

S-adenosylmethionine decarboxylase partially regulates HL-60 cell growth and proliferation via controlling intracellular ROS level: sensitization to γ -radiation

김진식, 조은위¹, 변희선, 문명숙, 김국찬, 정해원², 김인규

한국원자력연구소

한국생명공학연구원¹, 서울대학교²

요 약

폴리아민은 세포의 성장과 분화에 있어서 그 중요성이 이미 많이 알려져 있다. 이들 중 스퍼미딘과 스퍼민은 S-아데노실메티오닌 디카르복시라아제(S-adenosylmethionine decarboxylase (SAMDC))에 의해 합성이 이루어진다. 본 연구는 전골수성 백혈병 세포주인 HL-60 세포에 small RNA interference 방법으로 SAMDC 유전자의 발현을 억제하여 스퍼미딘의 합성을 억제시켰다. 그 결과 세포내 푸트리신의 양과 ROS 생산이 증가되었으며, 세포의 성장이 억제되고 부분적으로 세포의 사멸이 증가함을 관찰할 수 있었다. 이러한 세포내 ROS의 증가는 γ -GCS 유전자와 GSH synthetase 유전자 발현의 억제로 세포내 GSH 수준이 낮아지고, 세포내 iron uptake 증가로 생기게 된 결과이며, 항산화제인 N-acetylcysteine 과 iron chelator인 desferioxime의 처리로 세포의 성장억제를 부분적으로 막을 수 있었다. SAMDC disrupting transfectant cells에서 ROS에 의해 유도된 DNA의 손상의 증가는 소핵분석과 단세포전기영동법을 이용해 확인하였으며, 세포의 산화적 스트레스 상황에서 DNA의 손상이 증가하는 이유는 SAMDC의 억제가 histone H4의 acetylation의 이상으로 인해 ATM, RAD-51, Mlh-1 MSH-2, PARP와 같은 DNA repair 유전자의 발현이 낮아지게 되고, thioredoxin 과 catalase 같은 항산화효소들이 유도되지 않아 repair system과 antioxidant defense system에 영향을 준 결과임을 확인할 수 있었다. SAMDC disrupting transfectant cells은 세포의 성장과 사멸 뿐 만 아니라 방사선에 의해 유도된 DNA의 손상과 세포사(apoptosis)에 영향을 주었다. 이러한 결과를 통해, 본 연구는 종양세포에 있어서 SAMDC의 발현이 세포의 성장과 방사선과 같은 stress factors에 대한 민감도에 영향을 준다는 것을 확인할 수 있었다.