

Ethionine투여로 인한 소장흡수상피세포의 소포체변화

김 풍 택 · 손 태 중

경북대학교 의과대학 병리학교실

Changes of Endoplasmic Reticulum of Rat Intestinal Epithelium Induced by Ethionine Feeding

Poong Taek Kim and Tae Joong Sohn

Department of Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine

ABSTRACT

The author studied the effect of ethionine upon the absorption epithelium of ileum with particular attention to the endoplasmic reticulum.

Five tenth per cent of DL-ethionine was added to the diet of the experimental group rats and they were sacrificed after 1, 2, 3, and 4 weeks, respectively. The ileum were observed by the electron microscope.

The results obtained were summarized as follow :

The changes were detachment of membrane bound ribosome, dilatation of endoplasmic reticulum, decrease of polysome with reciprocal increase of monosome, and dilatation of Golgi complex. These changes were occurred at 2nd to 3rd week from start of ethionine feeding and more severe at fourth week.

These observation suggested that ethionine induced degenerative changes of the organelles.

I. 서 론

소포체는 mitochondria 과 더불어 널리 각종 세포에 분포하고 있지만 그 양이나 성상은 세포의 종류에 따라 또 같은 세포일지라도 부위에 따라 형태의 차이가 있다는 것은 잘 알려져 있다. 이와같은 사실은 소포체는 세포가 지니는 특유한 기능과 관련해서 형태상으로도 특유한 분화를 나타낸다는 것을 시사하는 것으로 이해된다. 이와같은 경우는 이미 Palade 및 Siekevitz' 에 의해 지적된 바 있지만 최근에는 생화학적 방법과 전자현미경적 검사와의 병용, 조직화학적 방법 및 ferritin 항체법 등의 진보에 의해서 여러가지 새로운 지견들이 집적되고 있으나, 소포체의 다양한 형태와 그 기능면에 대해서는 아직도 불명한 점이 많으며 때로는 형태상으로도 그 기능을 추측하고 있는 경우도 적지 않다^{2,3}.

그래서 저자는 단백질합성을 저해하는 물질인 ethionine을 백서에 투여하고 이 때 일어나는 변화들 중 각종 물질의 흡수와 관계가 있는 소장의 상피세포의 소포체를 중심으로 하여 이와 관련이 있는 소기관들의 변화를 관찰코저 본 실험을 기도했다.

II. 실험재료 및 방법

체중 200gm내외의 웅성 흰쥐 14마리를 실험 동물로 사용하였으며 이들은 실험개시 1주 전부터 기본식(16% 단백질 : 소맥단백 8%, 대두단백 4%, casein 4%)으로 사육하였다.

실험은 대조군(2마리)과 실험군(12마리)으로 나누었는데 대조군은 기본식만을 주어 사육한 것이고 실험군은 기본식에 DL-ethionine을 0.5%가 되도록 첨가하여 사육한 군이다. 관찰은 실험개시 후 1주, 2주, 3주 및 4주째에 각각 실험군에서 3마리씩을 희생하여 부검하고 종말회장을 적출

하여 전자현미경적 검사를 실시하였다. 전자현미경적 검사자료는 먼저 1% OsO₄ 용액(온도: 0~4°C, buffer: 0.1M phosphate buffer, pH: 7.4, sucrose 농도: 0.2M)에 넣어 1mm³ 정도로 세절한 후 고정하고, 탈수는 ethanol로, penetration은 propylene oxide로 포매는 Luft 씨 방법⁴에 의한 epon mixture로 하고, Porter-Blum Ultramicrotome MT-2B로 400~600Å으로 박절한 후 Reynold's electron double stain을 하여 Hitachi HU-11C 전자현미경으로 관찰하였다.

전자현미경적 소견의 기술 또는 표기에 있어서는 관례에 따라 변화가 없는 것을 (-), 미약한 정도로서 시야에 따라 나타나기도 하고, 나타나지 않기도 하는 것을 (±), 경도인 것을 (+), 중정도인 것을 (##), 심한 정도의 것을 (###)로 하였다.

III. 실험 성적

대조군: 기본식만으로 사육한 흰쥐 회장 흡수상피세포의 소포체 및 이와 관련된 단백질 합성 소기관들의 형태는 타연구자들의 보고⁵와 별 차이가 없었다. 즉 Smooth-surfaced endoplasmic reticulum(sER)과 rough-surfaced endoplasmic reticulum(rER)은 핵 상부에 있어서는 거의 전역에 걸쳐 그물처럼 엉켜 서로 혼재하여 있고 때로는 상호 이행하는 부위도 볼 수 있었다. 그러나 세포상부에 가까운 부위에는 rER보다 sER이 훨씬 많고 이들은 대개 관상을 나타내며 또 곳에 따라서는 세포상부로 침범해 있는 것도 가끔 볼 수 있었다. 핵 상부에서 볼 수 있는 rER의 모양은 대개 편평낭상 내지 색상(索狀)으로 되어 주로 세포축에 평행으로 배열하는 경향이 있고, mitochondria 사이에 더욱 많다. 핵 하부에 있어서는 rER은 mitochondria 사이에 많고 sER은 소수였다.

Ribosome은 핵 상부에 있어서는 endoplasmic reticulum(ER)의 망상 사이에 소집단을, 그리고 핵 하부에 있어서 기저면에 가까운 부위에 각각 풍부하게 있으며 이들의 형태는 대개 Polysome 모양이었다.

Golgi complex는 핵 상부 가까이에서 잘 볼 수 있었으며 그 구성성분은 부위에 따라 다소 다르나, 대개 여러층의 층상구조를 중심으로 하여 그 주위에 수포상 내지 공포상 구조물들이 존재한다(Fig. 1 참조).

실험군: 표 1은 DL-ethionine을 0.5%가 되도록 식이에 첨가하여 사육한 흰쥐의 회장 흡수상피세포의 소포체 및 그와 관련된 세포내 소기관들에서 볼 수 있었던 전자현미경적 소견의 총괄이다.

Table 1. Electron Microscopic findings of endoplasmic reticulum and its associated structures of intestinal epithelial cells.

	Control	Experimental Group			
		1W	2W	3W	4W
rER					
Shape					
Tubular	##	##	##	+	+
Vesicular	###	+	+	+	+
Vacuolar	-	+	+	##	##
Ribosomal shedding	-	-	+	##	##
sER					
Shape					
Tubular	##	##	##	+	+
Vesicular	###	+	+	+	+
Vacuolar	+	+	+	##	##
Ribosome					
Polysome					
Decrease	-	-	+	##	##
Monosome					
Increase	-	-	+	##	##
Golgi apparatus					
Lamella	##	##	##	+	+
Vesicle	+	+	+	##	##
Vacuole	+	+	+	##	##

이 표에서 보면 ethionine으로 사육하기 전에는 관상이나 수포상을 정하는 rER과 sER이 ethionine 투여 후 1주째부터 수포상 형태가 많아지기 시작하여 3주째에는 심히 커져 공포상을 나타내는 경향인데 비하여 관상이나 수포상 형태는 아주 감소하는 경향이었다. Attached ribosome은 실험 2주째부터 경한 탈락상을 군데군데서 관찰되기 시작하여 4주째가 되면 곳곳에서 볼 수 있었다. Free ribosome은 ethionine 투여 후 2주째부터 감소하기 시작하여 4주째가 되면 그 감소가 현저하여지고 이와 반대로 monosome은 2주째부터 증가하기 시작하여 4주째가 되면 그 증가가 현저하여지는 경향이었다. Golgi complex는 ethionine 투여전에는 층상구조가 많았으나 ethionine 투여 후에는 수포상 내지 공포상 구조물들이 많아졌다. 이상의 변화들은 세포내의 부위에 따른 차이는 현저하지 않고 전반적으로 나타나는 경향의 병변이었다. (Fig. 2,3 및 4 참조)

IV. 고 안

동물에 DL-ethionine을 투여할 때 간^{9, 13, 14}, 췌^{15, 18}, 약하선¹⁸ 및 고환¹⁹ 등 장기 조직에 야기되는 퇴행성 변화에 대한 광학현미경적 연구 보고는 상당히 있지만 회장 흡수상피세포에 대한 이 방

면의 형태학적 연구 보고는 거의 찾아 볼 수 없다.

그래서 저자는 흰 쥐에 DL-ethionine을 0.5%가 되도록 식이에 첨가하여 사육하고 회장 흡수상 피세포의 소포체 및 그와 관련된 소기관들의 미세구조를 관찰하였던 바 1) 관상 내지 수포상모양을 나타내든 rER 및 sER의 대부분이 실험 1주와 2주째부터는 이와 같은 형태는 감소하고 3주와 4주째에 이르러서는 공포상 구조물이 현저히 증가하는 반면 수포상 및 관상 구조물은 감소하였으며 2) attached ribosome은 실험 2주째부터 탈락하기 시작하여 4주째에는 약간 심한 상을 나타내고 3) free polysome은 실험 2주째부터 경하게 감소하기 시작하여 4주째에는 약간 심하여지며 반면에 monosome은 2주째부터 증가하는 양상을 나타내었으며 4) Golgi complex에 있어서는 수포상내지 공포상 구조물이 증가하는 경향이 실험 3주째부터 나타났었다.

Ethionine을 투여하면 세포내 소기관들중 특히 단백질 합성에 관여하는 소기관에 현저한 변화가 일어난다는 것은 잘 알려져 있다.^{6,7,20,22} 그러나, 소장외 회장 흡수상피세포에 관한 이 방법의 문헌을 찾아 볼 수 없기 때문에 본 실험성과 다른 장기를 가지고 행한 이 방법의 연구와를 비교 고찰하기로 하겠다.

Steiner⁹, 서¹⁰ 및 그 밖의 간장에 대한 연구와 Goldberg 등¹⁵ 및 Watanabe¹⁶의 취장에 대한 연구들은 모두 유사한 변화들이었다. 즉, ethionine을 투여하면 간장에서나 취장에서는 attached ribosome의 탈락, free polysome의 감소, free ribosome의 증가등에 이어 rER의 확장, sER의 증가, glycogen파립의 감소, 그리고 Golgi complex의 위축 등이 일어난다고 한다. 이들을 보면 ethionine투여로 인한 주적인 변화는 단백질합성 소기관 내지는 이의 수송과 관계가 있는 구조물들에 변화가 일어난다는 것을 알 수 있다. 본 실험 성적에서도 단백을 직접 합성하는 attached ribosome이나 free polysome에 있어서는 그 탈락과 감소가 일어났고 이들과 동시에 이들의 수송을 담당한다고 알려진 rER이나 sER 및 Golgi complex에 확장을 특징으로 하는 변화가 일어났었다. 이것은 ethionine을 투여하면 회장의 흡수 상피세포에 있어서도 간장이나 취장에서처럼 주로 단백질합성 소기관에 변화가 일어난다는 것을 암시하는 것으로 이해된다. 그러나 이와같은 단백질합성 기관들 중 어느 것이 먼저 장애를 받는지에 대해서는 본 실험성적만으로는 언급하기 곤란하다. 그러나, 간장에 있어서의 단백질합성장애의 초기적 변화를 전자 현미경으로 관

찰한 Arakawa¹¹와 조 및 손²²의 연구 보고를 인용하면 ethionine을 투여하면 먼저 attached ribosome이 탈락하고 이어서 free polysome과 attached polysome의 ribosome사이를 연결하는 m-RNA filament의 소실, rER의 확장, 그리고 Golgi complex의 위축등이 순차적으로 일어난다고 한다. 그러나, 저자가 관찰한 성적을 상기와 같은 순차적 변화로 설명하기는 곤란하나 이들의 대부분의 변화들이 거의 같게 일어났다는 점으로 보아 현상론적으로는 일치한다고 생각한다. 끝으로 sER의 확장은 ethionine으로 인한 직접적인 변화인지 아닌지는 불명하나 간장에 있어서도 이와같은 변화가 일어나는 점으로 보아 단백질합성 장애로 인하여 물질 수송의 이상이 세포내에 일어난 현상이라 생각되기도 한다.

V. 요 약

흰쥐를 실험 동물로 하여 기본식에 0.5%가 되도록 DL-ethionine을 첨가하여 1주 내지 4주간 사육하고 회장 흡수상피세포의 소포체를 중심으로 하여 이와 관련있는 소기관들의 변화를 관찰한 성적을 요약하면 다음과 같다.

rER에 있어서는 attached ribosome의 탈락과 그 내강의 확장을, free ribosome에 있어서는 polysome의 감소와 monosome의 증가를, Golgi complex에 있어서는 확장을, 그리고 sER에 있어서도 그 내강의 확장 등이 주적인 변화였다. 이 변화들은 ethionine 투여후 2주째부터 나타나기 시작하여 점차로 심하여지는 경향이 있다.

이상의 연구 성적으로 보아 ethionine을 투여하면 회장 흡수상피세포에 있어서도 간장이나 취장에서와 같이 단백질 합성에 관하여는 소기관들에 주로 변화가 일어난다고 믿어진다.

REFERENCES

1. Palade, G. E. and Siekevitz, P. (1966): Liver microsomes. An integrated morphological and biochemical study, *J. Biophysic and Biochem. Cytol.*, 2 :171.
2. Burke, D. J. (1970): *Cell biology*, 1st ed., Baltimore, Williams & Willkins Company.
3. De Robertis, E. D. P., Nowinski, W. W. and Saez, A. F. (1970): *Cell biology*, 5th ed., Philadelphia, W. B. Saunders Company, .
4. Luft, J. H. (1961): Improvements in epoxy resin embedding methods, *J. Biophysic Biochem.*

- Cytol., 9 :409.
5. Clark, S.L. (1959): The ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 5 :41.
 6. 山田英智, 内蘭耕二, 渡邊陽之輔 (1972): 電子顯微鏡による細胞組織図譜, 第一版, II 卷, 東京, 医学書院.
 7. 飯島宗一 (1967): 電子顯微鏡による細胞組織図譜物一破, 東京, 岩波書店.
 8. Kurtz, S. M. (1964): *Electron micron microscopic anatomy*, 1st ed., New York and London, Academic press.
 9. Steiner, J. W., Miyai, K., and Philips, M. J. (1964): Electron microscopic observation of membrane particle arrays in liver cells of ethionine intoxicated rat, *Am. J. Path.*, 44 : 169.
 10. 서정옥 (1971): DL-Ethionine 의 장기투여로 인한 간세포 변화의 전자현미경적 연구, *경북의대잡지*, 12 :159.
 11. Arakawa, K. (1960): An electron microscopic observation on hepatic cells of Albino rats after DL-ethionine administration, *J. Electron Microscopy*, 8 :196.
 12. Dyer, H. M. (1938): *J. Biol. Chem.*, 124 :519. (cited in ref. 11)
 13. Farber, E. and Corban, M. S. (1958): Sex difference in ethionine inhibition of hepatic protein synthesis, *J. Biol. Chem.*, 233 :625.
 14. Wachstim, M. and Meisel, E. (1961): Nephrotoxic action of DL-ethionine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 77 :645.
 15. Goldberg, R. C., and Chaikoff, L. L. (1951): Selective pancreatic acinar destruction by DL-ethionine. *Arch. Path.*, 52 :230.
 16. 渡邊陽之輔 (1963): 에치오닌による膵外分泌細胞의 변性, *細胞化学シンポジウム*, 13 :287.
 17. Popper, H., de La Huegra, J., and Kochweiser, D. (1952): Hepatic and pancreatic changes produced in rats by ethionine and their relation to human lesions. *Am. J. Path.*, 28 :518.
 18. Loring, W. E., and Hartle, Y. L. J. (1955): The destructive effect of DL-ethionine on the pancreas, stomach and submaxillary glands, *Am. J. Path.*, 31 :521.
 19. Kaufman, N., Klavins, J. V., and Kinney, T. D. (1969): Testicular damage following ethionine administration, *Am. J. Path.*, 32 :105.
 20. 신철야, 손태중 (1972): Adenine 이 ethionine 으로 야기된 간세포의 상해의 회복에 미치는 영향에 관한 전자현미경적 연구, *경북의대잡지*, 13 :169.
 21. 신은식, 손태중 (1973): Actinomycin D 가 취장선방세포의 재생에 미치는 영향에 관한 전자현미경적 연구, *경북의대잡지*, 14 :192.
 22. 조수호, 손태중 (1972): DL-ethionine 투여로 인한 간세포의 단백질합성 기구들의 초기변화에 관한 전자현미경적 연구, *경북의대잡지*, 13 :195.

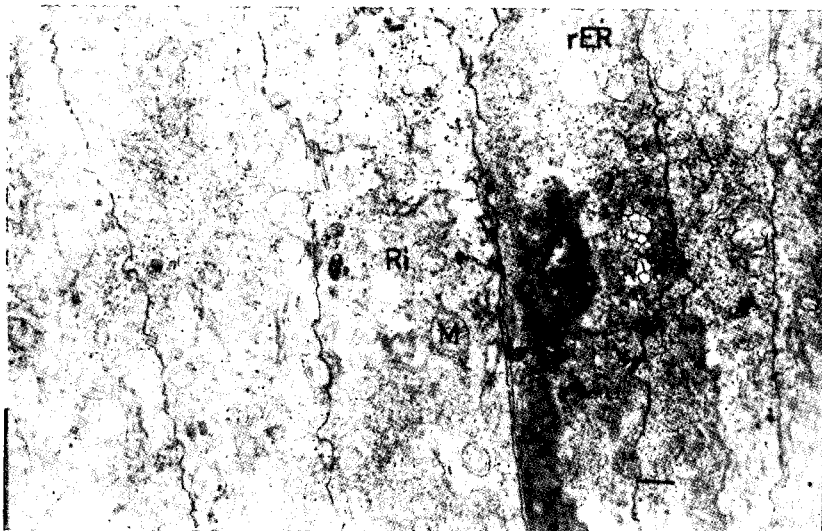
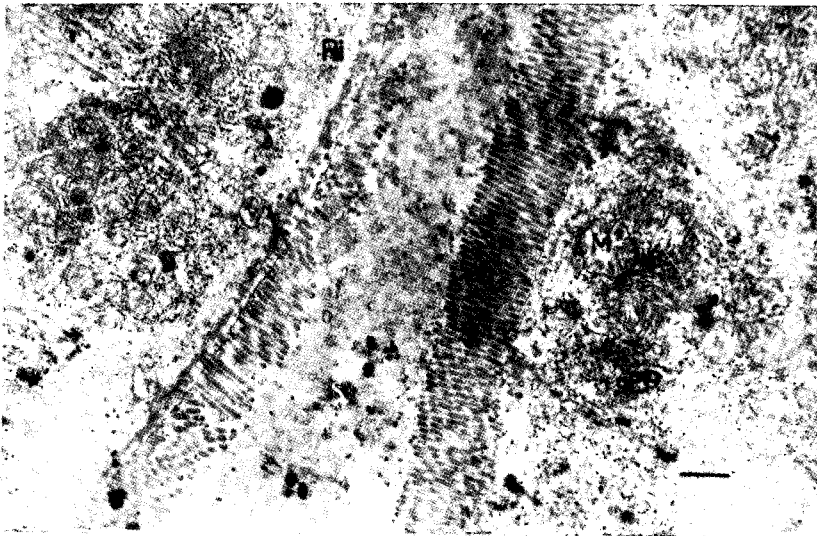


Fig. 1. Epithelial cells of ileum, rat, control. There are numerous rough surfaced and smooth surfaced endoplasmic reticulum (sER) in the upper portion of epithelial cells. Microvilli (Vi) are regularly distributed with right angle to the cell surface. Mitochondria (M) are also found. Osmium fixed, epon embedded, uranyl acetate and Reynold's lead acetate stained. x 5,000

Fig. 2. Epithelial cells of ileum, rat, fed with 0.5% ethionine for 2 weeks. Rough surfaced endoplasmic reticulum (rER) is markedly decreased in number with reciprocal increase of free ribosome (Ri). Prepared as indicated in figure 1. x 4,000

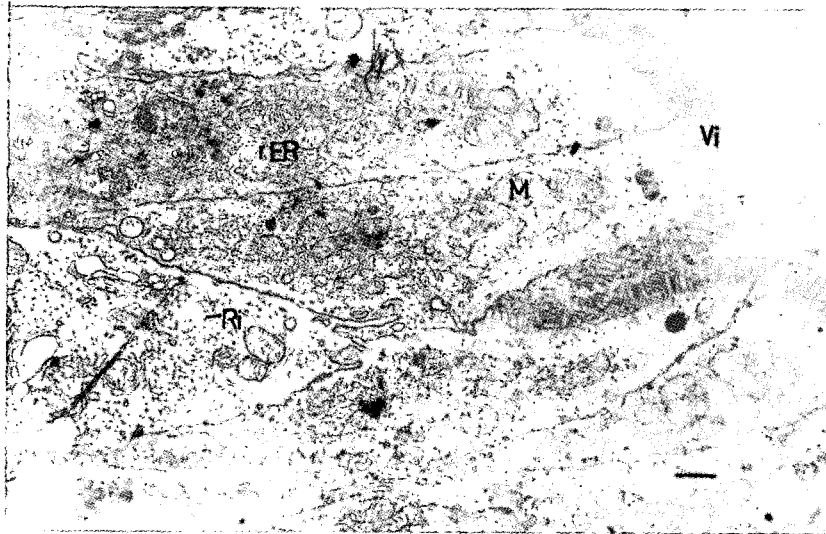
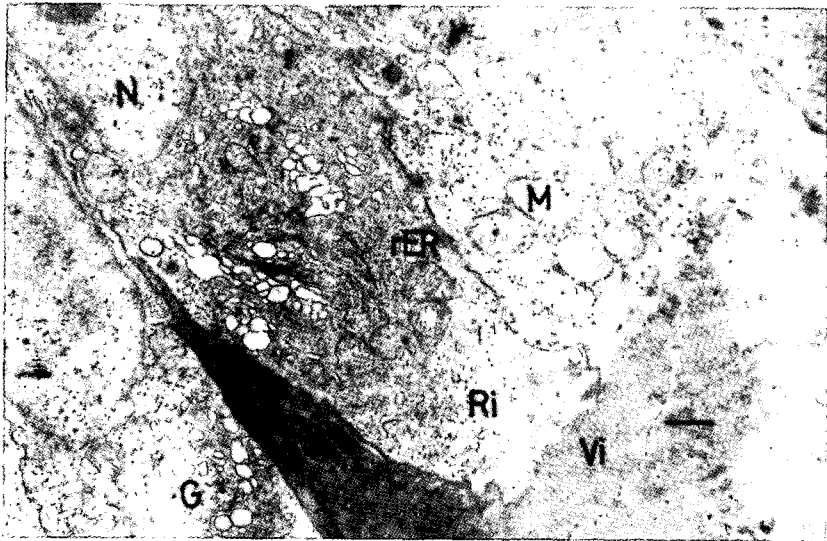


Fig. 3. Epithelial cells of ileum, rat, fed with 0.5% ethionine for 3 weeks. Rough ER (rER) is markedly decreased and Golgi complex is vacuolated. Prepared as indicated in figure 1 x 4,000

Fig. 4. Epithelial cells of ileum, rat, fed with 0.5% ethionine for 4 weeks. Rough ER (rER) is markedly decreased with reciprocal increase of free ribosomes. Golgi complex is also considerably dilated. Prepared as indicated in figure 1. x 3,000