

생물학과 의학에서 수퍼록시드디스무타제의 연구와 리용

김 광 원

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《의학과학부문에서는 심장혈관계통질병과 암성질병을 비롯한 병걸린률과 사망률이 높은 질병을 막으며 고려의학을 과학화하고 고려의학과 신의학을 뭉게 배합하며 공해를 미리막으며 의약품과 의료기구의 가지수를 늘이고 그 질을 높이기 위한 연구사업에 힘을 넣으면서 비루스학과 유전의학을 비롯한 기초의학을 발전시키기 위한 연구사업을 전망성있게 하여야 하겠습니까.》(《김정일선집》 증보판 제11권 81페이지)

최근년간 항산화효소의 일종인 수퍼록시드디스무타제(superoxide dismutase: SOD)가 심장혈관계통질병, 암성질병, 당뇨병, 신경질병 등을 막는데서 중요한 역할을 한다는것이 밝혀지고있다. SOD는 1969년에 발견되래 생물학과 의학에서 광범하게 연구되어왔다.

론문에서는 SOD의 발견과 효소적특성, 생화학반응특성과 유전자발현조절, 질병치료에서의 역할과 앞으로의 연구방향을 론한다.

1. SOD의 발견과 효소적특성

1) SOD의 발견

SOD(초산화물불균등화효소라고도 한다.)란 말그대로 수퍼록시드(superoxide, 초산화물이라고도 한다.)를 불균등화시켜 과산화수소와 분자태산소를 생성하는 효소를 말한다. 사람과 포유동물에는 다음의 세가지 동위효소가 있다.

- 동, 아연수퍼록시드디스무타제(Cu/ZnSOD 혹은 SOD1)
- 망간수퍼록시드디스무타제(MnSOD 혹은 SOD2)
- 세포박수퍼록시드디스무타제(ECSOD 혹은 SOD3)

여기서 동위효소(isozyme, isoenzyme 혹은 isoform)란 1차구조 즉 아미노산배열순서는 다르지만 본질적으로 같은 생화학반응을 촉진시키는 효소들을 가리킨다.

Cu/ZnSOD의 효소활성은 1969년에 처음으로 동정되였다.[1] 그러나 이 단백질은 그전에 이미 발견되였다. 30년전에 두 연구자가 소의 혈액과 간으로부터 기능을 알수 없는 동결합단백질로서 이 단백질을 정제하였다. 당시 이 단백질을 에리트로쿠프레인, 헤파토쿠프레인 혹은 시토쿠프레인이라고 불렀다. SOD의 기질인 수퍼록시드는 1930년대에 발견되였는데 그때에는 이 유리라디칼이 생물학적으로 생성될수 있는지 알려지지 않았다. 1969년에 어느 한 나라의 연구자들이 효소인 크산틴옥시다제가 수퍼록시드를 생성한다는것을 밝혔다. 그 후 두 연구자가 이미 1939년에 정제되였던 동단백질이 1930년대에 처음으로 발견된 수퍼록시드를 촉매적으로 소거한다는것을 립증하였다. 동을 포함하는 이 단백질이 오늘날 Cu/ZnSOD라고 불리운다. 1970년과 1973년에 한 연구집단에서 각각 MnSOD, FeSOD(FeSOD는 사람과 포유동물에는 들어있지 않다.)를 더 발견하였다. 포유동물의 세번째 SOD 즉 ECSOD는 1982년에 발견되였다.[2]

2) SOD의 효소적특성

사람과 포유동물에서 Cu/ZnSOD는 분자량이 32kD인 호모2량체이다. 한편 MnSOD와 ECSOD는 각각 분자량이 86~88, 135kD인 호모4량체이다. ECSOD도 동과 아연을 포함한다. Cu/ZnSOD는 세포질에 존재한다. 이 효소는 세포핵과 사립체의 막사이공간에서도 발견된다. MnSOD는 사립체의 기초질에 존재한다. ECSOD는 원형질막에 결합되어있거나 세포밖공간에 존재한다. 사람에서 Cu/ZnSOD, MnSOD, ECSOD의 유전자들은 각각 염색체 21q22, 6q25, 4q21의 위치에 있다. 표에 사람과 포유동물의 세가지 SOD의 기본적인 효소적특성을 주었다.

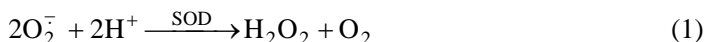
표. 사람과 포유동물의 세가지 SOD의 효소적특성

동위 효소	분자량 /kD	아단위 조직화	금속이온	세포에서 효소의 존재부위	염색체에서 유전자의 위치
Cu/ZnSOD	32	호모2량체	Cu, Zn	세포질, 핵, 사립체의 막사이공간	21q22
MnSOD	86~88	호모4량체	Mn	사립체의 기초질	6q25
ECSOD	135	호모4량체	Cu, Zn	원형질막, 세포밖공간	4q21

2. SOD의 생화학반응특성과 유전자발현조절

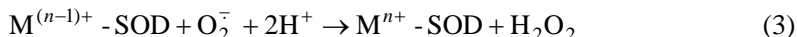
1) SOD의 생화학반응특성

SOD의 세가지 동위 효소는 모두 수퍼록시드(O_2^-)를 불균등화시켜 과산화수소(H_2O_2)와 분자태산소(O_2)를 생성하는 반응을 촉진하며 반응속도상수는 약 $1.6 \times 10^9 L/(mol \cdot s)$ 로서 서로 비슷하다.(반응 1)



SOD가 촉진하는 수퍼록시드불균등화반응의 속도상수는 촉매가 없을 때 반응의 속도상수(pH 7.0에서 약 $5 \times 10^5 L/(mol \cdot s)$)의 1 000배이상이다. 여기서 불균등화반응(dismutation)이란 같은 반응물이 산화도 되고 환원도 되는 화학반응을 말한다. 수퍼록시드의 불균등화반응에서 1개 수퍼록시드는 산화되어 분자태산소로 되고 다른 수퍼록시드는 환원되어 과산화수소로 된다.

SOD가 촉진하는 반응의 총적인 물림새를 《탁구》물림새(“ping-pong” mechanism)라고 불렀는데 이 물림새에서는 효소의 금속중심의 환원과 산화가 순차적으로 일어남과 동시에 수퍼록시드의 산화와 환원이 일어난다.(반응 2와 반응 3. 여기서 M은 SOD의 산화환원금속이온을 가리킨다.)



Cu/ZnSOD는 페록시다제활성도 가진다. 수소탄산염의 존재하에서 Cu/ZnSOD는 과산화수소와 호상작용하여 탄산라디칼을 생성시킨다.[3] 탄산라디칼은 강한 산화제로서 시험관 내에서 생체분자들을 손상시킬 수 있다. 게다가 Cu/ZnSOD는 페록시아질산음이온에 의한 티로신의 니트로화를 촉진한다.[4] 그러나 생체내에서 이 반응들의 의의는 앞으로 해명되어야 한다.

2) SOD의 유전자발현조절

SOD유전자들의 구성적인 혹은 유도적인 발현을 조절하는데 많은 전사인자들이 관여한다는것이 밝혀졌다. 이러한 전사인자들로서는 NF- κ B, AP-1, AP-2, SP1, CCAAT-강화배열결합단백질(C/EBP)을 들수 있다.[5] 최근에는 Nrf2가 항산화물질응답요소유도물질리셉터를 통하여 Cu/ZnSOD발현을 조절한다는것이 밝혀졌다.[6] 전사인자들에 의한 조절외에도 SOD유전자들은 후생조절(epigenetic regulation)도 받는데 실제로 후생침묵을 일으키는 초메틸화(hypermethylation)를 들수 있다. 후생조절이란 DNA배열수준에서가 아니라 유전자발현수준에서의 유전적변화를 말한다.

SOD발현은 전사수준에서의 조절뿐아니라 mRNA안정성, mRNA번역 및 번역후수식의 변화를 통한 전사후조절도 받는다.[7] 이렇게 각이한 수준에서의 SOD발현의 조절변화로 조직에서의 SOD활성이 변하며 결국 수퍼옥시드의 생성량이 증대되어 질병에 걸릴 가능성이 커진다.

3. 질병치료에서 SOD의 역할

1) 동물을 대상으로 한 연구

(1) 실험수법

실험동물의 건강과 질병에서 노는 SOD의 역할을 조사하기 위하여 각이한 실험수법들이 리용되었다. 그 실험수법들은 아래와 같다.

- 유전자파괴
- 유전자전이과잉발현 혹은 비루스운반체를 통한 유전자전이
- 외인성SOD 혹은 SOD유도체들의 투여
- 내인성SOD들의 약물학적억제 혹은 유도

유전자파괴(gene knockout)와 유전자전이과잉발현(transgenic overexpression)모형들은 SOD의 생물학적활성에 대한 가장 뚜렷한 증거를 제공해준다. 유전자파괴형생쥐란 그 게놈에서 1개 또는 그 이상의 특이적인 유전자만을 인공적으로 결실시킨 형생쥐를 말한다. 어떤 목적하는 유전자에 대하여 만일 그 유전자의 두 꼬빠가 모두 결실되어있으면(웃침자 $^{-/-}$ 로 표기) 그 동물을 동형접합체라고 부른다. 한편 만일 그 유전자의 한쪽 꼬빠만 결실되어있으면(웃침자 $^{+/-}$ 로 표기) 그 동물을 이형접합체라고 부른다. 유전자파괴와는 반대로 유전자전이과잉발현의 동물모형은 어떤 특정한 항산화단백질의 선택적인 과잉발현을 실현하기 위하여 리용한다. 유전자전이과잉발현동물은 배아(germline)에 새로운 DNA배열을 도입하여 만든다.

동물에 항산화효소나 항산화단백질을 직접 투여하는것이 항산화물질의 생물학적활성을 연구하는 다른 방법이다. 그러나 생체가동물이 낮은것이 이러한 방법의 주요부족점이다. 이런 견지에서는 생체가동물이 높은 항산화효소모의화합물이 광범히 리용되었다. 여기서 약물의 생체가동물(bioavailability, 가동물 혹은 생체흡수율이라고도 한다.)이란 투여한 약물의 량가운데서 변하지 않은채로 전신순환계에 도달하는 량의 몫을 말한다.

유전학적수법과 함께 항산화효소들의 약물학적억제 혹은 유도도 그것들의 생물학적활성을 연구하는데 리용된다. 실제로 디에틸디티오카르바민산을 흔히 Cu/ZnSOD의 억제제로 리용하여 세포배양물과 실험동물에서 이 효소의 생물학적활성을 연구한다. 그러나 특이성이 낮

은것이 디에틸디티오카르바민산을 비롯한 약물화학적억제제의 리용법의 주요부족점이다. 폴리페닐화합물을 비롯한 수많은 화학약제들이 세포배양물과 실험동물들에서 SOD를 유도시킨다고 알려졌다. 다시한번 선택성이 없다는 부족점이 나타나는데 이런 화학유도제들이 보통 한 묶음의 항산화물질유전자들을 활성화(정의 조절)시키기때문이다. 게다가 그런 화학약제들이 비항산화효과도 나타낼수 있다.

(2) 심장혈관계통질병에 대한 효과

유전자파괴와 유전자전이과잉발현을 시킨 동물실험을 통하여 SOD동위효소 3가지가 모두 고혈압, 분류성동맥경화증, 심근허혈재관류손상, 심장비대, 심장기능부전(심장장애), 약물(혹은 생체이물)유도성심장혈관계통합병증과 같은 심장혈관계통질병에 대한 뚜렷한 보호효과가 있다는것이 입증되었다.[8, 9] 사람의 심장혈관계통질병에 대한 이상의 동물모형실험에서 SOD유전자를 파괴할 때 질병이 악화되는 반면에 SOD유전자를 전이시켜 과잉발현시킬 때에는 질병이 완화되었다. 주목되는것은 MnSOD유전자를 결실시키면 흰생쥐들이 태아단계에서 혹은 갓난 새끼단계에서 주로는 팽창심근증(dilated cardiomyopathy)때문에 죽어버리지만 Cu/ZnSOD나 ECSOD의 유전자를 두 꼬빠 다 파괴해버려도 실험동물의 생존률에는 아무런 영향도 없다는 점이다.[10]

(3) 당뇨병에 대한 효과

SOD들은 동물모형들에서 당뇨병의 각종 합병증들에서 중요한 보호효과를 나타낸다. Cu/ZnSOD나 MnSOD유전자를 과잉발현시키면 당뇨병성콩팥손상, 신경질병, 심근증, 망막증이 치료된다.[11-14] 반대로 Cu/ZnSOD유전자를 결실시킨 흰생쥐에서는 당뇨병유도성콩팥손상과 백내장이 악화된다. Cu/ZnSOD유전자를 파괴하면 실험동물에서 당뇨병성태아질병도 증대되는데 이것은 수폐록시드가 태아에서 고혈당을 일으키는 역효과를 가져온다는것을 말해준다. 당뇨합병증에 대한 보호효과외에 Cu/ZnSOD와 MnSOD는 당뇨병의 발생도 막는다. 흰생쥐의 취장 β 세포에 선택적으로 Cu/ZnSOD유전자를 과잉발현시키면 산화스트레스로부터 β 세포가 보호되며 알록산유도성당뇨병의 발생에 대한 동물의 저항성이 증대된다. 알록산(alloxan)은 취장 β 세포를 파괴하는 화합물로서 실험동물에서 1형당뇨병을 일으킨다. 아데노비루스운반체를 매개로 하여 취장섬에서 MnSOD유전자를 과잉발현시키면 자가면역유도성당뇨병의 흰생쥐모형에서 섬이식효과성이 높아진다. 이러한 실험적자료들을 통하여 Cu/ZnSOD와 MnSOD가 취장 β 세포손상과 당뇨병발생에 대한 뚜렷한 보호효과를 가진다는것을 알수 있다. 이와 달리 취장섬에서 ECSOD유전자를 과잉발현시켜도 비대해지지 않는 당뇨병흰생쥐의 경우 당뇨병의 발생에 아무런 효과도 없다는 보고도 제기되었다.[15]

(4) 신경질병에 대한 효과

유전자조작으로 SOD를 과잉발현시키면 허혈뇌손상, 파킨슨병, 알츠하이머병과 같은 신경질병들의 각이한 동물모형에서 보호효과가 나타난다.[16, 17] Tat-Cu/ZnSOD융합단백질을 복강주사할 때에도 흰생쥐에서 허혈뇌손상에 대한 보호효과가 나타났다.[18] 이와 유사하게 여러 SOD모의화합물들도 신경질병의 동물모형들에서 신경보호작용을 하였다.

유전자파괴동물모형을 통하여 SOD들이 신경변성에 대한 보호작용을 한다는 중요한 자료가 얻어졌다. MnSOD유전자를 파괴시킨 호모접합체흰생쥐(MnSOD^{-/-}흰생쥐)에서는 팽창심근증, 사립체이상, 간지방축적, 이른 시기의 갓난 새끼죽음과 같은 이상이 생긴다. SOD모의 화합물인 Mn(III)테트라키스(4-안식향산)포르피린(MnTBAP)을 투여하면 MnSOD^{-/-}흰생쥐가

우의 이상증에 걸리지 않으며 생존률이 극적으로 길어진다. 대신 이 동물들은 뚜렷한 신경 변성증에 걸리는데 그 이유는 MnTBAP가 혈액-뇌장벽을 넘어갈수 없으므로 신경세포들의 사립체에서 수퍼록시드가 과잉생산되기때문이다.[19] 이러한 관측결과는 세포에서 사립체가 수퍼록시드의 주요발생지이며 수퍼록시드의 과잉생성을 통제하지 못하면 세포와 조직이 손상된다는 종전의 연구결과와 잘 일치한다.

MnSOD와 달리 Cu/ZnSOD의 유전자를 동물에서 결손시킬 때 그 표현형이 비교적 온화하다. 동형접합체의 Cu/ZnSOD유전자파괴흰생쥐(Cu/ZnSOD^{-/-}흰생쥐)는 정상적으로 발육하며 이상표현형도 명백히 나타나지 않지만 엄지가 되어 암컷의 생식력이 떨어질뿐이다. 그러나 이 흰생쥐들은 신경도드리손상후에 운동신경세포상실의 가능성이 커지는데[20] 이것은 신경세포가 스트레스조건에 있거나 손상을 받을 때에만 Cu/ZnSOD의 신경보호효과가 뚜렷해진다는것을 보여준다.

(5) 폐질병에 대한 효과

유전자파괴와 유전자전이과잉발현을 통하여 실험동물에서 고산소폐손상(너무 많은 산소공급으로 인한 폐손상)에 대한 SOD 세가지 동위효소들의 보호효과가 입증되었다.[21, 22] SOD에 의하여 폐염, 산화스트레스, 고산소증에 따르는 조직재편성이 완화되었다. SOD를 과잉발현시키면 약물(실레로 블레오미핀), 방사선, 환경속의 화학물질이나 먼지(실레로 담배연기, 석면, 공기오염물질)에 의하여 일어나는 폐손상도 완화되었다. 흡입법(inhalation) 즉 폐의 기관을 통한 주입법으로 외인성SOD단백질을 투여하면 실험동물에서 산화적 및 염증성의 폐손상이 보호된다. 반대로 SOD만을 파괴해버리면 폐질병과정이 더욱 악화된다.

(6) 간 및 위장관질병에 대한 효과

여러 동물실험을 통하여 간허혈재관류손상, 간이식후기능장애, 비알콜성지방간질환, 알콜과 기타 약물에 의하여 일어나는 간손상을 비롯한 간질병에 대한 SOD의 보호효과가 입증되었다. 비루스운반체를 매개로 하여 ECSOD유전자를 흰생쥐의 간조직에 전이시킨 결과 허혈재관류유도성간손상이 치료되었다. Cu/ZnSOD나 MnSOD의 유전자를 비루스운반체를 매개로 하여 흰쥐에 전이시킨 결과 생존률이 증대되었으며 지방간의 이식후 기능장애가 없어졌다. 이런 보호효과로 하여 SOD가 중재하는 NF- κ B활성화와 염증강화사이토카인생성이 억제된다.[23] 또한 흰생쥐에서 Cu/ZnSOD가 결핍되면 ApoB가 분해되고 간의 기름축적량이 증대된다.[24] 동형접합체MnSOD결핍흰생쥐는 팽창심근증과 간지방축적으로 나서 첫 10일이내에 죽어버린다.[10] 이 연구결과로부터 간지방이상증과 비알콜성지방간질환발생에서 수퍼록시드와 산화스트레스가 깊이 관여한다는것을 알수 있다.

흰생쥐에서 Cu/ZnSOD나 MnSOD의 유전자를 과잉발현시키면 알콜유도성간손상이 억제되는 반면에 Cu/ZnSOD유전자를 파괴하면 간손상이 악화된다.[25, 26] 흰생쥐에서 Cu/ZnSOD유전자를 과잉발현시키면 사염화탄소유도성간증독에 대한 보호작용도 나타난다. 그러나 Cu/ZnSOD결핍흰생쥐가 아세트아미노펜유도성간증독에 대한 저항성을 나타내므로 아세트아미노펜(해열진통제, 일명 파라세타몰이라고도 함.)이 중재하는 간손상에서 생리수준의 Cu/ZnSOD가 오히려 친산화효과(pro-oxidant role)를 나타낸다는 결론이 나온다.[27]

위장관질병에 대한 SOD의 보호효과도 여러 동물모형들에서 입증되었다. 실레로 유전자전이로 흰생쥐에서 Cu/ZnSOD유전자를 과잉발현시키면 장관허혈재관류동안 호중성백혈

구침윤과 기름질과산화로부터 조직이 보호된다. 흰쥐에 Cu/ZnSOD와 카탈라제를 함께 먹이면 스트레스유도성위점막외상이 완화된다는 보고가 있다. 화학약제유도성급성대장염(chemically-induced acute colitis)의 동물모형에서는 Cu/ZnSOD의 유전자전이과잉발현으로 결장염증이 치료되고 동물의 생존률이 높아졌다.[28]

(7) 콩팥질병에 대한 효과

비루스온반체를 매개로 하거나 유전자전이로 SOD를 과잉발현시키면 동물모형에서 콩팥허혈재관류손상이 완화된다는 보고가 있다. 흰쥐에 레시틴화시킨 SOD를 투여하면 허혈 유도성만성동종이식장애가 감소된다. 콩팥의 근위세뇨관세포에 합성양이온성SOD를 투입하면 산화스트레스와 시스플라틴의 콩팥세포독성이 억제되며 암에 걸린 흰생쥐의 생존률이 증가된다.[29] 시스플라틴(cisplatin)은 항암제이지만 심한 콩팥손상을 일으킨다. Cu/ZnSOD유전자를 비루스를 리용하여 전이시키면 시클로스포린 A에 의하여 일어나는 유리라디칼형성과 콩팥독성이 감소된다. 시클로스포린 A는 광범히 리용되는 면역억제제인데 그것이 가지고 있는 콩팥세포독성으로 하여 장기이식에서의 림상적응용이 제한받고있다. 다른 한편 흰쥐에서 Cu/ZnSOD가 결핍되면 염에 민감해지고 수종성콩팥증(hydronephrosis, 신장에 오줌이 저류되어 확장된것)으로 인한 고혈압이 악화된다.[30] 유사하게 MnSOD유전자 한 꼬빼만을 파괴시킨 이형접합체흰생쥐(MnSOD^{+/-} 흰생쥐)에서는 염에 민감한 고혈압이 일어나고 콩팥로화가 가속화된다.[31] 유전자전이과잉발현 및 유전자파괴동물모형실험의 이러한 결과들은 각종 콩팥질병과정에 수폐록시드가 깊이 관여하며 콩팥질병의 치료에 SOD로법(SOD-based modalities)을 적용할수 있다는것을 보여준다.

(8) 피부질병에 대한 효과

산화스트레스는 자외선으로 인한 손상, 피부암발생, 피부로화 등 각종 피부질병의 발생에 관여한다.[32] 이러한 피부질병발생과정을 막는 보호작용에서 SOD가 중요한 역할을 한다는것이 수많은 동물실험을 통하여 립증되었다. 실험동물에서 Cu/ZnSOD처리로 피부허혈손상이 개선되었다는 보고자료도 있다.[33]

(9) 암성질병에 대한 효과

산화스트레스는 여러 단계로 일어나는 암발생 즉 시작, 촉진, 진행에 관여한다. 그러므로 SOD가 실험적인 암발생과정에 대하여 유익한 효과를 나타낸다는것도 알려지고있는데 이것은 그리 놀라운 일이 아니다. 유전자파괴모형을 리용한 많은 연구들에서는 Cu/ZnSOD나 MnSOD의 량을 장기간에 걸쳐 줄일 때 DNA손상과 변이가 증대되고 간암발생과 같은 암발생의 빈도가 더 많아지는 결과가 초래된다는것이 밝혀졌다.[34, 35] 최근에는 ECSOD의 과잉발현으로 헤파라나제발현이 약화되고 유선암세포성장과 침습이 억제된다는 보고도 제기되었다.[36] 피부질병에 대한 효과에서도 언급한바와 같이 실험동물에서 SOD를 과잉발현시킬 때 화학약제로 인한 피부암발생도 억제된다.

암발생에 대한 SOD의 보호효과도 연구되었는데 이를 위하여 시험관내에서 암세포성장애 미치는 이 효소의 영향이 검토되었다. 그러나 이러한 시험관내실험에서는 모순되는 연구결과들이 얻어졌는데 일부 실험에서는 SOD가 암세포의 생존률을 높인다고 하고 다른 실험에서는 오히려 낮춘다고 한다.[36, 37] 이러한 시험관내실험결과들과는 무관계하게 유전자파괴와 유전자전이동물모형을 리용한 실험에서는 SOD가 암발생을 막는데서 결정적인 역할을 한다는 확실한 증거가 얻어졌다.

(10) 기타 질병에 대한 효과

SOD는 빈혈의 중요한 보호약제로 될 수 있다. 흰생쥐에서 Cu/ZnSOD나 MnSOD가 결핍되면 적혈구에서의 산화스트레스와 용혈성빈혈이 초래된다.[38, 39] SOD가 로화과정과 로화에 따르는 인식능감퇴 및 근육위축도 보호한다는 실험결과도 있다.[40] 더우기 늙은 쥐 혹은 당뇨병에 걸린 쥐에서 음경에 ECSOD를 유전자전이시켰더니 수퍼록시드수준이 감소하고 발기력이 강화되었다.[41, 42]

이상에서 논의한바와 같이 SOD가 각이한 질병과정에 중요한 보호작용을 한다는것을 립증하는 많은 실험적증거들이 제기되었다. 그러나 일부 실험조건에서는 SOD가 부정적인 작용을 한다는 보고들도 있다. 한가지 실험로 앞에서 말한것처럼 Cu/ZnSOD가 아세트아미노펜유도성간증독을 오히려 강화시킨다는 실험결과를 들수 있다.[27] 다른 실험로 Cu/ZnSOD^{-/-} 흰생쥐는 같은 배의 야생형새끼들에 비해 더 적은 량의 카스파제-2의존사이토카인을 생성하며 리포다당유도성내독소쇼크에 덜 민감하다.[43] 이러한 관측자료들은 생리과정과 병리과정에서 노는 수퍼록시드와 SOD의 역할이 복잡하다는것을 보여준다. 그럼에도 불구하고 동물연구들을 통하여 항산화효소의 생물학적작용에 관한 중요한 자료들이 계속 얻어지고있으며 사람들의 건강증진에 써먹을수 있는 기초가 마련되고있다.

2) 사람을 대상으로 한 연구와 립상전망

(1) 연구수법

Cu/ZnSOD를 발견한 때로부터 50년이 지났는데 그동안 사람의 건강과 질병에서 SOD들이 어떤 생물학적작용을 하는가를 밝히기 위한 방대한 연구가 진행되었다. 사람을 대상으로 SOD와 다른 항산화효소들의 생물학적작용의 연구에 적용되는 수법은 주로 다음의 두가지이다.

◦ 유전자변이연구: 사람집단에서 SOD의 유전자변이와 다형이 질병과의 련관속에서 조사되었다. 여기서 다형(polymorphism)이란 DNA배렬이 유전적으로 변이된 개체가 집단안에 1%이상 있을 때를 말한다. 염색체DNA의 어느 다형(암호화 및 비암호화)이나 립체배좌변화의 결과로서 mRNA가공, 성숙 및 번역에 영향을 준다. 어떤 항산화물질유전자의 다형으로 그 유전자가 암호화하는 단백질의 활성이나 수준이 낮아지거나 높아지며 혹은 아무런 변화도 없을수 있다.

◦ 립상치료연구(림상시도): 재조합SOD뿐만아니라 합성SOD모의화합물들도 일부 사람 질병의 치료에 써먹으려는 연구가 진행되었다.

사람을 대상으로 한 립상연구의 한가지 수법은 유전자치료(gene therapy)이다. 항산화물질유전자를 리용하는 유전자치료는 엄밀히 선택된 질병들을 치료할수 있는 전도유망한 수법으로 출현하고있으며 종전의 치료법으로서는 고칠수 없는 환자들에게 있어서 특히 유익한 수법이다.[8] 그러나 이 수법은 안전성의 견지에서 사람에게 적용하는데는 큰 제약이 있다.

(2) 유전자변이연구

가족성근위축성측삭경화증(familial amyotrophic lateral sclerosis)은 성숙한 다음 주로 운동신경세포가 파괴되는 치사성의 신경변성증으로서 1993년에 이 질병에 걸린 환자들에게 Cu/ZnSOD변이가 있다는것이 발견되어 사람질병에서 노는 SOD의 생물학적역할이 크게 주목되었다.[44] 그럼에 보여준바와 같이 적어도 부분적으로는 사람이 이 병에 걸리는것이 SOD활성을 잃기때문이 아니라 변이 Cu/ZnSOD단백질이 유해로운 기능 다시 말하여 높은 친산화활성(pro-oxidant activity)을 획득하기때문이라고 보고있다.

사람집단에 대한 많은 연구결과에 의하면 3가지 SOD동위효소모두에 관한 유전자다형이 존재하며 그것에 따라 여러가지 사람질환의 발생빈도가 달라진다는것이 밝혀졌다. 그러한 질병들로서는 심장혈관계통질환, 신경변성증(파킨슨병, 알츠하이머병 등), 폐병, 일부 암 등을 들수 있다.[45—50] 그러나 이상의 연구결과가 유전자다형과 질병발생이 인과관계에 있다고 확증하지는 못한다는것을 명심해야 한다. 유전자다형연구외에 SOD수준변화와 질병발생과의 연관성을 보여주는 사람연구자료들도 있다. 다시말하건대 이러한 연구결과들이 SOD와 질병이 인과관계에 있다고 확증하지는 못한다.

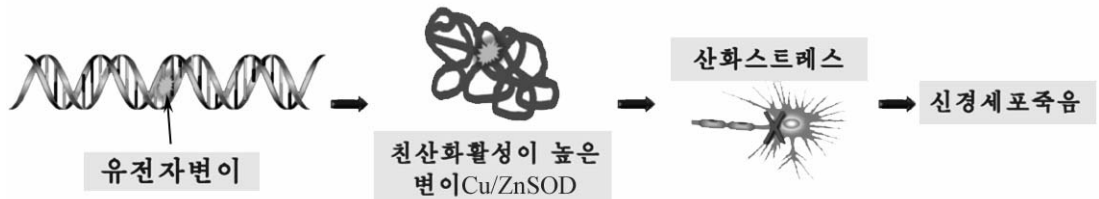


그림. 변이Cu/ZnSOD에 의한 산화스트레스로부터 가축성근위축성축삭경화증이 발생하는 물림새

Cu/ZnSOD유전자에 변이가 생기면 친산화활성이 높은 변이Cu/ZnSOD가 생성된다. 이러한 유해기능의 획득으로 산화스트레스가 생기며 결국 운동신경세포가 죽는다. 이 가설은 변이Cu/ZnSOD단백질에 의하여 유도되는 산화적신경변성을 보여주는 실험동물의 연구에 기초하고있다.

(3) 림상치료시도

일부 사람질환을 치료하는데 SOD를 리용하려는 시도가 있었는데 결과는 모순적이다. 초기림상연구에서는 재조합사람SOD가 급성심근경색의 관상혈관병에 걸린 환자의 심실기능을 회복시키지 못하였다.[51] 가짜약(placebo)을 대조로 한 우연이중맹목시험(randomized double-blind trial)에 의하면 죽은 사람의 콩팥을 이식받은 사람의 급성 및 만성거절반응에 대해 재조합사람SOD가 긍정적인 효과를 나타내었다.[52] 한편 콩팥이식때 폴리에틸렌글리콜—SOD(PEG-SOD), 프로스타글란딘 E1, 니트로글리세린을 포함하는 수식살포물질을 리용하면 이식효과성과 생존률이 높아진다는 연구결과도 있다.[53] 일부 림상연구에서는 SOD의 국부투여로 진행성전신경화(progressive systemic sclerosis), 화상, 가렴증을 비롯한 각종 피부질환과 연관된 피부 및 점막외상이 개선되었다고 한다. Cu/ZnSOD는 피부로화를 지연시킬 목적에서 화장품공업에서 일부 크림의 성분으로도 리용되었다. 사람질환의 치료약제로서 외부에서 투여한 SOD의 보호효과에 대하여서는 앞으로 림상연구를 더 심화시켜야 한다. 질병치료에 천연SOD를 리용하는데는 한가지 주요부족점이 있는데 그것은 SOD가 단백질이기때문에 막투과성, 생체가동률이 낮고 반감기가 짧다는것이다. 이런 견지에서 저분자SOD 모의화합물이 개발되고있다. 이 SOD모의화합물들이 활성산소관련질환치료를 목적으로 연구되고있다.

4. 앞으로의 연구방향

동물실험이 광범하게 진행된 결과 SOD 3가지형모두가 아주 다양한 질병에 대한 중요한 보호효과가 있다는것이 립증되고있다. 이런 보호효과는 분명히 SOD가 수퍼록시드를 소거하고 산화스트레스 및 염증스트레스를 완화시키는 능력을 가지기때문에 나타난다.

동물모형실험에서 얻어진 관측결과들과 함께 사람집단에 대한 연구결과를 통하여 SOD유전자다형이 각종 질병의 위험성과 연관되어있다는것이 입증되고있다. Cu/ZnSOD유전자에 변이가 생기면 가족성근위축성측삭경화증이 걸린다는것이 알려졌다.[54] 그러나 잘 타산하지 않고 무작정 SOD를 리용하여 사람의 질병을 치료하려는 시도는 모순되는 결과들로 해서 극히 제한을 받아왔다. 앞으로의 연구는 저분자SOD모의화합물[55]과 같은 보다 효능높은 수퍼록시드소거제들의 개발과 잘 설계된 립상시험들을 통한 질병치료에서의 그것들의 효과성검토에 주목하여야 할것이다. 이러한 연구들을 통하여 앞으로 사람의 건강과 질병에서 수퍼록시드와 SOD의 역할을 더 잘 알게 될것이다. 이와 함께 수퍼록시드로 인한 산화스트레스를 비롯한 사람질병들을 치료하기 위한 SOD료법의 개발에도 크게 이바지할것이다.

참 고 문 헌

- [1] J. M. McCord et al.; J. Biol. Chem., **244**, 6049, 1969.
- [2] S. L. Marklund et al.; Clin. Chim. Acta, **126**, 41, 1982.
- [3] I. Fridovich; J. Biol. Chem., **272**, 18515, 1997.
- [4] P. Pacher et al.; Physiol. Rev., **87**, 315, 2007.
- [5] L. Miao et al.; Free Radic. Biol. Med., **47**, 344, 2009.
- [6] H. Dreger et al.; Cardiovasc. Res., **83**, 354, 2009.
- [7] F. Yamakura et al.; Biochim. Biophys. Acta, **1804**, 318, 2010.
- [8] A. L. Levonen et al.; Circulation, **117**, 2142, 2008.
- [9] H. C. Yen et al.; J. Clin. Invest., **98**, 1253, 1996.
- [10] Y. Li et al.; Nat. Genet., **11**, 376, 1995.
- [11] A. M. Vincent et al.; Exp. Neurol., **208**, 216, 2007.
- [12] X. Shen et al.; Diabetes, **55**, 798, 2006.
- [13] R. A. Kowluru et al.; Free Radic. Biol. Med., **41**, 1191, 2006.
- [14] P. A. Craven et al.; Diabetes, **50**, 2114, 2001.
- [15] J. Sandstrom et al.; Free Radic. Biol. Med., **33**, 71, 2002.
- [16] N. Nakao et al.; Nat. Med., **1**, 226, 1995.
- [17] C. A. Massaad et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 13576, 2009.
- [18] D. W. Kim et al.; Mol. Cells, **19**, 88, 2005.
- [19] S. Melov et al.; Nat. Genet., **18**, 159, 1998.
- [20] A. G. Reaume et al.; Nat. Genet., **13**, 43, 1996.
- [21] V. L. Kinnula et al.; Am. J. Respir. Crit. Care Med., **167**, 1600, 2003.
- [22] F. Gao et al.; Antioxid. Redox Signal, **10**, 343, 2008.
- [23] T. G. Lehmann et al.; Transplantation, **76**, 28, 2003.
- [24] S. Uchiyama et al.; J. Biol. Chem., **281**, 31713, 2006.
- [25] M. D. Wheeler et al.; J. Biol. Chem., **276**, 36664, 2001.
- [26] I. G. Kessova et al.; Hepatology, **38**, 1136, 2003.
- [27] X. G. Lei et al.; Biochem. J., **399**, 455, 2006.
- [28] L. Kruidenier et al.; Free Radic. Biol. Med., **34**, 753, 2003.
- [29] M. Nishikawa et al.; Cancer Lett., **171**, 133, 2001.
- [30] M. Carlstrom et al.; Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., **297**, 82, 2009.
- [31] B. Rodriguez-Iturbe et al.; J. Appl. Physiol., **102**, 255, 2007.

- [32] K. Murakami et al.; Biochem. Biophys. Res. Commun., **382**, 457, 2009.
- [33] V. P. Galenko-Yaroshevskii et al.; Bull. Exp. Biol. Med., **142**, 447, 2006.
- [34] S. Elchuri et al.; Oncogene, **24**, 367, 2005.
- [35] H. Van Remmen et al.; Physiol. Genomics, **16**, 29, 2003.
- [36] M. L. Teoh et al.; Cancer Res., **69**, 6355, 2009.
- [37] P. Huang et al.; Nature, **407**, 390, 2000.
- [38] J. S. Friedman et al.; Blood, **104**, 2565, 2004.
- [39] Y. Iuchi et al.; Biochem. J., **422**, 313, 2009.
- [40] F. L. Muller et al.; Free Radic. Biol. Med., **40**, 1993, 2006.
- [41] T. J. Bivalacqua et al.; Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **284**, 1408, 2003.
- [42] W. Deng et al.; Methods Mol. Biol., **610**, 213, 2010.
- [43] F. Meissner et al.; Nat. Immunol., **9**, 866, 2008.
- [44] D. R. Rosen et al.; Nature, **362**, 59, 1993.
- [45] T. Naganuma et al.; Hypertens. Res., **31**, 33, 2018.
- [46] F. M. Alameddine et al.; Congest. Heart Fail., **8**, 157, 2002.
- [47] M. Flekac et al.; BMC Med. Genet., **9**, 30, 2008.
- [48] H. W. Wiener et al.; Genes Brain Behav., **6**, 770, 2017.
- [49] J. J. Arcaroli et al.; Am. J. Respir. Crit. Care Med., **179**, 105, 2009.
- [50] P. Nahon et al.; Hepatology, **50**, 1484, 2009.
- [51] J. T. Flaherty et al.; Circulation, **89**, 1982, 1994.
- [52] W. Land et al.; Transplantation, **57**, 211, 1994.
- [53] J. V. Guarrera et al.; Transplant. Proc., **36**, 1257, 2004.
- [54] R. M. Ransohoff; Science, **353**, 777, 2016.
- [55] S. R. Doctrow et al.; Curr. Inorg. Chem., **7**, 325, 2017.

주체107(2018)년 10월 5일 원고접수

Studies and Application of Superoxide Dismutase in Biology and Medicine

Kim Kwang Won

Since its discovery in 1969, superoxide dismutase (SOD) has been extensively studied in biology and medicine. There are three isozymes of SOD in human and mammals, namely, copper/zinc SOD, manganese SOD and extracellular SOD. All three isozymes catalyze dismutation of superoxide to hydrogen peroxide and molecular oxygen with a similar reaction rate constant. The extensive studies have demonstrated a protective role for these SOD isozymes in a variety of animal models of human diseases, including cardiovascular diseases, diabetes, neurological disorders and cancer. This notion from another angle demonstrates a crucial involvement of superoxide in disease pathophysiology. Studies in human subjects also provide evidences indicating protective effects of SODs in certain disease conditions.

Key words: superoxide dismutase, SOD, antioxidant enzyme, superoxide, protective effect, cardiovascular diseases, diabetes, neurological disorders, cancer