

노화과정에 있어서 활성산소의 역할

The Role of Oxygen Radicals in Aging Process

최진호

부경대학교 식품생명과학과

1. 노화의 개념과 관련학설

누구라도 태어나면(生) 늙고(老) 병들어(病) 죽게(死) 마련이다. 이것을 불교에서는 생로병사(生老病死)라 하여 인간의 본원적 고통으로 생각하고 있다. 노화(aging)는 누구라도 피할 수 없는 생리현상이다. 인간의 신체구조와 기능은 시간이 경과함에 따라 피할 수 없는 어떤 변화, 즉 노화현상(senility)이 나타난다. 노화현상은 반드시 인생의 후반에 한정된 현상이 아니고 태어나면서부터 이미 한편에서는 성장이 계속되고, 또 한편에서는 노화현상이 진행된다. 성장과 이에 따른 노화현상을 포함하여 가령, 즉 노화(aging)라고 한다.

노화라는 것은 가령현상(加齡現象)중에서 성장을 제외한 생리현상을 말한다. 스트레러(Strehler, 1959)는 노화(老化)를 1) 보편성, 2) 시간 의존성, 3) 내적 요인성, 4) 생체 유해성으로 정의하고 있다. 보편성과 시간 의존성은 당연성을 의미하고, 내적 요인성은 유전적 요인(素因)을 말하며, 생체 유해성은 환경적 요인(식생활, 운동, 질병, 오염과 공해 등)을 말한다.

노화관련 학설로서는 wear and tear theory(Comfort, 1956), free radical theory(Harman, 1956), program theory(Hayflick, 1961), accumulation theory(Kawashima, 1962), mutation theory(Welch, 1962), autoimmune theory (Blumenthal, 1962), cross-linking theory (Bjorksten, 1963), error catastrophe(Orgel, 1963) 등이 보고되어 있지만, Harman의 free radical theory가 주종을 이루고 있다.

2. 인간의 수명과 활성산소

생물의 수명은 종(種)에 따라 결정된다. 러시아 장수의학연구소의 보코모레스는 인간은 150년까지는 살 수 있다고 주장하고, 프랑스의 르프랑 박사는 인간의 수명을 120세로 보고 있다. 지금까지의 연구결과를 종합하면 인간의 평균수명은 성장기(20~25세)의 5배, 즉 100~125세라고 하는 견해가 지배적이다. 한 가지 흥미있는 학설은 미국의 사처 박사가 뇌 중량과 수명관련연구에서 두뇌의 기능이 발달할수록 장수한다는 사실이다. 그 예로서 인간의 진화과정에 따른 두뇌의 발달지표로서 뇌의 중량과 수명과의 관련방정식을 제안했다. 사처 박사가 제안한 잠재최대수명(maximum lifespan potential: MLSP)의 공식으로 계산하면 현재 인간의 수명은 100세로 보고 있다. 그러나 인간이 저지를 모순(공해나 환경오염 등) 때문에 해결해야 할 문제로 고민에 빠지면서 뇌에 부하(負荷)가 걸려서 뇌가 커지면서 수명이 연장될 것이라고 주장하고 있다.

$$MLSP=10.8 \times \text{Brain weight}^{0.636} / \text{Body weight}^{0.225}$$

결국 인간의 수명은 유전적 요인보다는 환경적 요인에 따라 결정될 수밖에 없다. 환경적 요인에 가장 중요한 변수가

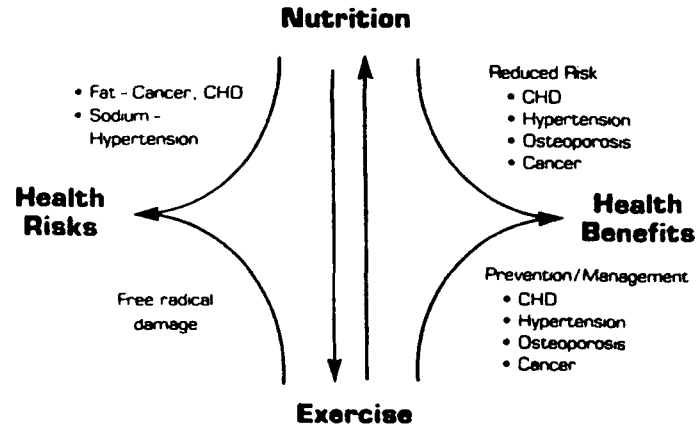
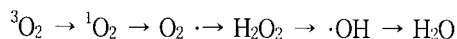


Fig. 1. Nutrition and exercise: concordance in health effects

산소다. 웃을 때는 천사처럼 아름답던 얼굴이 화를 내면 악마처럼 변하는 것과 마찬가지로 산소에도 두 얼굴이 있다.

체내의 영양소를 산화시켜 에너지로 만들어주는 95%정도의 “좋은 산소”와 쇠에 녹이 생기듯이 활성산소라고 하는 5%정도의 “나쁜 산소”가 있다. 공기의 조성이 100%의 산소만으로 되어 있다면 산소의 강력한 독성 때문에 모든 생물은 살아남을 수가 없다.

‘좋은 산소’로 알려진 triplet oxygen(3O_2)이 어떤 환경적 요인(대사, 또는 외부의 도전)에 의해서 singlet oxygen(1O_2)으로 변하고, 이것이 전자(e^-)를 받아 superoxide radical($O_2^{\cdot-}$)로 변화되고, 다시 전자(e^-)를 받아 hydrogen peroxide(H_2O_2)로 변화되며, 이것이 다시 전자(e^-)를 받아 hydroxyl radical($\cdot OH$) 등의 생체에 유해한 ‘나쁜 산소’라고 하는 활성산소가 생성된다. 이들 활성산소를 oxygen radical, free radical, oxygen free radical 또는 reactive oxygen species(ROS)이라고도 부르고 있다.



3. 활성산소에 의한 산화적 손상

이들 활성산소가 생체의 조직을 공격하여 세포를 파괴하고 효소의 활성을 저해하고 질병을 유발하고 노화과정을 촉진한다. 최근 관심이 집중되고 있는 농약이나 중금속 등의 환경호르몬(edocrine disruption chemicals: EDCs)도 같은 이치다. 이들 환경호르몬이 조직체내에 들어가서 세포에 접촉하면 활성산소가 생성되고, 이 활성산소가 조직세포를 파괴하거나 효소를 불활성화하고 암과 같은 난치성 신생질환을 유발할 뿐만 아니라 노화과정을 촉진하고 생체를 사멸시키게 된다. 활성산소는 조직세포의 지질, 단백질 및 핵산을 공격하여 산화적 손상(oxidative damages)을 유발하여 질병과 노화를 촉진한다.

활성산소가 체내에 들어가면 조직의 세포막을 비롯한 지질 성분을 공격하여 강력한 세포독성으로 작용하는 과산화지질(lipid peroxide: LPO)을 생성하여 조직 및 세포막을 파괴한다. 지질의 산화는 malondialdehyde(MDA)로써 측정하는데, MDA의 함량이 노화의 지표로 널리 사용되고 있다. 또한 이들 활성산소는 조직의 단백질 성분을 공격하여

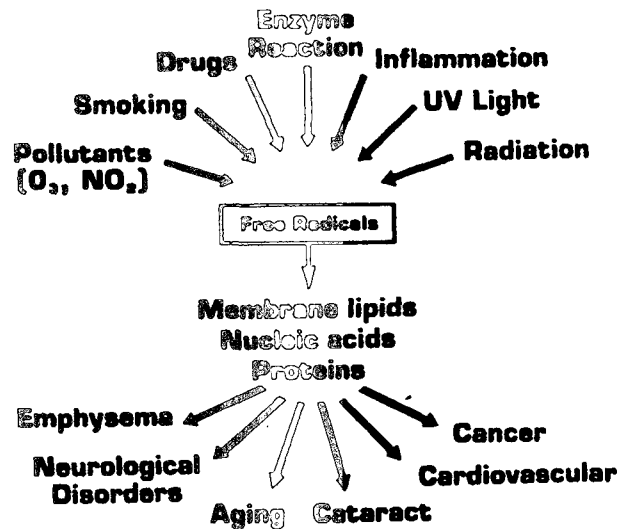


Fig. 2. Oxygen free radicals: chemical species with one or more unpaired electrons.

carbonyl group을 생성하면서 단백질 산화를 촉진하여 조직세포를 파괴한다. 단백질의 산화의 지표로서는 carbonyl group의 생성량이다. 한편 활성산소는 핵산 성분중의 DNA를 공격하여 산화적 손상(oxidative damage)으로서 돌연변이를 유발한다. 핵산의 산화는 8-hydroxy-2- deoxyguanosine의 농도로써 평가한다.

활성산소의 oxidative stress에 의한 immunogenicity 및 antigenicity의 영향(Cooke et al., 1997), kidney glomeruli cell에서의 SOD/catalase activity(Ruiz-Torres et al., 1997), tumoral lesion (Chiarpotto et al., 1997), asthma(Smith et al., 1997), DNA의 oxidative stress(Liu et al.,1997), Alzheimer's diseases(Markesbery et al, 1997), DNA damages 및 iron homeostasis (Meneghini et al., 1997), human skin(Agren et al., 1997; Podda et al., 1998; Thiele et al., 1998), cytochrome P-450 activity(Pahan et al., 1997), human leukemia HL-60 cells의 DNA damages(Ma et al., 1998) 등 지난 한 해만 해도 수많은 연구가 보고되고 있다.

4. 과산화지질과 성인병의 발병

조직 세포막의 지질성분이 여러 가지 환경적 요인(과식, 과음, 농약, 중금속, UV, 공해와 오염, 식품첨가물, 합성의약품 등)에 의하여 활성산소의 공격을 받게 되면(lipid peroxidation) 과산화지질(lipid peroxide: LPO)이 생성된다. 과산화지질은 강력한 세포독성 때문에 암을 포함한 여러 가지 질병(chronic degenerative diseases)을 유발할 뿐만 아니라 노화과정을 촉진하는 것으로 밝혀져 있다(Yagi, 1987; Choi & Yu, et al., 1989, 1990, 1993).

과산화지질의 장해로서는 G-6-Pase 등 효소의 불활성화(Chio et al., 1969; Wills et al., 1971; Yu & Choi, 1994), microsome중의 n-PUFA의 산화분해의 촉진(McCay et al., 1968), 조직세포의 산화적 손상및 급성독성의 발현(Yoshioka, 1972), 조직대사의 장해(Cortesi et al., 1972), 노화에 따른 과산화지질의 증가(Yagi, 1987), 당뇨병 및 합병증의 영향(Sato et al., 1979), 간염, 간경변증 및 지방간의 발병(Suematsu et al., 1977) 등이 보고되어 있다. 또한 Takeuchi 등(1976)은 연령의 증가에 따라 노화색소로 알려진 소모성 적갈색 색소(lipofuscin)의 증가도 보고되

어 있다.

노인의 얼굴이나 팔다리의 흑갈색 반점도 lipofuscin이다. 노인성 치매와 관계되는 dopamine(DA), serotonin(5-HT), acetylcholine(ACh)등의 신경전달물질에도 활성산소가 관계할 뿐만 아니라 cholineacetyltransferase(ChAT), acetylcholinesterase(AChE) 및 monoamine oxidase-B(MAO-B) 등의 효소 활성에도 깊이 관계하는 것으로 밝혀져 있다(Choi et al., 1995, 1996, 1997).

5. 활성산소에 대한 방어체계

생체의 정상적 유지를 위해서는 homeostasis theory(Cannon, 1932)과 stress theory(Selye, 1935)에 따라 항상성과 과도한 스트레스의 억제에 관건이다. 조직세포의 지질, 단백질, 핵산의 산화적 손상(oxidative damages)를 방어하는 시스템이 매우 중요하다. 이러한 활성산소의 산화적 손상에 관계하는 것이 항산화시스템(antioxidative system)이다. 이들 항산화시스템으로서 체내에는 이들 활성산소의 산화적 스트레스(oxidative stress)에 대항하는 방어시스템이 존재하고 있다. 체내의 방어시스템으로서 superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(GSHPx), catalase와 같은 활성산소 제거효소(scavenger enzymes)와 glutathione 등이 존재하고 있다.

또다른 방어시스템으로서 주로 음식을 통해 섭취하는 tocopherol(vitamin E)이나 ascorbic acid(vitamin C), polyphenols 등의 항산화제(antioxidants)가 있고, 그밖에 해독작용을 하는 methionine, cysteine, taurine 등의 황아미노산(sulfur-containing amino acid)의 sulfhydryl group(SH group) 등이 관계하고 있다.

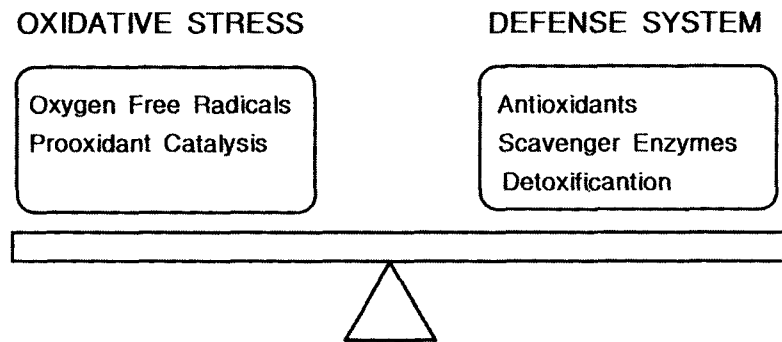


Fig. 3. Oxidative stress and defense mechanisms of oxidative free radicals

6. 칼로리 제한과 수명 연장효과

MaCay(1935)는 칼로리 제한(food restriction: 小食)이 성장과 발육을 지연시키기 때문에 그만큼 수명을 연장할 것이라는 가설을 제안한 바 있다. 그후 40여년이 지난 1970년대 중반에 들어서서 미국 텍사스대학교 의과대학(UTHSC)의 노화연구센터 중심으로 칼로리 제한과 수명과의 관계에 대한 집중적인 연구가 15년간 진행되었다. 필자도 1987년부터 2년간 이 연구 프로젝트에 참여한 바 있지만, Yu 및 Masoro(1985) 교수팀은 Fischer 344 rat를 사용하여 자유

식(ad libitum)과 제한식(food restriction; 자유식의 60%)으로 사육하면서 2회에 걸친 반복실험결과 평균수명(median lifespan)을 비교하여 보면 자유식이 701일인데 반해 제한식은 1,046일로서 제한식이 자유식보다 49.2%의 평균수명의 연장효과가 인정되었다.

칼로리 제한이 수명을 연장하는 메카니즘으로서 1) 성숙을 지연시키고, 2) 성장속도를 지연하고 성장기간을 연장하며, 3) 체지방을 감소시켜 단위 체중당 대사율(metabolic rate)을 감소시킬 뿐만 아니라 4) 생체조직에서의 과산화지질의 생성을 억제함으로써 세포의 생리학적·기능적 손상을 억제하고 노화관련 질병의 발병을 지연하여 수명을 연장한다는 결론이다. 그후의 연구결과, 칼로리 제한은 생체방어효소인 superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase(GSHPx), catalase 등의 활성산소에 대한 scavenger enzymes의 활성을 촉진한다. 또한 칼로리 제한은 prostaglandin중에서 vasodilator로서 혈전을 방지(antiaggregation)하는 PGI₂의 생성을 촉진하고, thromboxane중에서 vasoconstrictor로서 혈전 생성을 촉진(proaggregation)하는 TXA₂의 억제한다(Choi & Yu, 1994). 또한 대사과정중에 생성되는 활성산소도 무시할 수 없다.

칼로리 제한(小食)에 의한 50% 수명 연장효과와 또하나의 가능한 메카니즘으로서 칼로리 제한할 때 생성되는 활성산소의 양이 과식(過食)이나 과음(過飲)에 의해서 생성되는 활성산소의 양보다 현저히 낮다는 사실 때문에 노화의 또 다른 가설로서 조직세포에서 대사중에 생성되는 활성산소에 의한 'oxidative stress theory'를 제안하고 있다(Yu et al., 1995).

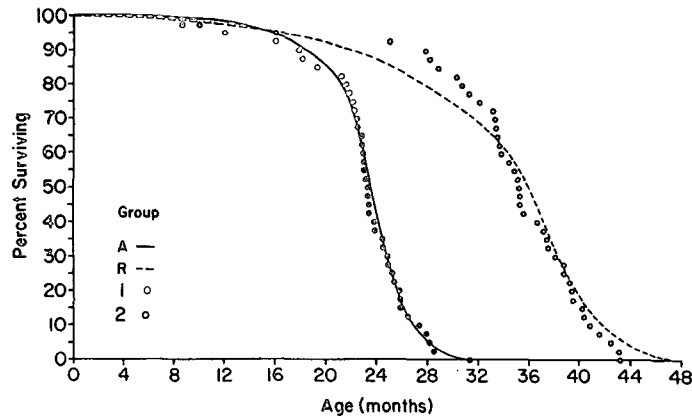


Fig. 4. Survival curves for groups 1 and A (ad libitum), and 2 and R (food restriction)

7. 운동과 수명, 그리고 활성산소

건강·장수를 위한 식생활 지침으로서 정상시의 식사량보다 40%나 줄인 60%만을 섭취할 것을 강조하고 있다(Yu & Masoro, 1985). 그러나 우리의 일상 사회생활중에 60%만을 섭취한다는 것도 불가능하다. 지난 해 KBS TV에서 <생로병사(生老病死)의 비밀>이란 주제의 5부작을 방영하면서 “운동은 건강·장수에 해롭다”는 내용을 방영해서 무리를 일으킨 적이 있다.

사람은 움직이면서 태어나서 평생동안 움직이다가 움직임을 멈추면 죽었다고 한다. 이처럼 운동은 우리의 생활과 필수적인 관계에 있다. 워싱턴의과대학의 Holloszy(1992) 교수는 ‘영양과 운동’이란 주제의 국제심포지엄에서 적당한 운

**POTENTIAL HEALTH RISKS OF EXERCISE
COMPENSATORY ROLE OF NUTRITION**

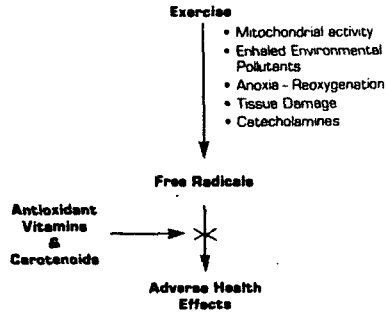


Fig. 5. Potential health risks of exercise: a compensatory role of nutrition

동을 규칙적으로 하면 평균수명을 15%정도 연장시킬 뿐만 아니라 30%의 칼로리 제한(dietary restriction)의 효과와 같다는 연구결과를 발표했다. Long Evans rats를 사용한 실험결과, 비운동그룹(sedentary group)의 평균수명이 800~930일인데 반해 운동그룹(runner group)은 1000~1040일로서 11~20%의 평균수명 연장효과가 인정되었다. Yu 교수는 한국노화학심포지엄(1996)에서 칼로리 제한을 10%만 하더라도 규칙적인 운동을 부하하면 40%의 칼로리 제한의 수명 연장효과와 일치한다는 놀라운 사실을 발표했다.

운동의 건강·장수 논쟁에서 Singer 박사(1992)는 운동이 지나치면 운동할 때 생성되는 활성산소(free radicals)를 제거할 시간적 여유가 없기 때문에 활성산소에 의한 oxidative damages를 받기 때문에 한계에 도전하는 등의 무리한 운동은 건강·장수에 위험인자로서 작용할 수 있지만, 보통의 운동은 stress도 해소하고 homeostasis도 유지시켜 주기 때문에 매우 바람직하다. 따라서 규칙적으로 자기의 체격조건이나 연령에 적당한 운동을 한다면 활성산소의 공격이나 그로 인한 oxidative damages를 효과적으로 방지할 수 있을 뿐만 아니라 원활한 혈액순환으로 인한 산소 공급과 혈액순환의 촉진으로 인한 노폐물의 체외배설의 촉진하고 백혈구의 식균작용 및 면역기능의 증강하는 등 생체 방어시스

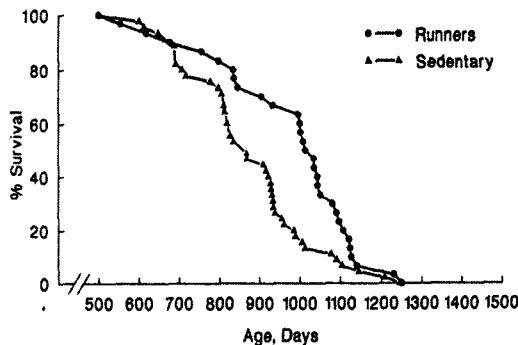


Fig. 6. Effect of voluntary wheel running on longevity of male Long-Evans rats.

템에 매우 효과적으로 작용한다.

8. UV와 활성산소, 그리고 피부노화

피부 노화에서 가장 문제가 되는 것이 자외선(UV light)이다. 피부세포에 자외선이 조사되면 UV가 직접 피부세포를 파괴하는 것이 아니고 활성산소(free radicals)가 생성되고, 이 활성산소가 피부의 표피나 진피를 공격하여 파괴함으로써 피부 노화를 촉진한다. 피부 노화의 환경적 요인으로서 UV에 노출되면 $UV \rightarrow {}^3O_2 \rightarrow {}^1O_2 \rightarrow O_2 \cdot^- \rightarrow H_2O_2 \rightarrow \cdot OH$ 의 순서에 따라 강력한 활성산소가 생성되고 이것이 피부세포를 공격하여 피부의 노화를 촉진한다.

자외선의 조사에 의해서 활성산소가 생성되어 피부조직을 공격하는 것도 문제겠지만, 더 근본적인 문제는 피부 조직중의 지질을 지질라디칼(lipid radical: $L\cdot$)을 생성하게 되고, 이것이 피부의 노화를 촉진한다. 자외선 조사가 펜톤반응(Fenton reaction)에 의하여 피부조직중의 지질을 공격하여 지질라디칼로 변화시키는 hydroxyl radical($\cdot OH$)의 지속적인 생성에 관계하고 있다. 이 Fenton 반응에서 $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ 로 환원되어야 한다. 이 때 Fe의 환원에는 superoxide radical($O_2 \cdot^-$)이 필수적이고, $O_2 \cdot^-$ 의 생성에는 UV 조사가 필수적이다. 따라서 UV 조사는 $O_2 \cdot^-$ 을 생성하고, 이것이 Fenton반응을 촉진하여 $\cdot OH$ 이 생성되며, 이것이 다시 지질라디칼($L\cdot$)을 생성하여 피부의 노화를 촉진하게 된다.

자외선 조사에 의해 생성된 활성산소($\cdot OH$ 등)는 피부 조직중의 지질(lipid)을 공격하여 지질라디칼($L\cdot$)이 생성되면서 연쇄반응에 의하여 강력한 세포독성으로 밝혀진 과산화지질(LPO)이 생성되어 세포가 파괴되거나 괴사(壞死)가 나타나서 엄청난 피부의 손상을 받게 된다. 이 때문에 화장품의 필요성이 인정된다.

활성산소에 의한 피부 노화의 가능한 메카니즘으로서 Freeman 박사(1982)는 피부를 포함한 생체막에 대한 활성산소(free radicals)의 공격에 의해서 1) 생체막 성분인 당단백질(glycoprotein)의 절단이 일어나고, 2) 생체막을 구성하고 있는 단백질의 교차결합(cross linking)이 일어나며, 3) 생체막에서 항산화제로 작용하고 있는 방어시스템으로서 sulfhydryl group($-SH$)이 교차결합에 의해서 disulfide($-S-S-$)로 변화되어 그의 항산화 기능이 상실되는가 하면,

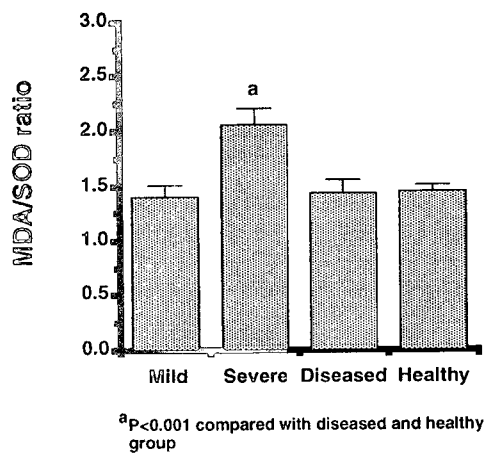


Fig. 7. The ratios of MDA/SOD in the skin lesions of animal models

4) 생체막의 지질 성분이 교차결합에 의해서 그 기능을 상실하고, 5) 생체막의 지질 성분에 결합된 hydroxyl group(-OH)이 산화되어 과산화지질(malondialdehyde: MDA)을 생성하거나, 6) 생체막의 지방산 성분(-COOH)이 산화되어 그 기능을 상실하여 생체막의 파괴에 의한 피부조직이 손상을 받게 되어 피부노화가 촉진되는 것이라고 보고했다.

활성산소의 공격에 대한 피부 세포의 손상을 방지하기 위한 방어체계로서는 자외선을 차단할 수 있는 가장 효과적인 방법이 바로 화장품이고, 그 속에는 여러가지 항산화제가 첨가되고 있다. 현재 화장품에 첨가되고 있는 중요한 항산화제로서는 비타민 E, 비타민 C, sulfhydryl 및 polyphenol 화합물, glutathione, carotenoids, selenium, mannitol 등이 첨가되고 있다. 최근에는 superoxide dismutase(SOD)라는 항산화효소까지 첨가하고 있다. 이 정도라면 인간의 욕망인 아름다움에 대한 노력이 현대과학에서도 활발히 진행되고 있다는 사실을 알 수 있을 것이다. 피부손상(skin lesions)의 생화학적 지표로서 MDA/SOD ratio를 널리 사용하고 있다.