

DOI: 10.13376/j.cblls/2021007

文章编号: 1004-0374(2021)01-0053-08

GPER在脑组织中作用及机制的研究进展

冯 钰, 卞学鹏, 田 旭, 商庆慧, 娄淑杰*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘 要: 近年来, G蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)受到了广泛关注, 作为一种雌激素膜受体, GPER在不同组织中都有重要作用。在脑组织中, GPER通过调控多条信号通路, 起到了保护神经、增强学习记忆能力、调控情绪等作用。因此, 该文主要就GPER在脑组织中调控的信号通路及其作用进行综述, 进一步理解GPER对脑组织结构和功能的影响。

关键词: GPER; 脑组织; 记忆; 情绪; 神经保护

中图分类号: Q28; R743.3 文献标志码: A

The functions and mechanisms of GPER in brain

FENG Yu, BIAN Xue-Peng, TIAN Xu, SHANG Qing-Hui, LOU Shu-Jie*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: In recent years, the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) has received worldwide attention. GPER plays an important role in different tissues as an estrogen membrane receptor. In the brain, GPER mediates neuroprotection, enhances learning and memory ability, and regulates emotions by activating multiple signal pathways. Therefore, this paper reviewed the main signaling pathways and functions regulated by GPER in the brain tissue, in order to further understand the influence of GPER on the structure and function of brain.

Key words: GPER; brain; memory; emotion; neuroprotection

随着年龄增长, 绝经后女性循环雌激素水平下降, 面临糖脂代谢紊乱和学习记忆能力下降等风险。目前研究发现, GPER作为雌激素膜受体, 不仅调节了心脑血管的张力, 改善了机体脂质和葡萄糖稳态, 还有一定的神经保护作用。GPER与配体结合后, 激活多条信号通路, 进而促进了细胞增殖、蛋白质合成等过程, 对脑卒中、阿尔兹海默症等疾病的发生和防治有重要意义。了解脑组织中GPER介导的信号通路以及GPER在脑组织中的功能, 可以为今后相关研究提供一定参考。

1 GPER

众所周知, 雌激素通过与雌激素核受体ER α 和ER β 相结合发挥生物学效应。20世纪90年代末, 多个研究团队发现G蛋白偶联受体GPR30是雌激素的膜受体^[1-2], 雌激素可以通过膜受体产生非基因组效应。在2007年, 国际药理学联合大会和药物分类委

员会将GPR30命名为G蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)。GPR30的基因位于7号染色体p22.3, 其蛋白由375个氨基酸组成。嗜水性分析显示, GPR30含有7次跨膜疏水区。

1.1 GPER定位

GPER在心脏、脑、肝脏、肌肉和子宫等组织中均有表达^[3]。有研究发现, 脂肪细胞内也存在GPER, 但未在脂肪组织血管基质部分检测到^[4]。在啮齿类动物脑部, GPER主要在大脑皮层、海马、下丘脑视上核和室周核、三叉神经中脑核、小脑皮

收稿日期: 2020-07-24; 修回日期: 2020-09-19

基金项目: 上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(11DZ2261100); 国家自然科学基金项目(31971098)

*通信作者: E-mail: shujielou319@163.com; Tel: 021-65500738

层浦肯野细胞层和垂体后叶中表达。GPER作为7次跨膜G蛋白偶联受体(GPCRs)家族的一员,主要分布于细胞内质网膜、线粒体膜和细胞膜内。

1.2 GPER配体

目前关于GPER配体仍处于研究阶段。有研究表明,许多能与ER α 和ER β 结合的配体均可与GPER结合,激活GPER。目前常见的GPER配体是17 β -雌二醇,其他形式的雌激素不能与GPER结合^[5]。除此之外,植物雌激素染料木素,环境雌激素 o,p' -DDE, 卤化类雌激素 p,p -DDT、kepone,人工合成的非甾体药物选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)和选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor downregulators, SERDs),以及酚类如双酚A (bisphenol A, BPA)、壬基酚、羟基化多溴联苯醚(hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, OH-PBDEs)^[6]等,均可与GPER结合^[5,7]。此外,关于醛固酮是否是GPER的配体这一观点还有争议,之前有研究表明醛固酮的某些反应如血管收缩需要GPER的参与^[8]。Rigiracciolo等^[9]发现醛固酮在乳腺癌细胞中并不能直接与GPER结合,但是可以诱导糖皮质激素调节GPER,促进GPER与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)相互作用,激活下游信号通路,介导癌细胞增殖。但也有研究发现,小鼠肾组织中的GPER并不受醛固酮调节^[10]。从这些研究中可以发现,醛固酮对GPER的作用有一定的组织特异性,在今后关于GPER与醛固酮之间的研究中,需要考

虑不同组织之间的差异。

除此之外,雌激素浓度过高可能会对GPER产生抑制作用,Lappano等^[11]发现补充的雌三醇浓度达到1 $\mu\text{mol/L}$ 会抑制GPER的激活。为了检测GPER与雌激素核受体功能上的差异,Bologa等^[12]筛选出了一种非甾体化合物G1,它可以特异性激活GPER受体。目前常见的GPER、ER α 和ER β 配体如下图(图1)。

2 GPER在脑内的作用

近年来,研究发现GPER在脑组织中起到了重要作用,不仅可以改善脑缺血引起的神经损伤,还能增强学习记忆能力,调节情绪。

2.1 神经保护功能

GPER可以通过增加谷氨酸转运蛋白的表达,提高神经元对谷氨酸的摄入,从而改善由谷氨酸在突触间隙或胞外大量蓄积而造成的神经毒性反应,起到神经保护作用。Gingerich等^[13]对mHippoE-14和mHippoE-18海马细胞系进行GPER激动剂G1干预1 h后发现,谷氨酸诱导的细胞死亡得到了抑制,表明GPER改善了谷氨酸诱导的海马神经元损伤,但是G1处理24 h后,神经保护作用消失。目前在体实验中关于GPER长时和短时效应的比较研究较少,在体状态下,G1对谷氨酸诱导的神经损伤的长时和短时效应还需探讨。GPER还可以调控大鼠星形胶质细胞内谷氨酸转运体亚型1 (glutamate transporter subtype 1, GLT-1)表达。Lee等^[14]发现GPER参与了调

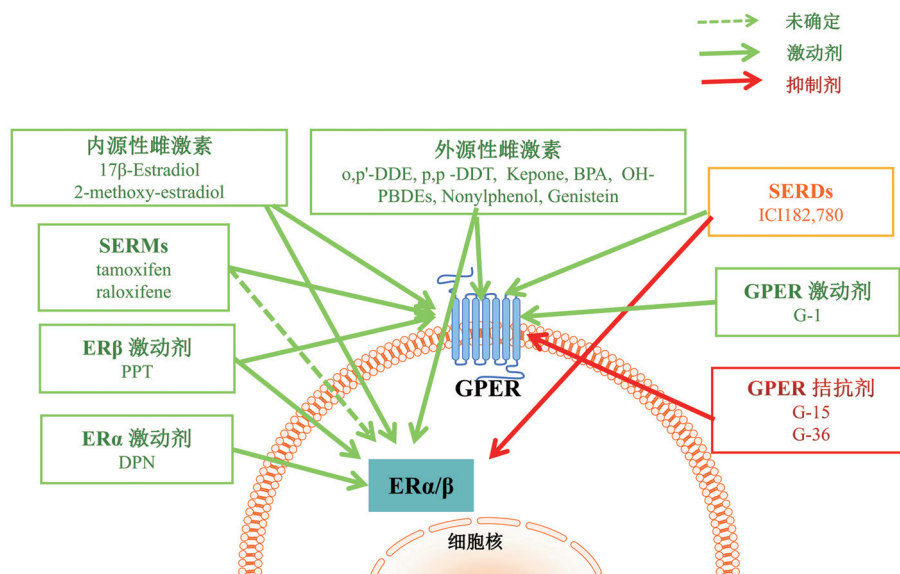


图1 GPER、ER α 和ER β 配体

控新生大鼠大脑皮质星形胶质细胞内GLT-1蛋白表达,这表明GPER可能是兴奋性毒性神经元损伤治疗的一个潜在靶点^[15]。

GPER可以通过减缓脑损伤后炎症反应起到神经保护作用。有研究发现, GPER可以通过减少小胶质细胞中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和白细胞介素6 (interleukin 6, IL-6)释放, 抑制Toll样受体-4 (Toll-like receptor 4, TLR-4)介导的小胶质细胞炎症发生, 从而改善去卵巢小鼠大脑中动脉闭塞后的神经功能缺损, 减轻神经损伤^[16]; Pan等^[17]也发现GPER激动剂G1可以抑制创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)去卵巢大鼠大脑中促炎细胞因子(IL-1、IL-6和TNF)的表达, 增加抗炎细胞因子IL-4水平, 并使小胶质细胞/巨噬细胞向M2抗炎表型转移, 改善神经损伤情况, 起到了一定神经保护作用。因此, 激活GPER可能是缺血性脑卒中和TBI的一个治疗靶点。但是, 目前发现GPER在脑组织中的抗炎作用可能有一定的性别差异^[18]。与去卵巢大鼠和雄性大鼠相比, 性腺完整的雌性大鼠在TBI早期产生的促炎因子更少, 抗炎因子更多; 而且对性腺完整的雌性大鼠补充G1并不会增加抗炎因子水平, 这表明G1的抗炎作用可能与机体循环雌激素有密切关系, 并且对去卵巢大鼠补充E2会阻断G1诱导的抗炎反应。研究还发现, 对于雄性和去卵巢大鼠来说, 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine protein kinase, Akt)信号通路介导了GPER的抗炎作用, 而性腺完整的女性体内Akt水平并不会影响其脑组织中炎症反应, 可能是通过其他信号通路介导。关于TBI后因机体循环雌激素不同引起脑组织中不同的级联反应这一结果, 需要引起关注, 此现象背后的机制还有待探讨^[16]。

GPER还能通过抑制神经元内质网应激改善脑损伤。Han等^[19]通过闭塞卵巢雌性小鼠大脑中动脉模拟缺血再灌注损伤模型, 发现大鼠海马CA1区内质网应激相关蛋白C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的蛋白水平增加, CHOP mRNA水平显著升高, CHOP蛋白在内质网应激后被激活, 诱导细胞凋亡, 而使用G1可以显著逆转上述情况。GPER可能通过抑制内质网应激, 减少海马神经元死亡, 从而起到神经保护作用, 但是关于不同剂量雌激素和G1对脑缺血再灌注损伤患者交互作用的研究较少, 其介导机制还未阐明, 雌激素和G1的时间效应尚不明确, 后续可以对此方面进行深

入研究。

2.2 提高认知能力

GPER的激活可以提高记忆和认知能力(图2)。研究发现, 去卵巢小鼠和成年大鼠学习记忆能力都有所下降, 而添加了GPER激动剂G1会显著改善学习记忆能力。Hammond等^[20]通过微型渗透泵对去卵巢大鼠进行G1注射, 发现大鼠延迟位置匹配(delayed matching-to-place, DMP)迷宫获得率增加; 也有研究报告, GPER激活会提高去卵巢小鼠物体识别能力和物体放置记忆巩固能力^[21]。海马内GPER激活有助于小鼠空间记忆能力提高, 但是对不同年龄段的小鼠影响不一。Xu等^[22]发现GPER激活可以有效改善中年雄性和雌性小鼠空间记忆能力, 但并不能影响青年小鼠, 这个结果是否与小鼠学习记忆能力基线有关还有待探讨。并且在老年小鼠中, GPER对海马组织的作用也有一定区域差异, 相比于CA1区, 使用G1对CA3区突触可塑性影响更大, 虽然目前有文献报道GPER可以激活海马内BDNF-TrKB信号通路, 增强海马突触可塑性, 调控学习记忆, 但GPER在海马不同区域调控机制和影响程度是否相同, 是今后需要研究的一个方向。

GPER通过增加海马突触结构可塑性, 提高去卵巢小鼠学习记忆能力。Kim等^[23]发现, 激活GPER可以加强去卵巢小鼠背侧海马肌动蛋白聚合, 提高活性调节细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)和突触后致密蛋白95 (postsynaptic density-95, PSD95)水平, 增加CA1区树突棘密度, 影响学习记忆能力。GPER还能提高海马突触可塑相关蛋白表达。研究表明, GPER激活诱导了去卵巢小鼠海马CA3区神经释放脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 调控 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA)受体GluR1亚基的表达, 提高学习记忆能力^[21,23]。GPER也能作用于与雌激素相同的信号通路(BDNF-TrKB、PI3K-mTOR2), 调节海马突触可塑^[24-25]。

海马内乙酰胆碱能神经元功能与认知行为有着密切联系。目前研究发现, GPER激活可以有效改善去卵巢大鼠海马胆碱能神经元功能。Hammond等^[26]通过微型渗透泵在去卵巢大鼠颈部皮下注入G1, 发现海马区乙酰胆碱释放增加了3倍, 并且改善了大鼠DMP迷宫的结果, 增强了学习能力, 这表明GPER激活可增强海马胆碱能神经元功能, 进而提高学习记忆能力; 而且GPER的激活还可以维持乙

乙酰胆碱合成和降解的平衡,改善认知功能。乙酰胆碱脂酶(acetylcholine esterase, AChE)是胆碱能突触中水解乙酰胆碱的关键酶,用于维持神经冲动传导的灵敏性, Liu等^[27]发现, GPER激活可以促进PC12神经细胞内cAMP合成, 激活转录因子CREB, 增加AChE启动子的活性, miR-132被认为可以抑制AChE的翻译, 并且GPER激活还可以增加miR-132水平, 因此, GPER可能通过维持乙酰胆碱合成和降解的平衡, 改善神经退行性疾病症状。

2.3 调控情绪

GPER可以改善心境障碍。Mcallister等^[29]发现雌二醇会降低大鼠下丘脑室旁核内5-羟色胺(serotonin receptor, 5-HT1A)受体水平, 而GPER基因敲除会逆转这种现象, 促进5-HT1A受体 mRNA升高, 这表明GPER可以调节雌激素诱导的5-HT1 α 受体脱敏, 有利于情绪障碍的治疗。GPER还有抗抑郁作用。Wang等^[30]发现, 雌性大鼠切除卵巢后, 海马区GPER显著下降, 在补充G1后, 雌性大鼠焦虑和抑郁样行为有显著改善, 可能是由于GPER激活升高了海马神经元内线粒体膜电位, 增加了超氧化物歧化酶活性, 提高了海马组织线粒体功能, 从而产

生抗抑郁的效果。

3 GPER介导的信号通路

3.1 AC/cAMP/PKA途径

脑内GPER激活后, 可以通过与Gas蛋白结合, 激活细胞膜上的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC), 增加环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)合成, 促进蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)磷酸化, 引起后续级联反应。在海马组织中, GPER可以通过激活AC/cAMP/PKA途径, 增强去卵巢大鼠学习记忆能力^[31]。PKA磷酸化还增加了环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-regulated enhancer B, CREB)表达, GPER激活可以有效增加去卵巢雌性小鼠海马中CREB磷酸化水平, 影响小鼠学习记忆能力^[32]。GPER激活还能快速增加cAMP合成, 激活CREB, 影响乙酰胆碱的释放^[33]。Lee等^[14]也发现, GPER可以通过PKA/CREB信号通路起到神经保护作用。

3.2 Ca²⁺动员

GPER可以促进细胞内钙释放, 进而引起胞内钙离子浓度升高, Ding等^[34]研究发现, 激活神经母

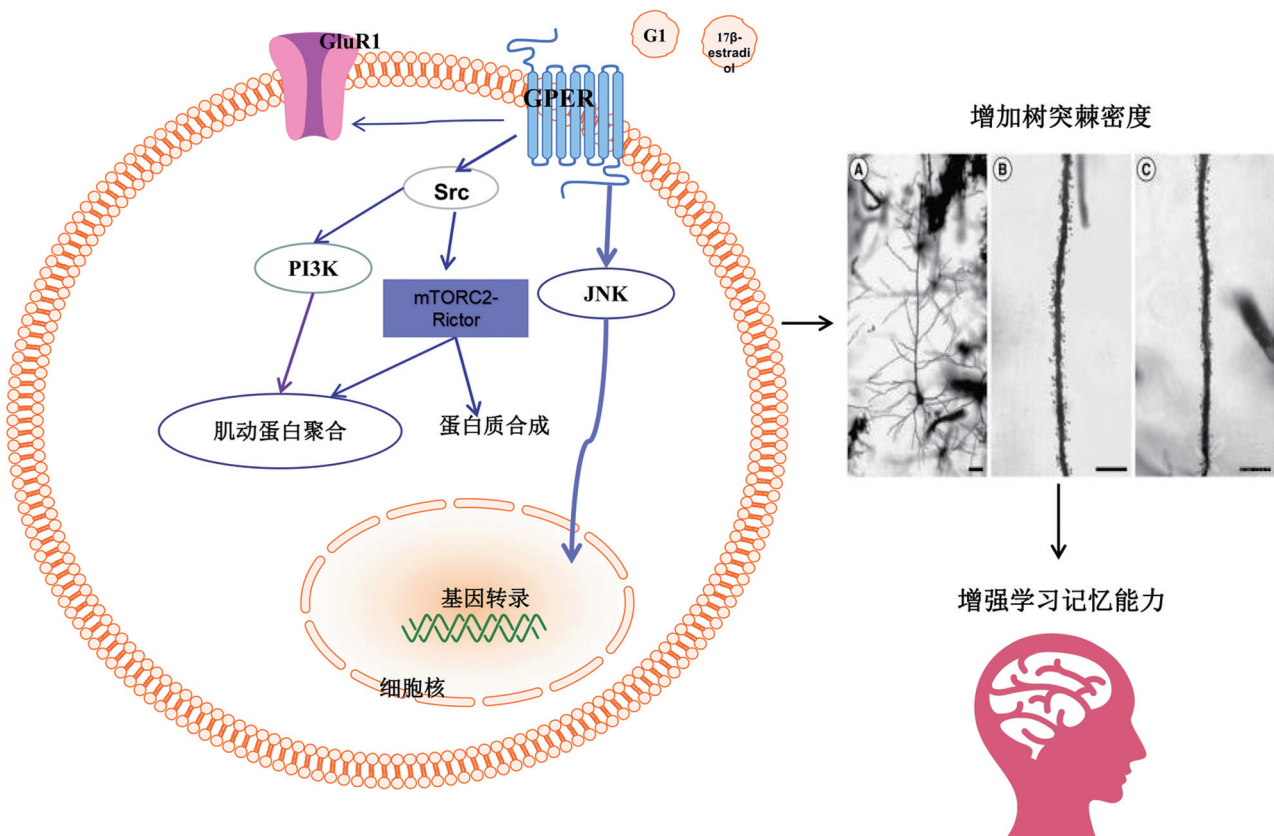


图2 GPER影响海马学习记忆能力机制图^[28]

细胞瘤细胞GPER可以快速刺激磷脂酶C (phospholipase C, PLC)/三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)依赖性钙释放,而非外钙进入细胞,引起细胞内钙离子浓度增加。在皮层星形胶质细胞中,GPER也有同样的作用,Roque等^[35]发现,在缺血损伤模型中,G1补充会导致原代培养的星形胶质细胞PLC途径激活,增加细胞内钙离子浓度^[36]。但也有文献报道,GPER能引起细胞外钙内流,Altmann等^[37]发现,GPER通过PKA激活L型钙离子通道,引起钙离子内流,增加细胞内钙离子浓度,进而诱导脑血管内皮细胞膜超极化,改善脑微循环。这种差异可能是由于细胞类型不同所致。

3.3 Src/EGFR/MAPK信号通路

GPER激活后释放Gβγ二聚体,激活Src家族酪氨酸激酶,调节表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),活化p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, p38MAPK),介导细胞增殖。Lee等^[14]发现,激活GPER可以通过Src/EGFR/MAPK途径,诱导大鼠星形胶质细胞内GLT-1表达,防止兴奋性毒性诱导的神经元死亡。Wang等^[38]也发现GPER通过p38 MAPK信号转导通路调节星形胶质细胞的自噬。Peng等^[39]发现,GPER可以通过Src/EGFR/转录激活子3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3)信号通路抑制神经细胞凋亡来改善蛛网膜下腔出血导致的雄性大鼠早期的脑损伤。c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK),是哺乳类细胞中MAPK的另一亚类。有文献报道,GPER可以通过JNK信号通路调节海马树突棘密度,提高去卵巢小鼠学习记忆能力^[21,40]。

3.4 ERK信号通路

GPER可以通过增加ERK1/2磷酸化和肌动蛋白重聚来诱导小脑星形胶质细胞增殖和迁移,进而影响小脑发育^[41]。GPER还可以通过激活小鼠胚胎皮层神经元中ERK1/2,下调含有NR2B亚基的N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs),降低因NMDA受体过度激活引起的神经兴奋性毒性损伤^[42]。Tang等^[43]也发现,GPER可以快速促进去卵巢大鼠海马CA1区ERK的激活,进而对脑缺血后的海马神经元产生保护作用;并通过反义寡核苷酸敲低GPER验证其作用,发现雌激素对脑缺血后神经元保护作用消失,表明GPER介导了海马中雌激素对神经元的保护作用。但是对于健

康去卵巢小鼠,GPER并不能通过激活ERK通路改善因去卵巢导致的焦虑。Anchan等^[44]通过对去卵巢小鼠补充G1,发现小鼠焦虑行为有所改善,但是海马腹侧和背侧ERK信号通路没有变化。GPER还可以激活斑马鱼大脑间脑核、边缘层和中央层MAPK/ERK通路,影响核转录因子NF-E2相关因子2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) Ser40位点磷酸化,升高miR-125b2水平,增加了脑内脂滴积累,进而影响脂肪代谢^[45]。Mitchnick等^[40]发现鼻周皮层有GPER,且物体放置实验结果显示,补充拮抗剂G15显著抑制了雄性大鼠记忆能力,且影响了鼻周皮层中ERK2磷酸化。

3.5 GPER/PI3K/Akt信号通路

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt通路在神经元存活和生长中起到了重要作用。有研究发现,GPER可以通过增加大鼠海马组织Akt磷酸化,促进小胶质细胞由促炎的M1型向抗炎的M2型转化,减轻神经元损伤^[46]。GPER还能通过PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路抑制自噬,改善认知能力^[47]。但是PI3K/Akt信号通路在GPER调控的学习记忆过程中的作用还有一定争议。Kim等^[23]发现,在背侧海马注入G1 40 min后,海马组织内PI3K蛋白没有显著变化。但Zhang等^[24]发现,G1对去卵巢小鼠海马突触可塑性的改善作用被PI3K抑制剂所逆转,这表明PI3K信号通路可能在GPER调节海马突触可塑性中起到了重要作用。这篇文献也指出,GPER与雌激素核受体均调控了相同的信号通路蛋白,可能GPER和雌激素核受体之间有一定的相互作用^[48]。但是,目前关于雌激素核受体和膜受体相互作用及机制的报道较少,还有待后续研究。

3.6 NF-κB通路

核转录因子κB (nuclear factor κB, NF-κB)信号通路调控了脑缺血损伤,在静息状态下,NF-κB以非活性状态存在于胞浆内,过度激活会增强免疫反应,造成组织损伤。GPER可以抑制NF-κB p65亚基核转位^[14],降低其在核内的表达。Zhang等^[16]发现,GPER激活可以抑制雌性小鼠皮质小胶质细胞核中NF-κB过表达,降低细胞TNF-α、IL-1β和IL-6的释放,发挥神经保护作用(图3)。因此,GPER被认为可能是一个治疗脑卒中的潜在靶点。但是,GPER如何调控NF-κB,以及其在神经元中与小胶质细胞中的作用是否相同,还有待探讨。

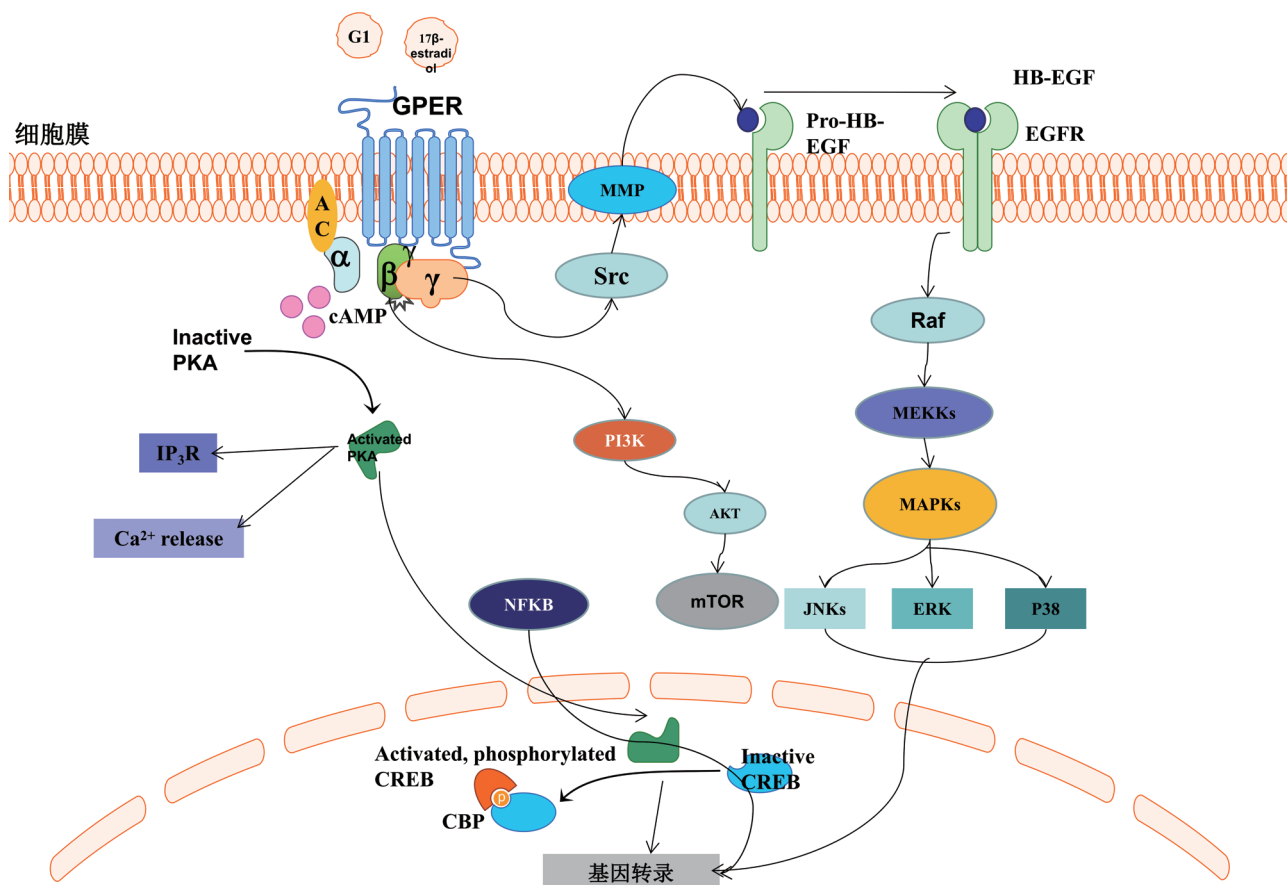


图3 脑组织内GPER介导的信号通路

4 总结与展望

GPER的研究虽然处于早期探索阶段, 但已经确定其在脑组织中有重要作用。GPER激活后可以快速调控多条信号通路, 且各通路之间相互作用是其发挥神经保护、提高学习记忆和调节情绪等作用的基础。在今后的研究中, 可以着重探讨GPER对神经保护作用的长时和短时效应, 并要考虑到研究对象的循环雌激素水平。针对GPER对学习记忆和认知能力影响的研究, 可能需要考虑年龄因素带来的影响, 并且注意到在海马不同区域内, GPER的作用也不尽相同的现象, 所以, 探讨GPER在海马不同区域调节的信号通路可以是今后的关注点。

[参 考 文 献]

- [1] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, 2005, 307: 1625-30
- [2] Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, et al. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics*, 1997, 45: 607-17
- [3] Huson DD, Gurralla R, Ogola BO, et al. Estrogen receptor profiles across tissues from male and female *Rattus norvegicus*. *Biol Sex Differ*, 2019, 10: 4
- [4] Davis KE, Carstens EJ, Irani BG, et al. Sexually dimorphic role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in modulating energy homeostasis. *Horm Behav*, 2014, 66: 196-207
- [5] Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, et al. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology*, 2005, 146: 624-32
- [6] Cao LY, Ren XM, Yang Y, et al. Hydroxylated polybrominated biphenyl ethers exert estrogenic effects via non-genomic G protein-coupled estrogen receptor mediated pathways. *Environ Health Perspect*, 2018, 126: 057005
- [7] Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 102: 175-9
- [8] Gros R, Ding Q, Sklar LA, et al. GPR30 expression is required for the mineralocorticoid receptor-independent rapid vascular effects of aldosterone. *Hypertension*, 2011, 57: 442-51
- [9] Rigiracciolo DC, Scarpelli A, Lappano R, et al. GPER is involved in the stimulatory effects of aldosterone in breast

- cancer cells and breast tumor-derived endothelial cells. *Oncotarget*, 2015, 7: 94-111
- [10] Cheng SB, Dong J, Pang Y, et al. Anatomical location and redistribution of G protein-coupled estrogen receptor-1 during the estrus cycle in mouse kidney and specific binding to estrogens but not aldosterone. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382: 950-9
- [11] Lappano R, Rosano C, Marco PD, et al. Estriol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 320: 162-70
- [12] Bologna CG, Revankar CM, Young SM, et al. Virtual and biomolecular screening converge on a selective agonist for GPR30. *Nat Chem Biol*, 2006, 2: 207-12
- [13] Gingerich S, Kim GL, Chalmers JA, et al. Estrogen receptor α and G-protein coupled receptor 30 mediate the neuroprotective effects of 17 β -estradiol in novel murine hippocampal cell models. *Neuroscience*, 2010, 170: 54-66
- [14] Lee E, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Wang N, et al. GPR30 regulates glutamate transporter GLT-1 expression in rat primary astrocytes. *J Biol Chem*, 2012, 287: 26817-28
- [15] Lee E, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Yin Z, et al. Transforming growth factor- α mediates estrogen-induced upregulation of glutamate transporter GLT-1 in rat primary astrocytes. *Glia*, 2012, 60: 1024-36
- [16] Zhang Z, Qin P, Deng Y, et al. The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 206
- [17] Pan MX, Li J, Ma C, et al. Sex-dependent effects of GPER activation on neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 421-31
- [18] Acaz-Fonseca E, Castello-Ruiz M, Burguete MC, et al. Insight into the molecular sex dimorphism of ischaemic stroke in rat cerebral cortex: focus on neuroglobin, sex steroids and autophagy. *Eur J Neurosci*, 2020, 52: 2756-70
- [19] Han ZW, Chang YC, Zhou Y, et al. GPER agonist G1 suppresses neuronal apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*, 2019, 14: 1221-9
- [20] Hammond R, Mauk R, Ninaci D, et al. Chronic treatment with estrogen receptor agonists restores acquisition of a spatial learning task in young ovariectomized rats. *Horm Behav*, 2009, 56: 309-14
- [21] Kim J, Szinte JS, Boulware MI, et al. 17 β -Estradiol and agonism of G-protein-coupled estrogen receptor enhance hippocampal memory via different cell-signaling mechanisms. *J Neurosci*, 2016, 36: 3309-21
- [22] Xu W, Cao J, Zhou Y, et al. GPR30 activation improves memory and facilitates DHPG-induced LTD in the hippocampal CA3 of middle-aged mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 149: 10-9
- [23] Kim J, Schalk JC, Koss WA, et al. Dorsal hippocampal actin polymerization is necessary for activation of G-protein-coupled estrogen receptor (GPER) to increase CA1 dendritic spine density and enhance memory consolidation. *J Neurosci*, 2019, 39: 9598-610
- [24] Zhang YY, Liu MY, Liu Z, et al. GPR30-mediated estrogenic regulation of actin polymerization and spatial memory involves SRC-1 and PI3K-mTORC2 in the hippocampus of female mice. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 714-33
- [25] Briz V, Liu Y, Zhu G, et al. A novel form of synaptic plasticity in field CA3 of hippocampus requires GPER1 activation and BDNF release. *J Cell Biol*, 2015, 210: 1225-37
- [26] Hammond R, Nelson D, Gibbs RB. GPR30 co-localizes with cholinergic neurons in the basal forebrain and enhances potassium-stimulated acetylcholine release in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36: 182-92
- [27] Liu EYL, Xe ML, Jin Y, et al. Genistein, a phytoestrogen in soybean, induces the expression of acetylcholinesterase via G protein-coupled receptor 30 in PC12 cells. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 59
- [28] Frick KM, Kim J. Mechanisms underlying the rapid effects of estradiol and progesterone on hippocampal memory consolidation in female rodents. *Horm Behav*, 2018, 104: 100-10
- [29] Mcallister CE, Creech RD, Kimball PA, et al. GPR30 is necessary for estradiol-induced desensitization of 5-HT1A receptor signaling in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37: 1248-60
- [30] Wang J, Yu R, Han QQ, et al. G-1 exhibit antidepressant effect, increase of hippocampal ERs expression and improve hippocampal redox status in aged female rats. *Behav Brain Res*, 2018, 359: 845-52
- [31] Machado GDB, Freitas BSD, Florian LZ, et al. G protein-coupled oestrogen receptor stimulation ameliorates iron- and ovariectomy-induced memory impairments through the cAMP/PKA/CREB signalling pathway. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31: e12780
- [32] Koss WA, Haertel JM, Philippi SM, et al. Sex differences in the rapid cell signaling mechanisms underlying the memory-enhancing effects of 17 β -estradiol. *eNeuro*, 2018, 5: e0267
- [33] Filardo EJ, Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16: 362-7
- [34] Ding X, Gao T, Gao P, et al. Activation of the G protein-coupled estrogen receptor elicits store calcium release and phosphorylation of the μ -opioid receptors in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1351
- [35] Roque C, Mendes-Oliveira J, Baltazar G. G protein-coupled estrogen receptor activates cell type specific signaling pathways in cortical cultures: relevance to the selective loss of astrocytes. *J Neurochem*, 2019, 149: 27-40
- [36] Roque C, Baltazar G. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER) activation triggers different signaling pathways on neurons and astrocytes. *Neural Regen Res*, 2019, 14: 2069-70

- [37] Altmann JB, Yan G, Meeks JF, et al. G protein-coupled estrogen receptor-mediated effects on cytosolic calcium and nanomechanics in brain microvascular endothelial cells. *J Neurochem*, 2015, 133: 629-39
- [38] Wang XS, Yue J, Hu LN, et al. Activation of G protein-coupled receptor 30 protects neurons by regulating autophagy in astrocytes. *Glia*, 2019, 68: 27-43
- [39] Peng J, Zuo Y, Huang L, et al. Activation of GPR30 with G1 attenuates neuronal apoptosis via src/EGFR/stat3 signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in male rats. *Exp Neurol*, 2019, 320: 113008
- [40] Mitchnick KA, Mendell AL, Wideman CE, et al. Dissociable involvement of estrogen receptors in perirhinal cortex-mediated object-place memory in male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 107: 98-108
- [41] Ariyani W, Miyazaki W, Koibuchi N. A novel mechanism of S-equol action in neurons and astrocytes: the possible involvement of GPR30/GPER1. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5178
- [42] Liu S, Zhang N, Guo Y, et al. G-protein-coupled receptor 30 mediates rapid neuroprotective effects of estrogen via depression of NR2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci*, 2012, 32: 4887-900
- [43] Tang H, Zhang Q, Yang L, et al. GPR30 mediates estrogen rapid signaling and neuroprotection. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 387: 52-8
- [44] Anchan D, Clark S, Pollard K, et al. GPR30 activation decreases anxiety in the open field test but not in the elevated plus maze test in female mice. *Brain Behav*, 2014, 4: 51-9
- [45] Wang C, Huang W, Lin J, et al. Triclosan-induced liver and brain injury in zebrafish (*Danio rerio*) via abnormal expression of miR-125 regulated by PKC α /Nrf2/p53 signaling pathways. *Chemosphere*, 2020, 241: 125086
- [46] Pan MX, Tang JC, Rui L, et al. Effects of estrogen receptor GPR30 agonist G1 on neuronal apoptosis and microglia polarization in traumatic brain injury rats. *Chin J Traumatol*, 2018, 21: 224-8
- [47] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007, 129: 1261-74
- [48] Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, et al. Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: involvement of kinase networks. *Brain Res*, 2015, 1621: 147-61