

# ER $\alpha$ 辅调节因子在乳腺癌中的双重调控作用

许兆伟 赵 锋 伍会健\*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

**摘要** 在发达国家, 乳腺癌一直是威胁女性健康的恶性肿瘤之一。雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ )是一种配体依赖性的转录因子, 其介导的基因转录调控在乳腺癌的增殖、分化、侵袭和转移等过程中发挥重要作用。ER $\alpha$ 主要依赖于辅调节因子共同调控下游靶基因的表达。近年来, 有研究证实, 一些关键转录辅调节因子在调节ER转录活性的同时, 也可以作为泛素E3连接酶, 促进ER $\alpha$ 的降解。该文详细介绍几种辅调节因子对ER $\alpha$ 的双重调节作用, 有助于从分子水平阐明不同类型乳腺癌中造成ER $\alpha$ 表达量差异的机制, 为乳腺癌的靶向治疗和预防提供理论依据。

**关键词** ER $\alpha$ ; 辅调节因子; 乳腺癌; 转录调控; 泛素E3连接酶

## The Dual Function of ER $\alpha$ Coregulators in the Breast Cancer

Xu Zhaowei, Zhao Feng, Wu Huijian\*

(School of Life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

**Abstract** The health of women is facing the threat of malignant breast carcinoma, especially in many developed countries. Estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) is a kind of ligand dependent transcription factor, which mediates downstream targeted genes transcriptional regulation, playing an important role in the process including proliferation, differentiation and invasion of breast carcinoma cells. ER $\alpha$  regulates the expression of downstream target genes mainly depending on its coregulators. Recently, studies have confirmed that many coactivators or corepressors of ER $\alpha$  can significantly regulate its transcriptional activation. Meanwhile, they act as ubiquitin E3 ligase to promote the degradation of ER $\alpha$ . Here, we review the dual function of ER $\alpha$  coregulators in breast cancer. This study may explain the molecular mechanism about ER $\alpha$  expression difference involved in different types of breast cancer cells and provide a new perspective on prevention and targeted therapy.

**Key words** estrogen receptor alpha; coregulator; breast cancer; transcriptional regulation; ubiquitin E3 ligase

雌激素受体(estrogen receptor)属于类固醇核受体超家族成员之一, 作为重要的转录因子, 在细胞分化和生理平衡方面发挥重要的调节作用。在哺乳动物中, ER包括两个亚型: ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 。其中, ER $\alpha$ 由ESR1(estrogen receptor 1)基因编码, 在乳腺癌<sup>[1]</sup>和卵巢癌<sup>[2]</sup>等多种癌症中均可以检测到ER $\alpha$ 的存在。ER $\alpha$ 可以通过激活下游癌基因促进癌细胞的增殖和

转移, 一直以来都是癌症药物治疗中最重要的分子靶点。近期研究表明, 一些关键转录辅调节因子在调节ER $\alpha$ 转录活性的同时, 也可以通过泛素-蛋白酶体降解通路调节ER $\alpha$ 的蛋白水平<sup>[3]</sup>, 而这一因素可能是造成一些类型乳腺癌中ER $\alpha$ 低表达的原因之一。鉴于此, 本文系统地阐述了ER $\alpha$ 的一些关键辅调节因子(辅激活因子和辅抑制因子)对ER $\alpha$ 转录调控和

收稿日期: 2014-04-09 接受日期: 2014-05-16

国家自然科学基金(批准号: 31171353)和国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2011CB504201)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

Received: April 9, 2014 Accepted: May 16, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31171353) and the National Key Basic Research and Development Program (973 Program) (Grant No.2011CB504201)

\*Corresponding author. Tel: +86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2014-09-17 11:08

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.10.0121.html>

蛋白稳定性的双重调节作用。

## 1 ER $\alpha$ 的结构和修饰位点

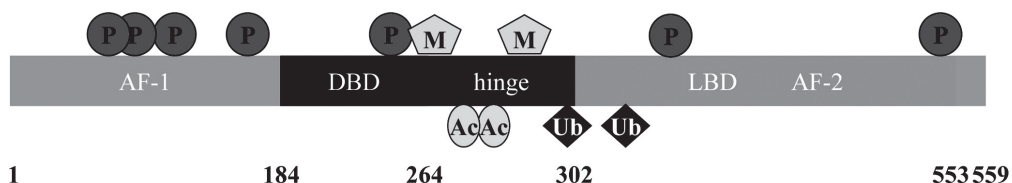
ER $\alpha$ 由*ESR1*基因编码, 包含595个氨基酸, 具有五个经典的结构域(图1): 位于N-端和C-端的两个激活结构域(activation function, AF) AF-1和AF-2, AF-1介导配体非依赖型的转录激活作用, AF-2主要介导配体依赖型的激活作用; DNA结合结构域(DNA-binding domain, DBD)由两个锌指结构域组成, 主要介导与靶基因的结合作用; 中间部分是一个铰链区域(hinge), 含有核定位信号; 配体结合功能区域(ligand-binding domain, LBD)。此外, 在ER $\alpha$ 的多肽链上还分布着许多可以被翻译后修饰的功能位点<sup>[4]</sup>, 如S104、S106、S118、S167、S236、S305和Y537的磷酸化位点; K266、K268等乙酰化位点; K302<sup>[5]</sup>和K330泛素化位点; K302<sup>[6]</sup>和R260<sup>[7]</sup>甲基化位点以及位于铰链区域的SUMO化位点等等。翻译后修饰在ER $\alpha$ 的功能以及稳定性方面发挥着重要的调节作用, 大部分位点的磷酸化和乙酰化可以激活ER $\alpha$ 的转录活性, 甲基化和泛素化主要调节ER $\alpha$ 的蛋白稳定性, SUMO化修饰虽然不影响ER $\alpha$ 的核内定位, 但会提高ER $\alpha$ 和DNA的结合作用, 从而提高转录活性<sup>[8]</sup>。

## 2 ER $\alpha$ 辅调节因子的分类及调控机制

ER $\alpha$ 介导的转录主要包括配体依赖型和配体非依赖型。通常情况下, ER $\alpha$ 同雌激素(E<sub>2</sub>)相结合形成同源二聚体, 然后转入细胞核内, 通过招募转录辅激活因子或辅抑制因子到雌激素应答元件(estrogen response elements, EREs)上, 从而激活或抑制下游靶基因的转录<sup>[9]</sup>。一些ER $\alpha$ 辅调节因子同时也具有酶活性, 可以对ER $\alpha$ 进行一系列的翻译后修饰<sup>[4]</sup>, 包括乙酰化、甲基化和磷酸化等。此外, ER $\alpha$ 也可以通过配体非依赖性的方式和一些转录辅调节因子结合, 通过经典的或非经典的途径激活相应的蛋白激

酶, 进而激活胞内一系列信号通路来调节ER $\alpha$ 靶基因的转录, 如ER $\alpha$ 可以激活酪氨酸激酶SRC(tyrosine kinase SRC)<sup>[10]</sup>、磷酸酯肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)<sup>[11]</sup>以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)<sup>[12]</sup>等。

ER $\alpha$ 介导的转录活性主要取决于辅调节因子和相关功能性蛋白同ER $\alpha$ 的共同作用。ER $\alpha$ 的辅调节因子是指不与ERE直接结合, 但能直接与ER $\alpha$ 直接结合并增强或减弱其转录活性的因子, 其本身还具有一定的催化酶活性, 可以改变启动子区域的染色体结构, 导致下游靶基因转录水平的改变。根据功能不同, 通常可将辅调节因子分为辅激活因子和辅抑制因子两大类。现已发现的辅激活因子种类较多, 如结合在ER $\alpha$  AF-1的辅激活因子有p68和类固醇受体激活因子(steroid receptor activator, SRA)等; 结合在AF-2区域的辅激活因子有SRC/p160家族、CBP/p300家族以及后来发现的比较特殊的既可作为泛素E3连接酶又可作为ER $\alpha$ 辅激活因子的E6相关蛋白(E6-associated protein, E6AP)和S期激酶相关蛋白2(S-phase kinase-associated protein 2, SKP2)等; 结合在AF-1和AF-2以外的辅激活因子有X-box结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)。此外, 还存在一些次级辅激活因子, 可以通过其他蛋白间接地提高ER $\alpha$ 的转录活性, 比如蛋白精氨酸甲基转移酶1(protein Arginine methyltransferase 1, PRMT1)和蛋白甲基转移酶1(protein methyltransferase 1, CARM1)等。辅抑制因子研究得相对较少, 结合在AF-1区域的辅抑制因子有tamoxifen转录活性的抑制因子(repressor of tamoxifen transcriptional activity, RTA)等; 结合在AF-2区域的辅抑制因子有乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)和核受体辅抑制子(nuclear receptor corepressor, NCOR)等。此外, 后来又新发现了一些辅抑制因子如膀胱癌中缺失蛋白1(deleted in bladder cancer protein 1,



P: 磷酸化; Ac: 乙酰化; M: 甲基化; Ub: 泛素化。

P: phosphorylation; Ac: acetylation; M: methylation; Ub: ubiquitination.

图1 ER $\alpha$ 蛋白的主要结构和功能性修饰位点

Fig.1 main domains and functional modification sites of ER $\alpha$

DBC1)<sup>[13]</sup>和赖氨酸特异性去甲基化酶1(lysine-special demethylase 1, LSD1)<sup>[14]</sup>等。这些辅调节因子在乳腺癌的发生和发展中发挥着重要的调节作用,因此一直都是伴随ER $\alpha$ 研究的重点。

### 3 ER $\alpha$ 辅调节因子促进ER $\alpha$ 的降解

细胞发挥正常的机能需要蛋白的合成和降解的平衡。真核生物细胞中,蛋白质的降解主要依赖于溶酶体途径和泛素-蛋白酶体途径。其中,泛素-蛋白酶体途径是哺乳动物细胞中迄今为止研究的最重要、最具有选择性的蛋白质降解途径,对于胞内错误折叠蛋白的降解以及关键生理进程具有重要的调节作用<sup>[15]</sup>。主要有三种酶参与这一途径:泛素活化酶(ubiquitin activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin-conjugation enzyme, E2)和泛素连接酶(ubiquitin ligase, E3)。在ATP存在的条件下,泛素分子被E1活化后,传递给E2,同时E3识别特异性的底物蛋白, E2再将泛素分子传递给E3,在E3的作用下为底物加上泛素标签,随后底物蛋白被26S蛋白酶体识别并降解<sup>[16]</sup>。在整个过程中,泛素E3连接酶发挥着特异性底物识别的功能。按照结构泛素E3连接酶主要分为两大家族:与E6AP C-末端同源的E3连接酶(homologous to E6AP C terminus E3 ligase, HECT E3 ligase)和具有RING指结构的E3连接酶(RING finger E3 ligase),前者在哺乳动物中有61种,后者种类较多,达1 000多种。研究已经证实,ER $\alpha$ 也通过泛素-蛋白酶体途径完成降解<sup>[17]</sup>。其涉及的机制有很多,近年来,发现某些ER $\alpha$ 的辅调节因子可以作为泛素E3连接酶,如MDM2(mouse double minute 2 homolog)、E6AP、SKP2和BRCA1等。下面就简要介绍几种研究比较透彻的辅调节因子对ER $\alpha$ 的双重调节作用。

#### 3.1 BRCA1

BRCA1在人体内由BRCA1基因编码,在乳腺和其他组织中都有表达,突变后会增加乳腺癌和卵巢癌的发病率。BRCA1可以零错误地修复DNA双链损伤,还可以同其他肿瘤抑制因子、DNA损伤应答因子以及信号转导因子结合形成大的多亚基蛋白复合体,识别和修复异常DNA。此外,BRCA1还可以通过其C-末端与RNA聚合酶II以及组蛋白去乙酰化酶复合体发生相互作用,调节下游靶基因的转录活性。因此,BRCA1在DNA修复及转录调控等方面均

发挥着重要调节作用。

在不同的细胞中,BRCA1既可作为ER $\alpha$ 的辅激活因子,也可以作为它的辅抑制因子。在绝大多数类型的乳腺癌中,BRCA1会发生突变,并抑制ESR1的转录,但是野生型的BRCA1可以反式激活ESR1<sup>[18]</sup>。早期的报道主要关注BRCA1在S期DNA损伤修复中的调节作用<sup>[19]</sup>,在此过程中ER $\alpha$ 可以作为核作用因子来招募BRCA1以及DNA修复蛋白功能复合体来调节DNA损伤修复<sup>[20]</sup>。后来研究表明,BRCA1可以和BRCA1相关的RING指结构蛋白1(BRCA1 associated RING domain 1, BARD1)形成二聚体结构的E3连接酶。Catherine研究组<sup>[21]</sup>首先在体外试验中证明了ER $\alpha$ 可作为BRCA1-BARD1的特异性反应底物,催化ER $\alpha$ 的体外降解,BRCA1突变后会破坏RING作用基序抑制降解活性,并且鉴定出BRCA1-BARD1同ER $\alpha$ 相互作用后主要导致其单泛素化。BRCA1蛋白177~241氨基酸残基以及N-末端RING结构域是ER $\alpha$ 泛素化所必需,而且241~258氨基酸残基会影响ER $\alpha$ 泛素水平。Eva研究组<sup>[22]</sup>之后又证实了ER $\alpha$ 在体内也可以作为BRCA1-BARD1 E3连接酶的底物,并且鉴定出BARD1的C-末端也会影响ER $\alpha$ 的泛素降解。而ER $\alpha$ 还会促进BRCA1和BARD1的表达,形成ER $\alpha$ 和BRCA1-BARD1的反馈环。然而,突变后的BRCA1对ER $\alpha$ 稳定性没有任何影响<sup>[21]</sup>。因此,BRCA1在调节ER $\alpha$ 转录活性的同时也促进了其泛素化,降低了ER $\alpha$ 的稳定性。

#### 3.2 SKP2

SKP2由SKP2基因编码,在其N-端含有一个F-box结构域。F-box是组成Skp-Cul1-F-box蛋白(Skp1-Cul1-F-box, SCF) E3连接酶的亚基之一。SCF E3连接酶通过降解多个细胞周期调节蛋白促使细胞进入增殖期<sup>[23]</sup>,其中F-box蛋白主要特异性地识别底物,SKP2蛋白含有两个“LXXLL”辅激活因子基序,其中一个位于F-box结构域(aa 113~118),另一个是富含亮氨酸的重复序列(aa 248~252),后者主要介导同ER $\alpha$ 的结合并激活ER $\alpha$ 的下游靶基因,而且这种结合是E<sub>2</sub>依赖的<sup>[24]</sup>。有趣的是,SKP2在ER<sup>-</sup>乳腺癌中的表达水平要高于ER<sup>+</sup>乳腺癌<sup>[25]</sup>。Zhou研究组<sup>[24]</sup>和Bhatt研究组<sup>[26]</sup>都证实了SCF<sup>SKP2</sup>既可作为ER $\alpha$ 的辅激活因子,又可作为其泛素E3连接酶促进ER $\alpha$ 的降解,过表达或敲除SKP2以后都直接影响ER $\alpha$ 在细胞中的蛋白水平。其具体的机制是,在未经E<sub>2</sub>刺激的乳腺癌G<sub>0</sub>

期细胞中, ER $\alpha$ -SKP2复合物水平很低, E3连接酶复合体SCF<sup>SKP2</sup>介导p27的降解, 进而激活细胞周期蛋白E-细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin E-dependent kinase 2, cyclin E-CDK2)的激酶活性, 催化ER $\alpha$  S341位点的磷酸化, 促进了SCF<sup>SKP2</sup>同ER $\alpha$ 的大量结合并且一同被招募到ER $\alpha$ 下游靶基因的启动子上激活转录, 反式激活编码cyclinE1和cyclinA1的基因*CCNE1*和*CCNA1*, 使细胞从G<sub>1</sub>期进入到S期。大量报告基因实验证实, SKP2确实可以激活多种ER $\alpha$ 下游靶基因转录, 但是SKP2调节ER $\alpha$ 转录活性的具体机制尚不清楚, 用特定的基因如*E2F-1*、*BLM*启动子实验表明, SKP2同ER $\alpha$ 结合后可能进一步招募类固醇受体辅激活因子-3(Steroid receptor coactivator-3, SRC-3)以及RNA聚合酶II到启动子区域从而激活转录。发挥完转录激活作用之后, SKP2又可特异性地识别ER $\alpha$ , 发挥泛素E3连接酶活性, 促进ER $\alpha$ 多聚泛素化并最终导致其降解<sup>[24]</sup>。SKP2从完成转录激活到促进ER $\alpha$ 降解的转换机制目前尚不明确, 可能的机制是, 细胞为了保证ER $\alpha$ 持续应答胞内E<sub>2</sub>的刺激及其他辅激活因子在启动子上的顺利结合, ER $\alpha$ 在启动子区域遵循周期模型<sup>[27]</sup>, 此模型证实转录的顺利进行需要ER $\alpha$ 在发挥完转录激活作用以后从启动子区域解离, E3连接酶抑制剂或者蛋白酶体抑制剂都会阻碍ER $\alpha$ 的清除进而影响转录的活性。根据周期模型, SKP2和ER $\alpha$ 共同结合到启动子区域完成转录激活是先于ER $\alpha$ 的降解, 发挥完转录激活以后, 为了清除ER $\alpha$ 对启动子区域的占据使转录进一步进行, SCF<sup>SKP2</sup>复合体发挥泛素E3连接酶活性, 促进ER $\alpha$ 多聚泛素化。但此周期模型只适用于E<sub>2</sub>结合的ER $\alpha$ 以及特定的靶基因启动子, 因此, 其具体机制还存在争议。此外, 蛋白激酶对于ER $\alpha$ 特殊位点的磷酸化作用也可能作为其降解的一种信号, 最终导致其多聚泛素化降解。

### 3.3 E6AP

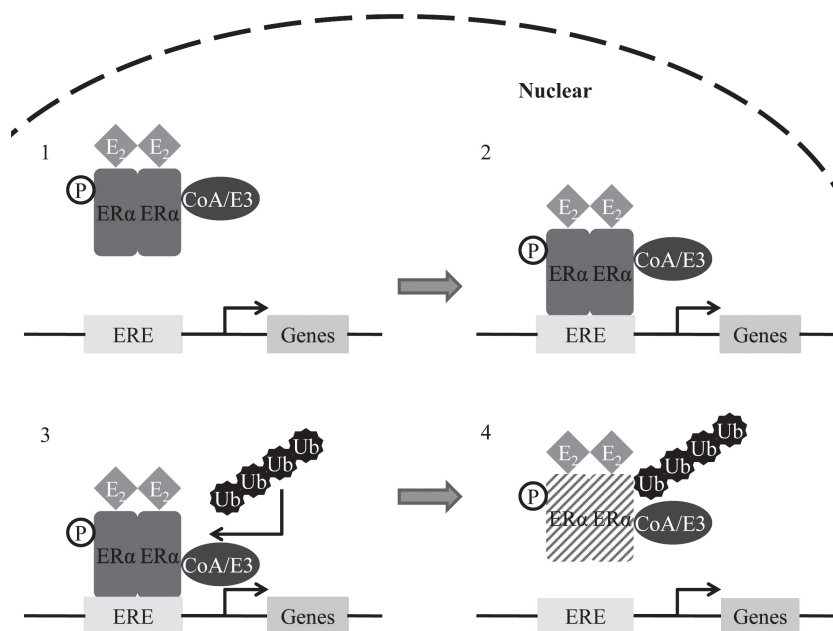
E6AP(E6-associated protein)泛素E3连接酶属于具有HETC结构域的E3连接酶家族, 在人体中由泛素蛋白连接酶E3A(ubiquitin-protein ligase E3A, *UBE3A*)基因编码, 可以介导抑癌蛋白p53的泛素化降解, 同时也可以作为辅激活因子激活一些配体依赖型的类固醇激素受体, 如ER、AR(androgen receptor)、PR(progesterone receptor)和GHR(growth hormone receptor)等。它可以同ER $\alpha$ 结合形成功能复合体共同被招募到靶基因*ERE*上激活ER转录活性<sup>[28]</sup>。除了可

以作为辅激活因子以外, E6AP还可以通过间接的机制促进ER $\alpha$ 的降解。主要机制为, E<sub>2</sub>刺激之后, SRC被迅速活化, 磷酸化ER $\alpha$ 的Y537位点, 促使ER $\alpha$ 同E6AP结合形成复合物, 该复合体可被招募到ER $\alpha$ 靶基因启动子上激活下游靶基因的转录。其中, 涉及的机制可能是ER $\alpha$ 同E6AP结合后增加了ER $\alpha$ 在启动子区域的积累以及一些辅激活因子在启动子区域的招募。此外, 除了E<sub>2</sub>刺激以外, 一些活化的受体酪氨酸激酶(HER2、EGFR和IGF-1R)也会激活SRC, 产生与E6AP-ER $\alpha$ 相同的转录激活作用。当发挥完转录活性以后, 根据上文中的周期模型<sup>[27]</sup>, E6AP会识别E<sub>2</sub>结合的ER $\alpha$ , 促进其多聚泛素化, 最终导致降解。这一理论在生化实验和细胞实验中都得到了验证。动物实验结果也证实了上述结论, 如在E6AP-null的小鼠乳腺组织中ER $\alpha$ 蛋白水平显著高于对照组, 但是, 实验组小鼠失去了对E<sub>2</sub>刺激的应答, 出现异常排卵、卵巢生长受限等生理现象<sup>[29]</sup>。相反, 在小鼠乳腺组织中过表达E6AP后会明显抑制ER $\alpha$ 的蛋白表达<sup>[30]</sup>。另外, ER $\alpha$  Y537位点的磷酸化作用除了可以调节其自身的转录活性之外, 很可能还会调节ER $\alpha$ 同其他泛素E3连接酶之间的相互作用以及ER $\alpha$ 同下游靶基因启动子的选择结合能力, 但这一理论还有待考证。

此外, 既可作为E3连接酶又可以调节ER $\alpha$ 转录活性的因子还有很多, 比如MDM2可以通过同p53和ER $\alpha$ 形成三元复合物调节ER $\alpha$ 蛋白酶体降解<sup>[31]</sup>, 并且可以在MCF7和ZR-75乳腺癌细胞中促进ER-SP1介导的转录激活作用<sup>[32]</sup>; 还有一些E3连接酶CRL3<sup>SPOP</sup><sup>[33]</sup>、CRL4B<sup>[3]</sup>和CRL5<sup>[34]</sup>等在调节ER $\alpha$ 降解的同时也可以调节其在不同细胞系中的转录活性。

## 4 总结与展望

在乳腺癌中, ER $\alpha$ 辅调节因子对于ER $\alpha$ 转录活性和蛋白酶体降解的调节作用非常复杂, 同时也涉及多种蛋白激酶信号通路和ER $\alpha$ 自身的翻译后修饰作用, 具体机制还不明确。本文主要介绍了几种ER $\alpha$ 辅调节因子在调节转录活性的同时也可以促进ER $\alpha$ 的降解作用, 这一理论间接说明了激素受体发挥作用时可能并不需要完全依赖于其自身的蛋白表达(图2)。ER $\alpha$ 辅调节因子的这种双重功能, 也可能是造成一些类型的乳腺癌中ER $\alpha$ 低表达的原因之一。ER的表达情况与乳腺癌的治疗和预后具有密



CoA/E3, 即可作为辅激活因子也可以作为E3连接酶的ER $\alpha$ 作用因子; E2: 雌激素; Ub: 泛素分子; P: 磷酸化位点。  
CoA/E3, coactivators of ER $\alpha$  can also function as E3 ligase; E2: estrogen; Ub: ubiquitin; P: phosphorylated sites.

图2 ER $\alpha$ 辅作用因子对ER $\alpha$ 转录活性以及泛素降解的双重调节作用

Fig.2 The dual roles of coregulators of ER $\alpha$  function as transcriptional regulators and E3 ligase

切的联系。对于传统的激素受体拮抗治疗法, ER+患者治愈率要远高于ER-患者<sup>[35]</sup>, 同时, 低表达ER $\alpha$ 的肿瘤细胞表现出更强的侵袭性, 更高的恶性程度。研究分析造成ER $\alpha$ 低表达的原因可能有以下几种: 第一, *ESR1*基因的删除、重组和突变; 第二, 一些MicroRNA能够靶向降解*ESR1* mRNA, 阻碍ER $\alpha$ 蛋白的表达, 比如MicroRNA 22(miR-22)<sup>[36]</sup>、miR-18a<sup>[37]</sup>、miR-206<sup>[38]</sup>、miR-221<sup>[39]</sup>以及miR-222<sup>[39]</sup>等; 第三, MAPK信号通路会同时抑制*ESR1* mRNA以及ER $\alpha$ 的蛋白表达<sup>[40]</sup>; 第四, *ESR1*启动子区域的高甲基化水平也会抑制*ESR1*基因的表达。尽管有上述假说, 在大多数种类的ER-乳腺癌中ER $\alpha$ 低表达的主要机制仍有待考证。因此, 探究ER $\alpha$ 低表达的具体原因具有很大的临床意义。

对于既能调节ER $\alpha$ 转录活性又可作为其泛素E3连接酶的辅调节因子, 在ER $\alpha$ 功能发挥以及相关病理生理过程中发挥着重要的调节作用。这些辅调节因子对于ER $\alpha$ 的泛素化(单泛素化或多泛素化)可能会引起ER $\alpha$ 蛋白的构象变化, 进而改变ER $\alpha$ 同其他辅调节因子的亲和力, 最终影响转录。另外, 泛素-蛋白酶体对ER $\alpha$ 的降解作用一定程度上也有利于转录复合物的组装和延伸运动。因此, ER $\alpha$ 转录调节和自身泛素化降解之间存在着密切联系。综上, 本文系统地研究了几种辅调节因子对ER $\alpha$ 的多重调节作

用, 有助于阐明导致不同类型乳腺癌中ER $\alpha$ 表达量差异的分子机制, 为乳腺癌的靶向治疗和预防提供理论依据。

## 参考文献 (References)

- 1 Folkerd EJ, Dowsett M. Influence of sex hormones on cancer progression. *J Clin Oncol* 2010; 28(26): 4038-44.
- 2 Simpkins F, Garcia-Soto A, Slingerland J. New insights on the role of hormonal therapy in ovarian cancer. *Steroids* 2013; 78(6): 530-7.
- 3 Zhou W, Slingerland JM. Links between oestrogen receptor activation and proteolysis: Relevance to hormone-regulated cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(1): 26-38.
- 4 Le Romancer M, Poulard C, Cohen P, Sentis S, Renoir JM, Corbo L. Cracking the estrogen receptor's posttranslational code in breast tumors. *Endocr Rev* 2011; 32(5): 597-622.
- 5 Subramanian K, Jia D, Kapoor-Vazirani P, Powell DR, Collins RE, Sharma D, *et al.* Regulation of estrogen receptor  $\alpha$  by the SET7 lysine methyltransferase. *Mol Cell* 2008; 30(3): 336-47.
- 6 Subramanian K, Jia D, Kapoor-Vazirani P, Powell DR, Collins RE, Sharma D, *et al.* Regulation of estrogen receptor alpha by the SET7 lysine methyltransferase. *Mol Cell* 2008; 30(3): 336-47.
- 7 Le Romancer M, Treilleux I, Bouchekioua-Bouzaghough K, Sentis S, Corbo L. Methylation, a key step for nongenomic estrogen signaling in breast tumors. *Steroids* 2010; 75(8): 560-4.
- 8 赵 锋, 韩 琳, 伍会健. 雌激素受体 $\alpha$ 的翻译后修饰与乳腺癌. *生理科学进展*(Zhao Feng, Han Lin, Wu Huijian. *Progress in Physiological Sciences*) 2012; 43(3): 226-30.
- 9 Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and

- co-repressors. *Steroids* 2000; 65(5): 227-51.
- 10 Song RX, Barnes CJ, Zhang Z, Bao Y, Kumar R, Santen RJ. The role of Shc and insulin-like growth factor 1 receptor in mediating the translocation of estrogen receptor  $\alpha$  to the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(7): 2076-81.
  - 11 Castoria G, Migliaccio A, Bilancio A, Di Domenico M, de Falco A, Lombardi M, *et al.* PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells. *EMBO J* 2001; 20(21): 6050-9.
  - 12 Castoria G, Migliaccio A, D'Amato L, Di Stasio R, Ciociola A, Lombardi M, *et al.* Integrating signals between cAMP and MAPK pathways in breast cancer. *Front Biosci* 2008; 13(1318): 27.
  - 13 Koyama S, Wada-Hiraike O, Nakagawa S, Tanikawa M, Hiraike H, Miyamoto Y, *et al.* Repression of estrogen receptor  $\beta$  function by putative tumor suppressor DBC1. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392(3): 357-62.
  - 14 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.
  - 15 Nawaz Z, O'Malley B W. Urban renewal in the nucleus: Is protein turnover by proteasomes absolutely required for nuclear receptor-regulated transcription? *Mol Endocrinol* 2004; 18(3): 493-9.
  - 16 Ciechanover A, Schwartz AL. The ubiquitin-proteasome pathway: the complexity and myriad functions of proteins death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(6): 2727-30.
  - 17 Lonard DM, Nawaz Z, Smith CL, O'Malley BW. The 26S proteasome is required for estrogen receptor- $\alpha$  and coactivator turnover and for efficient estrogen receptor- $\alpha$  transactivation. *Mol Cell* 2000; 5(6): 939-48.
  - 18 Hosey AM, Gorski JJ, Murray MM, Quinn JE, Chung WY, Stewart GE, *et al.* Molecular basis for estrogen receptor  $\alpha$  deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(22): 1683-94.
  - 19 Fan S, Ma YX, Wang C, Yuan RQ, Meng Q, Wang JA, *et al.* Role of direct interaction in BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity. *Oncogene* 2001; 20(1): 77-87.
  - 20 Schultz-Norton JR, Ziegler YS, Nardulli AM. ER $\alpha$ -associated protein networks. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22(4): 124-9.
  - 21 Eakin CM, MacCoss MJ, Finney GL, Klevit RE. Estrogen receptor  $\alpha$  is a putative substrate for the BRCA1 ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(14): 5794-9.
  - 22 Dizin E, Irminger-Finger I. Negative feedback loop of BRCA1-BARD1 ubiquitin ligase on estrogen receptor alpha stability and activity antagonized by cancer-associated isoform of BARD1. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42(5): 693-700.
  - 23 Frescas D, Pagano M. Deregulated proteolysis by the F-box proteins SKP2 and  $\beta$ -TrCP: Tipping the scales of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(6): 438-49.
  - 24 Zhou W, Srinivasan S, Nawaz Z, Slingerland J. ER $\alpha$ , SKP2 and E2F-1 form a feed forward loop driving late ER $\alpha$  targets and G<sub>1</sub> cell cycle progression. *Oncogene* 2013; 33(18): 2341-53.
  - 25 Signoretti S, Di Marcotullio L, Richardson A, Ramaswamy S, Isaac B, Rue M, *et al.* Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit Skp2 in human breast cancer. *J Clin Invest* 2002; 110(5): 633-41.
  - 26 Bhatt S, Xiao Z, Meng Z, Katzenellenbogen BS. Phosphorylation by p38 mitogen-activated protein kinase promotes estrogen receptor  $\alpha$  turnover and functional activity via the SCFSkp2 proteasomal complex. *Mol Cell Biol* 2012; 32(10): 1928-43.
  - 27 Reid G, Hübner M R, Métivier R, Brand H, Denger S, Manu D, *et al.* Cyclic, proteasome-mediated turnover of unliganded and liganded ER $\alpha$  on responsive promoters is an integral feature of estrogen signaling. *Mol Cell* 2003; 11(3): 695-707.
  - 28 Sun J, Zhou W, Kaliappan K, Nawaz Z, Slingerland J M. ER $\alpha$  phosphorylation at Y537 by Src triggers E6-AP-ER $\alpha$  binding, ER $\alpha$  ubiquitylation, promoter occupancy, and target gene expression. *Mol Endocrinol* 2012; 26(9): 1567-77.
  - 29 Smith CL, DeVera DG, Lamb DJ, Nawaz Z, Jiang YH, Beaudete AL, *et al.* Genetic ablation of the steroid receptor coactivator-ubiquitin ligase, E6-AP, results in tissue-selective steroid hormone resistance and defects in reproduction. *Mol Cell Biol* 2002; 22(2): 525-35.
  - 30 Ramamoorthy S, Dhananjayan SC, Demayo FJ, Nawaz Z. Isoform-specific degradation of PR-B by E6-AP is critical for normal mammary gland development. *Mol Endocrinol* 2010; 24(11): 2099-113.
  - 31 Duong V, Boulle N, Daujat S, Chauvet J, Bonnet S, Neel H, *et al.* Differential regulation of estrogen receptor  $\alpha$  turnover and transactivation by Mdm2 and stress-inducing agents. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5513-21.
  - 32 Kim K, Burghardt R, Barhoumi R, Lee SO, Liu X, Safe S. MDM2 regulates estrogen receptor  $\alpha$  and estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2011; 46(2): 67-79.
  - 33 Li C, Ao J, Fu J, Lee DF, Xu J, Lonard D, *et al.* Tumor-suppressor role for the SPOP ubiquitin ligase in signal-dependent proteolysis of the oncogenic co-activator SRC-3/AIB1. *Oncogene* 2011; 30(42): 4350-64.
  - 34 Burnatowska-Hledin MA, Kossoris JB, van Dort C, Shearer RL, Zhao P, Murrey DA, *et al.* T47D breast cancer cell growth is inhibited by expression of VACM-1, a cul-5 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(3): 817-25.
  - 35 Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(9): 631-43.
  - 36 Pandey DP, Picard D. miR-22 inhibits estrogen signaling by directly targeting the estrogen receptor  $\alpha$  mRNA. *Mol Cell Biol* 2009; 29(13): 3783-90.
  - 37 Liu WH, Yeh SH, Lu CC, Yu SL, Chen HY, Lin CY, *et al.* MicroRNA-18a prevents estrogen receptor- $\alpha$  expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 683-93.
  - 38 Adams BD, Furneaux H, White BA. The micro-ribonucleic acid (miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and represses ER $\alpha$  messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5): 1132-47.
  - 39 Zhao JJ, Lin J, Yang H, Kong W, He L, Ma X, *et al.* MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor $\alpha$  and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer. *J Biol Chem* 2008; 283(45): 31079-86.
  - 40 Bayliss J, Hilger A, Vishnu P, Diehl K, El-Ashry D. Reversal of the estrogen receptor negative phenotype in breast cancer and restoration of antiestrogen response. *Clin Cancer Res* 2007; 13(23): 7029-36.