

学校编码: 10384

分类号\_密级\_

学号:30520091152231

UDC\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

刺槐素靶向 RAR /PI3K/AKT 信号通路的  
抗癌机制

The Anticancer Mechanism of Acacetin Targeting

RAR /PI3K/AKT Signal Pathway

刘金星

指导教师姓名: 曾锦章 教授

张晓坤 教授

专 业 名 称: 化学生物学

论文提交日期: 2012 年 4 月

论文答辩时间: 2012 年 6 月

学位授予日期: 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2012 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（     ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于     年     月     日解密，解密后适用上述授权。

（     ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“ ”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

# 目 录

摘 要 .....	1
Abstract .....	2
第一章 前言 .....	3
1. 核受体 .....	3
2. 视黄酸受体 (RAR) .....	5
2.1 RAR 的基因型功能 .....	6
2.2 RAR 的非基因型功能 .....	9
3. PI3K/ AKT 信号通路 .....	10
3.1 PI3K 的结构和分类 .....	11
3.2 AKT 的结构和分类 .....	11
3.3 PI3K/ AKT 信号通路途径及其调控 .....	12
4. 刺槐素与肿瘤 .....	13
第二章 材料与amp;方法 .....	18
1. 实验材料 .....	18
1.1 细胞株、菌株及质粒 .....	18
1.2 主要试剂 .....	18
1.3 主要仪器 .....	19
1.4 主要溶液 .....	20
2. 实验方法 .....	24
2.1 细胞培养与冻存 .....	24
2.2 MTT 实验测定细胞生长抑制 .....	24
2.3 细胞转染 .....	25
2.4 蛋白提取与 Western Blotting .....	26
2.5 免疫荧光染色和观察 .....	27
2.6 免疫共沉淀 (CO-IP) .....	28
2.7 RNA 干扰技术 .....	28

2.8 受体配体结合法研究刺槐素对 RAR 配体受体竞争结合的影响.....	28
2.9 凋亡分析.....	29
2.10 统计学分析.....	29
<b>第三章 实验结果与分析.....</b>	<b>30</b>
1.刺槐素能与 RAR 结合 .....	30
2.刺槐素可抑制 RAR 表达并诱导癌细胞凋亡 .....	32
3.刺槐素的凋亡作用依赖于 RAR 并通过 RAR 抑制 AKT 激活.....	34
4. 刺槐素能抑制 TNF 诱导的 AKT 激活.....	36
5. 刺槐素能抑制 RAR 与 p85 间的相互作用.....	36
6. 在一定条件下 ATRA 可增强刺槐素的凋亡效应 .....	38
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>40</b>
<b>第五章 结论 .....</b>	<b>44</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>45</b>
<b>致谢 .....</b>	<b>55</b>

## Table of Contents

<b>Abstract In Chinese</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>Chapter I Preface</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Nuclear Receptor</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Retinoic Acid Receptor (RAR)</b> .....	<b>5</b>
2.1 Genomic function of RAR .....	6
2.2 Nongenomic function of RAR .....	9
<b>3. PI3K/ AKT Signal Pathway</b> .....	<b>10</b>
3.1 Structure and classification of PI3K .....	11
3.2 Structure and classification of AKT .....	11
3.3 Regulation of PI3K/ AKT Signal Pathway .....	12
<b>4. Acacetin and Tumor</b> .....	<b>13</b>
<b>Chapter II Materials and Methods</b> .....	<b>18</b>
<b>1. Materials</b> .....	<b>18</b>
1.1 Cell lines, strain and plasmids .....	18
1.2 Reagents .....	18
1.3 Apparatus .....	18
1.4 Solution .....	20
<b>2. Methods</b> .....	<b>24</b>
2.1 Cell culture and storage .....	24
2.2 The growth inhibition measuring with MTT .....	24
2.3 Cell transfection .....	25
2.4 Protein extraction and Western Blotting .....	26
2.5 Immunofluorescence .....	27
2.6 Immunoprecipitation(CO-IP).....	28
2.7 RNA interference technology .....	28

2.8 Competitive ligand binding assay.....	28
2.9 Apoptosis Analysis.....	29
2.10 Statistical analysis.....	29
<b>Chapter III Results and Analysis.....</b>	<b>30</b>
<b>1.Acacetin can bind to RAR .....</b>	<b>30</b>
<b>2.Acacetin could induce RAR degradation and apoptosis.....</b>	<b>32</b>
<b>3.Acacetin inactivates AKT through RAR which apoptosis depends on .....</b>	<b>34</b>
<b>4. Acacetin could inhibit AKT activity induced by TNF .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Acacetin could inhibit the interaction between RAR and p85 .....</b>	<b>36</b>
<b>6. ATRA could enhance the apoptosis induced by Acacetin .....</b>	<b>38</b>
<b>ChapterIV Discussion.....</b>	<b>40</b>
<b>Chapter V Conclusion.....</b>	<b>44</b>
<b>References.....</b>	<b>45</b>
<b>Acknowledgments.....</b>	<b>55</b>

## 英文缩略词

英文缩写	英文全名	中文名称
NR	nuclear receptor	核受体
AR	androgen receptor	雄激素受体
PR	progesterone receptor	孕激素受体
GR	glucocorticoid receptor	糖皮质激素受体
MR	mineralocorticoid receptor	盐皮质激素受体
RXR	retinoid X receptor	视黄素 X 受体
RAR	retinoic acid receptor	视黄酸受体
tRXR	N-terminally-truncated RXR	RXR 的 N 端切割小片段
TR	thyroid hormone receptor	甲状腺激素受体
VDR	vitamin D receptor	维他命 D3 受体
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	过氧化物酶激活受体
DBD	DNA-binding domain	DNA 结合结构域
LBD	ligand-binding domain	配体结合区
AF	Activation function,	转录激活功能域
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium	Dulbecco's 的改良 Eagle's 培养基
ATRA	All-trans-retinoic acid	全反式视黄酸
9-cis-RA	9-cis retinoic acid	9-顺视黄酸
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor-	肿瘤坏死因子
Cyt c	Cytochrome c	细胞色素 c
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3	类胰岛素生长因子结合蛋白-3
NF- $\kappa$ B	nuclear factor-kappa B	
I $\kappa$ B	inhibitory protein of NF- $\kappa$ B	
BH	Bcl - 2 homology domain	Bcl - 2 同源结构域
PTK	Protein Tyrosine Kinase	蛋白质酪氨酸激酶
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor	肿瘤坏死因子受体
TRAP-1	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Protein 1	肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1
NBS	Nonspecific binding	非特异性结合
HSP70	Heat Shock Protein 70	热激蛋白 70
LMB	Leptomycin B	普霉素 A
PKA	Protein Kinase A	蛋白激酶 A
PKC	Protein Kinase C	蛋白激酶 C
MAPK	Mitogen - Activated Protein Kinase	促分裂原活化蛋白激酶
HBx	Hepatitis B Virus X Protein	乙型肝炎 X 蛋白
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮生长因子
EBNA2	Epstein - Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen 2	爱泼斯坦-巴尔病毒细胞核抗原 2
EGF	Epidermal Growth Factor	表皮生长因子



## 英文缩略词

IKK	IκB kinase	
p38	mitogen-activated protein kinases	丝裂原活化蛋白激酶
JNK	c-Jun N-terminal kinases	c-Jun 氨基末端激酶
ERK2	Mitogen-activated protein kinase 2	细胞外信号调节激酶 2
PARP	poly ADP-ribose polymerase	聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶
CAT	Chloramphenicol Acetyltransferase	
GSK3	Glycogen Synthase Kinase 3	糖原合成酶激酶-3
CDK	Cyclin-dependent kinase	周期蛋白依赖性激酶
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	雷帕霉素靶蛋白
NSAID	Non-Steroidal anti-Inflammatory drugs	非类固醇类消炎止痛药
COXs	Cyclooxygenases	环氧酶
PGE2	Prostaglandin E2	前列腺素 E2
PIP2	phosphatidylinositol 4, 5 biphosphate	
PIP	phosphatidylinositol 4 phosphate	
PBS	Phosphate-buffered saline	磷酸盐缓冲液

## 摘 要

视黄酸受体 (Retinoic Acid Receptor, RAR) 是核受体家族中的重要一员, 其在细胞生长、增殖、分化、免疫、代谢、凋亡及自噬等过程中发挥着重要作用。经典理论认为, 视黄酸受体发挥其多效性生物学功能的机制是通过调控相关基因的表达, 但随着研究的深入, 其非基因型功能逐渐受到人们的重视。我们发现视黄酸受体亚型之一 RAR 具有独特的胞质定位。在高密度培养、生长因子刺激等情况下, RAR 可由细胞核定位到细胞质中, 并与细胞质中的 PI3K 调节亚基 p85 相互作用, 激活下游激酶 AKT, 进而活化 NF- $\kappa$ B 通路, 促进肿瘤细胞增殖。

刺槐素是一种黄酮类物质, 其主要来源于唇形科植物藿香 *Agastache rugosus* (Fisch. Et Mey.) O.Ktze. 的地上部分, 马钱科植物密蒙花 *Buddleia officinalis* Maxim. 的花, 玄参科剪秋罗毛蕊花 *Verbascum lychnitis* L. 的叶和花, 豆科刺槐 *Robinia pseudoacacia* L. 的花等。作为传统中药中的重要成分, 刺槐素具有抗炎、抗氧化、抗疟及解痉等功效。现在研究数据表明其亦有抗肿瘤活性。但其抗癌机制是否与核受体有关尚无报道。

本研究发现, 刺槐素可特异性与 RAR 结合, 而不与 RXR 结合, 配体竞争性实验测定其 IC<sub>50</sub> 为 12.8  $\mu$ M。刺槐素与 RAR 结合后可抑制后者表达并导致癌细胞凋亡, 且呈时间及浓度依赖性。刺槐素所诱导的 RAR 的降解可被蛋白酶体抑制剂 MG132 所抑制。经过进一步探索发现, 刺槐素可以靶向并负性调控 RAR /PI3K/AKT 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡。我们还发现, 刺槐素可抑制 TNF 诱导的 AKT 激活, 从而削弱其对肿瘤细胞的生存作用。另外, 刺槐素在一定条件下可增强 ATRA 的促凋亡作用。总之, 我们的研究为以 RAR 为靶点的抗肿瘤药物的开发奠定了理论基础。

**关键词:** 刺槐素; RAR ; 细胞凋亡

## Abstract

Retinoic acid receptor (RAR), a key member of the nuclear receptor superfamily, plays an important role in regulation of cell growth, proliferation, differentiation, immune, metabolism, apoptosis, etc. Traditionally, RAR is considered as a ligand-inducible transcription factor, acts through binding to particular response elements in the promoters region of target genes and ultimately changes the expression levels of those genes. However, the nongenomic action that mediates the signal transduction has been focused. Previously, we found that RAR was cytoplasmic in confluent cells, or when cells were released from serum-depletion or treated with growth factors. In cytoplasm, RAR could interact with p85, activate AKT and NF- $\kappa$ B, and then accelerate the proliferation of cancer cells.

Acacetin (5,7-dihydroxy-4-methoxy flavone), is a flavonoid compound from many plants. As the key component of traditional herbal, acacetin possesses anti-inflammatory, anti-peroxidative, anti-plasmodial, and anti-proliferative effects and can relieve spasm. Recently, acacetin has been reported to possess anticancer activity, however, the mechanism is unclear.

In our research, we showed that acacetin could bind to RAR rather than RXR, and the  $IC_{50}$  was 12.8  $\mu$ M. The cell apoptosis and inhibition of RAR expression induced by acacetin was dose and time dependent. To further explore the mechanism by which acacetin-induced apoptosis and inhibition of RAR expression, we found that acacetin could target the RAR/PI3K/AKT signaling pathway and regulate it negatively. Additionally, acacetin could weaken the survival effect of TNF through inactivating the AKT induced by TNF. In addition, it was found that acacetin might enhance the ATRA-induced apoptosis. Taken together, identification of the new molecular mechanism for acacetin action will be helpful for modification and optimization of the lead compound targeting RAR.

**Key words:** Acacetin; RAR; Cell apoptosis

## 第一章 前言

### 1. 核受体

核受体 (Nuclear Receptors, NRs) 超家族是真核细胞生物体内分布最广泛的一大类功能蛋白, 由 48 个基因编码的 200 多个蛋白质组成<sup>[1]</sup>。广泛存在于脊椎动物、节肢动物和线虫类动物中, 是多细胞生物体内含量最丰富的几大类转录因子超家族成员之一<sup>[2-6]</sup>。其家族成员众多, 根据天然配体不同, 可分为三大类: 第一类是类固醇激素受体, 包括雄激素受体 (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) 等; 第二类是非类固醇激素受体: 如甲状腺激素受体 (ThyroidhormoneReceptors, TR)、维甲酸受体 (Retinoic Acid Receptor, RAR、Retinoid X Receptor, RXR) 和维生素 D3 受体 (Vitamin D3 Receptor, VDR) 等; 第三类是孤儿受体(orphan nuclear hormone receptors)<sup>[7]</sup>, 即到目前为止仍未发现其天然配体的受体, 如 Nur77、COUP - TF 等。

在进化方面, 核受体来源于同一前体, 目前认为仅存在于动物界中, 真菌、植物和单细胞真核生物细胞中无表达。目前的研究表明, 孤儿受体为进化的始祖, 类固醇、甲状腺和维生素 A 或维生素 D 为高度进化的受体成员。

核受体具有相对保守的分子结构<sup>[8-10]</sup>, 由 N 端至 C 端一般分为六个区, 即 A、B、C、D、E 和 F 区<sup>[11-13]</sup>。A/B 区的长度、序列和结构多变, 一般由 50 至 500 个氨基酸组成, 可与基础转录因子、辅活化因子或其他转录因子相互作用, 调控靶基因的活性, 目前的发现表明, A/B 区可能与其他信号通路有关系<sup>[14]</sup>, 但具体机制尚不清楚。C 区为高度保守的 DNA 结合结构域(DNA -binding domain, DBD), DBD 区包含两个高度保守的锌指结构。在 DNA 结合区 (C 区) 和配体结合区 (E 区) 之间有一较短且不保守的结构称为绞链区 (D 区), 允许核受体蛋白改变构型, 该区含有核定位信号肽 (NLS) <sup>[15]</sup>。E 区, 即配体结合区

(ligand-binding domain, LBD), 是最大的结构域, 其序列相对保守, 含有大量疏水性氨基酸, 二级结构由 12 个螺旋组成, 为一功能多样性区域, 与配体结

合、二聚体形成及转录激活与抑制等功能相关。有些核受体还包含一个 F 区，在 E 区的 C 端外。F 区的序列高度可变，其结构和功能尚不十分清楚<sup>[16]</sup>。此外，在 A/B 区域和 E 区域各包含一个转录激活功能域(activation function, AF)分别称为 AF-1 和 AF-2，它们主要负责转录起始相关蛋白的招募<sup>[17]</sup>。针对不同的刺激信号，核受体与不同的配体和辅调节因子的相互作用赋予了它功能的多样性，当配体和受体结合后，受体的空间构型发生变化，诱导形成同源或异源二聚体，从而影响细胞的各种生理过程<sup>[16-17]</sup>。

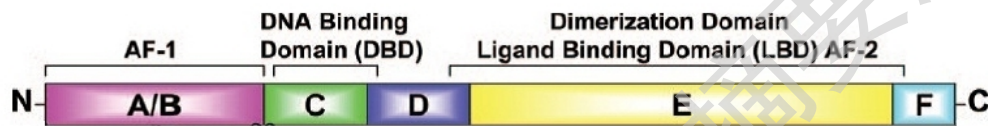


图 1. 核受体结构示意图

DBD: DNA 结合结构域 ; LBD: 配体结合结构域

Fig.1. Structure of nuclear receptors

核受体作为受体家族中的重要一员，其可与类固醇、维生素 A 和甲状腺激素等脂溶性小分子等配体结合，导致空间构象发生改变，诱导形成同源或异源二聚体<sup>[18-19]</sup>，调控细胞生长、增殖、分化、代谢、免疫反应和凋亡等几乎所有的生物学过程<sup>[2-7, 20-21]</sup>。其功能障碍将导致肿瘤、心血管病、免疫性疾病、感染性疾病、生殖疾病、糖尿病和老年痴呆等一系列疾病<sup>[8]</sup>。因此 NRs 已成为非常有吸引力的药物筛选的靶点。如：它莫西芬可部分拮抗雌激素受体而治疗乳腺癌；曲格列酮可激活过氧化物酶体增殖物，进而激活其受体(PPAR)而缓解 II 型糖尿病等；另外，肝脏 X 受体(LXR)和法尼醇受体(FXR)在治疗糖尿病<sup>[22]</sup>以及维生素 D 受体(VDR)在治疗癌症时均为潜在的靶点。再如，维甲酸用于治疗急性早幼粒性细胞白血病 (Acute Promyelocytic Leukemia, APL)，这是核受体药物用于癌症治疗的代表<sup>[23-25]</sup>，另外还包括已经上市的抗癌药物 Tamoxifen<sup>[26]</sup>、Casodex<sup>[27]</sup>和 Flutamide 等<sup>[28-30]</sup>。美国百强处方药中针对核受体的药物就有 16 种。在美国，几乎所有大的制药公司均涉及核受体药物的研发，包括 Wyeth Ayerst、GlaxoWellcome、SmithKline Beecham、Lilly、Lilly/Takeda、Roche、Knoll BASF、Ortho McNeil、Schering 和 Barr/Zeneca 等著名制药公司，年营业额超过 80 亿美元。

目前, 针对不同核受体开发的药物已广泛应用于临床, 概括如下: 针对雌性激素受体 (ER) 的Evista用于治疗骨质疏松症 (Osteoporosis) [31]、针对雄性激素受体 (AR) 的Casodex用于治疗前列腺癌 (Prostate Cancer) [32-34]、针对黄体酮激素受体 (PR) 的Mifepristone作为一种安全的堕胎药 (Abortifacient) [35]、针对皮质激素受体 (MR) 的Aldactone (MR) 用于治疗心脏衰竭 (Heart Failure) [36]、针对糖皮质激素受体 (GR) 的Flonase用于过敏症 (Allergy) 的治疗 [37]、针对维生素D受体 (VDR) 的Dovonex用于治疗牛皮癣 (Psoriasis) [38]、针对甲状腺激素受体 (TR) 的Synthroid用于治疗甲状腺机能减退症 (Hypothyroidism) [39]、针对维甲酸受体 (RAR) 的Accutane用于治疗痤疮 (Acne) [40]、针对视黄醇受体 (RXR) 的Targretin用于治疗皮肤癌 (Skin Cancer) [41]、针对过氧化物酶体增生受体 (PPAR) 开发的药物Avandia用于治疗糖尿病 (Diabetes) [42]。此外, 还有大量小分子化合物由于作用更强、特异性更好, 具有良好的开发前景。

## 2. 视黄酸受体 (RAR)

在人体的胚胎发育及机体的形态维持过程中, 脂溶性维生素 A 发挥了重要作用, 而其发挥功能的活化形式为视黄醇类。视黄醇类活性物质 (retinoids) 是一类天然的或人工合成的维生素 A 的衍生物, 如 ATRA, 9-cis-RA 等, 其可调节多种生物学效应, 包括视觉、生长、免疫、再生和自稳态的维持等。80 年代末我国学者陈竺、王振义等人首次将全反式视黄酸(all-trans retinoic acid, ATRA) 用于治疗急性早幼粒细胞白血病, 完全缓解率达 84.2% 以上 [43]。近年来, 视黄素还应用在其它恶性肿瘤的防治和治疗中, 如 13-顺式视黄酸不仅用于治疗颈部和皮肤的多鳞细胞癌, 而且能够逆转头部和颈部多鳞细胞癌患者的初期恶性病灶 [44-45]; 视黄素对某些类型的乳腺癌和肺癌也有一定的防治效果 [46-48]。

视黄醇类活性物质主要通过 RAR 和 RXR 两类核受体发挥功能。视黄酸受体 (Retinoic Acid Receptor, RAR) 属于非类固醇激素受体超家族, 是核受体家族中重要的一员, 它与视黄醇类 X 受体 (Retinoid X Receptor, RXR) 共同介导视黄醇类的多种生物学功能, 如细胞生长、分化、凋亡、胚胎发育、组织分化等。

视黄酸受体 RAR 共有三种亚型, 即 RAR $\alpha$ 、RAR $\beta$  和 RAR $\gamma$ , 分别由三种

不同的基因所编码，由于编码基因的可变剪接及启动子的不同，每种亚型又有多个异构体，如 RAR 有两个同分异构体 RAR 1 和 RAR 2，分别由不同的启动子 P1 和 P2 控制合成，二者 N 端不同，其他部位则完全相同。由于视黄酸受体不同亚型结构及分布的差异，导致其既有共同之处又有各自的独特功能，介导了 RA(Retinoic Acid)的生物学效应的多样性。

比较 RARs 的三种亚型、和的同源性，我们可以发现，C 区的同源性最高，达 97%，E 区的同源性为 90%，D 区的同源性为 74%，而 A/B 区和 F 区几乎没有明显的同源性（图 2）<sup>[49]</sup>。RAR 各亚型在胚胎发育的过程中，以及在成熟组织中的表达情况也不一样，这些结构和时空上表达的不同，提示我们不同的亚型可能介导不同的生物学功能。

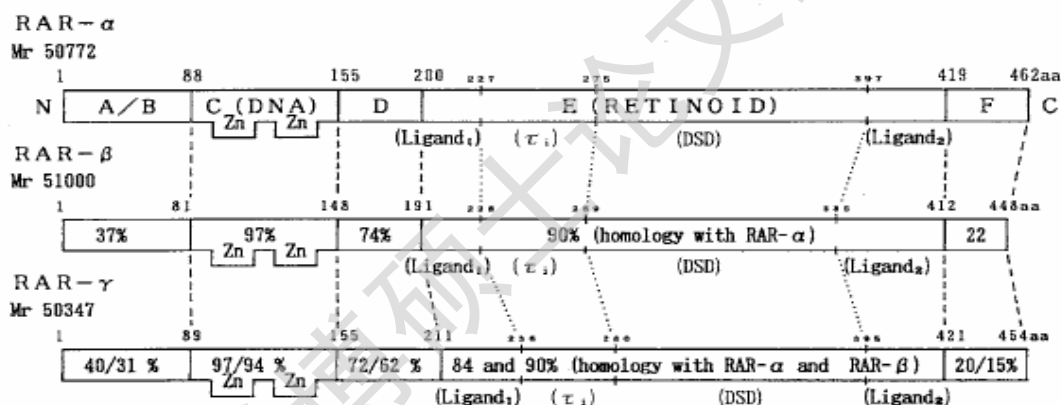


图 2. 人类 RAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  的结构图(引自文献 49)

Fig.2. Gross structures of human RAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

## 2.1 RAR 的基因型功能

经典理论认为，视黄酸信号通路最终是通过调控基因表达的实现的。整个通路由以下几个部分组成：特异性配体，受体二聚化，视黄酸反应原件及辅调节因子。配体与受体结合后，RARs 和 RXRs 形成的异源二聚体与 DNA 上特定的结合元件 RARE 结合，启动靶基因的转录，从而行使特定的生物学功能。在没有配体存在的情况下，RXR/RAR 异源二聚体与 DNA 形成的复合物与辅阻遏因子结合，阻滞正常的转录功能。配体结合后，受体构象发生改变，辅阻遏因子被释放，并且一些激活因子被招募到转录复合物上，启动基因的转录。与其它

核受体一样，RAR 和 RXR 也可以不直接与 RARE 结合而调控基因的表达，这主要是通过与一些像 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 这样的转录因子发生蛋白之间相互作用而发生的<sup>[50-51]</sup>。

视黄酸类受体的生理性配体主要为全反式视黄酸(ATRA)和 9-顺式视黄酸(9-cis-RA)<sup>[5]</sup> (如图 3)，ATRA 和 9-cis-RA 均可与 RAR 结合激活其转录活性，而只有 9-cis-RA 可以与 RXR 结合并激活其活性。除此之外，还有许多人工合成的配体，并且很多已经成药（如表 1）<sup>[52]</sup>。

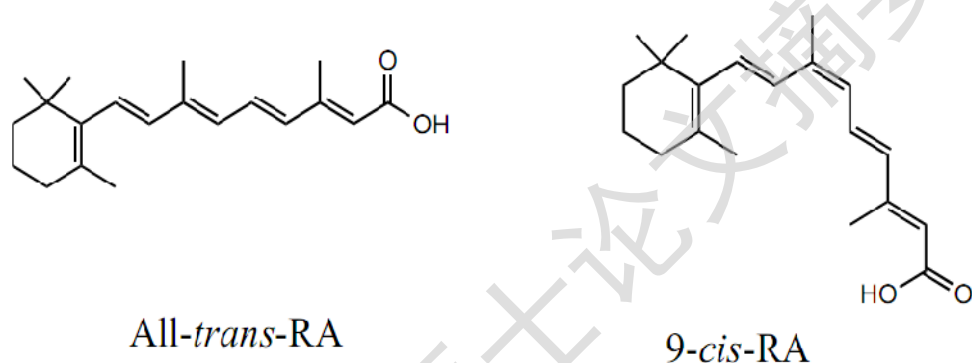


图 3. ATRA 以及 9-cis-RA 的结构

Fig.3. The structure of ATRA and 9-cis-RA

表 1.视黄醇类物质的受体特异性

Table1.Receptor specificity of classical and nonclassical retinoids

<i>Retinoid class</i>	<i>Receptor</i>
<i>Physiological retinoids</i>	
All-trans-retinoic acid	RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$
9-cis-retinoic acid	RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , and RAR $\gamma$ and RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , and RXR $\gamma$
<i>Synthetic retinoids-receptor-dependent</i>	
Targrentin/bexaratene	RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , and RXR $\gamma$
<i>Synthetic retinoids-receptor-dependent and -independent</i>	
4-HPR/fenretinide	RAR $\alpha$ and RAR $\beta$
CD437/AHPN	RAR
TAC-101	RAR



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库