

여성생식기관에서 프로제스테론의 분자생물학적 기능

성신여자대학교 생물학과, 기초과학연구소

전 용 필*

Molecular Regulation of Female Reproductive Tracts by Progesterone

Yong-Pil Cheon*

Department of Biology, Institute for Basic Sciences, Sungshin Women's University

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(1): 1-18.]

프로제스테론을 포함한 성 스테로이드 호르몬은 정상적인 임신과 임신 유지에 있어 핵심 조절요인으로 잘 규명되어 있다. 생식과 관련되어 여성생식기관에서 관찰되는 세포 및 조직학적 변화는 매우 뚜렷하며 그 특성이 잘 규명되었다. 그러나 분자수준에서 이들 현상과 관련된 작용 기작에 대한 이해는 미비한 실정이다. 최근 대단위고속처리방법 (high through-put methodology)의 발달에 힘입어 특정 시기의 조직 또는 기관에서 발견되는 유전자 동정과 이를 근거로한 데이터베이스 확립, 단백질 정보, 유전자 정보, 생물정보학 등의 힘을 빌어 세포 내 분자적 수준에서의 연구가 진행되고 있다. 이러한 노력은 단일 유전자 수준에서의 기능 이해라는 측면에서 이들 각 유전자 간의 네트워크를 통한 세포 및 조직 수준에서의 조절 개념으로 발전되는 계기를 마련하였다. 프로제스테론을 포함한 스테로이드 호르몬은 표적세포 내 결합하는 수용체의 분포 위치에 따라 유전자전사조절인자로서 또는 세포질 내 인산화 조절자로서 세포활성을 조절한다. 생식과 관련된 프로제스테론의 역할은 유전자전사

조절인자로서의 기능을 통한 것이 주된 것으로 일반적으로 받아들여지고 있다. 따라서 본 종설에서는 이를 바탕으로 임신 유도 및 임신 유지에 중추적 조절자로 알려진 스테로이드 호르몬인 프로제스테론이 여성생식기관인 난소, 자궁, 질샘의 기능과 관련된 분자 수준에서의 조절 기작에 대하여 알아보하고자 한다.

1990년대 이후 스테로이드 호르몬은 임신, 피임, 자궁암, 유방암 등과 관련하여 매우 귀에 익은 용어가 되었다. 생식과 관련된 호르몬의 조절 및 생식기관의 생리적 또는 병리적 변화는 다른 기관에 까지 쉽게 영향을 미치는 특성이 있어 사람의 일상에 가장 큰 영향력을 갖는다. 따라서 많은 기초 연구와 임상적 응용 그리고 내분비장애화학물질의 범람 등에 사회적 관심이 집중되어 왔다.

스테로이드 호르몬은 뇌, 생식소, 골수 등의 세포활성 조절자로 신체 전반에 걸친 영향력을 갖는 광범위한 신체 조절자로 그 역할을 수행하는 것으로 알려져 왔다. 신체 각 부위에서 스테로이드 호르몬의 역할과 관련된 호르몬 제제의 개발, 내분비교란화학물질에 대한 염려 또는 기타 다른 요인들에 의한 항상성 유지 등과 관련하여 지속적으로 새로운 사실들이 밝혀지고 있다. 비록 구조 및 기능적

주관책임자: 전용필, 우) 136-742 서울특별시 성북구 동선동3가 249-1, 성신여자대학교 생물학과, 기초과학연구소
Tel: (02) 920-7639, Fax: (02) 920-2093
e-mail: ypcheon@sungshin.ac.kr

*본 논문은 성신여자대학교의 지원을 받아 수행되었음.

변화의 원인인 특정 단백질들의 발현, 발현된 단백질의 활성 조절, 발현된 단백질 간의 상호 기능적 연계에 대한 이해는 매우 미미하나, 생식소에서의 내분비 조절, 임신 유지, 피임 등과 관련한 성 스테로이드 호르몬 (sex steroid hormone)의 역할은 조직 및 세포 수준에서 오랜 기간 동안 많은 사실들이 알려졌다.^{1~3}

스테로이드 호르몬 작용관련 표적세포 개념에서의 연구는 1960년대에 방사선동위원소를 사용하여 활발히 진행되었다. 쥐 자궁에서 에스트로겐 (estrogen) 수용체에 대한 연구 결과가 발표된⁴ 이후, 표적세포에서 스테로이드 호르몬이 그 수용체와의 복합체를 형성하고 이에 따른 복합체의 구조적 변화를 통해 유전자 발현이 조절된다는 두 단계 모델 (two-step model)이 제안되었다.⁵ 이를 바탕으로 밝혀진 새로운 사실들과 함께 스테로이드 호르몬 수용체가 배위자 의존성 전사조절인자 (ligand-inducible transcription factor)로써 역할을 수행함이 매우 잘 규명되었다.⁶

스테로이드 호르몬의 세포 수준에서의 기능은 핵 수준에서의 전사조절인자 기능과 세포질 신호 전달과 관련된 일련의 인산화 조절 기능으로 나누어 볼 수 있다.⁷ 스테로이드 호르몬 수용체는 스테로이드 호르몬 활성 매개자로 스테로이드/갑상선호르몬수용체 대가족 (steroid/thyroid hormone receptor superfamily)과 배위자 (ligand)가 아직 밝혀져 있지 않은 고아핵수용체 (orphan nuclear receptors)로 구분된다.^{8~10}

분자 수준에서 스테로이드의 역할은 그들의 수용체가 표적세포 내 어느 곳에 위치해 있는가에 의존적으로 결정된다. 이들 수용체는 세포질 또는 핵 내에 위치하는 것으로 잘 알려져 왔으며 또한 원형질막에도 위치하고 있음이 밝혀졌다.^{11~13} 프로제스테론수용체 (progesterone receptor, PR)나 에스트로젠수용체 (estrogen receptor, ER)는 글루코코르티코이드수용체 (glucocorticoid receptors, GR)와 달리 세포질 보다는 주로 핵에 위치하고 있다. 그러나 프로제스테론 역시 유전체적 조절/비유전체적 조절

(genomic regulation/nongenomic regulation)의 두 가지 작용 기작으로 표적세포에서 기능을 수행한다.^{14~17} 다른 한편으로 프로제스테론이나 에스트로겐의 세포 수준에서의 주된 역할은 고전적 조절역할 경로 (pathway)인 특정 유전자의 발현 조절을 통하여 진행되는 것으로 제안되어 왔다. 프로제스테론수용체를 포함한 핵내 수용체 (nuclear receptor)들은 표적 유전자의 전사조절부위의 특정 인식도메인과 RNA 중합효소 (polymerase)의 활성과 관련된 공동활성인자 (coactivator)나 공동억제자 (corepressor) 단백질과의 특이 상호 반응을 통하여 표적유전자의 발현을 조절한다.¹⁸ 근래들어 대단위고속처리방법 (고속처리방법, high throughput methodology; DNA chip, protein chip, histo chip 등), 유전자 자료틀 (gene database), 단백질 자료틀 (protein data-base) 등을 이용하여 여성생식기에서의 분자 생화학적 측면에서 프로제스테론의 기능을 밝히고 있다.^{19,20}

프로제스테론수용체는 알파 (alpha, PR- α)와 베타 (beta, PR- β) 두 아형이 있으며, 이들은 생식기관에 따른 발현 분포가 다르고 이에 따른 조직 특이적 반응을 유도하는 것으로 알려져 있다. 프로제스테론의 여성생식기관에서 역할은 프로제스테론수용체 형질전환 동물 (progesterone receptor knockout mice, PRKO)의 표현형에서 쉽게 알 수 있다. 여성생식기관과 관련된 일반적 기능으로는 난소와 자궁에서 성숙난자의 배란, 착상 도움, 임신 유지, 젖샘 파리의 발달과 분만전 젖 단백질 합성의 억제와 젖 분비 억제 등이 있다.^{21~25}

난소에서 프로제스테론의 분자생물학적 기능

난포형성과정은 다양한 자가분비인자 (autocrine factor), 측분비인자 (paracrine factor), 내분비인자 (endocrine factor)들의 총합적 조절을 통해 진행된다. 이들 조절인자는 난포형성과정 중에 시기 특이적, 세포 특이적으로 발현되는데, 난포형성과정의 마지막 단계인 배란과정은 황체형성호르몬 (luteinizing hormone, LH) 급증 (surge) 이후 조절인자들의 연속

적 상호작용을 통하여 진행된다. 배란 이후, 난포세포는 프로제스테론을 생산하는 주된 세포로 분화하여 황체가 된다. 한편 프로제스테론의 세포활성 매개체인 프로제스테론수용체는 대부분의 난포세포와 황체세포에 분포하고 있으며, PRKO 생쥐에서 프로제스테론의 주 기능이 배란과 황체형성에 관련되어 있음이 밝혀졌다.^{23,26}

황체형성호르몬은 성장한 배란전난포 파열 (rupture)을 유도하는 일차적 신호로 과립세포 (granulosa cell)에서 시기 특이적으로 프로제스테론수용체 등의 합성을 야기한다. 프로제스테론의 활성을 매개하는 프로제스테론수용체는 과립세포나 난구세포 (cumulus cell)에서 발현되며 PR- α 가 우세적이다.^{27,28} 프로제스테론은 자가분비인자 (autocrine factor) 또는 측분비인자 (paracrine factor) 형태로 이들 수용체를 통하여 성숙한 난포 내 난자의 배란 기작을 수행한다.^{23,28,29}

프로제스테론수용체-알파 형질전환 생쥐 (PRAKO mouse)는 심한 배란 장애를 갖고 있으며 이들 생쥐의 배란 실패 난포들은 PRKO 생쥐에서 보이는 배란을 실패한 난포처럼 성숙한 상태의 난포와 그 안에 난자가 갇혀있는 형태적 특징을 갖는다. 그러나 수용체-베타 형질전환 생쥐 (PRBKO mice)는 배란 장애가 없다.³⁰ 다른 한편으로 CDB-2914나 RU486 등의 프로제스테론수용체 특이 길항제 (antagonist)의 배란전 난포에서의 배란 억제 등과 관련된 연구 결과를 통하여, 황체형성호르몬 신호를 받아 진행되는 배란은 프로제스테론수용체를 통한 순차적 유전자 발현에 의하여 조절될 것으로 생각된다.^{23,31}

황체형성호르몬-프로제스테론수용체 발현을 통한 난소 내 분자 수준에서의 역할을 알아보기 위하여 본인 등은 프로제스테론수용체 특이 길항제인 RU486, CDB-2914와 DNA microarray 방법을 이용하여 그 예상 유전자들을 난포형성과정 특정 단계들의 난소에서 동정하였다. 또한 이들 동정된 유전자들을 그 알려진 생물학적 기능에 따라 단백질 분해 효소와 그 억제제, 전사조절인자, 신호전달물질, 분

비조절물질, 세포외 기질 등으로 분류할 수 있었다.³² 또한 다른 연구 그룹에서도 이와 유사한 데이터들을 구축하고 있어 이를 바탕으로 단일 유전자 수준에서의 기능 뿐만이 아니라 유전자 간의 상호연계적 작용을 통한 난소에서의 기능 분석이 많이 진행되고 있다.

1. 분비성조절인자 발현 조절

분비성조절인자인 릴렉신 (relaxin)은 자궁협부에서 자궁협부 세포의 증식 조절을 통하여 분만과정을 조절하는 기능을 갖고 있음이 잘 알려져 있다. 이 외에 알려진 기능으로는 배란과 관련된 기능이다. 난소에서 릴렉신의 발현은 프로제스테론에 의존적인 것으로 밝혀졌으며, 난소주기의 중간과 말기에 자궁내막에서 발현이 증가하며 과립세포를 자극하여 plasminogen activator, collagenase, proteoglycanase, β -glucuronidase 등의 분비를 증가시켜 난포의 파괴 즉 배란을 촉진한다.^{33,34}

한편, 배란 현상은 난구세포나 난자-난구복합체의 분화에 의해서만 진행될 수 없다. 최근 혈관 수축과 관련된 것으로 그 기능이 알려져 있는 endothelin-2는 시기 특이적으로 난구세포에서 프로제스테론-프로제스테론수용체의 조절을 받아 발현됨이 밝혀졌다.³¹ Endothelin-2는 크게 두 가지 활동을 통하여 배란을 조절하는 것으로 보고되었다. 하나는 난포 내 세포에 자가분비 (autocrine) 또는 측분비 (paracrine) 양상으로 cGMP-dependent protein kinase II (cGK II) 활성을 매개로 활동하여 배란을 조절한 것이다. 이는 이 시기의 과립세포에 특이적으로 많이 분포하고 있는 프로제스테론수용체를 매개로 한 것이다.³¹ 다른 하나는 난포막에 위치한 평활근세포의 수축을 통하여 약화된 난포벽을 통해 성숙된 난자가 배란되도록 물리적 수축력을 제공한다는 것이다.³⁵

2. 전사조절인자 발현 조절

전사조절인자들은 그 표적유전자들의 발현을 조절함으로써 표적세포에서의 기능적 변화를 순차적으

로 유도해 간다. 프로জে스테론-프로জে스테론수용체에 의해 발현 조절되는 것 중의 하나는 이러한 순차적 변화를 유도해 가는데 중심적인 역할을 수행하는 전사조절인자의 발현 유도다. 최근에 핵수용체의 하나인 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma)가 프로জে스테론에 의해 난자에서 배란시기 특이적으로 발현됨이 밝혀졌다. 과립세포에서 특이적으로 PPAR gamma 유전자를 제거한 조절형질전환 생쥐 (conditional knockout mouse)에서 배란 장애가 있는데 endothelin-2, interleukin (IL)-6 등의 유전자 발현 변화가 관찰된다. 이는 PPAR gamma가 이들 유전자 조절을 통하여 배란이 정상적으로 진행되도록 하는데 관여함을 보이는 예이다.³⁶

3. 신호전달물질 발현 조절

세포 내 신호전달은 또한 특정 기능을 수행해야 할 세포의 세포 내 활성을 조절하는 통합적인 계(system)이다. Cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-dependent protein kinase II (cGK II)와 guanylate cyclase-A (Npr1; GC-A)는 배란전 난포의 난구세포에서 프로জে스테론에 의해 선택적으로 우세하게 발현되어 배란 동안 cGMP 기능과 관련된 경로(pathway)를 준비하는 것으로 보고되었다.³⁷ cGMP를 매개로한 신호전달 결과로 밝혀진 변화는 과립세포의 기능 변형,³⁸ cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 통한 LH 수용체의 발현, inhibin A 분비, estradiol 생성의 변화,^{38,39} 세포의 기질 발현의 변화 등이 있다.^{40,41}

4. 세포의 물질 수송 기작관련 유전자 발현 조절

한편 배란시기 동안에, 과립세포와 난구세포는 IL 계열 물질을 포함한 많은 물질을 합성하고 세포외배출작용(exocytosis)과정을 통해 세포밖으로 방출한다. 용해성 N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor protein은 세포외배출작용을 조절하는 기능을 수행하며, 이 단백질 중의 하나가 synaptosomal-associated protein(SNAP)25

이다. SNAP25는 신경세포에서 매우 많이 발현되며 또한 황체형성호르몬에 반응하여 난소에서도 많이 발현된다. PRKO 생쥐 모델, Snap25 promoter-luciferase reporter construct와 과립세포 배양 실험 등에서 SNAP25가 프로জে스테론-프로জে스테론수용체 복합체의 조절을 받는 것으로 밝혀졌다.⁴² 따라서 프로জে스테론이 배란과정에 참여할 수 있는 기작 중의 하나에 과립세포나 난구세포의 세포외배출작용 조절이 있음을 알 수 있다.⁴²

5. 단백질 분해효소 및 그 억제제 발현 조절

배란 현상에서 필수적인 사항 중의 하나가 성숙 난포의 체강쪽 부위에 제한된 파괴다. 이러한 파괴는 조직의 분화의 직접적인 관련이 있는데, 세포의 기질의 구성 변화 또는 특정 기질 성분의 제거가 세포, 조직의 분화 및 특정 조직의 파괴의 원인이 된다. 단백질 분해효소와 그 억제제는 세포의 기질의 제거 및 유지에 관련된 주된 조절자로 활동한다.⁴³ PRKO 생쥐 등을 이용한 실험에서 ADAMTS-1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs),⁴⁴ cathepsin L (a lysosomal cysteine protease),^{29,45} ADAM8 (a disintegrin and metalloproteinase 8)⁴⁶ 등의 단백질 분해효소가 프로জে스테론에 의해 발현 조절됨이 밝혀졌다. 따라서 프로জে스테론은 단백질 분해효소 등의 발현을 조절하여 배란과 관련한 세포의 기질의 변형 및 특정 부위의 파괴를 유도함을 알 수 있다.

6. 황체형성 조절

황체의 형성에도 프로জে스테론이 관여하고 있다고 알려져 왔는데, 이는 프로জে스테론수용체 발현이 황체형성호르몬에 의해 배란전 난포의 과립세포와 황체에서 발현됨이 증명됨으로써^{27,47} 알려졌던 사실들이 분자적 수준에서 증명되고 있다. PRKO 생쥐에서 황체형성에 결함이 발견됨으로써 황체형성은 프로জে스테론-프로জে스테론수용체의 영향을 받음이 분명해졌다.²³ 그러나 프로জে스테론-프로জে스테론수용체를 매개로 한 분자 수준에서 내분비

조직으로의 분화 조절 기작에 대한 이해는 매우 미비한 실정이다.

이처럼 프로세스테론은 그 수용체와 결합체를 형성한 후 활성화된 전사조절인자가 되어 성숙난포의 세포의 기질 변화,⁴⁸ 난포 내 다양한 신호관련 분자의 합성 및 분비관련 세포 내 반응 유도를 통하여 배란이 조절하는 다양한 분자 수준에서의 경로를 조절하는 중요한 조절자로서의 역할을 수행함을 알 수 있다. 다른 한편으로, 황체형성 역시 난포세포가 내분비 기능을 갖는 구조체로의 분화로 많은 유전자의 발현 결과로 인식된다. 배란과 관련된 기존에 알려진 다른 작용 기작 (예, 염증반응⁴⁹)과 함께 황체형성호르몬-프로세스테론수용체를 축으로 하는 분자 수준에서의 조절 기작들이 밝혀짐으로 배란과 관련한 여러 생리적, 병리적 증상들에 대한 이해의 폭이 확대되고 있다. 이러한 연구 결과는 upstream 또는 downstream 관계에 있는 유전자 산물의 연속적 반응을 통한 생물학적 목적 달성과, 한 가지 요인이 동시에 서로 다른 형의 세포에 작용하여 동일 목적의 생물학적 반응을 유도한다는 관점을 성립시키고 있다. 또한 보다 많은 분자적 상호작용의 경로들이 이 현상에 관계하고 있는 것을 여러 정황을 통하여 인지할 수 있다. 따라서 가임 여성에서 보고되고 있는 난소와 관련된 여러 병리적 현상은 난포형성 및 질환 유도과 관련된 분자 수준에서의 다양한 경로들의 복잡한 관련성, 경로상의 특정 단계 이상에 의한 복합적이고 복잡한 것임을 미루어 알 수 있다. 고질적 질병으로 구분되는 난소와 관련된 병리적 증상완화 또는 치료는 프로세스테론을 포함한 여러 내분비 조절인자에 의한 분자 수준에서의 보다 많은 이해를 요한다.

자궁에서 프로세스테론의 분자생물학적 기능

자궁에서 프로세스테론의 알려진 기능은 1) 배아 착상을 위한 자궁 수용성의 조절, 2) 배아와 자궁 상호 간의 점진적 상호작용 조절, 3) 착상한 배

아가 지속적으로 분화하고 자랄 수 있는 자궁 환경을 유지하도록 하는 자궁내막 기질의 분화이다.⁵⁰ 세포 수준에서 프로세스테론의 조절 기작은 세포의 형태와 생리적 조건에 따라 증식을 촉진하거나 억제할 수 있으며 분화를 유도할 수 있다. 또한 글리코겐 생성, 핵산 대사, 단백질 합성과 분비, 세포주기 조절 등이 있다. 비록 프로세스테론에 의한 분자 또는 세포 수준에서 이들에 대한 영향과 관련된 분자적 기작은 확실하지 않으나 세포 내 특이 수용체와 작용하여 프로세스테론의 주된 생리학적 반응을 유도하는 것은 의심할 여지가 없다.⁶

조직의 분화가 세포 증식을 기반으로 진행되는 것은 배아 발생 동안의 조직 분화과정을 통해 쉽사리 이해할 수 있다. 따라서, 자궁에서의 세포 증식은 자궁의 착상 준비와 밀접한 관련을 갖는다. 사람의 자궁내막에서 선상피세포와 기질 구성 세포들의 증식 활성 변화는 에스트로겐과 프로세스테론의 혈중 농도와 직접적 관련성을 갖는다. 즉 에스트로겐은 상피세포의 증식을 유발하고 프로세스테론은 에스트로겐과 반대작용을 통하여 상피세포의 증식을 억제하는 원인이 된다.⁵¹ 실험동물에서도 생식주기 동안 성호르몬의 혈중 농도는 사람과 유사하다. 실험동물인 쥐 (rat)나 생쥐 (mouse)의 혈중 프로세스테론 농도는 생식주기 동안에는 낮으나 수정 이후 급격히 증가하고 임신말기까지 증가한 상태를 유지한다. 반면 혈중 에스트로겐의 농도는 생식주기 동안 임신하지 않은 동물에서는 높으나 수정이된 후에는 자궁의 배아 인식과 관련된 임신 4일째의 일시적 증가 (nidatory estrogen) 현상 이외에는 임신기간 동안 낮은 농도로 유지된다.⁵² 사람에게 있어서도 월경주기 중 증식기에는 에스트로겐의 혈중 농도가 우점적인 반면, 배란 이후 분비기에는 프로세스테론이 우점적 호르몬이다.⁵³ 에스트로겐은 자궁내막상피의 증식과 크기를 유도하고 프로세스테론은 에스트로겐에 의해 준비된 조직을 분화하는 조직으로 전환시키고 기질세포의 증식과 배아와 자궁상피와의 결합 관련 또는 접근 허용관련 자궁내막 상피의 사전 준비를 유도

하며, 이후 탈락막반응을 통한 착상된 배아의 지속적인 성장 가능성 준비 및 이후 임신 유지에 중요한 역할을 수행한다. PRKO 생쥐를 통하여 매우 명료하게 밝혀진 사실들은 탈락막반응 유도 신호에 자궁조직이 반응하지 않으며 이에 따라 배아의 착상 관련 세포 수준에서의 지원이 없다는 것 등이다.²³

한편 프로জে스테론의 세포 수준에서의 조절을 총괄하는 프로জে스테론수용체는 대부분의 포유동물에서, 초기에서 중간기의 황체기 동안에 자궁내막상피세포와 기질세포 모두에서 발현된다. 착상이 진행되는 이후 시기에 프로জে스테론수용체는 내막상피나 선상피에서 관찰되지 않고 기질세포에서만 발현된다.^{24,54} 사람의 경우에 있어서도 자궁조직에서의 프로জে스테론수용체-알파와 프로জে스테론수용체-베타 발현 수준은 생식주기 동안 매우 다양하게 나타난다.^{55,56} 이러한 세포 특이적이고 시기 특이적 발현은 에스트로겐과 프로জে스테론 모두에 의해 조절된다.^{57,58} 예를 들면 배란 현상 이후 황체형성 초기에 합성 분비되는 프로জে스테론은 자궁내막에서의 분비 형태 변화를 유도하며 또한 알파형 에스트로겐 수용체 (ER- α)의 발현을 억제한다.⁵⁹

PR- α 와 PR- β 는 자궁에서 서로 구별된 기능을 갖는다.⁶⁰ PRAKO 생쥐는 배아 착상에 심각한 결함을 갖고 있으며, 탈락막반응 유도 신호에 반응한 자궁내막 조직의 탈락막반응이 진행되지 않는다. PRBKO 생쥐의 경우 착상은 진행되나 탈락막반응에 결함이 있다. PRAKO 생쥐에서 보여지는 현상은 PR- β 가 프로জে스테론에 의존적인 표적유전자를 조절할 수 없어서 나타난 결과로 PRBKO 생쥐를 이용한 분석에서 밝혀졌다.⁶⁰ PRAKO 생쥐에서 PR- β 의 선택적 활성화는 결과적으로 자궁상피세포의 프로জে스테론 의존적 증식을 가져온다. 이러한 현상은 정상군에서 에스트로겐에 의한 상피증식을 프로জে스테론이 억제하는 사실과 매우 다름을 알 수 있다.

이러한 특정 조직에서의 프로জে스테론수용체 발현의 변화 양상은 프로জে스테론에 의해 발현되는 유전자군의 변화와 관련된다.⁵⁰ 예를 들면 기질세포

에서 프로জে스테론에 의해 발현되는 프로제스틴 (progestamedin)인 fibroblast growth factor 7 (FGF7), FGF10, hepatocyte growth factor (HGF)가 착상시기 대부분 동안 자궁내막상피세포의 기능을 조절하는 것으로 보고되었다.^{61,62}

자궁분화와 관련하여 몇몇 단일 유전자 산물에 대한 이해가 시도되었으나, 분화 시작을 야기하는 신호전달물질에 의한 종합적 변화에 대한 이해는 거의 없었다. 즉 에스트로겐과 프로जे스테론수용체를 매개로한 착상시기 전후 분자 수준에서의 종합적 변화 양상 분석이 미약하였었다. 우리는 근래에 발달한 DNA microarray 방법을 도입하여 착상시기 특이적으로 프로जे스테론수용체를 매개로 발현 조절되는 유전자군을 동정할 수 있었다. 이들 동정된 유전자들을 그 알려진 생물학적 기능에 따라 나누어 보면, 성장인자와 사이토카인 등의 분비성조절물질계, 호르몬, 수용체 등의 세포표면 단백질, 단백질 분해효소와 그 억제제, 전사조절인자, 신호전달물질, 효소 세포골격 등과 관련된 구조 단백질들, 세포접착 등과 관련된 세포의 기질 구성물질, 세포면역 관련 물질, 기타 등으로 구분하여 볼 수 있었다.²⁰ 이러한 데이터베이스 (Database)을 근간으로 단일 유전자의 기능 및 여러 유전자-네트워크들에 의해 착상과 관련된 자궁의 분화가 진행된다고 제안하였다.^{20,63-66}

1. 착상 전후 배아 생존 보존

배아의 생존과 성장은 생식수관에서 분비물에 의하여 조절받는데 프로जे스테론이 일부 관여할 것으로 추정되어 왔다. 상피세포 내 galectin 15 (LGALS15)는 프로जे스테론의 조절을 받아 자궁내막상피에서 발현된다. Galectin 15는 착상과 자궁의 분화에서 영양배엽의 이동, 내막상피와의 접착에 관여하고 영양배엽의 생존, 성장, 분화에 관여하는 것으로 보고되었다.^{67,68}

Uterine milk proteins (serpins, UTMP)는 프로जे스테론에 의해 발현이 유도되며^{61,74} 착상 동안 배아의 생존, 성장, 부착을 돕는다. 이러한 기능과 관련

된 기작 중의 하나는 UTMP에 의한 자연살생세포 (NK cell)의 활성 억제로 모체의 면역세포에 의한 착상 배아의 인식 조절을 통하여 배아의 성장을 도와주는 것이다.⁷¹

2. 배아의 부화 (hatching) 조절

배아가 착상을 하기 위한 준비과정을 여러 단계로 나누어 볼 수 있으며 이 중 하나가 투명대를 빠져 나오는 부화이다. 현재까지 알려진 기작은 배아 자체적 능력과 자궁 환경에 의한 조절로 나누어 볼 수 있다.⁷² 자궁에서 분비되는 단백질 분해 효소 중 *stypsin-related protein (ISP2)*이 투명대의 용해와 관련되어 있는 것으로 알려져 있으며, 이의 발현은 프로세스테론에 의해 조절받는다.⁷³

3. 자궁내상피세포의 세포부착 단백질 발현 조절

프로세스테론은 포배 착상시기에 자궁의 수용능력을 조절한다. 이는 자궁내막세포 내 프로세스테론수용체의 발현 양상과 밀접한 연관이 있다. 배란 이후 증가한 프로세스테론의 혈중 수준은 자궁내막상피 내 프로세스테론수용체 감소를 유도한다. 결과적으로 착상시기에 다달아 항접착 단백질인 *mucin glycoprotein 1 (MUC1)*의 발현 감소를 가져온다. 즉 프로세스테론이 MUC1의 발현을 촉진하는데 착상을 준비하기 위한 자궁내막상피세포 내 프로세스테론수용체 감소에 의하여 자연적으로 MUC1이 감소하게 됨으로 자궁내막상피에 위치한 특정 결합 단백질이 자궁내강에 노출됨으로 포배와 세포대 세포로의 접촉을 수행할 수 있게 된다.^{74,75}

이러한 포배와 자궁내막간의 상호작용은 하나의 분자에 의해 진행되는 것이 아니라 여러 분자의 복합적이고 중복적 기능에 의한 것으로 인식되고 있다. 우리는 *oligonucleotide microarray* 방법을 이용하여 착상시기 특이 mRNA 발현 양태를 분석하였다.²⁰ 지질다당류 (*lipopolysaccharide*)에 의해 유도되는 유전자로 알려져 있었던 *immune-responsive gene 1 (Irg 1)*이 프로세스테론수용체의 특이 길항제

를 처리한 경우 착상전 자궁에서 급격한 발현 감소가 진행됨이 관찰된다. 또한 프로세스테론에 의해 자궁내막상피 특이적으로 발현되며, PRKO 생쥐에서는 이러한 발현 변화가 관찰되지 않는다. Irg 1은 세포막 단백질로 추정되는데, 프로세스테론에 의해 착상전 시기에 자궁내막상피에서 발현됨으로 배아의 부착을 가능하게 함으로써 착상을 준비하는 것으로 밝혀졌다.⁷⁶

4. 세포 내 신호전달물질 발현 조절

또한 프로세스테론에 의해 조절되며 배아의 수용성 (*receptivity*)에 관련된 물질로 *hypoxia-inducible factor (HIF)*인 HIF1A, HIF2A 단백질이 보고되었다. 이들 단백질은 착상시기의 자궁내막상피세포에서 매우 많이 발현되며 자궁내막상피세포의 기능 조절에 HIF 경로가 관여하고 있다고 추정된다.⁷⁷

햄스터에서 *leukemia inhibitory factor (LIF)* 수용체인 *Lif-R*와 *gp130*이 프로세스테론에 의해 조절됨이 밝혀졌다. 따라서 에스트로겐에 의해 조절받는 LIF의 발현과 프로세스테론의 조절을 받아 발현하는 이들 수용체의 상호작용을 통하여 LIF의 세포 내 신호전달을 가능케 함으로서 포배가 착상하는 것을 돕는 것을 알 수 있다.⁷⁸

리소포스포지질 (*lysophospholipid*)의 세포 내 수용체인 *lysophosphatidic acid 3 (LPA3)*는 프로세스테론에 의해 발현이 증가하며 에스트로겐에 의해 발현이 억제된다. LPA3는 착상시기에 그 발현이 최고치에 다다르고 착상 이후 발현이 감소한다.⁷⁹ LPA3는 *G-protein*과 짝을 이루고 있는 수용체로 세포 생존, 증식과 분화, 세포골격의 재배열, 세포와 세포간의 상호작용 등의 다양한 기능에 관련되어 있으며, LPA3를 제거한 형질전환 생쥐에서 착상 지연, 착상하는 배아 간의 착상 간격 조절 실패 등이 관찰된다. 흥미롭게도 LPA3 결핍 형질전환 생쥐에서는 *prostaglandin H synthase 2 (PGHS2, COX2)*의 발현 양과 프로스타글란딘들 (*prostaglandins, PGs*)의 합성양이 유의하게 감소한다. PGHS2의 대사 산물인 PGE₂ 등은 이들 LPA3 결핍생쥐에서 관찰되는 착

상 지연을 상당히 극복시킨다. 따라서 프로제스테론의 downstream target 유전자 중의 하나인 LPA3가 프로스타글란틴 생합성과 연계하여 착상 현상을 조절하는 기작에 관여함을 알 수 있다.^{79,80}

자궁내막세포에서 Indian hedgehog의 발현은 프로제스테론의 조절을 받는다.⁸¹ Progesterone-Indian hedgehog-Patched signaling 축의 조절을 받아 발현되는 것 중의 하나인 COUP-TFII (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II; NR2F2)는 핵수용체족의 하나로 자궁내막 기질세포에서 발현된다. COUP-TFII 결핍 형질전환 생쥐는 BMP2 관련 유전 경로와 관련되어 배아의 자궁상피세포와의 부착과 탈락막반응 실패로 불임인 특성을 갖는다.⁸²

SGK1 (serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1)은 serine/threonine kinase로 상피세포에서의 이온수송과 세포 생존 반응이 일차적 기능인 분자이다. SGK1은 사람 자궁에서 프로제스테론의 조절을 받아 상피세포 결의 내막 기질세포에서 발현된다. SGK1은 탈락막반응 분화를 수행중인 세포에 제한되어 발현하는데 forkhead transcription factor FOXO1의 세포 내 분포와 인산화 그리고 프로락틴 (prolactin)의 발현 조절을 통하여 착상과 관련된 자궁내막의 분화를 조절한다.⁸³

5. 착상과 관련된 자궁분화에 있어서 단백질 분해효소 및 그 억제제 발현 조절

자궁내막을 뚫고 들어가 착상하는 유형을 갖는 동물에서 배아의 침투를 조절하는 것은 영양배엽에서의 단백질 분해효소의 분비와 자궁내막세포에서의 단백질 분해효소 억제제의 분비량의 상대적 비율에 의해 조절되는 것으로 인식되고 있다. 근래 들어 Cheon 등 (2004)의 연구에 의하여 영양배엽에서 분비되는 cathepsin L (CTSL)이 자궁내막을 파고들어 가는데 관여하고 이 단백질 분해효소의 작용을 조절하기 위하여 자궁내막 기질세포에서 cytotoxic T-lymocyte antigen 2 beta (CTLA2-β)가 발현되어 배아의 침투 정도를 조절함을 밝혔다.⁶³ CTLA2-β는 배아를 둘러싼 탈락막세포에서 프로제

스테론에 의해 발현된다.⁶³

여러 단백질 분해효소와 그 억제제들은 배아 착상과 태반 형성과정 중에 나타나는 자궁내막의 재형성과 영양배엽의 침투에 관여하고 있음이 여러 종에서 알려져 있다.^{84,85} Cathepsin L은 자궁내막상피에서 착상시기에 발현되며 쥐, 양 등에서 프로제스테론에 의해 발현된다.⁸⁶ 이들 단백질 분해효소는 자궁내막의 재형성과 배아 착상에 관여한다.

Cystatin C (CST3)는 cathepsin B, cathepsin L 등의 cystein 단백질 분해효소 억제제로 프로제스테론의 조절을 통하여 착상시기 자궁의 상피세포에서 발현된다.⁸⁷ 이 단백질 분해효소 억제제는 착상시기 관찰되는 자궁내막의 재형성과 이후 태반으로의 분화과정에 관여한다.

6. 자궁내막 기질형성 조절

착상과 관련된 자궁내막의 분화는 세포의 기질의 변화를 수반해야만 한다.⁸⁸ 위에서 언급한 단백질 분해효소 또는 단백질 분해효소 억제제 이외에 기질 구축도 내막 분화의 중요 조절요인 중의 하나이다. 최근에 콜라겐섬유 (collagen fiber)의 구축과 관련된 유전자 중 dermatopontin이 프로제스테론에 의해 발현 조절되어 착상시기에 관여함이 밝혀졌다.⁶⁴ 이는 단백질 분해효소와 그 억제제에 의한 세포의 기질의 파괴와 프로제스테론에 의해 활성화되는 세포의 기질 구축을 조정하는 유전자 활성화에 의해 진행됨으로 탈락막반응, 수용력 등의 변화를 지원하는 것을 함축한다.

7. 분비성조절인자 발현 조절

자궁조직의 분화는 분비성조절인자의 조절을 받아 광범위하게 조절되는 특징이 있다. Activin A는 사람이나 생쥐에서 발현되는 분비성조절인자의 하나로 탈락막세포에서 발현되며 matrix metalloproteinases (MMPs) 등의 발현 변화 유도를 통하여 탈락막반응을 조절함으로 포배의 착상을 조절한다.⁸⁹⁻⁹¹ 탈락막반응 동안 activin A의 발현은 프로제스테론-프로제스테론수용체를 매개로 발현이 조절된

다. 이는 사람에게도 배란과 착상간의 상호 조절이 프로제스테론을 통하여 진행될 수 있음을 의미하는 것이다.⁹²

칼시토닌 (calcitonin)은 갑상샘 부여포세포 (parafollicular cells, C cells)에서 분비되는 호르몬으로 가장 잘 알려진 생리적 역할은 뼈와 신장에서 칼슘의 항상성 조절이다.⁹³ 한편 칼시토닌이 갑상샘 이외의 자궁조직인 근육이나 기질세포 그리고 내막샘에서 합성되고 분비된다.⁹⁴ 자궁에서의 칼시토닌 발현은 사람, 쥐 등에서 프로제스테론의 조절하에서 진행되며 배아 착상관련된 기능을 갖고 있는 착상시기를 표지할 수 있는 표식자로 제안되었다.^{94~97} 자궁내상피세포에서의 칼시토닌 분비는 E-cadherin의 감소 원인으로 이로 인하여 상피세포간 접착결합 (adhesion junction)의 이상이 진행된다. 이는 결과적으로 배아 착상에 영향을 미치게 된다.⁹⁸

칼슘 조절과 관련된 칼시토닌 이외의 것 중 stanniocalcin 1 (STC1)은 착상시기에 선상피 특이적으로 발현한다. STC1은 착상하는 배아의 성장과 분화, 그리고 태반의 분화와 관계되어 있는 것으로 보고되었다.⁹⁹

Amphiregulin은 epidermal growth factor (EGF) 가계의 하나로 생쥐의 경우 착상시기 자궁내막에서 발현한다. 이 성장호르몬은 자궁에서 프로제스테론-프로제스테론수용체를 매개로 발현이 조절되는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁰ 한편 amphiregulin과 결합하는 EGF 수용체는 자궁의 생리적 변화에 따라 특이한 발현 양상 갖는데 이는 에스트로겐과 프로제스테론에 의하여 조절된다.¹⁰¹ Amphiregulin이 그 수용체를 통하여 착상과 관련된 상피세포의 분화에 관여하는 것으로 제안되었다.¹⁰⁰

Proenkephalin은 여성생식기에서 자가분비인자 또는 측분비인자의 기능을 가지며, 이 유전자의 발현은 생리적 조건에 따라 다양한 양상을 보이나 쥐와 햄스터의 자궁에서 프로제스테론에 의해 일차적으로 발현 조절을 받는다.^{102,103} 자궁내막세포의 세포자멸사 (apoptosis) 유도를 통하여 자궁조직의 재형성과 관련된 역할을 수행한다.¹⁰⁴

8. 전사조절인자

프로제스테론에 의해 조절되는 것으로 전사조절인자들이 있다. 프로제스테론에 의해 조절되는 것으로 알려진 전사조절인자에는 Hoxa-10, Hoxa-11, C/EBP β 등이 있다. 이들 전사조절인자의 발현 조절을 통하여 스테로이드 호르몬에 의한 표적세포의 조절이 매우 광범위하게 미치게 된다.

배아 발생 및 자궁 발달 및 기능에서 중요한 역할을 수행하는 Hox 중의 하나인 Hoxa-10은 프로제스테론의 조절을 받아 자궁내막 기질세포에서 발현된다. Hoxa-10은 기질세포에서의 PGE₂ 수용체인 EP3와 EP4의 발현에 관여할 뿐만이 아니라 프로제스테론에 반응한 기질세포의 증식에 관여하고 있다. 또한 Hoxa-10의 기능이 상실된 형질전환 생쥐는 임신이 온전하지 않은데, 이는 착상 신호에 대한 기질세포의 미약한 반응으로 인한 탈락막형성 결함이 그 원인이 된다.^{105~107}

Hoxa-11의 발현은 프로제스테론의 영향을 받아 조절되는데 Hoxa-11 결핍 형질전환 생쥐의 자궁은 초기 임신기에 착상과 관련된 기질세포, 탈락막세포, 샘세포의 발달에 결함을 보인다.¹⁰⁸ 이는 Hoxa-11이 자궁내막샘에서 LIF 합성을 유도함에 따른 상피세포의 분화와 기질세포의 증식에 관여함을 통하여 착상과 관련된 이러한 반응을 유도하는 것으로 알려졌다.¹⁰⁹

다른 한편으로 프로제스테론수용체의 활성을 조절을 통하여 프로제스테론의 세포 내 활성이 조절될 수 있다. 최근 FK-506 binding protein 4 (FKBP52)이 착상과 관련하여 프로제스테론수용체 활성화에 관여함이 보고되었다.¹¹⁰

9. 물질대사와 세포활성 조절관련 유전자

세포 내 물질대사 산물은 또한 세포의 생명력, 활동력을 조절하는 중요한 요소로 인식되고 있다. 지질 물질대사 산물들은 세포 신호전달을 조절하는 조절물질 또는 신호전달물질로 작용하는 것이 잘 알려져 있다.⁶⁵ 불포화 지방대사 효소인 leukocyte-

12/15-lipoxygenase (L-12/15-LOX)와 epidermal-12/15-lipoxygenase (E-12/15-LOX)가 자궁내막상피세포에서 착상이 진행되는 전후시기에 프로세스테론수용체의 활성을 통해 발현된다.⁶⁵ L-12/15-LOX와 E-12/15-LOX의 최대 발현은 착상이 진행되는 시기이며 이때 아이코사노이드 (eicosanoid)인 12-HETE, 15-HETE, 13-HODE의 양이 현격하게 증가한다. L-12/15-LOX 형질전환 생쥐는 아라키도닉산의 물질대사 수준이 자궁에서 감소해 있고 또한 부분적인 착상의 결함을 갖는다. 한편 12-HETE, 15-HETE, 13-HODE는 자궁에서 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)의 활성 배위자 (ligand)로서의 기능을 갖는 것이 밝혀졌다. 핵 수용체인 PPAR γ 에 의해 조절되는 유전자 발현을 통하여 다음 단계의 착상 조절을 수행하게 된다.⁶⁵ 따라서 프로세스테론에 의해 활성화된 물질대사에 의하여 착상과 관련된 일부 유전자들의 발현이 순차적으로 진행됨을 알 수 있다.

히스타민 (histamine)은 배아 착상과 관계된 자궁 내 혈관의 투과도 변화, 기질의 탈락막화와 관련된 것으로 예상되어 왔다.^{111,112} 히스타민은 평활근 수축, 세포 성장, 종양 성장, 조직 재형성, 조혈, 상처 치료, 신경신호전달, 염증반응, 생식과 관련된 기능 등의 광범위한 역할을 수행한다. 생식과 관련한 기능으로는 배란, 포배의 착상, 수유, 자궁 수축운동 조절 등이 있다. 조직 내 히스타민의 양은 histidine decarboxylase (HDC)의 활성에 의존적이다. 생쥐 자궁에서 히스타민의 주 출처는 자궁 내 상피세포이다. 조직의 HDC는 히스타민으로의 물질대사를 주관하는 효소로서 주로 상피세포에 존재하며 HDC의 발현은 프로세스테론에 의해 일차적으로 조절된다.¹¹³⁻¹¹⁵

10. 프로세스테론과 에스트로겐에 의해 동시적으로 조절받는 유전자

착상과 관련된 배아 또는 자궁의 조직학적 변화는 엄청난 것이며 이를 뒷받침하기 위한 분자와 세포 수준의 변화는 그보다 더한 변화를 겪게 된다.

이러한 복잡성을 설명할 수 있는 것 중의 하나는 프로세스테론과 에스트로겐이 유전자 발현에 있어서 상보적 또는 상쇠적 전사조절인자 작용을 수행한다는 사실이다. 착상시기 특이적으로 발현되는 특이 세포 반응을 유도하는 특정 유전자의 일부가 프로세스테론과 에스트로겐에 의해 조절될 수 있음이 최근 연구를 통하여 밝혀지고 있다. 전사조절인자로 알려진 CCAAT/enhancer binding protein β (C/EBP- β) 발현은 포배가 내막에 부착하는 시기에 자궁내막상피와 기질세포에서 그 발현양이 급증한다. C/EBP- β 의 발현은 프로세스테론과 에스트로겐 모두에 의해 내막상피세포와 탈락막반응이 진행된 기질세포와 분열하는 기질세포에서 발현된다. C/EBP- β 결핍 형질전환 동물은 기질세포의 증식과 분화 결핍에 의하여 불임이 된다.⁶⁶

착상시기의 자궁내막 선상피에서 SPP1 (secreted phosphoprotein 1 or osteopontin)이 시기 특이적으로 발현된다. SPP1은 수용기의 사람 자궁의 세포외 기질, 부착 분자, 사이토카인의 발현을 증가시키며, 임신율과 관련되어 있음이 형질전환 동물을 통하여 밝혀졌다.¹¹⁶ SPP1의 자궁내막에서의 발현은 프로세스테론^{117,118} 및 에스트로겐¹¹⁹ 모두에 의해 조절된다.

우리는 프로세스테론의 조절을 받는 배아 착상 관련 경로를 찾기 위하여, 프로세스테론수용체에 프로세스테론이 결합하여 유전자 발현을 조절하는 기능을 억제하는 길항제와 DNA microarray 방법을 이용하여 착상시기 전후 자궁에서 발현되는 mRNA의 변화를 분석하였다. 이와 함께 에스트로겐에 의하여 조절받는 것으로 추정되는 유전자군을 동정하였다. 이 분석을 통하여 처음으로 착상 동안에 기능을 수행할 것으로 예상되는 프로세스테론-프로세스테론수용체 조절 유전자네트워크들의 포괄적인 윤곽을 잡을 수 있었다. 우리의 연구는 다양한 새로운 프로세스테론수용체에 의해 조절되는 분자들이, 예를 들면 성장인자, 단백질 분해효소, 물질대사 관련 효소들, 펩타이드 호르몬, 전사조절

요인, 면역반응 분자들, 세포골격단백질, 그리고 세포 결합 분자들이 프로제스테론의 기능을 매개함을 제안하였다.^{20,65,76,95} 또한 이를 바탕으로 자궁내막의 분화 조절과 관련된 새로운 사실들이 밝혀지고 있다. 이러한 접근 방법은 자궁의 분화 조절과 관련된 이해의 폭을 확대하고 응용하는데 큰 도움을 줄 것으로 기대된다.

젖샘에서의 기능

젖샘의 발달은 태어난 이후에 주로 진행되며 에스트로겐, 프로제스테론, 프로락틴과 같은 내분비 물질과 조직-국소적으로 작용하는 조절인자들의 복잡한 상호작용을 통해 조절된다.^{120,121} 젖샘의 발달에서 크게 두 단계의 성장기가 있는데 사춘기 때의 성장과 임신기 때의 성장이다. 사춘기 때의 성장은 주로 에스트로겐의 조절하에 있는 것으로 젖 지방 패드 상의 젖샘관의 길어짐과 이분적 가지치기가 진행된다. 성체기에는 생리주기에 따른 제한적 변화가 있고, 임신시기에는 프로제스테론과 프로락틴 (prolactin (PRL))에 의해 젖샘 상피세포의 대량 증식, 이분적 가지치기의 증가, 젖으로 포엽의 분화가 진행된다.^{121,122}

프로제스테론수용체 형질전환 생쥐의 젖샘은 임신과 관련하여 샘의 증식과 소엽성 파리 (lobular-alveolar)로의 분화가 일어나지 않으며, 이를 통하여 프로제스테론수용체가 임신관련 젖샘 상피세포의 증식과 소엽성 파리로의 분화에 특이적으로 관여함이 밝혀졌다.^{123,124} 이러한 기능은 프로제스테론의 자궁내막상피의 증식을 억제하는 기능과 반대적 기능임을 알 수 있다.³²

프로제스테론과 관련된 젖샘의 발달은 프로제스테론수용체의 발현 양상에 의존적이다. 상피세포에서 우세하게 발현되는데¹²⁵ 영아시기에는 상피세포에 균일하게 발현하는 양태를 보이나 성체 단계에서는 흩어진 양태의 발현을 한다.^{123,126}

PR- α 와 PR- β 는 젖샘에서 모두 발현되는데 임신 동안에는 PR- α 단백질의 양이 PR- β 단백질에 비

해 월등히 많다.¹²⁷ PR- β 는 PR- α 와 길항적 역할을 수행하여 PR- α 에 의한 젖샘 파리상피세포의 증식과 관의 길이 증대를 억제한다.⁶⁰ PR- β 는 선택적으로 receptor activator of nuclear factor kappa B (NF κ B) ligand (RANKL)의 수용체 활성화 신호경로를 조절한다.³⁰ 이는 파리형성 (alveologenesis)에서 중요하다.

프로제스테론수용체에 의존하여 분비되는 성장인자인 Wnt4는 PR- α 나 PR- β 의 활성화에 의해 조절되는데 젖샘관의 가지치기와 관계있는 것으로 보고되었다.^{30,128} 프로제스테론-프로제스테론수용체를 매개로 signal transducers and activators of transcription (STAT) 1, 2, 5a, 5b의 발현양이 MDA-MB-231 유방암세포에서 증가한다. 이들은 젖샘의 분화와 관련된 것으로 추정된다.¹²⁹

임신 및 수유와 관련된 젖샘조직의 발달에 프로제스테론이 관여함은 형질전환 동물이나 프로제스테론수용체 특이 길항제를 이용한 실험을 통하여 밝혀졌다. 그러나 분자적 수준에서의 연구는 미미한 수준으로 유방암을 중심으로한 임상적 연구에서 일부 진행되고 있다.

생리적 조건이 배란, 임신 등에 의해 지속적으로 변화하는 여성생식기관의 정상적 기능 수행은 다양한 분비성 조절인자에 의하여 조절된다. 프로제스테론-프로제스테론수용체는 여성생식기관의 기능적 조절에 있어 중추적 역할을 하며, DNA microarray 결과에서 배란 또는 배아의 착상시기에 발현하는 특정 유전자들을 그들의 알려진 생물학적 기능에 따라 분류해보면 앞에서 알아본 것처럼 세포 증식 및 분화와 관련된 분비성 조절인자, 전사조절인자, 세포신호전달물질, 물질대사 조절물질, 단백질 분해효소와 그 억제제들, 세포부착단백질, 세포분열 조절물질 등으로 구분지어 볼 수 있다. 이는 여성생식기관의 생리적 기능 조절이 매우 광범위하게 유전자 간의 순차적이고 협동적 조절이 있어야 가능한 결과임을 보이는 예이다. 최근 들어 전사조절인자를 중심으로 downstream target gene들을 찾음으로써 그 기능적 상호연관성을 찾아 기능적

변화의 긍정적 조절 기작을 찾고자 하는 노력들이 진행되고 있다. 다른 한편으로는 이미 자궁내막 조직에서 임신 시기 특이적으로 발현됨이 밝혀진 유전자 중 아직 그 기능이 밝혀지지 않은 것들을 대상으로 기능관련 연구가 진행되고 있다. 많은 경우 실험동물모델을 사용하여 진행되어 왔으며 최근 들어 영장류를 이용한 연구들을 통하여 사람에서 프로제스테론이나 에스트로겐 등의 스테로이드 호르몬에 의한 여성생식기관의 생리적 조절에 대한 이해를 확장하고 있다. 그러나 아직 여성생식기관에서 진행되는 생물학적 현상들을 이해하기에는 매우 부족한 상태이다. 그 이유는 1) 여성생식기의 지속적 생리환경 변화, 2) 시상하부-뇌하수체-난소축을 중심으로 한 호르몬 및 생식소 내 국소적 다조절인자에 의한 생리환경 변화, 3) 수정 및 난황을 통하여 발생하는 배아와의 상호작용에 의한 국부적 미세한 환경 유지, 4) 여성 신체의 항상성 유지와 관련 배란, 임신에 의한 여성 신체의 순차적 항상성 유지 시스템의 변이, 5) 조직 또는 기관 수준에서의 면역세포의 기능 변화 등을 들 수 있다.

여성 질환 증가, 출산 감소 등과 관련한 생리적 이해와 병리적 응용을 통하여 삶의 질 향상을 필요로 하고 있으나 아직 많은 부분에 있어 그 작용 기작에 대한 것들이 밝혀져 있지 않아 보다 많은 다양한 접근 방법을 이용한 연구가 진행되어야 할 것이다. 자궁조직의 분화와 관련된 특이적인 것 중의 하나는 프로제스테론과 에스트로겐 모두에 의해 특정 유전자의 발현이 동시에 유도될 수 있다는 것이다. 또는 상반적인 역할이 있을 수 있어 단순히 프로제스테론 또는 에스트론에 의한 분화 조절이라 하기에는 부족한 면이 있다. 이러한 이해의 복잡성과 복잡성을 극복하기 위한 접근 방법 중의 하나는 생체 내에서 보이는 다양한 조절인자에 의한 복합적 상황을 극소화한 조건에서 특정 조절인자에 의한 조절과 유전자 네트워크(network)를 밝힐 수 있는 체외연구 방법, 예를 들면 3차원 배양 방법 등의 적용이 있다. 이러한 분석적 접근을 바탕으로한 복합화는 생리 현상을 이해하

고 병증을 완화하거나 치료하는데 있어 보다 상세하고 접근하기 손쉬운 방법들을 제시하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Bazer FW, Roberts RM, Thatcher WW. Actions of hormones on the uterus and effect on conceptus development. *J Anim Sci* 1979; 492: 35-45.
2. Greco TL, Duello TM, Gorski J. Estrogen receptors, estradiol, and diethylstilbestrol in early development: the mouse as a model for the study of estrogen receptors and estrogen sensitivity in embryonic development of male and female reproductive tracts. *Endocr Rev* 1993; 14: 59-71.
3. Tranguch S, Cheung-Flynn J, Daikoku T, Prapapanich V, Cox MB, Xie H, et al. Cochaperone immunophilin FKBP52 is critical to uterine receptivity for embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 14326-31.
4. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 55: 1574-81.
5. Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, DeSombre ER. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 83: 5424-8.
6. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-86.
7. Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Alyea RA. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids* 2007; 72: 124-34.
8. O'Malley BW. The steroid receptor superfamily: More excitement predicted for the future. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 364-9.
9. O'Malley BW, Conneely OM. Orphan receptors: In search of a unifying hypothesis for activation. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1359-61.
10. Ingraham HA, Redinbo MR. Orphan nuclear receptors adopted by crystallography. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15: 708-15.
11. Blaustein JD, Lehman MN, Turcotte JC, Greene G. Estrogen receptors in dendrites and axon terminals in the guinea pig

- hypothalamus. *Endocrinology* 1992; 131: 281-90.
12. Bouchard P. Progesterone and the progesterone receptor. *J Reprod Med* 1999; 44: 153-7.
 13. Cancela L, Nemere I, Norman AW. 1 alpha,25(OH)₂ vitamin D₃: a steroid hormone capable of producing pleiotropic receptor-mediated biological responses by both genomic and nongenomic mechanisms. *J Steroid Biochem* 1988; 30: 33-9.
 14. Blackmore PF, Neulen J, Lattanzio F, Beebe SJ. Cell surface-binding sites for progesterone mediate calcium uptake in human sperm. *J Biol Chem* 1991; 266: 18655-9.
 15. Li X, O'Malley BW. Unfolding the action of progesterone receptors. *J Biol Chem* 2003; 278: 39261-4.
 16. Moutsatsou P, Sekeris CE. Steroid receptors in the uterus: implications in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 209-22.
 17. Vicent GP, Ballare C, Zaurin R, Saragieta P, Beato M. Chromatin remodeling and control of cell proliferation by progestins via cross talk of progesterone receptor with the estrogen receptors and kinase signaling pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 59-72.
 18. McKenna NJ, O'Malley BW. Nuclear receptors, coregulators, ligands and selective receptor modulators: making sense of the patchwork quilt. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 949: 3-5.
 19. Chen CW, Bielby H, Licence D, Smith SK, Print CG, Charnock-Jones DS. Quantitative cellular and molecular analysis of the effect of progesterone withdrawal in a murine model of decidualization. *Biol Reprod* 2007; 76: 871-83.
 20. Cheon YP, Li Q, Xu X, DeMayo FJ, Bagchi IC, Bagchi MK. A genomic approach to identify novel progesterone receptor regulated pathways in the uterus during implantation. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2853-71.
 21. Chappell P, Schneider JS, Kim P, Xu M, Lydon JP, O'Malley BW, et al. Absence of gonadotropin surges and gonadotropin-releasing hormone self-priming in ovariectomized (ovx), estrogen (E₂)-treated, progesterone receptor knockout (PRKO) mice. *Endocrinology* 1999; 140: 3653-8.
 22. Kao L-C, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002; 143: 2119-38.
 23. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery Jr CA, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev* 1995; 9: 2266-78.
 24. Mani SK, Allen JMC, Lydon JP, Mulac-Jericevic B, Blaustein JD, DeMayo FJ, et al. Dopamine requires the unoccupied progesterone receptor to induce sexual behavior in mice. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1728-37.
 25. Tibbetts TA, DeMayo F, Rich S, Conneely OM, O'Malley BW. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility. *PNAS* 1999; 96: 12021-6.
 26. Suzuki T, Sasano H, Kimura N, Tamura M, Fukaya T, Yajima A, et al. Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Hum Reprod* 1994; 9: 1589-95.
 27. Natraj U, Richards JS. Hormonal regulation, localization and functional activity of the progesterone receptor in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *Endocrinology* 1993; 133: 761-9.
 28. Park OK, Mayo KE. Transient expression of progesterone receptor messenger RNA in ovarian granulosa cells after the preovulatory luteinizing hormone surge. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 967-78.
 29. Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS. Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4689-94.
 30. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9744-9.
 31. Palanisamy GS, Cheon YP, Kim J, Kannan A, Li Q, Sato M, et al. A Novel Pathway Involving Progesterone Receptor, Endothelin-2, and Endothelin Receptor B Controls Ovulation in Mice. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 2784-95.
 32. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction* 2004; 128: 139-46.
 33. Too CKL, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC. Relaxin increases the release of plasminogen activator, collagenase, and proteoglycanase from rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1984; 115: 1043-50.
 34. Yki-Jarvinen H, Wahlstrom T, Seppala M. Human endo-

- metrium contains relaxin that is progesterone-dependent. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 663-5.
35. Ko CM, Gieske MC, Al-Alem L, Hahn YK, Su W, Gong MC, et al. Endothelin-2 in Ovarian Follicle Rupture. *Endocrinology* 2006; 147: 1770-9.
 36. Kim J, Sato M, Li Q, Lydon JP, Demayo FJ, Bagchi IC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is a target of progesterone regulation in the preovulatory follicles and controls ovulation in mice. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 1770-82.
 37. Sriraman V, Rudd MD, Lohmann SM, Mulders SM, Richards JS. Cyclic guanosine 5-monophosphate-dependent protein kinase II is induced by luteinizing hormone and progesterone dependent mechanisms in granulosa cells and cumulus oocyte complexes of ovulating follicles. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 348-61.
 38. LaPolt PS, Leung K, Ishimaru R, Tafoya MA, You-hsin Chen J. Roles of cyclic GMP in modulating ovarian functions. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 15-23.
 39. Jablonka-Shariff A, Olson LM. Nitric oxide is essential for optimal meiotic maturation of murine cumulusoocyte complexes in vitro. *Mol Reprod Dev* 2000; 55: 412-21.
 40. Feil R, Lohmann SM, de Jonge H, Walter U, Hofmann F. Cyclic GMP-dependent protein kinases and the cardiovascular system: insights from genetically modified mice. *Circ Res* 2003; 93: 907-16.
 41. Gambaryan S, Butt E, Marcus K, Glazova M, Palmetshofer A, Guillon G, et al. cGMP-dependent protein kinase type II regulates basal level of aldosterone production by zona glomerulosa cells without increasing expression of the steroidogenic acute regulatory protein gene. *J Biol Chem* 2003; 278: 29640-8.
 42. Shimada M, Yanai Y, Okazaki T, Yamashita Y, Sriraman V, Wilson MC, et al. Synaptosomal-associated protein 25 gene expression is hormonally regulated during ovulation and is involved in cytokine/chemokine exocytosis from granulosa cells. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2487-502.
 43. Iwamasa J, Shibata S, Tanaka N, Matsuura K, Okamura H. The relationship between ovarian progesterone and proteolytic enzyme activity during ovulation in the gonadotropin-treated immature rat. *Biol Reprod* 1992; 46: 309-13.
 44. Doyle KM, Russell DL, Sriraman V, Richards JS. Coordinate transcription of the ADAMTS-1 gene by luteinizing hormone and progesterone receptor. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2463-78.
 45. Sriraman V, Richards JS. Cathepsin L gene expression and promoter activation in rodent granulosa cells. *Endocrinology* 2004; 145: 582-91.
 46. Sriraman V, Eichenlaub-Ritter U, Bartsch J, Rittger A, Mulders SM, Richards JS. Regulated expression of ADAM8 (a Disintegrin and Metalloprotease 8) in the mouse ovary: Evidence for a regulatory role of luteinizing hormone, progesterone receptor, and epidermal growth factor-like growth factors. *Biol Reprod*, 2008. Epub
 47. Aladin Chandrasekher Y, Melner MH, Nagalla SR, Stouffer RL. Progesterone receptor, but not estradiol receptor, messenger ribonucleic acid is expressed in luteinizing granulosa cells and the corpus luteum in rhesus monkeys. *Endocrinology* 1994; 135: 307-14.
 48. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsieh M, Doyle KH, Falender AE, et al. Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 195-220.
 49. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 69-92.
 50. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol* 2000; 223: 217-37.
 51. Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1990; 11: 266-301.
 52. Kalra SP, Kalra PS. Temporal interrelationships among circulating levels of estradiol, progesterone and LH during the rat estrous cycle: effects of exogenous progesterone. *Endocrinology* 1974; 95: 1711-8.
 53. Strauss JF, Gurskide E. The endometrium: regulation and dysfunction. In: Yen SSC, RB Jaffe RB, editor. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 309-56.
 54. Spencer TE, Bazer FW. Temporal and spatial alterations in uterine estrogen receptor and progesterone receptor gene expression during the estrous cycle and early pregnancy in the ewe. *Biol Reprod* 1995; 53: 1527-43.
 55. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN 3rd, Weigel NL. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 63: 195-202.
 56. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. Hetero-

- geneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 3: 48-56.
57. Tan J, Paria BC, Dey SK, Das SK. Differential uterine expression of estrogen and progesterone receptors correlates with uterine preparation for implantation and decidualization in the mouse. *Endocrinology* 1999; 140: 5310-21.
 58. Tibbetts TA, Mendoza-Meneses M, O'Malley BW, Conneely OM. Mutual and intercompartmental regulation of estrogen receptor and progesterone receptor expression in the mouse uterus. *Biol Reprod* 1998; 59: 1143-52.
 59. Slayden OD, Keator CS. Role of progesterone in nonhuman primate implantation *Semin Reprod Med* 2007; 25: 418-30.
 60. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* 2000; 289: 1751-4.
 61. Chen C, Spencer TE, Bazer FW. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in the ovine uterus. *Biol Reprod* 2000; 62: 1844-50.
 62. Chen C, Spencer TE, Bazer FW. Fibroblast growth factor-10: a stromal mediator of epithelial function in the ovine uterus. *Biol Reprod* 2000; 63: 959-66.
 63. Cheon YP, DeMayo FJ, Bagchi MK, Bagchi IC. Induction of cytotoxic T-lymphocyte antigen-2beta, a cysteine protease inhibitor in decidua: a potential regulator of embryo implantation. *J Biol Chem* 2004; 279: 10357-63.
 64. Kim HS, Cheon YP. Spatio-temporal expression and regulation of a novel dermatopontin in early pregnant mouse uterus. *Mol Cell* 2006; 22: 262-8.
 65. Li Q, Cheon YP, Kannan A, Shankar S, Bagchi IC, Bagchi MK. A novel pathway involving progesterone receptor, 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates implantation in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 10357-63.
 66. Mantena SR, Kannan A, Cheon YP, Li Q, Johnson PF, Bagchi IC, et al. C/EBPbeta is a critical mediator of steroid hormone-regulated cell proliferation and differentiation in the uterine epithelium and stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1870-5.
 67. Gray CA, Adelson DL, Bazer FW, Burghardt RC, Meeusen EN, Spencer TE. Discovery and characterization of an epithelial-specific galectin in the endometrium that forms crystals in the trophectoderm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7982-7.
 68. Satterfield MC, Bazer FW, Spencer TE. Progesterone regulation of preimplantation conceptus growth and galectin 15 (LGALS15) in the ovine uterus. *Biol Reprod* 2006; 75: 289-96.
 69. Leslie MV, Hansen PJ. Progesterone-regulated secretion of the serpin-like proteins of the ovine and bovine uterus. *Steroids* 1991; 56: 589-97.
 70. Stewart MD, Johnson GA, Gray CA, Burghardt RC, Schuler LA, Joyce MM, et al. Prolactin receptor and uterine milk protein expression in the ovine endometrium during the estrous cycle and pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 62: 1779-89.
 71. Liu WJ, Hansen PJ. Effect of the progesterone-induced serpin-like proteins of the sheep endometrium on natural-killer cell activity in sheep and mice. *Biol Reprod* 1993; 49: 1008-14.
 72. Cheon YP, Gye MC, Kim CH, Kang BM, Chang YS, Kim SR, et al. Role of actin filaments in the hatching process of mouse blastocyst. *Zygote* 1999; 7: 123-9.
 73. O'Sullivan CM, Liu SY, Rancourt SL, Rancourt DE. Regulation of the strypsin-related proteinase ISP2 by progesterone in endometrial gland epithelium during implantation in mice. *Reproduction* 2001; 122: 235-44.
 74. Hoffman LH, Olson GE, Carson DD, Chilton BS. Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc1 expression in rabbit uterine epithelium. *Endocrinology* 1998; 139: 266-71.
 75. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martin JC, Remohi J, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 2001; 64: 590-601.
 76. Cheon YP, Xu X, Bagchi MK, Bagchi IC. Immune-responsive gene 1 (IRG1) is a novel target of progesterone receptor and plays a critical role during implantation in the mouse. *Endocrinology* 2003; 144: 5623-30.
 77. Song G, Kim J, Bazer FW, Spencer TE. Progesterone and interferon Tau regulate hypoxia-inducible factors (HIFs) in the endometrium of the ovine uterus. *Endocrinology* 2008; Epub.
 78. Ding T, Song H, Wang X, Khatua A, Paria BC. Leukemia inhibitory factor ligand-receptor signaling is important for

- uterine receptivity and implantation in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Reproduction* 2008; 135: 41-53.
79. Hama K, Aoki J, Bandoh K, Inoue A, Endo T, Amano T, et al. Lysophosphatidic receptor, LPA3, is positively and negatively regulated by progesterone and estrogen in the mouse uterus. *Life Sci* 2006; 79: 1736-40.
 80. Ye X, Hama K, Contos JJ, Anliker B, Inoue A, Skinner MK, et al. LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature* 2005; 435: 104-8.
 81. Takamoto N, Zhao B, Tsai SY, DeMayo FJ. Identification of Indian hedgehog as a progesterone-responsive gene in the murine uterus. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2338-48.
 82. Kurihara I, Lee DK, Petit FG, Jeong J, Lee K, Lydon JP, et al. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *PLoS Genet* 2007; 3: e102.
 83. Feroze-Zaidi F, Fusi L, Takano M, Higham J, Salker MS, Goto T, et al. Role and regulation of the serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in fertile and infertile human endometrium. *Endocrinology* 2007; 148: 5020-9.
 84. Curry Jr TE, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 2003; 24: 428-65.
 85. Salamonsen LA. Role of proteases in implantation. *Rev Reprod* 1999; 4: 11-22.
 86. Song G, Spencer TE, Bazer FW. Cathepsins in the ovine uterus: regulation by pregnancy, progesterone, and interferon tau. *Endocrinology* 2005; 146: 4825-33.
 87. Song G, Spencer TE, Bazer FW. Progesterone and interferon-tau regulate cystatin C in the endometrium. *Endocrinology* 2006; 147: 3478-83.
 88. Cheon YP. Altering of collagens in early pregnant mouse uterus. *Dev Reprod* 2007; 11: 1-11.
 89. Candeloro L, Zorn TM. Distribution and spatiotemporal relationship of activin a and follistatin in mouse decidual and placental tissue. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 415-24.
 90. Hones RL, Findlay JK, Farnworth PG, Robertson DM, Wallace E, Salamonsen LA. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential interactions during decidualization and trophoblast invasion. *Endocrinology* 2006; 147: 724-32.
 91. Jones RL, Salamonsen LA, Findlay JK. Activin A promotes human endometrial stromal cell decidualization in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4001-4.
 92. Florio P, Rossi M, Vigano P, Luisi S, Torricelli M, Torres PB, et al. Interleukin 1beta and progesterone stimulate activin a expression and secretion from cultured human endometrial stromal cells. *Reprod Sci* 2007; 14: 29-36.
 93. Wimalawansa SJ. Calcitonin: molecular biology, physiology, pathophysiology and its therapeutic uses. In: Pecile AAB, editor. *Advances in Bone Regulatory Factors: Morphology, biochemistry, physiology and pharmacology*. England: Plenum Press; 1990. p.121-160.
 94. Zhu LJ, Bove KC, Polihronis M, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin is a progesterone-regulated marker which forecasts the receptive state of endometrium during implantation. *Endocrinology* 1998; 139: 3923-34.
 95. Bagchi IC, Li Q, Cheon YP. Role of steroid hormone-regulated genes in implantation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 68-76.
 96. Ding YQ, Bagchi MK, Bardin CW, Bagchi IC. Calcitonin gene expression in the rat uterus during pregnancy. *Rec Progr Horm Res* 1995; 50: 373-8.
 97. Kumar S, Zhu LJ, Polihronis M, Cameron ST, Baird DT, Schatz F, et al. Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4443-50.
 98. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem* 2002; 277: 46447-55.
 99. Song G, Bazer FW, Wagner GF, Spencer TE. Stanniocalcin (STC) in the endometrial glands of the ovine uterus: regulation by progesterone and placental hormones. *Biol Reprod* 2006; 74: 913-22.
 100. Das SK, Chakraborty I, Paria BC, Wang XN, Plowman G, Dey SK. Amphiregulin is an implantation-specific and progesterone-regulated gene in the mouse uterus. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 691-705.
 101. Das SK, Tsukamura H, Paria BC, Addresss GK, Dey SK. Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) gene and regulation of EGF-R bioactivity by progesterone and estrogen in the adult mouse uterus. *Endo-*

- crinology 1994; 134: 971-81.
102. Muffly KE, Jin DF, Okulicz WC, Kilpatrick DL. Gonadal steroids regulate proenkephalin gene expression in a tissue-specific manner within the female reproductive system. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 979-85.
 103. Rosen H, Itin A, Schiff R, Keshet E. Local regulation within the female reproductive system and upon embryonic implantation: identification of cells expressing proenkephalin A. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 146-54.
 104. Gravanis A, Makrigiannakis A, Chatzaki E, Zoumakis E, Tsatsanis C, Margioris AN. Stress neuropeptides in the human endometrium: paracrine effects on cell differentiation and apoptosis. *Hormones (Athens)* 2002; 1: 139-48.
 105. Godbole GB, Modi DN, Puri CP. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. *Reproduction* 2007; 134: 513-23.
 106. Lim H, Ma L, Ma WG, Maas RL, Dey SK. Hoxa-10 regulates uterine stromal cell responsiveness to progesterone during implantation and decidualization in the mouse. *Molecular Endocrinology* 1999; 13: 1005-17.
 107. Rahman MA, Li M, Li P, Wang H, Dey SK, Das SK. Hoxa-10 deficiency alters region-specific gene expression and perturbs differentiation of natural killer cells during decidualization. *Dev Biol* 2006; 290: 105-17.
 108. Hsieh-Li HM, Witte DP, Weinstein M, Branford W, Li H, Small K, et al. Hoxa 11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility. *Development* 1995; 121: 1373-85.
 109. Gendron RL, Raradis H, Hsieh-Li HM, Lee DW, Potter SS, Markoff E. Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice. *Biol Reprod* 1997; 56: 1097-105.
 110. Tranguch S, Smith DF, Dey SK. Progesterone receptor requires a co-chaperone for signalling in uterine biology and implantation. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 651-60.
 111. Salamonsen LA, Jeziorska M, Newlands GFJ, Dey SK, Woolley DE. Evidence against a significant role for mast cells in blastocyst implantation in the rat and mouse. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 1157-64.
 112. Weitlauf HM. Implantation. In: Alexander NJ, editor. *Animal models for research on contraception and fertility*. New York: Harper and Row Publishers; 1979. p.238-52.
 113. Paria BC, Das N, Das SK, Zhao X, Dileepan KN, Dey SK. Histidine decarboxylase gene in the mouse uterus is regulated by progesterone and correlates with uterine differentiation for blastocyst implantation. *Endocrinology* 1998; 139: 3958-66.
 114. Szelag A, Merwid-Lad A, Trocha M. Histamine receptors in the female reproductive system. Part I. Role of the mast cells and histamine in female reproductive system. *Ginekol Pol* 2002; 73: 627-35.
 115. Wood GW, Hausmann EH, Choudhuri R, Dileepan KN. Expression and regulation of histidine decarboxylase mRNA expression in the uterus during pregnancy in the mouse. *Cytokine* 2000; 12: 622-9.
 116. Weintraub AS, Lin X, Itskovich VV, Aguinaldo JG, Chaplin WF, Denhardt DT, et al. Prenatal detection of embryo resorption in osteopontin-deficient mice using serial non-invasive magnetic resonance microscopy. *Pediatric Research* 2004; 55: 419-24.
 117. Apparao KB, Illera MJ, Beyler SA, Olson GE, Osteen KG, Corjay MH, et al. Regulated expression of osteopontin in the peri-implantation rabbit uterus. *Biol Reprod* 2003; 68: 1484-90.
 118. Johnson GA, Spencer TE, Burghardt RC, Taylor KM, Gray CA, Bazer FW. Progesterone modulation of osteopontin gene expression in the ovine uterus. *Biology of Reproduction* 2000; 62: 1315-21.
 119. White FJ, Burghardt RC, Hu J, Joyce MM, Spencer TE, Johnson GA. Secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) is expressed by stromal macrophages in cyclic and pregnant endometrium of mice, but is induced by estrogen in luminal epithelium during conceptus attachment for implantation. *Reproduction* 2006; 132: 919-29.
 120. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Research* 2002; 4: 197-201.
 121. Soyol S, Ismail PM, Li J, Mulac-Jericevic B, Conneely OM, Lydon JP. Progesterone's role in mammary gland development and tumorigenesis as disclosed by experimental mouse genetics. *Breast Cancer Research* 2002; 4: 191-6.
 122. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids* 2007; Epub.
 123. Seagroves TN, Lydon JP, Hovey RC, Vonderhaar BK, Rosen JM. C/EBP β (CCAAT/enhancer binding protein) controls cell fate determination during mammary gland development.

- Mol Endocrinol 2000; 14: 359-68.
124. Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1980; 60: 1049-106.
125. Ismail PM, Li J, DeMayo FJ, O'Malley BW, Lydon JP. A novel LacZ reporter mouse reveals complex regulation of the progesterone receptor promoter during mammary gland development. *Molecular Endocrinology* 2002; 16: 2475-89.
126. Grimm SL, Seagroves TN, Kabotyanski EB, Hovey RC, Vonderhaar BK, Lydon JP, et al. Disruption of steroid and prolactin receptor patterning in the mammary gland correlates with a block in lobuloalveolar development. *Molecular Endocrinology* 2002; 16: 2675-91.
127. Fantl V, Edwards PAW, Steel JH, Vonderhaar BK, Dickson C. Impaired mammary gland development in *cyl-12/2* mice during pregnancy and lactation is epithelial cell autonomous. *Dev Biol* 1999; 212: 1-11.
128. Brisken C, Heineman A, Chavarria T, Elenbaas B, Tan J, Dey SK, et al. Essential function of Wnt-4 in mammary gland development downstream of progesterone signaling. *Genes Dev* 2000; 14: 650-54.
129. Lin VC, Jin R, Tan PH, Aw SE, Woon CT, Bay BH. Progesterone induces cellular differentiation in MDA-MB-231 breast cancer cells transfected with progesterone receptor complementary DNA. *Am J Pathol* 2003; 162: 1781-7.
-