

흰쥐 대동맥의 수축반응과 열충격단백질에 대한 비소의 영향

박 태 규 · 권 윤 정 · 김 중 영
경북대학교 의학과 약리학교실
(2003년 5월 2일 접수; 2003년 6월 25일 채택)

Effect of Arsenic on Heat Shock Protein and Vascular Contractility of Rat Aorta

Tae-Gyu Park, Yun Jung Kwon and Choong Young Kim

Department of Pharmacology, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea

(Manuscript received 2 May, 2003; accepted 25 June, 2003)

In order to examine if arsenic, one of environmental stresses, contributes to hypertension as one of cardiovascular pathological factors, this study was performed in vivo and in vitro, using intacted or pithed rats and aorta ring preparation, respectively. And also the relationship between expression of heat shock protein (HSP) 90 and vasoactives-induced contractile response was elucidated.

To measure blood pressure, the carotid arterial pressure was recorded on physiograph(Grass Co. 79E) connected to strain gauge. On the other hand, contractile response of vascular ring preparation isolated from rat was determined in organ bath and was recorded on physiograph connected to isometric transducer. And HSP was detected by Western blotting whole cell lysis.

Preganglionic nerve stimulation was increased by 26.0% in arterial pressure of rat treated with arsenic.

Vascular contractile response was monitored and HSP were measured by Western blotting of whole lysis prepared from samples exposed with 0, 0.5, 1, 2 and 4 mM of arsenic for 8 hours. The dose-vascular responses of potassium chloride were augmented by increasing dose of arsenic in the strips exposed to arsenic for 8 hours, and were not augmented for 1, 3, 5 hours. And the response of relaxation of rat aorta induced by histamine was not influenced by arsenic stress.

The increase of HSP 90 expression in rat aorta was pronounced at 8 hours after 4 mM of arsenic treatment, but HSP 60 expression was not.

Arsenic stress not only increased the expression of HSP 90 in the rat aorta, but also augmented contractions to potassium chloride.

These results indicated that arsenic stress was sufficient to induce heat shock protein 90, resulting in increased vascular contractility in rat aorta.

Key words : Heat Shock Protein, Vascular Contractility, Arsenic, Rat Aorta

1. 서 론

외부에서 가한 열충격 뿐 아니라 알코올섭취, 흡연 등 유해물질 노출에 의해 스트레스가 가해지면, 생체 내에서는 항상성 유지를 위하여 열충격단백질

(Heat shock protein, HSP)이 유도되어진다.^{15,20} HSP는 세포의 다른 단백질과 반응하여 체내 단백질의 합성, 분해, 안정화 및 수송 등의 여러 기능을 나타내어 외부 스트레스에 대해 세포생존에 필요한 단백질로 보고되고 있다.²¹

열충격단백질은 HSP 20, HSP 25, HSP 27 kDa과 같은 small molecules과 HSP 60, HSP 70, HSP 90, HSP 110 kDa과 같이 여러 가지 형태로 발현되는데, 외부 스트레스원에 따라 다양한 스트레스 단

Corresponding Author : Tae-Gyu Park, Department of Pharmacology, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea
Phone : +82-53-420-6935
E-mail : tagpark@knu.ac.kr

백질이 발현되고 그 양상도 여러 가지 형태로 나타나게 된다.^{3,17)}

한편 외부 스트레스에 대해 세포의 생존이나 유지하는데 관여하는 HSP는 평활근 질환이나 혈관수축력을 증가시키는 작용이 있는 것으로 알려져 있다.^{15,21)} 이는 알코올과 같은 외부의 각종 환경 스트레스가 HSP 생성을 촉진시키고,²²⁾ HSP 합성으로 인해 체내 방어기작을 보이는 한편 혈관의 수축력이 조절되는 등 심혈관계를 조절하는 것으로 알려지고 있다.¹³⁾ 즉, 열자극이나 알코올 등 외부 스트레스에 대해 방어기작으로 열충격단백질이 생성되는데, 체내방어작용 뿐 아니라 혈관의 수축증가와 고혈압 유발에도 관여할 것으로 여겨진다.

고혈압이 될 유전적 소인을 가진 사람들에게 청년기를 지나 나이가 들면서 발병이 증가되는 요인 중의 하나로 알코올, 당뇨, 고염, 중금속 노출 등과 같은 여러 가지 외부 스트레스를 들 수 있다.

환경요인 중 비소는 우리가 마시는 물과 식품에도 함유되어 있을 만큼 자연계에 널리 존재하여 우리가 인식하지 못하는 사이에 체내에 축적되어 구토, 복통, 중추신경계 장애, 심장쇠약 및 심혈관계 질환을 유발할 수 있다고 한다.^{1,19)} 비소에 장기간 노출된 환자에서 고혈압 유발원인이 될 수 있음을 지적한바 있으나,⁵⁾ 비소가 고혈압을 유발하는지 불분명하다는 보고도 있다.¹¹⁾ 또 동물실험에서 비소 처리에 의한 혈관 수축력의 변화와 열충격단백질과의 관련성에 관한 연구는 전무한 실정이다.

이에 본 연구는 환경 스트레스요인으로 농도에 따라 비소를 처리하였을 때 대동맥에서 발현되는 열충격단백질의 양상과 혈압 및 혈관 수축력에 미치는 영향을 관찰하여 비소가 혈관 수축과정에 관여할 수 있는지를 검토하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 흰쥐의 생체 내 실험

2.1.1. 동물 및 비소 처리

동물은 300-330 g의 수컷 흰쥐(Sprague Dawley Rat)를 실험에 이용하였다. 사용한 금속류인 비소(Arsenic acid, Sigma)를 15 µg/Kg으로 복강주사하여 12시간 경과 후 실험을 수행하였다. 쥐의 생육상태를 확인하고 비소투여에 의한 혈압과 심박동수를 다음 방법에 의하여 측정하였다. 대조군은 비소 대신에 생리식염수를 처리하였다.

2.1.2. 흰쥐의 혈압 측정

대조군과 비소를 처리한 군은 각각 pentobarbital sodium(Entobar, 35 mg/Kg)을 복강 내로 주사하여 마취시킨 상태에서 경동맥으로 polyethylene tube를

삽입하여 혈압과 심박동수를 측정하였다. 혈압은 pressure transducer를 사용하고 혈압변화를 physiograph(Grass Co. 79E) 상에서 측정하였다.

2.1.3. 교감신경 자극과 승압반응의 비교

대조군과 비소를 처리한 흰쥐를 각각 pentobarbital sodium(35 mg/Kg, 복막강내 투여)으로 마취한 상태에서 경정맥은 약물주입을 위해, 그리고 총경동맥은 혈압측정을 위해 polyethylene tube를 각각 삽입하였다. 기관삽관을 마친 후 Gillespie 등⁸⁾의 방법에 따라 직경 2 mm 구리막대를 이용하여 안와로부터 대공을 통하여 척추로 삽입하여 뇌척수를 완전히 파괴시켰다. 즉시 인공호흡기(Narco Biosystems, V5 Kg)를 사용하여 12-13 cm H₂O의 흡기시 양압을 가하면서 분당 50회로 인공호흡을 시행하였다. 근육이완제로는 d-tubocurarine (1 mg/Kg, Sigma)을 사용하였다. 주로 제 7에서 제 9 흉추신경을 20 V, 1 ms, 10 ch 동안 자극 빈도를 증가시키면서(2, 4, 8, 및 16 Hz) 전기자극(Narco Biosystem, SI-10)을 가하여 위의 방법에 의하여 혈압을 측정하였다.

2.2. 적출 대동맥실험

2.2.1. 대동맥의 적출

Sodium pentobarbital(35 mg/kg, 복막강 내 투여)로 마취한 흰쥐를 수술대에 고정시키고, 복부 정중앙을 절개한 후 복부대동맥을 절단하여 사혈시킨 후 흉부를 열고 하행성 흉부대동맥을 적출하였다. 적출된 대동맥은 차가운 modified Krebs 용액 속에서 조심스럽게 혈관 주위의 결체조직을 제거한 후 4 mm 고리절편을 만들어 Magnus 관내에 현수시키고, 혼합가스 (95% O₂, 5% CO₂)를 공급하면서 pH는 7.4로, 온도는 37 °C로 유지시켰다. 실험에 사용한 Modified Kreb's solution의 조성(mM)은 다음과 같다.

NaCl 115.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 1.2, Dextrose 10.0. 혈관고리절편은 2.0 g의 기저장력하에서 일정시간 안정화시킨 후 혈관의 수축이완 반응은 force displacement transducer (Narco Biosystems, Myograph F-60)을 사용하여 physiograph (Narco Biosystems, MK IV-P) 상에 기록하였다.¹⁴⁾

2.2.2. As 처리에 따른 적출혈관의 수축 및 이완 반응

혈관을 Kreb's solution에 현수적응 시킨 후 Magnus 관내에 arsenic acetate를 각각 0, 0.5, 1, 2, 4 mM로 1시간동안 처리하였다. 1시간 후 Kreb's 영양액으로 3회 세척 후 1, 3, 5 및 8시간 뒤에 혈

흰쥐 대동맥의 수축반응과 열충격단백질에 대한 비소의 영향

관의 수축 및 이완제의 반응을 관찰하였다.

현수시킨 혈관의 수축반응은 22 mM과 55 mM의 KCl 처리로 나타나는 혈관의 수축을 측정하였다. 이완제는 10^{-9} ~ 10^{-5} M histamine을 처리하여 혈관이완력의 변화를 측정하였다.

2.3. Western blotting

열충격단백질(HSPs)의 발현은 혈관조직을 10 mM DTT/acetone용액에 침적시켜 하루동안 -70 °C에서 동결 건조시켰다. 조직을 homogenizer buffer에(pH 7.0) 320 mM sucrose, 50 mM Tris, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100, 1 mM DTT, 단백질 분해억제제로 10 μg/ml epeptin, 10 μg/ml trypsin inhibitor, 2 μg/ml aprotinin, 100 μg/ml PMSF (pH 7.0)를 넣고 분쇄시킨 후 Bradford법으로 단백질을 정량하였다. Laemmli의 방법에 따라 전기영동(7.5% acrylamide, 1.5 mm 두께)으로 분리된 단백질은 transblotter(Bio-Rad)를 사용하여 PVDF막 (Hybond-C super, 0.45 mm 구멍 크기; Amersham)에 전기 이동(90 V-1시간 후 120 V-4시간)시키고, HSP 60과 HSP 90(heat shock protein) 항체(1:250, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 2시간 동안 처리하였다. Tween 20으로 3회 세척한 후 다시 1시간 동안 horse-radish peroxidase가 부착된 2차 항체(1:2,000, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 부착시켰다. 특이 항체로 반응시킨 단백질은 ECL(enhanced chemiluminescence) 용액(Pierce)을 사용하여 PVDF막에 발광시키고 X-ray film에 노출시켜 분석하였다.

2.4. 약물 및 데이터 분석

KCl, histamine, HSP antibody 등은 Sigma 사의 시약을 구입하여 사용하였고, 나머지 시약들은 실

험용 일급시약을 사용하였다.

각 측정치는 평균치±표준오차로 나타내었으며, 대조군과 처리군의 차이는 t-test를 이용하여 $p<0.05$ 미만일 때 유의성이 있다고 판명하였다.

3. 결과

3.1. 흰쥐의 혈압에 미치는 영향

3.1.1. 비소 투여에 의한 혈압의 변화

흰쥐 복강으로 15 μg/Kg 비소를 처리한 경우 혈압의 변화는 Fig. 1-A에서 보는 것과 같다. 비소 처리 후 12시간이 경과한 후 측정한 흰쥐의 수축기 혈압은 대조군과 비소 처리군에서 각각 132.8 ± 5.5 과 142.8 ± 3.6 mmHg 이었고, 이완기 혈압은 각각 98.7 ± 4.2 과 114.8 ± 1.5 mmHg를 나타내어 혈압의 평균치는 각각 113.0 ± 4.6 과 126.2 ± 2.8 mmHg로서 비소 처리로 이완기 혈압이 상승되었다.

3.1.2. 비소가 교감신경 자극에 의한 혈압반응에 미치는 영향

기관 삽관을 마친 후 Gillespie 등(1970)의 방법에 따라 뇌척수를 파괴한 뒤 제 7, 8, 9 흥추신경을 전기 자극하여 송압반응을 관찰한 결과는 Fig. 1-B 와 같다. 2, 4, 8, 16 Hz로 전기자극 시에 대조군의 혈압은 각각 16.7 ± 0.3 , 26.2 ± 2.1 , 51.7 ± 2.1 및 77.2 ± 2.3 mmHg 이었고, 비소 처리군은 각각 20.2 ± 1.0 , 33.7 ± 3.5 , 59.6 ± 3.8 및 88.8 ± 4.2 mmHg로서 대조군에 비해 비소를 처리했을 때 증가된 값을 보였다.

3.2. 적출 대동맥실험

3.2.1. 적출한 혈관의 수축실험

적출한 대동맥을 organ bath에 현수시키고, 0,

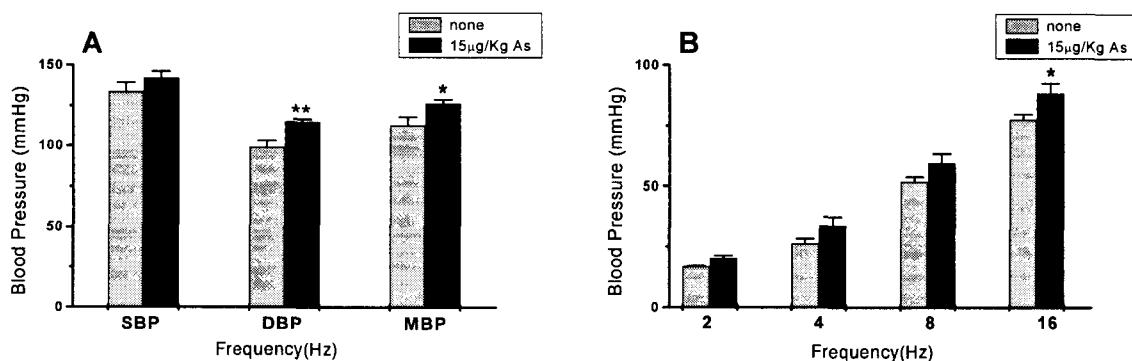


Fig. 1. Changes of arterial blood pressure of the rat treated with arsenic, and preganglionic nerve stimulation(20V, 1ms, for 10 sec at 5 min intervals). A shows the blood pressure of rat treated with 15 μ g/Kg arsenic for 12 hours. B shows the blood pressure of the rat treated with 15 μ g/Kg arsenic for 12 hours, and preganglionic nerve stimulation after pithing. Each column represent mean of 5 rats with vertical bars showing S.E.M. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. control, non-treated group with arsenic.

0.5, 1, 2 및 4 mM 비소를 처리한 후 1, 3, 5 및 8 시간이 경과한 후 22와 55 mM KCl을 처리했을 때 혈관 수축력을 Fig. 2에 나타난 바와 같다. 비소처리에 따른 수축제의 반응에서 비소 처리 후 3시간째부터 다소 차이를 보여 비소처리 8시간째 55 mM KCl에 의한 0, 0.5, 1, 2, 및 4 mM 비소 처리군은 각각 18, 21, 20, 23 및 25 mN을 보여 대조군에 비해 각각 16, 11, 28 및 39% 증가된 수축력을 나타내었다. KCl 처리 시 혈관의 수축력은 비소처리 후 시간이 경과할수록, 비소처리 농도가 증가될수록 다소 증가된 혈관수축력을 나타내었다.

3.2.2. 대동맥의 이완실험

비소를 처리한 적출 대동맥에 이완제를 처리했을 때 혈관의 이완반응의 변화를 조사하였다. 10^{-9} ~ 10^{-5} M histamine을 처리한 경우 Fig. 3에서 보는

바와 같이 완만한 이완력을 나타내었다. 비소처리 후 3시간째 histamine 10^{-9} 에서 10^{-5} M로 처리농도가 증가될수록 완만한 이완력을 나타내었고, histamine 10^{-5} M에서 4 mM 비소 처리군은 대조군에 비해 촉진된 이완력을 보였으나, 5시간째에는 처리군간 차이가 없었고, 8시간째에는 비소처리농도에 따라 다소 촉진된 이완력을 보였으나 유의적이지 않았다.

3.3. 생물학적 실험

3.3.1. Western blot analysis

혈관의 수축과 이완실험을 끝낸 혈관을 SDS-PAGE 법으로 정량한 단백질량의 변화는 Fig. 4와 같다. 환경 스트레스를 받게되면 혈관에서는 스트레스를 방어하기 위해 열충격단백질을 합성하게 된다. HSP family 중에서 HSP 90 양을 조사해 본

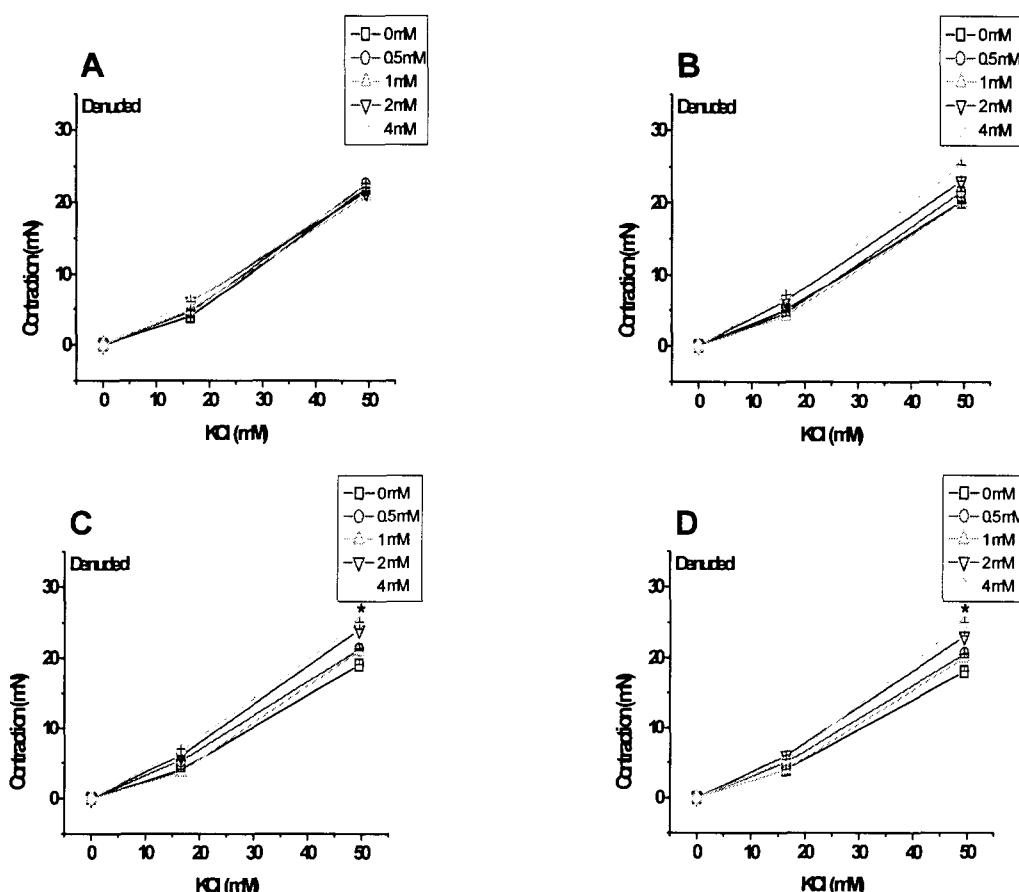


Fig. 2. Cumulative dose-contractile response for KCl in arsenic-treated rat aortic rings without endothelium. The contractile response to KCl in 1 hour[A], 3 hours[B], 5 hours[C] and 8 hours[D] after arsenic treatment. The tension expressed as mN. The data were expressed as means of 33 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. control.

환쥐 대동맥의 수축반응과 열충격단백질에 대한 비소의 영향

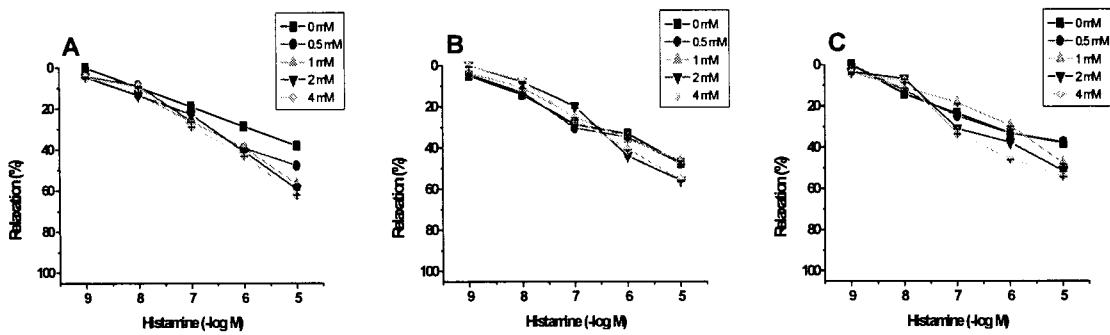


Fig. 3. Cumulative log concentration-response curves for histamine arsenic-treated rat aortic rings at 3 hours[A], 5 hours[B] and 8 hours[C]. Aortic rings were pre-contracted with phenylephrine to submaximal levels(85%), from which relaxation was induced by histamine in the presence of endothelium. The data were expressed as means of 18 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. control.

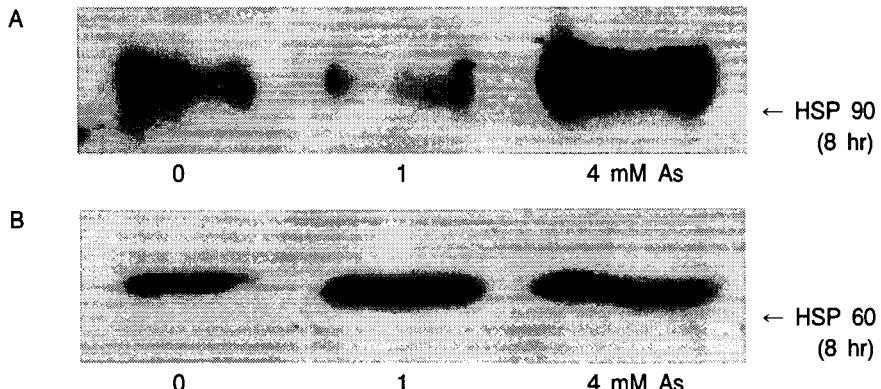


Fig. 4. Western blot analysis of HSP 90 protein[A] and HSP 60[B] in 0, 1, and 4 mM arsenic-exposed rat aortic rings at 8 hours after arsenic treatment, respectively. Expression of HSP 90 was markedly increased at 8 hours after arsenic treatment(4 mM). Five independent experiments showed similar results.

결과 비소처리 농도를 0, 1 및 4 mM 비소를 처리한 경우 처리 후 8시간째 4 mM 비소 처리군은 대조군에 비해 현저하게 증가된 열충격단백질이 발현되었으나, HSP 60의 경우 비소 처리군은 대조군에 비해 다소 증가되었으나 유의적인 차이를 보이지 않아 HSP 90과는 다른 양상을 보여주었다.

비소 스트레스에 대해 체내 방어기작으로 열충격단백질(HSP 90) 양이 증가되었는데, 비소 스트레스를 받은 후 열충격단백질이 유도되는데는 일정시간이 필요하다는 것을 알 수 있었다.

4. 고 찰

본태성 고혈압에 대한 보고는 부족한 편이지만, 속발성 고혈압은 신동맥협착증, 내분비질환 등이 원인이 되어 발생할 수 있다. 다양한 환경스트레스 외부요인에 의해 고혈압이 유발될 수 있는데, 이는

외부 환경요인이 혈관의 수축에 영향을 미칠 수 있고, 체내 방어기작으로 스트레스 단백질이 발현되게 된다.³⁾

중금속 오염 역시 인체에 미치는 스트레스요인 중의 하나로 볼 수 있으며, 이 중금속 중 비소는 중추신경계, 위장관계 뿐 아니라 심혈관계에도 유해한 작용을 나타낸다고 한다.^{1,2)} 이에 비소의 심혈관계 및 스트레스성 단백질 발현에 미치는 영향을 관찰하여 비소에 의한 고혈압 유발 가능성을 확인하고자 실시한 실험에서 비소를 처리한 환쥐의 평균혈압이 증가되었고, 뇌척수를 파괴한 환쥐의 자율신경전기자극에 의한 혈압상승은 비소처리로 말초자극에 의해 혈압이 상승될 수 있다는 것을 나타내었다.

본 연구의 적출혈관실험에서 KCl 투여에 의한 혈관수축력의 증가는 비소처리 후 3시간에는 비소

농도에 따라 변화되지 아니하였으나, 처리 후 8시간에는 비소 처리 농도 증가에 따라 KCl에 의한 수축력의 증가가 상승되었다. 아드레날린성 α 수용체와 작용하여 세포 내 저장칼슘 유리에 의한 phenylephrine과는 달리 KCl은 potential operated calcium channel을 통한 calcium 유입에 의해 혈관 평활근이 수축된다고 한다.^{4,12)}

본 실험으로서 비소가 칼슘유입 및 유리에 관여하는지는 알 수 없으나, 비소가 KCl에 의한 수축에 미치는 영향이, 비소처리 후 비교적 장시간(8시간) 요한 것은, 쥐의 혈관에서 열 자극과 알코올 자극을 받은 지 5시간 후에 KCl에 의한 수축력증기가 더 상승되고, HSP 발현도 열 자극과 알코올 자극을 받은 .5시간 후에 나타났다는 보고와 관련이 있는 것 같다.^{14,22)} 이는 외부 스트레스에 의하여 세포내의 이차적인 생화학적 변화에 의한 것으로 추측된다.

비소를 처리한 적출혈관에 대한 혈관 수축제 및 이완제에 대한 본 실험의 결과는, foscokolin 및 nitropusside에 의한 혈관 이완반응이 비소처리로 억제되고, KCl에 의한 수축에는 영향을 주지 아니하였다는 Knoepp 등¹⁵⁾의 보고와는 상반된 결과로, 그 차이가 어떤 원인에 기인된 것인지는 더 규명되어야 할 문제점으로 남아있다. Xu 등²¹⁾은 혈압을 상승시키는 약제들에 의한 혈압상승 정도가 스트레스 단백질의 발현 정도와 관련이 있으며, 이는 혈압상승제가 스트레스 원으로 작용하여 혈압상승에 대한 혈관 보호기전에 의하여 스트레스 단백질이 발현되는 것으로 보았다.

이와 같은 현상은 외부 스트레스를 받게되면 혈관에서는 스트레스 단백질을 합성하게 되는데,⁹⁾ 이런 스트레스 단백질 중에 열충격단백질(heat shock protein, HSP)은 HSP 60, HSP 70, HSP 90, HSP 110, HSP 30 kDa 및 HO-1, MTF-1과 같이 스트레스 요인에 따라 다양한 스트레스 단백질이 발현한다고 한다.¹⁶⁾

본 실험에서 비소를 처리한 혈관에서는 HSP 60은 차이가 없었고 HSP 90 발현은 증가되었다. 이는 비소 스트레스를 받았을 때 HSP 종류에 따라 발현과 억제되고 또한 열충격단백질의 조절에는 일정시간이 필요하다는 것을 알 수 있다. 이는 알콜 처리 시에도 유사한 결과를 보였다.²²⁾ 또한 비소 스트레스에 대해 8시간째 열충격단백질이 발현되었고, 혈관수축제의 수축작용에 미치는 비소의 농도 증가에 의한 반응도 비소노출 후 8시간에 비소농도에 따른 차이가 나타난 것과 관련이 있을 것으로 여겨진다.

비소 처리로 인해 혈관자체가 손상되어 영향을 받는 것보다는 비소 스트레스를 방어하기 위해 열충격단백질의 발현이 증가되고, 이 열충격단백질이 혈관수축력에 영향을 준 것으로 볼 수 있을 것이다.

본 실험에서 비소 처리 후 8시간에 비소농도에 따른 HSP 90 발현은 알콜처리 시 HSP 70과 유사하게 증가되었다.²²⁾ 스트레스 원에 따라 스트레스 단백질의 유전자 발현양성이 차이를 보여,¹⁷⁾ 비소처리 시 배세포에서 HSP 70과 101이 발현되었으나 카드뮴 처리 시는 HSP가 발현되지 아니한다는 보고¹⁰⁾로 스트레스 원 또는 스트레스 세포에 따라 스트레스 단백질의 종류 및 발현시간에 차이가 있는 것으로 보인다.

위에서 언급한 열충격단백질은 열자극으로 세포 죽음과 관련된 열자극에 의한 핵변화를 회복하고 수리하는데 직접적인 역할을 하며,¹⁸⁾ 세포의 생장을 촉진하여 위험한 외부 스트레스에 대해 저항력을 키워준다고 한다.⁷⁾ 즉 열충격단백질은 외부의 다양한 스트레스에 대해 자신을 보호하는 방어기작의 일부로 HSP가 발현되는 것을 알 수 있다.

본 실험에서 비소처리 8시간에 비소농도가 증가됨에 따라 혈관세포의 HSP 90 발현증가를 확인하였는데, 비소에 의해 생성된 HSP 90이 혈관의 수축에 영향을 줄 수 있다는 것을 보여준다.

앞으로 비소 스트레스로 인한 HSP의 증가가 mRNA level에서 증가되었는지 posttranslational modification에 의한 것인지 또 다른 종류의 HSP에 대한 추가적인 실험이 요구된다.

5. 결 론

비소 스트레스가 흰쥐 대동맥에 미치는 영향을 조사하기 위해 열충격단백질의 발현과 대동맥의 수축력의 변화를 알아보기자 실험을 실시하였다.

흰쥐의 생체내 실험에서 비소($15 \mu\text{g}/\text{Kg}$)를 복강 주사하였을 때 대조군에 비해 혈압이 증가되었고, 전기자극으로 대조군에 비해 26%로 유의하게 증가되었다. 비소를 처리한 적출 대동맥 실험에서 KCl(50 mM)을 처리했을 때 시간경과에 따라 8시간째 38.8%로 증가된 값을 보여 비소를 처리하지 않은 대조군에 비하여 혈관 수축력이 더욱 유의하게 증가되었다. 이완제 histamine을 처리했을 때 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않아, 비소가 혈관 이완력에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

혈관의 HSP 60생성에는 변화가 없었으나 HSP 90의 생성은 비소 처리농도에 따라 증가되었고, 비

흰쥐 대동맥의 수축반응과 열충격단백질에 대한 비소의 영향

소 처리 초기에는 변화가 없었으며 비소처리 8시간 째 HSP 생성이 현저하게 촉진되어 나타났다.

결과적으로 비소 처리농도에 따른 HSP 90의 발현과 KCl에 의한 혈관의 수축 증가의 상승되는 현상이 비소처리 후 시간경과에 따라 유의하게 증가되는 것으로 보아 비소처리로 HSP 90 발현과 혈관 수축력이 다소 증가된 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) 성민웅, 양운진, 이희선, 문형태, 임병선, 오경환, 1996, 환경생물학, 형설출판사, 271-281pp.
- 2) 신현국, 1995, 환경학개론, 신광출판사, 221-425pp.
- 3) Blake, M. J., L. M. Klevay, E. S. Halas and A. M. Bode, 1995, Blood pressure and heat shock protein expression in response to acute and chronic stress, *Hypertension*, 25, 539-544.
- 4) Bolton, T. B., 1979, Mechanism of transmitters and other substances on smooth muscle, *Physiol. Rev.*, 59, 606-718.
- 5) Chen, C. J., Y. M. Hsueh, M. S. Lai, M. P. Shyu, S. Y. Chen, M. M. Wu, T. L. Kuo and T. Y. Tai, 1995, Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure, *Hypertension*, 25(1), 53-60.
- 6) Edwards, D. P., P. A. Estes, V. A. Fadok, B. J. Bona, S. Onate, S. K. Nordeen and W. J. Welch, 1992, Heat shock alters the composition of heteromeric steroid receptor complexes and enhances receptor activity in vivo, *Biochemistry*, 31, 2482-2491.
- 7) Feng, X. D. and Y. N. Cai, 1995, Hypoxia stimulates the expression of HSP 70 in pulmonary artery smooth muscle cells, *Sheng Li Xue Bao*, 47, 448-452.
- 8) Gillespie, J. S., A. Marclareen and D. Pollock, 1970, A method of stimulating different segment of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rats, *Br J. Pharmacol*, 40, 257-267.
- 9) Hamet, P., D. Malo and J. Tremblay, 1990, Increased transcription of a major stress gene in spontaneously hypertensive mice, *Hypertension*, 15, 904-908.
- 10) Honda, K., T. Hatayama, K. Takahashi and M. Yukioka, 1991, Heat shock proteins in human and mouse embryonic cells after exposure to heat shock or teratogenic agents, *Teratog. Carcinog. Mutagen*, 11, 235-244.
- 11) Houtman, J. P., 1996, Trace element and cardiovascular disease, *J. Cardiovasc. Risk*, 3(1), 18-25.
- 12) Hurwitz, L., 1986, Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Ann Rev. Pharmacol.*, 26, 225-258.
- 13) Jover, T., B. T. Altura and B. M. Altura, 1999, Effects of protein kinase C inhibitors on ethanol-induced contractions in isolated rat aorta, *Alcohol.*, 18, 17-22.
- 14) Kim Y. H., J. H. Kim, M. K. Kim, W. Y. Baek, I. K. Kim, 1999, Effect of heat shock on the vascular contractility in isolated rat aorta, *J. Pharmacol Toxicol Methods*, 42, 171-174.
- 15) Knoepp, L., A. Beall, D. Woodrum, J. S. Mondy, E. Shaver, M. Dickinson and C. M. Brophy, 2000, Cellular stress inhibits vascular smooth muscle relaxation, *J. Vasc Surg.*, 31, 343-353.
- 16) Liu, J., M. B. Kadiiska, Y. Liu, T. Lu, W. Qu, and M. P. Waalkes, 2001, Stress-related gene expression in mice treated with inorganic arsenicals, *Toxicol. Sci.*, 61, 314-320.
- 17) Mitani, K., H. Fujita, S. Sassa and A. Kappas, 1990, Activation of heme oxygenase and heat shock protein 70 genes by stress in human hepatoma cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 1429-1434.
- 18) Ohtsuka, K. and A. Laszlo, 1992, The relationship between hsp 70 localization and heat resistance, *Exp. Cell Res.*, 202, 507-518.
- 19) Smith, J. C. and B. L. Carson, 1978, Trace metals in the environment, *Ann. Arbor Science*.
- 20) Udelson, R., M. J. Blake, C. A. Stagg, D. Li, D. J. Putney and N. J. Holbrook, 1993, Vascular heat shock protein expression in response to stress, *J. Clin. Invest.*, 91, 465-473.
- 21) Xu, Q., D. G. Li, N. J. Holbrook and R. Udelson, 1995, Acute hypertension induces heat-shock protein 70 gene expression in rat aorta, *Circulation*, 92, 1223-1229.
- 22) Yang, E. K. and I. K. Kim, 2001, Pulse exposure to ethanol augments vascular contractility through stress response, *Kor. J. Physiol. Pharmacol.*, 5, 47-53.