·专家论坛·

脑内雌激素受体的研究进展

Research progress of brain estrogen receptor

张吉强,蔡文琴 (第三军医大学基础医学部神经生物学教研室,重庆市神经科学研究所,重庆 400038)

[关键词] 脑;雌激素;雌激素受体
[中图分类号] R977.12 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2009)01-0001-02

二十世纪70年代Naftolin等的研究工作奠定了脑芳香化酶(Aromatase, AROM)假说的基础,该假说认为在脑组织局部,AROM可以将雄激素转化为雌激素(主要是雌二醇,E2)。以往的研究认为脑内AROM的表达只见于出生前后一短暂时期,成年后则不表达,外周E2是成年脑E2的唯一来源。近年随着研究技术的进步,在成年某些脑区如海马、下丘脑也检出AROM的表达,且不仅见于神经元胞体也见于突触前成分,证明成年脑仍然能够合成E2[1]。目前为止已经发现了两类E2受体,即经典的核受体ER-α和ER-β(Hawkins等从硬骨鱼体内发现的核受体ER-γ经研究证实它是ER-β的一个亚型;见Filby AL, Biol Reprod, 2005),以及近年新发现的膜性受体ER-X以及属于G蛋白偶联受体家族的GPR30和Gαq-ER[2]。

1 经典的雌激素受体

经典的ER-α和ER-β位于细胞核内,它们通过调节靶基因的转录而发挥"基因型"调节效应。两种经典ER在脑内的分布具有脑区特异性。如高表达的ER-α见于下丘脑、终纹床核与生殖调节有关的脑区;ER-β高表达于嗅球、基底前脑、大脑皮质、海马锥体细胞、小脑浦肯野细胞、黑质等与学习记忆、运动调控有关的脑区部位。脑垂体内几乎所有的催乳素阳性细胞都不表达ER-β,提示ER-β在泌乳中枢的调节可能有限的,而ER-α对泌乳中枢的调节起着主要作用。在功能方面,经典ER介导的雌激素效应可能有所不同,但也可能协同发挥作用。如ER-α主要参与对生殖调控的作用,因为阻断ER-α可改变动物的性行为;ER-β可能主要参与了对高级脑功能如学习记忆、神经退行性疾病等的调节,因为敲除ER-β基因严重影响学习记忆行为、LTP和突触强度[3-6]。

[基金项目] 第三军医大学回国人员启动基金(TMMU,2007XG41);重庆市回国人员启动基金(CSTC,2007BB5030)
[收稿日期] 2008-11-15 [修回日期] 2008-12-19

2 非经典的膜性雌激素受体

E2能在数秒钟内改变神经元的电生理特性、在几分钟之内降低不表达核受体的神经元的Ca^{2+}电流,导致特异性增强基因表达的蛋白质如MAPK途径、PKA、CREB等的活化。这些效应受经典ERs的膜性成分或近年新发现的膜性ER的介导,E2通过这一类ER主要发挥"非基因型"的调节作用,其信号转导通路涉及到对Ca^{2+}、cAMP等第二信使以及各蛋白激酶级联的活化,如src、ras、MEK和MAPK。

2.1 膜性ER-α

研究发现ER-α也可位于细胞膜,甚至突触后致密物即PSD。1~10 nm的E2在1 h内能增强作为抑制学习记忆指标之一的长时程抑制即LTD,2 h内能增加海马CA1中锥体神经元的树突棘密度,然而CA3中锥体神经元的棘样结构却减少;实验证明E2的快速调节作用是与通过细胞膜ER-α而结合产生的。Hojo等因此认为海马锥体细胞膜性ER-α在诱导LTD和树突棘再生中有重要作用,并认为这有助于"忘掉该忘掉的记忆"从而与细胞核ER-β协同发挥对学习记忆的调节作用[7]。

2.2 膜性ER-β

在某些脑区,ER-β也可能位于细胞核以外的部位,如胞浆,甚至突起内,最早见于Li等1997年的报道。我们先前的免疫组化研究发现在成年大鼠CA1、CA2、动眼神经核、蓝斑下核等部位除了细胞核着色以外胞浆和突起也有淡淡的着色,三叉神经运动核内有一些仅为胞浆和突起着色的阳性细胞[4]。在研究生后大鼠基底前脑ER-β的发育学表达过程中,我们注意到在出生14 d后ER-β免疫阳性反应主要位于细胞核,但是胞浆和突起内也可见到微弱的染色,其余时相点以及在小鼠均是位于细胞核,其生理意义上不清楚。Herrick等报道海马齿状回在新生或成年大鼠新生细胞的胞膜、线粒体和内质网检测到ER-β免疫阳性反

应,提示该部位细胞核外ER-β的表达可能与神经干细胞的活动有关[8]。

2.3 ER-X

该受体由Toran-Allerand所在实验室于2000年首次报道并做了几篇研究报告,认为ER-X介导了E2对MAPK/ERK通路的活化,其62kDa成分表达受到发育的调节,高表达的ER-X见于野生型与ER-α基因敲除鼠、转基因AD模型鼠生后1~7 d而非成年的新皮质、下丘脑、小脑,缺血性脑损伤或可以诱导其表达[9]。

2.4 GPR30

这是目前研究最多的一种膜性ER。它是一个具有7次跨膜结构、375个氨基酸的G蛋白偶联受体,与IL-8受体有30%的同源性。1996年从B细胞cDNA文库中分离出来,在巨噬细胞和神经胶质细胞中有广泛表达。自1997年到2002年,较多文献报道了GPR30在乳腺癌中的表达、调控与作用研究,2000年即发现E2对ERK的活化需要GPR30的参与,2005年德克萨斯大学的Thomas等正式提出GPR30是一种新的雌激素受体[10-11]。

脑内GPR30的功能研究方面目前报道还不多,已有资料表明它可能参与了雌激素对下丘脑促性腺激素释放激素细胞内突触前GABA末梢对Ca^{2+}的调节以及对海马结构与功能的调节,在生后7 d以及成年鼠(hamster)的下丘脑、杏仁复合体与小脑发现有GPR表达的性别差异,提示该受体可能参与了对这些部位神经结构的调节[12]。

2.5 Gαq-ER

2008年,Qiu等报道对小鼠和豚鼠的研究中发现下丘脑有一种调节GABAB受体去敏感化的ER,与GPR30一样,它也属于G蛋白偶联受体家族,于是将其命名为Gαq-ER。应用ER-α和/或ER-β基因敲除小鼠证明它与上述两种受体不同;通过GPR30基因敲除小鼠研究证明Gαq-ER与GPR30也是不同的。它参与了对PLC-PKC-PKA途径的调节,具体过程可能是:① E2与该受体结合,引起Gαq的活化;②PLC被活化;③活化的PLC水解PIP2并释放DAG,游离DAG刺激PKCδ;④PKCδ激活腺苷酸环化酶导致cAMP浓度升高;⑤cAMP刺激PKA;⑥PKA使细胞膜上与K^+通道功能有关的靶蛋白磷酸化[13-14]。

综上所述,近年新发现的膜性ER尤其是经典ER也可以位于细胞核外并发挥功能的研究打破了ER是核受体、只能位于细胞核的传统观念,对阐明E2在脑内的功能及其机制发挥了巨大作用。两种类型的ER并不是孤立地介导E2的作用,而是可以相互作用与整合以全面调节神经元的功能,例如膜性E2受体可以导致经典核受体及其辅助活化因子的磷酸化,诱导产生第三信使如Cyclin D1和c-fos等从而也能调节基因的转录。随着研究手段的进步,将来也许还会发现更多的核ER或膜性ER,从而为深入认识和利用E2提供坚实的基础。

[参考文献]

[1] Ishii H, Tsurugizawa T, Ogiue-Ikeda M, et al. Local production of sex hormones and their modulation of hippocampal synaptic plasticity[J]. Neuroscientist, 2007, 13(4):323-334.

[2] Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders[J]. Climacteric, 2007, 10 (Suppl 2):97-104.

[3] 张吉强,蔡文琴. 雌激素β受体研究进展[J]. 生理科学进展, 2001,32(1):68-70.

[4] Zhang JQ, Cai WQ, Zhou DS, et al. Distribution and differences of estrogen receptor beta immunoreactivity in the brain of adult male and female rats[J]. Brain Res, 2002, 935(1-2): 73-80.

[5] Liu B, Dluzen DE. Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: *animal models and clinical reports of Parkinson's disease* [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(7):555-565.

[6] 赵承军,邓其跃,张东梅,等. 小鼠室旁核内雌激素受体与催产素、加压素表达的免疫组化研究[J]. 局解手术学杂志, 2008, 12(2): 164-166.

[7] Hojo Y, Murakami G, Mukai H, et al. Estrogen synthesis in the brain-role in synaptic plasticity and memory[J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 290(1-2):31-43.

[8] Herrick SP, Waters EM, Drake CT, et al. Extranuclear estrogen receptor beta immunoreactivity is on doublecortin-containing cells in the adult and neonatal rat dentate gyrus[J]. Brain Res, 2006, 1121(1):46-58.

[9] Toran-Allerand CD. Minireview: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? [J]. Endocrinology, 2004, 145(3):1069-1074.

[10] Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, et al. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2):624-632.

[11] Brailoiu E, Dun SL, Brailoiu GC, et al. Distribution and characterization of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 in the rat central nervous system[J]. J Endocrinol, 2007, 93(2):311-321.

[12] Matsuda K, Sakamoto H, Mori H, et al. Expression and intracellular distribution of the G protein-coupled receptor 30 in rat hippocampal formation[J]. Neurosci Lett, 2008, 441(1):94-99.

[13] Romanò N, Lee K, Abrahám IM, et al. Nonclassical estrogen modulation of presynaptic GABA terminals modulates calcium dynamics in *gonadotropin-releasing hormone neurons* [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(11):5335-5344.

[14] Canonaco M, Giusi G, Madeo A, et al. A sexually dimorphic distribution pattern of the novel estrogen receptor G-protein-coupled receptor 30 in some brain areas of the hamster[J]. J Endocrinol, 2008, 196 (1):131-138.

(编辑:郭光金)