

Exercise and Reactive Oxygen Species

Hye Jin Kim and Won Jun Lee*

Department of Kinesiology and Sports Studies, College of Science and Industry Convergence, Ewha Womans University, Seoul 03760, Korea

Received July 3, 2017 / Revised September 25, 2017 / Accepted September 25, 2017

Free radicals have long been considered damaging to various tissues. An excessive amount of reactive oxygen species (ROS) is known to have detrimental effects on the body and to be linked to numerous pathological conditions, such as cardiovascular disease, cancer, diabetes, and skeletal muscle atrophy. On the other hand, recent findings suggest that ROS is important for maintenance and development of cellular activity. Cells respond to increased oxidative stress by adaptive changes in the expression of a variety of proteins involved in the maintenance of cellular integrity. ROS is also essential for skeletal muscle function and metabolism. It is well known that physical exercise has many health benefits. Paradoxically, physical exercise also stimulates the production of ROS, which result in oxidative stress. Based on evidence amassed in the past decade, exercise itself may be considered an antioxidant because training increases the expression of antioxidant enzymes. In this review, we discuss the processes underlying the generation of ROS and its role in exercise-induced adaptation based on recent evidence. Furthermore, we discuss the possible role of NADPH oxidase in exercise-induced activation of insulin signaling and its effect on longevity.

Key words : Exercise, oxidative stress, reactive oxygen species, skeletal muscle

서론

활성산소(reactive oxygen species, ROS)란, 산소분자의 변형에 따른 불안정한 상태의 산소를 의미하며, 활성산소 생성의 증가는 주로 노화, 면역 시스템의 이상, 그리고 다양한 환경적 요인 등으로 인한 비정상적인 산화-환원 시스템의 작동이 주요 원인으로 밝혀져 있다[29]. 활성산소의 증가는 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 세포에 손상을 입히며, 그 결과 당뇨, 심혈관계 질환, 신경계 질환 및 DNA 손상에 따른 암(cancer)을 유발하고 노화를 촉진 시키는 등의 다양한 형태의 병리적 이상을 초래한다[42]. 이와 같이 활성산소의 유해성을 보고한 연구들이 다양하게 진행되어 왔으며, 이에 따른 천연, 또는 합성 항산화(antioxidant) 물질의 발굴을 위한 연구들도 활발히 이루어지고 있다.

최근 수년간 다양한 연구들을 통해 운동이 활성산소의 생성을 증가시킨다는 결과들이 보고되어왔다[22]. 운동은 심장, 간, 혈액뿐만 아니라 운동시 수축과 이완을 반복하는 골격근에서도 활성산소를 증가시켜 산화적 스트레스를 유발한다[16, 19]. 골격근은 안정시에 생리적으로 매우 낮은 수준의 활성산

소를 생성하지만, 운동에 의해 근 수축이 활발해지면 활성산소의 생성은 급격하게 증가하게 된다[40]. 고농도의 활성산소는 근육 세포의 손상을 유발하여 근 위축(muscle atrophy)을 일으키기도 하지만, 적정 수준의 활성산소는 다양한 조절 기능 및 신호전달 분자로써의 역할을 하여 근육 세포의 분화, 성장 및 발달에 있어 필수적인 역할을 하기도 한다[22]. 또한 염증반응(inflammatory response)으로 인해 손상이 일어난 근육을 재생시키는데 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다[8, 55].

이렇듯 노화나 감염, 그리고 각종 환경적인 원인 이외에도 운동이 체내 여러 기관에서 활성산소의 생성을 증가시킨다는 보고들은, 일반적으로 알려진 운동의 유익함과 활성산소의 유해성에 따른 운동의 양면성을 설명함에 있어 밝혀지지 않은 중요한 생리적 기전이 있음을 시사한다. 따라서 본 총설에서는 활성산소의 분자 생리적 기전과 운동에 의한 활성산소 생성 및 작용에 관한 선행 연구들을 고찰하여, 운동과 활성산소에 관한 연구의 필요성 및 연구 방향을 제시해보고자 한다.

활성산소의 정의

활성산소는 산소분자의 전자가 쌍을 이루지 못하고 불안정한 상태가 되어 다른 성질을 띠는 모든 종류의 변형된 산소를 의미하며, 과산화수소(hydrogen peroxide, H_2O_2), 수산화 라디칼(hydroxyl radical, $\cdot OH$), 초과산 이온(superoxide ion, O_2^-), 그리고 차아염소산(hypochlorous acid, $HOCl$) 등을 의미한다[30]. 이들은 발생 농도에 따라 반응 수준이 조절되며,

*Corresponding author

Tel : +82-2-3277-2563, Fax : +82-2-3277-2846

E-mail : jun@ewha.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

미토콘드리아의 전자 전달계를 통해 세포 호흡 과정에서 물로부터 유래된 산소를 환원함으로써 형성된다[48].

고농도의 활성산소는 체내에서 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발하고, 세포 구성요소들을 공격하는 독성 물질로 작용하지만, 적정 수준의 활성산소는 생리적 필요에 의해 생성되고 소멸됨으로써 매우 유용한 신호전달 분자로써의 역할을 한다[2, 55]. 따라서 다양한 기관 및 조직에서 일어나는 생리적 현상들에 있어 활성산소가 어떠한 조절자로서 역할을 수행하는지에 대해 밝히고자 하는 연구들이 진행되고 있다. 실제로, 세포의 성장, 분화, 사멸(apoptosis), 그리고 면역반응 등을 포함한 항상성 유지를 위해 다양한 환경적 신호에 대한 반응으로 활성산소가 생성된다고 보고되고 있다[47].

NADPH 산화효소

체내에서 활성산소 중의 초과산 이온을 생성하는 근원을 NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 산화효소(oxidase)라고 하는데, 이는 산소로부터 초과산 이온을 생성하는 과정에 전자를 제공하는 전자 공여자(electron donor)로써의 역할을 수행한다[30]. 사람을 비롯한 포유류의 NADPH 산화효소는 구조적, 기능적 차이에 따라 NOX (NADPH oxidase)1-5와 DUOX (dual oxidase)1-2가 발견되었는데, 이들은 모두 기본적으로 세포막의 gp91phox (cytochrome b558 heavy chain) 영역을 기본 골격으로 한다. 이외에 추가적으로 가지고 있는 p22phox, 세포질의 p67phox, p47phox, p40phox 영역, 그리고 저분자량 GTP 결합단백질 (small GTP-binding protein)인 Rac의 유무 등 구조적 차이에 따라 세분화 된다[30, 32].

NADPH 산화효소는 주로 면역관련 세포에서 발현되어, 염증성 질환인 만성 육아종(granulomatous)을 앓고 있는 환자들의 식세포(phagocyte), 또는 호중구(neutrophil)에서 거의 대부분의 연구가 이루어져 왔다[29]. 또한 병원균의 감염에 대항하는 생체 방어 기전에 있어 활성산소의 항균 작용에 관한 연구들이 진행되어 왔다[6]. 그러나 최근 들어 면역 반응에 관여하는 면역 세포 이외의 내장근육(smooth muscle)세포, 위장상피(gastrointestinal epithelial)세포, 점막(mucosal) 상피세포 등의 다양한 세포들에서도 발현이 관찰된다고 보고되고 있다[7, 54]. 사람을 비롯한 포유류에서 NOX1-5까지 5개의 동형(isoform) 단백질이 명명되었고, 이와 유사한 DUOX1-2가 발견되어 이들 7개의 산화효소가 'NADPH oxidase family' 로 불리게 되었다[23, 24]. 이들은 각각 발현되는 신체 기관 및 관련 질병들이 다르게 보고되고 있는데, NOX1은 주로 결장상피세포와 심근세포 등에서 주로 발현되며 고혈압, 염증반응, 폐질환, 대장암 등과 관련이 있으며, NOX2는 식세포에서 발현되며 심장비대, 알츠하이머, 파킨슨, 뇌졸중과 연관을 갖는다. 또한 NOX3는 귀에서 주로 발현되어 평형감각이상, 청

력 등과 관련이 있으며, 인슐린 저항성과도 관련이 있다. NOX4는 신장(kidney)을 비롯한 다양한 신체기관에서 발견되며 미토콘드리아 기능 마비 및 교감신경 활성화, 폐질환 등과 관련 있고, NOX5는 비장(spleen), 고환(testis), 림프절에서 높게 발현되어 식도(esophagus) 질환, 전립선(prostate) 암 등과 연관이 있는 것으로 보고 되어 있다[29].

DUOX는 NOX5와 구조적으로 유사하며 EF-hand 영역에 있는 칼슘 결합 도메인을 통해 칼슘이 결합하여 발현이 조절되며[11], DUOX는 갑상선(thyroid gland)에서 NOX2와 유사한 형태로 처음 발견되었다. 갑상선에서 특이적으로 생성하는 요오드 단백질인 thyroglobulin을 신합성(biosynthesis) 하기 위한 과산화수소를 생성해내기 때문에, 본래 DUOX는 '갑상선 NADPH 산화효소(thyroid oxidase, THOX)'로 정의되었으며[15, 17], DUOX2 mutant 모델에서 갑상선기능 저하증(hypothyroidism)의 발생이 보고된 바 있다[34].

DUOX에 의해 생성되는 활성산소는 생체 내에서 다양한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있는데, 면역 반응으로 직접 살균 작용을 하는 기능과 산화환원 신호를 조절하는 역할로 크게 나누어 볼 수 있다[6]. 첫째로, DUOX가 높게 발현되는 곳인 상피세포의 벽은 다양한 미생물들과 끊임없이 접촉하고 있는데, 실제로 포유류의 기도 상피 세포에서는 세균 등으로 인한 외부의 감염에 의해 DUOX를 활성화시킨다. 활성화된 DUOX는 숨을 내쉴 때마다 90 nM의 과산화수소를 생성하여, 강력한 살균 작용을 통해 생체를 방어하는 것으로 보고되고 있다[58]. 이 외에도 DUOX의 활성이 다양한 미생물에 의해 발생하는 만성적인 염증반응을 억제하는 역할을 한다고 밝혀지고 있다. 둘째로, DUOX는 산화-환원 신호를 조절하는 역할을 하는데, DUOX에 의한 초과산 이온의 생성 및 활성화는 TNF- α 전환효소(TNF- α converting enzyme, TACE)와 같은 세포 표면의 단백질 분해효소(protease)들을 활성화시켜 상피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 신호전달 경로를 개시함으로써 면역 관련 유전자들을 발현시킨다[53]. 이 외에도 폐종양 세포(pulmonary carcinoma cell), 호중구, 기관지 상피세포 등에서 일어나는 다양한 사이토카인 작용에 관여하고, zebra fish의 상피, 초파리 배아의 상처 회복 기능에 있어 DUOX에 의한 활성산소 생성이 요구되었다는 보고가 있다[53].

이와 같이 DUOX는 면역체계와 관련하여 많은 연구가 이루어지고 있으나, 같은 NADPH 산화효소 구성 요소인 NOX에 비해, 다른 영역에서는 활발한 연구가 이루어지지 않고 있다.

운동과 활성산소

운동이 세포에 산화적 스트레스를 유발한다는 보고는 1978년 처음으로 이루어졌다[16]. 또한 운동을 하는 동안 수축하는 골격근에서 활성산소가 생성되며 이에 따라 조직이 손상을

입는다는 보고는 1982년 최초로 발표되었다[14]. 이후 운동에 의한 활성산소 생성 기전을 밝히고자 한 연구들을 비롯하여 운동에 의해 생성되는 활성산소를 효과적으로 제거할 수 있는 항산화제와 관련된 연구들이 활발히 진행되기 이르렀는데, 운동 강도나 형태에 따른 활성산소 생성 여부 및 생성 수준을 측정하거나 다양한 세포 주에 과산화수소, 또는 항산화 효소 등을 처리하여, 이에 따른 산화적 스트레스에 의한 근육 조직 및 세포의 손상이나 목표 유전자 발현의 변화를 보고하는 연구가 주를 이루었다[20]. 그러나 최근 들어 운동에 의해 발생한 활성산소의 생리적 농도와, 그에 따른 세포 내 신호전달 경로에 미치는 영향, 산화-환원 반응에 민감하게 조절되는 전사인자(redox-sensitive transcription factors)가 생물학적, 생리학적으로 어떠한 역할을 수행하는지에 대한 연구의 필요성이 부각됨에 따라, 이를 밝히고자 하는 연구들이 활발히 이루어지고 있다[40].

운동과 활성산소 생성 기전

앞서 언급한 바와 같이 운동이 산화적 스트레스를 유발한다는 보고는 1978년 처음 이루어졌다. 이 연구에서는, 최대산소 섭취량(VO_2max) 60% 강도에서 1시간 동안의 지구성 운동은 지질과산화에 따른 활성산소 생성을 증가시키고, 항산화제인 비타민 E를 투여하자 이러한 현상이 감소되었다고 보고하였다[16]. 그러나 이들의 초기 연구는 운동에 의해 발생하는 산화물질의 근원에 대한 정보는 제공하지 못하였고, 후속 연구들에 의해 다양한 운동 강도와 형태(e.g., 사이클, 조깅, 그리고 저항성 운동)가 혈액과 골격근의 산화적 손상을 증가시키고, 지질, 단백질, 그리고 DNA와 같은 세포 구성 물질들을 손상시킨다는 사실을 밝혀내었다[31, 41].

유산소 운동은 운동 중 활동 근육으로의 산소 요구량이 증가함에 따라 많은 양의 산소를 소비하고 미토콘드리아의 활성을 증가시키는데, 그 결과 약 50~100배나 되는 많은 양의 초과산 이온이 생성된다고 보고된바 있다[27, 57]. 반면에 미토콘드리아에 의한 초과산 이온 생성율은 미토콘드리아에 의해 소비되는 모든 산소 분자들의 2~5% 수준보다 더 적은 양이 초과산 이온으로 전환될 뿐이라는 상반된 연구 결과가 보고되면서 [26], 현재는 운동과 미토콘드리아의 활성산소 생성에 관한 활발한 논의가 진행 중이다.

한편, 낮은 농도의 활성산소 생성은 골격근에서 힘의 생성을 촉진하지만, 활성산소의 발생이 거의 일어나지 않는 경우 힘의 생성이 감소하였으며, 반대로 과도한 수준으로 발생하는 높은 농도의 활성산소는 오히려 근육에 스트레스로 작용하여 힘의 생성을 감소시켰다는 연구 결과도 보고 되어있다[43, 44, 46].

많은 조직들은 운동 중 활성산소를 생성할 수 있다[40]. 특히 수축하는 근육에서 활성산소가 생성된다는 사실이 밝혀진

이래로 많은 연구자들은 운동 중 근육이 활성산소를 발생시키는 주요 근원을 찾기 위해 연구하기 시작 하였다. 그러나 심장, 간, 또는 혈액등과 같은 다양한 조직들이 운동 중 체내 활성산소 생성에 기여하는 부분이 상당하고, 운동에 의해 자연적으로 발생하는 다양한 생리적 반응이 복합적이기 때문에 골격근 특이적인 활성산소 생성 기전 연구에 어려움을 겪고 있다[35, 40]. 또한 운동중인 사람이나 동물들의 조직으로 물리적인 접근이 제한적이기 때문에 운동 중 측정이 어렵고, 생성과 소멸이 일시적으로 일어나는 활성산소의 특성 때문에 연구의 제한점이 상당하다[35].

골격근에서의 NADPH 산화효소

골격근 섬유에서 NADPH 산화효소는 근형질세망(sarcoplasmic reticulum), T관(transverse tubules), 근막(sarcolemma) 등에 존재하며 운동에 의한 골격근의 수축은 세포내의 다양한 곳에서 칼슘의 방출에 의해 초과산 이온의 생성을 자극한다[11]. 관련 연구에 따르면 NADPH 산화효소는 골격근과 심근에 모두 존재하며, 칼슘이온이 빠져나가는 리아노딘 수용체(ryanodine receptor)의 활성화는 근형질세망이 칼슘을 방출하도록 통로를 열고, 이로 인해 NADPH 산화효소들은 초과산 이온을 생성한다[11, 37, 40]. 그러나 앞서 언급한 NADPH 산화효소들 중 어떤 종류의 효소가 골격근에서의 초과산 이온을 생성하고, 세포 외부로 과산화수소를 방출시키는지에 대한 연구는 미흡한 실정이며, 골격근에서 생성된 활성산소가 세포 외부에서 어떠한 역할을 하는지에 관하여도 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 하지만 NADPH 산화효소의 분자적 구조를 고려해봤을 때, NOX5와 DUOX는 세포 내 신호전달 물질인 칼슘과 결합할 수 있는 EF-hand 도메인을 가지고[30, 32], 이들이 근수축 기전의 핵심인 칼슘에 의해 활성이 조절 받는다는 사실이 밝혀져 있다는 점에 주목할 필요성이 있다. 운동 강도, 형태, 지속 시간에 따른 칼슘 농도 변화의 차이와 그에 따라 골격근 세포 내에서 NOX5, 혹은 DUOX의 발현이 조절되는지에 대한 연구가 선행되어야 할 것이고, 골격근 세포에서 칼슘 촉진제 처리에 의한 NOX5와 DUOX 발현 및 그에 따른 근육 관련 유전자 조절에 대한 연구도 수행 되어야 할 것이다.

운동과 면역 반응에 있어 활성산소

활성산소는 감염에 의해 일어나는 면역 반응 중 하나로 장내 표피세포와 같은 포식세포에서 발현되어 숙주가 항균작용을 하는 수단으로 사용된다고 밝혀져 있다. 또한 NOX와 DUOX 모두 포식세포가 아닌 다른 세포들에서도 발현된다는 것이 밝혀지면서 이들이 다양한 생물학적 기능을 수행할 것이라고 예측되었다[4, 21]. 이와 관련하여 운동과 염증반응에 관한 최근 연구들을 살펴 볼 필요가 있다. 갑작스런 일회성 운동

은 혈장(plasma)에서 염증유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)인 CRP (C-reactive protein)의 농도를 증가시키고 [28], 근육세포에서도 TNF α , IL-1 β , IL-6 등과 같은 사이토카인을 증가시킨다고 보고되어있다[39]. 또한 이러한 염증 반응은 지방 세포나 골격근, 간 등에서 인슐린 저항성을 증가시키는 것으로 보고되어있다[36]. 비록 앞서 언급한 내용에서처럼 초파리의 장이나, 점막 상피 세포에서 DUOX가 감염에 대한 항균 반응을 하는 것과 같이 다른 조직에서도 면역 반응에 관여하는지는 전혀 밝혀진 바가 없지만, 운동에 의해 유발되는 염증 반응에 있어 DUOX를 비롯한 NADPH 산화효소가 어떠한 역할을 하는지도 알아볼 필요가 있다고 사료된다.

그러나 이러한 보고들이 아직은 미생물에 의한 면역 반응에 있어 주로 밝혀지고 있다는 점, 포유류 시스템에서의 연구가 거의 전무하다는 점 때문에 향후 연구에 오랜 시간이 소요될 것이라고 생각된다.

운동과 항산화 물질

체내에서 만들어지는 항산화 효소는 과산화수소를 물과 산소로 분해하는 카탈라제(catalase), 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase)가 있으며, 초과산 이온을 산소와 과산화수소로 바꾸는 SOD (superoxide dismutase)가 있다[57]. SOD는 규칙적인 운동에 의해 활성이 증가되는 것으로 보고되고 있는데[1, 18], 항산화 정도를 연구하는 대부분의 실험에서 SOD의 활성도를 측정된 결과들이 주로 보고되어있다[57].

SOD는 규칙적인 유산소 운동이 노화에 의한 심혈관계의 산화적 스트레스를 억제하는데 있어 조절자 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다[18, 51]. 관련 연구에 따르면 노화된 쥐의 자발적 휠(wheel) 운동은 총 SOD, 미토콘드리아 SOD, 세포질 SOD, 세포외 SOD의 활성을 유의하게 증가시켰으며, 노화로 인해 증가한 NADPH 산화효소의 활성도 역시 감소시켰다고 보고하였다[18, 56]. 따라서 운동은 활성산소를 생성하는 동시에 항산화 효소의 활성을 높여줌으로써, 활성산소의 생성과 소멸에 영향을 미치는 것으로 추측되지만, 이에 관한 기전 연구는 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

한편 음식물이나 합성물질로 주사나 구강 섭취가 가능한 항산화제의 개발도 많이 이루어져 있으며, 운동과 항산화제 섭취에 관한 연구에 대표적으로 비타민C, E, 코엔자임(coenzyme) Q10이 많이 사용되고 있다[37]. 항산화제의 섭취는 운동으로 인한 세포 손상이나 염증 반응, 그리고 근력의 감소와 피로를 억제하는 역할을 한다고 보고한 연구들이 있는 반면 [33, 45], 오히려 근 손상을 촉진시키고, 근 피로 또는 상해시 회복을 방해한다는 연구들도 보고되어 있다[5, 12, 13]. 활성산소의 유해성에 관한 보고들은 많은 연구자들로 하여금 항산화 물질의 개발, 또는 생성된 활성산소를 제거하는 분자적 기전에 관한 연구들에 박차를 가하게 하였다. 그러나 적은 수준의

활성산소는 오히려 인간의 항 노화에 긍정적인 영향을 미친다는 연구들이 광범위하게 이루어지고 있으며, 상당수의 연구 결과들이 항산화 물질이 신체 건강에 주는 유익함에 대한 의문을 제기하고 있다. 심지어 항산화 물질의 섭취가 암의 진행을 촉진 시키고[10], 수명에 부정적 영향을 미칠 수 있는 질병들의 발생을 증가시키는데 밀접한 관련이 있다고 보고하였다[3].

인슐린/인슐린 유사 성장인자 신호체계와 활성산소

활성산소가 골격근을 비롯한 다양한 조직들에서 산화적 스트레스를 유발하는 것은 잘 알려진 사실이지만, 오히려 적정 농도의 활성산소는 근육 발달 및 재생에 필수적인 IGF-I과 같은 성장인자들의 신호전달에 있어 조절자의 역할을 하고[25], 대사체계에 중요한 역할을 한다. 특히 인슐린 신호체계에 있어 중요한 기작인 GLUT4 (glucose transporter type4)의 세포막으로 이동을 매개하는 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator alpha) 신호전달 경로의 활성을 촉진하며, 근육 세포 분화의 주요 요소인 미토콘드리아 재생산을 돕는다. 그러나 생성량이 과도할 경우 미토콘드리아 DNA가 세포 분화의 억제제로 작용할 수 있다[8]. 낮은 수준의 활성산소는 인슐린 수용체와 인슐린 수용체 기질의 인산화를 촉진하는데, 인슐린 수용체 베타 사슬(insulin receptor beta chain, IR β)에는 활성산소종인 과산화수소를 민감하게 인지하는 영역을 가지고 있다[25]. 그러나 과도하게 높은 수준의 활성산소는 인슐린/인슐린 유사 성장인자(Insulin/IGF) 신호전달 체계를 손상시켜 인슐린 저항성을 유발한다고 보고하고 있다[9]. 한편 사람의 최대 운동 중 인슐린과 GLUT4의 발현이 약 50 배 증가하였고, *in vitro* 에서 근육에 활성산소종을 가하자 GLUT4가 활성화 되었으며, 항산화 물질인 NAC (N-acetylcysteine)을 처리하자 글루코스의 저장 수준이 약 50% 감소하였다고 보고하여[49], 활성산소와 인슐린 신호체계의 연관성을 확인 할 수 있게 되었다(Fig. 1).

또한 쥐의 골격근 세포인 C2C12에 활성산소종인 과산화수소를 반응시키자 인슐린 수용체 mRNA 발현 및 인슐린 수용체 기질의 인산화가 증가하였으며, myotube의 직경이 증가하였다고 보고하였다. 그 결과 인슐린과 인슐린 유사 성장인자에 대한 민감성이 높아져 대표적인 근 위축 관련 유비퀴틴 합성효소(E3-ligase)인 atrogen-1과 MuRF1의 발현이 감소하였으며, NAC을 함께 처리하자 이들 유전자의 발현이 증가하였다[25]. 반면 비슷한 다른 연구에서 생리적으로 과도하지 않은 적정 수준의 과산화수소를 분화가 진행 중인 C2C12 세포에 처리하였을 때 이전 연구와 달리 IGF-I의 mRNA 발현이 오히려 감소하였다고 제시하였으나, IGF-I 신호 경로를 통해 근비대를 유도하는 크레아틴(creatine)을 처리하자 과산화수소에 의한 IGF-I의 발현 감소 현상이 유의하게 억제되었다고 제시하였다[52]. 위와 같은 결과들은 적절한 농도의 활성산소가 근

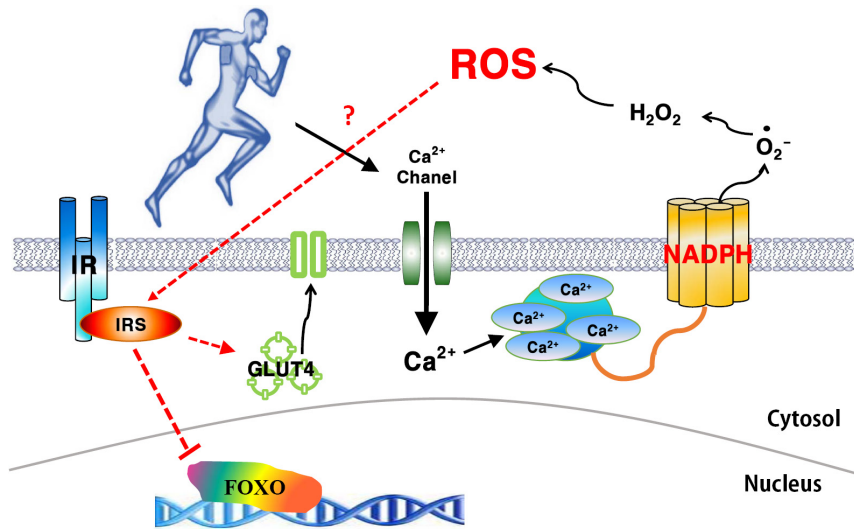


Fig. 1. Exercise stimuli release ROS to increase insulin sensitivity via NADPH oxidase in skeletal muscle.

육 세포에서의 인슐린/인슐린 유사 성장인자 체계 활성화에 기여하여 근육관련 유전자의 발현을 조절 한다는 사실을 증명 해주었다.

이러한 결과들을 종합해볼 때 활성산소가 인슐린/인슐린 유사 성장인자 신호체계를 조절하는데 있어 다양한 생물학적 기전이 존재한다는 것을 추측해볼 수 있다. 따라서 다양한 세포 종류를 비롯하여, 신호전달 경로의 어떤 부분이 활성산소에 의해 조절 받는지에 관한 심도 있는 연구가 필요할 것이다.

활성산소와 수명

다양한 활성산소의 유해성이 밝혀진 것과 같은 맥락으로, 산화적 스트레스의 감소는 수명의 연장과 깊은 관련이 있다고 보고되어 있다[38]. 따라서 활성산소의 생성을 낮추거나 생성된 활성산소를 효과적으로 제거하는 것이 항 노화와 직결된다고 제안되어왔다. 관련 연구에서 항산화 효소인 SOD1의 과발현은 초파리의 수명을 증가시키며, SOD1 유전자 제거는 초파리와 쥐에서 수명을 감소시켰다고 보고하여 활성산소의 억제와 수명 증가와 깊은 연관이 있다는 사실이 증명되었다[38]. 그러나 이와 반대로 적정 수준의 활성산소가 수명 증가와 밀접한 관련이 있다는 주장이 제기되고 있는데, 활성산소가 생리적, 병리적 변화에 대한 반응으로 미토콘드리아로부터 다양한 세포기관으로 신호전달 분자들의 수송을 촉진시켜 대사와 수명 증가에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 것이다[50]. 이밖에 다른 연구들에서도 활성산소가 반드시 수명을 감소시키는 것은 아니며, 중강도의 신체활동이 미토콘드리아를 통해 발생시키는 활성산소는 세포 내에서 적응성 역 반응을 한다고 보고하였다. 이는 활성산소 신호를 활성화시켜 오히려 심한 산화적 스트레스에 의한 항산화 능력을 증진시키고, 수명에 관련된 유전자들의 발현을 조절하여, 대사적 적응으로 수명을

증가시키는 것이라고 설명하였다[48]. 또한 섭취 칼로리의 제한, 글루코스의 섭취제한 등과 같은 식이제한, 영양소들이 활성산소, 운동, 생활습관, 약리적 중재 등과 함께 사람을 비롯한 초파리, 쥐, 예쁜꼬마선충 등 다양한 종에서 수명 조절에 영향을 미친다고 보고하였다[14, 40]. 따라서 운동에 의해 생성되는 활성산소가 수명을 조절함에 있어 식이 섭취가 미치는 영향에 관한 보다 상세한 연구가 필요할 것이다.

결론 및 제언

세포는 운동을 포함하여 앞서 살펴본 다양한 외부 요인들에 의해 각기 적정 효소에 의하여 순간적으로 활성산소를 생성, 소멸함으로써 생리적 활성 기전에 중요한 역할을 수행하지만, 적정 수준이 넘어서는 과도한 농도에 이르면 세포내의 산화적 스트레스를 유발하여, 다양한 질병에 이르게 된다[14, 23](Fig. 2). 그러나 지난 수년간 진행된 관련 연구들에 의해 활성산소는 골격근과 대사 작용에 있어 매우 중요한 역할을 수행한다는 사실이 명확하게 밝혀져 왔다[37]. 하지만 미토콘드리아, NADPH 산화효소, PLA2 (PhospholipaseA2), Xanthine 산화효소 등이 운동에 의한 활성산소 생성에 관여하지만, 무엇이 어떻게 가장 최우선적으로 기여하는지에 대해서는 아직 정확히 알려진 바가 없다[41].

앞서 살펴본 선행 연구들을 바탕으로 본 총설에서는 다음과 같이 제언하고자 한다. 첫째, 운동 강도 및 형태에 따라 어떠한 활성산소종이 어디에서 얼마만큼의 농도로 발생하는지, 발생한 활성산소가 각 조직에서 활성이 얼마나 지속되는지에 관한 연구가 우선적으로 필요할 것이다. 이후 적정 수준의 활성산소에 대한 적응 능력이 트레이닝에 의해 증가될 수 있는지에 관한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다. 둘째, 운동과 NADPH 산화효소 발현 기전에 대한 연구가 필요하다. NADPH

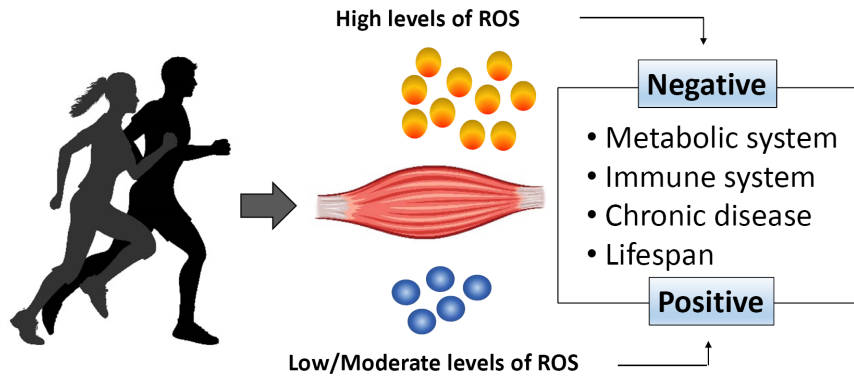


Fig. 2. High levels of ROS causes physiological damage, low-to-moderate levels of oxidants play multiple regulatory roles in skeletal muscle.

산화효소 중 특이적으로 NOX5와 DUOX는 칼슘 결합영역을 가지고 있다. 만약, 수축하는 골격근에서 증가하는 칼슘과 이들이 연관성을 가진다면, 운동에 의한 활성산소 생성 기전에 있어 NADPH 산화효소의 역할 및 그에 따른 분자적 기전 연구로 확장 될 수 있을 것이다. 또한 운동 강도, 형태, 지속 시간에 따른 NADPH 산화효소의 발현의 변화 및 이로 인한 근육 관련 유전자들의 변화를 알아보는 연구 또한 필요할 것이다. 셋째, 운동과 면역반응에 있어 NADPH 산화효소의 역할 규명도 필요할 것이라 생각된다. 본래 NADPH 산화효소의 발견이 주로 면역관련 세포에서 이루어졌으며, 최근 운동과 면역 관련 유전자에 관한 연구들이 활발히 진행 중에 있다. 따라서 운동에 의한 면역 반응에 있어 NADPH 산화 효소와의 관련성에 관한 연구도 필요할 것이라 생각된다. 넷째, 운동이 대사체계를 활성화 시키는데 있어 NADPH 산화효소들의 역할에 대한 연구도 필요하다. 활성산소종이 인슐린 신호체계 활성화에 영향을 미친다는 선행 연구들을 바탕으로 운동 강도나 형태에 따라 어떤 종류의 NADPH 산화효소가 활성화되어 어떤 신호전달 경로를 통해 대사를 조절할 수 있는지에 대한 연구가 필요할 것이다. 나아가 활성산소가 대사 관련 지표들의 변화 및 그에 따른 수명에도 영향을 미치는가에 관한 연구가 필요할 것이다.

본 총설에서는 선행 연구들에서 언급하고 있는 활성산소가 가지는 양면적 특성을 살펴보고, 이를 바탕으로 운동 생리학 분야에서 필요한 연구 방향을 제시해보고자 하였다. 향후 운동에 의해 발생하는 활성산소의 종류와 생성 기전을 밝히고, 이에 따른 활성산소와 근육 발달 및 대사관련 신호체계, 그리고 면역 체계 관련 메커니즘을 규명한다면, 운동이 신체에 주는 다양한 생리적 현상을 설명하는데 기여할 수 있을 것이다.

References

1. Adams, V., Linke, A., Kränkel, N., Erbs, S., Gielen, S., Möbius-Winkler, S., Gummert, J. F., Mohr, F. W., Schuler, G. and Hambrecht, R. 2005. Impact of regular physical activ-

- ity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* **111**, 555-562.
2. Adhietty, P. J., Irrcher, I., Joseph, A. M., Ljubicic, V. and Hood, D. A. 2003. Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. *Exp. Physiol.* **88**, 99-107.
3. Albanes, D., Heinonen, O. P., Taylor, P. R., Virtamo, J., Edwards, B. K., Rautalahti, M., Hartman, A. M., Palmgren, J., Freedman, L. S., Haapakoski, J., Barrett, M. J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E. R., Tangrea, J. A., Teppo, L., Askin, F. B., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P. and Huttunen, J. K. 1996. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 1560-1570.
4. Amezian-El Hassani, R. A., Benfares, N., Caillou, B., Talbot, M., Sabourin, J. C., Belotte, V., Morand, S., Gnidehou, S., Agnandji, D., Ohayon, R., Kaniewski, J., Noël-Hudson, M. S., Bidart, J. M., Schlumberger, M., Virion, A. and Dupuy, C. 2005. Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am. J. Physiol.* **288**, G933-942.
5. Avery, N. G., Kaiser, J. L., Sharman, M. J., Scheett, T. P., Barnes, D. M., Gómez, A. L., Kraemer, W. J. and Volek, J. S. 2003. Effects of vitamin E supplementation on recovery from repeated bouts of resistance exercise. *J. Strength. Cond. Res.* **17**, 801-809.
6. Bae, Y. S., Choi, M. K. and Lee, W. J. 2010. Dual oxidase in mucosal immunity and host-microbe homeostasis. *Trends. Immunol.* **7**, 278-287.
7. Bánfi, B., Maturana, A., Jaconi, S., Arnaudeau, S., Laforge, T., Sinha, B., Ligeti, E., Demaurex, N. and Krause, K. H. 2000. A mammalian H⁺ channel generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH-1. *Science* **287**, 138-142.
8. Barbieri, E. and Sestili, P. 2012. Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. *J. Signal Transduct.* **2012**, 982794.
9. Bashan, N., Kovsan, J., Kachko, I., Ovadia, H. and Rudich, A. 2009. Positive regulation of insulin signaling by reactive oxygen species. *Physiol. Rev.* **89**, 27-71.
10. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R. G. and Gluud,

- C. 2004. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **364**, 1219-1228.
11. Cherednichenko, G., Zima, A. V., Feng, W., Schaefer, S., Blatter, L. A. and Pessah, I. N. 2004. NADH oxidase activity of rat cardiac sarcoplasmic reticulum regulates calcium-induced calcium release. *Circ. Res.* **94**, 478-486.
 12. Childs, A., Jacobs, C., Kaminski, T., Halliwell, B. and Leeuwenburgh, C. 2001. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free. Radic. Biol. Med.* **31**, 745-753.
 13. Close, G. L., Ashton, T., Cable, T., Doran, D., Holloway, C., McArdle, F. and MacLaren, D. P. 2006. Ascorbic acid supplementation does not attenuate post-exercise muscle soreness following muscle-damaging exercise but may delay the recovery process. *Br. J. Nutr.* **95**, 976-981.
 14. Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A. and Packer, L. 1982. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biophys. Res. Commun.* **107**, 1198-1205.
 15. De Deken, X., Wang, D., Many, M. C., Costagliola, S., Libert, F., Vassart, G., Dumont, J. E. and Miot, F. 2000. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J. Biol. Chem.* **275**, 23227-23233.
 16. Dillard, C. J., Litov, R. E., Savin, W. M., Dumelin, E. E. and Tappel, A. L. 1978. Effects of exercise, vitamin E, ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol.* **45**, 927-932.
 17. Dupuy, C., Ohayon, R., Valent, A., Noël-Hudson, M. S., Dème, D. and Virion, A. 1999. Purification of a novel flavo protein involved in the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the porcine and human cDNAs. *J. Biol. Chem.* **274**, 37265-37269.
 18. Durrant, J. R., Seals, D. R., Connell, M. L., Russell, M. J., Lawson, B. R., Folian, B. J., Donato, A. J. and Lesniewski, L. A. 2009. Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. *J. Physiol.* **587**, 3271-3285.
 19. Duthie, G. G., Robertson, J. D., Maughan, R. J. and Morrice, P. C. 1990. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch. Biochem. Biophys.* **282**, 78-83.
 20. Eckel, R. H., Grundy, S. M. and Zimmet, P. Z. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* **365**, 1415-1428.
 21. Fischer, H. 2009. Mechanisms and function of DUOX in epithelia of the lung. *Antioxid. Redox. Signal.* **11**, 2453-2465.
 22. Gomes, E. C., Silva, A. N. and de Oliveira, M. R. 2012. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **756132**, 1-12.
 23. Ha, E. M., Oh, C. T., Bae, Y. S. and Lee, W. J. 2005. A direct role for dual oxidase in Drosophila gut immunity. *Science* **4**, 847-850.
 24. Ha, E. M., Lee, K. A., Park, S. H., Kim, S. H., Nam, H. J., Lee, H. Y., Kang, D. and Lee, W. J. 2009. Regulation of DUOX by the Galphaq phospholipase C beta-Ca²⁺ pathway in Drosophila gut immunity. *Dev. Cell.* **16**, 386-397.
 25. Handayaningsih, A. E., Iguchi, G., Fukuoka, H., Nishizawa, H., Takahashi, M., Yamamoto, M., Herningtyas, E. H., Okimura, Y., Kaji, H., Chihara, K., Seino, S. and Takahashi, Y. 2011. Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. *Endocrinology* **152**, 912-921.
 26. Jackson, M. J., Pye, D. and Palomero, J. 2007. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **102**, 1664-1670.
 27. Kanter, M. 1995. Free radicals and exercise: effects of nutritional antioxidant supplementation. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* **23**, 375-397.
 28. Kasapis, C. and Thompson, P. D. 2005. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 1563-1569.
 29. Katsuyama, M., Matsuno, K. and Yabe-Nishimura, C. 2012. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **50**, 9-22.
 30. Lambeth, J. D. 2004. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 181-189.
 31. Lawler, J. M., Powers, S. K., Van Dijk, H., Visser, T., Kordus, M. J. and Ji, L. L. 1994. Metabolic and antioxidant enzyme activities in the diaphragm: effects of acute exercise. *Respir. Physiol.* **96**, 139-149.
 32. Leto, T. L. and Geiszt, M. 2006. Role of Nox family NADPH oxidases in host defense. *Antioxid. Redox. Signal.* **8**, 1549-1561.
 33. Matsumoto, H., Takenami, E., Iwasaki-Kurashige, K., Osada, T., Katsumura, T. and Hamaoka, T. 2005. Effects of blackcurrant anthocyanin intake on peripheral muscle circulation during typing work in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **94**, 36-45.
 34. Moreno, J. C., Bikker, H., Kempers, M. J., van Trotsenburg, A. S., Baas, F., de Vijlder, J. J., Vulsma, T. and Ris-Stalpers, C. 2002. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* **347**, 95-102.
 35. Nikolaidis, M. G. and Jamurtas, A. Z. 2009. Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. *Arch. Biochem. Biophys.* **490**, 77-84.
 36. Olefsky, J. M. 2008. Fat talks, liver and muscle listen. *Cell* **134**, 914-916.
 37. Peternej, T. T. and Coombes, J. S. 2011. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental? *Sports Med.* **41**, 1043-1069.
 38. Phillips, J. P., Campbell, S. D., Michaud, D., Charbonneau, M. and Hilliker, A. J. 1989. Null mutation of copper/zinc superoxide dismutase in Drosophila confers hypersensitivity to paraquat and reduced longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 2761-2765.
 39. Pilon, N. J., Bilan, P. J., Fink, L. N. and Klip, A. 2013. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: mus-

- cle-derived mediators and metabolic implications. *Am. J. Physiol.* **304**, E453-465.
40. Powers, S. K. and Jackson, M. J. 2008. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* **88**, 1243-1276.
 41. Powers, S. K., Nelson, W. B. and Hudson, M. B. 2011. Exercise-induced oxidative stress: Cause and consequences. *Free. Radic. Biol. Med.* **51**, 942-950.
 42. Reddy, V. P., Zhu, X., Perry, G. and Smith, M. A. 2009. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* **16**, 763-774.
 43. Reid, M. B., Khawli, F. A. and Moody, M. R. 1993. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. *J. Appl. Physiol.* **75**, 1081-1087.
 44. Reid, M. B. and Moody, M. R. 1994. Dimethyl sulfoxide depresses skeletal muscle contractility. *J. Appl. Physiol.* **76**, 2186-2190.
 45. Reid, M. B., Stokic, D. S., Koch, S. M., Khawli, F. A. and Leis, A. A. 1994. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J. Clin. Invest.* **94**, 2468-2474.
 46. Reid, M. B., Kobzik, L., Bredt, D. S. and Stamler, J. S. 1998. Nitric oxide modulates excitation-contraction coupling in the diaphragm. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **119**, 211-218.
 47. Rhee, S. G., Bae, Y. S., Lee, S. R. and Kwon, J. 2000. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Sci. STKE.* **2000**, pe1.
 48. Ristow, M. and Schmeisser, S. 2011. Extending lifespan by increasing oxidative stress. *Free. Radic. Biol. Med.* **51**, 327-336.
 49. Sandstrom, M. E., Zhang, S. J. and Bruton, J. 2006. Role of reactive oxygen species in contraction-dedicated glucose transport in mouse skeletal muscle. *J. Physiol.* **575**, 251-262.
 50. Schulz, T. J., Zarse, K., Voigt, A., Urban, N., Birringer, M. and Ristow, M. 2007. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell. Metab.* **6**, 280-293.
 51. Seals, D. R., Walker, A. E., Pierce, G. L. and Lesniewski, L. A. 2009. Habitual exercise and vascular ageing. *J. Physiol.* **587**, 5541-5549.
 52. Sestili, P., Barbieri, E., Martinelli, C., Battistelli, M., Guescini, M., Vallorani, L., Casadei, L., D'Emilio, A., Falcieri, E., Piccoli, G., Agostini, D., Annibalini, G., Paolillo, M., Gioacchini, A. M. and Stocchi, V. 2009. Creatine supplementation prevents the inhibition of myogenic differentiation in oxidatively injured C2C12 murine myoblasts. *Mol. Nutr. Food. Res.* **53**, 1187-1204.
 53. Shao, M. X. and Nadel, J. A. 2005. Dual oxidase 1-dependent MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 767-772.
 54. Suh, Y. A., Arnold, R. S., Lassegue, B., Shi, J., Xu, X., Sorescu, D., Chung, A. B., Griendling, K. K. and Lambeth, J. D. 1999. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature* **401**, 79-82.
 55. Tidball, J. G. 2005. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am. J. Physiol.* **288**, R345-353.
 56. Trott, D. W., Gunduz, F., Laughlin, M. H. and Woodman, C. R. 2009. Exercise training reverses age-related decrements in endothelium-dependent dilation in skeletal muscle feed arteries. *J. Appl. Physiol.* **106**, 1925-1934.
 57. Urso, M. L. and Clarkson, P. M. 2003. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* **189**, 41-54.
 58. Van der Vliet, A. 2008. NADPH oxidases in lung biology and pathology: host defense enzymes, and more. *Free. Radic. Biol. Med.* **44**, 938-955.

초록 : 운동과 활성산소

김혜진 · 이원준*

(이화여자대학교 신산업융합대학 체육과학과)

활성산소란 세포에 손상을 가하는 모든 종류의 변형된 산소를 의미하며, 활성산소 생성의 증가는 세포 내의 산화적 스트레스를 유발하여 심혈관 질환, 암, 당뇨, 근위축 등 각종 질병의 원인이 된다. 그러나 적정 수준의 활성산소는 세포의 성장 및 발달에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보고되어 있으며, 골격근에서의 활성산소는 근 기능과 대사에 필수적인 역할을 담당한다. 규칙적인 운동은 건강상 다양한 이점을 가져다주지만, 과도한 운동은 골격근을 비롯한 다양한 체내 조직에서 활성산소의 생성을 증가시키며, 고농도의 활성산소 생성은 세포 손상을 일으키는 것으로 보고되고 있다. 따라서 운동에 의한 활성산소의 생성 증가와 그에 따른 분자적 기전은 운동이 주는 건강상의 많은 이점들을 이해하는데 있어 중요한 기전으로 받아들여지고 있다. 최근 운동 강도나 형태에 따른 활성산소의 생성 수준과 근육 관련 유전자 발현 및 대사 관련 연구에 있어 활성산소의 역할에 관한 연구들이 활발히 이루어지고 있지만 심도 있는 기전적 연구와 이해는 부족한 실정이다. 따라서 본 총설에서는 운동에 의한 활성산소 생성 기전과 그에 따른 역할에 대한 선행 연구들을 살펴보고, 운동에 의한 인슐린 신호체계의 활성 및 그에 따른 수명 조절에 있어 NADPH 산화효소의 역할에 대해서도 살펴보았다.