

만성 알코올 급여 흰쥐에서 보리 추출물 섭취가 Cytochrome P450 효소 조절 및 항산화계에 미치는 영향

이유현¹ · 이정민² · 임은정³ · 전우진⁴ · 조홍연^{5*}

¹수원대학교 식품영양학과, ²경희대학교 동서의학대학
³한양여대 외식산업과, ⁴전남대학교 식품영양학과
⁵고려대학교 식품생명공학과

Modulation of Ethanol-Induced P450 Enzyme Activities and Antioxidants in Mice by *Hordeum vulgare* Extract

Yoo-Hyun Lee¹, Jeongmin Lee², Eun-Jeong Im³, Woojin Jun⁴, and Hong Yon Cho^{5*}

¹Dept. of Food Science and Nutrition, University of Suwon, Gyeonggi 445-743, Korea

²Dept of Medical Nutrition, Kyunghee University, Gyeonggi 446-701, Korea

³Dept of Food Service, Hanyang Women's College, Seoul 133-793, Korea

⁴Dept. of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju 550-757, Korea

⁵Dept of Food and Biotechnology, Korea University, Chungnam 339-700, Korea

Abstract

The effects of methanol extract of barely (*Hordeum vulgare*) on alcohol-induced damages of liver were investigated in male ICR mice. Mice were divided into three groups, control, ethanol, and ethanol plus 0.15% of barley extract. After four weeks of ethanol feeding, ethanol group significantly increased the P450 content, CYP2E1 and CYP1A2 enzyme activities, whereas ethanol plus barely group markedly decreased to levels similar to control group. Catalase activity in ethanol group was significantly lower than that in control group; however, ethanol plus barely group stimulated catalase activity as well as SOD activity significantly. These results indicated that barely extract modulated P450 enzymes for ethanol-induced liver damage and might be useful in developing functional food for alcoholic liver damage.

Key words: alcohol, cytochrome P450, *Hordeum vulgare*, hepatoprotective effect, oxidative damage

서 론

한국인 음주율의 지속적인 증가로 국내 알코올 관련 질환 사망 수는 한해 4,701명으로 인구 10만 명당 9.6명에 달하고 있으며, 알코올 소비는 세계적으로 매우 높은 편에 있다(1). 과량의 알코올 섭취 시 산화는 주경로인 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase: ADH) 경로 및 알코올 유도 cytochrome P450 2E1(CYP2E1)에 의한 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)에 경로를 통하여 이루어진다(2,3). Cytochrome P450(CYPs)은 각종 약물대사에 관여하는 헴단백질의 superfamily로 특히 간에 가장 풍부하게 존재하고 있다(4). 습관성 음주자에서 알코올 유도 CYP2E1 경유 산화가 간 손상의 병인으로 가장 주목되고 있으며, 이 과정에서 발생하는 활성산소의 생성과 항산화 기전의 감소는 간 손상의 주요원인으로 생각되고 있다(5,6). 이러한 활성산소로 인한 간 손상을 막는 방법은 1) 직접적으로 항산화 효소

증강 및 활성산소 제거 효과 혹은 2) 간접적으로는 반응성 강한 중간체를 만들어내는 P450 계열 효소 활성을 조절하는 두 가지 기전으로 설명할 수 있다(7).

만성적인 음주로 유도되는 것은 CYP2E1뿐 아니라 CYP1A2(8)를 비롯하여 CYP3A4(9)가 있다. 이러한 알코올 성 간 손상은 알코올 유도 CYP2E1뿐 아니라 여러 약물대사에 관련하는 CYP 효소계의 변화도 매우 중요하다고 할 수 있는데, 특히 알코올 중독자의 90%가 흡연자이며, 70%가 헤비 스모커라는 통계는 알코올 연구에서 다양한 CYP효소계의 검토가 필요하다는 사실을 시사한다(10). CYP2E1을 비롯한 CYP 계열의 효소는 공통적으로 다량의 라디칼을 생성하게 되므로, 만성적 음주자의 흡연, 약물복용 및 식습관 관련 요소가 미칠 영향을 예상할 수 있을 것이다.

보리는 한국인이 상용하는 곡류의 하나로서 본 연구에서는 도정하지 않은 상태의 겉보리(*Hordeum vulgare*)를 메탄올 추출하여 이용하였다. 도정하지 않은 보리에는 β -glu-

*Corresponding author. E-mail: hycho@korea.ac.kr
Phone: 82-41-860-1433, Fax: 82-2-923-8731

can, tocopherol, tocotrienol 및 proanthocyanidin류의 풍부한 폴리페놀 화합물 등이 포함되어 있으며(11), 항산화(12), 혈당조절(13), 콜레스테롤 조절(14), 발모향상(15) 기능 등 많은 기능이 밝혀지고 있다.

본 연구에서는 500여종의 식용생물 추출물을 대상으로 1차 검색을 실시하여, CYP2E1 저하활성을 보여 선정된 보리추출물을 대상으로, 알코올과 함께 흰쥐에 장기 급여하였을 때, CYP2E1뿐 아니라 CYP1A, 2B 등의 활성변화와 이에 따른 항산화 효소활성을 검토하여 보리추출물이 CYP효소계에 미치는 영향과 조직 내 항산화계의 변화를 검토하고자 시행하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 연구에서 사용한 겉보리(*Hordeum vulgare* var hexastichon)는 2004년 경상남도 진주에서 공급받았으며, 도정하지 않은 상태로 분쇄하여 4°C에 보관하며 시료로 사용하였다. 겉보리의 추출은 1 kg의 겉보리 분말에 4배의 95% 메탄올(w/v)로 24시간씩 3회에 걸쳐 시행하였으며, 각 추출액은 여과하고 감압농축기로 농축한 후 -20°C에 보관하였다.

실험동물 및 식이

실험동물은 ICR mice(25~30 g, male)을 30마리를 구입하여(Orient, Seoul, Korea) 3일간 환경에 적응시킨 후 무작위로 3군으로 나누어 4주간 식이를 급여하고 사육하였다. 각 실험군은 대조군(Control), 알코올군(EtOH), 알코올-보리추출물 투여군(EtOH-B)으로 나누었다. 식이는 알코올 식이 공급에 이용하는 액상인 Lieber-DeCarli diet(Table 1)로, 알코올은 전체 열량의 35%가 되도록 공급하고, 식이섭취량은 매일 측정하여 환산하였다. 체중은 일주일에 한번 동일한 시간에 측정하였다. 사육실의 온도는 23±1°C, 상대습도 55±5%, 명암은 12시간 간격으로 조절하였다.

시료의 수집 및 처리

각 군마다 10마리씩 나누어, 액체의 형태로 자유식으로 공급하여 보리추출물과 함께 자유 섭취하게 하였다. 알코올

및 보리추출물 급여 28일 후, 실험동물을 12시간 절식시킨 후 희생시켰다. 복부를 절개하고 간을 적출하여 0.9% 생리식염수에 가볍게 세척하고 물기를 제거한 후, 채취한 간의 총 무게를 측정하였다. 측정된 무게를 기준으로 간 조직의 4배의 potassium phosphate buffer를 첨가하여 균질화 하고 3000 rpm에서 원심분리 하여 간 균질액층(homogenate)을 얻었으며, 균질액의 일부를 11,000 rpm에서 원심분리 하여 상층액을 수집하여 cytosol 획분으로 이용하였다. P450 관련 효소 활성 측정을 위한 microsome fraction은 cytosol의 일부를 105,000 rpm으로 원심분리 하여 상층액을 제거한 후, PBS(pH7.4) 500 µL를 첨가하여 균질화하여 사용하였다.

P450 content의 측정

간 조직의 microsomal P450 함량은 Omura와 Sato(16)의 방법을 이용하여 측정하였다. 흰쥐의 간 microsome 획분을 0.1 M phosphate buffer(pH 7.4)로 희석시켜 1 mg/mL의 protein 농도로 맞춘 다음 sodium dithionite를 넣고 CO gas로 bubbling 한 후 spectrophotometer로 450-490 nm에서 스캔하여 흡광도를 측정하였다(molar extinction coefficient =91 mM⁻¹cm⁻¹).

CYP2E1, CYP1A2, CYP2B1 및 CYP1A1의 효소활성 측정

CYP2E1 효소 활성은 colorimetric method로 특이적 기질인 p-nitrophenol(PNP)를 이용하여 간 micrisome 획분에서 측정하였다. 0.1 M PBS buffer(pH 7.4), 1 mM PNP, 0.5 mg 간 microsome 액의 혼합액 0.5 mL에 최종 농도 0.5 mM NADPH를 가하여 반응을 시작하였다. 반응은 37°C에서 30분간 지속하고 0.2 mL의 20% TCA를 가하여 종결한 후, 10,000 rpm에서 5분 원심분리 하여 상층액을 분리하였다. 분리된 상층액에 0.5 mL의 2 M NaOH를 가하여 발색시켜 495 nm에서 측정하였다(17).

CYP1A2, CYP2B1, CYP1A1은 각각 7-ethoxyresorufin-O-deethylase(EROD), 7-pentoxyresorufin-O-dealkylase(PROD), 7-methoxyresorufin-O-deethylase(MROD) 활성 측정으로 Pohl과 Fouts의 방법에 의해 간 microsome 획분을 이용하여 측정하였다. 50 mM PBS buffer(pH 7.6), 0.005 mM ER, PR, 혹은 MR과 0.3 mg 간 microsome 액의 혼합액 0.5 mL에 최종 농도 0.5 mM NADPH를 가하여 반응을 시작하였다. 반응은 37°C에서 10분간 지속하고 0.5 mL cold methanol을 가하여 종결한 후, 6,000 rpm에서 10분간 원심분리 하여 상층액의 resorufin level을 excitation 520 nm, emission 595 nm에서 측정하였다(17).

Cytosol에서 항산화효소의 활성

간 cytosol에서 catalase 활성(18)은 20 mM 과산화수소를 기질로 하여 240 nm에서 1분간 측정하는 방법을 이용하였으며, superoxide dismutase(SOD)의 활성(19)은 xanthine,

Table 1. Composition of Lieber-DeCarli liquid diets

Composition (g/L)	Control group	Ethanol group
Casein	41.4	41.4
L-Cystine	0.5	0.5
DL-Methionine	0.3	0.3
Soy bean oil	39.6	39.6
Maltose dextrin	117.7	38.7
Cellulose	10.0	10.0
Mineral mix	8.75	8.75
Vitamin mix	2.5	2.5
Choline bitartrate	0.53	0.53
Xanthan gum	3.0	3.0
Ethanol	—	55.15

xanthine oxidase로 발생한 superoxide radical과 2-(4-iodo-phenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyl tetrazolium chloride의 반응으로 형성된 red formazan dye를 505 nm에서 측정하였다.

통계분석

본 연구에서는 최소 3반복에 대한 평균 및 표준편차로 표시하였으며, student t-test를 사용하여 통계적 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

보리 추출물 급여 시 식이효율, 간 지표 및 P450의 함량 변화

본 연구에 앞서 500 여종의 식용생물 추출물을 대상으로 인간 CYP2E1 고발현 *E. coli* membrane fraction을 제조하여 후보물질 선정에 이용하였다(20). CYP2E1 효소 활성 실험을 통해 선정된 보리(23% 억제), 복분자(*Rubus coreanus*, 19.7% 억제), 달래(*Allium monanthum*, 10.5% 억제) 중 가장 높은 억제능을 보인 보리의 메탄올 추출물을 대상으로 본 실험을 시행하였다.

만성적 음주에서 보리추출물에 의한 P450 계열효소의 변화를 검토하기 위하여 알코올과 보리 메탄올 추출물의 급여가 28일 동안 시행되었다. 본 연구에서는 액체 식이(Lieber-Decarli liquid diet) 급여의 일주일 적응기를 거친 후, 알코올을 급여하지 않는 대조군(control), 식이 열량의 35%를 차지하는 알코올을 투여하는 알코올 급여군(EtOH), 식이 열량의 35%를 차지하는 알코올과 결보리 0.15%(w/v) 메탄올 추출물을 함께 급여하는 알코올-보리 추출물 급여군(EtOH-B)으로 나누어 알코올 및 식이를 공급하였다. 체중증가, 식이의 섭취 및 식이효율(FER)의 군 당 변화는 Table 2와 같다. 체중증가는 각 군이 통계적으로 유의적인 차이를 보이지 않았으며, 식이효율에서도 Control군, EtOH군, EtOH-B군 모두 비슷한 수준을 나타내었다(Table 2). 체중 당 간 무게에 해당하는 간 지표(liver index)의 경우 28일에 걸친 알코올 급여의 결과 EtOH군이 control과 EtOH-B군에 비하여 유의

Table 2. Body weight, food intakes, and food efficiency ratios (FER) of control and experimental mice

Group ¹⁾	Weight gain (g)	Food intake (kcal)	FER (g/kcal)
Control	9.70±3.0 ²⁾	86.48±12.68	0.115±0.020
EtOH	8.82±1.8	79.41±13.81	0.102±0.005
EtOH-B	6.73±2.02	86.04±6.03	0.094±0.020

Extracts of *Hordeum vulgare* was supplied in liquid diet (0.15%) for 4 weeks. Body weight was measured by weekly.

¹⁾Control: normal control mice, EtOH: ethanol control mice, EtOH-B: ethanol mice supplied with methanol extract (0.15%) of *Hordeum vulgare*.

²⁾Values were mean±SD of ten mice in each group.

적으로 높은 결과를 보였다(Table 3). 이러한 간 지표가 나타내는 간 비대화 현상은 만성적인 알코올 섭취 시 나타나는 현상 중 하나로 간 조직에 지방, 수분, 단백질의 축적으로 인한 세포 용적의 증가(21)와 알코올로 유도된 염증성 반응의 결과(22)로 다른 논문의 보고와 일치한다.

P450 함량과 CYP 계열 효소활성의 변화

외부로부터 약물, 화학물질 등의 대사를 담당하는 P450은 대사과정 중 여러 종류의 ROS가 발생하므로, P450 함량의 변화에 따라 그에 따른 라디칼 발생을 예측해 볼 수 있다. Table 4에서 쥐의 간 마이크로솜 분획에서 측정된 P450 함량은 알코올의 투여 시 대조군에 비해 2배 이상의 급격한 증가 경향을 보였다. 이러한 P450 함량의 급격한 변화는 알코올 장기급여를 한 다른 연구에서도 관찰되는데(17,23), 이러한 증가는 알코올 급여로 증가한 CYP2E1이 주요 원인이라고 추측할 수 있다. 상기의 결과에서 알코올과 함께 보리 추출물을 투여한 EtOH-B군의 경우 P450 함량이 유의적으로 감소하는 경향을 보였다. 같은 분획을 대상으로 측정된 각 CYP 효소계의 specific activity 측정 결과, CYP2E1의 경우 EtOH군에서 60% 이상의 활성 증가를 보였으며, 보리 추출물의 급여에 따라 다시 대조군 수준의 유의적인 활성감소를 보였다(Fig. 1). MROD(CYP 1A2의 marker) 결과에 EtOH군에서는 60%의 상승을 보였으며 추출물 급여군에서는 대조군보다 낮은 수준의 활성을 나타냈다(Fig. 2). PROD

Table 3. Body weight, liver weight, and liver index in control and experimental mice

Group ¹⁾	Body weight (g)	Liver weight (g)	Liver index (g/bw%)
Control	32.44±2.33 ²⁾	1.24±0.27	3.904±0.320 ^{b3)}
EtOH	31.50±1.56	1.40±0.12	4.398±0.189 ^a
EtOH-B	29.30±2.00	1.20±0.11	4.100±0.304 ^b

Extracts of *Hordeum vulgare* (0.15%) was supplied in liquid diet for 4 weeks.

¹⁾Control: normal control mice, EtOH: ethanol control mice, EtOH-B: ethanol mice supplied with methanol extract (0.15%) of *Hordeum vulgare*.

²⁾Each value represents the mean±SD.

³⁾Mean values with different superscripts are significantly different (p<0.05).

Table 4. P450 content of mouse liver microsomes

Group ¹⁾	P450 content (nmol/mg protein)
Control	18.30±6.97 ^{b2)}
EtOH	38.09±12.63 ^a
EtOH-B	17.32±5.74 ^b

Extracts of *Hordeum vulgare* (0.15%) was supplied in liquid diet for 4 weeks.

¹⁾Control: normal control mice, EtOH: ethanol control mice, EtOH-B: ethanol mice supplied with methanol extract (0.15%) of *Hordeum vulgare*.

²⁾Each value represents the mean±SD. Mean values with different superscripts are significantly different (p<0.05).

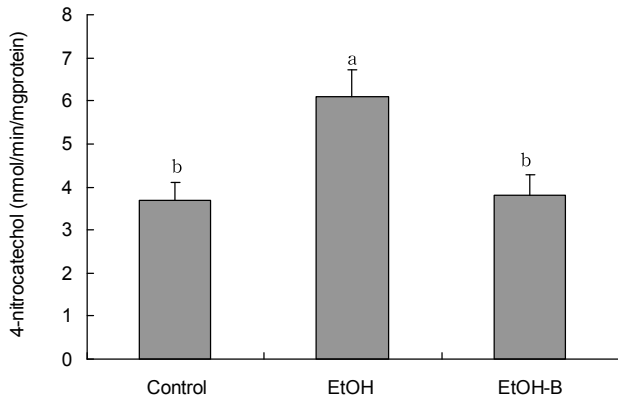


Fig. 1. PNP hydroxylation in mouse liver microsomes. CYP2E1 activity in mouse liver microsomes was measured by PNP hydroxylation assay. Each value was mean \pm SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test ($p < 0.05$).

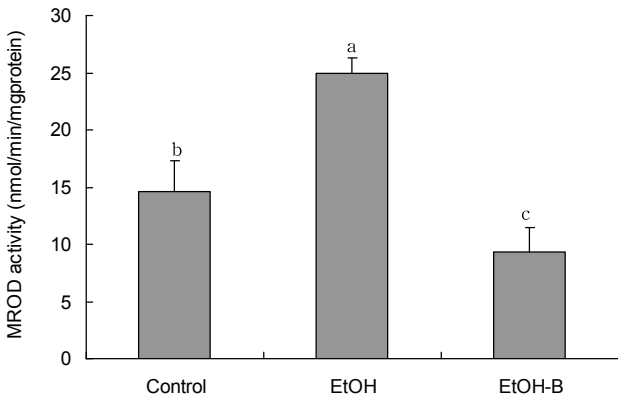


Fig. 2. MROD in mouse microsomes. CYP1A1 activity in mouse liver microsomes was measured by methoxyresorufin-*O*-demethylase (MROD). Each value was mean \pm SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test ($p < 0.05$).

(CYP 2B의 marker) 활성에서는 EtOH군의 유의적인 증가와 추출물 급여군의 효소활성의 통계적 감소를 볼 수 있었으나(Fig. 3), EROD(CYP 1A1의 marker) 결과에서 대조군에 비하여 EtOH군의 유의적 활성 증가는 없었으며 추출물 급여군에서 유의적인 감소를 보였다(Fig. 4).

Cytochrome P450 효소계는 여러 isozyme들이 존재하는데, 이들은 기질 특이성이 높지 않으므로 약 20종의 효소로 100만개 이상의 지용성 화합물의 대사가 가능하다(24). Ethanol은 대표적인 CYP2E1의 inducer이자 CYP2E1에 의해 산화되는 기질이다. 이 효소는 특히 장기간 지속된 음주로 유도되어, CYP2E1에 의한 알코올 산화의 과정 중 O_2^- , H_2O_2 및 다양한 라디칼 등이 발생되어 간 조직 손상 초래의 주요 원인이 된다(25). 본 연구의 결과와 같이, 장기간의 알코올 급여에 인한 P450 함량의 증가는 이러한 CYP2E1의 유의적 증가에 의해 이루어졌다고 추측된다. 7-methoxy-*O*-deethylase(MROD) 결과로 얻어진 CYP1A2의 증가 역시 만성적인 음주에서 나타나는 일반적인 결과로, CYP1A2의

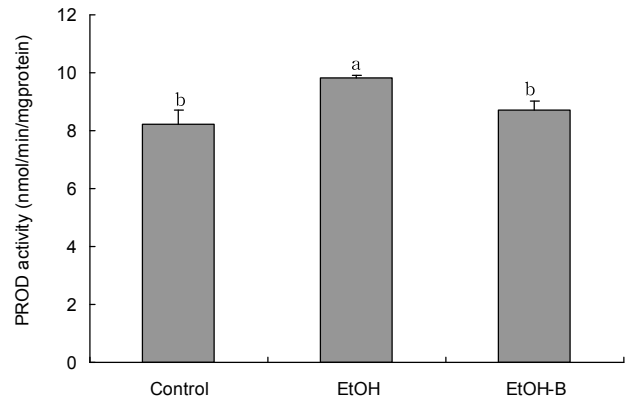


Fig. 3. PROD in mouse microsomes. CYP2B mediated activity in mouse liver microsomes was measured by pentoxyresorufin-*O*-deethylase (PROD). Each value was mean \pm SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test ($p < 0.05$).

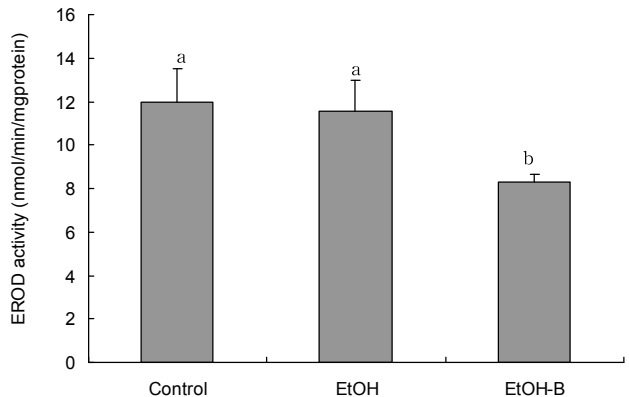


Fig. 4. EROD in mouse microsomes. CYP1A1 activity in mouse liver microsomes was measured by ethoxyresorufin-*O*-deethylase (EROD). Each value was mean \pm SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test ($p < 0.05$).

경우, 흡연에 의해 유도되는 효소로 잘 알려져 있다(26). 약 80~95%의 알코올 중독자가 흡연을 동시에 하며, 만성적인 니코틴 노출은 알코올 섭취를 늘린다는 보고(27)와 같이, 음주와 흡연은 양의 상관관계에 있으며, CYP1A2의 비대는 또 다른 기질에 대한 내성의 증가 혹은 P450 비대에 의한 산화적 손상의 심화를 예측할 수 있다. 보리추출물의 급여를 통한 CYP2E1 및 CYP1A2 효소 활성의 효과적인 억제를 통하여 활성산소의 생성을 감소시킬 수 있을 것이라고 생각된다.

간 조직에서 항산화 효소의 변화

보리추출물 급여를 통한 CYP2E1 및 CYP1A2의 억제로 간 조직에서 항산화 효소의 변화를 측정하기 위하여 catalase 및 SOD 활성을 측정하였다. 알코올 산화 시 생성된 superoxide 등의 ROS는 SOD에 의해서 과산화수소와 산소분자로 바뀌게 되고, 여기서 생성된 과산화수소는 catalase에 의하여 물과 산소로 바뀌게 된다(28,29). Fig. 5에서 볼 수 있듯이 catalase activity는 알코올 장기 급여 시 급격하게

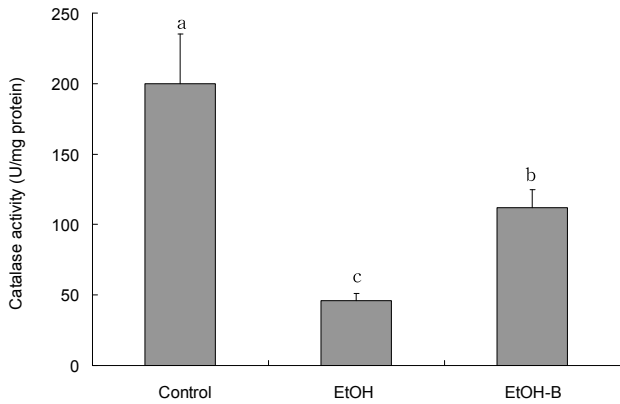


Fig. 5. Catalase activity in mouse liver. Each value was mean±SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test (p<0.05).

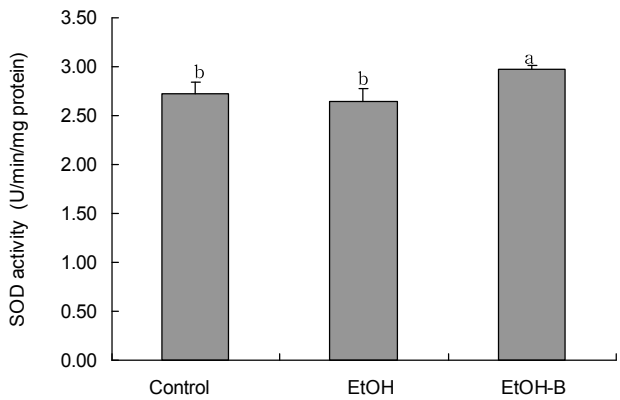


Fig. 6. SOD activity in mouse liver. Each value was mean±SD (n=10). Different letters above the bar indicate statistically significant differences by Duncan's multiple range test (p<0.05).

감소하여 대조군의 25% 수준을 나타내었으며, 보리 추출물 급여 시 다시 2.5배의 유의적 활성 향상을 보였다. SOD의 활성(Fig. 6)은 알코올 투여 시 통계적으로 유의적인 결과를 보이지는 않았으나, 보리 추출물 급여 시 유의적인 활성 향상을 보였다. 이러한 결과를 통하여, 보리추출물 급여로 장기간 알코올 급여 시 유의적으로 증가되는 CYP2E1 및 ROS generation을 유도와 관련이 있다고 알려진 CYP1A2(30)의 효소 활성을 조절함으로써 활성산소 발생의 감소와 항산화 효소의 증가로 생체 방어 기작의 증강 효과를 확인할 수 있었다.

요 약

본 연구에서는 보리 추출물을 이용하여 알코올 유도 P450 계열 효소 활성을 조절함으로써 라디칼 및 중간체의 발생 감소와 항산화 효소의 활성증가에 의한 보호효과를 연구하였다. ICR mice를 대상으로 대조군(Control), 알코올군(EtOH), 알코올-보리 추출물 급여군(EtOH-B)으로 나누어 전체 열량의 35%에 해당하도록 조성된 알코올 액체 식이를

알코올군 및 알코올-보리 추출물 급여군에 28일 간 공급하였다. 알코올 투여군은 P450 함량에 있어서 대조군에 비하여 급격한 증가를 보였으며, 알코올-보리추출물 급여군은 대조군 수준으로 유의적인 감소를 하였다. 알코올 유도 CYP2E1, CYP1A2는 알코올군에서는 유의적인 증가를 보였으며, 알코올-보리 추출물 투여군에서 이들 효소의 활성을 유의적으로 억제시키는 결과를 확인할 수 있었다. 생체 내 방어시스템의 변화 면에서 알코올 급여군에서 급격하게 감소한 catalase 활성이 보리 추출물 급여군에서는 유의적으로 증가하여, CYP2E1의 활성억제에 의한 라디칼 발생 저하를 확인할 수 있었다. 이상의 실험 결과로서, 보리 추출물은 알코올 유도 CYP2E1, CYP1A2 효소 활성의 억제와 생체 내 방어 기작의 효과적인 활성화에 의하여 알코올성 간 손상의 개선 소재로 활용가능 할 것이라고 사료된다.

감사의 글

본 연구에 도움을 주신 고려대학교 동미숙 박사님께 감사드립니다.

문 헌

- Choi HB. 2009. Alcoholic liver disease. *Korean J Gastroenterol* 53: 275-282.
- Caro AA, Cederbaum AI. 2004. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 27-42.
- Jaeschke HG, Gores J, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre S, Lemasters JJ. 2002. Mechanism of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 65: 166-176.
- Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. 2004. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. *Biochem Biophys Res Commun* 318: 1072-1078.
- Lieber CS. 2004. CYP2E1: ASH to NASH. *Hepatol Res* 28: 1-11.
- Caro AA, Cederbaum AI. 2004. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 27-42.
- Zuber R, Modrianský M, Dvorák Z, Rohovský P, Ulrichová J, Simánek V, Anzenbacher P. 2002. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 6: 632-638.
- Rizzo N, Hispard E, Dolbeault S, Dally S, Leverge R, Girre C. 1997. Impact of long-term ethanol consumption on CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther* 62: 505-509.
- Wolf KK, Wood SG, Allard JL, Hunt JA, Gorman N, Walton-Strong BW, Szakacs JG, Duan SX, Hao Q, Court MH, von Moltke LL, Greenblatt DJ, Kostrubsky V, Jeffery EH, Wrighton SA, Gonzalez FJ, Sinclair PR, Sinclair JF. 2007. Role of CYP3A and CYP2E1 in alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: comparison of wild-type and Cyp2e1(-/-) mice. *Drug Metab Dispos* 35: 1223-1231.
- Schoedel KA, Tyndale RF. 2003. Induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 by ethanol and ethanol-metabolizing CYP2E1 by nicotine: summary and implications. *Biochim*

- Biophys Acta* 1619: 283-290.
11. Seog HM, Seo MS, Kim SR, Park YK, Lee YT. 2002. Characteristics of barely polyphenol extract (BPE) separated from pearling by-products. *Korean J Food Sci Technol* 5: 775-779.
 12. Zduńczyk Z, Flis M, Zieliński H, Wróblewska M, Antoszkiewicz Z, Juśkiewicz J. 2006. *In vitro* antioxidant activities of barley, husked oat, naked oat, triticale, and buckwheat wastes and their influence on the growth and biomarkers of antioxidant status in rats. *J Agric Food Chem* 54: 4168-4175.
 13. Hong H, Jai Maeng W. 2004. Effects of malted barley extract and banaba extract on blood glucose levels in genetically diabetic mice. *J Med Food* 7: 487-490.
 14. Wilson TA, Nicolosi RJ, Delaney B, Chadwell K, Moolchandani V, Kotyla T, Ponduru S, Zheng GH, Hess R, Knutson N, Curry L, Kolberg L, Goulson M, Ostergren K. 2004. Reduced and high molecular weight barley beta-glucans decrease plasma total and non-HDL-cholesterol in hypercholesterolemic Syrian golden hamsters. *J Nutr* 134: 2617-2622.
 15. Kamimura A, Takahashi T. 2002. Procyanidin B-3, isolated from barley and identified as a hair-growth stimulant, has the potential to counteract inhibitory regulation by TGF-beta1. *Exp Dermatol* 11: 532-541.
 16. Omura T, Sato R. 1964. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 239: 2370-2378.
 17. Hidestrand M, Shankar K, Ronis MJ, Badger TM. 2005. Effects of light and dark beer on hepatic cytochrome P-450 expression in male rats receiving alcoholic beverages as part of total enteral nutrition. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 888-895.
 18. Aebi H. 1984. Catalase *in vitro*. *Methods Enzymol* 105: 121-126.
 19. McCord JM, Fridovich I. 1969. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein. *J Biol Chem* 244: 6049-6055.
 20. Gillam EM, Baba T, Kim BR, Ohmori S, Guengerich FP. 1993. Expression of modified human cytochrome P450 3A4 in *Escherichia coli* and purification and reconstitution of the enzyme. *Arch Biochem Biophys* 305: 123-131.
 21. Kim SN, Kim MS, Park HS. 2007. Effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on antioxidant system in the liver of chronically ethanol-treated rats. *Korean J Nutrition* 40: 105-110.
 22. You Y, Jung KY, Lee YH, Jun W, Lee BY. 2009. Hepatoprotective effects of *Hovenia dulcis* fruit on ethanol-induced liver damage *in vitro* and *in vivo*. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 38: 154-159.
 23. Kessova IG, Leo MA, Lieber CS. 2001. Effect of beta-carotene on hepatic cytochrome P-450 in ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 25: 1368-1372.
 24. 심창구. 1999. 생물약제학. 서울대학교 출판부, 서울. p 296-299.
 25. Lu Y, Cederbaum AI. 2008. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 44: 723-738.
 26. Rizzo N, Hispard E, Dolbeault S, Dally S, Leverge R, Girre C. 1997. Impact of long-term ethanol consumption on CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther* 62: 505-509.
 27. Schoedel KA, Tyndale RF. 2003. Induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 by ethanol and ethanol-metabolizing CYP2E1 by nicotine: summary and implications. *Biochim Biophys Acta* 1619: 283-290.
 28. Shim SI, Chung KW, Lee JM, Hwang KT, Sone J, Hong BS, Cho HY, Jun W. 2006. Hepatoprotective effects of black rice on superoxide anion radicals in HepG2 cell. *Food Sci Biotechnol* 15: 993-996.
 29. Marí M, Cederbaum AI. 2001. Induction of catalase, alpha, and microsomal glutathione S-transferase in CYP2E1 over-expressing HepG2 cells and protection against short-term oxidative stress. *Hepatology* 33: 652-661.
 30. McLean L, Soto U, Agama K, Francis J, Jimenez R, Pommier Y, Sowers L, Brantley E. 2008. Aminoflavone induces oxidative DNA damage and reactive oxidative species-mediated apoptosis in breast cancer cells. *Int J Cancer* 122: 1665-1674.

(2009년 9월 23일 접수; 2009년 10월 5일 채택)