

활성산소와 광노화 그리고 천연물

박 수 남

서울산업대학교 정밀화학과

활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이란 $^1\text{O}_2$, H_2O_2 와 같은 비라디칼종과 O_2^- , $\cdot\text{OH}$ 과 같은 산소중심의 라디칼들 그리고 생체 성분과 활성산소종과의 반응에서 유래된 $\text{ROO}\cdot$, $\text{RO}\cdot$, ROOH 및 HOCl 등을 가리킨다. 이들은 고에너지 복사선, 광증감반응 및 몇 가지 효소반응을 포함하는 다양한 과정을 거쳐서 세포 및 조직중에서 생성될 수 있다. 생체내에서 과잉의 활성산소가 생성되면 염증, 돌연변이, 세포살상, 발암 및 피부노화 등이 나타난다.

광노화는 특히 태양광선에 노출되는 신체 부위에서 자외선에 의해 야기될 수 있다. 많은 양의 자외선에 노출되면 피부에는 높은 농도의 활성산소종이 생성된다. 피부는 복잡한 항산화 방어망이 발달되어 있어서 ROS에 대항하여 보호작용을 나타낸다. 하지만 계속된 활성산소의 공격은 피부의 효소적, 비효소적 항산화 방어계를 붕괴시킨다. 결과적으로 단백질, 지질, DNA와 같은 세포 성분들은 활성산소에 의한 작용으로 손상을 받게된다. 뿐만 아니라 유전자 발현 양식을 변화시켜서 피부암, 광독성 및 광노화를 야기시킨다.

특히 광노화는 활성산소종에 기인된 진피 결합조직의 심각한 손상과 관련되어 있다. 피부에서 이러한 ROS의 생성은 주로 광증감제에 의해 이루어진다. 광증감반응은 Type I 혹은 Type II 형태로 일어나며, Type I 반응의 산물은 라디칼 혹은 라디칼 이온이고, 반면에 Type II 반응은 O_2^- , $\cdot\text{OH}$, 그리고 $^1\text{O}_2$ 을 포함하는 활성산소종을 생성시킨다. O_2^- 는 superoxide dismutase(SOD)가 H_2O_2 로 전환시킨다. O_2^- 와 H_2O_2 는 어느 것도 DNA와 직접 반응할 수 없으나 $\cdot\text{OH}$ 같은 보다 위험한 라디칼 종의 생성에 참여하는 것으로 생각되고 있다. O_2^- 는 Fe(III) 및 Cu(II)를 환원시키거나, 철-황 무리로 된 효소 또는 ferritin으로부터 Fe(II)을 방출시키고, 방출된 Fe(II)은 H_2O_2 를 환원시켜 $\cdot\text{OH}$ 을 생성시킬 수 있다. $^1\text{O}_2$ 은 수명이 짧은 특히 해로운 분

자이며, 주로 광증감반응으로 피부에서 생성되어 광노화에 있어서 핵심적 역할을 한다. $^1\text{O}_2$ 은 $\cdot\text{OH}$ 과 함께 ROS 중에서 반응성이 가장 큰 활성종으로, 생체내에는 이들 활성산소를 제거할 수 있는 효소가 존재하지 않으며 특히 피부노화를 주도하는 것으로 보고되고 있다. 사람 피부 세포에 있어서 지질 과산화물의 생성, 단백질 산화 및 DNA 손상에 $^1\text{O}_2$ 이 포함될 뿐만 아니라 UV-A 의존성 세포 사멸이나 유전자 활성화에 $^1\text{O}_2$ 이 포함되는 것으로 기술되고 있다. 특히 사람 피부 섬유아세포에서 $^1\text{O}_2$ 이 MMPs(matrix metalloproteinases)의 발현을 유발시키며, UVA로 유도된 MMPs의 합성을 $^1\text{O}_2$ 이 매개할 수 있다고 보고되고 있다. 이는 광노화를 방어하고 자외선으로부터의 보호제 개발에 있어서 $^1\text{O}_2$ 의 중요한 역할을 시사하는 것이다. 이러한 MMPs의 합성 유발에 있어서는 O_2^- 와 H_2O_2 도 역할을 하는 것으로 보고되었고, desferioxamine과 같은 철 킬레이트제 사용으로부터 $\cdot\text{OH}$ 도 포함되는 것으로 보고되고 있다.

콜라겐과 같은 진피 결합조직의 ROS로 유도된 MMPs에 의한 분해외에 ROS는 직접적으로 콜라겐 사슬의 절단 및 비정상적인 교차결합을 통하여 결합조직의 파괴 및 변형을 가져올 수 있다. 콜라겐은 피부 진피층의 매트릭스를 이루는 성분 중 가장 많은 성분이기 때문에 콜라겐의 생합성과 분해의 조절은 피부노화 과정 중에서 핵심이 되고 있다. 따라서 $^1\text{O}_2$ 을 비롯한 ROS는 피부 진피의 결합조직 손상으로 인한 광노화에 포함된다고 보고되고 있다. 따라서 효율적인 자외선 차단제나 항산화제에 의한 UV 조사후 ROS 부하의 감소는 피부 광노화를 예방하고 최소화시키기 위한 촉망되는 전략임이 분명하다.

실제로 UVA와 UVB를 조사하는 동안 자외선 차단제를 도포하면 효율적으로 결합조직 손상을 막아주고 자연적으로 일어나는 피부의 복구 능력을 촉진시킨다. 또한 ROS 소거활성이 있는 α -토코페롤 및 아스코르브산을 도포하면 주름생성을 지연시킨다. $^1\text{O}_2$ 과 효율적으로 반응하는 것으로 알려진 키크제이트 디엔은 주름생성을 억제하는데 효과적이다. 특정한 철 킬레이트제를 국소 도포하면 실질적으로 주름생성을 억제시켰다. 철은 $\cdot\text{OH}$ 생성을 통하여 피부 광손상에 있어서 중요한 역할을 한다. 한편으로 결합조직의 자발적인 복구 능력을 가속화시키는 retinoids(all-trans retinol, 13-cis retinoic acid 등)에 첨부해서 α -hydroxy acids(AHAs) 관련화합물들은 광손상된 피부에 대하여 유익한 작용을 나타낸다고 보고되고 있다.

상기에서 언급된 비타민류의 천연 항산화제 외에 식물계에 널리 분포되어 있는 플라보노이드는 광노화를 지연시키고 주름을 개선시킬 수 있는 항산화

제로서 최근에 많은 관심을 모으고 있다. 천연의 플라보노이드는 그 종류가 다양하여 지용성인 것, 수용성인 것 그리고 그 중간 정도의 극성을 갖는 구조를 가질 수 있다. 따라서 플라보노이드를 적절히 조합하면 기존에 알려진 항산화제들의 복합 기능을 대신할 수 있는 가능성도 가지고 있다. 이러한 플라보노이드의 항산화 작용은 여러 단계에서 이루어지고 있다. 첫째, 플라보노이드는 활성산소종과 직접 반응하여 이들을 제거한다. 퀘세틴과 같은 플라보놀, 바이칼레인과 같은 플라본, 녹차 플라보노이드인 카테킨류는 피부노화에서 중요한 역할을 하는 $^1\text{O}_2$ 이나 $\cdot\text{OH}$ 을 효율적으로 소광시키거나 소거시키며, 또한 $^1\text{O}_2$ 으로 유도된 세포막 파괴에 대해서도 현저한 보호효과를 나타낸다. 둘째로 플라보노이드는 철과 같은 전이금속과 결합함으로써 전이금속으로 촉매되는 Fenton 반응에 의한 $\cdot\text{OH}$ 생성을 억제할 수 있다. 이러한 작용을 나타내는 플라보노이드는 퀘세틴의 배당체인 루틴, 그리고 바이칼레인의 배당체인 바이칼린 등에서 그들의 아글리콘보다도 더 큰 킬레이팅 효과를 볼 수 있다. 그외에도 퀘세틴과 바이칼레인은 Fe(II)의 Fe(III)로의 산화를 촉진시켜 Fenton 반응을 억제시키는 효과가 있다. 셋째, 플라보노이드는 세포막에서 진행되는 라디칼 연쇄반응에서 과산화 라디칼에 수소원자 주개로 작용하여 지질의 연쇄반응을 종결짓는 작용을 나타낼 수 있다. 또한 지용성 플라보노이드 중에서 일부 플라보노이드는 비타민 C와의 협동작용으로 세포를 보호하는데 탁월한 능력을 발휘한다. 넷째, 플라보노이드는 염증반응과 같이 활성산소를 생성시키는 생체내 산화효소의 작용을 저해시킴으로써 과잉의 ROS 생성을 막을 수 있다. 이러한 효소로서 NADPH oxidase, lipoxigenase, cyclooxygenase, myeloperoxidase, xanthine oxidase를 들 수 있다. 다섯째, 플라보노이드는 주름생성에 관여되는 MMPs(예, collagenase)에 대하여 저해 작용을 나타내며, 제니스테인과 같은 아이소플라본은 tyrosine protein kinase의 저해제로 작용하여 MMPs 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 플라보노이드는 여러 단계에서 항산화 기능을 나타내고 있다.

피부노화 억제, 주름개선(또는 미백) 효과가 있는 제품을 개발하고자 할 때는 활성산소에 대한 대책, 항산화 방어 개념 도입이 반드시 필요하며 이에 맞는 적절한 원료의 선정이 이루어져야 한다고 생각된다. 다양한 항산화 기능을 갖는 천연물인 플라보노이드는 그러한 면에서 퍼텐셜이 크다고 사료된다. 아울러 본 발표에서는 피부노화에 있어서 주도적 역할을 하는 활성산소를 효율적으로 소거할 수 있는, 그리고 활성산소로부터 세포나 조직을 보호할 수 있는 기능성 물질을 찾는데 특히 간편하고 효율적인 항산화 물질의 검색방법을 함께 소개하고자 한다.