

Rho A GTPase 억제에 의한 고평도당하의 배양 혈관간세포 Fibronectin 발현 감소

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 병리학교실*,
성균관대학교 의과대학 내과학교실†

우지수 · 정희수 · 남진영* · 전진석 · 홍순원* · 김윤구† · 한동철

최근 당뇨병성 혈관손상에서 Rho GTPase family의 일종인 Rac GTPase 활성도가 증가되어 있었고, 우성음성 (dominant negative) Rac-1에 의하여 당뇨병에 의한 혈관 산화성스트레스를 예방할 수 있었다고 보고되었다. GTPase 활성도에 영향을 미치는 Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) 유전자 제거 쥐에서 보고된 신장병변은 현저한 혈관간세포 확장으로 전형적인 당뇨병성 신증의 형태와 유사하였다. 또한 Rac GTPase는 actin disassembly와도 연관된다는 보고가 있어, 각종 Rho GTPase가 당뇨병성 신증의 세포외기질 대사에 영향을 줄 것으로 예측된다. 이에 저자들은 고평도당하의 혈관간세포에서 RhoA GTPase의 발현과 활성도를 조사하였고, Rho GDI 발현을 검사하였으며, Rho A 억제에 의한 고평도당의 fibronectin 단백발현에 미치는 영향을 조사하였다.

생쥐의 혈관간세포를 정상 (5.5 mM) 및 고평도당 (30 mM)하에서 배양하였으며, Rho A GTPase 활성도는 Glutathione S-transferase full down 분석을 이용하였다. Rho A 우성음성유전자 형질주입은 Lipofectamine을 이용하였으며, 전체 Rho A, Rho GDI, fibronectin 단백발현은 western blot으로 확인하였다. 배양 혈관간세포에서 고평도당에 노출된 5-10분에 activated Rho가 증가하는 것을 확인하였으며, 전체 Rho A GTPase 발현은 정상과 고평도당군 사이에 차이가 없었다. 고평도당에 의하여 증가된 fibronectin 발현은 Rho A GTPase의 우성음성 유전자에 의하여 정상군의 발현정도와 비슷하게 감소하였다. 24시간 배양한 고평도당군에서 Rho GDI 발현은 정상군과 비교하여 22% 감소되었다 (n=8).

결론: 고평도당하의 생쥐 혈관간세포에서 Rho A GTPase 활성도가 증가되어 있었으며 이는 간접적으로 Rho GDI 발현감소와 연관이 있을 것으로 추측된다. 또한 우성음성 유전자에 의하여 Rho A 활성도를 감소시키면 고평도당에 의한 fibronectin 발현 상승이 예방되어, 실험적 당뇨병성 신증의 세포외기질대사 이상에 RhoA GTPase가 영향을 미칠 것으로 예측된다.