

## 인삼사포닌과 폴리페놀 화합물의 항산화 활성

김 영 찬

인삼연구단

## I. 서론

활성산소는 인체에 해가 되는 슈퍼옥사이드 라디칼 (superoxide radical,  $\cdot O_2^-$ ), 하이드록시 라디칼 (hydroxyl radical,  $\cdot OH$ ), 과산화수소 (hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ ), 일중항산소 (singlet oxygen,  $^1O_2$ ) 와 같은 산소화합물로 체내에서 일상적인 대사과정, 즉 전자전달계, peroxisome의 지방산 대사과정, 포식세포 (phagocytic cell) 등에서 생성된다 (Nakayama et al. 1992; Proctor, 1992; Zwart et al. 1999). 산소 분자는 2개의 부대전자를 가지나 반응성은 낮아서 대부분은 미토콘드리아의 cytochrome oxidase에 의하여 물로 환원된다. 이 과정에서 전자가 1개, 2개, 3개가 차례로 부가되면서 superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical이 생성된다(Bergenya et al. 1999). 활성산소는 친전자성을 띄므로 세포내에서 glutathione(GSH) /glutathione disulfide(GSSH)와 NAD(P)H/NAD(P)의 비율의 변화와 단백질내 -SH 잔기의 산화를 초래하여 체내 redox status의 변화를 가져오게 된다. 이러한 일련의 과정은 세포내 산화적 스트레스로 표현되

며, 세포 구성성분인 지질, 단백질, 핵산, 당, DNA 등에 산화적 손상을 일으켜 세포의 정상적인 대사를 저해하기도 하며(Halliwell et al. 1995; Hamilton et al. 1997; Lodovici et al. 2001; Meydani et al. 1995), 이로 인하여 암, 심장질환, 동맥경화, 소화기질환, 자기면역질환 등의 각종 질병과 노화를 일으키는 것으로 알려져 있다(Ames et al. 1993; Gackowski et al. 2001; Steinberg, 1991). 활성산소들이 생체내에서 생성된다는 사실은 1954년 Conmoner가 hydroxyl radical을 측정하여 최초로 보고하였고, 1969년 Fridovich에 의하여 SOD (superoxide dismutase)가 발견됨으로서 체내의 superoxide anion의 생성과 소거에 대한 기작이 밝혀졌다(McCord & Fridovich, 1969). 활성산소에 대한 체내 방어기구로는 SOD, catalase(CAT), glutathione peroxidase(GPx), glutathione-s-transferase (GST) 등의 효소작용과 저분자의 항산화 물질이나 단백질 등이 있다(Chang et al. 2001; Fuhrman et al. 2000; Oyangui, 1989). 또한, 식이에 의한 천연 항산화제의 섭취는 체내의 활성산소를 효과적

으로 제거할 수 있으며, 식물체의 2차 대사산물인 polyphenol 화합물의 활성산소 소거활성이 *in vivo* 와 *in vitro*에서 확인되고 있으므로 식품에 있어 항산화 물질의 존재 및 함량은 기능성과 관련하여 매우 중요한 논제가 되고 있다(Burda & Oleszaw, 2001; Hollman & Katan, 1999; Lu & Foo, 2001; Wang & Jiao, 2000).

## II. 본론

### 1. 항산화 기전

세포내 활성산소에 대한 방어기전은 다음과 같이 분류할 수 있다. 첫 번째로 세포내에서 정상적인 호흡에 의해 생성되는 초기단계에서 superoxide anion이나 hydrogen peroxide를 제거하는 것이다. Superoxide anion은 superoxide dismutase에 의하여 hydrogen peroxide로 전환되고, 이어 catalase에 물로 전환된다. 또한 glutathione peroxidase는 glutathione의 보조작용으로 hydrogen peroxide와 과산화물을 제거하며, 금속성 이온( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) 유래의 transferrin, ferritin, ceruloplasmin, lactoferrin 등도 superoxide anion과 hydrogen peroxide 제거 활성을 가진다. 이러한 일련의 효소들에 의한 항산화 활성은 preventive antioxidant로 분류할 수 있다.

두 번째 분류로 vitamin E, vitamin C, glutathione, ubiquinone, 요산 등과 같은 저분자 항산화물질이 hydroxyl radical을 제거하여 지질이나 단백질의 산화적 손상을 방지하는 것이다. 최근 polyphenol, flavonoid, anthocyanin, carotenoid 등의 phytochemical 섭취에 의한 체내 항산화 활성의 증가에 대한 여러 실험적 증거들도 이 범주에 속한다고 할 수 있다.

세 번째 분류로 활성산소로부터 손상된 세포를 원상태로 환원 시키려는 수복(repair)에 관련된 효

소 활성을 들 수 있다. 활성산소에 의한 DNA의 손상은 비가역적인 세포주기 정지(cell cycle arrest) 상태에 진입하면서 형태적 기능적 변화를 동반하고 노화의 원인이 된다. 또한 생체막 구성 성분인 인지질의 산화적 손상은 세포내 신호전달 및 투과성(permeability)의 변화를 초래하게 된다. 따라서 이들의 산화적 손상을 수복하기 위하여 phospholipase, glycosylase, nuclease 등이 관여한다.

### 2. 인삼 사포닌의 항산화 작용

현재까지 인삼으로부터 30 여종의 ginsenoside가 확인되었으며, ginsenoside는 비당부분(aglycone)의 골격에 따라 트리테르페노이드계 사포닌과 스테로이드계 사포닌으로 크게 분류되며, 인삼사포닌은 거의 트리테르페노이드계의 담마란계 사포닌으로서 인삼속 식물에만 존재하는 특유의 사포닌이다. 따라서 인삼사포닌은 비당부분의 구조에 따라 4환성의 담마란계 사포닌과 5환성의 올레아난계 사포닌의 2 종류로 대별된다. 담마란계 사포닌은 다시 비당부분에 붙어있는 수산기의 수에 따라 2개인 경우 protopanaxadiol계, 3개인 경우 protopanaxatriol계 사포닌으로 나누어진다. 백삼에만 특이적으로 존재하는 사포닌은 MG-Rb<sub>1</sub>, MG-Rb<sub>2</sub>, MG-Rc, MG-Rd 같은 malonyl-ginsenoside이며, 백삼에 비해 홍삼에는 G-Rh<sub>2</sub>, G-Rs<sub>1</sub>, G-Rs<sub>2</sub>, H-R<sub>4</sub> 같은 사포닌이 특이적으로 존재한다(Chang et al. 1994). 사포닌의 약리작용으로는 중추신경계에 대한 작용, 뇌기능향진, 항암작용, 면역조절기능, 항당뇨, 간기능 향진작용, 심혈관장애 개선 및 항동맥경화 작용, 혈압조절 작용, 항스트레스, 항피로, 항염증, 마약해독, 항산화 및 노화억제, 방사선 방호 작용 등이 알려져 있다(Hwang et al. 1983; Kim et al. 1989; Kim et al. 1996).

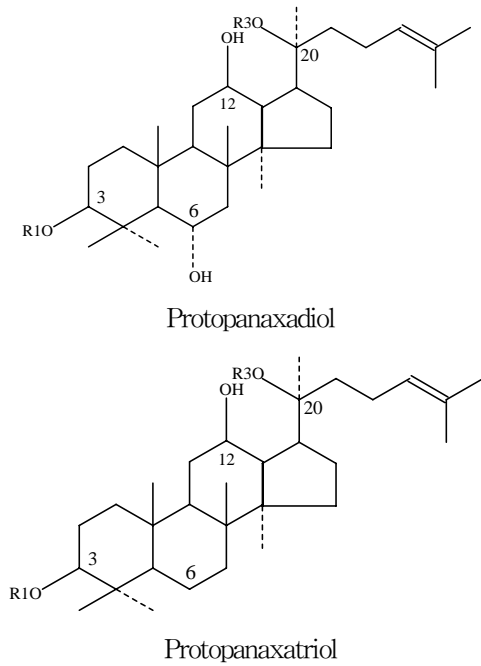


그림 1. Diol계와 triol계 인삼사포닌의 기본 구조

인삼 사포닌의 항산화 작용에 대하여는 많은 실험자들이 *in vitro*와 *in vivo* 모델을 이용하여 다양한 실험결과를 발표하였다. 사포닌을 가수분해하여 얻은 prosapogenin, panaxadiol(PD) 및 panaxatriol(PT)에 대한 항산화 실험에서 prosapogenin > panaxatriol > panaxadiol의 순으로 효과가 높았으며, 동물실험을 통하여 가수분해물이 인삼사포닌에 비해 2~3배 효과가 높은 것으로 나타났다(Choi & Oh, 1985). Sung 등도 홍삼의 용매별 추출물과 총사포닌, PD계, PT계 사포닌에 대한 투여효과를 비교하였을 때 GPx 활성은 PD가 PT보다 높은 효과를 나타내었으며, 지질과산화물 생성 억제도 PD에서만 유의적으로 감소하였다고 보고하였다(Sung et al. 2000). 또한 PD계 사포닌과 PT계 사포닌의 함량비에 따라 항산화 활성이 다

르게 나타나며, PD/PT 비율이 2.5에서 가장 효과가 좋은 것으로 나타나 위의 결과들을 뒷받침하고 있다(Chang, et al. 1999). 방사선 조사에 의한 산화적 스트레스에 대한 인삼 사포닌의 효과에 대해서도 증거가 되었는데, 사포닌 분획 투여에 의해 실험동물의 생존율을 10% 이상 증가시켰으며, 간 조직의 MDA(malondialdehyde) 함량은 17% 저하되었다. 또한 체내 항산화 효소인 SOD, catalase, GPx 활성은 각각 16%, 10%, 13% 정도 증가하는 것으로 나타났다(Kim et al. 1998). 개별사포닌에 대한 연구결과로 GPx 활성은 PD계 사포닌인 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rc 만이 유의적인 활성증가를 보였으며, ginsenoside Rb<sub>2</sub>는 catalase 활성을 증가시키는 것으로 나타났다(Kim et al. 1996). 또한 ginsenoside Rb<sub>2</sub>는 전사조절인자 AP2를 유도하여 유해산소 제거효소의 전사조절부 내의 AP2 결합 부위를 통해 효소 함량 증대를 유도하고, 실제로 노화촉진 마우스 간조직의 Cu, Zn-SOD, Mn-SOD, catalase 활성과 혈중 albumin 및 비단백질성-SH를 증가시키므로 항산화 활성을 갖는 것으로 추측된다(Lee et al. 1999).

이러한 직접적인 항산화 효소의 유도, 라디칼의 물리, 화학적 구조변형에 의한 소거활성과는 달리 소포체나 미토콘드리아로부터 세포질내로의 Ca<sup>2+</sup>의 방출을 방지하는 항산화성 기전도 연구되었다. Xanthine oxidase에 의한 산화적 스트레스에 대하여 ginsenoside Rb<sub>2</sub>가 효과적이었으며, 이는 칼슘통로 활성이 저해된 것에 기인한다고 하였다(Wang et al. 1994). 심혈관세포에서는 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub> 및 Re가 항산화 관련된 효과를 보였으나, Rd의 효과는 없는 것으로 나타났다(Zhong et al. 1995). 또 다른 연구결과로 Re, Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>2</sub>와

Rh가 Ca<sup>2+</sup> 통로를 막는 것으로 나타났으며, 뇌에 있어서는 ginsenoside Rf가 작용하는 것으로 확인되었다(Mogil et al. 1998).

### 3. 인삼 폴리페놀 화합물의 항산화 작용

비사포닌 분획물의 항산화 활성을 검색한 결과 사포닌 분획에서는 나타나지 않는 지질과산화 억제 작용이 있는 것이 밝혀졌으며, 이들 유효성분을 검색한 결과 maltol (3-hydroxy-2-methyl-*r*-pyrone), salicylic acid, vanilic acid 등의 페놀성 화합물이 주요 항산화 물질임이 밝혀졌다. 특히 이 중 maltol은 수삼에서는 발견되지 않는 홍삼 특유의 성분으로 활성산소 소거작용이 뛰어나 생체조직 손상을 방어해 준다. 또한 *p*-coumaric acid는 혈소판 응집을 억제하고 arachidonic acid 대사를 조절하여 prostaglandin의 생성을 억제한다. 이 외에 인삼에서 ferulic acid, caffeic acid, gentisic acid, cinnamic acid 등 10여종의 페놀 화합물의 구조가 밝혀졌다(Choi et al. 2002; Kim et al. 1987; Wee et al. 1996).

이중 maltol은 홍삼의 특이성분으로 홍삼 가공 중에 생성되는 것으로 알려져 있으며 강한 항산화 작용이 있는 것으로 보고되고 있다. 실제로 rat liver homogenate를 이용한 과산화지질 억제 실험에서 Fe<sup>3+</sup>와의 chelate 형성을 확인하였고, 경구투여에 의한 간 조직중의 과산화물 억제효과를 확인하였다(Han et al 1985). Maltol의 adriamycin에 의한 cardiomyocyte의 세포막 손상 억제와 paraquat에 의한 간세포 독성 억제는 maltol의 hydroxyl radical 소거활성에 기인한다고 보고되었다(Shin et al. 1990). 최 등은 인삼 아세톤 추출물로부터 3개의 폴리페놀 화합물을 분리하여 전자공여능과 xanthine oxidase 저해활성을 측정하였으며, 어유에 있어서 금속이온에 의한 산화를 방지하는 것으로 보고하였다(Choi et al. 2002). 또한이와 박은 수용성 계에서 개별 페놀산의 MDA 생성 억제효과와 인삼 추출물과의 상승작용을 비교하였다(Lee & Park, 1998). 폴리페놀의 항산화 활성은 그 함량과 정의 상관관계가 있다고 여러 실험자에 의하여 밝혀졌으며, 인삼의 폴리페놀 함량과 저밀도지단백질 산화억제활성간의 상관관계가 실험적으로 증명되었다(Lee et al. 2003). 또한 폴리페놀 화합물이 세포내 항산화 효소계의 활성을 증가시킨다는 *in vitro* 실험결과들도 이들이 인체의 항산화 방어시스템에 기여한다는 것을 간접적으로 알 수 있다. 실제로 Chinese hamster lung cell V79-4를 이용한 실험에서 여러 가지 추출방법에 따른 폴리페놀 추출물 분획들이 항산화 효소계(SOD, CAT, Gpx)의 활성 증가를 보였으며, 특히 같은 농도(50 µg)의 cinnamic acid와 ferulic acid보다 더 높은 활성증가를 보였다(그림 3, 미발표자료).

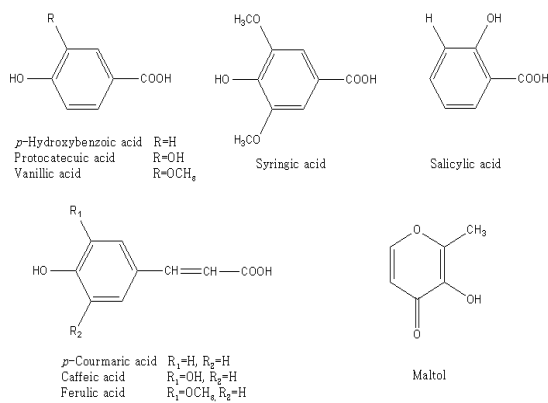


그림 2. 인삼에서 분리된 폴리페놀 화합물

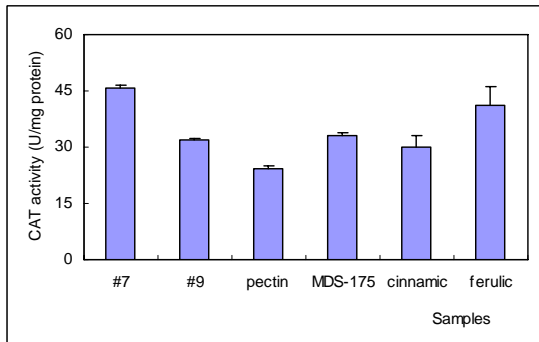
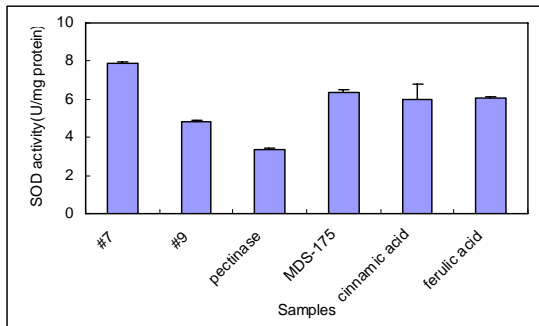
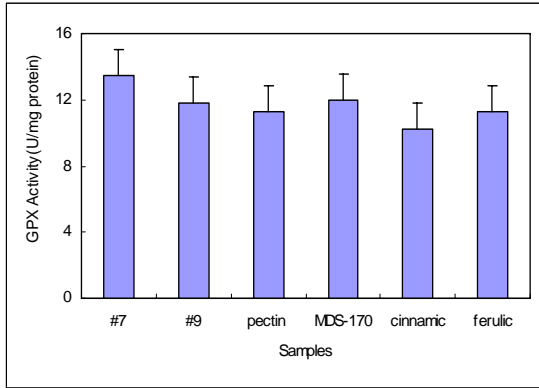


그림 3. 항산화 효소계에 미치는 인삼 폴리페놀 분획물의 효과

#7, #9, pectin, MDS175는 추출방법에 따른 인삼 폴리페놀 화합물 분획임.

### III. 결론

인체의 노화와 관련한 여러 가지 학문적 가설이 제시되고 있지만, 유전자설과 더불어 프리라디칼

설이 유력시 되고 있다. 인체내 프리라디칼의 유해성에 대한 연구는 불과 30 여년의 짧은 배경에도 불구하고 노화와 관련하여 최근 주목을 받고 있다. 인삼 또한 다양한 약리화학적 연구는 광범위하게 이루어져 왔으나, 라디칼 특히, 유해 산소 라디칼에 대한 연구는 한정적이었다. 초창기 사포닌 위주의 항산화 연구에 대해서도 성분 분리와 관련하여 논란의 여지가 남아 있다. 인삼은 사포닌, 다당체, 폴리페놀, 폴리아세틸렌, 단백질 등 다양한 성분으로 구성되어 있고, 그 약효 또한 단일 성분 또는 상호 상승작용에 의한 효과 증진 등 다양한 형태로 나타난다. 아직까지 인삼의 항산화 활성에 대한 연구는 미진하지만, 다양한 경로의 항산화 메커니즘을 과학적으로 구명하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

### IV. 참고문헌

1. Ames, B.M., Shigena, M.K., Hagen, T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 7915-7922. 1993
2. Bergendi, L., Benes, L., Durackova, Z., Ferencik, M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life science*, 65: 1864-1874. 1999
3. Burda, S., Oleszaw, W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *J. Agric. Food Chem.*, 49: 2774-2779. 2001
4. Chang, M.S., Choi, K.J., Rho, H.M. Effects of the contents ratio of panaxadiol ginsenosides extracted from various compartment of ginseng on the transcription of Cu/Zn superoxide dismutase gene. *J. ginseng Res.* 23: 44-49. 1999
5. Chang, S.J., Suh, J.S., Jeon, B.H., Nam, K.Y.,

- Park, H.K. Vasorelaxing effect by proto-panaxatriol and protopanaxadiol of *Panax ginseng* in the pig coronary artery. Korean J. Ginseng Sci. 18: 95-101. 1994
6. Chang, S.T., Wu, J.H., Wang, S.Y., Kang, P.L., Yang, N.S., Shyur, L.F. Antioxidant activity of extracts from *Acacia confusa* bark and heartwood. J. Agric. Food Chem., 49: 3420-3424. 2001
7. Choi, H.J., Zhang, Y.B., An, B.J., Choi, C. Identification of biologically active compounds from *Panax ginseng* C.A. Meyer. Korean J. Food Sci. Technol. 34: 493-497. 2002
8. Choi, J.H., Oh, S.K. Studies on the anti-aging action of Korean ginseng. Korean J. Food Sci. Technol. 17, 506-515. 1985
9. Fuhrman, B., Volkova, N., Rosenblat, M., Aviram, M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnosic acid, or garlic. Antioxidants & Redox signaling, 2: 491-506. 2000
10. Gackowski, D., Kruszewski, M., Jawien, A., Ciecierski, M., Olinski, R. Further evidence that oxidative stress may be a risk factor responsible for the development of atherosclerosis. Free radical Biology & medicine 31: 542-547. 2001
11. Halliwell, B., Murcia, M.A., Chirico, S., Aruoma, O.I. Free radicals and antioxidants in food and vivo: what they do and how they work. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 35: 7-20. 1995
12. Hamilton, R.J., Kalu, C., Prisk, E., Padley, F.B., Pierce, H. Chemistry of free radicals in lipids. Food chemistry, 60: 193-199. 1997
13. Han, B.H., Park, M.H., Han, Y.N. Studies on the antioxidant components of Korean ginseng(V): The mechanism of antioxidant activity of maltol and phenolic acid. Korean Biochem. J. 18: 337-340. 1985
14. Hollman, P.C.H., Katan, M.B. Dietary flavonoids : intake, health effects and bioavailability. Food and Chemical Toxicology, 37: 937-942. 1999
15. Hwang, W.I., Oh, S.K. A study on the anticancer activities of lipid soluble ginseng extract and ginseng derivatives against some cancer cell. Korean J. Ginseng Sci. 8: 153-166. 1983
16. Kim, D.Y., Chang, J.C. Radioprotective effect of ginseng components on antioxidant enzyme, glutathion and lipid peroxidation of liver in r-irradiated mice. Korean J. Ginseng Sci. 22: 1-10. 1998
17. Kim, H.Y., Lee, Y.H., Kim, S.I. Anti-hepatotoxic components of Korean ginseng: Effect on lipid peroxidation. Korean Biochem. J. 22: 12-18. 1989
18. Kim, j.S., Kim, K.W., Choi, K.J. Kwak, Y.K., Im, K.S., Lee, K.L. Chung, H.Y. Screening of antioxidative components from red ginseng saponin. Korean J. Ginseng Sci. 20: 173-178 .1996
19. Kim, M.W., Wee, J.J., Park, J.D. Isolation and identification of free phenolic acids in Korean ginseng. Korean J. Food Sci. Technol. 19: 392-396. 1987
20. Kim, Y.R., Lee, E., Lee, S.Y., Kim, K.M. Effects of *Panax ginseng* on type I

- hypersensitivity. Korean J. Ginseng Sci. 20: 1-6. 1996
21. Lee, H.J., Kim, D.Y., Chang, C.C. Antioxidant effects of Korean red ginseng componets on the antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in the liver of mouse treated with paraquat. J. Ginseng Res. 23: 182-189. 1999
  22. Lee, H.O., Park, O.J. Antioxidant effects of phenolic acids and ginseng extract in aqueous system. Korean J. Food Sci. Technol. 30: 434-438. 1998
  23. Lee, S.E., Seong, N.S., Bang, J.K., Kang, S.W., Lee, S.W., Chung, T.Y. Inhibitory effect against angiotensin converting enzyme and antiooxidant activity of *Panax ginseng* C.A. Meyer extract. Korean J. Medicinal Crop Sci. 11: 236-245. 2003
  24. Lodovici, M., Guglielmi, F., Meoni, M., Dolara, P. Effect of natural phenolic acids on DNA oxidation in vitro. Food and Chemical Toxicology, 39: 1205-1210. 2001
  25. Lu, Y., Foo, Y. Antioxidant activities of polyphenols from sage(*Salvia officinalis*). Food chemistry, 75: 197-202. 2001
  26. McCord, J. M., Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein(hemocuprein). J. Biol. Chem., 244: 6049-6055. 1969
  27. Meydani, S.N., Wu, D., Santos, M.S., Hayek, M. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. Am. J. Clin. Nutr., 62: 14625-14765. 1995
  28. Mogil, J.S., Shin, Y.H., McCleskey E.W., Kim, S.C., Nah, S.Y. Ginsenoside Rf, a trace component of ginseng root, produces antinociception in mice. Brain Res. 11: 218-228. 1998
  29. Nakayama, T., Niimi, T., Osawa, T., Kawakishi, S. The protective role of polyphenols in cytotoxicity of hydrogen peroxide. Mutat. Res., 281, 77-80. 1992
  30. Oyangui, Y. SOD and active oxygen modulators. Nihon Igakukan, Tokyo. p. 17 .1989
  31. Proctor, P.H. Free radicals and human disease. In Miquel. J.A.T. Quintannilha. H. Weber(ed.) Handbook of free radicals and antioxidants in medicine. Vol. I, CRC Press Boca Raton. Florida. p. 17. 1992
  32. Shin, J.G., Park, J.W., Pyo, J.K., Kim, M.S., Chung, M.H. Protective effects of a ginseng component, maltol(2-methyl-3-hydroxy-4 pyrone) against tissue damage induced by oxygen radicals. Korean J. Ginseng Res. 14: 187-190. 1990
  33. Steinberg, D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. Circulation, 84: 1420-1425. 1991
  34. Sung, K.S., Chun, C., Kwon, Y.H., Chang, C.C. Effects of red ginseng component administration on glutathion and lipid peroxidation levels in mice liver. J. Ginseng Res. 24: 176-182. 2000
  35. Wang, S.Y., Jiao, H. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, and singlet oxygen. J. Agric. Food Chem., 48: 5677-5684 2000
  36. Wang, X.M., Qi, Y., Sun, C.W., Zhong, G.G.,

- Jiang, Y., Qiu, Y.H. Single calcium channel analysis and electron spin resonance(ESR) spectral study on th myocardial effects of ginsenoside Rb<sub>2</sub>. *Chung kuo Chung Yao Tsa Chih.* 19: 621-624. 1994
37. Wee, J.J., Han, J.N., Kim, M.W. Analysis of phenolic components in Korean red ginseng by GC/MS. *Korean J. Ginseng Sci.* 20: 284-290. 1996
38. Zhong, G.G, Wang, X.M, Qi, Y., Sun, C.W., Jiang, Y., Qiu, Y.H. Calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxadiol saponins Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rc and Rd. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 16: 255-260. 1995
39. Zwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, N.M, Verneulen, N.P.E. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *free radical Biology & medicine*, 26: 202-226. 1999

