

인삼의 항산화 작용

김은혜 · 이동권#

성균관대학교 약학대학

(2009년 3월 2일 접수; 2009년 3월 7일 수리)

Anti-oxidative properties of ginseng

Eun-Hye Kim and Dong-Kwon Rhee#

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Su-Won 440-746, South Korea

(Received March 2, 2009; Accepted March 7, 2009)

Abstract : Clinical and animal studies have shown that free radical overload is an important cause for a variety of diseases. Although ginseng has been recognized as antioxidant, how it modulates anti-oxidative process at the molecular level remains unknown. Free radical production is induced by tumor necrosis factor- α (TNF- α) under the stress condition, and TNF- α release is activated by TNF- α -converting enzyme (TACE). Since TACE inhibitor is also well known for anti-inflammatory agent, ginseng seems to show anti-oxidative activity by repressing TACE pathway. Further studies on signal transduction would be warranted to elucidate molecular action mechanisms of ginseng on anti-oxidation and anti-inflammation.

Key words : Korean ginseng, anti-oxidant, TNF- α , TNF- α -converting enzyme

서 론

고려인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 식이요법으로 쓰일 수 있는 중요한 약재로 사용하여 왔으며, 인삼을 가공하는 방법에 따라 수삼(fresh ginseng), 백삼(white ginseng), 홍삼(red ginseng)으로 구분된다. 전통 의학에 의하면 홍삼이 가장 뛰어난 효능을 갖고 있다고 알려져 있으나, 최근 연구 결과 모든 형태의 인삼이 모두 효능이 있음이 밝혀졌다.¹⁻³⁾ 고려인삼은 비타민, 미네랄, 식물(garlic, ginger, ginkgo, biloba), 동물(carnitine, carnitine, chitosan) 추출물과 함께 약리적 효능이 있는 식용 약물로써 질병을 예방하고 치료하는 식품으로 간주되고 있다.⁴⁾

유리 라디칼로 인한 지질, 단백질, DNA의 과산화는 다양한 질병과 연관되어있으므로⁵⁾ 유리 라디칼에 의한 반응을 최소화하여 염증을 예방하는 것이 중요하다. 만성 염증으로 인하여 만들어진 유리 라디칼 이나 알데하이드로 인해 단백질

변형 또는 번역 후 변형을 일으켜 암과 같은 질병이 유발된다. 따라서 현대 의학에서는 염증 유발을 사전에 예방하는 치료방법이 중점적으로 이뤄지고 있으나 오랜 치료 과정 중에 반응성 물질이 재차 생성되어 부작용을 일으키게 된다.⁶⁾ 따라서 항산화 작용과 관련된 유전자를 발굴하고, 그 작용 기전을 규명하는 것이 중요한 문제로 대두되고 있다.

최근 이러한 문제점들을 극복하기 위해 천연물인 인삼에 대해 관심이 증가되고 있다. 서양인삼과 동양인삼은 모두 다양한 약리기능을 갖고 있으며⁷⁻⁹⁾ 인삼 성분 중에서도 특히 사포닌이 주요 생화학적, 약리학적, 특히 항산화 작용을 가진다.¹⁰⁻¹³⁾

1) 스트레스에 의한 과산화물 생성

유리 라디칼은 반응성이 높은 형태의 산소로서 호흡 과정에서 적은 양이 지속적으로 만들어지고 있으며, 이는 다양한 질병에 관여한다.¹⁴⁾ 생체막에서 지질 과산화물(lipid peroxide)에 대하여 생성된 활성산소는 세포막 성분들을 비 특이적으로 공격하여 변형시키고 공간 배열을 변화시킴으로써 생체막의 생물학적 기능을 상실시키고, 세포 구성에 손상을 가져오는 리포푸신(lipofuscin)을 축적하여 세포를 죽게 만든다.¹⁵⁾

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 031-290-7707; (팩스) 031-290-7727
(E-mail) dkrhee@skku.edu

특히 고정화, 전기충격(electric foot shock), 찬물 수영(cold swim) 등과 같은 스트레스를 가하면 뇌 막 지질(membrane lipid)이 산화되어 손상을 나타내며¹⁶⁻¹⁸⁾ 발작, 파킨슨씨병, 알츠하이머와 같은 뇌 질환에서도 반응성 산화물(reactive oxygen species, ROS)이 세포 내 분자를 산화시켜 세포괴사(necrosis) 또는 세포사멸(apoptosis)을 유도한다.

Nitric oxide synthase(NOS)에 의해 생성되는 nitric oxide(NO)는 스트레스 및 혈액 내 물질에 의해 항상 지속적으로 생산되어 신경전달 물질로 작용한다. 저 농도에서는 NO가 혈관을 확장하여 혈액순환을 돕지만 고농도에서는 혈액 순환 쇼크(circulatory shock)와 세포사멸을 유도하기 때문에 NO의 생리적 농도가 크게 증가되면 질병이 야기된다. 인삼 사포닌(ginsenosides)은 혈관을 이완시켜 항 피로 및 혈압 강하작용에 기여한다.¹⁹⁾ 또한 운동 중에 에너지 요구량이 증가됨으로써 조직에 안정시보다 수십 배 증가된 산소공급이 요구되며 이렇게 산소요구량이 증가되면 미토콘드리아 대사가 비례적으로 증가되어 산소의 유리기와 활성산소의 생성도 증가 된다. 증가된 산소의 유리기와 활성산소는 생체 내 여러 가지 분자를 산화시키지만 이 중에서도 특히 세포막 지방질이 가장 예민하게 영향을 받는다.²⁰⁾

2) TNF- α 에 의한 과산화물 생성 신호전달

TNF- α 는 여러 가지 염증성 질환 및 숙주방어에서 가장 중요한 조절자로 알려져 있다. TNF- α 는 protease 인 TNF- α converting enzyme (TACE; ADAM17 [a disintegrin and

metalloprotease 17]으로도 알려짐)²¹⁾에 의해 세포막에 결합된 TNF- α 전구체가 절단되어 막 밖으로 분비되어 활성화된다.^{22,23)} TACE는 type-1 막 단백질(membrane protein)로서 거의 모든 장기에서 발현되며^{22,24)} TNF- α -TNF receptor 신호 과정에서 중추적인 조절자로 작용한다(그림 1A).²⁵⁻²⁸⁾ 또한 TACE는 iNOS와 arachidonic acid로부터 prostaglandin을 합성하여 면역조절 및 염증 유발에 관여하는²⁹⁾ cyclooxygenase-2 (COX-2)의 발현을 유도한다(그림 1B).³⁰⁾ 즉 TACE를 분자 표적화(molecular targeting) 함으로써 여러 가지 염증성 질환을 극복할 수 있으므로 최근 많은 TACE 억제제들이 개발되고 있다.³¹⁾

2. 인삼의 항 산화작용

Kang 등(2006)은 백삼, 홍삼(steamed ginseng at 98-100°C) 및 선삼(sun ginseng, steamed ginseng at 120°C)을 열처리 한 것이 열처리하지 않은 인삼보다 *in vitro* 실험에서 유해 radical 제거 능력이 우수함을 입증하였다.³²⁾

1) 운동에 의한 근육의 산화적 손상

고강도 운동시 미토콘드리아 내에서 O₂의 비율이 증가함에 따라 산소분자의 양이 한정된 cytochrome oxidase에 의해 제어되지 못함으로써 불완전한 활성산소가 증가하게 되며, 결국 과도한 스트레스는 체내 항산화 방어 체계를 무너뜨리고 산화적 손상의 원인이 되는 지질과산화물의 생성을 증가시킨다.³³⁾ 사람을 대상으로 지속적인 달리기를 시켰을 때 인삼액

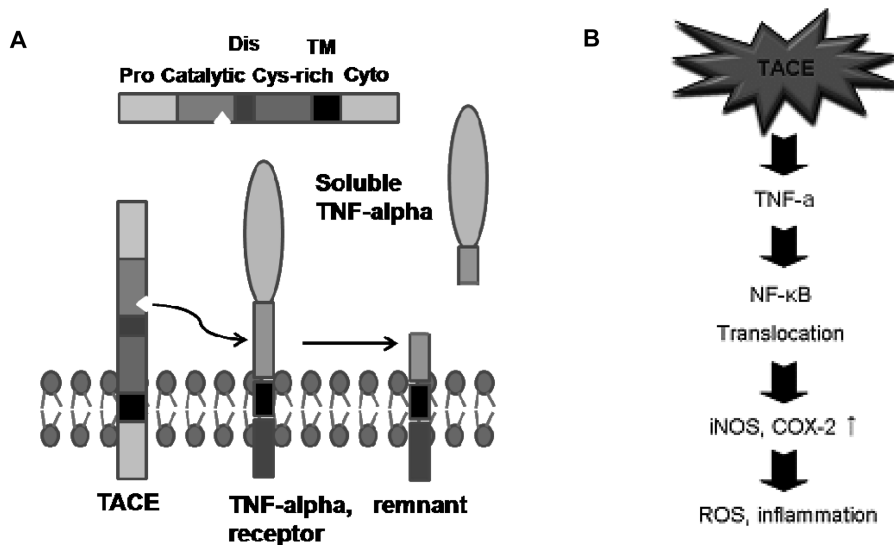


Fig. 1. Domain structure of TNF-alpha-converting enzyme (TACE). (a) cyto, cytoplasmic; Dis Cys-rich, disintegrin cysteine-rich; TM, transmembrane. (The signal peptide is not shown); TACE cleaves various transmembrane proteins within their 'stalk' sequences followed by release ('shedding') of soluble functional extracellular domains. (b) TNF-alpha and its activation/release by TACE is a key molecule involved in the inflammatory process (modified from Bar-Shai 등,³⁰⁾ DasGupta 등.³¹⁾

기스를 투여한 실험군은 대조군 보다 유의성 있게 오래 달렸고 catalase와 superoxide dismutase(SOD) 활성 상승이 억제되며 지질 과산화물의 지표물질인 malondialdehyde 수준도 현저히 낮추어 인삼 엑기스가 극심한 운동으로 유도되는 산화적 스트레스로부터 보호작용을 함을 나타낸다.^{34,35)}

2) 뇌 혈관 내피세포의 산화적 손상

뇌조직에는 산화 손상에 민감한 불포화 지방산이 풍부하며, 혈관 내피세포는 유리 라디칼의 공격을 자주 받는다.³⁶⁾ 그러나 Shah(2005)에 의하면 흰쥐를 모델로 실험한 결과 한국인이 즐겨 마시는 고려인삼 차를 열흘 동안 350 mg/kg이 되게 마시게 되면 쇼크로 인해 허혈-재관류 시 야기되는 산화적 손상으로부터 뇌혈관 질환을 보호하였다.³⁷⁾ 또한 중뇌 동맥(middle cerebral artery) 또는 일반 뇌 동맥(common cerebral artery)을 일시적으로 폐쇄 후 저산소증을 유도한 실험 모델에서도 고려 인삼을 투여 시(10 mg/ml in drinking water; 1.6 g/kg/day) 저산소증 만을 유도한 대조군 보다 인삼의 항산화 작용으로 조직 손상이 현저히 낮았다.³⁸⁾

3) 심장 횡문근의 산화적 손상

심장 근육세포는 중추 신경계의 신경자극 없이도 독특한 "self-contract" 능력을 이용하여 유지할 수 있는 심장 횡문근으로, 심장 근육세포의 수축력은 순환계를 통해 혈액을 수송하는 중요한 기능을 담당하고 있다. 닭의 심장 횡문근 세포에 서양인삼을 2 시간 동안 전처리 한 후 과산화수소로 2 시간 처리 하여 산화적 스트레스를 가했을 때 생성되는 세포 내 활성화 산소의 양을 2',7'-dichlorofluorescein diacetate(DCF-DA) dye를 사용하여 측정하였다. 이 방법은 비형광 물질인 DCF-DA가 세포 내에 과산화물이 존재할 때 DCF로 전환되어 녹색의 형광을 발함으로써 세포 내 ROS 수준을 알 수 있는 방법으로써 ginsenoside Re 처리 그룹은 유의성 있게 형광이 대조군보다 감소되어 ginsenoside Re 의 항산화 작용을 입증하였다.³⁹⁾

4) 카드뮴에 의한 간의 산화적 손상

간은 해독 기관으로서 위 장관으로부터 간문맥을 통하여 유입되는 혈액을 걸러내기 때문에 우리가 섭취한 거의 모든 독소는 간에서 최고농도에 달한다. 카드뮴은 가장 독성이 강한 환경 오염물질이지만 일반인들은 특히 흡연과 식사를 통하여 저 농도의 카드뮴에 지속적으로 노출되며,⁴⁰⁾ 카드뮴은 배설이 느리기 때문에 인체에 축적되게 된다. 카드뮴은 간과 신장 등 다양한 기관에 독성을 나타내며 특히 급성 또는 만성 노출은 주로 간 독성을 초래하며 간 손상 정도는 노출 량과 노출

지속기간에 비례한다.⁴¹⁾ 카드뮴은 염증과 산화적 손상을 유발하여 세포를 손상시킨다. 카드뮴은 미토콘드리아 의존성 세포 사멸 경로를 유도하여, caspase-3와 caspase-9을 활성화시킬 뿐만 아니라⁴²⁾ 간에서 TNF- α 와 다른 cytokine 을 유도하여 간 독성 증상 및 조직손상을 나타낸다.⁴³⁾

Shukla (2009)는 고려 인삼이 염화카드뮴으로 인한 간 독성을 억제한다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 즉 생쥐에 염화카드뮴 만을 정맥 주사한 그룹은 간 손상 정도를 나타내는 지방 과산화물, GOT, glutamic-pyruvic transaminase(GPT)가 증가하고, 항산화제인 GSH는 감소하였다. 그러나 인삼을 같이 투여한 그룹에서는 지방 과산화물, GOT, GPT가 감소하고, GSH는 증가하였다. 이런 결과는 고려인삼이 카드뮴 중독으로 인한 간의 산화적 손상을 보호함을 나타낸다.

5) 산화스트레스에 의한 체장세포 손상

체장의 베타세포는 다른 세포와 다르게 산화 스트레스에 민감하다.⁴⁵⁾ 이는 베타세포의 미토콘드리아에서 ROS가 많이 생성되면 베타세포의 NAD(P)H oxidase가 활성화되어 ROS가 추가적으로 생성되며, ROS를 해독시키기 위한 superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, thioredoxin 등과 같은 산화-환원 반응 조절 효소의 농도가 상대적으로 낮아지기 때문이다. 이런 효소들이 부족하게 되면 베타세포에서 ROS 농도가 급속히 상승하여 세포가 쉽게 손상을 일으킬 만한 농도에 이르게 된다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾ *In vitro*에서 고려인삼을 처리하면 세포 내 NO 와 ROS 수준을 낮춰 줌으로써 사이토카인에 의한 체장 베타세포의 사멸이 감소한다.⁴⁹⁾ 또한, 미토콘드리아에서 생성된 superoxide radical(O₂•-)은 uncoupling protein-2(UCP2)를 활성화시키고, UCP-2가 활성화되면 H⁺가 미토콘드리아 내막을 통해 쉽게 빠져 나와 superoxide radical(O₂•-) 생성과 ATP 합성을 억제하게 된다. 과도한 H⁺ 유출의 결과적으로 ATP 수준 감소와 베타세포 사멸을 유발하게 된다.⁵⁰⁾ 최근 연구에 의하면 서양인삼은 UCP-2의 발현을 낮추어 ATP 유출을 억제함으로써 미토콘드리아 내 ATP 수준을 유지시켜 베타세포의 사멸을 억제하여 인슐린 분비를 원활하게 한다.⁵¹⁻⁵⁵⁾ 또한 인슐린을 생산하는 체장 베타세포의 "세포사멸(programmed cell death)"을 억제하여 세포 생존율을 높여서 인슐린 생산을 돕는다.⁵⁶⁾ 미토콘드리아에서 유리된 cytochrome C로 인하여 일련의 caspase 경로가 활성화되지만 인삼은 항-세포사멸 유전자 bcl-2의 발현을 증가시켜 caspase-9으로 인한 세포 사멸을 억제한다.^{57,58)} 즉 이런 결과는 인삼을 산화 스트레스에 의한 베타세포 장애 및 인슐린 저항성 치료에 사용할 수 있음을 시사한다.

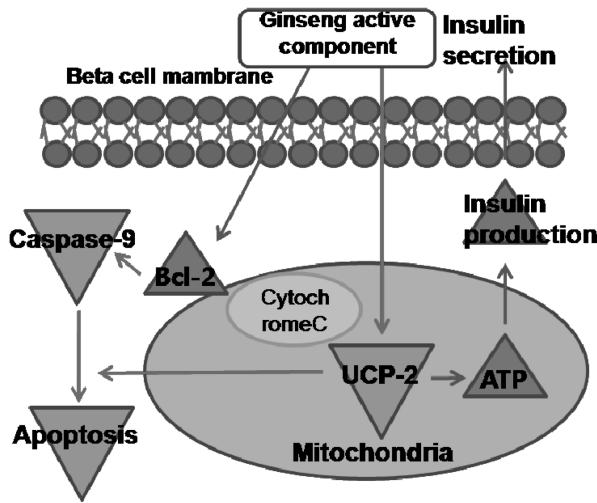


Fig. 2. Activation of cytochrome-C related Bcl-2 and inhibition of UCP-2 by the active components of *Panax quinquefolius*. The activation of cytochrome-c related Bcl-2 represses caspase-9 triggered apoptotic cascade and inhibits ATP production, whereas the inhibition of UCP-2 represses apoptosis and increases ATP production, resulting in increase of insulin production and release (modified from Luo 등,⁵⁷⁾ Wu 등.⁵⁸⁾
 ▼ Down-regulated ▲ Up-regulated

6) 산화적 손상과 노화

우리 몸은 산화로 인한 조직 손상을 보호하기 위해 항산화 체계를 갖고 있다. 그러나 나이가 들게 되면 항산화 체계의 효율성이 낮아지게 된다. 그 예로 세포의 산화적 손상과 변형을 나타내는 8-hydroxyguanine과 malondialdehyde (MDA) 농도를 측정했을 때 중년집단에 비해 노인집단에서 유의하게 높은 수준을 보이며, 활성산소의 방어기구로서 SOD, catalase, glutathione peroxidase (GPX) 등의 항산화 효소와 비타민 C, E, glutathione, β -carotene 등의 비효소계가 있음에도 불구하고 연령이 증가될수록 체내 공격의 증가와 방어의 감소로 인하여 균형이 와해되면서 산화적 스트레스에 노출되어 노화가 촉진된다는 보고가 있다.⁵⁹⁾ 또한 노화되면 열충격 단백질 (heat shock protein), 항산화 효소(catalase, SOD, GSH, GPx, glutathione-S-transferase)가 고갈되며⁶⁰⁾ 이런 현상은 SOD, catalase의 과 발현으로 인해 다시 정상으로 되지만 또 다른 측면에서는 생명을 연장하기 위한 항산화제 보충이 오히려 건강에 해로운 영향을 미치는 유리 라디칼을 조절한다고도 알려져 있다.⁶¹⁾ 따라서 항산화제를 보충하기 보다는 항산화 효소를 절약하고 보호할 수 있는 방법을 추구해야 한다. 특히 Kim 등의 연구에 의하면 고려인삼의 ginsenoside Rb2는 항산화 유전자 SOD-1의 발현을 유도하지만 total 사포닌이나 panaxatriol은 SOD-1 발현에는 영향을 미치지 않았다

.⁶²⁾ 즉 인삼은 활성산소의 손상에 대한 항산화 방어 능력과 함께 산화성 스트레스 발생을 억제하는 작용을 갖고 있다.

요 약

우리 몸의 많은 기관을 비롯하여 장기들은 반복적이거나 혹은 급성 스트레스를 이겨내지 못하고 만성 스트레스로 이어질 경우 질병이 생기게 된다. 특히 강하고 지속적인 스트레스에 노출되면 뇌의 해마 수지상 세포(hippocampal dendrites)가 위축되거나 크기가 작아진다. 이렇게 스트레스로 인하여 증가된 글루코 코티코이드 호르몬은 뉴런 흥분제인 glutamate를 유도하거나 에너지 대사를 변형시켜 신경 독작용을 일으킨다. 이러한 연속적인 반응은 TNF- α convertase(TACE)를 활성화시켜 TNF- α 가 분비되도록 하여 전사 조절자인 NF- κ B가 핵내로 전이되고 신경 손상을 일으키는 iNOS와 COX-2와 같은 효소를 유도한다. 이런 산화적 스트레스의 상위조절인자 TACE는 스트레스에 의한 여러 가지 염증성 질환 및 숙주방어에서 가장 중요한 조절자인 TNF-alpha를 수용체로부터 “유리(shedding)”시키는 역할을 한다. 따라서 이런 신호 전달계를 자극하는 TACE의 발현 양과 이로 인한 지속적인 처리과정이 중요한 문제로 대두되고 있다.^{63,64)} 특히 여러 스트레스 중에서 고정화 스트레스 및 신체적 구속 스트레스에 대한 연구는 뇌에서 산화물 생성을 증가시키지만³⁰⁾ 인삼이 뇌의 산화물질 생성에 어떤 영향을 미치는지 체계적인 연구가 진행된 바 없다. 따라서 염증을 매개하는 TNF-alpha의 생산에 중요한 역할을 하는 TACE의 발현 조절 및 TNF-alpha 신호전달을 연구함으로써 인삼의 항산화 기전을 분자 수준에서 규명할 수 있게 될 것으로 기대된다.

인용문헌

1. Kitts, D. D., Wijewickreme, A. N. and Hu, C. : Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol Cell Biochem.* **203**, 1-10 (2000).
2. Corbit, R. M., Ferreira, J. F., Ebbs, S. D. and Murphy, L. L. : Simplified extraction of ginsenosides from American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) for highperformance liquid chromatography-ultraviolet analysis. *J Agric Food Chem.* **53**, 9867-73 (2005).
3. Yun, T. K. : Panax ginseng - a non-organ-specific cancer preventive? *Lancet Oncol.* **2**, 49-55 (2001).
4. Bloch, A. and Thomson, C. A. : Position of the American dietetic association : phytochemicals and functional foods. *J Am Dietet Assoc.* **95**, 493-96 (1995).
5. Zabłocka, A. and Janusz, M. : The two faces of reactive oxy-

- gen species. *Postepy Hig Med Dosw.* **26**, 62,118-24 (2008).
6. Hofseth, L. J. and Wargovich, M. J. : Inflammation, Cancer, and Targets of Ginseng. *J. Nutr.* **137**, 183S - 185S (2007).
 7. Attele, A.S., Wu, J.A. and Yuan, C.S. : Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem. Pharmacol.* **58**, 1685-1693 (1999).
 8. Lee, T.K., Johnke, R.M., Allison, R.R., O'Brien, K.F. and Dobbs Jr., L.J. : Radioprotective potential of ginseng. *Mutagenesis.* **20**, 237-243 (2005).
 9. Liou, C.J., Huang, W.C. and Tseng, J. : Long-term oral administration of ginseng extract modulates humoral immune response and spleen cell functions. *Am. J. Chin. Med.* **33**, 651-661 (2005).
 10. Lee, S.J., Sung, J.H., Lee, S.J., Moon, C.K. and Lee, B.H. : Antitumor activity of a novel ginseng saponin metabolite in human pulmonary adenocarcinoma cells resistant to cisplatin. *Cancer Lett.* **144**, 39-43 (1999).
 11. Kitts, D.D., Wijewickreme, A.N. and Hu, C. : Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol. Cell. Biochem.* **203**, 1-10 (2000).
 12. Bae, J.W. and Lee, M.H. : Effect and putative mechanism of action of ginseng on the formation of glycated hemoglobin in vitro. *J. Ethnopharmacol.* **90**, 137-140 (2004).
 13. Mehendale, S.R., Aung, H.H., Yin, J.J., Lin, E., Fishbein, A., Wang, C.Z., Xie, J.T. and Yuan, C.S. : Effects of antioxidant herbs on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat-pica model. *Am. J. Chin. Med.* **32**, 897-905 (2004).
 14. Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M. and Harman, D. : Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* **107**: 526-545(1987).
 15. Volpert, R. and Elstner, E.F. : Biochemical activities of propolis extracts. I. Standardization and antioxidative properties of ethanolic and aqueous derivatives. *Z. Naturforsch.* **48C**, 851-857 (1993).
 16. Kovacs, P., Juranek, I., Stankovicova, T. and Svec, P. : Lipid peroxidation during acute stress. *Pharmazie.* **51**, 51-53 (1996).
 17. Liu, J., Wang, X., Shigenaga, M.K., Yeo, H.C., Mori, A. and Ames, B.N. : Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J.* **10**: 1532-8 (1996).
 18. Shaheen, A.A., Abd El-Fattah, A. and Gad, M.Z. : Effect of various stressors on the level of lipid peroxide, antioxidants and Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat brain. *Experientia.* **52**, 336-9 (1996).
 19. Achike, F.I. and Kwan, C.Y. : Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* **30**(9):605-15 (2003).
 20. Kanter, M.M, Nolte, L.A. and Holloszy, J.O. : Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J. Appl. Physiol.* **72**(2), 965-969(1993).
 21. Seals, D.F. and Courtneidge, S.A. : The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev.* **17**: 7-30 (2003).
 22. Black, R.A., Rauch, C.T., Kozlosky, C.J., Peschon, J.J., Slack, J.L., Wolfson, M.F., Castner, B.J., Stocking, K.L., Reddy, P., Srinivasan, S., Nelson, N., Boiani, N., Schooley, K.A., Gerhart, M., Davis, R., Fitzner, J.N., Johnson, R.S., Paxton, R.J., March, C.J. and Cerretti, D.P. : A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- from cells. *Nature.* **385**, 729-33 (1997).
 23. Moss, M.L., Jin, S.L., Milla, M.E., Bickett, D.M., Burkhart, W., Carter, H.L., Chen, W.J., Clay, W.C., Didsbury, J.R., Hasler, D., Hoffman, C.R., Kost, T.A., Lambert, M.H., Leesnitzer, M.A., McCauley, P., McGeehan, G., Mitchell, J., Moyer, M., Pahel, G., Rocque, W., Overton, L.K., Schoenen, F., Seaton, T., Su, J.L. and Becherer, J.D. : Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature.* **385**, 733-6. (1997).
 24. Sahin, U., Weskamp, G., Kelly, K., Zhou, H.M., Higashiyama, S., Peschon, J., Hartmann, D., Saftig, P. and Blobel, C.P. : Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J Cell Biol.* **164**, 769-79. (2004).
 25. Berry, M.A., Hargadon, B., Shelley, M., Parker, D., Shaw, D.E., Green, R.H., Bradding, P., Brightling, C.E., Wardlaw, A.J. and Pavord, I.D. : Evidence of a role of tumor necrosis factor in refractory asthma. *N. Engl. J. Med.* **354**, 697-708 (2006).
 26. Hehlhans, T. and Pfeffer, K. : The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology.* **115**, 1-20 (2005).
 27. Horiuchi, K., Kimura, T., Miyamoto, T., Takaiishi, H., Okada, Y., Toyama, Y. and Blobel, C.P. : TNF-converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. *J. Immunol.* **179**, 2686-2689 (2007).
 28. Scott, D.L. and Kingsley, G.H. : Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **355**, 704-712 (2006).
 29. Funk, C.D. : Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, **294**, 1871-5 (2001).
 30. Bar-Shai, M., Carmeli, E., Ljubuncic, P. and Reznick, A.Z. : Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med.* **44**(2), 202-14 (2008).

31. DasGupta, S., Murumkar, P.R., Giridhar, R. and Yadav, M.R. : Current perspective of TACE inhibitors: a review. *Bioorg Med Chem.* **17**(2), 444-59 (2009).
32. Kang, K.S., Kim, H.Y., Pyo, J.S. and Yokozawa, T. : Increase in the free radical scavenging activity of ginseng by heat-processing. *Biol Pharm Bull.* **29**(4), 750-4 (2006).
33. Sachdev, S. and Davies, K.J. : Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med.* Jan **15**, 44(2), 215-23 (2008).
34. Kim, S.H., Park, K.S., Chang, M.J. and Sung, J.H. : Effects of Panax ginseng extract on exercise-induced oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness.* **45**(2), 178-82 (2005).
35. Voces, J., Cabral de Oliveira A.C., Prieto, J.G., Vila, L., Perez, A.C., Duarte, I.D. and Alvarez, A.I. : Ginseng administration protects skeletal muscle from oxidative stress induced by acute exercise in rats. *Braz J Med Biol Res.* **37**(12), 1863-71 (2004).
36. Taylor, D.L., Edwards, A.D. and Mehmet, H. : Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol.* **9**, 93-117 (1999).
37. Shah, Z.A., Gilani, R.A., Sharma, P. and Vohora, S.B. : Cerebroprotective effect of Korean ginseng tea against global and focal models of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* **3**, 101 (1-3), 299-307 (2005).
38. Maffei, Facino R., Carini, M., Aldini, G., Berti, F. and Rossoni, G. : *Panax ginseng* administration in the rat prevents myocardial ischemia-reperfusion damage induced by hyperbaric oxygen: evidence for an antioxidant intervention. *Planta Med.* **65**(7), 614-9 (1999).
39. Xie, J.T., Shao, Z.H., Vanden, Hoek., T.L., Chang, W.T., Li, J., Mehendale, S., Wang, C.Z., Hsu, C.W., Becker, L.B., Yin, J.J. and Yuan, C.S. : Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* Feb **27**; 532(3), 201-7, (2006).
40. Stohs, S.J. and Bagchi, D. : Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 18, No. 2, pp. 321-336, (1995)
41. Yazihan, N., Ataoglu, H., Akcil, E., Yener, B., Salman, B. and Aydin, C. : Midkine secretion protects Hep3B cells from cadmium induced cellular damage, *World J Gastroenterol*; **14**(1), 76-80 (2008)
42. Lasfer, M., Vadrot, N., Aoudjehane, L., Conti, F., Bringuier, A.F., Feldmann, G. and Reyl-Desmars, F. : Cadmium induces mitochondria-dependent apoptosis of normal human hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* **24**(1), 55-62 (2008).
43. Xie, J. and Shaikh, Z.A. : Cadmium-induced apoptosis in rat kidney epithelial cells involves decrease in nuclear factor-kappa B activity. *Toxicol Sci.* **91**(1), 299-308 (2006).
44. Shukla, R. and Kumar, M. : Role of Panax ginseng as an antioxidant after cadmium-induced hepatic injuries. *Food Chem Toxicol.* **8** (2009).
45. Kahn, S.E. : The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* **46**, 3-19, (2003).
46. Lenzen, S. : Oxidative stress: the vulnerable β -cell. *Biochem. Soc. Trans.* **36**, 343-347 (2008)
47. Lenzen, S., Drinkgern, J. and Tiedge, M. : Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biol. Med.* **20**, 463-466 (1996).
48. Tiedge, M., Lortz, S., Drinkgern, J. and Lenzen, S. : Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidant defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* **46**, 1733-1742 (1997).
49. Kim, H.Y. and Kim, K. : Protective Effect of Ginseng on Cytokine-Induced Apoptosis in Pancreatic β -Cells, *J. Agric. Food Chem.* **55**, 2816-2823 (2007)
50. Newsholme, P., Haber, E.P., Hirabara, S.M., Rebelato, E.L., Procopio, J., Morgan, D., Oliveira-Emilio, H.C., Carpinelli, A.R. and Curi, R. : Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol* **583**, 9-24, (2007)
51. Zhang, C.Y., Baffy, G., Perret, P., Krauss, S., Peroni, O., Grujic, D., Hagen, T., Vidal-Puig, A.J., Boss, O., Kim, Y.B., Zheng, X.X., Wheeler, M.B., Shulman, G.I., Chan, C.B. and Lowell, B.B. : Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell*, **105**(6), 745-755 (2001).
52. Hagen, T. and Vidal-Puig, A. : Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. *Minerva Med.* **93**(1), 41-57 (2002).
53. Mattson, M.P. and Liu, D. : Mitochondrial potassium channels and uncoupling proteins in synaptic plasticity and neuronal cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* **304**(3), 539-549 (2003).
54. Rousset, S., Alves-Guerra, M.C., Mozo, J., Miroux, B., Casard-Doucier, A.M., Bouillaud, F. and Ricquier, D. : The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, **53** Suppl 1:S130-5 (2004).
55. Langin, D. : The role of uncoupling protein 2 in the development of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*, **39**(4), 287-295 (2003).
56. Susin, S.A., Lorenzo, H.K., Zamzami, N., Marzo, I., Brenner, C., Larochette, N., Prevost M.C., Alzari, P.M. and Kroemer, G. : Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J Exp Med.* **189**(2), 381-394 (1999).
57. Luo, J.Z. and Luo, L. : American Ginseng Stimulates Insulin

- Production and Prevents Apoptosis through Regulation of Uncoupling Protein-2 in Cultured beta Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, **3**(3), 365-372 (2006).
58. Wu, Z., Luo, J.Z. and Luo, L. : American ginseng modulates pancreatic beta cell activities *Chinese Medicine*, **25**(2):11 (2007).
59. Lim, I. S. : The Approach of Antioxidant , Endocrine, & Immune System on Exercise & Aging. *Exercise science*. **11**(1):1226-1726 (2002).
60. Hall, D.M., Sattler, G.L., Sattler, C.A., Zhang, H.J., Oberley, L.W., Pitot, H.C. and Kregel, K.C. : Aging lowers, steady-state antioxidant enzyme and stress protein expression in primary (2001).
61. Le Bourg, E. : Antioxidants as modulators. In: Rattan SIS (ed) *Modulating Aging and Longevity. Biology of Aging and Its Modulation*, **5**, 183-203. (2003).
62. Kim, Y.H., Park, K.H. and Rho, H.M. : Transcriptional activation of the Cu,Zn-superoxide dismutase gene through the AP2 site by ginsenoside Rb2 extracted from a medicinal plant, *Panax ginseng*. *J Biol Chem*. **4**; 271(40), 24539-43 (1996).
63. Black, R.A., Rauch, C.T., Kozlosky, C.J., Peschon, J.J., Slack, J.L., Wolfson, M.F., Castner, B.J., Stocking, K.L., Reddy, P., Srinivasan, S., Nelson, N., Boiani, N., Schooley, K.A., Gerhart, M., Davis, R., Fitzner, J.N., Johnson, R.S., Paxton, R.J., March, C.J. and Cerretti, D.P. : A metalloproteinase disintegrin that releases tumour necrosis factor-alpha from cells, *Nature*, **385**, 729-733 (1997).
64. Doedens, J.R. and Black, R.A. : Stimulation-induced down-regulation of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme, *J. Biol. Chem*. **275**, 14598-14607 (2000).