

Cisplatin 투여 후 백서의 간 및 신장에서 Glutathione 대사의 변화

영남대학교 의과대학 생화학교실

김성용 · 정재용 · 김재룡 · 김정희

서 론

Cisplatin은 임상에서 널리 사용되는 항암제 중의 하나로 난소암, 고환암 및 폐암등에 사용되고 있다.^{1,2)} 그러나 많은 다른 항암제들과 같이 임상적인 문제점은 내성생성 및 정상세포에 미치는 세포독성이다. Cisplatin의 독성은 몇몇 장기들에서 나타나나 특히 신장에 많은 영향을 미치므로 치료에 신중을 기해야 한다.^{3,4)} 세포내에서는 cisplatin의 작용은 DNA, RNA 및 단백질의 합성을 억제하며 아미노산의 이동을 억제한다고 한다.⁵⁾ Cisplatin은 구조상 platinum을 가진 물질로 cysteine이나 methionine의 thiol(SH)기와 결합하여 작용하며 SH기를 가진 여러효소들 즉, ATPase, tyridylate synthetase, γ -glutamylcysteine synthetase, ribonucleotide reductase 등과 결합하여 효소활성도를 억제한다고 알려져 있다.⁶⁾ 그러므로 세포내의 thiol의 유지를 위해서는 glutathione(GSH)의 기능이 중요하며 세포내 GSH의 감소가 cisplatin에 대한 세포독성을 증가시킨다고 한다.^{7,10)}

GSH는 여러종류의 세포들에 존재하며 SH기를 가진 물질로 γ -glutamylcysteinylglycine인 tripeptide 물질로 세포의 해독작용에 관여한다고 한다. GSH의 합성은 ATP를 이용한 γ -glutamylcysteine synthetase라는 효소에 의해 glutamate와 cysteine이 결합

하고 GSH synthetase에 의해 glycine이 결합하여 GSH를 합성한다.¹¹⁻¹³⁾ GSH는 GSH peroxidase에 의해 산화되어 산화형인 GSH disulfide(GSSG)로 되고 GSH reductase에 의해 다시 GSH로 환원되며 동물세포들에서는 적어도 3-4 가지의 대사물로 존재하나 대부분이 환원형인 GSH로 0.5-10mM의 세포내 농도로, GSSG는 5-50 μ M의 낮은 농도를 유지한다.¹²⁾

특히 GSH와 관련효소들인 GSH peroxidase 및 GSH reductase는 외부 환경의 오염물 및 약제들에 민감하여 이들의 섭취와 흡입시 독성 효과를 나타내는 표시로 사용된다고 한다. 그러므로 일반적으로 GSH는 세포의 손상시 해독 및 수선에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려지고 있다.^{10-12,14)}

GSH의 일반적인 작용으로 세포의 이물질에 대한 해독 및 손상시의 수선역할에 있으며 이외에도 감염세포에서 생성된 산소의 자유 라디칼을 환원함으로써 해독작용을 하며^{15,16)} 아울러 독성으로 인한 대사산물의 생성 등 그 작용이 다양하여 아직 어떤 약제들에 있어서는 독작용이나 해독작용이나 가 서로 논란이 되고 있다.

Cisplatin 투여로 인하여 신장에 미치는 영향으로는 물, Na⁺ 및 포도당의 재흡수를 포함한 근위세뇨관의 재흡수 능력을 감소시키는 것으로 알려져 있으며^{17,18)} 이러한 변화의 기전에 대해서 아직 확실

치 않으며 간장에 미치는 영향등에 대한 연구보고도 별로 없다.

본 연구는 cisplatin을 투여한 흰쥐의 간 및 신장에서 GSH 및 관련효소인 GSH peroxidase와 GSH reductase의 활성도를 측정함으로써 GSH 대사의 변화를 관찰하였다.

·재료 및 방법

실험동물은 체중 100-120g의 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷을 사용하였다. 실험군은 대조군과 cisplatin투여군으로 나누었으며 cisplatin 투여군은 kg당 3mg의 cisplatin을 3주 간격으로 3번 복강내 주사하고 마지막 투여 후 3일째에 pentobarbital sodium으로 마취하여 개복한 후 간과 신장을 절제하여 차가운 phosphate buffered saline(PBS; 8gm NaCl, 0.2gm KCl, 1.44gm Na_2HPO_4 , 0.24gm KH_2PO_4 /L)으로 씻어 혈액 성분을 제거하였다. 대조군은 생리식염수를 같은 방법으로 주사하여 간과 신장을 얻었다.

적출한 간과 신장조직을 5배(w/vol)의 차가운 0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.4)을 가하여 glass-teflon 조직분쇄기로 분쇄하였다. 4℃에서 9,000xg로 15분간 원심분리하여 상청액을 다시 4℃에서 초고속원심분리기(Sorvall OTD 8S, rotor T865)로 100,000xg에서 1시간 초고속원심하였다. 그 상청액으로 효소 활성도 측정과 단백질 정량을 하였다.

GSH 정량을 위한 시료는 적출한 간과 신장에 8배(w/vol)의 5 mM EDTA가 들어있는 차가운 0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.0)을 가하여 분쇄하였다. 분쇄액 1 ml에 25% perchloric acid 0.25 ml를 가한 다음 4℃에서 5,000xg로 5분간 원심분리하고. 그 상청액을 2N KOH 0.4 ml로 중화하여 다시 4℃에서 5,000xg로 5분간 원심분리하여 상청액으로 GSH 및 단백질을 정량하였다.

총 GSH (GSH와 GSSG)의 정량은 Akerboom과 Sies의 효소법¹³⁾을 사용하였다. 1 mM EDTA가 든

0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.0) 1 ml에 동일 완충액으로 10배 희석한 시료 100 μ l를 첨가한 후, 4 mg/ml 농도의 NADPH 50 μ l과 0.5% NaHCO_3 1 ml에 녹인 1.5 mg 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB; Sigma사, USA)용액 20 μ l, GSH reductase 0.12 units를 넣어 25℃에서 5분간 반응시켰다. Shimadzu사의 UV-160A 분광광도계를 사용하여 파장 412nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. GSH정량의 표준시료로는 10 μ M oxidized GSH(GSSG, Sigma사, USA) 100 μ l를 사용하여 동일 방법으로 측정하였다.

GSH peroxidase의 활성도 측정은 Paglia 및 Valentine의 법²⁰⁾을 변형한 것으로 0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.4)으로 10배 희석한 시료 30 μ l를 섞고 50% 에탄올에 녹인 7 mM cumene hydroperoxide 300 μ l를 넣어 25℃에서 4분간 반응시킨 다음 UV-160A 분광광도계를 사용하여 파장 340 nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다.

GSH reductase의 활성도 측정은 Bompert 등²⁰⁾의 법을 이용하였으며 3 mM EDTA가 든 0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.0)에 0.44 mM oxidized GSH를 녹인 용액 900 μ l과 시료 30 μ l를 섞은 다음 3 mM EDTA가 든 0.1 M sodium phosphate 완충액(pH 7.0)에 녹인 3.6mM NADPH 액 30 μ l를 넣어 반응을 시작시켰으며 파장 340nm에서 30초 간격으로 4분간의 흡광도 변화를 측정하였다. GSH peroxidase와 GSH reductase의 활성도는 단백질 1 mg에 의해 산화된 NADPH를 μ mol로 나타내었으며 extinction coefficient는 $6.2\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 이다.

단백질 정량은 Bradford의 방법²¹⁾을 이용하였으며 단백질 정량시약(coomassie brilliant blue G 100 mg, 95% ethanol 50 ml, 85% phosphoric acid 100 ml/liter) 250 μ l와 시료 250 μ l를 섞고 2분 후 파장 595 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준단백질용액은 bovine serum albumin을 사용하였다.

실험성적은 평균과 표준편차로 나타내었으며 통계학적 분석은 SPSS/PC*프로그램을 이용하여 t-

test를 하였으며, 유의수준은 $p < 0.05$ 와 $p < 0.01$ 로서 나타내었다.

성 적

Cisplatin을 투여한 백서의 간 및 신장조직을 분쇄한 상청액으로부터 GSH의 정량과 관련효소인 GSH peroxidase 및 GSH reductase의 활성도를 측정하여 cisplatin 해독시 GSH 대사에 미치는 영향을 관찰한 결과는 다음과 같다.

표 1 및 그림 1에서 cisplatin 투여군과 대조군의 총 GSH의 양(mM/g protein)은 간장에서 1.51 ± 0.28 로 대조군 0.95 ± 0.28 에 비해 현저히 증가하였다($p < 0.01$). 신장에서도 cisplatin 투여시 0.87 ± 0.20 로 대조군 0.68 ± 0.14 에 비해 유의있게 증가하였다($p < 0.05$).

Table 1. Comparison of total glutathione on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

Group	No.	Total glutathione (mM/g protein)	
		Control	Cisplatin
Liver	10	0.95 ± 0.28	$1.51 \pm 0.28^{**}$
Kidney	10	0.68 ± 0.14	$0.87 \pm 0.20^*$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

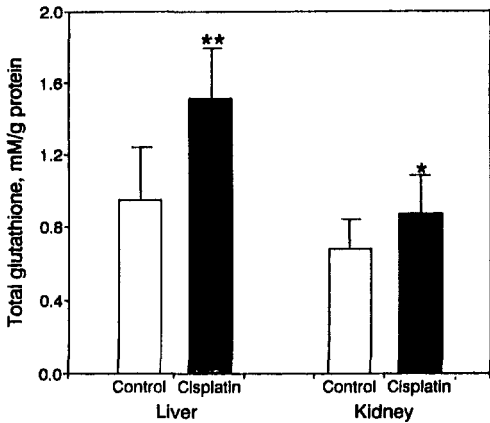


Fig. 1. Total glutathione level on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

GSH peroxidase의 활성도는 일정량의 GSH를 주고 생성된 GSSG를 다시 환원시키며 주어진 NADPH가 산화되어 생성된 NADP'를 측정 한 값을

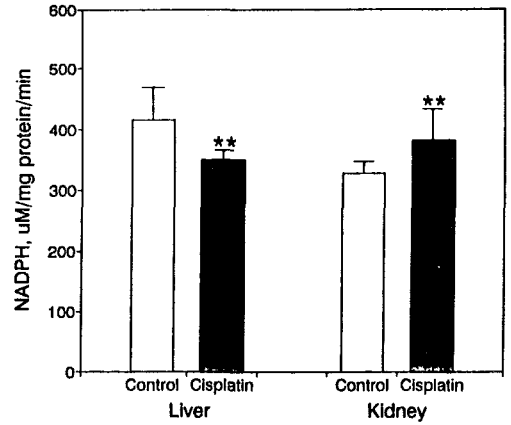


Fig. 2. Activity glutathione peroxidase on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

** $p < 0.01$.

GSH peroxidase효소 활성도라 하며 단위는 소모된 NADPH를 $\mu\text{M NADPH/mg protein/min}$ 으로 나타낸다. 간에서 cisplatin 투여군은 348.0 ± 18.54 로 대조군의 415.5 ± 53.15 에 비해 현저히 감소되었으며 ($p < 0.01$) 신장에서는 cisplatin 투여군이 380.5 ± 51.86 로

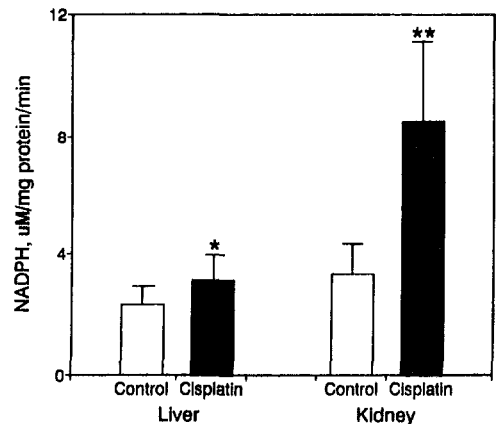


Fig. 3. Activity glutathione reductase on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 2. Activity of glutathione peroxidase on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

Group	No.	Glutathione peroxidase ($\mu\text{M}/\text{NADPH}/\text{mg protein}/\text{min.}$)	
		Control	Cisplatin
Liver	10	415.5 \pm 53.15	348.0 \pm 18.54**
Kidney	10	327.2 \pm 20.36	380.5 \pm 51.86*

** p<0.01

Table 3. Activity of glutathione reductase on liver and kidney of control and cisplatin treated rats.

Group	No.	Glutathione reductase ($\mu\text{M}/\text{NADPH}/\text{mg protein}/\text{min.}$)	
		Control	Cisplatin
Liver	10	2.28 \pm 0.61	3.09 \pm 0.88*
Kidney	10	3.30 \pm 1.01	8.50 \pm 2.62*

*p<0.05, **p<0.01

로 대조군 327.2 \pm 20.36에 비해 현저히 증가하였다 (p<0.01) (표 2, 그림 2)

GSH reductase의 활성도 역시 산화된 GSSG를 NADPH를 이용하여 환원시켜 생성된 NADP⁺를 측정하여 $\mu\text{M NADPH}/\text{mg protein}/\text{min}$ 으로 표 3, 그림 3에서와 같이 간장에서 대조군 2.28 \pm 0.61에 비해 cisplatin 투여군이 3.09 \pm 0.88로 유의하게 증가하였고 (p<0.05) 신장에서는 대조군 3.30 \pm 1.01에 비해 cisplatin 투여군에서 8.50 \pm 2.62로 현저히 증가하였다 (p<0.01)

고 찰

GSH는 cisplatin의 세포독성에 대한 보호제로서의 역할에 있어 논란이 되고 있다. Litterst 등²³⁾은 in vivo 실험에서 신장에서의 GSH의 고갈이 cisplatin의 신독성을 증가시킨다고 하였으며 반대로 Mayer 등²⁴⁾은 GSH 합성억제제인 buthionine sulfoximine(BOS)을 처치한 쥐의 신장에서 GSH의 합성을 억제시킨 경우 오히려 cisplatin의 신독성으로부터 보호된 것을 관찰하였다. GSH는 학자간에 cisplatin에 대한 보호제로서 혹은 세포 독성제로서의 작용을 동시에 가진다고 할 수 있다.

암세포에서의 세포내 GSH량의 증가는 곧 cisplatin에 대한 세포의 내성과 관계가 있다²⁵⁾고 하나 세포의 종류에 따라 어떤 암세포에서는 GSH의 고갈이 반드시 cisplatin의 독성효과를 증가시키지는 않았다. 일반적으로 cisplatin의 독성은 간보다 신장에서 더 심한 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 cisplatin 투여로 인한 GSH의 변화는 간 및 신장에서 둘다 증가되었으며 이는 정상 간에서 GSH의 절대량이 신장의 값보다 크며 cisplatin 투여시도 간에서 훨씬 더 많은 증가를 보여 cisplatin의 해독은 신장보다 간에서 더 잘 일어난다고 할 수 있다.

GSH는 단백질이나 비단백질의 sulfhydryl기를 가진 mixed disulfides 형성에 참여한다. 특히 GSH의 산화반응은 정상조건에서도 일어난다. GSH의 thiol ester는 세포내 GSH의 중요한 형태로서 아직 이들의 출현이나 대사과정등에 대해서 적절히 연구되어 있지 않으나 Uotila¹⁴⁾에 의하면 사람의 간에서 3가지의 구별되는 GSH thiol esterases가 기능적으로 중요하다고 하였다. GSH의 가역적인 상실시는 재합성이 이루어지거나 비가역적 상실시는 mercaptouric pathway나 세포로부터 GSH 유출로 인해 thiol의 conjugate 형성을 가져온다. 그리하여 γ -glutamyl cycle의 일부로서 γ -glutamyl transpeptida-

se에 의해 분해될 지도 모른다고 하였다.

GSH는 여러 세포손상 물질에 대한 세포방어에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 그 기전으로 GSH의 SH group이 일차적인 방어역을 담당한다고 한다. 산화환원반응에 있어서 GSH peroxidase와 GSH reductase의 세포내 농도와도 연관이 있으며 pentose phosphate shunt를 경유한 NADPH의 재형성을 위한 세포의 환원력에도 기인된다고 한다. GSH는 thiol ester를 형성함으로써 독성의 electrophilic 물질에 대해 보호하며 대사효소들은 세포내 GSH의 농도에 의존하여 GSH의 빠른 재합성을 위해 적절한 특이성과 수용력으로 GSH-s-transferase를 합성한다고 한다.

Anderson¹⁰⁾은 세포내 GSH는 cisplatin독성에 대한 보호제로서 중요한 역할을 한다고 하여 GSH의 투여로 세포내 GSH 농도의 가벼운 증가를 보였으며 특히 GSH ester형이 GSH보다 독성에 대한 신장의 보호에 더 효과적이라고 하였으며 세포밖의 GSH도 역시 cisplatin과 복합체를 이루어 cisplatin의 독성으로부터 세포를 보호한다고 하였다.

Perry등²⁰⁾에 의하면 GSH는 mitomycin C (MMC)의 세포독성을 조절한다고 한다. BSO와 MMC를 대장암세포에 적용시 BSO로 인한 세포내 GSH의 고갈로 오히려 MMC의 세포독성을 증가시켰다고 하였다. 그러므로 암세포에서의 GSH의 양은 약물에 따라 혹은 세포에 따라 아직 논란의 여지가 많다.

본 연구에서 cisplatin 투여로 인한 쥐의 간조직에서 GSH peroxidase의 감소는 cisplatin이 효소가 가진 cysteine이나 methionine과 같은 thiol과 결합함으로써 효소의 활성을 억제시킨 것으로 간주되며 신장에서의 효소활성도 증가는 cisplatin으로 인한 thiol ester 형성보다는 GSH이 GSH peroxidase에 의해 산화물을 환원시키고 GSH를 산화시키는 반응이 더 활발하다고 생각할 수 있다. 아울러 cisplatin의 세포독성면에서는 간장에서도 신장에서 더 높은 것으로 간주할 수 있다.

GSH reductase는 간 및 신장에서 효소활성도가

둘 다 증가하였으나 신장에서 더 유의있게 증가한 것을 볼 때 신장에서도 간장에서 해독작용이 더 잘 일어나고 있다고 할 수 있다.

이상을 GSH와 연관하여 보면 간에서는 GSH peroxidase의 활성은 감소하고 GSH reductase의 활성도는 증가하므로 cisplatin의 해독에 유용한 GSH의 양이 상대적으로 증가하였고 신장에서는 GSH peroxidase 및 reductase의 활성도가 둘 다 증가하여 cisplatin의 해독에 유용한 GSH의 양이 간보다는 적게 증가한 것으로 간주되므로 신장에 비해 간에서 cisplatin 해독이 더 잘 된다고 할 수 있다.

요 약

Cisplatin을 투여한 흰쥐의 간장 및 신장에서 GSH의 역할을 관찰하고자 총 GSH의 농도, GSH peroxidase 및 GSH reductase이 효소활성도를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

총 GSH의 양(mM/g protein)은 간에서는 cisplatin을 투여한 군(1.51±0.28)이 대조군(0.95±0.28)에 비해 현저히 증가하였으며(p<0.01), 신장에서도 cisplatin 투여군(0.87±0.20)이 대조군(0.60±0.14)에 비해 유의하게 증가하였다(p<0.05).

GSH peroxidase의 활성도(μM NADPH/mg protein/min)는 간장에서 cisplatin을 투여한 군(348.0±18.54)이 대조군(415.5±53.15)에 비해 현저히 감소하였으며(p<0.01), 신장에서도 cisplatin 투여군(380.5±51.86)이 대조군(327.2±20.36)에 비해 유의하게 증가하였다(p<0.01).

GSH reductase의 활성도(μM NADPH/mg protein/min)는 간장에서 cisplatin 투여군(3.09±0.88)이 대조군(2.28±0.61)에 비해 현저히 증가하였으며(p<0.01), 신장에서도 cisplatin 투여군(3.30±1.01)에 비해 cisplatin 투여군(8.50±2.62)이 현저히 증가하였다(p<0.01).

Cisplatin 투여로 인한 해독작용은 간에서는 GSH의 양이 신장과 비교시 현저히 증가하였고

GSH reductase의 증가 및 GSH peroxidase의 감소로 cisplatin해독에 GSH가 많이 이용되어 해독작용이 신장보다 더 잘 일어났으며 신장에서는 GSH가 증가하였으나 두 효소 모두 증가하였으므로 GSH가 일부 산화형으로 이용되어 간에서 보다는 해독작용이 적게 나타난 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Harder HC, Rosenberg B : Inhibitory effects of antitumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* 6:207-216, 1970.
2. Rosecweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM : Cis-diamminedichloroplatinum(II): a new anticancer drug. *Ann Int Med* 86:803-812, 1977.
3. Choie DD, Longneck DS, Del Campo AA : Acute and chronic cisplatin nephropathy in rats. *Lab Invest* 44:397-402, 1981.
4. Dobyen DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW : Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. morphologic observations. *J Pharmacol Exp Therap* 213:551-556, 1980.
5. Scanlon KJ, Safirstein RL, Thies HG, Gross RB, Waxman S, Guttenplan JB : Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L1210 murine leukemia cells. *Cancer Res* 43:4211-4215, 1983.
6. Dedon PC, Borch RF : Characterization of the reactions of platinum antitumor agents with biologic and nonbiologic sulfur-containing nucleophiles. *Biochem Pharmacol* 36:1955-1964, 1987.
7. Nechay BR, Neldon SL : Characteristics of inhibition of human renal adenosine triphosphatase by cisplatin and chloroplatinic acid. *Cancer Treat Rep* 68:1135-1141, 1984.
8. Smith SL, Douglas KT : Stereoselective, strong inhibition of ribonucleotide reductase from *E. coli* by cisplatin. *Biochem Biophys Res Commun* 162:715-723, 1989.
9. Maines MD : Differential effect of cis-platinum on regulation of liver and kidney haem and haemprotein metabolism : possible involvement of γ -glutamyl-cycle enzymes. *Biochem J* 237: 713-721, 1986.
10. Peters RH, Jollow DJ, Stuart RK : Role of glutathione in vitro synergism between 4-hydroperoxycyclophosphamide and cisplatin in leukemia cell lines. *Cancer Res* 51, 2536-2541, 1991.
11. Anderson ME, Naganuma A, Meister A : Protection against cisplatin toxicity by administration glutathione ester. *FASEB J* 4:3251-3255, 1990.
12. Arrick BA, Nathan CF : Glutathione metabolism as a determinant of therapeutic efficacy : a review. *Cancer Res* 44:4224-4232, 1984.
13. Ford JM, Yang J, Hait WN : Effect of buthionine sulfoximine on toxicity of verapamil and doxorubicin to multidrug resistant cells and to mice. *Cancer Res* 51:67-72, 1991.
14. Uotila L : Preparation and assay of glutathione thiol esters : survey of human liver glutathione thiol esterases. *Biochemistry* 12:3938-3943, 1973.
15. Mimnaugh EG, Dusre L, Atwell J, Myers CE : Differential oxygen radical susceptibility of adriamycin-sensitive and-resistant MCF-7 human breast tumor cells. *Cancer Res* 49:8-15, 1989.
16. Sinha BR, Katki AG, Batist G, Cowan KH, Myers CE : Differential formation of hydroxyl radicals by adriamycin in sensitive and resistant MCF-7 human breast tumor cells : implications for the mechanism of action. *Biochemistry* 26:

- 3776-3781, 1987.
17. Goldstein C, Hills CA, Kelland LR, Abel G, Siracky J, Wilson AP : Biological properties of ten human ovarian carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 59:527-534, 1989.
 18. Twentyman PR, Wright KA, Mistry P, Kelland LR, Murrer BA : Sensitivity to novel platinum compounds of panels of human lung cancer cell lines with acquired and inherent resistance to cisplatin. *Cancer Res* 52:5674-5680, 1992.
 19. Akerboom TP, Sies H : Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol* 77:373-382, 1981.
 20. Paglia DE, Valentine WN : Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, 70:158-169, 1967.
 21. Bompart GJ, Prevot DS, Bascands JL : Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase, and S-transferase activity : application to cisplatin-induced toxicity. *Clin Biochem* 23:501-504, 1990.
 22. Bradford MM : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantity of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 49:248-254, 1976.
 23. Litterst CL, Bertolerr F, Uozumi J : Biochemical mechanisms of platinum antitumor drugs. Oxford, IRL press 1986, pp227-230.
 24. Mayer RD, Lee K, Cockett ATK : Inhibition of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by buthionine sulfoximine, a glutathione synthesis inhibitor. *Cancer Chemother Pharmacol* 70:207-210, 1987.
 25. Perry RR, Greaves BR, Rasberry U, Barranco SC : Effect of treatment duration and glutathione depletion on mitomycin C cytotoxicity in vitro. *Cancer Res* 52:4608-4612, 1992

-Abstract-

The Change of Glutathione Metabolism in Liver and Kidney of Cisplatin treated Rats

Seong Yong Kim, Jae Yong Chung, Jae Ryong Kim
Jung Hye Kim

*Department of Biochemistry
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Glutathione (GSH) is a well-known antioxidative cellular component which is ubiquitous in nature, Several enzymes involved in GSH metabolism and recycling have been found to play important roles in detoxification of xenobiotics and free radicals.

In this study, total GSH content, activity of GSH peroxidase and GSH reductase were measured in liver and kidney of cisplatin treated rats.

Total GSH content (mM/g protein) of liver was higher in cisplatin treated rats (1.51 ± 0.28) than that of non-treated control (0.95 ± 0.28), and in kidney, it was also higher in cisplatin treated rats (0.87 ± 0.20) than that of control (0.68 ± 0.14).

The activity of GSH peroxidase ($\mu\text{M}/\text{mg protein}/\text{min}$) was lower in liver of cisplatin treated rats (348.0 ± 18.54) than that of control (415.5 ± 53.15), in kidney it was increased in cisplatin treated rats (380.5 ± 51.86) compared to control (327.3 ± 20.36).

The activity of GSH reductase ($\mu\text{M}/\text{mg protein}/\text{min}$) was higher in liver of cisplatin treated rats (3.09 ± 0.88) than that of control (2.28 ± 0.61), in kidney it was also higher in cisplatin treated rats (8.50 ± 2.62) than that of control (3.30 ± 1.10).

In summary, detoxification of cisplatin was revealed lesser effect in kidney as show increasion of GSH peroxidase and reductase and detoxification of cisplatin was expressed effectively in liver by increasing of GSH content and decreasing GSH peroxidase.

Key Words : Glutathione (GSH), Cisplatin, GSH reductase, GSH peroxidase