

돼지의 임신과 착상에서 자궁의 기능

가 학 현

연세대학교 생물자원공학과

1. 서론

성공적인 착상과 임신의 유지는 동물의 생산성 측면에서 매우 중대한 일이다. 특히 최근 생의학 분야에서 장기이식용 복제돼지 생산 또는 형질전환동물 생산 등은 이에 대한 관심을 증대시키고 있다. 그렇지만 돼지를 비롯한 동물에서의 태아폐사율은 현저하게 높는데, 특히 돼지에 있어 임신초기(임신 30일령 이내)의 태아 폐사율이 전체 태아폐사율의 약 40%에 이른다(Pope, 1994). 임신초기 태아폐사를 유발하는 요인은 다양한데, 비정상적 염색체, 영양, 감염, 태아와 모체와의 부적절한 상호작용 등을 들 수 있다. 돼지의 임신초기에 모체의 자궁 내에서는 배반포의 신장(elongation), 자궁내막에의 비침투적 착상(noninvasive implantation), 모체의 임신인식(maternal recognition of pregnancy) 및 자궁내막의 영양성분 분비 증가(increased endometrial secretions) 등 다양한 생리현상이 일어난다. 본 발표에서는 이러한 생리현상들 중에서 특히 임신을 인식하고, 착상과 임신의 유지를 위해 다양한 영양성분을 분비하는 자궁의 생리적 기능에 대하여 소개하고자 한다.

2. 돼지에서 모체의 임신인식

돼지를 비롯한 대부분의 종에서 임신유지를 위해서는 프로제스테론(progesterone)의 분비가 필수적이다. 따라서 자궁내에 수정란이 존재할 경우 이를 모체에서 인식하고, 황체의 퇴행을 방지하고 황체세포에서의 프로제스테론의 분비를 유지시키는 기작이 요구된다. 동물의 종마다 그 기작은 조금씩 다른데 돼지와 반추동물의 경우에는 배에서 분비되는 인자(돼지-estrogen, 반추동물-IFN τ)에 의해 자궁에서 황체퇴행인자(PGF $_{2\alpha}$)의 분비 또는 작용이 중지되고, 사람이나 영장류의 경우에는 프로제스테론의 분비를 유지하는 물질(chorionic gonadotropin)이 분비된다 (Bazer et al., 1998).

돼지의 경우 모체에 의한 임신의 인식은 태아로부터 분비되는 estrogen에 의해 이루어진다. 수정된 배에 의한 estrogen의 분비는 임신 약 9일부터 분비되기 시작하는데 11일과 12일에 급격히 증가하였다가 13일 14일경에 감소한 후 다시 증가하는 분비양상을 보인다. 임신이 이루어지지 않았을 경우 자궁내막에서는 PGF $_{2\alpha}$ 가 합성되어 난소의 황체퇴행을 유도한다. 하지만 임신이 이루어졌을 경우, 배로부터 분비된 estrogen이

모체의 자궁내막에 의해 흡수되고, 자궁내막에서 합성된 PGF_{2α}의 흐름을 자궁에서 난소로 전달되는 것을 막고 자궁강으로 분비되도록 유도함으로써 황체의 퇴행을 막는다 (Bazer, 1992).

3. 자궁내막(Uterine Endometrium) 분비인자

자궁은 정자의 수송, 황체퇴행을 통한 발정주기 조절, 초기배의 수용과 성장, 착상, 태반 형성 및 태아의 발달 등을 담당하는 주요 기관이다. 돼지의 임신초기 자궁내막에 의한 분비는 주로 progesterone에 의해 영향을 받아 자궁내막의 자궁상피세포들이 자궁강 내로 분비하게 된다. 이렇게 분비된 영양물들은 상피용모성 태반(epitheliochorial type placenta)을 이루는 돼지에 있어 태아 및 태반형성에 필수적인 작용을 한다. 자궁내막에서 분비되는 물질들에는 물질수송단백질, 조절단백질, 효소, 성장인자 등을 포함한다.

1) 유테로페린(Uteroferrin)

자궁내막에서 분비되는 물질수송에 관련된 인자들(transport proteins) 중 가장 잘 알려진 것이 유테로페린인데 유테로페린은 매우 풍부해서 자궁강내 단백질의 15%나 차지한다. 유테로페린은 분자당 2개의 철이온과 결합하여 수송하는 질은 자주색의 당단백질(당이 약 12%)로, 분자량이 약 32kDa로 인산분해효소기능 (acid phosphatase)이 있다 (Roberts and Bazer, 1988). 유테로페린의 분비는 발정주기 또는 임신 10일 경에 시작되는데, 임신시 임신 30일경에 증가하여 60일경에 최고에 달한 후 임신 10일경에 감소하기 시작한다. 유테로페린의 주된 기능은 자궁내에 존재하는 철 이온을 태아로 운반하는 것인데 조혈세포의 성장에도 기능하는 것으로 보고되었다 (Laurenz et al., 1997).

2) 레틴놀결합단백질(Retinol-Binding Protein; RBP)

RBP는 retinol과 retinoic acid (비타민 A)를 수송하는 물질수송단백질로, 이 단백질은 임신 10일과 30일 사이에 분비되기 시작해서 임신 75일 경에 감소했다가 임신 90일경에 다시 증가하는 특징을 보인다 (Harney et al., 1994; Johansson et al., 2001).

3) 폴레이트결합단백질(Folate-Binding Protein; FBP)

또 다른 물질수송단백질은 FBP인데 이 단백질은 비타민 B의 일종인 Folate를 자궁

강에서 태아로 수송하는 역할을 한다. 자궁강내 FBP 단백질의 농도는 임신 10일과 15일 사이에 증가하기 시작하는데 mRNA의 농도는 임신 15일과 24일 사이에 증가하는 양상을 보인다 (Vallet et al., 1998).

4) 플라스민/트립신저해제(Plasmin/Trypsin Inhibitor; PTI)

돼지의 배반포는 임신 10일과 16일 사이에 급속도로 신장하게 되는데 이때 uPA 같은 단백질분해효소를 분비한다. uPA는 plasmin을 활성화시키는데 이 plasmin이 세포외기질(extracellular matrix) 또는 collagenase 다른 단백질분해효소를 활성화시킴으로써 자궁내막의 분해를 초래할 수 있다. 따라서 자궁내막 PTI 분비는 이들 단백질분해효소로부터 자궁내막을 보호함으로써 비침투적 상피용모막 태반을 형성하기 위한 것으로 생각된다.

5) 기타 효소들

돼지의 자궁내막으로부터 분비되는 효소들로 lysozyme, leucine amino-peptidase, cathepsin A, B1, C, D, E 등이 있는데, 이들 효소들의 자궁강내 기능은 아직 확실하게 알려져 있지 않으나 영양소 대사 및 단백질 활성화에 관련된 것으로 생각되고 있다.

6) 오스테오파틴(Osteopontin; OPN)

OPN은 자궁내막에서 분비되는 세포외기질 단백질(Extracellular Matrix protein)인데, 돼지를 비롯하여, 면양, 영장류, 설치류 등 다양한 동물의 자궁내막에서 분비되는 것으로 보고되고 있다. OPN은 고도로 인산화된 당단백질로 세포간 부착, 세포와 세포외기질의 상호작용 및 세포이동 등에 관여한다(Denhardt and Guo, 1993). 돼지 자궁내막에 의한 분비는 임신 9~15일 사이에 시작되는데 mRNA와 단백질의 합성이 자궁내막 상피세포에서 관찰된다(Garlow et al., 2002). OPN의 기능은 착상과 임신기간 동안 자궁내막상피세포와 배의 영양막세포 또는 용모세포 간의 상호작용으로 세포간 부착 및 태반형성에 관여하는 것으로 생각되는데 그 외의 기능에 관한 연구가 진행되고 있다.

7) 성장인자들 (Growth Factors)

성장인자는 세포분열, 증식, 형태변화 및 분화에 중요한 요소로 작용한다. 돼지의 자궁강에서 발견되는 성장인자에는 insulin-like growth factor-I, II (IGF-I, IGF-II), transforming growth factor- β (TGF- β), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor

(FGF) 및 connective tissue growth factor (CTGF) 등이 있다.

IGF-I 유전자 발현 임신 10일과 12일 사이에 가장 높게 나타나고, 자궁강내 단백질 농도도 이와 비슷한 양상을 따른다. IGF-II 유전자 발현은 임신 10일 경에 증가하기 시작하여 임신 중반에 최고에 달하는 양상을 보여준다(Simmen et al., 1992). TGF- β 는 많은 인자들을 포함한 유전자 그룹인데 이중 TGF- β 1, 2, 3의 유전자발현과 자궁강내 단백질의 존재가 확인되었는데 TGF- β 1, 2, 3의 유전자발현은 임신 10일과 14일 사이에 증가한다(Gupta et al., 1998). EGF는 임신 10일과 20일 사이에 자궁내막의 유전자 발현이 관찰된다. FGF는 구조적 유사성을 갖는 많은 인자들을 갖는 유전자 그룹인데 이중에서 FGF-1, 2, 7의 자궁내 발현이 보고되어 있다. FGF1과 FGF2 모두 임신 10일과 14일 사이에 자궁내막에서 발현된다(Gupta et al., 1997). FGF-7도 임신 12일과 15일 사이에 발현되며 그 단백질이 자궁강 내로 분비됨이 확인되었는데 착상전 배에서 유래한 estrogen에 의해 FGF-7의 발현이 유도되어 착상전후의 배에서 세포성장 및 분화에 관여하는 것으로 생각된다(Ka et al., 2001). CTGF는 혈관내부세포나 섬유아세포에 의해 분비되는 것으로 알려져 있는데, 돼지의 자궁내막에서도 임신 10과 12일 사이에 분비가 증가됨이 확인되었다(Brigstock et al., 1997).

4. 결론

동물에서 임신의 인식과 유지에는 다양한 생리현상이 관련되어 있는데 이 과정에서 모체 자궁의 역할은 매우 중요하다. 돼지의 경우 임신인식은 초기배에서 분비하는 estrogen을 모체의 자궁에서 흡수하여 자궁내막내 황체퇴행인자인 PGF_{2 α} 의 분비방식을 바꿈으로써 이루어진다. 자궁은 또한 초기배 및 착상 후 배의 발달과 분화를 위해 다양한 물질들은 분비하는데 현재까지 다양한 인자들이 분비됨이 밝혀졌다. 그렇지만 아직 그 기능이 완전히 이해되지 않고 있는 것들도 있어 이들에 대한 연구가 필요하며, 현재까지 알려진 인자들 이외에 착상과 태반형성에 관여하는 새로운 인자들의 발굴과 그들의 기능에 관해 연구가 필요하다. 이러한 연구는 산업적으로 동물의 생산성 증대 뿐만 아니라 복제동물 및 형질전환동물 생산효율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

Ball DK, Surveyor GA, Diehl JR, Steffen CL, Uzumcu M, Mirando MA and Brigstock DR. 1998. Characterization of 16- to 20-kilodalton (kDa) connective tissue growth factors (CTGFs) and demonstration of proteolytic activity for 38-kDa CTGF in pig uterine luminal flushings. Biol. Reprod., 59:828-835.

- Bazer FW. 1992. Mediators of maternal recognition of pregnancy in mammals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 199:373-384.
- Bazer FW, Ott TL and Spencer TE. 1998. Endocrinology of the transition from recurring estrous cycles to establishment of pregnancy in subprimate mammals. In: Bazer FW (eds), *The endocrinology of pregnancy*. Totowa, NJ: Humana Press Inc. pp 1-34.
- Denhardt DT and Guo X. 1993. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J.*, 7: 1475-1483.
- Garlow JE, Ka H, Johnson GA, Jaeger LA, Burghardt RC and Bazer FW. 2002. Analysis of osteopontin at the maternal-placental interface in pigs. *Biol. Reprod.*, 66: 718-725.
- Gupta A, Bazer FW and Jaeger LA. Immunolocalization of acidic and basic fibroblast growth factors in porcine uterine and conceptus tissues. *Biol. Reprod.*, 56:796-802.
- Gupta A, Dekaney CM, Bazer FW, Madrigal MM and Jaeger LA. 1998. Beta transforming growth factors (TGF- β) at the porcine conceptus-maternal interface. Part II: uterine TGF β bioactivity and expression of immunoreactive TGF β s (TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3) and their receptors (type I and type II). *Biol. Reprod.*, 59:911-917.
- Harney JP, Smith LC, Simmen RC, Fliss AE and Bazer FW. 1994. Retinol-binding protein: immunolocalization of protein and abundance of mRNA in conceptus and maternal tissues during pregnancy in pigs. *Biol. Reprod.*, 50: 1126-1135.
- Johansson S, Dencker L and Dantzer V. 2001. Immunohistochemical localization of retinoid binding proteins at the maternal-fetal interface of the porcine epitheliochorial placenta. *Biol. Reprod.*, 64:60-68.
- Ka H, Jaeger LA, Spencer TE, Johnson GA and Bazer FW. Keratinocyte growth factor is up-regulated by estrogen in the porcine uterine endometrium and functions in trophectoderm cell proliferation and differentiation. *Endocrinology*, 142:2303-2310.
- Laurenz JC, Hadjisavas M, Schuster D and Bazer FW. 1997. The effects of uteroferrin and recombinant GM-CSF on hematopoietic parameters in normal female pigs (*Sus scrofa*). *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 118:579-586.
- Pope WF. 1994. Embryonic mortality in swine. In: Zany MT, Geisert RD (eds), *Embryonic mortality in domestic species*. Boca Raton, FL: CRC Press. pp 53-77.
- Roberts RM and Bazer FW. 1988. The functions of secretions. *J. Reprod. Fertil.*, 82:875-892.
- Simmen FA, Simmen RC, Geisert RD, Martinat-Botte F, Bazer FW and Terqui M. 1992.

Differential expression, during the estrous cycle and pre- and postimplantation conceptus development, of messenger ribonucleic acids encoding components of the pig uterus insulin-like growth factor system. *Endocrinology*, 130:1547-1556.

Vallet JL, Christenson RK and Klemcke HG. 1998. Purification and characterization of intrauterine folate-binding proteins from swine. *Biol. Reprod.*, 59:1259-1265.