

과채류의 건강기능성 물질과 항산화 메카니즘

정우식, 정신교¹

인제대학교 식품생명과학부 교수, ¹경북대학교 식품공학부 교수

파이토케미칼(phytochemicals)이란 식물에 존재하는 생리활성화합물로서 nutraceuticals, functional foods와 함께 건강증진, 질병예방 또는 드물게 치유의 기능을 지니는 기능성물질을 일컫는다. 파이토케미칼이 nutraceuticals, functional foods와 다른 점은 그 급원이 식물에 국한되어 있는 것이나 건강기능성이라는 지향점은 동일하며 현재 대부분의 건강기능성 물질에 대한 연구 및 관련 시장은 식물성 소재가 대다수를 차지하고 있다.

파이토케미칼의 건강기능성은 암, 심혈관계질환, 당뇨 및 비만 등의 만성질환을 예방하는 것이 주목적이며 이러한 만성질환의 발병근원에는 free radical, 활성산소종(ROS, reactive oxygen species) 및 활성질소종(reactive nitrogen species) 등으로 인한 세포와 조직의 산화적스트레스(oxidative stress)가 관여하고 있다. 산화적스트레스는 ROS/free radical의 생성과 이에 대항하는 항산화방어체계(antioxidant defense system) 간의 불균형으로 정의될 수 있으며 각종 환경오염물질과 자외선/방사선 등에 지속적으로 노출되고 있는 현대인에게는 이러한 불균형은 항상 존재한다고 볼 수 있다. 따라서 산화적스트레스를 낮출 수 있는 다양한 연구들이 시도되어 왔으며 그 핵심에는 식품을 포함한 천연자원의 항산화물질에 대한 연구가 자리하고 있다. 본 발표에서는 산화적스

트레스의 유발에 관여하는 ROS/free radicals과 이에 대항하는 가능한 항산화방어 메카니즘에 대해 과채류 및 식물자원에 존재하는 파이토케미칼을 중심으로 고찰하고자 한다.

I. ROS와 free radical

활성산소종과 free radical에 대한 인체의 노출은 미토콘드리아의 오작동, 지속적인 염증, 자외선/방사선, 환경오염물질, 담배연기, 과도한 운동 등 매우 다양한 경로가 있으며 활성산소종과 free radical은 생체 거대분자(macromolecules), 특히 DNA와 RNA를 포함한 핵산, 생체막 지질, 단백질, 탄수화물을 공격하여 구조를 변화시킬 수 있다. 이는 암, 신경계통질환, 폐질환, 당뇨, 혈관계질환, 자가면역질환, 안질환, 노화에 이르기까지 다양한 만성질환의 단초가 되기도 한다(그림 1).

Free radical은 궤도함수에서 쌍을 이루고 있지 않은 전자(unpaired electron)를 지칭한다. 따라서 free radical은 궤도함수를 채워 안정한 상태가 되기 위해 주위의 다른 원자나 분자들로부터 전자를 빼앗아 오려는 공격성, 즉 반응성(reactivity)을 지닌다. 그러나 모든 free radical이 무조건적으로 반응성이 높은

건 아니며 에너지가 낮은 상태(ground state)의 삼중항산소(triplet oxygen, $^3\text{O}_2$)를 예로 들 수 있다. 공기 중 21% 가까이 존재하는 일반적인 산소인 삼중항산소는 두 개의 쌍을 이루고 있지 않은 전자를 가진 diradical이나 산화반응을 개시해주는 촉매가 존재하지 않는 한 반응성이 거의 없다. 한편, 삼중항산소와 달리 반응성이 높은 산소를 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이라 하며 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼(superoxide anion radical, $\text{O}_2^{\cdot-}$), 하이드록시 라디칼(hydroxyl radical, $\cdot\text{OH}$), 과산화수소(hydrogen peroxide, H_2O_2), 일중항산소(singlet oxygen, $^1\text{O}_2$), 오존(ozone, O_3) 등이 있다. 모든 활성산소종이 free radical을 보유하고 있지는 않으며 과산화수소와 퀘도함수 하나가 완전히 비어있는 일중항산소가 그 예이다.

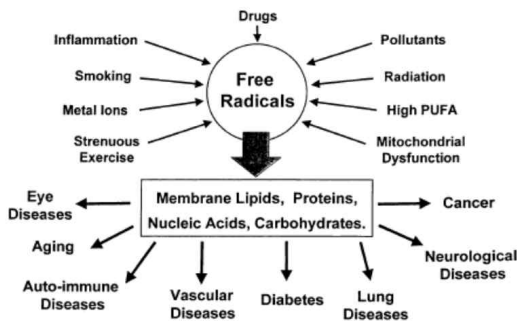


Figure 1. Adverse sources and consequences of ROS/free radicals (Lachance et al, 2001)

미토콘드리아의 산화적 대사과정 중 소비되는 대부분의 산소는 물로 환원되나 약 4-5 %의 산소는 활성산소종, 특히 슈퍼옥사이드 라디칼로 전환되며 이는 superoxide dismutase 에 의해 반응성이 거의 없는 과산화수소가 된다(Table1). 그러나 환원형 금속 이온의 존재 하에 과산화수소는 Fenton 반응에 의해 가장 반응성이 높은 하이드록시 라디칼로 전환될 수 있다. 호중구, 호산구 및 대식세포 또한 세포 활성산소종을 발생시키며 특히 활성화된 대식세포는 ‘respiratory burst’를 통해 급격히 산소를 흡수한 뒤

슈퍼옥사이드 라디칼, 과산화수소 및 산화질소(nitric oxide)를 방출한다. 생성된 산화질소와 슈퍼옥사이드 라디칼은 서로 반응하여 peroxynitrite를 형성하기도 한다.

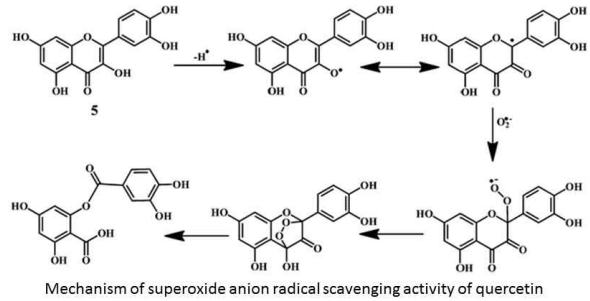
Table 1. Ractive oxygen and nitrogen species generation in the cell (Klaunig & Kamendulis 2004)

Cellular oxidants	Source	Oxidative species
Endogenous	Mitochondria	$\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$
	Cytochrome P450	$\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2
	Macrophage/inflammatory cells	$\text{O}_2^{\cdot-}$, $\cdot\text{NO}$, H_2O_2 , $\text{OCl}^{\cdot-}$
	Peroxisomes	H_2O_2
	Redox cycling compounds	$\text{O}_2^{\cdot-}$, $\cdot\text{OH}$
Exogenous	Metals (Fenton reaction)	$\cdot\text{OH}$
	Radiation	$\cdot\text{OH}$

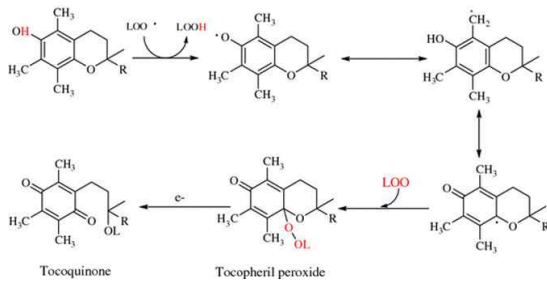
II. 항산화 작용 메커니즘

항산화제(antioxidant)란 다른 분자들의 산화를 방지하는 화합물이다. 화학적 의미에서 산화는 산소와 결합, 전자의 소실 및 수소의 소실로 정의될 수 있고 이를 되돌릴 수 있는 물질은 환원제(reducing agent)이다. 그러나 세포와 조직에서 항산화제의 역할은 단순히 환원의 의미보다는 ROS와 free radical의 과도한 작용을 억제하는 것, 그리고 이들로 인해 생성된 membrane lipid peroxyl radicals의 연쇄반응을 차단하는 것, 즉 산화적스트레스를 감소시키는 것이다. 세포와 조직에서 항산화 파이토케미칼의 작용메커니즘은 다음과 같이 구분할 수 있다. 첫째, 세포활동 중 생성되는 산소 및 질소 radical에 대한 직접적인 라디칼 소거제(direct radical scavenger)로서의 역할이다. 직접적 라디칼 소거제 파이토케미칼 중 대표적인 화합물로는 alpha-tocopherol, ascorbic acid 그리고 flavonoids를 포함한 polyphenols, curcumin

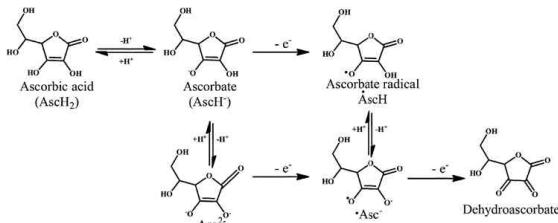
등 이다. 이들은 모두 free radical에 쉽게 전자를 공여하여 radical을 소거하며, 자신은 반응성이 아주 낮은 안정한 radical이 되거나 반응성이 없는 물질로 전환된다(그림 2). 효과적인 radical scavenger의 구조적 특징은 hydroxyl group을 지닌 benzene ring 즉 phenol 또는 hydroxyl group이 부착된 conjugated double bond이다. Flavonoids에서 최적의 radical scavenging 능력은 B-ring에서 catechol group의 존재, C2=C3 double bond, 4-keto structure에 이웃한 3- 및 5-hydroxyl groups에 기인하는 것으로 밝혀졌다.



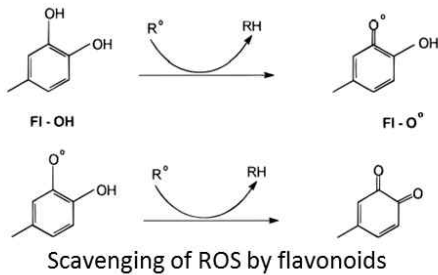
D. Quercetin
Figure 2. Radical scavenging mechanisms of representative antioxidant phytochemicals.



A. alpha-Tocopherol



B. Ascorbic acid



C. Flavonoids in general

둘째, 금속이온에 대한 chelator로서의 역할이다. Cu와 Fe 등 금속이온은 지질의 자동산화반응을 유발시키는 촉매로 작용할 뿐만 아니라, 반응성 없는 과산화수소로부터 가장 반응성이 높은 hydroxyl radical을 생성하게 하는 Fenton reaction의 매개체이다. 따라서 이러한 금속이온을 포집(chelating)하는 것은 산화적스트레스를 낮출 수 있는 중요한 수단 중 하나로 인식되어 왔다. metal chelator의 역할을 하는 파이토케미칼로 중에는 flavonoids가 대표적이며 이를 위한 구조적 요구사항은 앞서 언급한 B-ring의 catechol group과 4-carbonyl group에 인접한 hydroxyl group이다(그림 3). 생체 내에서 metal chelator의 역할을 그리 크지 않을 수 있는데 이는 생체분자와 결합되지 않은 유리된 형태(free form)의 금속이온의 농도가 혈중에서는 매우 낮기 때문이다. 더구나 과도한 metal chelator의 섭취는 소장에서 필수 미네랄의 흡수를 방해할 수도 있다.

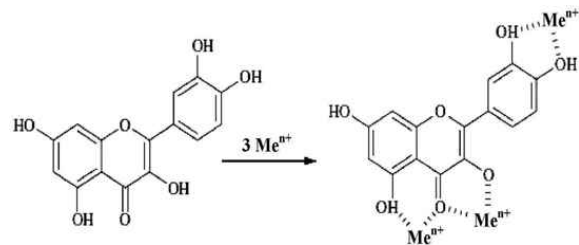


Figure 3. Metal-binding sites for flavonoids.

셋째, 일부 파이토케미칼은 항산화효소의 유도제로서 작용한다. 세포내 항산화효소로는 슈퍼옥사이드 라디칼을 과산화수소와 산소로 중화시키는 superoxide dismutase, 과산화수소를 물과 산소로 중화시키는 catalase와 glutathione peroxidase 등과 체내 항산화물질 bilirubin/biliverdin을 생성시키는 hemeoxygenase 1 등이 있다. 이들 효소의 유도제는 직접적인 radical scavenger로서의 기능이 아니라 인체가 보유한 항산화효소 체계를 활성화함으로써 산화적스트레스를 감소시킨다. 이러한 파이토케미칼 중에는 radical scavenger 및 metal chelator 활성을 지닌 직접적 항산화제의 기능을 동시에 보유한 화합물이 있는 반면 직접적 항산화활성은 전혀 없으나 세포/조직에서 항산화효소를 유도하는 파이토케미칼도 있다. 전자의 경우 flavan-3-ol을 포함한 flavonoids 및 curcumin 류 화합물이 대표적이며 후자의 경우 sulforaphane과 같은 isothiocyanates 화합물, conjugated linoleic acid 가 그 예이다. 이러한 항산화 파이토케미칼은 산화적스트레스와 독성물질로 인한 암발생을 예방할 수 있는 화학적 암예방물질(chemopreventive agents)와 그 궤를 같이 한다(그림 4).

넷째, 산화적스트레스 유발 단백질/효소에 대한 억제제로서의 역할이다. inducible nitric oxide synthase (iNOS)에 의해 생성되는 과도한 nitric oxide와 arachidonic acid를 산화시켜 염증성 eicosanoids를 생성시키는 cyclooxygenase 2 (COX-2)와 같은 산화효

소는 산화적스트레스, 만성염증 및 암발달의 중요한 지표이며 이와 같은 산화효소의 억제제 또한 광의의 항산화제에 포함될 수 있다. 그림 4에 수록된 대부분의 파이토케미칼들은 iNOS와 COX-2의 효과적인 저해제이다. 이 효소들에 대한 억제는 활성억제(activity inhibition)와 발현억제(expression inhibition)로 구분할 수 있으며 활성억제는 해당 단백질/효소의 활성부위에 부착하여 효소의 활성을 저해하는 것이며 발현억제는 그 유전자의 발현을 억제하는 것이다.

마지막으로 항산화효소의 발현유도와 산화효소의 발현억제를 관장하는 상위신호전달경로(upstream signaling pathways)에 대한 조절작용이다. 이는 항산화효소 및 산화효소의 전사활성(transcription activation)을 조절하는 전사인자(transcription factors)에 대한 조절, 즉 이들 전사인자 발현에 대한 조절, 전사인자의 핵내 이동(nuclear translocation)과 프로모터 영역에 대한 부착(DNA binding)에 대한 조절을 포함하여 각 전사인자의 활성화를 담당하는 mitogen activated protein kinases(MAPKs), MAPKKs, MAPKKKs, membrane receptors 등에 대한 조절작용이다(그림 5). 각 항산화 파이토케미칼은 최소한 하나 이상의 신호전달경로를 조절하며 이러한 조절은 세포 및 조직 특이적이다. 또한 각 신호전달물질에 대한 조절은 단일물질로 투여된 경우와 다른 파이토케미칼이 존재하는 경우 상이하게 나타날 수 있으며 따라서

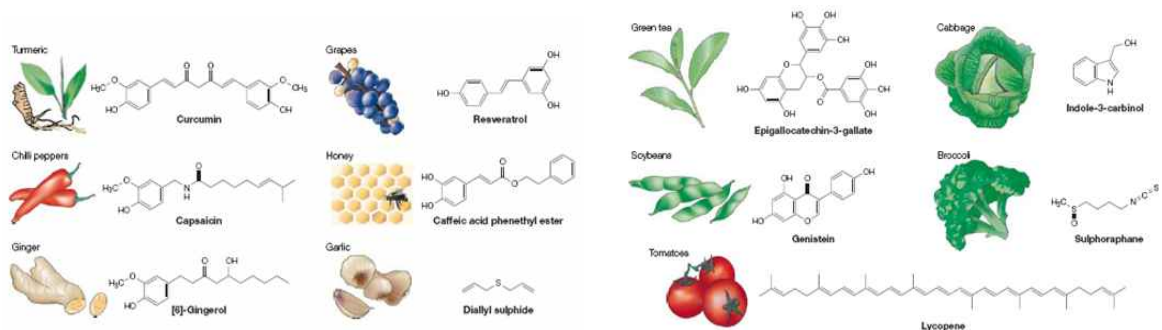


Figure 4. Antioxidant/chemopreventive phytochemicals (Surh, 2003)

향후 많은 추가 연구가 필요하다.

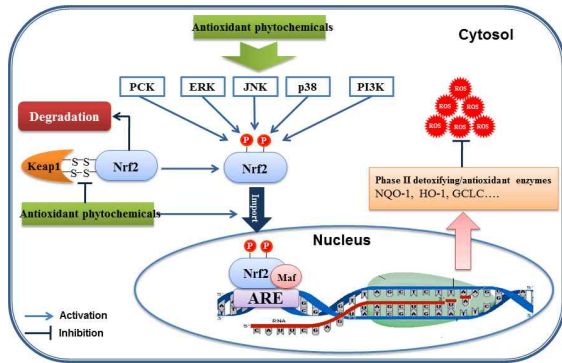


Figure 5. Regulation of cellular signaling pathways by antioxidant phytochemicals (Modified from Jeong et al, 2006)

III. 스마트한 항산화제

좋은 항산화제란 적은 양으로 큰 항산화효력을 나타내는 물질로 간주되어 왔으며 이는 작용 메커니즘의 종류와 무관하게 적용될 수 있는 개념이다.

그러나 생체 내에서 좋은 항산화제가 되기 위해서는 좀 더 개념의 확장이 필요하며, 가장 좋은 항산화제는 상기에서 언급한 작용 메커니즘을 모두 (metal chelator 역할을 제외한) 보유한 항산화제가 아닐까 판단된다. 즉, radical scavenger로서 세포/조직 내에서 ROS/free radicals로부터 생체분자를 보호하고, 항산화/해독효소의 발현 및 활성을 증대시키고, 과도한 산화효소의 작용을 억제하는 것이다. 이를 위해 선결되어야 하는 과제는 구조적으로 높은 수준의 bioavailability가 가능해야 하며, target organ으로 분포(distribution)가 되어야 한다. 또한 생체이물(xenobiotics)의 특성상 흡수 이후 대부분 대사를 필연적으로 거치게 되므로 대사된 형태(metabolized form)의 항산화활성 또한 앞으로의 연구영역이다. 마지막으로 식품으로 섭취 시 간섭작용(food matrix effect), 다른 파이토케미칼과의 상호작용(phytochemical-phytochemical interaction), 그리고 약물과의 상호작용(phytochemical-drug interaction) 등은 필수적으로 연구해야 할 과제이다.