

综 述

CREB/ATF碱性亮氨酸拉链转录因子在代谢和细胞生长中的生物学功能

刘雨笑, 苏维彤, 李 于*

中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院营养代谢与食品安全重点实验室, 中国科学院大学, 上海 200031

摘 要: 营养过剩导致的糖脂代谢失调会引发机体胰岛素抵抗和代谢紊乱, 并增加罹患多种癌症的风险。ATF/CREB家族新成员CREB/ATF碱性亮氨酸拉链转录因子(CREBZF)发挥连接代谢与细胞生长的作用。CREBZF通过与其它蛋白形成异源二聚体, 行使其辅转录因子功能, 调控基因表达。在高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗模型中, 肝脏CREBZF缺失可减轻肝脏脂肪变性, 此外, 在肥胖小鼠与肝脏脂质沉积患者的肝脏中, CREBZF的表达水平显著上调。有趣的是, CREBZF还可通过与STAT3、p53和HCF-1等转录因子相互作用调控细胞增殖和凋亡。小鼠肝脏特异性敲除CREBZF促进细胞周期进程并增强增殖能力。本综述将重点论述CREBZF信号转导网络如何调控代谢与细胞生长, 并探讨靶向CREBZF等分子作为治疗胰岛素抵抗、糖尿病、脂肪肝和癌症相关疾病的策略。

关键词: ATF/CREB蛋白家族; CREBZF; 糖脂代谢; 代谢性疾病; 细胞生长; 癌症

中图分类号: Q493.9; Q493.99; Q418

Biological functions of CREB/ATF bZIP transcription factor in metabolism and cell growth

LIU Yu-Xiao, SU Wei-Tong, LI Yu*

CAS Key Laboratory of Nutrition, Metabolism and Food Safety, Shanghai Institute of Nutrition and Health, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Abstract: Nutrient overload-caused deregulation of glucose and lipid metabolism leads to insulin resistance and metabolic disorders, which increases the risk of several types of cancers. CREB/ATF bZIP transcription factor (CREBZF), a novel transcription factor of the ATF/CREB family, has emerged as a critical mechanism bridging the gap between metabolism and cell growth. CREBZF forms a heterodimer with other proteins and functions as a coregulator for gene expression. CREBZF deficiency in the liver attenuates hepatic steatosis in high fat diet-induced insulin-resistant mice, while the expression levels of CREBZF are increased in the livers of obese mice and humans with hepatic steatosis. Intriguingly, CREBZF also regulates cell proliferation and apoptosis via interaction with several transcription factors including STAT3, p53 and HCF-1. Knockout of CREBZF in hepatocytes results in enhanced cell cycle progression and proliferation capacity in mice. Here we highlight how the CREBZF signaling network contributes to the deregulation of metabolism and cell growth, and discuss the potential of targeting these molecules for the treatment of insulin resistance, diabetes, fatty liver disease and cancer.

Key words: ATF/CREB family; CREBZF; glucose and lipid metabolism; metabolic disease; cell growth; cancer

Received 2020-12-15 Accepted 2021-04-28

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from National Key Research and Development Program of China (No. 2019YFA0802502), the National Natural Science Foundation of China (No. 81925008), Shanghai Science and Technology Commission (19140903300), Key Laboratory of Wuliangye-flavor Liquor Solid-state Fermentation of China National Light Industry (No. 2019JJ005) to Y. L.

*Corresponding author. Tel: +86-21-54920753; E-mail: liyu@sibs.ac.cn

随着经济与科技发展, 现今生活方式和饮食结构发生巨大变化, 心血管疾病、糖尿病、癌症、脂肪肝、肥胖等非传染性疾病 (noncommunicable diseases, NCDs) 呈逐年增长的全球流行趋势并已成为世界首要死因^[1-3]。信号转导系统具有调节细胞增殖、分化、代谢、防御和凋亡等多方面的作用, 大量证据显示, 控制细胞代谢、生长、增殖和死亡的信号转导通路异常与非酒精性脂肪性肝病、2型糖尿病以及肝癌等疾病的发生和发展密切相关^[4]。

激活转录因子/cAMP反应元件结合蛋白 (activating transcription factor/cAMP responsive element binding protein, ATF/CREB) 家族是一类真核细胞转录因子, 在生物体内广泛参与调控细胞代谢、增殖、分化和凋亡等过程^[5, 6], 该家族成员均有碱性亮氨酸拉链 (basic region-leucine zipper, bZIP) 这一保守结构^[7, 8]。ATF/CREB 家族成员 CREB/ATF 碱性亮氨酸拉链转录因子 (CREB/ATF bZIP transcription factor, CREB-ZF) 的功能研究尚处于初始阶段, 但渐渐受到普遍关注, 研究表明, CREBZF 参与调节糖脂代谢与细胞生长, 如转录组学显示过表达 CREBZF 广泛影响细胞生长、蛋白合成和机体代谢等相关基因表达^[9]。本文就 CREBZF 近 20 年的研究进展 (图 1) 进行综述。

1 CREBZF的发现与结构

CREBZF, 又名 Zhangfei, 是一种 bZIP 蛋白, 属于 ATF/CREB 蛋白家族成员, 因其能够与 I 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 相关宿主细胞因子 1 (host cell factor-1, HCF-1) 相互作用, 并抑制 HSV 的复制增殖而被发现^[6, 10, 11]。单纯疱疹

病毒是一类有包膜的 DNA 双链病毒, 能引起皮肤性疱疹、角膜炎、脑炎等症状^[12]。当病毒入侵细胞后, 转录激活因子 VP16 被转运进细胞核并与宿主细胞因子 Oct-1、HCF-1 形成诱导复合物激活转录, 促进病毒复制^[13]。CREBZF 能够竞争性地抑制 VP16 与 HCF-1 结合, 可以阻止 HSV-1 立早基因的表达式; 除此之外, CREBZF 可以抑制 HSV-1 DNA 复制所必需的拓扑异构酶 II α 的合成^[14], 从而抑制 HSV 的复制与增殖^[15, 16]。

CREBZF 与其它亮氨酸拉链蛋白家族成员在亮氨酸结构区具有高度同源性, 都包含 bZIP 结合区、酸性激活区以及保守宿主细胞因子结合区等结构域^[15, 17]。碱性亮氨酸蛋白家族在 DNA 结合区具有高度的保守序列 NxxAAxxCR (x 代表任意氨基酸), 碱性亮氨酸转录因子可以通过 bZIP 结合区的二聚化来调节基因的表达。CREBZF 主要通过抑制转录水平调控下游基因表达, 进而发挥其生物学功能。由于 CREBZF 在 DNA 结合的基本区域缺乏天冬氨酸残基, 因此它不能直接与 DNA 结合并激活包含 CREB 的启动子^[10]。CREBZF 与部分缺乏天冬氨酸残基的 bZIP 转录因子 (C/EBP 同源蛋白 CHOP、GADD153、DDIT3 和 HBZ 等) 一样, 结合其它转录因子, 形成异源二聚体调控转录^[18-21]。例如 CREBZF 可以与转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 形成异源二聚体, 促进 ATF4 与 CREB 的结合, 进而在 MEK1 信号通路中调控 ATF4 的转录活性^[22, 23]。CREBZF 在哺乳动物组织中广泛表达, 因翻译时起始密码子的不同而分为两类亚型, 分别为 Zhangfei (272 AA 的短亚型) 和 SMILE (354 AA

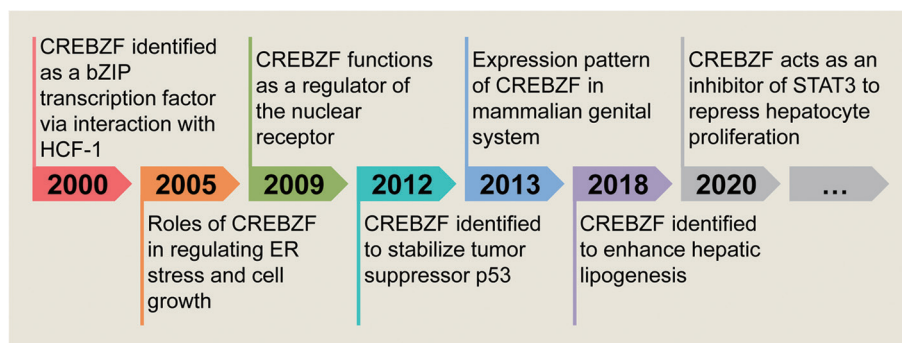


图 1. CREBZF的发现与研究历程

Fig. 1. Discovery and research process of CREBZF. Following its discovery in 2000, understanding of CREBZF's function has progressed rapidly over the years. CREBZF was first identified as a regulator of cell growth by regulating ATF4, nuclear receptors, p53 and so on. Decades of studies have revealed its effects on regulating metabolism and cell growth. HCF-1: host cell factor-1; ER: endoplasmic reticulum.

的长亚型), SMILE 蛋白翻译时选取了 5' 端第 83 位甲硫氨酸残基的起始密码子 ATG, 故二者在 N 端有 82 个氨基酸残基的差异。虽然两种蛋白亚型大小不同, 但具有相似的功能, 并能够广泛地参与机体的生理调控^[11]。

2 CREBZF对糖脂代谢的调控作用

近些年来, 高脂高糖的膳食结构和久坐不运动的生活方式造成营养过剩的现象普遍存在, 并受到广泛关注^[24, 25]。葡萄糖和脂类是人体必需的营养物质, 它们为细胞提供所需的原料和能量^[26, 27]。在健康的机体中, 葡萄糖、脂肪酸和胆固醇的代谢过程受到严格且精密的调控, 并且这些代谢调控过程之间是相互协调的^[28, 29]。机体营养和能量摄入过剩导致的糖脂代谢稳态失衡会引起许多代谢性疾病的发生, 包括肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、脂肪肝以及动脉粥样硬化等^[30-36]。肝脏作为机体最核心的代谢调节器官, 主要参与营养与能量相关的糖脂代谢调控过程, 在维持机体能量和代谢稳态中发挥关键作用^[37-39]。前期研究表明, CREBZF 作为一种重要的代谢调控因子, 参与了关键的糖脂代谢调控信号途径。下面我们将论述在不同的生理与病理条件下, CREBZF 参与肝脏糖脂代谢调控的功能与具体的分子机制。

2.1 CREBZF与糖代谢

葡萄糖是机体重要的供能物质, 其稳态依赖于多种生物化学过程的协调, 如糖原合成、糖酵解以及糖异生等。胰岛素、胰高血糖素和糖皮质激素可以通过调控糖代谢通路中相关基因的表达来维持机体葡萄糖稳态平衡。胰岛素作为一种生长因子, 在生长发育、血糖维持以及代谢平衡中发挥着重要作用。在肝脏中, 胰岛素可促进糖原及脂质合成, 抑制糖异生水平, 帮助机体将食物中吸收的糖和脂类快速储存起来, 维持原有的物质及能量稳态^[40-42]。研究表明, 肝脏 CREBZF 可以感应到胰岛素信号, 并参与葡萄糖代谢过程, 尤其是糖异生过程的调控^[43]。此外, 氨基酸缺乏可以诱导犬肾细胞 MDCK 中 CREBZF 的表达, 表明 CREBZF 可以作为氨基酸反应 (amino acid response, AAR) 信号通路的感受器^[44]。

CREBZF 参与调控肝脏糖异生。研究结果显示, 饥饿再进食情况下, 胰岛素受体信号对于 CREBZF 的诱导是必须的, 肝脏特异性胰岛素受体 (LIRKO)

和蛋白激酶 B (PKB β) 敲除小鼠肝脏 CREBZF 水平不受再喂食的影响。细胞实验结果显示, 胰岛素处理可以在转录水平激活原代肝细胞中 CREBZF 的表达。除此之外, CREBZF 直接和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 竞争其与肝细胞核因子 4 (hepatocyte nuclear factor 4, HNF4) 的结合, 从而抑制了 HNF4 介导的肝脏糖异生相关基因的转录活性。腺病毒介导的肝脏特异性 CREBZF 敲减 (shCREBZF) 导致小鼠的糖异生和血糖水平显著升高; 相反, 在高脂饮食和 db/db 小鼠模型中, 腺病毒介导的 CREBZF 过表达 (Ad-CREBZF) 会显著降低肝脏糖异生相关基因的表达, 改善高脂和 db/db 小鼠的高血糖症。以上结果表明, CREBZF 是一种胰岛素诱导的抑制肝糖异生的转录因子, 在饥饿再进食情况下, PKB/CREBZF 信号通过直接与 PGC-1 α 竞争其与 HNF4 的结合, 从而抑制了 HNF4 介导的肝脏糖异生相关基因的表达, 通过这一保护机制可以避免过量的葡萄糖产生, 从而改善高血糖和葡萄糖耐受不良情况^[43]。

有趣的是, 与腺病毒介导 CREBZF 过表达显著抑制糖异生并改善机体高血糖症这一结果不一致的是, 肝脏特异性 CREBZF 敲除小鼠的结果显示, 肝脏特异性 CREBZF 缺失能显著改善肥胖引发的肝脏脂质沉积^[23]。可能是因为体外分离得到的原代肝细胞和体内肝脏组织的功能性质和结果尚存在一些差异, 并且腺病毒和 flox 小鼠介导的 CREBZF 基因过表达和敲除在技术手段和效率上仍存在差异。因此, 还需要利用 CREBZF flox 敲除小鼠与体外细胞实验深入研究其在各个组织糖代谢中的功能和作用机制。

2.2 CREBZF与脂代谢

脂代谢主要包括脂质合成、摄取、储存和利用等生物学过程。脂肪酸是肝脏中重要的能量来源, 当全身能量储存达到最大时, 多余的葡萄糖、脂肪酸和氨基酸在肝脏中合成脂肪酸, 输出到白色脂肪组织, 并以甘油三酯的形式储存。在选择性胰岛素抵抗情况下, 胰岛素在肝脏不能充分抑制葡萄糖产生或增加葡萄糖摄取, 进而导致血糖升高; 但同时脂质合成保持亢进状态, 肝脏甘油三酯和脂肪生成增加, 最终导致 2 型糖尿病患者除高血糖外还并发脂肪肝和高血脂^[45]。研究表明, CREBZF 除了参与肝脏糖异生调节以外, 还能够参与脂代谢调控过程。

体外培养的细胞用胰岛素处理后, CREBZF 的 mRNA 水平显著提高, 经翻译后的蛋白又通过与 ATF4 直接作用形成异源二聚体, 发挥对 Insig-2a 的转录抑制, 进而介导了胰岛素诱导的肝脏脂质从头合成过程。在饥饿再进食条件下, 肝脏特异性 CREBZF 敲除小鼠肝脏 Insig-2a 和 Insig-1 表达上调, 从而抑制了胰岛素对肝脏脂质合成水平的促进作用。在高脂高蔗糖饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 肝脏特异性 CREBZF 缺失能有效缓解肥胖引发的肝脏脂质沉积。更有意思的是, 在饮食诱导的肥胖小鼠和遗传性肥胖小鼠 (ob/ob) 肝脏中 CREBZF 表达均显著增加, 同时非酒精性脂肪肝患者肝脏中 CREBZF 水平也显著上调。结果表明, CREBZF/ATF4-Insig 信号通路在进食后或胰岛素抵抗状态下介导肝脏脂质合成相关基因的表达, 调控肝脏脂质沉积, 从而解释了肝脏选择性胰岛素抵抗的科学问题^[23]。

胆固醇稳态的维持需多种非甾体类核受体调节, 肝脏 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 属于核受体超家族成员, LXR α 是一个关键转录因子, 通过直接或间接调控脂代谢相关基因的表达, 在脂肪酸合成中发挥重要作用^[46, 47]。研究显示, CREBZF 可以通过抑制 LXR α 的转录活性, 从而抑制固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 等基因的表达^[48]。CREBZF 通过与共激活剂 SRC-1 作用, 竞争性地抑制 LXR 激动剂 (TO901317, T7) 诱导的 LXR 转录活性; 腺病毒 (Ad-CREBZF) 介导的 CREBZF 过表达可减轻 T7 给药和高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪沉积, 并下调脂合成相关基因水平。熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 可通过降低体内胆固醇的合成及分泌, 破坏胆结石形成, 参与脂代谢调控^[49]。引人注意的是, UDCA 处理显著增强了 CREBZF 启动子活性, 并且下调 T7 诱导的 SREBP-1c、FAS 和 ACC 蛋白表达水平; 下调内源性 CREBZF 基因表达的腺病毒 (shCREBZF) 则逆转了 UDCA 对 SREBP-1c、FAS 和 ACC 蛋白水平的下调作用。以上结果表明, UDCA 可以通过上调 CREBZF 基因表达, 从而抑制 LXR 介导的肝脏脂代谢相关基因的表达来调节脂代谢过程^[48]。在 CREBZF 参与脂代谢的调节中, CREBZF 通过抑制 Insig, 显著促进 SREBP-1c 的活性和脂肪酸合成^[23]; 另一方面, 腺病毒介导的 CREBZF 过表达抑制了

LXR 激动剂 T7 诱导的 SREBP-1c 等脂合成基因表达^[48]。CREBZF 介导的 SREBP-1c 激活和 LXR 的抑制可能为细胞提供一种响应外界营养, 并维持细胞内适当脂肪酸水平, 从而维持肝脏脂质稳态平衡的动态调控方法。

如上所述, CREBZF 对肝脏糖脂代谢稳态具有显著的调节作用, 包括 CREBZF/ATF4-Insig 以及 CREBZF-LXR α 信号通路介导的脂质合成相关基因表达; PKB/CREBZF 信号通过竞争性抑制 PGC-1 α 介导的肝脏糖异生相关基因表达, 改善高血糖和葡萄糖耐受不良等。然而, CREBZF 在糖脂代谢表型方面仍存在不一致的结果。一方面, 可能是小鼠体内肝脏组织和体外分离得到的原代肝细胞的功能性质和结果存在差异; 另一方面, Zhang 等^[23]的研究利用 Cre-LoxP 系统构建了肝脏特异性 CREBZF 敲除小鼠模型, 而 Lee 等^[48]的研究则是通过腺病毒注射来达到 CREBZF 的过表达及敲减, 可能在基因过表达或敲除的技术手段和效率上仍有区别; 而且不同饮食模型和环境条件也可能导致实验结果出现差异, 后续的研究还需要重点采用 CREBZF flox 敲除小鼠及多种动物和细胞模型, 深入探究 CREBZF 在不同组织器官的糖脂代谢调控中的作用和机制。其次, CREBZF 相关的临床数据目前非常缺乏, 这也提醒我们, CREBZF 在机体糖脂代谢调控中发挥的作用和分子机制亟待更深入的探索。

3 CREBZF参与调节细胞生长与肿瘤

细胞生长是机体维持正常生命活动的基础, 受到胞内信号通路精细的调控, 当蛋白表达或功能紊乱导致细胞生长受到干扰时便会引发多种疾病, 例如形成与正常细胞生物学特征不同的肿瘤细胞^[50]。恶性肿瘤是仅次于心脑血管疾病的第二大死因, 已成为危害全球居民健康的主要原因, 肿瘤发病机制与治疗手段是现今生命科学领域的重点研究方向^[51, 52]。诸多研究表明 CREBZF 与癌症发生、发展密切相关, 如调节人体重要的抑癌蛋白 p53 的活性, p53 使发生 DNA 损伤的细胞停滞在 G1 期并进行 DNA 修复, 如果 DNA 不能被修复则诱导其凋亡, 从而促使异常细胞凋亡或者阻碍癌细胞的复制而起到抑制肿瘤的作用^[53, 54]。研究表明, CREBZF 的短亚型以及长亚型均能够与 HEY1 互作并增强 p53 转录活性^[55], 此外, Zhang 等研究显示, CREBZF 与 E3 泛素连接酶 MDM2 竞争性结合 p53, 抑

制 p53 的蛋白酶体途径降解进而增加了其蛋白稳定性, 诱导细胞凋亡故而抑制骨肉瘤细胞生长^[56-58]。Zhang 等研究显示, 当 HDAC4 不能去乙酰化抑制卵巢癌细胞株 CREBZF 时, CREBZF 激活 ATG3 与自噬, 进而增加卵巢癌细胞株的抗药性^[59]。Kim 等研究显示, CREBZF 存在成为胃癌的肿瘤标志物的潜力, 上调 CREBZF 表达可降低癌细胞迁移能力, CREBZF 有可能成为胃癌治疗新靶标^[60, 61]。综上, CREBZF 具有一定的抑癌作用, 且具有复杂的生物学功能, 故而我们进一步对其参与调节的细胞增殖与凋亡信号通路进行综述。

3.1 CREBZF与细胞增殖

细胞增殖受多条信号通路控制, 是生物体生长、发育、繁殖的基础, 异常时往往与癌症、器官稳态失调等疾病相关^[62, 63]。CREBZF 最早被发现的功能是与 HCF-1 相互作用, 并抑制疱疹病毒增殖^[10], HCF-1 是细胞增殖过程中关键的细胞内蛋白, 表达过低时大部分细胞会被阻滞在 G1 期^[64]。随后, 研究者们逐渐发现 CREBZF 通过 Smad、核受体、STAT3 等转录因子在细胞增殖中起重要作用。

肿瘤具有细胞增殖失控的生物学特征, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)-Smad 信号转导途径在肿瘤发生机制中发挥重要作用, 细胞膜受体被 TGF- β 或骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 激活后活化 Smad 蛋白, 形成转录复合物, 调节靶基因转录^[65]。Lee 等通过酵母双杂交实验筛选到 CREBZF 与 Smad1/5/8 互作并抑制其转录活性, 表明 CREBZF 可能在 TGF- β -Smad 信号通路介导的肿瘤细胞增殖过程中起作用^[66]。CREBZF 能够结合多种核受体调控增殖, 如结合并抑制糖皮质激素受体、雄激素受体和 HNF4 介导的转录激活, 该抑制作用部分依赖 HDACs^[67]。在前列腺癌细胞系 LNCaP 和 C4-2 中, CREBZF 过表达抑制雄激素受体激活介导的细胞增殖, 细胞实验显示 CREBZF 与雄激素受体相互作用并抑制其下游基因表达^[68]。性激素受体与性激素特异性结合形成复合物, 调控下游基因转录, 对代谢和肿瘤细胞生长起作用^[69-71], 核受体超家族中的另一个成员小异二聚体伴侣受体 (small heterodimer partner, SHP) 在特异的组织中作为转录调节的共抑制因子, 抑制其它多种转录因子的活性^[72, 73]。CREBZF 可与 SHP 相互作用进而调控雌激素受体活性, 在 HEK293T 细胞中 CREBZF 减少 SHP 对雌激素受体的抑制作

用, 但是在 MCF-7、T47D 等细胞中, CREBZF 却增强 SHP 对雌激素受体的抑制作用, 随后研究显示 CREBZF 也可直接结合并抑制雌激素受体, 此过程依赖 SIRT1^[11, 74]。CREBZF 调控多种转录因子的转录活性, 但目前仅在细胞水平验证 CREBZF 对肿瘤细胞增殖的影响, 故而 CREBZF 对肿瘤细胞在体内环境中增殖的作用亟待研究。

细胞增殖异常不仅与癌症等多种疾病相关, 在维持器官稳态方面也起重要作用。肝脏是体内少数能够再生的器官之一, 研究显示, CREBZF 作为一个辅转录调节因子, 直接结合并负调控细胞增殖关键因子 STAT3 的活性, CREBZF 通过结合细胞增殖和肝脏再生关键转录因子 STAT3 蛋白的连接区域, 抑制 STAT3 蛋白的二聚化和激活, 抑制下游增殖相关基因的表达, 进而抑制肝组织再生^[75]。肝脏特异性敲除 CREBZF 后, 无论是在部分肝切除还是在四氯化碳诱导的肝再生小鼠模型中, CREBZF 缺失都显著促进肝再生^[75]。另一项研究也证实了 CREBZF 与 STAT3 的相互作用, Kim 等^[76] 研究显示, 在 HepG2 细胞中过表达 CREBZF 与 STAT3, 两者之间存在蛋白互作, 并且过表达 CREBZF 显著抑制了 STAT3 在铁调素启动子区域的结合能力。故而在肝脏受损情况下, CREBZF-STAT3 可能是防止肝脏过度再生并维持正常肝重的重要信号途径, 靶向抑制 CREBZF 可能为肝移植之后激活肝脏再生, 以及急性肝功能衰竭、肝癌等终末期肝病提供新的策略。

细胞增殖是生物体繁殖的基础, 研究表明 CREBZF 在子宫和睾丸中高度表达。CREBZF 在小鼠发情周期的子宫上皮中存在规律表达, 推测这种表达变化可能参与了受精卵着床过程, 此外, CREBZF 表达量受雌激素调节, 雌激素上调小鼠子宫腔上皮和腺上皮中 CREBZF 表达^[77], 另一项研究却显示雌激素通过雌激素受体抑制子宫内膜中 CREBZF 表达^[78]。在雄性生殖内分泌方面, 各个发育期的小鼠睾丸中均可检测到 CREBZF 表达, 并且在性成熟后表达量显著增加, 睾丸包含间质细胞、支持细胞和各级精细胞, CREBZF 特异性表达于性成熟后的而非未成熟的睾丸间质细胞, 增强核受体 Nur77 和 SF-1 的转录水平从而参与睾酮合成^[79]。此外, CREBZF 在精原细胞与支持细胞中低表达, 并在精母细胞和精细胞中高表达, 表明 CREBZF 可能参与了减数分裂过程^[80]。CREBZF 的表达模式在雌雄生殖系统中均有初步探索, 但是其在生殖生理过程中的功能仍

需深入探究。

如上所述, CREBZF 在不同细胞系以及响应不同外界刺激时表现出抑制细胞增殖的功能。此外, CREBZF 在生殖系统中的生理功能尚不明确, 并且对多种核受体的调控作用尚未得到细胞与动物中的功能验证, 因此进行不同生理与病理条件下的动物表型研究是十分必要的。

3.2 CREBZF与细胞凋亡

细胞凋亡是生理或病理条件下的一种程序性细胞死亡^[81, 82], 对肿瘤、老化和发育等过程起重要作用。诱导凋亡的信号来自胞内或胞外, 如 Bcl-2 家族蛋白、未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 和死亡受体的配体等。目前研究表明, CREBZF 在细胞凋亡过程中发挥重要作用。

细胞凋亡的胞内信号主要来自线粒体与内质网, 两者关系紧密^[83], CREBZF 参与调节内源性凋亡过程。Bcl-2 家族在线粒体途径诱导的细胞凋亡中起重要作用, Chen 等在卵巢颗粒细胞中发现 CREBZF 抑制 ERK 磷酸化和抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 从而诱导细胞凋亡, 表明 CREBZF 对卵泡正常成熟有重要调控作用^[84]。错误折叠的蛋白质在内质网积累过多时诱发 UPR^[85–89], UPR 初期有助于蛋白质复性, 促进细胞存活, 但是持续的应激信号会引发细胞凋亡, 抑制成骨分化^[90, 91]。UPR 诱导剂衣霉素显著上调 CREBZF 的表达水平, CREBZF 可结合 RUNX2, 抑制 MC3T3-E1 细胞中骨钙素基因表达, 从而影响成骨分化^[92]。在姜黄素诱导的内质网应激模型中, AMPK 通路介导了 CREBZF 的表达量上调, CREBZF 与 CREBH 直接相互作用, 并抑制其下游靶基因 CRP、CHOP 和 XBP1 等转录^[93]。在髓母细胞瘤细胞系中, CREBZF 能够抑制内质网应激因子 XBP1、HERP 和 GRP78 的转录活性, 并且 CREBZF 通过与 XBP1 直接相互作用促进 XBP1 降解^[56, 94]。此外, CREBZF 结合并调节 UPR 关键蛋白 Luman^[9] 和 ATF4^[22, 23] 的转录活性, 卷曲螺旋肽阵列结果显示 CREBZF 可与 ATF6 和 XBP1 相互作用^[95], 这些调控机制也可能在 CREBZF 参与的 UPR 中起作用。由此可见, CREBZF 与 UPR 信号转导通路关系密切, 由于 UPR 在细胞凋亡中的双面性, 还需进一步在细胞以及动物水平验证 CREBZF 在 UPR 诱导的细胞凋亡中的功能。

除了参与胞内信号转导, CREBZF 通过调控神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的细胞膜受

体原肌球蛋白相关激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) 表达而参与胞外信号响应^[96–98]。在非神经细胞株 vero 细胞中, CREBZF 抑制 TrkA 表达, 但是在 NGF 诱导分化的 PC12 神经细胞株中, CREBZF 上调 TrkA 表达^[96]。在髓母瘤细胞中, 白藜芦醇可增加 CREBZF 表达, CREBZF 能够上调 TrkA 表达, 促进细胞凋亡^[97], 进一步研究表明此过程依赖于 MAPK 介导的细胞分化^[98]。目前, 未有研究显示 CREBZF 与死亡受体间的关系, 因此 CREBZF 是否调控细胞凋亡的外源途径尚且不知。此外, CREBZF 可能在细胞凋亡过程中有重要功能, 故而在与凋亡异常相关疾病中的作用仍需深入探究。

如上所述, CREBZF 对 p53、Smads、STAT3、CREBH 等转录因子具有调控作用, 广泛参与细胞生长相关的信号通路。体外研究表明 CREBZF 对不同癌细胞系具有广泛的抑制生长的功能, 但需要进一步在体内环境探究 CREBZF 对细胞生长的作用。机体维持正常生命活动离不开代谢与生长信号通路相互协调, CREBZF 感应多种营养物质, 又直接参与到细胞生长相关通路, 处在细胞代谢与生长的交叉点, 故而深入且系统性地探讨 CREBZF 的功能是十分必要的 (图 2)。

4 结语

近年来, 关于 CREBZF 调节细胞重要信号通路的研究取得显著进展, 已有研究表明它能够将外界环境刺激和营养信号变化与能量代谢和细胞生长建立联系, 在选择性胰岛素抵抗引起的脂质合成亢进状态过程中起关键作用, 并参与糖尿病、脂肪肝及多种癌症的发病进展。然而, 许多问题仍有待回答。虽然 CREBZF 能够感应细胞信号, 比如生长因子和氨基酸等, 但是这些细胞内和细胞外信号在调节 CREBZF 与 ATF/CREB 蛋白家族成员之间的对话作用, 以及与其他核受体和核蛋白之间的协同作用仍然未知。CREBZF 相关的细胞信号通路的生理学意义需要在动物实验中进一步验证, 尤其是采用组织特异性敲除小鼠模型深入研究其生物学功, 及其与上下游分子网络之间的因果调控关系。其次, 关于 CREBZF 的生物学功能研究方面存在不一致的结论, 可能是因为体外细胞培养缺乏体内实验条件下组织微环境以及组织间对话调控造成的。此外, 关于 CREBZF 的临床研究与人群队列研究数据严重缺乏。鉴于 CREBZF 在调节代谢及细胞生长信号通路

Biological functions of CREBZF	
Metabolism	Cell growth
Liver triglyceride ↑	HSV replication ↓
Liver cholesterol ↑	OS cell lines growth ↓
Plasma triglyceride ↑	Prostate cancer cell lines growth ↓
Plasma cholesterol ↑	Ovarian granulosa cells apoptosis ↑
Hepatic lipogenesis ↑	Liver regeneration capacity ↓

图 2. CREBZF的重要生物学功能

Fig. 2. Key biological functions of CREBZF. CREBZF couples insulin to hepatic lipogenesis, which results in accumulation of excessive triglyceride accumulation and hepatic steatosis during nutrient overload condition. In addition, CREBZF functions as a transcriptional coregulator and plays important roles in cellular stress response and growth of several cancer cell lines. HSV, herpes simplex virus; OS: osteosarcoma.

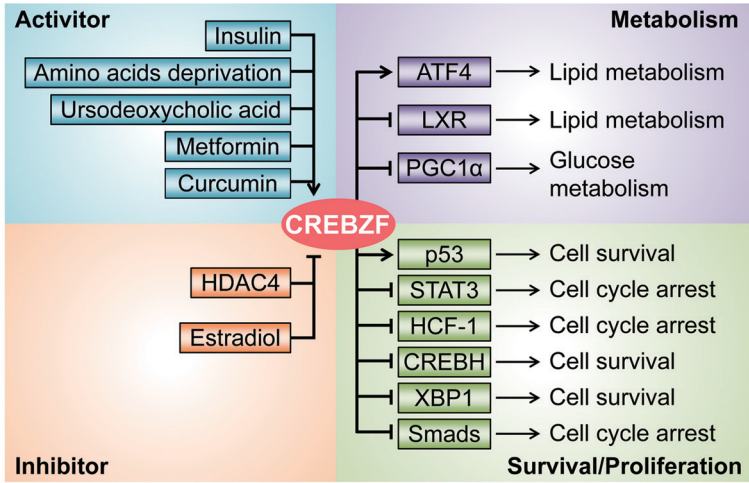


图 3. CREBZF参与调控代谢与细胞生长的主要信号转导通路概述

Fig. 3. Overview of the role of CREBZF in the regulation of pathways involved in metabolism and cell growth. In response to nutrient changes or compounds, CREBZF is activated to regulate transcription of downstream targets. CREBZF regulates cellular metabolism as well as cell survival and proliferation via the formation of heterodimer with other cellular proteins. ATF4, activating transcription factor 4; LXR, liver X receptor; PGC1α, peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α; HDAC4, histone deacetylase 4; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; HCF-1, host cell factor-1; CREBH, cAMP-responsive element-binding protein H; XBP1, X-box binding protein 1.

中的功能，探究 CREBZF 对衰老与免疫调控等方面的影响，对于全面解析 CREBZF 的生物学功能和机制具有重要意义。综上所述，CREBZF 参与调控多种对人类健康密切相关的细胞信号和通路，在脂质代谢紊乱、肿瘤等的发生和发展过程中起重要作用。深入探究该基因在生理或病理条件下调控代谢及细胞生长的功能，同时结合临床样本与人群队列数据分析，将有助于为胰岛素抵抗、糖尿病、脂肪肝、心血管疾病、肿瘤等疾病提供新的治疗策略 (图 3)。

参考文献

1 Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, Wu Y, Kam LY, Ji F, Li X, Chien N, Wei M, Ogawa E, Zhao C, Wu X, Stave CD, Henry L, Barnett S, Takahashi H, Furusyo N, Eguchi Y, Hsu YC, Lee TY, Ren W, Qin C, Jun DW, Toyoda H, Wong VW, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(5): 389–398.

2 Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepa-

- tocellular carcinoma. *Metabolism* 2016; 65(8): 1151–1160.
- 3 Alwan A, Maclean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, Bettcher D. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet* 2010; 376(9755): 1861–1868.
 - 4 Grohmann M, Wiede F, Dodd GT, Gurzov EN, Ooi GJ, Butt T, Rasmiena AA, Kaur S, Gulati T, Goh PK, Treloar AE, Archer S, Brown WA, Muller M, Watt MJ, Ohara O, McLean CA, Tiganis T. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC. *Cell* 2018; 175(5): 1289–1306.e20.
 - 5 Persengiev SP, Green MR. The role of ATF/CREB family members in cell growth, survival and apoptosis. *Apoptosis* 2003; 8(3): 225–228.
 - 6 Hai T, Hartman MG. The molecular biology and nomenclature of the activating transcription factor/cAMP responsive element binding family of transcription factors: activating transcription factor proteins and homeostasis. *Gene* 2001; 273(1): 1–11.
 - 7 Blendy JA, Kaestner KH, Weinbauer GF, Nieschlag E, Schutz G. Severe impairment of spermatogenesis in mice lacking the CREM gene. *Nature* 1996; 380(6570): 162–165.
 - 8 Wang XS, Zhang S, Xu Z, Zheng SQ, Long J, Wang DS. Genome-wide identification, evolution of ATF/CREB family and their expression in Nile tilapia. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2019; 237: 110324.
 - 9 Misra V, Rapin N, Akhova O, Bainbridge M, Korchinski P. Zhangfei is a potent and specific inhibitor of the host cell factor-binding transcription factor Luman. *J Biol Chem* 2005; 280(15): 15257–15266.
 - 10 Lu R, Misra V. Zhangfei: a second cellular protein interacts with herpes simplex virus accessory factor HCF in a manner similar to Luman and VP16. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(12): 2446–2454.
 - 11 Xie YB, Lee OH, Nedumaran B, Seong HA, Lee KM, Ha H, Lee IK, Yun Y, Choi HS. SMILE, a new orphan nuclear receptor SHP-interacting protein, regulates SHP-repressed estrogen receptor transactivation. *Biochem J* 2008; 416(3): 463–473.
 - 12 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; 357(9267): 1513–1518.
 - 13 Wysocka J, Herr W. The herpes simplex virus VP16-induced complex: the makings of a regulatory switch. *Trends Biochem Sci* 2003; 28(6): 294–304.
 - 14 Akhova O, Bainbridge M, Misra V. The neuronal host cell factor-binding protein Zhangfei inhibits herpes simplex virus replication. *J Virol* 2005; 79(23): 14708–14718.
 - 15 Wilson AC, LaMarco K, Peterson MG, Herr W. The VP16 accessory protein HCF is a family of polypeptides processed from a large precursor protein. *Cell* 1993; 74(1): 115–125.
 - 16 Kristie TM, Vogel JL, Sears AE. Nuclear localization of the C1 factor (host cell factor) in sensory neurons correlates with reactivation of herpes simplex virus from latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(4): 1229–1233.
 - 17 Kristie TM, Sharp PA. Purification of the cellular C1 factor required for the stable recognition of the Oct-1 homeodomain by the herpes simplex virus alpha-trans-induction factor (VP16). *J Biol Chem* 1993; 268(9): 6525–6534.
 - 18 Fornace AJ Jr, Alamo I Jr, Hollander MC. DNA damage-inducible transcripts in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(23): 8800–8804.
 - 19 Park JS, Luethy JD, Wang MG, Fargnoli J, Fornace AJ Jr, McBride OW, Holbrook NJ. Isolation, characterization and chromosomal localization of the human GADD153 gene. *Gene* 1992; 116(2): 259–267.
 - 20 Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 1992; 6(3): 439–453.
 - 21 Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 2002; 76(24): 12813–12822.
 - 22 Hogan MR, Cockram GP, Lu R. Cooperative interaction of Zhangfei and ATF4 in transactivation of the cyclic AMP response element. *FEBS Lett* 2006; 580(1): 58–62.
 - 23 Zhang F, Hu Z, Li G, Huo S, Ma F, Cui A, Xue Y, Han Y, Gong Q, Gao J, Bian H, Meng Z, Wu H, Long G, Tan Y, Zhang Y, Lin X, Gao X, Xu A, Li Y. Hepatic CREBZF couples insulin to lipogenesis by inhibiting insig activity and contributes to hepatic steatosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Hepatology* 2018; 68(4): 1361–1375.
 - 24 Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(4): 313–324.
 - 25 Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444(7121): 881–887.
 - 26 Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 56(4): 952–964.
 - 27 Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature* 2015; 517(7534): 302–310.
 - 28 Gerst F, Wagner R, Kaiser G, Panse M, Heni M, Machann J, Bongers MN, Sartorius T, Sipos B, Fend F, Thiel C, Nadalin S, Konigsrainer A, Stefan N, Fritsche A, Haring HU, Ullrich

- S, Siegel-Axel D. Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia* 2017; 60(11): 2240–2251.
- 29 Lim S, Taskinen MR, Boren J. Crosstalk between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obes Rev* 2019; 20(4): 599–611.
- 30 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
- 31 Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752–1761.
- 32 Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332(6037): 1519–1523.
- 33 Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(10): 654–672.
- 34 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415–1428.
- 35 Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019; 576(7785): 51–60.
- 36 Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(4): 242–258.
- 37 Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(10): 572–587.
- 38 Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab* 2011; 14(1): 9–19.
- 39 Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014; 4(1): 177–197.
- 40 Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89(3): 331–340.
- 41 Shimano H, Horton JD, Hammer RE, Shimomura I, Brown MS, Goldstein JL. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest* 1996; 98(7): 1575–1584.
- 42 Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109(9): 1125–1131.
- 43 Lee JM, Seo WY, Han HS, Oh KJ, Lee YS, Kim DK, Choi S, Choi BH, Harris RA, Lee CH, Koo SH, Choi HS. Insulin-inducible SMILE inhibits hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2016; 65(1): 62–73.
- 44 Zhang Y, Jin Y, Williams TA, Burtenshaw SM, Martyn AC, Lu R. Amino acid deprivation induces CREBZF/Zhangfei expression via an AARE-like element in the promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391(3): 1352–1357.
- 45 Otero YF, Stafford JM, McGuinness OP. Pathway-selective insulin resistance and metabolic disease: the importance of nutrient flux. *J Biol Chem* 2014; 289(30): 20462–20469.
- 46 Edwards PA, Kennedy MA, Mak PA. LXRs; oxysterol-activated nuclear receptors that regulate genes controlling lipid homeostasis. *Vascul Pharmacol* 2002; 38(4): 249–256.
- 47 Chen M, Beaven S, Tontonoz P. Identification and characterization of two alternatively spliced transcript variants of human liver X receptor alpha. *J Lipid Res* 2005; 46(12): 2570–2579.
- 48 Lee JM, Gang GT, Kim DK, Kim YD, Koo SH, Lee CH, Choi HS. Ursodeoxycholic acid inhibits liver X receptor alpha-mediated hepatic lipogenesis via induction of the nuclear corepressor SMILE. *J Biol Chem* 2014; 289(2): 1079–1091.
- 49 Iser JH, Sali A. Chenodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1981; 21(2): 90–119.
- 50 Jeggo PA, Pearl LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(1): 35–42.
- 51 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(2): 115–132.
- 52 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424.
- 53 Bykov VJN, Eriksson SE, Bianchi J, Wiman KG. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(2): 89–102.
- 54 Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(10): 749–758.
- 55 Lopez-Mateo I, Villaronga MA, Llanos S, Belandia B. The transcription factor CREBZF is a novel positive regulator of p53. *Cell Cycle* 2012; 11(20): 3887–3895.
- 56 Bergeron T, Zhang R, Elliot K, Rapin N, MacDonald V, Linn K, Simko E, Misra V. The effect of Zhangfei on the unfolded protein response and growth of cells derived from canine and human osteosarcomas. *Vet Comp Oncol* 2013; 11(2): 140–150.
- 57 Zhang R, Thamm DH, Misra V. The effect of Zhangfei/CREBZF on cell growth, differentiation, apoptosis, migration,

- and the unfolded protein response in several canine osteosarcoma cell lines. *BMC Vet Res* 2015; 11: 22.
- 58 Zhang R, Misra V. Effects of cyclic AMP response element binding protein-Zhangfei (CREBZF) on the unfolded protein response and cell growth are exerted through the tumor suppressor p53. *Cell Cycle* 2014; 13(2): 279–292.
 - 59 Zhang X, Qi Z, Yin H, Yang G. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1 α -mediated regulation of apoptosis and autophagy. *Theranostics* 2019; 9(4): 1096–1114.
 - 60 Kim YJ, Hwang KC, Kim SW, Lee YC. Potential miRNA-target interactions for the screening of gastric carcinoma development in gastric adenoma/dysplasia. *Int J Med Sci* 2018; 15(6): 610–616.
 - 61 Kim YJ, Jeong S, Jung WY, Choi JW, Hwang KC, Kim SW, Lee YC. miRNAs as potential biomarkers for the progression of gastric cancer inhibit CREBZF and regulate migration of gastric adenocarcinoma cells. *Int J Med Sci* 2020; 17(6): 693–701.
 - 62 Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411(6835): 342–348.
 - 63 Zhu J, Thompson CB. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(7): 436–450.
 - 64 Zargar Z, Tyagi S. Role of host cell factor-1 in cell cycle regulation. *Transcription* 2012; 3(4): 187–192.
 - 65 David CJ, Massague J. Contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(7): 419–435.
 - 66 Lee JH, Lee GT, Kwon SJ, Jeong J, Ha YS, Kim WJ, Kim IY. CREBZF, a novel Smad8-binding protein. *Mol Cell Biochem* 2012; 368(1–2): 147–153.
 - 67 Xie YB, Nedumaran B, Choi HS. Molecular characterization of SMILE as a novel corepressor of nuclear receptors. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(12): 4100–4115.
 - 68 Lee SY, Song CH, Xie YB, Jung C, Choi HS, Lee K. SMILE upregulated by metformin inhibits the function of androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2014; 354(2): 390–397.
 - 69 Chan L, O'Malley BW. Mechanism of action of the sex steroid hormones (first of three parts). *N Engl J Med* 1976; 294(24): 1322–1328.
 - 70 Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: A review. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1266–1273.
 - 71 Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, Rimm DL, Liu XS, Brown M. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell* 2011; 20(1): 119–131.
 - 72 De Bosscher K, Desmet SJ, Clarisse D, Estebanez-Perpina E, Brunsveld L. Nuclear receptor crosstalk - defining the mechanisms for therapeutic innovation. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(7): 363–377.
 - 73 Bavner A, Sanyal S, Gustafsson JA, Treuter E. Transcriptional corepression by SHP: molecular mechanisms and physiological consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(10): 478–488.
 - 74 Xie YB, Park JH, Kim DK, Hwang JH, Oh S, Park SB, Shong M, Lee IK, Choi HS. Transcriptional corepressor SMILE recruits SIRT1 to inhibit nuclear receptor estrogen receptor-related receptor gamma transactivation. *J Biol Chem* 2009; 284(42): 28762–28774.
 - 75 Hu Z, Han Y, Liu Y, Zhao Z, Ma F, Cui A, Zhang F, Liu Z, Xue Y, Bai J, Wu H, Bian H, Chin YE, Yu Y, Meng Z, Wang H, Liu Y, Fan J, Gao X, Chen Y, Li Y. CREBZF as a key regulator of STAT3 pathway in the control of liver regeneration in mice. *Hepatology* 2020; 71(4): 1421–1436.
 - 76 Kim YJ, Kim KS, Lim D, Yang DJ, Park JI, Kim KW, Jeong JH, Choi HS, Kim DK. Epigallocatechin-3-gallate (EGC-G)-inducible SMILE inhibits STAT3-mediated hepcidin gene expression. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(6): 514.
 - 77 Lin P, Chen F, Wang N, Wang X, Li X, Zhou J, Jin Y, Wang A. CREBZF expression and hormonal regulation in the mouse uterus. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 110.
 - 78 Jang H. Regulation of cyclic AMP-response element binding protein Zhangfei (CREBZF) expression by estrogen in mouse uterus. *Dev Reprod* 2018; 22(1): 95–104.
 - 79 Lu M, Zhang R, Yu T, Wang L, Liu S, Cai R, Guo X, Jia Y, Wang A, Jin Y, Lin P. CREBZF regulates testosterone production in mouse Leydig cells. *J Cell Physiol* 2019; 234(12): 22819–22832.
 - 80 Jang H. Differential expression of cyclic AMP-response element binding Protein Zhangfei (CREBZF) in the mouse testis during postnatal development. *Dev Reprod* 2018; 22(1): 65–72.
 - 81 Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(9): 741–752.
 - 82 Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26(4): 239–257.
 - 83 Rizzuto R, Pinton P, Carrington W, Fay FS, Fogarty KE, Lifshitz LM, Tuft RA, Pozzan T. Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca²⁺ responses. *Science* 1998; 280(5370): 1763–1766.
 - 84 Chen F, Wen X, Lin P, Chen H, Wang A, Jin Y. Activation of CREBZF increases cell apoptosis in mouse ovarian granulosa

- cells by regulating the ERK1/2 and mTOR signaling pathways. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3517.
- 85 Sevier CS, Kaiser CA. Formation and transfer of disulphide bonds in living cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 836–847.
- 86 Wagner M, Moore DD. Endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(4): 367–373.
- 87 Fujimoto M, Hayashi T. New insights into the role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane. *Int Rev Cell Mol Biol* 2011; 292: 73–117.
- 88 Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab* 2012; 15(5): 623–634.
- 89 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900–917.
- 90 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(2): 89–102.
- 91 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6059): 1081–1086.
- 92 Jang H, Kim EJ, Park JK, Kim DE, Kim HJ, Sun WS, Hwang S, Oh KB, Koh JT, Jang WG, Lee JW. SMILE inhibits BMP-2-induced expression of osteocalcin by suppressing the activity of the RUNX2 transcription factor in MC3T3E1 cells. *Bone* 2014; 61: 10–18.
- 93 Misra J, Chanda D, Kim DK, Li T, Koo SH, Back SH, Chiang JY, Choi HS. Curcumin differentially regulates endoplasmic reticulum stress through transcriptional corepressor SMILE (small heterodimer partner-interacting leucine zipper protein)-mediated inhibition of CREBH (cAMP responsive element-binding protein H). *J Biol Chem* 2011; 286(49): 41972–41984.
- 94 Zhang R, Rapin N, Ying Z, Shklanka E, Bodnarchuk TW, Verge VM, Misra V. Zhangfei/CREB-ZF - a potential regulator of the unfolded protein response. *PLoS One* 2013; 8(10): e77256.
- 95 Newman JR, Keating AE. Comprehensive identification of human bZIP interactions with coiled-coil arrays. *Science* 2003; 300(5628): 2097–2101.
- 96 Valderrama X, Rapin N, Misra V. Zhangfei, a novel regulator of the human nerve growth factor receptor, trkA. *J Neurovirol* 2008; 14(5): 425–436.
- 97 Valderrama X, Rapin N, Verge VM, Misra V. Zhangfei induces the expression of the nerve growth factor receptor, trkA, in medulloblastoma cells and causes their differentiation or apoptosis. *J Neurooncol* 2009; 91(1): 7–17.
- 98 Bodnarchuk TW, Napper S, Rapin N, Misra V. Mechanism for the induction of cell death in ONS-76 medulloblastoma cells by Zhangfei/CREB-ZF. *J Neurooncol* 2012; 109(3): 485–501.