

발정주기의 소 자궁내막에서 Progesterone이 Prostaglandin 합성효소와 Plasminogen Activator 발현에 미치는 영향

최수빈¹ · 황보 용¹ · 정희태² · 양부근¹ · 박춘근^{1,†}

¹강원대학교 동물생명과학대학, ²강원대학교 수의과대학

Effect of Progesterone on Expression of Prostaglandin Synthases and Plasminogen Activator in Bovine Endometrium during Estrous Cycle

Su-Bin Choi¹, Yong Hwangbo¹, Hee-Tae Cheong², Boo-Keun Yang¹ and Choon-Keun Park^{1,†}

¹College of Animal Life Sciences, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

²College of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

ABSTRACT

This study was to investigate effect of progesterone (P₄) on prostaglandin (PG) synthases and plasminogen activators (PAs) system in bovine endometrium during estrous cycle. Endometrium tissues were collected from bovine uterus on follicular and luteal phase and were incubated with culture medium containing 0 (Control), 0.2, 2, 20 and 200 ng/ml P₄ for 24 h. The PGF_{2α} synthase (PGFS), PGE₂ synthase (PGES), cyclooxygenase-2 (COX-2), urokinase PA (uPA), and PA inhibitors 1 (PAI-1) mRNA in bovine endometrium were analyzed using reverse transcription PCR and PA activity was measured using spectrophotometry. In results, COX-2 was higher at 2 ng/ml P₄ group than control group in luteal phase ($p < 0.05$), but, it did not change in follicular phase. Contrastively, PGES was significantly increased in 2 ng/ml P₄ group compared to control group in follicular phase, but there were no significant differ among the treatments in luteal phase. uPA was no significant difference between P₄ treatment groups and control group in both of different phase. PAI-1 was decreased in 20 ng/ml P₄ group compared to control group in follicular phase ($p < 0.05$). PA activity was decreased in 2 ng/ml P₄ group compared to other groups in follicular and luteal phase ($p < 0.05$). In conclusion, we suggest that P₄ may influence to translation and post-translation process of PG production and PA activation in bovine endometrium.

(Key words: bovine endometrium, progesterone, prostaglandin, plasminogen activator system, estrous cycle)

서 론

발정주기 동안, 소 자궁은 자궁샘의 발달과 분비, 자궁벽의 두께 변화와 같은 형태적·생리적 변화를 겪으며(Bonafos 등, 1995), 이러한 자궁의 변화는 estrogen, progesterone(P₄) (Takashii 등 2010)과 같은 성호르몬과 prostaglandin(PG) (Silvia 등, 1991; Goff, 2004) 및 Interleukin(IL) (Leung 등, 2001) 등 다양한 인자에 의해 조절된다. 그 중 P₄는 배란 후 형성된 황체에 서 분비되는 성호르몬으로써, 자궁내막에 존재하는 세포의 기능조절(Spencer와 Bazer, 2002), MUC-1의 분비 억제(Brayman 등, 2006) 및 자궁근층의 수축을 억제(Graham와 Clarke, 1997) 시켜 성공적인 배아의 착상 및 임신이 가능한 자궁환경을 조성한다. 또한 반추 동물에서, P₄는 배아의 신장을 자극(Forde

등, 2011)하고, 배아에서 interferone-tau(IFN-τ)의 분비를 자극시켜 황체 퇴행을 방지(Mann 등, 2006)하는 등 다양한 번식 생리 현상에 관여하고 있다.

포유동물의 번식 생리에 있어 prostaglandins F_{2α}(PGF_{2α})와 prostaglandins E₂(PGE₂)는 황체 퇴행 및 자궁 환경의 조절 등 매우 중요한 역할을 한다. PGF_{2α}는 자궁의 상피세포에서 분비되어 황체퇴행을 일으키고, 자궁근을 수축시키는 반면, PGE₂는 황체의 지속적인 퇴행을 막고 자궁근을 이완시켜 임신을 유지하는 역할을 한다. 이러한 PG의 합성은 cyclooxygenase-2(COX-2)에 의해 인지질의 아라키돈산이 prostaglandin H₂(PGH₂)로 합성되는 것으로 시작되며, PGF_{2α} synthase(PGFS)와 PGE₂ synthase(PGES)에 의해 각각 PGF_{2α}와 PGE₂로 합성된다(Arosh 등, 2002). 또한 PGF_{2α}와 PGE₂의 조절은 P₄를 포함한 estrogen, oxy-

본 연구는 농림수산식품부(31060-05)에 의해 이루어진 것임.

† Correspondence : parkck@kangwon.ac.kr

tocin 및 hCG과 같은 생식 호르몬과 calcium에 의해 조절된다는 보고가 있다(Poyser와 Brydon, 1983; Leaver와 Richmond, 1984; Homanics와 Silvia, 1988; Silvia와 Taylor, 1989).

Plasminogen activators(PAs)는 비활성 plasminogen을 활성 plasmin으로 변환시키는 serine 계통의 단백질 분해효소로 tissue-type PA(tPA)와 urokinase-type PA(uPA) 두 종류가 있다. PAs에 의해 변환된 plasmin은 matrix metalloprotease(MMP)를 활성화시켜 세포외기질의 콜라겐과 탄력 섬유를 용해함으로써 혈관신생(Lijnen, 2001)과 조직 재구성(Collen, 1999), 세포 이동(Smith, 1998), 성장인자의 활성화(Menshikov 등, 2006) 등에 관여한다고 알려져 있다. 이러한 PAs의 활성은 특이적 억제자인 Plasminogen Activators Inhibitor(PAI)의 발현에 의해 조절되며, PAI-1은 임신과 관계없이 발현되는 PAs의 주요 억제자이다(Seiffert 등, 1990). 포유동물의 번식에서 두 종류의 PAs와 PAI를 포함한 PA 시스템은 세포 이동(Smith, 1998), 혈관 신생(Rabbani와 Mazar, 2001) 등 자궁 조직의 재구성과 배란, 수정(Reich 등, 1985), 착상(Hofmann 등, 1994) 및 태반 형성(Feng 등, 2000) 등 다양한 현상과 연관되어 있다. 이러한 PAs에 관한 연구는 인간(Casslen 등, 1992; Casslen 등, 1995), 마우스(Carmeliet 등, 1994) 및 랫드(Kietzmann 등, 1999)에서 활발한 연구가 이루어지고 있지만, 돼지나 소와 같은 가축에서의 연구는 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구의 목적은 다른 발정주기의 소 자궁내막에서 P4에 의한 PA 시스템의 발현 및 활성의 변화를 확인하고, PG 합성관련 유전자의 발현과 비교하는 것이다.

재료 및 방법

1. 소 자궁내막 조직배양 및 호르몬 처리

도축장에서 수집한 난포기와 중기 황체기의 소 자궁(Fig. 1)을 아이스에 담아 1.5시간 내에 실험실로 운반하였다. 회수한 자궁은 60 mg/l의 penicillin G와 100 mg/l의 streptomycin sulfate가 포함된 Hank's Balanced Salt Solution(HBSS)로 세척하

였고, 자궁각만을 잘라내어 HBSS를 자궁내강에 3회 관류하여 세척하였다. 자궁각은 세로축을 절개하여 펼친 뒤 자궁내막의 자궁소구(Fig. 1D)만을 0.3 ± 0.05 g 크기로 잘라 0.5% AntibioticAntimycotic(ABAM, Invitrogen, USA)와 0.2% amphotericin B(Sigma, USA)를 포함한 Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12(D/F12, Invitrogen, USA) 배양액에 38 °C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 조직배양 후 0.5% ABAM과 0.2% amphotericin B를 포함한 D/F12에 P₄(Sigma, USA)를 농도별(0, 0.2, 2, 20 및 200 ng/ml)로 처리하여 38 °C, 5% CO₂ 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후 배양액과 자궁내막 조직은 PA activity assay와 reverse transcription PCR을 실시하기 전까지 -80 °C에서 보관하였다.

2. Reverse Transcription PCR

소 자궁내막 조직으로부터 mRNA를 추출하기 위해 RNA-isoplus(TAKARA, Japan) 500 µl를 처리한 후, chloroform 100 µl를 처리하여 5분 동안 교반한 뒤 4 °C, 12,000 rpm 조건으로 5분 동안 원심분리하였다. 상층액에서 RNA 부분만을 회수하여 동일한 양의 isoprophyl alcohol을 처리하여 5분간 교반한 뒤 위와 같은 조건으로 원심분리하였다. 원심분리 후 상층액을 제거하고, 75% ethanol을 처리하여 동일한 조건으로 원심분리한 후 상층액을 제거하고 mRNA를 건조하였다. 추출된 mRNA는 Nano drop 2000(Thermo, USA)으로 정량한 뒤 Maxime RT Premix(Intronbio, Korea)를 이용하여 cDNA로 합성하였고, Table 1의 프라이머와 Accu power PCR Premix(Bioneer, Korea)를 이용하여 PCR을 실시하였다. PCR 산물은 Ethidium bromide (EtBr, Bioneer, Korea)를 포함한 2% agarose gel을 이용하여 전기영동(100 V, 20분) 뒤 가시화하였으며, 이미지 분석은 image J software(Java, USA)를 이용하였다.

3. PA Activity 측정

회수한 배양액은 96 well plate에 20 µl씩 분주한 뒤, plasminogen working stock(Sigma, USA) 30 µl와 혼합하여 37 °C에

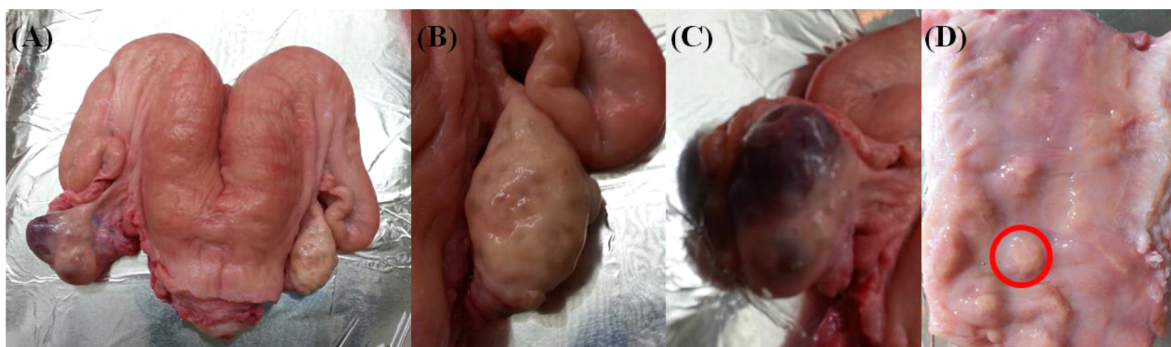


Fig. 1. The morphology of uterus (A), ovary in follicular phase (B), luteal phase (C) and caruncle (D) in bovine uterus.

Table 1. Primer sequences used in reverse transcription-PCR analysis

Gene name (Gene symbol)	Primer sequences	Temperatura (°C)	Product size (bp)	GenBank accession Nos
Cyclooxygenase-2 (COX-2)	F: 5'-TGTTTGCATTCTTTGCCAG-3' R: 5'-CATCCTTGAAAAGGCGCAG-3'		158	NM174445
Prostaglandin E ₂ synthase (PGES)	F: 5'-ATCGTGACGGTCCGTCTCTAA-3' R: 5'-GCCCTTTGAGATTGTGACAGG-3'		158	NM174443
Prostaglandin F _{2α} synthase (PGFS)	F: 5'-TGTGGTGCACGTATCACGACA-3' R: 5'-AATCACGTTGCCGTCTCATC-3'	60	160	S54973
Urokinase-type plasminogen activator (uPA)	F: 5'-TGCAGCCATCTACAGGAGG-3' R: 5'-TGGTGAGCAAGGCTCTCC-3'		240	X85801
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	F: 5'-CAGCGACTTACTTGGTGAAGG-3' R: 5'-TCCAGGATGTCGTAGTAACGG-3'		231	BC103451
β-Actin	F: 5'-AACTCCATCATGAAGTGTGACG-3' R: 5'-GATCCACATCTGCTGGAAGG-3'		233	NM001033618

서 1시간 동안 배양하였다. 그 후 발색반응을 위해 substrate buffer[0.18 mM Z-L-LYS-SBzl hydrochloride, 0.22 mM 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid), 0.01% Triton-X100] 200 µl를 첨가하여 37°C에서 1시간 배양한 뒤 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

4. 통계 분석

본 연구 결과에 대한 분석은 SAS 9.4를 이용하였으며, 최소 유의차 검정(Least Significant Different test; LSD test)과 일반 선형모델(General Linear model; GLM)을 적용하여 Duncan의 중다범위검정(Duncan's multiple range test)에 의한 유의차 검정을 실시하였다($p < 0.05$).

결 과

1. P₄가 PG 합성효소에 미치는 영향

발정주기의 소 자궁내막에서 P₄가 PG 생성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 COX-2, PGES 및 PGFS의 mRNA 발현 수준을 확인하였다. 그 결과, 황체기에서 COX-2와 PGFS의 mRNA 발현은 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 높은 발현량을 보였으나, 200 ng/ml의 P₄ 농도에서는 발현 수준이 낮게 나타났으며, 서로 유사한 발현양상을 보였다(Fig. 2A, C). PGES의 mRNA 발현 또한 유의적인 차이는 없었으나, 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 높은 발현량과 200 ng/ml의 P₄ 농도에서 낮은 발현량을 보였다. 난포기에서 P₄에 대한 COX-2와 PGFS의 mRNA 발현은 유의적인 차이를 보이지 않았지만, PGFS의 mRNA 발현의 경우 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 높은 발현을 보였고(Fig. 2A, C),

PGES의 mRNA 발현은 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 유의적으로 높은 발현량을 보였다(Fig. 2B).

2. P₄가 PAs 시스템에 미치는 영향

P₄가 발정주기별 소 자궁내막에서 PAs 생산에 미치는 영향을 알아보기 위하여 reverse transcription-PCR과 PAs activity assay를 실시하였다. 난포기에서 uPA의 mRNA 발현량은 유의적인 차이는 없었으나, 200 ng/ml의 P₄ 농도에서 높은 발현을 보였고(Fig. 3A), PAI-1의 mRNA 발현은 유의적인 차이를 보이지 않았으나, 20 ng/ml의 P₄ 농도에서 감소하였다(Fig. 3B). 황체기에서 uPA의 mRNA 발현량은 유의적인 차이는 없었으나, 2 ng/ml의 농도에서 증가하였고, 200 ng/ml의 P₄ 농도에서는 감소하였다(Fig. 3A). PAI-1의 mRNA 발현 수준 또한 유의적인 차이는 보이지 않았으나, 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 증가하였다(Fig. 3B).

발정주기별 소 자궁내막에 P₄ 처리 후 회수한 조직 배양액으로 PA 활성도를 측정하였다. 난포기의 경우, 0.2와 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 낮은 PA 활성을 보였으며, 황체기에서는 2 ng/ml의 P₄ 농도에서 낮은 PA 활성도를 보였다(Fig. 4).

고 찰

포유동물의 자궁은 발정주기 동안 자궁내벽 두께의 변화, 자궁샘의 발달 및 혈관신생과 같은 형태적 변화와 자궁샘의 분비변화, 성장인자의 분비 등 생리학적 변화를 겪으며, 이러한 변화는 성호르몬, 다양한 성장인자 및 cytokines에 의해 조절된다. 자궁의 형태적, 생리학적 변화는 성공적인 수정란의

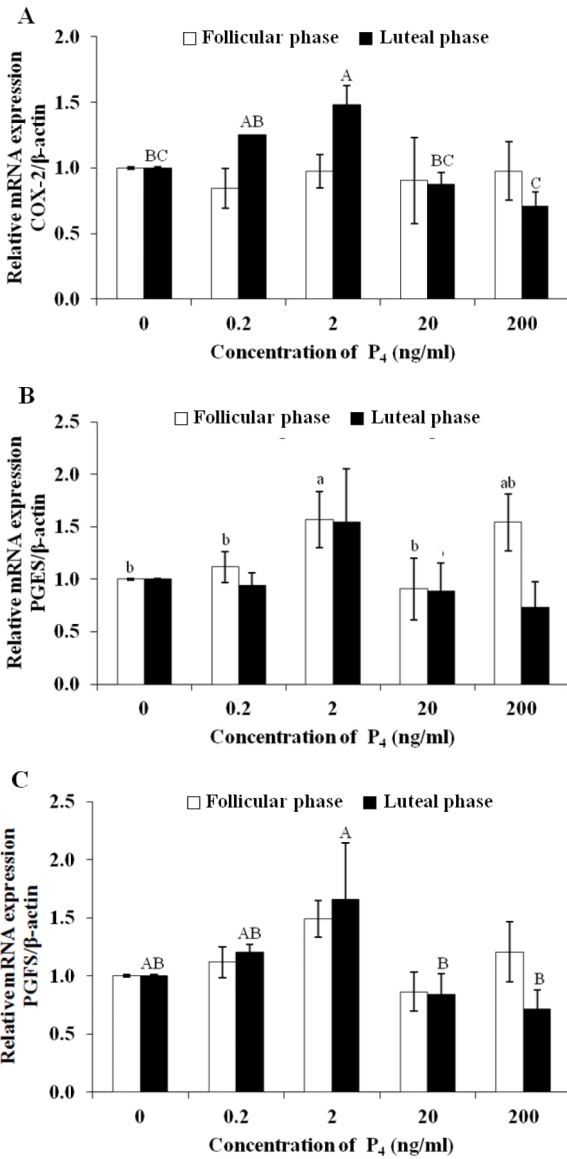


Fig. 2. Effects of progesterone (P₄) on the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) (A), PGE₂ synthase (PGES) (B) and PGF_{2α} synthase (PGFS) (C) mRNA in bovine endometrium during follicular phase (white bar) and luteal phase (black bar) of estrous cycle. ^{a,b} Denotes significant difference within follicular phase (*p*<0.05). ^{A-C} Denotes significant difference within luteal phase (*p*<0.05).

발달, 착상 및 임신유지를 위해 매우 중요하며, PG와 PAs system은 자궁의 환경조절에 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다(Shimada 등, 1983).

PG는 자궁의 환경조절, 수정란의 생존 및 발달, 난소기능 조절 등 다양한 번식생리에 관여하는 것으로 알려져 있으며, PGF_{2α}와 PGE₂는 서로 반대되는 역할을 하는 것으로 알려져

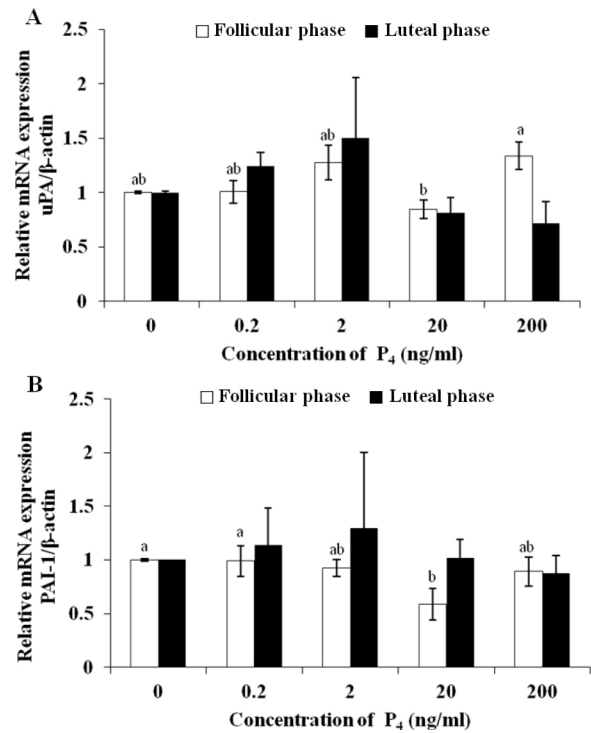


Fig. 3. Effects of progesterone (P₄) on the expression of urokinase plasminogen activator (uPA) (A) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (B) mRNA in endometrium of bovine during follicular phase (white bar) and luteal phase (black bar) of estrous cycle. ^{a,b} Denotes significant difference within follicular phase (*p*<0.05).

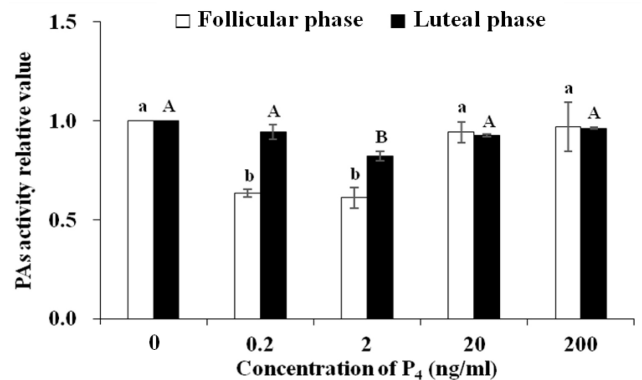


Fig. 4. Effects of progesterone (P₄) on urokinase plasminogen activator (uPA) activity in bovine endometrium during follicular phase (white bar) and luteal phase (black bar) of estrous cycle. ^{a,b} Denotes significant difference within luteal phase (*p*<0.05). ^{A-C} Denotes significant difference within luteal phase (*p*<0.05).

있다. PGF_{2α}와 PGE₂의 비율은 황체퇴행 방지, 수정란의 생존

및 임신에 위한 자궁환경을 조성하는데 중요하게 작용하며, 발정주기에 따라 변화하는 호르몬에 의하여 변하는 것으로 알려져 있다(Parent 등, 2003). 본 실험 결과, P₄에 의한 COX-2와 PGFS의 발현변화는 황체기 자궁에서 확인되었으며, 특히 2 ng/ml의 P₄를 처리하였을 때 발현이 가장 높게 나타난 것을 확인하였다. 그러나 20 ng/ml 이상의 P₄를 처리하였을 때 발현이 감소하였다. 반면, PGE₂의 합성에 관여하는 PGES mRNA의 발현은 난포기 자궁에서 확인할 수 있었으며, COX-2 및 PGFS와 마찬가지로 2 ng/ml의 P₄를 처리하였을 때 가장 높게 나타난 것을 확인하였다. 일반적으로 P₄는 자궁세포에 작용하여 PG 합성을 증가시킨다고 알려져 있으며, Asselin 등(1996)은 체외에서 배양된 소 자궁 상피세포에서 P₄에 의해 PGF_{2α}와 PGE₂의 분비가 증가됨을 확인하였다. 이러한 결과를 통하여 P₄를 포함한 호르몬은 난포기 자궁 내 PGE₂의 분비를 증가시킴으로써 자궁내막의 발달을 유도하여 임신에 위한 환경을 조성하는 것으로 생각된다. 또한 황체기 자궁에서 낮은 농도의 P₄는 COX-2의 발현을 증가시켜 PG 합성을 증가시키지만, 이후 자궁세포 유래의 높은 농도의 P₄에 의해 PGFS의 발현을 감소시켜 황체퇴행을 막고 임신을 유지시킬 것으로 생각된다. 그러나 Arosh 등(2002)은 P₄가 PGF_{2α}의 생산과정에서 번역 후 단계에 작용을 하여 COX-2 또는 PGFS 단백질의 발현을 조절한다고 보고하였으며, 발정주기 14~16일의 소 자궁내막 상피세포에 P₄의 처리는 COX-2, PGFS 및 PGES의 mRNA 발현 수준을 변화시키지 않았지만, PGF_{2α}와 PGE₂의 분비를 조절하는 것으로 보아, 비유전적인 경로를 통해 PG의 생산에 관여할 것으로 논의된 바 있다(Kowalik 등, 2009). 따라서 발정주기 동안 자궁에서 PG 합성에 미치는 P₄의 영향을 구명하기 위해서는 단백질 수준에서의 연구도 필요할 것으로 생각된다.

PAs의 발현과 활성화는 상처 치유, 조직 재구성 및 혈관 신생 등 다양한 생리학적인 현상에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 PAs의 역할은 포유동물의 생식현상에도 중요하다. 포유동물의 자궁에서 PAs의 발현 및 활성화는 성호르몬, cytokines 등에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. 소의 자궁내막 상피세포에서 IL-1α와 β의 처리는 PA 활성을 증가시키는 것으로 보고되었으며(Tanikawa 등, 2009), 인간의 월경주기에서 uPA와 uPA receptor(uPAR) 및 PAI-1는 후기분비의 전탈락 세포에서 mRNA와 단백질의 발현 모두 증가한다는 보고가 있다(Nordengren 등, 2004). 본 연구에서 난포기 동안의 200 ng/ml의 P₄ 처리는 uPA mRNA를 증가시킨 것을 확인하였고, PAI-1 mRNA는 20 ng/ml의 P₄ 처리구에서 감소하였으나, 황체기 자궁에서는 영향을 미치지 않았다. 반면, PA 활성화는 낮은 농도의 P₄(0.2 및 2 ng/ml) 처리 시 감소하였으며, 특히 황체기 자궁에서는 uPA 및 PAI-1 mRNA 발현이 변하지 않았음에도 불구하고, 2 ng/ml의 P₄를 처리하였을 때 감소하는 것을 확인하였다.

이를 통하여 소 자궁내막에서 P₄는 PA의 유전자를 조절할 뿐만 아니라, 전사 이후 번역과정에도 영향을 미치는 것으로 생각된다. P₄에 의한 PA의 활성화 감소는 다른 종의 동물에서도 관찰되었다. 돼지 난관에서 PAI-1의 발현은 배란 직후인 발정 1~2일 동안 증가하였으며, P₄에 의해서 그 발현이 억제되었다고 보고된 바 있으며(Kouba 등, 2000), 분비의 인간 자궁내막에서 P₄는 기질세포에서 uPA 발현을 감소시키고, PAI-1의 분비를 증가시킴으로 PA의 활성을 감소시킨다고 알려져 있다(Casslen 등, 1992).

본 연구를 통하여 소 자궁내막에서 P₄는 임신에 위한 자궁 환경조성에 있어 PA 시스템과 PG 합성효소의 발현에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었으며, 발정주기에 따라 발현 양상이 다르게 나타나는 것을 확인하였다. 또한 PG와 PA 발현뿐만 아니라, 전사 후 번역과정, 번역 후 과정에 관여하는 것을 알 수 있었으며, 이러한 PG와 PA에 미치는 P₄의 역할은 성공적인 임신을 위해 매우 중요한 것으로 생각된다.

결론

발정주기 동안 자궁은 여러 인자에 의해 다양한 변화를 겪으며, 영향력 있는 인자들 중 하나인 P₄에 의해 착상 및 임신 유치가 가능한 자궁 환경이 구성된다. PG는 황체퇴행 및 자궁 근층의 수축 또는 이완작용을 조절하고, PA는 세포이동 및 혈관 신생 작용에 관여하여 자궁 조직 재구성의 기능을 함으로써 자궁 생리에 영향을 미친다. 따라서 본 연구는 P₄가 PG 및 PA의 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 수행하였다. 발정주기별 소 자궁내막 조직을 이용하여 PG 합성효소 및 PA의 mRNA 발현 수준과 PA activity를 측정할 결과, PG 합성효소는 특정 P₄ 농도에서 증가하거나 감소하였고, 발정주기에 따라 다른 양상을 나타냈다. PA에 대한 결과로, 난포기에서 특정 농도의 P₄ 처리가 PAI-1 mRNA 및 PA activity를 감소시키는 변화가 관찰되었다. 결론적으로 발정주기의 소 자궁내막에서 P₄는 임신에 위한 자궁 환경조성에 있어 PA 시스템과 PG 합성효소의 발현에 영향을 미치며, 난포기 자궁에서 조직 재구성을 촉진하지만, 황체기에서는 조직재구성을 억제한다. 또한 P₄는 PA 시스템에서 번역 후 과정에 영향을 미치는 것으로 보인다.

REFERENCES

- Arosh JA, Parent J, Chapdelaine P, Sirois J and Fortier MA. 2002. Expression of cyclooxygenases 1 and 2 and prostaglandin E synthase in bovine endometrial tissue during the estrous cycle. *Biol. Reprod.* 67(1):161-169.

- Asselin E, Goff AK, Bergeron H and Fortier MA. 1996. Influence of sex steroids on the production of prostaglandins F_{2α} and E₂ and response to oxytocin cultured epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biol. Reprod.* 54:371-379.
- Bonafos LD, Kot K and Ginther OJ. 1995. Physical characteristics of the uterus during the bovine estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 43(4):713-721.
- Brayman MJ, Julian J, Mulac-Jericevic B, Conneely OM, Edwards DP and Carson DD. 2006. Progesterone receptor isoforms A and B differentially regulate MUC-1 expression in uterine epithelial cells. *Mol. Endocrinol.* 20(10):2278-2291.
- Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, Ream B, Degen J, Bronson R and Mulligan RC. 1994. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature* 368(6470):419-424.
- Casslen B, Urano S and Ny T. 1992. Find all citations by this author (default). Or filter your current search progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen and mRNA levels in human endometrial stromal cells. *Thromb. Res.* 66(1):75-87.
- Casslen B, Nordengren J, Gustavsson B, Nilbert M and Lund LR. 1995. Progesterone stimulates degradation of urokinase plasminogen activator (uPA) in endometrial stromal cells by increasing its inhibitor and surface expression of the u-PA receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80(9):2776-2784.
- Collen D. 1999. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb. Haemost.* 82(2):259-270.
- Feng Q, Liu Y, Liu K, Byrne S, Liu G, Wang X and Ockleford CD. 2000. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation. *Placenta* 21(2):184-193.
- Forde N, Beltman ME, Duffy GB, Duffy P, Mehta JP, Ogaora P and Crowe MA. 2011. Changes in the endometrial transcriptome during the bovine estrous cycle: Effect of low circulating progesterone and consequences for conceptus elongation. *Biol. Reprod.* 84(2):266-278.
- Goff AK. 2004. Steroid hormone modulation of prostaglandin secretion in the ruminant endometrium during the estrous cycle. *Biol. Reprod.* 71(1):11-16.
- Graham JD and Clarke CL. 1997. Physiological action of progesterone in target tissues 1. *Endocr. Rev.* 18(4):502-519.
- Hofmann GE, Glatstein I, Schatz F, Heller D and Deligdisch L. 1994. Immunohistochemical localization of urokinase-type plasminogen activator and the plasminogen activator inhibitors 1 and 2 in early human implantation sites. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170(2):671-676.
- Homanics GE and Silvia WJ. 1988. Effects of progesterone and estradiol-17 beta on uterine secretion of prostaglandin F₂ alpha in response to oxytocin in ovariectomized ewes. *Biol. Reprod.* 38(4):804-811.
- Kietzmann T, Roth U and Jungermann K. 1999. Induction of the plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by mild hypoxia via a hypoxia response element binding the hypoxia-inducible factor-1 in rat hepatocytes. *Blood* 94(12):4177-4185.
- Kouba AJ, Burkhardt BR, Alvarez IM, Goodenow MM and Buhi WC. 2000. Oviductal plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1): mRNA, protein, and hormonal regulation during the estrous cycle and early pregnancy in the pig. *Mol. Reprod. Dev.* 56(3):378-386.
- Kowalik MK, Slonina D and Kotwica J. 2009. Genomic and non-genomic effects of progesterone and pregnenolone on the function of bovine endometrial cells. *Vet. Med. Czech* 54(5):205-214.
- Leaver HA and Richmond DH. 1984. The effect of oxytocin, estrogen, calcium ionophore A23187 and hydrocortisone on prostaglandin F_{2α} and 6-oxo-prostaglandin F_{1α} production by cultured human endometrial and myometrial explants. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 13(2):179-196.
- Leung ST, Cheng Z, Sheldrick EL, Derecka K, Flint AP and Wathes DC. 2001. The effects of lipopolysaccharide and interleukins-1alpha, -2 and -6 on oxytocin receptor expression and prostaglandin production in bovine endometrium. *Endocrinology* 168(3):497-508.
- Lijnen HR. 2001. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb. Haemost.* 86(1):324-33.
- Mann GE, Fray MD and Lamming GE. 2006. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-tau production in the cow. *Vet. J.* 171:500-503.
- Find all citations by this author (default). Or filter your current search Menshikov M, Plekhanova O, Cai H, Chalupsky K, Parfyonova Y, Bashtrikov P, Tkachuk V and Berk BC. 2006. Urokinase plasminogen activator stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via redox-dependent pathways. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26:801-807.
- Nordengren J, Pilka R, Noskova V, Ehinger A, Domanski H,

- Andersson C and Casslen B. 2004. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* 10(9):655-663.
- Parent J, Villeneuve C and Fortier MA. 2003. Evaluation of the contribution of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 to the production of PGE₂ and PGF₂ alpha in epithelial cells from bovine endometrium. *Reproduction* 126(4):539-547.
- Poyser NL and Brydon LJ. 1983. Prostaglandin release from the guinea-pig uterus superfused *in vitro*. Effect of stage of estrous cycle, progesterone, estradiol, oxytocin and A23187. *Prostaglandins* 25(3):443-456.
- Rabbani SA and Mazar AP. 2001. The role of the plasminogen activation system in angiogenesis and metastasis. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 10(2):393-415.
- Reich R, Miskin R and Tsafirri A. 1985. Follicular plasminogen activator: Involvement in ovulation. *Endocrinology* 116(2): 16-521.
- Seiffert D, Mimuro J, Schleef RR and Loskutoff DJ. 1990. Interactions between type I plasminogen activator inhibitor, extracellular matrix and vitronectin. *Cell Differ. Dev.* 32: 287-292.
- Shimada H, Okamura H, Noda Y, Suzuki A, Tojo S and Takada A. 1983. Plasminogen activator in rat ovary during the ovulatory process: Independence of prostaglandin mediation. *Endocrinology* 97(2):201-205.
- Silvia WJ and Taylor MI. 1989. Relationship between uterine secretion of prostaglandin F induced by oxytocin and endogenous concentrations of estradiol and progesterone at three stages of the bovine estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 67 (9):2347-2353.
- Silvia WJ, Lewis GL, McCracken JA, Thatcher WW and Wilson J. 1991. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F_{2a} during luteolysis in ruminants. *Biol. Reprod.* 45:655-663.
- Smith SK. 1998. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum. Reprod. Update* 4(5): 509-519.
- Spencer TE and Bazer FW. 2002. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 7:d1879-98.
- Takashi S, Stefan K, Stefan B, Helmut B, Eckhard W and Akio M. 2010. Actions and interactions of progesterone and estrogen on transcriptome profiles of the bovine endometrium. *Physiol. Genomics* 42A(4):290-300.
- Tanikawa M, Kim TS, Okuda K, Ryoo ZY, Park SB, Shin JH, Park CK and Lee DS. 2009. Cell-type specificity of interleukins 1 α and 1 β on prostaglandin and plasminogen activator production in bovine endometrial cells. *Anim. Reprod. Sci.* 114:32-42.

Received March 3, 2016, Revised March 20, 2016, Accepted March 24, 2016