

미성숙 쥐 자궁에서 Tamoxifen의 Antiestrogen 효과에 관한 연구: II. Ribonucleic Acid 및 단백질 합성능력에 관하여

이효종 · 조충호* · 박무현

경상대학교 농과대학 수의학과 · 서울대학교 수의과대학*

(1986. 2. 6 接受)

Study on Antiestrogenic Effects of Tamoxifen in Immature Rat Uterus: II. Effects on Synthesis of Ribonucleic Acid and Protein

Hyo-jong Lee, Choong-ho Jo* and Moo-hyun Park

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongsang National University

College of Veterinary Medicine, Seoul National University*

(Received February 6th, 1986)

Abstract: The present study has been carried out to elucidate the antiestrogenic effects of tamoxifen on RNA and protein synthesis in uteri of immature rats.

Immature female Sprague-Dawley rats were allocated into 4 groups and injected with 5 μ g of estradiol-17 β , 50 μ g of tamoxifen, a combination of both, or vehicle only subcutaneously three times with an interval of 24 hours respectively.

The specific activities of ³H-uridine incorporation into uterine RNA and those of ³H-leucine incorporation into uterine protein were measured before and 1, 3, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after the above treatments.

The results obtained were summarized as follows;

1. Tamoxifen itself increased RNA synthesis an hour after treatment(169.18% of control), but it's specific activity was reduced to control level after 3 hours. Tamoxifen inhibited significantly ($p < 0.01$) the activity of RNA synthesis of estradiol-17 β .

2. The increasing rate of protein synthesis was lower in tamoxifen treated group than that in estradiol-17 β treated group. While the rate was steadily increased up to 357.4% of control by estradiol-17 β in 72 hours, tamoxifen itself failed to increase the rate after 24 hours and significantly ($p < 0.01$) inhibited the activity of estradiol-17 β (-167.4%).

서 론

Steroid 호르몬은 그 고유한 작용을 일으키기 위하여 표적기관의 세포질 내에서 그의 수용체 단백질과 결합한 다음 핵 안으로 이행하여 chromatin과 결합함으로써 유전기구에 영향을 주게 된다.

쥐에 estradiol을 투여하면 20~30분 후부터 그의 표

적기관인 자궁에서 DNA-dependent RNA polymerase II의 활성이 촉진되어 mRNA 합성이 증가하고 핵으로부터 전사된 mRNA는 세포질로 이행한 다음 ribosome의 중합을 일으키고 투여 2~4시간 후에는 RNA polymerase I의 활성이 촉진되어 rRNA 합성이 증가됨으로써 세포질에서의 단백질 합성이 촉진되는 것으로 풀이되고 있다. 4, 9, 12, 17, 24)

Clark와 Peck⁶⁾은 estrogen 수용체가 6시간 이상 핵 내의 결합부위에 정체하여야만 그의 표적기관의 실질적 성장이 가능하다고 주장한 바 있다. 그러나 tamoxifen은 estrogen의 표적기관에서 estrogen 수용체와 결합하여 핵 안으로 이행하여 estrogen수용체를 estrogen 보다는 더 오랜 동안 핵 내에 정체시킴에도 불구하고 estrogen과 같은 효과를 나타내지 못한다. 오히려 estradiol과 tamoxifen을 동시에 투여하면 초기에는 estrogen 효과가 나타나다가 나중에는 tamoxifen에 의하여 estradiol의 효과가 억제되는 현상이 나타난다고 한다. 5, 8, 13, 14, 15, 19, 25)

본 실험은 미성숙 쥐에 estradiol-17 β 와 tamoxifen을 각각 혹은 동시에 투여하고 자궁에서의 RNA 합성능력과 단백질 합성능력을 비교조사함으로써 tamoxifen의 anti-estrogen 효과를 추적하고자 하였다. 쥐의 자궁을 대상으로 한 RNA 합성 및 단백질 합성에 관한 *in vitro* 실험에는 흔하지 않다. 그것은 자궁을 적출하면 혈류가 중단되어 호르몬이 세포 내에 도달하기 어렵기 때문이다. 그러므로 본 실험에서는 약물을 *in vivo*로 주사하고 일정한 시간에 자궁을 적출하여 *in vitro*에서 RNA 합성능력은 ³H-uridine이 자궁 내 RNA에 결합하는 능력을 측정함으로써 조사되었고 또한 단백질 합성능력은 ³H-leucine이 자궁 내 단백질에 결합하는 능력을 측정함으로써 조사되었다.

재료 및 방법

공시동물 : 본 실험에서는 21~25 일령의 45~50g인 Sprague-Dawley계의 미성숙 암쥐를 사용하였다. 실험 동물은 20~25°C의 실온에서 1일 12시간씩(09:00~21:00) 광선을 허용하였으며 물(수도물)과 사료(삼양사 펠렛사료)는 자유로이 급식시키면서 사용하였다.

시약 및 약물 : 본 실험에 사용한 시약 중 estradiol-17 β , tamoxifen은 Sigma사 제품을, 방사능 표지 uridine [(5, 6-³H)-uridine, 42.0 Ci/mmol], 방사능 표지 leucine [L-(4, 5-³H(N))-leucine, 52.3 Ci/mmol] 및 Atomlight 등은 New England Nuclear사 제품을 사용하였다.

완충액 : 본 실험에 사용한 TED 완충액은(pH 7.4, 4°C) Tris 10mmol/L, EDTA 2mmol/L 및 dithiothreitol 0.5mmol/L 함유되게 만들어 사용하였다.

배양액 : 본 실험에 사용한 배양액은 Earle's salts 및 L-glutamine이 함유된 Medium 199(GIBCO제)이었으며 이에 Hepes buffer(Flow Lab제) 20nM, NaHCO₃ 26mM, penicillin G. sodium(근화제약) 100IU, m., dihydrostreptomycin(유한양행) 100 μ g/ml을 첨가하였다.

이것을 0.45 μ m membrane filter(Millipore제)로 여과하고 2~4°C에서 보관하면서 pH 7.4로 조절한 후 사용하였다.

실험군의 배치 및 약물투여 : 본 실험에서 실험군의 배치 및 약물투여 방법은 다음과 같다.

각 실험군에는 미성숙 암 쥐 42마리씩을 완전임의 배치하였다.

Estradiol-17 β (E₂) 투여군 : estradiol-17 β 5 μ g을 polyethylene glycol, 증류수 및 ethanol이 4.5 : 4.5 : 1의 비율(v/v)로 혼합된 부형체에 녹혀 암쥐의 경부피하에 24시간 간격으로 3일간 계속 주사하였다.

Tamoxifen(TAM) 투여군 : tamoxifen 50 μ g을 위와 같이 혼합된 부형체에 녹혀 암쥐의 경부피하에 24시간 간격으로 3일간 계속 주사하였다.

Estradiol-17 β 와 tamoxifen(E₂+TAM) 동시 투여군 : 위와 같은 부형체에 녹인 estradiol-17 β 5 μ g과 tamoxifen 50 μ g을 암쥐의 경부피하에 24시간 간격으로 3일간 계속 주사하였다.

대조군 : 부형체만 0.2ml씩 암쥐의 경부피하에 24시간 간격으로 3일간 계속 주사하였다.

자궁의 적출 및 중량 측정 : 주사 전 및 최초 주사시로부터 1, 3, 6, 12, 24, 48 및 72시간마다 각 실험군에서 6마리씩을 참수 방혈하고 3분 이내에 개복하고 자궁을

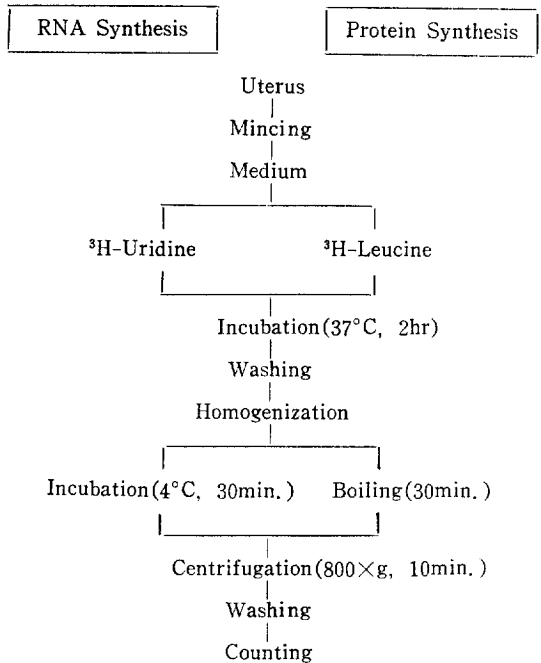


Fig. 1. Flow chart for the determination of RNA synthesis and protein synthesis in immature rat uterus.

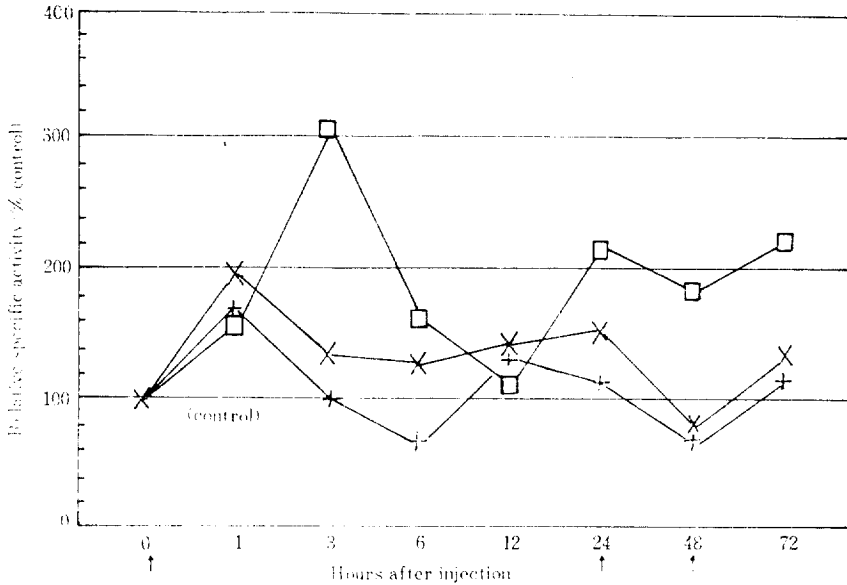


Fig. 2. Antiestrogenic effect of tamoxifen on RNA synthesis in immature rat uteri.
 □ : estradiol-17β, + : tamoxifen, × : estradiol-17β+tamoxifen, ↑ : injection

적출하여 주위 지방조직과 인대를 분리하였다. 적출한 자궁은 즉시 top-loading balance (PC-440, Mettler), 로 중량을 측정된 뒤 RNA 합성 및 단백질 합성 능력 시험에 사용하였다.

Ribonucleic acid(RNA) 합성 능력 시험 : RNA 합성 능력에 대한 시험과정은 Fig. 1에서와 같다. 적출된 자궁근 약 30mg을 취하여 종으로 절개한 다음 2mm × 2mm의 크기로 가위로 자르고 방사능 표지 uridine 이 1μCi 첨가된 M199 배양액 1ml와 같이 polyethylene vial에 넣어 37°C의 진탕 항온 수조에서 2시간 배양시켜 방사능표지 uridine이 자궁 조직층의 RNA에 결합토록 하였다.

배양이 끝난 자궁근 절편은 0~4°C의 saline 완충액 으로 3회 씻고 빙조 안에서 glass homogenizer에 넣어 TED 완충액 1.5ml와 함께 15초 마쇄후 45초 쉬는 과정을 4회 반복 실시한 다음 균질액 0.5ml씩을 scintillation vial에 2 반복으로 취하였다. 여기에 10% perchloric acid 용액 1ml씩을 첨가하여 혼든 다음 4°C의 빙조 상에서 30분간 반응시켰다가 800×g에서 10분간 원심시켰다. 침전물은 다시 5% perchloric acid 용액 1ml씩을 첨가하여 800×g에서 10분간 재원심시켜 그 침전물을 취하였다. 여기에 1N NaOH 용액 0.5ml씩 첨가한 다음 10시간 이상 실온에 방치시켰다가 Atomlight 5ml씩을 넣어 vortex mixing한 다음 liquid scintillation counter(Tri-carb 300, Packard, U. S. A.)로 방사능을 5분간 계측하였다.

단백질 합성 능력 시험 : 단백질 합성 능력에 대한 시험과정은 Fig. 1에서와 같으며 그 과정은 RNA 합성 능력시험의 과정에서의 같으나 다만 방사능 표지 uridine 대신 방사능 표지 leucine을 사용하였고, 균질액에 10% perchloric acid 용액 1ml씩을 첨가한 다음에는 4°C의 빙조상에서 30분간 반응시킨 대신 90°C의 수조에서 30분간 가열 처리하였다.

결 과

RNA 합성능력의 변화 : RNA 합성 능력에 대한 tamoxifen의 antiestrogen 효과를 측정하기 위하여 estradiol-17β와 tamoxifen을 각각 혹은 동시에 미성숙 암 쥐의 경부 피하에 24시간 간격으로 연속 3회 주사하고 첫 주사후 1, 3, 6, 12, 24, 48 및 72시간만에 자궁을 적출하여 시험관 내에서 2시간 ³H-uridine이 자궁 내 RNA에 결합토록 하여 그 결합량을 CPM으로 측정된 결과는 Table 1 및 Fig. 2와 같았다. 즉, E₂ 투여군에서 ³H-uridine의 결합량은 주사 1시간 후에 13,345±491 CPM/uterus으로서 대조군의 그것(8,416±654 CPM/uterus)에 비하여 증가하기 시작하였고 3시간 후에는 28,655±2,317 CPM/uterus으로서 최고조에 달하였는데 이는 대조군의 그것보다 208.88% 증가하는 유의적인(p<0.01) 변화였다. 그 이후 대조군의 수준까지 저하되었다가 24시간 후에는 다시 상승하는 경향을 나타내었다.

TAM 투여군에서 ^3H -uridine의 결합량은 주사 1시간 후 $14,238 \pm 681$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것보다 69.18% 증가하였다. 그 이후 점차 감소하는 경향을 나타내어 6시간 후에는 대조군의 67.88%에 해당하는 수준으로 저하되었으며 12시간 후에는 다시 상승하였다. 48시간 이후부터는 대조군의 그것보다 낮은 수준에서 저하되어 갔다. E_2 투여군과 비교하여 볼 때 주사 후 24시간까지는 그 결합량이 유의적인 차이를 나타내지 아니하였으나 그 이후부터는 E_2 투여군에 비하여 유의적으로 ($p < 0.01$) 낮은 수준을 유지하였다.

$\text{E}_2 + \text{TAM}$ 투여군에서 ^3H -uridine의 결합량은 주사 1시간 후 $16,782 \pm 621$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것보다 99.41% 증가하는 변화를 보였다 ($p < 0.05$). 이는 E_2 투여군 및 TAM 투여군 보다 높은 수준이었다. 그 이후는 TAM 투여군에서의 변화과정과 같이 점차 감소하였다. E_2 투여군과 비교하여 볼 때에 그 결합량은 주사 24시간 이후부터 현저히 ($p < 0.01$) 저하되었다.

단백질 합성능력의 변화: 미성숙 쥐 자궁에서의 단백질 합성능력에 대한 tamoxifen의 antiestrogen 효과를 측정 한 결과는 Table 2 및 Fig. 3과 같았다. 즉, E_2 투여군에서 ^3H -leucine의 결합량은 estradiol-17 β 주사 1시간 후 $7,589 \pm 516$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것 ($8,044 \pm 464$ CPM/uterus)에 비하여 유의적인

변화를 나타내지 아니 하였으나 3시간 후에는 그 결합 특성이 $13,453 \pm 1,407$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것에 비하여 증가하기 시작하였고 6시간 후에는 대조군의 그것보다 102.49% 증가하였다 ($p < 0.01$). 그 이후 ^3H -leucine의 결합량은 대조군에 비하여 고도의 유의성 ($p < 0.01$)을 나타내면서 계속 증가하였다.

TAM 투여군에서 ^3H -leucine의 결합량은 주사 3시간 후 $8,145 \pm 870$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것 ($6,820 \pm 1,026$ CPM/uterus)보다 19.44% 증가하였으나 유의적인 차이를 나타내지 아니하였고 6시간 후에는 그 양이 $13,886 \pm 1,317$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것보다 65.35% 증가하였다. 그 이후 계속 증가하는 추세를 보여 24시간 후에는 그 특성이 $28,633$ CPM/uterus으로서 최고조에 달하였다가 그 이후 다시 감소하는 경향을 나타내었다.

$\text{E}_2 + \text{TAM}$ 투여군에서 ^3H -leucine의 자궁 내 결합량은 주사 3시간 후부터 증가하기 시작하여 12시간 후에는 $20,080 \pm 1,556$ CPM/uterus으로서 대조군의 그것보다 126.41% 증가하는 유의적인 ($p < 0.01$) 변화를 나타내었다. 24시간 후에는 그 양이 $27,586 \pm 2,921$ CPM/uterus으로서 최고조에 달하였고 그 이후에는 점차 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 경향은 TAM 투여군에서의 경향과 유사하였다.

Table 1. Antiestrogenic Effect of Tamoxifen on RNA Synthesis in Immature Rat Uteri (CPM/uterus)

Treatment	Hours after injection						
	1	3	6	12	24	48	72
Control	$8,416 \pm 654$	$9,277 \pm 494$	$16,088 \pm 560$	$12,469 \pm 1,166$	$11,063 \pm 461$	$18,507 \pm 2,574$	$12,950 \pm 1,240$
Estradiol-17 β	$13,345 \pm 491$	$28,655 \pm 2,317$	$26,598 \pm 1,425$	$14,304 \pm 1,258$	$23,873 \pm 1,962$	$34,254 \pm 2,873$	$29,100 \pm 2,538$
Tamoxifen	$14,238 \pm 681$	$9,527 \pm 563$	$10,921 \pm 735$	$16,551 \pm 1,124$	$12,685 \pm 279$	$12,236 \pm 625$	$15,001 \pm 1,723$
Estradiol-17 β + tamoxifen	$16,782 \pm 621$	$12,747 \pm 612$	$20,684 \pm 3,289$	$17,938 \pm 952$	$17,185 \pm 473$	$14,600 \pm 600$	$17,562 \pm 2,530$

Each value represents the mean \pm SE for five observations.

Table 2. Antiestrogenic Effect of Tamoxifen on Protein Synthesis in Immature Rat Uteri (CPM/uterus)

Treatment	Hours after injection						
	1	3	6	12	24	48	72
Control	$8,044 \pm 464$	$6,820 \pm 1,026$	$8,398 \pm 680$	$8,869 \pm 351$	$10,570 \pm 1,681$	$7,548 \pm 446$	$6,590 \pm 1,239$
Estradiol-17 β	$7,589 \pm 516$	$13,453 \pm 1,407$	$17,005 \pm 1,077$	$21,065 \pm 2,444$	$29,449 \pm 3,166$	$24,994 \pm 1,953$	$23,552 \pm 1,352$
Tamoxifen	$7,713 \pm 509$	$8,145 \pm 870$	$13,886 \pm 1,317$	$19,371 \pm 2,604$	$28,633 \pm 2,904$	$19,367 \pm 468$	$12,514 \pm 1,055$
Estradiol-17 β + tamoxifen	$8,828 \pm 384$	$8,632 \pm 885$	$13,255 \pm 351$	$20,080 \pm 1,556$	$27,586 \pm 2,921$	$16,487 \pm 751$	$12,579 \pm 1,092$

Each value represents the mean \pm SE for five observations.

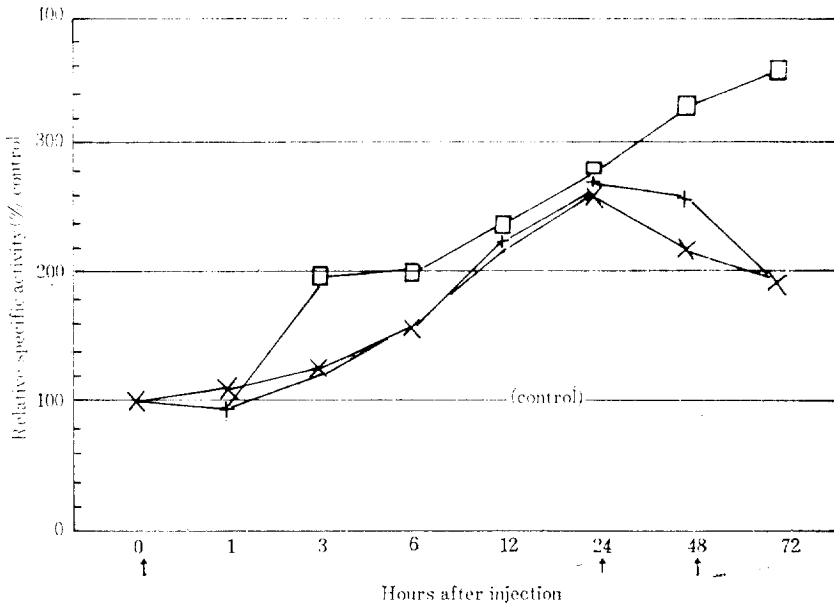


Fig. 3. Antiestrogenic effect of tamoxifen on protein synthesis in immature rat uteri.
 □ : estradiol-17β, + : tamoxifen, × : estradiol-17β+tamoxifen, ↑ : injection

고 찰

Estrogen은 수용체와 결합하여 핵 안으로 이행한 다음 RNA polymerase의 활성을 증가시키는 작용이 있음이 확인되었고, 4,7,9,12,21) 이 때에 RNA 전구물질의 흡수가 촉진되며 아울러 RNA 결합 특성이 증가된다고 한다. 10,11,16,20) 그런 다음 RNA polymerase의 작용으로 핵 내에서 DNA로부터 RNA가 전사되고 3종의 nuclear RNA 중 mRNA가 가장 많이 증가한다고 하며, 5,17) 핵 내에서 생성된 mRNA는 다시 세포질로 이행되어 ribosome의 polymerization을 촉진시킨다고 한다. 19) 본 실험에서 tamoxifen을 주사하였던 결과, 주사후 1시간까지는 자궁에서의 RNA 합성이 증가하였다가 그 이후 다시 감소 추세를 나타내었다. 그러다가 주사 후 12시간에는 다시 촉진되었다. E₂+TAM 투여군에서는 주사 1시간 후 RNA 결합량이 대조군에 비하여 99.4% 증가하였으나 3시간 이후에는 감소하였는데, 이는 TAM 투여군 보다는 높은 수준에서 유사한 경과를 나타낸 것이었다. 이러한 현상은 Waters와 Knowler²⁵⁾가 *in vivo* 실험에서 관찰한 결과에서 나타난 경향과 유사하였다.

Nicholson 등²²⁾은 DMBA로 유발된 쥐의 유암에서 mRNA 합성에 관여하는 RNA polymerase II의 활성을

촉진시키는 능력에 있어서 estradiol은 주사 2시간 후에 tamoxifen 보다는 현저히 높다고 하며, Davies 등⁸⁾은 쥐 자궁에서 rRNA 합성에 관여하는 RNA polymerase I의 활성을 촉진시키는 능력에 있어서도 estradiol이 tamoxifen 보다 높다고 한다.

이러한 사실에 비추어 보아 tamoxifen은 estradiol수용체와 결합하여 핵 안으로 이행한 다음 RNA polymerase의 활성을 높혀 RNA 합성을 촉진시키는 작용을 초기에는 나타내었으나 estradiol 수용체를 24시간 이상 장기간 핵 내에 정체시킴으로써 오히려 estradiol-17β에 의한 RNA 합성능력을 억제시키는 효과가 나타났다.

대체로 단백질 합성 능력은 RNA 합성 능력보다 늦게 나타남이 관찰되었는데 Hamilton¹¹⁾은 estradiol을 쥐에 주사하고 20분 후에 자궁세포의 핵 안에서 ³H-uridine의 RNA 결합 특성이 최고조에 이르렀으나 세포질 내에서는 6~12시간 사이에 RNA 결합 특성이 최고조에 도달함을 관찰함으로써 핵 내에서 생성된 RNA가 세포질로 이행한다는 사실을 밝혔다. 이러한 사실에 비추어 보아 단백질 합성은 핵 내 RNA의 세포질 내로의 이행에 수반되는 것임을 추정할 수 있었다.

대체로 주사 후 24시간까지의 단백질 합성능력은 TAM 투여군 및 E₂+TAM 투여군에서 E₂ 투여군보다

낮은 수준으로 증가하는 경향을 보였는데 이는 핵 내에서의 RNA 합성능력이 E₂ 투여군 보다 낮았던 결과와 부합된다.

주사 48시간 이후부터는 E₂ 투여군에서 단백질 합성이 계속 증가하였으나 TAM 투여군에서는 감소하였다. 또한 E₂+TAM 투여군에서는 TAM 투여군과 같은 경향을 나타냄을 관찰함으로써 tamoxifen의 antiestrogen 효과를 확인할 수 있었다.

왜 tamoxifen을 주사하던 48시간 이후에 단백질 합성능력이 저하되는지에 관하여는 tamoxifen-estrogen 수용체 결합체의 장기간 핵 내 정체와 그에 따른 RNA polymerase 활성의 변화 및 tamoxifen의 progesterone receptor의 합성을 촉진시키는 작용과 연관시켜 더 구체적으로 보아야 할 것으로 본다.

결 론

본 연구는 미성숙 쥐의 자궁에서 tamoxifen의 antiestrogen 효과를 규명하기 위하여 수행되었다.

실험동물은 estradiol-17 β 투여군, tamoxifen 투여군, estradiol-17 β 와 tamoxifen 동시 투여군 및 대조군으로 나누었다. 각 실험군에 대하여 estradiol-17 β 5 μ g, tamoxifen 50 μ g, 혹은 상기 용량의 두가지 약물을 동시에 그리고 대조군에서는 부형제만 0.2ml씩을 암쥐의 경부 피하에 주사하고 주사 전 첫 주사 후 1, 3, 6, 12, 24, 48, 및 72시간만에 자궁을 적출하였다.

적출된 자궁에서의 RNA 합성능력은 ³H-uridine이 자궁 내 RNA에 결합하는 양 그리고 단백질 합성능력은 ³H-leucine의 자궁 내 단백질에 결합하는 특성을 측정함으로써 조사되었다. 실험결과를 요약하면 다음과 같다.

1. tamoxifen은 그 자체만으로서도 초기에는 RNA 합성을 촉진시켰으나 3시간 이후에는 그 능력이 대조군의 수준으로 저하되었다. 또한 tamoxifen, estradiol-17 β 의 RNA 합성 촉진작용을 현저히 억제하였다 ($p < 0.01$).

2. tamoxifen은 estradiol-17 β 보다 단백질 합성능력이 낮았으며 estradiol-17 β 는 주사후 72시간까지 지속적으로 단백질 합성을 증가시켰으나(357.4%), tamoxifen은 주사 후 24시간부터 단백질 합성을 억제시켰고, 아울러 estradiol-17 β 의 단백질 합성에 대한 효과를 차단시켰다(-190.9%).

참 고 문 헌

1. Aziz, S. and Knowler, J.T.: Characterization of uterine heterogenous nuclear RNA and the ef-

fect of estradiol-17 β on its synthesis. *Biochem. J.* (1978) 172:587.

2. Aziz, S. and Knowler, J.T.: The detection of messenger RNA sequences in heterogenous RNA fractions of the estrogen-stimulated rat uterus. *Biochem. J.* (1980) 187:265.

3. Billing, R.J., Barbiroli, B. and Smellie, R.M.S.: Changes in the patterns of synthesis of ribonucleic acid species in immature rat uterus in response to estradiol-17 β . *Biochem. J.* (1969) 112:563.

4. Borthwick, N.M. and Smellie, R.M.S.: The effects of estradiol-17 β on the ribonucleic acid polymerases of immature rabbit uterus. *Biochem. J.* (1975) 147:91.

5. Capony, F. and Rochefort, H.: *In vivo* effect of anti-estrogens on localisation and replenishment of estradiol receptors. *Mol. Cell Endocrinol.* (1975) 3:223.

6. Clark, J.H. and Peck, E.J.: Nuclear retention of receptor estrogen complex and nuclear acceptor sites. *Nature* (1976) 260:635.

7. Courvalin, J.C., Bouton, M.M. and Baulieu, E.E.: Effect of estradiol on rat uterus DNA-dependent RNA polymerases. *J. Biol. Chem.* (1976) 251:4843.

8. Davies, P., Syne, J.S. and Nicholson, R.I.: Effects of estradiol and the antiestrogen tamoxifen on steroid hormone receptor concentration and nuclear ribonucleic acid polymerase activities in rat uteri. *Endocrinology* (1979) 105:1336.

9. Gorski, J.: Early estrogen effects on the activity of uterine ribonucleic acid polymerase. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, (1964) 239:889.

10. Gorski, J. and Nelson, N.J.: Ribonucleic acid synthesis in the rat uterus and its early response to estrogen. *Arch. Biochem. Biophys.* (1965) 110:284.

11. Hamilton, T.H.: Control by estrogen of genetic transcription and translation. *Science* (1968) 161:649.

12. Hamilton, T.H., Widnell, C.C. and Tata, J.R.: Sequential stimulation by estrogen of nuclear RNA synthesis and DNA-dependent RNA polymerase activities in rat uterus. *Biochem. Biophys.*

- Acta. (1965) 108:168.
13. Jordan, V.C. and Dowse, L.J.: Tamoxifen as an antitumor agent: effect on estrogen binding, *J. Endocrinol.* (1976) 68:297.
 14. Jordan, V.C., Dix, C.J., Rowsby, L. and Prestwich, G.: Studies on the mechanism of action of the nonsteroidal antiestrogen tamoxifen (I.C.I. 46,474) in the rat, *Mol. Cell. Endocrinol.* (1977) 7:177.
 15. Katzenellenbogen, B.S.: Estrogen and antiestrogen action studies in reproductive target tissues and tumors, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1979) 117:111.
 16. Knowler, J.T. and Smellie, R.M.S.: The synthesis of ribonucleic acid in immature rat uterus responding to estradiol-17 β . *Biochem. J.* (1971) 125:605.
 17. Knowler, J.T. and Smellie, R.M.S.: The estradiol-stimulated synthesis of heterogeneous nuclear ribonucleic acid in the uterus of immature rats, *Biochem. J.* (1973) 131:689.
 18. Koseki, Y., Zava, D.T., Chamness, B.C. and McGuire, W.L.: Estrogen receptor translocation and replenishment by the antiestrogen tamoxifen, *Endocrinology* (1977) 101:1104.
 19. Merryweather, M.J. and Knowler, J.T.: The kinetics of the incorporation of newly synthesised RNA and protein into the ribosomes of the uterus of the oestrogen-stimulated immature rat, *Biochem. J.* (1980) 196:405.
 20. Miller, B.G. and Baggett, B.: The effects of 17 β -estradiol on the rate of synthesis of RNA in the uterus, *Biochem. Biophys. Acta.* (1972) 291:353.
 21. Millette, R.L. and Trotter, C.D.: Initiation and release of RNA by DNA-dependent RNA polymerase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1969) 66:701.
 22. Nicholson, R.I., Davies, P. and Griffiths, K.: Effects of estradiol-17 β and tamoxifen on nuclearestradiol-17 β receptors in DMBA-induced rat mammary tumors, *Eur. J. Cancer* (1977) 13:201.
 23. Nicholson, R.I. and Griffiths, K.: The biochemistry of tamoxifen action. In: *Advances in Sex Hormone Research*, (1980) vol. 4:119-151. Edited by Thomas J. A. and Singal, R.L.: Urban and Schwarzenberg, Baltimore.
 24. Noteboom, W.D. and Gorski, J.: An early effects of estrogen on protein synthesis, *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1963) 50:250.
 25. Waters, A.P. and Knowler, J.T.: A comparison of the effects of estrogen and tamoxifen on the synthesis of uterine RNA in immature rats, *J. Steroid Biochem.* (1981) 14:625.
-