

## Современные представления о механизмах работы эстрогеновых рецепторов

*Департамент молекулярной фармакологии и экспериментальной терапии,  
клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США.*

Эстрогены – мультифункциональные гормоны, влияющие на рост, дифференциацию и функцию многих тканей. Сигнальные реакции, опосредуемые эстрогенами и эстрогеновыми рецепторами, являются комплексными внутриклеточными процессами. Механизм работы эстрогеновых рецепторов можно подразделить на геномного и негеномного типа.

**Ключевые слова:** стероиды, эстрогены, эстрогеновые рецепторы, факторы транскрипции.

Rudnik V., M.D., Ph.D.

Current View on Estrogen Receptor Mechanism of Action

Estrogens have multifunctional role influencing growth, differentiation and function in many tissues. Estrogen and estrogen receptor signaling is a complex process. When bound to its ligand estrogen receptors can exert their effects through genomic or non-genomic pathways. Activation of genomic pathway can occur when estradiol binds to its receptor.

Keywords: steroids, estrogen, estrogen receptors, transcription factors

Эстрогены – стероидные гормоны, играющие центральную роль в репродукции, а также оказывающие важные биологические эффекты на сердечнососудистую [1], скелетную [2] и центральную нервную системы [3, 4]. К натуральным эстрогенам относятся эстрадиол (наиболее активный эстроген у женщин), эстрон и эстриол. Эстрогенные препараты широко используются с целями заместительной терапии, контрацепции и при лечении остеопороза. Их эффект опосредуется через эстрогеновые рецепторы (estrogen receptor, ER), которые принадлежат к суперсемейству нуклеарных рецепторов, включающему кроме ER  $\alpha$  и  $\beta$  (рис. 1), также андрогеновые, прогестинные, глюко- и минералокортикоидные рецепторы (рецепторы I типа) вместе с рецепторами витамина D и ретиноевой кислоты (рецепторы II типа) [5]. За последнее время идентифицировано более 30 представителей суперсемейства нуклеарных рецепторов. Однако, лиганды для многих из них по-прежнему неизвестны. Такие рецепторы называются орфан рецепторы, что в переводе с английского означает рецепторы-сироты [6]. Нуклеарные рецепторы, включая эстрогеновые, являются фосфопротеинами. Для человеческого ER $\alpha$  в настоящее время картировано 5 мест фосфорилирования (Ser104, Ser106, Ser118, Ser167, Tyr537) [7, 8, 9].

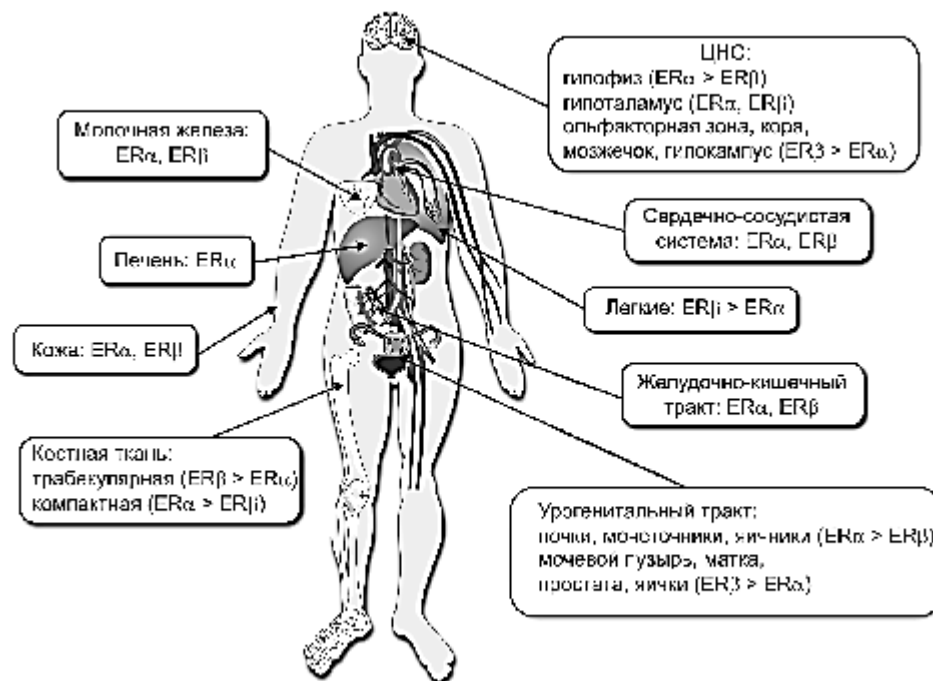


Рис.1. Распределение эстрогеновых рецепторов в организме человека.

Стероидные рецепторы I типа, как правило, имеют 6 доменов, обозначаемых буквами английского алфавита от А до F [10]. На рис. 3 схематически представлена структура эстрогенового рецептора. Как видно из схемы, рецептор имеет несколько доменов, среди которых наиболее важными являются: аминотерминальный домен (N-терминальный домен, А/В), ДНК-связывающий домен (С), лиганд-связывающий домен (Е), карбокситерминальный домен (F), а также две коактиваторные функции: активирующая функция 1 (activation function 1, AF1) и активирующая функция 2 (activation function, AF2), расположенные в области аминотерминального домена и лиганд-связывающего домена соответственно. Домен D считается скрепляющим между амино- и карбокситерминальными доменами.

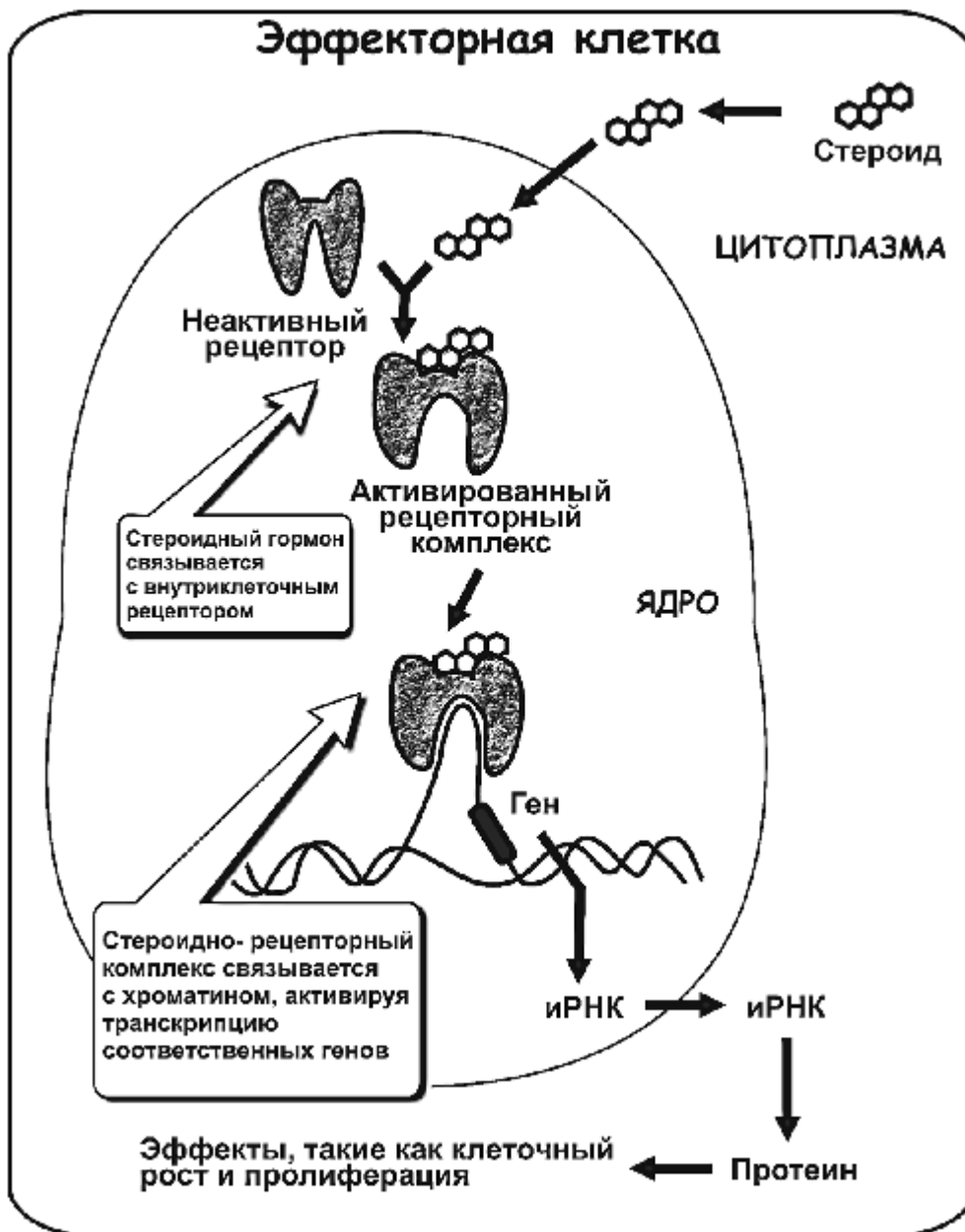


Рис. 2. Сравнение первичной структуры человеческого ER $\alpha$  и ER $\beta$ .

A/B – N-(амино)терминальный домен

C – ДНК связывающий домен

D – соединяющий домен

E – лиганд связывающий домен

F – C-терминальный домен

Цифры, указанные над схемой рецептора означают число АК. Первая АК считается с начала аминокислотного домена; % указывает степень сходства между соответствующими доменами 2-х рецепторов.

Идентифицированные 2 вида эстрогеновых рецепторов: ER $\alpha$  и ER $\beta$ , представляют собой отличающиеся протеины, кодируемые двумя отдельными генами, локализованными на разных хромосомах (у человека это хромосомы 6 и 14 для ER $\alpha$  и ER $\beta$  соответственно) [11]. ER $\alpha$  состоит из 595 аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес порядка 66 кДа; клонированный более недавно ER $\beta$  состоит в зависимости от изоформы из разного количества аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес порядка 53-58 кДа [12, 13]. Оба рецептора проявляют значительную степень сходства в области ДНК-связывающего и лиганд-

связывающего доменов, в то время как, например, аминокотерминальные домены ER $\alpha$  и ER $\beta$  гомологичны только на 20 % (рис. 3) [14].

Основной механизм действия эстрогеновых рецепторов является одинаковым для всех стероидных гормонов и указан на рис. 3. Стероидные гормоны диффундируют через клеточную мембрану и связываются с высокой афинностью со специфическими протеинами нуклеарного рецептора. Активированный стероидно-рецепторный комплекс подвергается конформационным изменениям и реагирует с нуклеарным хроматином, иницируя, таким образом, процесс транскрипции РНК, в результате чего синтезируются специфические белки, участвующие в регуляции разнообразных физиологических реакций.

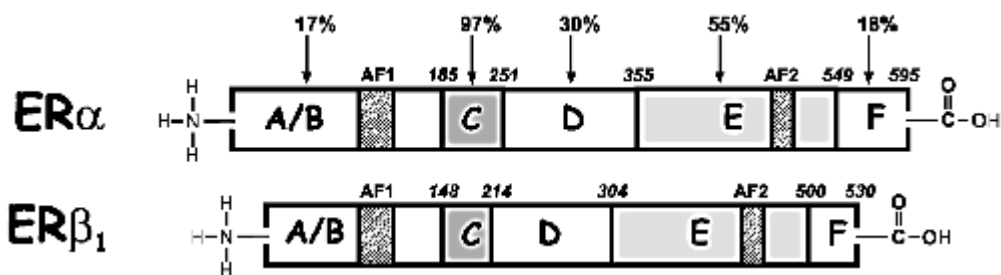


Рис. 3. Механизм действия стероидных гормонов.

Непосредственно для механизма работы эстрогенового рецептора характерны следующие особенности. В отсутствии гормона рецептор неактивен. Он связан с протеином теплового шока (heat shock protein, hsp 90), который препятствует переходу рецептора в активное конформационное состояние [15]. Взаимодействие гормонального лиганда (эстрогена) с лиганд-связывающим доменом рецептора вызывает диссоциацию стабилизаторного протеина hsp90, рецептор фосфорилируется и приобретает активный статус (рис. 4). После этого, рецептор, как гетеродимер, связывается с эстрогеновым ответным элементом (ERE, estrogen response element) или другим альтернативным ответным элементом, локализованными в области промоторов различных генов. Последующая рецептор-зависимая экспрессия генов определяется способностью эстрогенового рецептора присоединять коактиваторные белки к промоторам. Коактиваторные белки (гистон-ацетилтрансфераза, убиквитин лигаза, метилтрансфераза, группа коактиваторов стероидных рецепторов и др.) обладают внутренней энзиматической активностью и характеризуются множественными LXXLL мотивами (повторяющиеся аминокислотные последовательности), где L – это лейцин, а X – любая другая аминокислота. Данные мотивы позволяют им реагировать с AF-2 доменом рецептора [16].

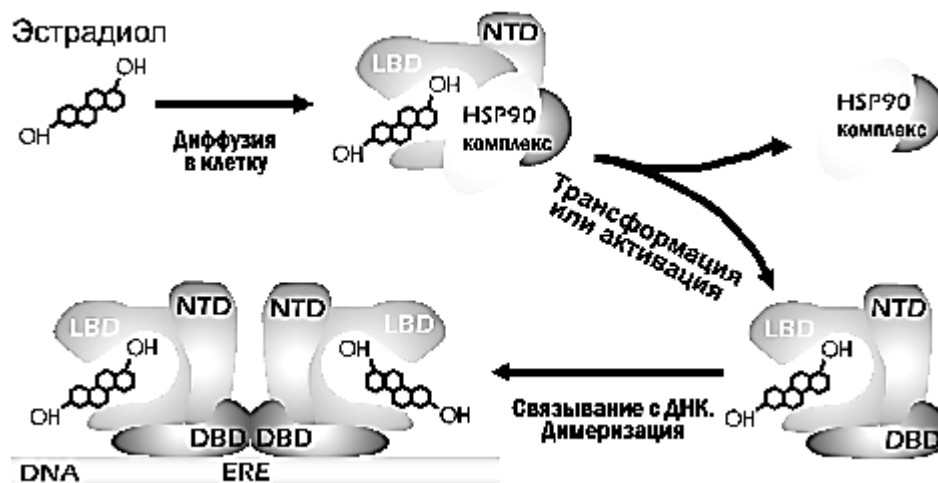


Рис.4. Активация эстрогенового рецептора.

HSP-90 – heat-shock protein – протеин теплового шока 90

LBD – ligand binding domain – лиганд связывающий домен

NTD – aminoterminal domain – аминокотерминальный домен

ERE – estrogen response element – эстрогеновый ответный элемент

DNA – deoxyribonucleic acid – ДНК

На сегодняшний день выделяют два пути активации транскрипции эстрогеновым рецептором. Оба относятся к геномным и делятся на классический путь и неклассический [17, 18]. Существует также третий механизм работы эстрогеновых рецепторов, негеномный, поскольку его эффекты не опосредуются через транскрипционные процессы, а реализуются через внутриклеточные сигнальные пути при участии киназных ферментов [5, 19].

В классическом пути ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain, DBD) эстрогенового рецептора связывается с ERE, который, как упоминалось выше, расположен в зоне промотера целевого гена. Далее, рецептор использует специальные активирующие функции, AF-1 и AF-2 для связывания коактивирующих белков (рис. 5.А). AF-1 имеет незначительную независимую активность и в основном служит как синергист AF-2. Механизм работы AF-2 заключается в связывании ее с короткими мотивами p160 - семейство протеинов с молекулярным весом 160 кДа, которые служат как транскрипционные коактиваторы. Примерами могут быть коактиватор стероидных рецепторов 1 (steroid receptor coactivator 1, SRC-1) и глюкокортикоид-рецептор взаимодействующий белок 1 (glucocorticoid-receptor interacting protein 1, GRIP-1). В ответ на активирование вышеперечисленных факторов происходит фосфорилирование N-терминального домена эстрогенового рецептора в области Ser118, что способствует взаимодействию с РНК-геликазой. В данном случае p160 также выполняет роль контактного звена между эстрогеновым рецептором и еще более крупным активаторным комплексом: p300/CBP. P300 (протеины с молекулярным весом 300 кДа) и циклический АМФ связывающий белок (cyclic AMP binding protein, CBP) функционально родственные протеины, работающие как транскрипционные коактиваторы и принадлежащие к семейству ацетилтрансфераз, которые участвуют в прямом ацетилировании нуклеосомных гистонов [20]. Таким образом, классический механизм работы эстрогенового рецептора можно сравнить с молекулярным тетраидом, где DBD соединен с ERE, AF-1 и AF-2, которые в свою очередь взаимодействуют с p160 протеинами, служащими контактным звеном с более крупным коактиваторным комплексом.

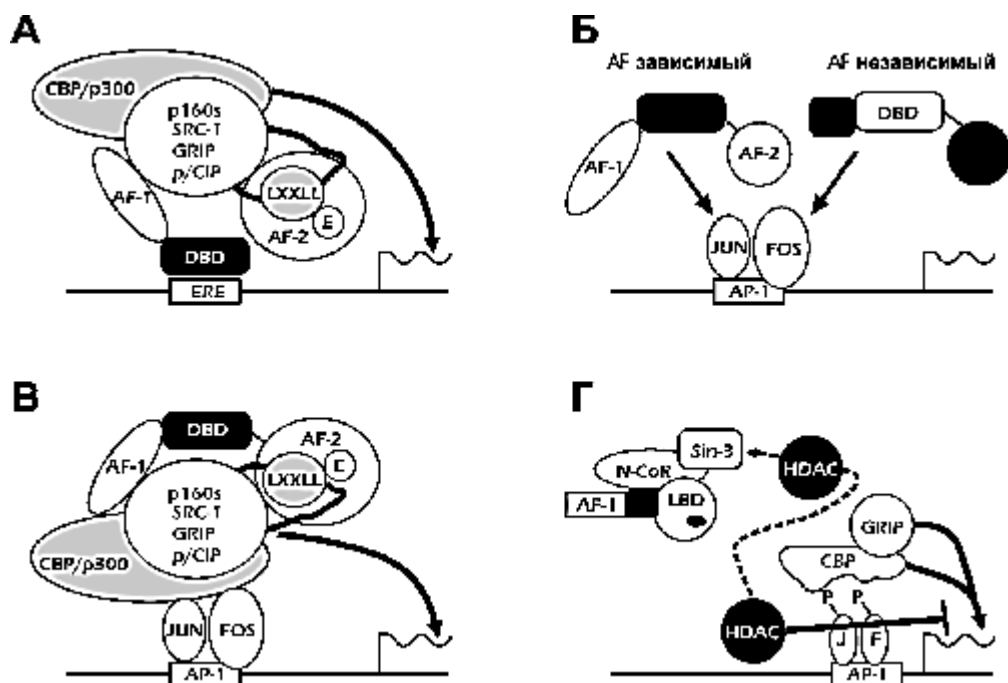


Рис. 5.

А. Активация эстрогеновым рецептором эстрогенового ответного элемента (ERE) при участии коактиваторных белков.

Б. Активация генетической транскрипции эстрогеновым рецептором в AP-1 области промоторов: 2 пути.

В. Активирование эстрогеновым рецептором связанным с эстрогеном альтернативного ответного элемента путем стимуляции коактиваторов.

Г. Эстрогеновый рецептор связанный с селективными модуляторами эстрогенового R индуцирует активность AP-1 путем воздействия на гистон деацетилазу.

AF-1 – activation function 1 (активирующая функция 1)

AF-2 – activation function 1 (активирующая функция 2)

ERE – estrogen response element (эстрогеновый ответный элемент)

DBD – DNA- binding domain (ДНК связывающий домен)

Е – эстроген

p160s – protein 160s (белки с MW=160кДа)

SRC-1 – steroid receptor coactivator 1 (коактиватор стероидного рецептора 1)

GRIP-1 – glucocorticoid receptor interacting protein (белок взаимодействующий с глюкокортикоидным рецептором)

p/CIP – p300/CBP - interacting protein (p300/CBP взаимодействующий белок)

p300 – protein 300 (белки с MW= 300кДа)

AP-1 – activator protein

N-COR – nuclear corepressor (нуклеарные корепрессоры)

HDAC – histone deacetylase (гистон деацетилаза)

Sin-3 – группа корепрессорных белков, необходимых для связывания нуклеарных корепрессоров с HDAC

1- Данный рисунок воспроизведен из «The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology», Vol. 74. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL et al. «Estrogen receptor pathways to AP-1» p. 311-317. Copyright 2000, с разрешения издательства Elsevier.

В дополнение к классическому пути эстрогеновые рецепторы могут влиять на генетические транскрипционные процессы с помощью механизма, который не требует прямого связывания эстрогенового рецептора с ERE. Вместо этого протеин-протеиновое взаимодействие между эстрогеновым рецептором с одной стороны и другими транскрипционными факторами, такими как Sp1, Jun, Fos или нуклеарный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF $\kappa$ B), связанными с альтернативными ответными элементами, ведет к изменениям в транскрипции целевых генов. Так, воздействие эстрогена на проксимальные промотеры коллагеназы и инсулинового фактора роста связано с влиянием на AP-1 (activator protein 1) [21, 22] ответный элемент, находящийся в комплексе с транскрипционными факторами семейства Jun/Fos. Воздействие на ген циклина Д опосредуется через цАМФ ответный элемент, находящийся в комплексе с Jun/ATF (activating transcription factors). Привлечение таких факторов транскрипции, как Sp1, NF-Y (nuclear transcription factor Y), USF (upstream regulatory factor) влияет на активность генов E2F, катепсина Д и др. [20]. Через электрофильный ответный элемент (electrophile response element), связанный с ATF транскрипционными факторами, опосредуется воздействие эстрогена на ген хинолон редуктазы (quinone reductase, QR), ген, который активируется при воздействии антиэстрогенов и подавляется при действии препаратов эстрогена. QR, окисляя хинолоны, снижает генерацию свободных радикалов и, тем самым, принимает участие в защитных антиоксидантных реакциях клетки. Этим механизмом может частично объясняться успешное применение антиэстрогенных препаратов, например, тамоксифена, при раке молочных желез [23]. Таким образом, эстрогеновый рецептор связывается с различными транскрипционными факторами, находящимися в комплексе с ответными элементами, регулирующими генетическую активность. Однако, ключевым и наиболее распространенным звеном неклассического пути является активация AP-1, который также как и ERE расположен в промотерной области различных генов и может изменять их транскрипцию.

Выделяют два независимых пути неклассической регуляции генетической транскрипции (рис. 5.Б) [20]. Первый, когда эстрогеновый рецептор влияет на AP-1 ответную транскрипцию через механизм, требующий участия его коактиваторных функций (AF-1 и 2), но исключаяющий ДНК-связывающий домен эстрогенового рецептора. Во втором случае, эстрогеновый рецептор может усилить AP-1 зависимую транскрипцию без помощи коактиваторных функций, но при участии ДНК-связывающего домена. В AF зависимом пути (рис. 5.В) эстрогеновый рецептор связывается с протеинами p160, которые вовлечены в комплекс Jun и Fos, и таким образом опосредуют изменение транскрипционных процессов [20, 24]. Инициация транскрипции при AF независимом пути требует присутствия селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (рис. 5.Г). Конформационные изменения лиганд-рецепторного комплекса в данном случае позволяют эстрогеновому рецептору соединиться с корепрессорами, которые в свою очередь секвестрируют гистон деацетилазу (histone deacetylase, HDAC) от AP-1 промотера.

Разделение классического и неклассического путей в действии эстрогеновых рецепторов чрезвычайно важно для изучения физиологических и фармакологических эффектов эстрогенов. Так, различные гены имеют различные ответные элементы (response elements, RE) в области своих промотеров и могут быть таким образом активированы или подавлены с помощью эстрогена. Например, к ERE регулируемым генам относятся гены отвечающие за синтез пролактина [25], прогестерона [26],

утероглобина [27], а также гены вовлеченные в клеточный рост и метаболизм: c-fos [28], свертывающий фактор XII [29], очень низкой плотности липопротеиновый рецептор [30]. Гены, регулируемые при участии AP-1, делятся на две группы. Первая - гены, экспрессия которых эстрогеном активируется: коллагеназа [21], человеческий инсулиновый фактор роста 1 (insulin growth factor 1, IGF-1) [22]; вторая - гены, экспрессия которых эстрогеном регулируется негативно: человеческий ген холин-ацетилтрансферазы [31], липопротеин липазный ген [32], ген фолликулостимулирующего гормона ? [33].

Как упоминалось выше, эстрогены также оказывают негеномные эффекты – происходят независимо от транскрипционных генетических процессов. Это, как правило, быстрые, стероид-опосредованные эффекты и могут быть легко отдифференцированы от эффектов, зависящих от транскрипции. Негеномная стероидная передача сигнала обычно характеризуется следующими критериями: 1) сигнальный ответ происходит в течение времени (от нескольких секунд до нескольких минут), которое в целом считается слишком быстрым для завершения процессов транскрипции и трансляции; 2) сигнальные ответы устойчивы к ингибиторам транскрипции (актиномицин D, например) и трансляции (циклогесимид); 3) ответные реакции могут быть инициированы стероидами конъюгированными с макромолекулами (например, с бычьим сывороточным альбумином), которые теоретически слишком велики чтобы проникнуть в клетку [5].

Негеномные эффекты описаны для многих классов стероидных гормонов (прогестины, эстрогены, андрогены, минералокортикоиды и глюкокортикоиды), а также для секостероидов и тиреоидных гормонов [34, 35]. Каждый лиганд из этих классов оказывает широкий и вариабельный спектр негеномных ответных реакций, которые включают в себя модулирование активности сигнальных каскадов, ионного транспорта и высвобождения нейротрансмиттеров. Более того, такие сигнальные реакции могут иметь место в различных типах клеток, включая клетки берущие начало в костной ткани, молочной железе, яичниках и мозге.

Рассмотрим более подробно механизмы негеномных эффектов эстрогеновых рецепторов. Первый и основной механизм связан со способностью эстрогенов влиять на сигнальные реакции опосредуемые митоген активированными протеин киназами (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [36]. На сегодняшний день идентифицировано более 20 представителей семейства MAPK. К ним относятся серин-треониновые киназы, оказывающие клеточные эффекты путем фосфорилирования последующих метаболических звеньев сигнального каскада, и, в частности, транскрипционных факторов. В свою очередь, MAPK, например: Erks (extracellular regulated kinases), p38, Jnk (c-Jun N-terminal kinase) также активируются путем фосфорилирования при участии другого семейства протеинов называемыхся MAP/Erk киназы (MEK), которые сами фосфорилируются и активируются MEK киназами (MEKKs: A-Raf, B-Raf, Raf-1). Raf активируется различными изоформами gas и может быть фосфорилирован с помощью различных протеин киназ, включая протеин киназу C (protein kinase C, PKC) и протеин киназу B (PKB или Akt) [36].

Различные исследования установили, что эстрадиол может достаточно быстро активировать Erks. Активация Erks происходит поэтапно. Первоначально эстроген стимулирует стероид рецептор коактиваторную (steroid receptor coactivator, Srs) тирозин киназу, которая обеспечивает взаимодействие лиганд-связывающего домена рецептора с доменом Srs киназы. Это ведет к активации двух Srs-киназных



субстратов: Shc и ras GAP (GTPase activating protein)-p190, которые в свою очередь ведут к активации ras и MEK киназ [5].

Активность следующего представителя семейства MAPK – Jnk, также регулируется эстрогеном. Jnk в основном описывается как фактор регулирующий процессы апоптоза за счет фосфорилирования и, соответственно, инактивирования антиапоптозных факторов Bcl-2 и Bcl-x1 (B-cell leukemia oncogenes, Bcl). В противоположность стимулирующему эффекту на Erkс, эстрогены ингибируют активность Jnk и таким образом могут ингибировать некоторые процессы апоптоза. Однако, как показали исследования, в клетках, где процессы апоптоза не были инициированы, эстрогены не влияли на активность Jnk. Это свидетельствует о том, что базальный уровень Jnk эстрогенами не регулируется [37].

Другие негеномные механизмы эффектов эстрогенов характеризуются их способностью к быстрой стимуляции сигнального каскада цАМФ/протеин киназы А, протеин киназы С, изменению уровня внутриклеточного кальция и эндотелиальной NO-синтазы. Эндотелиальная NO-синтаза – внутриклеточный фермент, конвертирующий L-аргинин в L-цитрулин и оксид азота (NO), который оказывает сосудорасширяющее и кардипротективное действие. Способность эстрогена активировать NO-синтазу связывается последнее время с ER? опосредованной стимуляцией сигнальных путей фосфатидил инозитол-3 киназы (phosphatidylinositol-3, PI-3). Активация PI-3 киназы приводит к активации внутриклеточных мембранных фосфоинозитидов и Akt киназы, которая в свою очередь стимулирует эндотелиальную NO-синтазу путем прямого фосфорилирования Ser-1179 фермента [5, 38].

Таким образом, существуют различные генетически опосредованные внутриклеточные сигнальные пути стимулируемые эстрогенами, также, как и различные клетки и ткани, отвечающие на эстрогеновые стимулы со внеклеточного пространства. Менее очевидны в настоящее время механизмы, при помощи которых активируются негенетические эстроген-зависимые сигнальные процессы в плазматической мембране. Наибольшим вопросом на сегодняшнее время для науки представляется изучение возможности оказания эстрогенами геномных и негеномных эффектов на одну и ту же клетку, и если таковое возможно - выяснение зависимости этих эффектов друг от друга. Разрешение этого вопроса может значительно повлиять на современные представления о действии эстрогенов на различные ткани, включая сердечно-сосудистую и скелетные системы и, таким образом, открыть новые и интересные фармакологические перспективы<sup>2</sup>.

2-Информацию о генах и транскрипционных факторах приведенных в статье более подробно можно посмотреть в базе OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. В данной базе каталогизированы человеческие гены и различные генетические заболевания. База содержит ссылки, текстовую информацию, необходимые ссылки на MEDLINE, развита и поддерживается центром биотехнологических информаций (NCBI, national center for biotechnology information).

### **Литература**

1. Zhu W, Everson WV, Smart EJ. Estrogen in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004 Oct;15(5):589-93.
2. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):279-302. Review.
3. Auger AP. Steroid receptor control of reproductive behavior. *Horm Behav.* 2004 Mar;45(3):168-72. Review.

4. Yang SH, Liu R, Wu SS, Simpkins JW. The use of estrogens and related compounds in the treatment of damage from cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1007:101-7. Review.
5. Coleman KM, Smith CL. Intracellular signaling pathways: nongenomic actions of estrogens and ligand-independent activation of estrogen receptors. *Front Biosci.* 2001 Oct 01;6:D1379-91. Review.
6. Giguere V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocr Rev.* 1999 Oct;20(5):689-725. Review.
7. Le Goff P, Montano MM, Schodin DJ, Katzenellenbogen BS. Phosphorylation of the human estrogen receptor. Identification of hormone-regulated sites and examination of their influence on transcriptional activity. *J Biol Chem.* 1994 Feb 11;269(6):4458-66.
8. Arnold SF, Obourn JD, Jaffe H, Notides AC. Serine 167 is the major estradiol-induced phosphorylation site on the human estrogen receptor. *Mol Endocrinol.* 1994 Sep;8(9):1208-14.
9. Arnold SF, Vorobjikina DP, Notides AC. Phosphorylation of tyrosine 537 on the human estrogen receptor is required for binding to an estrogen response element. *J Biol Chem.* 1995 Dec 15;270(50):30205-12.
10. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:451-86. Review.
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
12. Gustafsson JA. Estrogen receptor beta--a new dimension in estrogen mechanism of action.
13. Moore JT, McKee DD, Slentz-Kesler K, Moore LB, Jones SA, Horne EL, Su JL, Kliewer SA, Lehmann JM, Willson TM. Cloning and characterization of human estrogen receptor beta isoforms. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jun 9;247(1):75-8.
14. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J.J Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2309-14.
15. Fliss AE, Benzeno S, Rao J, Caplan AJ. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp90. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000 Apr;72(5):223-30.
16. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev.* 1999 Jun;20(3):321-44. Review.
17. Jakacka M, Ito M, Martinson F, Ishikawa T, Lee EJ, Jameson JL. An estrogen receptor (ER)alpha deoxyribonucleic acid-binding domain knock-in mutation provides evidence for nonclassical ER pathway signaling in vivo. *Mol Endocrinol.* 2002 Oct;16(10):2188-20.
18. Jakacka M, Ito M, Weiss J, Chien PY, Gehm BD, Jameson JL. Estrogen receptor binding to DNA is not required for its activity through the nonclassical AP1 pathway. *J Biol Chem.* 2001 Apr 27;276(17):13615-21.
19. Kousteni S, Han L, Chen JR, Almeida M, Plotkin LI, Bellido T, Manolagas SC. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(11):1651-64.

20. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, Webb P. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000 Nov 30;74(5):311-7. Review.
21. Uht RM, Anderson CM, Webb P, Kushner PJ. Transcriptional activities of estrogen and glucocorticoid receptors are functionally integrated at the AP-1 response element. *Endocrinology.* 1997 Jul;138(7):2900-8.
22. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Kamada T. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J Biol Chem.* 1994 Jun 10;269(23):16433-42.
23. Katzenellenbogen BS, Choi I, Delage-Mourroux R, Ediger TR, Martini PG, Montano M, Sun J, Weis K, Katzenellenbogen JA. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000 Nov 30;74(5):279-85. Review.
24. Caelles C, Gonzalez-Sancho JM, Munoz A. Nuclear hormone receptor antagonism with AP-1 by inhibition of the JNK pathway. *Genes Dev.* 1997 Dec 15;11(24):3351-64.
25. Maurer RA, Notides AC. Identification of an estrogen-responsive element from the 5'-flanking region of the rat prolactin gene. *Mol Cell Biol.* 1987 Dec;7(12):4247-54.
26. Petz LN, Ziegler YS, Schultz JR, Nardulli AM. Fos and Jun inhibit estrogen-induced transcription of the human progesterone receptor gene through an activator protein-1 site. *Mol Endocrinol.* 2004 Mar;18(3):521-32.
27. Slater EP, Redeuhl G, Theis K, Suske G, Beato M. The uteroglobin promoter contains a noncanonical estrogen responsive element. *Mol Endocrinol.* 1990 Apr;4(4):604-10.
28. Weisz A, Rosales R. Identification of an estrogen response element upstream of the human c-fos gene that binds the estrogen receptor and the AP-1 transcription factor. *Nucleic Acids Res.* 1990 Sep 11;18(17):5097-106.
29. Citarella F, Misiti S, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids.* 1996 Apr;61(4):270-6. Review.
30. Schippers IJ, Kloppenburg M, Snippe L, Ab G. 9-cis-retinoic acid represses estrogen-induced expression of the very low density apolipoprotein II gene. *Mol Cell Endocrinol.* 1994 Nov;105(2):175-82.
31. Schmitt M, Bausero P, Simoni P, Queuche D, Geoffroy V, Marschal C, Kempf J, Quirin-Stricker C. Positive and negative effects of nuclear receptors on transcription activation by AP-1 of the human choline acetyltransferase proximal promoter. *J Neurosci Res.* 1995 Feb 1;40(2):152-64.
32. Homma H, Kurachi H, Nishio Y, Takeda T, Yamamoto T, Adachi K, Morishige K, Ohmichi M, Matsuzawa Y, Murata Y. Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene. Existence of a unique estrogen response element on the lipoprotein lipase promoter. *J Biol Chem.* 2000 Apr 14;275(15):11404-11.
33. Miller CD, Miller WL. Transcriptional repression of the ovine follicle-stimulating hormone-beta gene by 17 beta-estradiol. *Endocrinology.* 1996 Aug;137(8):3437-46.
34. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev.* 2000 Dec;52(4):513-56. Review.
35. Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues. *Endocr Rev.* 1998 Feb;19(1):3-17. Review.

36. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):153-83. Review.
37. Razandi M, Pedram A, Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors signal to antiapoptosis in breast cancer. *Mol Endocrinol.* 2000 Sep;14(9):1434-47.
38. Chambliss KL, Simon L, Yuhanna IS, Mineo C, Shaul PW. Dissecting the Basis of Nongenomic Activation of eNOS by Estradiol: Role of ER{alpha} Domains with Known Nuclear Functions. *Mol Endocrinol.* 2004 Oct.