

### 한탄바이러스에 의한 Matrix metalloproteinase의 유전자 발현 및 Apoptosis

박호선<sup>1</sup>, 김용진<sup>2</sup>, 김성광<sup>1</sup>

영남대학교 의과대학 미생물학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

세포의 기질은 세포의 성장이나 분화에 중요하게 작용하는 미세환경을 구성하며, 세포의 기질 분해 효소인 Matrix metalloproteinases (MMPs)는 생리적 혹은 병적인 상태에서 이러한 미세환경에 변화를 초래하는 중요한 요소이다. 즉 Matrix metalloproteinase는 배발생이나, 출산 후 자궁의 수축, 배란, 상처의 치유 등 정상적인 생리적 작용에서 형태발생이나, apoptosis를 조절하며 여러 종류의 병적 상태 즉 암의 전이, 관절염, 골다공증등과도 관련이 있다.

본 연구에서는 한탄바이러스가 세포에 감염되었을 때 세포의 기질인 fibronectin과 MMP인 stromelysin-1(MMP-3), 그리고 MMP의 자연 억제자인 TIMP-1의 유전자 발현에 미치는 영향과 세포의 형태적 변화를 관찰하였다. 한탄바이러스를 VeroE6 세포에 감염 시킨 후 1, 3, 5, 7, 9일 후 세포를 수거하여 RNA를 분리하여 northern blot을 실시한 결과 stromelysin-1은 감염 3일까지는 바이러스가 감염되지 않은 대조군에 비하여 mRNA 발현에 차이가 없었으나 5일에는 8배 증가하였으며 7일에는 6배, 9일에는 3배가 증가하는 결과를 보였다. TIMP-1과 fibronectin의 경우 감염 5일까지는 대조군과 큰 차이가 없으나 감염 7일에는 대조군에 비하여 TIMP-1은 1.6배 감소하였고 fibronectin은 0.7배 증가하였다. 또한 한탄바이러스를 감염 시킨 후 12일째가 되면 세포가 배양 용기로부터 탈락하며 16일째에는 약 50%의 세포가 탈락하고 세포 형태의 변화도 심해졌다. 또한 전자현미경으로 관찰한 경우 핵의 fragmentation이 관찰되어 Apoptosis의 소견을 보였다. 즉, 한탄바이러스는 세포의 stromelysin-1의 유전자 발현 및 apoptosis를 유도하며 이는 한탄바이러스가 감염된 세포의 탈락 및 형태의 변화와 밀접한 관계가 있을 것으로 사료된다. 따라서 이러한 matrix metalloproteinase의 발현 및 apoptosis는 신중후출혈열의 병리 기전에 일부분으로 작용할 것으로 예상된다.

### 가토 신의 성장정도에 따른, 또한 동일가토에서 일측신제거후 잔여신에서의 TGF- $\beta$ , type I Collagen, IGF-1 유전자의 초기 발현 변화에 관한 연구

노정우, 박규용, 구자룡, 김근호, 전로원, 김형직, 채동완, \*이연화, \*한인섭, \*\*박문향

한림대학교 의과대학 내과학교실, \*울산대학교 생명과학대학 유전공학과

\*\*한양대학교 의과대학 병리학교실

신장의 성장은 타장기와 마찬가지로 성장기에 이루어지고 일단 성장후 성장은 멈추고 시간이 지남에 따라 노화에 의한 신섬유화가 서서히 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 일단 신장의 성장이 정지한 상태에서도 일측신이 제거되는 경우 잔여신이, 다시 성장을 하게 되는데, 잔여신의 신실질을 더 제거하는 경우 더욱 빠르게 신섬유화가 발생하게 된다. 이같은 신장의 성장과 노화의 과정에 여러 가지 cytokine들과 또한 이 cytokine들의 영향을 받는 물질의 침착 등이 관련될 것으로 생각되나 아직 이에 관하여는 잘알려져 있지 않다. 저자들은 이와 관련된 대표적 물질들로 생각되는 IGF-1(insulin like growth factor-1), TGF(transforming growth factor)- $\beta$ , type I collagen의 유전자가 가토 신의 성장 정도에 따라, 또한 동일 가토에서 일측신 제거후 잔여신에서 초기에 어떻게 발현되는지에 밝혀, 성장과 관련된 신장의 노화 및 섬유화 발생 기전 연구의 1차 연구자료로 삼고자 하였다. 저자들은 1, 2, 4Kg의 가토에서 일측신을 제거하여, 제거신을 이용 신장의 성장 정도에 따른 IGF-1, TGF- $\beta$ , type I Collagen의 유전자의 변화와, 또한 일측신 제거 후 1, 7일에 잔여신에서 IGF-1, TGF- $\beta$ , type I collagen의 유전자 변화를 semiquantitative RT-PCR을 시행하였으며 다음의 변화를 확인하였다. 1) IGF1-mRNA 성장 초기에 크게 증가하는 발현 양상을 보였으나(p<0.05), 성장 후기에는 증가의 정도가 감소하였다. 2) 일측신 제거후 IGF1-mRNA의 발현은 초기성장기에는 의미있게 증가하였으나 후기성장기에는 의미있게 감소하였다(p<0.05) 3) TGF- $\beta$  mRNA는 후기성장기에 초기성장기보다 감소하는 양상을 보였으나 통계적의미는 없었다(p>0.05), 4) 일측신 제거후 TGF- $\beta$ -mRNA의 발현은 초기성장기에는 감소하는 경향을 보이다가 후기성장기에는 의미있는 감소를 보였다(p<0.05). 5) Collagen-1-mRNA는 성장기에 걸쳐 증가하는 양상을 보였으나 통계적의미는 없었다(p>0.05), 6) 일측신 제거후 collagen-1-mRNA의 발현은 초기성장기에는 제거 직후(Day1)에 감소한 후 시간이 지남에 따라(Day7) 다시 증가하는 양상을 보였으나 후기성장기에는 감소 하는 경향을 보였다(p<0.05). 따라서 이들 정상 성장기에 성장과 관련되었을 것으로 생각되는 IGF-1, TGF- $\beta$ , type I collagen의 유전자 변화는 성장기의 시기에 따라 다르고 일측신 제거후 잔여신에서 동일 물질들의 유전자 변화도 성장기의 시기에 따라 다르나 전반적으로 초기에는 감소하는 경향을 보였다.