

# Defective Insulin-activated Cell Signaling Leads to Inhibition of Phosphatidylinositol 3 Kinase and Activation of Caspases Via Bax, a Critical Pathway Stimulating Muscle Proteolysis in Uremia

인하대학교 의과대학 신장내과

이 승 우

요독증과 같은 단백질화작용이 항진된 상태에서 근육에서의 단백질분해는 ATP-ubiquitin-proteasome (Ub-P'some) 전달과정의 활성화에 의해 일어난다. 그러나 근육단백복합체인 actomyosin complex는 Ub-P'some 전달과정에 의해 바로 분해되지 않고 세포사멸과정 (apoptosis)에서 단백질분해효소인 caspase-3에 의해 일차적으로 분해된 후 그 중간산물이 Ub-P'some 전달과정에 의해 분해되어 최근 밝혀졌다.

인슐린이 단백질화작용이 있음은 알려져 있으며, 요독증에서 인슐린 저항성이 흔히 관찰된다. 그러나 인슐린 전달과정이 단백질분해과정에서 세포사멸과정과 Ub-P'some pathway에 어떻게 영향을 미치는 지에 대해서 아직 알려져 있지 않다.

따라서 이들 전달과정들이 어떻게 연관이 있는 지를 알아보려고 근육소실의 모델인 streptozotocin 투여한 급성 당뇨병 쥐에서 세포내 인슐린전달과정, 세포사멸과정과 Ub-P'some 전달과정을 측정하였다. 대조군에 비해 당뇨병군에서 caspase-3의 근육단백 분

해산물인 14 kD의 actin fragment가 많이 관찰되었으며, Ubiquitin mRNA expression도 항진되어 있었다. 또한 당뇨병군에서 인슐린 전달과정의 중심역할을 하는 phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)의 활성도가 억제되어 있었으며, 하위 전달단계인 Akt phosphorylation도 저하되어 있었으며, 이의 원인을 찾기 위해 insulin receptor substrate-1 (IRS-1)의 serine 307 phosphorylation을 측정하였으며, 당뇨병군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다.

다음으로 세포사멸과정을 측정하였으며, 당뇨병군에서 대조군에 비해 미토콘드리아 cytochrome C의 세포질로 분비를 촉진시키는 Bax 단백질이 활성화되었고, 세포질내 cytochrome C 단백질이 증가되어 있었다. 또한 당뇨병군에서 활성화된 caspase 3가 근육세포주위에 침착되는 것이 관찰되었다. 이상의 결과로 인슐린 전달체계가 세포사멸과정을 통해 Ub-P'some 전달과정과 연계됨을 알 수 있었다.