

촉매성항산화제들의 약리작용

김 광 원

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《새로운 의약품과 현대적인 의료기구를 적극 받아들이는것은 진단과 치료방법을 개선하기 위한 중요한 방도의 하나입니다.》(《김정일선집》 증보판 제11권 77페이지)

질 좋고 효능이 높은 새로운 의약품을 연구개발하고 적극 받아들여 치료예방사업에 널리 리용하는것은 인민보건사업을 발전시키는데서 중요한 문제로 나선다. 지난 시기 활성산소(reactive oxygen species: ROS)들이 과잉생성되면 인체는 여러가지 질병에 걸리며 항산화제(antioxidant)들은 이러한 활성산소들을 무독화시키는 방법으로 치료효과를 나타낸다는것이 수많은 연구를 통하여 밝혀졌다. 촉매적성질을 가지는 항산화제를 특별히 촉매성항산화제(catalytic antioxidant)라고 한다.

금속을 포함하는 촉매성항산화제들은 여러가지 활성산소들을 효율적으로 없앨수 있는것으로 하여 치료약물의 새로운 부류로 등장하고있다. 망간을 포함하는 촉매성항산화제에는 세가지 부류 즉 큰고리화합물, 살렌계화합물, 포르피린계화합물이 있는데 모두 사람질병의 수많은 산화스트레스모형들에서 치료효과를 나타낸다. 특히 큰고리화합물인 M40403, 살렌계화합물인 EUK-134, 포르피린계화합물인 AEOL-10150은 이미 림상시험단계에 있다.[112] 여기서는 촉매성항산화제들을 개념적으로 설명하고 각이한 질병모형들에서 이 화합물들이 치료효과를 나타낸다는 연구자료들을 종합적으로 논의한다.

1) 활성산소들의 생성과 생체내에서의 역할

산소가 없으면 인간은 한순간도 살수 없다. 사람은 일생동안 숨쉬는 과정에 끊임없이 대기중의 산소분자(O_2)를 받아들여 에너르기대사에 리용하는데 이 과정에 활성산소들이 생겨난다. 전형적인 활성산소들을 보면 수퍼록시드음이온라디칼(O_2^- , 일명 초산화물), 과산화수소(H_2O_2), 히드록시라디칼($HO\cdot$), 1중항산소(1O_2)이다.

활성산소들은 생물학적계들에서 산소분자의 부분적인 환원에 의하여 생성된다.(그림 1) 보통의 산소분자(O_2)가 전자를 1개 받아 환원되면 음전하를 띠고 쌍을 이루지 않은 전자가 있는 상태 즉 O_2^- 로 된다. O_2^- 이 다시 전자를 1개 더 받아 환원되면 H_2O_2 로 되는데 산소분자가 단번에 2개의 전자를 받아 환원될 때에도 H_2O_2 이 생성된다. 다른 활성산소인 히드록시라디칼($HO\cdot$)은 H_2O_2 이 전자 1개를 받아서 생성되며 이 과정은 환원된 원자가상태에 있는 과도금속들(실제로 환원상태의 동이나 철)에 의하여 촉진된다고 한다. 산소분자(O_2)가 물(H_2O)로 환원되는데는 4개의 전자와 2개의 프로톤이 요구된다. 한편 이상의 활성산소들이 생체분자들 실제로 고도불포화기름질, 티올류, 일산화질소(NO)와 반응하면 반응성이 센 다른 수많은 화학종들이 생성된다.

O_2^- 은 산화적린산화때 사립체전자전달사슬의 탈공액과정에 생겨나며 한편 세포안과 세포밖에 있는 여러가지 옥시다제들의 촉매작용에 의해서도 생겨난다. 숙주의 방어적인 응답때에도 O_2^- 이 생성되는데 이때의 O_2^- 생성이 리로운가 해로운가는 O_2^- 이 어디에서 생성되고 얼마만큼 생성되며 그것을 없애는 항산화방어계의 상태는 어떠한가 등에 의하여 좌우

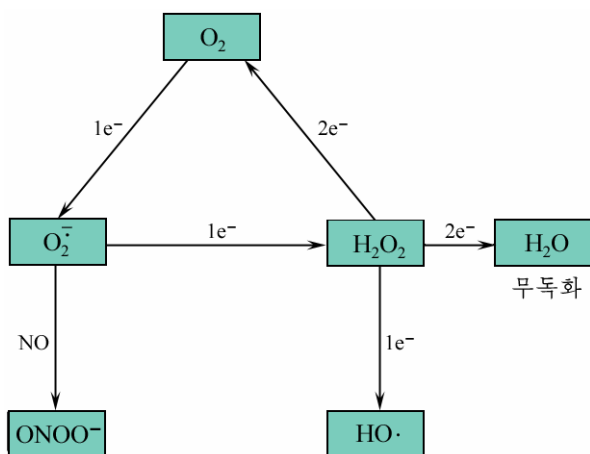


그림 1. 활성산소들의 생성

산소분자(O_2)는 전자 1개를 받아 부분적으로 환원되면서 수퍼옥시드음이온라디칼(O_2^-)을 형성하거나 전자 2개를 받아 과산화수소(H_2O_2)를 형성한다. 한편 O_2^- 과 H_2O_2 이 더 환원되면 반응성이 센 다른 화학종들이 생겨난다. 즉 H_2O_2 이 환원되면 히드록시라디칼($HO\cdot$)이 생겨난다. O_2^- 은 일산화질소(NO)와 쉽게 반응하여 과산화아질산 음이온($ONOO^-$)을 생성하는데 이 음이온은 생리적 pH에서 불안정하여 쉽게 분해되면서 반응성이 센 활성산소와 활성질소로 전환되며 이것들이 단백질, DNA, 기름질, 당질과 같은 세포내거대분자들을 손상시킨다.

항산화제들은 이런 활성산소들을 물(H_2O)로 무독화시킨다.

O_2^- 과 H_2O_2 은 조직손상에 직접 관여하는 여러가지 활성산소 실체로 $HO\cdot$ 의 생성에 참가한다. O_2^- 은 철포함단백질로부터 철이 방출되는데 영향을 주어 H_2O_2 을 $HO\cdot$ 로 환원시킬 수 있는 과도금속의 농도를 증가시킨다. $HO\cdot$ 은 반응성이 매우 센 화학종이기때문에 단백질, 당질, 기름질, DNA와 같은 세포속의 모든 거대분자들을 쉽게 산화시킨다. 한편 O_2^- 은 NO와 쉽게 반응하여 과산화아질산음이온($ONOO^-$)을 형성하는데 이 음이온은 생리적 pH에서 불안정하며 쉽게 분해되어 반응성이 센 활성산소와 활성질소들을 생성시킨다.[5] 활성산소들이 천연항산화방어계를 압도하여 과잉생성되면 세포속의 거대분자들이 산화적으로 수식되면서 세포손상을 일으킨다. 활성산소들은 조직손상[6], 염증성질환[7], 심장혈관계통질환[8], 폐질환[9], 신경변성질환[10]과 같은 여러 병리학적인 과정들에 관여한다.

2) 활성산소를 없애는 천연항산화효소들

수퍼옥시드디스무타제(SOD, 일명 초산화물불균일화효소)와 카탈라제(일명 과산화수소불균일화효소)는 각각 O_2^- 과 H_2O_2 같은 활성산소들을 무독화시키는 불균일화반응들을 촉진하는 금속단백질들이다. 여기서 불균일화반응(dismutation reaction)이란 2개의 같은 분자가 반응하여 2개의 서로 다른 생성물을 형성하는 반응 즉 $A+A\rightarrow B+C$ 를 의미한다.

된다. O_2^- 은 세포신호전달분자로도 작용하며 외부에서 들어오는 세균들을 죽이는데도 기여한다.[1] 그러나 급성 및 만성염증과정에는 O_2^- 의 과잉생성이 조직손상 및 장애의 원인이라는것이 밝혀졌다.[2]

H_2O_2 은 O_2^- 들의 빠른 불균일화반응에서 직접 생성되는데 이 불균일화반응은 효소의 촉매작용으로 일어날수도 있고(이때의 속도상수는 $10^9 L/(mol\cdot s)$) 효소의 도움없이도 일어날수 있다.(이때의 속도상수는 $10^5 L/(mol\cdot s)$) 한편 H_2O_2 은 폐록시솜에서 효소의 촉매작용으로 기름질대사의 부산물로 생성되기도 한다. H_2O_2 은 생리학적 pH에서 안정하지만 환원상태의 과도금속이 있으면 $HO\cdot$ 생성에 참가할수 있다. H_2O_2 은 티올기와 쉽게 반응하며 이런 종류의 반응은 활성산소들이 세포신호전달에 참가하는 주요 물질들의 하나라고 보고있다. 여러 포스파타제들에는 활성산소에 민감한 티올기들이 들어있다. 이 티올기들이 산화되면 포스파타제들은 불활성화된다.[3] 한편 H_2O_2 은 환원인자-1, 활성화제단백질-1, 핵인자- κB 와 같은 전사인자들속에 들어있는 티올기들을 산화시키는 방법으로 세포신호전달 경로를 변경시킨다.[4]

SOD(EC 1.15.1.1)는 2개의 O_2^- 로부터 산소분자와 H_2O_2 이 형성되는 불균일화반응을 촉진하며 카탈라제(EC 1.11.1.6)는 2개의 H_2O_2 로부터 산소분자와 물이 형성되는 불균일화반응을 촉진한다.



효율이 높은 이런 반응들에는 추가적인 환원제가 필요없기때문에 세포는 이런 변환들을 일으키는데 그 어떤 에너지도 소비하지 않는다. 세포의 항산화방어계의 총적인 목표는 활성산소들을 물로 환원시키는것이다. 세포배양물과 질병모형동물계들에서 이 금속단백질들(SOD와 카탈라제)을 과잉발현시킨 결과 폭넓은 산화스트레스들의 유해로운 작용에 대한 보호효과가 나타났다.[11, 12] 활성산소에 의한 손상을 완화시키는 치료약물로서 SOD와 카탈라제를 쓰면 항상 긍정적인 결과가 얻어지는것은 아니다.[13, 14] 이런 천연단백질들을 립상에 리용하는것은 원리적으로 제한성이 있는데 실제로 천연단백질들은 분자가 크기때문에 세포투과성이 낮으며 순환계속에서의 반감기가 짧고 항원성이 있으며 제조원가가 비싸다. 이런 제한성을 극복하기 위하여 분자량이 작은 촉매성항산화제들이 많이 개발되었는데 그 중수는 날로 늘어나고있다.

3) 촉매성항산화제들의 개발

대부분의 촉매성항산화제들은 SOD와 카탈라제의 활성중심금속들의 작용방식과 비슷한 물림새에 따라 O_2^- 이나 H_2O_2 의 불균일화반응을 촉진하는 산화환원활성금속중심을 가지도록 설계되고있다. 리상적인 모의화합물은 안정하고 무독해야 한다. 더우기 모의화합물의 크기와 전하는 산화스트레스의 주요세포부위들을 목표로 삼는데 알맞아야 한다.

물론 이미 오래전부터 단순한 금속킬레이트들도 O_2^- , H_2O_2 과 반응한다는것이 알려졌다. 그러나 킬레이트들과 이러한 특정한 활성산소들의 반응속도는 낮으며 형성된 착체들은 불안정하다. 보다 안정하고 활성이 높은 금속킬레이트들을 탐색하는 과정에 적어도 세가지 부류의 금속포함촉매성항산화제들이 발견되었다. 그것들이 바로 큰고리화합물, 살렌계화합물, 포르피린계화합물들이다.(그림 2) 이 화합물들은 모두 O_2^- 을 소거하는 SOD류사활성을 가지

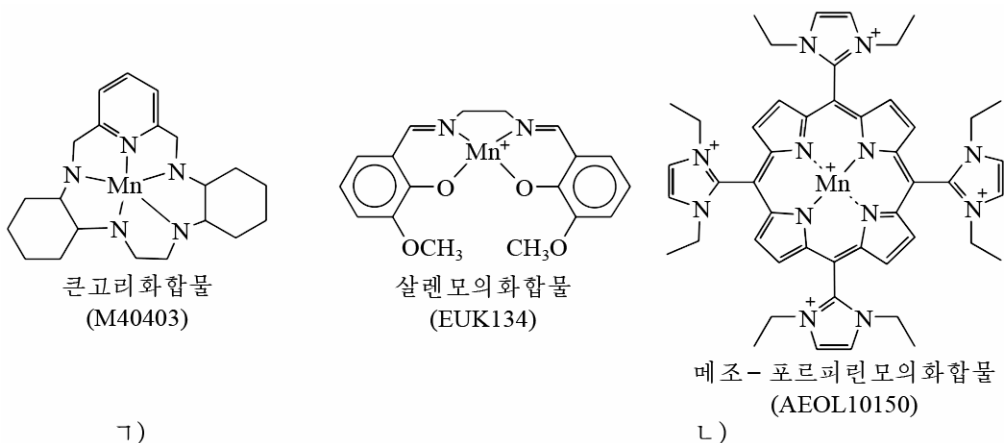


그림 2. 몇가지 촉매성항산화제들의 화학구조

- ㄱ) 선택성이 있는 촉매성항산화제(기질특이성이 있는 SOD모의화합물),
 ㄴ) 선택성이 없는 촉매성항산화제(기질특이성이 없는 SOD모의화합물)

지만(바로 그래서 이 화합물들을 SOD모의화합물이라고 부름) 시험관내반응에서 O_2^- 에 대한 선택성(기질특이성)에 기초하여 선택성이 있는 촉매성항산화제(기질특이성이 있는 SOD 모의화합물은 O_2^- 만을 특이적으로 소거하는 특성을 가지고있음)와 선택성이 없는 촉매성항산화제(기질특이성이 없는 SOD모의화합물들은 O_2^- 뿐아니라 H_2O_2 이나 $ONOO^-$ 도 소거함)로 구분한다. 그러나 이러한 구분이 보다 복잡한 생물학적계들에서도 유의하다고는 볼수 없는데 그것은 생물학적계들에서는 흔히 이런 선택성을 증명하기 어렵기때문이다. 촉매성항산화제들의 효능을 흔히 시험관내에서의 O_2^- 이나 H_2O_2 의 반응속도상수들을 가지고 비교하는데 이것 역시 보다 복잡한 생물학적계들에서 유의하다고 볼수 없다. 이 화합물들의 일부가 세포의 효소들로부터 전자들을 넘겨받는다라는 최근의 연구결과[15]는 그것을 지지해 준다. 구조가 서로 다른 세가지 부류의 촉매성항산화제들이 유사한 산화스트레스모형들에서 효력을 나타낸다는 사실은 작고 효율높은 촉매성항산화제들이 활성산소에 의한 손상들의 치료에서 전도유망하다는것을 보여준다.

4) 선택성이 있는 촉매성항산화제들의 항산화특성

펜타아자큰고리배위자를 기반으로 하는 모의화합물들(실례로 M40401, M40403을 들수 있는데 메타포르제약회사(《Metaphore Pharmaceuticals》)가 개발하였기때문에 M계렬화합물이라고도 함)의 중심에 있는 망간원자(Mn)는 가능한 6개의 배위결합중 이미 5개의 배위결합을 이룬 상태이므로 1개 전자이동자리만 남아있다.[16] 따라서 이 부류의 촉매성항산화제는 O_2^- 만을 특이적으로 소거하는 고유한 성질을 가진다.(H_2O_2 과 $ONOO^-$ 를 소거하자면 2개 전자의 이동이 요구됨) O_2^- 과의 불균일화반응과정에 큰고리구조중심에 있는 Mn(II)은 산화와 환원을 거듭하면서 Mn(II)와 Mn(III)의 산화수상태를 오간다. 이러한 고유한 특성으로 하여 큰고리화합물들은 시험관내에서의 O_2^- 에 대한 선택성(기질특이성)을 가지게 된다. 그러나 생물학적계안에는 플라빈, 유비키논을 비롯하여 1전자반응에도 참가하는 다른 여러 천연화합물들이 존재하며 큰고리화합물들이 이런 계안에서도 오직 O_2^- 과만 반응하겠는지는 명백치 않다. 큰고리화합물들은 선택성이 없는 촉매성항산화제들이 적용된 같은 산화스트레스모형계들에서 대부분 효과가 있다. 각 부류의 촉매성항산화제들을 실험모형계들에서 직접적으로 비교해보지 않았기때문에 한 부류가 다른 부류보다 더 우월하게 질병치료에서 효과가 있다고는 아직 말할수 없다.

5) 선택성이 없는 촉매성항산화제들의 항산화특성

살렌계화합물 살렌계의 촉매성항산화제들(실례로 EUK8, EUK134, EUK189, EUK207을 들수 있는데 유캐리온회사(《Eukarion Inc.》)가 개발하였기때문에 EUK계화합물이라고도 함)의 화합물구조를 보면 보통 에틸렌디아민과 방향족고리들이 금속을 둘러싸는 착체로 되어 있다. Mn(III)을 포함하는 살렌착체들은 O_2^- 도, H_2O_2 도 모두 소거하는 두가지 주요항산화활성을 함께 가진다는것이 확인되었다.[17] 한편 이 화합물들은 $ONOO^-$ 과 반응한다는것이 확인되었으며[18] 기름질과산화물과도 반응한다고 보고있다. 살렌착체에서 망간원자(Mn)는 4개의 배위결합을 이룬 상태이다. 살렌착체의 고유한 특징의 하나는 중심에 있는 금속이 산소와 질소원자들과 배위결합을 이루고있는것이다. 반면에 큰고리화합물과 포르피린착체에서는 중심에 있는 금속이 오직 질소원자들과만 배위결합을 이루고있다. 살렌착체속의 Mn은 4개의 배위결합을 이룬 상태이기때문에 여러 산화수상태가 가능하며 결국 이 착체는 각이한 종류의 활성산소들을 소거할수 있고 선택성이 없는 촉매성항산화제부류에 속

하게 된다. 살렌-Mn(III)착체는 O_2^- 도 소거하고 H_2O_2 도 소거한다. 살렌계화합물들의 축매 작용방식은 밝혀지지 않았지만 이미 밝혀진 포르피린계화합물들의 축매방식과 유사할 것이라고 보고있다. 살렌-Mn(III)착체들의 H_2O_2 소거반응속도는 이미 밝혀진 금속포르피린들의 H_2O_2 소거반응속도와 비슷하지만 천연카탈라제반응속도에 비하면 1%도 안된다.

포르피린계화합물 포르피린계화합물들(실례로 AEOL10113, AEOL10150을 들수 있는데 아이올로스제약회사(Aeolus Pharmaceuticals))가 개발하였기때문에 AEOL계화합물이라고도 함)은 천연프로토포르피린류와 구조적으로 차이나며 합성메조치환포르피린류로 분류된다. 금속이온과 착체를 형성한 포르피린인 금속포르피린들은 적어도 4가지 항산화특성 즉 O_2^- , H_2O_2 , $ONOO^-$, 기름질과산화물을 소거하는 활성을 가진다는것이 밝혀졌다. 살렌착체와 유사하게 금속포르피린에서도 Mn이 4개의 배위결합을 이룬 상태이다. 선택성이 없는 축매성항산화제에 속하는 금속포르피린은 Mn부분의 환원과 산화가 엇바뀌면서 즉 Mn(III)과 Mn(II)의 산화수상태가 엇바뀌면서 O_2^- 의 불균일화반응을 촉진하는데 이것은 천연SOD들에서 일어나는 환원-산화반응과 유사하다. 금속포르피린이 카탈라제활성을 가지는것은 가역적인 1전자산화들이 진행되는 거대한 공액2중결합의 고리구조를 가지기때문이라고 볼수 있으며 이 구조는 천연카탈라제나 천연페록시다제의 헴배합족구조와 유사하다.[19] 일반적으로 SOD활성이 높은 금속포르피린일수록 카탈라제활성이 높다. 주목되는것은 대부분의 금속포르피린의 카탈라제활성이 천연카탈라제활성의 1%도 안된다는것이다. 그러나 카탈라제활성이 이처럼 낮음에도 불구하고 Mn-포르피린들은 의연히 H_2O_2 에 의한 손상으로부터 세포들을 보호한다.[20] 금속포르피린이 $ONOO^-$ 을 소거하는 물질새에는 옥소-Mn(IV)착체의 형성이 포함된다고 보고있는데 옥소-Mn(IV)착체는 아주 다양한 천연항산화제들(실례로 아스코르빈산, 글루타티온)에 의하여, 지어는 O_2^- 에 의하여 쉽게 Mn(III)산화수상태로 환원된다.[21] 금속포르피린에 의한 기름질과산화억제의 정확한 물질새는 아직 밝혀지지 않았지만 금속포르피린에 의한 $ONOO^-$ 소거의 작용물질새와 유사하다고 보고있다.

6) 시험관내모형들에서 산화스트레스를 막는 축매성항산화제들

세포독성 산화스트레스의 시험관내모형(*in vitro* model)은 무세포계에서 얻어낸 축매성항산화제들의 항산화활성을 확인하는데서 그리고 사람질병의 보다 복잡한 생체내모형(*in vivo* model)에서 이 화합물들을 항산화제로 쓸수 있는가를 예측하는데서 유용하다는것이 입증되었다. 축매성항산화제들에 대한 연구자료들이 굉장히 많기때문에 여기서는 그 일부분만을 종합한다. 다른 종설논문들[22-24]도 참고할 가치가 있다고 본다. 모든 부류의 축매성항산화제들이 O_2^- , H_2O_2 , $ONOO^-$ 과 같은 활성산소들이 제가끔 또는 서로 함께 생성되는 매우 다양한 시험관내세포독성모형들에서 산화스트레스를 막는데 효력이 있다는것이 밝혀졌다.(표 1) 그러나 이런 보호효과를 나타내는 이 화합물들의 작용물질새에 관하여서는 일부론쟁의 여지가 남아있다. O_2^- 이 각이한 화학종들과 반응하여 여러가지 활성산소들을 형성하기때문에 선택성이 있는 축매성항산화제와 선택성이 없는 축매성항산화제들이 이 모형계들에서 유사한 효능을 나타내는것은 놀라운 일이 아니다. μmol 의 농도에서 축매성항산화제들은 무독하다고 보며 활성산소의 독작용으로부터 매우 다양한 각이한 종류의 배양세포들을 보호한다.

아포토시스 아포토시스(apoptosis)는 생체에서 일어나는 한가지 세포죽음으로서 세포자체 죽음 또는 프로그램화된 세포죽음이라고도 한다. 다른 종류의 세포죽음인 세포괴사(necrosis)

표 1. 시험관내모형들에서 산화스트레스를 막는데 효과가 있는 촉매성항산화제들

모형계	영향받는 세포종류	촉매성항산화제	참고문헌
세포독성			
과산화수소	섬유아세포	AEOL10201	[79]
		AEOL10201	[80]
산소 또는 포도당결핍	신경세포	AEOL10113	[69]
		AEOL10150	[32]
호중성백혈구가 증개하는 세포독성	림파구	AEOL10201	[81]
MNDA	신경세포	M40403	[82]
방사선	성상신경교세포	EUK134	[106]
	폐상피세포	AEOL10216	[32]
파라코트	신경세포	EUK134	[101]
		EUK189	[102]
겐타미친	콩팥세포	EUK134	[83]
주기적인 저산소증	달팽이털세포배양물	M40403	[115]
	망막미소혈관	EUK134	[116]
A- β -펩티드올리고머	내피세포	AEOL10201	[116]
	해마신경세포	EUK134	[84]
SOD2 KO	신경세포	AEOL10201	[84]
		AEOL10113	
아포토시스			
T세포접수체활성화	림파구	AEOL10201	[85]
6-히드록시도파민	신경세포	EUK134	[86]
스타우로스포린	신경세포	EUK134	[86]
		EUK189	[87]
HIV	성상신경교세포	M40401	[88]
고산소증	상피세포	EUK134	[89]
디젤유배기가스립자	상피세포	EUK8	[90]
아연	신경세포	EUK134	[91, 120]
주기적인 잡아당김	근육세포	EUK8	[92]
		AEOL10110	[93]
MPP+	신경세포	AEOL10201	[104, 105]
		EUK134	[103]
과산화수소 또는 메나디온	신경세포	EUK134	[110, 111]
과산화수소 또는 팔미틴산	콩팥세포	EUK134	[123]
과산화수소 또는 섬유아세포	폐포내피세포	EUK134	
악티게닌	유선암세포	EUK8	

표에서 KO는 유전자파괴(knockout)를, MNDA는 N-메틸-D-아스파라긴산을, MPP+는 1-메틸-4-페닐피리디니움을, A- β 는 아밀로이드- β 를, SOD는 수퍼옥사이드디스무타제를, HIV는 사람면역결핍 바이러스를 의미한다.

와 달리 염증을 일으키지 않는다. 아포토시스는 생화학적으로, 형태학적으로 세포괴사와 구별되며 생체에서 생리학 및 병리학적역할을 수행하는 세포죽음이다. 아포토시스의 생리학 적역할은 두가지인데 그 하나는 발생과정과 성숙개체에 여분으로 있는 세포나 노화된 세포 등을 없앴으로써 생체를 통제하는 역할이다. 다른 하나는 생체에 해로운 종양세포나 비루

스에 감염된 세포를 배제하는 생체방어적인 역할이다. 활성산소가 일부 아포토시스경로에서 인과적인 역할을 한다는 자료와 정반대되게 산소농도가 낮을 때 세포는 아포토시스를 당한다는 립증자료와 많은 항산화제들이 아포토시스를 막지 못한다는 자료가 제기되고있음에도 불구하고 활성산소가 아포토시스적인 세포죽음에 관여한다는것을 지지하는 증거자료는 굉장히 많다. 세포에서 활성산소의 기본원천지인 사립체에서 아포토시스촉진인자(proapoptotic factor)들이 방출된다는것은 이 론의를 더 지지해준다. 더우기 신경세포에 SOD를 보충해주면 보호효과가 나타나지만[25, 26] SOD를 결핍시키면 유해로운 효과가 나타난다[27]는 립증자료들은 O_2^- 이 신경세포의 아포토시스에 관여한다는것을 말해준다. 매우 다종다양한 아포토시스들이 선택성이 있는 축매성항산화제와 선택성이 없는 축매성항산화제들에 의하여 차단될수 있다.(표 1) 아포토시스모형들을 보면 생체이물체에 의하여 일어나는 모형(xenobiotic-induced model)으로부터 생리적인 모형, 지어 기계적인 모형에 이르기까지 각양각색이다. 한편 세포의 종류를 보면 면역세포로부터 상피세포, 신경세포에 이르기까지 각양각색이다. 축매성항산화제들이 내인성 및 외인성의 아포토시스경로들에 특정한 영향을 미치는지는 명백치 않다. 그러나 최근연구결과에서는 활성산소가 *bcl-2*의 발현을 조절하며 축매성항산화제들이 이 아포토시스억제인자(antiapoptotic factor)의 발현을 증가시킴으로써 아포토시스를 간접적으로 차단한다고 보고있다.[28]

7) 생체박모형들에서 산화스트레스를 막는 축매성항산화제들

축매성항산화제들은 심장비대[29], 혈관기능장애[30], 내독소[31], 기름질과산화[15, 32], 압축손상[33], 해마절편에서의 산화스트레스[34, 35] 등의 모형들을 비롯한 여러 생체박모형계들(*ex vivo* model systems)에서 치료효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다.(표 2) 이 모형계들에서는 대부분의 경우 NADPH옥시다제들에 의하여 활성산소가 과잉생성되며 때때로 활성산소들이 NO와 호상작용하기도 한다.

표 2. 생체박모형들에서 산화스트레스를 막는데 효과가 있는 축매성항산화제들

모형계	기관 또는 조직	축매성항산화제	참고문헌
심장비대	분리한 심장	AEOL10110	[29]
부정맥	분리한 심장	EUK134	[100]
내독소	복막대탐식세포	AEOL10201	[31]
혈관기능장애	ApoE KO	AEOL10201	[30]
	대동맥	M40403	[37]
안기오텐신 II 에 의한 혈관수축	대동맥	EUK8	[36]
압축손상	연골	AEOL10110	[33]
		AEOL10216	[32]
기름질과산화	뇌수균마액	AEOL10123	[15]
		AEOL10150	
		AEOL10158	
		AEOL10113	
	LDL	AEOL10201	[94]
		AEOL10170	
철	해마절편	EUK134	[34]
카이닌산	해마절편	EUK134	[35]

표에서 ApoE는 아포리포단백질 E를, KO는 유전자과피를, LDL은 저밀도리포단백질을 의미한다.

NO는 혈관상태(vessel tone)의 중요한 조절물질이며 O_2^- 에 의하여 신속히 불활성화된다. 그러므로 반응성이 센 이 화학종들사이의 호상작용이 적절치 못하면 혈관기능이 파괴될 수 있다. 축매성항산화제들은 고혈압을 초래하는 혈관에서의 안기오텐신 II에 의한 O_2^- 농도증가를 막는다는것이 밝혀졌다.[36] 혈관기능장애는 동맥경화와도 연관되어있으며 활성산소는 이 병의 발생에 관여한다. 축매성항산화제들은 동맥경화의 동물모형들에서 폐쇄동맥에서의 혈관기능장애를 완화시키는데 효과가 있다.[30, 37] 이 연구결과들은 전체 동물에 대한 긍정적인 연구결과들과 함께 축매성항산화제들이 고혈압, 폐고혈압, 레이노병, 동맥경화 등 각종 사람혈관질환의 치료에 쓸수 있다는것을 말해준다.

8) 생체내모형들에서 산화스트레스를 막는 축매성항산화제들

축매성항산화제들은 폐섬유증[38, 39], 만성폐쇄성폐질환[40], 천식[41], 급성호흡부전증후군[42], 기관지폐이상증식증[43], 립막염[44], 쇼크[45-50], 심근경색[51, 52], 간부전[53, 54], 허혈-재관류[55, 56], 대장염[57, 58], 당뇨병[59], 이식[60], 관절염[61], 근위축성측삭경화증[62, 63], 편두통[64, 65], 신경변성질환[66], 졸중[67-70], 척수손상[71, 72], 아픔[73], 치매[74]의 모형들을 비롯한 수많은 생체내모형들(*in vivo model systems*)에서 유익한 효과를 나타낸다는것이 입증되었다.(표 3) 매우 다양한 모형계들에서 축매성항산화제들이 효력을 나타낸다는데로부터 사람질환의 일반동물모형들에 활성산소가 광범하게 관여한다는것이 강조되고있다.

표 3. 생체내모형들에서 산화스트레스를 막는데 효과가 있는 축매성항산화제들

모형계	모형계에 이용된 생물종	축매성항산화제	참고문헌
폐			
블레오미친에 의한 폐섬유증	흰생쥐	AEOL10201	[38]
방사선에 의한 폐섬유증	흰쥐	AEOL10113	[39]
방사선에 의한 폐질환	흰생쥐	EUK134	[113]
흡연에 의한 폐손상	흰쥐	AEOL10150	[40]
항원유도성천식	흰생쥐	AEOL10113	[41]
출혈에 의한 폐손상	SOD3 KO흰생쥐	AEOL10150	[42]
기관지폐이상증식증	돌원숭이	AEOL10113	[43]
카라기난에 의한 폐염증	흰쥐	M40403	[44]
모노크로탈린에 의한 폐고혈압	흰쥐	EUK134	[114]
돌림감기비루스에 의한 산화적인 폐손상	흰생쥐	EUK207	[118]
심장혈관			
내장동맥폐쇄	흰쥐	AEOL10217	[50]
심장허혈-재관류	흰쥐	M40403	[51]
		EUK8	[52]
	흰생쥐	EUK134	[117]
출혈성쇼크	흰쥐	EUK8	[45]
		EUK134	
질산염견딜성	흰쥐	AEOL10201	[95]
인터로킨-2에 의한 저혈압	흰생쥐	M40403	[46]
		M40401	[47]
내독소에 의한 쇼크	흰쥐	EUK8	[48]
		EUK8	[96]
저산소성폐혈관수축	흰생쥐	EUK8	

표계 속

모형계	모형계에 리용된 생물종	축매성 항산화제	참고문헌
심장혈관			
아연 및 파라코트에 의한 다형핵백혈구손상	흰쥐	EUK134	[108]
중추신경계			
카이닌산에 의한 손상	SOD2 KO 흰생쥐	AEOL10201	[66]
대뇌혈관수축	아밀로이드 Tg 흰생쥐	AEOL10201	[65]
A- β 대뇌혈관수축	흰쥐	AEOL10201	[67]
	흰생쥐	AEOL10201	[64]
ALS	SOD1 Tg 흰생쥐	EUK8	[63]
척수손상	흰쥐	EUK134	
해면모양뇌증	SOD2 KO 흰생쥐	EUK8	[77]
		EUK134	
허혈-재관류	흰쥐	AEOL10113	[68]
	흰생쥐	AEOL10150	[69]
펜사이클리딘에 의한 손상	모래쥐	M40401	[70]
	흰쥐	M40401	[97]
아픔느낌과민증	흰쥐	M40403	[73]
로화에 의한 인식력약화	흰생쥐	EUK189	[74, 119]
		EUK207	
뇌막염에 의한 청력손실	흰쥐	AEOL10201	[98]
	흰생쥐	EUK189	[101]
간			
아세트아미노펜에 의한 간손상	흰생쥐	AEOL10201	[53]
Fas에 의한 간손상	흰생쥐	AEOL10201	[54]
허혈-재관류	흰쥐	AEOL10150	[55]
메티오닌-콜린결핍먹이에 의한 비알콜성지방간	흰쥐	EUK8	[107]
		EUK134	
위장관			
초산에 의한 대장염	흰쥐	AEOL11201	[57]
트리니트로벤조술폰산에 의한 대장염	흰쥐	M40403	[58]
콩팥			
겐타미핀에 의한 콩팥손상	흰쥐	M40403	[99]
내독소	흰생쥐	AEOL10113	[49]
허혈-재관류	흰쥐	EUK134	[56]
리포다당에 의한 콩팥피흐름약화	돼지	EUK134	[109]
내분비			
당뇨병	NOD 흰생쥐	AEOL10113	[59]
관절			
콜라겐에 의한 관절염	흰쥐	M40403	[61]
근육			
운동능력의 심한 장애	SOD2 KO 흰생쥐	EUK8	[121, 122]

표에서 A- β 는 아밀로이드- β 를, ALS는 근위축성측삭경화증을, NOD는 비비만성당뇨병(non-obese diabetic)을, SOD는 수퍼록시드디스무타제를, Tg는 유전자전이를, KO는 유전자파괴(knockout)를 의미한다.

폐모형들 폐는 대부분의 다른 기관들보다 높은 산소분압에서 기능을 수행하므로 활성 산소와 특이한 련관이 있다. 활성산소가 여러 폐질환에서 주요역할을 한다는 확실한 증거가 있다.[9] 폐질환들속에서 한가지 공통특징은 부적절한 염증성응답이다. 축매성항산화제들은 천식의 항원유도성흰생쥐모형에서 숨길의 과잉반응성과 염증을 감소시킨다.[41] 어느 한 나라의 경우 사망률에서는 4번째이고 로동능력상실률에서는 두번째 자리를 차지하는 질병인 만성폐쇄성폐질환(COPD, 폐기종과 기관지염을 포함)은 흔히 흡연과 련관이 있다. 담배의 연소생성물에는 높은 수준의 활성산소가 들어있다. 축매성항산화제들은 염증을 억제하고 흡연으로 인한 전암병변으로부터 흰쥐폐상피를 보호하였다.[40] 간질성폐질환도 증가된 산소부하와 련관되어있으며 많은 동물모형들에서 폐섬유증을 일으키는데 블레오미친이나 이온화방사선과 같이 활성산소를 과잉생성하는 인자들이 리용된다.[9] 축매성항산화제들은 블레오미친[38]이나 이온화방사선[39]에 의하여 일어난 폐섬유증을 완화시킨다. 기관지폐이상증식증은 폐가 완전히 발달하지 못한 갓난아이에게서 생기는데 적당한 기체교환을 위하여 추가적인 산소를 요구한다. 축매성항산화제들은 기관지폐이상증식증의 고산소성돌원숭이모형에서 폐염증을 억제하고 폐기능을 증진시킨다.[43] 급성호흡부전증후군(ARDS)은 패혈증과 쇼크(이 두가지 병태도 과잉의 활성산소생성과 련관이 있음)와 련관되어있으며 축매성항산화제들은 이 종류의 여러 동물모형들에서 효과를 나타내었다.[42, 45, 48, 75]

최근 폐질환치료법의 대부분은 이 질병들의 증상을 완화시키는데로 지향되고있으나 폐질환의 진행을 늦추거나 막는 치료법에 대한 의료상요구가 높아가고있다. 폐질환에 활성산소가 관여한다는 연구결과들은 천식, COPD, ARDS, 기관지폐이상증식증, 간질성폐질환의 치료를 위한 축매성항산화제들을 개발할것을 보여준다.

심장혈관모형들 세균성패혈증의 공통적인 합병증은 내독소성쇼크인데 그로부터 세포들에서 산화가 촉진되어 조직이 손상된다. 이러한 산화적인 조직손상은 부분적으로 ONOO^- 의 생성때문이라고 보고있다. 내독소성쇼크가 심하면 혈관수축인자들에 대한 응답능이 상실된다. 선택성이 있는 축매성항산화제와 선택성이 없는 축매성항산화제들은 내독소모형들에서 효력을 나타내는데 그것은 아마도 O_2^- 이나 ONOO^- 을 소거하는 이 화합물들의 능력과 련관될것이다.[45-48, 50]

심근경색, 부정맥, 협심증, 심근기절, 이식에서의 심장손상과 흔히 련관되어있는 조직손상의 또 하나의 공통원인은 허혈과 그후의 재산소화 즉 재관류과정에 생긴다. 허혈-재관류과정에서 과잉의 활성산소생성의 역할과 천연항산화제들의 보호효과는 이미 상당히 밝혀졌다.[76] 선택성이 있는 축매성항산화제와 선택성이 없는 축매성항산화제들은 심장허혈-재관류의 흰쥐모형에서 유익한 효과를 나타낸다.[51, 52] 허혈-재관류의 심장모형외에 간[55], 콩팥[56] 등 다른 여러 기관들에서도 축매성항산화제들이 유익한 효과를 나타낸다는 것이 밝혀졌다.

최근에 패혈증이나 허혈-재관류와 련관된 조직손상에 대한 일부 치료효과도 알려졌다. 활성산소의 과잉생성은 허혈-재관류의 진행에서 주요물림새로 되며 이 병태에서 항산화제들의 보호효과에 관한 많은 연구자료가 발표되었기때문에 이것은 축매성항산화제료법의 개발을 위하여 특별히 주목되는 영역으로 된다.

중추신경계모형들 뇌수에는 높은 농도의 산소가 요구되기때문에 이 기관은 특별히 활성산소에 의한 손상을 받기 쉽다. 뇌수는 질량으로서 사람몸질량의 약 2%밖에 안되지만 산소는 무려 전체의 약 20%나 소비한다. 사람들은 모두 나이가 들면서 로망증과 같은 정신장애에 걸리지 않겠는가 우려하는데 사실 산소의 독작용을 특별히 쉽게 받을수 있는것이 뇌

수세포이다. 뇌수가 산화적손상을 더 잘 받는 또 다른 이유는 자기산화될수 있는 신경전달물질들이 들어있고 신경세포막속에 다가가불포화기름산이 높은 농도로 들어있기때문이다. 게다가 뇌수는 산화적손상으로부터 자기자체를 보호하게 하는 천연항산화제들을 낮은 농도로만 가지고있다. 총적으로 볼 때 이런 이유들로 해서 축매성항산화제들은 파킨슨병(PD), 한팅턴병(HD), 알츠하이머병(AD), 근위축성측삭경화증(ALS), 전간, 졸중, 정신적외상 등 활성산소의 과잉생성으로 인한 여러 급성 및 만성신경세포장애들을 치료할수 있는 좋은 후보약물로 된다. 흥분독성(글루타민산접수체들의 과잉자극으로 인한 신경세포죽음)으로 활성산소가 과잉으로 생성되는데 활성산소과잉생성은 신경질환들에서의 기본병리학적과정이다. SOD2를 결핍시킨 흰생쥐는 죽음으로 이어지는 신경변성표현형을 나타내지만 축매성항산화제들에 의해 구원될수 있다.[77] 더우기 SOD2를 과잉발현시킨 흰생쥐는 카이닌산에 의한 흥분독성손상으로부터 보호되는 반면에 다른형접합체의 SOD2유전자과과잉생쥐는 손상이 더 악화된 증세를 보인다.[66] SOD2유전자과과잉생쥐에서 떼내어 배양한 신경세포들은 산소함량이 정상인 배양조건에서 자발적으로 죽지만 축매성항산화제들에 의해 구원될수 있다.[78]

졸중은 허혈-재관류과정에 일어나는 조직손상을 흔히 동반하는 신경변성증이다. 이런 병적상태는 활성산소의 과잉생성과 연관되어있으며 천연SOD수준의 조절로 악화될수도 있고 완화될수도 있다. 축매성항산화제들은 출혈성졸중, 편두통과 보통 연관되어있는 대뇌혈관수축을 약화시키는데 효과가 있다.[64-67] 축매성항산화제들은 졸중의 설치동물혈관폐색모형에서도 효과가 있다.[68-70]

아편제제들은 마약성아픔멧이약(narcotic analgesic)으로서 중독을 일으키기때문에 새로운 아픔멧이약을 개발하는것은 여전히 림상분야의 과제로 나선다. 일산화질소(NO)는 염증성아픔지각 즉 아픔의 시작과 지속에서 중요한 역할을 한다. NO와 O_2^- 사이의 호상작용을 생각하면 활성산소와 항산화제는 아픔지각을 조정한다고 예상할수 있다. 선택성이 있는 축매성항산화제(M40403)는 최근에 흰쥐카라기난모형에서 염증과 아픔느낌과민증을 막는다는것이 밝혀졌다.[73] 이 자료들은 축매성항산화제들이 비마약성아픔멧이약(non-narcotic analgesic)으로 리용될수 있다는것을 말해준다. 흥미있는것은 이것이 축매성항산화제들의 림상시험에서 검토되고있는 첫 지표이기도 하다라는것이다.

이 연구결과들은 ALS, 정신적외상, 아픔, 졸중 그리고 연관된 뇌혈관질환 등의 신경세포장애들(neuronal disorders)이 축매성항산화제치료의 대상으로 될수 있다는것을 말해준다. 이 질병들이 수많은 사람들의 건강을 해치고있음에도 불구하고 유감스럽게도 이 질병들중 많은것에 대한 치료법은 적게 알려지고있다.

9) 사람질환의 치료에서 축매성항산화제들의 리용가능성

활성산소가 다양한 원인으로 생기는 질병들에서 조직손상의 최종공통중개자로서의 역할을 한다는것은 축매성항산화제의 치료상적용범위가 넓다는것을 보여준다. 축매성항산화제료법이 효력을 낼수 있는 질병들은 아마도 활성산소의 역할이 명백히 림증된 질병들일것이다. 여러 기관들이 연관되어있는 질병들을 동반하는 주요병인학적인자인 염증은 항산화제료법의 기본치료대상이다. 면역계에서 O_2^- 생성은 식균작용, 염증성사이토카인, 케모카인, 면역복합체형성과 같은 숙주방어물림새들(이 물림새들에 의하여 자기면역성질환도 생김)에 의하여 유도될수 있다. 염증성의 폐질환, 위장관질환, 심장혈관계통질환들은 모두 축매성항산화제료법의 중요한 대상으로 될수 있다.

축매성항산화제료법의 또 다른 주요대상은 세포죽음이 보조적인 염증과 함께 또는 그

런 염증과 관계없이 일어나는 질병들이다. 활성산소들은 내인성 및 외인성의 아포토시스 경로들을 조정하며 따라서 파잉의 아포토시스와 연관이 있는 신경변성질환들이 잠재적인 치료목표로 되며 그런 질병들로서 PD, HD, AD, ALS, 전간, 졸중, 정신적외상을 들수 있다. 이런 신경변성질환들의 여러 증례에서 보조적인 염증과 함께 그리고 그런 염증과 관계없이 일어나는 세포죽음이 검출된다는것은 일부 형태의 아포토시스와 세포괴사를 막는 촉매성항산화제들을 리용하면 이 질병들의 치료에 특별히 유익할수 있다는것을 보여준다. 마지막으로 활성산소들은 숙주방어의 기본인자인 동시에 세포신호전달과 결과적으로는 유전자발현조절에서도 중요한 생리적역할을 한다. 그러므로 항산화제료법에 의하여 세포신호전달과 유전자발현조절이 파괴될 우려가 있다. 그러나 이 질병들의 치료에 리용하는 촉매성항산화제의 량을 신중히 조절하면 파잉의 활성산소의 소거를 촉진하여 인체조직의 산화환원균형과 건강을 회복시킬수 있을것이다.

참 고 문 헌

- [1] A. R. Simon et al.; *Am. J. Physiol.*, **275**, 1640, 1998.
- [2] D. Salvemini et al.; *Methods Mol. Biol.*, **225**, 291, 2003.
- [3] S. G. Rhee et al.; *Sci. STKE*, **53**, 1, 2000.
- [4] T. Finkel; *FEBS Lett.*, **476**, 52, 2000.
- [5] J. S. Beckman et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **87**, 1620, 1990.
- [6] B. A. Freeman et al.; *Lab. Invest.*, **47**, 412, 1982.
- [7] J. M. McCord et al.; *Ann. Intern. Med.*, **89**, 122, 1978.
- [8] S. R. Maxwell et al.; *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 307, 1997.
- [9] V. L. Kinnula et al.; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **167**, 1600, 2003.
- [10] B. Halliwell; *J. Neurochem.*, **59**, 1609, 1992.
- [11] Y. S. Ho et al.; *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **18**, 538, 1998.
- [12] G. Li et al.; *Am. J. Physiol.*, **273**, 1090, 1997.
- [13] S. G. Simonson et al.; *J. Appl. Physiol.*, **83**, 550, 1997.
- [14] S. G. Shaffer et al.; *J. Pediatr.*, **110**, 942, 1987.
- [15] R. Kachadourian et al.; *Biochem. Pharmacol.*, **67**, 77, 2004.
- [16] D. P. Riley et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6522, 1997.
- [17] S. R. Doctrow et al.; *Adv. Pharmacol.*, **38**, 247, 1997.
- [18] M. A. Sharpe et al.; *Biochem. J.*, **366**, 97, 2002.
- [19] D. Dolphin et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **68**, 614, 1971.
- [20] B. J. Day et al.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **347**, 256, 1997.
- [21] J. Lee et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6053, 1998.
- [22] O. Iranzo; *Bioorg. Chem.*, **39**, 73, 2011.
- [23] S. R. Doctrow et al.; *J. Med. Chem.*, **45**, 4549, 2002.
- [24] D. Salvemini et al.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 367, 2002.
- [25] L. J. Greenlund et al.; *Neuron*, **14**, 303, 1995.
- [26] J. Jordan et al.; *Mol. Pharmacol.*, **47**, 1095, 1995.
- [27] C. M. Troy et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **91**, 6384, 1994.
- [28] D. A. Hildeman et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **100**, 15035, 2003.

- [29] P. A. MacCarthy et al.; *Circulation*, 104, 2967, 2001.
- [30] L. V. d'Uscio et al.; *Stroke*, 32, 2658, 2001.
- [31] S. Pfeiffer et al.; *FASEB J.*, 15, 2355, 2001.
- [32] R. Kachadourian et al.; *J. Inorg. Biochem.*, 95, 240, 2003.
- [33] B. Kurz et al.; *Arthritis Rheum.*, 50, 123, 2004.
- [34] R. Liu et al.; *J. Neurochem.*, 85, 492, 2003.
- [35] W. Liu et al.; *J. Neurochem.*, 79, 976, 2001.
- [36] A. A. de Groot et al.; *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 43, 154, 2004.
- [37] F. Jiang et al.; *Br. J. Pharmacol.*, 139, 1127, 2003.
- [38] T. D. Oury et al.; *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 25, 164, 2001.
- [39] Z. Vujaskovic et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, 33, 857, 2002.
- [40] K. R. Smith et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, 33, 1106, 2002.
- [41] L. Y. Chang et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, 33, 379, 2002.
- [42] R. P. Bowler et al.; *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 284, L680, 2003.
- [43] L. Y. Chang et al.; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 167, 57, 2003.
- [44] D. Salvemini et al.; *Br. J. Pharmacol.*, 132, 815, 2001.
- [45] M. Izumi et al.; *Shock*, 18, 230, 2002.
- [46] W. E. Samlowski et al.; *Nat. Med.*, 9, 750, 2003.
- [47] H. Macarthur et al.; *Crit. Care Med.*, 31, 237, 2003.
- [48] M. C. McDonald et al.; *Eur. J. Pharmacol.*, 466, 181, 2003.
- [49] W. Wang et al.; *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 284, 532, 2003.
- [50] S. Cuzzocrea et al.; *FASEB J.*, 14, 1061, 2000.
- [51] E. Masini et al.; *Br. J. Pharmacol.*, 136, 905, 2002.
- [52] Y. Xu et al.; *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 287, 1, 165, 2004.
- [53] P. J. Ferret et al.; *Hepatology*, 33, 1173, 2001.
- [54] B. Malassagne et al.; *Gastroenterology*, 121, 1451, 2001.
- [55] I. N. Hines et al.; *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 284, 536, 2003.
- [56] P. K. Chatterjee et al.; *Am. J. Nephrol.*, 24, 165, 2004.
- [57] S. Choudhary et al.; *Dig. Dis. Sci.*, 46, 2222, 2001.
- [58] S. Cuzzocrea et al.; *Eur. J. Pharmacol.*, 432, 79, 2001.
- [59] J. D. Piganelli et al.; *Diabetes*, 51, 347, 2002.
- [60] R. Bottino et al.; *Diabetes*, 51, 2561, 2002.
- [61] D. Salvemini et al.; *Arthritis Rheum.*, 44, 2909, 2001.
- [62] A. S. Wu et al.; *J. Neurochem.*, 85, 142, 2003.
- [63] C. Jung et al.; *Neurosci. Lett.*, 304, 157, 2001.
- [64] K. Niwa et al.; *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281, 2417, 2001.
- [65] K. Niwa et al.; *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 20, 1659, 2000.
- [66] L. P. Liang et al.; *Neuroscience*, 101, 563, 2000.
- [67] M. A. Aladag et al.; *Acta Neurochir.*, 145, 673, 2003.
- [68] G. B. Mackensen et al.; *J. Neurosci.*, 21, 4582, 2001.
- [69] H. Sheng et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, 33, 947, 2002.
- [70] V. Mollace et al.; *BMC Pharmacol.*, 3, 8, 2003.

- [71] M. L. Leski et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **30**, 613, 2001.
- [72] D. Liu et al.; *J. Neurochem.*, **75**, 2144, 2000.
- [73] Z. Q. Wang et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 3, 869, 2004.
- [74] R. Liu et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **100**, 8526, 2003.
- [75] H. Macarthur et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **97**, 9753, 2000.
- [76] J. M. McCord; *N. Engl. J. Med.*, **312**, 159, 1985.
- [77] S. Melov et al.; *J. Neurosci.*, **21**, 8348, 2001.
- [78] M. Patel; *J. Neurochem.*, **71**, 1068, 1998.
- [79] J. Milano et al.; *Nucleic Acids Res.*, **28**, 968, 2000.
- [80] Q. Y. Li et al.; *J. Neurochem.*, **78**, 746, 2001.
- [81] S. Cemerski et al.; *J. Biol. Chem.*, **277**, 19585, 2002.
- [82] J. McInnis et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **301**, 478, 2002.
- [83] S. L. McFadden et al.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **186**, 46, 2003.
- [84] M. N. Patel; *Aging Cell*, **2**, 219, 2003.
- [85] S. A. Kusmartsev et al.; *J. Immunol.*, **165**, 779, 2000.
- [86] K. Pong et al.; *Exp. Neurol.*, **171**, 84, 2001.
- [87] V. Mollace et al.; *J. Leukoc. Biol.*, **71**, 65, 2002.
- [88] L. J. Buccellato et al.; *J. Biol. Chem.*, **279**, 6753, 2004.
- [89] M. Matsuo et al.; *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 438, 2003.
- [90] K. Pong et al.; *Brain Res.*, **950**, 218, 2002.
- [91] D. R. Pimentel et al.; *Circ. Res.*, **89**, 453, 2001.
- [92] S. Kaul et al.; *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 1387, 2003.
- [93] K. Pong et al.; *Brain Res.*, **881**, 182, 2000.
- [94] A. Trostchansky et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **35**, 1293, 2003.
- [95] M. D. Frame et al.; *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **282**, 2377, 2002.
- [96] H. A. Baboolal et al.; *Anesthesiology*, **97**, 1227, 2002.
- [97] C. Wang et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 266, 2003.
- [98] M. Klein et al.; *Ann. Neurol.*, **54**, 451, 2003.
- [99] S. Cuzzocrea et al.; *Eur. J. Pharmacol.*, **450**, 67, 2002.
- [100] N. Biary et al.; *J. Physiol.*, **589**, 21, 5167, 2011.
- [101] J. Peng et al.; *J. Biol. Chem.*, **280**, 32, 29194, 2005.
- [102] M. Samai et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **43**, 4, 528, 2007.
- [103] E. Katsoulieris et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **48**, 1654, 2010.
- [104] M. Mohammadi et al.; *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **108**, 378, 2011.
- [105] M. Kamarehei et al.; *Cell. Mol. Neurobiol.*, **34**, 1037, 2014.
- [106] S. R. Doctrow et al.; *Curr. Inorg. Chem.*, **2**, 325, 2012.
- [107] A. Rezazadeh et al.; *J. Biomed. Sci.*, **19**, 26, 1, 2012.
- [108] A. Kumar et al.; *Chem. Biol. Interact.*, **231**, 18, 2015.
- [109] S. Magder et al.; *Int. J. Mol. Sci.*, **16**, 6801, 2015.
- [110] S. Kim et al.; *J. Invest. Med.*, **64**, 961, 2016.
- [111] S. J. Kim et al.; *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **310**, 1152, 2017.
- [112] B. Ali et al.; *Rev. Inorg. Chem.*, **43**, 1, 2017.

- [113] D. Klein et al.; Antioxid. Redox Signal., 26, 11, 563, 2017.
- [114] K. Himori et al.; PLoS ONE, 12, 2, e0169146, 2017.
- [115] M. Quan et al.; React. Oxygen Species, 3, 7, 47, 2017.
- [116] C. D. SanMartín et al.; Front. Mol. Neurosci., 115, 10, 1, 2017.
- [117] L. L. Ma et al.; Clin. Sci., 132, 93, 2018.
- [118] J. C. Kash et al.; Free Radic. Biol. Med., 67, 235, 2014.
- [119] A. Clausen et al.; Neurobiol. Aging, 31, 425, 2010.
- [120] C. I. Caldiz et al.; J. Physiol., 584, 3, 895, 2007.
- [121] H. Kuwahara et al.; Free Radic. Biol. Med., 48, 1252, 2010.
- [122] H. Koyama et al.; Molecules, 18, 1383, 2013.
- [123] C. J. Hsieh et al.; Free Radic. Biol. Med., 67, 159, 2014.

주제108(2019)년 10월 5일 원고접수

Pharmacological Actions of Catalytic Antioxidants

Kim Kwang Won

In humans, several pathologies involve the overproduction of reactive oxygen species. Metal-containing catalytic antioxidants have emerged as a novel class of potential therapeutic agents that scavenge a wide range of reactive oxygen species. There are three structural classes of manganese-containing catalytic antioxidants that have efficacy in several oxidative stress models of human disease. The classes are divided according to their in vitro selectivity towards the scavenging of superoxide. The selective catalytic antioxidants include the macrocyclics, whereas the non-selective catalytic antioxidants include the salens and porphyrins. Cardiovascular, neurodegenerative and inflammatory lung disorders are all potentially important targets for catalytic antioxidant therapy.

Keywords: reactive oxygen species, catalytic antioxidant, manganese, oxidative stress, human disease, macrocyclics, salens, porphyrins, pharmacological actions