

P43

Glucocorticoid receptor interacting protein 1 (GRIP-1)에 의한 CAR (Constitutive Activated Receptor)의 리간드 독립적인 핵이동과 활성촉진

Gyesik Min^{1,2}, J. Kim Kemper², and Byron Kemper²

¹진주산업대학교 미생물공학과

²Department of Molecular and Integrative Physiology, College of Medicine at
Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801

Phenobarbital (PB) 에 의한 CYP2B 유전자의 전사촉진은 CAR (Constitutive Androstane Receptor)가 핵으로 이동하면서 일어난다. 본 실험을 통해 CAR와 p160 coactivator인 GRIP-1 (Glucocorticoid Receptor Interacting Protein-1)과의 상호 작용을 In vitro와 In vivo에서 조사하였다. GST-pull down 과 affinity DNA binding을 통하여 GRIP-1과 CAR가 결합함을 보였으며, Gel Shift 분석 결과, C-terminal을 함유한 GRIP-1만 CAR에 결합하였고, 이는 CAR agonist에 의해서는 증가되었으나 antagonist에 의해서 감소함을 나타냈다. 배양된 간암세포에서 GRIP을 발현시켰을 때, CAR에 의한 PBRU (Phenobarbital Responsive Unit) promoter 의 전사촉진 효과가 2-3배 증가하였다. In vivo 생쥐에서 transfect 된 GRIP-1의 발현은 CAR의 발현에 의한 CYP2B1 PB-dependent enhancer의 전사 촉진 효과보다 5배 증가되었다. CAR 와 GRIP-1을 동시에 발현했을 때는 150배의 시너지 효과를 가져와 Phenobarbital 에 의한 전사촉진과 동일한 수준을 나타내었다. 또한 생쥐의 간에 대한 GRIP-1의 발현은 GFP-CAR의 핵이동을 초래하였다. 이러한 결과들은 Phenobarbital에 의한 CAR의 CYP2B 전사촉진 기전에 p160 coactivator가 관여함을 보여준다.