

雌激素相关受体 ERR 的功能及其调控

钱云霞^{1,2)*} 钱凯先¹⁾

(¹⁾浙江大学生命科学院, 杭州 310027; ²⁾宁波大学生命科学与生物技术学院, 宁波 315211)

摘要 雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) 属于核受体超家族, 是第一个发现的孤儿核受体, 包括 ERR α , ERR β 和 ERR γ . ERR 的生物学功能主要体现在以不同的方式参与雌激素信号途径, ERR 与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 在骨骼组织和乳腺组织中拥有共同的靶基因, 其中 ERR α 和 ERR γ 的表达状况还可作为乳腺癌诊断标志. 另外, ERR 还在代谢调控中起重要作用. 由于至今未在体内找到 ERR 的小分子配体, 因而找到 ERR 活性调节因子对理解与雌激素相关的疾病如骨质疏松症、乳腺癌和糖尿病等将是非常有用的.

关键词 雌激素相关受体, 孤儿核受体, 人工配体

学科分类号 Q291

雌激素相关受体 ERR α 和 ERR β 最早是 Giguère 于 1988 年发现的. 针对 ER α 的 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD) 的保守序列, Giguère 等^[1]用低严谨度杂交方法筛选到了这两个人类新基因. 由于它们与雌激素受体 (ER) 有很强的同源性, 故而得名. 目前共发现 ERR 家族有三个成员, 即 ERR α (NR3B1), ERR β (NR3B2) 和 ERR γ (NR3B3), 它们和 ER 共同构成第三类核受体的一个亚族^[2]. 与 ER 不同的是, 它们不与雌激素结合, 对雌二醇等天然雌激素的刺激作用没有应答, 研究认为 ERR 可以在没有配体存在的情况下与共激活子 (coactivator) 作用而激活目标基因的表达, 所以它们被称为孤儿核受体^[2]. 虽然 ERR 不与雌激素结合, 但是最近的研究却表明它们参与 ER 信号通路, 与骨质疏松症和乳腺癌的发生有关, 同时 ERR 还在糖脂代谢途径中起重要作用, 因而成为近期研究热点.

1 ERR 的结构和分布

虽然三种 ERR 分子的序列相近, 但它们是由不同的基因编码的, 人的 ERR α 分子由 423 个氨基酸组成, 其编码基因位于染色体 11q13 位点; ERR β 由 500 个氨基酸组成, 由 14q243 基因编码; 而 ERR γ 由 458 个氨基酸组成, 由 1q41 基因编码, 另外还发现染色体 13q121 位点有一个假基因^[3].

和多数核受体一样, ERR 分子结构由位于 N 端的 A/B 区域、DNA 结合域、铰链区 D 和配体结合域 (ligand-binding domain, LBD) 组成. N 端的 A/B 区域有一个不依赖于配体的 AF1 (activation

function 1), 由于不同的剪辑方式会使 ERR γ 产生缺少 AF-1 的异构体, 目前已经发现两种 ERR γ 的异构体, ERR γ 1 和 ERR γ 2, 其中 ERR γ 2 比 ERR γ 1 在 N 端多 23 个氨基酸^[4]. DBD 主要依靠其中的 2 个锌指结构与靶基因 DNA 的反应元件结合, 而 LBD 是一个由 12 个 α 螺旋 (H1~H12) 形成的三明治式的结构, 疏水性配体通常结合于一个称为配体结合袋 (ligand binding pocket, LBP) 的结构中. 配体依赖的转录激活由核受体中位于 LBD 的 H12 的 AF2 (activation function 2) 介导, 即由 H3, H4 和 H12 形成的疏水表面与共激活子家族的 LXXLL 基序之间的相互作用完成^[5].

不论在 DBD 区域还是在 LBD 区域, 三种 ERR 氨基酸序列的同源性都很高, 因而它们可能结合相同的配体和相同的靶基因序列. 另外, ERR α 与 ER α 在氨基酸序列上也有较高相似性, 在 DBD 区域和 LBD 区域分别达到 68% 和 37%^[7].

三种 ERR 基因的表达有明显组织特异性. ERR α 基因的表达范围相对较广, 从胚胎期到成体期均有表达, 最早在胎盘尿囊绒毛膜就开始表达, 在发育中的心肌、消化道、大脑、脊索、肾脏、骨骼和褐色脂肪组织均可以检测它的表达, 在成体的很多组织也都有分布^[1, 7, 8]. ERR β 的表达也开始于胎盘期, 但只在最后发育成绒毛膜的细胞中有表达, 出生以后 ERR β 也只有肾脏、胃、心脏、骨骼肌

* 通讯联系人.

Tel: 0574-87600873, E-mail: qianyunxia@nbu.edu.cn

收稿日期: 2004-12-27, 接受日期: 2005-01-31

和肝脏有少量的表达^[1,9]. $ERR\gamma$ 在胎儿大脑有很高的表达, 而在肾、肺相对较少; 在成体时期 $ERR\gamma$ 的表达较广泛, 在大脑、肺、骨髓、肾上腺、甲状腺、气管和脊髓均可检测到, 但在肝脏的表达很少^[2,10].

2 ERR 分子的作用机制

第三类核受体一般以二聚体的形式与目标基因的激素反应元件结合, 如 $ERR\alpha$ 以同源二聚体或 $ERR\alpha$ - $ER\alpha$ 异源二聚体形式同 DNA 结合, $ERR\gamma$ 也以同源二聚体的形式与 DNA 结合, 但 ERR 也可以以单体的形式与靶基因 DNA 结合. 能与 ERR 相结合的激素反应元件有两类. 第一类, 雌激素反应元件(estrogen response element, ERE), 它所包含的特征性基序为 AGGTCA, 而其他第三类核受体所结合的激素反应元件基序则是被三个核苷酸隔开的两个反向重复序列 AGGTCA_{nnn}TGACCT. 第二类, 雌激素相关受体反应元件(estrogen-related receptor response element, ERRE). 由于 ERR 能以单体的形式与 DNA 结合, 而且 ERR 单体优先与 TnAAGGTCA 结合, 因而将这一序列称为雌激素相关受体反应元件 ERRE^[10,11]. 但最近的研究也表明, $ERR\gamma$ 和许多 DNA 序列均有较好的结合能力, 包括含 AGGTCA 的直接重复(direct repeat, DR) 和反向重复(reverse repeat, IR), 或直接在 AGGTCA 的 5' 端加有 T(C/G)A 的非重复序列, 而且 $ERR\gamma$ 以同源二聚体的形式与上述序列结合^[12].

和其他核受体一样, ERR 在调节靶基因的活性时需要一些辅助因子, 目前普遍认可的有两类共激活子. 一类是 p160 家族蛋白, 如 GRIP1 (glucocorticoid receptor interacting protein 1) 和 SRC-3 (steroid receptor coactivator-3, 也称为 p/CIP, RAC3, AIB1, ACTR 或 TRAM-1). 在酵母和哺乳动物细胞都已经证明 GRIP1 是 $ERR\gamma$ 的共激活子, 不论在体内还是在体外, $ERR\gamma$ 通过其 AF-2 结构域与 GRIP1 的 LXXLL 基序以配体独立的方式相互作用, 从而提高 $ERR\gamma$ 对靶基因的转录活性^[2,13]. 另一类共激活子是过氧化物酶体增殖物激活受体共激活子(peroxisome proliferator-activated receptor coactivator) PGC-1 α 和 PGC-1 β (也称为 PERC), $ERR\gamma$ 也是通过其 AF-2 结构域与 PGC-1 α 和 PGC-1 β 的 LXXLL 基序直接作用^[14,15].

那么 ERR 的哪些结构域对靶基因的转录是必需的呢? 目前可以肯定的是, DBD 作为 ERR 与靶

基因相结合的部位对靶基因的转录是必不可少的, 研究表明, DBD 中的锌指结构和 A-box 对 DBD 与靶基因的结合都是必需的^[16]. 目前对 AF-1 的作用了解得比较少, 因为 AF-1 在结构上不是很保守, 认为它可能和 AF-2 协同作用, 使 ERR 具有细胞特异性和靶基因启动子序列特异性. $ERR\gamma 2$ 比 $ERR\gamma 1$ 在 N 端多 23 个氨基酸, 因而 $ERR\gamma 2$ 能在 PGC-1 α 存在时激活报告基因的活性, 但 $ERR\gamma 1$ 就不能^[9]. 另外, 最近新发现了 2 个依赖于 $ERR\gamma$ 之 AF-1 的共作用因子——PNRC2 (proline-rich nuclear receptor co-regulatory protein 2) 和 TLE1 (transducin-like enhancer of split, polypeptide of the bHLH corepressor), 以前在酵母二元杂交中曾发现 PNRC2 与 $ERR\alpha$ 的 LBD 有作用, 但是现在的研究却发现它对 $ERR\gamma$ 的共激活作用必须有 $ERR\gamma$ 的 AF-1 参与^[12,17]. 而 Hupponen 等^[16]将 AF1 所在的整个氨基端缺失的小鼠 $ERR\gamma$ 转入 HeLa 细胞和 *SaOs*-2 细胞中, 发现它对报告基因的转录激活没有影响, 表明在这些细胞株中, AF1 对 $ERR\gamma$ 的转录激活功能并不是必需的.

3 ERR 分子的生物学功能

虽然至今对 ERR 的功能还不完全了解, 但已经有许多报道, 由于 ERR 和 ER 的分子结构有很强的同源性, 因而首先考虑 ERR 是否在 ER 信号途径中起作用. 目前的研究证实, ERR 在 ER 信号途径中的作用主要表现在两方面.

首先, ERR 参与跟骨形成有关的 ER 信号途径. 和 ER 类似, $ERR\alpha$ 能调节骨桥蛋白(osteopontin, OPN) 的表达, 在成骨细胞分化阶段被合成, 并能在大鼠颅顶细胞中控制骨形成. 在 RC 细胞中过量表达 $ERR\alpha$ 可以提高成骨细胞的分化和骨的形成, 而用反义方法降低 $ERR\alpha$ 的合成时, 大鼠颅顶细胞的增殖明显受到抑制, 从而抑制骨结节的形成^[7,18]. 另外, 改变细胞中 $ERR\alpha$ 的量能使骨钙素(osteocalcin, OCN), 骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein, BSP) 和 Runx2 (Runt-related transcription factor 2) 三个与骨形成密切相关基因的表达发生改变, 因而这三个基因也可能是 $ERR\alpha$ 的靶基因, 但还需要进一步研究证实.

其次, ERR 还参与乳腺组织的 ER 信号途径, 并与乳腺癌的发生有关. 研究表明, 三种 ERR 均能增加 pS2 基因的表达, 而 pS2 是一种雌激素诱导的乳腺癌诊断标志. 和 ER 一样, ERR 对 pS2 基因

的表达不仅需要 pS2 基因启动子中的 ERE 还需要 ERRE, 表明 ER 和 ERR 的对话 (crosstalk) 发生在两者共享靶基因的 DNA 结合位点^[13]. 而且, 在共激活子 SRC-3 存在时, ERR 对 pS2 基因启动子的转录活性明显增加, 因为许多乳腺肿瘤都有 SRC-3 基因表达增加的现象, 继而促进 ERR α 在乳腺癌细胞的转录活性^[7].

除了在 ER 信号途径中起作用外, 最近两年的研究表明, ERR α 还是能量代谢的调节者. 首先, ERR α 主要表达于褐色脂肪组织、肾脏、心脏和肠道等脂肪酸 β -氧化能力较强的组织, 处于分化期的脂肪细胞、暴露于冷环境时的肌肉组织和褐色脂肪组织、禁食时的肝脏组织均能强烈诱导 ERR α 的表达^[19]. 其次, 作为脂肪吸收第一站的小肠上皮细胞也表达 ERR α , ERR α 通过和 PGC-1 α 合作激活 apoA-IV 启动子活力, 从而参与脂肪运输^[20]. 研究表明, ERR α 基因敲除小鼠身体明显瘦于对照组, 对高脂肪诱导的肥胖有一定的抵抗力^[21]. 另外, ERR α 还调节中链乙酰辅酶 A 脱氢酶 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD) 基因的表达, 而 MCAD 是催化线粒体脂肪酸 β -氧化的关键酶^[15].

ERR α 与共激活子 PGC-1 α 的相互作用进一步说明了 ERR α 在代谢调控中的作用. 因为 PGC-1 α 是具有组织特异性的核受体共激活子, 它是能量生成和利用的主要调节因子, 还与糖尿病的生成有关. 在脂肪细胞、肌肉细胞和心肌细胞, PGC-1 α 通过激活核呼吸因子 (nuclear respiratory factor, NRF) NRF1 和 NRF2 诱导这些细胞线粒体的生物合成和氧化磷酸化^[22]. 最新的研究发现, 在 SAOS2 细胞中, PGC-1 α 对线粒体的生物合成和氧化磷酸化作用是经 ERR α 介导的^[23]. Mootha 等^[24]将 PGC-1 α 转染小鼠肌细胞 C2C12, 然后从 12 488 个基因中分析表达发生变化的基因启动子序列, 发现表达增加的基因主要是与糖代谢有关的基因及与线粒体功能相关的基因, 进一步分析表明, ERR α 和 Gabpa 是肌肉细胞中介导 PGC-1 α 作用的转录因子. PGC-1 α 通过双向正反馈诱导了 ERR α 和 Gabpa 的表达, 这两个转录因子得到高水平的表达后, 在 PGC-1 α 的共同激活作用下诱导下游基因如 NRF1 和 OXPHOS 基因的表达.

另外, PGC-1 α /ERR α 还调节单胺氧化酶 B (monoamine oxydase B, MAOB) 的表达, 而 MAOB 的诱导表达说明在代谢过程中氧化脱氨的需要增

加, 因而说明 ERR α 还参与了氨基酸的代谢^[25].

4 ERR 活性调节

调节孤儿核受体活性的途径之一是在时间和空间上限制其表达, ERR α 的分布和表达有明显的组织特异性, 还与不同发育阶段有明显的关系, 但是这方面的报道不多. 目前的研究表明, 雌激素能增加小鼠子宫和心脏 ERR α mRNA 和蛋白质的表达, 但对 ERR α 在肝脏中的表达则不起作用, 体外实验结果也证实, 雌激素能增加人乳腺细胞和子宫内膜细胞中 ERR α 的表达. 进一步研究发现, 人 ERR α 基因启动子有多个 Sp1 结合位点, 认为 Sp1 蛋白对于 ERR α 基因的启动子活性是必需的. 雌激素对 ERR α 基因的调节主要是由 ERR α 基因的启动子中 34 bp 的 DNA 元件介导, 该序列在人和小鼠中是高度保守的, 含有多个 MHRE 位点 (multiple steroid hormone response element half-sites), 雌激素的作用是加强 ER α 和 MHRE 的相互作用^[26,27]. PGC-1 α 除了和 ERR α 的相互作用加强 ERR α 激活目标基因转录的功能外, 还可以调节 ERR α 的活性. 这种调节也表现在 PGC-1 α 可诱导 ERR α 的表达, 所以在 PGC-1 α 高表达的组织, 如心脏、肾和肌肉等组织中 ERR α 也有较高的表达, 同时寒冷等能刺激 PGC-1 表达的因素同样也能上调 ERR α 的表达^[28].

由于至今未能在体内找到 ERR 的小分子配体, 因而无法确定是 ERR 具有结构性活性 (constitute activity) 而不需要配体的激活作用还是没有发现它的配体. 现在较为接受的是 ERR 对靶基因的调节不需要小分子配体, 虽有报道认为一种未明的血清成分能加强 ERR α 的转录功能^[29], 而对 ERR γ 没有影响, 这种差异不足为奇, 因为 ERR α 与 ERR γ 在 LBP 区域的氨基酸保守性很低, 推测它们的配体, 如果存在的话, 也是不同的. 那么 ERR 的作用活性到底是如何进行调节的呢? 一些研究者认为某些蛋白质配体可激活 ERR 的功能. 如共激活子 PGC-1 可以将 ERR α 这个几乎没有转录活性的因子变成一个基因表达的调节因子, 认为 ERR α 不具构成性活性, 而是一个由蛋白配体 PGC-1 调节的核受体^[28], 也有研究表明, 这种蛋白质配体可能是其他的 ERR 分子, 即 ERR 分子的二聚化可调节 ERR 的活性. ERR 可以以单体的形式与 DNA 结合, 而 ERR γ 通过自身的 LBD 形成二聚体, 研究表明, 同源二聚体能加强转录活性, 而异源二聚体

ERR α -ERR γ 既抑制了 ERR α 的活性, 也抑制了 ERR γ 的活性^[30].

5 ERR 的人工配体

虽然尚未在体内找到 ERR 的小分子配体, 但已发现一些人工合成的小分子可以调节 ERR 的活性, 而且这些分子对 ERR 的活性大都是起抑制作用的.

DES(diethylstilbestrol)是人工合成的雌激素, 曾广泛用于预防自然流产, 因而认为它经 ER 模拟雌二醇的作用. 但是 DES 能抑制 ERR 的活性, 给怀孕小鼠一定量的 DES 能模拟缺少 ERR β 时的表型, 只是两者的作用浓度不同, 引起 ERR 抑制作用的最大半抑制浓度在 1~10 $\mu\text{mol/L}$, 而激活 ER 的浓度在 nmol/L 级^[31]. 另一项基于细胞学的研究却表明, DES 可以和三种 ERR 结合, 但是并不改变 ERR 的转录活性, 因而认为 DES 的作用可能存在细胞特异性^[32].

TAM (tamoxifen) 是一种被称为选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM)的人工配体, 以目标基因的不同表现为对 ER 的抑制作用或激活作用. TAM 在乳腺中的作用为雌激素的拮抗剂, 所以临床用于治疗乳腺癌, 但是在促进子宫生长和保持骨质密度中表现为雌激素的促进剂. 至今尚不清楚 TAM 这种组织选择性的作用机制. 研究表明, TAM 及其衍生物 4-hydroxytamoxifen (4-OHT)也是 ERR 的抑制剂, 它们干扰 ERR β 或 ERR γ 与 SRC-1 (steroid receptor coactivator 1) 多肽之间的相互作用, 但是并不对 ERR α 起作用^[32]. 同样, 引起 ERR 抑制的最大半抑制浓度在 1~10 $\mu\text{mol/L}$, 而激活 ER 的浓度为 nmol/L 级^[31].

为搞清这些抑制剂是如何起作用的, Greschik 等^[33,34]用 X 晶体衍射研究了 ERR γ 的 LBD 与 DES 的结合状态, 以及 LBD 与 4-OHT 的结合状态. 认为在没有配体时, ERR γ 的 LBD 所处的构象为转录活性状态, 能与 SRC-1 等共激活因子作用, 而当 DES 或 OHT 停泊于 ERR γ 配体结合袋 LBP 中的时候, ERR γ 需要构象的适应, 它的 Phe-435 侧链发生旋转, 使 LBD 被部分充满, 没有配体时的激活剂位点——“激活螺旋” H12 被新旋转体的 Phe-435 替代, 抑制了 ERR γ 的激活功能, 使得 LBD 的构象处于拮抗状态. 这些研究结果从结构上证明了 ERR γ 的激活不需要小分子配体.

另一项对 ERR α LBD 与共激活子 PGC-1 α 的晶体结构研究结果也认为^[35], 没有配体时, ERR α 采用具有转录活性的构象, ERR α 的推测性 LBP 几乎完全被氨基酸侧链所占据, 尤其是 Phe328 的侧链 (相应的位点对 ERR γ 来说为 Ala272, 对 ER α 为 Ala350), 所以只有 4 个碳原子大小的配体才能与 ERR α 的 LBP 结合, 因而认为 ERR α 也是真正的孤儿核受体, 不需要配体的激活.

综上所述, ERR 的功能主要是在 ER 信号途径中起重要作用, 具体体现在雌激素的两个靶器官——骨骼组织和乳腺组织. 雌激素的减少会引起骨质疏松症, 而过量的雌激素则会引起乳腺癌的发生, 因而找到 ERR 的合适激活剂以替代雌激素可能是治疗骨质疏松症的新手段. 但是 ERR 也在乳腺癌细胞中过量表达, 而且它已经被认为是乳腺癌的不良标志. 无论如何, 由于 ERR 与 ER 对配体的反应不同, ERR 对 ER 信号途径的参与为我们寻找 SERM 提供了更多的途径. 另外, ERR 还参与了代谢的调节, 尤其是它与促进糖异生有关的共激活子 PGC-1 之间的密切关系, 以及许多由 ERR 调节的基因在胰岛素抗性病人中都表现为表达下调等现象, 提示我们: 改变 ERR 的活性可能会为治疗糖尿病等代谢性疾病提供新的途径.

参 考 文 献

- 1 Giguère V, Yang N, Segui P, *et al.* Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*, 1988, **331** (6151): 91~94
- 2 Hong H, Yang L, Stallcup M R. Hormone-independent transcriptional activation and coactivator binding by novel orphan nuclear receptor ERR3. *J Biol Chem*, 1999, **274** (32): 22618~22626
- 3 Heard D J, Norby P L, Holloway J, *et al.* Human ERR γ , a third member of the estrogen receptor-related receptor (ERR) subfamily of orphan nuclear receptors: tissue-specific isoforms are expressed during development and in the adult. *Mol Endocrinol*, 2000, **14**(3): 382~392
- 4 Sladek R, Beatty B, Squire J. Chromosomal mapping of the human and murine orphan receptors ERR α (ESRRA) and ERR β (ESRRB) and identification of a novel human ERR α -related pseudogene. *Genomics*, 1997, **45** (2): 320~326
- 5 Süssens U, Hermans-Borgmeyer I, Borgmeyer U. Alternative splicing and expression of the mouse estrogen receptor-related receptor (ERR) γ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **267** (2): 532~535
- 6 Feng W, Ribeiro R C, Wagner R L, *et al.* Hormone-dependent coactivator binding to a hydrophobic cleft on nuclear receptors. *Science*, 1998, **280** (5370): 1747~1749
- 7 Horard B, Vanacker J M. Estrogen receptor-related receptors: orphan receptors desperately seeking a ligand. *J Mol Endocrinol*, 2003, **31** (3): 349~357

- 8 Bonnelye E, Vanacker J M, Dittmar T, *et al.* The ERR-1 orphan receptor is a transcriptional activator expressed during bone development. *Mol Endocrinol*, 1997, **11** (7): 905-916
- 9 Luo J, Sladek R, Bader J A, *et al.* Placental abnormalities in mouse embryos lacking orphan nuclear receptor ERR β . *Nature*, 1997, **388** (6644):778-782
- 10 Yang N, Shigeta H, Shi H P, *et al.* Estrogen-related receptor, hERR1, modulates estrogen receptor-mediated response of human lactoferrin gene promoter. *J Biol Chem*, 1996, **271** (10): 5795-5804
- 11 Johnston S D, Liu X, Zuo F, *et al.* Estrogen-related receptor α 1 functionally binds as a monomer to extended half-site sequences including ones contained within estrogen-response elements. *Mol Endocrinol*, 1997, **11** (3): 342-352
- 12 Razzaque M A, Masuda N, Maeda Y, *et al.* Estrogen receptor-related receptory has an exceptionally broad specificity of DNA sequence recognition. *Gene*, 2004, **340** (2): 275-282
- 13 Lu D, Kiriya Y, Lee K Y, *et al.* Transcriptional regulation of the estrogen-inducible pS2 breast cancer marker gene by the ERR family of orphan nuclear receptors. *Cancer Res*, 2001, **61** (18): 6755-6761
- 14 Hentschke M, Stsens U, Borgmeyer U. PGC-1 and PERC, coactivators of the estrogen receptor-related receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **299** (5): 872-879
- 15 Huss J M, Kopp R P, Kelly D P. PGC-1 α coactivates the cardiac-enriched nuclear receptor ERR α and γ via novel leucine-rich interaction interfaces. *J Biol Chem*, 2002, **277** (43): 40265-40274
- 16 Huppunen J, Wohlfahrt G, Aarnisalo P. Requirements for transcriptional regulation by the orphan nuclear receptor ERR γ . *Mol Cell Endocrinol*, 2004, **219** (1-2): 151-160
- 17 Hentschke M, Borgmeyer U. Identification of PNR2 and TLE1 as activation function-1 cofactors of the orphan nuclear receptor ERR γ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **312** (4): 975-982
- 18 Bonnelye E, Merdad L, Kung V, *et al.* The orphan nuclear estrogen receptor-related receptor α is expressed throughout osteoblast differentiation and regulates bone formation *in vitro*. *J Cell Biol*, 2001, **153** (5): 971-984
- 19 Schreiber S N, Knutti D, Brogli K, *et al.* The transcriptional coactivator PGC-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor ERR α . *J Biol Chem*, 2003, **278** (11): 9013-9018
- 20 Carrier J C, Deblois G, Champigny C, *et al.* Estrogen related-receptor α is a transcriptional regulator of apolipoprotein A-IV and controls lipid handling in the intestine. *J Biol Chem*, 2004, **279** (50): 52052-52058
- 21 Luo J, Sladek R, Carrier J, *et al.* Reduced fat mass in mice lacking orphan nuclear receptor estrogen-related receptor α . *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (22): 7947-7956
- 22 Wu Z, Puigserver P, Andersson U, *et al.* Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 1999, **98** (1): 115-124
- 23 Schreiber S N, Emter R, Hock M B, *et al.* The Estrogen-related receptor α functions in PPAR γ coactivator 1 α -induced mitochondrial biogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(17): 6472-6477
- 24 Mootha V K, Handschin C, Arlow D, *et al.* Erralpha and Gabpa/b specify PGC-1 α -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (17): 6570-6575
- 25 Sumi D, Ignarro L J. Estrogen-related receptor α 1 up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (24): 14451-14456
- 26 Shigeta H, Zuo W, Yang N, *et al.* The mouse estrogen receptor-related orphan receptor α 1: molecular cloning and estrogen responsiveness. *J Mol Endocrinol*, 1997, **19** (3): 299-309
- 27 Liu D, Zhang Z, Gladwell W, *et al.* Estrogen stimulates Estrogen-related receptor α gene expression through conserved hormone response elements. *Endocrinology*, 2003, **44** (11): 4894-4904
- 28 Schreiber S N, Knutti D, Brogli K, *et al.* The transcriptional coactivator PGC-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor α . *J Biol Chem*, 2003, **278** (11): 9013-9018
- 29 Vanacker J M, Petterson K, Gustafsson, J A, *et al.* Transcriptional targets shared by estrogen-related receptor receptors (ERRs) and estrogen receptor (ER) α , but not ER β . *EMBO J*, 1999, **18** (15): 4270-4279
- 30 Huppunen J, Aarnisalo P. Dimerization modulates the activity of the orphan nuclear receptor ERR γ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314** (4): 964-970
- 31 Kuiper G G, Carlsson B, Grandien K, *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, 1997, **138** (3): 863-870
- 32 Coward P, Lee D, Hull M V, *et al.* 4-Hydroxytamoxifen binds to and deactivates the Estrogen-related receptor gamma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (15): 8880-8884
- 33 Greschik H, Wurtz J M, Sanglier S, *et al.* Structural and functional evidence for ligand-independent transcriptional activation by the estrogen-related receptor 3. *Molecular Cell*, 2000, **9** (2): 303-313
- 34 Greschik H, Flaig R, Renaud J P, *et al.* Structural basis for the deactivation of the estrogen-related receptor γ by diethylstilbestrol or 4-hydroxytamoxifen and determinants of selectivity. *J Biol Chem*, 2004, **279** (32): 33639-33646
- 35 Kallen J, Schlaeppli J M, Bitsch F, *et al.* Evidence for ligand-independent transcriptional activation of the human Estrogen-related receptor α : Crystal structure of ERR α LBD in complex with PGC-1 α . *J Biol Chem*, 2004, **279** (47): 49330-49337

The Function and Regulation of Estrogen-related Receptor ERR

QIAN Yun-Xia^{1,2)*}, QIAN Kai-Xian¹⁾

⁽¹⁾*College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China;*

⁽²⁾*College of Life Science and Biotechnology, Ningbo University, Ningbo 315211, China)*

Abstract The estrogen-related receptor ERR, belonging to the nuclear receptor superfamily, is the first orphan nuclear receptor to be identified. ERR comprise ERR α , ERR β and ERR γ . ERRs participate in estrogen signal pathway in various patterns and they share common transcriptional target genes with estrogen receptor in muscles and breast. Analysis of ERR expression in human breast cancer has proposed ERR α and ERR γ as prognostic markers of this cancer. ERR also play an pivotal role in the metabolism pathway. The natural ligand of ERRs have not been identified till now, so identification of modulators (positive or negative) of ERR activities would be highly useful in understanding of estrogen-related pathologies, such as human osteoporosis, breast cancer and diabetes.

Key words estrogen-related receptor, artificial ligand, orphan nuclear receptor

*Corresponding author . Tel: 86-574-87600873, E-mail: qianyunxia@nbu.edu.cn

Received: December 27, 2004 Accepted: January 31, 2005