

흰쥐 자궁에서 스테로이드호르몬에 의한 c-Fos, CREB, ATF 및 HSP70의 발현에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 의학과 및 의과학 연구소 분자생물학부,
*제주대학교 의과대학 조직학교실

이 영 기* · 김 성 례

Effect of Steroid Hormones on the Expression of c-Fos, CREB, ATF, and HSP70 in Rat Uterus

Youngki Lee* and Sung Rye Kim

*Department of Medicine and Division of Molecular Biology, Ewha Medical Research Center,
College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Dept of Histology*,
College of Medicine, Cheju National University, Cheju, Korea*

= Abstract =

Steroid hormone is known to cause the dynamic changes of mammalian uterus during reproductive cycle. However there is little information about the effect of estrogen (E) and progesterone (P) on the expression of various transcription factors involved in gene expression. Thus the present study was designed to demonstrate E and/or P-induced expression of c-Fos, CREB, ATF and HSP70 in rat uterus.

Rats, ovariectomized (OVX) for two weeks, were divided into 6 experimental groups, 1) OVX, 2) OVX+V, 3) OVX+E, 4) OVX+P, 5) OVX+E+V, 6) OVX+E+P, and western blotting assay for nuclear extract and immunohistochemical staining were carried out for each experimental group.

Treatment of E (10 μ g) showed to increase the expression of c-Fos, CREB, ATF, and HSP70, and maximal expression was occurred at 3~6 hr after E administration. P (1mg) also increased, but much less than E, the expression of c-Fos, ATF, and HSP70. However, P did not reveal any effect on the expression CREB. P treatment 4 hr after E injection decreased c-Fos, CREB, and ATF expression, but did not show any change in the E-induced HSP70 expression. In immunohistochemical study c-Fos-, CREB-, and ATF-immunoreactivities were confined to the cells of luminal epithelium of uterine endometrium. These results suggest that proliferation and differentiation of rat uterus during reproductive cycle may mediated via expression of transcription factors, such as c-Fos, CREB, ATF, and HSP70.

Key Word: Uterus, Ovariectomy, Steroid hormone, Transcription factor, Western blotting, Immunohistochemistry

본 연구는 1996년도 교육부 학술연구조성비 (기초의학 96-204)에 의하여 연구되었음.

Correspondence: Sung Rye Kim, Ph.D., Department of Biology, College of Medicine Ewha Womans University Seoul 158-056, Korea Tel) 02-650-5761.

서 론

포유류의 자궁은 발정주기 (estrous cycle)를 통하여 형태적, 기능적으로 변화하고 있으며, 또한 수정된 배자를 착상시켜서 이것이 새로운 생명체로 분화해 갈 수 있도록 자궁 조직세포의 분화가 활발하게 일어나고 있다. 이와 같은 자궁내 조직의 분화는 시상하부-뇌하수체-생식샘 축 (hypothalamus-pituitary-gonadal axis)에 의해 조절되는 estrogen과 progesterone의 작용에 의해서 유도되고 있음이 알려지고 있다 (Finn & Martin, 1969; Cook & Hunter, 1978; Kim & Cho, 1982). 그러나 자궁속막 (endometrium)은 자궁내강상피세포 (luminal epithelial cell), 자궁생상피세포 (glandular epithelial cell) 그리고 기질세포 (stroma cell) 등 여러 형태의 세포로 구성되어 있는 복잡한 구조이며, estrogen과 progesterone의 두 호르몬도 성주기에 따라 뇌하수체에서 분비되는 생식샘자극호르몬 (gonadotrophins)에 의해 주기적으로 조화를 이루며 분비되고 있다.

한편 지난 몇년간에 걸쳐 proto-oncogene인 c-fos가 다양한 자극에 반응하여 그 발현이 유도된다는 사실이 밝혀지고 있다. c-fos는 각종 성장인자, ions, 스테로이드 호르몬 등에 의해서 중추신경조직 및 말초조직에서도 발현되며 발생과정에서의 세포분화나 세포분열에도 관여하는 것으로 알려진 immediate early gene (IEG)이다 (Curran & Morgans, 1987). 또한 c-Fos (c-fos의 산물)는 c-jun의 산물 (c-Jun)과 heterodimer를 이루어 DNA의 AP-1 site에 결합함으로써 다른 유전자의 발현을 조절하는 transcription factor이며 근래에는 CREB (cyclic AMP responsive element binding protein), ATF (activation transcription factor) 등도 c-Fos 혹은 c-Jun과 dimer를 이루는 것으로 알려지고 있다 (Pennypacker *et al.*, 1995).

최근 estrogen은 자궁조직 및 중추신경계통에서 c-fos의 발현을 유도하며 특히 생쥐와 사람 자궁의 c-fos는 promoter지역에 estrogen에 반응하는 ERE (estrogen responsive element)를 가지고 있는 것으로 알려지고 있다 (Hyder & Stancel, 1994). 이러한 사실은 발정주기에 따라 혹은 임신의 초기에 스테로이드 호르몬에 의해 세포분화 또는 세포분열이 역동적으로 일어나는 자궁속막조직에서 estrogen이 그 수용체와 결합한 후 c-fos의 pro-

moter에 결합함으로써 c-Fos의 발현을 유도하고 그 결과로 세포분열이나 세포분화와 같은 자궁속막의 여러가지 변화 (late response effect)를 유발하는 것으로 추측할 수 있다. 그러나 자궁속막 조직에서 스테로이드 호르몬과 스테로이드 호르몬의 수용체, 그리고 c-Fos, c-Jun, ATF, CREB 등을 비롯한 세포분열 및 세포분화에 관여하는 것으로 알려진 transcription factors와의 상호관계에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다. 또한 estrogen의 처리에 의해 자궁조직에서 여러 종류의 heat shock protein (HSP)이 발현되며 이 protein의 발현양상은 c-Fos의 발현양상과 비슷한 것으로 알려졌다. 그러나 estrogen에 의해 이러한 HSPs 이 자궁조직의 어느 부위에서 생성되는지 그리고 c-Fos가 발현되는 세포와는 어떤 관련성을 가지는가에 대한 문제는 아직 전혀 알려지지 않고 있었다.

따라서 본 연구는 난소를 절제한 흰쥐에서 steroid hormone에 반응하여 위에서 언급한 여러가지 transcription factor와 HSP-70의 발현을 western blotting assay와 immunohistochemistry를 이용하여 관찰함으로써 자궁속막의 분화와 관련된 기작의 일면을 밝히고자 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 처리

본 실험에 사용된 흰쥐는 이화여대 의과대에서 사육하는 성숙한 암컷의 Sprague-Dawley strain이다. 실험목적에 따라 발정주기는 자궁질 도말법에 의해 확인하여 2회 이상 정상적인 발정주기를 갖는 것을 사용하며 난소제거용 실험에 사용될 흰쥐는 난소제거 후 2주일 경과 후 estrogen (5 µg estradiol in 10% ethanol/saline + 5 µg estadiol benzoate (EB) in sesame oil) 및 progesterone (1 mg in sesame oil)을 실험군에 따라 피하투여하였다. 실험군으로는 1) OVX, 2) OVX + vehicle, 3) OVX + E, 4) OVX + P, 5) OVX + E + P으로 나누어 쓰며 각 군에 3마리씩 배정하였다 (이후 OVX를 X로 함).

2. Western Blotting

흰쥐를 decapitation한 후 uterus를 적출하며 nuclear protein extraction은 Hagenduchle 등 (1992)의 방법을 변형하여 사용하였다. 즉 uterus를 homogenization buffer (15 mM Tris pH 7.5, 60 mM KCl,

15 mM NaCl, 0.15 mM spermine, 0.15 mM spermidine, 14 mM β -mercaptoethanol, 0.5% NP-40, 10 μ M TPCK, 0.5 mM PMSF, 0.3 M sucrose)에 넣어 균질화하여 50~100 μ m mesh로 filtration한 후 0.9 M sucrose pad에 넣어 3,500 rpm으로 4°C에서 10분간 원심분리하여 nucleus pellet을 얻었다. Low salt buffer (20 mM Tris pH 8.0, 25% glycerol, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 0.02 M KCl, 0.2 mM PMSF)에 넣어 stirring하면서 high salt buffer (low salt buffer의 0.02 M KCl 대신 1.2 M KCl)을 final conc.이 0.3M이 되게 첨가하여 1시간 동안 stirring하였다. 17,000 rpm으로 4°C에서 30분간 원심분리하여 nuclear protein을 얻어 Lowery method에 의해 단백질정량을 한 후 Western blotting에 사용하였다. 전기영동은 10% SDS-PAGE로 시행하였으며 전기영동이 끝난 후 semi-dry electrophoretic transfer method에 의해 단백질을 gel로부터 NC paper로 이동시켰다. 제1항체를 1:1000으로 희석한 후 24시간 동안 반응시켰으며 biotinylated second antibody, avidin labelled alkaline phosphatase로 각각 2시간 동안 반응시켰다. 발색은 chemiluminescent substrate인 CSPD (Tropix)를 사용하며, Amersham hyperfilm으로 2시간 동안 감광시켰다.

3. 면역조직화학적 염색

흰쥐를 ethyl ether (Junsei)로 흡입 마취시킨 후 흉곽을 절개하여 심장을 노출시킨 뒤 좌심실을 통하여 생리식염수와 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4)에 녹인 4% paraformaldehyde 고정액을 관류시켰다. 그 다음 복강을 열고 자궁을 적출한 다음 동일한 고정액에 4시간 동안 후고정을 하였다. 고정된 자궁은 냉동절편을 위해서 20% sucrose 용액에 넣어 4°C에서 overnight 시켰다. 다음날 냉동용 포매제인 OCT compound로 포매한 후 액체질소에 증탕한 에탄올에 넣어 얼렸다. 냉동절편기 (Reichert Jung cryostat)로 25 μ m 두께의 연속절편을 얻은 후 0.01 M phosphate buffered saline (pH 7.4)으로 2~3번 수세하고 면역염색용 dish로 옮겨 free-floating method 혹은 gelatin-coated slide에 부착하여 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 내인성 peroxidase를 억제하기 위하여 3% H_2O_2 로 10분간 처리하고 PBS로 10분씩 3회 세척하였으며, 또한 비특이성 반응을 제거하기 위해 normal goat serum을 상온에서 30분 동안 반응시켰다. 여분의

혈청을 제거하고 제1항체를 4°C에서 overnight 시킴으로써 항원-항체 반응을 유도하였다. 제1항체의 조직내로의 투과성을 높이기 위해 Triton X-100을 0.4%가 되도록 PBS에 첨가하여 (이하 PBSTx로 함) 만든 용액에 1:500정도로 희석하여 사용하였다. 1차항체로 반응시킨 조직은 PBSTx로 30분씩 3회 세척한 후, 제2항체인 biotinylated goat anti-rabbit immunoglobulin G (Vector)를 1:100으로 희석하여 1시간 동안 반응시켰다. PBSTx로 다시 3회 세척하고 peroxidase-labelled avidin (Vector)를 1:500으로 희석하여 1시간 동안 반응시키고 같은 방법으로 세척한 후 기질액에 넣어 갈색의 침착물을 확인하였다. 이때 사용한 기질액은 3,3'-diaminobenzidine (Sigma) 20 mg을 100 ml의 PBS에 포화시켰으며 정색반응 직전에 과산화수소를 0.005%가 되도록 첨가하여 5분 동안 반응시켰다. 방법론적 특이성을 규명하기 위해서 1차항체 대신 PBS를 대신 사용하며 면역염색을 하여 염색반응이 나타나지 않은 것을 관찰하였으며, 또한 본 연구에 사용한 1차항체의 특이성을 검증하기 위해서는 제1항체를 1:500으로 희석한 1 ml의 용액에 각각의 antigens을 10 μ g 첨가하여 제1항체 대신 사용함으로써 그 특이성을 규명하였다.

결 과

Estrogen을 처리한 후 시간대별로 흰쥐의 자궁을 적출하여 c-Fos와 HSP70의 발현을 Western Blotting으로 관찰한 결과 c-Fos는 1시간이 경과한 후 발현되기 시작하여 3~6시간대에 최고로 발현되었으며 12시간 이후에는 급격히 감소되는 양상을 보여주었으며 (Fig. 1), CREB, ATF의 경우에서 비슷한 발현양상을 관찰할 수 있었다. 반면에 HSP70은 estrogen에 의해서 1시간대에 발현되기 시작하여 3~6시간 경과후에 최대로 발현되었으나 12시간 이후에도 어느정도 유지되었다 (Fig. 2).

한편 스테로이드호르몬에 의한 c-Fos의 발현은 estrogen과 progesterone에 의해서 모두 증가하는 양상을 보여 주었으나 estrogen에 의해서 그 증가하는 양이 훨씬 컸으며 (약 18배), estrogen을 투여한 후 24시간 후에 progesterone을 함께 투여한 군에서는 오히려 estrogen을 투여하고 24시간 후에 saline을 투여한 군에 비해 c-Fos의 발현이 감소하는 것으로 나타났다 (Fig. 3). CREB의 경우는 progesterone은 거의 영향을 주지 않았으며 estro-

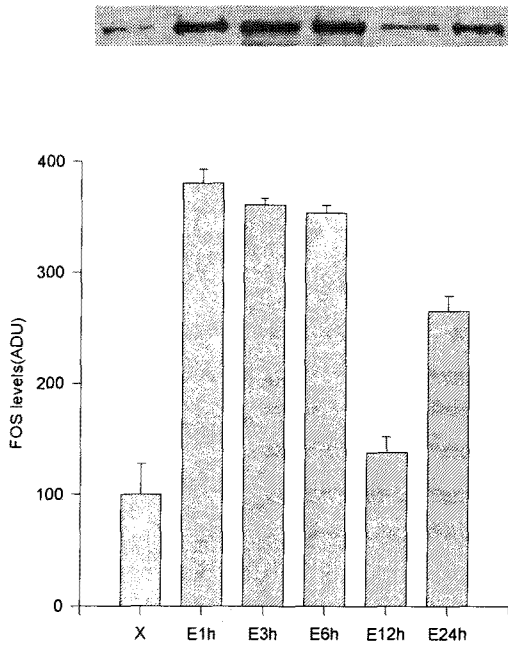


Fig. 1. Temporal pattern of c-Fos induction by estrogen. After estrogen treatment rats were sacrificed at the time interval indicated above and nuclear extract were analyzed for c-Fos immunoreactivity using western blotting analysis. c-Fos levels are expressed as ADUs over the control without estrogen treatment. Estrogen (10 μ g).

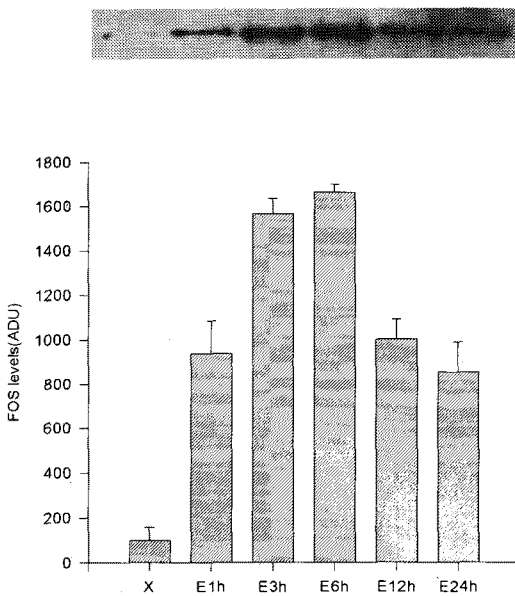


Fig. 2. Time course of estrogen-induced HSP70 expression in rat uterus.

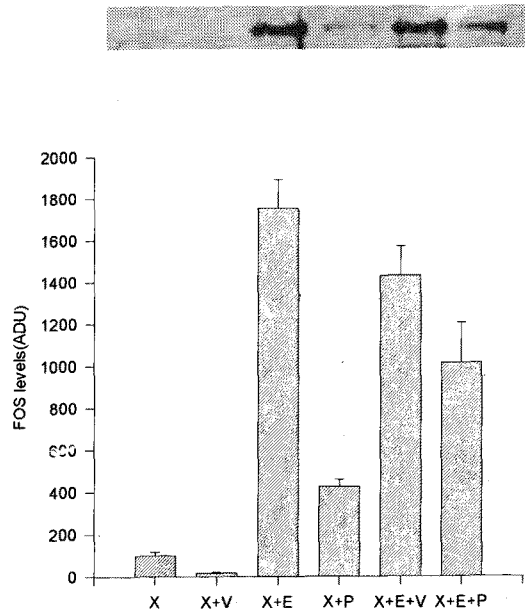


Fig. 3. Levels of c-Fos in rat uterus induced by various steroid hormonal milieu. Two weeks after ovariectomy, estrogen (10 μ g) or progesterone (1 mg) was subcutaneously introduced and sacrificed 3 hours later (X+E, X+P). 24 hours after estrogen administration, progesterone was injected to X+E treated groups and sacrificed 3 hours later (X+E+P).

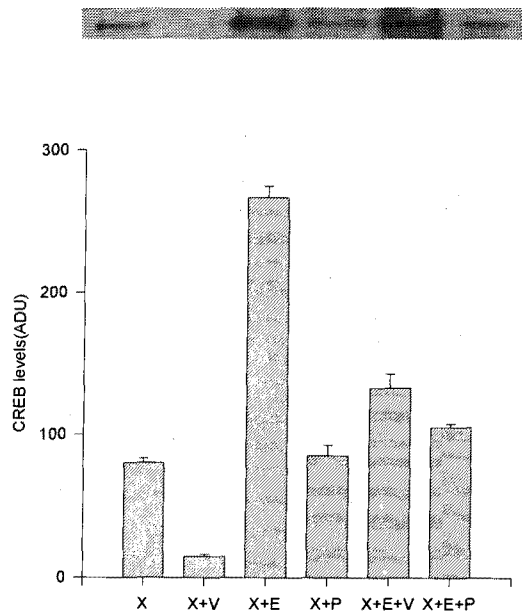


Fig. 4. Effect of estrogen and/or progesterone on CREB induction in rat uterus.

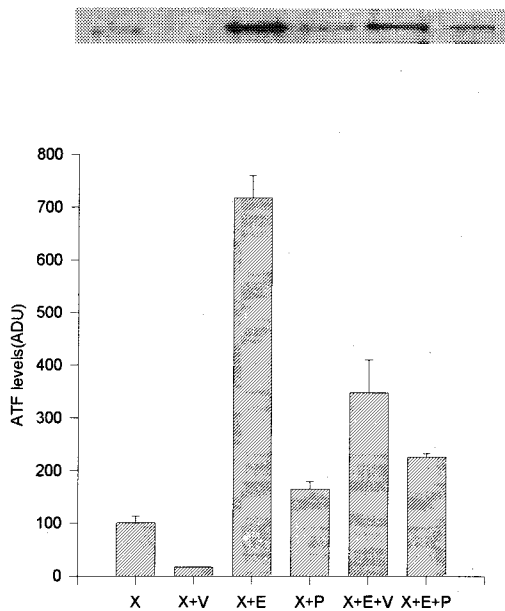


Fig. 5. Effect of estrogen and/or progesterone on ATF induction in rat uterus.

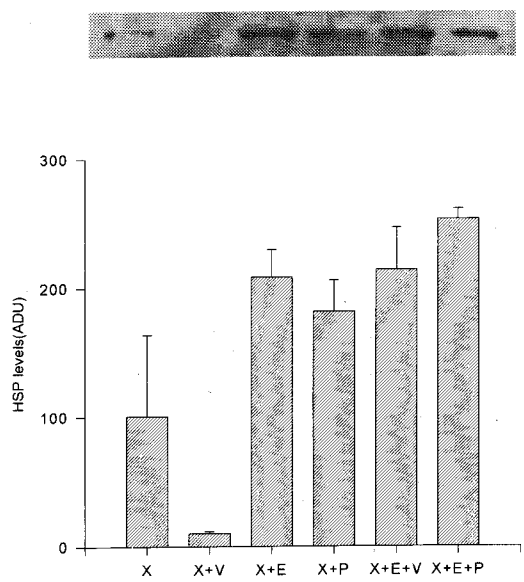


Fig. 6. Effect of estrogen and/or progesterone on HSP70 induction in rat uterus.

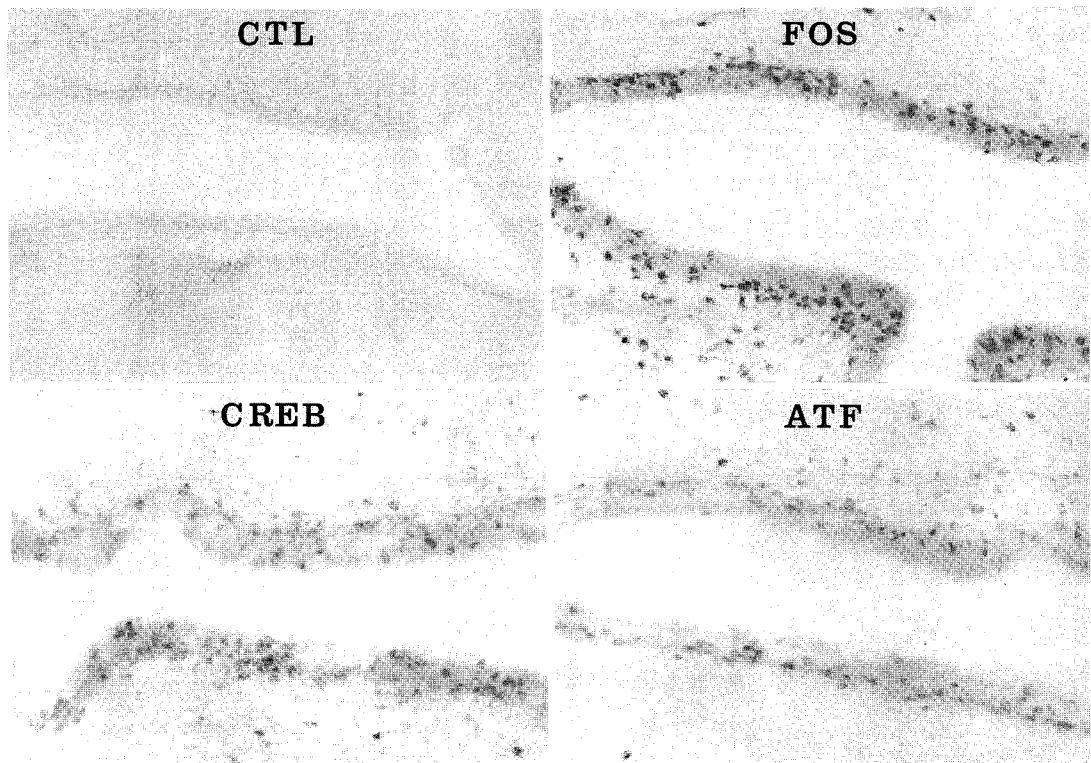


Fig. 7. Immunohistochemical localization of estrogen-induced c-Fos, CREB, and ATF immunoreactivity in rat uterus. CTL, control group. $\times 100$.

gen을 투여한 경우에는 그 발현이 현저히 증가하였다. 그러나 estrogen을 처리하고 24시간 이후에 progesterone을 투여하였을 경우는 대조군 (X+E+V)에 비해 약간 감소하는 양상을 보여 주었다 (Fig. 4). ATF는 estrogen을 처리했을 때 그 발현이 현저히 증가하였고 progesterone을 투여한 경우는 대조군 보다 약간 증가한 것으로 나타났다. Estrogen과 progesterone을 함께 처리한 실험군에서는 대조군보다 약간 감소하는 것으로 나타나 전체적으로 CREB의 경우와 비슷한 양상을 보여 주었다 (Fig. 5). HSP70은 estrogen이나 progesterone 모두에 의해 그 발현이 증가하는 양상을 보여 주었고 두 스테로이드호르몬을 동시에 투여한 경우에도 증가한 정도에 별 차이가 없었다 (Fig. 6). 마지막으로 자궁조직의 어느 부위에서 estrogen에 반응하여 이러한 protein이 발현되는가를 규명하기 위하여 면역조직화학적방법을 시행하였는데 이들 모두 자궁속막의 luminal epithelium에서 발현되는 것으로 나타났다 (Fig. 7).

고 찰

대부분의 포유류의 자궁조직은 발정주기와 임신기간동안 주기적으로 형태적 및 생리적 변화를 한다. 이 변화는 난소호르몬 즉 estrogen과 progesterone의 조화있는 분비에 의한 것 (Yochim & DeFeo, 1963; Cook & Hunter, 1978)으로 알려지고 있다. 그러나 이들 호르몬이 어떻게 자궁의 기능을 조절하는지 그 작용기작은 아직 확실히 알려지지 않아서 이를 밝히려는 연구가 여러모로 추진되고 있다. Nelson (1930)은 estrogen이 follicular phase에서 다량으로 분비되며 자궁조직을 분화시키는 데 이것은 progesterone보다 앞서 작용한다고 하였고 Marcus 등 (1967)과 Finn 등 (1969)은 이 estrogen이 착상유도요소라고 하였다. Luteal phase에는 progesterone이 자궁으로 하여금 착상을 위한 준비를 하도록 자극을 주며 임신을 유지하도록 한다. 또한 이 시기에는 미량으로 분비되는 estrogen도 착상을 유도하는 역할을 한다는 것이 밝혀졌다 (Smith & Biggers, 1968). 이상의 보고들로 미루어 볼 때 자궁조직은 follicular phase에 estrogen의 작용이 먼저 있는 후 luteal phase에 progesterone과 estrogen에 의하여 stromal cell의 성장과 분화가 일어난다고 생각된다. 그러므로 이러한 호르몬의 주기적 분비와 그 양적 균형이 발정주기와 착

상, 그리고 임신을 조절할 것이라는 추측을 하게 된다.

한편 c-fos는 성장인자 (growth factor)에 반응하여 세포분열 즉 Go stage에서 S phase로 진행하는데 관여하는 유전자를 찾는 과정에서 발견되었으며 (Kelly *et al.*, 1983; Greenberg & Ziff, 1984) 이 유전자는 성장인자에 의한 자극 이후 수분 이내에 발현되었다가 곧 소멸되는 특징이 있는 것으로 밝혀졌다 (Muller *et al.*, 1984). c-fos발현의 이러한 특징은 외부의 자극에 대해서 나타나는 세포의 반응을 조절하는 역할을 할 것으로 추측되었다. 결국 c-Fos는 또 다른 IEG인 c-jun의 산물과 결합하여 heterodimeric transcription factor complex를 이룬 후 (Halazonetis *et al.*, 1988; Kouzarides & Ziff, 1988; Rauscher *et al.*, 1988) DNA의 promoter지역에 있는 AP-1 site에 결합함으로써 유전자 (probably late response gene)의 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌다 (Kouzarides & Ziff, 1988; Gentz *et al.*, 1989). 그 이후 c-Fos와 유사한 구조와 기능을 가지는 FRAs (Fos Related Antigens) 그리고 c-Jun과 유사성을 가지는 Jun-B, Jun-D 등도 발견되었으며 (Cohen & Curran, 1988; Ryder *et al.*, 1988), 이들은 모두 다양한 조합의 dimer를 이룬 후 -TGACTCA-의 DNA sequence로 이뤄진 AP-1 site에 결합한다. promoter의 AP-1 site에 결합하여 AP-1 DNA binding complex형성하는 transcription factor가 c-Fos 혹은 c-Jun계열으로서 dimer를 이루나 최근에 이르러서는 이들외에도 cyclic AMP responsive element binding protein (CREB), activator transcription factor (ATF) 등도 c-Fos 혹은 c-Jun과 heterodimer를 이루어 AP-1 site 혹은 CRE에 결합하는 것으로 보고되고 있다 (Hai & Curran, 1991; Pennypacker *et al.*, 1995).

앞서 언급한 바와 같이 생식샘에서 분비되는 estrogen과 progesterone은 단백질합성이나 세포성장을 조절하는 유전자의 발현을 조절하는 요소이며 (O'Malley *et al.*, 1983), 특히 estrogen은 자궁속막의 상피세포에 작용하여 세포분열을 촉진한다 (Quarby & Korach, 1984). 이러한 estrogen의 작용이 어떤 기작을 통하여 일어나는가에 대한 문제는 거의 알려진 바가 없었으나 지난 수년동안 세포분열과 관련된 일련의 protooncogene이 발견됨으로써 일단의 해결의 실마리를 제공하게 되었다. 즉 c-fos의 promoter지역에 estrogen-estrogen receptor complex와 결합하는 ERE (estrogen respon-

sive element)가 존재하며 (Hyder & Stancel, 1994), northern assay에 의해서는 실제로 estrogen에 의해서 흰쥐 뇌의 시상하부와 자궁에서 c-Fos 및 c-Jun이 발현되는 것으로 보고되었다 (Insel, 1990; Weisz et al., 1990; Zheng et al., 1996). 한편 estrogen의 처리에 의해 자궁상피세포에서 heat shock protein (HSP) mRNA가 유도되는 것으로 알려지고 있다 (Mobbs et al., 1990). 이러한 사실은 estrogen에 의한 HSP-70의 발현양상이 c-Fos의 발현양상과 비슷하며 또한 heat shock에 의해서 c-Fos가 발현되는 것으로도 알려지고 있으나 (Dragnow et al., 1989) 자궁조직에서 estrogen과 HSP 및 c-Fos와의 연관성에 대해서는 알려진 바가 없다.

본 연구에서 estrogen의 처리에 의해 발현되는 c-Fos의 발현양상은 1~3시간 내에 최고로 발현되며 그 이후로는 어느정도 감소되는 것으로 나타났다. 이러한 양상은 CREB나 ATF의 경우에서도 비슷한 모습을 보여주고 있어 c-Fos가 CREB나 ATF와 heterodimer를 이루어 자궁속막의 증식과 분화를 유도하는 유전자 즉 late response gene의 promoter에 결합함으로써 그 기능을 할 것이라는 사실을 시사하고 있다. 또한 이러한 연구결과는 지금까지 잘 알려진 바와 같이 신호전달체계에 있어서 protein kinase A와 protein kinase C를 통한 경로 사이의 상호연결성 (cross talk)과도 부합되는 결과라 할 수 있다. 그러나 앞서 언급한 바와 같이 c-fos의 경우에는 promoter에 ERE가 존재하는 것으로 밝혀졌으나 (Hyder & Stancel, 1994) CREB와 ATF의 promoter 지역에서 ERE가 존재하는지에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없어 보다 명확한 구명을 위해서는 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다. estrogen 처리후 24시간 내에서도 c-Fos가 상당히 증가된 채로 유지되고 있었는데 이것은 c-Fos라기보다는 Fos-related antigen (FRA)인 것으로 보인다 (Cohen & Curran, 1988; Ryder et al., 1988). HSP70의 경우 다른 연구자들에 의해 보고된 HSP90과는 달리 3~6시간대에 최대 발현되었다. 본 실험에서는 nuclear protein만을 측정대상으로 하였기 때문에 두 단백질이 실제로 시간적으로 다른 양상으로 발현되는지는 명확하지 않다.

Progesterone에 의해서 c-Fos의 발현이 약간 증가하는 것으로 나타났는데 이것은 progesterone이 estrogen과 더불어 자궁속막의 증식과 분화에 관여하는 호르몬이라는 사실과 부합되는 결과이며

또한 흰쥐의 시상하부에서 estrogen과 progesterone에 의해 GnRH 신경세포에서 c-Fos가 발현된다는 보고 (Hoffman et al., 1990; Lee et al., 1992)와도 일치하는 결과라 할 수 있다. X+E+P 군의 경우 대조군인 X+E+V 군에 비해 c-Fos의 발현이 감소하는 것으로 나타나 두 호르몬에 의한 부가 효과 (additive effect)가 관찰되지 않았는데 이것은 progesterone 처리 24시간 전에 estrogen의 처리에 의해 발현된 c-Fos가 자궁속막의 증식과 분화를 이미 유도함으로써 나타난 결과로 보이며 이러한 양상은 CREB나 ATF의 경우에도 동일하게 나타났다.

결 론

본 연구는 자궁속막의 세포증식과 분화와 관련하여 스테로이드호르몬이 여러 가지 transcription factor와 HSP70의 발현에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) estrogen의 처리는 c-Fos, CREB, ATF, HSP70의 발현을 현저히 증가시켰으며, 이들은 처리후 1시간대에 발현되기 시작하여 3~6시간대에 최대 발현되었다.

2) Progesterone의 처리는 c-Fos와 HSP70의 경우는 그 발현을 증가시켰으나, CREB와 ATF의 경우는 영향을 미치지 않았다.

3) Progesterone은 estrogen에 의해 발현이 증가된 c-Fos, CREB, ATF를 억제하는 것으로 나타났다.

4) 면역조직화학적 염색의 결과 c-Fos, CREB, ATF는 자궁의 luminal epithelium에 존재하는 세포에서 estrogen에 의해 발현되는 것으로 나타났다.

인 용 문 헌

- Cohen D, Curran T: Fra-1: a serum-inducible, cellular immediately early gene that encodes a Fos-related antigen. *Mol Cell Biol* 1988, 8, 2063-2069.
- Cook B, Hunter RHF: Systemic and local hormonal requirements for implantation in domestic animals. *J Reprod Fert* 1978, 54, 471-482.
- Curran R, Morgan JI: Memories of Fos. *Bioassays* 1987, 7, 255-258.
- Dragnow M, Currie RW, Robertson HA: Heat shock induces c-fos protein-like immunoreactivity

- in glial cells in adult rat brain. *Exp Neurol* 1989, 106, 105-112.
- Finn CA, Martin L: Hormone secretion during early pregnancy in the mouse. *J Endocrinol* 1969, 45, 57-65.
- Gentz R, Rauscher FJ, Abate C, Curran T: Parallel association of Fos and Jun leucine zippers juxtapose DNA binding domains. *Science* 1989, 243, 1695-1699.
- Greenberg ME, Ziff EB: Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene. *Nature* 1984, 311, 433-438.
- Hai T, Curran T: Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and ATF/CREB alters DNA binding specificity. *Proc Natl Acad Sci* 1991, 88, 3720-3724.
- Halazonetis TD, Georgopoulos K, Greenberg ME, Leder P: c-jun dimerizes with itself and with c-Fos, forming complexes of different DNA binding affinities. *Cell* 1988, 55, 917-924.
- Hoffman GE, Lee WS, Attardi B, Yann V, Fitzsimmons MD: Leuteinizing hormone-releasing hormone express c-fos antigen after steroid activation. *Endocrinology* 1990, 126, 1736-1741.
- Hyder SM, Stancel GM: In vitro interaction of uterine estrogenreceptor with the estrogen response element present in the 3' flanking region of the murine c-fos protooncogene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994, 48, 69-79.
- Insel TR: Regional induction of c-fos-like protein in rat brain after estradiol administration. *Endocrinology* 1990, 126, 1849-1853.
- Kelly K, Cochran BH, Stiles CD, Leder P: Cell-specific regulation of the c-myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor. *Cell* 1983, 35, 603-610.
- Kim SR, Cho WK: On the activity of phosphatase in the endometrium of the rat uterus during early pregnancy. *Kor J Fertil Steril* 1982, 8(2), 1-11.
- Kouzarides T, Ziff E: The role of the leucine zipper in the fos-jun interaction. *Nature* 1988, 336, 646-651.
- Lee WS, Abbud R, Smith MS, Hoffman GE: LHRH neurons express c-jun protein during the proestrous surge of leuteinizing hormone. *Endocrinology* 1992, 92, 3101-3103.
- Marcus ST, Shelesnyak MC: Studies on the mechanism of nidation. XXV 1 proestrous oestrogen as a hormonal parameter of nidation. *Endocrinology* 1967, 80, 1038-1042.
- Mobbs CV, O'Malley KL, Lauber A, Rom GJ, Pfaff DW: Heat-shock-70 mRNA induced by estradiol in uterine secretory cells: analysis by northern and slot blot and in situ hybridization. The Endocrine Society, 71st Annual Meeting Program and Abstract, 1990, pp. 204
- Muller R, Bravo R, Bruckhardt J, Curran T: Induction of c-fos gene and protein by growth factors precedes activation of c-myc. *Nature* 1984, 312, 716-720.
- Nelson WO, Pfaffner JJ: Experimental production of deciduomata in the rat by an extract of the corpus luteum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930, 27, 863-866.
- O'Malley BW, Tsai M, Schrader WT: Structural considerations for the action of steroid hormones in eucaryotic cells. In *Steroid Hormone Receptors: Structure and Function* (H Erikson and JA Gustafsson, Eds.). Amsterdam: Elsevier, 1983, 307-327.
- Pennypacker KR, Hudson PM, Hong JS, McMillan MK: DNA binding activity of CREB transcription factors during ontogeny of the central nervous system. *Dev Brain Res* 1995, 86, 242-249.
- Quarby VE, Korach KS: The influence of 17 β -estradiol on patterns of cell division in the uterus. *Endocrinology* 1984, 114, 1-7.
- Rauscher FJ III, Cohen DR, Curran T, Bos TJ, Vogt PK, Bohman D, Tjian R, Franza BR Jr: Fos-associated protein P39 is the product of the jun proto-oncogene. *Science* 1988, 240, 1010-1016.
- Ryder K, Lau LF, Nathans D: A gene activated by growth factors is related to the oncogene c-jun. *Proc Natl Acad Sci* 1988, 85, 1487-1491.
- Smith DM, Biggers JD: The oestrogen requirement for implantation and the effect of its dose on the implantation response in the mouse. *J Endocrinol* 1968, 41(1), 1-9.

- Weisz A, Cicatiello L, Persico E, Scalona M, Bresciani F: Estrogen stimulates transcription of c-jun protooncogene. *Mol Endocrinology* 1990, 4, 1041-1050.
- Yochim JM, DeFeo VJ: Hormonal control of the onset magnitude and duration of uterine sensitivity in the rat by steroid hormones of the ovary. *Endocrinology* 1963, 72, 317-326.
- Zheng J, Johnson ML, Redmer DA, Reynolds LP: Estrogen and progesterone receptors, cell proliferation, and c-fos expression in the ovine uterus during early pregnancy. *Endocrinology* 1996, 137, 340-348.
-