

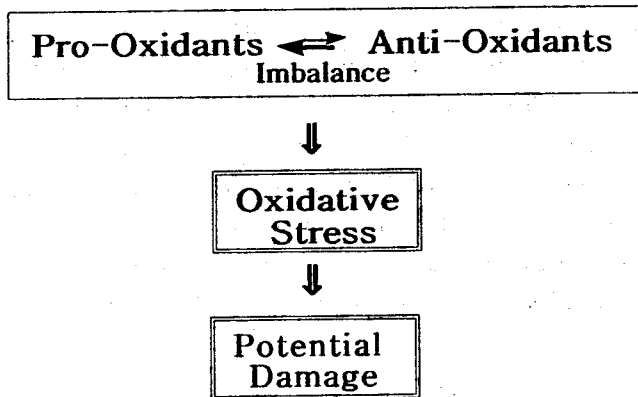
## Oxidative Stress and Vitamin E

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과  
이 양 자

### 1. 서 론

산소없이 생명이 유지될 수 없지만, 생명이 유지되는 동안 체내에서는 reactive oxygen species(ROS)가 계속 생성되고 있다.

공기(산소)를 호흡하며 살아가는 생명체(aerobic organisms)세포의 일반 대사과정에 이 ROS가 깊이 관여하므로, 정상시에는 산화제(oxidants)로 작용하는 이들의 수준이 항산화제(anti-oxidants)영양소들과 균형을 이루게 되며, 이러한 균형이 깨어질 때 ROS의 작용은 toxicity내지 질병상태로 기울어지게 된다.



#### Reactive Oxygen Species:

Aerobic organism에서 생성가능한 ROS의 종류가 다음그림에 나타나 있다.

Table 1. Reactive Oxygen Species (ROS)

<u>Free radicals</u>	
Hydroxyl radical	OH <sup>·</sup>
Superoxide radical	O <sub>2</sub> <sup>·-</sup>
Nitric oxide radical	NO <sup>·</sup>
Lipid peroxy radical	LOO <sup>·</sup>

<u><i>Non-radicals</i></u>	
Hydrogen peroxide	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Singlet oxygen	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
Hypochlorous acid	HOCl
Ozone	O <sub>3</sub>

Ref: ILSI-Europe concise monograph series, '95.

ROS는 oxidant로 작용하며 다른 물질에 산소를 주려는 성질을 갖고 있다. Free radical은 하나 또는 그 이상의 쌍을 이루지 않은 전자를 갖고 있으며 불안정하여 반응력이 크다

### *Sources of Reactive Oxygen Species:*

Reactive oxygen species는 aerobic organism의 정상 대사 과정에서 생겨날 수 있으며 한편 외부 인자로부터 만들어 질 수도 있다.

**Table 2. Sources of Free Radicals**

<u><i>Internally generated sources</i></u>
Mitochondria
Phagocytes
Xanthine oxidase
Reactions involving iron and other transition metals
Arachidonate pathways
Peroxisomes
Exercise
Inflammation
Ischemia/ reperfusion (re-oxygenation injury)
<u><i>External sources</i></u>
Cigarette smoke
Environmental pollutants
Radiation
UV light
Certain drugs, pesticides, anaesthetics, and industrial solvents
Ozone

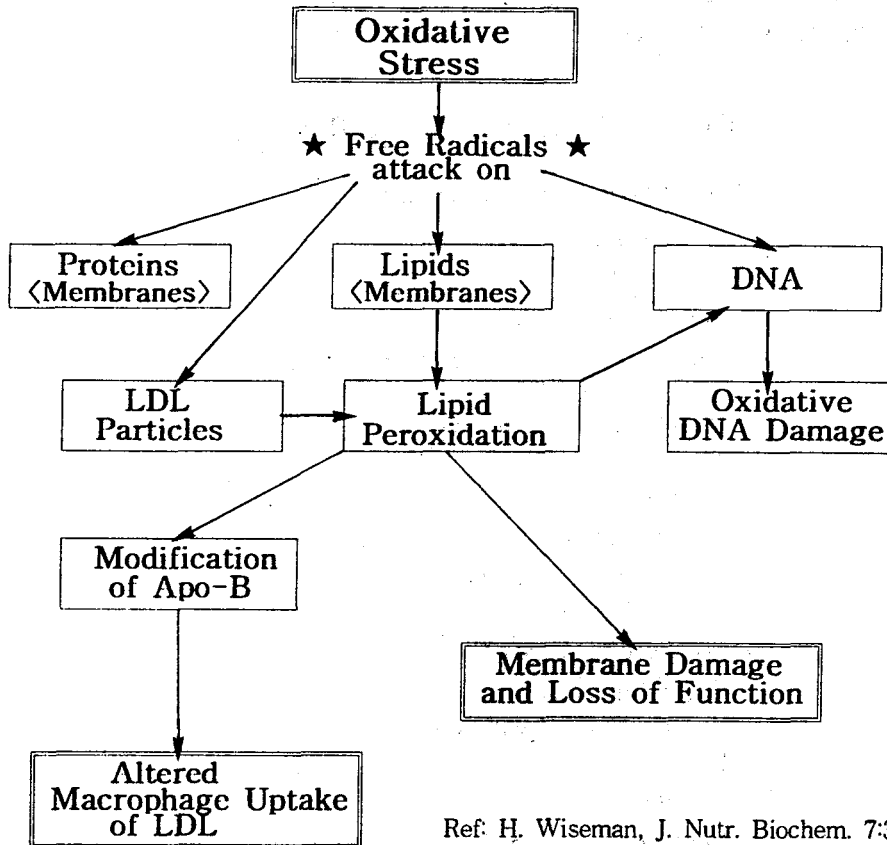
Ref: ILSI-Europe concise monograph series, '95.

정상세포 mitochondria에서 ATP를 만드는 호흡연쇄반응에서 oxygen이 사용되며 free radical이 생겨날 수 있다. Aging과정이 진행되면서 mitochondria의 membrane system이 약화되므로 인하여 ATP 생산능력은 감퇴되고 free radical형성이 증가하여 노화과정 촉진에 영향을 미친다는 것이 하나의 aging theory로 받아들여지고 있다.

강조하고 싶은 것은 free radical이 체내에서 유용한 목적에 쓰일 수 있다는 점이다. 예를 들면, arachidonic acid대사에서 prostaglandin(PG)같은 eicosanoids를 만들 때와 phagocyte가 그 기능을 수행할 때이다.

## 2. Oxidative Stress by Free Radicals

우리 몸에서 Free radical이 공격하여 생체막(membrane system)과 LDL입자 표면막에 oxidative stress를 줄 수 있는 경로를 다음 그림에 표시하였다.



Ref: H. Wiseman, J. Nutr. Biochem. 7:3, 1996.

## 3. Dietary Factors on Oxidative membrane Damage

생체막(biological membrane system)에는 인지질 구성분으로 PUFA가 많이 함유되어 있다.

따라서 생체막의 중요한 기능이 정상적으로 유지되기 위해서는 산패화되기 쉬운 PUFA를 보호해야 하며 여러 가지 항산화 작용이 효율적으로 상호보완적으로 일어나고 있다.

현재 가장 잘 알려진 항산화 영양소 중에 많은 연구가 이루어지는 것이 비타민 E, 비타민 C (ascorbic acid) 및 carotenoids이다. 이들은 지질과 수용성환경에서 O<sub>2</sub> 분압이 높고 낮은 곳에서 특히 membrane system에서 항산화 작용을 하는 것으로 알려졌으며 이들은 toxic영향이 적으므로 적극적으로 여러 역학조사에서 질병예방측면에서도 활발히 연구되고 있다. 앞으로의 연구방향이 여러 항산화 영양소의 상호작용효과(interaction & synergism)측면에서 combined effect 및 종합적 접근의 연구를 강조하고 있다.

현재 oxidative membrane 손상에 대하여 연구되고 있는 dietary component들을 아래에 나타내었다.

#### 4. Antioxidants의 분류

Antioxidants들은 그 기능별로 분류해 보면 다음과 같다.

##### 1) Preventive Antioxidants

- ① 과산화물의 분해 (radical 생성 안함)
  - glutathione peroxidase
  - glutathione s-transferase
  - peroxidase
  - catalase
- ② metal ion 제거
  - apoferritin
  - transferrin
  - lactoferrin
  - ceruloplasmin
- ③ quenching/ dismutating active oxygen
  - carotenoids
  - superoxide dismutase(SOD)

##### 2) Radical-Scavenging antioxidants

- initiation 또는 break chain propagation
- radical이 target에 미치기 전 제거  
(비타민 E, C, uric acid, albumin, bilirubin, carotenoids)

##### 3) Repair와 de novo mechanism에 관여

- phospholipase
- protease
- transferase

※ Ref: M Roberfroid & P B Calderon, Free Radicals and Oxidation Phenomena in Biological Systems, '95.

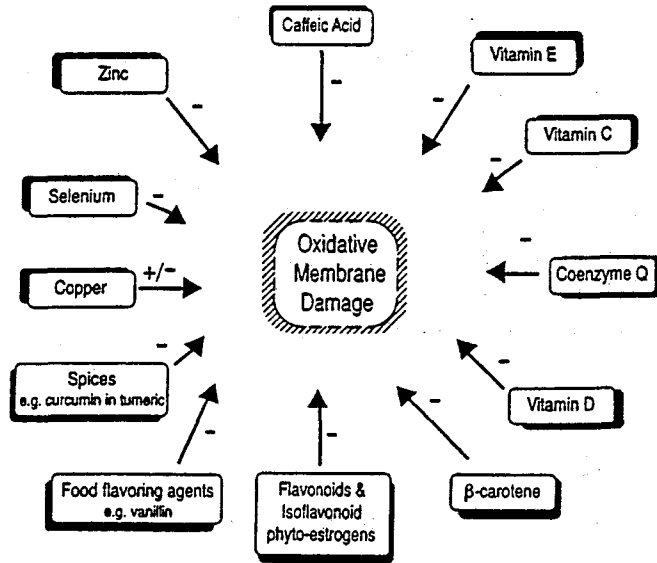


Figure 2 Possible dietary-mediated protection against oxidative membrane damage.

### Possible dietary-mediated protection against oxidative membrane damage

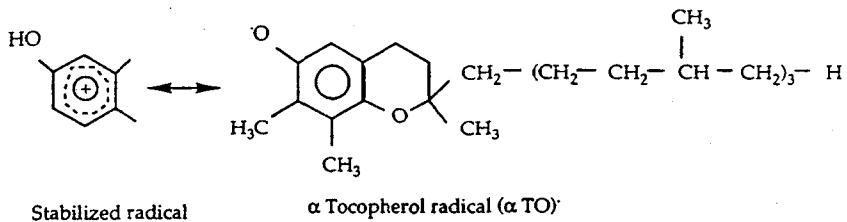
Ref: H. Wiseman, J. Nutr. Biochem. 7:4, 1996.

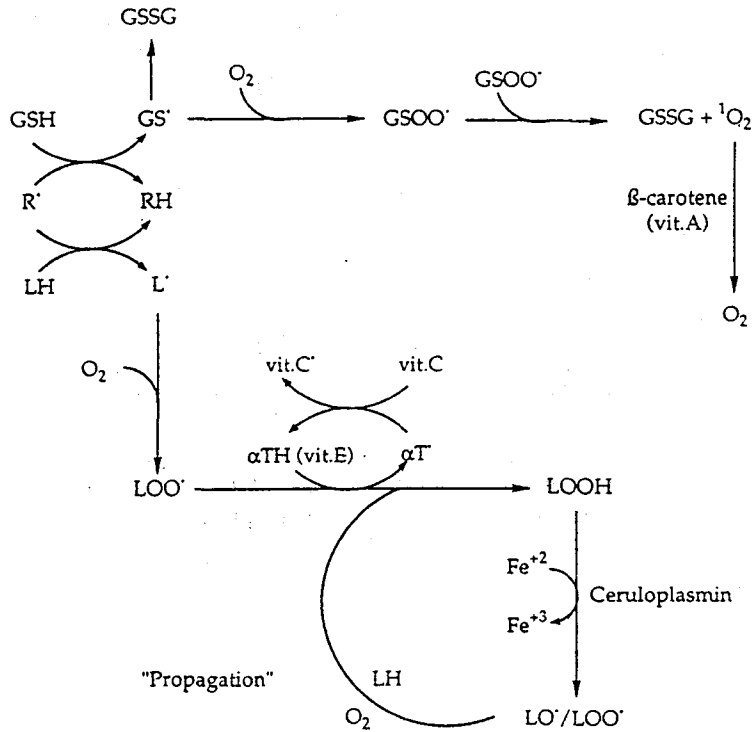
## 5. Vitamin E

### *A Major Antioxidant in Biological Membrane System:*

비타민 E는 세포막(biological membrane system)에 존재하는 가장 중요한 항산화 영양소로서, 세포막의 주요구성분인 인지질과 PUFA의 산화과정에 관여하며, 적혈구막과 mitochondria막처럼 O<sub>2</sub>분압이 큰 곳에서 항산화 역할을 한다.

Biological membrane에 존재하는 비타민 E는 매우 소량이며, 정상시에 생체막조직의 지질이나 단백질 성분이 산패화(rancidification)하지 않는 점은 비타민 E가 매우 효율적으로 recycle (re-reduction)되어 쓰임을 강조한다.





Concerted action of nonenzymatic antioxidants. R• = free radical; LH = unsaturated lipid; L• = lipid radical; LOO• = peroxy radical; LO• = alkoxy radical.

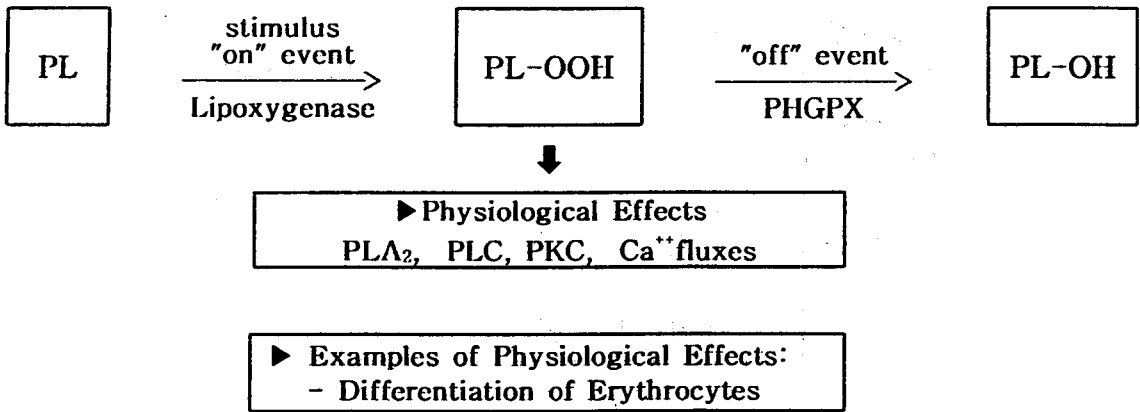
※ Ref: M Roberfroid & P B Calderon, Free Radicals and Oxidation Phenomena in Biological Systems, '95.

### Physiological Effects of Membrane Hydroperoxides and Vitamin E

Lipid hydroperoxide가 physiological한 기능이 있음은 이미 지적 되었다. Lipid hydroperoxide가 생체에서 특별한 생리적 기능을 발휘하기 위해서는 특정한 장소와 적절한 시간에 형성되어야 하며, 한편 이 특수한 기능을 세밀하게 조절하기 위해 lipid hydroperoxide농도를 조절해 주는(제거해 주는)기전이 동시에 존재해야 한다.

실제로 membrane의 인지질 자체가 즉 지방산이 인지질에 esterify된 상태로 lipoxygenase에 의해 hydroperoxide로 전환될 수 있음이 알려졌다. Reticulocyte가 erythrocyte로 분화되는 과정에서 mitochondria등 세포내 기관의 파괴와 제거에 이 기전이 작용하는 것(peroxidant-dependent destruction of cellular membranes)이, membrane- hydroperoxide가 생리적 작용을 하는 좋은 예로 설명된다. 그러나 membrane- hydroperoxide가 생성된 후 이것을 제거해 주는 기전이 꼭 필요하며 이 과정은 phospholipid hydroperoxide에 specific하게 작용하는 GPX(PHGPX)가 담당하는것으로 알려졌다.

생체막 인지질과산화물(PL-OOH)의 형성과 제거 및  
Physiological Effects를 조절함에 있어서  
Vitamin E가 관여할 수 있는 여러 Enzyme Systems



PLA<sub>2</sub>: Phospholipase A<sub>2</sub>

PL-OOH: Phospholipid hydroperoxides

PHGPX: Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase

\* Modified from Oxidative Stress ed by H. Sies, Academic Press, '91.

### Phospholipase A<sub>2</sub> (=PLA<sub>2</sub>)와 Vitamin E

Membrane 인지질에 있어서 phospholipase A<sub>2</sub>의 중요한 역할이 많이 강조되어 왔다. Oxidized 인지질인 PL-OOH가 PLA<sub>2</sub>의 좋은 기질이며, PL-OOH의 중요한 생리적 기능을 수행함에 있어서 PLA<sub>2</sub>가 조절작용을 할 수 있음을 알 수 있다.

Lipid peroxide는 기질로서 PLA<sub>2</sub> 효소를 활성화시키며, 비타민 E는 lipid peroxide의 형성을 감소시키므로 결과적으로 PLA<sub>2</sub>의 활성을 감소시키는 것으로 설명된다. 비타민 E는 membrane PL로부터 arachidonic acid(C20:4 ω6)의 release를 조절하며, lipoxygenase 와 cyclooxygenase활성에 영향을 주고 PG와 hydroxyeicosatetraenoic acid(HETE) 형성을 조절하게 된다.

### Vitamin E and Diseases & Toxicities

Radical과 ROS로 인한 질병이나 독성의 유발은 phagocyte의 과잉 활성화가 주원인인 것으로 제안되고 있으며, 이러한 가정에 의하여 초래될 수 있는 병리적 과정은 ① carcinogenesis, ② ischemia/reoxygenation linked tissue damage, ③ immune disease 및 ④ atherogenesis 들로 간주된다.

## 6. 맺음

환경오염과 스트레스가 급증하는 현대의 경쟁사회에서 우리 몸이 받는 oxidative stress는 점점 증가될 것이며, 급증하는 노인인구와 chronic diseases의 증가는 항산화 system에 대한 영양학, 의학, 생화학, 노화학 등의 생명과학 분야의 연구활동을 더욱 활성화 시킬 전망이다.

Oxidative stress의 작용기전과 질병과의 관련성을 세밀히 규명하는 작업과 질병의 예방 및 치료를 위하여 antioxidants를 적절히 활용하는 방안에 대하여 연구하게 될 것이다. 이 모든 과정에서 우리 몸의 항산화 system은 여러 가지 비타민과 무기질을 포함한 항산화 영양소, 효소, 그리고 비영양소인자들의 종합적 결과임을 명심하고 영양의 균형성원리를 토대로하는 종합적인 접근방법의 연구가 요구된다. Anti-oxidant 로 작용하는 것이 때로는 pro-oxidant로도 작용할 수 있음을 명심해야하며 in vitro system의 연구가 in vivo system에서 반드시 직결되지 않을 수 있음을 재강조하는 바이다. < ※ 참고문헌은 차후 학회지에 게재시 명시할 것임.>