

# 발정 주기와 착상 기전

가 학 현

연세대학교 문리대학 생물자원공학과



# 발정 주기와 착상 기전

가 학 현

연세대학교 문리대학 생물자원공학과

## 1. 서 론

동물의 임신 확립과 유지는 수정체(conceptus; 배 및 관련된 태막), 자궁 및 난소내 황체간의 상호 작용에 의해 이루어진다. 이들의 작용은 황체의 구조적 기능적 퇴행을 방지하고 황체를 유지하게 한다. 황체의 퇴행은 자궁으로부터 유래한 황체 퇴행 인자인 프로스타글란딘 F<sub>2</sub>-alpha (PGF<sub>2</sub>α)에 의해 이루어진다. 착상 전후 기간 동안 수정체는 임신 신호를 분비하여 자궁에 전달하고, 이 신호는 자궁 내막의 신호 전달 체계를 통해 황체 퇴행 인자인 PGF<sub>2</sub>α의 합성 또는 분비를 방지하기 위한 작용을 매개하게 된다. 한편 자궁은 수정체가 발달하기 좋은 환경을 제공함과 동시에 수정체의 영양막 세포와의 접촉을 통해 착상을 이루게 된다. 본 발표에서는 이러한 생리 현상들 중에서 발정 주기와 임신을 인식하고, 수정체의 착상과 임신 유지를 위해 난소, 자궁 및 수정체 사이에서 일어나는 다양한 생리 현상과 상호 작용에 대하여 반추 동물(소, 면양) 및 돼지를 중심으로 소개하고자 한다.

## 2. 발정 주기(The Estrous Cycle)

발정 주기는 발정 전기(proestrus), 발정기(estrus), 발정 후기(metestrus) 및 발정 휴지기(diestrus)로 구분되는데, 각 단계별 지속 시간은 축종별로 조금씩 차이가 있다.

### 1) 반추 동물

반추 동물은 자연 배란되는 다발정 동물로 소의 경우 약 21일, 면양의 경우 약 17일의 발정 주기를 가지고 있다. 소는 계절 번식을 하지 않으나, 면양은 계절 번식 동물로 늦여름부터 겨울에 이르기까지의 기간 동안에만 주기적

인 발정 주기를 나타낸다. 발정기는 암컷이 수컷의 교미를 허용하는 기간으로 소에서는 약 15시간, 면양에서는 약 30시간 동안 유지된다. 배란은 발정 전기 동안 증가된 estrogen이 시상하부의 GnRH 호르몬 급증과 이에 따른 뇌하수체의 LH 급증에 의해 이루어지는데, 배란이 이루어지는 시간은 소와 면양의 경우 발정 개시 약 24~30 시간 후에 일어난다. 배란이 일어나고 발정 후기 동안 난포의 협막 세포와 과립막 세포는 LH에 의해 황체 세포로 변화되어 황체(corpus luteum)로 발달하게 되는데 이 황체는 약 4일경이 되면 progesterone을 분비하기 시작하여 발정 휴지기 말까지 유지된다.

황체로부터 분비되는 progesterone은 시상하부의 GnRH 분비와 뇌하수체로부터 LH와 FSH의 분비를 억제함으로써 발정 휴지기 동안 배란을 억제하게 된다. 한편 progesterone은 자궁에서 근육 수축 활동을 억제하고 자궁내막의 증식 및 수정된 배의 성장과 착상에 필요한 물질 분비를 자극한다. 또한 progesterone은 발정 휴지기 동안 자궁 내막의  $PGF_2\alpha$ 의 합성을 위한 기작을 활성화시킴으로써 임신이 이루어지지 않을 경우 황체 퇴행을 위한 준비도 담당하게 된다.

발정 휴지기 후반(면양의 경우 발정 개시 후 약 15~16일경)에 임신이 이루어지지 않으면 자궁내막은 주기적인  $PGF_2\alpha$ 를 분비하여 황체 퇴행을 유도한다. 발정 휴지기 동안 자궁 내막에서는 progesterone에 의해 estrogen receptor(ER)의 발현이 억제되고 이로 인해 oxytocin receptor(OTR)의 발현도 억제되게 된다. 발정 휴지기 말에 이르러 지속적인 progesterone에 의한 progesterone receptor(PR)의 발현 억제로 기저 수준의 estrogen이 ER과 OTR의 발현을 유도하여 황체와 뇌하수체 후엽으로부터 유래한 oxytocin에 대한 자궁내막의 반응성을 높이게 된다. Oxytocin의 작용은 자궁내막에서  $PGF_2\alpha$ 의 합성을 증가시키고 이렇게 합성된  $PGF_2\alpha$ 는 자궁 정맥을 통해 방출되고 난소 동맥으로 전이되어 난소에서 황체 퇴행을 유도하게 된다.

## 2) 돼지

돼지도 자연 배란되는 다발정 동물로 약 21일의 발정 주기를 가지고 있는데 발정 지속 시간은 약 40~60시간 정도이다. 배란은 발정 개시 후 약 36~44시간 후에 이루어지는데 미경산돈의 경우 약 8~10개의 난자를 경산돈의 경우 약 15~20개의 난자를 배란한다. Progesterone의 농도는 배란 후 약 3일경에 증가하기 시

작하여 약 6일경에 최고치에 도달하여 14일 경까지 유지되다가 약 15~18일경에 감소하는데 감소 시기는 난포의 성숙과 estrogen의 증가 시기와 관련이 있다.

돼지의 황체 퇴행은 자궁 내막에서 합성되는  $PGF_2\alpha$ 에 의해 유도되는데  $PGF_2\alpha$ 의 황체 퇴행에 작용하는 시기는 발정 개시 후 약 12일 후이나 가능해진다. 그 이유는 난소의 황체 세포상에 존재하는  $PGF_2\alpha$  receptor의 수가 충분하지 않기 때문이다. 일반적으로 황체의 퇴행은 발정주기 약 15~16일 이후  $PGF_2\alpha$ 의 주기적인 분비가 가능해진 이후에 일어난다.

반추 동물의 경우 황체 세포로부터 유래한 oxytocin이 자궁 내막에 존재하는 OTR에 결합하면서  $PGF_2\alpha$ 의 주기적인 분비를 유도하는 것으로 알려져 있으나, 돼지의 경우 이 기작에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 돼지의 황체는 매우 낮은 농도의 oxytocin을 분비하고 oxytocin mRNA도 검출되지 않으나 자궁 내막에서 합성된다는 보고가 있는데, 자궁내막에서 합성된 oxytocin이 황체 퇴행에 필요한  $PGF_2\alpha$ 의 분비를 유도하는 것으로 여겨진다.

### 3. 모체의 임신 인식과 착상 기전

#### 1) 반추 동물

배란전 LH 급증 약 30시간 후에 배란과 황체의 형성이 시작된다. 황체로부터 progesterone이 분비되어 자궁에 영향을 미쳐 임신을 준비하다가 수정란이 존재하지 않을 경우 자궁내막으로부터  $PGF_2\alpha$ 가 분비되어 황체의 퇴행을 유도하게 된다. 그러나 배란된 난자가 수정되어 자궁으로 이동한 후 임신 신호를 분비하게 되면 자궁내막은 황체 퇴행을 위한  $PGF_2\alpha$ 의 합성과 분비가 억제되게 된다. 이러한 기능을 하는 인자는 수정란의 영양막 세포에서 유래한 영양막의 단핵세포(mononuclear trophoblast cells)에서 분비되는 interferon tau ( $IFN\tau$ )이다.  $IFN\tau$ 는 소에서 수정 후 약 12일에서 38일 사이에 분비되는데 약 16일과 19일 사이에 최고 농도를 유지한다. 면양에서는 수정 후 약 10일에서 21일 사이에 분비된다.

수정체의 영양막 세포에서 분비된  $IFN\tau$ 는 자궁내막 상피 세포에 존재하는 Type I Interferon Receptor와 결합하여 자궁 세포로 신호를 전달하게 된다. 자궁 내막 세포에서의 신호 전달을 통해  $IFN\tau$ 는 ER과 OTR의 mRNA 발현을 억제한다. 따라서 황체 퇴행을 위해서는 자궁내막에서 ER과 OTR의 발현을 통한 주기

적인  $PGF_2\alpha$  이 분비되어야 하나  $IFN\tau$  가  $PGF_2\alpha$  의 분비를 억제함으로써 황체가 유지되고 progesterone의 분비가 지속된다. 한편  $IFN\tau$  는 자궁내막으로부터 다양한 물질의 합성과 분비를 유도하기도 하는데 대표적인 단백질로는 beta2-microglobulin, ubiquitin crossreactive protein, 2',5'-oligoadenylate synthetase, Mx 등이 있다. 이들 단백질은 수정체의 착상기를 전후로 하여 수정체의 발달과 분화에 영향을 미치는 histotroph로 작용하는 것으로 여겨지나 각 단백질의 구체적인 기능에 대하여는 현재 연구가 진행중이다.

## 2) 돼지

돼지의 경우 난소의 황체를 유지하도록 조절하는 물질은 수정체로부터 분비되는 estrogen이다. 수정체에 의한 estrogen의 분비는 임신 약 9일부터 분비되기 시작하는데 11일과 12일에 급격히 증가하였다가 13일 14일경에 감소한 후 다시 증가하는 분비 양상을 보인다. 수정체가 자궁에 존재하지 않을 경우 자궁내막에서는  $PGF_2\alpha$  가 합성되어 난소의 황체 퇴행을 유도하지만, 수정체가 존재하면 estrogen이 분비되어 황체 퇴행의 억제를 유도한다. 반추 동물에서  $IFN\tau$  가  $PGF_2\alpha$  의 합성 기작을 억제하는 것과는 달리, 돼지 자궁내막에서 estrogen의 작용은 endocrine-exocrine 기작으로 설명된다. 즉, 모체의 자궁내막은 수정체가 자궁내에 존재하지 않을 경우(임신되지 않았을 경우) 자궁내막으로부터 합성된  $PGF_2\alpha$  가 혈관을 타고 난소로 이동하여 황체의 퇴행을 유도한다(endocrine mechanism). 그러나 수정체가 존재하여 estrogen이 분비되면 이 estrogen에 의해 자궁내막 상피 세포에 신호 전달 기작이 작용하여 자궁내막 상피 세포에서 합성된  $PGF_2\alpha$  의 분비가 자궁강으로 바뀜으로써 난소에 이르지 못하게 되고 황체의 퇴행이 방지된다(exocrine mechanism). 돼지의 수정체도 반추 동물에서와 같이 임신 초기에  $IFN(IFN\text{-gamma}$ 와  $IFN\text{-delta}$ )를 분비하나, 이들은 황체 퇴행 방지에는 아무런 작용을 하지 않는 것으로 보고되었고 어떠한 기능을 하는지에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다.

## 4. 결 론

동물에서 발정 주기의 규칙적 반복과 임신 인식 및 착상에는 내분비 호르몬들의 복잡한 생리 작용이 상호 연관되어 조화를 이루면서 이루어진다. 특히

이 과정은 난소와 자궁 및 다른 내분비 기관의 역할이 매우 중요하다. 현재까지 반추 동물과 돼지에서 황체 퇴행 인자와 임신 인식 및 착상 과정에 관여하는 임신 인식 호르몬에 대하여는 밝혀져 있다. 이 외에도 다른 많은 인자들도 착상에 관여하는 것으로 밝혀지고 있으나, 아직 이들 인자들의 구체적 기능과 특징에 대하여는 많은 연구가 필요한 상황이다. 발정 주기와 착상 및 임신 유지에 관여하는 인자들과 이들의 기능에 관한 복합적인 연구는 발정 주기의 불규칙성과 비정상적인 착상으로 인해 초래되는 축산업에서의 많은 경제적 손실을 줄임으로써 동물의 생산성 증대에 기여할 수 있을 것이다. 더 나아가 현재 동물 생명 공학 분야에서 시도되고 있는 복제 동물 및 형질 전환 동물의 생산 효율을 높일 수 있을 것이다.

## 참고문헌

- Austin KJ, Ward SK, Teixeira MG, Dean VC, Moore DW and Hansen TR. 1996. Ubiquitin cross-reactive protein is released by the bovine uterus in response to interferon during early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 54:600-606.
- Bazer FW. 1992. Mediators of maternal recognition of pregnancy in mammals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 199:373-384.
- Bazer FW and Thatcher WW. 1977. Theory of maternal recognition of pregnancy in swine based on estrogen controlled endocrine versus exocrine secretion of prostaglandin F<sub>2</sub>alpha by the uterine endometrium. *Prostaglandins*, 14:397-400.
- 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.
- Choi Y, Johnson GA, Burghardt RC, Berghman LR, Joyce MM, Taylor KM, Stewart MD, Bazer FW and Spencer TE. 2001. Interferon regulatory factor-two restricts expression of interferon-stimulated genes to the endometrial stroma and glandular epithelium of the ovine uterus. *Biol. Reprod.*, 65:1038-1049.
- Fleming JG, Spencer TE, Safe SH and Bazer FW. 2006. Estrogen regulates transcription of the ovine oxytocin receptor gene through GC-rich SP1 promoter

- elements. *Endocrinology*, 147:899-911.
- Geisert RD, Zavy MT, Moffatt RJ, Blair RM and Yellin T. 1990. Embryonic steroids and the establishment of pregnancy in pigs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 40:293-305.
- Heap RB, Fleet IR and Hamon M. 1985. Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha is transferred from the uterus to the ovary in the sheep by lymphatic and blood vascular pathways. *J. Reprod. Fertil.*, 74:645-656.
- Ing NH, Spencer TE and Bazer FW. 1996. Estrogen enhances endometrial estrogen receptor gene expression by a posttranscriptional mechanism in the ovariectomized ewe. *Biol. Reprod.*, 54:591-599.
- Lefevre F, Guillomot M, D'Andrea S, Battegay S and La Bonnardiere C. 1998. Interferon-delta: the first member of a novel type I interferon family. *Biochimie*, 80:779-788.
- McCracken JA, Carlson JC, Glew ME, Goding JR, Baird DT, Green K and Samuelsson B. 1972. Prostaglandin F<sub>2</sub> identified as a luteolytic hormone in sheep. *Nat. New Biol.*, 238:129-134.
- Pope WF. 1994. Embryonic mortality in swine. In: Zavy 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.
- Spencer TE and Bazer FW. 1996. Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor and oxytocin receptor genes in the ovine endometrium. *Endocrinology*, 137:1144-1147.
- Wathes DC and Denning-Kendall PA. 1992. Control of synthesis and secretion of ovarian oxytocin in ruminants. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 45:39-52.