

文章编号: 1004-0374(2011)08-0817-07

## ER $\alpha$ 的辅调节因子与乳腺癌关系的研究进展

李丹妮<sup>1</sup>, 赵越<sup>2\*</sup>

(1 中国医科大学 七年制, 沈阳 110001; 2 中国医科大学卫生部细胞生物学重点实验室暨  
教育部医学细胞生物学重点实验室, 染色质生物化学研究室, 沈阳 110001)

**摘要:** 雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 是配体依赖的转录因子, 属于核受体超家族成员。ER $\alpha$  介导转录的经典途径是与雌激素结合后作用于靶基因启动子区的雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE), 进而诱导靶基因转录。ER $\alpha$  招募辅调节因子 (共激活子和共抑制子) 参与 ER $\alpha$  介导的基因转录调控。辅调节因子主要通过乙酰化、磷酸化、甲基化等表观遗传机制参与转录调控, 影响靶蛋白表达水平。ER $\alpha$  介导的基因转录调控在乳腺癌的增殖、分化、侵袭转移等过程中发挥重要作用。综述在 ER $\alpha$  介导的基因转录调控中几类辅调节因子对乳腺癌发生发展的影响。

**关键词:** ER $\alpha$ ; 辅调节因子; 转录调控; 表观遗传学; 乳腺癌

**中图分类号:** Q291; Q344; R737.9

**文献标志码:** A

## Co-regulators of estrogen receptor $\alpha$ and breast cancer

LI Dan-Ni<sup>1</sup>, ZHAO Yue<sup>2\*</sup>

(1 Seven-year System, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2 Laboratory of Chromatin Biology, Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Public Health and Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract:** Estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) is a member of the nuclear receptor superfamilies, which acts as a transcription factor in a ligand-dependent manner. In the presence of estrogen, ER $\alpha$  binds to ER-response element (ERE) located in the upstream of the target genes, thereby inducing the target gene transcription. In this process, ER $\alpha$  recruits co-regulators, including co-activators and co-repressors to modulate target genes transcription. By altering histone modifications of target genes promoter, these co-regulators are involved in modulation of ER $\alpha$ -induced transactivation, thus affect the expression of target proteins. Regulation of ER $\alpha$  transactivation plays an important role in proliferation, differentiation, invasion and metastasis of breast cancer. This review will discuss several co-regulators of ER $\alpha$  and their roles in breast cancer.

**Key words:** ER $\alpha$ ; co-regulators; transcriptional regulation; epigenetics; breast cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 2010年的数据显示, 乳腺癌发病率居中国城市女性肿瘤的第一位, 并呈逐年上升趋势。好发人群主要是40~60岁之间、绝经期前后的妇女。乳腺癌严重危害了女性的身心健康, 自20世纪80年代起, 乳腺癌的研究逐渐成为国际热点。乳腺癌的发生发展机制、耐药性以及临床治疗等问题正在得到逐步解决。其中, 以雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 介导的基因转录调控这一信号通路的研究最为广泛和深入。

ER $\alpha$  是雌激素 E2 (Estrogen) 依赖的转录因子, 也是核受体超家族的成员之一, 参与雌激素靶细胞中雌激素和抗雌激素的效应。ER $\alpha$  主要依赖辅调节因子的调控实现对肿瘤细胞的影响。辅调节因子是指不与雌激素反应元件 (estrogen response element,

收稿日期: 2011-05-09; 修回日期: 2011-06-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871390)

\*通讯作者: E-mail: zhaoyue@mail.cmu.edu.cn; Tel: 024-23256666-6010

ERE) 结合, 但能直接与 ER $\alpha$  结合并增强或减弱其转录活性的因子。辅调节因子的酶活性通过改变启动子区的染色质结构, 导致表观遗传水平上靶基因转录的变化, 进而影响靶蛋白的表达。因此, 对 ER $\alpha$  及其辅调节因子介导的转录调控机制的研究不仅可以提高乳腺癌靶向的治疗准确性, 也可以为其提供新的治疗思路。

## 1 ER $\alpha$ 的基本结构及功能

### 1.1 ER $\alpha$ 的结构域与分布

ER $\alpha$  由 595 个氨基酸组成, 相对分子质量为 66 000。ER $\alpha$  由 A/B、C、D、E、F 五个功能结构域构成<sup>[1]</sup>(图 1)。氨基端的 A/B 结构域编码非激素依赖性的转录活化区域 AF1(activation function-1)。C 结构域是保守含有两个锌指结构的 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD), 负责与靶基因启动子上的 ERE 特异性结合。D 结构域分隔 DBD 和配体结合域(ligand binding domain, LBD), 允许转录启动时核受体的构象变化, 并且对受体二聚化有重要作用。羧基端的 E/F 结构域编码的 LBD 由 12 个疏水的  $\alpha$ 螺旋(H1~H12) 折叠结构组成, 形成的疏水性口袋允许雌激素 E2 或者选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM) 的结合。E/F 结构域还拥有辅调节因子结合表面, 二聚化区以及配体依赖的启动功能域 AF2(activation function-2)。当配体存在时, AF2 发生显著构象变化, 与共激动子或共抑制子结合, 进而启动高度多变的 AF1。ER $\alpha$  主要在乳腺、子宫、肝脏、肾脏和阴道表达<sup>[2]</sup>。在细胞中, ER $\alpha$  主要定位在细胞核。

### 1.2 ER $\alpha$ 介导的基因转录

ER $\alpha$  通过直接或间接方式与 DNA 上特异的 ERE 结合而发挥转录效应, ERE 有两个反向的回文序列 GGTCANNNTGACC, 作为 ER $\alpha$  特异性结合的特殊序列<sup>[2]</sup>。配体雌激素 E2 扩散入细胞并与 ER $\alpha$  结合, ER $\alpha$  的蛋白构象显著改变, 这种改变允许受体二聚化和它与辅调节因子的相互作用<sup>[3-4]</sup>。结合了配体的 ER $\alpha$  进入细胞核形成同源二聚体或

者异源二聚体复合物, 该复合物直接与靶基因启动子上的 ERE 结合, 或者间接结合到转录因子 AP1、SP1 或 NF- $\kappa$ B 上。然后, ER $\alpha$  招募辅调节因子并相互作用启动靶基因的转录活化。这个过程中, 不同靶基因的转录调控直接影响靶蛋白的表达水平, 如 cyclin D1、E2F1、c-myc、E-cadherin 等。而这些靶蛋白又在不同程度上影响了乳腺癌肿瘤的增殖、分化、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭转移<sup>[5]</sup>。

ER $\alpha$  的配体除了 E2 还有他莫昔芬(Tamoxifen), 他莫西芬作为一种非类固醇类 ER $\alpha$  拮抗剂与 E2 竞争 ER $\alpha$  的结合位点, 迫使 ER $\alpha$  结合到靶基因启动子区的他莫昔芬反应元件(Tamoxifen response element, TRE) 上而非 ERE。并且, 结合了他莫西芬的 ER $\alpha$  能够结合共抑制子 NCOR1 (nuclear receptor co-repressor 1) 和 SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid receptor), 两者共同招募组蛋白去乙酰化酶(HDAC), 抑制 ER $\alpha$  介导的转录活化和雌激素依赖的细胞生长(图 2)。

## 2 ER $\alpha$ 的辅调节因子及其在乳腺癌发生发展中的作用

ER $\alpha$  介导的转录调控是一个多种因素参与的过程, 需要功能各异的辅调节因子共同参与, 包括共激活子和共抑制子。目前, 研究比较清楚的共激活子有 SRC/p160(steroid receptor activator/P160) 家族、CBP/P300(CREB binding protein/P300)、ATP 依赖性染色质重构因子(SWI/SNF 复合物) 和 PRMT2 等。共抑制子的研究不及共激活子深入, 它们包括 BRCA1(breast cancer susceptibility gene 1)、NCOR1、SMRT、RTA(repressor of Tamoxifen transcriptional activity) 和 DBC1(ER $\beta$  的共抑制因子)<sup>[6]</sup>, 以及新发现的 LSD 1(lysine-specific demethylase 1)和 Hakai 等<sup>[7-8]</sup>。一些辅调节因子的上游基因表达的蛋白又能通过与 P160 共激活子相互作用间接提高 ER 的活性, 相当于 ER 的二级调控, 被称为 ER 的次级共激活子(secondary co-activators), 如 CARM1(coactivator-associated

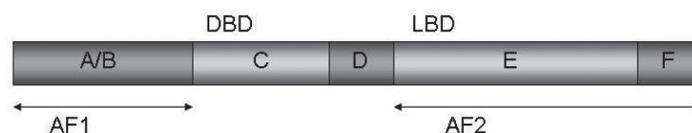
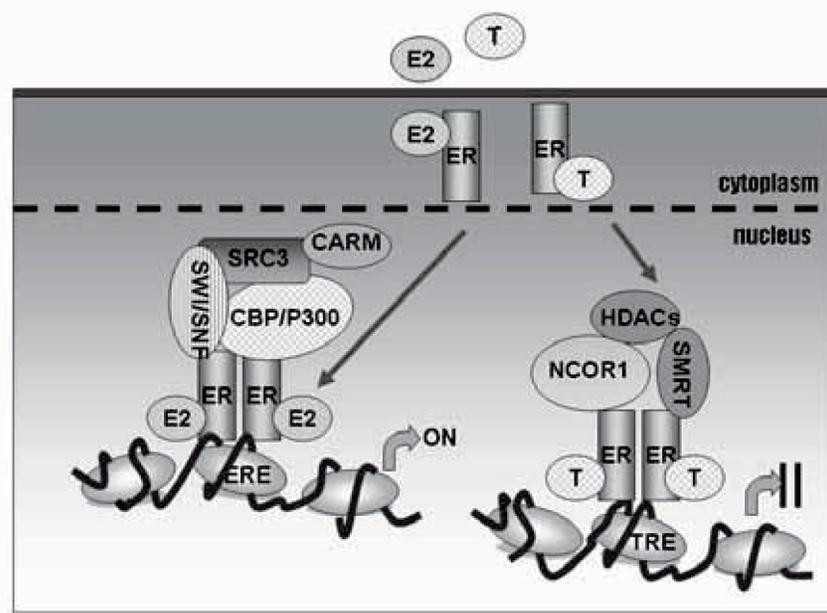


图1 雌激素受体的结构域<sup>[1]</sup>

图2 ER $\alpha$ 介导的转录调控机制

arginine methyltransferase)<sup>[9]</sup>、GAS(glutamate-rich co-activator interacting with SRC1)<sup>[10]</sup>、PRMT1(protein arginine methyltransferase) 和 CoCoA(coiled-coil co-activator) 等<sup>[9-11]</sup>。所以, ER $\alpha$  介导的转录调控逐层深入, 最终影响各种靶蛋白的表达。

### 2.1 SRC/P160家族

P160 是最早被定义为核受体转录共激活子的家族, 相对分子质量为 160。家族成员主要包括: SRC-1、SRC-2/ GRIP1/ TIF2 和 SRC-3/AIB1。从结构上看, 人类 SRC 蛋白在序列上有 40% 的同源性, 有行使特殊生物功能的结构域, 如 bHLH-PAS (basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim)、AD1、AD2 等。结合雌激素的 ER $\alpha$  与 P160 家族成员在 AF-2 结构域直接作用。这些蛋白能够作为辅激活子的特点如下: (1) 具有内源性组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 活性, 通过对 H1 组蛋白进行乙酰化修饰促使 H1 组蛋白发生移位, 从而暴露出 ERE 所在位点; (2) 在雌激素存在时, 募集多种下游的 HATs 到 ER $\alpha$  形成转录复合物<sup>[1]</sup>; (3) P160 家族成员都可以和 CBP/P300 共同作用, 作为连接子 (adaptor) 的 CBP/P300 继而招募其他辅调节因子。值得注意的是, 敲除不同 SRC 的小鼠模型会呈现出不同表型, 说明三者各自行使不同功能。

SRC-1 是第一个用生物和遗传学方法分离到的转录激活因子。SRC-1 与 ER $\alpha$  的 AF1 和 AF2 结构域都能结合, 启动配体依赖性的转录活化<sup>[12]</sup>。

Wang 等<sup>[13]</sup> 研究证明, SRC-1 可以促进肿瘤的转移, 对原发肿瘤生长没有影响。Fleming 等<sup>[14]</sup> 实验证明, 在内分泌治疗的乳腺癌人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性患者中, SRC-1 表达较高的患者复发率也相应较高。因此, 研究人员认为 SRC-1 可以作为乳腺癌的预后指标和治疗靶点。此外, Liang 等<sup>[10]</sup> 的实验发现 GAS 是与 SRC-1 特异结合的次级共激活子, 并拥有转录活化功能, GAS 只与 SRC-1 相互作用, 但不能与 GRIP1, AIB1, 及 SRC 家族的其它成员结合, GAS 的这种与 SRC-1 相互作用的特异性可能是由于 SRC-1 潜在独特的翻译后修饰决定的。不同的翻译后修饰可能改变 SRC 同源物 (SRC homologue) 个体的三维结构从而招募不同的蛋白发挥其功能。GAS 通过直接结合 SRC-1 的方式来增强雌激素依赖的基因转录, 也参与了雌激素刺激下细胞周期 G<sub>1</sub>/S 的过渡。

SRC-2/GRIP1/TIF2 不仅在序列上和 SRC-1 高度同源, 在功能上也与其相似。SRC-2 基因敲除的小鼠出现精子发生缺陷、睾丸变性、胎盘发育不全、生殖能力下降、白色脂肪组织脂解的能力增强、褐色脂肪组织能量消耗增高以及不易肥胖的现象。因此, 可以推断 SRC-2 与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 介导的转录调控关系更为密切。

SRC-3/AIB1 (amplified in breast cancer 1) 可能是研究最多的共激活因子, 是新定义的原癌基因。

AIB1 是 SRC 家族唯一扩增和高表达的成员, 具有促进肿瘤形成的作用, 能增强他莫昔芬的雌激素样作用。它与翻译后磷酸化和泛素化的协调有关<sup>[15]</sup>。AIB1 与 ER $\alpha$  相互作用并增强其转录调控, ER $\alpha$ -AIB1 复合物的瞬时形成和定位都依赖 AIB1 磷酸化后的形态, AIB1 磷酸化的抑制则会改变复合物在 ER 调节的启动子上的定位, 并且 AIB1 的磷酸化对自身核内定位也很重要<sup>[16]</sup>。作为 ER $\alpha$  的共激活子, AIB1 只在 ER 阳性的乳腺癌细胞系表达, 而在 ER 阴性的乳腺癌细胞系中均不表达, 这提示了 AIB1 作为 ER $\alpha$  共激活子的特异性。临床研究在 3/4 乳腺癌阴性患者和 5%~10% 乳腺癌早期患者体内检测到 AIB1; 大量细胞培养的功能研究也都表明 AIB1 在乳腺癌中扮演多重角色。首先, AIB1 和其他 SRC 家族共激活子增强与 cyclin D1 启动子的功能性联系, AIB1 水平的提高则增强 cyclin D1 启动子转录<sup>[17]</sup>。cyclin D1 在乳腺癌中扩增和表达失调, 这种现象在乳腺癌早期比较多见, 可以推测, ER $\alpha$  介导的 cyclin D1 上调可能是乳腺癌演进的首要步骤。其次, AIB1 是绝经后妇女他莫昔芬反应的积极预测因子, 却是消极的乳腺癌预后因子<sup>[18-19]</sup>。另外, AIB1 还和淋巴结转移相关<sup>[19]</sup>。高水平的 AIB1 与预后效果差密切相关。因此, AIB1 还是他莫昔芬拮抗的预警物<sup>[17]</sup>。

AIB1 不仅与配体激活的 ER $\alpha$  相互作用, 还招募次级染色质修饰酶, 如 CARM1/PRMT4 等, 这也印证了 AIB1 作为 ER $\alpha$  连接者的身份。在雌激素的诱导下, CARM1 对 *E2F1* 启动子的 H3R17 蛋白进行去甲基化, 这个过程依赖 AIB1。实验证明, CARM1 对 E2 诱导的阳性乳腺癌细胞增殖是必要因素, 但是 CARM1 仅针对 *E2F1* 靶基因的表达, 而不是 *CCND1*(cyclin D1)<sup>[11]</sup>。由上可知, CARM1 通过激活并上调细胞周期关键基因 *E2F1*, 使细胞周期紊乱, 细胞增殖失衡导致肿瘤形成。此外, CARM1 同样可以和 ATP 依赖性染色质重塑因子相互作用。有趣的是, CARM1 可以启动基因转录抑制事件: CARM1 通过直接甲基化 AIB1, 抑制它与 P300 结合的能力, 间接导致转录抑制<sup>[20]</sup>。CARM1 还可以甲基化 P300 上的精氨酸, 从而减少 P300-GRIP1 的相互作用<sup>[21]</sup>。这些实验证实了 CARM1 作为辅调节因子的多重功能。

## 2.2 ATP 依赖性染色质重塑因子

辅助调节核受体的两类染色质修饰酶包括组蛋白修饰复合物以及 ATP 依赖性染色质重塑因子<sup>[22-23]</sup>。

一些与 ER $\alpha$  作用的辅调节因子拥有内源性染色质重塑特性, 可以直接通过 ATP 水解酶重构核小体的序列, 以加速或者抑制核受体对核小体 DNA 的结合<sup>[24]</sup>。这些辅调节因子包括 SWI/SNF 复合物及其各种亚型 (BRG1、BRM)、NuRD (Mi-2/nucleosome remodeling and deacetylase) 复合物及 LSD1<sup>[7]</sup>。

表观遗传学认为, 转录后修饰可以影响细胞蛋白的活性和功能, 主要形式包括磷酸化、泛素化、乙酰化和甲基化。例如, 乙酰化普遍被认为可促使转录启动; 而根据赖氨酸残基的位置, 甲基化可以激活或抑制转录。长期以来, 人们都认为赖氨酸的甲基化是永久性的, 一直持续到组蛋白完全降解; 但是, 赖氨酸特异性去甲基酶 1(LSD1) 的发现推翻了这一固有观念<sup>[25]</sup>。

LSD1 是一种单胺 (amino) 氧化酶, 分子结构中包括 SWIRM 结构域、C 端的氧化酶结构域和插入其中的 Tower 结构域, 以 FAD 依赖的氧化方式催化组蛋白去甲基。LSD1 还可以对非组蛋白去甲基化<sup>[26]</sup>。LSD1 的家族成员 LSD2(*AOF*) 也相继被发现<sup>[27]</sup>, 但其生物功能尚待研究。LSD1 氧化性转移 H3K4 和 H3K9 的一甲基和二甲基<sup>[25]</sup>, 前者启动转录而后者使基因沉默。随后的实验又发现, LSD1 与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 以配体依赖的方式在体内对 H3K9 去甲基化<sup>[28]</sup>, 在 MCF-7 细胞系中, 它同样可以和 E2 依赖的 ER $\alpha$  相互作用<sup>[29]</sup>。而通过药物抑制剂优降宁 (pargyline) 和 siRNA 对 LSD1 的活性进行抑制, H3K9 的乙酰化水平升高<sup>[30]</sup>。LSD1 参与一些转录共抑制复合物的构成, 如 NuRD、CoREST、CtBP、HDACs<sup>[31-34]</sup>。NuRD 复合物包括 MTA1、MTA2、MTA3、HDAC1、HDAC2、RbAp46、RbAp48, 因此, 它拥有去乙酰化和 ATP 酶的作用。LSD1 被 NuRD 复合物招募后, 增强了复合物去甲基化的活性, 进一步增强了其组蛋白修饰的功效。Huang 等<sup>[30]</sup> 实验证明, LSD1 和 HDAC 复合物联合治疗导致 H3K4me2 与 AcH3K9 水平升高, 提示了两者对乳腺癌生长抑制的协同作用。

多项实验都说明 LSD1 对肿瘤的增殖、侵袭、转移均有不同程度的影响:

首先, Wang 等<sup>[7]</sup> 通过 MDA-MB-231 细胞实验, 说明了 LSD1 对于细胞本身增殖分化没有影响, 但却影响侵袭潜能。LSD1/NuRD 复合物可以锚定的位点包括与细胞生长、存活、转移、侵袭相关的多种基因的启动子、E-cadherin-Snail-Slug-EMT 以及

肿瘤侵袭的关键信号通路 TGF- $\beta$ 。

其次, LSD1 可以转录调控 EMT 的关键蛋白 Snail, 作用位点在 Snail 启动子的 SNAG 结构域。这一结构域和组蛋白 H3 尾相似, 因而成为招募 LSD1 的重要诱饵; 但是 LSD1 和 Snail 的相互作用可以被 LSD1 酶抑制剂或者 H3 肽段阻断, Snail-LSD1-CoREST 三元复合物却可以保证它们的稳定性和功能<sup>[35]</sup>。E-cadherin-Snail-Slug-EMT 是乳腺癌中另一重要的信号通路, Snail 的重要性就在于它被认为抑制 E-cadherin 的表达。E-cadherin 是维持上皮细胞间紧密连接和极性的关键蛋白, 表达减少则意味着细胞间黏着连接降低, 极性丧失, 上皮细胞呈现出间质细胞特性, 分化降低, 所以 E-cadherin 的下调是乳腺癌转移的关键步骤。

综上所述, LSD1 对于 Snail 靶基因表达的抑制降低了细胞侵袭转移的潜能。

LSD1 在 ER 阴性的乳腺癌中过量表达。ER 阴性的乳腺癌预后差、生长快、分化低并且侵袭转移潜能更大。因此, LSD1 的高表达可以作为新的乳腺癌分子标记<sup>[36]</sup>。LSD1 被招募到与细胞增殖相关的 *CCNA2* 和 *ERBB2* 的启动子上并进行调控<sup>[37]</sup>。其中 *CCNA2* 编码的 cyclin A2, 作为 CDK2 激酶的共激活子可以加速细胞周期 G<sub>1</sub>/S 和 G<sub>2</sub>/M 的过渡, 它的高表达则促进了肿瘤细胞增殖。cyclin A 的过表达与乳腺癌患者预后差有关<sup>[38]</sup>。这些事实都说明了 LSD1 对于 ER 阴性乳腺癌的发生发展也有着调控作用。虽然 LSD1 功能的实现不完全依赖 ER $\alpha$  介导, 但是它的多重作用提示了它在乳腺肿瘤发生演进中的重要性。因此, LSD1 作为一个新的抗癌药物开发靶点拥有良好的前景。

### 2.3 NCOR1和SMRT复合物与Hakai

NCOR1 和 SMRT 是经典的共抑制因子, 两者的 N 端和中心区域是对接表面, 有利于其他共抑制复合物的募集, 如 TBL1、TBLR1、GPS2。早期的实验认为, ER $\alpha$  与两者的 C 端 (cRIDs) 相互作用更为密切, 而 Varlakhanova 等<sup>[39]</sup> 的实验证明 N 端 (nRIDs) 才是 ER $\alpha$  与之结合的关键区域, 但是 SMRT 与 NCOR1 功能的实现却是需要两端共同完成的。在 ER $\alpha$  的介导下, NCOR1 和 SMRT 招募 HDAC 复合物并相互作用, 使得转录过程中乙酰基移位, 组蛋白紧缩, 染色质构象改变, 从而降低基因的表达水平。但是没有 E2 或者其他配体时, NCOR1 与 ER $\alpha$  的作用非常微弱, 两者的作用需要他莫西芬或者雷诺昔芬这样的拮抗剂存在<sup>[40]</sup>。此外,

细胞内共抑制子与共激动子的比例决定了对 SERM 的反应性, 比例越大, 细胞反应性越大, 反之亦然。NCOR1 和 SMRT 除了可以抑制 E2 诱导的基因表达, 还可以去除他莫西芬微弱的激动剂作用, 增强它的拮抗剂作用。因此, NCOR1 也很可能成为 ER 阴性的乳腺癌患者他莫西芬拮抗的标记<sup>[41]</sup>。

NCOR1 除了与药物治疗作用相关, 也影响了乳腺肿瘤的侵袭转移。Ye 等<sup>[42-43]</sup> 通过正反两方面的实验证明, 体外转染 ER $\alpha$  的 MDA-MB-468 和 MDA-MB-231 中, E2 刺激促使 ER $\alpha$  招募 NCOR1 和 HDAC1, 形成的抑制复合物定位到 *Slug* 靶基因的启动子上, 共同抑制其表达, 进而 E-cadherin 的表达水平升高; 反之, 敲除 ER $\alpha$  的 MCF-7 阳性细胞系中, ER $\alpha$  的缺失使抑制复合物无法形成, 因此, *Slug* 的转录升高, E-cadherin 表达降低, 细胞表现出基质侵袭。该实验也说明 *Slug* 确实是 E2 反应性基因。至此, 乳腺癌中两条重要的信号通路——ER 介导的转录活化和 E-cadherin-Snail-Slug-EMT, 通过 *Slug*(*snail2*) 表达的调控建立起了交叉对话 (cross talk), 丰富了现有的信号通路学说。

除了经典的共抑制子, 新发现的 Hakai 对于乳腺癌的研究也做出了贡献。Hakai 起初被定义为一种新的 E-cadherin 连接蛋白, 拥有磷酸酪氨酸结合位点、环指结构等结构域。它与 E-cadherin 以赖氨酸磷酸化依赖性的方式作用, 又是 E3 泛素化连接酶, 调节细胞与细胞的连接。但最近发现, Hakai 不仅可以影响细胞之间的连接, 还可以抑制上皮细胞和纤维母细胞的增殖, 是乳腺癌发生发展的负性调节子。Figuerola 等<sup>[44]</sup> 用实验说明 Hakai 是一种强大的共抑制子, 可以和 ER $\alpha$  直接结合并作用, 与共激动子竞争 ER $\alpha$  的结合位点, 最终抑制 E2 依赖的乳腺癌细胞的增殖和转移, 但 Hakai 对雌激素依赖性或非依赖性细胞生长的不同影响仍待进一步研究。

## 3 结语与展望

综上所述, 辅调节因子在 ER $\alpha$  介导的基因转录调控中扮演重要角色, 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、染色质重构) 是目前公认的重要机制之一。无论是研究较为广泛的共激活子复合物, 还是尚待进一步研究的共抑制子复合物, 都通过与 ER $\alpha$  的相互作用改变靶蛋白的表达水平, 进而影响乳腺癌的发生发展。今后分子水平的研究可能更多集中在共抑制子靶点上, 如 LSD1 和 Hakai 等。它们为抗癌药物的研发以及临

床靶向治疗开启了新的篇章,有助于从生长增殖、分化、侵袭转移和肿瘤耐药性等各个方面来控制乳腺肿瘤的发展。因此,研究 ER $\alpha$  介导的基因转录调控及其在乳腺癌中的作用将有助于从分子水平上阐明乳腺癌的致病机制,为肿瘤的预防和靶向治疗提供理论依据和新思路。

### [参 考 文 献]

- [1] Green KA, Carroll JS. Oestrogen-receptor-mediated transcription and the influence of co-factors and chromatin state. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(9): 713-22
- [2] Carroll JS, Brown M. Estrogen receptor target gene: an evolving concept. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(8): 1707-14
- [3] Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 360-8
- [4] McDonnell DP, Norris JD. Connections and regulation of the human estrogen receptor. *Science*, 2002, 296(5573): 1642-4
- [5] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 117-34
- [6] Koyama S, Wada-Hiraike O, Nakagawa S, et al. Repression of estrogen receptor  $\beta$  function by putative tumor suppressor DBC1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 357-62
- [7] Wang Y, Zhang H, Chen Y, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell*, 2009, 138(4): 660-72
- [8] Gong EY, Park E, Lee K. Hakai acts as a coregulator of estrogen receptor  $\alpha$  in breast cancer cells. *Cancer Sci*, 2010, 101(9): 2019-25
- [9] Frieze S, Lupien M, Silver PA, et al. CARM1 regulates estrogen-stimulated breast cancer growth through up-regulation of E2F1. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 301-6
- [10] Liang J, Zhang H, Zhang Y, et al. GAS, a new glutamate-rich protein, interacts differentially with SRCs and is involved in oestrogen receptor function. *EMBO Rep*, 2009, 10(1): 51-7
- [11] Hall JM, McDonnell DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action: from concept to therapeutic targeting. *Mol Interv*, 2005, 5(6): 343-57
- [12] Kishimoto H, Wang Z, Bhat-Nakshatri P, et al. The p160 family coactivators regulate breast cancer cell proliferation and invasion through autocrine/paracrine activity of SDF-1 $\alpha$ /CXCL12. *Carcinogenesis*, 2005, 26(10): 1706-15
- [13] Wang S, Yuan Y, Liao L, et al. Disruption of the SRC-1 gene in mice suppresses breast cancer metastasis without affecting primary tumor formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(1): 151-6
- [14] Fleming FJ, Myers E, Kelly G, et al. Expression of SRC-1, AIB1, and PEA3 in HER2 mediated endocrine resistant breast cancer; a predictive role for SRC-1. *J Clin Pathol*, 2004, 57(10): 1069-74
- [15] Wu H, Sun L, Zhang Y, et al. Coordinated regulation of AIB1 transcriptional activity by sumoylation and phosphorylation. *J Biol Chem*, 2006, 281(31): 21848-56
- [16] Amazit L, Pasini L, Szafran AT, et al. Regulation of SRC-3 intercompartmental dynamics by estrogen receptor and phosphorylation. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(19): 6913-32
- [17] Planas-Silva MD, Shang Y, Donaher JL, et al. AIB1 enhances estrogen-dependent induction of cyclin D1 expression. *Cancer Res*, 2001, 61(10): 3858-62
- [18] Conzen SD. Minireview: nuclear receptors and breast cancer. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(10): 2215-28
- [19] Alkner S, Bendahl PO, Grabau D, et al. AIB1 is a predictive factor for tamoxifen response in premenopausal women. *Ann Oncol*, 2009, 21(2): 238-44
- [20] Naeem H, Cheng D, Zhao Q, et al. The activity and stability of the transcriptional coactivator p/CIP/SRC-3 are regulated by CARM1-dependent methylation. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(1): 120-34
- [21] Lee YH, Coonrod SA, Kraus WL, et al. Regulation of coactivator complex assembly and function by protein arginine methylation and demethylination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(10): 3611-6
- [22] 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
- [23] Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007, 447(7143): 407-12
- [24] Okada M, Takezawa S, Mezaki Y, et al. Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- $\alpha$ . *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 563-8
- [25] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119(7): 941-53
- [26] Nicholson TB, Chen T. LSD1 demethylates histone and non-histone proteins. *Epigenetics*, 2009, 4(3): 129-32
- [27] Karytinos A, Forneris F, Profumo A, et al. A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009, 284(26): 17775-82
- [28] Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature*, 2005, 437(7057): 436-9
- [29] Garcia-Bassets I, Kwon YS, Telesse F, et al. Histone methylation-dependent mechanisms impose ligand dependency for gene activation by nuclear receptors. *Cell*, 2007, 128(3): 505-18
- [30] Huang Y, Vasilatos SN, Boric L, et al. Inhibitors of histone demethylation and histone deacetylation cooperate in regulating gene expression and inhibiting growth in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2011[Epub ahead of print]
- [31] Hakimi MA, Dong Y, Lane WS, et al. A candidate X-linked mental retardation gene is a component of a new family of histone deacetylase-containing complexes. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7234-9
- [32] Humphrey GW, Wang Y, Russanova VR, et al. Stable

- histone deacetylase complexes distinguished by the presence of SANT domain proteins CoREST/kiaa0071 and Mta-L1. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6817-24
- [33] Shi Y, Sawada J, Sui G, et al. Coordinated histone modifications mediated by a CtBP co-repressor complex. *Nature*, 2003, 422(6933): 735-8
- [34] You A, Tong JK, Grozinger CM, et al. CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(4): 1454-8
- [35] Lin Y, Wu Y, Li J, et al. The SNAG domain of Snail1 functions as a molecular hook for recruiting lysine-specific demethylase 1. *EMBO J*, 2010, 29(11): 1803-16
- [36] Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30): 7721-35
- [37] Lim S, Janzer A, Becker A, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3): 512-20
- [38] Husdal A, Bukholm G, Bukholm IR. The prognostic value and overexpression of cyclin A is correlated with gene amplification of both cyclin A and cyclin E in breast cancer patient. *Cell Oncol*, 2006, 28(3): 107-16
- [39] Varlakhanova N, Snyder C, Jose S, et al. Estrogen receptors recruit SMRT and N-CoR corepressors through newly recognized contacts between the corepressor N terminus and the receptor DNA binding domain. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(6): 1434-45
- [40] Frasor J, Danes JM, Funk CC, et al. 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
- [41] Keeton EK, Brown M. Coregulator expression and breast cancer: improving the predictive power of estrogen receptor  $\alpha$ . *Clin Cancer Res*, 2003, 9(4): 1229-30
- [42] Ye Y, Xiao Y, Wang W, et al. ER $\alpha$  suppresses slug expression directly by transcriptional repression. *Biochem J*, 2008, 416(2): 179-87
- [43] Ye Y, Xiao Y, Wang W, et al. ER $\alpha$  signaling through slug regulates E-cadherin and EMT. *Oncogene*, 2010, 29(10): 1451-62
- [44] Figueroa A, Kotani H, Toda Y, et al. Novel roles of hakai in cell proliferation and oncogenesis. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(15): 3533-42