

Understanding of Intrauterine Environment Changes based on Proteomics and Bioinformatics during Estrous Cycle

Sang-Hee Lee¹ and Seunghyung Lee^{2*}

¹Discipline of ICT, School of Technology, Environments and Design, University of Tasmania, Hobart, Australia

²College of Animal Life Sciences, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

Received April 30, 2019 / Revised May 21, 2019 / Accepted May 21, 2019

Fertilization is the beginning of a new life that occurs in the female uterine. The female reproductive tract is composed ovary, oviduct, uterine, vagina and cervix, their physiological features are regulated by estrous cycle. Of these, uterine is a main point to establish embryo development and implantation, and intercommunication between embryo and uterine environment is necessary for suitable pregnancy. Endometrium is part of the uterine, its morphology is repetitively changed by hormones, and characteristic of uterine fluid from endometrium is also changed. Recently, massive proteins of endometrium and uterine fluid can be detected according to develop proteomics and bioinformatics and have been accelerated the understanding of the reproductive biology fields. Moreover, the massive protein information is actively studying with deeply studied theory such as sex hormone signal pathway and angiogenesis in mammals. In this paper, we review understanding of endometrium remodeling, uterine gland and fluid during estrous cycle, additionally studies on endometrium and uterine fluid based on proteomics techniques. Lastly, we introduced methods of the protein-protein correlation using bioinformatics tool that interaction with hormone receptors, representative angiogenetic factors and detected proteins using proteomics in endometrium and uterine fluid. This review will be useful to understanding the study on search of new cell mechanism in endometrium and uterine fluid.

Key words : Bioinformatics, endometrium, proteomics, uterine fluid

서론

포유동물의 수정(fertilization)은 모든 생명의 시작이며 암컷의 생식기관에서 그 과정이 일어나게 되는데, 수컷 생식기관인 정소에서 생성 및 성숙된 정자가 암컷의 생식기관인 질 또는 자궁에 사출되어 난관까지 이동한 후 배란된 난자와 만나는 과정을 수정이라 정의한다[44]. 암컷의 난관에서 정자와 난자의 수정에 의해 생성된 접합자(zygote)는 자궁으로 이동하며, 착상을 위해 수정란(embryo)으로 발달되는 동안 자궁으로부터 착상에 필요한 다양한 영양분을 공급받는다[44]. 자궁조직은 증식, 분화 및 퇴화를 반복하며 수정란이 착상할 수 있는 최적의 환경을 구축하게 되는데, 수정란은 자궁내벽을 이루고 있는 자궁내막(endometrium)과의 상호작용을 통해 발달이 완료하게 되며, 이러한 수정란이 자궁내막에 인지되면 착상이 성립된다[41]. 이후, 임신유지를 위해 수정란으로부터 분비되는 다양한 물질에 의해 자궁내막이 퇴화되는 생리학적

신호를 억제하게 되며, 착상된 수정란이 태아로 발달할 수 있도록 자궁내막은 그 형태와 생리학적 기능이 유지된다[45]. 그러나 미수정란 또는 비정상적인 수정란이 자궁내막에 도달하면 자궁내막은 착상을 위해서 수정란을 인지하는 모체인지(maternal recognition)를 하지 못하여 착상에 실패하게 되고, 자궁내막은 퇴화한 후 새로운 수정란의 착상을 준비하게 된다. 자궁 내 환경은 수정란의 성공적인 생성, 발달 및 착상을 위한 최적의 환경을 구축하기 위하여 변화되며, 이는 난소에서 분비되는 다양한 호르몬들에 의해 조절된다[45]. 자궁내막의 발달과 퇴화를 반복하는 과정을 자궁의 재구성(uterus remodeling)이라 정의하며, 이러한 현상은 일정한 주기에 따라 반복적으로 일어나고, 암컷 생식기의 특이적인 생리학적 특성에 대한 연구는 생명의 시작인 번식의 생리과정을 이해하는데 큰 도움을 주고 있다[4].

여성의 생리(menstruation)는 자궁내막에 수정란이 착상하지 못하고 자궁내막 조직이 퇴화하여 자궁벽으로부터 떨어져 자궁 밖으로 배출되는 현상을 의미하며, 다음 주기의 배란된 난자가 수정된 후, 정상적으로 착상되기 위해 새로운 자궁내막 환경을 구축 위해 일어나는 자연적인 현상이다[8]. 따라서, 여성의 생리주기 및 월경주기의 의미는 수정란이 착상하지 않아 모체인지를 하지 못한 자궁내막이 퇴화하여 암컷 생식기 밖으로 배출되는 주기라 정의할 수 있다[8]. 이러한 주기는 현대사회에서 개인의 건강 상태를 확인하거나, 가족계획을 세우

*Corresponding author

Tel : +82-33-250-8637, Fax : +82-33-259-5572

E-mail : s.lee@kangwon.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

는 것과 같이 우리의 일상과 매우 밀접한 관계를 지니고 있기 때문에 생리주기에 대한 연구는 활발하게 이루어지고 있다 [30]. 사람을 포함한 다른 포유동물 역시 이러한 반복적인 주기가 존재하며 종(species)마다 그 기간은 다르다고 알려져 있으며, 경제동물의 경우 이러한 주기를 효율적으로 관리하거나 제어하여 가축의 생산성을 높이는데 활용되고 있다[14]. 번식학적인 관점에서 난소와 자궁의 생성과 퇴화를 반복하는 현상을 발정주기(estrous cycle)로 정의하고 있으며, 배란되는 시점을 0일로 기준하여 반복되는 다양한 호르몬, 난소 및 자궁의 변화와 같은 번식 생리학적인 특징에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다[14]. 특히 난소의 생리에 깊게 관여하는 펩타이드(peptide)계 호르몬인 follicular stimulation hormones (FSH) 및 luteinizing hormone (LH)과 자궁 리모델링에 관여하는 스테로이드계 호르몬인 estrogen 및 progesterone이 중점적으로 연구되고 있으며, 난소 및 자궁의 생리학적 변화를 조절하는 이들 호르몬에 대한 지난 100년동안의 활발한 연구결과는 의료 및 산업적 영역에서 포유동물의 번식과 관련된 생리학적인 현상을 인위적으로 조절할 수 있는 수준까지 도달하였다[14]. 실제로 난임 여성의 치료와 효율적인 경제동물 생산을 위해 개발된 과배란(superovulation) 유도, 발정동기화(estrous synchronization), 인공수정(artificial insemination) 및 수정란이식(embryo transfer)과 같은 보조생식술(assisted reproductive technique) 등의 발전에 크게 기여하고 있으며, 학문적으로는 호르몬 조절에 있어 난소 및 자궁의 유전자, 단백질, 및 대사물질 변화에 대한 연구는 꾸준히 진행되고 있는 실정이기 때문에, 발정주기에 따라 재구성되는 자궁에서 변화하는 물질 탐색에 대한 연구는 생명의 시작인 번식과 발생에 관한 연구 발전에 매우 큰 잠재력을 갖고 있다고 판단된다[28, 35].

질량분석 기반의 단백질 탐색과 생물정보학(bioinformatics)의 발달은 이미 기능이 알려진 단백질들과 단백질체학(proteomics)으로 탐색된 대량의 단백질들의 상호작용을 빠르게 분석할 수 있게 되었다[22, 23, 29]. 또한, 생물정보학의 기술로 *in vivo* 및 *in vitro*의 실험을 거치지 않고 기존의 데이터 베이스를 활용하여 그 기능을 가상으로 실험하여 예측할 수 있는 인실리코(*in silico*) 기술과 접목하여, 대량으로 분석된 단백질들의 상호작용과 생리학적인 기능이 예측할 수 있게 되었다[42]. 구체적으로 세포 및 동물실험을 실시하지 않더라도 탐색된 단백질들의 기능에 따른 생리학적인 반응을 예측할 수 있는 도구로 활용할 수 있게 되었으며, 단백질을 포함한 다양한 유전자 및 대사물질 등과 같이 특정물질에 따라 변화하는 생리현상을 프로그램으로 미리 예측하여 목적이 되는 물질과 생리현상을 선정하여 실험의 효율성을 증가시키는 데에도 활용되고 있다 [42].

앞에서도 언급하였듯이 자궁이 재구성되는 동안에는 발정주기에 따라 변화하는 다양한 호르몬들의 작용에 의해 자궁 내 환경이 변화되며, 이에 따라 자궁내막에서 분비되는 다양

한 물질들은 수정란의 성장과 착상에 깊게 관여하게 된다. 본 총설에서는 발정주기에 따라 증식과 퇴화가 반복되는 암컷 생식기관의 생리학적인 기능을 바탕으로 발정주기에 따라 변화하는 자궁내막과 여기에서 분비되는 자궁액의 특징에 관하여 간략하게 소개하고, 자궁내막 및 자궁액 단백질 분석을 위한 단백질체학에 대한 연구를 소개하며, 생물정보학을 이용하여 자궁내막과 자궁액의 단백질을 활용한 기술에 대해 정리해보자 한다.

본 론

생명의 시작인 암컷의 생식기관

대부분의 생물은 자신이 갖고 있는 유전정보를 지속적으로 유지하기 위하여 다음 세대에 유전정보를 전달하는 방법으로 개체를 유지한다[44]. 따라서 종족 번식(reproduction)은 생물의 가장 기본적인 현상 중 하나로 간주되고, 인간에게도 적용되는 현상이기 때문에 식물 및 동물의 생식세포(reproductive cell)의 역할과 생리주기에 따른 대표적인 호르몬의 변화[44]에 대한 지식은 기초 교육과정에서 다루고 있는 실정이다. 포유동물의 암컷 생식기관 중 난소와 자궁내막은 증식, 분화 및 퇴화를 반복적으로 거치게 되며, 이는 난소의 형태 및 생리학적 변화에 따라 특징이 확연하게 구분된다[41]. 이에 따라 난자를 함유하고 있는 난포가 배란직전까지 성장하는 난포기(follicular phase) 및 배란된 자리에 황체(corpus luteum)가 생성되어 임신과 관련된 호르몬이 지속적으로 분비되는 황체기(luteal phase)로 분류되어 이해하고 있으며, 몇몇 연구에서는 자궁내막의 생리학적인 변화에 따라 증식기(proliferation phase), 유지 및 분비기(secretion phase) 및 퇴화기(regression phase)로 나누어 분류하기도 한다[25, 26, 34]. 본 총설에서는 황체의 유무에 따라 자궁 내 환경이 조절된다는 생리학적인 특징에 따라 난포기 및 황체기로 나누어 논문을 전개하도록 하겠다.

앞에서 언급하였듯이 수정란 발달, 착상, 및 태아의 성장은 자궁의 조직 중 자궁내막과 가장 밀접한 관련이 있으며, 자궁내막 조직은 가장 바깥쪽의 상피(epithelia)와 구조를 담당하는 기질(stroma), 혈액으로부터 영양분과 산소를 공급하는 통로인 혈관(blood vessel), 혈관을 둘러싸고 있는 혈관상피(endothelium), 자궁내막에서 생성되는 물질을 자궁 내 환경으로 분비하기 위한 자궁선(uterine gland), 자궁선을 둘러싸고 있는 자궁선상피(uterine glandular epithelium) 등으로 구성 되어있다[46]. 배란 후 난관에서 수정된 수정란이 자궁으로 이동하는 동안에는 배란된 자리의 황체가 생성되면서 progesterone의 생산이 점점 증가하게 되며 혈관을 통해 자궁으로 이동한 progesterone은 자궁내막의 두께를 증가시키는 원인이 된다[2]. 이러한 과정 동안에 자궁내막에서 생성되는 다양한 단백질 및 대사물질 등을 자궁 내 환경으로 분비하기 위한 다양한 자궁선이 발달하게 되며, 앞서 언급한 난포기와 황체

기를 기준으로 비교하여 보았을 때 황체기의 자궁은 배란기에 비해 그 두께가 더 두껍고 자궁선이 많이 발달되어 있다고 알려져 있다[13, 15]. 이는 자궁내막세포(endometrial cell)에 다량으로 존재하는 progesterone 수용체가 난소에서 분비되는 progesterone에 의해 JAK/STAT3 및 MAPK의 경로와 ERK1/2 세포 신호 신호를 활성화시켜 자궁내막세포 증식을 촉진시킨다고 알려져 있다[38]. 또한 난포기에서 황체기로 변화하는 동안 자궁내막조직 내 존재하는 혈관세포(endothelial cell) 역시 progesterone에 의해 활성화된다고 알려져 있으며, 대표적으로 수용체타이로신인산화효소(receptor tyrosine kinases; RTKs)의 종류 중 하나인 혈관상피성장인자(vascular endothelial growth factors; VEGFs) 들이 여기에 속한다[31]. 이외에도 자궁내막 상피, 기질 및 혈관세포들이 발정주기 동안 증식 및 분화하는 다양한 신호기전에 대한 연구는 지금도 활발하게 연구되고 있다[37]. 본 총설에서는 이들 신호 기전에 대한 자세한 설명보다는 자궁내막에서 단백질학에 의해 발견된 단백질을 발정주기와 관련된 호르몬 및 혈관 생성인자들과 초점을 맞춰 설명하도록 하겠다.

자궁선 상피세포들은 자궁내막 안에 원형의 모양으로 생성되는데, 자궁내막의 바깥을 구성하는 상피층과는 그 모양과 특징이 다르다고 알려져 있다[5, 11]. 이러한 자궁선상피가 생성되는 과정을 adenogenesis라 정의하며, 발정주기 동안 혈관 생성(angiogenesis), 세포사(apoptosis) 및 세포 외 기질 재구성(extracellular matrix remodeling)과 밀접한 관련이 있다[9, 19, 46]. 발정주기동안 자궁선상피에 대한 연구는 다양한 동물에서 이루어지고 있는데, 자궁내막 조직으로부터 합성된 다양한 물질들은 자궁선상피를 통해 자궁 내 환경으로 분비되어 수정란의 생존과 발달을 조절하기 때문이다[12, 13, 18, 40]. 자궁선상피로부터 분비되는 분비물은 자궁액 또는 자궁유(histotroph)라고 불리며, 본 총설에서는 자궁액으로 명명하여 설명하겠다. 이러한 자궁액은 수정란 발달과 착상에 있어 효소, cytokine, 성장인자, 호르몬, 대사물질 및 영양물질들을 제공해준다고 알려져 있으며, 또한 돼지의 발정주기에 따라 자궁선상피에서 분비되는 단백질의 양은 서로 다르다고 알려져 있으며, 자궁액의 주성분은 혈청(serum)을 기반으로 자궁내막으로부터 분비되는 물질이 함유되어 있다고 보고되었다[13, 21, 39].

발정주기에 따른 자궁환경의 변화

발정주기동안에는 난소 및 자궁의 형태학적 변화가 급격하게 일어나게 되는데 이러한 변화는 성공적인 수정란의 발달과 착상을 위한 최적의 자궁 환경을 구축하기 위해서이다. 또한 발정주기에 따라 변화하는 호르몬을 이용하여 자궁내막세포의 생리학적 특징을 조절한 후 수정란과의 공동배양 시스템을 활용하여 발정주기동안 자궁내막과 수정란과의 상호작용에 대한 연구도 이루어지고 있다[4, 41]. 특히 수정란의 발달은

수정란에 존재하는 수용체 타이로신 인산화 효소(RTKs)들에 의해 조절되며, 착상 과정에 있어 수정란의 내세포괴(inner cell mass)에서 분비되는 모체인자인 human chorionic gonadotropin (hCG), estrogen 및 inteferon tau를 자궁내막 상피세포가 인식함과 동시에 착상이 개시된다고 알려져 있다. 이 후 내세포괴가 인지된 자리에 염증반응이 일어나고 수정란의 영양외배가 자궁내막과 합쳐져 세포접착인자(cell-cell adhesion factors)들이 활성화되어 착상이 성립된다[1, 27].

자궁의 생리학적 변화는 난소의 생리학적 특징과 밀접한 관련이 있는데, 이러한 이유는 난소에서 분비되는 주요 호르몬의 수용체가 자궁에 있기 때문이다. Fig. 1은 돼지의 난소와 자궁이 발정주기에 따라 변화하는 형태학적인 특징에 모식도이다. 일반적으로 발정주기는 배란일(Day 0)을 기준으로 시작되며 배란된 직후 난포의 자리에는 붉은색으로 변하게 되는데, 이는 다양한 혈관이 생성(Fig. 1A, red arrows)되며 황체가 만들어지기 위한 환경을 조성하기 위해서이다. 배란된 자리에 남아있던 과립막세포(granulosa cell)와 험막세포(thecal cell)는 LH의 영향에 의하여 황체세포(luteal cell)로 분화 및 증식하게 되며, 배란 시점을 기준으로 5-6일 후 성장이 완료된 황체(corpus luteum; Fig. 1B, green arrows)는 초기에 비해 그 무게가 3-4배가 증가하게 된다[32]. 황체세포 내 존재하는 steroidogenic acute regulatory protein (StAR)에 의하여 콜레스테롤은 미토콘드리아(mitochondria)로 이동하며 cytochrome P450 scc에 의해 pregnenolone 변환되고, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD)에 의해 progesterone이 생산되고 세포 밖으로 분비된다[33]. 이에 따라 황체세포의 수가 증가함에 따라 progesterone의 분비량은 점점 증가하게 되며, progesterone의 수용체가 존재하는 자궁내막의 세포들은 증식 및 분화가 진행됨에 따라 자궁내막이 두꺼워져 자궁의 크기는 점점 증가(Fig. 1E, Fig. 1F)하면서 착상을 위한 준비를 완료한다[33]. 그러나, 자궁내막에서 모체인식을 실패하거나 임신이 성립되지 않으면 자궁내막에서 생산되는 prostaglandin F2 alpha (PGF2a)에 의하여 황체는 퇴행이 시작되며, 황체용해과정(luteolysis)이 일어나게 되어 백체(corpus albica; Fig. 1C, white arrows)로 변하게 되고, 자궁내막은 퇴화(Fig. 1G, Fig. 1H)하게 되어 이전 자궁에 비하여 자궁의 크기가 작아짐과 동시에 자궁내막도 얇아지게 된다[36]. 황체에서 분비되는 progesterone의 생산과 분비가 급격하게 감소되어 progesterone에 의해 억제되던 FSH는 활성화 되고, 난포(Fig. 1D, black arrows) 내 세포 분열이 중지되었던 난자의 감수분열(meiosis)이 다시 시작되면서 다음 배란을 준비하게 된다[33]. 동물 종마다 발정주기의 기간과 자궁의 크기는 다르지만 호르몬에 신호에 따른 난소와 자궁형태학적인 변화와 특징은 유사하게 나타난다[14]. 돼지의 경우, 21일 동안 이러한 주기가 반복되며 자궁내막이 발달 중인 초기 황체기(pre-luteal phase)의 경우 분홍색(Fig. 1E)으로 관찰되고 자궁내막의 성장이 완료(mid-lu-

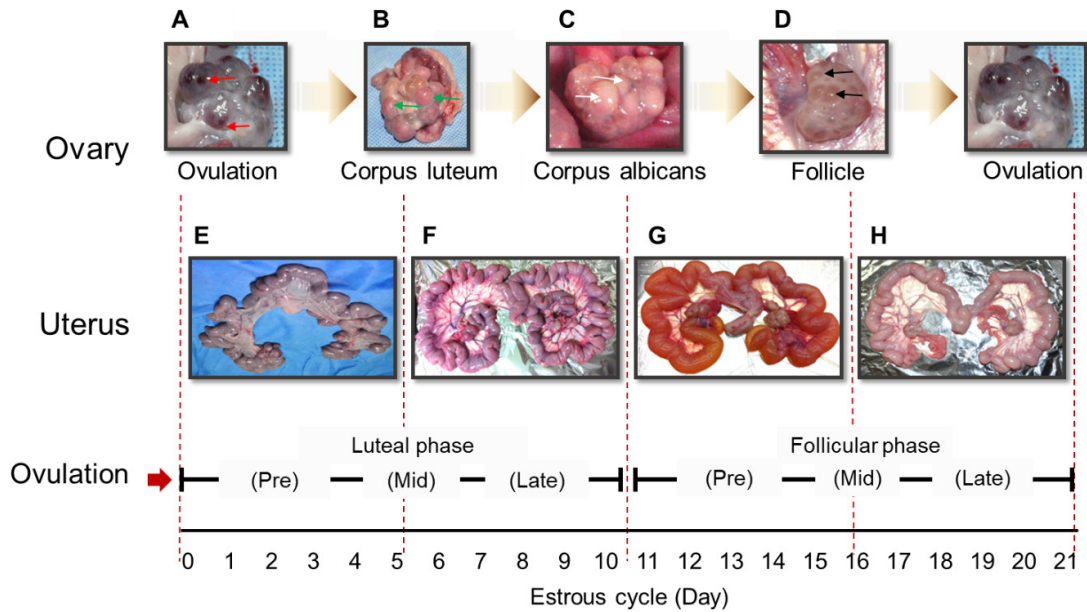


Fig. 1. Images of the ovary (A-D) and uterus (E-H) morphology during estrous cycle in sows.

teal phase)되어 혈관이 많이 발달하게 되면 선홍색(Fig. 1F)을 띠게 된다. 그러나, 임신이 성립되지 않으면 자궁내막의 두께(Fig. 1G)는 얇아지며 새로운 자궁내막의 성장을 위한 준비(late-follicular phase)를 시작한다(Fig. 1H). 앞선 자궁의 형태학적 특징에 따라 자궁내막의 크기, 혈관 및 자궁선 상피의 수는 달라지게 되는데, 실제로 자궁선상피 역시 난포기에서 황체기 자궁으로 변화될 때 크기와 수가 현저하게 증가하게 된다. 또한, 기존연구를 통해 자궁내막에서 분비되는 다양한 단백질들 중 VEGF, myoglobin 및 CRP 역시 자궁상피 및 선상피에서 발현되는 것을 확인하였다. 자궁내막 내 자궁선상피의 증가는 이곳에서 생산된 단백질 및 대사물질 등이 자궁 내 환경으로 더 많이 분비된다는 것을 의미하며, 실제로 다양한 연구에서 난포기 자궁에 비하여 황체기 자궁 내막의 두께가 두껍고 혈관이 많이 형성됨에 따라 자궁액 내 단백질들의 종류가 더 많이 증가한 것을 확인하였다[26]. 이들 자궁으로부터 채취한 자궁액을 비교한 결과, 난포기의 자궁액이 황체기의 자궁액에 비하여 투명하였으며, 자궁액을 원심분리 하였을 때 황체기의 자궁액에 침전되는 물질들이 더 많은 것으로 보고되었다[25].

단백체학을 활용한 자궁내막조직 및 자궁액 변화와 관련된 단백질 연구

자궁내막은 혈관의 발달에 의한 세포의 증식과 분화를 거친 후, 세포를 지지하기 위한 세포 외 기질의 발달 순서로 이루어 지지만, 다른 조직과 다르게 그 주기가 반복된다는 것이 큰 차이점이다. 이와 같이 자궁내막이 변화하는 동안에는 다양한 생리작용이 관여하기 때문에, 본 총설에서는 자궁내막이 발달하기 위한 혈관신생과 자궁액이 분비되기 위한 자궁선상피

발달과 관련된 생리학적인 현상을 간략하게 설명한 후, 기존 자궁내막에서 연구되지 않은 단백질을 단백질학 분석을 통해 소개하고자 한다. 일반적으로 혈관신생작용에 따른 혈관의 재구성은 자궁내막조직의 증식과 퇴화에 관여하고, 자궁내막 조직의 혈관, 상피, 자궁선상피 및 세포 외 기질의 재구성에 있어 기본적인 조건이다[6]. 대표적으로 VEGF는 혈관세포의 증식(proliferation) 및 이동(migration)에 필수적인 인자로서 조직에 혈관이 침투하는 역할에 관여하고, 자궁내막뿐만 아니라 모든 조직의 혈관성장에 관여한다[20]. 사람[24] 및 돼지[13]를 포함한 포유동물에서 역시 자궁선상피의 성장을 위해서는 혈관신생작용이 필수적으로 일어나야 하며 난포기와 황체기 자궁내막에서도 혈관신생에 관여하는 단백질이 증가한다고 보고되었다[10, 16]. 또한 혈관신생작용에 의해 자궁내막의 성장이 발달되면서 혈관으로부터 공급되는 혈액, 단백질 및 대사물질에 의하여 자궁선상피 뿐 아니라 자궁내막의 기질을 발달시키는 중요한 물질로 작용하게 된다[16].

실제로 난포기의 자궁내막에 비하여 황체기의 자궁내막 조직에서 혈관신생인자인 VEGF와 혈액이동과 관련된 myoglobin (MB)가 증가된 것을 단백질학, 조직면역형광염색 및 항원-항체 반응을 통하여 밝혀냈다[26]. 또한, 돼지 자궁내막이 변화하는 동안 serum transport, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, protein metabolism 및 cellular protein 등과 같은 세포 생리의 현상과 관련된 단백질이 다양하게 변화하는 것을 이차원전기영동을 통해 밝혔다[7]. 더 나아가, 발정 주기의 9-12일차로 자궁내막이 변화하는동안 임신하지 않은 미경산돈에서는 vinculin (VCL), actin beta (ACTB) 및 annexin A4 (ANXA4) 등의 단백질이 증가하였으며, 정액을 주입한 뒤 임신을 유도한 돼지에서 발정주기의 9-12일차로 이동하는

동안 자궁내막에서 비슷한 단백질이 증가한 것을 확인하였다[17]. 단백질학을 통해 검출된 다양한 단백질의 기능을 살펴보았을 때, 본 총설에서 언급하는 황체기의 자궁내막으로 변화하는 동안에는 cellular movement, cell cycle, DNA replication, embryonic development, cell signaling, post translational modifications, protein synthesis 및 molecular transport 등과 같은 세포생리학적 현상이 증가된다고 하였다[17]. 앞선 연구들과 같이 단백질학을 통한 포유동물의 자궁내막이 난포기에서 황체기로 변화하는 동안 우선적으로 세포증식을 위해서는 DNA 및 단백질의 합성이 증가하고, 이로 인하여 세포가 왕성하게 증식하게 되어 세포골격 등이 증가되고, 이에 따라 자궁선상피의 수와 크기가 현저하게 증가된다는 것을 다양한 연구에서 확인할 수 있었다.

번식학적 측면에서 볼 때 자궁내막 두께의 증가는 자궁내막에 존재하는 다양한 세포들이 왕성한 증식을 통해 그 수가 증가되었다고 정의할 수 있다[13]. 이에 따라 세포를 지지하는 세포 외 기질이 재구성되어 증가하게 되며, 최종적으로는 착상과정 중 수정란의 영양외배엽이 자궁내막과 접촉함으로써 태아에게 영양분을 공급할 수 있는 태반으로 발달된다는 의미까지 해석된다[3, 43]. 앞서도 언급하였듯이 본 총설에서는 자궁내막조직의 발달을 자궁선상피가 증가하는 측면으로 판단하고 분석하여 자궁내막에서 생산 및 분비되는 자궁액을 분석하기 위한 단백질학 연구를 소개하도록 하겠다. 사실 자궁액에 대한 연구는 자궁내막의 조직과 세포보다는 그 연구가 현저하게 적으며, 실제로 자궁내막에 존재하는 자궁액은 점액형태로 존재하기 때문에 이를 채취하는 과정에 있어 자궁내막의 조직 불순물들이 섞일 가능성도 있을 뿐만 아니라 채취하는 과정이 다른 생체액과는 다른 방법을 사용해야 하기 때문이라고 알려져 있다. Parmar의 연구에 따르면, 생리식염수를 사람의 자궁에 관류하여 채취된 현탁액을 원심분리하여 상층액을 자궁액이라 판단하고, 배란전의 자궁액을 proliferation phase, 배란 후를 mid-secretory phase로 나누어 시료를 분리하여 이차원전기영동을 통해 단백질을 분리하고 단백질학으로 분석하였다[34]. 대표적으로 haptoglobin (HP), alpha-1 anti-trypsin precursor (ITHU) 및 apolipoprotein A4 precursor (LPHUA4) 등의 단백질이 검출된 것을 확인하였으며, HP은 mid-secretory phase에서 증가되었으며, 자궁액 내에서 발견된 대다수의 단백질이 혈청의 단백질과 일치하는 것도 확인하였다[34]. 다른 연구에서는 실험동물인 돼지의 배란 전후의 자궁에서 채취한 자궁액을 난포기 자궁액(follicular phase uterine histotroph) 및 황체기 자궁액(luteal phase uterine histotroph)으로 구별하여 단백질학으로 분석하였을 때, 이들 자궁액에 함유된 단백질은 주로 cell proliferation, cellular response, translation, transport 및 metabolism과 관련된 역할을 수행하는 것으로 보았을 때, 자궁내막에 존재하는 세포생리에 관여한다고 보고하였다[25]. 또한, VGEFD (FIGF), met-

alloproteinase inhibitor (TIMP), coatomer subunit gamma-2 (COPG2), MYO, HP, alpha-enolase (ENO1), ACTB 및 annexin A2 (ANXA2) 등의 단백질이 황체기의 자궁액에서 증가되었으며, 증가된 단백질의 생물 및 분자학적 역할을 생물정보학으로 분석한 결과, 주로 조직 내에서 세포증식을 위해 필요한 혈관신생, 세포성장, 세포 내 단백질 수송 및 산소증가 등과 같이 세포의 생리를 도와 조직이 발달할 수 있는 단백질이 증가되었다고 발표하고 있다[25]. 앞선 연구들을 바탕으로 자궁선상피의 증가로 인해 생산과 분비가 증가된 자궁환경 내 자궁액에 포함된 단백질은 세포증식 및 물질수송과 관련된 물질들을 많이 함유하고 있다는 것을 확인하였다. 이로써 자궁액은 자궁내막조직의 상태변화를 관찰할 수 있는 다양한 정보를 함유하고 있다고 판단할 수 있고, 동시에 이들의 물질이 수정란의 발달과 착상에 관련성이 있다고 생각한다.

자궁내막 내 세포 신호규명을 위한 생물정보학 도구의 활용 방안

수정란 발달과 착상이 이루어지는 자궁내막은 발정주기에 따라 난소 호르몬에 의해 그 생리학적 역할이 조절되어 자궁내막을 구성하고 있는 세포들의 증식과 발달을 조절한다고 언급하였다. 이미 수 많은 연구에서는 자궁상피 및 선상피 세포를 이용하여 자궁내막의 생리가 조절되는 신호를 밝혔지만, 아직까지 난소 호르몬에 의한 발견되는 새로운 세포신호기전의 정보는 부족한 실정이다. 실제로 단백질의 크기와 등전점을 기준으로 단백질을 물리적으로 분석한 후 질량분석을 이용해 그 단백질의 질량값을 분석하여 생물정보 데이터베이스를 활용하고, 단백질의 정보를 탐색하는 방법은 이미 높은 수준에 도달하였다[17, 25, 34]. 이를 통해 한 조직 내에서 수 백가지 단백질의 정보를 탐색할 수 있는 기간도 수일 내로 단축되었지만, 모든 생체조직 및 세포를 통해 수 백가지 단백질의 기능을 밝혀내는 것은 매우 어려운 일이고, 이들 단백질이 기존에 밝혀지지 않은 특정 조직 및 세포에 강력한 작용을 하는 단백질을 선정 및 확인하는 것 역시 매우 어려운 일이라 판단된다. 이에 따라 이번 단락에서는 단백질학으로 발견된 단백질을 활용하는 방법으로 기존연구들을 인용하기보다는 단백질-단백질 상관관계를 분석할 수 있는 툴을 활용하여 밝혀지지 않은 신호기전을 해석하는 방법에 대해 소개하고자 한다.

단백체학과 생물정보 데이터베이스를 활용[23, 42]하여 자궁내막 및 자궁액 생리에 관여하는 단백질이 다양하게 존재하고 있으며, 각각의 발정주기에 따라 이들의 단백질들이 증가/감소되는 것을 확인하였다. 이에 따라 난소로부터 분비되어 자궁내막을 조절하게 되는 progesterone receptor (PGR) 및 estrogen receptor alpha (ESR1)와 앞선 연구에서 난포기 및 황체기 시기로 이동할 때 자궁내막 및 자궁액에서 증가한 단백질에 초점을 맞춰 활용하는 방법을 소개하고, 이들의 단백질이 혈관신생작용과 관련된 주요단백질인 VEGFA, VEGF

receptor 2 (KDR), angiopoetin 1 ANGPT1) 및 Tie2 (TEK)와의 상관관계를 알아보려고 한다. 또한, 난포기에 비해 황체기 자궁내막조직에서 증가한 MB, VEGFD, VCL, ACTB 및 ANXA4와 자궁액에서 증가한 HP, FIGF, TIMP, COPG2, MB, ENO1 및 ANXA2 단백질들에 초점을 맞춰 이들 단백질의 상관관계를 알아보도록 하겠다. 생물정보학 분석 도구인 STRING을 통해 앞서 언급한 단백질만으로 상관관계를 분석해 보았을 때, 혈관신생과 관련된 인자인 VEGFA, FIGF, KDR, ANGPT1 및 TEK와 단백질체학으로 분석한 VCL과 HP는 상관관계는 없었다(Fig. 2A). 그러나, 기존 연구된 문헌들이 저장 되어있는 STRING 데이터베이스를 활용하여 단백질-단백질 상호관계를 확장시켰을 경우, paxillin (PXN) 단백질을 중심으로 VEGFA 및 KDR이 VCL과 관련이 있다는 것을 확인하였고, 더 나아가 HP 및 ACTB이 관련이 있음을 확인하였고, 혈관신생인자는 PXN 단백질을 통해 세포골격에 관련된 단백질(VCL, ACTB)까지 조절하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2B). 이들 단백질의 생물학적 역할(biological process) 및 분자학적 기능(molecular function)에 대한 광범위한 정보는 STRING 데이터베이스로부터 확인할 수 있었으며, 그 대표적인 biological process 및 molecular function에 대한 정보는 Table 1에 나타내었다.

결론

본 총설에서는 수정란이 발달 및 착상하는 자궁 내 환경에 대한 이해를 위하여 발정주기동안 변화하는 자궁내막의 생리학적 특성을 단백질체학 및 생물정보학의 측면에서 설명하였다.

자궁내막이 발정주기동안 반복적으로 생성과 퇴화를 반복하여 재구성되는 최종목적은 새롭게 배란된 난자와 정자가 수정된 수정란이 정상적으로 발달하여 착상하기 위한 최적의 장소를 제공해주는데 있다. 일반적으로 난소에서 분비되는 호르몬에 의해 자궁내막의 형태와 생리학적 기능이 조절하는 연구가 많이 이루어지고 있고, 실제로 이들 호르몬이 자궁내막을 조절하는 주요인자인 것은 이 논문을 마무리 짓는 현재에도 변함없는 사실이다. 그러나, 본 총설에서는 자궁내막 조직과 그들의 조직 내에 자궁선상피가 발달함에 따라 증가하는 자궁액에 대한 기능을 설명하고, 자궁내막조직 내에서 합성되는 물질들이 자궁액을 통해 자궁 내 환경으로 분비되어 자궁 내 환경과 수정란의 생리까지 영향을 끼칠 수 있음을 확인하였다. 또한, 세포 수준의 연구를 통해 밝혀진 단백질의 생물 및 분자학적 기능이 저장되어 있는 생물정보학 데이터 베이스를 통해 질량분석기반으로 분석된 대량의 단백질의 기능을 빠르게 탐색할 수 있는 연구에 대해서도 소개하였다.

자궁내막의 재구성 과정에 하나인 생성은 생명의 시작인 수정란이 착상하여 생명체로 갈 수 있는 필수조건이다. 그렇기 때문에 자궁내막이 생성되는 동안 발생하게 되는 혈관신생에 대한 연구가 많이 이루어지고 있는 현실이며, 다양한 연구를 통해 상당한 수준까지 발전하고 있다. 우리는 본 총설에서 자궁내막 조직을 이루고 있는 세포에서 연구된 단백질들의 정보가 저장 되어있는 생물정보학 데이터를 효율적으로 사용하기 위한 방법을 제시하기 위하여 난소의 생리학적 특징에 따라 발정주기가 정확하게 나누어진 자궁내막 조직을 단백질체학으로 분석한 논문들을 참고하여 수많은 단백질들이 관여하

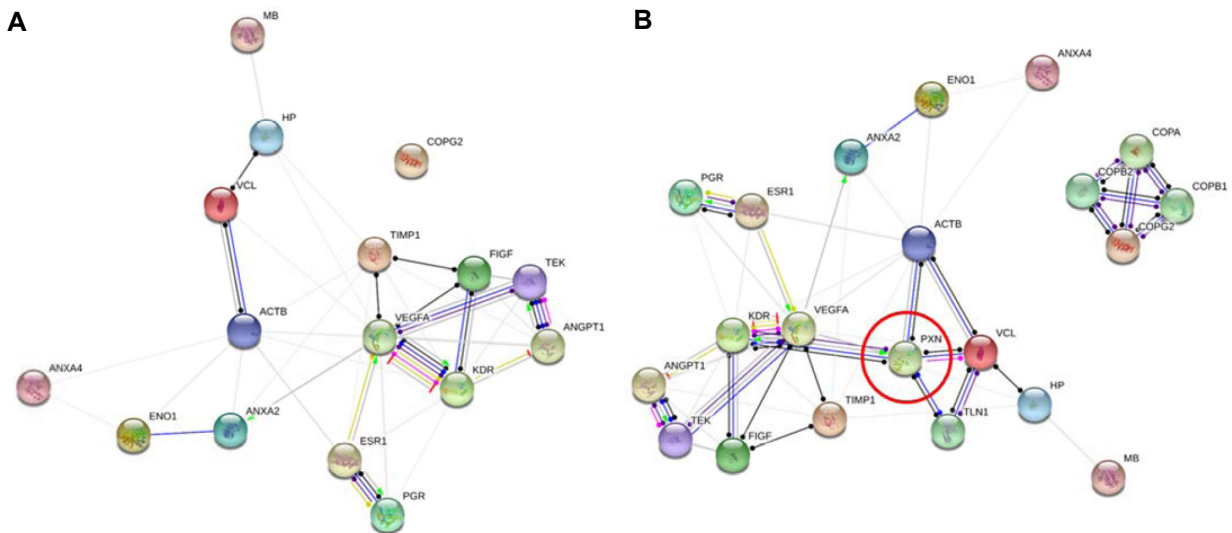


Fig. 2. Sixteen proteins interaction among progesterone receptor (PGR), estrogen receptor alpha (ESR1), myoglobin (MB), vascular endothelial growth factor D (VEGFD), vinculin (VCL), actin beta (ACTB), annexin A4 (ANXA4), haptoglobin (HP), metalloproteinase inhibitor (TIMP1), coatomer subunit gamma-2 (COPG2), alpha-enolase (ENO1), annexin A2 (ANXA2), VEGFA, VEGFR2 (KDR), angiopoetin 2 (ANGPT1) and Tie2, protein-protein interaction was STRING database, protein interaction with only sixteen protein (a) and added network nodes based on STRING database (b), Red cycle indicate that paxillin (PXN), the protein was connected between angiogenetic proteins (VEGFA, KDR) and cytoskeleton protein (VCL).

Table 1. Biological process and molecular function of estrous cycle-associated proteins

Proteins	Biological process	Molecular function
ACTB	ATP-dependent chromatin remodeling	Structural constituent of cytoskeleton
ENO1	Canonical glycolysis	Cadherin binding
ANGPT1	Cell differentiation	Receptor tyrosine kinase binding
TEK	Angiogenesis	Growth factor binding
ANXA2	Biomaterial tissue development	Calcium channel activity
ANXA4	Epithelial cell differentiation, negative regulation of apoptotic process	Calcium-dependent phospholipid binding
COPA	Endoplasmic reticulum to Golgi vesicle-mediated transport	Hormone activity, structural molecule activity
COPB1		
COPB2	Endoplasmic reticulum to Golgi vesicle-mediated transport	Structural molecule activity
COPG2		
ESR1	Cellular response to estradiol stimulus	Estrogen receptor activity
HP	Acute inflammatory response	Antioxidant activity
TIMP1	Extracellular matrix disassembly	Cytokine activity
MB	Oxygen transport	Heme binding
PXN	Cell adhesion	Beta-catenin binding
PGR	Progesterone receptor signaling pathway	Steroid hormone receptor activity
TLN1	Cell-cell junction assembly	Actin filament binding
VEGFA		
FIGF	Angiogenesis	Growth factor activity
KDR		
VCL	Adherens junction assembly	Actin binding

Proteins correspond to labels in Fig. 2.

고 있음을 확인하였고, 아직까지 자궁내막에서 이들의 단백질에 대한 연구는 깊게 이루어지지 않은 것도 확인하였다. 주로 배란 후에는 세포 증식, 세포 골격 발달, 단백질 및 대사물질 수송을 활발하게 활성화 하기 위해서 관련된 단백질들이 증가 되는 것을 확인할 수 있었으며, 자궁내막으로 분비되는 자궁액 내에도 이와 관련된 단백질들이 대다수 검출된 것을 확인하였다. 또한, 자궁내막조직의 생성과 깊게 관련이 있다고 알려진 혈관신생 관련 단백질과 자궁내막 및 자궁액 내 다양한 단백질의 상관관계를 생물정보학 도구로 확인하였으며, 이 단백질체학으로 분석하여 발견된 단백질들과 혈관신생작용에 대한 연구는 다양하지 않음을 확인하였다. 생물정보학 데이터베이스를 이용하여 기존에 잘 연구되어 있던 단백질과 새롭게 분석된 단백질과의 상호관계를 연결하기 위해 정보의 범위를 확장하여 이들 사이에 상호작용이 가능한 단백질까지 밝혀내는 방법도 확인하였다.

단백체학을 활용하여 자궁내막 재구성에 관여하는 자궁세포 및 조직이 생성에 따라 변화하는 수많은 단백질을 탐색하고, 그 기능을 밝혀내는 것은 매우 가치 있는 연구라 생각하지만, 기존에 깊게 연구된 다양한 물질들과 새로운 단백질의 기능을 알아내는 것이 더욱 더 가치 있는 연구라 생각한다. 본 총설에서는 자궁내막과 자궁액에 관련된 단백질을 생물정보학의 도구로 분석하는 방법에 초점을 두었고, 관련분야의 연구를 진행하는 연구자에게 도움이 되길 기대한다. 더 나아가,

자궁내막 및 자궁액에서 발견된 새로운 단백질이 기존에 알려진 중요한 세포신호기전에 깊게 연관되어 있다는 것을 밝혀낸다면, 임신진단과 난임치료 분야에 활용할 수 있는 바이오마커로서의 큰 잠재력이 있을 것이라 판단된다.

감사의 글

이 논문은 개인기초연구지원사업에 의하여 연구되었음(NRF-2018R1D1A3B07048167).

References

1. Araújo, V. R., Duarte, A. B. G., Bruno, J. B., Pinho Lopes, C. A. and de Figueiredo, J. R. 2013. Importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) in ovarian physiology of mammals. *Zygote* **21**, 295-304.
2. Bailey, D. W., Dunlap, K. A., Frank, J. W., Erikson, D. W., White, B. G., Bazer, F. W., Burghardt, R. C. and Johnson, G. A. 2010. Effects of long-term progesterone on developmental and functional aspects of porcine uterine epithelia and vasculature: progesterone alone does not support development of uterine glands comparable to that of pregnancy. *Reproduction* **140**, 583.
3. Bazer, F. W. and Johnson, G. A. 2014. Pig blastocyst - uterine interactions. *Differentiation* **87**, 52-65.
4. Bazer, F. W., Song, G., Kim, J., Dunlap, K. A., Satterfield,

- M. C., Johnson, G. A., Burghardt, R. C. and Wu, G. 2012. Uterine biology in pigs and sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **3**, 1-23.
5. Bowen, J. A., Bazer, F. W. and Burghardt, R. C. 1996. Spatial and temporal analyses of integrin and Muc-1 expression in porcine uterine epithelium and trophectoderm *in vivo*. *Biol. Reprod.* **55**, 1098-1106.
6. Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Jaeger, L. A., Ka, H., Garlow, J. E., Spencer, T. E. and Bazer, F. W. 2002. Integrins and extracellular matrix proteins at the maternal-fetal interface in domestic animals. *Cells Tissues Organs* **172**, 202-217.
7. Chae, J.-I., Kim, J., Lee, S. G., Jeon, Y. J., Kim, D. W., Soh, Y., Seo, K. S., Lee, H. K., Choi, N. J. and Ryu, J. 2011. Proteomic analysis of pregnancy-related proteins from pig uterus endometrium during pregnancy. *Proteome Sci.* **9**, 41.
8. Croxatto, H. B., Devoto, L., Durand, M., Ezcurra, E., Larrea, F., Nagle, C., Ortiz, M. E., Vantman, D., Vega, M. and Von Hertzen, H. 2001. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* **63**, 111-121.
9. Diao, H., Aplin, J. D., Xiao, S., Chun, J., Li, Z., Chen, S. and Ye, X. 2011. Altered spatiotemporal expression of collagen types I, III, IV, and VI in Lpar3-deficient peri-implantation mouse uterus. *Biol. Reprod.* **84**, 255-265.
10. Gaengel, K., and Betsholtz, C. 2013. Endocytosis regulates VEGF signalling during angiogenesis. *Nat. Cell Biol.* **15**, 233-235.
11. Geisert, R., Pratt, T. N., Bazer, F. W., Mayes, J. S. and Watson, G. H. 1994. Immunocytochemical localization and changes in endometrial progesterin receptor protein during the porcine oestrous cycle and early pregnancy. *Reprod. Fertil. Dev.* **6**, 749-760.
12. Gray, C. A., Abbey, C. A., Beremand, P. D., Choi, Y., Farmer, J. L., Adelson, D. L., Thomas, T. L., Bazer, F. W. and Spencer, T. E. 2006. Identification of endometrial genes regulated by early pregnancy, progesterone and interferon tau in the ovine uterus. *Biol. Reprod.* **74**, 383-394.
13. Gray, C. A., Bartol, F. F., Tarleton, B. J., Wiley, A. A., Johnson, G. A., Bazer, F. W. and Spencer, T. E. 2001. Developmental biology of uterine glands. *Biol. Reprod.* **65**, 1311-1323.
14. Herbert, C. and Trigg, T. 2005. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Anim. Reprod. Sci.* **88**, 141-153.
15. Hettinger, A. M., Allen, M. R., Zhang, B. R., Goad, D. W., Malayer, J. R. and Geisert, R. D. 2001. Presence of the acute phase protein, bikunin, in the endometrium of gilts during estrous cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.* **65**, 507-513.
16. Hyder, S. M. and Stancel, G. 2000. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones. *Histol. Histopathol.* **15**, 325-334.
17. Jalali, B. M., Bogacki, M., Dietrich, M., Likso, P. and Wasielek, M. 2015. Proteomic analysis of porcine endometrial tissue during peri-implantation period reveals altered protein abundance. *J. Proteomics* **125**, 76-88.
18. Jeong, J. W., Kwak, I., Lee, K. Y., Kim, T. H., Large, M. J., Stewart, C. L., Kaestner, K. H., Lydon, J. P. and DeMayo, F. J. 2010. Foxa2 is essential for mouse endometrial gland development and fertility. *Biol. Reprod.* **83**, 396-403.
19. Kaczmarek, M., Blitek, A., Schams, D. and Ziecik, A. 2010. Effect of luteinizing hormone and tumour necrosis factor- α on VEGF secretion by cultured porcine endometrial stromal cells. *Reprod. Dom. Anim.* **45**, 481-486.
20. Kaczmarek, M., Kiewisz, J., Schams, D. and Ziecik, A. 2009. Expression of VEGF-receptor system in conceptus during peri-implantation period and endometrial and luteal expression of soluble VEGFR-1 in the pig. *Theriogenology* **71**, 1298-1306.
21. Kayser, J. P. R., Kim, J. G., Cerny, R. L. and Vallet, J. L. 2006. Global characterization of porcine intrauterine proteins during early pregnancy. *Reproduction* **131**, 379-388.
22. Khan, A., Sharma, D., Faheem, M., Bisht, D. and Khan, A. U. 2017. Proteomic analysis of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in response to meropenem stress. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **8**, 172-178.
23. Khansarizadeh, M., Mokhtarzadeh, A., Rashedinia, M., Taghdisi, S., Lari, P., Abnous, K. and Ramezani, M. 2016. Identification of possible cytotoxicity mechanism of polyethylenimine by proteomics analysis. *Hum. Exp. Toxicol.* **35**, 377-387.
24. Lash, G. E., Innes, B. A., Drury, J. A., Robson, S. C., Quenby, S. and Bulmer, J. N. 2011. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* **376**, 183-195.
25. Lee, S. H., Song, E. J., Hwangbo, Y., Lee, S. and Park, C. K. 2016. Change of uterine histroph proteins during follicular and luteal phase in pigs. *Anim. Reprod. Sci.* **168**, 26-33.
26. Lee, S., Lee, S. H., Yang, B. K. and Park, C. K. 2017. The expression of VEGF, myoglobin and CRP2 proteins regulating endometrial remodeling in the porcine endometrial tissues during follicular and luteal phase. *Anim. Sci. J.* **88**, 1291-1297.
27. Lin, H., Wang, X., Liu, G., Fu, J. and Wang, A. 2007. Expression of α V and β 3 integrin subunits during implantation in pig. *Mol. Reprod. Dev.* **74**, 1379-1385.
28. Lucifero, D., Chaillet, J. R. and Trasler, J. M. 2004. Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology. *Hum. Reprod. Update* **10**, 3-18.
29. Luczak, M., Formanowicz, D., Marczak, Ł., Pawliczak, E., Wanic-Kossowska, M., Figlerowicz, M. and Stobiecki, M. 2015. Deeper insight into chronic kidney disease-related atherosclerosis: comparative proteomic studies of blood plasma using 2DE and mass spectrometry. *J. Transl. Med.* **13**, 20.
30. Macrae, C. N., Alnwick, K. A., Milne, A. B. and Schloer-scheidt, A. M. 2002. Person perception across the menstrual cycle: Hormonal influences on social-cognitive functioning. *Psychol. Sci.* **13**, 532-536.
31. Maliqueo, M., Echiburú, B. and Crisosto, N. 2016. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications

- for obstetrics and neonatal outcomes. *Front. Physiol.* **7**, 152.
32. Mann, G. 2009. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows. *Anim. Reprod. Sci.* **115**, 296-299.
 33. Niswender, G. D., Juengel, J. L., Silva, P. J., Rollyson, M. K. and McIntush, E. W. 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol. Rev.* **80**, 1-29.
 34. Parmar, T., Sachdeva, G., Savardekar, L., Katkam, R., Nimbkar-Joshi, S., Gadkar-Sable, S., Salvi, V., Manjramkar, D., Meherji, P. and Puri, C. 2007. Protein repertoire of human uterine fluid during the mid-secretory phase of the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* **23**, 379-386.
 35. Reddy, U. M., Wapner, R. J., Rebar, R. W. and Tasca, R. J. 2007. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet. Gynecol.* **109**, 967-977.
 36. Schams, D. and Berisha, B. 2004. Regulation of corpus luteum function in cattle - an overview. *Reprod. Dom. Anim.* **39**, 241-251.
 37. Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O., Arlier, S., Kayisli, U. A. and Lockwood, C. J. 2016. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum. Reprod. Update* **22**, 497-515.
 38. Spencer, T. E. and Bazer, F. W. 2002. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Front. Biosci.* **7**, d1879-d1898.
 39. Spencer, T. E. and Bazer, F. W. 2004. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2**, 49.
 40. Taylor, K. M., Gray, C. A., Joyce, M. M., Stewart, M. D., Bazer, F. W. and Spencer, T. E. 2000. Neonatal ovine uterine development involves alterations in expression of receptors for estrogen, progesterone, and prolactin. *Biol. Reprod.* **63**, 1192-1204.
 41. Wang, H., Tranguch, S., Xie, H., Hanley, G., Das, S. K. and Dey, S. K. 2005. Variation in commercial rodent diets induces disparate molecular and physiological changes in the mouse uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 9960-9965.
 42. Wang, S., Yan, R., Wang, B., Du, P., Tan, W., Lammi, M. J. and Guo, X. 2018. Prediction of co-expression genes and integrative analysis of gene microarray and proteomics profile of Keshan disease. *Sci. Rep.* **8**, 231.
 43. YAMADA, O., Todoroki, J. I., Takahashi, T. and Hashizume, K. 2002. The dynamic expression of extracellular matrix in the bovine endometrium at implantation. *J. Vet. Med. Sci.* **64**, 207-214.
 44. Yanagimachi, R. 1981. Mechanisms of fertilization in mammals. In *Fertilization and embryonic development in vitro* (pp. 81-182): Springer.
 45. Zenclussen, M. L., Casalis, P. A., Jensen, F., Woidacki, K. and Zenclussen, A. C. 2014. Hormonal fluctuations during the estrous cycle modulate heme oxygenase-1 expression in the uterus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **5**, 32.
 46. Ziecik, A., Waclawik, A., Kaczmarek, M., Blitek, A., Jalali, B. M. and Andronowska, A. 2011. Mechanisms for the establishment of pregnancy in the pig. *Reprod. Dom. Anim.* **46**, 31-41.

초록 : 단백질체학과 생물정보학을 이용한 자궁 내 환경의 이해

이상희¹ · 이승형^{2*}

(¹타즈메니아대학교 기술환경디자인대학 ICT학과, ²강원대학교 동물생명과학대학)

암컷의 자궁에서 일어나는 수정은 새로운 생명의 시작점이다. 암컷의 번식기관은 난소, 난관, 자궁, 자궁경부 및 질로 구성되어 있으며, 이들기관은 발정주기에 따라 생리학적인 역할이 조절된다. 자궁은 수정란의 발달과 착상이 이루어지는 곳이기 때문에, 수정란과 자궁 환경의 상호작용은 안정적인 임신을 위한 필수적인 조건으로 알려져 있다. 자궁내막은 자궁의 한 부분으로써 이들의 형태학적인 특징은 호르몬에 의해 반복적으로 변화되며, 자궁내막으로부터 분비되는 자궁액 역시 그 특징이 변화하게 된다. 최근, 자궁내막 및 자궁액 내 포함된 대량의 단백질을 단백질체학과 생물정보학의 발전에 따라 검출할 수 있게 되었으며, 이러한 기술에 의해 번식학 발전을 가속화하고 있다. 대량의 단백질 정보는 성호르몬 신호기전 및 혈관신생과 같은 이론 등을 깊게 연구할 수 있는 도구로써 이용되고 있다. 본 총설에서는 자궁내막의 재구성, 자궁선 및 자궁액에 대한 기초적인 생물학적인 지식을 바탕으로, 단백질체학과 생물정보학을 활용한 자궁내막 및 자궁액 연구에 대해서 소개하고자 한다. 또한, 생물정보학 도구를 활용하여 단백질체학에서 탐색된 자궁내막 및 자궁액 관련 단백질들의 상호작용 알아보는 방법에 대해서도 소개하였다. 따라서, 본 총설의 내용은 발정주기동안 자궁내막 안에서 일어나는 새로운 세포 신호기전을 탐색하는데 큰 도움이 될것이라 생각된다.