

정소에서 Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Inhibitor p57kip2의 발현

계명찬, 김다혜, 전진현

한양대학교 생명과학과, 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원산부인과

서론

CDK (cyclin-dependent kinase)는 발생과 분화에 매우 중요한 세포주기의 주요 조절자로 CDK의 활성은 CDK inhibitor에 의해 억제된다. KIP family CDK inhibitor의 일종인 p57^{KIP2}는 부계각인 유전자로 모계 대립인자가 발현되며 다양한 배아 및 성체 조직에서 세포분열과 분화를 조절한다. 정소조직에서는 p27kip1이 Leydig cell 및 Sertoli cell에서 발현되며 이들의 분화에 중요한 역할이 있는 것으로 알려진 반면 p57kip2의 발현 및 정자형성 과정동안의 기능에 관한 정보는 부족하였다.

재료 및 방법

생후 7, 15, 28, 50일령의 생쥐 정소 및 인간의 정상적 정소조직 및 정자형성 저하, 생식세포성 정소암 조직에서 p57kip2 mRNA 및 단백질 발현을 최적화된 semiquantitative RT-PCR 및 immunohistochemistry를 통해 조사하였다. Leydig cell의 발생에 따른 p57kip2 발현의 분석을 위해 laser captured microdissection (LCM)으로 간층조직(interstitium)을 절취하여 realtime PCR법으로 p57kip2 mRNA의 발현량을 분석하였다. 한편 성체 정소에서 분리한 Leydig cell 1차배양체에 hCG 처리 후 p57kip2 mRNA의 발현을 분석하였고 spent medium내의 testosterone production을 RIA로 분석하였다.

결과

생쥐 정소에서 p57kip2 mRNA는 생후 7~15일에 높은 수준을 유지하였다. 사춘기(생후28일)에 발현이 감소하여 성체(생후 50일)에서도 낮은 수준을 유지하였다. 면역조직화학 염색 결과 p57kip2 단백질은 생후 7일에는 일부 gonocytes 및 spermatogonia에서 발현되었고 생후 15일 이후에는 주로 leptotene-zygotene stage의 초기정모세포에서 다량 발현되었으나 late pachytene stage 이후의 정모세포에서 발현되지 않았다. 특히 성체의 정소조직에서는 세정관 상피주기에 따라 발현의 차이가 확인하였다. 인간의 정상적 정소조직에서도 이와 유사한 양상의 발현이 확인되었고 정자형성 저하 조직에서의 발현은 정상보다 낮았고, 정소암 조직에서는 발현되지 않았다. LCM으로 분리한 정소의 간층조직에서 p57kip2 mRNA 발현은 생후 1주령에서 4주령까지 서서히 감소하였고 성체에서는 다시 증가하였다. Leydig cell 1차 배양체에서 p57kip2 mRNA 발현은 hCG 처리에 의해 testosterone 생성과 함께 유의적으로 증가하였다.

결론

초기 감수분열에 진입한 정모세포에서 주로 발현되는 p57kip2은 premeiotic S phase 단계의 중요한 조절자로 사료되며 pachytene stage 이후에는 부계각인 (paternal imprinting)의 진행에 따라 발현이 정지되는 것으로 추측된다. 생쥐와 사람의 정소조직에서 유사한 발현을 나타내므로 포유동물의 정자형성 과정에서 정원세포로부터 초기정모세포의 분화 조절에 관여하며, 사람의 생식세포성 정소암의 병인 유전자로 사료된다. Leydig cell의 분화가 진행되는 동안 p57kip2 발현이 증가하므로 Leydig cell의 증식 및 기능적 분화조절에 관여하는 것으로 사료된다.

Key words: p57kip2 cdk inhibitor, 정소, 생쥐, 사람