

| | | | | | | G-C-9 |
|--|----------------------|---|---------------|------|----|-------|
| 제목 | 국문 | 벤젠 흡입에 의한 Apoptosis 와 신호전달체제에 관련된 스피ngo마이엘린과 이노시톨포스포리피드들 그리고 폴리포스파티딜이노시타이드들의 변화 | | | | |
| | 영문 | Changes in the levels of sphingomyelin, phosphatidyl inositol and polyphosphatidyl inositides involved in apoptosis and signal transduction by inhalation exposure of benzene to rats. | | | | |
| 저자 및 소속 | 국문 | 심일섭 ^{1,2} , 임호섭 ¹ , 홍현호 ¹ , 이은일 ¹ , 설동근 ¹ 고려대학교 의과대학 예방의학 교실 및 의과학연구원 환경의학연구소 ¹ , 고려대학교 대학원 보건학과 ² | | | | |
| | 영문 | Ilsub Sim ^{1,2} , Hosub Im ¹ , Hyunho Hong ¹ , Eunil Lee ¹ , Donggeun Sul ¹ Department of Preventive Medicine, School of Medicine and Institute for Environmental Health, Medical Science Research Center, Korea University ¹ , Graduate Studies of Public Health, Korea University ² | | | | |
| 분야 | 환경및산업보건 [독성-유기용제] | 발표자 | 심일섭 [일반회원] | 발표형식 | 구연 | |
| 진행상황 | 연구완료 | | | | | |
| <p>1. 목적</p> <p>이 연구의 목적은 벤젠에 흡입 노출되어진 쥐에서 apoptosis 와 관련되어진 ceramide 를 산출하는 전위체인 스피ngo마이엘린(sphingomyelin)과 survival factor 와 관련되어지는 포스파티딜이노시톨(phosphatidyl inositol (PI)) 및 PI 의 물질대사 과정에 관여하는 폴리포스파티딜이노시타이드(poly phosphatidyl inositides)들의 변화를 살펴보는 데 있다.</p> <p>독성물질들의 생체내의 영향은 노출후 여러 가지 유입 경로를 거쳐 오염 물질이나 그들의 물질 대사 물질들이 세포의 생체막을 통과 하여 직접 DNA 에 작용하는 경우 보다는 막에 존재하는 막 단백질 및 막 지질 분자들에 작용을 하여 그들의 활성화 및 구조, 형태적 변화를 통하여 2 차 물질들을 산출하여 직 간접적으로 DNA 의 손상과 발현에 영향을 끼쳐 여러 가지 질병 및 증상들을 일으키게된다. 이러한 영향중 특히 지질 분자들에 관계하여 apoptosis 나[19-22] 신호 전달체제(signal transduction system)에 많은 변화를 받게된다.</p> <p>apoptosis 와 신호 전달 체제에 관여하는 지질분자들은 주로 인지질(Phospholipids)들로서 포스파티딜 이노시톨(Phosphatidyl Inositol(PI)), 스피ngo마이엘린(Sphingomyelin(SM)) 그리고 포스파티딜세린(Phosphatidyl serine(PS))을 들수가 있다. 이 중 PI 는 신호전달체제의 가장 중요한 PI 물질대사의 주요 요소이며 PS 와 SM 은 apoptosis 에 관여하는 요소들인데 SM 은 apoptosis 을 일으키는 세르아마이드(ceramide)의 전위체 이기도 하다. PI 는 PI 물질대사의 시발물질으로서 신호전달체제의 주요 분자로서 알려져왔으며 apoptosis 와 상관하여 세포의 생존요인(cell survival factor)로서 밝혀져왔다.</p> <p>그러므로 이 연구의 목표는 유전독성물질의 대표적인 물질인 동시에 발암 물질로서 알려진 벤젠을 대상으로 쥐에 흡입 노출시켜 생체 각 조직 세포내의 지질중 apoptosis 와 신호전달체제에 관련되어진 물질의 변화를 밝혀내어 생화학적 정보를 산출하며 그결과를 비교 분석하여 유전독성물질의 노출 평가에 대한 새로운 지표(biological monitoring marker)의 역할자로서의 가치를 알아보는 데있다.</p> <p>2. 방법</p> <p>이 연구는 barrier system 의 동물실에서 1주일간 순화시킨 후 건강하고 발육상태가</p> | | | | | | |

양호한 4주령의 수컷 Sprague-Dawley rats(100±20g)들을 실험대상으로 사용할 것이며 이들 rat 들은 벤젠 노출 농도(0ppm;control, 1ppm, 10ppm, 100ppm, 200ppm, 400ppm, 600ppm) 에 따라 7개 그룹으로 나누어 실험되어졌다. 7개 그룹으로 나누어진 rat 들은 각각의 벤젠농도로 흡입 챔버내에서 1일 6시간 주 5일 6주간 동안 노출이 되어진후 2주 동안의 회복기를 갖었다. 각 기간동안 노출되어진 흰쥐를 halothane 으로 마취후 혈액및골수 그리고 각 장기조직(심장, 간, 뇌, 폐, 고환)들을 적출하였다. 적출되어진 조직들은 무게가 측정되어진후에 액화 질소로 가루 형태로 갈아진후 클로로포름(chloroform)과 메탄올(methanol)으로 지질이 추출되어졌다. 추출되어진 지질은 Phosphate assay와 Thin Layer Chromatography, Densitometry 등의 방법을 통하여 Standard와 함께 정량분석 되어졌다. 또한 흰쥐의 벤젠의 노출 평가를 알기 위하여 요에서 벤젠 물질대사의 최종산물인 뮤코닉산(muconic acid)을 측정되어졌다.

3. 결과

벤젠에 노출되어진 쥐의 간 조직으로부터 추출되어진 지질중 인지질의 양은 노출 농도 및 기간에 따라 약간의 감소를 보여주었다. 대조군의 간 인지질의 구성은 포스파티딜콜린 (phosphatidylcholine, PC), 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamine, PE), 포스파티딜세린(phosphatidylserine, PS), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol, PI), 그리고 스펅고마이엘린(sphingomyeline, SM)들이 41.92 %, 30.76 %, 5.63 %, 14.61 %, 7.09 %를 보여준다. 이런인지질 구성의 변화는 벤젠 농도에따라 그리 큰변화를 일으키지않은 반면에 세르아마이드(ceramide)의 경우 많은 변화를 보여주고있다.

4. 고찰

벤젠은 생체내에 여러 경로를 통하여 유입 되어진 후 대사 과정을 거쳐 catechol 과 hydroquinone 같은 2차 대사물질들을 산출하는데 이러한 대사 물질들은 생체내 거대분자들인 단백질과 DNA 등과 공유결합을 함으로써 그들의 세포성장의 억제나 DNA 발현의 방해를 통하여 독성 기작을 수행하게된다. 또한 DNA 손상을 일으킴으로서 직접적인 DNA 기능을 억제하며 직 간접적 경로를 통하여 apoptosis를 수행할 것으로 사료된다. ceramide는 SM의 분해시 인지질인 포스파티딜콜린 (phosphatidylcholine, PC)과 함께 생성되는 화합물로서 세포내에서 apoptosis를 야기시키는 주요 요소로서의 역할을 수행한다. 또한 인지질중 포스파티딜세린 (phosphatidylserine, PS)도 직접적인 apoptosis에 관련하는 분자로서 생체내의 PS 변화는 apoptosis에 많은 영향을 끼치는 것으로 알려져있다. 벤젠에 ceramide의 증가는 이러한 사실들을 알려주며 무엇보다도 벤젠의 농도 증가에 따르는 이분자들의 변화와 저 농도에서의 변화는 이러한 지질 분자들이 생체 노출 지표로서의 역할을 수행함을 보여준다고 할 것이다. 그동안 인간의 혈구세포에서 survival factor로서 알려진 PI3kinase(PI3K)의 기질의 역할을 담당하는 PI 분자의 증가는 PI3K나 다름 PI4K들의 활성화의 억제를 나타냄으로서 survival factor의 역할이 벤젠 노출시 억제되어짐을 보여주었으나 쥐의경우는 많은 변화를 보여주고 있지는 않았다. 결과적으로 벤젠 노출시 이러한 지질 분자들의 변화는 생체지표로서 사용되어질 수 있는 근거를 제공하고있으며 앞으로 이러한 분자들의 변화가 벤젠 특이성을 나타내는 지에 관한 연구는 더 필요 되어질 것이다.