

<총 설>

플라보노이드에 의한 사람 Low Density Lipoprotein 변형에 대한 항산화 효과

류 병 호

경성대학교 식품공학과

Antioxidative Effects of Flavonoids toward Modification of Human Low Density Lipoprotein

Beung-Ho Ryu

Dept. of Food Science and Biotechnology, Kyungsoong University, Pusan 608-736, Korea

Abstract

The flavonoids are one of the most numerous and widespread groups of natural constituents. The low molecular weight of benzo- γ -pyrone derivatives are ubiquitous in plants and are vegetables, nuts, seeds, leaves, flowers, and bark. The flavonoids constitute of a large class of compounds, ubiquitous in plants, containing a number of phenolic hydroxyl groups attached to ring structures, conferring the antioxidant activity. Epidemiologic studies suggest that the dietary intake of antioxidants constitutes a risk factor for vascular disease, indicating that oxidation may be important in the pathogenesis of human atherosclerosis. Elevated plasma low density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration are associated with accelerated atherosclerosis, LDL is oxidized by smooth muscle cells, resulting in several chemicals and physical changes of LDL. Oxidized LDL is responsible for cholesterol loading of macrophages, foam cells formation and atherogenesis. There have been insufficient tests of the protective effects of flavonoids against LDL oxidation to make definitive statements about their structure activity relationships. However, hydroxylation of the flavone nucleus can appear to be advantageous because polyhydroxylated aglycone flavonoids are potent inhibitor of LDL modification. This identification may lead to new and more effective antioxidant strategies for abrogating the atherosclerotic process, the leading cause of death and disability in industrialized societies.

Key words : flavonoid, antioxidants, low density lipoprotein.

서 론

플라보노이드(flavonoid)는 식물계에 널리 분포되어 있는 폴리페놀 화합물로서 야채류, 과일류, 종실류 등에 들어있다. 플라보노이드는 flavan핵 구조를 가진 저분자량의 폴리페놀 화합물로 페놀이 3개의 A, B 및 C(또는 pyrane)환의 기본구조로 구성되어 있는 diphenylpropane(C₆, C₃, C₆)의 골격을 지니고 있다¹⁻³⁾.

지금까지 알려진 플라보노이드는 약 4,000여 종류가 있으며 주요한 플라보노이드로서 flavanols,

flavones, flavanones, flavanols, anthocyanidins, isoflavones, dihydroflavonols 및 chalcones 등 많은 종류가 있다⁴⁾(Fig. 1).

사람이 식품으로서 매일 플라보노이드를 섭취하고 있으나 흡수와 대사에 대하여 잘 알려져 있지 않고 있다. 그러나 옛날부터 오랫동안 식품으로 섭취하였으므로 독성이 없으며 소화관에서 흡수된 후 대사되어 우리의 건강에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.⁵⁻

⁷⁾ 플라보노이드의 섭취는 심장질환으로 인한 사망의 감소와 상관관계가 높으며 심장병의 예방에 큰 구실을 한다. 프랑스의 남쪽 지방에서는 지방식과 담배를

Corresponding author : Beung-Ho Ryu

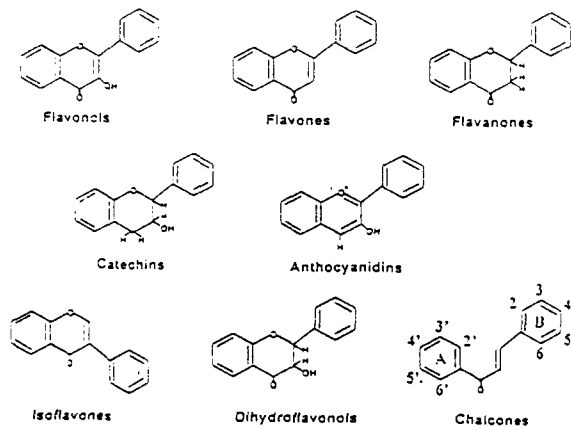


Fig. 1. The structures of the major classes of flavonoids.

즐거움에도 불구하고 심장질환이 적은 이유는 플라보노이드가 많이 들어있는 적포도주, 올리브유 및 야채류를 많이 먹기 때문이라고 한다⁸⁾.

이와 같이 플라보노이드는 생리활성이 뛰어나 우리의 건강을 유지하는데 큰 역할을 한다. 현재까지 연구된 플라보노이드는 항균제,^{9,10)} 항바이러스제,^{11,12)} 항염제,^{13,14)} 지질 과산화의 억제^{15,16)} 및 항돌연변이의 활성¹⁷⁾ 등이 있다.

플라보노이드는 특히 혈장의 low density lipoprotein(LDL)의 산화를 억제하여 동맥경화를 예방한다. 동맥경화의 원인 중의 하나는 LDL이 산화된 oxidized LDL(Oxid LDL)이 cholesterol esters로서 축적되어 동맥부위에 거품세포가 형성되어 동맥경화를 일으키게 된다.^{18~21)}

Oxid LDL은 높은 세포 독성이 있는 aldehyde 등 지질의 과산화물을 함유하고 있고, 세포조직에 확산되어 독성을 나타내며, Oxid LDL은 계속적으로 분비되어 나오는 생리활성 물질을 분해하고²²⁾, 내피세포에 염증을 일으켜 결국에는 동맥경화를 유발하게 된다.^{23~25)} 그러므로 동맥경화의 원인을 예방하기 위해서는 LDL의 산화를 방지하는 항산화제를 섭취하지 않으면 안된다.

본 고에서는 사람 혈장의 LDL의 산화에 의한 동맥경화 및 혈액순환기계 질환의 하나의 하나로 알려진 사람 혈장의 LDL의 산화를 억제하는 플라보노이드의 특성을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 식품중의 flavonoid 함량 및 구조

Table 1. Some dietary sources of flavonoids

Flavonoid	Dietary sources
Flavanol	
Epicatechin	
Catechin	Green and black teas
Epigallocatechin gallate	red wine
Epigallocatechin gallate	
Flavanone	
Naringin	peel of citrus fruits
Taxifolin	citrus fruits
Flavanol	
Kaempferol	endive, leek, broccoli, radish, grapefruit, black tea
Quercetin	onion, lettuce, broccoli, cranberry, apple skin, berries, olive, tea red wine
Myricetin	cranberry, grapes, red wine
Flavone	
Chrysin	fruit skin
Apigenin	celery, parsley
Anthocyanidins	
Malvidin	red grapes, red wine
Cyanidin	cherry, raspberry, strawberry, grapes
Apigenidin	coloured fruit and peels
Phenyl propanoids	
Ferulic acid	wheat, corn, rice, tomatoes, spinach, cabbage, asparagus
Caffeic acid	white grapes, white wine, olives olive oil, spinach, cabbage asparagus, coffee
p-Coumaric acid	white grapes, white wine, tomatoes, spinach, cabbage, asparagus
Chlorogenic acid	apples, pears, cherries, plums, peaches, apricots, blueberries, tomatoes

플라보노이드는 식품계에 널리 분포되어 있는 천연 성분인 benzene-γ-pyrone 유도체의 골격을 갖는 작은 분자량으로 야채류, 과일류, 식물의 열매, 종자, 잎 및 나무껍질 등에 들어있다. 플라보노이드의 하루 섭취량은 1g 정도로 이 정도의 양은 동물조직에서 생리활성을 나타낸다고 한다.²⁶⁾ 야채 및 과일류에 풍부하게 들어있어 심장질환, 암 및 각종 질환에 예방효과가 있는 것으로 알려져 있다. 네덜란드의 역학조사에 의하면 플라보노이드를 많이 섭취하면 사람은 심장병의 발생률이 낮다고 하였다. 식물로서 섭취되는 플

라보노이드의 주요 공급원은 다류(61%), 양파(29%), 야채류(13%), 과일류(10%) 및 적포도주(1%) 정도를 차지하고 있다. 심장병질환의 경우 플라보노이드를 적게 섭취하는 그룹보다 많이 섭취하는 그룹이 훨씬 발병율이 낮다는 보고가 있다.³⁴⁾ 그러나 지금까지 플라보노이드는 약 4,000종 알려져 있으며 식물의 성장, 환경에 따라 다르며 사람이 복용하는 플라보노이드의 구조적 특성은 아직까지 완전히 밝혀져 있지 않고 있다.

플라보노이드 중 flavonols핵을 가진 catechin, catechin gallate, quercetin, kaempferol 및 그 glycosides는 음료수, 녹차, 홍차 및 적포도주에 많이 들어 있다.(Table 1)

2. 플라보노이드의 흡수와 대사

식품으로서 섭취되는 플라보노이드는 심장병의 예방에 큰 구실을 하는 것으로 보고되었으며^{9,10)} 인체에서 플라보노이드의 대사에 대한 대부분의 연구에서 생리활성을 나타내는 섭취량은 23~170mg/day 정도라고 보고되었다.^{4,26)} 폴리페놀 화합물을 건강한 사람에게 92.3mg/kg 투여한 다음 혈장내의 농도를 조사한 결과 폴리페놀 화합물이 미량으로 남아 있었으며, 뇨로 배설되는 폴리페놀 화합물은 유리기 또는 공액결합 형태로 배설되었다고 하였다.²⁶⁾ 플라보노이드를 21~22세의 건강한 사람에게 4g을 경구 투여한 후 폴리페놀 화합물 및 그 유도체를 조사한 결과 혈장

과 뇨에서는 검출되지 않았고, 투여량의 53%는 그대로 분변으로 배설되었다고 보고하였다.²⁶⁾ 사람에게 적당한 플라보노이드의 식이 섭취 농도범위는 네덜란드에서는 23mg/day이고⁴⁾ 미국에서는 170mg/day 정도라고⁵⁾ 보고되고 있다.

사람에 대한 식이 플라보노이드의 흡수와 대사의 연구에서 catechin을 시료로 하여 건강한 6명의 남자 지원자를 대상으로 체중 kg당 92.3mg (약 4.2g)을 단독으로 투여한 결과 6시간 이내에 혈장 페놀성 물질이 검출되었고, 96시간 이후에는 검출되지 않았으나 공액 화합물로 분변으로 배설되었고 분변에는 투여량의 약 19%가 catechin구조 그대로 배설되었다.²⁷⁾ (Fig. 2)

이러한 결과로 미루어 보아 플라보노이드는 인체에 무해하며 음식을 통하여 섭취하는 양은 23~170mg 정도이며, 항산화 활성이 있는 것으로 판단된다.

3. 사람 Low Density Lipoprotein(LDL)의 지질 조성

사람 혈장중의 LDL이 산화되면 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 형태로 동맥벽에 쌓여 동맥경화를 유발한다. 이러한 관점에서 LDL의 변형(산화)의 메카니즘을 알기 위해서는 LDL의 생화학적 특성을 조사해야 하며 LDL의 조성은 섭취하는 음식물과 개개인에 따라 다르다.

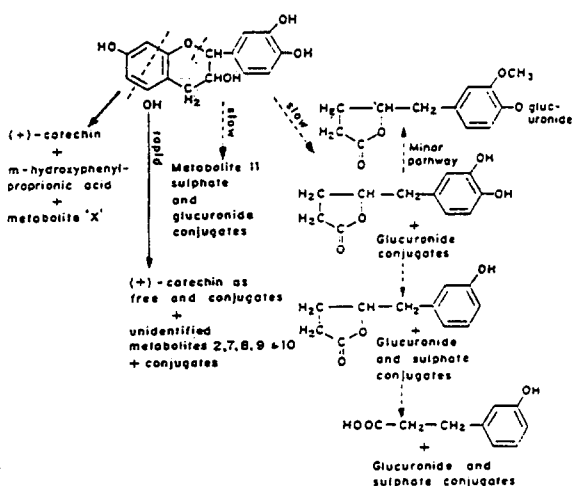


Fig. 2. Pathway of the metabolism of (+)-catechin in man. ---> metabolites arising from cleavage of the catechin rings and excreted in urine; -> metabolites excreted in urine within 0~6hr after administration of (+)-catechin; => metabolites excreted in faces.

Table 2. Lipid composition of human LDL

Components	LDL protein (mean ± SD, nmol /mg)	LDL (mean ± SD, mol /mol)
Total phospholipids	1300 ± 227	700 ± 122
Phosphatidylcholine	818 ± 143	450 ± 78
Lysophosphatidylcholine	145 ± 25	80 ± 14
Sphingomyelin	336 ± 59	185 ± 32
Total fatty acids	4800	2700
Linoleic acid	2000 ± 541	1100 ± 298
Palmitic acid	1260 ± 375	693 ± 206
Palmitoleic acid	80 ± 44	44 ± 24
Stearic acid	260 ± 118	143 ± 65
Oleic acid	825 ± 298	454 ± 164
Arachidonic acid	278 ± 100	153 ± 55
Docosahexaenoic acid	53 ± 31	29 ± 17
Free fatty acids	48	26
Triglycerides	304 ± 140	170 ± 78
Free cholesterol	1130 ± 82	600 ± 44
Cholesteryl ester	2960 ± 220	1600 ± 119
Total cholesterol	4090	2200
Conjugated dienes	Not detectable	-

LDL은 둥근 모양의 입자 형태로 직경은 19~25 nm 정도이며 분자량은 $1.8 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 범위이다. 그러나 특이한 LDL은 구조중 1,600 정도의 분자 콜레스테롤 에스테르와 170정도 분자의 트리글리세리드를 지닌 2.5×10^6 정도가 되는 거대한 구형 소수성 중심 입자도 있다.

LDL의 소수성 중심부 주변에는 600정도의 유리 콜레스테롤 분자, phosphatidylcholine을 함유한 700정도의 인지질의 분자의 단층으로 되어 있다. LDL 입자의 단백질 비율은 표면에 apolipoprotein B-100(apo B)이 있으며 Apo B는 약 4500 kDa의 아미노산을 함유하는 당단백질이다. 사람 혈액에서 LDL중 고도불포화지방산의 산화에 의하여 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르로 운반되어 죽상물질로 혈관 벽에 쌓여 동맥경화 등 성인병을 유발시키고 있다.(Table 2)

4. LDL의 산화 기구

지방중의 LDL은 혈액 내에서 cholesterol ester의 운반체로서 그 조성은 3~5% triacylglyceride, 40~44% cholesteryl ester, 20~24% phospholipid, 9~10% cholesterol 및 20~26% apolipoprotein으로 구성되어 있다. 이와 같은 조성을 가진 LDL이 산화되어 Oxid LDL이 되면 *in vivo*에서 동맥경화를 일으킨다는 실험적 증거를 제시하고 있다. LDL은 혈장에 있는 cholesterol의 주요한 운반체로서 cholesterol 함량의 약 75%가 cholesteryl esters형태로 대사되고 LDL이 산화되어 Oxid LDL로 되어 동맥부근의 벽에서 결국 거품세포(foam cells)를 형성하며, 이들 혈관에 cholesteryl esters를 운반하는 역할을 담당하게 된다. Oxid LDL은 지방층(fatty streak)중 cholesteryl esters로서 큰 비중을 차지하고 있으며, 동맥벽에는 cholesteryl esters로서 쌓여 과콜레스테롤증(hypercholesterolemia)을 일으키는 동맥경화의 원인물질임이 밝혀졌다^{23,28)}. (Fig. 3)

Macrophage를 이용한 실험에서도 Oxid LDL은 monocytes와 macrophage의 소거 수용체 경로(scavenger receptor pathway)를 통하여 cholesteryl esters로서 동맥벽에 축적하게 된다^{24,29)}. 또 Oxid LDL이 동맥경화를 일으키는 부위에는 유리기, 과산화물 및 malondialdehyde와 결합(malondialdehyde-bound LDL)하여 결국에는 동맥내부세포의 손상이 일어난다²⁹⁾.

비록 LDL이 *in vitro*에서 거대 세포를 생산하지 않

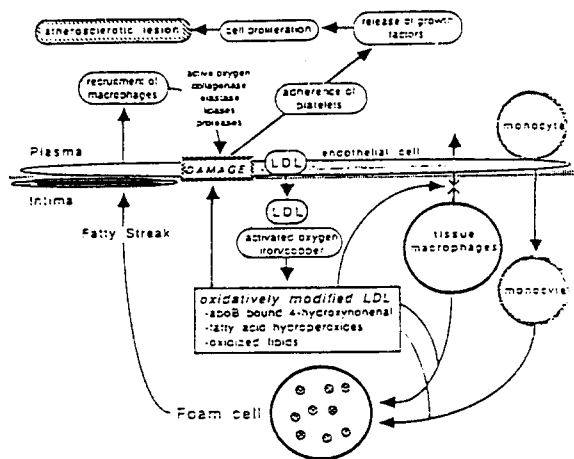


Fig. 3. Free radicals and atherosclerosis. In addition to cholesterol, LDLs contain proteins and polyunsaturated fatty acids. Oxidation of these fatty acids and modification of the apoB protein make LDLs highly susceptible to phagocytosis by tissue macrophages and monocytes. These phagocytic cells adhere to the endothelium and then penetrate into subendothelial spaces, perhaps in response to chemotactic factors including oxidized LDLs. The presence of large amounts of lipid within macrophages and monocytes yields foam cells which appear to be necessary to generate fatty streak in the vessel wall. These fatty streaks recruit additional macrophages that can damage endothelial cells releasing additional factors. The net result of these reactions is the eventual production of an atherosclerotic lesion.

더라도 임상적인 연구 보고에 의하면 혈장내의 LDL의 증가는 동맥경화를 촉진한다는 것이 증명되었다. 특히 LDL이 lipoprotein 대사의 유전적 질환이 있는 가계(家系)는 혈장내의 LDL과 cholesterol이 축적되는 가계 콜레스테롤증(familial hypocholesterolemia)도 역시 동맥경화의 위험성을 증가시킨다. 동맥의 주요한 세포인 내피세포²⁴⁾, 평활근 세포²⁴⁾ 및 macrophage는 금속이온의 존재 하에서 배양하면 LDL이 산화된다^{28,29)}. 이 과정에서 항산화제를 첨가하면 산화가 억제되는 것을 볼 수 있다. 이와 같이 Oxid LDL은 실제로 *in vitro*에서 cholesteryl esters로서 거품세포를 형성하여 동맥경화를 일으킨다는 점에 착안하여 human LDL system과 macrophage, J774, P338, Cu^{2+} , Fe^{2+} 및 ascorbic acid와 여기에 식물에서 분리한 플라보노이드를 사용하여 LDL, Oxid LDL 및 동맥경화와의 상호작용에 대한 메커니즘이 보고되고 있다³⁰⁻³⁴⁾.

5. 플라보노이드의 항산화 특성

플라보노이드는 지질의 과산화를 억제하는데 시발 단계에서 유리산소와 -OH기의 소거제로서 작용한다. 플라보노이드의 작용기는 지질의 산화를 억제하기 위하여 전과 단계의 유리기와 반응하여 억제한다. 지질과산화의 생성 억제는 플라보노이드가 구조적 특성에 의하여 금속이온의 봉쇄제로서 작용하기도 하여 다음과 같이 지질과산화의 억제작용을 구분할 수 있다. (Fig. 4)

첫째로, 플라보노이드의 구조가 기본적인 flavones ring의 3-OH기를 갖는 catechin, quercetin myricetin 및 morin은 3의 위치에 -OH기가 없는 flavones의 apigenin이나 flavanones의 hesperidin과 naringenin보다 항산화 활성이 높다. (35,36)

둘째로, C환의 C-1, C-2와 C-3 사이에 이중결합이 있어 수소가 첨가되어 과산화물의 생성을 감소시킨다. (36,37)

셋째로, C환의 C-4의 carbonyl기는 과산화 생성을 억제한다. C-4의 carbonyl기를 가지는 quercetin이 -OH기의 소거력이 있다. (37,38)

넷째로, A환과 B환에 -OH기가 많으면 항산화 활성이 높다. 그 예로서 quercetin, myricetin, phloretin, catechin 및 morin 등은 apigenin, hesperidin, naringenin, naringin, chrysin 및 3-hydroxyflavone 보다 -OH기가 훨씬 많다. (37,38,39)

플라보노이드의 -OH기의 소거활성은 B환의 3'의 -OH기가 치환되므로서 활성이 증가된다. Myricetin(hydroxylation pattern : 3,5,7,3',4',5')은 kaempferol(hydroxylation pattern : 3,5,7,4')보다 -OH기가 많아 소거 활성이 보다 강하다.

다섯째, -OH기가 A환의 C-5, C-7위치에, B환의 C-3', C-4', 그리고 C환의 C-3의 위치에 있으면 생성되는 과산화지질의 억제에 큰 구실을 한다. (40,41)

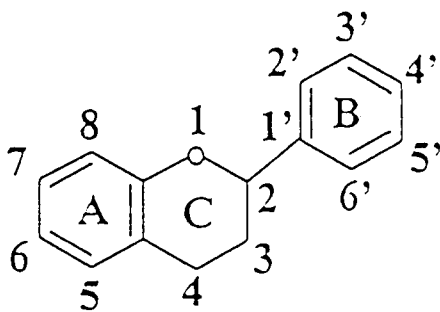


Fig. 4. The generic structure of flavonoids.

여섯째로, 플라보노이드에 당이 붙어 있는 경우 항산화효과가 높다. 플라보노이드에 aglycones를 가진 apigenin, naringenin, hesperetin, diosmetin phloretin 및 myricetin 등은 malondialdehyde (MDA) 생성억제에 더욱 효과적이다. (37,40,41)

일곱째로, flavonoids의 구조의 C-4 위치의 carbonyl기와 C-3 및 C-5에 -OH기를 가진 경우, 예를 들면 rutin 및 quercetin은 Fe²⁺과 봉쇄작용이 있어 Fenton system에서 유리기의 형성을 억제하여 항산화 효과를 나타낸다. (42)

6. Flavonoids에 의한 LDL산화의 억제효과

LDL의 산화로 인한 혈관벽의 콜레스테롤의 증가는 동맥경화뿐만이 아니라 심장병 등 혈액순환기계 질환의 발병의 원인이 된다. 사람의 혈액에는 지용성 항산화제인 β -tocopherol, ubiquinol-10, β -carotene, lycopene, cryptoxanthine 등이 들어 있으며 이들 항산화제는 음식물의 종류나 흡수율에 따라 함량은 각각 다르다.

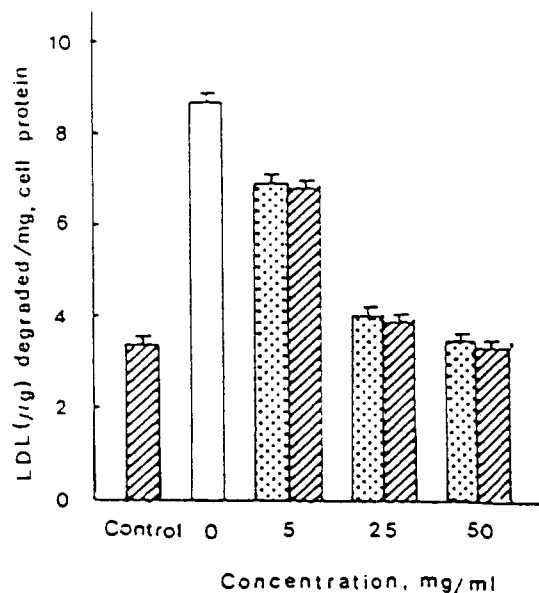


Fig. 5. Degradation by human macrophages of LDL oxidized in the presence of increasing concentrations of silymarin(▨) and silybin(▧). ¹²⁵I-LDL (200 μ g/ml) was incubated in the presence of various concentrations of silymarin or silybin with phosphate buffer saline containing 5 μ M CuSO₄ at 37 $^{\circ}$ C for 24h. The LDL was reisolated by chromatography on Sephadex-G25 and aliquots (12 μ g) were incubated with human monocyte derived macrophages in 1ml medium at 37 $^{\circ}$ C for 6h.

Table 3. Degradation by human monocyte derived macrophages of oxid LDL in the absence and presence of silymarin or silybin

	Silymarin($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Silybin($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	0	100	0	50
CuSO ₄	8.43 \pm 0.46	4.56 \pm 0.23	8.43 \pm 0.46	4.03 \pm 0.17
Endothelial cell	0.047 \pm 0.005	0.0036 \pm 0.002	0.047 \pm 0.005	0.0032 \pm 0.002
Macrophage	0.821 \pm 0.16	0.053 \pm 0.04	0.821 \pm 0.16	0.047 \pm 0.011

Values are μg LDL degraded /mg cell protein. LDL was preincubated in the absence and presence of silymarin or silybin with endothelial cell, macrophage or phosphate buffered saline containing $5\mu\text{M}$ CuSO₄ for 18h at 37°C. The LDL was reisolated by chromatography on Sephadex-G25 and reincubated with fresh endothelial or macrophage. Degradation of LDL was determined as the release of [¹²⁵I]-LDL into the medium during the incubation period as described in methods. Results are expressed as means \pm SD of triplicate experiment. The significance of differences between silymarin and silybin treated and values was calculated by an unpaired *t*-test and is indicated by **P*<0.01.

최근의 역학조사에 따르면 플라보노이드는 각종 음료수나 음식을 통하여 체내에 들어오며, 이 화합물은 혈장 LDL이 산화를 억제하는데 큰 역할을 한다고 한다.⁴³⁾ 플라보노이드가 LDL의 산화를 억제한다는 메카니즘은 아직 부분적으로 불확실하지만 유리기의 형성을 억제한다고 알려져 있다. 또한 플라보노이드는 금속이온을 봉쇄시켜 LDL의 산화를 억제하고, Fenton 반응에 의한 히드록시기 형성을 감소시킨다. 플라보노이드는 플라플렉이 가지고 있는 수소만으로는 LDL의 산화억제 효과가 미약하지만 -OH기가 많은 플라보노이드의 glycones는 LDL의 항산화 활성이 높다. Steinbrecher 등⁴⁴⁾은 내피세포에 의하여 유도된 산화는 Cu²⁺ 또는 macrophages때보다 더욱 낮았다고 보고한 바 있다. 125I-LDL에 영경퀴에서 추출, 정제한 silymarin 및 silybin를 첨가하지 않은 경우에도 macrophages 유도 산화가 진행됨을 알 수 있고, silymarin 및 silybin를 첨가하였을 경우 silymarin 및 silybin을 첨가하지 않은 경우와 비교해 보면 수식된 LDL의 분해는 30%정도 감소하였다. 이러한 결과는 silymarin 및 silybin이 유리기의 소거적 성질이 있음을 보여 주고 있다.³⁴⁾ 이들 억

제 성분은 탄소의 3, 4 및 7의 위치에 히드록시기가 있기 때문에 강력한 억제 효과가 있다.^{35,36)} Silybin은 polyphenol 화합물로서 그 구조적 특성으로 보아 산화 LDL로 인하여 손상이 생겼을 경우 subendothelium으로 이동하여 LDL의 산화를 방지하는 것으로 생각된다. 플라보노이드 화합물중 대표적인 카테킨은 강력한 항산화 작용이 알려져 있는데 이는 지질의 분해 부분에 직접적으로 이동하여 LDL의 입자 안으로 스며들어 항산화 작용을 하여 동맥경화의 예방에 유용하게 사용되고 있다. 녹차 중에 들어있는 카테킨에 의한 Cu²⁺ 이온 및 매크로파지나 human monocyte-macrophage 및 endothelial cells을 이용한 실험에서도 높은 항산화 활성을 나타내었다.³⁹⁾ (Fig. 5, Table 3) 플라보노이드는 macrophages로부터 나오는 유리기의 형성을 감소시키고 유리기로 인한 LDL의 산화를 예방한다.^{6,16)} 또 플라보노이드는 지방의 산화의 원인물질인 hydroperoxide와 반응하여 산화를 억제시키고 유리기의 생성을 촉진시키는 금속이온과 결합이 용이하여 free cell이나 macrophages에서 유리기의 형성을 억제시킨다.^{35,37)} 플라보노이드는 사람의 혈장 중 LDL의 산화를 억제하고 나아가서는 혈액순환계 질환을 예방하고 치료하는 역할을 할 것으로 기대한다. (Fig. 6)

결론

플라보노이드는 식물계에 널리 분리되어 있는 폴리페놀화합물로서 야채류, 과일류, 종실류 등에 들어 있다. 플라보노이드는 수천 종의 화합물 형태로, 플라본핵에 히드록시(-OH)기를 가지고 있는 항산화 활성이 있는 물질이다. 역학조사에 의하면 플라보노이드를 많이 섭취하면 심장질환으로 인한 사망자 수의 감

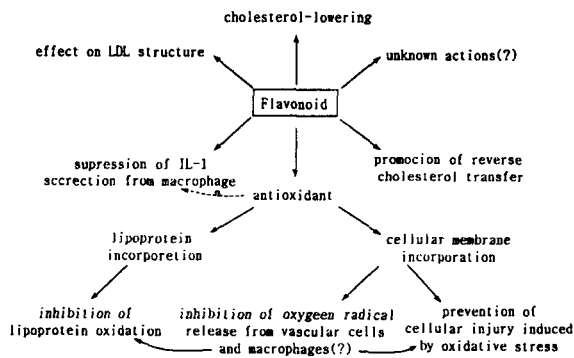


Fig. 6. Antiatherogenic action of flavonoid.

소와 상관관계가 높으며 혈액 중의 Low Density Lipoprotein(LDL)의 산화를 억제하여 동맥경화의 예방에 큰 구실을 한다고 알려져 있다.

그러나 혈액 중의 LDL 콜레스테롤의 농도가 높아지면 LDL이 이화학적 작용으로 산화되어 거품세포가 형성되면서 매크로파지에 의하여 동맥벽에 지방층이 쌓여 동맥 경화를 유발한다. 플라보노이드는 구조적 특성으로 LDL의 산화를 억제하는 작용이 있다. 현재까지 LDL의 산화에 대한 억제효과가 정확히 알려져 있지 않지만 플라보노이드에 붙어있는 히드록시기 및 당이 LDL의 산화를 억제하는 것으로 알려져 있다.

이상의 결과에서 플라보노이드는 효과적으로 LDL의 변형을 억제하여 결과적으로 복잡한 산업사회에 있어서 일어날 수 있는 동맥경화를 예방하는데 기여할 것이다.

참고문헌

1. Harborne, J.B., Mabry, T.J. and Mabry, H.: The flavonoids. London: Chapman and Hall p.12~17 (1975).
2. Herrmann, K.: Flavonols and flavones in plants: A review. *J. Food Technol.*, 11, 433~448 (1976).
3. Kuhnau, J.: The flavonoids.: A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition. *World Rev. Nutr. Diet.*, 24, 117~191 (1976).
4. Pierpoint, W.S.: Flavonoids in the human diet. In Plant Flavonoids in Biology and Medicine, Biochemical, Pharmacological and Structure-Activity Relationships, Alan R. Liss, New York, NY USA, p.125~140 (1986).
5. Middleton, E., Jr. and Kandaswami, C.: The impact of plant flavonoids on mammalian biology: Implications for immunity, inflammation and cancer. In the Flavonoids, Advances in Research Since 1986. (J.B. Harborne, ed.), Chapman and Hall, London, UK, p.619~652 (1993).
6. Ratty, A.K. and Das, N.P.: Effects of flavonoids on nonenzymic lipid peroxidation: Structure activity relationship. *Biochem. Med. Metabol. Biol.*, 39, 69~79 (1988).
7. Hackett, A.M.: The metabolism of flavonoid compounds in mammals. In Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structural Activity Relationships, Alan R. Liss, New York, NY USA, p. 177~194 (1986).
8. Cody, V.: Crystal and molecular structure of flavonoids. In Plant Flavonoids in Biology and Medicine II, Biochemical, Cellular, and Medicinal Properties, Alan R. Liss, New York, NY USA, p. 29~44 (1988).
9. Das, N.P.: Studies on flavonoid metabolism: Absorption and metabolism of (+)-catechin in Man. *Biochem. Pharmacol.*, 20, 3235-3445 (1971).
10. Kandaswami, C. and Middleton, E.: Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 366, 351~376 (1994).
11. Nonaka, G., Nishioka, L., Nishizawa, M., Yamagishi, T., Kashiwada, Y., Dutschman, G.E., Bodner, A.J., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y.-C. and Lee, K.-H.: Anti-AIDS agents 2: Inhibitory effects of tannins on HIV reverse transcriptase and HIV replication in H9 lymphocyte cells. *J. Natl. Prod.*, 53, 587~595 (1990).
12. Nakane, H. and Ono, K.: Differential inhibitory effects of some catechin derivatives on the activities of human immunodeficiency virus reverse transcriptase and cellular deoxyribonucleic and ribonucleic acid polymerases. *Biochemistry*, 29, 2841~2845 (1990).
13. Middleton, E. and Kandaswami, C.: Effects of flavonoids on immune and inflammatory functions. *Biochem. Pharmacol.*, 43, 1167~1179 (1992).
14. Sudina, G.F., Mirzoeva, O.K., Pushkareva, M.A., Korshunova, G.A., Sumbutya, N.V. and Varfolomeev, S.D.: Caffeic acid phenethyl ester as a lipooxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett.*, 329, 21~24 (1993).
15. Ho, C.-T., Chen, Q., Shi, H., Zhang, K.-Q. and Rosen, R.T.: Antioxidative effect of polyphenol extract prepared from various chinese teas. *Prev. Med.*, 21, 520~525 (1992).
16. Kinsella, J.E., Frankel, E., German, B. and Kanter, J.: Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technol. April.*, 85~88 (1993).
17. Namiki, M.: Antioxidants /antimutagens in food. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 29, 273~300(1990).
18. Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C. and Witztum, J.L.: Beyond cholesterol: Modification of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *New Engl. J. Med.*, 320, 915~924 (1989).
19. Jurgens, G., Hoff, H.F., Chisolm, G.M., and Esterbauer, H.: Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation. Characterization and pathophysiological implications. *Chem. Phys. Lipids.*, 45, 315~336 (1987).
20. Ross, R.: The pathogenesis of atherosclerosis: perspective for the 1990, S, *Nature*, 362, 801~809 (1993).
21. Esterbauer, H., Dieber-Rotheneder, M., Waeg, G. and Striegl, G.: Biochemical, structural and functional properties of oxidized low-density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.*, 3, 77~92 (1990).
22. Chisolm, G. M., Cytotoxicity of oxidized lipoprot-

- eins. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2, 311~316 (1991).
23. Carpenter, K.L.H., Brabbs, C.E. and Mitchinson, M.J.: Oxygen radicals and atherosclerosis. *Klin. Wochenschr.*, 69, 1039~1045 (1991).
 24. Morel, D.W., Docorleto, P.E. and Chisolm, G.M.: Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein *in vitro* by free radical oxidation. *Arteriosclerosis*, 4, 357~364 (1984).
 25. Bruckdorfer, K.R.: Free radicals, lipid peroxidation and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1, 529~535 (1990).
 26. Harborne, J.B.: Nature, distribution and function of plant flavonoids, In plant flavonoids in Biology and medicine, Biochemical, pharmacological, and Structure-activity relationships, *Alan R. Liss, New York*, 15~24 (1986).
 27. Das, N.P.: Studies on flavonoid metabolism: Absorption and metabolism of(+)-catechin in Man. *Biochem. Pharmacol.*, 20, 3435~3445 (1971).
 28. Quinn, M.T., Parthasarathy, S., Fong, L.G. and Steinberg, D.: Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84, 2995~2998 (1987).
 29. Parthasarathy, S., Printz, D.J., Boyd, D., Joy, L. and Steinberg, D.: Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates form recognized by the scavenger receptor, *Arteriosclerosis*, 6, 505~510 (1986).
 30. Esterbauer, H., Puhl, H., Dieber-Rotheneder, M., Striegl, G. and Waeg, G.: Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 314S~321S (1991).
 31. Esterbauer, H., Puhl, H., Dieber-Rotheneder, M., Waeg, G. and Rabl, H.: Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann. Med.*, 23, 573~581 (1991).
 32. 박춘옥, 류병호: 사람 LDL 수식에 의한 녹차의 항산화 활성, *한국식품과학회지*, 28, 5 850~858 (1996).
 33. 박춘옥, 김경순, 지영애, 류병호: 갈근에서 분리한 daizin 및 puerarin의 사람 Low Density Lipoprotein에 대한 항산화 효과, *한국식품영양과학회지*, 26, 25~31 (1987).
 34. 류병호, 김희숙, 이백천, 이홍수: 양경귀에서 분리정제한 Silybin의 Human Low Density Lipoprotein 수식에 대한 항산화 효과, 8, 353~359 (1988).
 35. Das, N.P. and Ratty, A. K.: Effect of flavonoids on induced non-enzymic lipid peroxidation. In *Plant Flaconoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure-Activity Relationships*, Alan R, Liss, New York, NY USA, p.243~247 (1986).
 36. Morel, I., Lescoat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Padeloup, N., Brissot, P., Cillard, P. and Cillard, J.: Antioxidant and iron chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.*, 45, 13~19 (1993).
 37. Ratty, A.K. and Das, N.P.: Effects of flavonoids on nonenzymic lipid peroxidation, Structure activity relationship. *Biochem. Med. Metabol. Biol.*, 39, 69-79 (1988).
 38. Mora, A., Paya, M., Rios, J.L. and Alcaraz, M.J.: Structure-activity relationships of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of non-enzymic lipid peroxidation, *Biochem. Pharmacol.*, 40, 793~797 (1990).
 39. Cavallini, L., Bindoli, A. and Siliprandi, N.: Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids, *Pharmacol. Res. Commun.*, 10, 133~136 (1978).
 40. Cholbi, M.R., Paya, M. and Alcaraz, M.J.: Inhibitory effects of phenolic compounds on CCl4-induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia*, 47, 195~199 (1991).
 41. Yuting, C., Rongliang, Z., Zhongjian, J. and Yong, J.: Flaonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biol. Med.*, 9, 19~21 (1990).
 42. Afanas'ev, I.B., Dorozhko, A.I., Brodskii, A.V., Kostyuk, V.A. and Potapovitch, A.I.: Chelating and free radical scavenging mechanical of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 1763~1769 (1989).
 43. De Whalley, C.V., Rankin, S.M., Hoult, J.R.S., Jessup, W. and Leake, D.S.: Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1743~1750 (1990).
 44. Steinbrecher, U., Parthasarathy, S., Leake, D.S., Witztum, J.L. and Steinberg, D.: Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 3883~3887(1984).

(1999년 6월 9일 접수)