

Activation of Cytosolic Phospholipase A₂ by Methyl Mercury (CH₃HgCl) in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells

Mi-sun Kang^o, Ji Heui Seo, Don Hang Huh, and Dae Kyong Kim

Department of Environmental & Health Chemistry, College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

자연계에 존재하는 수은중 유기수은은 생태계 먹이사슬을 통하여 체내의 여러장기에 축적되어 조직손상을 일으키는 것으로 잘 알려져 있다. 그러나 이러한 세포독성에 대한 정확한 생화학적 기전에 대해서는 자세히 알려진 바가 없다. 포스포리파아제 A₂ (PLA₂)는 세포막의 인지질로부터 Arachidonic acid (AA)와 Lysophospholipid를 유리시키는 효소로 최근 세포손상과 관련하여 그 역할이 주목되고 있으며, 특히 최근, 일차배양 소뇌(小腦)신경세포를 이용한 연구에서 메틸수은처리에 의해 세포독성의 지표인 Lactate dehydrogenase (LDH)의 유리와 함께 AA 유리가 증가되는 것이 관찰되었으나 여러형태의 PLA₂중 어느형태의 효소가 관련되어 있는지, 또한, 그 자세한 기전에 대해서는 불분명한 점이 많다. 본 연구에서는 신장세포의 일종인 MDCK세포를 이용하여 메틸수은의 처리에 의한 PLA₂의 활성화 및 그 생화학적인 기전을 구명하고자 하였다. [³H]AA를 MDCK세포의 배양액에 첨가하여 라벨링한 후 메틸수은을 처리하였을때 [³H]AA가 대조군에 비해 농도의존적 및 경시적으로 현저하게 증가하였으며 동시에 LDH의 유리도 함께 관찰되었다. 이러한 [³H]AA의 유리 증가는 세포질 PLA₂에 특이적인 저해제로 알려진 AACOCF₃의 전처리에 의해 거의 완전히 억제되었으나 LDH의 유리는 오히려 증가하였다. 또한, 글루타치온(GSH)의 전구체인 NAC (N-Acetyl Cysteine)에 의해 [³H]AA의 유리는 부분적으로 감소하였으나, LDH의 유리는 변함이 없었다. 돼지비장이나 MDCK 세포에서 얻어진 세포질 PLA₂에 메틸수은을 직접 처리하였을때는 오히려 PLA₂의 활성화는 감소되었다. 위의 결과들로부터 메틸수은에 의한 [³H]AA의 유리 증가는 세포질 PLA₂효소에 대한 직접적인 작용이 아니라 세포내 -SH기의 차단이나 Oxidative Stress에 의해 간접적으로 활성화되는 것으로 예상되며, 세포질 PLA₂에 의해 유리된 AA의 세포독성과 관련된 세포내의 역할에 대해 의문이 제기되었다.