

活性酸素에 관한 獸醫學

李元暢*

I. 緒論

現在 地球의 大氣中엔 20.94%의 酸素가 含有되고 있으며 이것의 大部分은 約30億年前부터 藍藻(cyanobacteria)에서 進化된 酸素發生型의 光合作用에 依하여 H₂O의 四電子酸化로 發生된 酸素가 由來된 것으로서 藍藻가 酸素를 生成하기 시작한 30億年前의 地球上的 大氣에는 酸素濃度가 現在の 10⁴밖에 되지 않은 것으로 推定하고 있다.¹⁾

그 當時의 生物을 보면 大部分이 嫌氣性菌으로서 酸素(O₂)는 그當時에 있어서 「公害가스」인 것이 確實하다.

實在가 嫌氣性微生物은 酸素가 있는 空氣中에서는 增殖이 되지 않을 뿐만 아니라 死滅되고 마는데 이것은 細胞內에 存在하는 活性酸素(superoxide)에 因한 生物障害로서 소위 oxidative stress에 依해 被害를 보게된 것이고 이들 生物中 生物進化過程에서 嫌氣性菌의 一部分이 酸素障害를 防禦하는 機能即, 活性酸素의 生成抑制와 逼去機能을 獲得한 生物이 出現되게 되었으며 現在 地球上에 主流로 되고 있는 好氣性生物은 이와같은 酸素障害를 방어하는 機能을 獲得한 「嫌氣性生物」들 가운데에서 酸素를 利用할 수 있는 機能을 獲得한 生物들인 것이다.²⁻⁴⁾

最近까지 우리가 알고 있는 自然科學의 教科書에 나와 있는 내용중 酸素(O₂)에 對하여 「酸素는 生物에게 있어서 절대 必須的이다」라고 敎示되고 있다.

그러나 酸素에 자외선이나 生化學的反應에 依하여 生成되는 活性酸素(O₂⁻, ·OH, O₃, OCL₂,

H₂O₂ 등)는 生體에 종종 障害를 초래하는바 이를 總稱하여 “酸素中毒”이라 일컫는다.^{5,6)}

이와같은 酸素中毒에 關한 研究는 國內外를 통하여 일찌기 1775 Priestley가 두 마리의 mice와 自己自身을 100%酸素環境에 노출시킨 實驗을 한 以後에 航空醫學, 深海醫學 그리고 高壓酸素醫學 등에서 많은 研究가 進行되어 왔다.^{7,8)}

1969年 美國의 生化學者 McChord와 Fridovich 등⁹⁾에 依하여 O₂를 특이적으로 消費하는 酵素로서 SOD(superoxide dismutase)가 發現됨으로써 superoxide anion이 白血球의 殺菌性에 利用되고 있는 것(그림 1 참조)과 酸素의 反應, 脂質의 酸化, 放射線障害, 免疫, 發癌, 白內障, 動脈硬化 등에 깊이 關係하고 있음이 最近의 醫學分野에서 밝혀져 왔다.

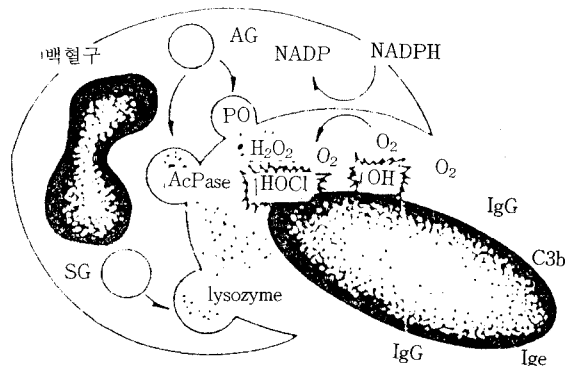


그림 1. 백혈구에 의한 Superoxide의 생성.

現在 活性酸素에 關해서는 物理化學, 生化學, 放射線學, 微生物學, 醫學(獸醫學 包含), 植物學 등의 廣範圍한 分野에서 重要한 研究課題로 다루어지고 있으며 最近에는 細胞免疫學, 遺傳學, 發

* 建國大學敎 畜產大學 獸醫學科

癌 등에 特別히 關心事가 되고 있다.

國內에선 一部 製藥會社에서와 화장품회사에서 活性酸素에 대응하는 藥品과 화장품이 生産되어 市販되고 있는 現時点에서 獸醫學界와 動物藥品分野에서도 이런點에 關心을 갖게 하는 뜻에서 活性酸素과 醫學을 主題로 活性酸素의 種類, 生理作用, 酸素障害 및 生體에 대한 障害 등에 對하여 論하고저 한다.

II. 活性酸素의 種類

活性酸素은 酸素(O_2)가 2個의 電子를 받아서 部分的으로 환원하면 그 生成物은 過酸化水素(H_2O_2 , hydrogen peroxide)가 되고 만일 1個의 電子만을 받게 되면 그 生成物은 수퍼옥사이드라디칼(superoxide radical : O_2^-)이된다.

過酸化水素나 O_2^- 는 膜脂肪質의 불포화 지방산 성분을 공격하여 膜構造를 파괴함으로 細胞에 있어서 대단히 有毒하다는 說은 最近의 生化學教材 (Lehninger : principles of biochemistry, 1982)에 수록되어 있다.

Active oxygen (活性酸素)로서 superoxid radical (스포옥사이드基)로서는 O_2^- , $\cdot O_2$, 酸性測으로는 $OH_2\cdot$, hydroxyl radical로는 $\cdot OH$, singlet oxygen의 O_2 를 一般的으로 通稱하지만 廣域으로는 過酸化水素(H_2O_2)나 OCL(hypochloride) 그리고 $\cdot OO\cdot H$ (hydroperoxy adical) 등을 包含시키고 있다.⁶⁾

$\cdot OH$ 나 1D_2 는 生體內에서 主로 O_2 를 經유하여 生成되는데 이를 總稱하여 superoxide-derived free oxygen radical이나 O_2 를 포함하여 activated oxygens라고 부르기도 한다. Oxygen-aentered radicals라고 하는 경우에는 $ROO\cdot$ 나 $OR\cdot$ 로 지칭하고 O_2 는 通常 基低酸素分子(3O_2 : 三重項酸素)의 π 軌道에 1電子가 추가된 態이고 $\cdot OH$ 와 H_2O_2 가 半分된 形態인 것이다.^{6, 11, 12)} 그림 2는 各活性酸素의 標準酸化還元電位와 酸化數의 關係를 나타낸 것이다.¹¹⁾

動物이나 사람은 生體內에서 血液을 通해 各維識과 細胞에 酸素를 供給받고 食品이나 飼料를 通하여 얻어진 energy源으로서 ATP(아데노신 3인산)의 生産過程에서 xanthine oxidase(XOD)에 依하여 少量의 O_2 는 O_2 로 되는데 이와같이 動物의 體內에서는 有毒한 O_2 를 生成하지 않으면 안되는데

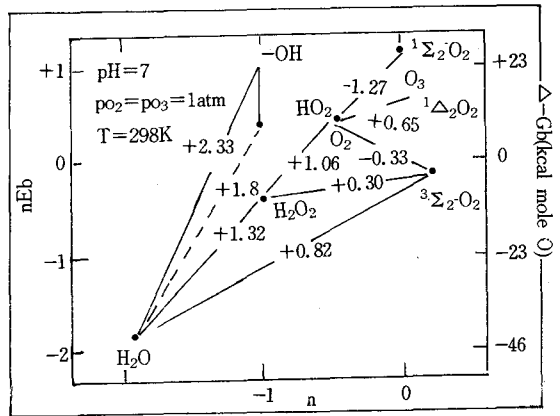


그림 2. 활성산소의 산화수와 환원전위 (Singh, A.:Photochem. Photobiol. 29:429, 1978).

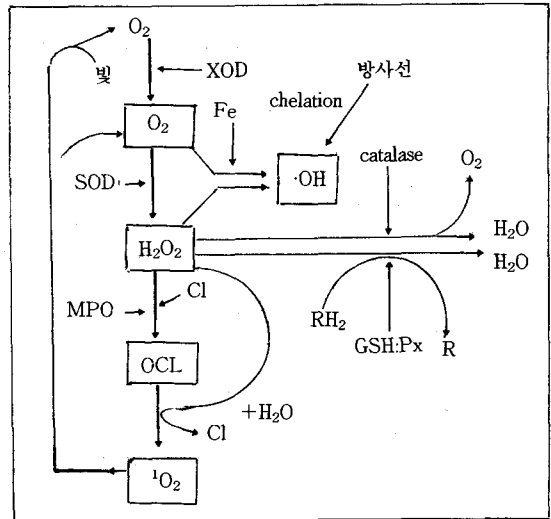


그림 3. 생체내에서의 활성효소 생성.

이것은 生體內에서의 殺菌作用, 情報傳達, 自體의 構成成分의 改善時에 초래된 蛋白質의 파괴 등에 利用되고 있기 때문에 適當量의 O_2 는 經유에 따라 必要하게 마련이다.

그림 3의 경우 SOD(superoxide dismutase)의 作用으로 生成되는 것은 H_2O_2 이고 이것을 除去하는 catalase와 크르타치온還元酵素(GSH·Px)의 存在까지는 이미 周知의 事實이며 H_2O_2 는 白血球에 含有되어 MPO(myeloperoxidase)에 依하여 鹽素ion (Cl)과 反應하여 次亞鹽素酸根(hypochlorid ion)을 生成 이것은 直接 RNHCL가 되어 殺菌作用을 하고 OCL은 또 한번 H_2O_2 와 反應하여 一重項酸素 singlet oxygen, 1O_2 가 된다. 이때의 1O_2 도 정말 r-adical은 아니며 光 energy 下에선 원래의 O_2 狀態로

제기할 수 있는 O₂ 분자의 一種이며 活性酸素이다.

逆으로 通常의 O₂는 光energy에 依하여 ¹O₂가 되기도 하는 것이다.⁶⁾

Ⅲ. 活性酸素의 危害

酸素는 生命現像을 유지하는데 있어서 必須的이지만 過度하게 吸入하게 되면 毒性을 나타나게 되는데 이를 「酸素中毒症」으로 일괄하고 있다.^{3~8)}

이와같은 酸素中毒의 發生機轉으로는 細胞單位에서 生成되는 유리산소(oxygen free radical) 특히 superoxide anion(O₂⁻)의 生成이 重要役割을 한다고 알려져 있다.¹³⁾

Superoxide anion은 生體內的 細胞內 불포화지방산과 反應하여 일련의 過酸化過程을 일으키며 이 과정에서 生成된 H₂O₂, ·OH 등의 產物과 함께 細胞膜, 酵素, 核酸 등에 損傷을 주는 것으로 알려져 있으며 그의 役割은 그림 4에서 보는 바와 같다.

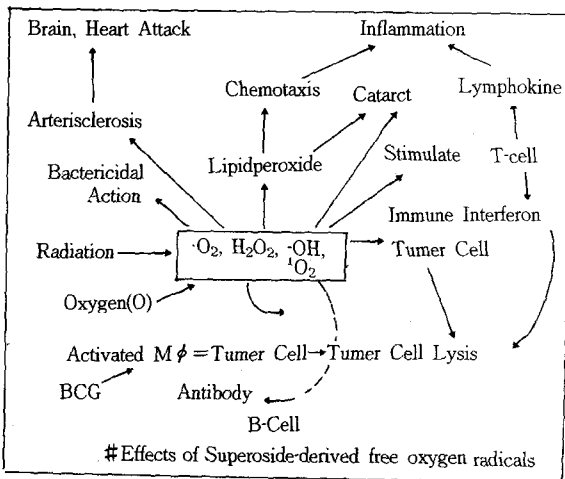
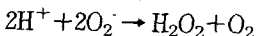


그림 4. 활성산소의 역할(大柳善産: Superoxide의 의학, 1987).

그리고 superoxide anion은 매우 不安定하여 적은 濃度로도 細胞에 危害를 줄 수 있으나 多한 것은 酸素를 吸入하는 生體內에는 SOD라는 酵素가 있어 이와같은 유리산소(oxygen free radical)를 적은 毒性을 갖는 물질로 變化시킴으로써 生體를 保護하는 作用을 하고 있다.

또한 SOD는 酸素를 利用하는 微生物과 哺乳動物 등 모든 動物에 分布하고 있으며 다음의 反應過程을 통하여 superoxide anion을 除去한다.



生體에서 活性酸素의 被害에 대한 實驗的研究는 多様한바 그중 日本의 八木¹⁴⁾는 토끼를 90~95%의 高濃度酸素環境에 12時間 폭로한 結果 網膜의 過酸化脂質量이 上昇되는 것을 관찰보고 한바 있지만 이와같은 過酸化地質의 生成은 순에서만 생기는 것이 아니라 自體의 他部位에서도 生成 沈着되는 것으로 糖尿病患者의 水晶體의 變性이라든지, 未熟兒出産後 酸素의 濃度가 높은 保育器에 넣으면 未熟兒網膜症도 oxygen stress에 因한 것이며 眼球缺症(siderosis)는 쇠가루먼지가 눈에 들어가 ·OH의 生成을 容易하게 하기 때문에 發生되는 것이 證明되었고,¹⁵⁾ Proctor 등¹⁶⁾은 活性酸素가 관계되는 疾患으로서 網膜炎(retinitis), 色素沈着症(pigmentosa), 老人性黃斑部變性(senile macular degeneration) 등이 있다고 報告하고 있다.

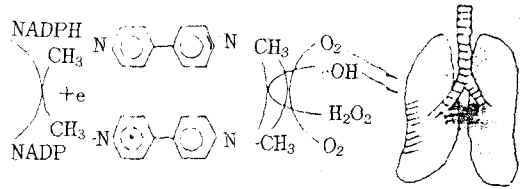


그림 5. Paraquat 중독에서 O₂와 ·OH의 生成(大柳善産, 1989).

한편 肺는 呼吸器로서 肺胞의 macrophage를 氣道를 통해서 侵入되는 細菌이나 異物 또는 담배연기 그리고 公害 등에 依한 各種의 化學物質에 대처하기 爲해 他部位보다 많은 O₂가 生成되고 있다.

肺는 肺胞의 彈力性을 유지 하기 爲해서는 elastin이 있으며 이를 分解하는 elastase와 이것의 活性을 억제하는 α-pfroteinase inhibitor(α-Pi)가 있어 通常은 이를 3者間에 balance가 잘 유지되나 各種 stress에 依해 O₂의 生成이 增加되면 O₂는 感受性이 높은 α-Pi가 不活되고 反對로 elastase의 活性이 增加되어 elastin이 파괴되어 肺氣腫(emphysema)의 原因이 된다.

한편 成人呼吸窮迫症候群(adult respiratory distress syndrom)의 原因도 같은 맥락의 原因으로 보고 있다.¹⁷⁾

다음 活性酸素의 被害로 代表的인 예는 除草劑로 paraquat가 生體內에서 O₂를 增産시켜 意識은 확실한 가운데 肺의 被害와 呼吸困難을 초래하여 사망에 까지 이르게하는 기전(그림 5참고)을 밝게 하고 있다.

paraquat農藥은 肺에 貯留되기 때문에 O_2 나 $\cdot OH$ 가 肺組織을 손상시킴과 동시에 섬유화(fibrosis)를 일으켜 肺臟 특유의 彈力性이 없어져서 呼吸困難을 일으킨다.

以外에 活性酸素에 依한 生體의 傷害를 볼것 같으면 放射線의 free radical 生成에 의한 被害, virus 및 細胞成分의 傷害로서 phage의 不活化, 核酸의 作用, 生體에서 生成되는 xanthine oxidase, SOD, catalase 등의 능력저하, 肺에서와 肝 그리고 皮膚에서 등의 活性酸素 등의 危害를 들 수 있다.

IV. SOD(Superoxide dismutase)

SOD의 分子量은 34,000으로서 2가지 種類의 酵素가 있음이 알려져 있는데 이중의 하나는 mitochondria에서 분리되는 망간(Mn)을 함유한 것이며 다른 하나는 유해세포의 細胞質에서 분리되는 구리와 아연을 함유한(Cu, Zn-SOD) 것이다.

Wedisiger 등에 依하면 이들 두 酵素는 그 理化的性質이 서로 달라 cyanide 및 ethanol-chlorofarm 혼합액의 처리에 대하여 相反된 反應을 보이는 것으로 되어 있다.

V. 結 論

McChord 등에 依하여 1969년에 SOD의 기능이 發見된 以來 많은 學者들의 研究를 걸쳐 소위 유해 산소(活性酸素)의 除去劑로서 國內의 有名製藥會社와 化粧品회사에서 各種公害와 stress 등에서 야기되는 活性酸素의 危害를 豫防키 위한 제품이 나

오고 있다.

우리나라 獸醫學界와 動物藥品業界에서도 이런 點에 有意하여 研究와 新藥製品의 開發에 參與가 되길 바란다.

參 考 文 獻

1. Berkmer, L. V. and Marshall, L. C. : J. Atmos. Sci. (1965) 22 : 225.
2. 淺田浩二 : 續分子進化入門, 培風館發行, (1986) p. 195.
3. 淺田浩二 : "活性酸素種의 生理作用", 日本化學會編(化學總說) No. 7 (1990) p. 134.
4. 高橋英也 : "高濃渡酸素, 活性酸素, 蛋白質核酸酵素 (1988) Vol. 33. No. 16, p. 2818.
5. 李元暢 : 活性酸素에 대하여, 動物藥界 · 韓國動物藥品工業 協同組合發行. (1990) p. 25.
6. 大柳善彦 : 스페어-옥시사이드와 醫學. 共立 出版株式會社. (1987) pp. 2~164.
7. 李元暢 : 高壓酸素環境에서의 酸素中毒 및 耐性에 關한 實驗的 研究. 航空醫學. (1969) 17 : 35.
8. Wacla, J. and Awa, T. (Edited) : Hplerbaric Medicine(proceedings of The 4th, International Congress sapporo, Japan), Igaku shoin LTD. Tokyo. (1970).
9. McCord, J. M. and Fridovich, I. : Superoxide Dismutase, J. of Biological Chemistry. (1969) 244 : 6049.
10. Sigh, A. : Photochem. & Photobilo. (1978) 28 : 429.
11. Koppenol, W. H. : Natural. (1976) 262 : 420.
12. Frank, L. : Biochem, Pharmacol. (1981) 30 : 2319.
13. 八木國夫 : 最新醫學. (1978) 33(3) : 726.
14. Hiramitsu, T., Majima, Y and Hasegaway. : Experientia. (1976) 32(10) : 1324.
15. Proctor P. H., Kirkpatrick, D. S. and Hokanson, T. A. : Abstract of International Symposium, "Active oxygen and medicine", (Jan. 30~Feb. 1. (1979) Hawaii).
16. Cochrane C. G., Spragg, R. and Revak, S. D. : J. clein, Invest. (1983) 71 : 754.