

哺乳动物生殖过程中早期生长反应因子 1 的 调节及功能

梁晓欢 邱娜旋¹ 杨增明*

(东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030; ¹厦门市第一医院妇产科, 厦门 361003)

摘要 早期生长反应因子 1 (early growth response 1, Egr1) 在多种刺激因素作用下都能被迅速上调, 参与细胞生长、增殖及凋亡等多种生理过程。作为转录因子, Egr1 可结合到下游分子启动子区域的特定序列, 通过其下游分子发挥不同的功能。雌性生殖系统中, Egr1 参与卵巢中卵泡发育及黄体发育过程, 调节乳腺细胞的增殖, 参与子宫中前列腺素合成, 调节转化相关蛋白 53 (transformation related protein 53, p53) 等着床重要分子, 以及参与胎盘中血管发生等过程。Egr1 在前列腺癌中也显著上调。本文综述了 Egr1 在哺乳动物生殖中的调节和功能。

关键词 早期生长反应因子 1; 卵巢; 子宫; 胎盘; 生殖

早期生长反应因子 1 (early growth response 1, Egr1) 是早期生长反应家族 (early growth response family, Egr 家族) 的一员, 家族中还包括 Egr2、Egr3 和 Egr4。Egr 家族成员的一个显著特征是在 C 端由三个锌指单位构成的一个高度保守的 DNA 结合区域, 这三个锌指单位优先识别 GC 框的 9 个碱基, 序列一般为: 5'-GCG(G/T)GGGCG-3'。每个锌指对应识别三个碱基。通过靶基因启动子区域 GC 框的 Egr 反应元件, Egr 家族成员参与对其下游基因表达的调控。

很多因素都能快速诱导 Egr1 的表达, 包括有丝分裂原、生长因子、细胞因子、分化因子、激素、尿素、辐射、化学试剂和应激刺激等, 这些上游作用因素通过不同的激酶途径, 将信号传到细胞核内。促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族中的细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 对激活 Egr1 的表达起重要作用。ERK1/2 磷酸化激活后, 细胞内的 Egr1 水平明显上调, ERK1/2 的抑制剂 PD98059 则抑制 Egr1 的表达^[1]。诱导表达的 Egr1 参与对细胞生长和分化的调节。作为转录因子, Egr1 调节多种基因的表达, 包括修复酶系统、血管发生因子、细胞因子、凋亡因子、细胞周期蛋白、代谢相关分子和蛋白酶等。

Egr1 对基因表达的调控表现出促进和抑制两种不同的作用, 主要受辅助激活因子和辅助抑制因子的调节。cAMP 应答元件结合蛋白的结合蛋白 (CREB

binding protein, CBP) 和 E1A 结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, p300) 作为辅助激活因子, 可直接与 Egr1 的激活区域相结合, 促进 Egr1 的转录活性。辅助抑制因子 NGFI-1 结合蛋白 1 和 2 (NGFI-A binding 1 and 2, NAB1 和 NAB2) 与 Egr1 作用后, 抑制其转录活性。NAB1 和 NAB2 的作用区域位于 Egr1 的激活区域和锌指区域之间, 将这一区域的序列突变后, Egr1 的活性增强。NAB1 一般呈低水平的普遍表达, 而 NAB2 具有组织特异性的表达方式。NAB1 和 NAB2 存在时, Egr1 不具有生物学效应, NAB2 缺失能增强 Egr1 的表达^[2]。NAB2 的表达受 Egr1 调节, 说明 Egr1 能通过 NAB2 产生负反馈, 调节自身的活性。此外, Egr1 启动子区域还包含其自身的结合位点, Egr1 可结合到自身启动子区域后起抑制表达作用。

Egr1 的存在时间很短, 半衰期不到 2 h。泛素依赖的 26S 蛋白酶体参与真核细胞中大部分短寿命蛋白的选择性降解过程。26S 蛋白酶体由两个复合物构成: 20S 催化核心复合物和 19S 调节复合物。蛋白酶体 C8 组分 (proteasome component C8, PRC8) 构成 20S 蛋白酶体核心复合物的 α 型亚基。在 Egr1 泛素依赖的蛋白酶降解途径中, PRC8 通过诱导 Egr1 向蛋白酶体的募集^[3], 使其活性受到抑制。

Egr1 通过下游分子参与细胞生长、增殖和凋亡等多种生理过程。Egr 家族成员的基因敲除结果发

收稿日期: 2008-12-19 接受日期: 2009-05-19

* 通讯作者。Tel: 0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

现, *Egr1* 敲除后雌性不育, 与 *Egr4* 同时敲除会引起雄性生殖功能缺陷, *Egr2*、*Egr3* 敲除分别会引起神经发育缺陷、脊柱异常等结果^[4]。可见, *Egr1* 在哺乳动物的生殖过程中发挥着重要的功能。本文简要综述 *Egr1* 参与哺乳动物排卵、乳腺发育、着床和胎盘血管发生等方面的研究进展。

1 *Egr1* 与卵巢

促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)对促黄体激素 β (luteinizing hormone β , LH β)的调节过程中, *Egr1* 发挥重要作用。GnRH 对 *Egr1* 的调节涉及 ERK 及 CREB 两个相关途径。GnRH 类似物激活 GnRH 受体, 通过 ERK 途径实现对 *Egr1* 的上调^[5]。GnRH 受体激活后, CREB 发生磷酸化, 磷酸化的 CREB 与 *Egr1* 的 cAMP 反应元件(cAMP response element, CRE)结合, 参与垂体中 GnRH 对 *Egr1* 的诱导。CREB 突变会减弱 GnRH 受体激活对 *Egr1* 的上调作用^[6]。

在生长卵泡的颗粒细胞中, 促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)快速、瞬时诱导 *Egr1* 表达。用 LH 类似物人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)处理排卵前卵泡能再次起始这种诱导作用。膜细胞中, 促性腺激素也可诱导 *Egr1*。牛的排卵前调节中也发现颗粒细胞中促性腺激素依赖的 *Egr1* 诱导作用。在受促性腺激素调节的许多基因的启动子区域都包含能与 *Egr1* 结合的 GC 框。促性腺激素作用下的 *Egr1* 快速及瞬时表达依赖于至少两种细胞信号途径的激活, 即蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)和 ERK。用 PKA 及 ERK 的特异性抑制剂处理之后可抑制促性腺激素对 *Egr1* 的诱导。存在于 *Egr1* 启动子区域的血清反应元件(serum response element, SRE)、GC 框及 CRE 均参与颗粒细胞中促性腺激素对 *Egr1* 的调节作用。促性腺激素作用下, CREB 可发生磷酸化, 磷酸化的 CREB 与 CBP 相互作用, 刺激 *Egr1* 的表达。

正在分化的颗粒细胞中, *Egr1* 表达上调后与促黄体激素受体(luteinizing hormone receptor, LH-R)启动子相互作用, 参与 FSH 对 LH-R 的诱导表达, 促进卵泡的发育。在发育到排卵前卵泡的颗粒细胞中, 环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, Cox-2)、微粒体型前列腺素 E 合成酶 1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1)和前列腺素 E 受体 2 (prostaglandin E receptor 2, EP2)强表达^[7-9]。 *Egr1* 过表达能上调颗

粒细胞中的 Cox-2、mPGES-1 和 EP2, 提示 *Egr1* 在排卵过程中通过参与前列腺素的生物合成, 发挥重要作用。卵丘的颗粒细胞中 CD44 表达于细胞膜上, 是透明质酸一个主要的细胞表面受体。 *Egr1* 通过 CD44 起到调节卵泡发育的作用。

在黄体发育过程中, *Egr1* 通过转化生长因子 β 1 (transforming growth factor beta 1, TGF β 1)调节前列腺素 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α), 参与黄体的退化。PGF2 α 诱导的黄体退化过程中, *Egr1* 表达上调, TGF β 1 表达也上调, 并且二者结合能力增强。PGF2 α 通过 *Egr1* 作用于 TGF β 1, 降低孕酮分泌, 促进黄体退化^[10]。因此, 在卵巢的卵泡生长、排卵和黄体化过程中, *Egr1* 作为 FSH 和 LH 的靶基因在分子水平调节增殖及分化的进程。

Egr1 在卵巢中重要作用的另一体现是敲除的雌鼠不育^[11], 这些敲除鼠无明显的发情周期。同野生型及杂合型雌鼠相比, 敲除鼠的卵巢重量没有明显差别, 处于发育各个阶段的卵巢有着与正常卵巢相近的卵泡数目, 但黄体数目显著减少, 孕酮和 LH β 水平显著下降, 而雌激素和促卵泡激素 β (follicle stimulating hormone β , FSH β)水平与正常相比没有显著差别。 *Egr1* 敲除导致的雌性不育很可能是由 LH β 合成缺陷以及卵巢的 LH-R 表达缺陷引起的, 可见 *Egr1* 在卵巢功能实现中发挥重要作用。

2 *Egr1* 与乳腺发育

乳腺是哺乳动物所具有的特殊腺体, 可分为具有合成、分泌和排乳功能的实体部分, 以及起支持作用的间质部分。转录因子核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)在促进乳腺肿瘤中起重要作用^[12]。在大部分的人乳腺癌中, NF- κ B 都呈组成型激活, 并能促进上皮-间质转化。RelA 作为 NF- κ B 的一个亚基, 多数情况下与转化相关蛋白 53 (transformation related protein 53, p53)的作用是相互抵制的, 但在乳腺细胞增殖过程中, 需要两者的共同调节作用。雌激素和孕酮处理可促进 RelA 的活性及乳腺上皮细胞的增殖; 同时, 激素诱导的 *Egr1* 表达能增强 p53 的活性。 *Egr1* 能上调 p53 并抑制 RelA^[13]。乳腺中可能通过产生大量的 RelA 来支持细胞增殖, 并通过 p53 对增殖过程进行监控以及对 RelA 的作用进行调节, 这个过程可能通过 *Egr1* 上调 p53 并抑制 RelA 来实现。因此, 在雌激素和孕酮刺激下, 乳腺上皮细胞通过诱导 *Egr1* 以确保细胞增殖不向癌变方向发展, 而 RelA

和 p53 则位于调节增殖及细胞存活信号网络的中心。

大部分研究的肿瘤中, Egr1 低水平表达, 乳腺癌中也同样如此。Egr1 和其他几种快速早期反应基因在 MCF-7 乳腺癌细胞中受雌激素诱导^[14], 这种作用可能涉及雌激素作用的非基因组(细胞核外)信号通路。Egr1 启动子的 -600 到 +12 区域包含的 SRE 和 CRE 可能在雌激素对 Egr1 的调节中起重要作用。研究表明, 通过 MAPK 和 PKA 途径, SRE 和 CRE 都具有激素反应性^[15]。MCF-7 细胞中, 雌激素通过激活 ETS 癌基因家族成员 Elk1 (member of ETS oncogene family) 和血清反应因子 (serum response factor, SRF) 诱导 Egr1 表达^[16]。诱导表达的 Egr1 在乳腺发育的不同时期发挥不同的调节作用。

3 Egr1 与子宫

Egr1 敲除雌鼠中, 包括子宫内膜及腺体在内的子宫结构完整, 但子宫整体变小, 重量仅是野生型及杂合型雌鼠子宫重量的 30%。Egr1 完全敲除后, 孕酮水平的显著下降可能是导致子宫重量减少的主要原因。着床过程中, 白介素 -1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 表达上调。IL-1 β 等多种因素可上调 Egr1 的表达^[17]。

作为 PGE2 合成的末端酶, mPGES-1 在着床过程中有着重要作用^[18]。Egr1 能与 mPGES-1 转录起始位点附近 GC 框上的特异序列结合, 对其表达进行调节。通过作用于 mPGES-1, Egr1 参与 PGE2 的生成过程, 并调节着床过程。

着床过程中, Egr1 另一个关键的靶基因是 p53。p53 通过对 LIF 的调节, 参与母体生殖过程^[19]。而 LIF 作为着床过程的关键分子, 敲除后由于母体子宫接受性的原因导致雌性完全不育。p53 敲除或抑制 p53 都会导致 LIF 的水平和功能下降, 进而影响胚胎着床、妊娠率和产仔数。Egr1 通过 p53 启动子上的 Egr1 结合位点直接调节 p53, 并可能参与到 p53 及其下游 LIF 对着床的调节过程中。

在子宫肌层中, Egr1 水平相对较高。而在子宫平滑肌瘤中, Egr1 水平下降为正常子宫肌层的 10%, 这个过程受一些特定的转录下调因子调节。体内肌瘤组织中, Egr1 的基础水平以及受 GnRH 激动剂诱导上调的水平都有所下降, 但体外培养的平滑肌瘤细胞中 Egr1 的表达与正常的肌层细胞相同。这说明, 在体内抑制 Egr1 表达的因子在体外培养的平滑肌瘤细胞中可能并不存在。体内子宫肌瘤中 Egr1 表达下调的机制仍不清楚。

4 Egr1 与胎盘

妊娠前三个月的胎盘绒毛膜中, Egr1 和人端粒逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 的表达上调。hTERT 基因只在具有端粒酶活性的细胞中表达。端粒酶的激活是细胞无限增殖的一个重要因素, 通过端粒的修复可使细胞永生。在没有端粒酶活性的细胞中, 诱导 hTERT 的表达能使细胞开始表达端粒酶活性。Egr1 与 hTERT 启动子区域的结合位点结合后, 直接上调其表达。在胎盘中 Egr1 上调 hTERT 的表达, 参与滋养层的生长。先兆子痫患者中 Egr1 的表达水平增加, 这个发现在临床上具有重大意义。先兆子痫患者由于胎盘的功能障碍通常会导致胎儿发育的缺陷, 胎盘局部缺血情况下产生的氧化性应激以及免疫异常情况下产生的自由基在诱导这些缺陷中起重要作用。先兆子痫中由 Egr1 上调导致的 hTERT 表达, 可能起到恢复胚胎滋养层细胞增殖能力的作用。Egr1 和 hTERT 不但可以作为先兆子痫的诊断分子, 还为新的治疗措施提供了依据。

近期的实验发现, 宫颈癌细胞中 Egr1 和 hTERT 呈负相关作用。宫颈癌细胞中, Egr1 和 hTERT 的水平都比正常宫颈细胞中要高, 但 Egr1 过表达会导致 hTERT 的 RNA 和蛋白质水平下降^[20]。高水平的 Egr1 控制 hTERT, 可防止宫颈癌的进一步恶化。即使对于同样的下游分子, 在不同细胞中 Egr1 的作用也可能完全相反, 这涉及到辅助抑制因子和辅助激活因子或其他因素的作用。随着对 Egr1 研究的深入, 可能为宫颈癌的治疗提供新的分子水平治疗方案。

Egr1 在胎盘的血管发生过程中也起重要作用。胎盘血管疾病引起的血管内皮损伤能上调 Egr1 的表达, 这种情况主要发生在胎盘血管血栓的情况下。胎盘血管内皮损伤时, 从细胞壁释放的成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 通过旁分泌形式与成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor-1, FGFR-1) 结合, 诱导 Egr1 的表达^[21]。正常血管内皮中 Egr1 不表达, 但发生损伤后快速诱导。诱导的 Egr1 主要参与对炎症反应及促凝血过程的调节。

人的脐静脉内皮细胞中, Egr1 还参与对凝固因子 8 (coagulation factor XIII) 的调节过程。凝固因子 8 能促进血管发生过程, 在血管重建及组织修复中起重要作用。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与受体结合后可诱导受体的酪

氨酸残基自磷酸化,之后激活 MAPK 及 PKC,上调 Egr1^[22],上调的 Egr1 与凝固因子 8 诱导的促凝血作用相关,并参与凝固因子 8 诱导的血管发生和创伤恢复。

5 Egr1 与雄性生殖

Egr1 敲除后,雄鼠可以生育。与野生型相比,雄性敲除鼠的 LH 水平有所下降,但仍比雌性敲除鼠中高,并且可以满足精子发生过程及雄性生殖过程的需要^[18]。虽然 Egr1 缺失并不会引起雄性不育,但 Egr1 和 Egr4 同时敲除的雄鼠中,LH 的稳定表达水平降低,睾酮水平下降,雄激素依赖的组织发生萎缩,精子发生过程完全受阻。但 Egr1 和 Egr4 单独敲除都不会产生这种结果。因此,Egr1 敲除后,Egr4 可能发挥部分补偿作用。

雄性生殖系统中的前列腺属于附性腺,前列腺的分泌物能中和精液 pH 和刺激精子运动,增加精子与卵子结合的能力。Egr1 在前列腺癌中具有重要作用。与其他肿瘤类型不同,Egr1 在前列腺癌中起促进肿瘤发生的作用。在所有检测的人前列腺癌中都表达高水平的 Egr1,并与前列腺癌的格里森分级之间存在直接关系,Egr1 的表达随着肿瘤恶化的程度而增加;与此相反,在正常的前列腺细胞中几乎检测不到 Egr1 表达。在 Egr1 缺失小鼠中,前列腺肿瘤的发生过程受阻^[23]。体内及体外实验都证实,抑制 Egr1 表达能逆转前列腺癌细胞的转化^[24]。NAB2 在前列腺肿瘤中表达下调^[25],甚至不表达。抑制因子的缺失是导致 Egr1 高水平表达的一种机制。

Egr1 促进前列腺细胞肿瘤的发育主要是通过其下游分子实现的。雄激素受体(androgen receptor, AR)是一个重要的下游分子。Egr1 与前列腺肿瘤细胞质中的 AR 结合,可刺激 AR 向细胞核转运,并刺激下游基因的表达,促进肿瘤细胞的增殖。Wilm 肿瘤基因(the Wilm's tumor gene, WT1)和 Egr1 同时表达,竞争结合相同的 DNA 结合序列和下游分子,竞争 Egr1 的作用,与 AR 启动子区域的多个位点结合后,对 AR 基因的启动子活性起转录抑制作用。Egr1 在前列腺癌中的下游分子还包括 TGF β 1。前列腺癌中,Egr1 通过 TGF β 1 促进基质形成,调节与基质结合的其他生长因子,促进分泌细胞的功能,并使支持肿瘤内皮细胞发挥最大功能,从而促进肿瘤的生长。前列腺癌细胞中另外一个起重要作用的 Egr1 下游分子是人蛋白酶激活受体 1 (human protease-activated

receptor 1, hPar1)。hPar1 的表达水平也与前列腺肿瘤的恶化程度相关。受 Egr1 转录水平的调节,hPar1 在前列腺癌中高表达,并参与肿瘤细胞的侵入过程,促进肿瘤的发育。基于 Egr1 在前列腺癌细胞中的重要作用,为基因治疗提供了很好的参考依据。

综上所述,Egr1 通过其下游分子调节众多的分子事件,参与哺乳动物生殖的多个方面,发挥着重要的作用。但是,单独过表达 Egr1 既不能诱导细胞死亡,也不会引起增殖甚至转化,这表明 Egr1 在控制细胞状态过程中需要辅助因子等相关蛋白的共同作用。

各种刺激诱导的 Egr1 合成是瞬时的,之后很快恢复到基础水平。这一现象说明细胞会设法阻止 Egr1 的持续合成,或者通过上调其辅助抑制因子 NAB2 等机制来抑制 Egr1 的启动子活性。另外,获得 Egr1 的高效过表达也存在一些困难。因此,建立一种 Egr1 持久表达的诱导系统对于 Egr1 的功能研究很重要。目前通过构建 NAB2 结合位点缺失的 Egr1 过表达载体,或者通过蛋白酶体抑制剂 MG132 处理阻断 Egr1 的泛素-蛋白酶体降解过程,来取得较高的 Egr1 过表达效率,并已取得较好的效果。由于 Egr1 主要通过其下游分子实现其调节作用,进行 Egr1 的靶基因研究对于 Egr1 的功能研究有着非常重要的意义。通过基因芯片或 ChIP 等技术,已经确定了一些 Egr1 的靶基因,这些靶基因对于研究 Egr1 的功能提供了很好的线索。

参考文献(References)

- [1] Keates S, Keates AC, Nath S, *et al.* Transactivation of the epidermal growth factor receptor by *cag+* *Helicobacter pylori* induces upregulation of the early growth response gene Egr-1 in gastric epithelial cells, *Gut*, 2005, 54(10): 1363-1369
- [2] Abdulkadir SA, Carbone JM, Naughton CK, *et al.* Frequent and early loss of the EGR1 corepressor NAB2 in human prostate carcinoma, *Hum Pathol*, 2001, 32(9): 935-939
- [3] Bae MH, Jeong CH, Kim SH, *et al.* Regulation of Egr-1 by association with the proteasome component C8, *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1592(2): 163-167
- [4] O'Donovan KJ, Tourtellotte WG, Millbrandt J, *et al.* The EGR family of transcription-regulatory factors: progress at the interface of molecular and systems neuroscience, *Trends Neurosci*, 1999, 22(4): 167-173
- [5] Caunt CJ, Finch AR, Sedgley KR, *et al.* GnRH receptor signaling to ERK: Kinetics and compartmentalization, *Trends Endocrinol Metabol*, 2006, 17(8): 308-313
- [6] Mayer SI, Thiel G. Calcium influx into MIN6 insulinoma cells induces expression of Egr-1 involving extracellular signal-regulated protein kinase and the transcription factors Elk-1 and CREB, *Eur J Cell Biol*, 2009, 88(1): 19-33
- [7] Richards JS, Russell DL, Ochsner S, *et al.* Ovulation: new

- dimensions and new regulators of the inflammatory-like response, *Annu Rev Physiol*, 2002, 64: 69-92
- [8] Sun T, Deng WB, Diao HL, *et al.* Differential expression and regulation of prostaglandin E synthases in the mouse ovary during sexual maturation and luteal development, *J Endocrinol*, 2006, 189(1): 89-101
- [9] El-Nefiawy N, Abdel-Hakim K, Kanayama N, *et al.* Role of prostaglandin E2 receptor subtypes in ovarian follicle growth in the rat *in vivo*. Correlation with interleukin-8 and neutrophils, *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 825-831
- [10] Hou X, Arvisais EW, Jiang C, *et al.* Prostaglandin F $_{2\alpha}$ stimulates the expression and secretion of transforming growth factor B1 via induction of the early growth response 1 gene (EGR1) in the bovine corpus luteum, *Mol Endocrinol*, 2008, 22(2): 403-414,
- [11] Lee SL, Sadovsky Y, Swirloff AH, *et al.* Luteinizing hormone deficiency and female infertility in mice lacking the transcription factor NGFI-A (Egr-1), *Science*, 1996, 273(5279): 1219-1221
- [12] Cao Y, Luo JL, Karin M. I κ B kinase α kinase activity is required for self-renewal of ErbB2/Her2-transformed mammary tumor-initiating cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15852-15857
- [13] Lu S, Becker KA, Hagen MJ, *et al.* Transcriptional responses to estrogen and progesterone in mammary gland identify networks regulating p53 activity, *Endocrinology*, 2008, 149(10): 4809-4820
- [14] Chen CC, Lee WR, Safe S. Egr-1 is activated by 17 β -estradiol in MCF-7 cells by mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of ELK-1, *J Cell Biochem*, 2004, 93(5): 1063-1074
- [15] Castro-Rivera E, Samudio I, Safe S. Estrogen regulation of cyclin D1 gene expression in ZR-75 breast cancer cells involves multiple enhancer elements, *J Biol Chem*, 2001, 276(33): 30853-30861
- [16] Duan R, Xie W, Li X, *et al.* Estrogen regulation of *c-fos* gene expression through phosphatidylinositol-3-kinase-dependent activation of serum response factor in MCF-7 breast cancer cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 294(2): 384-394
- [17] Tan L, Peng H, Osaki M, *et al.* Egr-1 mediates transcriptional repression of COL2A1 promoter activity by interleukin-1 β , *J Biol Chem*, 2003, 278(20): 17688-17700
- [18] Cong J, Diao HL, Zhao YC, *et al.* Differential expression and regulation of cyclooxygenases, prostaglandin E synthases and prostacyclin synthase in rat uterus during the peri-implantation period, *Reproduction*, 2006, 131(1): 139-151
- [19] Hu W, Feng Z, Teresky AK, *et al.* p53 regulates maternal reproduction through LIF, *Nature*, 2007, 450(7170): 721-724
- [20] Akutagawa O, Nishi H, Kyo S, *et al.* Early growth response-1 mediates downregulation of telomerase in cervical cancer, *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1401-1406
- [21] Fahmy RG, Dass CR, Sun LQ, *et al.* Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth, *Nat Med*, 2003, 9(8): 1026-1032
- [22] Mechtcheriakova D, Schabbauer G, Lucerna M, *et al.* Specificity, diversity, and convergence in VEGF and TNF- α signaling events leading to tissue factor up-regulation via EGR-1 in endothelial cells, *FASEB J*, 2001, 15(1): 230-242
- [23] Abdulkadir SA, Qu ZC, Garabedian E, *et al.* Impaired prostate tumorigenesis in Egr1-deficient mice, *Nat Med*, 2001, 7(1): 101-107
- [24] Baron V, De Gregorio G, Kronen-Herzig A, *et al.* Inhibition of Egr-1 expression reverses transformation of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*, *Oncogene*, 2003, 22(27): 4194-4204
- [25] Adamson E, de Belle I, Mittal S, *et al.* Egr1 signaling in prostate cancer, *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(6): 617-622

Regulation and Function of Early Growth Response 1 during Mammalian Reproduction

Xiao-Huan Liang, Na-Xuan Qiu¹, Zeng-Ming Yang*

(College of Life Sciences, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China; ¹Department of Obstetrics and Gynecology, First Hospital of Xiamen City, Xiamen 361003, China)

Abstract Early growth response 1 (Egr1) is upregulated in response to a wide variety of stimuli. Many biological roles have been attributed to Egr1, ranging from cell growth, proliferation as well as apoptosis. Once bound to the specific sequence in the promoter of target genes, Egr1 participates in regulating their expressions and executes various functions. Egr1 plays important roles in female reproduction through participating in follicular and luteal development, regulating the proliferation of mammary cells, involving in prostaglandin E biosynthesis in uterus, affecting the expression of p53 during implantation and contributing to angiogenesis in placenta. In male reproduction, Egr1 is highly expressed in prostate cancer. The regulation and function of Egr1 in mammalian reproduction were briefly reviewed.

Key words early growth response 1; ovary; uterus; placenta; reproduction