

Arsenic 처리에 따른 흰쥐 혈관의 수축과 heat shock protein 70과의 관계

권 윤 정 · 박 태 규 · 김 중 영*

경북대학교 의과대학 약리학교실

Relation between Expression of Heat Shock Protein 70 and Vascular Contractility of Rat Aorta Treated with Arsenic

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

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

Abstract - Environmental stresses, such as heat shock, alcohol and physiological salt have been shown to induce a group of protein called heat shock protein (HSPs) in various tissues. In this investigation, we studied that arsenic stress would alter contraction of isolated rat aorta and expression of heat shock protein 70 and investigated the relation between expression of HSP 70 and vascular contractility of isolated rat aorta. Rat aorta strips, mounted in organ baths were exposed to 0, 0.5, 1, 2 and 4 mM arsenic for 60 min. and 1, 3 and 8 hours later tested for contractile response and expression of heat shock protein 70. Contractility of rat aorta were determined by isometric transducer connected to computerized physiograph and expression of HSP 70 was characterized by western blotting, respectively. Potassium chloride (55 mM) significantly augmented vascular contractility of rat aorta by 39% compared with the control at 8 hours but not one or three hours after treatment of 4 mM arsenic. Arsenic stress (4 mM) also increased the expression of HSP 70 in rat aorta at 8 hours but one or three hours compared with the control and HSP expressed in vascular smooth muscle cells and some expressed in endothelium cells. These results suggest that arsenic stress not only did alter the magnitude of the contractile response to high potassium chloride but also increased the expression of HSP 70 in the rat aorta.

Key words : arsenic, heat shock protein, smooth muscle, contractility

서 론

유해환경에 노출되거나 억압 등 외부 스트레스가 가해지면, 생체 내에서는 여러 가지 스트레스 단백질(Heat

shock protein, HSP)이 생성되어 다른 단백질과 반응하여 체내 단백질의 합성, 분해, 안정화 및 수송 등의 여러 기능을 나타내는데, HSP는 외부 스트레스에 대해 세포를 방어하는 단백질이라고 할 수 있다(Sorger 1991; Morimoto *et al.* 1994).

이와 같이 HSP는 외부 스트레스에 대해 세포를 보호하고 저항력을 키워주기도 하지만, 평활근 질환이나 혈

* Corresponding author: Choong-Young Kim, Tel. 053-420-6936, Fax. 053-426-7345, E-mail. cykim1@knu.ac.kr

관수축력을 증가시키는 작용이 보고되었다(Knoepp *et al.* 2000). 알코올 스트레스는 HSP, heat shock cognate (HSC), glucose-regulated protein (GRP)와 같은 일단의 HSPs의 생성을 유도하여 혈관 수축력을 증가시키는 등 심혈관계 질환을 유발할 수도 있다(Hahn *et al.* 1991; Blake *et al.* 1995; Yang and Kim 2001). 적출한 흰쥐 혈관에 열자극(42°C, 45 min)을 주었을 때에도 열자극을 받아 생성된 스트레스 단백질(HSP 70)에 의해 대동맥의 수축력이 증가되었고(Kim *et al.* 1999), 외부 억압이나 감금, 생리화학물질 등이 스트레스로 작용하여 체내 HSP 합성이 증가되었고, 동시에 혈압도 상승되었다고 보고되었다(Blake *et al.* 1995; Knoepp *et al.* 2000).

한편, 원발성 고혈압의 발병원인은 알 수 없으나 속발성 고혈압의 발병원인을 밝히기 위해 다양한 환경요인으로 알콜, 열자극, 외부 억압 뿐 아니라 중금속을 처리한 경우 혈관의 수축력에 미치는 연구가 다양하게 진행되어 왔다(Houtman 1996; Kim *et al.* 1999; Yang and Kim 2001).

중금속류는 환경오염으로 인해 토양에 축적되고 먹이 연쇄를 거쳐 동물과 인체에 축적되어 각종 이상증상을 유발할 수 있다. 중금속류는 초기증상이 미미하여 숙지하지 못하고 장기간 섭취했을 때 질병으로 고통받으며 축적사실을 인식하게 되는데 문제의 심각성이 있다고 할 수 있다.

비소는 자연계에서 우리가 마시는 물과 식품에도 함유되어 있는 등 자연계에서 쉽게 접할 수 있는 것으로, 체내에 축적된 비소는 복통이나 중추신경계 장애, 심장 쇠약 및 심혈관계 질환을 유발할 수 있다(성 등 1996; Rahman *et al.* 1999). 특히 고혈압의 소인을 가진 사람이 비소가 함유된 음용수를 장기간 복용했을 때 고혈압으로 발병하는 경우를 지적한 바 있고(Chen *et al.* 1995), 또한 비소에 노출되더라도 고혈압을 유발하는지는 불분명하다는 보고도 있다(Houtman 1996).

이에 본 연구는 스트레스요인으로 농도별 비소를 처리했을 때 흰쥐 대동맥에서 수축력이 증가되는지와 스트레스단백질의 발현양상을 살펴보고, 비소 스트레스로 인해 혈관수축력과 스트레스단백질의 발현양상이 어떤 관계를 가지는 지와 비소가 혈관의 고혈압 유발과정에 관여하는지를 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 혈관적출과 대동맥실험

Pentobarbital sodium (35 mg kg⁻¹)으로 마취시킨 흰쥐

(Male Sprague Dawley rats, 300~330 g)의 흉부를 열어 하행성 흉부대동맥을 적출하여 결체조직을 제거한 후 4 mm 길이로 잘라 steel triangle에 걸고 Magnus 관내의 수정된 Krebs's 영양액에 현수시키고, 혼합가스(95% O₂, 5% CO₂)를 공급하면서 pH는 7.4로, 온도는 37°C로 유지시켰다. 실험에 사용한 Krebs's solution의 조성(mM)은 NaCl 115.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 1.2, Dextrose 10.0으로 조제하였다. 혈관고리절편은 2.0 g의 기저장력 하에서 1시간 이상 안정시킨 후 혈관의 수축반응은 isometric force transducer (Grass FT03C, Quincy, MA, USA)를 사용하여 computerized Chart 4 (PowerLab 8SP) 상에 기록하였다(Yang and Kim 2001).

2. 비소 처리에 따른 적출혈관의 수축반응

적출한 혈관을 Krebs's 영양액에 1시간 이상 적응시킨 후 Magnus 관내에 arsenic acetate를 각각 0, 0.5, 1, 2, 4 mM로 60분동안 처리하였다. 비소처리 후 Krebs's 영양액으로 3회 세척 후 1, 3 및 8시간 뒤에 혈관의 수축반응을 관찰하였다.

현수시킨 혈관의 수축반응은 혈관이 안정된 후 22 mM과 55 mM의 potassium chloride 처리로 나타나는 혈관의 수축력을 측정하였다.

3. Western blotting

스트레스단백질(HSP)의 발현을 조사하기 위하여 western blotting을 실시하였다. 실험에 사용한 혈관은 10 mM DTT/acetone용액에 침적시켜 -70°C에서 하루동안 동결 건조시킨 후 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⁻¹ eupeptin, 10 µg ml⁻¹ trypsin inhibitor, 2 µg ml⁻¹ aprotinin, 100 µg ml⁻¹ PMSF(pH 7.0)를 넣고 분쇄시킨 후 Bradford법으로 단백질을 정량하였다. 시료는 20 µg 정도로 전기영동(7.5% acrylamide, 1.5 mm 두께)시켰고, 분리된 단백질은 transblotter(Bio-Rad)를 사용하여 PVDF막(Hybond-C super, 0.45 mm 구멍 크기; Amersham)에 전기이동(90 V-1시간 후 120 V-4시간)시키고, 5% 탈지 분유와 0.2% Tween-20이 들어있는 TBS(25 mmol L⁻¹ Tris, 150 mmol L⁻¹ NaCl, 0.02% NaN₃) 용액에 실온에서 1시간 동안 반응시킨 뒤, HSP 70 항체(1:2,000, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 처리하였고, Tween 20으로 3회 세척한 후 다시 1시간 동안 2차 항체(1:2,000, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 부착시켰다. 특이항체로 반응시킨 단백질

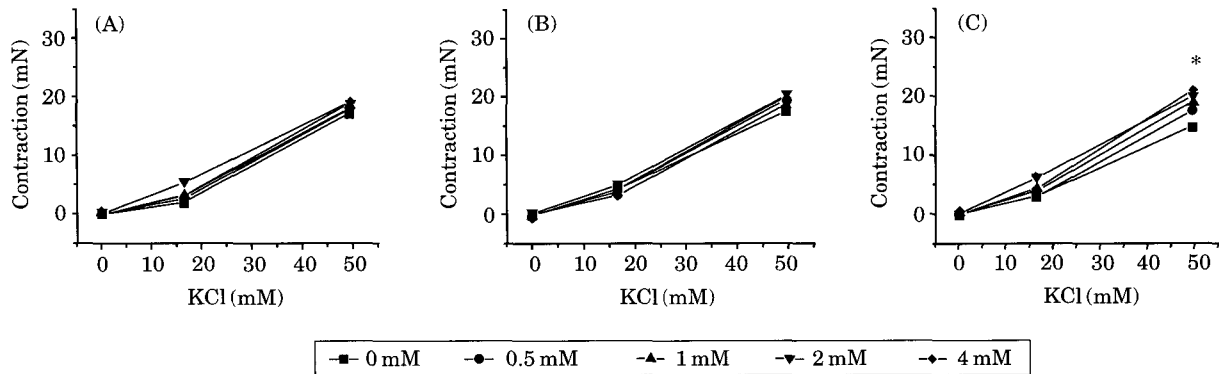


Fig. 1. Cumulative contraction-response curve for the contractile response to KCl in the control and arsenic treated rat aortic rings at 1 hour [A], 3 hours [B] and 8 hours [C] after arsenic treatment. The tension expressed as mN. The data were expressed as means of 23 experiments with vertical bars showing S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control, non-treated aortic strip with arsenic.

은 ECL (enhanced chemiluminescence)용액 (Pierce, USA)을 사용하여 PVDF막에 발광시키고 X-ray film에 노출시켜 분석하였다.

4. Immunohistochemical analysis

비소를 처리한 후 8시간째 혈관을 4% paraform aldehyde에 고정시켜 tissue processing 과정을 거쳐 paraffin에 매몰시키고, 혈관조직은 microtome을 이용하여 5µm로 절단, 건조, 수세하여 goat serum으로 blocking 한 후 0.1 M TBS에 HSP 70 antibody (1 : 800)를 반응시킨 후 fluorescence labeled secondary antibody (1 : 2000)를 처리하여 형광발색시켰다. 혈관조직 중 어떤 부위에서 HSP 70이 발현되는지 현미경하에서 발색정도를 조사하였다.

5. 약물 및 데이터 분석

Potassium chloride, HSP antibody 등은 Sigma 사의 시약을 구입하여 사용하였고, 나머지 시약들은 실험용 일급시약을 사용하였다.

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

결 과

1. 적출한 혈관의 수축실험

적출한 대동맥을 organ bath에 현수시키고, 0, 0.5, 1, 2 및 4mM 비소를 처리한 후 1, 3 및 8시간이 경과한 후

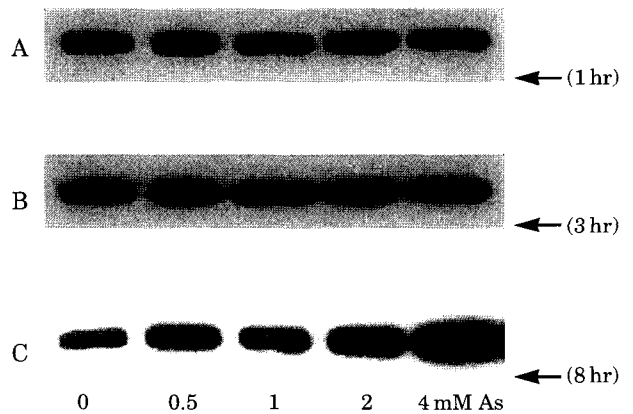


Fig. 2. Western blot analysis of HSP 70 protein in 0, 0.5, 1, 2 and 4 mM arsenic-exposed rat aortic rings at 1 hour [A], 3 hours [B] and 8 hours [C] after arsenic treatment, respectively. Expression of HSP 70 was markedly increased at 8 hours after arsenic treatment (4 mM). Five independent experiments showed similar results.

22와 55 mM KCl을 처리했을 때 혈관 수축력은 Fig. 1에 나타난 바와 같다. 비소처리에 따른 수축제의 반응에서 처리 후 3시간까지는 유의적인 차이를 보이지 않았으나, 8시간째 55 mM KCl 처리시 증가된 값을 보여 0.5, 1, 2 및 4 mM 비소 처리군에서는 대조군에 비해 각각 17, 23, 28 및 39% 증가를 보여 4 mM As 처리시 대조군에 비해 유의적인 혈관 수축력의 변화를 나타내었다.

2. Western blotting

혈관의 수축실험을 끝낸 혈관을 SDS-PAGE 법으로 정량한 단백질량의 변화는 Fig. 2와 같다. 외부 스트레스

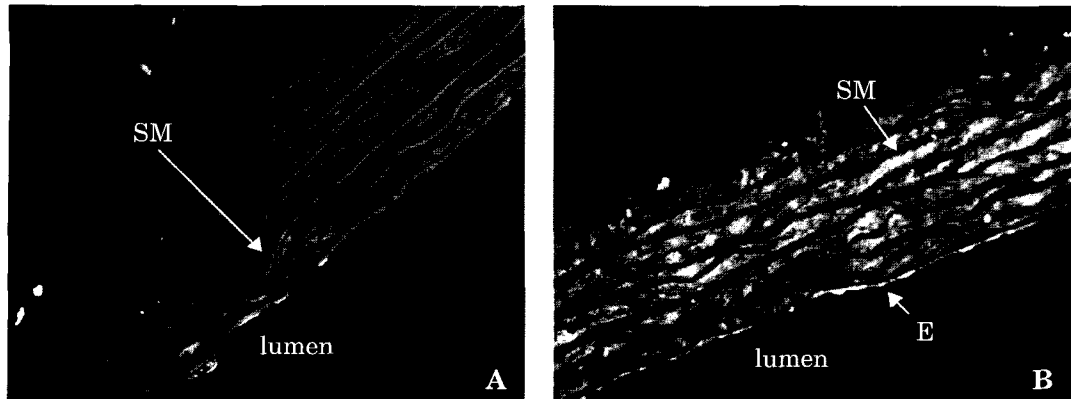


Fig. 3. Fluorescence immunohistochemical localization (FIHL) of HSP 70 protein in arsenic-treated rat aorta ring. FIHC analysis of control [A] and arsenic (4 mM 8 hours after treatment) treated rat [B]. Smooth muscle fiber (SM) is indicated by arrow ($\times 200$).

를 받게 되면 혈관에서는 스트레스를 방어하기 위해 스트레스단백질을 합성하게 된다. 스트레스단백질 (HSP) 그룹 중에서 HSP 70의 양을 조사해 본 결과 0, 0.5, 1, 2 및 4 mM 비소를 처리한 경우 1시간과 3시간째에 스트레스단백질의 발현양은 처리군 간에 차이를 보여주지 않았다 (Fig. 2-A, B). 하지만 8시간째 비소 처리군은 비소처리 농도가 증가됨에 따라 생성된 단백질 양이 증가되었다 (Fig. 2-C). 1 mM 비소 처리군까지는 대조군에 비해 유의적인 차이를 보여주지 않았으나, 4 mM 비소 처리군은 대조군에 비해 유의적으로 증가된 양상을 보였다.

비소 스트레스에 대해 체내 방어기작으로 스트레스단백질 (HSP 70)을 합성하였는데, 비소 스트레스를 받은 후 열자극단백질이 만들어지기에는 8시간 정도 걸린다는 것을 알 수 있었다.

3. Immunohistochemical analysis

비소를 처리한 대동맥에서 HSP 70의 immunohistochemical localization 결과는 Fig. 3과 같다. 비소를 처리하지 않고 8시간이 경과한 대조군의 경우 HSP 70의 발현이 elastin fiber에서 다소 밝게 나타났으나 혈관 평활근세포에서 발현상태는 미미하였다 (Fig. 3-A). 이에 비해 4 mM 비소 처리군에서는 평활근세포에서 형광발광이 현저하게 밝게 나타났고 내피세포에서도 다소 발현되었다. 비소처리로 인해 일정시간이 경과한 후 대동맥의 평활근세포에서 스트레스단백질이 현저하게 높게 합성되는 것을 알 수 있었다 (Fig. 3-B).

비소 스트레스를 받은 대동맥의 경우 혈관 평활근세포에서 주로 스트레스 단백질이 발현됨으로서 대조군과

형태학적인 차이를 보였고, 이것이 혈관의 생리적 수축력의 차이를 보이는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

고 찰

지금까지 원인을 완전히 규명하지 못하고 있는 본태성 고혈압과는 달리, 이차적 고혈압은 신동맥협착증이나 내분비질환 등이 원인이 되어 발생할 수 있다. 그러나 다양한 외부요인 즉 열 자극, 알코올, 흡연이나 외부 자극 등 의해 유발될 수 있을 것으로 본다. 왜냐하면 이들 요인이 혈관의 수축에 영향을 미칠 수 있고, 이 요인에 의하여 스트레스 단백질이 발현된다고 하는데 이는 스트레스에 대한 방어기전에 의한 것이라 생각하게 되었다 (Morimoto *et al.* 1994; Blake *et al.* 1995).

산업화와 환경오염으로 인한 중금속 오염 역시 인체에 미치는 스트레스요인 중의 하나로 볼 수 있으며, 이 중금속 중 비소는 중추신경계, 위장관계 뿐 아니라 심혈관계에도 유해한 작용을 나타낸다고 한다 (백 등 1995; 성 등 1996). 이에 본 실험은 비소의 심혈관계 및 스트레스성 단백질 발현에 미치는 영향을 관찰하여 외부 스트레스에 의한 고혈압의 유발 가능성을 검토하고자 하였다.

본 연구의 적출혈관실험에서 KCl 투여에 의한 혈관수축력의 증가는 비소처리 후 3시간까지는 비소농도에 따라 변화되지 아니하였으나, 비소처리 후 8시간에는 비소처리 농도 증가에 따라 KCl에 의해 수축력이 증가되어, 열자극시 KCl에 의한 혈관 수축력과 기저장력이 변화하지 않았다 (Knoepp *et al.* 2000)는 보고와는 상반된 결과로, 외부 스트레스원에 따라 다른 양상을 보였다. KCl은

potential operated calcium channel을 통한 calcium유입에 의하여 (Bolton 1979; Hurwitz 1986), phenylephrine은 아드레날린성 α 수용체와 작용하여 세포 내 저장칼슘 유리에 의하여 혈관 평활근이 수축되게 된다.

본 실험에서 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 수축력증가가 더 상승되고, HSP 발현도 열 자극과 알코올 자극을 받은 5시간 후에 나타났다는 보고와 관련이 있는 것 같다 (Kim *et al.* 1999; Yang and Kim 2001). 이는 외부 스트레스에 의하여 세포내의 이차적인 생화학적 변화에 의한 것으로 추측된다.

열 자극, 억압, 알코올, 중금속류와 같이 외부 스트레스를 받게되면 혈관에서는 스트레스를 방어하기 위해 스트레스 단백질을 합성하므로 세포생존에 필요한 단백질이라 할 수 있다 (Lindquist and Craig 1988; Morimoto and Santoro 1998).

본 실험에서 비소를 처리한 혈관에서는 스트레스단백질 HSP 70이 비소처리 1시간, 3시간까지는 비소농도 증가에 따른 차이를 보이지 않았으나 비소처리 후 8시간에 비소농도 증가에 따라 HSP 70의 발현이 증가되었다 (Fig. 3), 이는 비소 스트레스를 받았을 때 스트레스단백질이 합성되는 데에는 일정시간이 필요하다는 것을 알 수 있다. 열 자극이나 알코올 처리 시에도 유사한 결과를 보였다 (Abe *et al.* 1994; Kim *et al.* 1999). 또한 비소 스트레스에 대해 8시간째 스트레스단백질이 발현되었고, 혈관수축제의 수축작용에 미치는 비소의 농도증가에 의한 반응도 비소노출 후 8시간에 비소농도에 따른 차이가 나타난 것과 관련이 있을 것으로 보여진다.

본 실험에서 비소처리 8시간째 비소농도가 증가됨에 따라 혈관세포의 스트레스단백질 발현의 증가를 확인하였고 (Fig. 2), HSP 70이 혈관 내피세포와 혈관 평활근세포에서 높게 발현된다는 (Fig. 3) 것을 확인하였다. 이는 비소에 의해 혈관자체가 손상되어 영향을 받는 것보다는 비소 스트레스를 방어하기 위해 생성된 스트레스단백질이 혈관의 수축에 영향을 준 것으로 볼 수 있을 것이다. 이 결과는 외부 스트레스를 받은 쥐의 부신과 혈관조직에서 HSP 27 발현이 증가되었고 이로 인해 고혈압 유발 가능성을 시사한 보고 (Udelsman *et al.* 1991)와 유사한 결과였다.

이상의 보고들은 본 실험에서 비소처리 농도 증가에 따른 스트레스단백질 (HSP 70) 발현 증가와 비소처리 농도 증가에 따른 혈관수축제의 수축증가현상이 비소처리 후 8시간에 수반되었다는 결과와 관련 지을 수 있을 것

같다. 이는 비소 스트레스로 인해 일정시간이 경과한 후 체내 방어기작으로 HSP 70이 발현되고, 이 HSP가 혈관에 negative effect를 미쳐 혈관의 수축력을 증가시킨 것으로 생각된다 (Moalic *et al.* 1989). 이는 배양세포에서 HSP 70 mRNA 발현양상이 고혈압이 되는 시기의 세포 증식과 HSP 70이 관련이 있고 (Yang *et al.* 1998), 유사하게 고혈압이나 동맥경화와 같은 심혈관계 질환 유발에 HSP 60의 생리적 역할이 있다 (Pockley *et al.* 2000)는 견해와 관련이 있을 것으로 여겨진다.

적 요

외부에서 투여된 열자극, 알콜 및 생리적 염과 같은 환경 스트레스는 체내 각 부위에서 스트레스단백질(열 자극단백질, HSP)을 생성하게 된다. 본 연구에서는 비소가 흰쥐 대동맥의 수축에 미치는 영향을 조사하기 위해 스트레스단백질의 발현과 대동맥의 수축력의 변화와 이들의 관계를 알아보고자 실험을 실시하였다. 적출한 혈관은 organ bath에 담가 0, 0.5, 1, 2, 및 4 mM As를 처리한 후 1, 3, 및 8시간 뒤에 KCl(55 mM)에 대한 수축반응과 HSP 발현을 각각 생리기록계와 western blotting을 통해 분석하였다. 비소(4 mM)를 처리한 혈관의 KCl에 대한 수축력은 처리 초기(1, 3시간)에는 효과가 없었고 처리 8시간째 대조군에 비해 39%로 유의적인 증가를 보였다. 또한 비소처리로 혈관의 스트레스단백질 HSP 70의 생성은 비소 처리농도에 따라 증가되었고, 비소 처리 초기에는 변화가 없었으며 비소처리 8시간째 HSP 생성이 촉진되었다. HSP는 주로 혈관 평활근세포에서 현저하게 발현되었고 일부 내피세포에서도 발현되었다. 이상의 결과에서 비소 처리에 따른 HSP 70의 발현과 혈관의 수축 증가의 상승되는 현상이 비소처리 8시간째에 유의하게 증가되는 것으로 보아, 비소처리에 의해 혈관의 스트레스단백질 HSP 발현이 증가되고 이로 인해 혈관 수축력을 상승시켜 고혈압 유발과정에 관여하는 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 백윤기의 대한병리학회원. 1995. 병리학. 환경병리학과 영양성 질환편. 고문사. pp. 367-408.
 성민용, 양운진, 이희선, 문형태, 임병선, 오경환. 1996. 환경생물학. 형설출판사. pp. 271-281.
 Abe H, Y Kawano, S Kojima, T Asida, M Kuramochi, H Matsuoka and T Omae. 1994. Biphasic effects of repeat-

- ed alcohol intake on 24-hours blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 89:2626-2633.
- Blake MJ, LM Klevay, ES Halas and AM Bode. 1995. Blood pressure and heat shock protein expression in response to acute and chronic stress. *Hypertension* 25:539-544.
- Bolton TB. 1979. Mechanism of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* 59:606-718.
- Chen CJ, YM Hsueh, MS Lai, MP Shyu, SY Chen, MM Wu, TL Kuo and TY Tai. 1995. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 25(1):53-60.
- Hahn GM, EC Shiu and EA Auger. 1991. Mammalian stress proteins HSP 70 and HSP 28 coinduced by nicotine and either ethanol or heat. *Mol. Cell Biol.* 11:6034-6040.
- Houtman JP. 1996. Trace element and cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Risk* 3(1):18-25.
- Hurwitz L. 1986. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Ann Rev. Pharmacol.* 26:225-258.
- Kim YH, JH Kim, MK Kim, WY Baek and IK Kim. 1999. Effect of heat shock on the vascular contractility in isolated rat aorta. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 42:171-174.
- Knoepf L, A Beall, D Woodrum, JS Mondy, E Shaver, M Dickinson and CM Brophy. 2000. Cellular stress inhibits vascular smooth muscle relaxation. *J. Vasc. Surg.* 31:343-353.
- Lindquist S and EA Craig. 1988. The heat-shock proteins. *Annu. Rev. Genet.* 22:631-677.
- Moalic JM, C Bauters, D Himbert, J Bercovici, C Mouas, P Guicheney, M Baudoin-Legros, L Rappaport, R Emanoli-Raveir, V Mezger and B Swynghedauw. 1989. Phenylephrine, vasopressin and angiotensin II as determinants of photo-oncogene and heat-shock protein gene expression in adult rat heart and aorta. *J. Hypertension* 7:195-201.
- Morimoto RI and MG Santoro. 1998. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nat. Biotechnol.* 16:833-838.
- Morimoto RI, A Tissieres and C Georgopoulos. 1994. Progress and perspectives on the biology of heat shock proteins and molecular chaperones. pp. 1-30. In *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones* (Morimoto RI, A Tissieres and C Georgopoulos eds). Cold Spring Harbor Press New York.
- Pockley AG, R Wu, A Lemne, R Kiessling, U de Faire and J Frostegard. 2000. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension* 36:303-307.
- Rahman M, M Tondel, SA Ahmad, IA Chowdhury, MH Faruquee and O Axelson. 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 33(1):74-78.
- Sorger PK. 1991. Heat shock factor and the heat shock response. *Cell* 65:363-366.
- Udelsman R, MJ Blake, CA Stagg, L Ding-gang, DJ Putney, NJ Holbrook. 1991. Vascular heat shock protein expression in response to stress. *J. Clin. Invest.* 91:465-473.
- Yang EK and IK Kim. 2001. Pulse exposure to ethanol augments vascular contractility through stress response. *Kor. J. Physiol. Phmacol.* 5:47-53.
- Yang YL, KT Lu, HJ Tsay, CH Lin and MT Lin. 1998. Heat shock protein expressions against death following exposure to heat stroke in rats. *Neuroscience Letters* 252(1):9-12.

Manuscript Received: July 15, 2003
Revision Accepted: August 11, 2003
Responsible Editorial Member: Don Chan Choi
(Yongir Univ.)