

雌激素受体 ER α 的功能调控及相关疾病的研究进展

刘晓霞 翟曜耀 赵 越*

(中国医科大学基础医学院, 卫生部细胞生物学重点实验室, 医学细胞生物学教育部重点实验室,
染色质生物学研究室, 沈阳 110001)

摘要 雌激素受体(estrogen receptor α , ER α)是依赖配体活化转录因子的核受体家族成员之一, 参与靶细胞的增殖和分化。ER α 活化的经典途径是与雌激素结合后直接作用于靶基因上游的雌激素受体反应元件(ERE), 从而诱导靶基因转录。雌激素受体的功能受许多因子调节, 包括与之结合的配体、DNA上的顺式元件、募集的辅助调节因子及细胞环境等。在雌激素受体相关疾病中, 除乳腺癌和子宫内膜癌外, 近年研究表明心血管疾病、骨质疏松症、阿尔茨海默氏病等疾病也与雌激素受体密切相关。雌激素的生物效应与多种疾病的发生、转归和预后密切相关。本文将综述几类辅助调节因子对雌激素受体介导的基因转录的调控, 雌激素受体相关疾病, 及环境有害物质对 ER α 功能的影响。

关键词 雌激素受体; 辅助调节因子; 雌激素受体相关疾病; 环境有害物质

雌激素受体(ER α)不仅包含核受体, 还包含一部分膜受体, 它们都可通过细胞内信号通路诱导基因转录并与某些疾病相关, 本文将主要介绍 ER α 中核受体介导的基因转录调控及其相关疾病。

核受体是配体依赖的转录因子, 与靶基因启动子直接结合从而诱导转录^[1], 并通过募集不同类别的辅助调节因子复合物调控其转录活性^[2]。核受体按其结构与功能主要分为两类: 类固醇激素受体家族, 包括糖皮质激素、盐皮质激素、性激素受体等。类固醇激素受体(除雌激素受体位于核内)位于胞浆, 未与配体结合前与热休克蛋白(heat shock protein, HSP)结合存在, 处于非活化状态。配体与受体的结合使 HSP 与受体解离。激活的受体转移入核并形成二聚体, 与靶基因启动子上的反应元件(hormone response element, HRE)相结合并与辅助调节因子复合物相互作用, 增强或抑制靶基因转录; 甲状腺激素受体家族包括甲状腺素、维生素 D 和维甲酸受体等。此类受体位于核内, 不与 HSP 结合, 多以同源或异源二聚体的形式与 DNA 或其它蛋白质结合, 配体入核与受体结合后, 激活受体介导的基因转录。雌激素受体是核受体超家族中类固醇激素受体家族成员之一, 是雌激素 E2 依赖的转录因子, 参与雌激素靶细胞中雌激素和抗雌激素的效应^[3]。

成转录复合物, 作用于靶基因上游启动子区域的雌激素反应元件(ERE), 直接诱导靶基因转录, 或与其它转录因子作用间接诱导靶基因转录。雌激素受体功能受多种因子调节, 包括与之结合的配体、DNA 上的顺式元件和与之相互作用的辅助调节因子。ER α 有两个转录活性区域, 即 AF1 和 AF2。AF1 位于 ER α 的 N 末端, ER α AF1 介导的转录活性不依赖于配体(雌激素)的存在, 可以通过 MAPK 途径被磷酸化后被增强; AF2 位于 ER α 的 C 末端的配体结合区域(LBD), ER α AF2 介导的转录活性依赖于配体结合^[4]。ER α 可以与不同的配体结合, 使受体发生不同的构象改变, 从而招募不同的辅助调节因子形成多蛋白复合物, 最终调控靶基因的转录和表达。

ER α 介导的基因转录主要受辅助调节因子(共激活因子和共抑制因子)的调控。在转录被激活时, ER α 招募共激活因子复合物到靶基因启动子区域, 使 ER α 介导的转录增强^[2]; 在转录被抑制时, 共抑制因子与 ER α 形成蛋白复合物, 抑制 ER α 介导的转录^[5]。目前已有多种参与 ER α 介导的转录的辅助调节因子被分离、鉴定, 其中一些辅助调节因子是直接参与转录水平的调控, 一些调节因子是通过改变靶基因启动子区域的组蛋白修饰水平(乙酰化、甲基化、去

1 雌激素受体介导的基因转录及调控

雌激素受体与雌激素结合后, 与辅助调节因子形

收稿日期: 2010-04-28 接受日期: 2010-11-04

国家自然科学基金(No.30871390)资助项目

通讯作者: Tel: 024-23256666-6010, Fax: 024-23269606, E-mail:

anqizhaoyue@gmail.com

甲基化、泛素化、去泛素化等^[6~10]来调控转录的,但有些调节因子的作用机制仍不清楚。下面就以几种报道的辅助调节因子为例简述其对ER α 介导的基因转录的调控。

1.1 LRP16 (leukemia related protein 16)

LRP16被认为是ER α 的靶基因。ER α 和Sp1直接与DNA结合,调节LRP16基因转录活性,Sp1与LRP16基因启动子的作用是不依赖配体的,而ER α 则需要配体的活化^[11]。此外,LRP16还是ER α 的一个共激活因子,LRP16结合于ER α 的A/B区,即AF1区^[12]。LRP16通过增强ER α 介导的基因转录活性促进乳腺癌MCF-7细胞的增殖,还可以促进细胞的侵袭生长。在ER α 阳性的子宫内膜癌Ishikawa细胞中,E2增强了LRP16基因的mRNA水平、启动子活性,LRP16过表达显著增加了Ishikawa细胞的侵袭能力,但不影响细胞增殖。

E-Cadherin是一个与肿瘤侵袭、转移相关的粘附分子,E-Cadherin的转录失活,表达降低与子宫内膜癌、乳腺癌上皮细胞的侵袭性有关^[13],E-Cadherin基因启动子的过甲基化是导致乳腺癌中E-Cadherin基因表达降低的主要原因,研究证实E-Cadherin基因的表达水平与ER α 的状态有直接关系^[14]。LRP16通过抑制ER α 与E-Cadherin启动子的结合,来干扰ER α 对E-Cadherin转录的调控,下调E-Cadherin在MCF-7和Ishikawa细胞中的表达。且LRP16对E-Cadherin的抑制作用依赖于E2的存在。

1.2 PNRC(proline-rich nuclear receptor core-regulatory protein)和PNRC2

PNRC是一个新发现的共激活因子,PNRC2属于PNRC共激活因子家族成员之一。PNRC和PNRC2结构和功能相似,C-末端区域也相似,PNRC/PNRC2与ER α 结合是通过其C-末端脯氨酸丰富的SH3-binding motif(S-E-P-P-S-P-S),SH3-binding motif也是PNRC/PNRC2发挥其上调作用的功能区域^[15]。

PNRC可分别与ER α 的AF1和AF2区域结合,而PNRC2只作用于ER α 的AF2区。PNRC N-末端包含抑制其共激活功能的序列,PNRC2的N-末端小于PNRC,因此PNRC2的共激活作用强于PNRC^[16]。PNRC在许多组织中表达,作为一个肿瘤相关基因,具有致癌作用。PNRC对ER α 活性的调节功能在正常乳腺和乳腺癌的发展中发挥重要作用。

1.3 SRC/p160家族

p160家族是ER α 的共激活因子,其家族成员包

括SRC-1、SRC-2(GRIP1/TIF2)、SRC-3(AIB1/ACTR/RAC3)、CBP、p300及p300/CBP相关因子(PACF)^[10,17]。这些共激活因子与激活的ER α 相结合,在ER α 介导的转录调控中起上调靶基因的作用^[18]。SRC/p160蛋白通过募集组蛋白乙酰化转移酶(HAT,如p300、CBP和PCAF)和组蛋白甲基转移酶(HMT,如CARM1和PRMT1)等共激活因子通过改变染色质结构,从而发挥其上调转录的作用,且SRC-1和SRC-3在C端区域还有微弱的内在HAT活性。转录共激活因子被募集到靶基因启动子是一个动态、连续、有序、循环的过程^[19]。

p160共激活因子还参与ER α 相关组织的细胞增殖、凋亡和乳腺癌MCF-7细胞中ER α 靶基因的表达^[20]。SRC-3是原癌基因,该基因编码的蛋白SRC-3与ER α 结合,并参与上调ER α 介导的基因转录,SRC-3过表达导致乳腺癌等一系列癌症^[19]。SRC-3活性受一系列翻译后修饰调节,磷酸化在ER α 和SRC-3的功能方面发挥重大作用,而且蛋白酶介导的降解影响了SRC-3的稳定性和ER α 的转录活性,并在乳腺癌的发生发展中起作用^[21]。

1.4 SMRT (the silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor corepressor) and N-CoR (nuclear receptor corepressor)

SMRT和N-CoR是ER α 的共抑制因子,通过与组蛋白去乙酰化酶复合物结合,使组蛋白去乙酰化,改变染色质的结构,从而降低ER α 介导的基因转录^[7,22]。此外,研究表明,E2存在下,雌激素受体复合物可以上调泛素连接酶Siah2,并显著降解N-CoR蛋白水平,但该蛋白复合物不影响N-CoR mRNA的表达^[2]。

2 雌激素受体ER α 相关疾病

雌激素在许多组织的正常生理活动中发挥重要作用,包括乳腺、生殖道、中枢神经系统和骨骼。雌激素通过受体发挥其生物学效应。与雌激素相关的疾病有乳腺癌、子宫内膜癌、心血管疾病、骨质疏松症、阿尔茨海默氏病等^[2],它是导致乳腺癌和子宫内膜癌的主要因素,然而在绝经期妇女的骨、心血管系统中却能产生有益效应。绝经后妇女激素替代疗法(HRT)的一个合成形式叫做选择性雌激素受体调节因子(SERMs)。SERMs作为药理疗法作用于不同组织,通过改变SRC、SMRT等辅助调节因子的mRNA的表达来发挥对ER α 活性的作用。

2.1 ER α 相关肿瘤

雌激素长期过度刺激、ER α 表达水平增高或转录激活活性增强,是导致乳腺癌的一个重要因素^[23]。乳腺癌作为一种激素依赖性肿瘤,其生长和转移受雌激素调节。雌激素可通过其受体活化转录上调促细胞生长基因的表达,因此抗雌激素内分泌的治疗已成为乳腺癌中一种重要的治疗方法,广泛应用于雌激素受体阳性的乳腺癌患者^[9,24]。他莫昔芬是最常用的治疗 ER α 阳性的乳腺癌患者的抗雌激素药物,是一种选择性雌激素受体调节剂^[3]。作为 ER α 的拮抗剂,其拮抗雌激素作用的机制是与雌激素竞争结合受体上的 LBD,与 ER α 结合形成二聚体复合物,改变 ER α 的构象,从而阻断共激活因子与 ER α 的 AF2 区相互作用,阻断雌激素结合的 ER α 在乳腺癌细胞中的生长促进作用。ER α 与他莫昔芬的复合物不能启动靶基因转录,将雌激素依赖性细胞阻滞在细胞周期的 G₀/G₁ 期,从而减缓肿瘤细胞生长^[25]。除他莫昔芬外,卵巢切除术或放疗对于绝经前妇女也是一种选择。然而对于绝经后妇女,芳香酶抑制剂要比他莫昔芬更有效,并且芳香酶抑制剂和他莫昔芬被认为是保守治疗的标准药。对于绝经后妇女,芳香酶抑制剂与他莫昔芬的长期序贯疗法,能够提高其预后^[25]。

另一方面在子宫中他莫昔芬可表现出部分雌激素激动剂的活性,在子宫中与他莫昔芬结合的雌激素受体可与共激活因子中的 p160 家族相互作用,但却增加了子宫内膜癌的发生率,这说明他莫昔芬在子宫内膜癌中参与基因调控^[26]。激活的 *paired-box* 基因和 PAX-2 促进细胞增殖产生致癌作用,导致子宫内膜癌的发生。过表达共激活因子 SRC-1,增强他莫昔芬活性,过表达共抑制因子 N-CoR 或 SMRT 会抑制他莫昔芬部分激动剂活性。

近年,研究证实几种参与转录调控的辅助调节因子在 ER α 相关肿瘤中作用重大。除了上述简介的几种辅助调节因子(LRP16、PNRC/PNRC2、SRC/p160)外, LSD1(lysine-specific demethylase 1)是组蛋白去甲基化酶,参与上调和抑制多种转录因子(包括核受体, p53 等)介导的基因转录,同组蛋白乙酰化、磷酸化、泛素化等组蛋白修饰类似, LSD1 参与调控基因转录的过程是一个动态调节的过程。最近研究表明, LSD1 作为 NuRD 蛋白复合物的组成因子抑制乳腺癌的侵袭转移,是一个潜在的抗癌药物开发靶蛋白^[27]。

还有研究证实细胞命运决定因子 DACH1 参与抑

制 ER α 介导的基因转录。且乳腺癌标本的免疫组化实验提示 DACH1 的表达在乳腺癌恶化进程中逐渐减少直到消失, DACH1 在乳腺癌中的表达与预后有关,是理想的新药物靶点^[28]。

此外,抑癌基因 *BRCA1* 在乳腺癌的发展过程中发挥重要作用^[29]。*BRCA1* 编码磷酸蛋白,通过负反馈作用控制增殖细胞的修复,在 DNA 损伤反应中发挥作用,并调节细胞周期的检验点。*BRCA1* 可与许多转录辅助调节因子作用。*BRCA1* 蛋白抑制 ER α 介导的基因转录活性及其靶基因的表达。在雌激素作用下,上调 *BRCA1* 的表达,可抑制 ER α 介导的乳腺癌形成初期的信号转导;然而 *BRCA1* 水平下降会导致乳腺癌的产生。因此,降低 ER α 介导的转录,并改变 ER α 与共调节因子的结合可调节乳腺癌细胞的细胞增殖^[30]。

2.2 心血管疾病与 ER α

心血管疾病(CVD)在绝经后妇女中比绝经前妇女更常见,这预示着雌激素对心血管系统具有保护作用。实验已证明雌激素可降低血压,防止心室肥大,治疗心肌缺血和预防动脉粥样硬化。雌激素对预防动脉粥样硬化的发生有两个方面的作用机制:一是通过 ER α 直接影响血液中脂蛋白的代谢;二是通过 ER α 直接作用于血管壁。雌激素也可直接作用于血管平滑肌细胞和血管内皮细胞,抑制细胞增殖,通过调节膜离子通透性和内皮样释放因子(如一氧化氮等)水平诱导血管舒张^[31]。雌激素可通过雌激素受体介导发挥生物学效应,而分子生物学研究表明 ER α 基因存在多态性和变异,所以国外有人提出 ER α 多态性不仅能影响雌激素预防动脉粥样硬化的作用,而且会增加冠状动脉疾病的危险性^[4]。

目前 ER α 介导的雌激素心血管保护作用逐渐被人们重视。研究证实雌激素通过 ER α 介导靶基因的生物学效应是其发挥血管保护作用的重要机制。研究发现,人群中有 3 种最常见的 ER α 基因多态性,分别是 *Pvu I*、*Xba I* 和 *BstU I* 多态性。由于 *Pvu I* 和 *Xba I* 多态性位于内含子 1,而内含子 1 位于 N-末端转录功能区,因此在其中发生的点突变有可能影响 ER α 的表达及功能,故不同的 ER α 基因型有可能决定不同个体间 ER α 的表达水平与功能差异,进而影响到体内雌激素的生物学作用^[32]。

虽然对心血管系统与 ER α 基因多态性进行了大量的研究取得了一定的进展,但是现在的研究多集中在雌激素的生物作用, ER α 的保护作用及各种因子的

相互作用与冠心病的相关性还有很多问题需要进一步的研究。

2.3 骨质疏松症与 ER α

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和骨组织微细结构退化为特征,伴有骨的脆性和骨折危险性增加的全身性骨骼疾病。随着老年人口不断增加,作为中老年退行性重要疾病之一的骨质疏松症已成为一个严重的社会问题而备受关注。因此,寻找更有效的方法逆转骨质疏松患者的骨量丢失,探讨骨质疏松的危险因素,以此筛选高危人群是临床防治骨质疏松的重要措施,成为当前研究的热门课题。

ER α 存在于人类骨骼肌细胞中,作为骨皮质代谢的调节因子,是影响骨疾病的主要因子^[33,34]。骨是雌激素发挥作用的一种重要靶器官,雌激素通过ER α 介导直接刺激成骨细胞(OB),抑制破骨细胞,调控骨再建周期中骨形成和骨吸收的平衡^[35]。近年来的观点认为,ER α 是骨质疏松症的易感基因,雌激素通过ER α 的作用模式是:雌激素直接弥散入胞核,与ER α 结合^[36]。而在绝经后妇女体内雌激素减少,ER α 在骨组织的表达也减少,这两方面的因素相互作用,促进了骨质疏松的发生^[37]。ER α 基因型不仅与女性骨峰值的获得和绝经前后骨密度的维持有关,而且与雌激素对女性绝经后骨质疏松症的疗效有关^[35]。ER α 在骨骼肌细胞中的作用受雌激素和选择性雌激素受体调节因子的综合影响。

激素替代疗法和耐力练习结合应用是目前认为维持骨质量较好的方法。由于治疗骨质疏松的主要目的是预防骨折,因此一线药物的选择也是根据其抗骨折的疗效。对于有骨质疏松的绝经妇女,阿仑唑奈、利塞膦酸盐、雷洛昔芬是预防椎骨骨折的有效药物,并且阿仑唑奈和利塞膦酸盐对预防髋骨骨折还有重要意义。

然而临床随机试验证明,激素替代疗法可能增加老年妇女心脏病、血栓栓塞疾病及乳腺癌的危险率,而且其副作用对于剂量和给药途径具有高度依赖性,因此发现新的、有效的激素治疗方案对骨质疏松的治疗意义重大。非口服途径(皮下、经鼻、舌下含服、阴道)和低剂量给药不仅更安全而且对骨有更好的疗效。目前多药疗法正在研究中,联合雌激素、甲状旁腺激素、二膦酸盐可以用于治疗抵抗性骨质疏松和骨皮质严重丢失的患者^[38]。

2.4 环境有害物质(污水、沉淀物、农药)与 ER α

戴奥辛^[39]、TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-

dioxin)、3MC(3-methylcholanthrene)和 STP 等一系列复合物对环境的污染日益严重,这些环境污染物存在于污水中、沉淀物中和农药中,时刻危害着人类的健康。环境污染物也称环境雌激素,作为 ER α 的激动剂,它们减弱了正常雌激素的活性。

AhR(arylhydrocarbon receptor, Dioxin receptor)是一种转录因子,属于螺旋环螺旋(helix-loop-helix, bHLH)蛋白家族成员之一,AhR和ER α 一样都是配体活化的核转录因子^[40,41],非活化的AhR在胞浆中与分子伴侣形成复合物,当与配体结合后,AhR易位到核内,与ARNT形成异源二聚体形式的ARNTC^[41]。AhR也被称为戴奥辛受体(Dioxin receptor),一系列环境污染物,包括3MC、TCDD、Dioxin等都是AhR的配体,AhR除介导戴奥辛等环境污染物的毒性效应外,还可调节ER α 介导的基因转录活性^[40]。在戴奥辛介导的ER α 的活性反应中,它不直接与ER α 结合,而是通过与AhR作用,从而调节ER α 介导的转录活性。

AhR的配体(3MC)存在时,AhR进入核内,与ER α 相互作用,并激活ER α 介导的靶基因的转录,此过程不依赖于雌激素的存在,而是通过AhR-ER α 相互作用,激活ER α 介导的靶基因转录,从而诱导雌激素的活性^[40,41]。AhR可募集许多共激活因子(SRC-1、p300、p160等)形成复合物,共同参与转录调控反应^[42]。然而AhR配体3MC诱导的雌激素活性可被ER α 的小干扰RNA抑制,却不能被AhR的小干扰RNA抑制,证明AhR的配体3MC诱导的雌激素活性是依赖ER α 而不是AhR的表达。

TCDD为环境污染物之一,也是AhR的激动剂,并抑制ER α 信号转导,但目前分子机制尚不明确。TCDD可抑制乳腺、子宫、卵巢等组织中雌激素诱导的细胞增殖和基因表达。此外,河水沉淀物中也存在着环境雌激素样物质(例如污水中主要成分的STP)^[43]。

除了上述的环境有害物质可通过AhR激活ER α 介导基因转录,发挥其环境雌激素的有害作用,AhR还可诱导ER α 蛋白的降解。以AhR为诱饵蛋白纯化的AhR复合物(AhRc)中包括泛素化酶CUL4B,且体内实验证实AhRc复合物具有AhR配体依赖的泛素化酶活性,其可引发ER α 蛋白降解。环境污染物作为AhR的配体,既通过AhR参与ER α 介导的基因转录,又通过CUL4B泛素化酶复合物参与ER α 蛋白降解^[44]。

3 结语

雌激素受体 ER α 在机体内广泛表达, 表明其具有重要的生理及病理学意义。ER α 介导的基因转录调控直接影响着靶基因的转录水平, ER α 通过对多种靶基因的调控来发挥其重要的生物学功能。ER α 介导的基因转录辅助调节因子是一类主要参与调控 ER α 功能的蛋白, 包括起上调作用的共激活因子和起下调作用的共抑制因子。它们有的与基本转录因子相互作用参与直接的转录水平的调控, 有的参与组蛋白修饰通过改变染色质结构来调控 ER α 等核受体介导的基因转录, 进而调控核受体的生物学功能。辅助调节因子参与调控基因转录的表观遗传学机制是该领域的研究热点, 其中调控靶基因启动子区域的染色质结构变化(组蛋白修饰, 染色质重塑等)是目前公认的转录调控的重要机制之一。雌激素受体与 ER α 相关肿瘤、心血管疾病、骨质疏松等多种疾病的发生、转归和预后关系密切, 因此调节 ER α 功能是 ER α 相关疾病的主要治疗手段。目前用于治疗乳腺癌等 ER α 相关肿瘤的药物中, ER α 的共抑制因子已被广泛应用; 更年期激素疗法对于心血管疾病的意义虽存在争议, 加强植物雌激素、选择性雌激素受体调节剂及雌激素受体激动剂的研究可能替代传统的激素疗法; 激素替代疗法是治疗绝经后妇女骨质疏松的主要方法; 环境中的有害物质可调控乳腺、子宫、卵巢等组织中雌激素诱导的细胞增殖和基因表达, 并与不孕有联系。

从上述介绍的研究中我们可以看出雌激素受体的生物效应与多种疾病密切相关, 因此研究 ER α 介导的基因转录调控及其在 ER α 相关疾病中的作用, 将有助于从分子水平更深刻地阐明这些疾病致病的机制, 为疾病的治疗提供理论依据和新思路。

参考文献(References)

- 1 Zhao Y, Lang G, Ito S, Bonnet J, Metzger E, Sawatsubashi S, *et al.* A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptor and counteracts heterochromatin silencing. *Mol Cell* 2008; 29(1): 92-101.
- 2 Kininis M, Chen BS, Diehl AG, Isaacs GD, Zhang T, Siepel AC, *et al.* Genomic analyses of transcription factor binding, histone acetylation, and gene expression reveal mechanistically distinct classes of estrogen-regulated promoters. *Mol Cell Biol* 2007; 27(14): 5090-104.
- 3 Schild-Hay LJ, Leil TA, Divi RL, Olivero OA, Weston A, Poirier MC, *et al.* Tamoxifen induces expression of immune response-related genes in cultured normal human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2009; 69(3): 1150-55.
- 4 Higgins KJ, Liu S, Abdelrahim M, Vanderlaag K, Liu X, Porter W, *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor-2 expression is down-regulated by 17 β -estradiol in MCF-7 breast cancer cells by estrogen receptor α /Sp proteins. *Mol Endocrinol* 2008; 22(2): 388-402.
- 5 Glass CK, Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev* 2000; 14(2): 121-41.
- 6 Shang Y, Hu X, DiRenzo J, Lazar MA, Brown M. Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription. *Cell* 2000; 103(6): 843-52.
- 7 Peterson TJ, Karmakar S, Pace MC, Gao T, Smith CL. The silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor (SMRT) corepressor is required for full estrogen receptor α transcriptional activity. *Mol Cell Biol* 2007; 27(17): 5933-48.
- 8 Perissi V, Aggarwal A, Glass CK, Rose DW, Rosenfeld MG. A corepressor/coactivator exchange complex required for transcriptional activation by nuclear receptor and other regulated transcription factors. *Cell* 2004; 116(4): 511-26.
- 9 Garcia-Bassets I, Kwon YS, Telese F, Prefontaine GG, Hutt KR, Cheng CS, *et al.* Histone methylation-dependent mechanisms impose ligand dependency for gene activation by nuclear receptors. *Cell* 2007; 128(3): 505-18.
- 10 Kim JH, Yang CK, Heo K, Roeder RG, An W, Stallcup MR. CCAR1, a key regulator of Mediator complex recruitment to nuclear receptor transcription complexes. *Mol Cell* 2008; 31(4): 510-9.
- 11 DeNardo DG, Kim HT, Hilsenbeck S, Cuba V, Tsimelzon A, Brown PH. Global gene expression analysis of estrogen receptor transcription factor cross talk in breast cancer: identification of estrogen-induced/activator protein-1-dependent genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19(2): 362-78.
- 12 Cvoro A, Tzagarakis-Foster C, Tatomer D, Paruthiyil S, Fox MS, Leitman DC. Distinct roles of unliganded and liganded estrogen receptors in transcriptional repression. *Mol Cell* 2006; 21(4): 555-64.
- 13 Delage-Mourroux R, Martini PG, Choi I, Kraichely DM, Hoeksema J, Katzenellenbogen BS. Analysis of estrogen receptor interaction with a repressor of estrogen receptor activity (REA) and the regulation of estrogen receptor transcriptional activity by REA. *J Biol Chem* 2000; 275(46): 35848-56.
- 14 Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117(3): 927-39.
- 15 Fujita N, Jaye DL, Kajita M, Geigerman C, Moreno CS, Wade PA. MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer. *Cell* 2003; 113(2): 207-19.
- 16 Zhou D, Ye JJ, Li Y, Lui K, Chen S. The molecular basis of the interaction between the proline-rich SH3-binding motif of PNRC and estrogen receptor α . *Nucleic Acids Res* 2006; 34(20): 5974-86.
- 17 Shiao AK, Barstad D, Loria PM, Cheng L, Kushner PJ, Agard DA, *et al.* The structural basis of estrogen receptor/coactivator

- recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 1998; 95(7): 927-37.
- 18 Rosenfeld MG, Lunyak VV, Glass CK. Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev* 2006; 20(11): 1405-28.
 - 19 Haiman CA, Garcia RR, Hsu C, Xia L, Ha H, Sheng X, *et al.* Screening and association testing of common coding variation in steroid hormone receptor co-activator and co-repressor genes in relation to breast cancer risk: the multiethnic cohort. *BMC Cancer* 2009; 9(1): 43-52.
 - 20 Karmakar S, Foster EA, Smith CL. Unique roles of p160 coactivators for regulation of breast cancer cell proliferation and estrogen receptor-alpha transcriptional activity. *Endocrinology* 2009; 150(4): 1588-96.
 - 21 Burakov D, Crofts LA, Chang CP, Freedman LP. Reciprocal recruitment of DRIP/mediator and p160 coactivator complexes *in vivo* by estrogen receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 14359-62.
 - 22 Frasor J, Danes JM, Funk CC, Katzenellenbogen BS. Estrogen down-regulation of the corepressor N-CoR: mechanism and implications for estrogen derepression of N-CoR-regulated genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(37): 13153-7.
 - 23 Sotoca AM, van den Berg H, Vervoort J, van der Saag P, Ström A, Gustafsson JA, *et al.* Influence of cellular ER α /ER β ratio on the ER α -agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells. *Toxicol Sci* 2008; 105(2): 303-11.
 - 24 Tan H, Zhong Y, Pan Z. Autocrine regulation of cell proliferation by estrogen receptor-alpha in estrogen receptor-alpha-positive breast cancer cell lines. *BMC Cancer* 2009; 9: 31-43.
 - 25 Stuart-Harris R, Davis A. Optimal adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Womens Health (Lond Engl)* 2010; 6(3): 383-98.
 - 26 Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, *et al.* Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 2005; 438(15): 981-7.
 - 27 Wang Y, Zhang H, Chen Y, Sun Y, Yang F, Yu W, *et al.* LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell* 2009; 138(4): 660-72.
 - 28 Popov VM, Zhou J, Shirley LA, Quong J, Yeow WS, Wright JA, *et al.* The cell fate determination factor DACH1 is expressed in estrogen receptor-alpha-positive breast cancer and represses estrogen receptor-alpha signaling. *Cancer Res* 2009; 69(14): 5752-60.
 - 29 Hockings JK, Thorne PA, Kemp MQ, Morgan SS, Selmin O, Romagnolo DF. The ligand status of the aromatic hydrocarbon receptor modulates transcriptional activation of the BRCA-1 promoter by estrogen. *Cancer Res* 2006; 66(4): 2224-32.
 - 30 Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR, *et al.* BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science* 1999; 284(5418): 1354-86.
 - 31 Boroumand M, Ghaedi M, Mohammadtaghvaei N, Pourgholi L, Anvari MS, Davoodi G, *et al.* Association of estrogen receptor alpha gene polymorphism with the presence of coronary artery disease documented by coronary angiography. *Clin Biochem* 2009; 42(9): 835-9.
 - 32 Donaldson C, Eder S, Baker C, Aronovitz MJ, Weiss AD, Hall-Porter M, *et al.* Estrogen attenuates left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy by an estrogen receptor-dependent pathway that increases calcineurin degradation. *Circ Res* 2009; 104(2): 265-75.
 - 33 Dieli-Conwright CM, Spektor TM, Rice JC, Todd Schroeder E. Oestradiol and SERM treatments influence oestrogen receptor coregulator gene expression in human skeletal muscle cells. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 197(3): 187-96.
 - 34 Imai Y, Nakamura T, Matsumoto T, Takaoka K, Kato S. Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(2): 127-30.
 - 35 Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, *et al.* Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007; 130(5): 811-23.
 - 36 Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008; 7(10): 1348-52.
 - 37 Stykarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T, *et al.* Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2403-5.
 - 38 Meczekalski B, Czyzyk A. New forms of estrogenotherapy in postmenopausal osteoporosis. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27(157): 77-80.
 - 39 Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kato S. AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(4): 474-84.
 - 40 Maen Abdelrahim, Eric Ariazi, Kyoungyun Kim. 3-Methylcholanthrene and other aryl hydrocarbon receptor agonists directly activate estrogen receptor. *Cancer Res* 2006; 66(4): 2459-67.
 - 41 Abdelrahim M, Ariazi E, Kim K, Khan S, Barhoumi R, Burghardt R, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription: ligand-dependent recruitment of estrogen receptor alpha to 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive promoters. *Mol Cell Biol* 2005; 25(13): 5317-28.
 - 42 Beischlag TV, Wang S, Rose DW, Torchia J, Reisz-Porszasz S, Muhammad K, *et al.* Recruitment of the NCoA/SRC-1/p160 family of transcriptional coactivators by the aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator complex. *Mol Cell Biol* 2002; 22(12): 4319-33.
 - 43 Saville B, Wormke M, Wang F, Nguyen T, Enmark E, Kuiper G, *et al.* Ligand, cell, and estrogen receptor subtype (alpha/beta)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements. *J Biol Chem* 2000; 275(8): 5379-87.
 - 44 Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, *et al.* Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 2007; 446(7135): 562-6.

Modulation of Estrogen Receptor α Action and Its Related Diseases

Xiao-Xia Liu, Yao-Yao Zhai, Yue Zhao*

*(The Laboratory of Chromatin Biology, Department of Cell Biology, Key Laboratory of Public Health Ministry of China,
Department of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110001, China)*

Abstract Estrogen receptor (ER α) is one member of nuclear receptor families, which act as transcription factors in a ligand-dependent manner. It is involved in the proliferation and differentiation of target cells. Traditionally, in the treatment of estrogen, ER α directly binds to ER-response element (ERE) located in the upper stream of target genes (promoter region), thereby inducing the target gene transcription. The function of ER α is modulated by many factors, including the combination of ligand, the response element on DNA, recruitment of co-regulators and cell environment. Breast cancer and endometrial cancer have been previously reported as the main ER α -related tumors, while recent studies have demonstrated that cardiovascular disease, osteoporosis and Alzheimer's disease are also strongly associated with ER α . Furthermore, the biological effects of estrogen are closely related to the occurrence, transform and prognosis of many diseases. This review will report several co-regulators involved in ER α -mediated transactivation, ER α -related diseases and the influence of environmental pollutants on ER α action.

Key words Estrogen Receptor; co-regulator; ER α -related disease; environmental pollutant

Received: April 28, 2010 Accepted: November 4, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30871390)

*Corresponding author. Tel: 86-24-23256666-6010, Fax: 86-24-23269606, E-mail: anqizhaoyue@gmail.com