

1984년 8월 20일  
1981년 12월 25일  
8월 20일 2차

## Mitochondria에서 활성산소와 알콜독성과의 관계

김 주 현 박사

성균관대학교 약학대학

암수 흰쥐(wistar)에 4주 이상 ethanol이나 sucrose를 투여한 후, 사료 섭취량, liver와 heart mitochondria의 respiratory activity, 그리고 각 mitochondria의 Fe<sup>2+</sup>-induced lipid peroxidation (LPO)에 대한 susceptibility, 여러가지 다른 호흡 상태에서의 superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)의 형성과 그 membrane lipids의 fatty acid composition을 각각 standard diet를 투여한 대조군과 비교하였다. Liver가 다른 기관들을 위해 공급기능 (Versorgungsfunktion)을 하고 있고, 흡수된 지질의 대사와 새로운 fatty acid 합성을 위한 조정 역할을 하고 있는 점을 고려하여, 추가적으로 plasma lipids, erythrocyte, 그리고 adipocyte의 fatty acid 조성의 변화를 확인하였다. 본 논문의 목적은 chronic alcohol load 후 나타나는 membrane fatty acids 조성의 변화와 mitochondria의 기능적 parameter의 변화간의 상관관계를 확인하거나 규명하고, mitochondria의 energy synthesis coupling과 호흡기능 저하에 대한 LPO의 관련 여부를 추적했으며, 그 결과는 아래와 같다.

1. 장기적으로 alcohol을 투여받은 쥐는 양성 모두 체중이 늘지 않았고, 사료 섭취량도 감소하였다.

2. Liver mitochondria의 respiratory rate는 alcohol 투여군이 대조군에 비해 뚜렷하게 낮았지만, sucrose 투여군은 대조군보다 높았다. 한편으로 respiratory control ratio는 대조군이 가장 높았으며, 다음으로 sucrose 투여군, alcohol 투여군 순이었다.

3. Heart mitochondria의 respiratory rate는, 예상대로 liver mitochondria의 그것보다 상당히 높았다. 각 실험군간의 상대적 차이는 liver mitochondria보다 적었으며, 또한 일정하지 않았다. Respiratory control ratio의 비교에서는 liver mitochondria의 그것과 유사하였다. NAD-dependent substrate로는 heart mitochondria가 liver mitochondria보다 높았으나, succinate (FAD-dependent) respiration은 전반적으로 더 낮았다. 마지막으로 대조군의 respiratory rate에서, endogenous respiration에 대한 succinate respiration의 상승도가 예상밖으로 5배 이상이었다. 이론적으로 동량의 energy 수요를 충족시키기 위해서는, 1.5배의 증가로 족하기 때문이다. 이 현상은 비록 heart mitochondria 만큼 두드러지진 않으나, liver mitochondria에서도 나타났다. 이러한 energy 소모적인 succinate respiration의 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

4.  $Fe^{2+}$ -induced LPO는 respiratory state에 따라 다르며, liver mitochondria에서의 LPO가 heart mitochondria보다 높다. Sucrose 투여군의 LPO양이 alcohol 투여군보다 높았고, 대조군이 양성 모두에서, 그리고 각 respiratory state에서 가장 낮은 결과를 보였다.

5. Heart mitochondria에서의 LPO는 liver mitochondria와 비교할 때, state 4에서는 상당히 낮았으며, state 3에서는 거의 비슷한 수준이었다. Heart mitochondria의  $Fe^{2+}$ -induced LPO는 liver mitochondria와는 상반적으로, active state (state 3)에서 더 높았다. 성별에 의한 비교에서는 암컷의 LPO 값이 더 컸으며, alcohol 투여군이 예외없이 가장 높았다. 그리고 succinate를 substrate로 취한 경우보다,  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -HOB)를 취한 경우에 LPO가 더 높았다.

6. Mitochondria에서의  $O_2^-$ 의 생성을 측정한 Lucigenin-chemiluminescence (lucigenin-CL) 역시 respiratory state와 substrate에 따라 다르다. Lucigenin-CL은 controlled state (state 4)에서 높게 나타나다가 active state에 가서 낮아졌고, 이러한 active state에서의 lucigenin-CL 저하상태는, respiratory control ratio가 낮을수록 오래 지속되었다. State 4에서의 CL 값은 대조군에서 가장 낮았고, respiratory capacity가 가장 컸던 sucrose 투여군에서 가장 높았고, respiratory capacity가 가장 낮았던 alcohol 투여군은 중간이었다. 성별 비교에서는, 암컷의 CL

이 수컷보다 더 높은 경향을 보였다.

7. Liver mitochondria에서 mg protein을 기준으로 한, fatty acid 총량은 실험동물간에 서로 일정하지 않았으며, 단지 sucrose 투여군에서 다른 두 실험군에 비하여 20% 가량 높았다. Membrane의 fatty acid 조성의 변화양상은, sucrose와 alcohol 투여군에서 거의 비슷하였다.  $\omega$ -6 unsaturated fatty acid 특히 18:2 linoleic acid와 20:4 arachidonic acid가 감소했고, membrane중의 양적 비중이 그보다 적지만 high unsaturated  $\omega$ -3 species는 증가한다. 그래서, 비록 unsaturated fatty acid의 총량이 약간 증가한 점도 있으나,  $\omega$ -3 fatty acid의 증가로 인해 각 fatty acid molecule의 이중결합수 (double bond index)도, 현상유지를 넘어 증가 추세였다. Poly unsaturated fatty acid (PUFA) 역시 약간 증가하였다.

8. Heart mitochondria의 mg protein당 fatty acid 총량은 liver의 그것보다 두배 이상 높았고, 대조군이 다른 두 group보다 높았다. Double bond index는 liver mitochondria보다 1/6정도 더 높고, 성별로는 암컷이 수컷보다 6% 더 높다. 개개의 fatty acid와 fatty acid군의 변화는 liver와 같은 경향을 보였으나, 그 정도는 더 약했다.

Plasma lipids, erythrocyte 그리고 adipocyte의 fatty acid 조성에 대한 결과는 지면상 생략한다.

이 실험에서 alcohol과 sucrose 투여후 fatty acid 조성의 변화가 비슷함에도 불구하고, 단지 alcohol 투여군에서만 mitochondria의 기능이 저하되는 것으로 보아, mitochondria에 미치는 alcohol 투여군에서만 mitochondria의 기능이 저하되는 것으로 보아, mitochondria에 미치는 alcohol 독성이, membrane fatty acid 조성의 변화에 연유된 membrane fluidity의 경화에 기인하지 않을 수도 있다. 간세포의 pyridine nucleotide redox system이 alcohol 투여후, LPO를 얼마나 촉진시키는가와, 또 그로 인하여 상당히 지속적인 membrane 손상이 나타나는가는 앞으로 논의되어야 한다.