

<평론>

포유동물 생식세포 및 생식기관에서 발현되는 Two-Pore Domain 칼륨 통로

¹이효진, 한재희, 강다원*

경상대학교 의학전문대학원 생리학교실 · 건강과학연구원 · 의생명과학사업단(BK21)

Two-Pore Domain K⁺ Channels Expressed in Mammalian Reproductive Cells and Organs

¹Hyozhin Lee, Jaehee Han and Dawon Kang*

Departments of Physiology, Institute of Health Sciences and ¹Biomedical Center (BK21),
Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju 660-751, Korea

ABSTRACT

Two-pore domain K⁺(K_{2P}) channels contribute to setting the resting membrane potential in excitable and nonexcitable cells. However, the cellular or tissue distribution and function of K_{2P} channels expressed in mammalian germ cells and reproductive organs have not yet been reviewed by researchers. In this review, we focus on expression, localization and expected properties of K_{2P} channels in germ cells and reproductive organs. The K_{2P} channels are expressed in human cytotrophoblast cells, myometrium, placental vascular system, uterine smooth muscle, and pregnant term tissue, suggesting that K_{2P} channels might be involved in the processes of pregnancy. The K_{2P} channels are also expressed in mouse zygotes, monkey sperm, ovary, testis, germ cells, and embryos of Korean cattle. Interestingly, K_{2P} channels are modulated by changes in temperature and oxygen concentration which play an important role in embryonic development. Also, K_{2P} channels are responsible for K⁺ efflux during apoptotic volume decreases in mouse zygotes. These expression patterns and properties of the K_{2P} channels in reproductive organs and germ cells are likely to help the understanding of ion channel-related function in reproductive physiology.

(Key words : two-pore domain K⁺ channel, germ cell, reproductive organ, ion channel)

서 론

세포막에는 칼륨(K⁺), 칼슘(Ca²⁺), 나트륨(Na⁺) 등의 이온들이 이동할 수 있는 이온 통로가 존재한다(Mitani, 1985; Day 등, 1993; Kolajova 등, 2001; Trimarchi 등, 2002; Winston 등, 2004). 막 전압의 변화, 신경 전달 물질, 기계적 자극, 호르몬 등과 같은 다양한 인자에 의해 개폐가 조절되는 이온 통로를 통하여 이동하는 이온들의 움직임은 세포의 흥분성뿐만 아니라 세포의 항상성 및 세포 내 신호 전달을 조절한다. 그리고 이러한 이온 통로의 변화는 세포 내 이온의 양적 변화를 초래하여 세포가 전기적 · 화학적 · 생물학적 변화를 경험하게 한다.

포유동물의 난자 및 수정란에 있어서 이온 통로 연구는 마우스 난자의 막 전압 변화 및 이온 전류를 기록함으로써 시작되었다(Okamoto 등, 1977). 햄스터 난자에서 체외 수정 시 발생하는 과분극 반응의 기록은 포유류 난자의 전기적인 세포막 성장과 이온 전류에 관한 연구를 가속화시켰으며(Miyazaki

와 Igusa, 1981), 현재까지 다양한 연구를 수행하도록 하였다. 그동안 포유동물 난자는 수정이 되어야 비로소 개체로 분화되고 수정이 이루어지지 않으면 퇴화되는 비흥분성 세포라 생각하여 이온 통로 연구 대상에서 제외되었지만 최근 세포 분화에 따른 연구로 난자에서의 이온 통로 연구도 관심을 받게 되었다.

현재까지 난자에서의 이온 통로 연구는 칼슘 통로에 집중되어왔다. 칼슘은 세포의 생존을 위한 여러 가지 대사과정에서 효소의 촉매제로써 신경전달물질의 분비, 근육세포 수축 및 활동 전압에 직접적으로 관여할 뿐만 아니라(Hosey 등, 1989), 난자의 성숙, 수정 및 난할과정에도 관여하는 것으로 알려져 있다(Jaffe, 1983; Homa 등, 1993). 특히, 마우스 난자에서 수정 후 초기 2세포기 배까지는 칼슘의 요구가 절대적으로 필요하며, 초기 8세포기 배에서 일어나는 밀집화(compaction) 과정에서도 칼슘이 반드시 요구된다(Bae와 Park, 1987). 난자 내 칼슘의 조절은 세포막에 존재하는 칼슘 통로를 통한 세포 밖

* 본 연구는 농촌진흥청 현장협력기술개발사업(과제번호: 20080101-080-057-001-01-00호)의 지원에 의해 이루어진 것임.

이효진은 교육인적자원부 제2단계 BK21 사업의 장학금을 수혜 받았음.

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

으로부터의 칼슘 유입(Ca^{2+} -influx)과 세포내 소기관, 소포체 등에 존재하는 이노시톨 삼인산염 수용체(inositol triphosphate receptor, IP3R) 혹은 라이아노딘 수용체(ryanodine receptor, RyR)를 통한 칼슘 분비(Ca^{2+} -release)로 이루어진다. 세포내 칼슘 저장고로부터 칼슘 분비는 칼슘 의존성 칼륨 통로를 열리게 하고(Tosti와 Boni, 2004), 높은 전도도를 보이는 전압 의존성 내향성 칼륨 통로와 ether-a-go-go-related 칼륨 통로는 마우스 배아 발달동안 세포주기를 조절하는데 관여한다(Day 등, 1993, 1998; Winston 등, 2004). 높은 전도도를 보이는 칼륨 통로는 성숙난자에서 활성화되고 마우스 배발달 과정을 거치면서 수정란의 막 전압이 탈분극됨과 동시에 활성이 감소되었다(Day 등, 1993; 강 등, 2006).

칼슘 통로뿐만 아니라 칼륨 통로 역시 포유동물 생식세포에 있어서 정자의 침체 반응, 수정, 세포주기 조절 등과 같은 다양한 생리학적 과정에 중요한 역할을 한다(Day 등, 1993; Darszon 등, 1999; Everill과 Kocsis, 1999; Trimarchi 등, 2002; Tosti와 Boni, 2004; Winston 등 2004; Yang 등, 2004). 칼륨 이온은 세포내액을 구성하는 이온 중 가장 높은 비율을 차지함으로써 다양하고도 중요한 생리학적 기능을 가지고 있다. 포유동물은 60가지 이상의 칼륨 통로를 발현하며 세포막 구조에 따라 크게 3종류로 구분한다; 1) 6개의 횡단막(transmembrane, TM)과 하나의 통로 영역(pore-domain, P)을 가지고 있는 그룹(6TM/1P), 2) 2개의 TM과 하나의 P를 가지고 있는 그룹(2TM/1P), 3) 4개의 TM과 2개의 P(4TM/2P)를 가지고 있는 그룹(Fig. 1).

칼륨 통로는 세포 및 조직에 따라 다양하게 기록되며 전기생리학, 약리학 및 분자생물학 특징 등에 따라 구분된다. 이들 중 4TM/2P 그룹은 가장 최근에 알려진 칼륨 통로로서 마우스 수정란의 세포사멸과 관련 있음이 보고됨으로써(Trimarchi 등, 2002), 본 연구자들은 생식세포 및 생식기관에서의 4TM/2P 그룹의 칼륨 통로에 관심을 갖게 되었다. 본 중설에서는 4TM/2P 칼륨 통로의 생식세포(germ cell) 및 생식기관(reproductive organ)에서의 발현과 그 생리학적 의의에 대하여 논하고자 한다.

4TM/2P 칼륨 통로

4TM/2P 칼륨 통로를 설명하기 전에 6TM/1P와 2TM/1P 칼륨 통로에 대해 간략히 설명하고자 한다.

6TM/1P 칼륨 통로의 대표적인 그룹은 막 전압 의존성 칼륨 통로(voltage-dependent K^+ channel, K_v)와 칼슘 의존성 칼륨 통로(작은 전도도를 보이는 통로와 중간 크기의 전도도를 보이는 칼륨 통로)가 있다. 그러나 큰 전도도를 보이는 칼슘 의존성 칼륨 통로는 7TM을 가진다. 2TM 통로로는 내향 정류를 보이는 통로(inwardly rectifier, K_{ir})와 ATP 의존성 칼륨 통로(K_{ATP}) 및 G-단백 결합 통로를 들 수 있다. 이들은 각 이름에서 보여주듯이 막 전압, 칼슘, ATP 및 G단백에 의해 조절되는 고유의 특징이 있다.

4TM/2P 칼륨 통로는 1996년 Lesage 등에 의해 알려졌으며, 기존의 막 전압 의존성 칼륨 통로나 내향 정류 칼륨 통로와는 다른 구조를 가진다. 이 통로는 1950년대부터 알려져 있는 항상 열려 있는 바탕(background, leak 또는 resting) 칼륨 통로의 분자적 대응체로 생각되고 있다(Lesage 등, 1996a). 따라서 4TM/2P 칼륨 통로를 background 및 leak 칼륨 통로로 부르고 있으며, 특히 그들의 구조에 따라 tandem-pore 또는 two-pore domain 칼륨 통로라 명하고 있다. 본 중설에서는 two-pore domain 칼륨 통로(K_{2P}) 통로로 언급할 것이다. K_{2P} 통로의 구조는 두 개의 통로 영역이 하나의 소단위(subunit)를 이루고, 이 소단위 두 개가 합쳐져서 하나의 기능적인 통로를 구성한다. 따라서 하나의 통로는 네 개의 통로 영역을 갖는다. K_{2P} 통로는 지금까지 15종의 K_{2P} 유전자가 인체에서 발견되었고, 이 중 13개가 기능적인 것으로 밝혀졌다. 이들은 아미노산 배열의 유사성, 전기생리학적 및 약리학적 특성에 따라 6개의 아종(subfamily)으로 나눈다(Goldstein 등, 2001; Kim 2005). 전류-전압 곡선이 약한 내향성을 보이는 TWIK(Tandem-pore domain weak inwardly rectifying K^+ channel: TWIK-1과 TWIK-2)(Lesage 등, 1996b; Chaves 등, 1999), 진신 마취제의 일종인 halothane에 의해 통로의 활동도가 억제되는 THIK(tandem-pore domain halothane-inhibited K^+ channel: THIK-1, THIK-2)(Rajan 등, 2001), KCNK7, 불포화 지방산과 세포막 신장에 의해 활성화되는 TREK(TWIK-related K^+ channel)/TRAAK(TWIK-related ara-

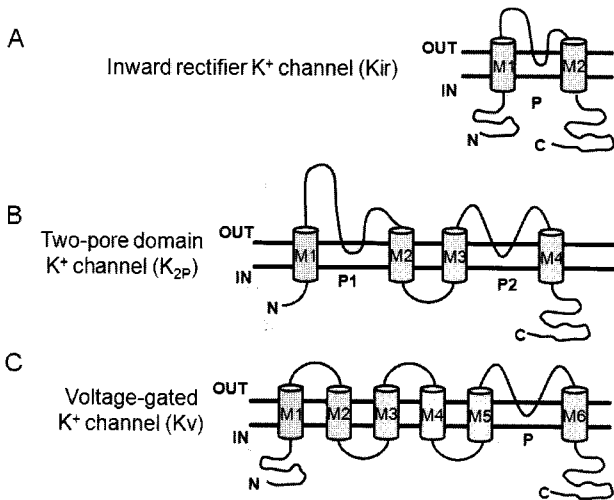


Fig. 1. Membrane topology of K^+ channels

(A) Predicted membrane topologies of an inward rectifier K^+ channel shows one pore domain and two transmembrane segments, (B) a K_{2P} channel shows two pore domains and four transmembrane segments and (C) a voltage-gated K^+ channel shows one pore domain and six transmembrane segments.

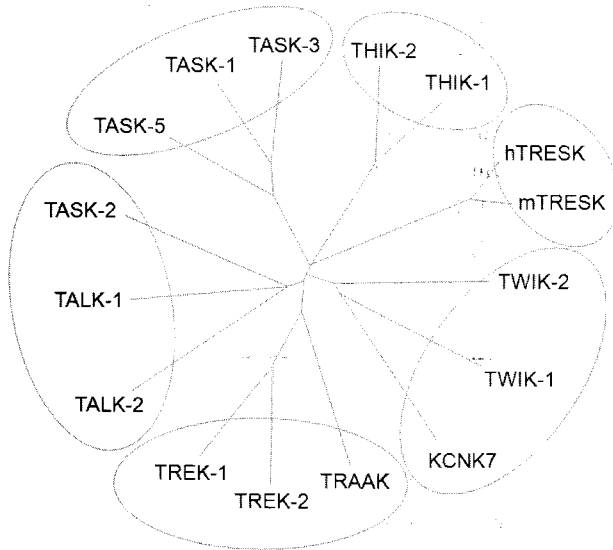


Fig. 2. A Phylogenetic tree of K_{2P} channels.

Base on amino acid homology, K_{2P} channels can be divided into six subfamilies such as TREK, TALK, TWIK, THIK, TASK, and TRESK. K_{2P} channels within each subfamily share more than 40% amino acid identity.

chidonic acid-stimulated K^+ channel: TREK-1, TREK-2 및 TRAAK) (Bang 등, 2000; Lesage 등, 2000a,b), 세포 외 pH 변화에 민감하게 반응하는 TASK(TWIK-related acid-sensitive K^+ channel: TASK-1, TASK-3 및 TASK-5)(Duprat 등, 1997; Kim 등, 2000; Lesage 등, 1996a), 세포 외 pH 증가에 의해 전류가 증가되는 TALK(TWIK-related alkaline pH activated K^+ channel: TALK-1, TALK-2 및 TASK-2) (Girard 등, 2001; Niemeyer 등, 2001) 및 TRESK(TWIK-related spinal cord K^+ channel)(Sano 등, 2003; Kang 등, 2004)가 포함된다(Fig. 2, Table 1). 이들 중에서 KCNK7, THIK-2 및 TASK-5는 독립적인 이온 통로 역할을 하지 않는 것으로 알려져 있으며, TWIK-1과 TWIK-2의 이온 통로로서의 기능에 있어서는 연구자간의 상반된 결과들이 도출되고 있다. 이들 K_{2P} 통로는 막 전압 의존성 칼륨 통로 및 칼슘 의존성 칼륨 통로의 선택적 차단제로 알려진 칼륨 통로 차단제(Ba^{2+} , tetraethylammonium, 4-aminopyridine, Cs^+ , charybdotoxin, iberiotoxin, apamin 등)에 영향을 받지 않는 특징을 가지고 있다(Lesage와 Lazdunski 2000).

TWIK 통로는 K_{2P} 통로 중 가장 먼저 클로닝이 되어 상징성이 있기 때문에 이 통로의 기능성에 대해서는 지속적인 연구가 수행되고 있다. K_{2P} 통로 중 많은 연구자가 관심을 가지는 통로로는 G-단백 신호 전달체계에 의해 조절되는 TASK 통로와 TREK 통로를 들 수 있다. 이들 통로는 PKA 및 PKC의 활성화에 의해 통로 활성도가 감소하는 특징이 있다(Kang 등, 2006b; Murbartian 등, 2005). TALK 통로는 인간 췌장에만 특

이하게 발현되고 TASK-2 통로는 콩팥에서 발현하면서 세포 용적 조절에 관여한다(Girard 등, 2001; Niemeyer 등, 2001). TRESK 통로는 인간의 척수 및 쥐의 척수후근신경절 세포에서 발현량이 높다(Sano 등, 2003; Kang과 Kim, 2006a). 따라서 통증과 TRESK의 관련성을 규명하기 위한 연구 또한 수행되고 있다. 각각의 K_{2P} 통로는 고유의 특징을 가지고 있으며 전도도가 모두 달라 단일 이온 통로 기록을 통해 그 통로를 구분할 수 있다. 그러나 아직 선택적 차단제 및 활성화제가 개발되지 않아 연구의 진척이 다소 더디게 진행되고 있는 것이 현실이다.

생식세포 및 생식기관에서 K_{2P} 통로의 발현

K_{2P} 통로 연구는 중추신경계에 집중되어 수행되어 왔으나 최근 흥분성 세포 및 비흥분성세포 모두에서 K_{2P} 통로의 발현이 보고되면서 이 통로의 중요성이 더욱 부각되었다. K_{2P} 통로는 다양한 종류의 생리학적 인자들(수용체 리간드, 온도, 지질, 압력, 산소 분압, 마취제, pH 및 신경전달물질)에 의해 조절되며 다양한 생리학적 기능에 관여한다(Kim, 2003; Talley 등, 2003; Kim, 2005; Besana 등, 2005; Kang과 Kim, 2006a; Sanders와 Koh, 2006).

한편, 생식세포 및 생식 기관에서도 K_{2P} 통로 연구가 수행되었다(Table 2). TASK-1, TASK-2, TASK-4, TASK-5 및 TREK-1은 인간 세포영양막(cytotrophoblast), 태반용모조직(placental villous tissue)과 영양막세포(trophoblast), 자궁근층(myometrium) 및 태반혈관계(placental vascular system)에서 발현하였다(Bai 등, 2005a; Bai 등, 2005b; Bai 등, 2006). TREK-1과 TRAAK 역시 인간 자궁 평활근에서 발현하였고, TREK-1은 임신자궁 조직에서 높은 발현률을 보였다(Tichenor 등, 2005). TASK-2, TREK-1 및 TRAAK은 원숭이 정자에 특이적으로 분포하였다(Chow 등, 2007). 한우의 자궁내막(endometrium)에서도 TASK-1, TASK-3, TREK-1, TREK-2 및 TRAAK의 mRNA가 발현하였고, 자궁내막상피세포에서는 TASK-3, TREK-1, TREK-2 및 TRAAK의 단백질발현이 면역염색법을 통하여 확인되었다(Kang 등, 2007). 그러나 Kang 등(2007)의 연구에서는 자궁 내막 상피세포와 기질세포를 따로 분리하지는 않았다. 두 세포의 형태와 증식 양상에서 차별화되는 점을 고려할 때 각 세포를 분리하여 시행하였다면 더욱더 세분된 자료를 얻을 수 있었을 것으로 생각된다. 면역세포화학 염색법으로 TASK-3, TREK-1, TREK-2 및 TRAAK 발현을 동정한 결과 TRSK-3와 TREK-1은 핵을 포함한 세포 전역에서 발현되었고, TREK-2와 TRAAK은 핵을 제외한 세포 전역에서 발현하였다.

K_{2P} 통로는 한우의 난소, 정소, 난자 및 정자에서도 발현됨이 확인되었고, 이들의 발현 변화는 배발달 단계에 따라 유의한 차이를 보였다. 특히, 난소보다 정소에서 mRNA 발현량이

증가하였다. TREK-1, TRAAK, TASK-1의 발현은 난자에 비해 8세포기 및 배반포 배에서 유의하게 증가하였다(Hur 등, 2009). 단백발현에 있어서도 미성숙난자, 성숙난자 및 배반포 배를 비교해본 결과 TRAAK의 발현량이 배반포배에서 현저히 감소하고 TREK-1, TREK-2, TASK-1 및 TASK-3의 발현 변화도 난자의 성숙 정도 및 배반포 배에서 변화를 보였다. 특히 흥미로운 사실은 TASK-1과 TRAAK의 정자 두부(sperm

head)에서의 발현 변화이다. TREK-1, TREK-2 및 TASK-3의 발현은 정자 두부의 첨단체 모자(acrosomal cap)를 포함한 정자 두부 부분에 분포하고 TASK-1과 TRAAK은 첨단체 뒤영역(postacrosomal region)과 적도띠(equatorial band) 부분에 각각 발현하였다(Hur 등, 2009). 정자의 적도띠는 난자와 융합하는 영역으로 임상적인 중요한 의미를 있다(Mahony와 Gwathmey 1999; Travis 등, 2001; Turner, 2003). 정자는 난자와 수정하기

Table 1. Properties of K_{2P} channels

Channel name	Localization		Pharmacology	
	Human	Mouse	Activator	Inhibitor
TWIK-1	Brain, heart, kidney	Brain, heart	Controversial in functionality	
TREK-1	Brain, small intestine Ovary	Brain, heart Gi smooth muscle	Free fatty acid, heat halothane, nitric oxide, acid, riluzole, stretch	Lidocaine, norfluoxetine Sipatrigine, hypoxia
TASK-1	Pancreas, placenta brain, heart, lung	Motor neurons heart, kidney, lung	Alkali, halothane	Zn, acid, anandamide hypoxia, arachidonic acid local anesthetics
TRAAK	Brain, placenta	Brain	Alkali, free fatty acid, Heat, stretch, riluzole	
TASK-2	Pancreas, kidney, liver	Kidney, pancreas	Alkali, swelling	Clofilium
TWIK-2		Controversial in functionality		
KCNK7		Non functional		
TASK-3	Brain cerebellum	Brain, brainstem motor neurons	Halothane, alkali	Acid, ruthenium red Local anaesthetics
TREK-2	Brain pancreas, kidney	Cerebellum Pancreas	Free fatty acid, heat, stretch, acid, halothane, riluzole	
THIK-2	Brain		Non functional	
THIK-1	Brain		Arachidonic acid	Halothane
TASK-5			Non functional	
TALK-1	Pancreas	Pancreas	Alkali, nitric oxide, reactive oxygen species	Acid
TALK-2	Pancreas, liver heart	Pancreas	Alkali, nitric oxide, reactive oxygen species	
TRESK	Spinal cord	Spinal cord, Drg neuron brain, testis	Calcium Calmodulin Calcineurin Halothane	Zn (mouse), Hg Mibefradil Local anaesthetics Arachidonic acid

Table 2. Expression and localization of K_{2P} channel in germ cells and reproductive organs

Localization	K_{2P} channel	Method	Reference
Bovine ovary, testis, oocytes, embryo sperm	TASK-1, TASK-3, TREK-1, TREK-2, TRAAK	RT-PCR	Hur <i>et al.</i> , 2009
Sperm	TWIK-1	RT-PCR	Yeung and Cooper, 2008
Monkey sperm	TRAAK, TREK-1, TASK-2	Western blot, immunostaining	Chow <i>et al.</i> , 2007
Human placental trophoblast cells	TASK-1, TASK-2	Real-time PCR, Immunofluorescence, and $86Rb^+$ (K) efflux	Bai <i>et al.</i> , 2006
Human myometrium	TASK-1, TASK-5, TREK-1	RT-PCR, western blot	Bai <i>et al.</i> , 2005b
Human cytotrophoblast cells from term placenta	TASK-1, 2, 4, 5, and TREK1	RT-PCR, western blot, Immunohistochemistry	Bai <i>et al.</i> , 2005a
Testis, uterus, prostate	TWIK-1, TWIK-2, TASK-1, TASK-2, TASK-3, TREK-1, TREK-2, TRAAK	Real-time PCR	Medhurst <i>et al.</i> , 2001
Testis	TREK-2	Northern blot	Bang <i>et al.</i> , 2000
Ovary, testis, prostate, placenta	TWIK-1, TWIK-2, TASK-1, TASK-2, TRAAK, KCNK7	Southern blot	Lesage and Lazdunski, 2000
Testis, uterus, ovary	TWIK-1, TREK-1, TASK-1, TASK-2	Northern blot	Reyes <i>et al.</i> , 1998

위해 세포 바깥 환경과 정보를 신속하게 교환하는데 이온 통로를 통하여 이루어진다(Darszon 등, 2007). 침체 반응이 일어난 정자와 일어나지 않은 정자 사이의 TASK-1과 TRAAK의 발현형태는 동일하게 침단체 뒤영역과 적도미에서 각각 발현하였다. 그러나 침체 반응이 일어난 정자의 침단체 부분에서는 그 발현량이 감소하였다.

K_{2P} 통로의 생리학적 의의

K_{2P} 통로는 세포의 안정막 전압 조절이라는 고유의 기능의 막 전압 의존성 칼슘 및 칼슘 통로의 조절자 역할을 할 수 있다. 막 전압 의존성 칼슘 및 칼슘 통로는 난자 성숙, 수정, 세포주기 및 배발달에 중요한 역할을 한다(Mitani, 1985; Day 등, 1993; Day 등, 1998; Tosti와 Boni, 2004; Winston 등, 2004; Boni 등, 2007). 정자, 난자 및 수정란은 빠르게 대사 작용을 일으키는데(Tosti와 Boni, 2004; Cuomo 등, 2006), 이들은 특히, 생식세포의 성숙, 수정, 세포분열 및 초기배아의 발달동안 일어나는 이온들의 유·출입에 의해 조절된다. 착상

및 임신에 필요한 배반포 형성 역시 이온들의 변화에 따른 물의 이동에 의하여 조절될 수 있다(Barcroft 등, 2003). 이러한 이온 및 물의 이동은 다양한 이온 통로에 의해 조절될 수 있으며, K_{2P} 통로 역시 그 역할을 담당할 것으로 생각된다.

K_{2P} 통로의 발현은 체외 및 체내 배양동안에 영향을 받을 수 있다. 특히, K_{2P} 통로 중 TREK-1, TREK-2 및 TRAAK 통로는 온도 변화(Maingret 등, 2000; Kang 등, 2005; Kang 등, 2007), 활성산소(Kim 등, 2007)에 의해 민감하게 조절되는데, 이들 인자는 생식세포의 체외성숙, 수정 및 발달 동안 변화되어질 수 있는 인자이고, 이들 인자들로 인하여 체외배양이 체내배양보다 낮은 성숙률, 수정률 및 배발달률을 보인다. 체외성숙 및 체외수정 동안 증가된 온도 변화는 난자 성숙, 수정률 및 연속적인 배발달을 유의하게 감소시킨다는 결과 보고가 있다(de Castro와 Hansen, 2007; Sugiyama 등, 2007). 체외수정을 포함한 체외 미세조작동안 생식세포는 $37^{\circ}C$ 또는 $39^{\circ}C$ 보다 낮은 온도에 노출되는 경우가 있다. 낮은 온도는 TREK-1, TREK-2 및 TRAAK 통로를 닫게 하여 세포의 막 전압을 탈분극화 시켜 체외 배발달에 영향을 줄 수 있을 것이다. 산소

농도 역시 K_{2P} 통로를 조절하는 또 다른 인자이다. 초기 연구에서 체외배양 시 산소 농도가 난관보다 높기 때문에 정상적인 배발달이 체내배양보다 이루어지지 않는 것으로 보고하였다(Dalvit 등, 2005; Nagai 등, 2006). 고농도의 산소에 의해 생성되는 과산화수소(hydrogen peroxide, H_2O_2)와 산화질소(nitric oxide)는 TREK-1과 TREK-2 통로를 활성화시키는 요인이다(Koh 등, 2001; Kim 등, 2007). 이러한 체외배양 상태는 K_{2P} 통로의 발현량 및 활성도를 증가시키거나 감소시켜 체외 배발달에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

자궁내막염과 같은 병적 조직에서의 K_{2P} 통로의 발현 변화는 확인되지 않았지만(강 등, 2007), 자궁내막증식증, 자궁내막암과 같이 과증식(hyperplasia)을 유발하는 질환에서 K_{2P} 통로의 정량적인 연구는 필요할 것으로 생각된다.

과산화수소에 의한 마우스 전핵배의 사멸에 K_{2P} 통로가 관여한다는 연구 결과(Trimarchi 등, 2002)는 K_{2P} 통로가 세포사멸 경로에 관여할 수 있음을 제시하였다. 세포사멸사 초기에 일어나는 세포의 수축(Shrinkage, apoptotic volume decrease, AVD) 현상에는 이온 통로의 활성화가 관여하는데, 이러한 이온 통로의 활성화는 cytochromes C 분비나 caspase 활성화 보다 먼저 진행된다. 칼륨 이온의 유출에 따른 물의 이동으로 세포의 용적에 변화가 발생할 수 있다.

이상의 연구 결과로 K_{2P} 통로는 세포의 안정막 전압뿐만 아니라 세포 사멸, 수정, 배 발달 등에 관여할 수 있을 것이라 생각된다. 그리고 K_{2P} 통로는 생식생리학에 있어서 후속 연구의 중요한 타겟이 될 수 있을 것이다.

적 요

Two-pore domain 칼륨(K_{2P}) 통로는 흥분세포 및 비흥분세포의 안정막 전압을 일정하게 유지하는데 관여한다. 그러나 생식세포 및 생식기관에서 발현되는 K_{2P} 통로의 분포영역 및 그 기능에 대해서는 연구자들에 의해 아직 정리되지 못하였다. 본 중설에서는 K_{2P} 통로의 생식세포 및 생식기관에서 발현, 분포 및 생리학적 의의를 논하였다. K_{2P} 통로는 인간 영양막세포, 자궁근층, 태반혈관계, 자궁평활근조직, 태반용모조직 및 임신자궁조직에서 발현되어 임신에 있어서 관련성을 제시되었다. 또한, K_{2P} 통로는 마우스 전핵배, 원숭이 정자 및 한우의 난소, 정소, 난자, 정자 및 수정란에서 발현 변화를 보였다. 특히, K_{2P} 통로는 체외배양 시 변화되는 온도, 산소분압과 같은 배양조건에 의해 조절되는 특징을 보임으로써 수정 및 배 발달에 영향을 줄 수 있는 인자로 제시되었다. 그리고 K_{2P} 통로는 과산화수소에 의해 유도된 마우스 전핵배의 세포 사멸에 있어서 칼륨 이온의 유출에 관여함이 확인되었다. K_{2P} 통로의 생식세포 및 생식기관 내 발현 형태와 생리학적 특징은 생식생리학에 있어서 이온 통로 관련 기능들을 이해하는데 도

움이 될 것이다.

참고문헌

- Bae IH and Park JH. 1987. Studies do the requirements of Ca^{2+} for cell division and Ca^{2+} permeability of plasma membrane of fast dividing mouse embryo cells. Kor. J. Fert. Steril., 14:93-100.
- Bai X, Bugg GJ, Greenwood SL, Glazier JD, Sibley CP, Baker PN, Taggart MJ and Fyfe GK. 2005b. Expression of TASK and TREK, two-pore domain K^+ channels, in human myometrium. Reproduction 129(4):525-530.
- Bai X, Greenwood SL, Glazier JD, Baker PN, Sibley CP, Taggart MJ and Fyfe GK. 2005a. Localization of TASK and TREK, two-pore domain K^+ channels, in human cytotrophoblast cells. J. Soc. Gynecol. Investig. 12(2):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(1):30-39.
- Bang H, Kim Y, and Kim D. 2000. TREK-2, a new member of the mechanosensitive tandem-pore K^+ channel family. J. Biol. Chem. 275(23):17412-17419.
- Barcroft LC, Offenbergh H, Thomsen P and Watson AJ. 2003. Aquaporin proteins in murine trophectoderm mediate transepithelial water movements during cavitation. Dev. Biol. 256(2):342-354.
- Besana A, Robinson RB and Feinmark SJ. 2005. Lipids and two-pore domain $K(+)$ channels in excitable cells. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 77(1-4):103-110.
- Boni R, Gualtieri R, Talevi R and Tosti E. 2007. Calcium and other ion dynamics during gamete maturation and fertilization. Theriogenology 68(1):S156-164.
- Chow GE, Muller CH, Curnow EC and Hayes ES. 2007. Expression of two-pore domain potassium channels in nonhuman primate sperm. Fertil. Steril. 87(2):397-404.
- Cuomo A, Silvestre F, De Santis R and Tosti E. 2006. Ca^{2+} and Na^+ current patterns during oocyte maturation, fertilization, and early developmental stages of *Ciona intestinalis*. Mol. Reprod. Dev. 73(4):501-511.
- Dalvit GC, Cetica PD, Pintos LN and Beconi MT. 2005. Reactive oxygen species in bovine embryo *in vitro* production. Biocell. 29(2):209-212.
- Darszon A, Labarca P, Nishigaki T and Espinosa F. 1999. Ion channels in sperm physiology. Physiol. Rev. 79(2):481-510.

- Darszon A, Trevino CL, Wood C, Galindo B, Rodriguez-Miranda E, Acevedo JJ, Hernandez-Gonzalez EO, Beltran C, Martinez-Lopez P and Nishigaki T. 2007. Ion channels in sperm motility and capacitation. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* 65:229-244.
- Day ML, Pickering SJ, Johnson MH and Cook DI. 1993. Cell-cycle control of a large-conductance K^+ channel in mouse early embryos. *Nature* 365(6446):560-562.
- Day ML, Johnson MH and Cook DI. 1998. A cytoplasmic cell cycle controls the activity of a K^+ channel in preimplantation mouse embryos. *EMBO. J.* 17:1952-1960.
- de Castro EPLA and Hansen PJ. 2007. Interactions between oxygen tension and glucose concentration that modulate actions of heat shock on bovine oocytes during *in vitro* maturation. *Theriogenology* 68(5):763-770.
- Duprat F, Lesage F, Fink M, Reyes R, Heurteaux C and Lazdunski M. 1997. TASK, a human background K^+ channel to sense external pH variations near physiological pH. *EMBO. J.* 16(17):5464-5471.
- Everill B and Kocsis JD. 1999. Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy. *J. Neurophysiol.* 82(2):700-708.
- Girard C, Duprat F, Terrenoire C, Tinel N, Fosset M, Romey G, Lazdunski M and Lesage F. 2001. Genomic and functional characteristics of novel human pancreatic 2P domain K^+ channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 282(1):249-256.
- Goldstein SA, Bockenhauer D, O'Kelly I and Zilberberg N. 2001. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nat. Rev. Neurosci.* 2(3):175-184.
- Homa ST, Carroll J and Swann K. 1993. The role of calcium in mammalian oocyte maturation and egg activation. *Hum. Reprod.* 8:1274-1281.
- Hosey MM, Chang FC, O'Callahan CM and Ptasienski J. 1989. L-type calcium channels in cardiac and skeletal muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 56:27-38.
- Hur CG, Choe C, Kim GT, Cho SK, Park JY, Hong SG, Han J and Gang D. 2009. Expression and localization of two-pore domain K^+ channels in bovine germ cells. *Society for Reproduction and Fertility.* 1470-1626.
- Jaffe LF. 1983. Sources of calcium in egg activation: A review and hypothesis. *Dev. Biol.* 99:265-276.
- Kang D and Kim D. 2006a. TREK-2 ($K_{2P10.1}$) and TRESK ($K_{2P18.1}$) are major background K^+ channels in dorsal root ganglion neurons. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 291(1):C138-146.
- Kang D, Choe C and Kim D. 2005. Thermosensitivity of the two-pore domain K^+ channels TREK-2 and TRAAK. *J. Physiol.* 564(Pt 1):103-116.
- Kang D, Han J and Kim D. 2006b. Mechanism of inhibition of TREK-2 ($K_{2P10.1}$) by the Gq-coupled M3 muscarinic receptor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 291(4):C649-656.
- Kang D, Kim ES, Yang HY, Choe CY and Han J. 2007a. Expression of two-pore domain K^+ channels in endometrial cells of Korean cattle. *J. Emb. Trans.* 22(3):149-154.
- Kang D, Kim SH, Hwang EM, Kwon OS, Yang HY, Kim ES, Choi TH, Park JY, Hong SG and Han J. 2007b. Expression of thermosensitive two-pore domain K^+ channels in human keratinocytes cell line HaCaT cells. *Exp. Dermatol.* 16(12):1016-1022.
- Kang D, Mariash E and Kim D. 2004. Functional expression of TRESK-2, a new member of the tandem-pore K^+ channel family. *J. Biol. Chem.* 279(27):28063-28070.
- Kim D. 2003. Fatty acid-sensitive two-pore domain K^+ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 24(12):648-654.
- Kim D. 2005. Physiology and pharmacology of two-pore domain potassium channels. *Curr. Pharm. Des.* 11(21):2717-2736.
- Kim Y, Bang H, and Kim D. 2000. TASK-3, a new member of the tandem pore K^+ channel family. *J. Biol. Chem.* 275(13):9340-9347.
- Kim Y, Lee SH and Ho WK. 2007. Hydrogen peroxide selectively increases TREK-2 currents via myosin light chain kinases. *Front. Biosci.* 12:1642-1650.
- Koh SD, Monaghan K, Sergeant GP, Ro S, Walker RL, Sanders KM and Horowitz B. 2001. TREK-1 regulation by nitric oxide and cGMP-dependent protein kinase. An essential role in smooth muscle inhibitory neurotransmission. *J. Biol. Chem.* 276(47):44338-44346.
- Kolajova M, Hammer MA, Collins JL and Baltz JM. 2001. Developmentally regulated cell cycle dependence of swelling-activated anion channel activity in the mouse embryo. *Development.* 128(18):3427-3434.
- Lesage F and Lazdunski M. 2000. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 279(5):F793-801.
- Lesage F, Guillemare E, Fink M, Duprat F, Lazdunski M, Romey G and Barhanin J. 1996a. A pH-sensitive yeast outward rectifier K^+ channel with two pore domains and novel gating properties. *J. Biol. Chem.* 271(8):4183-4187.

- Lesage F, Guillemare E, Fink M, Duprat F, Lazdunski M, Romey G, and Barhanin J. 1996b. TWIK-1, a ubiquitous human weakly inward rectifying K⁺ channel with a novel structure. *EMBO J.* 15(5):1004-1011.
- Lesage F, Terrenoire C, Romey G, and Lazdunski M. 2000. Human TREK2, a 2P domain mechano-sensitive K⁺ channel with multiple regulations by polyunsaturated fatty acids, lysophospholipids, and Gs, Gi, and Gq protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.* 275(37):28398-28405.
- Mahony MC and Gwathmey T. 1999. Protein tyrosine phosphorylation during hyperactivated motility of cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) spermatozoa. *Biol. Reprod.* 60(5):1239-1243.
- Maingret F, Lauritzen I, Patel AJ, Heurteaux C, Reyes R, Lesage F, Lazdunski M and Honore E. 2000. TREK-1 is a heat-activated background K⁺ channel. *Embo. J.* 19(11):2483-2491.
- Medhurst AD, Rennie G, Chapman CG, Meadows H, Duckworth MD, Kelsell RE, Gloger II, and Panglos MN. 2001. Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery. *Molecular Brain Research.* 86:101-114.
- Mitani S. 1985. The reduction of calcium current associated with early differentiation of the murine embryo. *J. Physiol.* 363(1):71-86.
- Miyazaki S and Igusa Y. 1981. Fertilization potential in golden hamster eggs consists of recurring hyperpolarizations. *Nature.* 290(5808):702-704.
- Murbartian J, Lei Q, Sando JJ and Bayliss DA. 2005. Sequential phosphorylation mediates receptor- and kinase-induced inhibition of TREK-1 background potassium channels. *J. Biol. Chem.* 280(34):30175-30184.
- Nagai T, Funahashi H, Yoshioka K and Kikuchi K. 2006. Update of *in vitro* production of porcine embryos. *Front. Biosci.* 11:2565-2573.
- Niemeyer MI, Cid LP, Barros LF and Sepulveda FV. 2001. Modulation of the two-pore domain acid-sensitive K⁺ channel TASK-2(KCNK5) by changes in cell volume. *J. Biol. Chem.* 276(46):43166-43174.
- Okamoto H, Takahashi K and Yamashita N. 1977. Ionic currents through the membrane of the mammalian oocyte and their comparison with those in the tunicate and sea urchin. *J. Physiol.* 267(2):465-495.
- Rajan S, Wischmeyer E, Karschin C, Preisig-Müller R, Grzeschik KH, Daut J, Karschin A and Derst C. 2001. THIK-1 and THIK-2, a novel subfamily of tandem pore domain K⁺ channels. *J. Biol. Chem.* 276(10):7302-7311.
- Raymond A. Chavez, Andrew T. Gray, Byron B. Zhao, Christoph H. Kindler, Matthew J. Mazurek, Yash Mehta, John R. Forsayeth, and C Spencer Yost. 1999. TWIK-2, a new weak inward rectifying member of the tandem pore domain potassium channel family. *J. Biol. Chem.* 274(12):7887-7892.
- Reyes R, Duprat F, Lesage F, Fink M, Salinas M, Farman N, and Lazdunski M. 1998. Cloning and expression of a novel pH-sensitive two pore domain K⁺ channel from human kidney. *J. Biol. Chem.* 273(47):30863-30869.
- Sanders KM and Koh SD. 2006. Two-pore-domain potassium channels in smooth muscles: new components of myogenic regulation. *J. Physiol.* 570(Pt 1):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(30):27406-27412.
- Sugiyama S, McGowan M, Phillips N, Kafi M and Young M. 2007. Effects of increased ambient temperature during IVM and/or IVF on the *in vitro* development of bovine zygotes. *Reprod. Domest. Anim.* 42(3):271-274.
- Talley EM, Sirois JE, Lei Q and Bayliss DA. 2003. Two-pore-Domain (KCNK) potassium channels: dynamic roles in neuronal function. *Neuroscientist.* 9(1):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.
- Tosti E and Boni R. 2004. Electrical events during gamete maturation and fertilization in animals and humans. *Hum. Reprod. Update.* 10(1):53-65.
- Travis AJ, Jorgez CJ, Merdiushev T, Jones BH, Dess DM, Diaz-Cueto L, Storey BT, Kopf GS and Moss SB. 2001. Functional relationships between capacitation-dependent cell signaling and compartmentalized metabolic pathways in murine spermatozoa. *J. Biol. Chem.* 276(10):7630-7636.
- Trimarchi JR, Liu L, Smith PJ and Keefe DL. 2002. Apoptosis recruits two-pore domain potassium channels used for homeostatic volume regulation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 282:C588-594.
- Turner RM. 2003. Tales from the tail: what do we really know about sperm motility? *J. Androl.* 24(6):790-803.
- Winston NJ, Johnson MH, McConnell JM, Cook DI and Day

- ML. 2004. Expression and role of the ether-a-go-go-related (MERG1A) potassium-channel protein during preimplantation mouse development. *Biol. Reprod.* 70(4):1070-1079.
- Yang EK, Takimoto K, Hayashi Y, de Groat WC and Yoshimura N. 2004. Altered expression of potassium channel subunit mRNA and alpha-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy. *Neuroscience.* 123(4):867-874.
- Yeung CH and Cooper TG 2008. Potassium channels involved in human sperm volume regulation - quantitative studies at the protein and mRNA levels. *Mol. Reprod. Dev.* 75:659-668.
-
- (접수일: 2009. 8. 28 / 채택일: 2009. 9. 9)