

女性阿尔茨海默病 (AD) 发病率显著高于男性, 其机制可能涉及女性脑内雌激素及其受体水平的变化. 同时, 神经细胞线粒体功能退变是 AD 病理发生中的重要推动因素. 我们的实验证据提示, 雌激素受体 β 定位于神经细胞线粒体, 可能参与调控线粒体功能, 从而影响女性 AD 的病理发生.

——龙建纲

脑内线粒体雌激素受体 β 在女性阿尔茨海默病发生过程中的作用 *

刘健康 彭韵桦 龙建纲 **

(生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安交通大学生命科学与技术学院, 线粒体生物医学研究所, 西安 710049)

摘要 脑内雌激素水平下降被认为与女性阿尔茨海默病(AD)相关, 女性阿尔茨海默病患者脑中胞浆、细胞核、线粒体中的雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)水平也较正常老年女性低. 老年大鼠脑内 ER β 水平发生显著下降. 敲除 ER β 影响小鼠的学习和记忆功能, 雌激素或 ER β 选择性激动剂能够改善神经元突触相关蛋白表达. 在神经元中, ER β 与线粒体共定位, 提示定位于线粒体上的 ER β , 可能参与线粒体功能的调节, 从而影响神经元功能.

关键词 阿尔茨海默病, 雌激素受体 β , 线粒体

学科分类号 R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00275

线粒体是细胞能量代谢的主要场所, 也是细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的主要来源. 能量代谢紊乱是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病的重要原因之一, 因此, 线粒体的衰退被认为可能是老年痴呆发病的潜在原因. 流行病学研究表明, AD 的发病率女性比男性高^[1]. 在女性 AD 患者脑中雌激素水平较正常老年女性低, 而使用雌激素替代疗法可以有效延缓 AD 的发生^[2]. 本课题组研究发现, 女性 AD 患者脑中雌激素受体(estrogen receptor, ER)水平也较正常老年女性低, 尤其是雌激素受体 β (ER β)(图 1)^[3].

雌激素受体是一类由配体激活的锌指结构转录因子, 属于核受体超家族甾体受体分支, 分布于细胞膜、细胞质, 以及神经和非神经细胞的胞核和线粒体中^[4]. ER 主要分为两类: ER α 和 ER β , 另外,

在鱼类中还发现了 ER γ ^[5]. 它们与雌激素结合, 发生受体二聚化, 再与 DNA 的调节序列结合, 控制相关基因的表达^[6]. 雌激素受体 α 主要分布于细胞核, 雌激素受体 β 在细胞核区外, 如线粒体, 也有分布. ER α 和 ER β 分别由 2 个独立的基因编码, 编码 ER α 和 ER β 的基因都含有 8 个外显子, 但所含内含子长度各有不同. ER α 基因(6q25.1, 140 kb), 编码 595 个氨基酸(66 ku); ER β 基因(14q22.24, 40 kb), 编码 485 个氨基酸(54 ku).

* 国家自然科学基金(31070740)和教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 029-82664232, E-mail: jglong@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2012-06-07, 接受日期: 2012-07-13

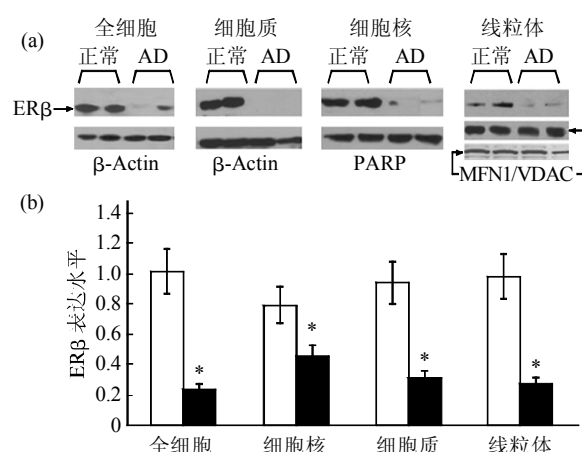


Fig. 1 Less ERβ detected in various cell fractions of female AD brains

图1 女性AD患者脑内不同组分中ERβ的变化

通过蛋白质印迹法发现, 女性AD患者脑组织线粒体、细胞核、细胞质中ERβ减少。(a)脑组织匀浆、细胞质、细胞核、线粒体中的ERβ表达, 分别以β-actin, PARP, VDAC (中间条带), 及MFN1 (最下方条带)作为上样量参照。(b)相应的定量结果。* $P < 0.05$ 。□: 正常; ■: AD。

1 阿尔茨海默病发病过程中线粒体功能退变

β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)在脑内的沉积和异常磷酸化Tau蛋白的增多被认为是AD发病特征^[7]。脑中神经元数目减少和功能失调会引起脑整体功能的下降, 而神经元区别于其他细胞的是, 它处于高度活跃状态, 且生理条件下一般不能通过细胞分裂进行更新。在衰老过程中, 细胞内积累的代谢废物会引起细胞内一系列代谢失调。衰老会引起神经元中线粒体功能的下降, 线粒体功能退变与AD病理改变紧密相关^[8]。线粒体是细胞内产生ROS的主要细胞器, 同时也是ROS攻击的主要靶细胞器, 线粒体相关的氧化损伤可能是老年痴呆发生的早期关键因素, 甚至先于胞外Aβ沉积的发生^[9]。线粒体始终处于融合分裂的动态变化中, 这种动态过程是线粒体适应细胞能量需要、清除受损线粒体、维持正常功能所必需的, 神经元线粒体动态变化的失调与AD的发生密切相关^[10]。

Aβ的线粒体积累发生在其胞外定位之前^[11]。Aβ通过外膜转运酶(translocase of the outer membrane, TOM)的主动运输被转运至线粒体内, 并定位在嵴上, 而与其他蛋白质转运不同的是: Aβ的转运不依赖膜电位^[12]。转入线粒体的Aβ能够直接抑制线粒体相关酶, 如细胞色素c氧化酶、丙酮酸脱氢

酶、α-酮戊二酸脱氢酶的活性, 从而引起氧化损伤, 导致代谢障碍^[9]。Aβ也可以与线粒体上的Aβ-乙醇脱氢酶(Aβ-binding alcohol dehydrogenase, ABAD)结合, 产生自由基, 引起细胞凋亡, 且在AD病人中, ABAD表达水平升高^[13]。另外, Aβ能和线粒体上的重组人亲环素D(cyclophilin D)相互作用, 而后者是线粒体基质中通透性转位孔的组成单元之一, 这种相互作用可能促进细胞死亡^[14]。线粒体内积累的Aβ由前序列蛋白酶(presequence protease, PreP)降解清除^[15]。

2 脑内雌激素对神经元的保护作用

除生殖系统外, 脑等多种组织可以合成雌激素。脑内雌激素水平能够影响学习和记忆功能。实验表明, 雌激素能够改善由可溶性Aβ寡聚物引起的突触可塑性改变^[16]。Aβ寡聚物处理能够抑制钙/钙调素依赖型蛋白激酶II (CaMK II)、胞外信号调节激酶(ERK)和AMPA谷氨酸受体1(GluR1)亚基的磷酸化^[17]以及蛋白激酶B活性^[18], 其中CaMK II、ERK、AMPA在诱导和维持突触可塑性和记忆功能方面起关键作用。其次, Aβ寡聚物能够诱导树突棘密度的降低, 且阻止长时程增强(long-term potentiation, LTP)的启动。而雌激素能够改善由Aβ引起的功能失调^[16]。另外, 雌激素还能通过调节海马神经元和胶质细胞中抗凋亡蛋白Bcl-2的表达而起到抑制细胞凋亡的作用^[19]。白藜芦醇具有植物雌激素样作用, 能够与雌激素受体相互作用, 上调线粒体中锰型超氧化物歧化酶(MnSOD)的表达^[20]。研究表明, 过表达MnSOD能保护神经元免受缺血及AD等神经退行性疾病所致的病理变化^[21]。植物雌激素虽然对雌激素受体α和β的亲水性相近, 但其保护作用可能是通过ERβ介导的^[22]。

雌激素能够通过降低NADPH氧化酶和黄嘌呤氧化酶活性减少ROS的产生, 同时增加细胞内的抗氧化防御分子如SOD的表达, 从而清除ROS, 而且雌激素本身就具有直接接合ROS的A环酚羟基的能力, 这些都提示雌激素能够通过缓解细胞氧化损伤而起保护作用^[23]。线粒体既是ROS产生又是受ROS攻击的细胞器, 所以脑内线粒体很可能是雌激素神经保护作用的靶细胞器。这种保护作用主要表现为抑制线粒体氧化损伤, 维持线粒体膜电位, 以及增强线粒体呼吸功能及再生等^[24]。雌激素能够逆转衰老及老年相关疾病中发生的线粒体功能衰退。

3 ER β 可能参与介导雌激素对脑神经元的保护作用

3.1 雌激素受体的分布

电子显微镜研究结果显示, ER α 主要在细胞核中表达, 而雌激素受体 β 在内质网、线粒体和细胞膜等核外区域也有显著分布^[25]. 除神经元的细胞核外, 雌激素受体 α 和 β 还定位在核外的许多位点, 包括树突棘、轴突、神经末端和神经胶质细胞, 表明两者都能介导雌激素的快速信号^[25-26]. 雌激素的基因组效应通过核内受体介导, 而快速的非基因组效应可能由核外雌激素受体介导. 两种雌激素受体的相互作用还不清楚, 但是因为雌激素受体的激活基于二聚体的形成, 所以两者也可能存在相互作用. 例如有研究表明, 过表达 ER β 会引起 ER α 的降解, 还能阻碍 ER α 的转录调控功能^[27].

3.2 雌激素对海马突触可塑性和记忆的效应可能与 ER β 相关

雌激素可以促进长时程增强作用(LTP), 转位 AMPAR(α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, also known as AMPA receptor, α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸受体, 或被称为 AMPA 受体)并聚合肌动蛋白, 影响学习和记忆功能^[28-30]. 其中, ER β 在雌激素影响 LTP^[31]和肌动蛋白聚合^[30]方面起作用. 雌激素还能增加 cAMP 响应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化, 而后者在 LTP 形成中发挥重要作用^[32]. 在雌激素处理下, 棘的数目能够短暂地增加, 而 ER β 选择性激动剂 WAY-200070 处理则能够使其持续性增加. ER β 选择性激动剂 DPN 和 WAY-200070 可以增加海马内多种突触相关蛋白的表达, 包括 PSD-95、突触泡蛋白和 AMPAR 的 GluR1 亚基等, 在 ER β 敲除(ER β knockout, BERKO)小鼠中, 雌激素的这种效应被阻断^[31]. WAY-200070 还能引起 p21 活化激酶(p21-activated kinase, PAK)和胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)的磷酸化, 影响神经元细胞骨架^[33]. 以上结果一致提示, 雌激素对海马突触可塑性和记忆的效应可能由 ER β 介导.

3.3 ER β 在 AD 发病过程中的作用

对雌激素受体的研究始于 20 世纪 80 年代, 在中枢神经系统, 两种类型的雌激素受体都存在, 但主要为雌激素受体 β ^[34], 提示雌激素在中枢神经系统中的功能更多由雌激素受体 β 介导. ER α 和

ER β 在脑内的分布存在巨大差异^[35], ER β 在脑内存在较高的表达, 而 ER α 表达量较低, 这种差异性提示 ER β 在脑功能中的作用可能更为重要. BERKO 小鼠提供了研究雌激素受体 β 功能的快速且可靠的手段. BERKO 小鼠具有正常的生殖功能, 而 ER α 敲除(ER α knockout, AERKO)的小鼠生殖功能受到影响, 提示 ER α 在生殖系统中的功能更重要. ER β 敲除(ER β knockout, BERKO)小鼠的大脑在形态学上相对于正常小鼠有很大的差异^[36]. BERKO 小鼠在 3 个月龄时, 便出现空间学习的衰退^[37], 神经元丢失及皱缩^[38], 细胞解体, 星型胶质细胞增生. BERKO 小鼠还显示脑中与学习记忆相关区域的多巴胺和 5-羟色胺水平的降低^[39], 且这种降低不能被外源性或内源性雌激素逆转. 非常有趣而且关键的是, 在 BERKO 小鼠脑中出现 A β 沉积和载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)的升高, 表明扰乱 ER β 信号可以直接引起 A β 沉积^[38]. 以上 BERKO 小鼠的生理改变都是 AD 的病理特征, 在 AERKO 小鼠中并不出现, 这些都提示雌激素受体 β (而非雌激素受体 α)在 AD 的发病机理中作用关键.

3.4 ER β 与 AD 预防

海马区域的雌激素受体 α 和 β 在衰老过程中都减少, 这种减少有可能引起这些海马神经元受到兴奋性毒性和氧化应激的影响, 如绝经后的女性记忆衰退更快, 且患 AD 的几率更高. 经雌激素处理后, 年轻和衰老大鼠中的 ER β 都增加, 但 ER α 只在年轻大鼠中有所增加^[40], 这表明老年女性的 ER β 对于雌激素的变化更为敏感. 有研究发现, ER β 基因变异只与女性患者的易感性相关^[41], 提示 ER β 而非 ER α 介导雌激素在神经元中的保护作用.

3.5 ER β 调节神经元线粒体功能

在神经元中, ER β 与线粒体共定位^[42], 提示雌激素对于线粒体功能的调节作用可能由定位于线粒体上的 ER β (mtER β)介导. 增加雌激素的量, 定位于线粒体的 ER β 也随之增加^[43]. 雌激素结合线粒体上的 ER β , ER β 进一步与线粒体基因组上的雌激素反应元件(estrogen response elements, ERE)结合^[44], 调节线粒体基因表达, 如细胞色素 c 氧化酶亚基(COX I, COX II, COX III)^[45-46]. 另外, mtER β 与线粒体呼吸链复合物 V(complex V)相互作用, 提示 mtER β 在维持线粒体结构和稳定性中可能具有重要作用^[47].

4 展 望

尽管 AD 的早期发病机制十分复杂, 涉及因素繁多, 如基因变异^[48-49]、内外环境^[50-51]、表观遗传学^[52-53]、蛋白质异常修饰^[54]及在脑内沉积^[55-56]、神经营养及可塑性改变^[57-58]、氧化应激^[59]、重金属离子^[60]、能量代谢失调等等^[61-62], 但随着女性年龄增长, 脑内雌激素水平逐年下降, 脑内雌激素受体水平也下降. 雌激素替代疗法在预防 AD 中有肯定的效果. 这些都提示了脑内雌激素和雌激素受体在延缓老年痴呆的发病过程具有明显的作用.

雌激素受体 β 广泛分布于细胞核外, 特别在线粒体上有较集中分布. AD 患者脑内线粒体功能严重损伤, 雌激素处理能够改善线粒体功能. 依据现有实验证据可以推测, 线粒体雌激素受体可能介导雌激素的神经元保护功能, 且线粒体雌激素受体 β 的减少, 可能是引起 AD 中线粒体功能退变的因素之一.

此外, 胰岛素抵抗相关的线粒体代谢障碍可能与 AD 的病理发生存在密切联系, ER β 是否参与 AD 与胰岛素抵抗的关联机制, 也是我们近期所关注的研究方向.

参 考 文 献

- [1] Cummings J L, Vinters H V, Cole G M, *et al.* Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 1998, **51**(S1): 2-17
- [2] Burkman R T, Collins J A, Greene R A. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *American J Obstetrics and Gynecology*, 2001, **185**(2): 13-22
- [3] Long J, He P, Shen Y, *et al.* New Evidence of Mitochondria Dysfunction in the Female Alzheimer's Disease Brain: Deficiency of Estrogen Receptor- β . *J Alzheimer's Disease*, 2012, **30** (3): 545-558
- [4] Yager J D, Chen J Q. Mitochondrial estrogen receptors-new insights into specific functions. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2007, **18**(3): 89-91
- [5] Hawkins M B, Thornton J W, Crews D, *et al.* Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(20): 10751
- [6] McKenna N J, O'Malley B W. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. *Cell*, 2002, **108**(4): 465-474
- [7] Querfurth H W, LaFerla F M. Mechanisms of disease. *N Engl J Med*, 2010, **362**(4): 329-344
- [8] Diana F, Silva E A R, Oliveira C, *et al.* Mitochondria: the common upstream driver of A β and Tau pathology in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 2011, **8**(5): 563-572
- [9] Readnower R D, Sauerbeck A D, Sullivan P G. Mitochondria, Amyloid β , and Alzheimer's Disease, 2011: 1-5
- [10] Wang X, Su B, Zheng L, *et al.* The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochemistry*, 2009, **109**(S1): 153-159
- [11] Manczak M, Anekonda T S, Henson E, *et al.* Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human Molecular Genetics*, 2006, **15** (9): 1437-1449
- [12] Hansson Petersen C A, Alikhani N, Behbahani H, *et al.* The amyloid β -peptide is imported into mitochondria *via* the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(35): 13145-13150
- [13] Lustbader J W, Cirilli M, Lin C, *et al.* ABAD directly links A to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science*, 2004, **304**(5669): 448-451
- [14] Du H, Guo L, Fang F, *et al.* Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 2008, **14**(10): 1097-1105
- [15] Falkevall A, Alikhani N, Bhushan S, *et al.* Degradation of the amyloid β -protein by the novel mitochondrial peptidosome, PreP. *J Biol Chemistry*, 2006, **281**(39): 29096-29104
- [16] Logan S M, Sarkar S N, Zhang Z, *et al.* Estrogen-induced signaling attenuates soluble A [beta] peptide-mediated dysfunction of pathways in synaptic plasticity. *Brain Research*, 2011, **1383** (6): 1-12
- [17] Shrestha B R, Vitolo O V, Joshi P, *et al.* Amyloid [beta] peptide adversely affects spine number and motility in hippocampal neurons. *Mol Cell Neuroscience*, 2006, **33**(3): 274-282
- [18] Townsend M, Mehta T, Selkoe D J. Soluble A β inhibits specific signal transduction cascades common to the insulin receptor pathway. *J Biol Chemistry*, 2007, **282**(46): 33305-33312
- [19] Zeng M, Lu Y, Xu H, *et al.* Estrogen receptor alpha and colocalization of Bcl-2 in hippocampus of Alzheimer's disease. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2004, **26**(2): 108-111
- [20] Robb E L, Stuart J A. Resveratrol interacts with estrogen receptor-[beta] to inhibit cell replicative growth and enhance stress resistance by upregulating mitochondrial superoxide dismutase. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, **50**(7): 821-831
- [21] Dumont M, Wille E, Stack C, *et al.* Reduction of oxidative stress, amyloid deposition, and memory deficit by manganese superoxide dismutase overexpression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2009, **23**(8): 2459-2466
- [22] Bowers J L, Tyulmenkov V V, Jernigan S C, *et al.* Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, 2000, **141**(10): 3657-3667
- [23] Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, *et al.* Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2010, **1800**(10): 1127-1135
- [24] Brinton R D. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial

- bioenergetics and neurological implications. *Trends in Neurosciences*, 2008, **31**(10): 529-537
- [25] Milner T A, Ayoola K, Drake C T, *et al.* Ultrastructural localization of estrogen receptor β immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comparative Neurology*, 2005, **491**(2): 81-95
- [26] Towart L A, Alves S E, Znamensky V, *et al.* Subcellular relationships between cholinergic terminals and estrogen receptor α in the dorsal hippocampus. *J Comparative Neurology*, 2003, **463**(4): 390-401
- [27] Matthews J, Wihlen B, Tujague M, *et al.* Estrogen receptor (ER) β modulates ER α -mediated transcriptional activation by altering the recruitment of c-Fos and c-Jun to estrogen-responsive promoters. *Mol Endocrinology*, 2006, **20**(3): 534-543
- [28] Luine V N, Jacome L F, MacLusky N J. Rapid enhancement of visual and place memory by estrogens in rats. *Endocrinology*, 2003, **144**(7): 2836-2844
- [29] Kramer E A, Chen L Y, Brandon N J, *et al.* Cytoskeletal changes underlie estrogen's acute effects on synaptic transmission and plasticity. *J Neuroscience*, 2009, **29**(41): 12982-12993
- [30] Zadrav S, Qin Q, Bi X, *et al.* 17- β -Estradiol increases neuronal excitability through MAP kinase-induced calpain activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(51): 21936-21941
- [31] Liu F, Day M, Muniz L C, *et al.* Activation of estrogen receptor- β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nature Neuroscience*, 2008, **11**(3): 334-343
- [32] Zhou Y, Watters J J, Dorsa D M. Estrogen rapidly induces the phosphorylation of the cAMP response element binding protein in rat brain. *Endocrinology*, 1996, **137**(5): 2163-2166
- [33] Srivastava D P, Woolfrey K M, Liu F, *et al.* Estrogen receptor β activity modulates synaptic signaling and structure. *J Neuroscience* 2010, **30**(40): 13454-13460
- [34] Gonzalez M, Cabrera-Socorro A, Perez-Garcia C G, *et al.* Distribution patterns of estrogen receptor α and β in the human cortex and hippocampus during development and adulthood. *J Comparative Neurology*, 2007, **503**(6): 790-802
- [35] Shughrue P J, Lane M V, Scrimento P J, *et al.* Comparative distribution of estrogen receptor- [alpha] (ER- [alpha]) and [beta] (ER- [beta]) mRNA in the rat pituitary, gonad, and reproductive tract. *Steroids*, 1998, **63**(10): 498-504
- [36] Wang L, Andersson S, Warner M, *et al.* Estrogen receptor (ER) β knockout mice reveal a role for ER β in migration of cortical neurons in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(2): 703-708
- [37] Rissman E F, Heck A L, Leonard J E, *et al.* Disruption of estrogen receptor β gene impairs spatial learning in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(6): 3996-4001
- [38] Zhang Q, Huang Y, Hu Y, *et al.* Disruption of estrogen receptor beta in mice brain results in pathological alterations resembling Alzheimer disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2004, **25** (4): 452-457
- [39] Imwalle D B, Gustafsson J A, Rissman E F. Lack of functional estrogen receptor [beta] influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiology & Behavior*, 2005, **84** (1): 157-163
- [40] Waters E M, Yildirim M, Janssen W G M, *et al.* Estrogen and aging affect the synaptic distribution of estrogen receptor beta-immunoreactivity in the CA1 region of female rat hippocampus. *Brain Research*, 2011, **1379**: 86-97
- [41] Pirskanen M, Hiltunen M, Mannermaa A, *et al.* Estrogen receptor beta gene variants are associated with increased risk of Alzheimer's disease in women. *European J Human Genetics*, 2005, **13**(9): 1000-1006
- [42] Yang S H, Liu R, Perez E J, *et al.* Mitochondrial localization of estrogen receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (12): 4130-4135
- [43] Chen J, Delannoy M, Cooke C, *et al.* Mitochondrial localization of ER {alpha} and ER {beta} in human MCF7 cells. *American J Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2004, **286** (6): 1011-1022
- [44] Simpkins J W, Yang S H, Sarkar S N, *et al.* Estrogen actions on mitochondria-physiological and pathological implications. *Mol Cell Endocrinology*, 2008, **290**(1-2): 51-59
- [45] Chen J Q, Yager J D, Russo J. Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological/pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2005, **1746**(1): 1-17
- [46] Yang S H, Sarkar S N, Liu R, *et al.* Estrogen receptor β as a mitochondrial vulnerability factor. *J Biol Chemistry*, 2009, **284**(14): 9540-9548
- [47] Álvarez-Delgado C, Mendoza-Rodríguez C A, Picazo O, *et al.* Different expression of [alpha] and [beta] mitochondrial estrogen receptors in the aging rat brain: Interaction with respiratory complex V. *Experimental Gerontology*, 2010, **45**(7-8): 580-585
- [48] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [49] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Science China Life Sciences*, 2010, **53**(12): 348-355
- [50] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Science China Life Sciences*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [51] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [52] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *AGE*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [53] 童志前, 韩婵帅, 苗君叶, 等. 内源性甲醛异常蓄积与记忆衰退. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(6): 575-579
- Tong Z Q, Han C S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(6): 575-579
- [54] Liu Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biology*, 2011, **3**(4): 239-249
- [55] 卢 静, 苗君叶, 潘 荣, 等. 甲醛诱导的磷酸化减弱 Tau 蛋白与 DNA 相互作用. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12):

- 1113–1120
Lu J, Miao J Y, Pan R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, **38**(12): 1113–1120
- [56] Haider N S, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成 “孔道样” 聚集结构. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(11): 1195–1203
Haider N S, Wang W S, Miao J Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(11): 1195–1203
- [57] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. Science China Life Sciences, 2010, **53**(3): 322–329
- [58] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Science China Life Sciences, 2010, **53**(3): 315–321
- [59] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. Science China Life Sciences, 2010, **53**(1): 112–124
- [60] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1–42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. Science China Life Sciences, 2011, **54**(6): 527–534
- [61] 徐淑君, 刘桂兰. 苗淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(6): 589–593
Xu S J, Liu G L. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(6): 589–593
- [62] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(2): 154–160
Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(2): 154–160

The Role of Brain Mitochondrial Estrogen Receptor β in The Pathogenesis of Female Alzheimer's Disease*

LIU Jian-Kang, PENG Yun-Hua, LONG Jian-Gang**

(The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Institute of Mitochondrial Biology and Medicine, Xi'an Jiaotong University School of Life Science and Technology, Xi'an 710049, China)

Abstract The decrease of brain estrogen was considered to be closely involved in Alzheimer's disease in women. Moreover, less estrogen receptor β (ER β) was detected in mitochondrial, nuclear, and cytosolic fractions of female AD brains. The level of brain ER β in aged rats is also decreased significantly. ER β depletion impairs learning and memory of mice, while estrogen or ER β selective agonist could activate the expression of synapse related proteins. ER β colocalizes with mitochondria in primary neuron, suggesting that ER β might play roles in regulating mitochondrial function and affect the function of neuron accordingly.

Key words Alzheimer's disease, estrogen receptor β , mitochondrion

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00275

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31070740) and Program for New Century Excellent Talents in University.

**Corresponding author.

Tel: 86-29-82664232, E-mail: jglong@mail.xjtu.edu.cn

Received: June 7, 2012 Accepted: July 13, 2012