

알데히드 탈수소 효소 활성에 미치는 글루타치온의 영향

이 은 실, 문 전 옥

부산대학교 약학대학

Effect of Glutathione on Aldehyde Dehydrogenase Activity

Eun-Sil Lee and Jeon-Ok Moon

College of Pharmacy, Pusan National University, Keumjeung-ku, Pusan 609-735, Korea

ABSTRACT

It is known that alcoholics have significantly lower mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH)s' activity than do normal subjects or nonalcoholics with liver disease. However, there are only few reports that explain the reasons behind this reduction of ALDHs' activities. In this study, ALDH activity is inhibited by acetaldehyde, a substrate for ALDH. However, the addition of glutathione (GSH) protected ALDH activities against the inhibitory effects of acetaldehyde *in vitro*. Furthermore, when GSH depletion is induced using diethyl maleate (DEM) in rats by 24% in cytosol and 43% in mitochondria, ALDH activities were also depressed by 31% and 63%, respectively compared to non-treated rats without significant reductions in other hepatic enzymes. These results suggest that ALDHs' activities are closely related to the concentration of acetaldehyde and/or cellular GSH contents. Therefore in alcoholic liver disease, increased productions of acetaldehyde and decreased contents of mitochondrial GSH may involved in the depression of ALDHs' activities.

Key words : acetaldehyde, aldehyde dehydrogenase, glutathione

서 론

아세트알데히드는 알코올을 섭취하였을 때 주로 cytosol의 alcohol dehydrogenase (ADH)에 의하여 산화되어 생성되며 microsomes의 에탄올 산화계 (microsomal ethanol oxidizing system, MEOS) 및 peroxisome의 catalase에 의해서도 생성된다 (Lieber, 1990). 생성된 아세트알데히드는 미토콘드리아의 aldehyde dehydrogenase (ALDH)에 의해 아세테이트로 산화되므로 미토콘드리아의 high-affinity ALDH는 에탄올로 인한 아세트알데히드의 산화에 중요한 역할을 하고 있다 (Parrilla *et al.*,

1974).

ALDH는 위치한 세포하분획과 기질인 아세트알데히드에 대한 Km치에 따라 분류할 수 있는데 현재 사람의 ALDH는 10종 이상의 isozyme이 알려져 있다 (Yoshida *et al.*, 1998). ALDH의 생리적 기능은 아세트알데히드의 산화 이외에도 생체 내에서 만들어진 아민 (biogenic amine)의 알데히드 대사체의 탈수소화 (dehydrogenation), 미소체막 (microsomal membrane)의 과산화 (peroxidation)로 생성된 활성 알데히드의 해독에도 관여한다 (Mitchell and Petersen, 1989). 이와 같이 ALDH는 폭 넓은 기질 특이성을 보이며 cyclophosphamide 및 mafosfamide와 같은 항암제의 대사에도 관여

하는 등 (Maki and Sladek, 1993) 각종 알데히드에 대응할 수 있는 약물 대사효소의 성격을 지니고 있다. 따라서 만성 알코올 섭취 및 약물의 섭취 등 생체가 놓여 있는 상황에 따라 ALDH 활성의 변화가 생긴다면 이는 알코올 대사 뿐만 아니라 간 내 해독 및 물질 대사에 큰 변화를 초래할 것이 예상된다.

만성 알코올 중독자는 미토콘드리아 ALDH 활성이 정상인보다 현저하게 저하된다는 보고가 있으나 알코올 섭취에 따른 ALDH 활성 저하 원인에 대해서는 아직 명백하게 밝혀진 바가 없을 뿐 아니라 에탄올로 인해서 미토콘드리아의 ALDH가 영향을 받기 때문인지, 간 손상으로 인해서 이차적으로 미토콘드리아의 ALDH 활성이 저하했기 때문인지에 대해서조차 논란의 여지가 있다 (Jenkins *et al.*, 1984; Palmer and Jenkin, 1985; Ma *et al.*, 1989; Wang *et al.*, 1990).

본 연구에서는 알코올 섭취에 따른 ALDH 활성 저하 원인 규명의 일환으로 만성 에탄올 섭취시 고농도로 존재하는 아세트알데히드에 의한 ALDH 효소기능 저하의 가능성을 검토하였다. 또한 아세트알데히드에 의한 ALDH 활성 저하에 미치는 glutathione (GSH)의 영향을 *in vitro*에서 관찰하였고 ALDH 활성과 GSH의 관련성을 diethyl maleate (DEM)를 처리하여 GSH의 고갈을 초래한 흰쥐를 이용하여 살펴보았다.

재료 및 방법

1. 시약

Bovine serum albumin (BSA), NADPH, pyrazole, ALDH, GSH, GSH reductase, DL-dithiothreitol, propionaldehyde, rotenone, potassium cyanide, 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene (CDNB), N-(1-naphthyl)ethylenediamine, DEM, cytochrome c, NAD는 Sigma사 (St. Louis, U.S.A.) 제품을 사용하였고 acetaldehyde, sulfanilamide는 Fluka (Switzerland)에서 구입하였으며 sodium azide, hydrogen peroxide, ethylenediamine tetraacetic acid tetrasodium salt (EDTA), sulfamic acid ammonium은 Junsei chemical (Osaka, Japan), 그 외 모든 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다. 실험동물은 대한실험동물센터

에서 구입하였다.

2. DEM 투여

체중 약 260g 전후의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 12마리를 2군으로 나누어, 제1군은 대조군으로, 제2군은 DEM 투여군으로 하여 DEM (4 mmol/kg)을 olive oil에 희석하여 복강 주사하였고 1시간 후에 해부하였다. 실험동물은 해부 전 18시간 동안 절식시켰다.

3. 간 조직 균질화 및 분획

에테르로 마취시킨 흰쥐의 복부를 절개하여 하대정맥에서 혈액을 채취한 후 간을 적출하였다. 적출한 간장은 2배 중량의 0.1M 인산 완충액 (pH 7.4)으로 균질화한 후 700×g에서 10분간 원심분리하여 핵 분획을 제거한 분획을 취하였다. 이 분획의 일부를 9000×g에서 20분간 원심분리하여 얻은 침전에 인산 완충액을 가하여 균질화한 것을 미토콘드리아 분획으로 취하였다. 여기서 얻은 상등액을 105,000×g에서 1시간 초원심분리하여 이때 얻은 상등액은 cytosol 분획으로, 침전에 인산 완충액을 가해 균질화한 것은 microsomes 분획으로 취하였다.

4. 측정방법

1) Nonprotein-SH 함량 측정 (Higashi, 1988)

단백질 시료에 동량의 20% trichloroacetic acid 용액을 가하여 원심분리한 상등액을 시료로 하였다. 시료 0.1 ml에 0.01 M NaNO₂ 1 용적과 0.2 N H₂SO₄ 9 용적을 혼합 조제하여 0.5 ml를 가한 다음에 5분간 방치하였다. 0.5% sulfamic acid ammonium 수용액 0.2 ml를 가하여 혼화한 후 1% HgCl₂ 1 용적과 3.4% sulfanilamide/0.4N HCl 9 용적 혼합액 1 ml를 가하였다. 그리고 0.1% N-(1-naphthyl) ethylenediamine/0.4 N HCl을 1 ml 가하고 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준용액으로 125 nM GSH 용액을 사용하였다.

2) ADH 활성 측정 (Crow *et al.*, 1977)

Crow 등의 법에 의하여 ethanol을 사용하여 340 nm에서 NADH 생성에 의한 흡광도 증가속도를 측정하여 구하였다. 반응액은 1 mM NAD⁺, 5 μM rotenone, 50 mM 인산완충액 (pH 8.8), 단백질 시료

0.1 ml를 포함하였으며 몰흡광계수는 $6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 를 사용하여 계산하였다.

3) ALDH 활성 측정 (Tottmar *et al.*, 1973)

1 mM NAD^+ , 0.1 mM pyrazole, 5 μM rotenone, 50 mM 인산 완충액 (pH 7.4)과 단백질 시료 0.1 ml를 포함한 반응액을 37°C에서 3분간 preincubation한 후, 125 mM propionaldehyde 0.1 ml를 가하고 340 nm에서의 NADH 생성에 의한 흡광도 증가속도를 측정하여 구하였다. 몰흡광계수는 $6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 를 사용하여 계산하였다.

4) NADPH-cytochrome P-450 reductase 활성 측정 (Phillips and Langdon, 1962)

0.5 mg protein/ml의 시료용액 0.1 ml를 50 μM cytochrome c, 1 mM KCN을 포함하는 0.34 M 인산 완충액 (pH 7.7)에 현탁시켜 50 μg protein/2 ml의 용액으로 하였다. 이 반응액을 37°C에서 4분간 preincubation한 후에 5 mM NADPH를 가하고 550 nm에서 환원된 cytochrome c에 의한 흡광도의 변화를 관찰하였다. 1 unit는 1분간 환원된 cytochrome c의 양을 millimole 흡광계수 29.5를 사용하여 계산하였다.

5) GSH (GPx) 활성 측정 (Paglia and Valentine, 1967)

37°C에서 0.1 M 인산 완충액 (pH 7.0), 4 mM EDTA, 1 mM GSH, 0.15 mM NADPH, 1 unit GSH reductase, 1 mM NaN_3 , 시료 0.1 ml를 포함한 반응액에 5 mM H_2O_2 0.1 ml를 가하여 340 nm에서 NADPH의 소실속도를 관찰하여 측정하였으며 몰흡광계수 $6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 을 사용하여 계산하였다.

6) GSH-S-transferase (GST) 활성 측정 (Habig *et al.*, 1974)

0.25 M 인산 완충액 (pH 6.5), 2.5 mM CDNB 1 ml, 시료 0.1 ml를 각각 취한 반응액을 37°C에서 4분간 preincubation시킨 후, 5 mM GSH 0.5 ml를 가하여 340 nm에서 2분간 흡광도의 변화를 관찰하여 측정하였다. 효소의 활성도는 conjugated CDNB의 증가속도를 측정하여 340 nm에서 몰흡광계수 9.6 $\text{cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 을 사용하여 계산하였다.

7) 단백질 정량

BSA를 표준물질로 하여 Lowry법으로 정량하였

다 (Lowry *et al.*, 1951).

8) 아세트알데히드가 ALDH 활성에 미치는 영향

50 mM 인산완충액 (pH 8.0)과 ALDH를 25°C로 항온 유지하면서 3분간 preincubation한 후 아세트알데히드를 가하여 소정 시간 incubation하고 1 mM NAD^+ 로 반응을 개시하여 생성되는 NADH에 의한 흡광도 증가속도를 340 nm에서 측정하여 잔존 ALDH의 활성을 계산하였다. GSH의 ALDH 활성 보호 효과는 ALDH와 함께 preincubation하여 검토하였다.

5. 통계처리

대부분의 실험결과는 평균치±표준오차로 표시하였고 두개의 서로 다른 평균치의 유의성 검정은 Student t-test로 행하였다.

결 과

1. 아세트알데히드가 ALDH 활성에 미치는 영향 (*in vitro*)

25°C에서 0.71 unit/ml의 ALDH와 아세트알데히드를 1분간 incubation하였을 때 잔존 ALDH 활성

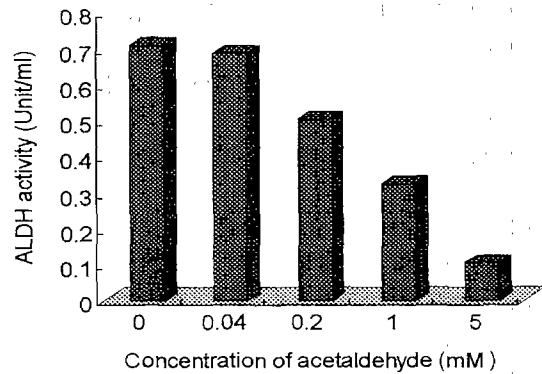


Fig. 1. Effect of acetaldehyde on aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity. The reaction mixtures contained, in a final volume of 2.5 ml, 50 mM phosphate buffer, 0.71 unit/ml of ALDH, acetaldehyde, 1.0 mM of NAD^+ . The reaction mixtures except NAD^+ were preincubated at 25°C for 1 minute and the reaction was started by addition of NAD^+ . The results are expressed as the average of two or three independent determinations.

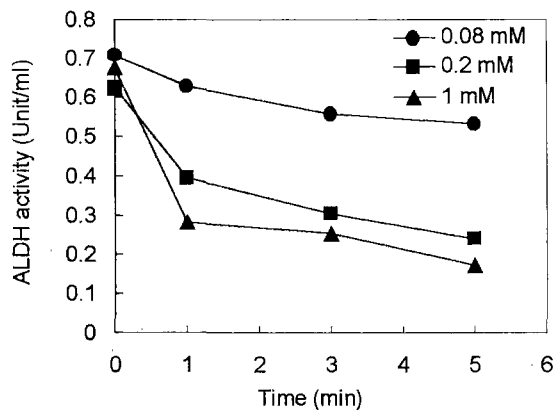


Fig. 2. Alteration in aldehyde dehydrogenase (ALDH) activities after incubation with acetaldehyde. The reaction mixtures contained, in a final volume of 2.5 ml, 50 mM phosphate buffer, ALDH, acetaldehyde, 1.0 mM of NAD^+ . The reaction mixtures except NAD^+ were preincubated at 25°C for 1, 3, 5 minutes and the reaction was started by addition of NAD^+ . The results are expressed as the average of two or three independent determinations.

은 아세트알데히드 농도가 증가함에 따라 급격하게 감소하여 5 mM에서는 14%인 0.10 unit/ml로 나타났다 (Fig. 1).

ALDH 활성에 미치는 아세트알데히드의 영향을 incubation 시간을 1분에서 3분, 5분으로 늘여가면서 농도별로 검토한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 25°C 에서 ALDH를 0.08 mM의 아세트알데히드와 incubation하였을 때 잔존 ALDH 활성은 각각 89, 79 및 75%로 활성 감소 폭이 크지 않았으나 아세트알데히드 농도가 0.2 mM일 때는 잔존 ALDH 활성은 63, 48 및 38%였으며 아세트알데히드 농도를 1 mM로 증가시켰을 때는 잔존 ALDH 활성은 1분에서 42, 37 및 25%로 아세트알데히드에 의한 ALDH 활성억제는 농도 및 시간 의존적임을 알 수 있었다.

2. GSH이 ALDH 활성에 미치는 영향 (*in vitro*)

아세트알데히드에 의한 ALDH 활성저하에 미치는 GSH의 영향을 검토하였다. 0.63 unit/ml의 ALDH를 0.2 mM의 아세트알데히드와 1, 3 및 5분간 incubation시켰을 때의 활성은 0.40, 0.30 및 0.24 unit/ml였으나 GSH 5 mM 공존 하에서는 전혀

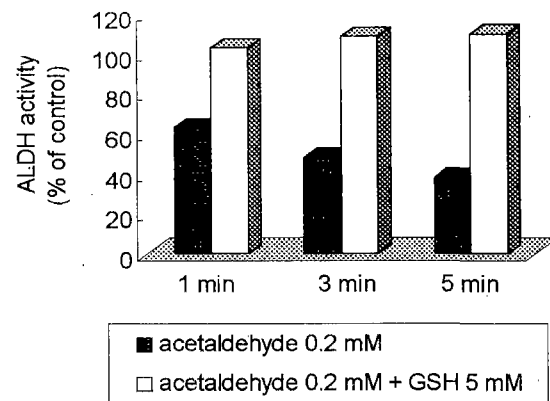


Fig. 3. Protective effect of glutathione (GSH) against acetaldehyde induced inactivation of aldehyde dehydrogenase (ALDH). The reaction mixtures contained, in a final volume of 2.5 ml, 50 mM phosphate buffer, ALDH, acetaldehyde, 1.0 mM of NAD^+ and 5 mM GSH or not. The reaction mixtures except NAD^+ were preincubated at 25°C for 1, 3, 5 minutes and the reaction was started by addition of NAD^+ . The results are expressed as the average of two or three independent determinations.

활성이 저하되지 않아 아세트알데히드에 의한 ALDH 활성억제에 대하여 GSH이 방어효과를 나타냄을 관찰하였다 (Fig. 3).

3. DEM 처리와 효소 활성

1) 간 세포하 분획의 GSH 함량 검토

GSH은 nonprotein-SH의 약 95%를 차지하는데 DEM 처리 후 nonprotein-SH 함량은 cytosol 분획에서는 8.35 ± 0.30 nmol/mg protein으로 대조군 (34.89 ± 1.09 nmol/mg protein)의 24%로 급격하게 감소하였으며 ($p < 0.001$), 미토콘드리아 분획에서는 0.73 ± 0.04 nmol/mg protein으로 대조군 (1.69 ± 0.09 nmol/mg protein)의 43%의 함량을 나타내어 ($p < 0.01$) cytosol 분획과 미토콘드리아 분획에서 모두 GSH의 감소가 일어났음을 알 수 있었다 (Fig. 4).

2) 간 세포하 분획의 효소활성 검토

DEM 처리로 GSH이 감소하였을 때 간 내의 효소활성을 검토한 결과를 Table 1에 나타내었다. DEM 투여로 cytosol, 미토콘드리아 및 microsomes 분획의 ALDH 활성은 대조군의 31, 63 및 71%로

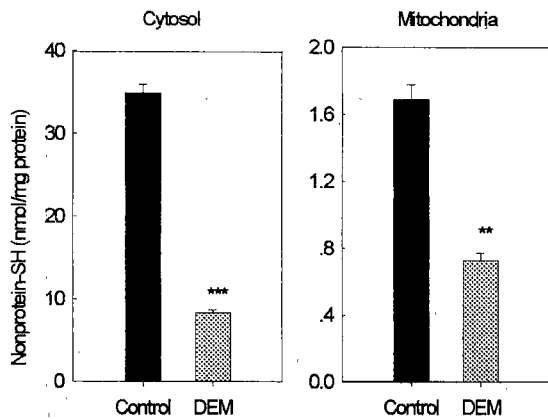


Fig. 4. Contents of nonprotein-SH after diethyl maleate (DEM) administration. Rats were injected i.p. with DEM in olive oil and sacrificed 1 hour later. The results are expressed as mean \pm S.E. Statistical significance: ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ vs. control.

Table 1. Differences in susceptibility of liver enzymes to glutathione (GSH) depletion induced with diethyl maleate (DEM).

Enzyme activity	non-treated	DEM-treated	
ALDH ^a	Cytosol	2.74 \pm 0.20	0.85 \pm 0.10***
	Mitochondria	2.01 \pm 0.20	1.27 \pm 0.10***
	Microsome	1.98 \pm 0.20	1.41 \pm 0.10***
ADH ^a	Cytosol	1.35 \pm 0.20	0.93 \pm 0.10**
GST ^b	Cytosol	2.31 \pm 0.26	2.10 \pm 0.14
	Mitochondria	0.58 \pm 0.08	0.63 \pm 0.05
GPX ^b	Cytosol	0.76 \pm 0.09	0.66 \pm 0.06
	Mitochondria	0.23 \pm 0.06	0.23 \pm 0.02
Reductase ^b	Microsome	0.14 \pm 0.01	0.13 \pm 0.01

Rats were injected i.p. with DEM in olive oil and sacrificed 1 hour later. The results are expressed as the relative activity compared with control. Data represent as mean \pm S.E. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control. ^a $\times 10^{-2}$ unit/mg protein. ^b unit/mg protein. ALDH, aldehyde dehydrogenase; ADH, alcohol dehydrogenase; GST, glutathione-S-transferase; GPX, glutathione peroxidase; Reductase, NADPH-cytochrome P-450 reductase.

세 분획 모두에서 유의성있게 감소하였다 ($p < 0.001$). Cytosol 분획의 다른 효소를 검토하였을 때 GST 활성은 DEM 투여군이 87%로 감소하였으나 유의성은 없었고 ($p > 0.1$), ADH 활성은 DEM 투여군이 대조군의 69%로 다소 감소하였다 ($p < 0.05$). 미토콘드리아 분획에서는 GST 활성은 DEM 투여

군에서 약간 그 활성이 증가하였으나 유의성은 없었고, GPX 활성은 대조군의 98%로 활성에 큰 차이가 없었다. microsomes 분획의 NADPH-cytochrome P-450 reductase 활성은 DEM 투여군이 0.13 unit/mg protein으로 대조군의 91%의 활성을 나타내어 큰 차이가 없었다.

이상 각 분획의 효소활성을 측정된 결과를 보면 검토한 수종의 효소활성에는 거의 변동이 없으나 ALDH 활성이 특히 세 분획 모두에서 유의성있게 감소함을 알 수 있었다.

고 찰

알코올의 최초 대사산물인 아세트알데히드는 에탄올보다 반응성이 높고 독성이 강해서 알코올성 간 질환의 주원인 물질로 주목받고 있으며 (Jornvall *et al.*, 1987; Von Burg and Stout, 1991; Nicholls *et al.*, 1992) 알코올 섭취로 인한 간세포의 구조와 기능장애의 대부분은 아세트알데히드의 직접 또는 간접적인 작용에 의한 것으로 생각된다 (Lieber, 1988; Tuma *et al.*, 1991).

알코올의 대사과정에서 생성된 아세트알데히드는 미토콘드리아의 ALDH에 의해 acetic acid로 산화된다 (Corral *et al.*, 1976; Weiner *et al.*, 1994). ALDH는 지방족 및 방향족 알데히드를 비가역적으로 산화시켜서 carboxylic acid를 생성하고 (Klyosov *et al.*, 1996), cyclophosphamide 및 mafosfamide와 같은 약물의 대사에도 관계함으로써 (Maki and Sladek, 1993) 활성 알데히드의 해독 및 물질대사에 관계하는 효소로 알려져 있다 (Jakoby and Ziegler, 1990; Mitchell and Petersen, 1987). 따라서 어떤 요인에 의하여 간 내 ALDH 활성에 변화가 오게되면 이는 활성 알데히드 해독 및 물질대사에 큰 영향을 미칠 것으로 생각된다.

만성 알코올 섭취 시에는 ALDH 활성이 저하되었음이 보고되었고 ALDH 활성저하로 간세포 내에 아세트알데히드가 고농도로 축적되면 미토콘드리아의 기능장애를 일으키고 (Arai *et al.*, 1984) 그 결과 아세트알데히드는 대사저해로 인하여 더욱 축적되는 등의 악순환으로 간 장애가 진전되는 것으로 여겨지고 있으나 만성 알코올 섭취 시에 ALDH 활성이 저하하는 원인에 대해서는 알려져 있지 않다.

이러한 장기간의 알코올 섭취로 인한 미토콘드리아의 ALDH 활성의 감소가 만성 알코올 섭취 시에 고농도로 축적되는 아세트알데히드와 관련이 있는지를 *in vitro*에서 검토하였는데 ALDH와 아세트알데히드를 incubation한 결과 ALDH 활성은 아세트알데히드에 의하여 저하됨을 관찰하였다. *In vitro*에서 ALDH와 아세트알데히드를 1분간 incubation하였을 때 ALDH 잔존활성은 급격히 저하하였고 (Fig. 1) 아세트알데히드 농도와 incubation시간을 늘여본 결과 아세트알데히드의 ALDH 활성 억제는 농도 의존적, 시간 의존적임을 관찰하였다 (Fig. 2). 이와 같이 ALDH 활성은 기질인 아세트알데히드가 고농도로 존재할 때 오히려 억제되어 만성 알코올 섭취로 인한 ALDH 활성 저하가 만성 알코올 섭취 시에 고농도로 축적되는 아세트알데히드와 관련이 있을 가능성이 제시되었다.

한편, 만성 알코올 섭취 시에는 GSH의 세포 내 농도가 감소하는데 (Jenett *et al.*, 1989) 그 이유로서 아세트알데히드가 반응성이 높아서 GSH과 직접 반응하여, 소비할 가능성이 추측되었으며 (Behrens *et al.*, 1988) 반면에 아세트알데히드가 GSH의 합성을 저해하므로 (Leuterberg *et al.*, 1984; Fridovich, 1989) 간세포 내 GSH 농도가 저하되고 그 결과 지질과산화이 일어난다는 보고도 있다.

GSH는 모든 포유동물의 세포에서 발견되는 tripeptide로 특히 간에 고농도로 분포하며 free radicals, peroxides, electrophiles에 대한 방어역할을 수행함으로써 유해물질에 대하여 생체를 보호하는 중요한 기능을 담당하고 있다 (Meister and Anderson, 1983; Stein *et al.*, 1991; Uhlig and Wendel, 1992). 실제로 cyclophosphamide와 같은 항암제에 저항성을 보이는 세포에서는 ALDH 활성이 증가되어 있는데 GSH 함량 또한 증가되어 있으며 (Arrick and Nathan, 1984; Crook *et al.*, 1986; Tsukamoto *et al.*, 1998) 활성산소종에 의한 ALDH 활성억제가 GSH에 의하여 보호된다는 사실은 GSH가 ALDH 활성에 보호작용을 가짐을 시사해 준다 (Moon *et al.*, 1993).

이에 GSH의 농도 감소가 ALDH 활성에 미치는 영향을 검토하였다. 우선 아세트알데히드에 의한 ALDH 활성 저하 현상은 GSH 존재 하에서는 나타나지 않음을 *in vitro*에서 관찰하였다. 이어서

ALDH 활성에 미치는 GSH의 영향을 *in vivo*에서 검토하기 위하여 DEM을 흰쥐에 투여하여 GSH 감소를 유발하였다. DEM은 GSH과 안정한 conjugate를 형성함으로써 GSH 고갈을 일으키는 물질로서 (Yang *et al.*, 1997) 본 실험에서 흰쥐에 투여된 용량인 4 mmol/kg에서는 간 기능에 영향을 미치지 않으며 간 상해를 유발하지 않고 GSH의 감소만을 초래하는 양으로 알려져 있다 (Gerard-Monnier *et al.*, 1992). 본 실험에서도 상기 용량의 DEM으로는 간 상해는 일어나지 않았고 (데이터 미제시) 간 내 GSH 함량은 급격히 감소함을 확인할 수 있었다 (Fig. 4). 이 때의 간 내 각 분획의 효소활성을 검토하였는데 다른 효소활성은 그다지 변동이 없었으나 ALDH 활성만이 모든 분획 (cytosol, mitochondria, microsomes)에서 유의성있게 감소하는 사실로 (Table 1) 미루어 ALDH 활성이 GSH의 농도와 밀접하게 관련되어 있음을 알 수 있다.

본 연구결과 GSH가 아세트알데히드에 의한 ALDH 활성 저하에 대하여 보호효과를 나타내는 것으로 보아, 만성 알코올 섭취로 간 내의 아세트알데히드가 고농도로 축적되고 세포내 GSH 함량이 감소하면 ALDH 활성이 저하될 것이며 그 결과 간세포 내에는 더 고농도의 아세트알데히드가 축적되며 GSH 함량도 더욱 저하될 것이다. 이러한 악순환으로 인하여 아세트알데히드로 인한 간 장애가 발생 진전될 것임을 예상할 수 있는데 GSH의 공급 등으로 ALDH 활성을 유지하여 활성 알데히드의 대사를 촉진함으로써 간에서의 해독 대사에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 부산대학교 학술연구조성비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고 문헌

- Arai M, Leo MA, Nakano M, Gordon ER and Lieber CS. Biochemical and morphological alteration of baboon hepatic mitochondria after chronic ethanol consumption. *Hepatology* 1984; 4 : 165-174.
- Arrick BA and Nathan CF. Glutathione metabolism on a determination of therapeutic efficacy. *Cancer Res.* 1984; 44 : 4224-4232.

- Behrens UJ, Hoerner M, Lasker JM and Lieber CS. Formation of acetaldehyde adducts with ethanol-inducible P-450 2E1 in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 154 : 584-590.
- Crook TR, Souhami RL, Whyman GD, McLean AEM. Glutathione depletion as a determination of sensitivity of human leukemia cells to cyclophosphamide. *Cancer Res.* 1986; 46 : 5035-5038.
- Crow KE, Cornell NW and Veech RL. Alcohol and aldehyde metabolizing system (Thurman RG, Williamson JR, Drott HR and Chance B. ed.), (Academic Press), 1977; Vol. III, 335.
- Fridovich I. Oxygen radicals from acetaldehydes. *Free. Radic. Biol. Med.* 1989; 7 : 557-586.
- Gerard-Monnier D, Fougeat S and Chaudiere J. Glutathione and cysteine depletion in rats and mice following acute intoxication with diethyl maleate. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 43 : 451-456.
- Habig WH, Pabst MJ and Jokoby WB. Glutathione-S-transferase: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 : 7130-7139.
- Higashi T. Critical review on the determination of glutathione in biological preparations. *Proteins, Nucleic acid and Enzyme* 1988; 33 : 1370-1382.
- Jakoby WB and Ziegler DM. The enzymes of detoxification. *J. Biol. Chem.* 1990; 265 : 20175-20178.
- Jenkins WJ, Cakebread K and Palmer KR. Effect of alcohol consumption on hepatic aldehyde dehydrogenase activity in alcoholic patients. *Lancet* 1984; 1(8385) : 1048-1049.
- Jennett RB, Sorrell MF, Saffari-Fard A, Ocker JL and Tuma DJ. Preferential covalent binding of acetaldehyde to the α -chain of purified rat liver tubulin. *Hepatology* 1989; 9 : 57-62.
- Jornvall H, Hoog JO, Bachr-Lindstrom HV, Johansson J, Kaiser R and Persson B. Alcohol dehydrogenases and aldehyde dehydrogenases. *Biochem. Soc. Trans.* 1988; 16 : 223-227.
- Klyosov AA, Rashkovetsky LG, Tahir MK and Keung WM. Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenase in acetaldehyde metabolism. *Biochemistry* 1996; 35 : 4445-4456.
- Lauterburg BH, Davies S and Mitchell JR. Ethanol suppresses hepatic glutathione synthesis in rats in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 230 : 7-11.
- Lieber CS. Mechanism of ethanol induced hepatic injury. *Pharmacol. Ther.* 1990; 46 : 1-41.
- Lieber CS. Metabolic effects of acetaldehyde. *Biochem. Soc. Trans.* 1988; 16 : 241-247.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RL. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 : 265-275.
- Ma XL, Baroana E, Hernandez MR and Lieber CS. High levels of acetaldehyde in nonalcoholic liver injury after threonine or ethanol administration. *Hepatology* 1989; 10 : 933-940.
- Maki PA and Sladek NE. Sensitivity of aldehyde dehydrogenases in murine tumor and hematopoietic progenitor cells inhibition by chloral hydrate as determined by the ability of chloral hydrate to potentiate the cytotoxic action of mafosfamide. *Biochem. Pharmacol.* 1993; 45 : 231-239.
- Meister A and Anderson ME. Glutathione. *Annu. Rev. Biochem.* 1983; 52 : 711-760.
- Mitchell DY and Petersen DR. The oxidation of α , β -unsaturated aldehyde products of lipid peroxidation by rat liver aldehyde dehydrogenases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987; 87 : 403-410.
- Mitchell DY and Petersen DR. Oxidation of aldehydic products of lipid peroxidation by rat liver microsomal aldehyde dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989; 269 : 11-17.
- Moon J-O, Kim T-W, Paik K-J and Kim K-H. Inhibition of aldehyde dehydrogenase by active oxygen species. *J. Pharm. Soc. Korea.* 1993; 37 : 647-658.
- Nicholls R, Jersey J, Worrall S and Wilce P. Modification of protein and other biological molecules by acetaldehyde : Adduct structure and functional significance. *Int. J. Biochem.* 1992; 24 : 1899-1906.
- Paglia DE and Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70 : 158-169.
- Palmer KR and Jenkin WJ. Aldehyde dehydrogenases in alcoholic subjects. *Hepatology* 1985; 5 : 260-263.
- Parrilla R, Ohkawa K, Lindros KO, Zimmerman UP, Kobayashi K and Williason JR. Functional compartmentation of acetaldehyde oxidation in rat liver. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 : 4926-4933.
- Phillips AH and Langdon RG. Hepatic triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase: Isolation characterization and kinetic studies. *J. Biol. Chem.* 1962; 237, 2652-2660 (1962).
- Stein H, Oosthuizen MMJ, Hinder RA and Lamprechts H. Oxygen-free radical and glutathione in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 1991; 50 : 398-402.
- Tottmar SO, Pettersson H and Kiessling KH. The subcellular distribution and properties of aldehyde dehydrogenases in rat liver. *Biochem. J.* 1973; 135 : 577-586.

- Tsukamoto N, Chen J and Yohsida A. Enhanced expressions of glucose 6-phosphate dehydrogenase and cytosolic aldehyde dehydrogenase and elevation of reduced glutathione level in cyclophosphamide-resistant human leukemia cells. *Blood Cells, Molecules, and Disease* 1998; 24 : 231-238.
- Tuma DJ, Hoffaman T and Sorrel MF. The chemistry of acetaldehyde-protein adducts. *Alcohol Alcohol. Suppl.* 1991; 1 : 271-276.
- Uhlig S and Wendel A. The physiological consequence of glutathione variations. *Life Sci.* 1992; 51 : 1083-1094.
- Von Burg R and Stout T. Toxicology update : *J. Appl. Toxicol.* 1991; 11 : 447-450.
- Wang TT, Pak YK and Weiner H. Effects of alcohol on the import of aldehyde dehydrogenase precursor into rat liver mitochondria. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1990; 14 : 600-604.
- Yang CS, Chen WY, Tsai PJ, Cheng FC and Kuo JS. Effect of diethyl maleate on liver extracellular glutathione levels before and after global liver ischemia in anesthetized rats. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53 : 357-361.
- Yoshida A, Rzhetsky A, HSU LC and Chang C. Human aldehyde dehydrogenase gene family. *Eur. J. Biochem.* 1998; 251 : 549-557.