★ 배포 즉시 보도하여 주시기 바랍니다.

보도자료	한국연구재단 National Research Foundation of Korea
	<홍보실> 실장 김한기, 담당 장효정 ☎ 042-869-6116

<자료문의> 광주과학기술원 생명과학부 조정희 교수(062-715-2490)

정자의 머리-꼬리 잇는 단백질 발견

□ 사람을 포함한 포유류 정자의 형성과정에 대해 분자수준의 핵심원리가 보고됐다. **GIST(지스트, 총장 문승현) 조정희 교수와 김지혜 대학원생** 연구팀이 **정자의 형성과정에서 머리와 꼬리를 이어주고 안정화시키는 정자 특이단백질을 규명**했다고 한국연구재단(이사장 노정혜)은 밝혔다.

□ 정자는 꼬리의 움직임을 이용해 이동할 수 있다. 정자 꼬리의 형성을 비롯해 오로지 생식세포에서만 볼 수 있는 고유한 발생과정에는 정자 특이단백질이 관여한다. **정자 특이단백질에 대한 연구**는 아직 미흡한 단계이지만 **남성 생식 현상, 정자 기능 및 수정 능력을 이해하고 판단하는 데 매우 중요**하다.

□ 연구팀은 정자 특이단백질인 SPATC1L(에스피에이티시원엘)이 정자의 형성에 미치는 역할을 보고했다. 이 단백질은 생쥐 정자의 머리와 꼬리를 잇는 연결 부위에 존재하며, **다른 단백질을 조절해 연결 부위의 골격구조를 유지**한다. **이들이 결여된 생쥐는 모든 정자의 머리와 꼬리가 분리돼 완벽히 수정 능력을 잃고 불임**이 된다.

□ **조정희 교수**는 “이 연구를 통해 정자의 목 부분에만 존재하는 **특이 단백질이 정자의 형성과정에서 머리와 꼬리를 이어주는 원리**를 밝혔다”며, ”남성 불임의 원인을 이해하고 진단하는 데 일조할 것이며, 피임제 개발에도 밑거름이 될 것으로 기대한다“라고 연구의 의의를 설명했다.

□ 이 연구 성과는 **과학기술정보통신부·한국연구재단 기초연구사업(중견연구)**의 지원으로 수행되었다. **세계적인 학술지인 엠보 리포트(EMBO Reports) 7월 19일** 논문으로 게재되었다.

<참고자료> : 1. 주요내용 설명 2. 그림 설명
3. 연구 이야기 4. 연구자 소개

① 주요내용 설명

□ 논문명, 저자정보

논문명	SPATC1L maintains the integrity of the sperm head-tail junction
저 자	조정희 교수(교신저자, 광주과학기술원), 김지혜 박사과정(제1저자, 광주과학기술원), 권준태 박사(광주과학기술원), 정주리 박사과정(광주과학기술원), 김재환 박사과정(광주과학기술원), 홍성현 박사과정(광주과학기술원), 김진영 석사(광주과학기술원), 박지용 박사(광주과학기술원), 정경훈 박사(광주과학기술원), 에드워드 에디 박사(Edward Eddy, 미국 국립보건원).

□ 연구의 주요내용

1. 연구의 필요성

○ 사람을 포함한 포유류 정자발생 및 형성과정(spermatogenesis)은 생식 생명현상의 핵심으로서, 정소(testis) 내의 세정관(seminiferous tubule)에서 일어난다. 정자발생세포(spermatogenic cell) 혹은 남성생식세포(male germ cell)의 발생과정은 감수분열, 정자의 첨체(acrosome)와 편모 형성, 염색질의 재구성과 응축 같은 생식세포에 고유한 과정을 포함하는데, 이 모든 과정은 정확한 시간에 맞춰 일어나야 한다. 정자세포 발생 시 고도로 배열된 과정은 유전자 발현 양상을 일정하게 조절하는 정확하고 잘 조직화된 프로그램에 의한다. 이러한 프로그램은 다른 체세포 시스템에서 볼 수 없는 것으로서, 주로 내부적 조절의 생식세포에서만 독점적 혹은 우세적으로 발현되는 특이유전자에 의해 진행된다.

○ 정소 특이유전자들은 200-300종이 존재하지만 이들의 기능 연구는 매우 미흡하다. 이는 이들 유전자를 연구할 수 있는 세포주(cell line) 시스템의 부재로 인한 것이다. 대신 동물모델 연구를 통해 이들의 기능을 파악할 수 있다.

○ 현재 인간의 불임률은 높으며(약 5%의 부부), 그 중 절반 정도는 남성 불임 혹은 남성·여성 불임 동반으로 인해 발생한다. 따라서 정자 형성의 기본이 되는 원인을 이해하는 것이 남성 불임을 진단하는 데 중요하다.

2. 연구내용

○ SPATC1L(spermatogenesis and centriole associated 1 like)이라는 정자발생세포 및 정자세포 특이유전자를 발견하여 단백질 수준과 생체 수준에서 연구를 수행했다. 정자 특이유전자는 다른 조직 및 세포에서는 발현되지 않고 정소 및 정자에서만 발현되는 유전자를 지칭한다.

○ SPATC1L 단백질이 정자 특이적으로 발현되고, 정자의 머리와 꼬리를 이어주는 목 부분(connceting piece)에 존재함을 발견했다. 특히 이 단백질은 정자의 목 부위에서 단백질인산화효소 A(protein kinase A, PKA)와 복합체를 이루어 효소의 활성도를 높이고, 이어서 CABPZB (capping protein muscle Z-line beta) 단백질을 인산화시킴을 발견했다. 이를 통해 정자의 목 부위에서 세포의 골격역할을 하는 액틴 단백질 (actin filament)를 조절하여 정자의 머리와 꼬리의 연결을 안정화시킴을 알게 되었다.

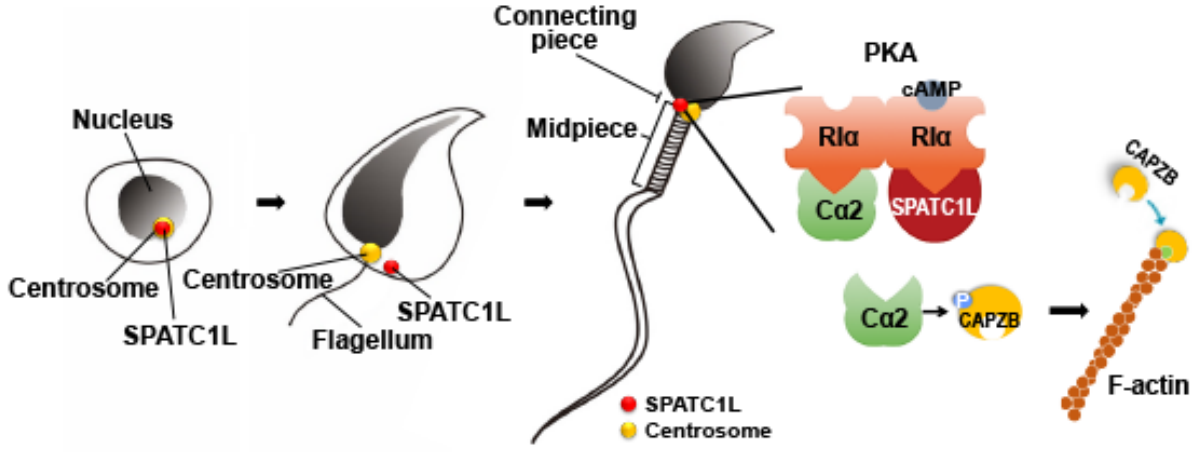
○ 마지막으로 CRISPR/Cas9 유전자가위 방법을 이용하여 SPATC1L이 발현되지 않는 생쥐모델을 제작했다. 이 생쥐는 다른 구조에서는 이상을 보이지 않았으나 모든 정자에서 머리와 꼬리가 분리되는 비정상을 발견했다. 이 수컷 생쥐는 완벽한 불임을 보였다.

3. 연구성과/기대효과

○ 이 연구의 큰 의미는 정자의 머리와 꼬리를 이어주며 안정화시키는 SPATC1L이라는 신규 정자 특이단백질을 최초로 발견했다는 점이다. 생식학 및 임상분야에서의 학문적 파급효과를 기대할 수 있다. 향후 불임 진단 마커로서 활용될 수 있다.

○ 정자 특이단백질은 피임제 개발에 있어서도 유용하다. 이는 타 조직이나 세포에 영향을 주지 않는 피임제 개발에 있어서 장점이 되기 때문이다. SPATC1L의 경우에는 이 단백질의 기능을 억제하는 저분자화합물(small molecule)의 개발이 기대된다. 특히 이 단백질이 기능을 나타내는 기전에 있어서 이미 알려져 있는 단백질인산화효소 A를 이용한다는 점이다. 즉, 특이단백질과 일반단백질의 상호작용이 있음을 새롭게 발견했으므로 이를 이용한 불임유도 저분자화합물 개발의 단초를 제공했다고 판단한다.

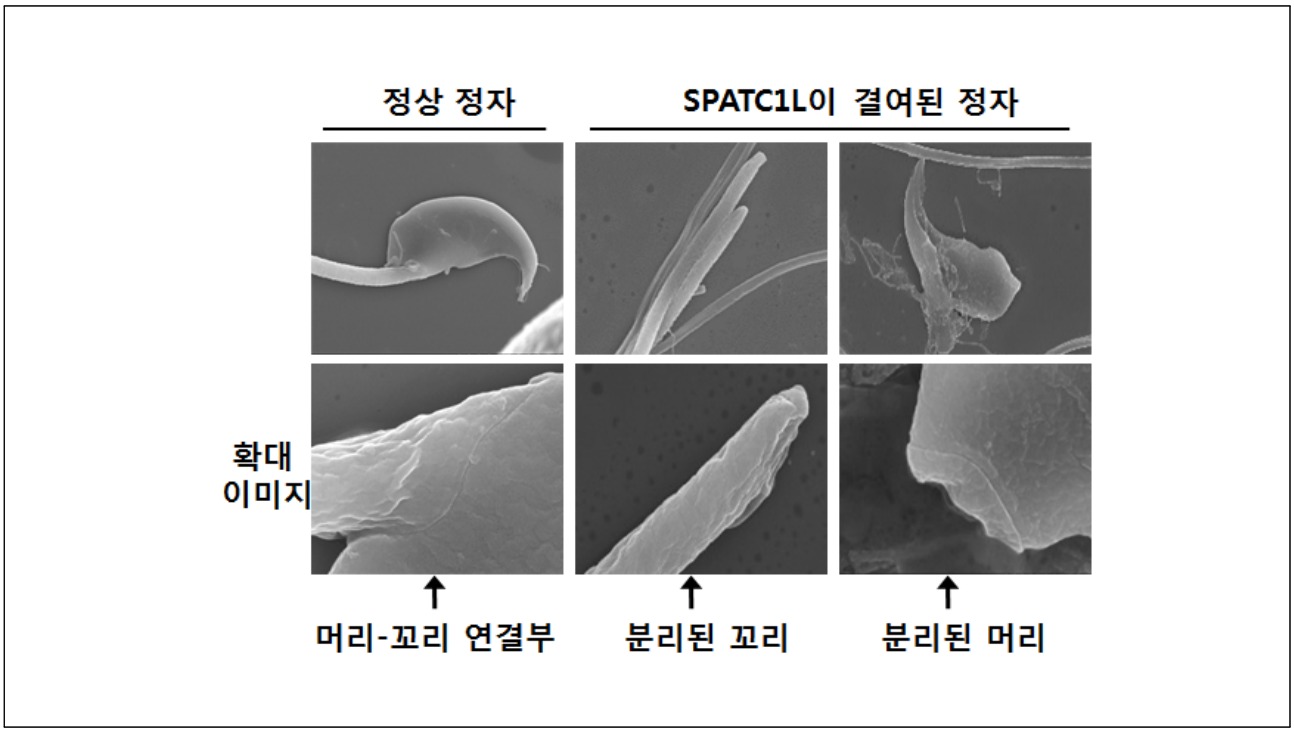
② 그림 설명



- SPATC1L: 본 연구에서 발견한 정자 특이단백질
- Connecting piece: 정자 머리-꼬리 연결부
- PKA: 단백질 인산화효소
- F-actin: 세포골격을 이루는 액틴 단백질

(그림1) 정자발생세포 및 정자에서 SPATC1L 단백질의 위치 및 역할

SPATC1L 단백질은 정자발생세포 시기부터 존재하며, 마침내 정자로 분화되었을 때는 정자의 머리-꼬리 연결부위에 존재한다. 이곳에서 단백질인산화효소(PKA)와 결합해서 이 효소의 기능을 증가시킨다. 이로써 CAPZB 단백질이 인산화되어 세포 내 골격구조 역할을 하는 액틴을 안정화하고 머리-꼬리 연결을 유지하게 한다.



(그림2) 정상 정자와 SPATC1L이 결여된 비정상 정자의 비교

주사전자현미경(scanning electron microscopy)으로 관찰한 정상 정자와 SPATC1L이 결여된 비정상 정자의 형태이다. SPATC1L이 결여된 정자에서 머리-꼬리 연결부분이 분리되었다.

3 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

우리 연구팀은 남성생식 생명현상에 관심을 가지고 약 17년 전부터 정소 및 정자 특이유전자와 단백질에 대해 연구해왔습니다. 현재까지 한 우물을 파는 마음으로 이 분야에 매진해왔습니다.

□ 연구 전개 과정에 대한 소개

2002년부터 정자발생세포 특이유전자로 예측되는 203종의 유전자를 발굴했습니다. 또 실험 검증을 통해 52개의 진정한 특이유전자를 확증하고, 이들이 합성하는 13종의 단백질에 대한 항체를 제작했습니다. 이후 특이단백질에 부착하는 상호작용 단백질을 발굴해 마침내 이번 연구 대상인 SPATC1L이 단백질인산화효소와 복합체를 형성한다는 사실을 최초로 발견했습니다. 2015년부터는 이 단백질이 결여된 생쥐를 제작하고 분석했습니다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소는 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

각 특이단백질에 대한 항체를 자체 제작하고, 상호작용하는 단백질을 발굴하는 과정은 오랜 기간이 소요되었습니다. 또한 SPATC1L 단백질의 기능연구를 위해서 생쥐모델을 제작하고 분석하는 데에도 오랜 시간의 노력이 필요했습니다. 특히 생쥐모델 분석과정에서 불가능할 것 같은 실험들을 강한 인내심을 가지고 진행해서 현재의 의미있는 결실을 맺을 수 있었습니다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

정자 형성과정 연구는 주로 정자의 핵 응축현상, 첨체형성 과정, 꼬리 형성과정 등에서 이루어져 왔습니다. 이번 연구에서 분석한 정자의 머리–꼬리 연결을 안정화시키는 단백질에 대한 연구는 그간 매우 미흡했습니다. 이러한 점에서 이번 연구의 독창성이 두드러집니다.

□ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

SPATC1L 유전자/단백질은 정자 기능 진단에 활용될 수 있습니다. 또한 정자 특이단백질이므로 타 조직이나 세포에 부작용을 유발하지 않는 피임제 개발에도 활용될 수 있습니다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표나 후속 연구계획은?

우리 연구팀은 전문적인 정자발생세포 및 정자 특이유전자에 대한 연구를 수행하는 국제적으로 손꼽히는 연구팀입니다. 이 연구를 지속적으로 수행하여 남성생식현상의 기초과학적 이해에 대한 발전을 이루며 많은 업적을 이루고자 합니다.

□ 기타 특별한 에피소드가 있었다면?

이번 연구대상 단백질이 결여된 생쥐의 정자에서 머리와 꼬리가 분리된 것을 관찰했을 때 이 단백질의 기능을 마침내 규명했다는 기쁨과 보람을 느꼈습니다.