

식이성 단백질 함량이 Xenobiotics 대사에 미치는 영향

윤 종 국

계명대학교 자연과학대학 공중보건학과

Critical Review on an Effect of Dietary Protein Content on the Xenobiotics Metabolism in Rats

Chong-Guk Yoon

Dept. of Public Health, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea

ABSTRACT

Our previous reports on the effect of dietary protein on methanethiol, ethacrynic acid, bromobenzene and carbon tetrachloride metabolism were overall reviewed. The methanethiol, ethacrynic acid and bromobenzene treated rats showed the more severe liver damage in those fed a low protein diet than those fed a standard protein diet. These xenobiotics treated rats showed the lower content of hepatic glutathione and its conjugated enzyme, glutathione S-transferase activities in those fed a low protein diet than those fed a standard protein diet. In case of carbon tetrachloride treated rats, the liver damage was more reduced in rats fed a low protein diet than those fed a standard protein diet. Concomitantly the hepatic cytochrome P-450 content, and its decreasing rate to the control were lower in rats fed a low protein diet than those fed a standard protein diet.

Key words: Low protein diet, Xenobiotics(carbon tetrachloride, Ethacrynic acid, Methanethiol and bromobenzene), Cytochrome P-450, Glutathione, Glutathione S-transferase.

I. 서 론

최근 산업 발전에 따른 유해공해물질의 인체 폭로로 인간의 건강에 심각한 문제를 야기시키고 있다. 이들 유해공해 물질은 생체내에서 이물질(異物質)으로써 작용하는 것으로 xenobiotics로 정의된다. Xenobiotics(생체내 이물질)는 인체의 생리작용에 필

요한 3대 영양소, 비타민류 및 광물질 이외의 물질로서 생체에 불필요할 뿐만 아니라 체내 축적시 독성 및 부작용을 야기시키는 물질로서 통상 유기용제, 농약, 의약품과 같은 지용성 물질들을 칭하고 있다. Xenobiotics는 일반적으로 생체내 흡수가 용이하고 생체내에서 극성화 되어 바로 배설되거나 다른 친수성 물질과 결합하여 배설된다¹⁾(Fig. 1 참조).

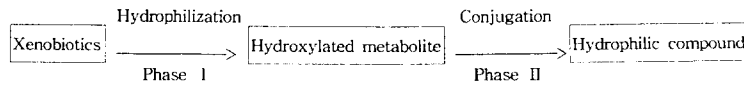


Fig. 1. Principle of xenobiotics metabolism.

Xenobiotics의 독성발현은 생체에 폭로되는 xenobiotics 자체에 의해서 나타나기도 하고 이의 대사 중간 생성물질에 의해서 나타나기도 한다²¹. 이같은 xenobiotics의 대사에 있어서 첫단계의 친수화 대사과정을 phase I 이라고 하며, 이 단계에서 대사는 세포의 활면내형질세포막의 지용성 약물대사에 관여하는 복합산화기구(mixed function oxidase system)에 의하여 이루어지며, phase II는 세포의 cytosol 및 microsome 분획에서 친수성 물질과 포합반응에 의하여 친수성 물질로 되어 대사된다고 한다²¹.

한편 생체의 노화, 성별, hormone, 임신, 질병과 같은 생리적 요인이 xenobiotics의 대사에 영향을 미친다고 하며³¹, 또한 영양조건에 따라서 달리 나타남이 보고⁴⁻¹¹되고 있어 xenobiotics에 의한 중독예방에 적절한 영양관리의 중요성이 인정되고 있다. 더우기 인체가 xenobiotics에 폭로시 인체의 영양상태는 xenobiotics의 흡수, 분포, 대사 및 배설 등에 영향을 미친다²²고 하며, 특히 xenobiotics의 생체내 대사율은 단백질영양상태와의 상호 관련성에 대하여 많은 연구자들¹²⁻¹⁶의 관심의 대상이 되어 왔다. 그리고 xenobiotics의 종류에 따라 생체내 물질의 대사에 대한 단백질의 영향이 다양하게 나타난다고 한다¹⁷⁻²¹. 그러나 이에 대한 기전 구명은 미흡한 실정이다.

이에 본 연구진에 의하여 기 발표된 식이성 단백질과 xenobiotics 대사의 관련성에 대한 논문¹⁷⁻²¹을 중심으로 하여 귀납적인 추론을 하고자, xenobiotics 자체가 생체내 독성을 나타내는 methanethiol¹⁷ 및 ethacrynic acid¹⁹와 중간 대사 생성물이 독성을 야기시키는 bromobenzene²¹ 및 carbon tetrachloride(CCl₄)²⁰의 대사에 미치는 식이성 단백질 함량의 영향을 검토코자 실험동물을 7% 및 20% casein을 함유시킨 식이로 성장시킨 것을 각각 저

단백식이군(LP) 및 표준단백식이군(SP)로 하여 1개월간 사육한 후 이들 xenobiotics를 각각 투여한 후 xenobiotics의 중독 parameter로서 간 손상 정도와 이들 xenobiotics의 대사 효소 활성을 각 xenobiotics 종류별로 검토한 후 xenobiotics 중독에 대한 단백질의 영향을 살펴보고자 한다.

II. 실험방법

1. 실험동물 및 처치

전보에 이미 발표된 보문¹⁷⁻²¹에서 체중은 100~130 g 내외 되는 외견상 건강한 SD계 흰쥐를 Table 1에 표시된 사료 성분표의 식이로 저(LP; 7% casein) 및 표준단백(SP; 20% casein)으로 구분하여 1개월간 사육한 후 methanethiol(methylmercaptan sodium salt)은 전보¹⁷에 따라 생리식염수에 용해시킨 7.5% 용액을 체중 100 g 당 0.1ml씩 4시간 간격으로 2회 복강내 주사하였으며, ethacrynic acid¹⁹는 동량의 NaHCO₃ 함유 0.9% 생리식염수에 용해시켜 체중 kg당 150mg을 복강내 주사하였으며 6시간 후에 처치하였다. Bromobenzene 투여²¹는 bromobenzene(400mg/kg, i.p.)을 2일마다 한번씩 7회 반복 투여하였으며, CCl₄ 투여²⁰는 체중 100 g 당 olive oil의 50% 혼액 0.1ml를 복강으로 투여한 후 24시간 후에 처치하였다. 동물의 처치는 ether 마취하에 복부대동맥으로 부터 실험사 시켰으며, 간은 생리 식염수로 관류하여 간조직 내 남아있는 혈액을 제거한 다음 적출하였다.

2. 간조직 효소액 조제

전보에서 보고된 논문¹⁷⁻²¹의 실험방법에 따라 간을 4℃ 이하에서 절편으로 만들고 그 중 일정량을 칭량한 다음 4배량의 0.25M sucrose를 첨가하고 glass teflon homogenizer로 마쇄하여 간 균질액

Table 1. Composition of experimental diet (g /kg diet)

Ingredients	Low protein diet	Standard protein diet
Casein	70	200
Corn starch	804.36	674.36
Corn oil	64.85	64.85
Vitamin A & D mixture ^{a)}	10.2	10.2
Vitamin E & K mixture ^{b)}	2	2
Water soluble vitamin ^{c)}	3	3
Vitamin B ₁₂ ^{d)}	1	1
Salt mixture ^{e)}	40	39.28
α -Cellulose	20	20
	4190.9 kcal	4190.9 kcal

- a) Vitamin A & D mixture: 51,000 unit of vitamin A and 5,100 unit of vitamin D dissolved in 100ml of corn oil.
- b) Vitamin E & K mixture: 5g of α -tocopherol and 0.2g of menadione dissolved in 200ml of corn oil.
- c) Water soluble vitamin mixture: contained (mg): choline chloride 2,000, thiamine hydrochloride 10, riboflavin 20, nicotinic acid 120, pyridoxine 10, Ca-pantothenate 100, biotin 0.05, folic acid 4, inositol 500 and p-amino benzoic acid 100.
- d) Vitamin B₁₂: 5mg of vitamin B₁₂ dissolved in 500ml of distilled water.
- e) Salt mixture: contained (g): CaCO₃ 300, potassium phosphate dibasic 322.5 MgSO₄ 102, Ca-phosphate monobasic 75, NaCl 167.5, ferric citrate 27.5, KI 0.8, ZnCl₂ 0.25, CuSO₄ · 5H₂O 0.3, MnSO₄ 5, molybdc acid 0.2.

(20% W/V)을 만들었다. 이 마쇄균질액을 4℃ 이하에서 10,000 × g로 20분간 원심시켜 핵 및 미마쇄부분과 mitochondria 분획을 제거한 다음 그 상정액을 105,000 × g로 1시간 동안 초원심분리하여 microsome 및 cytosol 분획을 얻었다.

3. 생리활성 물질 측정

이미 발표된 본 연구자의 논문^{17~21)}에서 간조직 중 aniline hydroxylase 및 aminopyrine demethylase 활성을 제시하지 않는 대신 이들 효소에 상응하는 cytochrome P-450 함량 data를 제시하였다.

간조직 중 cytochrome P-450 함량은 Omura와 Sato 방법²³⁾에 준하여 측정하였다. Glutathione 및 이의 포함효소인 glutathione S-transferase 활성 측정은 전보^{17~21)}에 따라 실시하였다. 기타 생리 활성 물질 역시 전보^{17~21)}에 따라 측정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 저단백 및 표준단백식으로 성장하는 동안 체중 변동

실험동물을 casein으로 단백질 함량을 달리하여

약 1개월간 성장시켰을 때, LP군의 성장율이 SP군에 비하여 약 50% 저하되었다(Fig. 2 참조). 이때 간조직의 병리조직 검사와 체중 당 간무게 및 혈청 alanine aminotransferase(ALT) 활성은 LP군과 SP군 간에 별다른 차이를 볼 수 없었다. 그러므로 본 실험 조건에서는 간조직의 별다른 손상이 없는 저 및 표준단백 식이조건의 실험동물로 확인되었

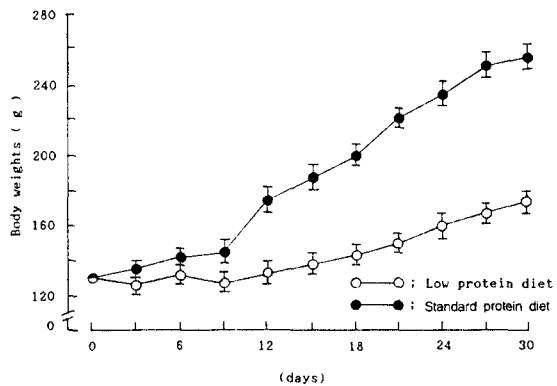


Fig. 2. One month weight gain in rats fed a low or standard protein diet. Each value is the mean ± SE of 14 rats.

다. 이러한 실험동물에 xenobiotics 투여시 식이성 단백질 함량에 따른 xenobiotics 대사를 관찰코자 간 손상 정도와 xenobiotics 대사에 관여하는 효소 활성을 xenobiotics 종류별로 검토하였다.

2. 간무게 및 혈청 ALT 활성변동

내·외인성 요인에 의하여 생성된 친전자성 물질^{24, 25)}을 포함하는 free radical들은 xenobiotics의 생체내 중간 대사산물뿐만 아니라 이들의 대사과정 중에 생성되는 과산화 물질로서 체내에서 여러가지 독작용을 유발^{26, 27)}하는 것으로 알려져 있으며 해독기구의 작용으로 독성이 완화된다^{28~31)}고 한다. 생체에 폭로된 xenobiotics는 대부분 흡수된 후 간에 도달하여 xenobiotics 자체가 간에서 손상을 야기시키는 경우 뿐만 아니라 이들 xenobiotics의 대사 중간 생성 물질인 free radical도 간 상해를 일으킨다고 한다²⁾. 따라서 간 손상 정도를 관찰하는 것은 xenobiotics의 중독현상을 판정하는 척도가 될 수 있으

므로 이미 발표된 논문^{17~21)}의 data 중 체중당 간 무게 및 혈청 ALT 활성 변동을 종합하여 정리한 것이 Table 2이다.

CCl₄ 투여시에는 간 및 혈청 ALT 활성 증가율이 있어서 LP군이 SP군 보다 오히려 낮게 나타났으며, ethacrynic acid, bromobenzene 및 methanethiol 투여시에는 간 무게 및 혈청 ALT 활성 증가율이 LP군에서 SP군 보다 높게 나타났다. 이 같은 실험결과로 보아 식이 중 단백질 함량을 감소시킬 때 ethacrynic acid, bromobenzene 및 methanethiol 투여에 의한 간 손상이 SP군에 비하여 심하게 나타났으나, 이와는 반대로 CCl₄ 투여시에는 LP군이 SP군에 비해서 오히려 간 손상이 경미하게 나타났다.

일반적으로 xenobiotics 대사의 주된 장기는 간이며 xenobiotics에 의한 간손상은 생체내에서 이들 물질의 대사율에 상당한 영향을 받기 때문에 xenobiotics 대사에 관여하는 효소들의 활성 변동을 관찰하는 것은 대단히 중요하다.

Table 2. Effect of dietary protein on the liver weight/body weight(%) and serum ALT activities in xenobiotics treated rats

Xenobiotics	Protein diet		Number of animals	Liver wt. /body wt. (%)	Serum ALT
CCl ₄	-		7	3.20 ± 0.06	21.98 ± 2.88
	Low	+	7	4.15 ± 0.08	119.40 ± 22.56**
	-		7	3.08 ± 0.09	23.67 ± 2.40
	Standard	+	7	4.46 ± 0.11***	250.00 ± 23.90***
Ethacrynic acid	-		6	3.10 ± 0.37	20.23 ± 3.20
	Low	+	6	3.72 ± 0.42	70.30 ± 5.10***
	-		6	2.54 ± 0.07	23.35 ± 2.54
	Standard	+	6	2.62 ± 0.16	44.58 ± 1.11***
Bromobenzene	-		7	3.15 ± 0.11	19.22 ± 4.73
	Low	+	7	5.16 ± 0.24***	80.25 ± 6.90***
	-		7	3.01 ± 0.10	25.60 ± 6.47
	Standard	+	7	4.74 ± 0.12***	50.70 ± 7.01*
Methanethiol	-		7	3.12 ± 0.01	20.50 ± 2.05
	Low	+	7	3.54 ± 0.11**	100.95 ± 15.70***
	-		7	2.95 ± 0.09	27.30 ± 2.34
	Standard	+	7	3.15 ± 0.12	79.06 ± 5.97***

Each value represents the mean ± SE

Significantly different from control (*; P<0.05, **; P<0.01, ***; P<0.001)

※ See the reference CCl₄; 20, Ethacrynic acid; 19, Bromobenzene; 21, Methanethiol; 17.

3. Xenobiotics 대사에 관여하는 효소 활성 변동에 미치는 식이성 단백질 함량의 영향

식이성 단백질 함량에 따른 xenobiotics의 대사는 많은 연구자들에 의하여 보고¹²⁻¹⁶⁾되어 왔다. 특히 Mgbodile 등¹²⁾, Kato 등¹³⁾, Marshall 등¹⁴⁾ 및 Sachan¹⁵⁾의 동물실험에서 등칼로리의 저단백식이 조건에서 xenobiotics의 phase I 계 효소인 microsomal enzyme 유도가 저하된다고 하였다.

본 연구진이 기 발표한 논문¹⁷⁻²¹⁾에서 식이성 단백질 함량에 따른 ethacrynic acid¹⁹⁾, bromobenzene²¹⁾, methanethiol¹⁷⁾ 및 CCl₄²⁰⁾ 대사 효소 활성을 종합하여 정리한 것이 Table 3이다.

CCl₄는 조직세포의 활면내형질세포의 지용성 약물대사에 관여하는 복합산화기구에 의하여 free radical(trichloromethyl·CCl₃)로 전환되어 이 물질이 세포막의 과산화를 일으킴으로써 조직 손상을

야기시키는 것으로 알려져 있다^{32, 33)}(Fig. 3 참조).

본 실험에서 LP군이 SP군에 비하여 조직 중 cytochrome P-450 함량이 낮게 나타났으며 이 결과는 타 연구자의 보고¹²⁻¹⁵⁾와 일치하였다. 그러므로 CCl₄에 의한 간 손상이 SP군에서 보다 LP군이 경미하게 나타남은(Table 2 참조) CCl₄로 부터 ·CCl₃로의 대사율이 떨어짐으로써 LP군에서 ·CCl₃의 생성률이 저하된 결과로 생각된다.

임상에서 이노제로 사용되며 viral like-hepatitis를 유발시키는 것으로 알려져 있는 ethacrynic acid³⁵⁾는 체내에서 phase II 효소인 glutathione S-transferase에 의해서 glutathione과 포함하여 해독된다¹⁹⁾고 한다(Fig. 4 참조).

또한 methanethiol은 산업체의 생산 공정에서 재료 물질 또는 부산물로 외인성 유해공해 산물인 xenobiotics일 뿐만 아니라 생체내에서 methionine과량 섭취시 이의 대사과정에서 생성되기도 하며,

Table 3. Effect of dietary protein on the hepatic xenobiotics metabolizing enzyme activities and glutathione contents in rats

Xenobiotics	Protein diet		Phase I enzyme (Cytochrome P-450)	Phase II enzyme (Glutathione S-transferase)	Glutathione
CCl ₄	Low	-	54.12 ± 10.58	85.68 ± 4.76	65.28 ± 4.28
		+	36.71 ± 10.53	65.77 ± 3.75 ^{a)}	95.88 ± 8.77 ^{a)}
	Standard	-	100.00 ± 10.24 ^{ab)}	100.00 ± 10.35	100.00 ± 11.63 ^{b)}
		+	19.08 ± 5.79 ^{***a), *b)}	80.61 ± 3.69	123.83 ± 9.79 ^{***b)}
Ethacrynic acid	Low	-		91.77 ± 6.31	73.78 ± 13.09
		+		146.77 ± 19.85 ^{a)}	114.82 ± 22.70
	Standard	-		100.00 ± 12.90	100.00 ± 15.28
		+		149.15 ± 4.25 ^{***a), ***b)}	129.23 ± 18.11 ^{*b)}
Bromobenzene	Low	-	63.33 ± 19.30	81.92 ± 33.10	75.04 ± 4.28
		+	129.72 ± 12.00 ^{a)}	82.75 ± 4.78	81.74 ± 6.43
	Standard	-	100.00 ± 4.98	100.00 ± 13.00	100.00 ± 3.75 ^{***b)}
		+	123.88 ± 18.88 ^{*b)}	126.68 ± 9.66	140.70 ± 23.31 ^{*b)}
Methanethiol	Low	-		69.87 ± 4.28	68.68 ± 2.22
		+		104.22 ± 3.83 ^{***a)}	61.00 ± 2.40
	Standard	-		100.00 ± 4.27 ^{***b)}	100.00 ± 7.27 ^{***b)}
		+		111.38 ± 3.53 ^{***b)}	89.79 ± 6.87 ^{*b)}

Other abbreviations are the same as Table 2.

Each value describes the relative % to the control in the standard protein diet group

a) Significantly different from control

b) Significantly different from control group fed a low protein diet

(*; P<0.05, **; P<0.01, ***; P<0.001)

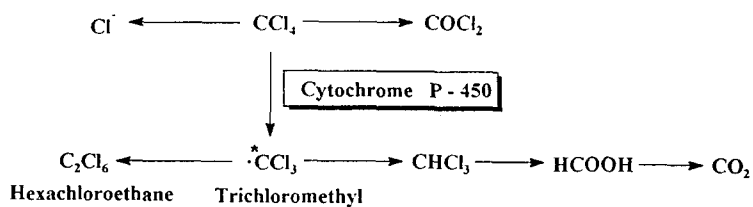


Fig. 3. Pathway of CCl₄ metabolism.

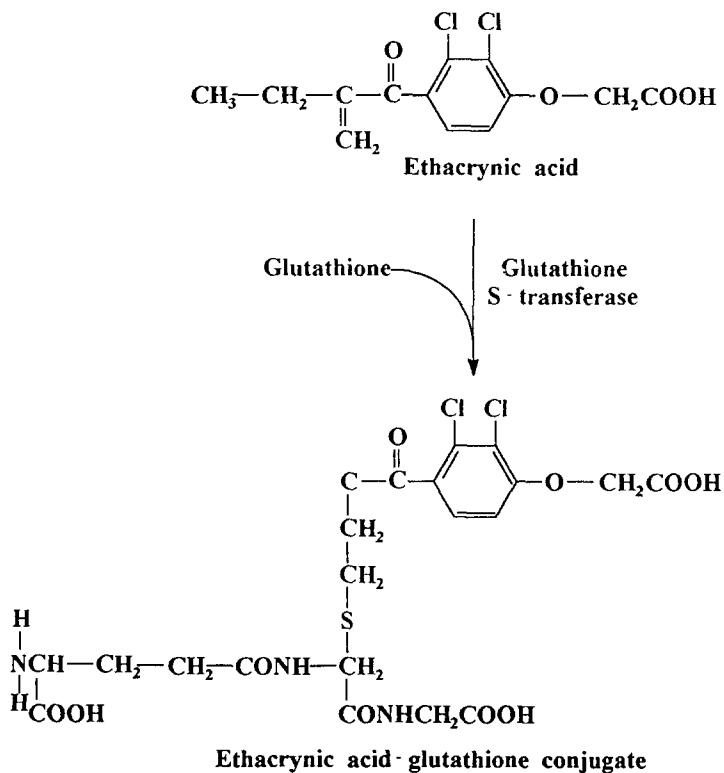


Fig. 4. Pathway of ethacrynic acid metabolism.

소장에서 혐기성 세균에 의하여 미흡수 잔존 식이성 단백질로부터 유래된 H₂S가 alkylation되어 생성되는 내인성 독성 물질로도 알려져 있다³⁶⁻³⁹⁾. Methanethiol은 이 자체가 생체내에서 독성을 야기시키며 해독작용은 glutathione 및 이의 포함 효소인 glutathione S-transferase에 의해 포함되어 체외로 배설된다³⁶⁻³⁹⁾고 한다(Fig. 5 참조).

Ethacrynic acid 및 methanethiol에 의한 간손상

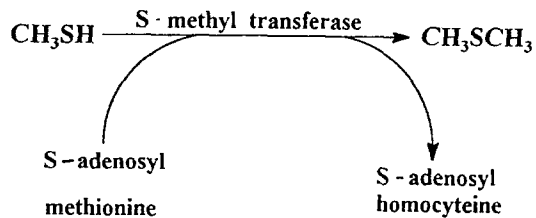


Fig. 5. Pathway of methanethiol metabolism.

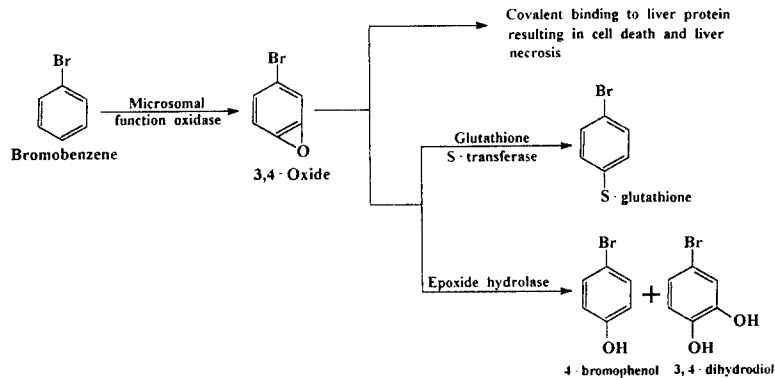


Fig. 6. Pathway of bromobenzene metabolism.

은 식이성 단백질 함량에 영향을 받을 것으로 사료되어 저 이를 확인한 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 ethacrynic acid 및 methanethiol을 해독시키는데 관여하는 간조직 중 glutathione 함량 및 이의 포함 효소인 glutathione S-transferase 활성⁴⁰⁾에 있어서 대조군 및 이들 xenobiotics 투여군 모두 LP군이 SP군에 비하여 낮게 나타났다. 따라서 ethacrynic acid 및 methanethiol에 의한 간 손상이 SP군 보다 LP군이 심하게 나타남은 이들 물질을 해독시키는데 관여하는 glutathione 및 glutathione S-transferase 활성이 SP군 보다 LP군이 높게 나타난 결과로 생각된다.

한편 bromobenzene은 xenobiotics성 간 독소의 일종으로 인체에 폭로되었을 때 간 세포의 다기능 복합산화효소기구에 의하여 bromobenzene 3, 4-oxide로 전환되며 이 친전자성 물질이 간 독성을 야기시킨다^{41~43)}고 한다. 그리고 간조직 중 glutathione S-transferase와 glutathione에 의하여 bromobenzene 3, 4-oxide가 해독된다⁴³⁾고 한다(Fig. 6 참조).

본 실험에서 bromobenzene에 의한 간손상이 SP군 보다 LP군이 심하게 나타났으며(Table 2 참조) 이때 간 조직 중 cytochrome P-450 함량에 있어서 bromobenzene 투여군 및 대조군 모두 SP군보다 LP군이 높게 나타났다. 따라서 bromobenzene의 생체내 대사율이 감소됨으로써 LP군이 SP군보다 bromobenzene에 의한 간 손상이 심하게 나타난 것

으로 생각된다.

특히 본 연구진의 실험에서 저단백식이 조건인 7% casein 수준에서는 함유황 아미노산 함량이 당연히 감소되며 이러한 실험 조건에서 ethacrynic acid, methanethiol 및 bromobenzene 대사에 있어서 glutathione과 methionine 같은 함유황 아미노산류가 phase II 대사율에 상당한 영향을 미치는 것을 알 수 있으며, Kato 등⁴⁴⁾ 및 타 연구자들의 보고⁴⁵⁾가 이를 뒷받침해 주고 있다.

IV. 결 론

식이성 단백질 함량을 낮출 때 parent substance 자체가 독성 물질일 경우에는 이들 독성 물질의 해독능이 저하되며, CCl₄와 같은 대사 중간 생성 물질이 독성 물질일 경우에는 오히려 대사가 지연되어 중독이 경감되는 현상이 나타남을 시사해 주고 있다. 또한 bromobenzene과 같은 phase I 과 phase II 효소계가 뚜렷한 xenobiotics인 경우에는 식이성 단백질 함량을 증가시킴으로써 대사율을 증가시켜 생체내 해독능을 증진시키는 작용을 나타내고 있음을 암시해 주고 있다. 그러므로 xenobiotics의 종류에 따라서 식이성 단백질 함량의 영향이 다르게 나타날 것으로 생각되어지므로, 종류가 다른 xenobiotics 취급 산업장 환경에 따라서 이에 대한 적절한 영양관리가 요청될 것으로 사료된다.

V. 참고문헌

1. Ariëns, E. J. and Simonis : "General principle of nutritional toxicology" in *Nutritional Toxicology*, Vol. 1, Hathcock, J. N., Eds, Academic press, New York, 17-24, 1982.
2. Levi, P. E. : "Reactive metabolites and toxicity" in *Biochemical Toxicology*, 2nd ed., Eds, Hodgson, E. and Levi, P. E., Appleton and Lange, 219-239, 1994.
3. Ronis, M. J. J. and Cunny, H. C. : "Physiological (endogenous) factors affecting the metabolism of xenobiotics" in *Biochemical Toxicology*, 2nd ed., Eds, Hodgson, E. and Levi, P. E., Appleton and Lange, 133-151, 1994.
4. Drill, V. A., Loomis, T. A. and Belfod, J. : Effect of protein-carbohydrate intake on liver injury.: Produced in dogs by carbon tetrachloride. *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, 29, 180, 1947.
5. Weatherholz, W. M., Campbell, T. C. and Webb, R. E. : Effect of dietary protein levels on the toxicity and metabolism of heptachlor. *J. Nutr.*, 98, 90, 1969.
6. Campbell, T. C. and Hayes, J. R. : Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol. Rev.*, 26(3), 171, 1974.
7. Drill, V. A. : Hepatotoxic agents.: Mechanism of action and dietary interrelationship. *Pharmacol. Rev.*, 4, 1, 1952.
8. Park, D. V. and Ioannides, C. : The role of nutrition in toxicology. *Ann. Rev. Nutr.*, 1, 207, 1981.
9. Park, D. V. : Toxic chemicals in food. *J. Foren. Sci. Soc.*, 16, 189, 1977.
10. Park, D. V. : Toxicological evaluation of food additives and contaminants. *Proc. Nutr. Soc. Austr.*, 4, 61, 1979.
11. Somogyi, J. C. : Natural toxic substances in food. In *world review of nutrition and dietetics: toxicology and nutrition*, ed. R. Truhaut, R. Ferrando, G. H. Bourne., 29, 42, Basel: Karger, pp. 190, 1978.
12. Mgbodile, M. U. K. and Campbell, T. C. : Effect of protein deprivation of male weanling rats on the kinetics of hepatic microsomal enzyme activity. *J. Nutr.* 102, 53, 1972.
13. Kato, R., Oshima, T. and Tomizawa, S. : Toxicity and metabolism of drug in relation to dietary protein. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 356, 1968.
14. Marshall, W. J. and McLean, A. E. M. : The effect of oral phenobarbitone on the hepatic microsomal cytochrome P-450 and demethylation activity in rats fed normal and low protein diets. *Biochem. Pharmacol.* 18, 153, 1969.
15. Sachan, D. S. : Effect of low and high protein diets on the induction of microsomal drug metabolizing enzymes in rat liver. *J. Nutr.*, 105, 1631, 1975.
16. Kappas, A., Anderson, K. E., Conney, A. H. and Alvares, A. P. : Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20, 643, 1976.
17. 윤종국, 정소웅, 차상운 : 단백질이조건을 달리 하여 성장한 흰쥐에 Methanethiol 투여가 간기능에 미치는 영향. *한국영양식품학회지*, 22(1), 15, 1993.
18. 윤종국, 강희양, 이상일 : 저단백식으로 성장한 흰쥐에 사염화탄소 투여가 aniline hydroxylase 활성에 미치는 영향. *연구논문집(계명대학교 기초과학연구소)*, 7(1), 125, 1988.
19. 윤종국, 정광식, 서구덕 : 흰쥐에 있어서 Edecrin의 독성에 미치는 식이성 단백질 함량의 영향. *대한보건의학회지*, 16(1), 3, 1990.

20. 윤종국, 이상일, 신중규 : 식이성 단백질 함량에 따른 흰쥐에 사염화탄소 투여가 xanthine oxidase활성에 미치는 영향. 한국영양식량학회지, 20(6), 527, 1991.
21. 신중규, 채순님, 윤종국 : 단백질이 조건을 달리 하여 성장시킨 흰쥐에 bromobenzene 투여가 간 손상에 미치는 영향. 한국영양식량학회지, 23(6), 894, 1994.
22. Hatchcock, J. N. : Nutritional toxicology. In "nutritional toxicology: Definition and scope (Hatchcock, J. N.)" Vol. 1. pp. 1-15. Academic Press, New York, 1982.
23. Omura, T. and Sato, R. : The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes : Evidence for its hemoprotein nature. J. Biol. Chem., 239, 2370, 1964.
24. Trush, A. M., Mimnaush, E. G. and Gram, T. E. : Activation of pharmacological agents to radical intermediated. : Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity. Biochem. Pharmacol., 31, 3335, 1982.
25. Croci, T. and Williams, G. M. : Activities of several Phase I and Phase II xenobiotics biotransformation enzymes in cultured hepatocytes from male and female rats. Biochem. Pharmacol., 34, 3029, 1985.
26. Freeman, B. A. and Crapo, J. D. : Biology of disease : Free radicals and tissue injury. Lab. Invest., 47, 412, 1982.
27. Susan, M. D. and Barry, L. F. : Normobaric toxicity of lung. New Eng. J. Med., 303, 76, 1980.
28. Thor, H. : Drug biotransformation and hepatotoxicity studies with bromobenzene in isolated hepatocytes. Arch. Toxicol. (Suppl.), 1, 107, 1978.
29. Marklund, S. and Markuland, G. : Involvement of the superoxide anion radical in the autooxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. Eur. J. Biochem., 47, 469, 1974.
30. McCord, J. M. and Fridovich, I. : Superoxide dismutase. : An enzymatic function for erythrocyte hemocuprein. J. Biol. Chem., 244, 6049, 1967.
31. Oh, S. M., Son, Y. S., Choi, K. S., Lim, J. K. and Chung, M. H. : Effect of oxygen-derived free radicals on brain microsomal Na^+/K^+ ATPase activity. Korean J. Pharmacol., 18, 1, 1982.
32. Rao, K. S. and Recknagel, R. O. : Early onset of lipoperoxidation in rat liver after carbon tetrachloride administration. Exp. Mol. Pathol., 9, 271, 1946.
33. Righetti, A. B. B. and Kaplan, M. M. : Effect of actinomycin D on the rat liver alkaline phosphatase. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136, 491, 1971.
34. Simon, R. H., Scoggin, C. M. and Patterson, D. : Hydrogen peroxide causes the fetal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals. J. Biol. Chem., 266, 7181, 1981.
35. Csaky, T. Z. : Cutting's Handbook of pharmacology, pp. 196, Appleton-Century-Crofts, 1972.
36. Rose, V. E. : Thiols. In "Encyclopaedia of occupational health and safety" Parmeggini, L. (ed.), International Labour Office Geneva, Vol. 2, pp. 2172, 1983.
37. Blom, H. J., Jacintha, P. A. M., Yap, S. H. and Tangerman, A. : Methanethiol and dimethylsulfide formation from 3-methylthiopropionate in human and rat hepatocytes. Biochim. Biophys. Acta, 972, 131, 1988.
38. Kirk, E. : The quantity and composition of human colonic flatus. Gastroentrol., 12, 782, 1949.
39. Sogaard, H. : Hydrogen sulfide producing

- variants of *Escherichia coli*, *Acta Vet. Scand.*, 16, 13, 1975.
40. Mannervik, B. : Thiol transferases. In "Enzymatic basis of detoxication" Academic Press, Vol. II, pp. 229, 1980.
41. Reid, W. D., Cho, A. K., Krishna, G. and Brodie, B. B. : On the mechanism by which organic compound product tissue lesions. I. Hepatotoxicity of aromatic hydrocarbons and enhancement by phenobarbital *Pharmacologist*, 12, 208, 1970.
42. Brodie, B. B., Reid, W. D., Cho, A. K., Sipes, G., Krishna, G. and Gillette, J. R. : Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 68, 160, 1971.
43. Zheng, J. and Hanzlik, R. P. : Premercapturic acid metabolites of bromobenzene derived via its 2, 3- and 3, 4-oxide metabolites. *Xenobiotica.*, 21, 535, 1991.
44. Kato, N., Tani, T. and Yoshida, A. : Effect of dietary quality of protein on liver microsomal mixed function oxidase system, plasma cholesterol and urinary ascorbic acid in rats fed PCB. *J. Nutr.*, 111, 123, 1981.
45. Miranda, C. L. and Webb, R. E. : Effects of dietary protein quality on drug metabolism in the rat. *J. Nutr.*, 103, 1425, 1973.