

**Background & Objectives:** ATF4는 leucine zipper 도메인을 가진 전사인자로서 cAMP 응답배열에 결합하는 ATF/CREB (cyclic adenosine onophosphate responsive element-binding) 단백질 패밀리아다. ATF4는 뇌, 심장, 간, 신장, 폐, 정소 등 다양한 기관에서 발현 되며, 배아 발생 동안에는 많은 조직에서 세포의 증식과 분화를 조절하는 것으로 알려져 있다. 또한 세포내 산화적 스트레스나 영양결핍 등의 현상이 나타나면 ATF4는 스트레스 관련한 유전자들을 조절하여 스트레스를 완화시킨다. 본 연구에서는 배아의 착상 및 임신을 준비하기 위한 자궁의 주요 기능에서 ATF4의 역할을 규명하기 위한 연구의 일환으로 생쥐 자궁에서 ATF4의 발현을 확인하고 발정주기 및 에스트로젠 ( $E_2$ ), 환경에스트로젠 (xenoestrogen, Nonylphenol)이 ATF4의 발현 및 조절에 미치는 영향에 대하여 연구하였다.

**Method:** 본 실험에서는 생후 8주 이상 된 생식능력이 있는 생쥐 암컷 ICR을 사용하였다. 발정주기별 시료는 vaginal smear 방법을 이용해 diestrus, proestrus, estrus, metestrus의 네 시기로 구분하여 자궁 조직을 얻었다.  $E_2$  및 nonylphenol을 처리한 시료는 암컷 생쥐의 난소를 제거하고 이로부터 2주 후 3일 연속  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ , 0.3  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) 및 nonylphenol (2, 0.2, 0.02 mg/mouse)을 sesame oil에 녹여 복강 주사한 후 마지막 주사시간으로부터 6시간 후 자궁조직을 얻었다. ATF4 유전자의 발현량 분석은 realtime-PCR로 수행하였으며 ATF4 단백질의 발현부위는 immunohistochemistry로 분석하였다.

**Results:** 생쥐 발정주기에 따른 자궁으로부터 realtime-PCR 방법으로 ATF4 유전자의 발현을 분석한 결과 다른 시기에 비하여 estrus 시기에서 많이 발현이 되었다. 난소를 제거한 후  $E_2$  및 nonylphenol을 주사한 자궁에서의 ATF4 유전자의 발현을 분석한 결과 sesame oil을 주사한 대조군에 비하여  $E_2$ 을 주사한 군에서 ATF4 유전자의 발현이 현저히 증가하였다. 또한 nonylphenol을 주사한 자궁에서의 ATF4 유전자의 발현은 농도가 증가함에 따라 ATF4 유전자의 발현도 증가하였으며, nonylphenol (2 mg/mouse)을 주사한 자궁에서는  $E_2$  (0.3  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ )을 주사한 자궁에서의 ATF4 유전자의 발현량과 비슷하게 나타났다. Immunohistochemistry 분석 결과 ATF4 단백질의 발현 부위는 주로 내강상피세포 (luminal epithelial cell) 및 선상피세포 (glandular epithelial cell)에서 발현이 확인되었으며, estrus 시기 및  $E_2$ , nonylphenol을 주사한 자궁에서 강한 신호가 검출되었다.

**Conclusions:** 발정주기별 자궁조직에서의 ATF4 유전자와 단백질의 발현이 달라지는 것으로 미루어 ATF4는 발정주기 동안 자궁조직에서 일어나는 구조 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 또한 발정주기에서 estrus 시기 및  $E_2$ 를 주사한 자궁에서 상대적으로 발현이 많이 나타나는 것으로 보아 ATF4는 에스트로젠에 영향을 받는 것으로 생각된다. Nonylphenol을 주사한 자궁에서 농도 의존적으로 ATF4 유전자의 발현이 증가하는 것으로 미루어 ATF4 유전자의 발현은 nonylphenol에 영향을 받는 것으로 생각되어지며, nonylphenol (2 mg/mouse)을 주사한 자궁에서의 발현량이  $E_2$  (0.3  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ )을 주사한 자궁에서의 발현량과 비슷하게 나타나는 것으로 보아 nonylphenol은 에스트로젠에 비해 약한 에스트로젠 영향을 나타내는 것으로 생각된다.