

글루타리온페록시다제와 그 약리작용에 대하여

리형관, 김광원

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《보건실천에서 절박하게 요구되는 새로운 의학과약학기술분야를 개척하고 고려의학을 과학화하며 최신의학과약학기술을 적극 받아들여야 합니다. 제약공장과 의료기구공장들을 현대화하고 효능높은 의약품과 첨단의료설비, 기구, 의료용소모품들을 원만히 생산보장하도록 하여야 합니다.》

인민들에 대한 치료예방사업을 결정적으로 개선강화하자면 최신의학과약학기술성공에 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.

사람과 포유동물의 글루타리온페록시다제(GPx)는 6가지 동위효소(GPx1—GPx6)가 하나의 효소족을 이룬다. GPx는 과산화수소나 유기과산화물을 분해하는 반응을 촉진하는 극히 중요한 항산화효소이다. 유전자전이과잉발현 및 유전자과피동물모형의 연구를 통하여 GPx동위효소 특히 GPx1—GPx4가 아주 다양한 질병을 막는데서 아주 중요한 역할을 한다는것이 밝혀졌다. 동물을 대상으로 한 연구에서만큼 확정적이지는 못하지만 사람을 대상으로 한 연구에서도 여러 질병 특히 심장혈관계통질병에서 GPx가 유익한 작용을 한다는것이 밝혀졌다.

1. 글루타리온페록시다제의 연구력사와 분자특성

1) 글루타리온페록시다제와 그 연구력사

글루타리온페록시다제(GPx)는 여러 동위효소로 이루어진 효소족의 일반이름으로서 과산화수소나 유기히드로과산화물을 환원시켜 물이나 대응하는 알콜을 생성하는 효소를 말하는데 전자주개로서 글루타리온의 환원형(GSH)을 리용한다.[1, 2] 포유동물조직에는 6가지 GPx동위효소 즉 GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx5, GPx6이 있다. GPx1, GPx2, GPx3, GPx4는 셀렌단백질이다. GPx6도 사람과 돼지에서는 셀렌단백질이이지만 흰쥐와 흰생쥐에서는 셀렌단백질이 아니다. GPx5는 셀렌단백질이 아니다. 여기서 셀렌단백질이란 1개이상의 셀렌시스테인잔기를 포함하는 단백질을 말한다. 21번째 아미노산이라고도 알려진 셀렌시스테인(selenocysteine)은 시스테인과 구조가 류사하지만 류황원자의 위치에 셀렌원자를 가지는 아미노산이다.

사람에서는 25가지 셀렌단백질이 동정되였는데 그중 대부분이 항산화효소이다.[3] 셀렌을 포함하는 이런 항산화효소들로서는 앞에서 말한 GPx들(GPx1—GPx4, GPx6), 티오레독신레독타제(TrxR1, TrxR2, TGR), 메티오닌술폭시드레독타제 B1(MsrB1, 일명 셀렌단백질 R라고도 함) 등을 들수 있다. 다른 셀렌단백질들로서는 요드티로닌데요디나제(DIO1, DIO2,

DIO3), 셀렌단백질 H(Sel H), Sel I, Sel K, Sel M, Selt15, Sel N, Sel O, Sel P, Sel S, Sel T, Sel V, Sel W와 셀렌린산신테타제 2(SPS2) 등을 들수 있다.[4] 이 셀렌단백질들의 생물학적 기능은 다양하다. 그중 Sel P, Sel S, Sel W 등 일부 셀렌단백질들도 항산화활성을 가진다. 셀렌결핍증과 셀렌단백질의 변이 혹은 다형은 사람의 다양한 질병들과 강한 연관이 있다. 그런 질병들로서는 근육 및 심장혈관계통질환, 면역기능장애, 암, 신경질환, 수컷생식기능장애, 내분비기능장애 등을 들수 있다.[5] 여기서는 생물학과 의학에서 가장 광범히 연구된 셀렌단백질인 GPx동위효소들에 초점을 둔다.

GPx의 활성은 1957년에 밀즈(G. C. Mills)에 의하여 적혈구에서 처음으로 보고되었다.[6] 이 효소는 산화적분해로부터 헤모글로빈을 보호한다고 밝혀졌다. 이 효소는 1973년에 플로(L. Flohe)와 공동연구자들에 의하여 셀렌단백질이라는것이 증명되었다.[7] 이 효소를 후에 GPx1이라고 불렀으며 GPx족가운데서 가장 광범히 연구된 동위효소로 되었다. 후에 추가적으로 여러 포유동물GPx동위효소들이 분리되고 특성이 밝혀졌다. 우에서 언급한바와 같이 현재 GPx족에는 6가지 동위효소가 있으며 이 분류는 그것들의 아미노산배열상동성, 기질특이성, 세포내국재부위 등에 기초하고있다.

2) 글루타리온페록시다제의 분자특성과 유전자위치

GPx1, GPx2, GPx3, GPx6은 아단위분자량이 약 20~25kD인 호모4량체단백질이지만 GPx4는 분자량이 20~22kD인 단량체단백질이다. GPx5는 아단위분자량이 24kD인 호모2량체단백질이다. 각이한 GPx동위효소의 이름, 세포국재 및 염색체안의 유전자위치는 아래와 같다.

① GPx1: 고전적인 GPx 혹은 세포줄GPx(cGPx)라고도 부른다. 처음으로 동정된 포유동물의 GPx이며 가장 많은 량 들어있고 어디에서나 볼수 있는 셀렌단백질의 하나이다. 이 효소는 세포줄, 사립체, 핵안에 존재한다. 사람에서 GPx1유전자는 염색체 3p21.3위치에 있다.

② GPx2: 위장관GPx(GI-GPx)라고도 부른다. GPx2는 주로 위장관에서 발현된다. 간이나 폐에도 들어있다. GPx2는 세포줄과 핵안에 존재한다. GPx2유전자는 염색체 14q24.1 위치에 있다.

③ GPx3: 혈장GPx(pGPx)라고도 부른다. GPx3은 혈장에 들어있는 분비형효소이다. 혈장의 GPx3의 주요원천은 콩팥이다. 이 효소는 폐, 심장 등 다른 많은 조직들에서도 발견되며 세포줄에 존재한다. 사람에서 GPx3유전자는 염색체 5q23위치에 있다.

④ GPx4: 히드로파산화린기름질GPx(PHGPx)라고도 부른다. GPx4는 각이한 조직의 어디에서나 발현된다. GPx4는 성숙한 정자에서 정자사립체주머니의 주요구성성분이기도 하다. 정자에서는 이 효소가 효소활성이 없고 산화적으로 가교된 불용성의 단백질상태로 존재한다.[8] 세포안에서 GPx4는 세포줄, 핵, 사립체, 막속에 들어있다. 사람에서 GPx4유전자는 염색체 19p13.3위치에 있다.

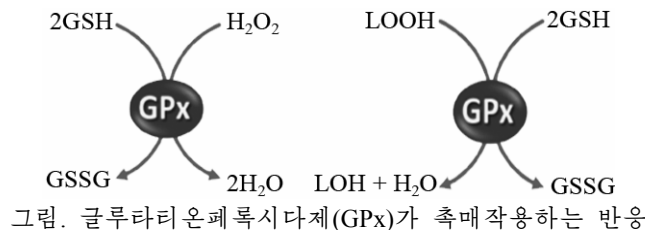
⑤ GPx5: 부고환GPx(cGPx)라고도 부른다. 이 동위효소는 부고환에서 특이적으로 발현된다. 부고환내강으로 분비된다. 사람에서 GPx5유전자는 염색체 6p22.1위치에 있다.

⑥ GPx6: 최근에 동정된 동위효소이다. GPx6은 발육하는 태아 그리고 다 성장한 어른의 후각상피에서만 발현된다는데로부터 이 효소가 태아발육과 후각기능에서 작용을 한다고 보고있다. 사람에서 GPx6유전자는 염색체 6p22.1위치에 있다.

2. 글루타리온페록시다제의 반응특성과 유전자발현조절

1) 글루타리온페록시다제의 반응특성

GPx동위효소들은 모두 GSH를 전자주개로 하여 과산화수소(H_2O_2)나 유기히드로과산화물(LOOH)을 환원시켜 물과 대응하는 알콜(LOH)을 생성하는 반응을 촉진할수 있다.(그림) GPx4는 막에 있는 히드로과산화리튬질도 환원시킬수 있기때문에 일명 히드로과산화리튬질GPx(PHGPx)라고 부른다. GPx4는 성숙한 정자에서 정자사립체주머니의 주요구성성분으로서 정자성숙과 수컷생식기능을 조절하는데도 참가한다.[9] 세포바깥액속에서는 GSH농도가 낮기때문에 GPx3은 세포밖의 티오레독신과 글루타레독신도 전자주개로 사용한다. GPx는 H_2O_2 과 LOOH를 분해할뿐아니라 시험관내실험조건에서 페록시아질산음이온도 환원시킨다.[10]



2) 글루타리온페록시다제의 유전자발현조절

GPx족의 첫 효소가 발견된 후 50년나마 지났지만 많은 GPx동위효소들의 유전자발현조절은 아직 잘 해명되지 않았다. GPx들의 유전자발현은 전사과정에도, 전사후에도 조절된다.[11] p53이 GPx1유전자발현의 조절에 참가하는 중요한 전사인자로 되고있다. 실제로 GPx1의 프로모터영역에 p53결합부위가 있다. GPx1은 c-Abl과 Arg티로신키나제에 의한 번역후수식도 받는다.[12] 여러 전사인자들이 GPx2유전자발현의 조절에 참가한다. 그러한 전사인자들로서는 Nrf2, β -카테닌/TCF, p63(p53종양억제자족의 한 성원)을 들수 있다.[11, 13] GPx3의 프로모터영역의 특성이 밝혀졌으며 AP-1, SP1, HIF-1을 비롯한 각종 전사인자들이 전사조절에 참가하고있다.[14] 최근에는 GPx4의 전사조절에 관한 연구가 광범히 진행되고있다. C/EBP- η 실론, NF- κ B, SP1, SP3, NF-Y, Smad를 비롯한 각이한 전사인자들이 세포안에서 GPx4유전자의 조절에 참가하고있다는것이 밝혀졌다.[11, 15] 이상의 4가지 GPx동위효소들과는 달리 최근에 동정된 GPx5와 GPx6의 유전자발현조절연구자료는 극히 적다.

3. 질병치료에서 글루타리온페록시다제의 역할

1) 동물을 대상으로 한 연구

(1) 실험수법

지난 수십년동안 수많은 동물모형들에서 GPx들의 생물학적활성이 연구되였다. 매 GPx동위효소의 유전자파괴나 유전자전이과잉발현을 통하여 건강과 질병에서 노는 그것들의 역할에 대한 매우 흥미있는 자료들이 얻어졌다. 동물모형에서 GPx1~GPx5의 유전자전이과잉발현을 실현시켰다. GPx1~GPx5의 유전자를 파괴시킨 흰생쥐모형들도 얻어졌다. 특히 GPx4

의 유전자 두 꼬베를 모두 탈락시킨 호모접합체는 태아단계에서 죽어버렸다.[16] 유전자 파괴와 유전자전이과잉발현모형을 리용한 이러한 연구들을 통하여 GPx동위효소들이 여러가지 생리 및 병리과정에서 중요한 역할을 한다는것이 밝혀졌다. 유전자변이연구와 함께 GPx 모의화합물인 에브셀렌을 질병치료에 리용한 연구도 동물모형실험단계와 림상시험단계에서 진행되었다.

(2) 심장혈관계통질병에 대한 효과

심장혈관계통질병은 사람질병의 동물모형에서 GPx가 노는 역할에 관하여 가장 광범히 연구된 질병중의 하나이다. 여러 GPx동위효소들가운데서 GPx1이 크게 주목되었다. 유전자전이과잉발현과 유전자파괴연구를 통하여 GPx1이 고혈압, 심근허혈재관류손상, 분류성동맥경화증, 심장기능부전에 대하여 GPx1이 극히 중요한 보호작용을 한다는것이 립증되었다.[17-19] GPx1의 유전자를 과잉발현시키면 비루스로 인한 심근염이 완화된다는것도 밝혀졌다.[20] GPx1뿐아니라 GPx4도 동물모형에서 분류성동맥경화증, 심근허혈재관류손상에 유익한 작용을 한다는 자료도 제기되었다.[21, 22]

(3) 당뇨병에 대한 효과

시험관내실험을 통하여 GPx들이 포도당독성과 산화스트레스로부터 취장β세포를 보호한다는것이 립증되었다. 그러나 동물모형에서 당뇨병에 대한 GPx1의 효과는 론쟁거리로 되고있다. 실례로 한 연구결과에 의하면 유전자전이로 온몸에 GPx1을 과잉발현시킨 흰생쥐에서는 인슐린내증(insulin resistance)과 비만(obesity)이 생겼다.[23] 이와는 반대로 다른 연구결과에 의하면 취장β세포에 GPx1을 특이적으로 과잉발현시킬 때 db/db흰생쥐에서 당뇨병이 치료되었다.[24] 마찬가지로 지방세포에서 GPx3을 과잉발현시키면 높은 농도의 포도당으로 인한 인슐린내증(high glucose-induced insulin resistance)이 개선되고 염증유도유전자의 발현이 약화되는 반면에 지방세포에서 GPx3의 발현을 억제하면 염증유도유전자의 발현이 강화되었다.[25] 그외에 당뇨병에 걸린 흰생쥐에서는 혈장의 GPx3농도가 낮은데 이로부터 이 GPx동위효소가 실험적당뇨병에 대한 보호작용을 한다는 결론이 나온다.

(4) 신경질병에 대한 효과

유전자전이과잉발현과 유전자파괴를 리용한 동물모형연구로부터 GPx1이 파킨슨병, 알츠하이머병, 대뇌허혈재관류손상 등 각종 신경질병들을 막는 중요한 세포인자라는것이 명백히 립증되었다.[26-28] 최근에는 GPx4의 신경보호작용도 연구되었다. 앞부분에서 설명한바와 같이 GPx4는 태아발육에 필수적인 효소라고 보고있는데 그 리유는 GPx4의 유전자를 파괴한 호모접합체흰생쥐(GPx^{-/-}흰생쥐)들이 새끼배는 기간의 중간쯤에 새끼집에서 죽어버리기때문이다. 헤테로접합체흰생쥐(GPx^{+/-}흰생쥐)는 태어나 후대를 남길수 있다. 그러나 흰생쥐는 저절로 신경변성증에 걸리는데 이로부터 GPx4가 뇌수의 정상생리과정에서 중요한 역할을 한다는 결론이 나온다. GPx^{+/-}흰생쥐의 뇌수에서는 기름질과산화가 증대되어 실험적인 알츠하이머병에서 아밀로이드변성증의 발생률이 높아졌다.[29] 해마(hippocampus)에서 GPx4를 선택적으로 탈락시키면 신경변성증에 걸린다는것도 밝혀졌다. GPx4는 아포토시스 유도신호전달에 직접 참가하여 신경세포죽음을 초래한다.[30] 시험관내실험을 통하여 GPx4가 히드로과산화기름질제거활성을 가지기때문에 신경보호효과를 나타낸다는것이 립증되었다.[31] GPx4는 세포막에 회합되어 막기름질과산화의 중요한 방어벽으로 된다. 종합해서 말하면 GPx4는 신경변성증의 중요한 보호분자라는것이다.

(5) 폐질환에 대한 효과

GPx1결핍흰생쥐는 정상발육하고 고산소폐손상(너무 많은 산소공급으로 인한 폐손상)을 더 잘 입는 일은 없다.[32] 그러나 야생형흰생쥐에 비해 GPx1결핍흰생쥐는 폐손상을 더 잘 입고 산화환원순환화합물인 파라쿼트를 치사량으로 투여할 때 더 잘 죽는다.[33] 폐조직의 GPx2는 담배연기에 의해 유도되며 이러한 유도는 Nrf2의존형물림새에 따른다.[34] GPx2의 Nrf2의존형활성화는 담배연기로 인한 폐손상의 원인이다. GPx2유전자를 특이적으로 파괴한 흰생쥐는 알레르겐유도성기도염증에 걸리기 쉬운데 이로부터 GPx2가 폐염증의 중요한 방어벽이라는 결론이 나온다.[35] GPx3은 산화환원조절물림새를 통하여 천식에 걸린 폐에서 유도된다고 밝혀졌지만 산화적 및 염증성폐손상에서 이 동위효소의 정확한 역할은 앞으로 더 해명되어야 한다.[36]

(6) 간 및 위장관질환에 대한 효과

GPx1은 동물모형에서 디아퀴트, 에타놀, 내독소로 인한 산화적 및 염증성간손상을 막는다고 밝혀졌다.[37-39] 그러나 흰생쥐의 GPx1유전자를 파괴하면 아세트아미노펜유발성간증독에 대한 견딜성이 강화되며 GPx1유전자를 과잉발현시키면 이 간증독에 걸리기 쉬워진다.[40, 41] 이미 말한바와 같이 GPx1은 세포내에서 발현되는 단백질이다. 이와는 반대로 혈장GPx3이 과잉발현되거나 GPx단백질이 정맥속에 축적되면 흰생쥐에서 아세트아미노펜간증독에 대한 보호효과가 나타난다.[41] 이 조건에서는 GPx단백질이 주로 세포바깥액에 존재한다. 동물모형에서 GPx1이 세포안에 과잉발현될 때 왜 아세트아미노펜유도성간손상이 증대되는지는 아직 밝혀지지 않았다. 이러한 감수성은 GPx1을 과잉발현시킨 흰생쥐에서 아세트아미노펜대사의 결과로 고갈된 GSH가 효과적으로 회복되지 못하기때문인것 같다. 흰생쥐에서 GPx4를 유전자전이로 과잉발현시킬 때는 디아퀴트유도성기름질과산화와 간조직의 아포토시스가 보호된다.[42]

여러 연구들을 통하여 GPx동위효소들 특히 GPx2가 위장관염증에 대한 보호작용에서 중요한 역할을 한다는것이 밝혀졌다. GPx1과 GPx2를 함께 파괴시킨 흰생쥐는 저절로 염증성내장질환과 일치되는 증후군과 병변을 가진 만성대장염에 걸린다는것이 밝혀졌다.[43] 이 사실로부터 GPx2가 위장관의 항상성에 없어서는 안될 한가지 물질이라는 결론이 나온다. 이미 말한바와 같이 GPx2는 주로 위장관에서 발현되기때문에 음식물을 통하여 들어오거나 위장관에서 생겨나는 과산화물들에 대한 중요한 항산화방어벽으로 된다.

(7) 콩팥질환에 대한 효과

GPx3은 콩팥의 세뇨관세포에서 주로 분비된다. 최근에 흰생쥐에서 GPx3이 콩팥피질의 세뇨관세포의 기저막에 결합한다는것이 밝혀졌다.[44] 그리고 흰생쥐에서 GPx3이 과잉발현되면 콩팥허혈재관류로 인한 염증과 콩팥손상이 보호된다는것이 밝혀졌다.[45] 흰생쥐에서 GPx1이 과잉발현되여도 콩팥허혈재관류손상에 대한 저항성이 같은 배의 야생형새끼보다 더 높았다.[45] 그러나 흰생쥐에서 GPx1유전자를 파괴하여도 스트렙토조토신유도성당뇨병성콩팥장애에 대한 감수성이 높아지지는 않았다.[46] 스트렙토조토신(streptozotocin)은 취장β세포에 독성을 일으켜 실험동물이 1형당뇨병에 걸리게 하는 화합물이다.

(8) 피부질환에 대한 효과

GPx3은 히드로과산화기름질의 환원에 대한 비활성이 높기때문에 성숙전의 피부로화 및 압과 같은 자외선유도성만기피부손상을 보호하는데서 극히 중요한 역할을 한다. 실제로 사

람피부섬유아세포에서 GPx4를 과잉발현시키면 자외선유도성기름질과산화, 염증, 세포간질 콜라게나제의 활성화가 억제된다.[47] 피부암세포는 GPx활성이 낮고 과산화물량이 많다. 생체내실험조건에서 GPx2유전자를 과표현시키면 흰생쥐에서 자외선유도성편평상피세포종양(squamous cell carcinoma)의 형성이 심해진다.[48] 피부암외에도 다른 종류의 암들을 막는데도 GPx동위효소들이 극히 중요한 역할을 한다.[아래의 (9)를 참고]

(9) 암성질병에 대한 효과

히드로과산화물을 비롯한 ROS는 여러 단계의 암발생에 관여한다. 그러므로 GPx들은 히드로과산화물을 분해함으로써 자발적인 암발생을 막는 작용을 한다.[49] 세포배양물에서 GPx들의 유전자를 과잉발현시키면 종양세포의 성장과 침습이 억제되는 반면에 GPx들을 불활성화시키면 산화적인 DNA손상이 증대된다. GPx1유전자와 GPx2유전자를 둘 다 과표현시키면 흰생쥐가 장관염증에 걸리고 장관암발생률도 높아진다.[50] GPx들을 비롯한 셀렌단백질이 결핍되면 유전자전이흰생쥐모형에서 전위선암발생이 가속화된다.[51] 반대로 전위선암세포에서 GPx3을 과잉발현시키면 이종이식편(xenograft)동물모형에서 암세포의 성장과 전이가 억제된다고 한다.[52] 이 관측자료들을 종합해보면 GPx들이 암발생에 대한 보호작용을 한다는 결론이 나온다.

(10) 기타 질병에 대한 효과

GPx들은 그밖에도 생식장애, 시력장애, 면역조절장애, 패혈증 등 여러 생리 및 병리과정에 관여한다. 이미 설명한바와 같이 GPx4는 항산화효소일뿐아니라 정자의 구조단백질이기도 하다. 흰생쥐의 정자세포에서 GPx4를 고갈시키면 수컷의 생식능력이 없어진다.[9] 셀렌단백질이 아닌 GPx5는 부고환에서 특이적으로 발현되어 상당한 양이 부고환내강으로 분비된다. 이 효소는 부고환내강의 중요한 항산화방어벽으로서 산화스트레스로부터 정자들을 보호한다.[53] 생체내실험에 의하면 GPx들은 눈에서 렌즈의 역할을 하는 수정체에서도 중요한 항산화방어벽으로 된다. GPx1이 결핍되면 흰생쥐에서 백내장이 심해진다.[54] 최근에 흰생쥐의 빛접수세포에서 GPx4유전자를 과잉발현시킨 결과 망막이 산화적손상으로부터 보호되는 효과가 강하게 나타났다.[55] GPx1과 GPx3를 유전자전이로 과잉발현시킨 흰생쥐는 야생형보다 내독소혈증(endotoxemia)에 대한 저항성이 높았는데 그 증거로서 염증과 저혈압증의 감소, 생존률의 증가를 들수 있다.[56]

2) 사람을 대상으로 한 연구와 임상전망

사람의 건강과 질병에서 노는 GPx들의 역할은 지난 20년 남짓한 기간 주로 두가지 연구수법 즉 ① 각이한 질병조건에서 사람조직속의 GPx동위효소들의 변화추적, ② GPx유전자다형과 질병위험도변화사이의 연관성에 관한 역학조사의 수법으로 밝혀졌다. 사람을 대상으로 한 이러한 연구들을 통하여 사람의 건강과 질병에서 GPx동위효소들의 역할에 관한 중요한 정보가 얻어졌지만 어느 방법도 GPx와 어떤 특정한 질병이 인과관계에 있다고 완전히 확증하지는 못했다.

동물모형에서는 GPx1이 심장혈관계통질병에 대한 보호작용을 한다는것이 잘 알려져있는데 그것과 일치되게 사람에서도 적혈구세포의 GPx1의 활성이 낮을 때 심장혈관계통질병의 발생위험도가 높았다.[57] 사람의 GPx1유전자다형도 동정되었는데 ALA6대립유전자를 하나 또는 2개 가지는 개체는 관상동맥질환의 위험도가 약간 높았다고 한다.[58] GPx1유전자의 Pro197Leu치환이 있다는것도 2형당뇨병에서 분류성관상동맥경화증에 걸리기 쉬운 정도

와 유전자의 관계를 해명하는데 크게 이바지한다.[59] 최근에 여러 연구들을 통하여 GPx3 유전자의 프로모터다형이 동맥허혈성뇌졸중, 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis)의 위험도가 높은것과 연관성이 있다는것이 밝혀졌다.[60, 61] 하지만 한 연구에 의하면 도이칠란드주민집단에서 뇌정맥혈전증과 GPx3유전자사이에는 아무런 연관성도 없었다.[62] 심장혈관계통질환에 대한 자료외에도 사람집단에 대한 여러 연구를 통하여 유선암, 전위선암, 결장암(colorectal carcinoma) 등 각종 암의 발생위험도가 높은것과 GPx유전자다형사이에 연관성이 있다는것도 입증되었다.[63-66]

4. 앞으로의 연구방향

과산화물들을 무독화시키는 중요한 방어벽으로서 포유동물의 GPx들이 산화스트레스 및 염증이 관여하는 각종 질병들을 막는데서 극히 중요한 역할을 한다. 해당한 유전자를 파괴 및 과잉발현시킨 동물모형연구를 통하여 포유동물의 여러 GPx동위효소들의 생물학적활성에 대한 많은 자료가 얻어졌다. 이러한 자료들에 기초하여 사람의 건강과 질병에서 노는 GPx들의 역할에 대한 연구가 심화되었다. 사람을 대상으로 한 여러 역학조사과정에 일부 사람 질병 특히 심장혈관계통질환에 대하여 GPx들이 유익한 작용을 한다는것이 밝혀졌다. 앞으로의 연구에서는 다른 질병들에도 GPx들이 관여하는가를 조사하고 GPx5와 GPx6 등 새롭게 동정된 GPx동위효소들에 대한 기초 및 응용연구를 심화시키는데 초점을 두어야 한다. 이러한 연구들을 통하여 질병보호에서 여러 GPx동위효소들의 상보작용에 대한 새로운 자료가 얻어질것이다. 앞으로의 연구에서는 조직속의 GPx발현량을 늘이는 약물학적방법을 확립하고 사람들이 흔히 걸리는 질병들의 예방 및 치료에서 GPx조작의 응용가능성을 밝히는데도 초점을 두어야 한다.

참 고 문 헌

- [1] S. Herbet et al.; FEBS J., 274, 2163, 2007.
- [2] R. Margis et al.; FEBS J., 275, 3959, 2008.
- [3] G. V. Kryukov et al.; Science, 300, 1439, 2003.
- [4] M. A. Reeves et al.; Cell Mol. Life Sci., 66, 2457, 2009.
- [5] J. Lu et al.; J. Biol. Chem., 284, 723, 2009.
- [6] G. C. Mills et al.; J. Biol. Chem., 229, 189, 1957.
- [7] L. Flohe et al.; FEBS Lett., 32, 132, 1973.
- [8] F. Ursini et al.; Science, 285, 1393, 1999.
- [9] H. Imai et al.; J. Biol. Chem., 284, 32522, 2009.
- [10] H. Sies et al.; J. Biol. Chem., 272, 27812, 1997.
- [11] Z. R. Stoytcheva et al.; Biochim. Biophys. Acta, 1790, 1429, 2009.
- [12] C. Cao et al.; J. Biol. Chem., 278, 39609, 2003.
- [13] A. Banning et al.; Mol. Cell Biol., 25, 4914, 2005.
- [14] C. Bierl et al.; J. Biol. Chem., 279, 26839, 2004.
- [15] N. E. Savaskan et al.; Biol. Chem., 388, 1007, 2007.

- [16] L. J. Yant et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **34**, 496, 2003.
- [17] S. Chrissobolis et al.; *Hypertension*, **51**, 872, 2008.
- [18] M. Torzewski et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 850, 2007.
- [19] T. Shiomi et al.; *Circulation*, **109**, 544, 2004.
- [20] M. A. Beck et al.; *FASEB J.*, **12**, 1143, 1998.
- [21] E. R. Dabkowski et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **45**, 855, 2008.
- [22] Z. Guo et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **44**, 343, 2008.
- [23] J. P. McClung et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8852, 2004.
- [24] J. S. Harmon et al.; *Endocrinology*, **150**, 4855, 2009.
- [25] Y. S. Lee et al.; *Mol. Endocrinol.*, **22**, 2176, 2008.
- [26] J. L. Ridet et al.; *Neurobiol. Dis.*, **21**, 29, 2006.
- [27] M. Weisbrodt-Lefkowitz et al.; *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **53**, 333, 1998.
- [28] P. J. Crack et al.; *J. Neurochem.*, **78**, 1389, 2001.
- [29] L. Chen et al.; *J. Neurochem.*, **107**, 197, 2008.
- [30] A. Seiler et al.; *Cell Metab.*, **8**, 237, 2008.
- [31] M. H. Yoo et al.; *Antioxid. Redox Signal*, **12**, 819, 2010.
- [32] Y. S. Ho et al.; *J. Biol. Chem.*, **272**, 16644, 1997.
- [33] W. H. Cheng et al.; *J. Nutr.*, **128**, 1070, 1998.
- [34] A. Singh et al.; *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **35**, 639, 2006.
- [35] A. M. Dittrich et al.; *Eur. Respir. J.*, **35**, 1148, 2010.
- [36] S. A. Comhair et al.; *FASEB J.*, **15**, 70, 2001.
- [37] Y. Fu et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **27**, 605, 1999.
- [38] S. J. Kim et al.; *J. Hepatol.*, **50**, 1184, 2009.
- [39] M. L. Bajt et al.; *Antioxid. Redox Signal*, **4**, 733, 2002.
- [40] J. H. Zhu et al.; *Exp. Biol. Med.*, **234**, 1477, 2009.
- [41] O. Mirochnitchenko et al.; *J. Biol. Chem.*, **274**, 10349, 1999.
- [42] Q. Ran et al.; *J. Biol. Chem.*, **279**, 55137, 2004.
- [43] R. S. Esworthy et al.; *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **281**, 848, 2001.
- [44] M. S. Scimeca et al.; *Exp. Biol. Med.*, **230**, 709, 2005.
- [45] N. Ishibashi et al.; *J. Immunol.*, **163**, 5666, 1999.
- [46] J. B. de Haan et al.; *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **289**, 544, 2005.
- [47] J. Wenk et al.; *J. Biol. Chem.*, **279**, 45634, 2004.
- [48] J. Walshe et al.; *Cancer Res.*, **67**, 4751, 2007.
- [49] R. Brigelius-Flohe et al.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1790**, 1555, 2009.
- [50] F. F. Chu et al.; *Cancer Res.*, **64**, 962, 2004.
- [51] V. Diwadkar-Navsariwala et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 8179, 2006.
- [52] Y. P. Yu et al.; *Cancer Res.*, **67**, 8043, 2007.
- [53] E. Chabory et al.; *J. Clin. Invest.*, **119**, 2074, 2009.
- [54] V. N. Reddy et al.; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **42**, 3247, 2001.
- [55] L. Lu et al.; *Antioxid. Redox Signal*, **11**, 715, 2009.
- [56] O. Mirochnitchenko et al.; *Circ. Res.*, **87**, 289, 2000.

- [57] S. Blankenberg et al.; N. Engl. J. Med., **349**, 1605, 2003.
- [58] J. P. Winter et al.; Coron. Artery Dis., **14**, 149, 2003.
- [59] M. Nemoto et al.; Cardiovasc. Diabetol., **6**, 23, 2007.
- [60] B. Voetsch et al.; Stroke, **38**, 41, 2007.
- [61] B. Voetsch et al.; Stroke, **39**, 303, 2008.
- [62] Y. Mitchell et al.; FEBS J., **285**, 214, 2018.
- [63] R. D. Hansen et al.; Mutat. Res., **664**, 13, 2009.
- [64] Y. J. Hu et al.; Cancer Res., **63**, 3347, 2003.
- [65] Z. Arsova-Sarafinovska et al.; Int. Urol. Nephrol., **41**, 63, 2009.
- [66] G. Bermano et al.; Genes Nutr., **2**, 225, 2007.

주체108(2019)년 4월 5일 원고접수

Glutathione Peroxidase and Its Pharmacological Actions

Ri Hyong Gwan, Kim Kwang Won

Glutathione peroxidase (GPx) of humans and mammals represents a family of six isozymes, namely, GPx1-GPx6. GPxs are critical antioxidant enzymes catalyzing the decomposition of hydrogen peroxide or organic hydroperoxides. Studies in both transgenic overexpression and gene knockout animal models demonstrate an important function for GPx isozymes, especially GPx1-GPx4 in protecting against a wide range of disease processes. Although being not as convincing as that from animal experiments, evidence from human studies also suggests a beneficial role for GPxs in certain disease conditions, particularly cardiovascular disorders.

Key words: glutathione peroxidase, antioxidant enzyme, hydrogen peroxide, organic hydroperoxide, protective effect, cardiovascular diseases