

Germ Cell Degeneration during Mammalian Spermatogenesis

(포유류의 정자형성과정 중 생식세포의 변화)

김 종 민

동아대학교 의과대학 해부학교실

사람을 포함한 포유류의 정자형성과정은 시상하부에서 분비된 생식소자극호르몬 방출 호르몬 (gonadotropin releasing hormone)의 영향하에 뇌하수체에서 합성분비되는 난포자극 호르몬 (follicle stimulating hormone; FSH)과 황체화호르몬 (luteinizing hormone; LH)에 의해서 조절된다. LH의 라이디히 세포 (Leydig cells) 자극으로 인한 testosterone의 합성분비가 성체 (adult)의 정자형성과정과 그 유지 (maintenance)에 매우 결정적이다. 반면, FSH는 미성숙 개체의 정소에서 일어나는 예비적 정자형성과정에 있어 중요한 역할을 하며, 성체에서도 질적인 면에서의 정자형성과정에 관여하는 것으로 사려된다. 그러므로, 시상하부-뇌하수체-정소의 축 (axis)을 이루는 어느 한 성분에서라도 이상이 생기면 정자의 형성과정은 치명적인 영향을 받을 수 있다.

현재까지도 정자형성과정에 있어서의 LH와 FSH의 역할 그리고 그 각각의 기여도에 대해서는 연구자에 따라서 의견과 해석의 수준이 다른 상태이다. 그러나, 여러 가지의 동물모델들을 통한 실험들을 종합해 볼 때 LH 작용으로 인한 testosterone의 합성분비가 정자형성 과정에 있어서 필수적임에는 의심의 여지가 없다. 특히, 정소내 (intratesticular) testosterone의 일정 수준유지가 정자형성과정과 그 유지에 매우 중요하다. 정소내의 testosterone의 수준은 in vivo 상에서 여러 가지 방법을 통하여 조작이 가능하다. 음성피먹이 기작의 원리를 이용하여 testosterone과 estradiol의 일정 조합을 사용하면 LH의 수준만을 특이적으로 격감 시킴으로써 순차적 정소내 testosterone의 농도 저하를 유도할 수 있으며, ethane dimethane-sulfonate를 주사하여 라이디히세포를 제거함으로써도 그것이 가능하다. 정소내의 testosterone의 농도가 정상이하의 낮은 수준을 계속 유지하게 되면, 정소는 결국에 위축 (atrophy) 하게 되는데, 이는 다수 생식세포의 사멸에서 기인한다.

지난 수년간의 연구에 따르면, 성체의 정소내 testosterone의 (인위적) 농도 저하는 생식세포의 아포토시스 (apoptosis; 枯死)를 야기한다는 사실이 증명되었다. 그러나 모든 생식세포들이 아포토시스에 의해 사멸되는 것은 아니다. 정소내 testosterone의 농도가 낮은 수준을 일정기간 계속 유지하게 되면 가장 민감하게 반응하여 아포토시스에 의해 사멸되는 주된 생식세포는 정모세포 (spermatocytes)이다. 특히, 태사기 (太絲期, pachytene)의 정모세포들이

더욱 그러하다. 반면에 정(자)세포 (spermatids)들 중에는 원형 정세포 (round spermatids)가 아포토시스에 의해 사멸되는 경우를 보이며, 정자 (sperm)를 포함하여 확장형 정세포 (elongated spermatids)에서는 아포토시스의 증거가 보이지 않는다. 정원세포 (spermatogonia)는 testosterone 의 수준변화에 거의 영향을 받지 않는 것으로 보이며, 오직 정원세포의 증식 (proliferation) 과정상에서 일부의 세포가 세포수의 조절이라는 측면에서 자연적 (spontaneous)으로 아포토시스를 일으키는 것으로 생각된다. 정소내 testosterone 농도의 저하에 반응하여 시간적으로 가장 신속하게 그 수적 감소를 보이는 생식세포는 정세포이다. 사실상 이들 중 아포토시스가 관찰되기도 하는 원형 정세포 모두가 아포토시스에 의해서 소멸되는 것은 아니다. 이때 원형 정세포의 일부는 아포토시스에 의해서도 사멸되기도 하지만, 대부분은 서틀리 세포 (Sertoli cells)로부터의 탈착 (sloughing)에 의해서 제거된다는 사실이 입증되었다. 이 탈착과정에는 세포부착 단백질 (cell adhesion proteins) 중에서 N-cadherin의 발현저하가 관련되어 있는 것이 보고되었다. 즉, testosterone은 N-cadherin 발현의 상향조절과도 연관이 있다는 사실을 의미한다.

그러면, 정소내 testosterone의 농도저하에 기인한 정모세포의 아포토시스는 어떠한 세포학적 기작에 의해서 수행되는 것인가? 괴사 (necrosis)와는 전혀 다른 특성의 세포사멸 과정을 수행하는 아포토시스에 관련하여 지난 10여 년간 몇가지 중요한 기작이 제시되었다. 물론 제안된 모든 기작들이 서로 상관관계를 가질 수도 있으나, 크게 2가지의 기작으로 종합될 수 있다: p53-의존성 또는 caspase-의존성 사멸기작. 지난 수년간 본인 등의 예비결과를 포함하여 다른 연구자들이 제시한 결과들을 종합해보면, p53 단백질은 정소내에서 testosterone의 농도에 반응하여 발생하는 정모세포의 아포토시스와는 직접적인 관계가 없는 것으로 판단된다. 그러나 p53는 방사선 (radiation)의 처리에 의한 정소내 정원세포의 사멸과는 직접적인 관계가 있는 것으로 보이는데, 이는 아마도 증식성이 강한 정원세포의 세포주기 정지 (arrest)를 방사선 조사가 야기함으로써 발생하는 것으로 생각된다. Caspase는 현재까지 14종이 확인되어 있으며, 이 중 대표적으로 caspase-8과 -9은 initiator caspase로, caspase-3, -6, -7 등은 effector caspase로 각각 분류된다. 그러나, effector caspases 중에서도 caspase-3의 역할은 중추적이다. 그러므로, 아포토시스 기작의 caspase 의존성 여부를 알아보기 위해서는 caspase-3의 연구가 선행되어야 하는 것이 바람직하다. 본인 등의 최근 연구 (Endocrinology 2001, 142: 3809-3816)에 의하면, 흰쥐의 정소내 testosterone 농도의 지속적 저하로 야기된 정모세포의 아포토시스는 caspase-3에 의존적으로 일어나는 것이 확인되었다. 조직학적으로는 활성형의 caspase-3 단백질이 아포토시스를 수행하고 있는 정모세포에 분포하였으며, caspase-3의 활성화에 연속하여 활성화되는 endonuclease인 caspase-activated DNase의 존재도 아포토시스를 수행하는 세포의 핵에서 확인하였다. 정소에서 효소처리 등의 방법으로 순수 분리해 낸 생식세포 (Leydig cells-, Sertoli cells-, sperm-free)를 이용하여 caspase-3 단백질의 발현과 활성을 조사하였을 때, 정소내에 testosterone의 농도저하가 유도된 군에서 caspase-3의 발현과 그 활성이 대조군에 비해 각각 유의하게 증가하거나 높았다. 특히, caspase-3 활성이 핵추출 단백질에서 높은 것이 주목할 만한데, 이는 아포토시스에 있어 활성형 caspase-3 단백질의 핵내 이동이 요구됨을 의미하기도 한다.

결론적으로, 포유류 성체의 정자형성과정에 있어서 정소내 testosterone 농도의 감소는 생식세포의 소멸을 야기하며, 생식세포들 중 정모세포는 아포토시스에 의해서 퇴화되는데,

이 과정은 단백질분해효소 (proteases) 중 caspase의 활성화에 의존적이다. 앞으로의 과제는 생식 세포에 내재하며 작용하는 핵심적인 caspase의 저해단백질(들)을 알아보는 것이다. 이에 대한 결과가 얻어지면, 남성 불임 (male infertility)과 남성 피임 (male contraception) 등에 관한 세포생물학적 이해와 응용에 유의한 기초 지식을 제공할 수 있을 것이라고 사려된다.