

건선 환자에서 이차원 전기영동을 이용한 표피단백의 분석

연세대학교 의과대학 피부과학교실

이동훈 · 이광훈 · 박윤기

=Abstract=

The Analysis of Epidermal Proteins in Patients with Psoriasis by Two-Dimensional Gel Electrophoresis

Dong Hoon Lee, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D., Yoon-Kee Park, M.D.

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Psoriasis is a common, chronic, recurrent, inflammatory disease of the skin characterized by circumscribed, erythematous, thick plaques covered by silvery white scales. Although many researchers are working hard on the topic, we are still in search of its exact pathophysiology.

Proteomics is a new emerging field of research for understanding cell physiology and pathophysiology of diseases, based on the protein measurement by high resolution two-dimensional gel electrophoresis followed by the protein identification and characterization by mass spectrometry.

Objective : The purpose of this study was to identify the specific epidermal proteins in patients with psoriasis.

Methods : We compared the proteome maps obtained from uninvolved and involved psoriatic epidermis by isoelectric focusing in 3-10 non-linear immobilized pH gradients strips and two-dimensional electrophoresis.

Results : The significant differences in protein expressions between two groups were found as evidenced by many increased or decreased protein spots. We found that 15 spots showed changes in the involved psoriatic epidermis as compared to the uninvolved psoriatic epidermis. Protein spots with 6.8 kDa/pI 7.3, 6.9 kDa/pI 6.9, 7.3 kDa/pI 7.8, 8.8 kDa/pI 6.6, 11.5 kDa/pI 6.7, 11.6 kDa/pI 6.9, 13.1 kDa/pI 5.9, 13.2 kDa/pI 6.1, 13.8 kDa/pI 5.6, 15.2 kDa/pI 5.9, 48.3 kDa/pI 4.8, 49.7 kDa/pI 4.8, 49.9 kDa/pI 4.9, 29.7 kDa/pI 7.3 were increased in 100% of involved psoriatic epidermis and protein spots with 70.9 kDa/pI 5.3 decreased in 80% of involved psoriatic epidermis as compared to uninvolved psoriatic epidermis.

Conclusion : The significant changes in many protein spots were observed in involved psoriatic epidermis as compared with uninvolved psoriatic epidermis. The proteomics in psoriasis may be helpful for the understanding its pathophysiology and treatment.

(Korean J Dermatol 2003;41(2) : 207~213)

Key Words : Psoriasis, Proteomics, Epidermal Proteins, Two-dimensional electrophoresis

서 론

건선(psoriasis)은 은백색의 인설 및 판을 특징으로 하

〈접수:2002년 11월 9일〉

교신저자 : 박윤기

주소 : 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화 : (02)361-5722 Fax : (02)393-9157

E-mail : ykpark@yumc.yonsei.ac.kr

며, 악화와 호전이 반복되는 원인미상의 만성 재발성 피부질환이다¹. 세계적으로 전 인구의 약 1-2%에서 발생되며, 국내에서는 피부과 외래환자의 약 1-3%를 차지하는 것으로 보고되었다².

이차원 전기영동은 25년 전 O'Farrell³에 의해 처음 기술된 방법으로 단백혼합물을 등전점(isoelectric point)과 분자량에 의해 분리하여 단백을 양적과 질적으로 동시에 분석하는 기술이다. 최근에는 고해상도 이차원 polyacryla-

amide gel 전기영동(high resolution 2D-PAGE)이 단백의 구성을 분석하는 정형화된 방법으로 사용되고 있으며, 전기영동의 결과를 스캐닝한 후 이미지 분석을 하고 이러한 전기영동의 결과에서 자동적으로 단백을 규명하는 새로운 방법들이 소개되고 있다^{4,5}. 프로티오믹스는 이차원 전기영동(two-dimensional electrophoresis(2-DE))을 이용하여 단백을 분석하고 이를 여러가지 분석 도구들을 이용하여 단백을 감정하는 일련의 과정을 거치는데 특정한 질환에 의해 단백이 세포 내에서 변형되는 과정을 알 수 있어 치료 약물의 새로운 표적을 규명하고, 초기 진단의 생화학적 표지자(biomarker)를 발견하며, 치료의 효과 및 독성을 파악하고, 환자 개개인에 특이한 치료법 개발을 위해 이용되고 있다.

따라서 환자의 표피를 대상으로 프로티오믹스 기법을 이용하여 질병의 진행과정에서 표현되는 단백에 대한 분석을 시행하는 것은 다양한 증상을 보이는 건선에서 정확한 병인의 이해 및 적절한 치료를 위해 도움이 될 것으로 생각한다.

저자들은 건선 환자 병변부위의 표피를 이용하여 이차원 전기영동을 이용한 프로티온 지도를 얻어 건선 환자 정상피부와의 차이를 분석함으로써 건선에 특이한 단백질을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원 피부과에 내원하여 임상적으로 건선으로 진단된 5명의 환자들을 대상으로 하였다. 건선 환자로부터 일반혈액검사, 일반화학검사 등을 시행하였으며, 과거력 및 치료 병력을 의무 기록을 통해 조사하였다.

건선 환자에서 홍반을 동반한 은백색 인설이 있는 병변부위와 정상피부에서 각각 2cm×2cm 크기의 피부 조직을 국소마취하에 표재성 혈관총(superficial plexus)에서 출혈이 일어나는 깊이까지 shaving biopsy를 시행하였다. 이 깊이에서 진피의 균일한 백색의 절단면을 관찰할 수 있었다. 수술용 가위를 이용하여 일부 진피층을 제거한 뒤 피부절편을 만들어 10mM EDTA용액을 가하여 37°C에서 4시간 방치한 후 forcep과 scalpel로 표피를 분리하였다. 분리된 표피를 연삭기(grinder)를 이용하여 미세하게 분쇄시킨 후 250×g으로 10분간 원침하여 분리한 다음 실험에 사용하기 전까지 -70°C에 동결 보관하였다.

2. 시료 용해 및 재수화(rehydration)

수집한 표피 120μg을 pH 8.0의 1M Tris, 0.3% sodium

dodecyl sulfate(SDS), 3% dithiothreitol이 함유된 용해 완충액 50μl와 섞은 후 95°C에서 5분간 가열하였다. 전체시료를 5M urea, 2M thiourea, 2mM tributyl phosphine, 2% 3-[3-cholamidopropyl] dimethylammonio]-1-propane-sulfonate, 0.2% carrier ampholyte, 40 mM Tris, 0.002% bromophenol blue dye 등이 함유된 젤 전기영동 시료 완충액 400μl로 희석한 후, 20°C, 12,000rpm에서 20분간 원심분리하여 상층액을 수집하였다. 재수화 tray에 젤 전기영동 시료 완충액으로 희석하여 원심분리한 시료 400μl을 넣고, 17cm의 pH 3-10 non-linear immobilized pH gradient(IPG) strip(Amersham Phamarcia Biotech, Piscataway, NJ, USA)을 공기방울이 생기지 않게 설치하고 24시간 방치하여 재수화시켰다.

3. 이차원 전기영동

재수화시킨 IPG strip은 IPG-phor(Amersham Phamarcia Biotech)를 이용하여 저전압으로부터 고전압에서 적절한 시간 처리하여 등전화(isoelectric focusing:IEF) 시켰다. IEF 후에 IPG strip은 3.6g의 urea, 2% SDS, 5M Tris 2mL, 50% glycerol 4mL, 25% acrylamide 1mL, 200 mM MTBP 250μl가 함유된 동질 완충액에서 25분간 동질화(equilibration) 시켰다.

Polyacrylamide gel 제작을 위하여 1.875M Tris buffer가 함유된 9% 완충액 40mL와 40% stock acrylamide 45mL, 중류수 115mL를 혼합하고, 16% buffer 40mL, 40% stock acrylamide 80mL, 50% glycerol 80mL를 혼합하였다. 이렇게 제작된 9-16% gradient polyacrylamide gel(21cm×21cm×1.5 mm)에 0.5% agarose, 0.001% bromophenol blue dye가 함유된 agarose 완충액을 넣고 IPG strip을 embedding시킨 후에 24.8mM Tris, 192mM Glycine, 0.1% SDS가 포함된 cathode running buffer를 넣었다. SDS-PAGE는 3mA/gel의 전류로 2시간 prerun한 후, 15mA/gel의 일정한 전류하에서 전기영동을 시행하였다.

4. Silver stains

전기영동을 시행한 polyacrylamide gel을 modified silver stain 방법을 이용하여 염색하였다. 먼저 acetic acid 50mL, methanol 200mL, 중류수 250mL로 15분씩 두 번 고정시킨 후, methanol 150mL, 5% sodium thiosulfate 20mL, sodium acetate 34g, 중류수 330mL로 30분간 감작시켰다. 10분간 3번 세척한 후, 2.5% silver nitrate 50mL와 중류수 450mL를 가한 다음, 다시 1분씩 두 번 세척하였다. 세척한 gel을 sodium carbonate 12.5g, formaldehyde 200μl, 중류수 500mL로 발색시키고, EDTA 7.3g, 중류수 500mL로 발색을 중단시킨 후, 중류수 500mL로 5분씩 세 번 세척하였다.

5. 프로티옴 지도의 비교 분석

염색이 끝난 후 건선 환자 정상피부 및 병변부위 표피 단백의 이차원 전기영동 젤을 탈색과정을 거치지 않고 GS-800 Calibrated Imaging Densitometer(BIO-RAD, Munich, Germany)를 이용하여 스캐닝한 후 데이터화하였다. PD Quest(BIO-RAD)를 사용하여 단백 스폷을 양적으로 측정하여 각 군의 프로티옴 지도를 얻었다.

건선 환자 정상피부 및 병변부위를 비교한 후, Student's t-test를 이용하여 통계학적으로 의미있게 증가하거나, 감소한 단백 성분의 등전점(pi)과 분자량(molecular weight, M.W.)을 비교, 분석하였다. p값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 건선 환자의 임상양상 및 혈액학적 검사 소견

건선 환자는 남자 3명, 여자 2명으로 총 5명의 평균연령은 31세였고, 평균 유병기간은 3.4년 이었다. 환자의 임상형은 모두 판상형이었으며, 피부의 국소적 손상 부위에 동일한 질병이 생기는 Koebner 현상은 3명에서 나타났다. 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사는 모두 정상소견을 보였다(Table 1).

2. 건선 환자의 정상피부와 병변부위 표피단백의 이차원 전기영동 비교 소견

건선 환자 병변부위 표피단백의 이차원 전기영동을 시

Table 1. Clinical symptoms and laboratory findings in the patients with psoriasis

Patient	Sex/Age	Duration (year)	Type	Biopsy site	Koebner's phenomenon	CBC*	blood chemistry
1	F/34	2	plaque	leg	+	normal	normal
2	M/22	2	plaque	arm	+	normal	normal
3	M/61	2	plaque	back	-	normal	normal
4	F/22	10	plaque	leg	+	normal	normal
5	M/14	1	plaque	leg	-	normal	normal

CBC* : complete blood count

Table 2. Comparison of two-dimensional electrophoresis of epidermal proteins from involved and uninvolved psoriatic epidermis

Protein Spot	Molecular Weight (kDa)	Isoelectric Point (pi)	No. of the Patients (%)	Spot Changes
A	6.8	7.3	5(100)	Increased
B	6.9	6.9	5(100)	Increased
C	7.3	7.8	5(100)	Increased
D	8.8	6.6	5(100)	Increased
E	11.5	6.7	5(100)	Increased
F	11.6	6.9	5(100)	Increased
G	13.1	5.9	5(100)	Increased
H	13.2	6.1	5(100)	Increased
I	13.8	5.6	5(100)	Increased
J	15.2	5.9	5(100)	Increased
K	48.3	4.8	5(100)	Increased
L	49.7	4.8	5(100)	Increased
M	49.9	4.9	5(100)	Increased
N	29.7	7.3	5(100)	Increased
O	70.9	5.3	4(80)	Decreased

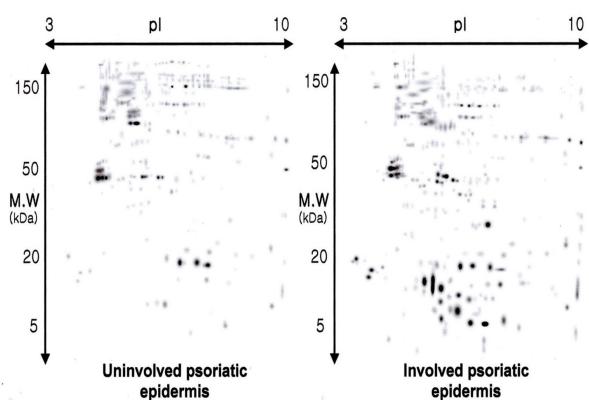


Fig. 1. The result of two-dimensional electrophoresis of epidermal proteins from involved and uninvolved psoriatic patients.

M.W : molecular weight, pI : isoelectric point

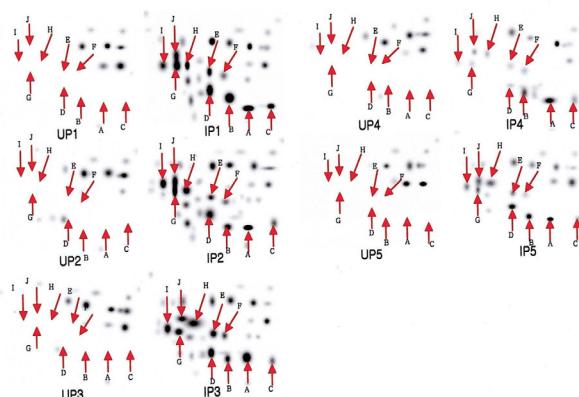


Fig. 3. The protein spots with 6.8 kDa/pI 7.3(A), 6.9 kDa/pI 6.9(B), 7.3 kDa/pI 7.8(C), 8.8 kDa/pI 6.6(D), 11.5 kDa/pI 6.7(E), 11.6 kDa/pI 6.9(F), 13.1 kDa/pI 5.9(G), 13.2 kDa/pI 6.1(H), 13.8 kDa/pI 5.6(I), and 15.2 kDa/pI 5.9(J) are increased in 100% of the involved psoriatic epidermis as compared with the uninvolved psoriatic epidermis.

UP: uninvolved psoriatic epidermis, IP: involved psoriatic epidermis, $p < 0.05$.

행한 후 PDQuest의 Student's t-test로 분석한 결과, 총 15 개의 단백 스폿이 건선 환자의 정상피부에 비해 의미있게 증가 또는 감소되었다(Fig. 1, 2)(Table 2). 분자량/등전 점이 각각 6.8 kDa/7.3(A), 6.9 kDa/6.9(B), 7.3 kDa/7.8(C), 8.8 kDa/6.6(D), 11.5 kDa/6.7(E), 11.6 kDa/6.9(F), 13.1 kDa/5.9(G), 13.2 kDa/6.1(H), 13.8 kDa/5.6(I), 15.2 kDa/5.9(J), 48.3 kDa/4.8(K), 49.7 kDa/4.8(L), 49.9 kDa/4.9(M), 29.7 kDa/7.3(N) 을 갖는 14개의 단백 스폿은 5명(100%)의 건선 환자 모두 정상피부에 비해 병변부위의 표피에서 증가하는 소견을 보였고(Fig. 3, 4, 5), 분자량 70.9 kDa과 5.3의 등전

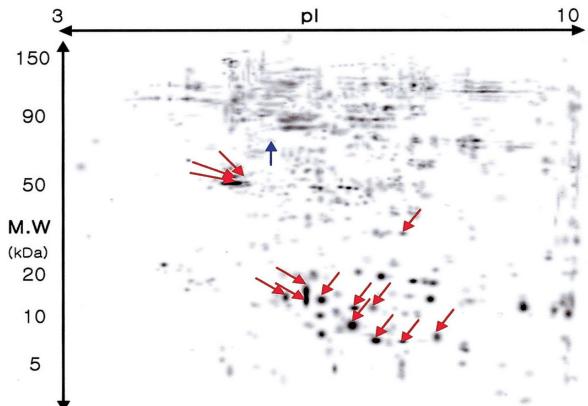


Fig. 2. Large gel two-dimensional electrophoresis of epidermal proteins from patients with psoriasis. A total of 15 spots differed in the involved psoriatic epidermis from those of the uninvolved psoriatic epidermis ($p < 0.05$). The spots increased in the involved psoriatic epidermis are marked with red arrows and the spots decreased are marked with blue arrows.

M.W : molecular weight, pI : isoelectric point

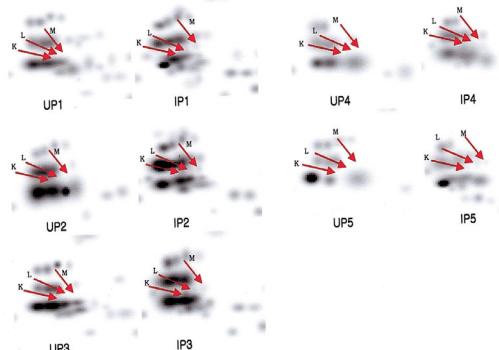


Fig. 4. The protein spots with 48.3 kDa/pI 4.8(K), 49.7 kDa/4.8(L), 49.9 kDa/4.9(M) are increased in 100% of the involved psoriatic epidermis as compared with the uninvolved psoriatic epidermis.

UP : uninvolved psoriatic epidermis, IP: involved psoriatic epidermis, $p < 0.05$.

점을 갖는 단백 스폿(O)은 4명(80%)의 건선 환자 병변부위에서 감소를 보였다(Fig. 6). 각질형성세포의 프로테옴지도와 비교하였을 때 6,11 분자량 11.5 kDa과 등전점 6.7을 가지는 단백 스폿(E)의 경우 psoriasin에 해당되며, 분자량 48.3 kDa과 등전점 4.8을 가지는 단백 스폿(K)의 경우 keratin 16에 해당된다. 반면에 분자량 66.8 kDa과 7.9의 등전점을 가지는 keratin 1과 분자량 54.9 kDa과 5.0의 등전점을 가지는 keratin 10에 해당하는 단백 스폿은

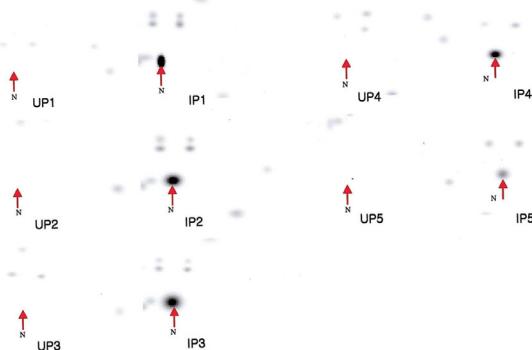


Fig. 5. The protein spot with 29.7 kDa/pI 7.3 (N) is increased in 100% of the involved psoriatic epidermis as compared with the uninvolved psoriatic epidermis.
UP: uninvolved psoriatic epidermis, IP: involved psoriatic epidermis, $p<0.05$.

건선 환자의 정상피부와 병변부위의 표피에서 의미있는 변화를 관찰할 수 없었다.

고 찰

최근 인간 게놈 서열 해독(human genome sequencing projects)이 완성되어 감에 따라 인간 유전체의 기능을 분석하는 기능적 유전체 시대(functional genomic era)를 맞이하고 있다. 이에 따라 유전자의 기능을 밝히는 데에 가장 적합한 프로테오믹스(proteomics)에 대한 연구가 활발히 시도되고 있으며, 이를 이용하여 여러 질환의 병인 규명과 진단, 치료에 유용한 생화학적 표지자를 알 수 있게 되었다¹². 건선 연구에서 아직 프로테오믹스가 적용된 바가 적으며, 따라서 본 연구에서는 고해상도 이차원 전기영동을 통해 얻은 프로테옴 지도를 이용하여 건선에 특이한 단백 스폿을 찾아내고자 하였다.

본 연구에서 건선 환자 정상피부의 전기영동 결과와 비교하여 볼 때 15개의 단백 스폿이 유의하게 변화되었다. 이 중 분자량 11.5과 등전점 6.7의 단백 스폿(E)과 분자량 48.3 kDa, 등전점 4.8의 단백 스폿(K)은 각각 같은 분자량과 등전점을 가지는 psoriasin, keratin 16과 유사한 단백 스폿으로 생각되어지며, 확인을 위해 앞으로 mass spectrometry 등으로 단백의 분리 후 정확한 검증이 필요하리라 사료된다. Psoriasin은 염색체 1q21의 S100 gene cluster내에 위치하는 S100 gene family로 배양된 정상 표피와 악성변화를 보이는 각질형성세포, 악성변화를 보이는 유방 상피조직, 건선 등에서 발현된다¹³. 이 단백은 상피세포의 이상 분화와 연관되며 호중구와 CD4+ T 림프구에 대해 강력하고 선택적인 화학주성 인자로 잘 알려져



Fig. 6. The protein spot with 70.9 kDa/pI 5.3 (O) is decreased in 80% of the involved psoriatic epidermis as compared with the uninvolved psoriatic epidermis.
UP: uninvolved psoriatic epidermis, IP: involved psoriatic epidermis, $p<0.05$.

있어¹⁴ 건선 표피에 호중구와 T 림프구의 침윤을 보이는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 정상표피에서 기저세포층에는 K5와 K14가 합성되고¹⁵ 기저상층부에는 K1과 K10이 합성되는데^{16,18} 건선의 기저상층부에는 이른바 증식연관 케라틴인 K16이 표현된다¹⁹. 이러한 케라틴은 각질화동안 turnover가 증가된 결과이며²⁰ K1과 K10의 발현감소와 관련이 있다²¹. 본 연구에서 K1과 K10의 정상피부와 병변부위의 표피에서 차이는 관찰되지 않았으나 증식연관 케라틴인 K16으로 사료되는 단백 스폿이 병변부위 표피에서 증가되는 것을 관찰할 수 있었다.

현재까지 건선에서 각질형성세포만을 분리하여 이차원 전기영동을 시행하여 연구한 논문이 일부 있으나^{22,23} 건선의 병인에 각질형성세포의 증식과 분화에 관련된 단백뿐만 아니라 각질형성세포외의 표피를 이루는 세포와 많은 다른 인자가 병인에 관여할 것으로 생각되어 본 연구에서는 이차원 전기영동의 시료로 건선 환자의 표피 전체를 이용하였으며 각질형성세포만을 이용한 기존 연구에 비해 더 많은 유의한 단백 스폿의 변화를 확인하였다. 표피전층에 대한 표준 지도는 현재까지 작성된 바 없으며 정상인의 표피에서 얻은 신뢰할 수 있는 프로테옴 지도의 작성이 건선 뿐만이 아니라 다른 다양한 피부질환과의 비교에도 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

앞으로 더 많은 건선 환자들에서 전기영동 결과를 비교하고 증상의 정도와 치료유무에 따른 단백의 변화와 건선 이외의 다른 구진인설성 질환들과의 비교도 필요할 것으로 생각된다. 또한 유의하게 변화를 보였으나 아직 성분이나 이름이 알려지지 않은 스폿들에 대해서 electrospray ionization mass spectrometry(ESI-MS) 또는 matrix-assisted laser desorption-ionization mass spectrometry(MALDI-

MS) 등의 방법을 이용한 단백의 정확한 동정과, 나아가서 SWISS-PROT(Swiss Institute of Bioinformatics, Geneva, Switzerland) 등을 이용한 단백의 기능, 구성, 변형, 서열 등 특성의 파악이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 피부과에 내원한 5명의 건선환자를 대상으로 정상피부와 병변부위 표피의 이차원 전기영동 결과로 얻은 프로테옴지도를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다

1. 건선 환자의 정상피부에 비해 병변부위 표피에서 분자량/등전점이 각각 6.8 kDa/7.3, 6.9 kDa/6.9, 7.3 kDa/7.8, 8.8 kDa/6.6, 11.5 kDa/6.7, 11.6 kDa/6.9, 13.1 kDa/5.9, 13.2 kDa/6.1, 13.8 kDa/5.6, 15.2 kDa/5.9, 48.3 kDa/4.8, 49.7 kDa/4.8, 49.9 kDa/4.9, 29.7 kDa/7.3 을 가지는 14 개의 단백 스폿이 5명의 모든 환자에서 증가되는 것을 관찰하였다. 이중 분자량 11.5 kDa과 6.7의 등전점을 가지는 단백 스폿 (E) 과 분자량 48.3 kDa과 4.8의 등전점을 가지는 단백 스폿 (K) 은 각각 psoriasin, k16과 유사한 단백 스폿으로 사료된다.
2. 건선 환자의 정상피부에 비해 병변부위 표피에서 분자량 70.9 kDa과 5.3의 등전점을 갖는 단백 스폿이 4명 (80%) 에서 감소되는 것을 관찰하였다.

본 연구를 통해 건선 환자의 표피에서 여러 단백 스폿의 변화를 관찰하였으며 이러한 결과를 건선의 병인규명, 치료에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis. A questionnaire survey of 2,144 patients. Arch Dermatol 1968;98: 248-59
2. Park YK, Cho MY, Hann SK. Epidemiologic study on psoriasis. Ann Dermatol 1992;4:9-20
3. O'Farrell PH. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. J Biol Chem 1975;250:4007-21
4. Klose J. Large-gel 2D electrophoresis. Methods Mol Biol 2000;112:147-72
5. Gevaert K, Vanderkerckhove J. Protein identification methods in proteomics. Electrophoresis 2000;21:1145-54
6. Rasmussen HH, Van Damme J, Puype M, Gesser B, Celis JE, Vandekerckhove J. Microsequencing of proteins recorded in human two-dimensional gel protein databases. Electrophoresis 1991;12:873-82
7. Bauw G, Rasmussen HH, van den Bulcke M, van Damme J, Puype M, Gesser B, et al. Two-dimensional gel electrophoresis, protein electroblotting and microsequencing: a direct link between proteins and genes. Electrophoresis 1990;11:528-36
8. Celis JE, Gesser B, Rasmussen HH, Madsen P, Leffers H, Dejgaard K, et al. Comprehensive two-dimensional gel protein databases offer a global approach to the analysis of human cells: the transformed amnion cells (AMA) master database and its link to genome DNA sequence data. Electrophoresis 1990;11:989-1071
9. Celis JE, Leffers H, Rasmussen HH, Madsen P, Honore B, Gesser B, et al. The master two-dimensional gel database of human AMA cell proteins: towards linking protein and genome sequence and mapping information (update 1991). Electrophoresis 1991;12:765-801
10. Celis JE, Rasmussen HH, Madsen P, Leffers H, Honore B, Dejgaard K, et al. The human keratinocyte two-dimensional gel protein database(update 1992): towards an integrated approach to the study of cell proliferation, differentiation and skin diseases. Electrophoresis 1992;13: 893-959
11. Rasmussen HH, Van Damme J, Puype M, Gesser B, Celis JE, Vandekerckhove J. Microsequences of 145 proteins recorded in the two-dimensional gel protein database of normal human epidermal keratinocytes. Electrophoresis 1992;13:960-9
12. Cunningham MJ. Genomics and proteomics: the new millennium drug discovery and development. J Pharmacol Toxicol Methods 2000;44:291-300
13. Watson PH, Leygue ER, Murphy LC. Psoriasis S100A7). Int J Biochem Cell Biol 1998;30:567-71
14. Jinquan T, Vorum H, Larsen CG, Madsen P, Rasmussen HH, Gesser B, et al. Psoriasin: a novel chemotactic protein. J Invest Dermatol 1996;107:5-10
15. Sun TT, Eichner R, Schermer A, Cooper D, Nelson WG, Weiss RA. Classification, expression and possible mechanisms of evolution of mammalian keratins; an unifying model. In: Levine A, Topp W, Vande Wonde G, Watron JD, editors. Cancer cells: the transformed phenotype. 1st ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 1984. p.169-76
16. Eichner R, Bonitz P, Sun TT. Classification of epidermal keratins according to their immunoreactivity, isoelectric point, and mode of expression. J Cell Biol 1984;98:

1388-96

17. Fuchs E, Green H. Changes in keratin gene expression during terminal differentiation of the keratinocyte. *Cell* 1980;19:1033-42
18. Kopan R, Traska G, Fuchs E. Retinoids as important regulators of terminal differentiation: examining keratin expression in individual epidermal cells at various stages of keratinization. *J Cell Biol* 1987;105:427-40
19. Stoler A, Kopan R, Duvic M, Fuchs E. Use of monospecific antisera and cRNA probes to localize the major changes in keratin expression during normal and abnormal epidermal differentiation. *J Cell Biol* 1988;107: 427-46
20. Hunter I, Skerrow D. The effect of increased tissue turnover on the keratinization of human epidermis. *Biochim Biophys Acta* 1981;674:155-9
21. Weiss RA, Eichner R, Sun TT. Monoclonal antibody analysis of keratin expression in epidermal diseases: a 48- and 56-kdalton keratin as molecular markers for hyperproliferative keratinocytes. *J Cell Biol* 1984;98:1397-406
22. Celis JE, Cruger D, Kiil J, Dejgaard K, Lauridsen JB, Ratz GP, et al. A two-dimensional gel protein database of noncultured total normal human epidermal keratinocytes: identification of proteins strongly up-regulated in psoriatic epidermis. *Electrophoresis* 1990;11:242-54
23. Easty DJ, Patel K, Otto WR, Dunn MJ, Kiil J, Evans DJ. A study of protein synthesis in cells cultured from involved psoriatic skin. *Electrophoresis* 1991;12:579-84