

항산화효소의 암 예방 효과 및 발암 억제 기전

정화진¹ · 조윤주¹ · 원장원² · 서영록^{1,*}

¹경희대학교 의과대학 약리학교실 및 기초의과학연구소

²경희대학교 의과대학 가정의학과

The Chemopreventive Effects of Antioxidant Enzyme

Hwa Jin Jung¹, Yoon Joo Choi¹, Chang Won Won², and Young Rok Seo^{1,*}

¹Department of Pharmacology, Institute for Research of Medical Science (IRMS), School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, 130-701, Korea

²Department of Family Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, 130-701, Korea

(Received May 6, 2006 / Accepted June 8, 2006)

ABSTRACT : The reactive oxygen species (ROS) caused the damage of macro molecules, many degenerative disease and cancer, which was produced in process of the aerotropic metabolic pathway as well as in response to the various genotoxic stresses. Recently, redox systems including the number of antioxidant proteins such as catalase, glutathione peroxidase, heam-containing peroxidase, peroxiredoxin and superoxide dismutase (SOD) has been reported to have chemopreventive effects. Antioxidant proteins has been known to have the activity directly removing ROS and affecting the protein-protein interaction and cell signaling to induce the cellular responses. We need to understand the mechanism of antioxidants prevent DNA damage from oxidative stresses for researching the cancer prevention and providing the development of cancer therapeutic drug.

Key words : Antioxidant, Chemopreventive effect, Reactive oxygen species

서 론

“나는 암을 예방하기 위해서 무엇을 할 수 있는가?” Dr. Moss는 최근 저서 Antioxidants against Cancer에서 현재 암에 대한 많은 질문들 중에서 이것은 가장 중요한 이슈로 빈번하게 받는 질문이라고 말했다¹⁾. 특히 암 환자 혹은 암 환자를 가족으로 두고 지켜본 사람들은 수시로 이러한 질문과 대면하는데 암은 생명을 위급하게 만들고 쇠약하게 하며 치료에 많은 비용이 들게 하는 질병으로 삶과 직업을 파괴하고 가족 전체를 혼란에 빠지게 만들며 게다가 어느 누구도 면역성을 갖고 있는 사람은 없다는 사실이 암이라는 질병에 대해 깊이 생각하게 만든다.

그러나 1976년 Spom등이 처음으로 **화학적 암 예방 (chemoprevention)**이란 용어를 사용하여 비세포 독성 영양 물질 (noncytotoxic nutrients)이나 약물을 이용하여 암의 발생 과정을 억제할 수 있다고 보고 되면서 최근에는 화학적 암 예방에 관한 임상적인 연구가 두경부암, 폐암, 대장암 및 유방암 분야에서 활발히 진행되고 있다. 즉, 암의 치료 과정

에서 생기는 문제점들을 암 예방의 측면에서 해결하고자 하는 노력이 대두되고 있는 것이다. 이러한 화학적 암 예방은 항암제 투여에 의한 기존의 항암화학요법 (chemotherapy)과는 다른 개념으로 생각해야 한다. 이런 화학적 암 예방제들은 발암 억제 효과를 나타내는 단계나 작용기전에 따라서 분류할 수 있는데, 그 중에서도 최근 side effect가 적은 항산화제 활성을 갖는 암 예방 물질들의 발암 억제 기전 연구가 활발히 진행되고 있다.

활성 산소에 의한 발암 생성과 항산화제 (antioxidant)의 역할의 중요성

활성 산소는 바이러스 감염으로부터 우리 몸을 보호하는 이로운 역할을 하기도 하지만 생체 내에서 생성되는 활성 산소의 양이 필요이상으로 만들어지면 우리 몸의 세포막이나 효소 및 단백질, 유전자 등을 손상시키게 되어 오히려 인체에 해를 미치는 경우도 있다. 또한 최근에는 이러한 과잉 발생된 활성 산소로 인해서 당뇨병이나 동맥 경화가 유발될 뿐만 아니라 발암의 원인이 되는 것으로 생각되고 있다. 활성 산소는 유전자를 손상시키는 암의 개시 단계뿐만 아니라

*To whom correspondence should be addressed

발암을 촉진하는 단계에도 영향을 주는 중요한 물질로 알려져 있다. 최근, 담배연기가 세포내로 들어가면 활성산소를 생성하여 유전자 손상이 유도되고 이것이 폐암의 원인으로 된다는 연구가 발표되었다.

이와 같이 활성산소는 발암의 개시단계만이 아니고 발암의 각 단계에 작용한다고 생각되고 있으므로, 활성산소를 제거하여 무독화시킴으로써 몸을 잘 조절하는 것이 암 예방이라는 입장에서 보면 아주 중요한 것이다. 활성산소를 소거하거나 체중에서 과산화지질이 생기는 것을 방지하는 것을 항산화 물질 (antioxidant)이라고 한다. 이와 같은 작용을 가진 성분을 다량으로 함유하는 채소나 과일을 매일 균형 있게 섭취하는 것은 생체 내 활성산소를 조절하여 암 예방에 중요한 무기가 되는 것으로 우리 생체 내에 존재하는 항산화 효소는 물론, 이러한 역할을 할 수 있는 항산화 물질을 발굴, 개발하고자 하는 노력이 대두되게 되었다.

항산화효소의 종류와 발암 억제 기전

모든 호기성 생물들은 ROS에 의한 protein unfolding과 aggregation으로부터 자신을 보호하기 위해서 다양한 종류의 항산화 단백질을 가지고 있다. 세포 내의 효소성 항산화제의 방어는 SOD, catalase, glutathione peroxidase (GSH-PX), glutathion reductase, glutathione S-transferase 그리고 phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase에 의해 수행된다. 이들 항산화효소들은 O_2^- , H_2O_2 그리고 유기 peroxide, OH 라디칼 등의 독성을 탈독성화시키거나 약화시킴으로서 그 기능을 나타낸다. 이외에도 당단백질인 세포 외성 SOD (extracellular-SOD, EC-SOD)도 고등 동물에서 발견되고 있다. 이들 항산화제들 중 SOD, catalase 그리고 glutathione peroxidase는 중요시 다루어졌고 많은 연구가 진행되고 있다.

Thioredoxin

Thioredoxin (Trx)는 작은 단백질로 E.coli에서 처음 발견되었고 대부분의 진핵, 원핵 생물에 존재하는 것이 밝혀졌다². 이 작은 다기능 단백질은 산화된 단백질의 구조적 접힘과 성장 인자와 같은 효과와 cocytokine 활성을 유도할 뿐만 아니라 몇몇의 ROS (reactive oxygen species)를 직접적으로 환원시킬 수도 있다. 특히, Trx는 peroxide의 환원에 중요한 항산화제로 알려져 있는 peroxiredoxin을 위한 특정한 전자 공급자이기도 하다³. 지금까지의 분자적 연구들은 predominant cytoplasmic/nuclear 형태인 Trx-1 그리고 mitochondrial 형태인 Trx-2 모두 산화적 스트레스로부터 세포를 보호하고 둘 모두는 embryonic development에 필수적이며

Trx-1은 산화적 스트레스 반응에서 유도된다는 것을 보여준다. 게다가 이런 단백질들은 특히 산화물과 electrophile과 같은 독성 물질에 대한 세포 보호 기능으로서 중요한 기능을 가지고 있다.⁴⁾

Glutaredoxin

Glutaredoxin (Grx)는 12 kDa protein으로 E.coli Trx negative mutant에서 ribonucleotide reductase에 대한 GSH-dependent hydrogen donor로서 발견되었다⁵⁾. Glutaredoxin system에서 전자 (electron)는 NADPH로부터 glutathione reductase (GR)로, 그 다음 glutathione (GSH)으로, 그리고 마지막으로 glutaredoxin (Grx1, Grx2, Grx3)의 3가지 중 하나로 전달 되어 (Holmgren and Aslund, 1995) protein disulfide나 GSH와 protein 또는 작은 분자량을 가진 thiol 간에 형성되는 mixed disulfide를 환원시킬 수 있는 일반적인 thiol-disulfide oxidoreductase로 기능 한다^{6,7)}.

NADPH

일반적으로 NADPH는 oxidized biomolecule을 재 환원 시킴으로써 산화-환원 반응 환경을 변화시키는 자유롭게 방출되는 산화 radical의 작용을 제한함으로써 직접적으로 작용하는 항산화제들은 산화물들을 직접 처리한다. 이러한 NADPH는 GSSG-reductase에 의해 촉매 되는 GSSG의 GSH로의 환원과 같은 몇몇의 효소 반응에서 수소 이온 공급체로 작용한다. 또한 이러한 역할 외에도 NADPH는 특히 독성의 자유 radical을 처리하고 생체 분자 유도 radical을 repair 할 수 있는 mitochondrial compartment에서 환원 반응에 직접 작용 한다고 보고 되었다⁸⁾.

Peroxiredoxin

최근 electron donor로서 thioredoxin (Trx)과 함께 H_2O_2 , peroxynitrite, organic hydroperoxide를 감소시키는 항산화 단백질의 새로운 형태가 대부분의 원핵과 진핵 세포에서 발견되었다. 이것은 처음에는 Trx-dependent peroxidase로 불리다가 후에는 peroxiredoxin (Prx)로 명명되었다⁹⁾. Peroxiredoxin (Prx)은 분자 크기가 20~30 kDa으로 peroxidase의 한 종류로 모든 생물의 조직에 존재한다. Prx는 최근 thiol-specific antioxidant protein 또는 thioredoxin peroxidase와 alkyl-hydroperoxide-reductase C22 protein으로 주목받고 있다. Prx는 peroxidase activity ($ROOH + 2e^- \rightarrow ROH + H_2O$)를 통해 그들의 protective antioxidant로서의 역할을 한다. 그 결과 hydrogen peroxide, peroxynitrite, 그리고 많은 organic hydroperoxides (ROOH)는 환원되고 독성을 잃게 된다.

항산화효소의 암 예방 효과의 중요성

현대 사회는 환경적, 사회적 발암 요인들이 광범위하게 분포하고 있고 산업화에 따른 발암 요인으로부터의 노출 위험이 커지고 있어 암의 발생 비율이 급속히 높아지고 있다. 뿐만 아니라 암을 치료하는 과정에서 나타나는 부작용과 비용의 부담이 커지면서 점차적으로 이러한 암을 극복하는 치료적 차원이 아닌 암을 예방하려는 관점이 크게 대두하게 되었다.

최근 생체 내의 대사 활동에 의해 생성되는 활성 산소의 과잉 생성은 생물의 거대 분자에 손상을 야기시킬 수 있고 이것이 발암의 원인 또는 발암을 촉진시키기는 원인이 될 수 있다는 사실이 알려지면서 활성 산소를 억제하고자 하는 노력이 이루어지고 있다. 특히 이러한 활성산소에 대한 방어 능력으로서 우리 생체는 이것에 의한 산화를 억제시키는 항산화 효소들을 가지고 있고 최근 그 메커니즘 연구가 활발히 이루어지고 있는 상태이다.

또 다른 관점 중의 하나가 활성 산소에 의해 유발되는 암을 예방하기 위한 항산화제의 발굴과 그 메커니즘의 연구이다. 항산화제는 특히 천연 과일 및 음식에 항산화 물질, 비타민, 미네랄, phytochemical 등 다양한 형태로 존재하고 있어 이러한 식품을 섭취하는 것은 부작용을 최소화하면서 암을 예방, 억제할 수 있는 좋은 대안이 될 수 있다. 이것들은 아직 암 예방 기전이 확실하게 밝혀지고 있지 않지만, 인체 내에서 세포 내 단백질들과 상호 작용하여 다양한 경로로 발생하는 활성 산소를 억제하거나 산화적 스트레스로 인한 단백질들의 산화 상태를 환원 상태로 전환시킴으로서 단백질의 변성 및 기능 상실을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이러한 세포 내 단백질과의 상호 작용은 산화적 스트레스로 인한 손상을 수복하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 항산화효소의 명확한 기전의 이해와 새로운 항산화효소의 발견은

암 예방과 항암제 개발에 관한 앞으로의 연구는 물론 발암 기전을 이해하는데도 중심적인 역할을 할 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 과학재단 (R13-2002-020-01005-0; M2-0408-00-0041)과 환경부 (2004-09001-0025-2)의 지원을 받아 수행된 연구의 일부임

참고문헌

- Moss, R.W. PhD. (2002) Antioxidants against cancer. State College, PA, Equinox Press, pp. 7-121.
- Powis, G. and Montfort, W.R. (2001) Properties and biological activities of thioredoxins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **41**, 261-295.
- Chae, H.Z., Kang, S.W. and Rhee, S.G. (1999) Isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods Enzymol.* **300**, 219-226.
- Nordberg, J. and Arner, E.S.J. (2001) Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol.* **31**, 1287-1312.
- Holmgren, A. Glutaredoxin. Aslund F. (1995) *Methods Enzymol* **252**, 283-292.
- Holmgren, A. (1976) Hydrogen donor system for Escherichia coli ribonucleoside-diphosphate reductase dependent upon glutathione. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **73**, 2275-2279.
- Bushweller, J.H.J., Billeter, M., Holmgren, A. and Wuthrich, K. (1994) The nuclear magnetic resonance solution structure of the mixed disulfide between Escherichia coli glutaredoxin (C14S) and glutathione. *Mol. Biol.* **235**, 1585-1597.
- Kirsch, M., Groot, H.D. (2001) NAD(P)H, a directly operating antioxidant? *FASEB J.* **15**, 1569-1574.
- Chae, H.Z., Chung, S.J. and Rhee, S.G. (1994) Thioredoxin-dependent peroxide reductase from yeast. *J. Biol. Chem.* **269**, 27670-27678.