고포도당이 신장 근위세뇨관세포의 ANG II binding site에 미치는 영향

박수현, 박지영, 오영준, 강주원, 윤병철, 박형주, 한호재
전남대학교 수의과대학 생리학교실, 호르몬연구센터_

Renin-Angiotensin (ANG II) System (RAS)은 당뇨병성 신증의 발병과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. RAS의 중추적인 역할을 담당하는 ANG II의 작용은 AT_1 또는 AT_2의 수용체에 의해 매개되며 이들 수용체의 발현이 당뇨병 시 downregulation 된다고 보고되고 있으나, 이와 관련된 신호전달경로에 대해서는 전혀 알려져 있지 않고 있다. 이에 본 실험에서는 초대배양한 토끼 신장 근위세뇨관세포를 이용하여 고포도당이 ANG II binding을 downregulation시키는데 있어서 어떠한 신호전달물질들 [PKC, MAPK, PLA_2, ROS 및 TGF-β1]이 관련되는지를 알아보았다. 실험결과 ANG II binding은 AT_1 수용체 길항제인 losartan에 의해서는 특이적으로 차단되었으나, AT_2 수용체 길항제인 PD 123319에 의해서는 차단되지 않는 것으로 나타났다. 25mM (고포도당) 이상의 포도당 처리 시, 12시간 이상에서 ANG II binding downregulation이 관찰되었으며, 이러한 작용은 PLA_2 억제제들 (mepacrine, $AACOCF_3$)에 의해서 차단되었다. Mitogen activated protein kinases (MAPK)중의 extracellular signal-regulated protein kinase (ERK 1/2)억제제인 PD 98059 및 PKC 억제제들 (staurosporine, H-7, 및 bisindolylmaleimide I)에 의해서 고포도당에 의한 [^{3}H]-AA 방출 증가 및 ANG II binding downregulation은 유의성 있게 차단되었다. 또한 고포도당은 ERK 1/2를 활성화 시켰으며, 이러한 작용은 PKC 억제제들에 의해서 차단되었다. 한편 고포도당은 산화성 스트레스의 표지인 lipid peroxide 형성을 증가 시켰으며 TGF-β1 분비작용도 증가시켰다. 이러한 작용은 PLA_2 억제제들에 의해 유의성있게 차단되는 것으로 나타났다. 결론적으로 고포도당은 토끼 신장 근위세뇨관세포에서 PKC-MAPK (ERK 1/2)-ROS-TGF-β1 신호전달경로를 통하여 ANG II binding을 downregulation하는 것으로 나타났다.