

Reactive Oxygen Species and Cellular Function Switch

Seong Eon Ryu

Department of Bioengineering, College of Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea

Reactive oxygen species (ROS) are harmful to cellular components such as proteins, DNA and lipids. The continuous production of ROS during the respiratory electron transfer process has been regarded as the major cause of aging. However, the discoveries of proteins whose structure and function switch with cellular ROS suggest that ROS are active players in cellular regulation. OxyR is the first protein whose ROS-regulated mechanism was revealed by the atomic structure studies. The distantly-located two cysteines in OxyR form a disulfide bond by reaction with ROS, resulting in conformational and functional switches in the protein. The heat shock protein 33 is another protein that is activated by increased level of cellular ROS. Many other cellular proteins including protein tyrosine phosphatases are also regulated by ROS. This review focuses on the structure and function of the ROS-regulated proteins and their implications on the ROS's cellular roles. Detailed studies on the ROS-generating protein machinery and the ROS-regulated proteins should contribute to the therapeutic control of ROS-related diseases and aging processes.

Key Words: Reactive Oxygen Species; OxyR; Hsp33; Protein Tyrosine Phosphatase; Protein Structure

Correspondence to: Seong Eon Ryu
우133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222,
한양대학교 공과대학 생명공학과
Department of Bioengineering, College of
Engineering, Hanyang University,
222 Wangsimri-ro, Seongdong-gu,
Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2220-4020
Fax: +82-2-2220-4023
E-mail: ryuse@hanyang.ac.kr

Received 12 March 2013

Revised 22 April 2013

Accepted 25 April 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

세포의 에너지 대사 과정에서 사용되는 전자 전달계는 에너지 수율의 극대화를 위해 필수적이다. 그런데 이때 높은 에너지를 갖는 전자가 다음 단계로 완벽하게 전달되지 못하고 유출되는 일이 빈번한데, 이때 유출 전자는 주변의 산소와 쉽게 결합하여 활성산소를 만들어 내게 된다[1,2]. 활성산소는 화학적인 반응도가 매우 높아서 세포를 구성하고 있는 유전자, 단백질, 지질 등 여러 중요물질들과 반응하여 세포기능물질들을 변화시켜 제 기능을 하지 못하게 하고 세포손상을 가져오며 궁극적으로는 생명체의 노화를 일으키는 것으로 생각되고 있다[2].

그런데 활성산소와 반응해서 생기는 단백질의 변화가 세포손상을 가져오는 것이 아니라 세포기능의 조절 및 활성화에 사용되는

경우도 있다는 것이 알려져서 많은 연구가 진행되고 있다[3]. 이러한 변화는 활성산소에 의한 무작위적인 변화가 아니라 단백질의 특정 부위가 활성산소와 반응하여 구조 및 기능이 변화하는 것으로 대장균의 전사인자인 OxyR에서 처음 증명되었다[4-6]. OxyR은 활성산소에 민감하게 반응하는 시스테인 잔기를 갖고 있는데 이 시스테인은 활성산소와 반응하면 멀리 떨어진 다른 시스테인과 결합해서 이황화 결합을 만들어낸다. 이때 멀리 떨어져 있던 두 개의 시스테인 잔기가 서로 결합을 만들기 위해서는 단백질의 구조적인 스위치가 일어나야 하며, 이러한 구조적 스위치가 OxyR의 전사작용을 활성화시킨다.

시스테인 잔기의 산화에 의한 세포기능스위치는 초파리의 시각 신호전달 스캐폴드 단백질인 inactivation-no-afterpotential D (INAD) [7,8]와 인간의 혈압조절 단백질인 안지오텐시노젠(angio-

tensinogen)에서도[9,10] 발견되어 활성산소에 의한 구조기능스위치의 중요성이 점점 부각되고 있다. INAD의 경우에는 이 단백질이 갖고 있는 PDZ5 도메인의 시스테인들이 가역적인 이황화 결합을 하면서 생기는 구조적인 변화가 빛의 감지신호를 뇌로 전달해 주는데 핵심적인 역할을 한다. 안지오텐시노겐의 경우에는 혈액 내의 활성산소에 의해 산화되어 가역적인 이황화 결합이 생기게 되고 단백질의 구조변화가 일어나서 안지오텐신의 생성을 촉진하여 혈관수축 및 혈압상승 효과를 가져오게 된다. 임신부들에게서 혈압상승 및 자각전증(pre-eclampsia)이 일어나서 치명적인 경우가 있는데 이 경우 혈액 내의 활성산소가 높아져 있고 산화된 안지오텐시노겐의 비율이 높아져 있는 것이 발견되었고 이 경우 항산화제 치료가 유용할 것으로 생각되고 있다[11].

Src 계열의 단백질 인산화 효소인 Lyn도 시스테인 잔기의 산화에 의해 세포기능을 조절하는 것이 최근에 밝혀졌다[12]. 조직의 상처 부위에는 백혈구가 모여들어서 면역반응을 해야 되는데, 이를 위해 백혈구세포의 Lyn이 상처부위의 NADPH 산화효소(NOX)에 의해서 만들어지는 활성산소를 감지하는 산화환원센서(redox sensor) 역할을 해서 백혈구가 상처부위에 모여들 수 있게 한다. Lyn의 시스테인 잔기가 활성산소에 의해 산화되는 것이 밝혀졌는데 이때 생기는 설페닉산이 주변의 시스테인과 이황화 결합을 이루는지 혹은 설페닉산 자체로서 Lyn의 구조기능을 스위치 하는지는 아직 밝혀지지 않았으나 산화에 의해서 Lyn의 기능이 활성화되는 것으로 보아 구조적인 스위치가 동반될 것으로 예상된다.

이와 같이 활성산소는 무작위적인 세포의 손상효과와 아울러서 적극적이고 선택적인 세포단백질의 구조기능 조절 작용도 갖고 있음이 계속 밝혀지고 있으며, 이러한 세포기능 조절이 무작위적인 세포의 손상효과와 어떤 관계가 있는지를 밝히는데 최근 연구가 집중되고 있다(Fig. 1)[3]. 본 소고에서는 활성산소의 세포기능스위치 기전을 대표적인 활성산소스위치 단백질들의 예를 이용해 설명하고자 한다. 우선 미토콘드리아에서 활성산소를 생성하는 단백질 복합체의 구성 및 기능에 대하여 설명하고, 그 다음으로 활성산소에 의한 시스테인 잔기의 산화가 세포단백질의 기능을 활성화 혹은 저해함에 의해서 세포기능을 조절하는 세포단백질들 중에서 그 구조와 기능이 잘 연구되어 있는 박테리아의 전사인자 OxyR, 열충격단백질(heat shock protein 33, Hsp33) 그리고 탈인산화 효소에 대하여 고찰하고자 한다. 그리고 마지막으로 이러한 세포의 활성산소 생성과 세포기능조절 기전이 질환에 미치는 영향에 대하여도 언급하고자 한다.

본 론

1. 전자전달계와 활성산소의 생성

생명체는 생명영위에 필요한 에너지를 아데노신삼인산(adenos-

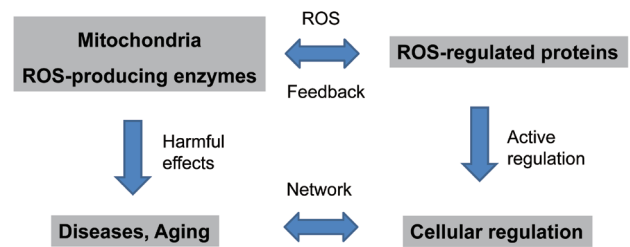


Fig. 1. ROS's cellular function regulation network. The mitochondria-derived ROS play two roles including cellular function regulation and promotion of diseases/aging. The cellular function regulation by ROS is likely to feedback its results to mitochondria, resulting in the control of ROS generation level. It will be necessary to understand the balance between the ROS's effects on diseases/aging and the cellular function regulation.

ine triphosphate, ATP) 형태로 만들어서 사용한다. ATP에 인산결합에너지 형태로 저장되는 에너지는 영양소 분자의 결합에너지로부터 얻어지는데, 영양소 분자의 결합에너지는 우선 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)의 환원에너지로 바뀐 후 미토콘드리아의 전자전달계를 거치면서 수소 전위차를 만든다. 수소 전위차 에너지가 결국 아데노신이인산(adenosine diphosphate, ADP)으로부터 ATP를 합성하는데 사용된다[1,13]. 이 과정에서 NADH에 저장된 고에너지 전자가 미토콘드리아 내막의 막단백질복합체들을 차례로 거치면서 전자의 에너지를 이용해 수소 전위차를 만들게 된다.

이러한 막단백질복합체는 다섯 가지(복합체 I-V)가 존재하는데, 그 크기가 수 메가달톤에 이르고 각각의 구성 단백질의 수가 수십 개에 달한다[14-16]. 최근에는 이들 복합체가 미토콘드리아 내막에서 자유롭게 떠돌아다니는 것이 아니라 서로 합쳐져서 수퍼복합체(supercomplex)를 이루기도 한다는 것이 알려졌다[17,18]. NADH의 고에너지 전자가 전자전달계 복합체 I에서 시작해서 V까지 전달되는 동안 에너지를 방출하고 저에너지 전자가 된 후에 산소분자와 수소원자와 결합하여 물 분자를 형성하여 안전하게 배출되는 것이 전자전달계의 기본적인 설계이지만 고에너지 전자가 전자전달계 복합체 사이를 움직이는 동안 유출되면 주변의 산소분자와 쉽게 결합해서 산소 라디칼을 형성한다[3,15]. 이 산소 라디칼은 과산화수소 등 다른 분자로 변환되기도 하는데 이들을 통칭해서 활성산소라고 한다.

미토콘드리아의 전자전달계에서 생기는 활성산소는 에너지 생산을 위하여 소모되는 전체 산소의 3%에 이르기까지 할 정도로 많은 양으로 알려져 왔다[16]. 최근에는 그 양이 0.1-0.2% 정도로 적을 것이라는 보고도 있으나 세포에 해로운 영향을 미치는 활성산소가 계속해서 생산된다는 점에 대해서는 이견이 없다[14]. 이러한 활성산소는 암, 당뇨병, 퇴행성신경질환 등 여러 가지 질병을 악화시키는 요인으로 작용하며, 궁극적으로는 노화의 근원이라고 생각된다

[2]. 그런데 왜 생명체에 해로운 활성산소가 계속해서 생기는 전자 전달계의 설계가 진화과정을 통해서 보완되지 않았는가 또 다른 의문점이다.

흥미로운 점은 전자전달계 복합체 중에서도 복합체 I과 III에서만 활성산소가 생긴다는 점이다[16]. 이는 전자 전달계의 전자 유출 현상이 무작위적인 현상이 아닐지도 모른다는 추측을 할 수 있게 하며, 활성산소에 의한 세포기능 조절이 필수적이기 때문에 활성산소가 생긴다고 할 수도 있다. 그러나 세포기능 조절을 위한 활성산소는 아주 소량으로도 충분할 것으로 생각되며, NOX 등을 이용한 다른 경로로도 활성산소가 만들어질 수 있다[19].

전자전달계의 활성산소 생산량은 고정되어 있는 것이 아니라 세포의 에너지 상태 즉, NADH 및 ATP의 농도 및 대사산물의 농도에 의해서 변화된다는 것이 알려져 있으며, 전자전달계 복합체와 결합하는 것으로 생각되는 sirtuin과 같은 단백질을 비롯해서 Romo, sestrin, p66shc 등 여러 단백질들에 의해서 변환되고 조절되는 것이 보고되었다[20-23]. 따라서 전자전달계의 활성산소 생산은 진화과정을 통하여 세포 내에 들어오게 된 공생 생물체인 미토콘드리아의 에너지대사 상태를 세포의 다른 부분과 공유해서 세포 전체의 원활한 기능이 가능하도록 하는 메신저로서의 역할을 한다고 생각할 수 있다.

그러나 매우 반응성이 높은 고에너지 전자의 흐름을 조절해야 하는 미토콘드리아로서는 활성산소의 생산량을 정교하게 조절하기가 쉽지 않을 것으로 생각되는데 이러한 관점에서의 정확한 연구는 아직 진행되지 않았다. 전자전달계의 활성산소 생산에 대한 원자수준의 이해가 충분해지면, 세포상태의 조절이나 인위적인 조절 물질에 의해서 활성산소의 생산을 조절하는 것이 가능할 것이고 활성산소에 기인한 질병이나 노화현상도 조절할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 포유동물의 전자전달계 복합체가 일반적인 연구기법으로는 접근이 쉽지 않은 거대복합체인 관계로 연구진행이 빠르지 않은 상태이다.

2. OxyR 전사인자의 구조변화

활성산소가 세포단백질을 산화시켜서 기능을 저해하는 것은 상대적으로 예측하기가 수월하지만 활성산소에 의한 세포단백질의 기능활성화는 특정한 구조적 변화가 있어야 하기 때문에 그 기전에 대한 설명은 원자수준의 구조 연구에 의해서야 비로서 가능해졌다. 활성산소스위치 단백질로서 구조적 기전이 처음으로 밝혀진 박테리아의 전사인자인 OxyR의 경우는 두 개의 시스테인이 17 Å 이나 멀리 떨어져 있어서 이황화 결합이 일어날 때 단백질의 접기(folding)가 바뀌는 등 구조적인 변화가 크게 일어난다(Fig. 2)[4-6]. OxyR은 활성산소에 의한 산화스트레스 하에서 항산화 단백질의 전사를 촉진하는 역할을 한다[24].

평상시에는 두 개의 시스테인들이 환원된 상태로 존재하다가 활

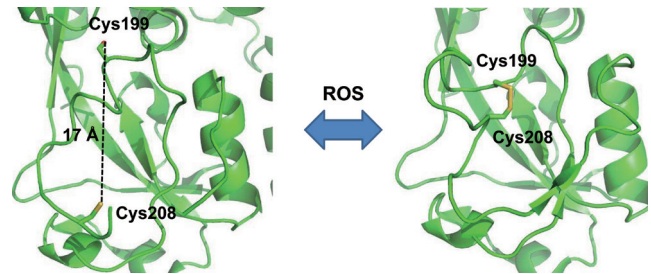


Fig. 2. ROS-mediated structural switch in OxyR. The reduced OxyR (left-hand side) has two cysteines (Cys199 and Cys208) that are distant to each other (the inter-sulfur atom distance: 17 Å). ROS oxidize the two cysteines, resulting in a disulfide bond of the oxidized OxyR (right-hand side). For the disulfide bond formation, two cysteines travel to a close location to each other, causing large structural transitions that affect the monomeric and dimeric interaction surfaces and promote the oxidized OxyR-mediated transcription of antioxidant proteins.

성산소를 감지해서 이황화 결합이 생기고 이때 만들어진 단일체(monomer)의 구조적 변화로 인해 이중체(dimer) 및 사중체(tetramer)의 상대적인 결합양상이 변한다[5]. 이러한 변화를 통해 OxyR이 항산화 단백질 유전자의 전사촉진부위(promoter)에 결합하는 양상이 달라져서 유전자의 구부러짐 현상을 촉진하고 RNA 중합효소의 결합 및 활성화를 가져오게 됨으로써 해당 항산화 단백질 유전자의 전사를 촉진한다.

Cys199나 Cys208을 다른 잔기로 돌연변이시키면 세포산화 조건에서도 OxyR에 의한 항산화 단백질의 전사 및 합성이 일어나지 않는 것으로 보아 이 두 시스테인들에 의한 이황화 결합이 OxyR의 기능스위치에 필수적인 것으로 보인다[5]. 또한 이중체의 단일체상호작용 부위와 사중체를 형성하고 있는 이중체들 사이의 상호작용 부위의 잔기들을 돌연변이시켰을 때도 OxyR에 의한 항산화 작용이 일어나지 않아서 구조에서 나타난 이중체와 사중체의 스위치가 생체 내에서도 일어난다는 것이 증명되었다[5]. 한편 Cys199가 설페닉산을 만들지 않고 산화질소 등에 의해서 다른 형태의 산화물을 만들면 OxyR의 세포 내 반응이 달라진다는 보고도 있으나[25] 이들의 역할에 대해서는 좀 더 자세한 증명이 필요하다.

OxyR에는 총 6개의 시스테인들이 존재한다. 이들 시스테인들이 서로 무작위적인 상호작용 및 산화작용을 일으키는 것을 막기 위해서 최초의 구조연구에서는 필수적인 시스테인인 Cys199와 Cys208을 제외한 나머지 시스테인들은 알려진 잔기로 돌연변이시킨 상태에서 수행되었다[5]. 따라서 이들 다른 시스테인들의 역할을 좀 더 자세히 분석하고자 모든 시스테인들이 원래대로 존재하는 상태에서 산화실험을 수행해서 Cys199와 Cys208이 선택적으로 이황화 결합을 한다는 것이 증명되었다[6]. 환원된 상태에서 활성산소와 반응해서 이황화 결합과 함께 구조스위치가 일어나는 과정은 0.1초의 짧은 시간에 일어나며 안정된 산화구조를 만든다. 따라

서 세포 내의 활성산소가 무작위적인 세포단백질 산화만을 초래하는 것이 아니라 세포단백질의 구조기능을 정교하게 스위치한다는 것이 증명되었다.

3. 활성산소 민감성 열충격 단백질

세포 내에서 활성산소가 증가해서 산화스트레스가 생길 때 많은 세포 단백질들의 접기가 풀려서 기능을 못하게 되며 세포손상이 일어난다. 박테리아의 열충격단백질인 Hsp33은 산화스트레스를 감지해서 세포 내 주요단백질들의 손상을 막는다. 따라서 Hsp33은 산화환원센서(redox sensor) 단백질이며, 산화스트레스를 감지하여 활성화가 되는 기전이 원자수준 구조 규명에 의하여 설명되었다 [26-29].

Hsp33은 소수성 패취를 갖고 있는 N-말단 도메인과 네 개의 시스테인들이 아연을 배위하고 있는 C-말단 도메인을 갖고 있으며, N-말단 도메인과 C-말단 도메인은 유동적인 고리구조의 펩티드 부분으로 연결되어 있다. 세포가 산화스트레스에 노출되기 전의 Hsp33은 C-말단 도메인이 N-말단 도메인의 소수성 패취를 감싸며, 구형의 구조를 만들고 있다. N-말단 도메인의 소수성 패취는 손상된 세포단백질의 복원에 사용되는 부위이므로 산화스트레스 이전의 Hsp33은 손상단백질 복원능이 없다. 활성산소의 신호에 의해 구조적인 변화가 일어나면 N-말단의 소수성 패취가 표면으로 나와서 손상단백질과 결합하여 수선작용을 한다.

C-말단에 위치한 네 개의 시스테인들은 하나의 아연 원자를 배위하고 있는데, 아연 이온의 양전하로 인해서 시스테인 황화물의 수소 해리도가 증가되어서 황원자가 음전하를 띠게 된다. 이러한 음전하를 띤 황원자는 핵친화적 반응을 쉽게 하며 활성산소에 민감하게 반응한다. 세포 내의 활성산소 수준이 증가하면 이들 시스테인들 중 하나가 먼저 활성산소와 반응하고 다른 배위 시스테인과 이황화 결합을 하게 된다. 나머지 시스테인들도 비슷한 과정을 거쳐서 더 이상 아연 이온을 배위하지 않게 되고 아연 이온이 단백질로부터 떨어져 나간다. 이 결과로 C-말단 도메인의 접기가 풀려서 감춰져 있던 N-말단의 소수성 패취가 표면으로 나오게 된다.

N-말단 도메인 자체도 두 개의 도메인으로 이루어져 있는데 첫 번째 도메인(D1)과 두 번째 도메인(D2)이 서로 교차적인 상호작용에 의해 이중체를 만들어서 단일체 상태의 노출된 소수성 패취를 연결하여 큰 면적의 소수성 패취를 만든다. 이러한 이중체 상태의 Hsp33이 단일체 상태보다 손상단백질 회복능이 크며 Hsp33의 이중체 형성이 C-말단 도메인 및 양쪽 도메인을 연결하는 고리부분의 비접합-접합의 순환에 따라서 조절된다는 것이 밝혀졌다 [28,30]. 이러한 Hsp33의 구조기능스위치 기전의 이해는 활성산소에 의한 사폐론 단백질의 구조스위치와 조절과, 인간의 다양한 질병에 관여하는 열충격단백질 및 아연배위단백질들의 기능조절에 사용될 수 있을 것이다.

4. 활성산소와 세포신호전달

인산화 세포신호전달에서 단백질 인산화효소와 함께 한 축을 담당하는 단백질 탈인산화효소(protein tyrosine phosphatase, PTP)는 활성산소에 의해 기능이 조절되는 대표적 단백질 군이다[31]. 세포성장 신호전달에서 세포외부의 성장인자가 세포막의 수용체에 결합하면 세포질 부위의 자가인산화에 의해서 세포 안쪽으로 성장인자의 신호가 전달된다. 이때 성장인자 주위에는 PTP가 항상 대기하고 있어서 바로 탈인산화를 시켜서 성장인자 신호를 끄게 된다 [32]. 그런데 성장인자의 수용체결합은 아직 밝혀지지 않은 기전에 의해서 NOX와 같은 활성산소 생성 단백질을 활성화해서 세포 내의 활성산소 수준을 순간적으로 높인다.

NOX는 세포막에 존재하며 미토콘드리아의 전자전달계와는 별도로 기능하는 단백질이다[19]. 세포성장인자의 자극을 통해 NOX에 의해서 생성된 활성산소는 PTP의 효소활성부위에 있는 시스테인을 산화시켜서 탈인산화 활성을 저해한다. 이러한 조절 기전에 의해서 성장인자수용체의 순간적인 탈인산화를 막고 성장인자 신호가 세포 안쪽으로 전달될 충분한 시간 동안 인산화를 유지한다.

PTP가 활성산소에 의하여 산화되면 여러 가지 형태의 산화물이 생기는데 산소원자가 한 개 붙는 최초 산화물은 설페닉산이라고 부르며 이는 세포가 환원상태로 돌아가면 다시 환원이 되어 원래의 시스테인 형태인 황화물로 바뀌어 탈인산화효소 활성을 회복한다[31]. 그런데 세포의 활성산소 수준이 높으면 최초의 설페닉산에 산소원자가 한 개 더 붙은 설피닉산(sulfinic acid)이 되고 추가로 더 붙으면 설포닉산(sulfonic acid)이 된다. 설피닉산과 설포닉산은 비가역적인 산화물로서 세포상태가 환원상태로 돌아가도 황화물로 돌아가지 않고 해당 PTP 분자는 활성을 복원하지 못한다.

그래서 PTP는 설페닉산이 더 이상 산화되지 않도록 하는 장치를 갖고 있는데 주변에 추가적인 시스테인과의 이황화 결합, 설펀아미드의 형성, 주변환경에 의한 설페닉산의 안정화 등이 알려져 있다. 먼저 추가적인 시스테인과의 이황화 결합은 cell division cycle (Cdc) 25, phosphatase of regenerating liver (Prl) 1 등의 PTP에서 발견되었고[33,34], 설펀아미드는 PTP1B와 수용체-PTPα에서 발견되었다[35-37]. 설페닉산의 안정화는 항산화 단백질인 퍼옥시레독신에서 발견되었는데[38], PTP와 같이 설페닉산을 형성하는 단백질들에서 추가로 발견될 것으로 예측된다.

이들 중 설펀아미드 형성의 경우는 구조적인 스위치가 발견되어 항체 및 조절단백질의 차별화된 인식에 역할을 할 것으로 생각된다 [39]. PTP는 암, 신경질환, 면역질환 등에 많이 관여하여서, 저해제 탐색을 통한 치료제 개발 연구가 많이 진행되고 있다. PTP 구조에 기반하여 PTP 활성을 조절하려는 연구가 많이 진행되고 있으며 [40-42], PTP 활성조절과 연관되어 있는 세포신호전달경로의 여러 단백질들도 질병과 관련한 치료제 개발에 사용될 수 있을 것으로 보인다.

5. 활성산소스위치와 질환 관련성

활성산소는 암, 당뇨병, 퇴행성신경질환 등 다양한 질환에서 중요한 역할을 한다는 것이 이미 알려져 있고 동물실험에서 활성산소를 제거했을 때 수명이 연장된다는 것도 증명되었다[2,3]. 따라서 활성산소의 생산을 조절하는 방법을 개발하거나 활성산소에 의해 구조기능스위치를 하는 단백질들의 활성도를 조절하는 방법을 개발하면 질환치료 및 노화조절에 유용할 것이다. 활성산소에 의해서 구조기능이 조절되는 단백질은 점차로 많이 밝혀지고 있으며 신호전달단백질, 혈관계 단백질, 면역관련 단백질 등 다양한 분야에 나타나고 있다.

활성산소에 의한 구조스위치는 본 소고에서 다루어진 박테리아의 전사인자 및 열충격단백질인 OxyR, Hsp33에서 자세히 연구되어 있으며 비슷한 기전이 최근에 연구되고 있는 초파리의 시각신호 단백질 INAD 및 인간혈압조절단백질 안지오텐시노제에서도 발견되고 있다. 안지오텐시노제의 경우는 임신부의 혈압상승과 자각전증의 치료를 위해 항산화제의 응용이 개발되고 있다[11]. 그 외에도 상처조직의 면역활성화 센서인 Lyn 등 여러 단백질들이 활성산소에 의해 기능이 조절되는 것이 밝혀지고 있으나 구조적인 정확한 기전은 아직 알려지지 않고 있다.

세포의 여러 중요단백질들이 활성산소에 의해서 기능이 조절됨이 밝혀지고 있고, 그 중 일부는 질병의 원인 및 진전에 중요하다는 것이 연구되어 있지만 항산화제를 사용하는 것에 대해서는 질병치료의 효과가 그다지 크지 않은 경우가 있다[43]. 혈압상승단백질인 안지오텐시노제처럼 활성산소의 역할이 직접적인 경우는 항산화제의 사용이 효과적일 것으로 예측되지만[11], 인산화효소, 탈인산화효소를 비롯해 NF- κ B, AP-1, p53 등의 전사인자의 경우처럼 세포 내의 여러 가지 네트워크가 관련되어 있는 경우는 단순한 항산화제의 사용보다는 관련 연결망 단백질의 기능을 직접적으로 조절하는 방법이 필요할 것이다.

결 론

세포 에너지 대사의 부산물로 생기는 활성산소는 세포손상 효과와 함께 세포기능 조절 효과를 갖는 것으로 나타나고 있다. 본 소고에서는 활성산소를 생산하는 전자 전달계의 특성과 아울러서 활성산소에 의해 세포기능 조절 효과를 나타내는 대표적인 단백질들의 구조기능스위치에 대해 고찰하였다. 활성산소스위치 단백질들은 혈압조절관련 질환과 상처의 면역반응에서 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌고 암, 당뇨병, 퇴행성신경질환에서도 단백질 탈인산화효소, 전사인자 등의 신호전달 경로를 통하여 관여하고 있어서 향후 다양한 질환의 치료제 표적으로 사용될 것으로 보인다.

활성산소스위치 단백질을 통한 세포기능조절에 있어서 또 한 가지의 흥미로운 이슈는 세포가 활성산소의 생산량을 적절하게 조절

할 수 있는가이다. 세포의 에너지 대사과정에서 세포기능조절에 필요한 양만큼의 활성산소만 만들어지는 것인지, 세포기능 조절과는 무관하게 활성산소가 만들어지고 이러한 활성산소의 세포손상효과에 대응하기 위하여 세포기능조절 기전이 진화하였는지 혹은 이 두 가지 면의 복합적인 현상을 갖고 있는지는 전자전달계에서 활성산소가 만들어지는 정확한 기전 및 다양한 활성산소스위치 단백질의 기전의 이해를 통하여 밝혀질 것이다.

REFERENCES

- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009;417:1-13.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483-95.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell* 2012;48:158-67.
- Ryu SE. Structural mechanism of disulphide bond-mediated redox switches. *J Biochem* 2012;151:579-88.
- Choi H, Kim S, Mukhopadhyay P, Cho S, Woo J, Storz G, et al. Structural basis of the redox switch in the OxyR transcription factor. *Cell* 2001;105:103-13.
- Lee C, Lee SM, Mukhopadhyay P, Kim SJ, Lee SC, Ahn WS, et al. Redox regulation of OxyR requires specific disulfide bond formation involving a rapid kinetic reaction path. *Nat Struct Mol Biol* 2004;11:1179-85.
- Mishra P, Socolich M, Wall MA, Graves J, Wang Z, Ranganathan R. Dynamic scaffolding in a G protein-coupled signaling system. *Cell* 2007;131:80-92.
- Liu W, Wen W, Wei Z, Yu J, Ye F, Liu CH, et al. The INAD scaffold is a dynamic, redox-regulated modulator of signaling in the *Drosophila* eye. *Cell* 2011;145:1088-101.
- Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264:224-36.
- Zhou A, Carrell RW, Murphy MP, Wei Z, Yan Y, Stanley PL, et al. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release. *Nature* 2010;468:108-11.
- Hoffmann DS, Weydert CJ, Lazartigues E, Kutschke WJ, Kienzle ME, Leach JE, et al. Chronic tempol prevents hypertension, proteinuria, and poor feto-placental outcomes in BPH/5 mouse model of preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:1058-65.
- Yoo SK, Starnes TW, Deng Q, Huttenlocher A. Lyn is a redox sensor that mediates leukocyte wound attraction in vivo. *Nature* 2011;480:109-12.
- Reece SY, Nocera DG. Proton-coupled electron transfer in biology: results from synergistic studies in natural and model systems. *Annu Rev Biochem* 2009;78:673-99.
- Koopman WJ, Nijtmans LG, Dieteren CE, Roestenberg P, Valsecchi F, Smeitink JA, et al. Mammalian mitochondrial complex I: biogenesis, regulation, and reactive oxygen species generation. *Antioxid Redox Signal* 2010;12:1431-70.
- Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol* 2010;45:466-72.
- Marchi S, Giorgi C, Suski JM, Agnoletto C, Bononi A, Bonora M, et al. Mitochondria-ros crosstalk in the control of cell death and aging. *J Signal Transduct* 2012;2012:329635.
- Dudkina NV, Kudryashev M, Stahlberg H, Boekema EJ. Interaction of complexes I, III, and IV within the bovine respirasome by single particle

- cryoelectron tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15196-200.
18. Althoff T, Mills DJ, Popot JL, Kuhlbrandt W. Arrangement of electron transport chain components in bovine mitochondrial supercomplex I1III2IV1. *EMBO J* 2011;30:4652-64.
 19. Block K, Gorin Y. Aiding and abetting roles of NOX oxidases in cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2012;12:627-37.
 20. Pallas M, Verdaguer E, Tajes M, Gutierrez-Cuesta J, Camins A. Modulation of sirtuins: new targets for antiageing. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2008;3:61-9.
 21. Chung JS, Park S, Park SH, Park ER, Cha PH, Kim BY, et al. Overexpression of Romo1 promotes production of reactive oxygen species and invasiveness of hepatic tumor cells. *Gastroenterology* 2012;143:1084-94 e7.
 22. Budanov AV. Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1679-90.
 23. Gertz M, Steegborn C. The Lifespan-regulator p66Shc in mitochondria: redox enzyme or redox sensor? *Antioxid Redox Signal* 2010;13:1417-28.
 24. Wang X, Mukhopadhyay P, Wood MJ, Outten FW, Opdyke JA, Storz G. Mutational analysis to define an activating region on the redox-sensitive transcriptional regulator OxyR. *J Bacteriol* 2006;188:8335-42.
 25. Kim SO, Merchant K, Nudelman R, Beyer WF Jr, Keng T, DeAngelo J, et al. OxyR: a molecular code for redox-related signaling. *Cell* 2002;109:383-96.
 26. Kim SJ, Jeong DG, Chi SW, Lee JS, Ryu SE. Crystal structure of proteolytic fragments of the redox-sensitive Hsp33 with constitutive chaperone activity. *Nat Struct Biol* 2001;8:459-66.
 27. Graumann J, Lilie H, Tang X, Tucker KA, Hoffmann JH, Vijayalakshmi J, et al. Activation of the redox-regulated molecular chaperone Hsp33--a two-step mechanism. *Structure* 2001;9:377-87.
 28. Reichmann D, Xu Y, Cremers CM, Ilbert M, Mittelman R, Fitzgerald MC, et al. Order out of disorder: working cycle of an intrinsically unfolded chaperone. *Cell* 2012;148:947-57.
 29. Vijayalakshmi J, Mukherjee MK, Graumann J, Jakob U, Saper MA. The 2.2 Å crystal structure of Hsp33: a heat shock protein with redox-regulated chaperone activity. *Structure* 2001;9:367-75.
 30. Chi SW, Jeong DG, Woo JR, Lee HS, Park BC, Kim BY, et al. Crystal structure of constitutively monomeric E. coli Hsp33 mutant with chaperone activity. *FEBS Lett* 2011;585:664-70.
 31. Tonks NK. Redox redux: revisiting PTPs and the control of cell signaling. *Cell* 2005;121:667-70.
 32. Kwon J, Lee SR, Yang KS, Ahn Y, Kim YJ, Stadtman ER, et al. Reversible oxidation and inactivation of the tumor suppressor PTEN in cells stimulated with peptide growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:16419-24.
 33. Rudolph J. Redox regulation of the Cdc25 phosphatases. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:761-7.
 34. Jeong DG, Kim SJ, Kim JH, Son JH, Park MR, Lim SM, et al. Trimeric structure of PRL-1 phosphatase reveals an active enzyme conformation and regulation mechanisms. *J Mol Biol* 2005;345:401-13.
 35. van Montfort RL, Congreve M, Tisi D, Carr R, Jhoti H. Oxidation state of the active-site cysteine in protein tyrosine phosphatase 1B. *Nature* 2003;423:773-7.
 36. Salmeen A, Andersen JN, Myers MP, Meng TC, Hinks JA, Tonks NK, et al. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B involves a sulphenyl-amide intermediate. *Nature* 2003;423:769-73.
 37. Yang J, Groen A, Lemeer S, Jans A, Slijper M, Roe SM, et al. Reversible oxidation of the membrane distal domain of receptor PTPalpha is mediated by a cyclic sulfenamide. *Biochemistry* 2007;46:709-19.
 38. Choi HJ, Kang SW, Yang CH, Rhee SG, Ryu SE. Crystal structure of a novel human peroxidase enzyme at 2.0 Å resolution. *Nat Struct Biol* 1998;5:400-6.
 39. Haque A, Andersen JN, Salmeen A, Barford D, Tonks NK. Conformation-sensing antibodies stabilize the oxidized form of PTP1B and inhibit its phosphatase activity. *Cell* 2011;147:185-98.
 40. Park H, Park SY, Oh JJ, Ryu SE. Identification of potent VHZ phosphatase inhibitors with structure-based virtual screening. *J Biomol Screen* 2013;18:226-31.
 41. Park H, Chien PN, Ryu SE. Discovery of potent inhibitors of receptor protein tyrosine phosphatase sigma through the structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:6333-7.
 42. Sarkis M, Tran DN, Kolb S, Miteva MA, Villoutreix BO, Garbay C, et al. Design and synthesis of novel bis-thiazolone derivatives as micromolar CDC25 phosphatase inhibitors: effect of dimerisation on phosphatase inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:7345-50.
 43. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JE, Ringman JM, Jicha GA, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69:836-41.