

AQP2-cre;Atg7f/f 저칼륨혈증 모델에서 자가포식작용에 의한 AQP2의 조절 기전

가톨릭대학교 의과대학 해부학교실 및 세포사멸질환연구센터¹, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실²

김완영¹, 남선아¹, 김유미¹, 최아름¹, 김용균², 김진¹

AQP2 Regulation Mechanism by Autophagy in Hypokalemic AQP2-cre;Atg7f/f

Wan-Young Kim¹, Sun Ah Nam¹, Yu-Mi Kim¹, Arum Choi¹, Yong Kyun Kim², Jin Kim¹

Department of Anatomy and Cell Death Disease Research Center¹, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, College of Medicine², The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

콩팥 집합관의 주세포에서 수분 조절에 중요한 역할을 담당하고 있는 수분통로 2 (aquaporin 2, AQP2)의 조절기전과 자가포식 작용과의 연관성에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구는 AQP2의 분해과정에 대한 자가포식작용의 역할에 대해 알아 보고자 자가포식소포가 현저히 증가하는 것으로 알려진 저칼륨혈증 모델을 대상으로 PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) 저해제인 3-methyladenine (3-MA)를 투여한 군과 콩팥의 주세포에서만 선택적으로 DNA-cre recombinase가 발현되는 AQP2-cre mice와 Atg7f/f를 교배하여 제작한 AQP2-cre;Atg7f/f를 대상으로 한 저칼륨혈증군을 제작하였다. 정상동물의 주세포에서 total AQP2는 자유면세포막과 세포질에, s256이 인산화된 AQP2만을 표지하는 s256-AQP2, 즉 활성화된 AQP2는 주로 자유면세포막에, s261이 인산화된 AQP2만을 표지하는 s261-AQP2, 즉 비활성화된 AQP2는 주로 세포질에서 관찰되었다. 그러나 저칼륨식이 이군에서 자유면세포막의 s256-AQP2는 현저히 감소하였고, s261-AQP2는 주로 자가포식소포에 위치하고 있었다. 이러한 소견은 저칼륨혈증 때 나타나는 다뇨증이 활성화된 s256-AQP2의 감소와 s261-AQP2의 자가포식작용에 의한 제거에 의해 나타나는 현상임을 의미한다. 한편 3-MA 투여군과 AQP2-cre;Atg7f/f 저칼륨혈증군에서는 두 군 사이에 정도의 차이는 있으나 p62가 증가하고 LC3-양성 자가포식소포가 감소한 것으로 보아 이 두 군 모두에서 자가포식작용이 차단되었음을 확인할 수 있었다. 자가포식작용이 저하된 3-MA 투여군과 AQP2-cre;Atg7f/f 저칼륨혈증군 모두에서 저칼륨식에 의해 나타나는 자가포식소포가 완전히 감소하지는 않았으며, 흥미롭게도 남아있는 자가포식소포에 이 두 군 모두에서 s261-AQP2가 표지되지 않았고 세포질에 퍼져 있어 s261-AQP2가 자가포식소포에 의해서 제거되는 길이 차단되었음을 알 수 있었다. 이와 같은 연구결과로 보아, 체내 수분 조절에 중추적 역할을 담당하는 AQP2의 분해과정에 LC3/Atg7-의존성 자가포식작용이 관여함을 알 수 있었다.

Key Words: 자가포식작용, AQP2, 저칼륨혈증
Autophagy, AQP2, Hypokalemia