

임신 자궁 내막에서 Two-pore Domain 칼륨 통로의 발현 변화

최창용¹, 탁현민², 김창운³, 한재희², 강다원^{2*}

¹농촌진흥청 국립축산과학원, ²경상대학교 의학전문대학원 생리학교실/건강과학연구원, ³성균관대학교 삼성창원병원

Alteration in Two-pore Domain K⁺ Channel Expression in Endometrium of Pregnant Korean Cattle

Changyong Choe¹, Hyun-Min Tak², Chang-Woon Kim³, Jahee Han² and Dawon Kang^{2*}

¹National Institute of Animal Science, RDA, Cheonan 331-801, Korea

²Department of Physiology, Gyeongsang National University School of Medicine and Institute of Health Sciences, Jinju 660-751, Korea

³Samsung Changwon Hospital, Changwon 630-723, Korea

ABSTRACT

Endometrium undergoing hormonal change plays important roles in preparation for implantation, fetal growth, and well-being. During pregnancy, cellular remodeling and hormonal changes in endometrium could change two-pore domain K⁺ channel (K_{2P}) expression. This study was performed to identify whether K_{2P} channel expression is changed in endometrium of pregnant Korean cattle, and whether the expression level is modulated by progesterone treatment. We investigated changes in the mRNA and protein expressions of K_{2P} channel in pregnant endometrium using RT-PCR and Western blot analyses. The expression levels of all K_{2P} channel mRNAs tested in this study, except that of TREK-1, were changed in the pregnant endometrium. mRNA levels of TASK-3 and TRAAK were significantly down-regulated, whereas those of TREK-2 and TRESK were up-regulated in the pregnant endometrium. In parallel with the RT-PCR results, Western blot analysis revealed up-regulations of TREK-2 (7.9-fold) and TRESK (2-fold) proteins levels in the pregnant endometrium. In addition, TREK-2 and TRESK protein levels were up-regulated in bovine endometrial cells by progesterone treatment (10 μg/ml). From these results, we suggest that the up-regulation of TREK-2 and TRESK by progesterone may contribute to the regulation of physiological changes during pregnancy.

(Key words : endometrium, Korean cattle, progesterone, two-pore domain K⁺ channel)

서 론

포유동물에서 태아의 성장은 성공적인 착상에 의존한다. 자궁 내막은 수정된 배아의 착상이 일어나는 기관으로 착상을 위한 세포의 리모델링이 일어나며, 상피세포(epithelial cell)와 기질세포(stromal cell)로 이루어져 있다. 자궁 내막은 임신(pregnancy)기간 동안 다양한 생리적 변화를 경험하게 되는데, 주된 변화는 에스트로겐과 프로게스테론의 급격한 농도 증가이다. 높은 수준의 호르몬 농도는 자궁 내막을 태아 성장에 적합하게 유지시키고, 새로운 난소난포의 발달을 억제시킨다(Rice와 Chard, 1998). 임신 초기 동안 스테로이드 호르몬의 공급원은 황체(corpus luteum)이며, 수정된 난자의 자궁 내막 내 착상은 낮은 에스트로겐/프로게스테론 비율(estrogen/progesterone ratio)

에 의존하고, 프로게스테론 분비가 최고로 높은 시기에 해당된다.

비홍분성세포의 이온 통로는 세포의 증식 및 분비와 같은 다양한 세포 기능에 관여한다. 특히, 칼륨 통로(K⁺ channel)는 세포의 증식, 사멸, 분화 및 이주 등 복잡하고도 다양한 생리적 기능에 관여하며(Kunzelmann 2005; Shen 등, 2009), 자궁 내막 세포의 리모델링은 이온 통로의 발현 변화에 영향을 줄 수도 있고 받을 수도 있다. 칼륨 통로를 통한 칼륨 이온의 이동은 세포의 안정막 전압을 결정하는 중요한 인자이다. 최근 자궁근층에서 two-pore domain K⁺(K_{2P}) 통로의 발현이 보고되었다. K_{2P} 통로는 홍분성 세포 및 비홍분성세포 모두에서 발현되며, 수용체 리간드, 온도, 지질, 압력, 산소 분압, 마취제, pH 및 신경 전달 물질에 의해 조절되면서 다양한 생리학적 기능에 관

* 본 연구는 농촌진흥청 현장협력기술개발사업(과제번호: 20080101-080-057-001-01-00)과 2011년도 정부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2010-0024258).

* Correspondence : E-mail : dawon@gnu.ac.kr

여하고 있다(Kim, 2003; Talley 등, 2003; Besana 등, 2005; Kim, 2005; Kang과 Kim, 2006; Sanders와 Koh, 2006). 본 연구진의 이전 연구에서 TASK-1, TASK-3, TREK-1, TREK-2 및 TRAAK의 mRNA 및 단백질이 한우의 자궁 내막세포에서 발현하였다(강 등, 2007).

본 연구에서는 K_{2P} 통로의 발현이 임신 자궁 내막에서 변화되는지 그리고 그 발현 변화가 프로게스테론에 의해 영향을 받는지를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료 및 배양액

본 연구에 이용된 한우 자궁은 도축장으로부터 회수하여 아이스팩을 이용하여 냉장 상태로 운반하였는데, 임신 자궁은 한우의 도축 시 분리된 자궁으로부터 송아지의 존재가 확인된 것을 시험에 공시하였으며, 공시된 자궁은 호르몬의 변화를 감화시키기 위해 임신 자궁과의 비교 대상으로 황체기 자궁 내막을 사용하였고, 임신 자궁 내막은 임신 3개월경의 자궁 내막을 사용하였다. 자궁 내막세포 분리 및 배양에는 100 U/ml penicillin/streptomycin과 10% fetal bovine serum(FBS, Invitrogen, Grand Island, NY, USA)이 첨가된 TCM-199/Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)을 사용하였다. 제조회사 표시가 따로 되어있지 않은 시약들은 시그마 화학약품 회사(Sigma, St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다.

2. 자궁세포 분리

별균된 가위로 자궁 조직을 채취하여 오염 요인에 노출된 조직은 70% 알코올에 살짝 담갔다 TCM-199/DMEM으로 3회 세척하였다. 자궁 내막 조직의 일부를 잘라내어 기본 배양액에 수차례 세척하고 세절판에 올려 칼로 내막 조직을 세절한 후 0.25% trypsin-EDTA를 조금씩 떨어뜨리면서 되도록 잘게 세절하였다. 세절된 조직을 15 ml tube로 옮기고 0.25% trypsin-EDTA를 최종 용량이 3 ml 되도록 넣어 37°C 배양기에서 5분간 배양하였다. 배양 후, 세절된 조직을 원심분리기(Labofuge 400, Heraeus®, Germany)를 이용하여 1,000 rpm(194 g)에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 제거하고 새로운 TCM-199/DMEM 5 ml를 넣어 피펫팅하고 다시 세절된 조직을 1,000 rpm에서 10분간 원심분리시키는 순서로 세척과 원심분리 과정을 2회 더 반복하였다. 상층액을 제거한 후 새로운 배양액 3 ml를 채워 culture flask(25 cm², Nunc, Roskilde, Denmark)에 조심스럽게 분주하였다. 세포의 분주 형태 및 양을 현미경으로 관찰하여 37°C, 5%의 이산화탄소가 공급되는 배양기에서 배양하였다. 1일 후 오염 및 배양 상태를 확인하고 3일 후 배양액을 2 ml 첨가하여 7일 동안 배양 상태를 확인하였으며, 세포의 부착 상태를 확인한 후 배양액 교환 여부를 결정하였다. 배양된 자

궁 내막세포에 프로게스테론을 24시간 처리한 후 K_{2P} 통로의 발현 변화를 분석하였다.

3. 역전사중합효소중합반응(RT-PCR)

Total RNA는 TRIzol(Invitrogen, USA)을 사용하여 비임신 및 임신 자궁 내막 조직으로부터 추출되었다. 추출된 total RNA는 Superscript preamplification system(Invitrogen)과 oligo(dT)를 이용하여 cDNA로 합성되었다. 합성된 cDNA는 소(cattle) K_{2P} 통로의 특정 영역 프라이머(primer)를 이용하여 증폭하였고(Table 1), 증폭산물은 염기서열 분석을 통하여 확인하였다. 각 유전자의 mRNA 발현량은 glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)의 발현량으로 정량·비교하였다.

4. 웨스턴블랏 분석(Western Blot Analysis)

자궁 내막 조직 및 자궁 내막세포에서 K_{2P} 통로의 발현 변화를 확인하기 위하여 비임신 자궁 내막과 임신 자궁 내막 조직을 PBS로 씻은 뒤 1.5 ml 튜브에 넣고 분해 용액(lysis buffer; RIPA buffer, Cell signaling technology, Danvers, MA, USA)을 넣어 분쇄하였다. 분쇄된 조직들은 4°C에서 30분간 배양된 후 13,000 rpm(16,609×g, Micro 17TR, Hanil, Incheon, Korea)에서 30분간(4°C) 원심분리되었다. 원심분리 후 상층액을 따서 새로운 1.5 ml 튜브로 옮기고 Bradford protein assay(Bio-Rad, Hercules, CA, USA) 시약을 이용하여 정량하였다. 정량된 단백질 중 30~50 µg을 각 웰에 넣어 10% SDS-PAGE에서 전기영동한 후 polyvinylidene fluoride(PVDF) membrane(0.45 µm, Millipore, Bedford, MA, USA)에 전기영동한 단백질을 옮긴 후, blocking 용액(5% fat-free milk and 0.05% Tween20 in TBS), 1차 항체(Anti-TASK-3, -TREK-2, -TRAAK 및 -TRESK; Alomone Labs, Jerusalem, Israel), 2차 항체를 처리하고 membrane을 세척한 후 암실에서 enhanced chemiluminescence(ECL Plus kit, ELPIS, Taejeon, Korea)을 이용하여 특정 단백질을 증폭시켜 단백 존재를 확인하였다. 각 단백질의 발현량은 β-actin의 발현량으로 정량·비교 분석하였다.

5. 통계학적 분석 및 실험성적의 처리

실험 결과의 통계 처리는 ANOVA와 Student's *t*-test를 이용하여 처리구간의 유의성을 검정하였다($p < 0.05$).

결 과

1. 임신 자궁 내막에서 K_{2P} 통로의 발현 변화

임신 자궁과 비임신 자궁으로부터 자궁 내막을 분리하여 K_{2P} 통로의 발현 변화를 RT-PCR을 통해 확인하였다. K_{2P} 통로 중 TALK 통로는 인간 채장에서만 발현이 보고되어 본 연구에서는 배제되었다. 관찰된 TWIK-1, TASK-1, TASK-3, TASK-

Table 1. Bovine specific primer sequences used for RT-PCR

| Channel name | GenBank Acc. No. | Primer sequences |
|--------------|------------------|--|
| TASK-1 | XM_597401 | Sense: 5'-ACACCTTCGTGAAGTACCTG-3' Antisense: 5'-GGATGTAGACGAAGCTGAAG-3' |
| TASK-3 | XM_588194 | Sense: 5'-CTACGTGGCCTTTAGCTTTA-3' Antisense: 5'-GTCGGTAAAGCTGTGTAACC-3' |
| TASK-5 | XM_588262 | Sense: 5'-CAAGGTCCTTCTGCATGTTCTA-3' Antisense: 5'-GAGGATGTACAGGAAGCTGA-3' |
| TREK-1 | NM_174686 | Sense: 5'-CTGATTTGCTGGATCCTAAG-3' Antisense: 5'-CTGATTTGATTGGAGGTGTT-3' |
| TREK-2 | XM_603455 | Sense: 5'-GAAACTCTCCAACAACAGC-3' Antisense: 5'-GAGAGTGACCACCACAAAGT-3' |
| TRAAK | XM_869390 | Sense: 5'-GACACCAACTCAACCAGTAAC-3' Antisense: 5'-GTCACCACCACGAAGTAGAT-3' |
| TWIK-1 | XM_581868 | Sense: 5'-TCAGAGAGCTCTACAAGATCG-3' Antisense: 5'-AAAGCTTCTTTTGTCCATTT-3' |
| TRESK | XM_582736 | Sense: 5'-GAGTTCTTGGAGAAGCTCTGT-3' Antisense: 5'-TGATTGTAGGACGTGGATAAG-3' |

5, TREK-1, TREK-2, TRAAK, TRESK 통로 중 TREK-1 통로를 제외한 통로 유전자 모두 임신에 따른 발현 변화를 보였다 (Fig. 1A). 임신 자궁 내막에서 TWIK-1, TASK-1, TASK-3, TASK-5, TRAAK의 mRNA 발현은 유의적으로 감소하고, TREK-2와 TRESK의 발현량은 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 특히, TREK-2는 임신 자궁 내막에서 9.6 배까지 발현량이 증가하였다; 비임신 자궁 내막(7.7 ± 1.5); 임신 자궁 내막(74.3 ± 10.0). TRAAK 통로의 mRNA 발현은 임신 자궁 내막에서 14.9배 감소하였다 (Fig. 1B). 임신 자궁 내막에서의 mRNA 발현 변화를 단백질 수준에서 재확인하였는데, 발현 변화가 크게 나타나는 TASK-3, TREK-2, TRAAK, TRESK의 단백발현을 웨스턴 블랏 분석을 통해 조사하였다. TASK-5는 기능적으로 정확히 분석이 되어 있지 않아 단백발현 실험에서 배제되었다. TREK-2와 TRESK는 mRNA의 발현 양상과 동일하게 임신 자궁 내막에서 단백 발현이 유의적으로 증가하였다(Fig. 2). 임신 자궁 내막에서 TREK-2는 7.9배, TRESK는 2배 증가하였다. 그러나 TASK-3와 TRAAK 단백발현은 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

2. 프로그스테론에 의한 TREK-2와 TRESK의 발현 증가

임신 자궁 내막에서 단백발현 변화를 보였던 TREK-2와 TRESK의 발현이 프로그스테론에 영향을 받는지를 확인하고자 비임신 자궁 내막으로부터 세포를 분리하고 배양하여 프로그스테론($10 \mu\text{g/ml}$)을 24시간 동안 처리한 후 TREK-2와 TRESK의 발현 변화를 측정하였다. 임신 자궁 내막 조직에서

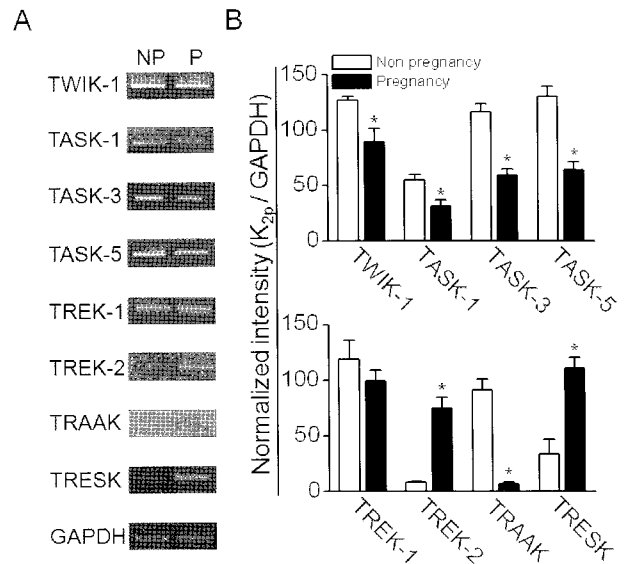


Fig. 1. Changes in mRNA levels of K_{2P} channels in pregnant endometrium. (A) Comparison of K_{2P} channel expression in non-pregnant and pregnant endometrium. RT-PCR amplification of K_{2P} channel mRNA from endometrium. NP and P represent non pregnancy and pregnancy, respectively. (B) Summary of changes in K_{2P} channel mRNAs. The mRNA expression of K_{2P} channel was normalized to that of GAPDH. Each bar represents the mean \pm SD of three independent experiments. * $p < 0.05$ compared to the non-pregnancy.

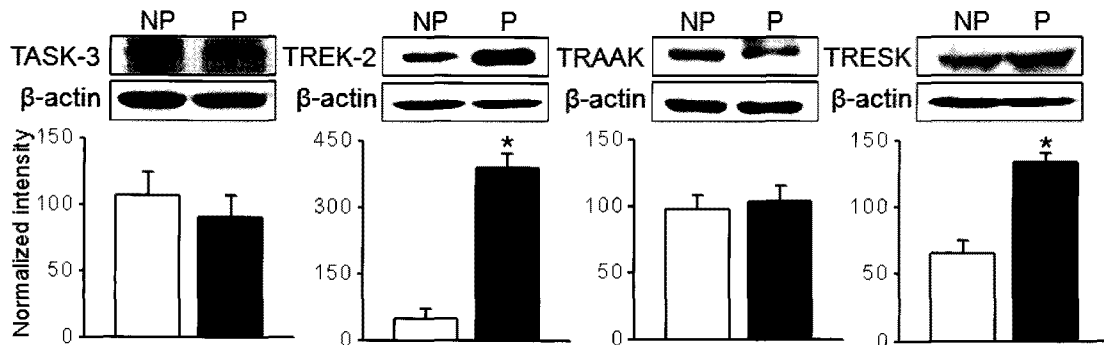


Fig. 2. Western blot analysis for K_{2P} expression in pregnant endometrium. Whole-cell lysate was used as total protein. Each bar represents the mean \pm SD of three independent experiments. The protein expression of K_{2P} channel was normalized to that of β -actin expression. NP and P represent non-pregnancy and pregnancy, respectively. * $p < 0.05$ compared to the non-pregnancy.

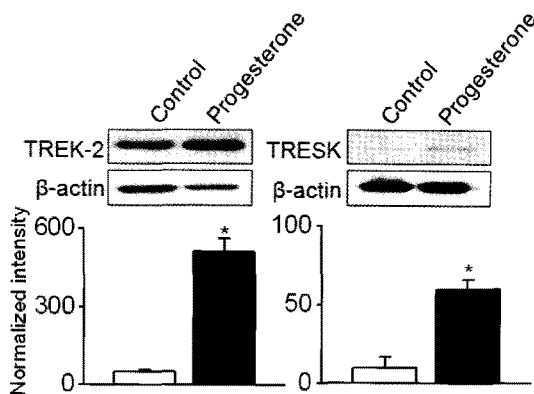


Fig. 3. Progesterone-mediated up-regulation of TREK-2 and TRESK expression in endometrial cells. Western blots of TREK-2 and TRESK proteins in bovine endometrial cells treated for 24 hours with vehicle (DMSO) or progesterone. The 30 mg of total protein per lane were loaded. The bar graphs show the progesterone-induced changes in TREK-2 and TRESK protein expressions in bovine endometrial cells. Each bar represents the mean \pm SD of three independent experiments. * $p < 0.05$ compared to the control (vehicle).

보여준 결과와 유사하게 프로게스테론 처리 후 TREK-2와 TRESK의 발현량은 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$, Fig. 3). TREK-2의 단백질발현은 프로게스테론 처리 후 10배 증가하였고 TRESK는 6배 증가하였다(Fig. 3).

고 찰

본 연구에서 임신 한우 자궁 내막 조직에서 K_{2P} 통로 유전자 및 단백질 발현량이 변화됨을 확인하였다. 그리고 TREK-2와 TRESK의 발현량은 프로게스테론에 의해 조절되었다. 임신 기간 동안 프로게스테론은 급격하게 증가한다. 최근 프로게스테

론은 자궁의 수축력과 T-세포 활성화에 영향을 줄 뿐만 아니라 다양한 이온 통로와 신경 전달 물질 수용체에 영향을 주어 신경 보호 물질로 간주되고 있다(Borna와 Sahabi, 2008; Xiao 등, 2008; Gellersen 등, 2009; Kelley와 Mermelstein, 2011). 그리고 프로게스테론은 막전압 의존성 칼륨 통로, 칼슘 통로, 나트륨통로 및 GABA_A 전류를 감소시키는(Kelley와 Mermelstein, 2011) 반면, 정자에 특이하게 발현되는 CatSper 통로를 활성화시킨다(Strunker 등, 2011). 본 연구에서는 TREK-2와 TRESK의 발현량에만 초점을 두었기 때문에 칼륨 통로의 활성화에 프로게스테론이 어떤 영향을 줄지는 모른다. 그러나 우리는 조심스럽게 TREK-2와 TRESK가 프로게스테론에 의해 활성화될 것이라고 유추해본다. TREK-2와 TRESK는 세포사멸을 억제하고 항염증 효과를 초래하여 신경 보호 통로로 알려져 있기 때문에 신경 보호 물질로 예상되는 프로게스테론이 세포의 흥분성을 감소시키는데 기여하는 이들 통로를 활성화시켜 그 역할을 강화시킬 것이라 생각된다(Kim et al., 2011; 선행 연구).

본 연구에서 조사된 K_{2P} 통로 중 TREK-1을 제외한 통로는 mRNA 수준에서 변화를 보였지만 그 mRNA 발현 변화가 단백질 발현 변화로 나타나지는 않았다. mRNA와 단백질 발현의 차이는 상호간의 보상기전에 의해 나타날 수도 있고, 또는 합성과 분해율에 있어서의 변화로부터 나타날 수 있을 것이다. TREK-2와 TRESK는 mRNA와 단백질발현이 동일하게 증가하는 양상을 보였다. TREK-2와 TRESK처럼 mRNA와 단백질 발현이 동일한 양상으로 나타나면 좀 더 쉽게 그 발현 변화를 설명할 수 있지만, mRNA와 단백질의 발현 양상이 다르게 나타나는 것들에 있어서는 복잡한 기전 연구가 필요할 것으로 생각된다.

K_{2P} 통로가 자궁 조직 및 세포에서 발현된다는 많은 연구 결과들이 보고되었으나, 이러한 연구 결과는 대부분이 사람의 자궁조직에서 수행되어졌다. TASK-1과 TREK-1이 임신한 여성의 자궁근층에서 강하게 발현하였는데, 이는 TREK-1이 세포 신전에 의해 활성화되므로 임신 동안 팽창되는 자궁근층

에서 TREK-1 통로의 역할을 기대하였다(Bai 등, 2005a). 임신 또는 임신이 이루어지지 않은 자궁근층 모두에서 TREK-1과 TRAAK이 발현하였으며, 그 중 TREK-1은 임신된 조직에서 발현이 증가하였다(Tichenor 등, 2005). TASK-1과 TREK-1은 임신한 사람의 세포영양막세포(cytotrophoblast)에서 우세하게 발현하였다(Bai 등, 2005b). 특히 TASK-1은 세포영양막세포의 세포막에 분포하면서 융합세포영양막세포(syncytiotrophoblast cell)의 항상성 및 물질 수송에 관여할 것으로 예상하였다(Bai 등, 2006). TASK-1은 사람의 태반 조직에서도 발현되었으며, 태반의 혈관 긴장도(vascular tone)를 조절하였다(Waring 등, 2006). 그러나 본 연구에서는 사람의 자궁근층에서 확인된 K_{2P} 통로의 발현 양상과는 달리 한우의 자궁 내막에서는 TASK-1과 TREK-1의 발현 변화가 임신 자궁 내막에서 크게 다르지 않았다. 이는 사람과 한우의 차이 또는 자궁근층과 자궁 내막의 차이로 설명할 수 있을 것이다.

현재까지 다른 연구자들에 의해 K_{2P} 통로 중 유일하게 TREK-1이 소의 부신피질 심방대(adrenal zona fasciculata cell)에서 클로닝되고 부신피질 세포에서 전기생리학적 실험기법으로 기록되었다(Enyeart 등, 2002). 본 연구진들에 의해서는 한우의 자궁 내막세포에서 TASK-1, TASK-3, TREK-1, TREK-2 및 TRAAK의 mRNA 및 단백질 발현이 확인되었고(강 등, 2007), 한우의 난소, 정소, 난자 및 정자에서도 발현과 배발달 단계에 따라 그 발현이 변화됨을 확인하였다(Hur 등, 2009). 본 연구의 결과로 K_{2P} 통로가 임신 자궁 내막에서 변화됨을 확인하였고, TREK-2와 TRESK가 프로게스테론에 의해 조절됨을 알게 되었다. 이렇게 축적된 한우의 생식기관에서 K_{2P} 통로의 발현 변화는 생식생리학의 연구에 도움을 줄 것으로 기대한다.

TREK-1과 같은 그룹에 속하는 TREK-2는 임신 자궁 내막에서 발현 변화가 급격하게 증가하였다. TREK-1과 TREK-2는 약리학적 특성이 매우 유사하여 두 통로를 분리하기가 좀처럼 쉽지 않다. 호르몬에 변화되는 두 통로의 활성도를 측정한다면 두 통로를 구분할 수 있는 기준을 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 약리학적 기준은 TREK 통로 연구에 중요한 변화를 초래할 수 있을 것이다. TRESK 통로는 K_{2P} 통로 중 가장 최근에 클로닝이 되어(Sano et al., 2003) 많은 연구가 진행되지 못하였다. 본 연구의 결과를 바탕으로 TRESK 통로의 프로게스테론 조절 가능성이 시사된다. 본 연구 결과는 K_{2P} 통로가 병리학적 조건뿐만 아니라 임신과 같은 생리학적 조건에서 임신 유지를 위한 세포, 기관 및 신체의 변화 조절에 기여할 것으로 생각된다.

적 요

임신의 성립 및 유지에 중요한 자궁 내막과 호르몬의 변화는 생식기관에서 발현되는 K_{2P} 통로의 발현을 변화시킬 수 있다.

본 연구는 한우의 임신 자궁 내막에서 K_{2P} 통로의 발현 변화가 나타나는지 그리고 프로게스테론에 의해 그 발현량이 변화되는지를 확인하고자 수행하였다. 역전사중합효소 중합반응과 웨스턴블랏 분석을 통하여 임신한 한우의 자궁 내막에서 mRNA와 단백질의 발현 변화를 조사하였다. TREK-1을 제외한 K_{2P} 통로의 mRNA 발현량이 임신 자궁 내막에서 변화되었다. mRNA가 크게 변화되는 TASK-3, TREK-2, TRAAK 및 TRESK의 단백질 발현 변화량을 임신 자궁 내막에서 확인하였는데, TREK-2와 TRESK만 mRNA 발현 변화 양상과 동일하게 임신 자궁 내막에서 각각 7.9배, 2배 증가하였다. 자궁 내막세포에 프로게스테론($10 \mu\text{g/mL}$)을 처리하였을 때 TREK-2와 TRESK는 자궁 내막 조직에서 보여준 결과와 유사하게 단백질 발현량이 각각 10배, 6배 증가하였다. 이상의 결과로부터 K_{2P} 통로, 특히 TREK-2와 TRESK는 프로게스테론 변화에 의해 임신 자궁 내막에서 발현량이 증가할 것으로 생각된다. 그리고 증가된 TREK-2와 TRESK는 임신에 의해 유발되는 생리학적 변화를 조절하는데 기여할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Bai X, Bugg GJ, Greenwood SL, Glazier JD, Sibley CP, Baker PN, Taggart MJ and Fyfe GK. 2005a. Expression of TASK and TREK, two-pore domain K^+ channels, in human myometrium. *Reproduction* 129:525-530.
- Bai X, Greenwood SL, Glazier JD, Baker PN, Sibley CP, Taggart MJ and Fyfe GK. 2005b. Localization of TASK and TREK, two-pore domain K^+ channels, in human cytotrophoblast cells. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 12:77-83.
- Bai X, Lacey HA, Greenwood SL, Baker PN, Turner MA, Sibley CP and Fyfe GK. 2006. TASK channel expression in human placenta and cytotrophoblast cells. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 13:30-39.
- Besana A, Robinson RB and Feinmark SJ. 2005. Lipids and two-pore domain K^+ channels in excitable cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 77:103-110.
- Borna S and Sahabi N. 2008. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 48: 58-63.
- Enyeart JJ, Xu L, Danthi S, and Enyeart JA. 2002. An ACTH- and ATP-regulated background K^+ channel in adrenocortical cells is TREK-1. *J. Biol. Chem.* 277:49186-49199.
- Gellersen B, Fernandes, MS and Brosens JJ. 2009. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. *Hum. Reprod. Update* 15:119-138

- Hur CG, Choe C, Kim GT, Cho SK, Park JY, Hong SG, Han J and Kang D. 2009. Expression and localization of two-pore domain K⁺ channels in bovine germ cells. *Reproduction* 137:237-244.
- Kang D, Han J and Kim D. 2006. Mechanism of inhibition of TREK-2 (K2P10.1) by the Gq-coupled M3 muscarinic receptor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 291:649-656.
- Kelley BG and Mermelstein PG. 2011. Progesterone blocks multiple routes of ion flux. *Mol. Cell. Neurosci.* 48:137-141.
- Kim D. 2003. Fatty acid-sensitive two-pore domain K⁺ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 24:648-654.
- Kim D. 2005. Physiology and pharmacology of two-pore domain potassium channels. *Curr. Pharm. Des.* 11:2717-2736.
- Kim EJ, Kang D and Han J. 2011. Baicalein and wogonin are activators of rat TREK-2 two-pore domain K⁺ channel. *Acta Physiol.* 202:185-192.
- Kunzelmann, K. 2005. Ion channels and cancer. *J. Membr. Biol.* 205:159-173.
- Rice A and Chard T. 1998. Cytokines in implantation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 9:287-296.
- Sanders KM and Koh SD. 2006. Two-pore-domain potassium channels in smooth muscles: new components of myogenic regulation. *J. Physiol.* 570:37-43.
- Sano Y, Inamura K, Miyake A, Mochizuki S, Kitada C, Yokoi H, Nozawa K, Okada H, Matsushime H and Furuichi K. 2003. A novel two-pore domain K⁺ channel, TRESK, is localized in the spinal cord. *J. Biol. Chem.* 278:27406-27412.
- Shen Z, Yang Q and You Q. 2009. Researches toward potassium channels on tumor progressions. *Curr. Top. Med. Chem.* 9: 322-329.
- Strunker T, Goodwin N, Brenker C, Kashikar ND, Weyand I, Seifert R and Kaupp UB. 2011. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 471:382-386.
- Talley EM, Sirois JE, Lei Q and Bayliss DA. 2003. Two-pore-Domain (KCNK) potassium channels: Dynamic roles in neuronal function. *Neuroscientist* 9:46-56.
- Tichenor JN, Hansen ET and Buxton IL. 2005. Expression of stretch-activated potassium channels in human myometrium. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 48:44-48.
- Wareing M, Bai X, Seghier F, Turner CM, Greenwood SL, Baker PN, Taggart MJ and Fyfe GK. 2006. Expression and function of potassium channels in the human placental vasculature. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291: 437-446.
- Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W and Lu Z. 2008. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Crit. Care.* 12:61.
- 강다원, 김은숙, 양혜영, 최창용, 한재희. 2007. 한우의 자궁 내막세포에서 발현되는 two-pore domain 포타슘 통로. *한국수정란이식학회지* 22:149-154.

(접수: 2011. 8. 8 / 심사: 2011. 8. 10 / 채택: 2011. 8. 30)