由生长因子、 β 肾上腺素能信号以及耐力运动诱导。在C2C12骨骼肌细胞中,过表达Nur77可使参与糖代谢的基因表达增加。与此对应的是,在Nur77基因敲除的小鼠骨骼肌细胞中,与糖利用相关的基因表达下降,包括与糖异生相关的葡萄糖 6-磷酸酶、果糖 1,6-二磷酸酯酶、肌肉果糖二磷酸酶、烯醇化酶 3,与糖酵解相关的己糖激酶、磷酸果糖激酶,以及葡萄糖转运蛋白 4^[4]。这些基因的共同特点是其启动子上均含有可与Nur77结合的 NBRE (AAAGGTCA) 反应元件。研究发现,高脂饮食喂养小鼠发生胰岛素抵抗后,骨骼肌过表达Nur77,同时葡萄糖的摄取及糖原合成明显增加。此外,他们还对肥胖男性患者骨骼肌进行活组织检查,与较瘦男性相比,其Nur77的表达含量明显降低,说明Nur77的表达与体脂含量、胰岛素敏感性明显呈正相关^[5]。另有研究结果显示,高脂饮食喂养的Nur77基因敲除小鼠,其骨骼肌中葡萄糖转运蛋白 4 的表达降低,也更易出现胰岛素抵抗的表现^[6]。

1.3 Nur77 在肾上腺中调节糖代谢 研究发现,在运动状态下,Nur77表达增加主要是因为肾上腺素系统被激活后受到 cAMP-蛋白激酶A-cAMP反应元件

结合蛋白通路的影响,也受到钙离子聚集激活蛋白激酶 C 通路的影响^[7]。而在发生胰岛素抵抗的小鼠骨骼肌细胞中,Nur77表达水平下降主要是因为对肾上腺素反应敏感性下降。因此,肾上腺素的分泌影响Nur77的表达,进而影响胰岛素抵抗^[8]。

1.4 Nur77 在胰岛 β 细胞中调节糖代谢 Nur77通过上调生存蛋白的表达和下调增强子结合蛋白(CHOP)的表达,从而保护胰岛 β 细胞免受内质网应激介导的细胞凋亡,进而调节胰岛素的分泌^[9]。过表达Nur77可以诱导胰岛 β 细胞增殖,敲除Nur77基因会导致 β 细胞数量显著减少。并且 β 细胞Nur77 表达降低会阻碍线粒体的呼吸作用和胰岛素的分泌^[10]。NKX6.1在成熟的胰岛中过表达,会导致葡萄糖刺激胰岛素的分泌增加以及增强 β 细胞的增殖。NKX6.1 激活 β 细胞增殖是通过诱导NR4A1的表达,然后诱导细胞周期蛋白的表达,导致细胞周期依赖性蛋白激酶抑制剂 1a(p21)的退化。该研究证实了一个独特的双向刺激 β 细胞增殖的信号通路,为功能性 β 细胞的增殖提供了一些独特的方式^[11]。Nur77 和FoxO1通过蛋白质相互作用的方式,抑制人胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,从而调节葡萄糖体内平衡。Nur77在多种细胞及组织中调节糖代谢,为糖尿病的治疗提供了新的方向。

2 Nur77 调节脂代谢

许多研究证明,NR4A在调节脂代谢中有直接作用。在骨骼肌细胞中,Nur77可以控制小鼠骨骼肌脂肪分解。在过表达Nur77的小鼠血浆中,Nur77通过降低脂质调控因子固醇调节原件结合蛋白-1c 使低密度脂蛋白水平升高,高密度脂蛋白水平降低,从而降低肝脏中甘油三酯水平,而且Nur77低表达的小鼠更容易患脂肪肝。在肝脏中,Nur77可以下调肝脏中与脂代谢相关基因的表达,如固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1c、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员(ABCG)5、ABCG8、硬脂酸辅酶 A 去饱和酶 1、肝细胞脂肪酶、载脂蛋白 B 和载脂蛋白 E,进而降低肝脏中甘油三酯水平^[12]。在一项对3T3-L1前脂肪细胞的实验中通过过表达Nur77受体发现,脂肪细胞的分化过程显著加快,尤其是 Nur77 对其分化的影响更稳定。在 3T3-L1 细胞分化的初始阶段,Nur77的mRNA和蛋白质的表达水平增加,进一步影响细胞周期蛋白 D 和 E 的表达,最终使3T3-L1前脂

肪细胞向脂肪细胞分化加快。可见, Nur77 受体可能通过抑制 3T3-L1 细胞的有丝分裂而影响其分化^[13]。除此以外, Nur77 受体还与其他影响脂肪细胞分化的信号转导通路相关联, 如 Nur77 与 Wnt 信号转导通路及糖皮质激素受体有相互作用的关系, 后两者被认为在脂肪合成过程中有重要作用^[14]。已有研究表明, 在长期以高脂饮食喂养的雄性和雌性 Nur77 缺乏的小鼠中, 雌性小鼠白色脂肪的脂肪分解减少, 体重和脂肪量都有所增加, 而雄性小鼠未见明显改变。表明 Nur77 是一种以性别特异性方式调节脂肪组织脂代谢的调节因子, 可增加对高脂饮食诱导肥胖的敏感性^[15]。在动脉粥样硬化组织以及巨噬细胞中, Nur77 可以减少脂质摄入, 并减少炎症反应。在小鼠卵巢颗粒细胞中, Nur77 可促进调节糖、脂代谢因子的表达, 其中糖代谢因子包括葡萄糖转运蛋白 4、重组人肌肉磷酸果糖激酶、重组人 2, 3 二磷酸甘油酸变旋酶、磷酸甘油酸变位酶 2、骨骼肌烯醇化酶, 脂肪代谢的因子包括脂联素受体 2、解耦联蛋白 (UCP)-2、CD36^[16]。

3 Nur77 调节能量代谢

维持机体能量平衡需要依靠棕色脂肪组织的解耦联作用。研究表明, 寒冷及 β 肾上腺素能受体可刺激 Nur77 的表达, 在棕色脂肪组织中, Nur77 对 UCP-1 启动子有抑制作用, 但是 Nur77 抑制 UCP-1 的途径尚未可知^[17]。另一方面, Nur77 可影响食物摄入。Nur77 能影响神经中枢对能量代谢的调控, 在小鼠中枢中注入 Nur77 能抑制食物的摄入, 导致体重减轻。总之, Nur77 是机体维持能量代谢平衡和调控食物摄入时非常重要的调控因子, 但目前调控机制尚不明确^[18]。白色脂肪棕色化可预防衰老已成为近期研究热点, 有研究表明, Nur77 在其中发挥着重要作用, 但是其作用途径、机制尚未可知, 这为 Nur77 在能量代谢方面开辟了新的方向。

4 Nur77 与代谢性疾病

越来越多的证据表明, 在肝脏、骨骼肌、胰岛 β 细胞等组织及细胞中, Nur77 不仅可有效改善胰岛素抵抗, 还可在应激状态下促进胰岛素的分泌^[19]。运动是 2 型糖尿病治疗的重要组成部分, 因为它有助于提高胰岛素敏感性^[20]。耐力运动后, NR4A mRNA 水平在骨骼肌中迅速增加。低强度运动引起大鼠骨骼肌中 NR4A 表达增加, 这是肌肉电刺激重现

的结果。相比之下, 制动可以降低 NR4A mRNA 和蛋白水平^[19]。

肥胖是体内脂肪积聚过多而呈现的一种状态, 大多数肥胖患者都伴随着糖、脂代谢紊乱。已有研究表明, 与对照组相比, Zucker 糖尿病肥胖大鼠的骨骼肌和脂肪组织中 NR4A mRNA 水平降低。此外, 与标准饲料样本相比, 饲喂高脂饮食的大鼠肌肉中 Nur77 的表达减少 50%^[21]。在人体中, NR4A 的表达似乎受到体重和脂肪量的不同影响。严重肥胖患者的皮下脂肪组织中的 NR4A mRNA 水平显著升高, 而体重较低的对照组则显著降低, 而减重手术和脂肪减少术后 1 年则正常化。NR4A 表达增加可能促进肥胖的发生, 但其作用机制还未可知^[22]。

高脂血症是心、脑血管疾病重要的危险因素。动脉粥样硬化斑块中有丰富的脂肪、胆固醇和钙质, 随着脂质的沉着、复合糖类的集聚、纤维组织增生和钙的沉积, 血管弹性降低, 进而发展为动脉粥样硬化。Nur77 可抑制平滑肌细胞的异常增殖以及巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白, 从而减轻氧化型低密度脂蛋白诱导的炎症反应^[23]。同时可降低血脂水平, 对内皮细胞起保护作用^[24]。

总之, Nur77 具有组织特异性, 在多种组织细胞中调节代谢并参与代谢性疾病的发展。Nur77 在肝脏、骨骼肌、肾上腺、胰岛 β 细胞中是葡萄糖合成、摄取及糖异生的有效调节剂, 可以通过调节胰岛素分泌及胰岛素抵抗, 维持体内葡萄糖稳态。Nur77 可以控制肌肉脂肪分解, 调节血浆胆固醇水平, 控制脂肪细胞的生成、分化以及脂肪组织和肝脏组织的脂代谢, 从而维持体内脂代谢稳态。在脂肪组织中, Nur77 还对能量代谢发挥重要作用。因此, 加深 Nur77 在代谢过程中作用的认识, 可能会为临床治疗代谢性疾病提供新的治疗靶点和思路。

参 考 文 献

- [1] Li XX, Wang ZJ, Zheng Y, et al. Nuclear receptor Nur77 facilitates melanoma cell survival under metabolic stress by protecting fatty acid oxidation [J]. Mol Cell, 2018, 69 (3): 480-492. e7. DOI:10.1016/j.molcel.2018.01.001.
- [2] Liu J, Wang GH, Duan YH, et al. Modulation of the Nur77-Bcl-2 apoptotic pathway by p38 α MAPK [J]. Oncotarget, 2017, 8 (41): 69731-69745. DOI:10.18632/oncotarget.19227.
- [3] Bian XL, Chen HZ, Yang PB, et al. Nur77 suppresses hepatocel-

- lular carcinoma via switching glucose metabolism toward gluconeogenesis through attenuating phosphoenolpyruvate carboxykinase sumoylation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14420. DOI: 10. 1038/ncomms14420.
- [4] Cortez-Toledo O, Schnair C, Sangngern P, et al. Nur77 deletion impairs muscle growth during developmental myogenesis and muscle regeneration in mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171268. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0171268.
- [5] Tontonoz P, Cortez-Toledo O, Wroblewski K, et al. The orphan nuclear receptor Nur77 is a determinant of myofiber size and muscle mass in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(7): 1125-1138. DOI: 10. 1128/MCB. 00715-14.
- [6] Constantinescu S, Turcotte LP. Amelioration of palmitate-induced metabolic dysfunction in L6 muscle cells expressing low levels of receptor-interacting protein 140[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(11): 913-922. DOI: 10. 1139/cjpp-2015-0020.
- [7] Yarimizu D, Doi M, Ota T, et al. Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the human adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 β -HSD isoform gene expression in adrenocortical H295R cells[J]. *Endocr J*, 2015, 62(9): 765-776. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ15-0211.
- [8] Lee BH, Indran IR, Tan HM, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the HSD3B2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 382-394. DOI: 10. 1210/en. 2015-1733.
- [9] Yu C, Cui S, Zong C, et al. The orphan nuclear receptor NR4A1 protects pancreatic β -cells from Endoplasmic Reticulum (ER) stress-mediated apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34): 20687-20699. DOI: 10. 1074/jbc. M115. 654863.
- [10] Reynolds MS, Hancock CR, Ray JD, et al. β -Cell deletion of Nr4a1 and Nr4a3 nuclear receptors impedes mitochondrial respiration and insulin secretion[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(1): E186-E201. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00022. 2016.
- [11] Ray JD, Kener KB, Bitner BF, et al. Nkx6. 1-mediated insulin secretion and β -cell proliferation is dependent on upregulation of c-Fos[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(12): 1791-1803. DOI: 10. 1002/1873-3468. 12208.
- [12] Hu Y, Zhan Q, Liu HX, et al. Accelerated partial hepatectomy-induced liver cell proliferation is associated with liver injury in Nur77 knockout mice[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(12): 3272-3283. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2014. 08. 002.
- [13] Fleuren WW, Linssen MM, Toonen EJ, et al. Prednisolone induces the Wnt signalling pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2013, 119(2): 52-64. DOI: 10. 3109/13813455. 2013. 774022.
- [14] Tsai YC, Yang BC, Peng WH, et al. Heme oxygenase-1 mediates anti-adipogenesis effect of raspberry ketone in 3T3-L1 cells[J]. *Phytomedicine*, 2017, 31: 11-17. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2017. 05. 005.
- [15] Perez-Sieira S, Martinez G, Porteiro B, et al. Female Nur77-deficient mice show increased susceptibility to diet-induced obesity[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53836. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0053836.
- [16] Lee BH, Indran IR, Tan HM, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the HSD3B2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 382-394. DOI: 10. 1210/en. 2015-1733.
- [17] Zhou F, Bai M, Zhang Y, et al. Berberine-induced activation of AMPK increases hepatic FGF21 expression via NUR77[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1936-1941. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2017. 12. 070.
- [18] Chen Y, Wu R, Chen HZ, et al. Enhancement of hypothalamic STAT3 acetylation by nuclear receptor Nur77 dictates leptin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2069-2081. DOI: 10. 2337/db14-1206.
- [19] Rodríguez-Calvo R, Tajés M, Vázquez-Carrera M. The NR4A subfamily of nuclear receptors: potential new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(3): 291-304. DOI: 10. 1080/14728222. 2017. 1279146.
- [20] Chen YT, Liao JW, Tsai YC, et al. Inhibition of DNA methyltransferase 1 increases nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 expression and decreases blood glucose in type 2 diabetes[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39162-39170. DOI: 10. 18632/oncotarget. 10043.
- [21] Zhao N, Li X, Feng Y, et al. The nuclear orphan receptor Nur77 alleviates palmitate-induced fat accumulation by down-regulating G0S2 in HepG2 cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4809. DOI: 10. 1038/s41598-018-23141-8.
- [22] Chen Y, Wu R, Chen HZ, et al. Enhancement of hypothalamic STAT3 acetylation by nuclear receptor Nur77 dictates leptin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2069-2081. DOI: 10. 2337/db14-1206.
- [23] Shao Q, Han F, Peng S, et al. Nur77 inhibits oxLDL induced apoptosis of macrophages via the p38 MAPK signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4): 633-638. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2016. 01. 004.
- [24] Hamers AA, Argmann C, Moerland PD, et al. Nur77-deficiency in bone marrow-derived macrophages modulates inflammatory responses, extracellular matrix homeostasis, phagocytosis and tolerance[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 162. DOI: 10. 1186/s12864-016-2469-9.

(收稿日期: 2018-05-05)

(本文编辑: 饶颖)