

Glucocorticoid Receptor와 cAMP Pathway를 통한 Ginsenoside-Rg₁의 전사유도 효과에 관한 연구

정은아, 이광열, 이승기

서울대학교 약학대학

본 실험실에서는 인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)에서 분리 정제된 Ginsenoside-Rg₁ (G-Rg₁)이 흰쥐 일차배양 간세포에서 tyrosine aminotransferase (TAT) 유전자의 전사를 조절하며, G-Rg₁의 TAT 전사유도는 glucocorticoid receptor (GR)와 cAMP 경로를 통해서 나타난다는 것을 제시한 바 있다. 이에 본 연구에서는 G-Rg₁이 일반적으로 glucocorticoid 및 cAMP 신호전달체계를 통하여 전사를 유도한다는 것을 직접적으로 밝히기 위해 glucocorticoid response element (GRE)와 cAMP response element (CRE) 등의 enhancer로 유도되는 luciferase reporter gene plasmid인 pGRE2-luc와 pCRE-luc를 만들어서 FTO2B 흰쥐 간암세포에 transfection시킨 후 G-Rg₁이 GRE와 CRE의 promoter를 통한 luciferase 발현에 어떤 영향을 주는지 관찰했다. pGRE2-luc를 transfection한 경우 G-Rg₁은 luciferase 발현을 농도 의존적으로 증가시켰으며, 5 μ M에서 대조군에 대하여 약 7배 이상 증가된 전사유도 효과를 나타냈고 이런 증가효과는 glucocorticoid receptor antagonist인 RU486에 의해 대조군 수준으로 억제되었다. Glucocorticoid를 포함한 steroid의 신호전달체계가 PKA나 PKC 등의 경로와 관련되어 있다는 증거가 최근에 많이 보고되고 있는데, 본 연구에서도 pGRE2-luc가 transfection된 FTO2B에서 dexamethasone에 의한 luciferase 유도 효과가 dibutyryl cAMP (Bt₂cAMP)에 의해 상승적으로 증가됨을 확인했으며, G-Rg₁의 효과도 Bt₂cAMP에 의해 상승적으로 증가된다는 것을 발견했다. G-Rg₁이 glucocorticoid receptor의 양을 down-regulation 시킨다는 점 또한 dexamethasone과 유사하다는 것을 Western blot으로 관찰하였다. pCRE-luc를 transfection한 FTO2B cell에서도 G-Rg₁에 의해 luciferase 발현이 농도 의존적으로 증가되어 30 μ M에서 2~3배 정도 증가된 전사유도 효과가 나타났으며 이 효과는 cAMP-dependent protein kinase (PKA)의 competitive inhibitor인 Rp-cAMPS에 의해 억제되었다. CRE oligonucleotide를 이용한 gel mobility shift assay 결과 G-Rg₁에 의해 CRE/CREB 결합활성이 증가됨을 확인하였다. 이로써 G-Rg₁에 의한 pCRE-luc 유전자 전사 유도 효과는 G-Rg₁에 의한 CREB 결합활성 증가에 기인한다고 할 수 있다. 이러한 실험 결과로써 G-Rg₁이 glucocorticoid receptor와 cAMP 신호전달체계를 통해 유전자 발현을 조절할 가능성을 제시한다.