

*Sprague-Dawley*계 정상 흰쥐에서 위점막 알코올 탈수소효소 활성에 대한 성별의 영향

성기철¹ · 강주섭^{1*} · 이창호¹ · 고현철¹ · 신인철¹ · 강석한² · 진용철³ · 엄애선⁴

한양대학교 의과대학 ¹약리학교실 및 의과학연구소, ²생리학교실, ³내과학교실, ⁴생활과학대학 식품영양학과

The Effect of Gender on the Gastric Alcohol Dehydrogenase (GADH) Activity in Normal *Sprague-Dawley* Rats

Ki-Chul SUNG¹, Ju-Seop KANG^{1*}, Chang-Ho LEE¹, Hyun-Chul KOH¹, In-Chul SHIN¹, Sok-Han KANG²,
Yong-Chul JEON³ and Ae-Son OM⁴

¹Department of Pharmacology and Institute of Biomedical Sciences, Hanyang University, College of Medicine,
Seoul 133-791, Korea

²Department of Physiology, Hanyang University, College of Medicine, Seoul 133-791, Korea

³Department of Internal Medicine, Hanyang University, College of Medicine, Seoul 133-791, Korea

⁴Department of Food and Nutrition, Hanyang University, College of Home Economics, Seoul 133-791, Korea.

(Received March 8, 2000; accepted March 24, 2000)

Abstract – Several studies have shown that the stomach has sufficient alcohol dehydrogenase (ADH) activity to metabolize some amount of orally administered alcohol and the sex-related differences in the first-pass metabolism of alcohol might be associated with differences in the activity of gastric ADH(GADH). The aim of this study was to assess the sex-related differences in GADH in 48 male and 48 female *Sprague-Dawley* rats aged 1, 4, 10, 15, 20, and 30 weeks which each aged group had same sex ratio. The GADH activity was determined spectrophotometrically at 37°C. The formation of NADH was monitored at 340 nm for 10 minutes in the 1 ml of reaction mixture (0.5 M of Tris-HCl, pH 7.2 + 1.5 M of ethanol + 2.8 mM of NAD + 30 µl of gastric mucosal supernatant). The GADH activity (nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) was calculated using molecular extinction coefficient of 6.22 cm²/µM for NADH. The GADH activities were 2.94±0.82 (n = 48) in female rats and 3.34±2.17 (n=48) in male rats and had not significant difference between sex. However, the GADH activities were significantly (p<0.01) higher in female (1.91±0.59 and 3.30±0.49) than in male (0.68±0.43 and 1.92±0.81) of 1 and 4 weeks rats. However, it was significantly (p<0.05) higher in male (6.48±1.81, 3.65±1.04 and 5.13±1.30) than in female (4.23±1.23, 2.18±0.77 and 2.56±0.93) of 10, 20 and 30 weeks rats, respectively. Therefore, the results suggested that sex-related differences of the GADH activities in same aged rats were existed by age.

Keywords □ Gastric alcohol dehydrogenase(GADH), FPM(First-pass metabolism), Sex-related differences, ADH activity

알코올은 약리학적인 중요성보다는 사회적이나 독성학적으로 중요한 대표적으로 남용되고 있는 물질이다. 알코올은 신체에 대한 영향은 매우 다양하지만 그 중에서도 중추신경계와 간장 및 위장에 대한 작용이 가장 크며 혈중 알코올농도와 깊은 관계가 있다. 알코올은 위와 소장에서 주로 흡수되지만 위내 음식물, 알코올 함유 음료의 종류와 알코올 농도, 섭취시간 등 여러 인자때문에 장관흡수율이 변할 수 있

다. 알코올의 대사과정에서 속도조절 단계는 알코올 탈수소효소(ADH: alcohol dehydrogenase)에 의하여 알데하이드로 대사 되는 과정이며, 주로 간 세포질에 존재하며 아연을 함유하고 있는 5개의 동위효소 복합체에서 일어나고 일부는 간세포 cytochrome P450-2E1에 의하여 이루어진다(Wilkinson, 1980).

한편, 위점막에 존재하는 알코올 탈수소효소(GADH: gastric ADH)의 활성은 간장에 존재하는 알코올 탈수소효소(LADH, liver ADH)에 비하여 낮지만 경구로 섭취된 알코

*To whom correspondence should be addressed.

올이 혈중으로 흡수되는 정도인 생체이용률에 유의하게 영향을 준다(Frezza 등, 1990)고 알려져 있다. 알코올의 생체이용률에 영향을 미치는 초회통과효과(FPM: first-pass metabolism)는 이론적으로 전신순환으로 흡수되는 과정에서 통과해야 하는 위와 장관 벽 및 간장 등에서 이루어지지만 이 중에서도 GADH가 중요하게 관여한다고 알려져 있다(Julkunen 등, 1985; Caballeria 등, 1989a). 10% 알코올을 건강한 성인 남자가 경구로 섭취한 경우에 약 28%정도가 혈중으로 흡수되기 전에 위 점막에서 대사 된다(Sharma 등, 1992)고 한다. 알코올의 FPM에 대한 GADH의 중요성은 그 정도와 ADH의 활성과의 상관관계에서 잘 알 수 있다. 알코올 중독자는 지속적인 알코올 섭취때문에 GADH 활성이 상당히 억제되어(DiPadova 등, 1992) 그 만큼 혈중으로 흡수되는 알코올 양이 많아져서 독성이 증가할 수 있고, 여성에서도 알코올의 FPM 정도가 남자보다 낮기 때문에(Frezza 등, 1990) 알코올 흡수율이 높은 것도 GADH의 활성 감소와 깊은 관련이 있다고 할 수 있다. 또한 위궤양 치료제인 Histamine(H)₂-수용체 길항제 등도 GADH 활성을 억제하므로 H₂-수용체 길항제를 복용하고 있는 환자에서 알코올 섭취 시에 위 점막에서 일어나는 알코올의 FPM이 감소하여 혈중으로 흡수되는 알코올 양이 증가하므로(Amir 등, 1996; Baraona 등, 1994; Gupta 등, 1995) H₂-수용체 길항제를 복용하지 않는 사람보다 알코올 독성이 증가할 가능성이 있다. 따라서 위를 절제한 사람(Baraona 등, 1994), 여성, 알코올 중독자 및 H₂-수용체 길항제 복용자들은 같은 양의 알코올을 섭취하더라도 정상인보다 혈중 알코올 농도가 높아서 빨리 취하고 알코올의 장기에 대한 독성이 증가할 수 있다. 그러므로, 본 연구에서는 GADH의 활성과 알코올의 FPM과의 연관성에 대한 다양한 연구결과와 알코올의 FPM이 성별에 따라 다르다는 일부 보고의 결과를 토대로 하여 흰쥐의 각 연령 군에서 성별에 따라 GADH 활성을 측정 비교하여 성별에 따라 성숙도와 GADH 활성과의 상관성을 밝히고 알코올 생체이용률에 대한 성별의 영향에 대한 객관적인 근거를 제시하고자 한다.

재료 및 방법

대상

1주, 4주, 10주, 15주, 20주, 30주령의 Sprague-Dawley 계 정상흰쥐를 각각 16마리(암:수=8:8)씩 96마리를 대상으로 위문부에서 채취한 점막조직을 실험재료로 사용하였다.

재료 및 방법

정상 흰쥐의 GADH 활성의 반응속도를 정하기 위하여 건강한 흰쥐의 위문부에서 채취한 점막조직을 이용하였다.

점막조직은 위를 절제한 다음 차가운 생리식염수에 수 차례 씻고 차가운 유리판 위에서 조심스럽게 점막조직을 끊어내어 무게를 재고 1.15% potassium chloride 용액(10 ml/g of tissue)에서 분쇄기로 갈아서 10,000×g에서 원심분리하고 상층액을 다시 4°C에서 100,000×g로 원심분리하여 점막세포의 세포질을 얻었다. 세포질 ADH의 활성은 22°C와 pH 7.0에서 0.1 M의 phosphate 완충액에서 2.4 mM의 NAD⁺(nicotinamide adenine dinucleotide)가 NADH로 환원되는 정도를 측정하였다(Bonnichsen 및 Brink, 1955). 30, 100, 500, 1000과 2000 mM의 알코올을 각각 사용하여 Lineweaver-Burk/Dixon plot을 작성하였고 GADH의 Km (Michaelis-상수)를 구하였다. 그리고, 각 연령군의 흰쥐에서 위점막을 채취하여 차가운 생리식염수로 씻고 0.5 mM의 dithiothreitol을 함유한 pH 7.2인 0.05 M의 Tris-HCl buffer에 담그고 분쇄시킨 후 1시간동안 40,000×g로 원심분리하고 상층액을 즉시 ADH 활성을 측정하기 위하여 사용하였다. ADH 활성 측정은 분광광도계 (Hewlett Packard 8453+89090A)로 340 nm에서 10분 동안 반응시킨 후 측정하였고 각 개체의 시료에 알코올 없이 반응시킨 공시료를 두었다. 반응혼합물은 용량이 1.0 ml 이고, 0.5 M의 Tris-buffer(pH 7.2)와 1.5 M의 ethanol과 2.8 nM의 NAD⁺ 및 30 μL의 위 점막조직 상층액으로 구성되었고 ADH 활성은 NADH의 분자 흡광계수(6.22 cm²/(M))를 이용하여 계산하였다. 단백질의 정량은 소 혈청 알부민을 표준 단백질로 하여 Bradford 방법(1976)에 의하여 측정하였다. 위와 같은 방법으로 얻은 ADH 활성은 환원된 NADH를 nM/min/mg of cytosolic protein으로 표시하였다. 각 군의 측정치는 평균± 표준편차로 표시하였고 각 군간의 유의성 검정은 ANOVA test와 paired t-test로 하였으며 유의수준은 p 값이 0.05이하로 하였다.

실험결과

정상흰쥐의 2.8 mM의 NAD⁺에서 Lineweaver-Burk/Dixon 도표 (1/[Velocity] vs 1/[Substrate])의 성별 차이

암컷은 $1/[Velocity]=8.64(1/[Substrate])+0.29$ 이었고, $V_{max}=3.50$ mM/L/min과 $K_m=30.20$ mM이었다. 수컷은 $1/[Velocity]=11.27(1/[Substrate])+0.43$ 이었고 $V_{max}=2.32$ mM/L/min과 $K_m=26.11$ mM이었다. GADH 활성이 최대를 반영하는 알코올의 농도($V_{max} : K_m$ ratio)는 암컷은 0.12이고 수컷은 0.09로 서로 다른 활성의 특성을 보여 주었다.

수컷 흰쥐의 연령에 따른 GADH의 활성분포

1주령 흰쥐의 활성은 0.68 ± 0.43 이었고 4주령에서 1.92 ± 0.81 , 10주령에서 6.48 ± 1.81 로 최고치로 증가하였다가 15주령에서 3.27 ± 1.78 로 유의하게($p<0.01$) 감소한 후

20주령에서 3.65±1.04, 30주령에서 5.13±1.30으로 지속적으로 증가하는 양상이었다(Table. I).

암컷 흰쥐의 연령에 따른 GADH의 활성분포

1주령 흰쥐의 활성은 1.91±0.01이었고 4주령에서 3.30±0.49, 10주령에서 4.23±1.23으로 유의하게(p<0.01) 증가하였다가 15주령에서 2.17±1.42, 20주령에서 2.24±0.80로 유의하게(p<0.01) 감소하였으며 30주령에서 2.56±0.93으로 약간 증가하는 양상을 보여주었다(Table II).

각 연령에서 성별에 따른 흰쥐의 GADH의 활성의 차이

총 개체에서 성별에 대한 활성은 각각 2.94±0.82(n=48)와 3.34±2.17(n=48)로 유의한 차이는 보이지 않았으나 각 연령에서 보면 1주령과 4주령에서 암컷의 활성이 1.91±0.01과 3.30±0.49로 수컷보다 유의하게(p<0.01) 증가하였고 10주령에서 수컷의 활성이 6.48±1.81로 암컷의 4.23±1.23보다 153%로 유의하게(p<0.05) 증가하였으며, 15주령에서 수컷의 활성이 3.27±1.78로 암컷의 2.17±1.42보다 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다. 20주령과 30주령 수컷의 활성은 각각 3.65±1.04와 5.13±1.30으로 암컷의 2.24±0.80과 2.56±0.93보다 163%(p<0.05)와 200%(p<0.01)로 유의하게 증가하였다(Fig. 1).

고찰 및 결론

ADH는 척추동물에서 체내의 알코올을 대사하는 주된 효소이며 인간의 ADH는 광범위하게 연구되고 있다. 인간의

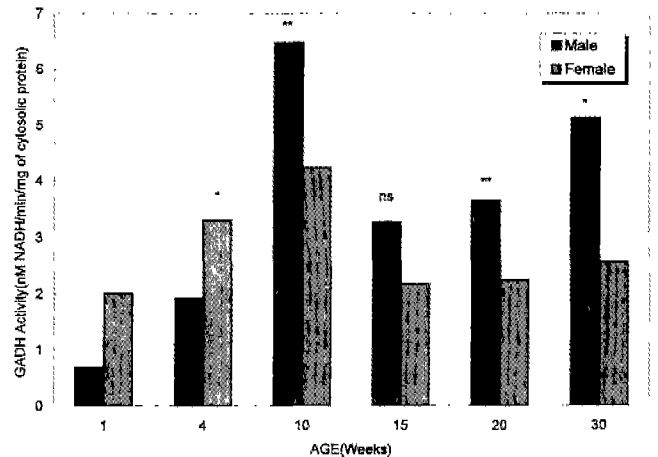


Fig. 1. Difference of the changes of the GADH activity (nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) with ages in both sex *Sprague-Dawley* rats. Data are mean±SD(n=8) of each aged groups. *Significantly different between two groups(p<0.01), ** (p<0.05) and ns (not significant).

Table I. Changes of the GADH activity (mean±SD, nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) in the male *Sprague-Dawley* rats

Age(weeks)	1	4	10	15	20	30
Activity(n=16)	0.68±0.43	1.92±0.81	6.48±1.81	3.27±1.78	3.65±1.04	5.13±1.30
p-value <	0.01					

Gastric ADH activity was determined spectrophotometrically at 340 nm by measuring the production of NADH at 37°C for 10 minutes in the 1 ml of reaction mixture(0.5 M/L of Tris-HCl, pH 7.2; 1.5 M/L of ethanol; 2.8 mM/L of NAD⁺; 30 µL of gastric mucosal supernatant). The ADH activity (nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) was calculated using molecular extinction coefficient of 6.22 cm² /µM for NADH. The p-values calculated by ANOVA test indicate statistically significant differences between each aged groups.

Table II. Changes of the GADH activity (mean±SD, nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) in the female *Sprague-Dawley* rats

Age(weeks)	1	4	10	15	20	30
Activity(n=16)	2.01±0.01	3.30±0.49	4.23±1.23	2.17±1.42	2.24±0.80	2.56±0.93
p-value <	0.01					

Legends are the same as in Table 1.

Table III. Effects of sex on the GADH activity(mean±SD, nM of NADH/min/mg of cytosolic protein) in the same aged *Sprague-Dawley* rats

Age(weeks)	1	4	10	15	20	30
Male(n=8)	0.68±0.43	1.92±0.81	6.48±1.81	3.27±1.78	3.65±1.04	5.13±1.30
Female(n=8)	2.01±0.01	3.30±0.49	4.23±1.23	2.17±1.42	2.24±0.80	2.56±0.93
p-value <	0.01	0.01	0.05	ns	0.05	0.01

Legends are the same as in Table 1(materials and method). The p-values calculated by paired t-test indicate statistically significant differences between the corresponding aged group values of both sex rats(p<0.01, p<0.05, and ns; not significant, respectively).

ADH의 동위효소는 기능과 생리화학적으로 3가지 군(I, II, III)으로 구분되고 있다(Vallee 및 Bazzone, 1983). 대사와 약리학적인 측면에서 흰쥐가 알코올 연구에 가장 많이 사용되며 대부분의 생리실험에서는 알코올에 대한 매우 낮은 Km을 지니는 간장 ADH에 대한 연구이지만(Julia 등, 1987), 최근에 흰쥐의 간장 ADH이외에 조직과 장기에 불규칙하게 분포하고 있는 ADH 동위효소인 위장, 눈, 폐에 존재하는 ADH-1과 모든 장기에 분포하는 ADH-2 및 간장에 존재하는 ADH-3이 연구되고 있다. 3가지 ADH의 동위효소들은 분명한 효소역학적 차이점이 있으며 인간의 ADH의 특성과 유사하다. 흰쥐에서 간장이외의 장기에 ADH에 의한 알코올의 대사는 부분적으로 알려지고 있다(Lad 및 Leffert, 1983; Crabb 등, 1983; Mezey 및 Potter, 1983). 그 이후에 경구투여 후에 보이는 알코올의 FPM에 대한 연구가 진행되면서 위에서 알코올의 FPM이 흡수동태에 중요하게 영향을 미치므로 경구로 투여된 알코올의 일부가 전신순환으로 도달하지 못한다(Julkunen 등, 1985)는 것이 보고되었고, 알코올의 항정상태 혈중농도(Css: steady-state concentration)를 30 mM로 유지하기 위한 용량에서는 소화관에서 FPM이 약 20%로 보고(Caballeria 등, 1985) 되고 있다. 알코올의 FPM에 영향을 미치는 요소 중에 금식은 FPM을 감소시켜 알코올의 흡수량을 증가시키므로 혈중 알코올 농도를 증가시킬 수 있고(DiPadova 등, 1987), 섭취하는 알코올 농도도 중요한 요소가 되므로 10% 알코올보다 4% 알코올에서 FPM이 유의하게 감소되어 있으며(Sharma 등, 1993) 식사 후에 10% 알코올 300 mg/kg을 섭취한 건강한 남자에서 FPM은 84.5 mg/kg로 약 28%가 된다는 보고(Sharma 등, 1992)도 있다. 금식과 혈중 알코올 농도의 관계는 위 배출시간을 감소시켜서 위에서 ADH의 작용시간을 단축시키는 것과 연관이 있으며 FPM에 대한 일간다양성에 대한 보고(Palmer 등, 1991)도 있다. 또한 남성보다 여성에서 알코올의 FPM이 유의하게 감소되어 있고(Frezza 등, 1990) 알코올 중독자에서는 간장에서 알코올 대사속도가 증가하여도 1회 경구 투여 후 혈중 농도가 증가하는 것은 알코올의 FPM에 관여하는 GADH 활성이 감소되었기 때문이라고 해석하고 있다(DiPadova 등, 1987; Frezza 등, 1990). 그러나 이러한 일반적인 요소들의 영향으로 개인의 알코올에 대한 FPM의 양적변동을 예측하기는 어려운 문제이며 인종과 개인의 GADH 활성에 대한 유전적 요소를 밝히는 것도 중요한 것으로 판단되며, 일부에서는 일본인과 미국인 남성에서 관찰된 GADH 활성에 대한 유전학적 다양성의 유사함을 보고하였다(Baraona 등, 1991).

알코올의 FPM은 이론적으로 위장, 장관, 간장 등에서 이루어지지만 양적으로 가장 중요한 장소는 위장이라고 할 수 있다(Caballeria 등, 1989b). 건강한 성인남자에서 알코올을 십이지장내로 투여하면 경구투여보다 혈중 농도가 매우 높

은 것은 십이지장이하의 소화관에서는 거의 FPM을 무시할 수 있고 부분적으로 위를 절제한 환자에서도 경구투여 후에 측정되는 혈중 알코올 농도 곡선이 정맥 내로 투여한 후에 작성한 것과 매우 유사하여 FPM이 거의 관찰되지 않았다(Caballeria 등, 1989a). 그러므로 십이지장내로 투여하거나 문맥 내로 투여할 때 혈중으로 들어가는 알코올의 양이 정맥 내로 투여할 때 관찰되는 양과 비슷하고 경구로 투여할 때보다 유의하게 증가한 것으로 보아 FPM은 위에서 주로 일어나며 간장이나 소화관의 작용은 미약하다는 것을 의미한다(Lim Jr 등, 1993)고 할 수 있다. 흰쥐에서도 알코올을 십이지장내 또는 문맥 내로 투여하면 FPM이 거의 무시되므로 경구로 투여할 때보다 혈중 알코올 농도가 매우 높다는 보고하였다(Julkunen 등, 1985). 최근에는 쥐의 위점막 배양세포 내에서 일어나는 알코올의 대사량을 측정된 결과(Baraona 등, 1994)는 생체내에서 관찰되는 위 점막세포에서 일어나는 알코올의 FPM을 설명할 수 있는 충분한 증거가 될 수 있다.

ADH는 소화관 전체에 분포하지만 위에 가장 풍부하며 위 유문부 이하에도 일부가 존재한다. GADH는 경구로 섭취된 알코올이 위를 통과할 때 알코올을 대사할 수 있으며 위의 벽세포(parietal cell)와 주세포(chief cell)에는 활성이 낮고, 위 점막을 덮고 있는 점액을 생산하는 상피세포에 풍부하다(Maly 등, 1992). 간장 ADH는 저농도(5 mM/L 이하) 알코올에서 최고의 활성을 보이고 고농도(3 M/L 이상) 알코올에서는 억제 받지만 사람의 GADH는 3 M/L의 농도에서도 제2의 활성증가를 보인다(Hernandez-Munoz 등, 1990). 이처럼 GADH는 알코올에 대한 Km이 매우 높고 ADH의 억제제인 pyrazole의 억제작용에 대하여 저항성이 있는데(Ditlow 등, 1984) 이것은 음주 후에 위 점막에 나타나는 다양한 알코올 농도에서도 활성을 보이는 다양한 ADH 동위효소가 존재한다(Halsted 등, 1973)는 것을 의미한다. 전기영동에서 음극에 보이며 간장 ADH와 비슷한 ADH 동위효소(Class I)는 알코올에 강한 친화력을 보이며 위장내의 알코올 농도가 5 mM/L의 정도로 감소할 때 까지 음주 후 장시간동안 작용할 수 있다. 대부분의 다른 조직에 존재하는 ADH(Class III) 동위효소는 알코올에 친화력이 약하며 실제적으로 포화상태가 아니므로 위 내에 알코올이 고농도로 존재할 때 대사시킬 수 있다. 또한 위 점막에는 ADH와 다른 두 개의 동위효소가 있으며 전분 겔 전기영동에서 느린 음극성을 보이며, 이것은 대부분의 일본인에서는 존재하지 않는다(Baraona 등, 1991).

GADH는 점액분비 상피세포의 세포질에 존재하며(Maly 등, 1992) 간장 ADH와는 달리 낮은 농도 알코올에서 최고의 활성을 보이고 고농도 알코올에서는 억제 받을 수 있다(Mirmiran-Yazdy 등, 1995)고 하였다. 흰쥐의 GADH에 대한 성별차이에 대한 연구에서 150-180 g의 개체에서는 암컷

에서 GADH의 활성이 수컷보다 높으며 정상이거나 금식시킨 수컷 흰쥐의 효소활성과 효소단백질 양을 감소시킨 개체에서는 암수의 차이가 없어졌다(Mezey 등, 1992). 그러나 이런 결과는 인간에서 내시경시술 동안의 금식상태에서 측정하는 GADH가 여성보다 남성에서 유의하게 높다(Frezza 등, 1990)는 결과와 다르다. 한편, 본 연구의 결과에서는 암수 흰쥐에서 연령에 따라 GADH 활성이 유의하게 변동하고 있으며 총 개체에서 암수의 평균활성은 유의한 차이를 보이지 않았으나 각 연령별 활성의 차이는 1주령과 4주령에서 암컷의 활성이 수컷보다 유의하게 증가하였고 10주령 수컷의 활성도가 암컷보다 유의하게 증가하였으나 15주령에서는 수컷에서 증가하였고 유의한 증가는 아니었다. 20주와 30주령 수컷의 활성은 암컷보다 유의한 증가를 보여주었다. 이와 같이 각 연령에 따라 GADH의 활성의 차이가 성별에 따라 서로 상반되는 결과를 보여 주므로 성별이 활성도에 영향을 미치는 요소임은 분명하지만 개체의 연령에 따라 다른 요소가 복합적으로 관여할 가능성을 시사하는 결과라고 할 수 있다. 흰쥐에서 정소를 제거하면 간장 ADH의 활성은 증가하지만 GADH 활성은 변화가 없었고(Mezey 등, 1980), 난소를 제거하면 위점막과 간장의 ADH의 활성은 변화가 없었다(Mezey 등, 1981). 그러므로 GADH의 활성에 대한 성별차이와 암컷 흰쥐에서 금식기에 GADH 활성이 유의하게 감소하는 이유는 알려져 있지 않고 있지만, 하나의 원인으로 지적되고 있는 것은 암수에서 금식기에 성장호르몬의 분비양상과 반응의 차이가 지적되고 있으며, 수컷 흰쥐에서는 성장호르몬의 분비가 매 3-4시간 마다 집중적으로 분비되어 최고 혈중농도를 보이는 반면에 암컷에서는 비교적 일정한 혈중농도를 유지한다는 점이 다르다(Paladini 등, 1983)는 것이다. 그러나, 인간에서는 금식 72시간 후에 혈중 성장호르몬 농도의 증가가 여성보다 남성에서 더 크고(Merimee 등, 1976) 흰쥐에서는 금식 16시간 후에 비슷한 양상을 보였다(Garay 등, 1971). 한편 8주령과 48주령의 F344계 흰쥐에서 GADH 활성에 대한 성별의 차이가 연령에 따라 영향을 받았으며 암컷보다 수컷에서 연령의 영향이 뚜렷하였다(Seitz 등, 1989)고 하지만 8주령과 48주령 개체의 LADH와 GADH의 활성에 대한 비교이므로 전반적인 개체성숙도에 따른 활성 변화양상으로 보기에는 한계가 있다고 생각한다. 따라서 본 연구는 성숙시기에 따라 측정된 활성변화에 대한 결과이며 각 개체의 성숙도에서 성별에 의한 활성의 변화를 관찰한 것이며, 개체의 성숙도를 무시하면 GADH의 활성은 성별에 따라 큰 차이가 없었으나, 주령을 고려한 성숙단계에서 성별에 따라서는 유의한 차이를 보였다. 동일한 주령층에서의 성별의 차이는 1주령과 4주령에서는 암컷의 활성이 유의하게 증가한 후 10주령 이후의 성숙한 개체에서는 수컷의 활성이 유의하게 증가하는 경향이 있으므로 GADH의 활성에는 성별이 유의하게 영향을 미친

다고 생각된다. 결론적으로 성별에 따라 개체의 주령을 무시하면 GADH의 활성은 큰 차이를 볼 수 없었으나 각 주령을 고려한 성숙단계별 성별에 따라 유의한 차이를 보였으며 동일한 주령층에서의 성별의 차이는 1주령과 4주령에서는 암컷의 활성이 유의하게 증가한 후 10주령 이후의 성숙한 개체에서는 수컷의 활성이 유의하게 증가하는 경향을 보여주었으므로 GADH의 활성에는 성별이 유의하게 영향을 미친다고 사료된다.

참고문헌

- Amir, I., Anwar, N., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1996). Ranitidine increases the bioavailability of imbibed alcohol by accelerated gastric emptying. *Life Sci.* **58**, 511-518.
- Bradford, M.M. (1976). A refined and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **72**, 248-251.
- Baraona, E., Yokoyama, A., Ischii, H. and Hernandez-Munoz, R. (1991). Lack of alcohol dehydrogenase isozymes activities in the stomach of Japanese subjects. *Life Sci.* **49**, 1929-1934.
- Baraona, E., Gentry, R.T. and Lieber, C.S. (1994). Bioavailability of alcohol : Role of gastric metabolism and its interaction with other drugs. *Dig. Dis.* **12**, 351-367.
- Bonnichsen, R.K. and Brink, N.G. (1955). Liver alcohol dehydrogenase. In: Colowick SP, Kaplan N(eds) *Methods of enzymology*, Vol 1. Academic Press, New York, p 496.
- Caballeria, J., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1985). The contribution of the stomach to ethanol oxidation in the rat. *Life Sci.* **41**, 1021-1027.
- Caballeria, J., Frezza, M., Hernandez-Munoz, R., DiPadova, C., Baraona, M.A.K.E. and Lieber, C.S. (1989a). Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: Effect of gastrectomy. *Gastroenterology* **97**, 1205-1209.
- Caballeria, J., Baraona, E., Rodamilans, M. and Lieber, C.S. (1989b). Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels. *Gastroenterology* **96**, 388-392.
- Crabb, D.W., Bosron, W.F. and Li, T.K. (1983). Steady-state kinetic properties of purified rat liver alcohol dehydrogenase: application to predicting alcohol elimination rates *in vivo*. *Arch. Biochem. Biophys.* **224**, 299-309.
- Ditlow, C.C., Holmquist, B., Morelock, M.M. and Vallee, B.L. (1984). Physical and enzymatic properties of a class II alcohol dehydrogenase isozyme of human liver: *pi*-ADH. *Biochemistry* **23**, 6363-6368.
- DiPadova, C., Worner, T.M., Julkunen, R.J.K. and Lieber, C.S. (1987). Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology* **92**, 1169-1173.
- DiPadova, C., Roine, R., Frezza, M., Gentry, T., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1992). Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion; Comparison with

- other H₂-receptor antagonists. *J.A.M.A.* **267**, 83-86.
- Frezza, M., DiPadova, C.D., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1990). High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N. Eng. J. Med.* **322**, 95-99.
- Garay, G.L., Martin, J.M. and Akerblom, H.K. (1971). Immunoreactive rat growth hormone; physiological variations in serum and urine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **49**, 727-733.
- Gupta, A.M., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1995). Significant increase of blood alcohol by cimetidine after repetitive drinking of small alcohol doses. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **19**, 1083-1087.
- Halsted, C.H., Robles, E.A. and Mezey, E. (1973). Distribution of ethanol in the human gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* **26**, 831-834.
- Hernandez-Munoz, R., Caballeria, J., Baraona, E., Uppal, R., Greenstein, R. and Lieber, C.S. (1990). Human gastric alcohol dehydrogenase; its inhibition of H₂-receptor antagonists, and its effect on bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **14**, 946-950.
- Julia, P., Parres, J. and Pares, X. (1987). Characterization of three isoenzymes of rat alcohol dehydrogenase: tissue distribution, physical and enzymatic properties. *Eur. J. Biochem.* **162**, 179-189.
- Julkunen, R.J.K., DiPadova, C., Lieber, C.S. (1985). First pass metabolism of ethanol-A gastrointestinal barrier against systemic toxicity of ethanol. *Life Sci.* **37**, 567-573.
- Lad, P.J. and Leffert, H.L. (1983). Rat liver alcohol dehydrogenase I. purification and characterization. *Anal. Biochem.* **133**, 350-361.
- Lim Jr, R.T., Gentry, R.T., Ito, D., Yokoyama, H., Baraona, E. and Lieber, C.S. (1993). First-pass metabolism of ethanol in predominantly gastric mucosa. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **17**, 1337-1344.
- Maly, I.P., Arnold, M., Krieger, K., Zalewska, M. and Sasse, D. (1992). Intramucosal distribution of gastric alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase activity in rats. *Histochemistry* **98**, 311-315.
- Merimee, T.J., Pulkkinen, A.J. and Burton, C.E. (1976). Diet-induced attentions in hGH secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42**, 931-937.
- Mezey, E., Potter, J.J., Harmon, S.M. and Tsitouras, P.D. (1980). Effects of castration and testosterone administration on rat liver alcohol dehydrogenase activity. *Biochem. Pharmacol.* **29**, 3175-3180.
- Mezey, E., Potter, J.J. and Tsitouras, P.D. (1981). Liver alcohol dehydrogenase activity in the female rat: Effects of orchietomy and estradiol administration. *Life Sci.* **29**, 1171-1176.
- Mezey, E. and Potter, J.J. (1983). Separation and partial characterization of multiple forms of rat liver alcohol dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys.* **225**, 787-794.
- Mezey, E., Sharma, S., Rennie, L. and Potter, J.J. (1992). Sex differences in gastric dehydrogenase activity in Sprague-Dawley rats. *Gastroenterology* **103**, 1804-1810.
- Mirmiran-Yazdy, S.A.A., Haber, P.S., Korsten, M.A., Mak, K.M., Gentry, R.T., Batra, S.C. and Lieber, C.S. (1995). Metabolism of ethanol in rat gastric cells and its inhibition by cimetidine. *Gastroenterology* **108**, 737-742.
- Paladini, A.C., Pena, C. and Poskus, E. (1983). Molecular biology of growth hormone. *CRC Crit. Rev. Biochem.* **15**, 25-56.
- Palmer, R.H., Frank, W.O., Nambi, P., Wetherington, J.D. and Fox, M.J. (1991). Effects of various concomitant medications on gastric alcohol dehydrogenase and the first-pass metabolism of ethanol. *Am. J. Gastroentrol.* **86**, 1749-1755.
- Seitz, H.K., Meydani, M., Ferschke, I., Simanowski, U.A., Boesche, J., Bogusz, M., Hoepker, W.W., Blumberg, J.B. and Russell, R.M. (1989). Effect of aging on in vivo and in vitro ethanol metabolism and its toxicity in F344 rats. *Gastroenterology* **97**, 446-456.
- Sharma, R., Gentry, R.T., Lim Jr, R.T. and Lieber, C.S. (1992). First-pass metabolism of alcohol; absence of diurnal variation and its inhibition by cimetidine after an evening meal. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 135-139.
- Sharma, R., Gentry, R.T., Chayes, Z. and Lieber, C.S. (1993). Higher concentration of alcohol yield lower blood alcohol levels because of slower gastric emptying and increased first-pass metabolism of alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **17**, 447-451.
- Vallee, B.L. and Bazzone, T.J. (1983). Isozymes of human liver alcohol dehydrogenase. *Isozymes Curr. Top. Biol. Med. Res.* **8**, 219-244.
- Wilkinson, P.K. (1980). Pharmacokinetics of ethanol; a review. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **4**, 6-21. 26