

雌激素受体信号通路新进展

谈寅飞, 王雁玲*

(中国科学院动物研究所, 计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080)

摘要: 雌激素通过直接与两类核内雌激素受体 ER α 和 ER β 结合, 活化靶基因的转录, 这是经典的雌激素受体信号转导途径。近来发现, 雌激素受体还能够通过依赖或不依赖雌激素的方式与胞内一些信号通路对话, 使自身被磷酸化而活化; 雌激素受体还能与其它转录因子相互作用, 调节自身或者其它转录因子的活化功能, 参与 ER 阳性细胞的增殖调节。此外, 雌激素能通过细胞膜上的雌激素受体进行信号转导, 引起靶细胞的快速反应及活化靶基因转录, 参与骨和心血管保护。

关键词: 雌激素; ER α , ER β ; 信号通路

中图分类号: Q25 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)02-119-06

17 β -雌二醇(E2)是活性最强的一种雌激素, 它在生殖器官、骨骼、心血管和神经系统等靶组织中起到重要的作用。E2 的生物学作用是通过两类胞内雌激素受体(estrogen receptor, ER)ER α 和 ER β 介导的。它们由不同的基因编码, 拥有类固醇/甲状腺激素核受体超家族的结构特征: 有位于中央的保守 DNA 结合结构域(DNA binding domain, DBD)和 C 末端的配基结合结构域(ligand binding domain, LBD) (图 1A)。ER α 和 ER β 与同样的 DNA 反应元件结合, 并对一系列内源或合成的雌激素表现出相似的结合特性。对三种 ER 基因剔除小鼠 ER α , ER β 和 ER $\alpha\beta$ 的研究发现: ER α 对雌、雄生殖系统的正常发育和功能维持起了主要作用。近年来, ER 更因其在妇科肿瘤发生、心血管和骨保护作用而倍受关注, 并发现了介导 ER 这些效应的错综复杂的信号通路: 除了 ER 能够直接活化靶基因转录外, 还存在 ER 与胞内一些信号通路的对话(cross-talk)、与其他转录因子的相互作用以及胞膜雌激素信号转导^[1, 9, 13, 20]。

1 经典的配基依赖型 ER 激活方式

在无激素存在时, ER 以多蛋白的抑制性复合体形式存在于靶细胞中。雌激素与受体 LBD 的结合使受体发生同源二聚化, 并以其 DBD 与靶基因上的雌激素反应元件(estrogen response elements, EREs)结合, 从而顺式激活靶基因调控区的增强子, 促进靶基因的转录。ER α 促转录活性由两段独立的非酸性激活域介导: 位于 N 末端的组成型活化功能域-1

(activation function-1, AF-1)和位于 LBD 的激素依赖型 AF-2。它们的转录活性依赖于对协同因子的募集。AF-1 和 AF-2 一般以协同的方式起作用。ER β 也存在 AF-2 功能域, 但它的转录活化机制尚不清楚。人 ER β 缺失 AF-1, 而鼠 ER β 却存在 AF-1, 且在序列和功能上与 ER α 的 AF-1 十分相似。

目前发现 ER 有 30 多种协同活化因子, 许多是核受体共用的。AF-2 募集的协同活化因子复合物包括了 SRC-1(steroid receptor coactivators)、CBP (CREB-binding protein)/P300、RNA 协同活化因子 (steroid receptor RNA activator, SRA) 等; AF-1 募集的协同活化因子有 p68 RNA 螺旋酶。ER α -SRC-p300/CBP 复合物具组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)活性, 通过乙酰化 ERE 处核小体组蛋白 H1, 活化染色质结构, 最后形成的 TRAP(thyroid hormone receptor-associated protein)-DRIP(vitamin D receptor-interacting protein complex)-ARC(activator-recruited cofactor)复合体则增强了 RNA 聚合酶 II 在启动子上的募集^[2,3], 从而促进转录的起始(图 1B)。

不同组合的协同活化因子决定了 ER 对靶基因活化的组织特异性; 反之, 序列不同的 EREs 亦能调节 ER 对协同活化因子的募集, 从而影响了 ER 的促转录活性^[2]。

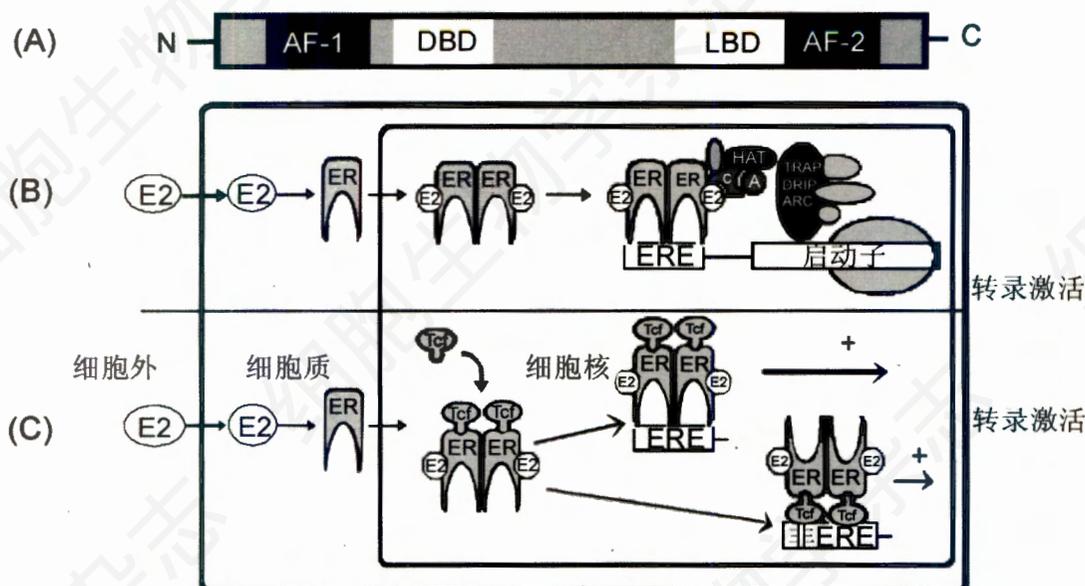


图1 (A)雌激素受体的结构: DBD为DNA结合结构域, LBD为配基结合结构域。活化功能域AF-1靠近N末端的DBD, AF-2位于C末端的LBD内; (B)雌激素受体转录激活过程: 雌激素(E2)结合ER, 使ER发生二聚化并结合到靶基因的雌激素反应元件(ERE)上, 通过募集协同活化因子(CA), 产生组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性, 活化染色质结构, 最后形成TRAP-DRIP-ARC复合体促进对RNA聚合酶II(Pol II)在启动子上的募集; (C)雌激素受体和T细胞因子(Tcf)的相互作用, 既可调节了ER本身的转录激活作用, 也可调节Tcf的转录激活作用。

2 ER信号与其他信号转导通路的对话

雌激素受体还能通过与胞内其它信号通路的对话(磷酸化或蛋白质间的相互作用)而被活化、或调节其它通路的信号转导。ER的磷酸化修饰一般是不依赖雌激素的; 而ER与其他蛋白的相互作用一般需要雌激素的存在。这些途径参与了ER阳性细胞的增殖调控。

2.1 配基依赖的对话方式

ER和Wnt信号转导通路的双向对话: Wnt信号通路参与发育和肿瘤发生。该通路的一类效应分子T细胞因子(T cell factor, Tcf)家族的成员Tcf-1和Tcf-4能够直接和ER发生相互作用。在乳腺细胞中, Tcf-1促进而Tcf-4抑制ER依赖于雌激素的转录激活效应, 而Tcf转录调节效应的发挥也依赖于与活化态ER的结合^[4](图1C)。

ER激活Src/Ras/ERK通路: 雌激素能够活化Src/Ras/ERK信号通路, 促进ER阳性细胞增殖。ER α 先直接作用于c-Src的SH2结构域并使之活化, 随后通过磷酸化而活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路成分细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk)-1和Erk-2。该通路的选择性阻断能抑制雌激素的效应^[5](图2A)。

p38 MAPK通路磷酸化ER: 雌激素能够激活MAPK信号通路的上游环节Src/Ras/Erk通路, 反之, 活化的MAPK通路又能通过磷酸化作用, 调节ER的转录活性。MAPK有两种主要类型: p42/44和p38。在子宫内膜腺癌细胞中, 雌激素结合的ER能够活化p38, p38反过来又引起ER的LBD螺旋1中Thr311的磷酸化, 促使ER向核内转位。MAPK还能同时磷酸化ER协同活化因子AIB1, 增加了ER对p300的募集和组蛋白乙酰化酶活性, 从而促进了基因转录^[6]。

2.2 非配基依赖的对话方式

表皮生长因子(EGF)信号通路磷酸化ER: Curtis等人报道EGF促进卵巢切除小鼠的子宫内膜细胞增殖和ER的核内转位, 认为EGF这种仿雌激素效应是EGF信号与ER对话的结果^[7]; 对 α ERKO的研究发现, ER α 的缺失使EGF失去了这种作用。说明EGF能以非雌激素依赖的方式活化ER α 。随后的研究证实, 活化的EGF受体激活了p42/p44MAPK通路, 使AF-1的Ser118发生磷酸化, 从而使ER非配基依赖性的活化^[8]; 同时, EGF通过MAPK磷酸化p160协同活化因子GRIP1(glucocorticoid receptor-interacting protein 1)的Ser736位点, 而强化了ER的促转录效应^[9](图2B)。

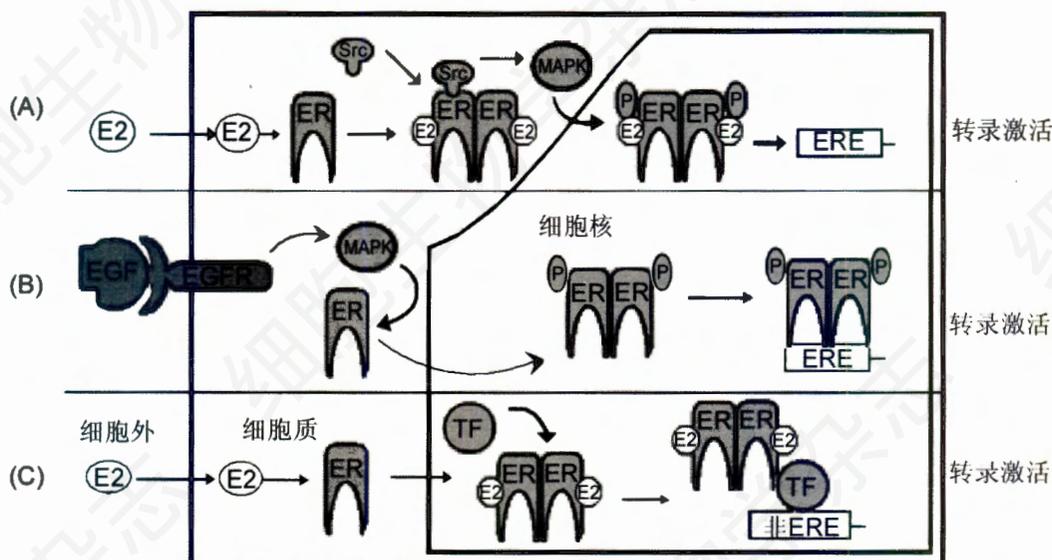


图2 (A)雌激素受体和 Src 的对话: E2 活化的 ER 通过结合 Src 而使 Src 活化, Src 接着磷酸化而激活 MAPK, MAPK 转而又磷酸化 ER, 增强了 ER 的转录激活作用; (B)表皮生长因子(EGF)通过其受体(EGFR)活化 MAPK 通路, 接着磷酸化 ER, 使 ER 在没有 E2 的情况下被活化, 结合到靶基因的 ERE 上; (C)E2 活化的 ER 通过结合一些转录因子(TF)如 SP1 和 AP1, 激活了这些转录因子, 从而活化了后者靶基因(不具 ERE)的转录。

胰岛素样生长因子(IGF)信号转导通路和 ER 的对话: IGF-I 也能够通过下游信号转导, 促进正常小鼠子宫细胞的增殖, 而在 α ERKO, IGF-I 并不能产生这种效应, 说明 IGF-I 必须通过 ER α 发挥促子宫细胞增殖的效应。在 ERE 驱动荧光转移酶转基因小鼠(ERE-luciferase mice)中, IGF-I 能够促进卵巢切除鼠的子宫荧光转移酶活性, 说明 IGF-I 能以非雌激素依赖的方式激活 ER, 使其发挥转录活化作用。IGF-I 的这种效应是通过 MAPK 通路, 使 ER 的 Ser118 及 Ser163 磷酸化而活化, 接着通过与其它转录因子如 SP1 的相互作用而调节基因转录。有趣的是, EGF 或 IGF 甚至可以通过这种不依赖雌激素的方式, 诱发卵巢切除小鼠的交配行为^[10]。

3 非 ERE 依赖型的 ER 基因组调节效应

雌激素受体还能通过蛋白质相互作用, 调节一些转录因子的活性, 从而影响了某些无 ERE 的基因的表达。在多数情况下, 这种作用需要雌激素对 ER 的先行激活(图 2 C)。

ER 调节 SP1 的转录活性: SP1 在富含 GC 启动子上起到转录活化的作用, 从而调节一系列靶基因的表达。在主动脉平滑肌细胞中, 雌激素活化的 ER 能通过与 SP1 直接相互作用, 抑制 SP1 在 IGF-IR 启动子上的转录活化作用, 使 IGF-IR 水平下调。因为 IGF-I 信号通路的放大是动脉粥样硬化的原因之

一, 抑制 IGF-IR 的表达是 E2 对心血管系统发挥有益影响的一方面^[11]。进一步的实验表明, ER α 和 ER β 都能通过 AF-1 域与 SP1 的 C 末端区域结合。在子宫内膜癌细胞 HEC1A 中, 活化的 ER 与 SP1 相互作用, 抑制了后者在 VEGF 启动子上的转录活化作用^[12]。而在正常的兔子宫内膜上皮细胞, ER 则活化了 SP1 在子宫珠蛋白(uteroglobin)启动子上的促转录作用^[13]。同样, 在乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞, 活化的 ER α 在细胞周期蛋白 D1 启动子的 SP1 结合序列上与 SP1 相互作用, 从而促进了细胞周期蛋白 D1 的转录, 加速了细胞增殖。这些结果说明了 ER 对其它转录因子效应的调节依赖于不同的细胞类型和不同的启动子环境^[14]。

ER 调节 AP-1 的作用: AP-1 由 Jun-Jun 同二聚体或 Jun-Fos 异二聚体组成。ER α 能直接与 c-Jun 和 JunB 相互作用, 但不和 Fos 家族成员发生作用。c-Jun 的 C 末端和 ER α 铰链区介导了这种作用, 并与雌激素的存在与否无关。但雌激素存在时, p160 协同活化因子成员 GRIP1 和 ER、c-Jun 形成复合体, 从而增强了 AP-1 的转录活化作用。在这一过程中, ER 也不直接和启动子上的 AP-1 反应元件结合^[15]。

4 雌激素通过胞膜 ER 的信号转导及非 ERE 依赖的基因组效应

早在 1977 年, Pietras 等人就发现雌激素通过

细胞膜结合位点,快速引起子宫内膜细胞cAMP水平上调,他们故而推测存在着胞膜型ER^[16]。现已发现,雌激素与膜表面受体的结合,快速引发了一系列的下游信号转导事件,如关闭钾离子通道,引起胞膜去极化,引发胞内钙离子上调和MAPK等信号通路,也可调节基因转录,最终导致了细胞生存、生长和迁移等相关事件。在神经细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和胰腺ss-细胞都发现了这种雌激素核受体无法替代的快速效应^[17]。

4.1 雌激素胞膜受体的类型和定位

对许多类型细胞进行的实验都表明:雌激素胞膜受体和雌激素核受体源于同一基因及其转录子。以ER α 和ER β 转染CHO细胞,在其细胞核和细胞膜都检测到了它们的存在,而且核受体和膜受体表现出相同的配基结合特性。但ER α 的胞膜形式只占了总量的3%,胞膜ER β 只占2%^[18]。在血管内皮细胞检测到ER α 的胞膜形式,发现它定位在胞膜的特定区域:衣被小窝(caveolae),并和caveolin-1、-2通过caveolin的脚手架(scaffold)结构域相联系。caveolin-1的表达利于ER向胞膜的转位^[19,20]。

4.2 胞膜雌激素信号的快速非基因组效应

雌激素能够对心血管系统产生快速的和延迟的效应,快速效应是通过膜受体介导的,而延迟效应涉及靶基因的转录活化作用。牛血清白蛋白(BSA)偶联的雌激素不能透过胞膜,但能引起胞内钙离子水平的上调,快速诱导血管内皮细胞产生一氧化氮(NO),说明雌激素抗脂肪沉淀性动脉硬化的作用是通过胞膜ER的信号转导实现的^[21]。雌激素活化的胞膜ER α ,还能直接通过G蛋白 $\alpha(i)$ 亚型,快速活化p38 MAPK途径,从而引起血管内皮细胞的凋亡或迁移,形成毛细血管;雌激素拮抗剂ICI182,780和雌激素抗体都能阻断这些变化^[22]。E2还可通过接头分子Shc快速激活MAPK通路:Shc通过SH2结构域与ER α 的AF1结构域中磷酸化的酪氨酸相互作用,将E2传来的信号转导给MAPK,引起了胞膜起皱、伪足(pseudopodia)形成和ER α 的胞膜转位等快速效应^[23]。胞膜ER也能和JNK(c-Jun N-terminal kinase)通路发生联系,如紫杉醇能够通过JNK通路磷酸化Bcl-2和Bcl-x1,导致caspase-9的活化而引起乳腺癌细胞凋亡,而雌激素通过胞膜ER β 活化G蛋白,快速抑制了JNK通路而阻止了细胞的凋亡^[24](图3)。

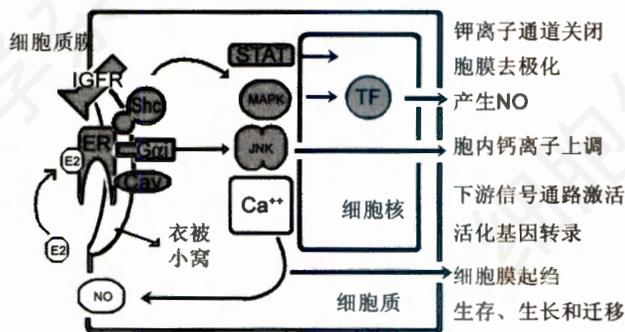


图3 雌激素胞膜受体的信号转导

胞膜ER位于衣被小窝内,和Caveolin(Cav)相联系。ER被E2活化后,可与IGF-1受体(IGFR)、G蛋白 $\alpha(i)$ (G α_i)、Shc相互作用,引发胞内钙离子浓度上调,产生一氧化氮(NO)、激活下游信号通路如MAPK、JNK和STAT,最终导致细胞生存、生长和迁移。

4.3 胞膜雌激素信号的转录活化效应

胞膜雌激素信号除了引发快速效应外,还能通过活化其他信号通路,激活转录因子而发挥基因组效应。这是对核ER信号通路对话及转录活化作用的补充,但其重要性尚不清楚。在心肌细胞,雌激素通过胞膜ER α 与IGF-I受体(IGF-IR)的直接相互作用而激活IGF-IR,随即磷酸化而活化MAPK通路。最终促进转录因子复合物在Egr-1(early growth response gene-1)基因启动子的血清反应元件(serum response element, SRE)上组装,从而活化Egr-1的基因表达^[25]。在内皮细胞,E2通过胞膜ER引起信号转导与转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)5和STAT3的酪氨酸和丝氨酸位点发生快速磷酸化,导致它们入核激活靶基因的转录。该过程需要三条信号通路的参与,包括MAPK、Src-激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶^[26]。

5 经典ER之外的雌激素结合位点及ER的泛基因组作用

在小鼠巨噬细胞RAW264.7中,E2通过膜受体,通过引起胞内钙离子水平的快速上调而促进了脂多糖活化巨噬细胞的作用,但该效应却不受ER阻断剂的抑制,接着在基因和蛋白水平证实这种膜受体既非ER α 亦非ER β ,而是一种新的G蛋白偶联的胞膜ER^[27]。胰腺 β 细胞也发现了类似的非经典胞膜ER,说明ER的胞膜类型可能存在着细胞特异性^[28]。对ERKO的研究发现:17 β -4-羟雌二醇(4-

hydroxyestradiol-17 β , 4-OH-E2)和环境类雌激素十氯酮(chlordecone, kepone)均能上调具ERE的乳铁蛋白在子宫中转录,而E2无此效应;该效应也不受ER α 和ER β 的拮抗剂ICI182,780的抑制^[29]。这些现象都暗示除了经典的ER α 和ER β 之外,还有一些其他的胞膜或核内雌激素结合位点,但它们的结构、生理性配基和功能有待进一步研究。此外,Nye等人还发现:ER能够引起大范围染色质结构去凝聚,该作用既不需E2的参与,也不需要ER的转录活化,而雌激素能够部分逆转这种染色质去凝聚效应,其具体机制尚不清楚^[30]。

雌激素受体复杂的信号通路是其多功能的基础,对其深入研究将有助于了解生殖功能的维持、生殖器官相关肿瘤的发生和防治以及发展心血管和骨保护疗法。

参 考 文 献

- [1] HALL J M, COUSE J F, KORACH K S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 36869 — 36872.
- [2] HALL J M, MCDONNELL D P, KORACH K S. Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and coactivator recruitment by different estrogen response elements [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 469 — 486.
- [3] KIM M Y, HSIAO S J, KRAUS W L. A role for coactivators and histone acetylation in estrogen receptor alpha-mediated transcription initiation [J]. *EMBO J*, 2001, **20**: 6084 — 6094.
- [4] EL-TANANI M, FERNIG D G, BARRACLOUGH R, *et al.* Differential modulation of transcriptional activity of estrogen receptors by direct protein-protein interactions with the T cell factor family of transcription factors [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 41675 — 41682.
- [5] MIGLIACCIO A, CASTORIA G, DI DOMENICO M, *et al.* Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-*Src* complex triggers prostate cancer cell proliferation [J]. *EMBO J*, 2000, **19**: 5406 — 5417.
- [6] LEE H, BAI W. Regulation of estrogen receptor nuclear export by ligand-induced and p38-mediated receptor phosphorylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 5835 — 5845.
- [7] IGNAR-TROWBRIDGE D M, NELSON K G, BIDWELL M C, *et al.* Coupling of dual signaling pathways: epidermal growth factor action involves the estrogen receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**: 4658 — 4662.
- [8] BUNONE G, BRIAND P A, MIKSICEK R J, *et al.* Activation of the unliganded estrogen receptor by EGF involves the MAP kinase pathway and direct phosphorylation [J]. *EMBO J*, 1996, **15**: 2174 — 2183.
- [9] LOPEZ G N, TURCK C W, SCHAUFLELE F, *et al.* Growth factors signal to steroid receptors through mitogen-activated protein kinase regulation of p160 coactivator activity [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 22177 — 22182.
- [10] KLOTZ D M, HEWITT S C, CIANA P, *et al.* Requirement of estrogen receptor-alpha in insulin-like growth factor-1 (IGF-1)-induced uterine responses and in vivo evidence for IGF-1/estrogen receptor cross-talk [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 8531 — 8537.
- [11] SCHEIDEGGER K J, CENNI B, PICARD D, *et al.* Estradiol decreases IGF-1 and IGF-1 receptor expression in rat aortic smooth muscle cells. Mechanisms for its atheroprotective effects [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 38921 — 38928.
- [12] STONER M, WANG F, WORMKE M, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in HEC1A endometrial cancer cells through interactions of estrogen receptor alpha and Sp3 proteins [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 22769 — 22779.
- [13] SCHOLZ A, TRUSS M, BEATO M. Hormone-induced recruitment of Sp1 mediates estrogen activation of the rabbit uteroglobin gene in endometrial epithelium [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 4360 — 4366.
- [14] SAVILLE B, WORMKE M, WANG F, *et al.* Ligand-, cell-, and estrogen receptor subtype (alpha/beta)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 5379 — 5387.
- [15] TEYSSIER C, BELGUISE K, GALTIER F, *et al.* Characterization of the physical interaction between estrogen receptor alpha and JUN proteins [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 36361 — 36369.
- [16] PIETRAS R J, SZEGO C M. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells [J]. *Nature*, 1977, **265**(5589): 69 — 72.
- [17] VASUDEVAN N, KOW L M, PFAFF D W. Early membrane estrogenic effects required for full expression of slower genomic actions in a nerve cell line [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 12267 — 12271.
- [18] RAZANDI M, PEDRAM A, GREENE G L, *et al.* Cell membrane and nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ERalpha and ERbeta expressed in Chinese hamster ovary cells [J]. *Mol Endocrinol*, 1999, **13**: 307 — 319.
- [19] RAZANDI M, OH P, PEDRAM A, *et al.* ERs associate with and regulate the production of caveolin: implications for signaling and cellular actions [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 100 — 115.
- [20] RUSSELL K S, HAYNES M P, SINHA D, *et al.* Human vascular endothelial cells contain membrane binding sites for estradiol, which mediate rapid intracellular signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 5930 — 5935.
- [21] KIM H P, LEE J Y, JEONG J K, *et al.* Nongenomic

- stimulation of nitric oxide release by estrogen is mediated by estrogen receptor alpha localized in caveolae [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **263**: 257 – 262.
- [22] RAZANDI M, PEDRAM A, LEVIN E R, *et al.* Estrogen signals to the preservation of endothelial cell form and function [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 38540 – 38546.
- [23] SONG R X, MCPHERSON R A, ADAM L, *et al.* Linkage of rapid estrogen action to MAPK activation by ERalpha-Shc association and Shc pathway activation [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 116 – 127.
- [24] RAZANDI M, PEDRAM A, LEVIN E R. Plasma membrane estrogen receptors signal to antiapoptosis in breast cancer [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, **14**: 1434 – 1447.
- [25] DE JAGER T, PELZER T, MULLER-BOTZ S, *et al.* Mechanisms of estrogen receptor action in the myocardium. Rapid gene activation via the ERK1/2 pathway and serum response elements [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 27873 – 27880.
- [26] BJORNSTROM L, SJOBERG M. Signal transducers and activators of transcription as downstream targets of nongenomic estrogen receptor actions [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 2202 – 2214.
- [27] BENTEN W P, STEPHAN C, LIEBERHERR M, *et al.* Estradiol signaling via sequestrable surface receptors [J]. *Endocrinology*, 2001, **142**: 1669 – 1677.
- [28] NADAL A, ROPERIO A B, LARIBI O, *et al.* Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 11603 – 11608.
- [29] DAS S K, TAYLOR J A, KORACH K S, *et al.* Estrogenic responses in estrogen receptor-alpha deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 12786 – 12791.
- [30] NYE A C, RAJENDRAN R R, STENOIEN D L, *et al.* Alteration of large-scale chromatin structure by estrogen receptor [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 3437 – 3449.

Advancement in Estrogen and Estrogen Receptor Signaling

TAN Yin Fei, WANG Yan Ling*

(State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: The classical signaling pathway of estrogen receptor (ER) is the ligand-dependent one which involves ER α and ER β that belong to the classical nuclear steroid/thyroid receptor superfamily. Recent studies demonstrate that ER can also be activated through the crosstalk with other signaling pathways in estrogen-dependent or -independent manners. In addition, ER is involved in the regulation of cell proliferation by multiple interactions with other transcriptional factors to modulate their transcriptional activation. Furthermore, a cell surface form of ER can mediate rapid response of vascular endothelial cell to estrogen.

Key words: estrogen; ER α ; ER β ; signaling pathway

*Corresponding author, E-mail: wangyl@pangda.ioz.ac.cn