

雌激素的非基因组途径在哺乳动物雌性生殖过程中的作用机制*

梁晓欢¹⁾ 杨增明^{1, 2)**}

(¹⁾ 东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030; (²⁾ 厦门大学生命科学学院, 厦门 361005)

摘要 雌激素的非基因组调节模式在雌性生殖系统中广泛存在。雌激素通过基因组、非基因组及两种调节模式的整合在不同组织中行使其多种生理功能。卵巢中雌激素能通过非基因组效应对卵细胞起到保护作用。子宫中雌激素对多种基因的表达都是通过非基因组模式。对雌激素非基因组效应的研究将有利于进一步了解雌激素的作用机制。

关键词 雌激素, 非基因组调节, 子宫, 卵巢

学科分类号 Q492

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00062

在经典的雌激素调节模式中, 雌激素通过被动扩散或在运输蛋白介导下进入细胞, 与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合, 改变受体蛋白构象, 同时伴随着辅助蛋白的解离, 使受体上的DNA结合结构域暴露出来。之后, 进入细胞核的激素-受体复合物与基因组靶基因上雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)结合, 最终调节靶基因在转录水平上的表达, 即基因组(genomic)调节。近年来的研究发现, 雌激素还可以通过非基因转录依赖的方式对靶细胞或组织进行调节, 即存在非基因组(non-genomic)效应, 这种方式是由细胞膜结合或细胞质中的相关调节蛋白参与而进行调控。

雌激素通过核受体的调节作用中, 从激素进入细胞到积累至一定浓度, 直至最后新合成蛋白的产生, 整个过程的发生通常需要几个小时, 而非基因组作用则快得多, 在几分钟, 甚至几秒钟之内就能够完成。多种类固醇激素的生理功能都与这种调节方式有关, 本文将围绕雌激素的非基因组调节在雌性哺乳动物生殖过程中的作用进行探讨。

1 参与雌激素非基因组作用的受体类型

哺乳动物中雌激素经典调节途径的核受体具有ER α 及ER β 两种亚型, 在细胞核、细胞膜及细胞

质中都存在这两种亚型^[1], 并且这些位于不同位置的受体对于雌激素具有相似的结合能力。雌激素作用下, 与ER α 相比, ER β 的转录活性较弱, 因此, 认为ER α 是雌激素调节中发挥主要作用的主要受体形式。雌激素受体定位于细胞的很多部位, 在细胞质中存在大量的受体, 还有一些定位在线粒体上。用多聚物共价结合的无法进入细胞的激素处理时, 非基因组反应也会发生, 证明在细胞膜上也存在受体。细胞膜上的雌激素受体通过与G蛋白的直接、间接或偶联^[2], 参与调节非转录水平以及转录水平的事件, 对雌激素的快速及长期效应产生影响。参与雌激素非基因作用的受体及相关蛋白可分为以下几类。

1.1 细胞膜定位的雌激素受体

在多种细胞类型中, 约有占总含量5%~10%的雌激素受体存在于细胞膜表面, 既包括ER α 又包括ER β , 这些雌激素受体可能以同源二聚体或异源二聚体形式存在^[3]。通过522位丝氨酸与小窝

* 国家自然科学基金重点资助项目(30930013)。

** 通讯联系人。

Tel: 0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

收稿日期: 2010-01-28, 接受日期: 2010-03-29

蛋白 1(caveolin 1)的相互作用, ER α 能够定位于细胞膜的小窝部位. 在 ER α 向小窝部位转移的过程中小窝蛋白 1 是必需的, 缺乏小窝蛋白的细胞中, ER α 只在细胞核中存在. ER α 与小窝蛋白 1 结合的膜定位方式涉及 ER α 的十六烷酰化(palmitoylation). 单体形式的 ER α 在细胞质中发生十六烷酰化, 定位于细胞膜上, 人 ER α 与激素结合的 E 结构域 447 位半胱氨酸对于 ER α 的十六烷酰化及细胞膜定位具有重要作用^[4]. 十六烷酰化使 ER α 与小窝蛋白 1 的相互作用增强^[5], 导致其向细胞膜的转移. 在雌激素作用下膜定位 ER α 发生二聚化, 产生快速信号.

ER α 上 DNA 结合结构域的 260 位精氨酸在配体结合后会发生甲基化, 这种甲基化能够促进 ER α 与粘着斑激酶(focal adhesion kinase)、核受体辅助激活因子 1(nuclear receptor coactivator 1, Src1) 激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-OH kinase, PI3K)的 p85 亚基等信号分子的结合^[6], 以及细胞质定位. 260 位精氨酸的甲基化可能调节膜定位的雌激素受体以胞内体的形式回收利用^[7].

1.2 Gpr30

雌激素的非基因组作用主要通过其跨膜受体实现, 有的观点认为经典的雌激素受体可定位于细胞膜上, 而另外的研究者则认为存在着 G 蛋白偶联的雌激素受体, 这些蛋白质与核雌激素受体无关, 调节多种细胞类型中雌激素的非基因组效应. G 蛋白偶联受体 30(G protein-coupled receptor 30, Gpr30) 被认为是一种重要的雌激素膜受体^[8], 参与调节雌激素的快速及非转录依赖效应^[9]. 在一些细胞类型中, Gpr30 与膜定位的 ER α 结合形成膜上的大复合体, 将膜 ER α 起始的信号途径向下游的激酶途径传递.

关于 Gpr30 的研究中, 一些实验室无法确定雌激素与 Gpr30 的结合作用, 或者在 Gpr30 表达的细胞中检测不到雌激素激活的信号转导. 为了更好地研究 Gpr30 做为雌激素受体的功能, 人们构建了 Gpr30 敲除小鼠. 敲除鼠的组织病理学结果显示, 生殖系统并不存在缺陷, 敲除型的雌鼠及雄鼠都是可育的, 子宫及乳腺中雌激素效应完全保留^[10]. 所以, Gpr30 作为雌激素的受体有待进一步实验验证.

1.3 辅助因子富含脯氨酸、谷氨酸及亮氨酸蛋白 1

雌激素受体在核中的功能取决于形成的大型、

多组分的复合物. 在核外, 雌激素受体通过与 Src 激酶、有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)或 PI3K 形成复合物, 参与非基因组途径. 辅助因子富含脯氨酸、谷氨酸及亮氨酸蛋白 1(proline-, glutamic acid-, 和 leucine-rich protein-1, PELP1), 又被称为雌激素受体非基因组活性的调节因子(modulator of nongenomic activity of estrogen receptor, MNAR), 作为辅助调节因子, 是参与调节雌激素的非基因组及基因组效应的重要分子. PELP1 在 ER α 及 ER β 的转录激活效应中都能发挥辅助激活因子(coactivator)的作用.

PELP1 上有几个比较重要的结构域. PELP1 具有由 10 个能与雌激素或其他激素核受体相互作用的反应元件 LXXLL 构成的核受体作用盒, 通过这些元件, PELP1 能与雌激素受体、孕酮受体(progesterone receptor, PR)及雄激素受体(androgen receptor, AR)等多种激素核受体相互作用. 存在于 PELP1 富含脯氨酸结构域的 PXXP 元件, 具有能与包含 SH3 结构域的信号蛋白相互作用的能力, 能将 Src 或 PI3K p85 调节亚基等包含 SH3 结构域的激酶信号蛋白与雌激素受体进行偶联, 在雌激素诱导的 ERK 及 Akt 途径激活中发挥作用. 敲除 PELP1 会削弱雌激素对细胞外信号相关激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)及 Akt 途径的激活^[11].

PELP1 在细胞核及细胞质中均有定位. 细胞核中, 核定位的 PELP1 参与调节雌激素的基因组效应, PELP1 能与组蛋白及组蛋白修饰酶相互作用, 募集 CBP、P300 等辅助调节因子(coregulators), 参与雌激素受体作用时的染色体重组. 细胞质中的 PELP1 通过调节雌激素受体与 Src 的相互作用, 促进 Src 酶活性并增强 MAPK 途径的激活. PELP1 与 Src 的 SH3 结构域作用, 雌激素受体与 Src 的 SH2 结构域作用, 通过 PELP1 与雌激素受体的相互作用进一步稳定这种三元复合物, 最终导致 Src 激酶的激活. Src 磷酸化激活的 PELP1 能作为 PI3K 的停靠点, 激活 PKB/Akt 通路^[12]. PELP1 还能通过直接与 PI3K 的 p85 亚基作用增强 PI3K 的活性, 激活 PKB/Akt 信号途径^[13]. PELP1 作为一种支架蛋白, 将多种信号途径复合物与雌激素受体偶联起来^[14].

1.4 细胞器中的雌激素受体

除了膜定位的雌激素受体, 在细胞质中的细胞器上也有它们的存在, 这些雌激素受体可能是由向细胞的其他部位转运过程中雌激素受体构成的胞质受体库. 同时有证据表明, 线粒体上存在与雌激素具有高亲和力的雌激素受体^[15], 并且与核雌激素受体完全相同, 另外, 在内质网上也证实有雌激素受体的存在^[9]. 但这些定位于细胞器的雌激素受体功能仍不清楚.

2 雌激素非基因组作用及对基因组效应的整合调节

膜定位的雌激素受体与核定位雌激素受体的作用存在交互调节, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)等受体酪氨酸激酶均参与其中. 生长因子受体将信号传给 ERK、PI3K 等激酶, 通过磷酸化激活核雌激素受体途径, 这种途径在没有激素的情况下也可以发生. 许多快速的信号分子, 尽管它们本身不能与 DNA 直接结合, 但可以通过作用于其他的转录因子调节基因的表达. 蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)可以直接磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB), 并能够激活 ERK 途径, 继而磷酸化 Src1, 磷酸化的 CREB 与 Src1 能够影响一些激素受体的共激活, 从而参与激素的非基因组调节. 尽管有研究表明, 经典的激素受体可能起始第二信使的产生, 或与其他细胞内信号传导系统相作用, 但功能主要还是通过其转录激活活性实现. 膜雌激素受体途径的激活能通过非核雌激素受体依赖的方式诱导多种雌激素下游靶基因的表达.

细胞膜和细胞核间复杂的相互作用还涉及由细胞膜起始的辅助激活因子的磷酸化以及向核转录本的募集. 雌激素通过非基因组方式, 可以诱导核雌激素受体及辅助激活因子激活蛋白 1(activating protein 1, AP-1)向靶基因启动子的募集. 通过 ERK 及 PI3K 磷酸化内源性核雌激素受体的不连续残基, 能够增加其转录活性或稳定性. PI3K/Akt 的激活还能够阻止 Gsk3 β 对 ER α 第 118 位丝氨酸磷酸化的抑制, 增强核 ER α 的转录活性.

雌激素在特定细胞部位激活的通路控制核中雌激素受体诱导的转录, 这种在细胞不同位置的雌激

素受体信号途径间的整合参与雌激素调节的快速及长期效应, 决定了它重要的细胞生理学功能, 并使细胞对激素刺激的反应具有多样性.

3 卵巢中雌激素的非基因组调节

雌激素在哺乳动物卵巢中具有重要作用, 卵巢中雌激素的非基因组作用主要是通过跨膜雌激素受体完成的. 通过研究 Gpr30 在仓鼠卵巢中的表达及激素调节发现, Gpr30 蛋白在膜细胞、尤其在颗粒细胞中高水平表达, 但在黄体细胞中的水平较低^[16], 表明 Gpr30 可能在腔前卵泡发育过程中起重要作用. Gpr30 在发育卵泡的颗粒细胞及膜细胞中表达水平逐渐增强, 意味着在卵泡募集后的分化过程中, 雌激素可能需要 Gpr30 来行使调节作用.

仓鼠卵泡细胞中 Gpr30 的表达及受激素诱导的模式与经典雌激素受体不同. 卵泡在发育过程中可能受雌激素经典途径及膜受体的双重调节, 而这两种调节方式又分别具有不同的细胞特异性. Gpr30 的表达受类固醇激素及促性腺激素的调节. 类固醇激素能够上调 Gpr30 的 mRNA 水平, 促性腺激素能起到稳定 Gpr30 mRNA 的作用. 在垂体切除小鼠中, LH 处理诱导膜细胞中 Gpr30 表达水平上调, 但类固醇激素单独处理无法诱导显著的膜细胞生长, 促性腺激素作用的缺失导致出现 Gpr30 的 mRNA 表达水平较高、蛋白质处于较低水平的情况. 促性腺激素通过稳定 Gpr30 的 mRNA, 增加其蛋白质表达水平. 促性腺激素能诱导卵泡发育及卵巢类固醇激素合成的增加, 因此, 类固醇激素对 Gpr30 的调节可能需要促性腺激素的预作用. 在卵泡细胞中, 这种机制对 Gpr30 参与调节的雌激素作用具有重要意义.

在羊卵巢表面上皮细胞中, 高剂量的雌激素能通过非基因组方式抑制过氧化氢诱导的凋亡^[17]. 在妊娠过程的黄体维持及卵泡生成过程中, 雌激素作为一种活性氧清除因子, 对卵巢细胞起到保护作用. 这种高剂量雌激素导致的抗凋亡作用并不受放线菌素 D 的影响, 说明是通过雌激素的非基因组模式, 其他的非芳香化的类固醇激素不具有这种保护作用.

4 子宫中雌激素的非基因组调节

子宫是雌激素作用的一个重要器官. ER α 是子宫中主要的受体形式, 但 ER β 在未成熟子宫中

参与调节 ER α 的作用^[18]。雌激素在子宫中的作用具有二相性, 即反应时间在 6 h 内的第一阶段反应和 18~30 h 之间的第二阶段反应。Wnt/ β -catenin 信号途径在受体依赖的雌激素第二阶段反应中起到重要作用^[19]。小鼠子宫中, 雌激素能诱导子宫上皮细胞增殖, 并对维持正常的上皮细胞形态、细胞分化以及分泌活性具有重要作用。妊娠期间合成的孕酮抑制雌激素作用下上皮细胞的增殖, 并使基质细胞处于准备状态, 准备接收雌激素的促细胞分裂作用^[20]。

4.1 子宫中雌激素对 Wnt 途径的调节

子宫中雌激素的作用包括一种非 ER α 依赖的调节模式, ER α 敲除鼠在雌激素作用下, ERK 快速激活。雌激素能与膜受体结合, 通过激酶级联反应、钙离子或其他的第二信使调节转录^[21]。雌激素诱导的钙离子浓度上调在培养的子宫内膜细胞^[22]等多种生殖相关细胞中都有发现。

在小鼠子宫中, 雌激素快速激活 Wnt 途径。雌激素对 Wnt 信号途径的多种基因调节方式都是雌激素受体非依赖性的, 包括 Wnt4、Wnt5a、 β -catenin、分泌的 frizzled(Fz)相关蛋白 2(secreted frizzled-related protein-2, Sfrp-2)及 Fz 等^[19]。在野生型或 ER α 敲除小鼠中, Wnt 信号途径的抑制调节分子 Sfrp-2 在 ICI 182780 或蛋白质合成抑制剂放线菌酮存在时, 都可被雌激素快速下调。因此, 子宫中雌激素对 Sfrp-2 的调节是 ER α 非依赖性的, 不涉及蛋白质合成。在卵巢切除小鼠中, 腺病毒转染表达 Sfrp-2 会显著抑制雌激素依赖的子宫生长, 表明雌激素通过非受体依赖模式调节的 Wnt 途径对于雌激素在子宫中发挥功能是很重要的。

Wnt 途径在雌激素的快速及慢速两个阶段反应中起到桥梁作用, 将两个过程整合起来。Wnt/ β -catenin 途径的下游分子淋巴增强子结合因子 1(lymphoid enhancer binding factor 1, Lef1)/T 细胞因子 3(T-cell factor 3), Tcf3 在子宫中的调节方式都是受体非依赖性的。在这种作用方式下, Lef1/Tcf3 在子宫上皮细胞中的表达快速上调, 激活的 Lef1/Tcf3 与 ER α 通过蛋白质-蛋白质相互作用, 与子宫中雌激素靶基因的特定 DNA 区域结合调节其表达。ER α 与 Lef1/Tcf3 共同募集于下游分子的启动子区域而发挥作用的方式, 在 c-myc、Cdkn1a、PR 及 Ltf 等雌激素下游分子的调节中都有发现^[23]。这种雌激素非受体依赖作用下的

Lef1/Tcf3 上调, 并与 ER α 一起参与雌激素受体依赖基因表达调节的作用方式, 为研究雌激素在子宫中的生理功能提供了一个全新的视角。

4.2 雌激素受体与 Hif1 α 协同调节血管内皮生长因子

在生殖周期的发情前期, 雌激素调节基质细胞水肿, 之后在 16 h 左右上皮细胞发生增殖。调节上皮细胞增殖被认为是雌激素在子宫内膜中的一个重要作用^[24]。参与雌激素在子宫内膜中作用的一个重要分子是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, Vegf)。作为子宫中雌激素作用的一个重要的下游分子, Vegf 在子宫中的表达受雌激素的快速及显著诱导^[25]。

雌激素对 Vegf 的诱导主要发生于腔上皮。快速效应下基质微血管通透性的增加是雌激素在子宫中作用的一个标志^[26], 并对于之后的腔上皮细胞增殖、血管发生及生长以及组织重构等过程具有重要作用^[27]。子宫中雌激素对 Vegf 的诱导需要 PI3K/Akt 途径的参与, 并涉及缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , Hif1 α)向 Vegf 启动子上缺氧反应元件(hypoxia response element)以及 ER α 向特异性蛋白 1(specificity protein 1, SP-1)结合位点的募集^[28]。子宫中的 Vegf 是可溶形式, 因此, 在上皮合成的 Vegf 可能通过旁分泌作用于上皮下毛细血管。雌激素在子宫中的作用在很多情况下涉及上皮及基质细胞中的相互作用^[29], 而 Vegf 可能是这种相互作用中的重要因素。

综上所述, 雌激素在雌性生殖过程中除通过基因组调节方式外, 雌激素的非基因组效应也广泛存在于雌性生殖系统中, 并涉及复杂的调节机制(图 1)。雌激素通过雌激素受体依赖及非依赖两种作用机制间的相互调节实现其功能。雌激素的非基因组效应可能是 ER α 非依赖性的, 也可能涉及 ER α 与其他转录因子, 如 SP-1、多种激酶途径及辅助因子等, 最终作用于雌激素反应基因。针对 ER α 调节方式的多样性, 已建立了体内失去 DNA 结合功能的 ER α 基因敲入鼠(KIKO 鼠), 将为综合分析不依赖于雌激素反应元件的雌激素调节基因提供了一个重要手段^[30]。但目前不同研究者间的结果差异较大, 关于雌激素非基因组效应以及非基因组与基因组效应间相互调节作用还有待进一步深入探讨。

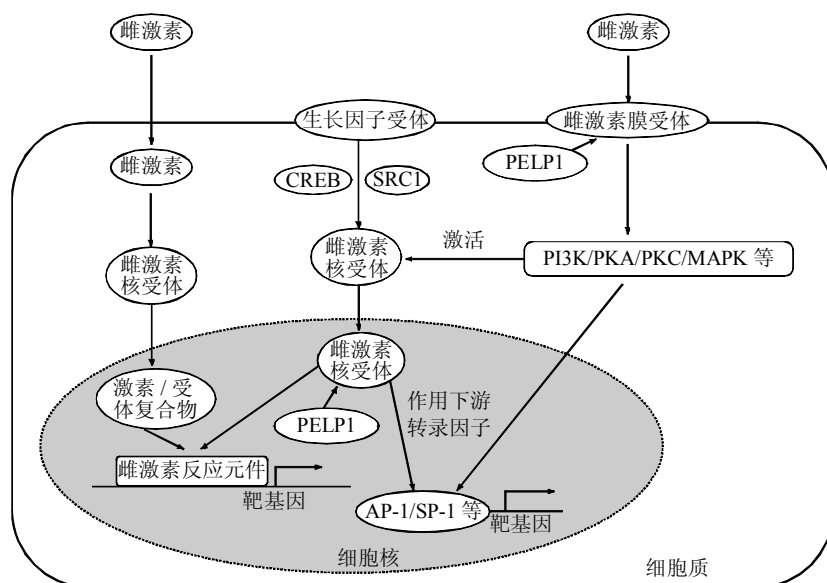


Fig. 1 Estrogen genomic and nongenomic pathways

图 1 雌激素基因组及非基因组信号途径

参 考 文 献

- [1] Levin E R. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *J Appl Physiol*, 2001, **91**(4): 1860–1867
- [2] Levin E R. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol*, 2005, **19**(8): 1951–1959
- [3] Levin E R. Plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, **20**(10): 477–482
- [4] Pedram A, Razandi M, Sainson R C, *et al.* A conserved mechanism for steroid receptor translocation to the plasma membrane. *J Biol Chem*, 2007, **282**(31): 22278–22288
- [5] Acconcia F, Ascenzi P, Bocedi A, *et al.* Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: regulation by 17beta-estradiol. *Mol Biol Cell*, 2005, **16**(1): 231–237
- [6] Le Romancer M, Treilleux I, Leconte N, *et al.* Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1. *Mol Cell*, 2008, **31**(2): 212–221
- [7] Marchese A, Paing M M, Temple B R, *et al.* G protein-coupled receptor sorting to endosomes and lysosomes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, **48**: 601–629
- [8] Revankar C M, Cimino D F, Sklar L A, *et al.* A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, 2005, **307**(5715): 1625–1630
- [9] Filardo E, Quinn J, Pang Y, *et al.* Activation of the novel estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 (GPR30) at the plasma membrane. *Endocrinology*, 2007, **148**(7): 3236–3245
- [10] Otto C, Fuchs I, Kauselmann G, *et al.* GPR30 does not mediate estrogenic responses in reproductive organs in mice. *Biol Reprod*, 2009, **80**(1): 34–41
- [11] Brann D W, Zhang Q G, Wang R M, *et al.* PELP1—a novel estrogen receptor-interacting protein. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, **290**(1–2): 2–7
- [12] Greger J G, Fursov N, Cooch N, *et al.* Phosphorylation of MNAR promotes estrogen activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(5): 1904–1913
- [13] Vadlamudi R K, Manavathi B, Balasenthil S, *et al.* Functional implications of altered subcellular localization of PELP1 in breast cancer cells. *Cancer Res*, 2005, **65**(17): 7724–7732
- [14] Vadlamudi R K, Rajhans R, Chakravarty D, *et al.* Regulation of aromatase induction by nuclear receptor coregulator PELP1. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, **118**(4–5): 211–218
- [15] Chen J Q, Delannoy M, Cooke C, *et al.* Mitochondrial localization of ERalpha and ERbeta in human MCF7 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, **286**(6): 1011–1022
- [16] Wang C, Prossnitz E R, Roy S K. Expression of G protein-coupled receptor 30 in the hamster ovary: differential regulation by gonadotropins and steroid hormones. *Endocrinology*, 2007, **148**(10): 4853–4864
- [17] Murdoch W J, Van Kirk E A. Steroid hormonal regulation of proliferative, p53 tumor suppressor, and apoptotic responses of sheep ovarian surface epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, **186**(1): 61–67
- [18] Weihua Z, Saji S, Mäkinen S, *et al.* Estrogen receptor (ER) beta, a modulator of ERalpha in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(11): 5936–5941
- [19] Hou X, Tan Y, Li M, *et al.* Canonical Wnt signaling is critical to estrogen-mediated uterine growth. *Mol Endocrinol*, 2004, **18**(12): 2009–2019

- 3035–3049
- [20] Zhu L, Pollard J W. Estradiol-17 β regulates mouse uterine epithelial cell proliferation through insulin-like growth factor 1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(40): 15847–15851
- [21] Qin C, Samudio I, Ngwenya S, *et al.* Estrogen-dependent regulation of ornithine decarboxylase in breast cancer cells through activation of nongenomic cAMP-dependent pathways. *Mol Carcinog*, 2004, **40**(3): 160–170
- [22] Lösel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**(1): 46–56
- [23] Ray S, Hou X, Zhou HE, *et al.* Bip is a molecular link between the phase I and phase II estrogenic responses in uterus. *Mol Endocrinol*, 2006, **20**(8): 1825–1837
- [24] Kazi A A, Molitoris K H, Koos R D. Estrogen rapidly activates the PI3K/AKT pathway and hypoxia-inducible factor 1 and induces vascular endothelial growth factor A expression in luminal epithelial cells of the rat uterus. *Biol Reprod*, 2009, **81**(2): 378–387
- [25] Kazi A A, Jones J M, Koos R D. Chromatin immunoprecipitation analysis of gene expression in the rat uterus *in vivo*: estrogen-induced recruitment of both estrogen receptor α and hypoxia-inducible factor 1 to the vascular endothelial growth factor promoter. *Mol Endocrinol*, 2005, **19**(8): 2006–2019
- [26] Rockwell L C, Pillai S, Olson C E, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor action blocks estrogen-induced uterine edema and implantation in rodents. *Biol Reprod*, 2002, **67**(6): 1804–1810
- [27] Nagy J A, Benjamin L, Zeng H, *et al.* Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*, 2008, **11**(2): 109–119
- [28] Kazi A A, Koos R D. Estrogen-induced activation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor expression, and edema in the uterus are mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Endocrinology*, 2007, **148**(5): 2363–2374
- [29] Chen B, Pan H, Zhu L, *et al.* Progesterone inhibits the estrogen-induced phosphoinositide 3-kinase $\rightarrow$ AKT $\rightarrow$ GSK-3 β $\rightarrow$ cyclin D1 $\rightarrow$ pRB pathway to block uterine epithelial cell proliferation. *Mol Endocrinol*, 2005, **19**(8): 1978–1990
- [30] Hewitt S C, O'Brien J E, Jameson J L, *et al.* Selective disruption of ER { α } DNA-binding activity alters uterine responsiveness to estradiol. *Mol Endocrinol*, 2009, **23**(12): 2111–2116

Estrogen Non-genomic Pathway in Female Mammalian Reproduction*

LIANG Xiao-Huan¹⁾, YANG Zeng-Ming^{1,2)**}

¹⁾ College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

²⁾ College of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract Non-genomic effects of estrogen exist largely in female reproductive system. Through genomic and non-genomic pathways, and their integration, estrogen performs different physiological functions in various target tissues. In the ovary, estrogen functions as a reactive oxygen scavenger and protects ovarian cells from apoptosis through non-genomic pathway. Estrogen also regulates the expression of uterine genes in an estrogen receptor-independent manner. The review on estrogen non-genomic effects will be beneficial for understanding the mechanism of estrogen action.

Key words estrogen, non-genomic action, uterus, ovary

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00062

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30930013).

**Corresponding author.

Tel: 86-592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

Received: January 28, 2010 Accepted: March 29, 2010