

생물학과 의학에서 파라옥소나제의 연구와 리용

리형관, 김광원

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《보건실천에서 절박하게 요구되는 새로운 의학과약기술편야를 개척하고 고려의학을 과학화하며 최신의학과약기술편야를 적극 받아들여야 합니다. 제약공장과 의료기구공장들을 현대화하고 효능높은 의약품과 첨단의료설비, 기구, 의료용소모품들을 원만히 생산보장하도록 하여야 합니다.》(《조선로동당 제7차대회에서 한 중앙위원회사업총화보고》 단행본 62페이지)

인민들에 대한 치료예방사업을 결정적으로 개선강화하자면 최신의학과약기술편야에 기초한 새로운 의약품들을 더 많이 만들어내야 한다. 의약품은 치료예방사업의 기본수단의 하나인것만큼 효능높은 새로운 대중약품들과 명약들을 더 많이 개발하여야 인민들의 생명과 건강을 보호증진시키는데 적극 이바지할수 있다.

파라옥소나제(PON)는 세가지 효소 즉 PON1, PON2, PON3으로 이루어진 1개 효소복합체를 말한다. 세가지 PON은 모두 산화된 기름질(산화형기름질)을 분해할수 있으며 산화스트레스를 막는다. PON들은 염증도 억제한다. 동물연구들을 통하여 PON들 특히 PON1이 분류성동맥경화증, 당뇨병, 물질대사질환 등 산화스트레스와 염증관련의 다양한 질병들을 막는 데서 중요한 작용을 한다는것이 알려졌다. 동물연구결과와 일치되게 PON들이 여러가지 사람질환들에 유익한 작용을 한다는것이 립상연구와 역학조사를 통해서도 립증되였다.

본문에서는 파라옥소나제의 발견, 생화학적성질과 유전자발현조절, 질병치료에서의 역할, 앞으로의 연구방향을 논의한다.

1. 파라옥소나제의 발견

PON1은 1953년에 한 연구자에 의하여 파라옥손을 물작용분해하는 효소로서 처음으로 동정되였다.[1, 2] PON이라는 효소이름은 유기린산계살충제인 파라티온(parathion)의 1차대사산물인 파라옥손(paraoxon)을 물작용분해하는 능력을 가리킨다. 1990년대 중엽에 연이아주 가까운 다른 두가지 효소가 동정되면서 첫번째 PON을 PON1이라고 하고 새로운 두 효소를 각각 PON2, PON3이라고 불렀다. PON1과 달리 PON2나 PON3은 파라옥손이나 다른 유기린산계살충제를 분해하는 능력이 없다.

PON(분자량 43kD)은 간에서 합성되어 분비되며 주로 고밀도리포단백질(HDL)과 회합된 상태에서 혈장에 존재한다. PON1은 산화형기름질의 분해를 촉진하고 HDL과 LDL(저밀도리포단백질)의 산화를 저해한다. PON2는 세포내 단백질로서 포유동물조직들에 널리 분포되어있다. PON1과 유사하게 PON2는 분자량이 44kD이고 산화스트레스에 대한 항산화방어벽으로서의 기능도 있다. PON3(40kD)은 주로 간에서 발현되어 HDL과 회합된 상태에서 혈장에 존재한다. 다른 두 파라옥소나제와 마찬가지로 PON3도 HDL과 LDL이 산화되지 않게 하는 뚜렷한 항산화효소활성을 가진다. 사람에게서 PON1, PON2, PON3의 유전자는 염색체 7q21.3-22.1위치에 서로 이웃하면서 놓여있다.

2. 파라옥소나제의 생화학적성질과 유전자발현조절

1) 파라옥소나제의 생화학적성질

포유동물의 PON1은 발견된 때로부터 유기린산계살충제, 히드로과산화기름질, 기타 많은 기질들을 대사시키는데서 노는 역할에 대하여 광범히 연구되었다. 이와는 달리 PON2와 PON3에 대한 연구는 그리 많이 진행되지 못하였다. 그럼에도 불구하고 최근에 이 두 새 동위효소가 특이한 생화학적인 성질을 가진다는것이 밝혀졌다. 아래에서는 PON1의 생화학적성질을 론하는데 초점을 두면서 동시에 PON2와 PON3의 생화학적인 성질에 대한 최근 연구자료들을 보기로 한다.

먼저 PON1의 생화학적성질에 대하여 보자.

PON1은 다기능단백질의 가장 전형적인 실례로 되는데 적어도 두가지 중요한 생화학적기능 즉 ① 유기린산계화합물(살충제와 신경가스)을 물작용분해하고 ② 산화형기름질의 분해를 촉진하여 리포단백질산화를 억제하는 기능을 수행한다. 이밖에 락토나제활성도 가진다.

PON1은 파라옥손(paraoxon), 디아족손(diazoxon), 클로르피리포스-옥손(chlorpyrifos-oxon), 자린(sarin), 소만(soman) 등 각종 유기린산계살충제와 신경가스들을 효과적으로 물작용분해[3]하여 그것들을 무독화시킨다. PON1이 촉진하는 파라옥손의 물작용분해과정에 디에틸린산과 *p*-니트로페놀이 생성된다.(그림)

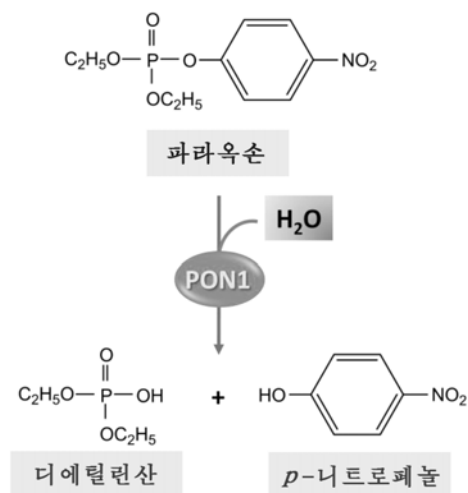


그림. 파라옥소나제1(PON1)에 의한 파라옥손의 물작용분해

파라옥손과 유기린산계독해물들은 정상조건에서는 인체에 존재하지 않기때문에 다른 분자들이 PON1의 생리기질로 되어야 한다. 실제로 많은 연구를 통하여 PON1이 산화된 리포단백질속에 들어있는 산화형기름질들을 분해함으로써 기름질과산화로부터 LDL과 HDL을 보호한다[4]는것이 알려졌다. 주목되는것은 이 효소의 시스테인284가 산화형기름질의 물작용분해활성에는 요구되지만 유기린산계화합물의 물작용분해활성에는 요구되지 않는다는것이다. 이로부터 유기린산계화합물과 산화형기름질의 물작용분해물림새가 서로 다르다는 결론을 내릴수 있다.[5] PON1이 단백질의 술프히드릴기와 산화형글루타티온(GSSG)사이의 혼성디술피드결합의 형성으로 특징지어지는 산화환원신호전달물림새인 S-글루타티온화[6]에 의하여 불활성화된다는것도 밝혀졌다.

PON1은 유기린산계화합물뿐만아니라 방향족화합물의 에스테르 특히는 초산에스테르들도 물작용분해한다. 실제로 페닐초산은 혈청에서 PON1의 효소활성을 측정하는데서 가장 흔히 리용되는 기질의 하나이다. 최근에는 PON1이 각종 방향족 및 지방족락톤들의 물작용분해뿐만아니라 그 역반응 즉 γ - 및 δ -히드록시카르본산의 락톤화도 촉진한다는것이 밝혀졌다.[7] 결국 PON1은 락토나제 혹은 락톤화효소로서의 기능을 수행한다. PON1뿐만아니라 PON2

와 PON3도 아라키돈산과 도코자핵사노인산의 효소적 및 비효소적산화의 생성물들인 5-히드록시-에이코자테트라에노인산, 1,5-락톤과 4-히드록시-도코자핵사노인산을 아주 효과적으로 분해한다. 이 화합물들은 PON들의 세포내기질이라고 볼수 있다. PON1은 에스트로겐에스테르와 일부 약물들을 대사하는 등 다른 생화학적활성들도 가진다.

다음으로 PON2와 PON3에 대하여 보기로 하자.

우에서 설명한바와 같이 PON2와 PON3에는 유기린산계화합물분해활성이 없다. 그러나 PON2와 PON3은 락톤들을 효과적으로 물작용분해하므로 락토나제의 기능도 수행한다. 특히 주목되는것은 병원성세균의 세포밀도감수신호인 아크릴호모세린락톤을 물작용분해하여 그것을 불활성화시키는 PON들 특히 PON2의 능력이다.[8] PON3은 시험관내실험조건에서 로바스타틴(lovastatin), 스피로노락톤(spironolactone)과 같은 약물기질들을 물작용분해한다고 한다. 그러나 생체내 실험조건에서 이 중요한 약물들의 대사와 그것들의 약물학적효과의 조절에서 PON3이 가지는 의의는 앞으로 더 연구해보아야 한다.

산화형기름질의 대사에서 PON2와 PON3의 활성은 적게 알려져있다. PON1과 류사하게 PON2와 PON3의 정제효소표품들은 시험관내실험조건에서 LDL의 기름질과산화를 억제한다고 한다. PON2는 세포내 단백질이고 혈장에는 존재하지 않기때문에 세포내 산화스트레스를 막는 방어벽으로서의 기능을 수행한다는 결론을 내릴수 있다. 실제로 PON2를 세포내에서 과잉발현시키면 각이한 형태의 혈관세포들에서 산화스트레스가 완화되며 세포가 중재하는 LDL의 산화가 억제된다.[9, 10]

2) 파라옥소나제의 유전자발현조절

포유동물PON족의 세가지 효소가운데서 PON1이 유전자발현의 조절에 관하여 가장 광범히 연구되었다. 포유동물계에서 PON1유전자발현의 조절에는 여러 조절물질과 신호전달경로들이 관여한다. PON1발현은 음식물유래의 페놀화합물[11-13], 아스피린[14], 스타틴 약물[15], 알콜[16], 포도당[17], 인터로이킨-6[18] 등 각이한 약물과 생체분자들에 의하여 조절된다. 한편 열물산, 인터로이킨-1 β , 종양괴사인자- α 와 같은 여러 화합물들이 PON1유전자발현을 억제한다는것이 밝혀졌다.[18, 19]

배양한 사람간세포그룹에 대한 연구에서는 PON1유전자전사의 양성조절에서 SP1과 단백질키나제C가 중요한 역할을 한다는것이 증명되었다.[20] 전사인자 SP1과 스테롤조절요소 결합단백질-2는 사람의 간 및 콩팥세포그룹에서 PON1유전자발현의 스타틴유도성활성화에 관여한다.[15, 21] SP1은 배양한 간세포에서 포도당유도성PON1유전자발현에도 관여한다.[17] 한편 레스베라트롤(resveratrol), 쿠에르세틴(querceetin)과 같은 음식물기원의 폴리페놀에 의한 PON1유전자발현의 유도는 아릴탄화수소접수체(AhR: arylhydrocarbon receptor)의존형물질에 따라 일어난다.[12, 22] 염기배열분석으로 PON1프로모터안에 생체이물응답요소(XRE: xenobiotic response element)류사배열이 존재하며 이 XRE류사배열이 페놀화합물에 의한 PON1유전자전사의 유도를 중재한다는것이 밝혀졌다. 최근연구에서는 간세포에서 폴리페놀에 의한 PON1유전자의 발현증가를 조절하는데 페록시솜증식인자활성형접수체- γ (PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)가 관여한다는 자료가 제기되었다.[13]

PON2도 폴리페놀에 의하여 유도된다. 대탐식구에서 폴리페놀에 의한 PON2의 유도는 PPAR γ 및 AP-1의존형물질에 따라 일어난다.[23] PON2유전자발현도 에스테르화되지 않은 콜레스테롤(unesterified cholesterol)과 덱사메타존(dexamethasone)에 의하여 활성화된다.

에스테르화되지 않은 콜레스테롤에 의한 PON2발현의 유도는 포스파티딜이노시톨3-키나제(PI3K)경로의 활성화를 통하여 일어난다.[24] PON2프로모터영역에 있는 당질코르티코이드응답 요소가 당질코르티코이드약물에 의한 PON2유전자발현의 활성화를 중재한다고 보고있다.[25] PON2발현의 이 두가지 조절물립새를 생체내 실험조건에서 생물학적으로 밝히는것이 앞으로의 연구과제이다. 현재까지 PON3유전자발현의 분자조절은 대부분 미해명으로 남아있다.

3. 질병치료에서 파라옥소나제의 역할

1) 동물을 대상으로 한 연구

실험수법 건강과 질병에서 PON동위효소들이 노는 생물학적역할을 밝히기 위하여 유전자전이과잉발현 및 유전자과파괴형생쥐모형이 만들어져 리용되고있다. 그리고 재조합PON단백질도 합성되어 실험동물의 질병에서 PON들의 보호작용을 연구하는데 리용되고있다. PON1이나 PON2의 유전자를 파괴시킨 호모접합체형생쥐는 별일없이 정상으로 나서 후대를 남기는데 이로부터 두 PON중 어느 효소도 형생쥐배발육에 반드시 필요한것은 아니라는 결론이 나온다. 최근까지 PON3유전자를 파괴시킨 형생쥐모형에 대한 자료는 제기된것이 없다. 비루스운반체를 리용한 유전자전이와 siRNA를 리용한 유전자과파괴도 각이한 실험동물에서 PON들의 생물학적기능을 밝히는데 적용되고있다.

PON의 특이적인 저해제들은 PON들의 생물학적활성을 밝히는데서 유용한 수단으로 된다. 실례로 2-히드록시키놀린(2-hydroxyquinoline)은 PON1의 특이적인 저해제로 알려져있지만 생물계에서 PON1의 특이적인 저해제로서의 이 화합물의 유용성은 미해명으로 남아있다. 최근에는 PON1활성을 조절하는 저분자를 발견하기 위하여 감도가 높은 PON1활성측정법이 개발되었다.[26] 이 활성측정법을 리용하여 PON1의 효과적인 저해제인 BAS03551158이 동정되었는데 정제PON1에 대한 이 물질의 저해효율은 2-히드록시키놀린의 무려 10배나 된다.[27] 그러나 혈청PON1에 대한 이 물질의 저해효율은 2-히드록시키놀린보다 낮다. 한편 용혈린기름질(lysophospholipid)과 같은 음전하를 띤 기름질들에 의한 특이적인 저해의 연구결과도 제기되었다.[28] 그러나 생물계에서 이 PON1저해제들의 역할은 아직 미해명으로 남아있다.

동물모형에서 PON들의 생물학적활성의 연구 앞에서 설명한바와 같이 PON들은 산화형기름질들을 물작용분해하여 기름질과산화와 산화스트레스에 대한 보호작용을 한다. 게다가 이 효소들은 항염증, 대담식구콜레스테롤류출의 활성화 등 다른 새로운 생물학적기능도 수행한다.[29, 30] 이러한 사실들은 PON들이 분류성동맥경화증, 당뇨병 및 물질대사질병, 간손상, 감염증 등 다양한 산화스트레스 및 염증관련질병들에 크게 영향을 줄수 있다는것을 암시해준다. 더우기 PON1은 살충제와 신경가스를 비롯한 각종 유기린산계화합물들도 효률적으로 물작용분해하는데[3] 이로부터 이 효소가 유기린산계화합물의 독성에 대한 중요한 방어벽으로도 될수 있다는 결론이 나온다.

심장혈관계통질병에 대한 효과 실험동물에서 PON들의 제일 잘 연구된 생물학적활성은 동맥경화를 억제하는것이다. 많은 연구들에서 세가지 PON모두가 실험적인 분류성동맥경화증, 혈관염증, 산화스트레스에 대하여 중요한 보호효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다.[31, 32] 실례로 PON1을 특이적으로 파괴하면 고지방먹이에 의한 혈관염증, 산화스트레스, 분류성동맥경화증이 현저히 증대된다. 반대로 PON1을 유전자전이로 과잉발현시키거나 비루스운

반체로 PON1유전자로 전이시키면 고지방먹이에 의한 이상의 유해로운 효과들이 크게 약화된다.[33-36] 더우기 PON1결핍동물로부터 분리한 HDL은 기름질과산화로부터 LDL을 보호할수 없는데 이로부터 PON1이 HDL의 항산화활성을 중재한다[33]는것을 알수 있다. 최근에 PON1유전자를 전이시키면 혈관산화스트레스도 약화되고 이미 분류성동맥경화증에 걸린 ApoE결핍흰생쥐에서 혈관운동기능이 항진된다[37]는것도 밝혀졌는데 이로부터 PON1은 분류성동맥경화증에 치료효과가 있다는 결론이 나온다.

PON2와 PON3이 모두 실험적인 분류성동맥경화증에 보호작용을 한다는것이 최근에 밝혀졌다. PON2결핍흰생쥐는 야생흰생쥐에 비하여 초저밀도리포단백질(VLDL)과 LDL의 수준이 낮음에도 불구하고 분류성동맥경화증의 병변이 훨씬 더 심했다.[38] PON2결핍흰생쥐에서 분류성동맥경화증의 병변이 더 심한 원인은 ① LDL의 염증특성의 증가, ② HDL의 항동맥경화능력의 감소, ③ PON2결핍대탐식구기원의 염증응답의 증대와 관련한 산화스트레스상태의 악화, 이 세가지로 설명할수 있다.[38] 이 사실들과 일치되게 아데노비루스를 통한 PON2의 발현으로 ApoE결핍흰생쥐에서 분류성동맥경화증의 발생에 대한 보호효과가 나타난다.[39] 유사하게 아데노비루스를 통한 사람PON3의 유전자전이로 ApoE결핍흰생쥐에서 LDL의 기름질과산화에 대한 HDL의 항산화효과가 증대되고 분류성동맥경화증의 진전이 억제되었다.[40] 유전자전이로 사람PON3을 과잉발현시켜도 동맥경화를 일으키는 먹이를 먹인 야생흰생쥐에서와 LDL접수체결핍흰생쥐에서 모두 분류성동맥경화증병변과 혈관염증이 약화되었다.[41] 주목되는것은 최근 한 연구에서 PON1, PON2, PON3을 포함하는 사람PON 유전자목록을 전이시켜 과잉발현되게 하면 ApoE결핍흰생쥐에서 분류성동맥경화증이 억제될뿐아니라 동맥경화반점의 안정성도 높아지는것[42]이다. 요약해보면 광범한 동물모형연구를 통하여 PON들이 분류성동맥경화증에 보호작용을 한다는 결론이 나온다. 그러나 PON들이 다른 심장혈관계통질환들에도 유익한 작용을 하는지는 미해명으로 남아있다.

당뇨병과 물질대사질환에 대한 효과 당뇨병은 염증 및 산화스트레스의 증가와 PON1활성의 감소로 특징지을수 있다. 유전자전이로 PON1을 과잉발현시키면 스트렙토조토신을 주입한 흰생쥐에서 당뇨병으로 인한 대탐식구산화스트레스가 약화되고 당뇨병발생이 억제되어 치사률이 낮아진다. 반대로 PON1을 결핍시킨 흰생쥐는 스트렙토조토신유도성당뇨병과 산화스트레스에 더 민감하다.[43] 스트렙토조토신(streptozotocin)은 실험동물에서 1형당뇨병을 일으키기 위하여 흔히 리용하는 화학물질이다. 약물학적 및 영양학적방법으로 PON1을 증가시키면 당뇨병발생과 그 심장혈관계통합병증을 막는데 유익하다.[43] 최근에 당뇨병에서의 PON2의 역할을 고혈당증조건에 있는 세포계에서 연구하였다. 즉 PON2는 NAD(D)H옥시다제와 디아실글리세롤아실트랜스페라제-2를 저해함으로써 높은 농도의 포도당으로 인한 대탐식구트리글리세리드축적과 산화스트레스를 감소시킨다.[44] 고트리글리세리드혈증은 분류성동맥경화증의 중요한 원인이며 당뇨병의 발생과도 연관이 있다. 실제로 당뇨병이 있는 조건에서 대탐식구에 의하여 트리글리세리드가 축적되면 포말세포(foam cell)형성이 촉진되고 당뇨성혈관합병증에 기여한다. 그러므로 대탐식구의 PON2발현을 증대시키면 대탐식구의 동맥경화발생능, 포말세포형성 그리고 그것으로 인한 당뇨성혈관합병증이 약화된다.

PON들이 물질대사질환과 연관심장혈관계통증후군에 유익한 작용을 한다는 연구자들도 있다. 실제로 흰생쥐에서 사람PON3을 유전자전이로 과잉발현시키면 지방과다증이 감소하고 순환계속의 렙틴(leptin)수준이 낮아지는데 이로부터 PON3이 비만을 막는 작용을 한

다는 결론이 나온다.[41] 렘틴과 LDL접수체를 함께 결핍시킨 흰생쥐는 물질대사질환의 모형으로 되는데 이런 흰생쥐에서 아데노비루스를 통하여 사람PON1의 유전자를 과잉발현시키면 총적으로 동맥경화반점의 체적, 반점대탐식구의 체적 그리고 반점관련산화형LDL의 량이 현저히 감소한다.[45]

간질병에 대한 효과 간은 PON합성의 주요원천지이며 PON들은 산화스트레스 및 염증관련간손상을 막는 작용을 한다.[46, 47] 초기연구에서는 사염화탄소에 의하여 일어나는 만성간질병의 발생이 PON1활성의 감소와 관련이 있다는것이 밝혀졌다.[48] 흰생쥐에서 아데노비루스를 통하여 사람의 PON1이나 PON3을 과잉발현시키면 사염화탄소유도성급성간세포죽음, 기름질과산화, 염증이 약화된다는데로부터 PON1과 PON3이 간중독손상의 억제와 인과관계에 있다[49]는 결론이 내려졌다. PON들이 알콜성간손상, 과잉량의 아세트아미노펜에 의한 간중독, 비알콜성지방간질환 등 다른 간질병들에도 보호작용을 한다는데로부터 유전자조작한 동물모형들을 리용한 연구를 더 심화시킬 필요가 있다.

감염증에 대한 효과 PON들은 병원성세균의 세포밀도감수신호인 아크릴 호모세린락톤을 물작용분해하여 불활성화시킬수 있다.[8] 여러 연구들을 통하여 선천적인 면역에서 그리고 *Pseudomonas aeruginosa*, *Trypanosoma congolense*를 비롯한 병원성미생물들의 감염을 막는데서 노는 PON들의 역할이 밝혀졌다.

① *Pseudomonas aeruginosa*감염

록농균인 *P. aeruginosa*는 에이즈환자와 같은 면역계가 손상된 사람들에서 심한 감염증을 일으키는 기회병원체(opportunistic pathogen)이다. 아크릴 호모세린락톤이라고 부르는 저분자신호전달분자를 리용하여 *P. aeruginosa*집단은 세포밀도감수과정이라고 알려진 생물막(biofilm)형성 및 독성인자분리를 비롯한 표현형변화를 조절한다. 세포밀도감수과정을 방해하는것은 *P. aeruginosa*감염을 막는 효과적인 방도의 하나로 알려져있다. 사람PON들 특히 PON2는 아크릴 호모세린락톤을 효과적으로 물작용분해하고 불활성화시킬수 있기때문에 *P. aeruginosa*감염을 막는데서 중요한 역할을 한다. 사실 PON2는 흰생쥐숨통상피에서 세포밀도감수분자인 N-3-옥소도데카노일 호모세린락톤을 불활성화시킨다.[50] 야생흰생쥐와 달리 PON2유전자파괴흰생쥐(PON1이나 PON3의 유전자파괴흰생쥐는 제외)기원의 숨통상피분해물에서는 N-3-옥소도데카노일 호모세린락톤의 불활성화가 약화되었다. *P. aeruginosa*의 세포밀도감수알림그루를 리용하여 야생형에 비하여 PON2결핍숨통상피에서 세포밀도감수과정이 증대된다는것이 밝혀졌는데 이로부터 PON2가 *P. aeruginosa*감염에 대한 숨길방어에서 극히 중요한 역할을 한다는 결론이 나온다.[50]

시험관내실험에 의하면 *P. aeruginosa*에서 세가지 PON의 동위효소중 어느 하나가 발현되어도 생물막형성이 억제되며 항생물질들인 겐타미쥬(gentamicin)과 세프타지디마(ceftazidima)에 대한 저항성이 감소된다.[51] 시험관내실험조건의 생물막모형에서 혈청PON1은 N-3-옥소도데카노일 호모세린락톤을 불활성화시켜 *P. aeruginosa*세포밀도감수과정과 생물막형성을 막는다.[52] 이런 시험관내실험결과들로부터 PON1이 *P. aeruginosa*감염에 대한 보호효과를 나타낸다는 결론이 얻어진다. 그러나 야생흰생쥐보다 PON1유전자파괴흰생쥐는 *P. aeruginosa*감염에 대한 저항성이 오히려 더 높다.[52] PON1유전자파괴흰생쥐의 경우 상피조직에서 PON2와 PON3의 mRNA수준이 더 높는데 이로부터 가능한 보상물림새가 설명된다. 최근연구에서는 초파리 *Drosophila melanogaster*에서 사람PON1을 유전자전이로 과잉발현시킬 때 *P. aeruginosa*

감염으로 인한 치사률이 극적으로 줄어든다는것이 입증되었다. 이 보호효과는 PON1의 락토나제활성과 초파리의 *P. aeruginosa*독성에서 극히 중요한 N-3-옥소도데카노일호모세린락톤의 특이적인 불활성화에 의존한다.[53] 종합적으로 볼 때 이러한 새 연구결과들은 PON1이 생체내 실험조건에서 세포밀도감수과정을 방해하며 세포밀도감수의존형병원체들에 대한 선천적면역응답에서 중요한 역할을 한다는것을 보여준다.

② *Trypanosoma congolense*감염

PON들은 편모충인 트리파노소마 *Trypanosoma congolense*를 비롯한 기생충의 감염을 막는 효과도 나타낸다. 시험관내실험에서는 트리파노소마분해인자라고 하는 사람HDL의 한 분획이 트리파노소마감염을 억제한다는것이 밝혀졌다. 트리파노소마분해인자분획은 PON1과 아포리포단백질 A-II로 구성된다. PON1을 유전자전이로 과잉발현시키거나 유전자파괴시킨 흰생쥐가 둘 다 트리파노소마감염을 막는데서 PON1의 역할을 밝히는데 리용되었다. 같은 량의 트리파노소마를 감염시켰을 때 야생흰생쥐보다 PON1과잉발현흰생쥐는 현저히 더 오래 살았으며 PON1결핍흰생쥐는 현저히 짧게 살았다. 반면에 다른 HDL관련단백질인 아포리포단백질 A-II를 과잉발현시킨 흰생쥐는 트리파노소마감염후에 야생흰생쥐와 생존률이 같았다.[54] 이 연구결과도 PON1을 포함하는 HDL립자들과 PON1을 포함하지 않는 HDL립자들이 시험관내실험조건에서 트리파노소마기생충을 분해하는 능력에서 차이가 없다는것을 보여주는데 이것은 생체내에서 PON1의 보호효과가 간접적인 효과라는것을 보여준다. 따라서 트리파노소마감염에 대한 PON1보호효과의 정확한 물림새는 미해명으로 남아있다.

유기린산독작용에 대한 효과 PON1은 유기린산계살충제와 신경가스들을 효과적으로 물작용분해하며 따라서 유기린산독작용을 막는데서 중요한 역할을 한다. 흰생쥐에서 PON1유전자를 특이적으로 파괴하면 유기린산의 독작용에 대한 동물의 감수성이 현저히 높아진다.[33] 혈청으로부터 정제한 토끼나 사람의 PON1을 흰쥐와 흰생쥐에 주입해주어도 이 동물들에서 유기린산독작용에 대한 보호효과가 나타난다. 사람PON1은 안정성이 낮기때문에 단백질공학방법으로 활성과 안정성을 높인 재조합사람PON1변이단백질들도 개발되고있다. rHuPON1_{k192}라고 부르는 이러한 재조합사람PON1변이단백질을 주사하면 PON^{-/-}흰생쥐에서 유기린산계화합물인 디아족손의 반치사량이 3배로 증가한다.[55] rHuPON1_{k192}는 사람의 두가지 천연PON1형가운데서 보다 효과성이 높은 PON1_{R192}보다 디아족손, 클로르피리포스-옥손, 파라옥손의 물작용분해활성이 더 높다. 주사후에 rHuPON1_{k192}는 흰생쥐에서 무독하며 적어도 2일동안 혈청에 남아있고 예방 및 치료의 방식으로 디아족손에 대한 보호효과를 나타낸다.[55] 이 관측결과들은 재조합사람PON1변이단백질을 다음의 목적 즉 ① 유기린산계화학무기로부터 군사인원이나 민간인의 보호, ② 유기린산계살충제의 우발적인 독작용으로부터 농업근로자들을 보호하는데 쓸수 있다는것을 보여준다. 재조합사람PON1변이단백질은 또한 분류성동맥경화증과 같은 만성심장혈관계통질환의 치료에도 쓸수 있는데 그 리유는 이 효소단백질이 실험동물에서 동맥경화성혈관질환을 막는데서 중요하기때문이다.

2) 사람을 대상으로 한 연구와 임상전망

연구수법 지난 10년나마 사람질병에 미치는 PON들의 영향에 대한 연구가 광범하게 진행되었다. 많은 연구들에서 각이한 질병에 걸린 환자들의 혈청에서 PON효소들의 농도와 활성변화가 검토되었다. 다른 많은 연구들에서는 PON유전자다형과 특정한 질병들의 위험도나 발생률의 연관성에 대한 역학조사가 진행되었다. 유전자다형과 PON활성변화와의 연관성

더 나아가서 질병발생위험도와와의 연관성을 밝히는 연구들도 있다. 사람을 대상으로 한 이러한 연구들에서 질병들에 미치는 PON들의 영향에 대한 중요한 정보가 얻어졌다. 그러나 이 연구들로부터 PON들과 질병의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 그럼에도 불구하고 실험동물 모형과 사람을 대상으로 한 연구결과들부터 사람의 건강과 질병에서 노는 PON들의 역할에 대한 중요한 정보가 얻어졌다. 아래에서는 먼저 PON유전자다형에 대한 일반론의를 하고 사람들이 흔히 걸리는 질병에서 노는 PON들의 역할에 대한 주요립상시험과 역학조사 결과를 요약하였다.

PON유전자다형 사람PON의 세가지 효소가운데서 PON1의 유전자다형과 그것이 효소활성에 미치는 영향이 가장 광범하게 연구되었다. PON1유전자의 암호영역에는 잘 알려진 두가지 다형이 있는데 이것들은 각이한 사람질병들과 연관이 있다. 이 단백질의 아미노산배열에서 192번위치의 글루타민(Gln 혹은 Q)이 아르기닌(Arg 혹은 R)으로 바뀌거나 55번위치의 메티오닌(Met 혹은 M)이 로이신(Leu 혹은 L)으로 바뀌면 각각 PON1의 효소활성에 변화가 생기며 이것들이 개인차이의 중요한 분자적기초로 된다. PON1유전자암호영역의 이 두가지 다형을 각각 Gln192Arg(혹은 Q192R), Met55Leu(혹은 M55L)라고 부른다.

Gln192Arg다형은 효소물작용분해활성의 기질특이성에서 놀라운 차이가 있다. 시험관내 실험조건에서 192R형 효소는 192Q형 효소보다 파라옥손에 대한 물작용분해활성이 더 높은 반면에 192Q형 효소는 192R형 효소보다 LDL에서의 기름질과산화물축적에 대한 보호작용이 더 강하다.[56, 57] 그러나 시험관내실험조건에서 LDL산화에 미치는 각이한 형의 PON효소활성이 곧 인체내효소활성에 대응되는것은 아니다.

M55L다형도 Q192R다형보다는 약하지만 PON1활성과 농도에 영향을 준다. 55번위치에 로이신(L형 효소)이 있는 사람은 이 위치에 메티오닌(M형 효소)이 있는 사람보다 PON1농도가 더 높다. PON1프로모터영역에도 5가지 다형이 있는데 이것들도 PON1발현에 영향을 준다고 한다. 그러나 사람질병과의 연관성은 명백히 증명되지 않았다.[32, 58] 표에 혈청PON1의 활성과 농도에 미치는 Q192R다형과 M55L다형의 영향을 요약하였다.

표. PON1유전자다형이 혈청PON1의 활성과 농도에 미치는 영향

PON1유전자다형	혈청PON1의 활성과 농도에 미치는 영향
Q192R	RR: 혈청PON1활성이 높다.
	QQ: 혈청PON1활성이 낮다.
M55L	LL: 혈청PON1농도가 높다.
	MM: 혈청PON1농도가 낮다.

PON2유전자에서는 많은 다형이 동정되었다. 그가운데서 이 단백질의 아미노산배열에서 311번위치의 시스테인이 세린으로 바뀐 Cys311Ser(혹은 C311S)가 가장 많이 연구되었다. C311S다형은 PON2활성에 영향을 주며(C변이체

에서는 락토나제활성이 낮다.)[59] 일부 사람질병의 발생과 연관이 있다고 한다.

사람PON3의 유전자다형과 질병의 연관성에 대하여서는 알려진것이 훨씬 적다. 이팔리아사람집단에 대한 연구에 의하면 PON3유전자에 5가지 점변이가 동정되는데 그중 세가지가 침묵변이이고 두가지가 미스센스변이(missense mutation)이다. 두가지 미스센스변이에서는 311번위치에서 세린이 트레오닌으로(S311T), 324번위치에서 글리신이 아스파라긴산으로(G324D) 아미노산이 치환되어있다.[60] 최근까지 PON3활성에 미치는 유전자변이들의 영향과 이 변이들과 질병의 연관성은 미해명으로 남아있지만 PON3유전자변이와 PON1활성의 연관성을 보여주는 한건의 연구결과가 제기되었다.[61] 이것은 PON동위효소들사이에 호상

작용이 있다는것을 보여준다.

사람심장혈관계통질환에 대한 효과 실험 동물에서 유전자전이과잉발현과 유전자과과연구를 통하여 PON1호소들이 분류성동맥경화증에 유익한 효과를 나타낸다는 유력한 증거가 얻어졌다. PON들 특히 PON1이 사람관상동맥병에 보호효과를 나타낸다는 충분한 근거도 있다. 많은 역학조사를 통하여 PON1활성이 낮은것과 관상동맥병사이에 연관성이 있다는것이 밝혀졌다. 일부 모순되는 연구결과들도 있지만 대부분의 유전자다형연구에서는 Q192R, M55L을 비롯한 PON1의 유전자다형과 관상동맥병발생사이의 연관성이 입증되었다.[32, 62] 일반적으로 혈청PON1활성은 PON1유전자형보다 훨씬 편리한 관상심장병예보인자이다. 그러므로 증례-대조연구를 진행할 때 관측되는 효소활성차이와 유전자형을 대응시켜보는것이 필수적인것으로 되었다. 실험으로 최근연구를 통하여 PON1유전자형에서 혈청PON1활성수준의 감소(QQ192<QR192<RR192)에 따라 그리고 전신산화스트레스의 증가(QQ192>QR192>RR192)에 따라 현저한 연관성이 있다는것이 입증되었다.[63] 그러므로 세가지 유전자형 가운데서 QQ192는 PON1활성수준이 제일 낮고 전신산화스트레스수준이 제일 높은것과 연관되어있으며 RR192는 그 반대이다. 유전자형이 PON1 RR192나 QR192인 사람에 비하여 유전자형이 QQ192인 사람은 각종 원인으로 인한 사망률과 주요심장병의 발생위험도가 높다. 주요심장병의 발생위험도는 PON1활성이 제일 낮은 사람에 비하여 PON1활성이 제일 높은 사람의 경우 현저히 낮다.[63] 이 관측결과들은 쥐모형에서의 연구결과들과 일치하며 PON1이 사람심장혈관계통질환에 보호효과를 나타낸다는 증거로 된다.

그후의 연구결과에서는 관상동맥병의 징후가 있는 남자환자들 가운데 PON1 Q192나 M55 대립유전자가 있으면 심근경색의 발생위험도와 허혈성심장병으로 인한 사망률이 높다는것이 밝혀졌다.[64] Q192와 M55의 같은형접합체들은 둘 다 PON1의 활성과 농도가 더 낮다고 한다.(표) 따라서 이런 자료들로부터 PON1활성으로부터 관상동맥병을 예측할수 있고 PON1이 관상동맥병의 2차예방의 표적으로 될수 있다. PON1이 심장혈관계통질환과 다른 로화관련질환들에 보호효과를 나타낸다는 연구결과들(아래에서 설명)과 더불어 최근에 5 962명을 대상으로 한 메타분석에서는 PON1 RR192와 QR192유전자형을 가지는 사람들의 수명이 상당히 길다는것이 밝혀졌는데 이로부터 PON1유전자를 장수유전자라고 볼수 있다.[65]

PON2의 유전자다형들도 심장혈관계통질환의 발생위험도증가와 연관이 있다. 이미 앞에서 설명한바와 같이 PON2의 C311S다형은 PON2활성에 영향을 주며 C변이체에서는 락토나제활성이 낮다. 이딸리아사람집단을 대상으로 한 연구에서는 적어도 1개의 PON2 C대립인자를 가지는 환자들이 급성심근경색의 발생위험도가 더 높다는 결과[66]가 얻어졌다. 폴스카사람집단을 대상으로 한 연구에서도 PON2유전자의 C대립인자를 가지는 유전자형이 혈관질환관련뇌졸중의 위험인자라는것이 밝혀졌으며 이것은 PON2의 사람혈관질환보호효과를 입증하는 또 다른 증거로 된다.[67] 그러나 이 관측결과들은 PON2 C311S다형의 S대립인자보유자들이 C대립인자보유자들보다 관상동맥병발생위험도가 더 높다는 초기연구결과[68]와 모순된다.

사람당뇨병과 물질대사질환에 대한 효과 수많은 립상연구결과에 의하면 당뇨병환자들의 경우 정상사람보다 혈청PON1활성이 현저히 낮다고 한다. 혈청PON1활성의 감소는 당뇨병합병증의 발생과도 연관이 있다. 보다 최근 연구결과에 의하면 혈청PON1활성이 더 낮은것이 혈장C반응성단백질이 더 많고 비만이 더 심한것과 연관이 있다는것이 밝혀졌다.[69] 이 관측

결과들은 PON1이 당뇨병과 물질대사질환에 유익한 효과를 나타낸다는 것을 보여주며 이것은 동물모형에서의 연구결과와도 일치한다. 그러나 PON1의 유전자다형과 당뇨병의 연관성에 대한 역학조사에서는 모순되는 결과들이 얻어졌다. 일부 연구에서는 PON1활성이 낮은 PON1유전자형(실례로 PON1 QQ192와 PON1 MM55)이 당뇨병과 당뇨합병증이 적은 것과 연관이 있다는 것이 밝혀졌다.[70] 반면에 다른 연구에서는 PON1활성이 높은 PON1 192R 대립인자가 2형당뇨병 환자들에서 독립적인 심장혈관위험인자로 될 수 있다고 한다.[71]

PON1의 당뇨병보호효과에 대한 다른 증거로서 PON1의 발현이 줄어드는 PON1프로모터다형(-107C>T)의 T대립인자는 2형당뇨병 환자들에서 혈청효소수준이 낮고 관상동맥병의 발생위험도가 높은 것과 연관이 있다[72]는 것을 들 수 있다. 더우기 PON1의 발현수준이 더 낮은 유전자형(-107TT)은 당뇨병에 걸리지 않은 사람들에서 혈당량이 더 높은 것과 연관이 있으며 이로부터 이 유전자다형이 사람들로 하여금 인슐린내중에 쉽게 걸리게 한다는 결론이 나온다.[73] 따라서 대부분의 림상연구와 역학조사자료들은 PON1이 당뇨병, 당뇨합병증, 물질대사질환에 보호효과를 나타낸다는 견해를 지지해준다.

사람신경질환에 대한 효과 림상연구와 역학조사결과 PON1들은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 다발성경화증, 정신분열증, 불안신경증 등 각이한 신경질환들과 연관이 있다는 것이 밝혀졌다. 알츠하이머병 환자들인 경우 흔히 정상사람보다 혈청PON1활성수준이 낮다. 일부 연구에서는 PON1 Q192R다형의 R대립인자가 혈청PON1활성의 증가, 알츠하이머병발생위험도의 감소와 연관이 있었다.[74, 75] 알츠하이머병에 걸린 환자들 가운데서 콜린에스테라제저해제(알츠하이머병치료에 쓰이는 약제)에 응답하는 사람들은 응답하지 않는 사람들에 비하여 R대립인자의 빈도가 현저히 더 높는데 이로부터 PON1이 약물치료에 대한 응답을 촉진시킨다[76]는 것을 알 수 있다. PON1 L55M다형의 MM유전자형(혈청PON1수준이 낮다.)도 알츠하이머병의 위험도증가와 연관이 있고 이 질병의 이상변화와 상관이 있다.[77] 종합적으로 볼 때 이 관측결과들로부터 PON1이 알츠하이머병에 보호효과를 나타낸다고 볼 수 있다. 그러나 PON1유전자다형이 알츠하이머병감수성과 아무런 연관이 없다는 연구결과도 있다.[78] PON1의 연구결과들 외에 중국사람들에 대한 연구결과에서는 PON2의 C311S다형의 C대립인자가 알츠하이머병과 연관이 있었다.[79] 이미 설명한바와 같이 C대립인자는 PON2의 락토나제활성을 감소시킨다.

파킨슨병에 걸린 환자들의 경우 흔히 정상사람보다 혈청속의 PON1활성이 더 낮다. PON1유전자다형은 파킨슨병의 위험인자로서 취급되지만 증례-대조연구에서는 정반대의 결과가 얻어졌다. PON1 M55L, PON1 Q192R다형과 파킨슨병발생위험도의 연관성을 밝히는 메타분석에서는 PON1의 MM55유전자형(혈청PON1수준이 낮다.)이 LL55유전자형에 비하여 파킨슨병발생위험도가 높다는 것이 밝혀졌다. 그러나 PON1 Q192R다형과 파킨슨병감수성 사이에는 아무런 연관성도 없다.[80]

다른 여러 신경질환들에 대해서도 PON1다형빈도와 효소활성 및 수준의 차이가 조사되었다. PON유전자클러스터의 다형은 근위축성측삭경화증과 연관이 있다.[81] 다발성경화증[82], 정신분열증[83], 불안신경증[84]에 걸린 환자들에서는 혈청PON1의 수준 및 활성이 낮는데 이것은 산화스트레스관련손상이 이 신경질환발생의 원인이라는 것을 보여준다. 주목되는 것은 다운증후군환자들의 태아간에서 PON1발현이 유도된다는 것인데 이로부터 이 환자들이 정상사람들보다 분류성동맥경화증의 빈도가 왜 낮은가에 대한 단서가 얻어진다.[85]

사람간질병에 대한 효과 간이 PON1의 주요합성기관이라는 사실로부터 산화스트레스 및 염증관련의 각이한 사람간질병들에 미치는 이 단백질의 작용효과에 대한 림상연구가 적극적으로 진행되었다. 초기연구에서는 간경변(liver cirrhosis)에 걸린 환자들에서 혈청PON1의 활성이 현저히 낮다는것이 밝혀졌는데 이 사실은 만성간염, 만성알콜성간손상, 비알콜성지방간질환을 비롯한 각이한 정도의 만성간질병들에 걸린 환자들에 대한 그후의 연구들에서 확인되었다.[86-88] 실제로 혈청PON1활성은 간의 상태를 반영하며 이로부터 만성간질병의 심한 정도와 진행정도를 추적하는 생물표식자로 되고있다.[89] 한 연구에서는 만성C형간염비루스(HCV)감염증과 PON1유전자다형의 연관성이 조사되었다. 결과에 의하면 HCV관련만성간염에 걸린 환자들은 정상사람들보다 Q192R다형의 RR형의 빈도가 높다.[87] 간염에 걸린 환자에서는 정상사람보다 과산화물의 혈장농도도 더 높다. 이미 설명한바와 같이 PON1 RR192 유전자형은 혈청PON1활성의 증가와 연관이 있다.(표) 따라서 이상의 유전자다형의 의미는 아직 미해명으로 남아있다. PON유전자다형과 만성간질병의 연관성에 관한 앞으로의 연구를 통하여 만성간질병의 감수성에 미치는 PON유전자형의 영향이 밝혀질것이다. 이러한 연구들은 만성간질병의 발생에 대한 PON관련위험인자들의 동정으로 이어질것이다.

사람의 암성질병에 대한 효과 산화스트레스와 염증은 암발생에서 극히 중요한 요인들이다. PON들은 산화스트레스와 염증을 억제함으로써 암발생을 막는다. 그러나 최근까지 동물모형에서 암발생에 대한 PON들의 작용효과는 거의 알려진것이 없다. 이와는 대조적으로 사람을 대상으로 한 연구자료는 아주 많은데 이로부터 각이한 종류의 사람암의 발생에 PON1이 보호효과를 나타낸다는 결론이 얻어진다. 각이한 종류의 암에 걸린 환자들은 폐외없이 정상사람에 비하여 혈청PON1의 활성이 낮다. 혈청PON1활성이 낮은 PON1의 유전자다형은 폐암[90], 유선암[91], 란소상피조직암[92], 전위선암[93], 뇌암[94]을 비롯한 암들의 발생위험도증가와 연관이 있다. 암발생과 PON1과 다른 두 PON효소들의 인과관계는 사람과 실험동물을 대상으로 한 앞으로의 연구를 통하여 더 해명되어야 한다.

기타 사람질병에 대한 효과 PON1은 림상연구와 역학조사를 통하여 다른 많은 사람질병들에 대해서도 유익한 효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다. 그러한 질병들로서는 비루스감염증(실제로 HIV감염, B형간염비루스감염)[95], *Helicobacter pylori*감염증[96], 특발성만성취장염[97], 진행성IgA콩팥장애[98], 로화관련황반변성[99], 발기기능장애[100], 유기린산독작용[101] 등을 들수 있다. 이상의 질병들에 대한 PON1과 다른 PON동위효소들의 정확한 작용은 잘 설계된 추가적인 연구들에 의하여 앞으로 더 해명되어야 한다.

4. 앞으로의 연구방향

PON들은 다기능항산화효소로서 각이한 산화스트레스 및 염증관련질병들에 유익한 작용을 한다. 사람을 대상으로 한 연구자료들도 늘어나고있는데 그로부터 PON들이 많은 질병 실제로 동맥경화성관상동맥병, 당뇨병, 신경변성증, 암 등에 대한 보호작용을 한다는 결론이 얻어진다. 최근에는 PON동위효소들의 중요한 연구자료들에 기초하여 PON의존형물림새에 따르는 사람질병들을 예방하고 치료하는 효과적인 림상전략을 세워야 한다는 요구성이 높아지고있다. 이런데로부터 앞으로의 연구에서는 PON들의 효과적인 유도제약물들을 개발하고 PON들을 활성화시키는데서 그리고 사람들이 흔히 걸리는 질병들의 기초로 되는 산화스트레스와 염증성조직변성을 막는데서 이 약물들의 효과성을 판정하는데 초점을 두어야 한다.

참 고 문 헌

- [1] W. N. Aldridge; *Biochem. J.*, **53**, 110, 1953.
- [2] W. N. Aldridge; *Biochem. J.*, **53**, 117, 1953.
- [3] B. F. Curtim et al.; *Neurotoxicology*, **38**, 91, 2017.
- [4] J. Camps et al.; *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **46**, 83, 2009.
- [5] M. Aviram et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **18**, 1617, 1998.
- [6] O. Rozenberg et al.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 492, 2006.
- [7] D. I. Draganov et al.; *J. Lipid Res.*, **46**, 1239, 2005.
- [8] J. F. Teiber et al.; *Infect. Immun.*, **76**, 2512, 2008.
- [9] S. Horke et al.; *Circulation*, **115**, 2055, 2007.
- [10] C. J. Ng et al.; *J. Biol. Chem.*, **276**, 44444, 2001.
- [11] M. Gong et al.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **379**, 1001, 2009.
- [12] C. Gouedard et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**, 2378, 2004.
- [13] J. Khateeb et al.; *Atherosclerosis*, **208**, 119, 2010.
- [14] P. Jaichander et al.; *J. Lipid Res.*, **49**, 2142, 2008.
- [15] S. Deakin et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **23**, 2083, 2003.
- [16] M. N. Rao et al.; *Metabolism*, **52**, 1287, 2003.
- [17] Y. Ikeda et al.; *Metabolism*, **57**, 1725, 2008.
- [18] Y. Kumon et al.; *Life Sci.*, **73**, 2807, 2003.
- [19] A. Gutierrez et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**, 301, 2006.
- [20] F. Osaki et al.; *Atherosclerosis*, **176**, 279, 2004.
- [21] K. Ota et al.; *Metabolism*, **54**, 142, 2005.
- [22] C. Gouedard et al.; *Mol. Cell Biol.*, **24**, 5209, 2004.
- [23] M. Shiner et al.; *Atherosclerosis*, **195**, 313, 2007.
- [24] M. Shiner et al.; *Biol. Chem.*, **388**, 1353, 2007.
- [25] J. A. Lim et al.; *BMB Rep.*, **42**, 421, 2009.
- [26] S. Ahmad et al.; *Anal. Biochem.*, **400**, 1, 2010.
- [27] T. L. Graves et al.; *Curr. Chem. Genomics*, **2**, 51, 2008.
- [28] S. D. Nguyen et al.; *J. Lipid Res.*, **45**, 2211, 2004.
- [29] B. Mackness et al.; *Adv. Exp. Med. Biol.*, **660**, 143, 2010.
- [30] M. Rosenblat et al.; *J. Lipid Res.*, **50**, 870, 2009.
- [31] M. Aviram et al.; *Curr. Opin. Lipidol.*, **16**, 393, 2005.
- [32] D. Seo et al.; *Curr. Atheroscler. Rep.*, **11**, 182, 2009.
- [33] D. M. Shih et al.; *Nature*, **394**, 284, 1998.
- [34] A. Tward et al.; *Circulation*, **106**, 484, 2002.
- [35] M. Miyoshi et al.; *Hypertens. Res.*, **30**, 85, 2007.
- [36] D. S. Ng et al.; *Cardiovasc. Pathol.*, **17**, 226, 2008.
- [37] P. J. Guns et al.; *Br. J. Pharmacol.*, **153**, 508, 2008.
- [38] C. J. Ng et al.; *J. Biol. Chem.*, **281**, 29491, 2006.

- [39] C. J. Ng et al.; *Mol. Genet. Metab.*, **89**, 368, 2006.
- [40] C. J. Ng et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 1368, 2007.
- [41] D. M. Shih et al.; *Circ. Res.*, **100**, 1200, 2007.
- [42] Z. G. She et al.; *Circ. Res.*, **104**, 1160, 2009.
- [43] O. Rozenberg et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **44**, 1951, 2008.
- [44] E. Meilin et al.; *Atherosclerosis*, **208**, 390, 2010.
- [45] B. Mackness et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**, 1545, 2006.
- [46] J. Marsillach et al.; *BMC Gastroenterol.*, **9**, 3, 2009.
- [47] J. Camps et al.; *Adv. Exp. Med. Biol.*, **660**, 5, 2010.
- [48] N. Ferre et al.; *Metabolism*, **50**, 997, 2001.
- [49] W. Peng et al.; *Toxicol. Lett.*, **193**, 159, 2010.
- [50] D. A. Stoltz et al.; *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, **292**, 852, 2007.
- [51] F. Ma et al.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **83**, 135, 2009.
- [52] E. A. Ozer et al.; *FEMS Microbiol. Lett.*, **253**, 29, 2005.
- [53] D. A. Stoltz et al.; *J. Clin. Invest.*, **118**, 3123, 2008.
- [54] K. K. Bhasin et al.; *Exp. Parasitol.*, **114**, 240, 2006.
- [55] R. C. Stevens et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 12780, 2008.
- [56] M. I. Mackness et al.; *Lancet*, **349**, 851, 1997.
- [57] B. Mackness et al.; *Lancet*, **353**, 468, 1999.
- [58] B. Goswami et al.; *Clin. Chim. Acta*, **410**, 1, 2009.
- [59] D. A. Stoltz et al.; *J. Biol. Chem.*, **284**, 35564, 2009.
- [60] S. Campo et al.; *Mutat. Res.*, **546**, 75, 2004.
- [61] D. K. Sanghera et al.; *Ann. Hum. Genet.*, **72**, 72, 2008.
- [62] C. E. Furlong et al.; *Chem. Biol. Interact.*, **187**, 355, 2010.
- [63] T. Bhattacharyya et al.; *JAMA*, **299**, 1265, 2008.
- [64] J. J. Regieli et al.; *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**, 1238, 2009.
- [65] F. Lescai et al.; *Ageing Res. Rev.*, **8**, 277, 2009.
- [66] F. Marchegiani et al.; *Mol. Genet. Metab.*, **98**, 314, 2009.
- [67] A. Slowik et al.; *Cerebrovasc. Dis.*, **23**, 395, 2007.
- [68] D. K. Sanghera et al.; *Am. J. Hum. Genet.*, **62**, 36, 1998.
- [69] R. P. Dullaart et al.; *Clin. Endocrinol.*, **70**, 221, 2009.
- [70] M. Flekac et al.; *Physiol. Res.*, **57**, 717, 2008.
- [71] S. W. van den Berg et al.; *Diabet. Med.*, **25**, 186, 2008.
- [72] R. W. James et al.; *Diabetes*, **49**, 1390, 2000.
- [73] I. Leviev et al.; *Diabetologia*, **44**, 1177, 2001.
- [74] R. Scacchi et al.; *Neurosci. Lett.*, **339**, 17, 2003.
- [75] X. M. He et al.; *Chin. Med. J.*, **119**, 1204, 2006.
- [76] R. Pola et al.; *Neurosci. Lett.*, **382**, 338, 2005.
- [77] V. Leduc et al.; *Neurodegener. Dis.*, **5**, 225, 2008.
- [78] E. Cellini et al.; *Neurosci. Lett.*, **408**, 199, 2006.
- [79] J. Shi et al.; *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **120**, 201, 2004.

- [80] E. Zintzaras et al.; J. Hum. Genet., **49**, 474, 2004.
- [81] A. Slowik et al.; Neurology, **67**, 766, 2006.
- [82] G. Ferretti et al.; Mult. Scler., **11**, 677, 2005.
- [83] C. I. Kucukali et al.; Psychiatr. Genet., **18**, 289, 2008.
- [84] E. H. Sklan et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**, 5512, 2004.
- [85] N. Janel et al.; Biochem. Biophys. Res. Commun., **346**, 1303, 2006.
- [86] M. Baskol et al.; Turk. J. Gastroenterol., **16**, 119, 2005.
- [87] N. Ferre et al.; Clin. Chim. Acta, **361**, 206, 2005.
- [88] M. Prakash et al.; Clin. Chim. Acta, **378**, 232, 2007.
- [89] J. Camps et al.; World J. Gastroenterol., **15**, 1929, 2009.
- [90] C. H. Lee et al.; J. Prev. Med. Public Health, **38**, 345, 2005.
- [91] V. L. Stevens et al.; Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **15**, 1226, 2006.
- [92] A. Arpaci et al.; In Vivo, **23**, 421, 2009.
- [93] C. Antognelli et al.; Prostate, **63**, 240, 2005.
- [94] S. Searles Nielsen et al.; Environ. Health Perspect., **113**, 909, 2005.
- [95] S. Parra et al.; J. Infect. Dis., **201**, 627, 2010.
- [96] M. Aslan et al.; Atherosclerosis, **196**, 270, 2008.
- [97] M. Verlaan et al.; Mol. Diagn., **9**, 9, 2005.
- [98] T. J. Kovacs et al.; J. Nephrol., **19**, 732, 2006.
- [99] G. J. Pauer et al.; Am. J. Ophthalmol., **149**, 513, 2010.
- [100] H. Ciftci et al.; Int. J. Impot. Res., **19**, 517, 2007.
- [101] S. Mohamed Ali et al.; Ind. Health, **46**, 309, 2008.

주체107(2018)년 10월 5일 원고접수

Studies and Application of Paraoxonase in Biology and Medicine

Ri Hyong Gwan, Kim Kwang Won

Paraoxonase (PON) refers to a family of three enzymes, namely, PON1, PON2 and PON3. Mammalian PON1 and PON3 are found in circulation bound to high-density lipoprotein, whereas PON2 is an intracellular protein. PON1 was first discovered as an enzyme to hydrolyze paraoxon, lack of activity in both of PON2 and PON3. All three PON enzymes are able to degrade oxidized lipids and protect against oxidative stress. PON enzymes have also function to suppress inflammation. Animal studies demonstrate a critical role for PONs, especially PON1 in protecting against diverse disease processes involving oxidative stress and inflammation, such as atherosclerosis, diabetes, and metabolic syndrome. In line with the findings in experimental models, the substantial evidence from the clinical and epidemiological studies also suggests a potential beneficial role for PONs in a variety of human diseases.

Key words: paraoxonase, antioxidant enzyme, protective effect, atherosclerosis, diabetes, metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation