

쥐의 간암화 과정에서 타우린의 공급이 지질과산화물 함량, 생체방어 효소 및 세포막 안정도에 미치는 영향*

유 정 순 · 장 경 자

인하대학교 가정대학 식품영양학과

Effect of Taurine Supplementation on Lipid Peroxidation, Activities of Defense Enzymes and Membrane Stability During Rat Hepatocarcinogenesis

You, Jeong Soon · Chang, Kyung Ja

Department of Food & Nutrition, Inha University, Incheon, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the effects of taurine supplementation on the hepatic lipid peroxidation, activities of defense enzymes and membrane stability during rat hepatocarcinogenesis. Hepatocarcinogenesis was induced by Solt & Farber modification. Lipid peroxide contents of carcinogen treated group which was not supplemented with taurine were lower than those of control group. This might be that peroxide is decreased because of the activation of detoxifying enzyme. Glutathione S-transferase(GST) activities of carcinogen treated groups were significantly($p < 0.05$) increased compared to those of control groups. The GST activities of group supplemented with taurine before treatment of carcinogen and during the all period of experiment were only less increased. In carcinogen treated groups, glutathione peroxidase(GPx) activities of groups supplemented with taurine were higher than those of non supplemented group. By carcinogen treatment, glucose 6-phosphatase(G6Pase) activities, index of membrane stability were decreased, but in carcinogen treated groups supplemented with taurine, they were less decreased. These results suggest that taurine supplementation seems to inhibit lipid peroxidation, to change the activities of defense enzymes and to prevent to membrane disintegration during chemically induced hepatocarcinogenesis. (*Korean J Nutrition* 29(10) : 1080~1086, 1996)

KEY WORDS : taurine · hepatocarcinogenesis · lipid peroxidation · defense enzymes · membrane stability.

서 론

타우린(Taurine : 2-aminoethanesulfonic acid)은 합황아미노산으로 뇌세포, 신경세포, 안구조직, 근육조직, 간 중에 다량으로 존재하며¹⁾, 신경조절작용²⁾, 삼투

채택일 : 1996년 10월 17일

*본 연구는 1994년도 인하대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

압 조절작용³⁾ 이외에도 항산화제로 작용하여 막의 지질과산화물을 억제한다는 보고들이 계속되고 있다⁴⁾. 타우린은 빛으로 인한 지질과산화물을 억제하여 간상세포가 구조를 유지하는데 도움을 주며⁵⁾, 토끼의 정자에서 지질과산화물을 감소시켜 정자가 운동성이 저하되는 것을 막는다⁶⁾. 또한 폐에 paraquat로 산화적 손상을 일으켰을 때 미리 공급한 타우린은 조직학적으로 보호효과를 보이고⁷⁾, 화학적으로 유도된 pulmonary fibrosis를 부분적으로 개선시켰다^{8,9)}. 노화에 따른 산화적 스트레스의 증가

로 뇌에서 타우린의 농도가 감소하고¹⁰⁾, 타우린의 전구체인 hypotaurine의 hydroxyl radical에 대한 항산화 효과는 타우린보다 더 우수하다고 보고되었다¹¹⁾. 그러나, CCl₄로 간의 지질과산화물을 유도한 Nakashima등¹²⁾의 연구에서는 CCl₄ 주사 후에 공급한 타우린은 지질과산화를 감소시키나 CCl₄ 주사 전에 공급한 타우린은 CCl₄ 대사나 지질과산화물 함량에 영향이 없는 것으로 보고하고 있어, 항산화 효과를 위해 타우린을 공급시에 공급 시기도 반드시 고려하여야 할 것으로 보인다.

생체에서 지질과산화 반응은 불포화 지방산이 풍부한 생체막에서 자유라디칼 반응에 의해 발생한다. 지질과산화 반응은 세포막을 손상시키고 종양을 발생시켜 암화과정을 촉진할 수 있으며 항산화제나 생체내 방어효소계는 지질과산화물 증가에 대한 방어 작용을 한다. 세포에서 지질과산화 반응에 대한 가장 중요한 방어작용은 glutathione(GSH)-의존성 효소계에 의해 수행된다. Glutathione S-transferase(GST)는 생체에서 발생하는 유기과산화수소를 친수성물질로 만들어 제거하는 해독화 기능을 갖고 있고¹⁴⁾, Se-의존성 glutathione peroxidase는 지질과산화 반응에 관여하는 과산화수소를 제거하고 지질과산화수소의 분해를 막아 막내부에 생성된 radical의 수를 감소시킴으로써 지질과산화 반응에 대한 방어작용을 한다.

암의 발생은 같은 세포내의 발암 유전자에 두번 이상의 변화를 요구하는 복잡한 단단계 과정으로 개시(initiation), 촉진(promotion), 진행(progression)의 세단계를 거친다¹⁵⁾¹⁶⁾. Solt & Farber 모델¹⁷⁾은 동물의 간세포암 유도 모델 중 인체의 그것과 가장 흡사한 기본적인 모델로 강력한 발암 개시물질인 diethylnitrosamine(DEN), 선택적인 성장억제 물질인 2-acetylaminofluorene(2-AAF), 성장촉진 자극인 70% 간 부분절제수술로 이루어져 있다. DEN에 의해 생성된 개시세포는 간 부분절제수술 후 빠른 세포분열로 성장할 수 있는데 비하여 비개시세포는 2-AAF에 의해 성장이 억제되므로 제거된다.

그러므로 본 연구에서는 2-AAF에 가장 민감한 종인 Sprague-Dawley계 숫쥐에게 Solt & Farber 모델로 암화과정을 유도하며 공급시기를 달리한 타우린이, 간세포의 지질과산화물 생성과 생체방어 효소 및 세포막 안정도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

이유한 Sprague-Dawley계 숫쥐 50~70g 된 것 38 마

리를 체중에 따라 난괴법(Randomized-block Design)에 의하여 대조군과 발암군으로 나누고 일반 고형사료로 3일간의 적응기를 거친 후 실험식을 공급하며 10주 동안 사육하였다. 온도는 23~27°C, 명암주기는 12시간 간격(light 9:00~21:00)으로 사육환경을 유지하였고, 쥐의 체중은 1주일에 한 번씩 측정하였다.

실험식은 linoleic acid와 같은 불포화지방산 함량이 높은 corn oil로 구성된 고지방식을(Table 1) 일주일에 한 번씩 만들어 냉장보관하였다가 매일 제한없이 먹을 수 있도록 공급하였다. 실험식에 사용된 재료는 시판되고 있는 옥수수 전분(풍진), casein(Murray Goulburn, 호주산), 옥수수기름((주) 동방유량), α -cellulose(Sigma), DL-methionine(Sigma)을 사용하였다.

실험동물은 발암군과 대조군으로 크게 나누고, 타우린의 공급시기에 따른 영향을 보기 위해 발암군은 4군, 대조군은 2군으로 그룹을 나누었다(Fig. 1). 발암군에서는 타우린을 전혀 공급하지 않은 군(EO), 발암 처리 전 타우린을 공급한 군(EB), 발암 처리를 끝내고 타우린을 공급한 군(EA), 사육 전기간 타우린을 공급한 군(ET)으로 8마리씩 나누었고, 대조군에서는 타우린을 전혀 공급하지 않은 군(CO)과 계속해서 타우린을 공급한 군(CT)으로 3마리씩 나누었다.

실험동물의 간세포암 유도는 Solt & Farber 모델¹⁷⁾을 이용하였다. 발암군에게는 2주 동안 실험식을 공급한 후에 diethylnitrosamine(DEN)을 생리 식염수에

Table 1. Composition of experimental diet

Component	Diet (g/100g diet)
Corn starch	54.7
Casein	20.0
α -Cellulose	5.0
Vitamin mixture ¹⁾	1.0
Salt mixture ²⁾	4.0
DL-Methionine	0.3
Corn oil	15.0
Calories (kcal/100g)	433.8

1) Composition of vitamin mixture, g/kg mixture : Vit. A Acetate(500,000 IU per g) 1.8g, Vit. D Concentrate (500,000 IU per g) 0.2125g, α -tocopherol(1000 IU per g, 50%) 11g, Ascorbic acid 45g, Choline Chloride(50%) 150g, Menadione(50%) 4.5g, Inositol 5g, P-aminobenzoic acid(PABA) 5g, Niacin 4.25g, Riboflavin 1g, Thiamin hydrochloride 1g, Pyridoxine hydrochloride 1g, Calcium pantothenic acid 3g, Biotin(2%) 1g, Folic acid 0.09g, Vit. B₁₂ (1%) 0.135g and Dextrose to 1kg.

2) Composition of mineral Mixture, g/kg mixture : CaH₂PO₄ 500g, NaCl 74g, K₂SO₄ 52g, Potassium citrate Monohydrate 220g, MgO 24g, Manganous Carbonate(43 - 48% Mn) 3.5g, Ferric Citrate(16 - 17% Fe) 6g, Zinc carbonate 1.6g, Cupric Carbonate(53 - 55% Cu) 0.3g, KIO₃ 0.01g, Chromium Potassium Sulfate 0.55g, Na₂SeO₃ · 5H₂O 0.01g, Sucrose to 1kg.

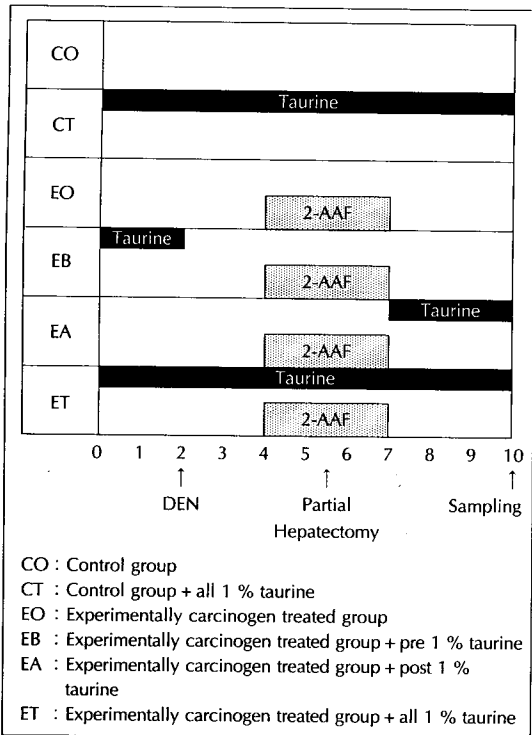


Fig. 1. Experimental design.

녹여 몸무게(kg)당 200mg 수준으로 1회 복강주사하였다. 그리고 다시 2주간 실험식이를 먹인 후, 실험식이에 0.02% 2-acetylaminofluorene(2-AAF)를 섞어 10일간 먹인 다음 ketamin hydrochloride로 마취시키고 간의 중앙엽과 좌측엽을 절제하는 70% 간 부분절제수술(Partial hepatectomy)을 시행하였다. 대조군은 DEN 대신 생리식염수를 복강 주사하였으며, 70% 간 부분절제수술 대신에 개복의 stress만 가하는 sham operation을 실시하였다. 수술시행 후 실험동물의 회생율은 84%였다. 이후 2-AAF 혼합식이를 10일간 더 먹이고 실험식이로 3주간 사육한 다음 희생하였다.

타우린((주) 동아제약)은 2주간의 보충으로 간과 혈장에서 타우린 농도를 2배가량 증가시킨다고 알려진¹⁸⁾ 1% 용액을 증류수(D.W)로 제조하여 자유로이 마시게 하였다.

2. 시료의 수집

실험동물은 희생하기 전 체중을 측정하고 decapitation으로 희생하여 간을 절제하였다. 즉시 차가운 식염수로 세척하여 여과지에 놓아 여분의 물을 흡수시키고 무게를 측정한 후 액체질소로 급속냉동시켜 -70℃에 보관하였다가 실험에 사용하였다.

간의 microsome과 cytosol분획은 Fleischer와 Ker-

vina의 방법¹⁹⁾으로 분리하였다. 약 5g의 간을 ice-cold homogenizing media(154mM KCl, 50mM Tris-HCl, 1mM EDTA buffer, pH 7.4) 25ml를 넣고 4℃에서 균질화 한 다음 4℃, 12,000×g에서 20분간 원심분리하였다. 윗부분에 떠 있는 세포조각들(cell debris)을 제거하고 microsomal fraction을 모아 다시 4℃, 105,000×g에서 1시간 동안 원심분리하여 cytosol(상층액)과 microsome(pellet) fraction을 분리하였다. Microsome은 5 ml의 homogenizing media로 부유시켜 몇 개의 에펜도르프 튜브에 나누어 -70℃에서 냉동보관하였다가 분석에 사용하였다.

3. 생화학적 분석

간 소포체의 지질과산화물은 thiobarbituric acid (TBA) 방법²⁰⁾을 이용하여 thiobarbituric acid reactive substance(TBARS)의 양을 측정하였다.

간 세포질의 glutathione S-transferase(GST) 활성도는 1-chloro-2,4-dinitrobenzene(CDNB)과 glutathione(GSH)을 기질로 사용하는 Habig등의 방법²¹⁾을 사용하였다. GST의 활성도는 CDNB의 molar extinction coefficient를 9.6mM⁻¹CM⁻¹로 계산하여 mg protein당 1분 동안 결합되는 CDNB의 nmole 수로 표시하였다.

간 세포질의 glutathione peroxidase(GPx) 활성도는 Tappel의 방법²²⁾을 이용하여 기질로는 cumenehydroperoxide(Cumene-OOH)를 사용하였다. Molar extinction coefficient를 6.22mM⁻¹CM⁻¹로 하여 1분 동안 산화되는 NADPH의 nmole 수로 표시하였다.

간 소포체의 glucose 6-phosphatase(G6Pase) 활성도는 Baginski등의 방법²³⁾으로 측정하였다. 표준물질은 phosphate 용액을 사용하였으며 효소의 활성도는 단백질 mg당 유리되는 무기인의 nmole로 나타내었다.

간 세포질과 소포체의 단백질 함량은 표준용액으로 bovine serum albumin을 사용하여 Lowry등의 방법²⁴⁾으로 측정하였다.

4. 통계처리

실험결과는 통계처리용 program인 SAS를 이용하여 각 실험군마다 평균과 표준오차를 계산하였고, ANOVA test 후 Duncan's multiple range test에 의해 각 실험군 간의 유의차를 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 동물의 체중 변화 및 간 비대

실험동물의 체중변화를 보면, 발암 처리의 시작인 di-

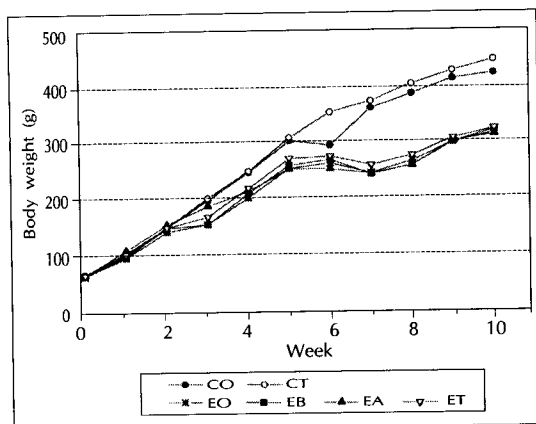


Fig. 2. Effects of taurine supplementation on body weight. ethylnitrosamine(DEN) 주사 전까지는 모든 군들에서 체중의 차이가 나지 않았으나 DEN 주사 후인 3주부터는 발암군의 성장율이 감소되어 10주째에는 대조군이 발암군에 비해 유의적으로($p < 0.05$) 체중이 증가하였다 (Fig. 2). 개복의 stress를 받은 직후인 6주부터 타우린을 공급해주지 않은 대조군(CO)에서 1주간의 성장지연과 그 이후의 급격한 체중증가를 보이는데, 타우린을 공급해준 대조군(CT)은 지속적인 체중증가를 보였다.

간 비대를 나타내는 기준으로 사용되는 체중에 대한 간 무게(L/B)는 타우린을 공급하지 않은 경우 대조군에

비해 발암군에서 유의적으로($p < 0.05$) 증가하였고, 발암군의 경우 타우린 공급에 따른 유의적인 차이는 없었다(Table 2).

2. 간 소포체의 지질과산화물 함량

막지질의 과산화정도를 결정하는데 흔히 사용되는 TBA 방법으로 간 소포체에서 thiobarbituric acid reactive substance(TBARS, 주로 malondialdehyde; MDA) 함량을 측정 한 결과, 타우린을 공급하지 않은 대조군(CO)에 비해 타우린을 공급한 대조군(CT)은 유의적으로 증가하였다(Table 3). 타우린을 공급하지 않은 발암군(EO)은 대조군(CO)에 비해서 TBARS 함량이 감소하였고, 타우린을 실험 전기간 공급한 발암군(ET)은 타우린을 공급하지 않은 발암군(EO)에 비해 TBARS 함량이 증가하는 경향을 보이나 유의적이지는 않았다. 발암 처리 전 타우린을 공급한 군(EB)은 타우린을 공급하지 않은 발암군(EO)과 유의적인 차이가 없었으나 발암 처리 후 타우린을 공급한 군(EA)은 유의적으로 증가하였다.

많은 연구에서 발암원이나 외인성 약물투여가 지질과 산화를 증가시킨다고²⁵⁾²⁶⁾ 알려져 있으나, Solt & Farber 모델을 이용한 보고²⁷⁾에서는 실험 6주째 쥐를 희생시에는 발암군이 대조군에 비해 TBARS 함량이 높은 경향이나 13주째 희생시에는 유의적이지는 않지만 대조군

Table 2. Effects of taurine supplementaion on liver and body weight

Group	Liver wt.	Body wt.	L/B (%)
CO (n = 3)	15.10 ± 0.78 ^{N.S}	421.00 ± 8.72 ^a	3.57 ± 0.17 ^c
CT (n = 3)	16.30 ± 0.23	445.33 ± 9.84 ^a	3.66 ± 0.12 ^{bc}
EO (n = 5)	15.18 ± 2.43	316.80 ± 31.70 ^b	5.00 ± 0.48 ^a
EB (n = 7)	14.97 ± 0.69	322.86 ± 9.67 ^b	4.63 ± 0.17 ^a
EA (n = 6)	14.25 ± 1.61	313.50 ± 18.64 ^b	4.51 ± 0.33 ^{ab}
ET (n = 8)	13.67 ± 1.17	325.88 ± 13.74 ^b	4.39 ± 0.29 ^{abc}

Values are mean ± S.E.

Means with different letters are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test

N.S : Not Significant($p < 0.05$)

Table 3. Effects of taurine supplementation on the hepatic microsomal thiobarbituric acid reactive substance contents, glutathione S-transferase activities, glutathione peroxidase activities and glucose 6-phosphatase activities

Group	Thiobarbituric acid reactive substance (nmole TBARS/mg protein)	Glutathione S-transferase activities (nmole CDNB conjugated /mg protein)	Glutathione peroxidase activities (nmole NADPH oxidized/ min/mg protein)	Glucose 6-phosphatase activities (nmole Pi liberated /min/mg protein)
CO (n = 3)*	0.176 ± 0.005 ^{bc}	277.887 ± 8.278 ^c	59.923 ± 2.353 ^a	1016.557 ± 54.674 ^a
CT (n = 3)	0.208 ± 0.016 ^a	249.418 ± 3.963 ^d	55.880 ± 3.931 ^{ab}	1108.628 ± 20.360 ^a
EO (n = 5)	0.140 ± 0.009 ^d	391.672 ± 5.381 ^a	41.439 ± 0.940 ^d	459.238 ± 37.275 ^d
EB (n = 7)	0.144 ± 0.006 ^d	352.539 ± 7.095 ^b	52.790 ± 1.824 ^{bc}	498.598 ± 25.339 ^{cd}
EA (n = 6)	0.190 ± 0.009 ^{ab}	394.292 ± 1.560 ^a	49.213 ± 1.077 ^c	581.414 ± 39.219 ^c
ET (n = 8)	0.163 ± 0.003 ^{cd}	343.696 ± 2.729 ^b	49.375 ± 1.445 ^c	681.967 ± 27.385 ^b

* The number of animals(Data were measured in triplicate).

Values are mean ± S.E.

Means with different letters are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

에 비해 발암군이 낮은 경향이었다고 한다. 이렇게 종양 세포에서 지질과산화물이 감소하는 것은 종양부위의 산소결핍, 총인지질과 특정 고불포화지방산의 함량저하로 인한 지질과산화물의 기질 부족, 지질과산화의 원인이 되는 NADPH-의존성 지질과산화반응의 감소, 종양 세포 내의 효소 체계의 변화로 인한 저항성 획득 때문이라고 하였다. 본 실험에서 타우린을 공급하지 않은 경우, 발암군의 지질과산화물이 대조군보다 낮은 것은 암화과정이 계속 진행되면서 상승된 TBARS로 인해 glutathione S-transferase(GST)와 같은 해독체계효소들이 활성화되어 발암초기에 상승된 지질과산화물이 감소된 것이 아닌가 생각된다.

3. 간 세포질의 Glutathione S-transferase 활성도

간 세포질에서 glutathione S-transferase(GST)의 활성도를 측정한 결과 모든 발암군의 활성도는 대조군에 비해 유의적으로($p < 0.05$) 증가하였다(Table 3).

GST는 외부물질로부터 형성된 친전자성물질 뿐만 아니라 지질과산화물 및 DNA 과산화물과 같은 내인성 친전자성물질을 수용성 물질로 배설시키는데 관여하는 효소이므로²⁸⁾ 발암 처리로 증가된 지질과산화물을 제거하기 위해 효소의 활성도가 증가된 것으로 보인다. 이는 발암 처리를 한 여러 연구 결과²⁷⁾²⁹⁾와 일치하는 것으로 본 실험에서 지질과산화물 함량이 타우린을 공급하지 않은 발암군에서 오히려 감소하는 경향을 보인 것은 증가된 활성도를 가진 GST가 지질과산화물을 효과적으로 제거한 것으로 생각된다.

발암군에서 타우린 공급에 따른 GST 활성도를 비교해 보면 발암 처리 전까지만 타우린을 공급한 군(EB)과 사육 전기간 동안 타우린을 공급한 군(ET)의 활성도가 다른 군들(EO, EA)에 비해 유의적으로($p < 0.05$) 낮은 것을 볼 수 있다. 타우린이 항산화제로서 막의 지질과산화물 억제한다는 여러 보고들¹⁴⁾에 비추어 볼 때, 발암 처리 전에 미리 공급해 준 타우린이 지질과산화물의 생성을 억제해주어 이로 인해 유도되는 GST의 활성도를 덜 증가시킨 것으로 여겨진다. 또한 타우린이 직접 GST 활성도에 영향을 줄 수도 있어 대조군인 경우 타우린 공급시 GST 활성도가 낮아지므로 타우린을 공급하지 않은 대조군(CO)에 비해 타우린을 공급한 대조군(CT)의 TBARS 함량이 높은 것을 볼 수 있다. 그러나, 이미 암화과정이 진행되어 TBARS 함량이 증가된 후에 타우린을 공급한 군은(EA) 증가된 TBARS 함량으로 인해 GST 활성도는 유도되지만 타우린이 TBARS 함량에 다른 영향(dual effect)을 미쳐서 GST 활성도가 높

음에도 불구하고 TBARS 함량이 감소되지 않는 것으로 사료된다.

4. 간 세포질의 Glutathione peroxidase 활성도

간 세포질에서 Se-비의존성 glutathione peroxidase(GPx)의 활성도를 cumene hydroperoxide(Cumene-OOH)를 기질로 하여 측정한 결과 타우린을 공급하였거나 공급하지 않았을 경우 모두 발암군이 대조군에 비해 GPx의 활성도는 유의적으로($p < 0.05$) 감소하였다(Table 3). 그리고 발암군내에서는 타우린을 전혀 공급하지 않은 군(EO)의 활성도가 유의적으로($p < 0.05$) 더 감소함을 보였다.

이는 화학적 발암원으로 유도한 mouse의 간암세포와 사람의 간암세포에서 GPx활성도가 감소했다고 하는 보고와³⁰⁾ Solt & Farber 모델을 이용하여 유도한 발암군의 GPx활성도가 대조군에 비해 낮은 경향이었던 보고²⁷⁾와 일치한다.

정상적인 세포에서는 여러 생체방어체계의 작용으로 세포를 보호하게 되나 이들의 보호작용이 감소하면 세포가 손상되고 암화과정이 촉진될 수 있다고 한다. 세포에서 지질과산화반응에 대해 중요한 방어작용인 glutathione(GSH) - 의존성 효소계인 GPx는 활성산소와 지질과산화물에 의해 손상받은 세포막을 수리하는데²²⁾ 발암군에서 감소된 GPx의 활성도가 타우린 공급시 증가된 것으로 보아 암화과정 중의 타우린 공급이 체내 항산화 방어기전을 강화시킨 것으로 보인다.

5. 간 세포체의 Glucose-6-phosphatase 활성도

세포막의 안정도를 알아보기 위한 지표로 널리 이용되고 있는 glucose 6-phosphatase(G6Pase)의 활성도를 간 세포체에서 측정한 결과는 Table 3과 같다.

대조군에 비해 발암군의 G6Pase의 활성이 모두 유의적으로($p < 0.05$) 감소하는데, 이는 여러 보고들³¹⁾³²⁾과 일치하는 결과이다. 쥐간의 세포체를 in vitro에서 과산화시켰을 때 지질과산화물의 생성량과 G6Pase의 활성도는 음의 상관관계를 보이므로 생체막은 지질과산화에 의해 손상된다고 보고하나³³⁾, 본 실험에서 G6Pase의 활성도는 지질과산화물과 상관이 보이지 않는다. 발암군내에서 타우린 공급에 따른 차이를 보면, 발암 처리 전 타우린을 공급한 군(EB)은 타우린을 전혀 공급하지 않은 발암군(EO)에 비해 G6Pase의 활성도가 유의적이지는 않지만 증가하는 경향이었고, 발암처리 후 타우린을 공급한 군(EA)과 사육 전기간 타우린을 공급한 군(ET)의 활성도는 타우린을 공급하지 않은 군(EO)에 비해 유의적으로($p < 0.05$)으로 증가하였다. 그러므로, 발암 처리 후에 공급한 타우린은 TBARS 함량이 높음에도 불구하고

고 세포막을 보호해주는 것으로 나타났다.

결론

Solt & Farber 모델로 유도한 쥐의 간암화과정에서 공급시기를 달리한 타우린이, 간의 지질과산화물 함량과 생체방어 효소의 활성도 변화 및 세포막 안정도에 미치는 영향에 대해 살펴보았다.

타우린을 공급하지 않은 경우, 암화과정 중의 지질과산화물 함량은 발암군이 대조군보다 낮은 경향을 보이는데 이는 해독체계 효소의 활성화로 인해 발암초기에 이미 생성된 지질과산화물이 제거된 것으로 보인다. GST 활성도는 발암군이 대조군에 비해 모두 유의적으로 증가하였으나 발암군에서는 발암 처리 전과 사육 전기간 타우린을 공급한 군이 전혀 공급하지 않았거나 발암 처리 후 타우린을 공급한 군에 비해 낮은 활성을 보였다. 이는 타우린이 항산화작용으로 지질과산화물을 억제하여 해독효소인 GST의 활성도도 낮은 것으로 생각된다. GPx의 활성도는 발암군에서 타우린을 공급한 모든 군이 타우린을 공급하지 않은 군에 비해 증가된 활성도를 보여 체내 항산화 방어기전을 강화시키는 타우린의 작용을 시사해준다. 세포막 안정도의 지표인 G6Pase의 활성도는 대조군에 비해 발암군이 유의적으로 낮으나 타우린 공급에 의해 덜 감소하므로써 타우린의 세포막 보호작용을 나타내었다. 그러므로, 간암화 과정 중 타우린의 공급은 지질과산화물을 억제하고 생체방어 효소들의 활성도를 변화시키거나 세포막을 안정화시키므로 지질과산화로 인한 발암과정의 예방 및 지연에 효과가 있는 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Hayes KC, Sturman JA. Taurine in metabolism. *Annu Rev Nutr* 1 : 401 - 425, 1981
- 2) Arzate ME, Moran J, Pasantes-Morales H. Inhibitory effect of taurine on 4-aminopyridine-stimulated release of labeled dopamine from striatal synaptosomes. *Neuropharmacology* 25 : 689-694, 1986
- 3) Hoffmann EK, Lambert IH. Amino acid transport and cell volume regulation in Ehrlich ascites tumour cells. *J Physiol Lond* 338 : 613-625, 1983
- 4) Koyama I, Nakamura T, Ogasawara M, Nemoto M, Yoshida T. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by the oxygen radical. *Adv-Exp-Med-Biol* 315 : 355-359, 1992
- 5) Pasantes-Morales H, Cruz C. Taurine and hypotaurine inhibit light-induced lipid peroxidation and protect rod outer segment structure. *Brain Res* 330 : 154-157, 1985
- 6) Alvarez JC, Storey BT. Taurine, hypotaurine, epinephrine and albumin inhibit lipid peroxidation in rabbit spermatozoa and protect against loss of motility. *Biol Reproduction* 29 : 548-555, 1983
- 7) Gordon RE, Heller Richard F, Heller Rachel F. Taurine protection of lungs in hamsters weeks of oxidant injury : A morphologic time study of paraquat and bleomycin treatment. *Adv-Exp-Med-Biol* 315 : 319-328, 1992
- 8) Giri SN, Wang Q. Taurine and niacin offer a novel therapeutic modality in prevention of chemically-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Adv-Exp-Med-Biol* 315 : 329-340, 1992
- 9) Wang Q, Hyde DM, Gin SN. Abatement of bleomycin-induced increases in vascular permeability, inflammatory cell infiltration and fibrotic lesions in hamster lungs by combined treatment with taurine and niacin. *Lab-invest* 67(2) : 234-242, 1992
- 10) Benedetti MS, Russo A, Marrari O, Dostert P. Effects of ageing on the content in sulfur-containing amino acids in rat brain. *J Neural Transm Gen Sect* 86(3) : 191-203, 1991
- 11) Aruoma OI, Halliwell B, Honey BW, Butler J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J* 256 : 251-225, 1988
- 12) Nakashima T, Takino T, Kuriyama K. Therapeutic effect of taurine administration on carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Japan J Pharm* 32 : 583-589, 1982
- 13) Nakashima T, Takino T, Kuriyama K. Pretreatment with taurine facilitates hepatic lipid peroxide formation associated with carbon tetrachloride intoxication. *Japan J Pharmacol* 33 : 515-523, 1983
- 14) Kettener B. Protective role of glutathione and glutathione transferase in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Res* 202 : 343-361, 1988
- 15) Emmanuel F. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 44 : 4217-4223, 1984
- 16) Pitot HC, Sirica AE. The stages of initiation and promotion in hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 605 : 191-215, 1980
- 17) Solt D, Farber E. New principle for the analysis of chemical carcinogenesis. *Nature* 263 : 701-703, 1976
- 18) Yan CC, Bravo E, Cantafora A. Effect of taurine levels on liver lipid metabolism : An in vivo study in the rat. *Proceedings of the Society of Exp Bio & Med* 202(1) : 88-96, 1993
- 19) Fleisher S, Kervina M. Subcellular fractionation of rat liver. *Meth Enzymol* 31 : 6-13, 1974
- 20) Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Meth Enzymol* 52 : 302-310, 1978

- 21) Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferase. *J Biol Chem* 249 : 7130-7139, 1974
- 22) Tappel AL. Glutathione peroxidase and hydroperoxides. *Meth Enzymol* 52 : 506-513, 1978
- 23) Baginski ES, Foa PP, Zak B. Glucose 6-phosphatase. *Method Enz Anal* 2 : 876-880, 1983
- 24) Lowry OH, Roserbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193 : 265-275, 1951
- 25) Smith MT, Thor H, Orrenius S. The role of lipid peroxidation in the toxicity of foreign compounds to liver cells. *Biochem Pharmacol* 32 : 763-764, 1983
- 26) Astrom A, Maner S, DePierre JW. Induction of cytochrome p450 and related drug metabolizing activities in the livers of different rodent species by 2-acetylaminofluorene and 3-methylcholanthrene. *Biochem Pharmacol* 35(5) : 2703-2713, 1986
- 27) 김현아. 메틸기부족 식이가 화학적 발암원으로 유도한 쥐간의 암화과정에 미치는 영향. 서울대학교 대학원 박사학위논문, 1992
- 28) Howie AF, Forrester LM, Glancey MJ, Schlager JJ, Powis G, Beckett GJ, Hayes JD, Wolf CR. Glutathione S-transferase and glutathione peroxidase expression in normal and tumor human tissues. *Carcinogenesis* 11 : 451-458, 1990
- 29) Kitahara A, Satoh K, Nishimura K, Ishikawa T, Ruike K, Sato K, Tsuda H, Ito N. Changes in molecular forms of rat hepatic glutathione S-transferase during chemical hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 44 : 2698-2703, 1984
- 30) Stout DL, Becker FF. Xenobiotic metabolizing enzymes in genetically and chemically initiated mouse liver tumors. *Cancer Res* 46 : 2693-2696, 1986
- 31) Hacker HJ, Mtiro H, Bannasch P, Vesselinovitch SO. Histochemical profile of mouse hepatocellular adenomas and carcinomas induced by a single dose of diethylnitrosamine. *Cancer Res* 51 : 1952-1958, 1991
- 32) Bannasch P, Mayer D, Hacker HJ. Hepatocellular glycosynthesis and hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 605 : 217-245, 1980
- 33) 강정일. 콜린 결핍 식이가 암화과정에 있는 쥐간 소포체막에 미치는 영향. 서울대학교 대학원 석사학위논문, 1992