

ER 作用机制及其信号传导的研究现状

张延娇 综述 李青南 审校

雌激素维持许多器官生长和分化,以及组织细胞的正常生理功能起着重要的作用,也是一些恶性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌)的一个危险因素。雌激素在体内的活性主要是通过其靶器官内的相应受体起效的。近年来,随着分子生物学在科学研究中的应用,与雌激素相关的生理、病理机制研究的日益深入,雌激素在体内的作用机制也日趋得以阐明。继 1986 年,ER- α 基因的克隆与定位。1996 年又克隆出一种新的 ER 被命名为 ER- β ^[1]。ER- β 的发现和分离为雌激素在其靶器官的作用机制提供了更加完备的解释,为相关疾病鉴别新的治疗靶点和开发理想的靶向类新药提供了依据。本文作者就 ER 的基因定位,结构特点、作用机制以及信号传导综述如下。

一、ER 的结构特征

ER 属于类固醇受体超家族中的一员,它们的转录因子通过结合特异的 DNA 序列,调节基因的表达。目前的研究结果表明,ER 是由两个独立的基因编码的两种不同的亚型:ER- α 和 ER- β 。ER- α 基因位于 6 号染色体的长臂上,是一个含有 596 个氨基酸的蛋白质,长度约为 140kb。ER- β 基因定位于 14 号染色体的 22~24 位点上,较 ER- α 基因短,最初报道由 485 个氨基酸组成,也有 530、548 等不同氨基酸组成的报道^[2,3]。2 种亚型均包含有不同形式的剪接变异体。ER 可划分为有 A~F 6 个区,分别为: A/B 位于氨基末端,这一区域是变异最大的区域,和转录活性有关的激活功能区 1(AF-1)定位于此区;和 A/B 区相邻的是 DNA 结合区(DBD)也称 C 区,此区为核受体超家族中最保守的区域,包含由 8 个半胱氨酸组成的非常保守的两个锌手指基因序列;D 区也称为铰链区和分子伴侣热休克蛋白 90(hsp90)相结合,具有核定位信号和稳定 DNA 结合的功能;羧基端到铰链区之间是 E/F 区,是一多功能区域,其功能包括与配体结合,促进受体的二聚化,结

合相关因子形成复合物以及配体依赖的转录活性,该区也被称为 ER 的配体结合区。配体结合区(LBD)具有一个在缺乏配体时,执行许多受体功能所需的二聚化表面。E/F 羧基端为激活功能区 2(AF-2),依赖于激动剂和相应受体结合而表现其活性。

两种 ER 在结构上具有高度的同源性,最显著的 DBD 有 97% 氨基酸序列相一致,在 LBD 类似的氨基酸也超过 55%。两者结构相似决定了它们的功能上的相似:ER 具有相同的 DNA 反应元件^[4],而且大部分的雌激素和抗雌激素化合物都能与两种 ER 相结合,且结合力也无显著性差异^[5]。但是,由于 ER 在氨基末端存在较大的变异,也表现出一定功能上的差异:与植物雌激素结合时,ER- β 的亲合力高于 ER- α ,ER- α 和 ER- β 和 17 β -雌二醇及雷诺昔芬结合在 AP-1 位点上表现出相反的信号,ER- α 能够结合并且激活 SF1 反应元件,而 ER- β 则没有此活性^[6]。尽管在功能上差异其结构上的决定性和分子机理还没有完全明确,但已有研究提示两种受体的氨基端控制转录活性的特性中起到重要的作用^[7]。

二、ER 转录活性的比较

ER- α 的具有两个激活功能区:AF-1、AF-2。两个激活功能区均参与转录激活的调节。AF-1 定位于氨基端的 A/B 区域内,为激活功能区 1,参与配体依赖和非配体依赖的转录激活,包含对受体功能起重要作用的多能磷酸化位点。而 AF-2 则位于羧基端区域,其核心则位于 LBD 的 H12,激素依赖激活功能区域,参与配体诱导的转录活性的调节。AF-1 和 AF-2 可以通过其相应区域的相关激动子(如 SRC-1)相互作用而表现出协同促进^[7],转录激活区的活性还依赖于前导序列和细胞亚型。Julie 则对 ER- β 是否存在有 AF-1 提出质疑,认为在 ER- β 的氨基端不具备一个典型的 ER- α 的 AF-1,却包含一个抑制区域。近期有实验表明,活化的有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)能够激活 ER- β 介导的转录活性,却需要完整的 ER- β 的氨基端,那么在 ER- β 氨基端是否

激动区和抑制区共存? 则尚需进一步实验证实^[8]。

结合雌激素反应元件复合物的转录激活能力实验中,在所检测的大部分细胞系,ER- β 的活性弱于 ER- α ,而且 ER- β 对于选择性雌激素调节剂他莫昔芬不表现为激动的活性。两种 ER 转录活性差异归因于两个活化功能区(AF-1 和 AF-2)不同功能^[9,10]。分别将 ER- α 和 ER- β 的 AF-1 及 AF-2 剪接到酵母因子 Gal4 的 DBD,在共转染实验中,ER- β 的 AF-1 不能自动的启动转录,ER- α 的 AF-1 则相反。ER- β 以及 ER- β 的 AF-2 可以在包含有 TATA 的启动子情况下能够诱导转录,但其活性不及 ER- α 和 ER- α AF-2。然而,在一个异源的脱氧胸苷酸激酶的启动子上,这两个 AF-2 具有相同的激活转录的能力。ER- β 在不依赖于 AF-2,和缺乏配体的情况下,伴随一系列 A/B 末端的丝氨酸残基的磷酸化反应,和 SRC-1 相互作用引起非配体依赖转录活性^[11]。这和 Julie 的观点相悖,可能是由于 ER- β 的 AF-1 的活性存在细胞特异性,或者是不同细胞亚型的相关因子数量不同而导致 ER 在不同细胞中活性存在着差异。

三、ER 的作用机制

雌激素在体内作用方式目前认为是通过以下两种途径起效的:(1)ER 激动剂和 ER 形成复合物直接和雌激素特异序列雌激素反应元件(ERE)结合,并且和相关激动子蛋白和 RNA 多聚酶 II 转录起始复合物相互作用刺激转录;(2)ER 不直接和 DNA 结合,而是以某种方式与 DNA 结合的转录因子相互作用,稳定转录因子和 DNA 的结合力或者为该复合物募集相关激动子到转录因子 DNA 复合物上。在第二种作用方式上,ER 不与 DNA 相结合^[12]。

ER 的转录活性依赖于受体二聚化。在体外细胞试验中 ER- α 和 ER- β 能够聚合成功能性异源二聚体复合物,两种受体异源二聚体和两种 ER 的同源二聚体与雌激素反应元件结合的特异性和结合能力相似。在体内,ER- α 和 ER- β 共表达在许多组织和器官,两种 ER 在体内能够进一步形成异源二聚体而执行生理功能。在 $17\text{-}\beta$ 雌二醇 10^{-8}M 或者更高时,结合配体的 ER- α 以同源二聚体方式聚合和雌激素反应元件相互作用^[13]。Julie 认为在雌激素低于饱和水平情况下,ER- α 和 ER- β 形成异源二聚体的转录活性明显有别于高转录活 ER- α 同源二聚物。同时 ER- β 也可形成同源二聚体。这种同源二聚物对相关抑制子有很高的结合力而相反和相关激动子则有很低的结合能力。因而,ER- β 的同型聚合物具有很低的转录活性^[8]。两种 ER 即可以形成同源二

聚体,又可形成异源二聚体。ER- β 通过竞争作用形成二聚体,竞争的占据靶基因上的雌激素反应元件,或者竞争性的和相关激动子或者相关抑制子结合来影响 ER- α 的功能。因此,ER 通过 3 种不同的途径激活靶基因,ER- α 和 ER- α 或 ER- β 和 ER- β 形成各自的同源二聚体,ER- α 和 ER- β 形成异源二聚体,与靶基因上的反应元件相互作用。

ER- β 作用机制与 ER- α 相类似,与雌激素结合后发生变构作用,形成二聚体与雌激素反应元件结合启动基因转录、翻译,从而发生生物学效应。但 ER- β 对转录活性的调节不同于 ER- α 。有研究表明,在生理浓度的雌激素水平上,在两种雌激素亚型中 ER- α 表现为明显的转录激动子,而 ER- β 则抑制雌激素诱导反应的功效率和潜能。ER- β 即可作为转录激动剂也可作为转录抑制剂,主要依赖于激动剂的浓度,激素水平的不同基因表达的方式也全然不同^[14]。表现为 E_2 浓度低于 1nmol 则表现抑制,而浓度高则表现为激动,这种随着激素水平的提高,ER- β 可由转录的抑制因子转变成转录的激动因子,那些两种受体共表达的细胞正是通过这种机制来调节对激素的敏感性。因此,ER- β 对雌激素生理活性的影响主要是通过以下两个方面①通过 ER- β 直接影响调节靶基因的转录;②ER- β 间接调节共表达组织中 ER- α 活性^[8]。

四、ER 的磷酸化

ER 从静止状态向转录活性状态转变的过程要比最初假想更加复杂。ER 的转录活性是依赖于一系列反应的多步程序得以实现的,如二聚化、配体结合、磷酸化、以及和相关因子的作用和 DNA 的结合^[10]。在 ER 配体依赖和非配体依赖的转录活性中受体的磷酸化均作为反应的一部分发生。类固醇激素受体在结合其特异的配体后都被磷酸化,而 ER- α 和 ER- β ,在缺乏配体时也可被相关的调节因子磷酸化。目前发现人类 ER 由五个磷酸化位点,酪氨酸 Tyr537 定位于配体结合区,在调节 ER- α 的转录活性中起重要作用,被认为是基础磷酸化位点。雌激素不能使 Tyr 磷酸化,磷酸化的 Tyr537 除了诱导非配体依赖的转录活性,也调节 ER- α 与 E_2 的结合力。而丝氨酸 Ser104、Ser106、Ser118、Ser167,则定位在氨基端,是配体依赖的磷酸化位点。在 COS-1 的细胞系,Ser104、Ser106 是雌激素诱导的磷酸化位点,但 Ser118 却是结合配体后的主要磷酸化位点;而在 MCF-7 细胞系,则 Ser167 是雌激素诱导 ER 磷酸化的主要位点^[15,16]。多种由激素诱导位点的磷酸化

目前还不能解释清楚,但可能是受控于细胞特异性或者启动子特异性因子的调节。Ser104、Ser106、Ser118、Ser167除了作为配体依赖的磷酸化位点,也是信号转导途径的磷酸化位点。体外试验表明Ser104、Ser106、Ser118是脯氨酸指导的蛋白激酶的靶点,Ser118也是由GF激活的MAPK途径的磷酸化位点,而Ser167则是酪氨酸蛋白激酶II的磷酸化位点。肽类生长因子和蛋白激酶(A)活化的因子、神经介质以及细胞周期蛋白都可以诱导或者增强ER介导的转录活性,而在所有的这些信号通路中对于非配体依赖的ER- α 活性受体的磷酸化显得很重要,揭示了ER和体内其他的信号途径相互关联。

五、ER与其他信号传导通路的相互交联(cross-talk)

细胞的动态平衡是由于无数的生长调节因子(如肽类和亲脂类激素)的相互协作来维持的,生长因子和雌激素信号通路在基因表达水平的相互作用对维持生殖系统的平衡起重要的作用。尽管确切的分子机理还没有得以阐明,已有越来越多的研究表明生长因子能够调节(增强或抑制)ER的信号传导,ER也调节着生长因子的表达。雌激素对许多的生理过程起重要的作用,大量实验证实雌激素的许多生理病理作用都是由ER介导的,两种受体共同介导雌激素在人体不同组织中的生理、病理活性。ER是磷蛋白质,这些蛋白质的生物功能通过磷酸化状态的改变受调节的,无论ER的配体存在与否,生长因子受体信号传导都能够改变ER的磷酸化和ER依赖的信号网络和生物活性。

1. ER与EGF、IGF-I、TGF- α 的信号交联

大部分的生长因子如类胰岛素生长因子-I(IGF-I)、表皮生长因子(EGF),转化生长因子- α (TGF- α)这些多肽类生长因子与表达在细胞膜的酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)型受体结合,当细胞因子与该受体的细胞外区结合后,引起酪氨酸残基磷酸化,从而激活信号级联放大系统调节组织细胞生长和分化。

在雌激素应答的乳腺癌细胞系,生长因子和E₂协同刺激细胞的增生。尽管分子机理还没有得以阐明,但人们已认识到,生长因子可以在雌激素的信号途径中可以表现出协同作用。有研究表明:雌激素能够诱导ER- α 丝氨酸Ser118的磷酸化,并且说明Ser118磷酸化增强了ER- α 的功能活性区1(AF-1)的功能。进一步的研究表明在不同物种中ER- α 的Ser118周围的氨基酸序列均存在保守性,并且配备

一个完全相同的能被丝分裂源激活的蛋白激酶(MAPK)识别的磷酸化位点,而MAPKs可以被几种不同的信号通路活化,其中之一就是可以被生长因子(胰岛素原、IGF-I、EGF、TNF- α)激活的酪氨酸激酶系统的细胞膜受体所活化。并且无论在体内还是体外均证实了MAPK可以使ER- α 的Ser118磷酸化,哺乳动物细胞实验也证实了在生长因子存在的条件下,能够激活MAPK通路而使ER- α 的丝氨酸残基磷酸化。因此,在生长因子存在条件下,在细胞内能够通过活化MAPK通路,增强ER- α 配体诱导的转录活性。而通过各种各样的ER的突变体证明这种转录活性的增强是源于AF-1活性的增强,而不是AF-2。因而推断在生长因子和雌激素的信号通路中存在的交联,至少部分是通过由MAPK介导的ER- α 的Ser118位点的磷酸化引起的。之后又证实在ER- β 亚型的A/B区也存在类似的由MAPK介导的磷酸化反应,表明在两种亚型的ER中,这种交联彼此协调共存。肽类生长因子和ER两个通路可以通过MAPK途径的相互作用,促进了ER的磷酸化而增强了ER介导的转录活性^[17]。

近来的几个实验室证明EGF和IGF-I可以通过激活磷脂酰激酶-3激酶(PI-3K)/Akt调节ER- α 的表达和活性,Akt是PI-3K的一个下游靶蛋白,是丝/苏氨酸蛋白激酶,被命名为蛋白激酶B(PKB)也被称为蛋白激酶A或C相关蛋白激酶(RAC-PK)。在ER- α 阳性的人的乳腺癌细胞系,具有活性的Akt能够降低ER- α 蛋白的表达而提高孕激素受体蛋白和pS2的表达^[18,19]。相反,功能缺陷的Akt则抑制生长因子对ER- α 影响。因而,认为GF信号转导途径和ER- α 的相互交联是通过Akt介导的。通过使用ER- α 的突变体研究表明:Akt激活ER- α 是通过在受体AF-1区的特殊丝氨酸。无论将Ser118还是Ser167突变成丙氨酸都导致了由Akt诱导的ER- α 的活性的完全丧失。目前尚不清楚Akt是通过直接作用磷酸化ER- α ,还是间接的通过一个下游的激酶,或者通过和其他信号途径的交联致使ER- α 磷酸化,但Ser167具有一个非常有利于磷酸化的序列RERLAS,这复合保守的磷酸化位点序列RXRXXS,表明Akt和ER- α 至少在一个丝氨酸Ser167位点直接相互作用并导致磷酸化,是否也可以和其他的磷酸化位点直接的相互作用尚需进一步验证^[20]。

MAPK途径在调节GF对细胞的增殖和促进ER- α 活性起重要的作用,活化的MAPK可以通过磷酸化AF-1区的丝氨酸,增强ER- α 的功能。MAPK

可以诱导 Ser118 的磷酸化,而 Akt 不仅可以磷酸化 Ser118,也使 Ser167 磷酸化。尽管,GF 调节 ER- α 活性的途径还没明确,但这些途径共同调节 ER 的功能表明:ER 是 Akt 和 MAPK 途径的一个信号整合点,这种调节非常复杂包含有多个信号途径^[20]。

GF 诱导信号调节 ER 的转录活性,除了可以直接磷酸化激活 ER,还可以磷酸化相关调节蛋白,通过分子网络的交联作用调节转录。在癌细胞中,EGF 和 IGF-I 能够调节激活 MAPK 直接导致 ER- α Ser118 位点的磷酸化,增强和 P68 RNA 螺旋酶的结合,和启动在子宫和卵巢腺癌细胞 AF-1 依赖的转录活性,也能够磷酸化核内相关调节子蛋白而提高转录活性。最终,通过 Src, Raf-1, 丝裂原激活的 ERK 激酶,和 ERK 途径导致 ER- α Ser118 位点的磷酸化,磷酸化的丝氨酸可以增强 ER- α 的 AF-1 功能,或者通过磷酸化的 Src、MEK 激酶 (MEKK)、Jun N-terminal 激酶 (JUNK) 来调节 ER 的 AF-1 相关激动子^[21]。

2. ER 与 TGF- β 超家族的相互交联

雌激素和 TGF- β 的信号对动脉硬化和肾小球硬化、骨的再建与修复以及在其他方面的病理条件的关联性,也引起了许多领域的科研工作者的极大兴趣。TGF- β 是 TGF- β 超家族的一员,该家族的受体是丝/苏氨酸蛋白激酶 (PSTK) 型受体,因此该家族又被称为 PSTK 受体超家族。除了 TGF- β 家族,这个超家族还包括活化素/抑制素、骨形态发生蛋白 (BMP)、以及其他成员。TGF- β 的信号是通过定位于细胞膜表面的丝氨酸/苏氨酸激酶系统(这是有别于酪氨酸激酶受体信号通路的另一信号传导通路)的两个膜转运受体介导(T β R I 和 T β R II)的,然后通过 Smads (Sma and Mad-related protein) 这一细胞内转导蛋白将膜受体信号传导到细胞核,Smads 也是一个由多个成员组成的家族体系,目前研究发现有 9 个成员,分别为 Smad1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad5、Smad6、Smad7、Smad8、Smad9,在细胞内信号传导中起着不同的作用。两种受体调节型的转导蛋白 Smad——Smad2、Smad3 转导 TGF- β 信号,T β R II 结合同源配体后被激活,T β R II 磷酸化 T β R I 使其激活,活化的 T β R I 的丝氨酸/苏氨酸激酶磷酸化 Smad2、Smad3,然后磷酸化的 Smad2、Smad3 与通用型转导蛋白 Smad4 形成稳定的异源寡聚体复合物转移定位到细胞核激活转录。而抑制型的 Smad——Smad7 能和活化的 T β R I 相互作用抑制 TGF- β 的信号传导。近来的研究表明:许多的胞内蛋白是通过和效应分子 Smads 相互作用而影响 TGF- β 的信号传导。

Tadashi Matsuda 在探索 ER 和 TGF- β 的信号交联发现:TGF- β 主要是通过激活的细胞内信号蛋白 Smad3 来实现 TGF- β 胞外信号的胞内传递,而 ER 以激素依赖方式能够直接抑制 Smad3 的活性,进而阻断了 TGF- β 的胞内信号传导通路。然而 ER 介导的转录活性却能被 TGF- β 信号途径 (Smad3) 增强。并且通过人类胚胎肾癌 293T 细胞系试验证明 ER 和 TGF- β 两个途径的信号交联是由于在 Smad3 和 ER 之间的直接自然的相互作用的结果。尽管 TGF- β 信号诱导的 ER 活性的生理意义目前还没完全知晓,然而,TGF- β 通路介导的 ER 的活性形成一个反馈环路:ER 的信号能被 TGF- β 增强,反之,ER 的信号增强又进一步快速而有效的抑制了 TGF- β 的自身信号途径,TGF- β 的信号被抑制后,ER 活性又将恢复到正常水平^[22]。

BMPs 是 TGF- β 超家族的成员,也是通过结合具有丝氨酸激酶活性的两个膜受体 BMPR I II,磷酸化下游的细胞内转导因子 Smad1、Smad5、Smad8,传递 BMPs 生物信息,调节基因的表达,参与组织的生长、分化与重建。近来的研究表明:雌激素拮抗剂能够特异性的上调 BMP4 启动子活性,在组织重建中雌激素能抵制 BMP7 诱导凋亡的影响。因而提示雌激素对 BMP 的表达是以一种抑制的机制调节 BMP 的信号途径。Tetsuya Yamamoto 等通过乳腺癌细胞系和肾小球系膜细胞系的研究证实:17- β E₂ 能抑制骨形态发生蛋白 (BMP-2) 诱导激活的 Smad1、5、8 的活性,以及抑制 BMP-2 的基因的表达。并且 E₂ 介导的 Smad 的活性的抑制可以被 ER 拮抗剂-他莫昔芬所逆转,因而认为:在 ER 和 BMP 信号通路的相互交联中,ER 对 Smad 活性的抑制归因于 ER 和 Smad 之间的直接自然 (physical) 的相互作用^[23]。

随着信号通路研究的深入,有研究发现在 Smads 家族中的通用调节因子 Smad4,在 ER 和 TGF- β 的信号通路中,具有 ER- α 的相关抑制子作用,并且通过作用的区域基因图谱分析得出:ER- α 的 AF-1 区域是 Smad4 作用所必需的,而 ER 和 Smad4 相互作用时,也需要 Smad4 的 MH1 区和铰链区存在。和以往的结果相符,Wu 等也证实 Smad3 能够增强 ER 介导的转录活性,但有趣的是,Smad4 能够逆转 Smad3 所增强的 ER 转录活性。Smad3 和 Smad4 都可以单独和 ER 相互作用,Smad3 单独能够激活转录,而 TGF- β 或者 Smad3 和 Smad4 的复合体则抑制 ER 介导的转录。TGF- β 的细胞内信号传导是通过磷酸化 Smad3、Smad3 和 Smad4 形成复合物后转移定位到细

胞核调节转录。因此, Wu 等认为: 在 Smad4 存在的条件下, TGF- β 抑制 ER 诱导的转录活性, 而当癌细胞内 Smad4 发生突变或者被删除时, TGF- β 则不再抑制 ER 诱导的转录, 而可能相反是激活基因转录。因而推断, 如果这一论断在临床案例中得以证实, 那么 Smad4 就可能蕴涵着一定的临床应用价值^[24]。

总之, 细胞内的 ER 和 GF 的复杂信号交联通过不同的信号转导通路之间的相互调节, 相互协同和相互制约, 形成高度有序的复杂的基因网络。细胞在病理或者生理信号刺激下, ER 表现出信号高度整合后的生物效应。

参 考 文 献

- George GJM, Eva, Markku H, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed on rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 5925-5930.
- Eva, Markku H, Kaj, et al. Human Estrogen Receptor β -Gene Structure Chromosomal Localization and Expression Pattern. *Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 4258-4265.
- Hilary AW, Johanna D, Hao L, et al. Identification and Characterization of a Functionally Distinct Form of Human Estrogen Receptor β . *Endocrinology*, 2002, 143: 1558-1561.
- Salman MH, Constance C, George MS, et al. Interaction of Human Estrogen Receptors α and β with the Same Naturally Occurring Estrogen Response Elements. *Biochem Pharm*, 1999, 57: 597-601.
- Yoshiko O, Chisato M, Hiroaki O, et al. Expression of estrogen Receptor β in Rat Bone. *Endocrinology*, 1997, 138: 4509-4512.
- Kolja P, Paul W, George GJM, et al. Differential Ligand Activation of Estrogen Receptors ER- α and ER- β at AP1 Sites. *Science*, 1997, 277: 1508-1510.
- Franck S, Katarina P, Michel T, et al. Functional Differences Between the Amino-Terminal Domains of Estrogen Receptors α and β . *Mol pharmacol*, 2000, 58: 584-590.
- Julie MH, Donald PM, et al. The Estrogen Receptor β -Isoform (ER- β) of the Human Estrogen Receptor Modulates ER α Transcriptional Activity and Is a Key Regulator of the Cellular Response to Estrogens and Antiestrogens. *Endocrinology*, 1999, 140: 5566-5578.
- Aumito O, Satoshi I, Toru W, et al. The Complete Primary Structure of Human Estrogen Receptor β (hER β) and Its Heterodimerization with ER- α *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 243: 122-126.
- Toms B, Bo C, Yconne N, et al. Differential Response of Estrogen Receptor α and Estrogen Receptor β to Partial Estrogen Agonists/antagonists. *Mol Pharma*, 1998, 54: 105-112.
- Katarina P, Jan-Ake G, et al. Role of Estrogen Receptor Beta Estrogen Action. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 165-192.
- Carolyn MK. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29: 2905-2919.
- Elisabeth J, Eva D, Sumito O, et al. Transcriptional activities of estrogen receptor alpha and beta in yeast properties of raloxifene. *Biochem Pharm*, 2001, 62: 953-961.
- Katarina P, Franck D, Jan-Ake G, et al. Estrogen receptor β acts as a dominant regulator of estrogen signaling. *Oncogene*, 2000, 19: 4970-4978.
- Arnold SF, Obourn JD, Jaffe H, et al. Serine 167 is the major estradiol-induced phosphorylation site on the human estrogen receptor. *Mol Endocrinol*, 1994, 8: 1208-1214.
- Le GP, Montano M, Schodin DJ, et al. Identification of hormone-regulated sites and examination of their influence on transcriptional activity. *J Biol Chem*, 1994, 6: 4458-4466.
- Shigeaki K, Yoshikazu M, Michiko W, et al. Molecular mechanism of a cross-talk between oestrogen and growth factor signaling pathways. *Genes to Cells*, 2000, 5: 5593-5601.
- Stoica A, Saceda M, Doraiswamy VL, et al. Regulation of estrogen receptor gene expression by epidermal growth factor in MCF-7 breast cancer cells. *J Endocrinol*, 2000, 165: 545-553.
- Stoica A, Saceda M, Fakhro A, et al. Role of insulin-like growth factor-I in regulating estrogen receptor- gene expression. *J Cell Biochem*, 2000, 76: 605-614.
- Mary BM, Thomas FF, Gerald ES, et al. A Role for Akt in Mediating the Estrogenic Functions of Epidermal Growth Factor and Insulin-Like Growth Factor I. *Endocrinology*, 2000, 141: 4503-4511.
- Feng W, Webb P, Nguyen P, et al. Potentiation of estrogen receptor activation function 1 (AF-1) by Src/JNK through a Serine118-independent pathway. *Mol Endocrinol*, 2001, 15: 32-45.
- Tadashi M, Tetsuya Y, Atsushi M, et al. Cross-talk between Transforming Growth Factor- β and Estrogen Receptor Signaling through Smad3. *J Biol Chem*, 2001, 276: 42908-42914.
- Tetsuya Y, Fahri S, Tadashi M, et al. Cross-Talk between Bone Morphogenic Proteins and Estrogen Receptor Signaling. *Endocrinology*, 2002, 143: 2635-2642.
- Wu LY, Wu YL, Bill G, et al. Smad4 as a Transcription Corepressor for Estrogen Receptors. *J Biol Chem*, 2003, 279: 15192-15200.

(收稿日期: 2003-10-15)