

노화에 미치는 산소 유리라디칼에 관한 연구동향

김정상* 나창수* 김영곤**

I. 緒論

세포에 치명적인 영향을 미치는 산소 유리라디칼(O_2^-)은 분자산소중 전자 한개의 감소로 생성된 것이다. 이의 독성 이론에 대해서는 많은 논란이 제기되어 왔지만 이제는 O_2^- 이 세포내 독성을 야기시키는 주요 원인으로서 세포내 거대분자의 주요 그룹에 손상을 입힌다는 사실에 대부분의 연구자들이 공감하고 있다. 이와 같은 산화적 손상의 1차적 중요성은 물론 O_2^- 은 과산화수소와 수산화라디칼을 형성함으로써 제2차적으로 독성을 야기시키는 것으로 알려졌다. 슈퍼옥사이드(O_2^-)는 엽록체 및 미토콘드리아와 같은 세포소기관내의 전자 전달 조직내에서 플라빈과 하이드로퀴논의 산화를 통해 자연적으로 생성된다. O_2^- 은 paraquat(PQ)·plumbagin·mitomycin·streptonigrin·phorbol myristate acetate(PMA) 그리고 adriamycin과 같은 물질에 의해서도 인위적으로 생성할 수 있다. PQ는 또한 아주 낮은 O_2^- 농도(150-300ppm)에서 동물의 폐섬유종¹⁾은 물론 합병증을 유발하기도 한다.

따라서 최근 독성을 야기시키는 O_2^- 의 노화이론²⁾은 논란의 쟁점이 되고 있음에도 불구하고,³⁾ O_2^- 이 알콜중독이나 악성고열과 같이 약물이나 독소로 인해 생기는 O_2^- 의 증가로 인하여 질병을 유발하거나⁴⁾ 전이급속에 의한 산소에 전자가 전달되어 결장암이나 안구침착증과 같은 질병을 유발한다.⁵⁾ 물질의 비정상적인 산화와 산소 농도내의 변화로 인해 alkaptonuria나 당뇨병 같은 질병을 유발시키거나 acetalipoproteinaemia나 glutathione reductase 결핍증과 같이 방호 방어의 실패⁵⁾ 또는 세포의 구조적인 난관 통기법을 통해 일어날 수 있는 benzene 독성·경과증⁶⁾을 유발시킬 수도 있다. 고·저에너지 방사선에 의한 조직의 손상으로 인해 hypoxia나 방사선 병⁷⁾을 유발시킬 수 있다는 사실을 기초로 많은 연구가 이루어지고 있는 실정이다. 이는 물질대사중 O_2^- 이 생성된다는 사실,⁸⁾ 노화색소의 생성,⁹⁾ DNA손상 결과로 Thymine부수체의 생성,¹⁰⁾ 그리고 항산화제의 변화와 같은 일련의 현상을 통해 적어도 O_2^- 은 여러 질병의 큰 원인이 될 수 있음은 부인할 수 없게 되었다.

한의학에서는 질병의 치료 뿐만 아니라 예방 측면을 강조하고 있으며, 한의학의 鍼灸·藥物·氣功·導引·按蹠·養生등이 노화 치료 및 예방에 해당한다고 볼 수 있다. 노화에 관한 일련의 연구가 다양하게 진행되고 있는 가운데, 현대의 노화 관련 연구들을 조명해보고, 여기에 한의학 적 치료법을 적용할 수 있는 동기를 마련하고자 연구 동향을 고찰하였다.

* 동신대학교 한의과대학 한의학과

** 조선대학교 자연과학대학 생물과학부

“본 연구는 97년도 보건복지부 한의학발전 연구지원사업에 의하여 수행되었음”

II. 本論

1. 항산화제의 역할

O₂ 은 직접 polyphenol·catecholamines·tocopherol·lecocflavin·ascorbate 그리고 여러 종류의 thiol과 같은 다른 enediol를 산화하며, catalase·peroxidase·dihydroxy·acid dehydratase와 같은 효소를 비활성화 한다. 따라서 비록 O₂⁻이 세포에 손상을 입힐지라도 이들 항산화제들이 어느 정도 방어할 수 있다. 특히 cytochrome oxidase는 일차적으로 O₂⁻와 H₂O₂를 최대로 감소시키며,²⁰⁾ SOD는 O₂⁻를 H₂O₂와 O₂로 불균화시키고, catalase는 H₂O₂를 H₂O와 O₂로 그리고 peroxidase는 H₂O₂를 물로서 환원시키기 위해 여러 전자 증여체를 이용한다.²¹⁾ 이들 항산화제들은 O₂나 OH등의 라디칼과 다불포화지방의 산화를 억제하는 것으로 알려져 있다.²²⁾ 이들 항산화제중 특히 SOD는 O₂⁻ 생성하는 PQ에 저항하여 증가된 활성을 보이며, E. coli²³⁾나 효모²⁴⁾ 또는 사람의 SOD유전인자의 상보성 실험결과 O₂⁻를 불균화시켜 분자산소의 독성을 제거하는 방어효소임이 밝혀졌다. 따라서 Zea may의 꽃가루나 anther로부터 SOD효소를 추출하거나,²⁵⁾ 사람의 CuZnSOD 유전인자의 cloning에 의한 유전공학적으로 개발된 SOD의 생산, 그리고 Bovine SOD²⁶⁾의 실제 임상학적 이용 가능성을 점검한 결과 상당히 효과적인 것으로 알려지고 있다. 특히 심장의 손상,²⁷⁾ 류머티즈 관절염²⁸⁾과 염증^{26), 29), 30)}등에서 그 효능이 입증되고 있어 조만간 제약으로서의 개발이 실현되리라 믿어진다. 한편 O₂⁻는 세포막의 지질과산화물을 일으켜 malondialdehyde와 같은 탄소화합물을 생성한다. 이러한 과산화의 방지 역시 항산화효소를 통해 억제 가능하다.

2. 노화의 연구모델로서의 SAM(senescence-accelerated mice)

노화 연구의 실험동물은 배양세포나¹¹⁾ 초파리와 같은¹²⁾ 곤충을 이용해서 노화 현상을 통한 수명을 관찰하고자 노력해 왔을 뿐만 아니라 dihydrotachysterol 또는 X-ray조사¹³⁾를 통해 유도된 동물 모델, 그리고 자발적으로 발생한 생쥐¹⁴⁾를 통해 이뤄져 왔다. 그러나 이러한 연구모델은 노화현상이 부분적으로 나타나거나 노화현상이 지연되는 등 노화연구에 적당한 모델동물이 되지 못했다. 그러나 Takeda등¹⁵⁾이 AKR/J 생쥐를 자매 교배하던중 노화촉진 생쥐를 발견하고, 활동성이 저하되거나 탈모 또는 아밀로이드증(amyloidosis)과 같은 표현형이 차례대로 유전됨을 확인하고, AKR/J 생쥐로부터 분리된 유전적 변이종으로 정상적인 노화 현상을 지니는 R계열(R1·R1·R3 strain)과 병리적 표현형을 띠는 P계열(P1-P10 strain)로 나누어 연구용으로 개발하여 약리학적,¹⁶⁾⁻¹⁷⁾ 면역적 방법¹⁸⁾에 의해 노화현상을 활발히 규명하고 있는 실정이다. 최근 김¹⁹⁾의 연구 결과와 비교하여 볼 때 SOD의 활성이 수명과 비례관계에 있다고 생각된다. 이는 SOD의 활성 감소로 인해 간 미토콘드리아 DNA의 손상지표인 8-hydrodeoxyguanosine이 R1보다 P1계열에서 노화함에 따라 높은 함량을 나타내는 것으로 미루어 더욱 SOD의 역할이 강조되어 있는 실정이다.

이와같이 노화촉진 생쥐는 노화기전의 한 이론인 free radical theory를 입증하기 위한 실험 재료는 물론 노화과정중 나타나는 여러 생리·생화학적 물질대사의 비정상을 관찰하기 위한 좋은 재료임에 틀림없다. 따라서 free radical생성 기작에 의해서 이들 생쥐는 노화가 촉진되며,

결과적으로 정상계열의 생쥐보다 4개월이나 빨리 수명을 단축하게 되는지를 밝히는 것은 참으로 중요하다. 따라서 이들 SAM의 노화 이론의 산 가설을 입증할 수 있는 지식을 확보하는데 좋은 실험 모델이라는 것은 많은 전문가들에 의해 제기된 바 있다.¹⁵⁾

3. 지질과산화물의 세포병리학적 관점

세포 병리학적 관점에서 볼 때 노령화된 경우 과산화물이 증가되는 것은 주목할 만한 현상이며 DNA의 아미노 그룹과 이들 malondialdehyde의 상호 교차반응으로 유전적 손상을 일으킬 수도 있다. 따라서 유전물질의 손실, 돌연변이 그리고 유사분열 후 세포의 노화를 촉진시킬뿐 아니라 세포막성 구조가 다량의 증합 불포화지방산으로 구성된 인지질을 불안정 상태로 유발시킬 수도 있다. 이는 결과적으로 유리기의 영향으로 세포막의 유동성, 투과성의 변화 및 효소의 비활성화와 같은 변화를 초래한다. 그러나 이들 지질과산화로 인한 독성은 항산화제의 방호기능에 의해 감소시킬 수 있다. 최근 홍삼 추출액을 생쥐에 복강 투여후 지질과산화 수준 및 항산화제의 역할을 조사해 본 결과 홍삼은 지질과산화를 상당히 감소시켰을 뿐만 아니라 SOD·catalase·glutathione peroxidase의 활성수준이 상당히 증가된 것을 밝힌 바 있다.³¹⁾ 항산화효소가 노화에 직접적으로 어떤 상관관계가 있는지는 아직 분명치 않다. 그러나 일부 SOD의 연구 결과에 의하면 SOD 활성은 연령에 따른 변화가 없다는 보고도 있으나,³²⁾ Reiss와 Gershon³³⁾은 SOD의 활성이 흰쥐와 생쥐의 간에서 현저히 감소된다는 보고등 아직까지 논란의 대상이 되고 있는 실정이다. 그러나 SOD 활성은 수명과 비례관계에 있으며, 특히 미토콘드리아내의 활성감소는 노화와 관계 있는 것으로 추론된다. Ginsenoside Rb2를 SAM-R/1에 복강주사한 결과 malondialdehyde의 감소를 보았으며, 이는 SOD 및 catalase의 활성증가에 기인된 것으로 보인다. 이를 환원하면 노화촉진은 지질과산화를 촉진시킬 수 있음을 반증한다. 따라서 노화와 항산화효소는 밀접한 상관관계가 있으며, 특히 지질과산화 수준을 감소시키는 것은 일차적인 연구대상이 아닐 수 없다. 한편, glutathione system 역시 노화와 깊은 관계가 있음이 강력히 제기되고 있으며, 생쥐의 뇌에서 산화압 스트레스시 현저히 감소되는 것으로 알려졌다.³⁴⁾

4. 유리라디칼에 의한 DNA 손상

산화압에 의한 DNA의 손상은 in vitro system에서 화학 또는 생화학 분야에서 그 기전을 밝히기 위해 활발히 진행되고 있다. 그러나 살아있는 생명체에서 유리 라디칼에 의해서 유도된 DNA 손상의 결과로 urine속에서 thymine glycol이나 thymidine glycol을 추출함으로써 노화의 유리 라디칼 이론을 상당히 뒷받침할 수 있게 되었다 세포내에서 DNA는 물리화학적 mispairing, 자발적인 화학적 변화 또는 유도된 화학적 변화에 의해서 손상을 입을 수 있다.³⁵⁾ in vivo에서 생성된 활성산소종 O_2^- , 과산화수소 그리고 수산화 라디칼은 방사선에서 유도된 DNA의 손상처럼 정상적인 물질대사 과정중 생성될 수 있으며,^{36)·37)·38)} 이러한 활성산소군들은 암이나 노화 및 노화관련 질병을 유발할 수 있다.³⁹⁾

지금까지 밝혀진 바로는 유리라디칼 중에서도 수산화 라디칼은 DNA 염기의 손상과 단일 가닥의 손상을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 뿐만 아니라 금속 이온의 존재 속에서 이런 산화제들은 지질과산화의 원인이 되며 결과적으로 여러 돌연변이원·promoter 그리고 발암요인이 될 수 있다. 또한 peroxisome의 산화⁴¹⁾·leukocyte⁴²⁾·빛에의 노출등도⁴³⁾ 역시 치명적이고 강력한 손상 근원이다.

이와같은 DNA 손상은 화학적, 물리적, 효소적 또는 면역적 방법에 의해 그 산물을 측정함으로써 가능케 되었으며, 특히 화학적 정량분석에 의해 thymine glycol⁴⁴⁾ 5-hydroxymethyluracil과 8-hydroxyguanine⁴⁵⁾을 분석함으로써 DNA 손상 정도를 측정할 수 있게 되었다. 또한 물리적 방법인 spectrofluorometer를 이용하여 DNA가닥 손상을 분석하는 방법³⁸⁾ 또한 많이 활용되고 있다.

최근 유리 라디칼과 DNA 손상, 그리고 결과적으로 이들이 노화에 영향을 미칠 수 있다는 가설은 유용한 모델로서 그 가능성을 활발히 탐구하고 있는 실정이다. 이러한 모델은 항산화효소의 투여시 더욱 분명하게 노화에 따른 DNA 손상 여부를 밝히는데 좋은 자료가 될것이다.

5. O₂⁻의 독성에 의한 동물의 세포 및 조직의 손상에 대한 항산화효소의 기능

지금까지 연구에 의하면 동물의 경우 쥐의 표피세포²⁸⁾·암세포⁴⁶⁾·47)의 배양과 허파·간·신장·심장⁴⁸⁾과 같은 기관의 조직에서 O₂⁻의 생성에 따른 항산화효소의 측정과 지질과산화 수준이 활발히 탐구되어 왔다. 이는 질병의 대상이 되는 물질대사의 활성화 기관의 추출을 통해 이들 세포나 기관에서 ischemia⁴⁹⁾·암 또는 중양⁴⁵⁾등의 질병 및 O₂⁻생성이 활발히 예상되는 표적을 연구함으로써 O₂⁻의 독성효과로 인한 지질과산화의 정도를 밝혀서 항산화효소의 방호기능을 찾고자 했다. 최근 Rao등⁵⁰⁾은 쥐에서 항산화효소의 발현이 나이에 따라 어떻게 달라지는지를 뇌·심장·신장등으로 부터 조사해 본 결과 모든 조직에서 SOD는 노화함에 따라 감소되며 catalase는 뇌와 간세포와 신장에서, 그리고 glutathione peroxidase는 특히 신장과 창자의 mucosa에서 감소됨을 밝히고, 이들 항산화효소들은 일반적으로 연령에 따라 mRNA의 상대적인 수준을 유사한 수준에서 변화시킴으로써 평형적인 관계에서 유사하게 감소됨을 지적하고 있다. 이는 과거 20년 이상 여러 동물의 조직과 종에서 이들 항산화효소들의 활성 연구를 해온 결과와 일치되는 결과로써⁹⁾ 주목되는 현상이다. 그러나 설치류의 간조직에서는 오히려 항산화효소의 증가는 물론 어떤 경우는 나이에 따라 크게 변화하지 않는 경우를 밝힌 사례³²⁾·33)·51)도 있어 아직까지 항산화효소와 연령과의 관계는 명확하지 않다. 이는 O₂⁻이 노화에 관련되어 있다는 최근 총설⁵²⁾로 미루어 볼때 물질대사률과 산화적 DNA 손상⁵³⁾에 의한 노화과정으로 생기는 O₂⁻의 방호 수준의 항산화제 변화는 당연히 수반되는 것으로 미루어 볼 때 상당히 타당성이 있다고 생각된다. 따라서 세포내에서 항산화효소와 같은 효능을 지니는 항산화제의 기작⁶⁴⁾이 활발히 연구되기에 이르렀고 SOD·catalase·glutathione peroxidase외에도 철에 결합시킨 lactoferrin⁵⁴⁾·55)이라던가, ceruloplasmin·vitamine E·albumin, urate⁵⁴⁾등도 항산화효소 기능이 있는 것으로 알려지게 되었다.

임상적인 한 예로써, 신장의 ischemia의 경우 SOD를 처치했을 때 광학현미경적 연구와 생

존물 관찰에서 SOD는 ischemia로 인한 조직의 회복 여부 뿐만 아니라 생존률을 효과적으로 증진시킬 수 있었다.²⁷⁾ 최근 Niwa⁷⁾는 liposomal-encapsulated SOD(L-SOD) 주입을 통해 염증과 PQ 독성에 매우 효과적인 것으로 보고한 바 있으며 SOD cream을 개발하여 상업적으로 이용하고자 시도하고 있다. 유리 게르마늄 Ge-132는 쥐의 장애 발암시킨 후 주입 결과 상당한 효과가 있을 뿐만 아니라⁵⁰⁾ 눈의 red cell의 손상에도 효과가 있는 것으로 밝혀졌을 뿐 아직 초기 단계의 연구 실정에 있다. 특히 초파리를 대상으로 한 실험에서 볼때 SOD와 catalase를 각각 처리한 경우 보다는 이들 두 효소를 동시에 투여시 생존률의 증가를 보인 것은 이들 효소들이 상호 균형적인 발현이 중요함을 제시하고 있다.⁵⁶⁾

6. 한약재에서 추출한 유기 게르마늄의 O₂⁻ 방호 효능

게르마늄은 원자번호 32인 미량원소로서 반도체성 성질을 띤다. 이들 게르마늄은 자연상태의 게르마늄·무기 게르마늄, 그리고 인위적으로 게르마늄을 지니는 아미노산의 부수체로써 만든 유기 게르마늄등이 알려져 있는데, 특히 유리 게르마늄 화합물인 Ge-132(2-carboxylethylgermanium sesquioxide)는 항종양⁵⁰⁾ 또는 항암⁵⁷⁾효과는 물론 warm ischemia⁵⁸⁾·라디칼 분해활성⁵⁹⁾·눈의 contract-genesis의 방호²⁸⁾등에서 효과가 있는 것으로 알려졌다. 자연상태에서 인삼, 마늘, 알로에등 신선한 식물에서도 비교적 높은 농도의 게르마늄⁶⁰⁾을 추출할 수 있으나, 이는 임상학적으로 필요한 요구량(30mg/kg)에는 절대적으로 부족한 실정이어서 Asai 게르마늄 연구소에서 유기 게르마늄 [(GeCH₂CH₂COOH)₂O₃] 을 합성하기에 이르렀다.^{61) 62)}

이제 이들 인공합성된 유기 게르마늄은 항암 효과에 효과적인 것으로 알려지게 되었고, 치료 목적으로 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 이들 유기 게르마늄은 세포내에서 생성되는 H⁺과 쉽게 결합할 수 있으며, 또한 분비가능하고 산소의 이용도를 최소화시킬 수 있음도 보고되고 있다.⁶³⁾ 이는 악성종양의 경우 산소의 부족이 동반되는 경우를 보아도 산소의 이용을 최소화시켜 결과적으로 산소의 활성을 최대화시키는 것은 중요하다고 생각된다. 게르마늄은 항산화 효과를 가지며 DNA의 돌연변이원이 되는 ozone과 쉽게 결합할 수 있어 DNA의 손상을 줄일 수 있다. 게르마늄은 또한 DNA의 반도체 성질을 증진시키거나 전자 수준에서 유전적 발현을 조절하는 세포내에서 생성되는 O⁻, H⁺, O₂⁻ 및 중금속과 결합함으로써 세포내 독성물질의 제거에 어떤 역할을 할것으로 기대된다. 만일 이들 유기 게르마늄이 산화암 상태에서 지질 과산화에 어떤 영향을 주며, 또한 항산화제로서의 어떤 기능이 있는가를 밝히는 것은 임상적 치료목적을 위해 먼저 규명되어야 할 것으로 생각된다.

한의학에서도 노화에 영향을 미치는 치료법에 관하여 많은 부분에서 언급이 되어 왔으나 이들에 대한 구체적인 연구방법이 아직 제시되지 않아서 효과적인 치료나 약물처치에 대한 객관적인 제시가 이루어져 있지 않은 실정이다. 앞으로 현대의학적인 측면에서 노화의 원인으로 생각하고 있는 여러 요인들과 연관시켜 한의학적 치료법 개발이 이루어져야 한다고 생각된다.

Ⅲ. 結 論

산소 유리라디칼은 살아있는 세포의 거대분자와 세포소기관에 손상을 입힌다. 이들의 독성

은 모든 단백질에 손상을 입혀 그 결과 대사활동과 이온의 수송에 관여하는 효소의 기능을 잃게 하고, 불포화지방산과 콜레스테롤을 과산화하여 세포막의 투과성에 변화를 가져오게 하며, 핵산의 산화로 개능에 영향을 주어서 그 결과 돌연변이, 잠재적인 종양형성과 체성의 변화를 가져와 세포의 노화가 일어나게 한다.

SOD는 치료약으로서 가능성이 있다. SOD는 종양형성 방지, 항암제의 세포독성 감소, 허혈 조직의 손상 방지에 관한 가능약제로서 연구가 되고 있다. 이와같은 결과에서 보듯이 O_2^- 는 세포의 노화와 관계가 있는 것으로 사료되며, 앞으로 SOD를 활성화시킬 수 있는 한의학적 치료 방법 및 치료약제에 관한 연구가 필요하리라고 사료된다.

【색인어】 노화, superoxide anion radical(O_2^-), 항산화효소(SOD)

참고문헌

1. Proctor, P.H., D.S. Kirkpatrick, and J.E. McGinness. 'A superoxide-producing system in the conjunctival mucus thread'. 『Invest. Ophthal.』 1977: 16: 762.
2. Pryor, W.A. 'Free radicals in biology. The involvement of radical reactions in aging and carcinogenesis'. 『Elsevier, Amsterdam.』 1977: 331: 359.
3. Mehlhorn, R.J., and G. Cole. 'The free radical theory of aging: A critical review. Adv. Free Radical Biol. Med.』 1985: 1: 165-223.
4. Duthie, G.G., D.B. Mcphail, J.R. Arthur, B.A. Goodman, and P.C. Morrice. 'Spin trapping of free radicals and lipid peroxidation in microsomal preparations from malignant hyperthermia susceptible pigs.』 『Free Radical Res. Commun.』 1990: 8: 93-99.
5. Capel, I.D. 'Factors affecting antioxidant defence potential. In. "Cellular Antioxidant Defense Mechanisms" C.K.』 『Chow(ed) vol. 2. CRC Press: Boca Raton.』 1988: 191-215.
6. Auclair, C., A. Gouggette, A. Levy, and I. Emerit. 'Clastogenic inosine nucleotide as components of the chromosome breakage factor in scleroderma patients.』 『Archives of Biochemistry and Biophysics.』 1988: 278: 238-244.
7. Niwa, Y. '노화, 각종질환 및 신약개발에 있어서의 활성산소.』 『한국독성학회/한국 환경성돌연변이. 발암원학회. 한국노화학회. 노화연구센터.』 1992: 91-101.
8. Pryor, W.A. 'Free radical biology: Xenobiotics, cancer, and aging.』 『Ann. N.Y. Acad. Sci.』 1982: 393: 1-30.
9. Sohal, R.S., R.G. Allen, K.J. Farmer, R.K. Newton, and P.L. Toy. 'Effects do exogeneous antioxidants on the levels of endogeneous oxidants, lipid-soluble fluorescent material and life span in the housefly.』 『Musca Domestica. Mech. Ageing Dev.』 1985: 31: 329-336.
10. Ames, B.N., R.L. Saul, E. Schwiers, R. Adelman, and R. Cathart. 'Oxidative DNA

- damage as related to cancer and aging: The assay of thymine glycol, and hydroxymethyluracil in human and rat urine. 『In: Molecular Biology of Aging: Gene stability and gene expression』. New York : Raven Press, 1984.
11. Tajima, T., T. Watanabe, K. Iijima, Y. Ohshika, and H. Yamaguchi. 『The increase of glycosaminoglycan synthesis and accumulation on the cell surface of cultured skin fibroblasts in Werner's syndrome』. 『Exp. Pathol』 1981: 20: 221-229.
 12. Yedvobnick, B., M.A.T. Muskavitch, K.A. Wharton, M.E. Halpern, E. Paul, B. Grimwade, and S. Artavanis-Tsakonas. 『Molecular genetics of Drosophila neurogenesis』. 『Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol』 1985: 50: 841-854.
 13. Alexander, P., and D.I. Connell. 『Differences between radiation-induced life span shortening in mice and normal aging as revealed by serial killing』. 『In: Cellular basis and etiology of late somatic effects of ionizing radiation』. Harris, R.J.C.(Ed). New York, Academic Press, 1963: 277.
 14. Popp, R., and J. Whelan. 『Biology of study the genetic basis of degenerative disease』. 『Birth defects』 1983: 261-279.
 15. Takeda, T., M. Hosokawa, S. Takeshita, M. Irino, K. Hihuchi, and T. Matsushita et al. 『A new murine model of accelerated senescence』. 『Mech. Ageing Dev』 1981: 17: 183-194.
 16. Namba, T., and Y. Nomura. 『Effect of repeated administration of deer antler extract on biochemical change related to aging in senescence accelerated mice』. 『Chem. Pharm. Bull』 1988: 36: 258-2592.
 17. Zhao, X.H., A. Awaya, H. Koyashi, T. Ohnuki, Y. Tokymitsu, and Y. Nomura. 『Effects of repeated administrations of facteur thymique serique(ETS) on biochemical changes related to aging in senescence-accelerated mouse(SAM)』. 『Japan. J. Pharmacol』 1990: 53: 311-319.
 18. Yoshioka, H., T. Takeda, K. Hiquchi, G. Ohshio, T. Miyake, T. Sugiyama, and T. Kita. 『Immunohistochemical examination of Peyer's patches in senescence-accelerated mice(SAM)』. 『Autoimmunity』 1990: 8(1): 25-35.
 19. Kim, Y.G. 『Localization of superoxide dismutase(SOD) as a possible exogeneous function』. 『Kor. J. Gerontol』 1991: 1: 1-12.
 20. Fridovich, I. 『Superoxide dismutases』. 『Adv. Enzymol』 1986: 58: 61-97.
 21. Halliwell, B., and O.I. Aruoma. 『DNA and free radicals』. 『Ellis Horwood』 1993: 95-108.
 22. MinaKami, H., H. Arai, M. Nakano, K. Sugioka, S. Suzki, and A. Satomatsu. 『A new and suitable reconstructed system for NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation』. 『Biochem. Biophys. Res. Comm』 1988: 153: 973-987.

23. Touati, D. 1983. 'Cloning and mappig of the manganese superoxide dismutase gene(soda) of Escherichia coli K-12'. 『J. Bacteriol』 1983: 155: 1078-1087.
24. Bilinsky, T., Z. Krawiec, A. Litwinska, and L. Blaszczynski. 'Proceedings of the UCLA symposia on molecular biology and pathology'. ed. Cerutti, P., I. Fridovich, and J. McCord. Alan. R. Liss. Inc. New York, 1988: 82: 109-123.
25. Einarsson, E.R. '노화·각종질환 및 신약 개발에 있어서의 활성산소'. 『한국노화학회/한국 환경성 돌연변이, 발암원학회, 한국노화학회, 노화연구센터』 1992: 46.
26. McCord, J.M., and I. Fridovich. 'Superoxide dismutase: An enzymatic function for erythrocuprein(hemocuprein)'. 『J. Biol. Chem』 1969: 244: 60549-60555.
27. Doroshov, J.H. 'Mitomycin enhanced superoxide and hydrogen peroxide formation in rat heart'. 『J. Pharmacol. Exp. Ther』 1981: 218: 206-211.
28. Nakamura, K., H. Endo, and S. Kashiwazaki. 'Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis'. 『Int. J. Tiss. Reac. IX(4)』 1987: 307-316.
29. Greenwald, R.A. 'Treatment of inflammatory arthritis with Oxygen radical scavengers'. 『J. Free radical Biol. Med』 1986: 2: 367-368.
30. Hallwell, B., J.M.C. Gutteridge, and D. Black. 'Metal ions and oxygen radical reactions in human inflammatory joint disease'. 『Philos. R. Soc. Lond. [Bio.』 1985: 311-671.
31. Park, T.S., Y.G. Kim, J.C. Chang, and D.Y. Kim. 'Radioprotective effects of red ginseng extracts on antioxidants and lipid peroxidation of the livwe in γ -irradiated mice'. 『K. Biochem. J』 1993: 26: 184-191.
32. Kellogg, E.W., and I. Fridovich. 'Suproxide dismutase in the rat and mouse as a fuction of age and longevity'. 『J. Gerontol』 1976: 31: 405-408.
33. Reiss, U., and D. Gershon. 'Comparison of cytoplasmic superoxide dismutase in liver, heart and brain of aging rats mice'. 『Biochem. Biophys. Res. Commun』 1976: 73: 255-262.
34. Benzi, G., O. Pastoris, F. Marzatico, and R.F. Villa. 'Age-related effect induced by oxidative stress on the cerebral glutathione system'. 『Nucl. Acids Res』 1989: 14: 473-481.
35. Singer, B., and J.T. Kusmierek. 'Chemical mutagenesis'. 『Annu. Rev. Biochem』 1982: 51: 655-693.
36. Pryor, W.A. 'The role of free radical reactions in biological systems'. 『In: Free radicals in biology』. New York: Acadmic Press, 1976: I: 1-49.
37. Ames, B.N. 'Dietary carcinogens and anticarcinogens(oxygen radicals and degenerative disease)'. 『Science』 1983: 221: 1256-1263.
38. Schraufstatter, I.U., D.B. Hinshaw, P.A. Hyslop, R.G. Spragg., and C.G. Chchrane. 『

- Oxidant injury of cells. 『J. Clin. Invest.』 1986: 77: 1312-1320.
39. Cerutti, P.A. 「Prooxidant states and tumor promotion.」 『Science』 1985: 227: 375-380.
 40. Nygaard, O.F., and M.G. Simic. 『Radioprotectors and anticarcinogens.』 New York: Academic Press, 1983.
 41. Tsuda, H. 「Chromosomal aberrations induced by hydrogen peroxide in cultured mammalian cells.」 『Jap. J. Genet.』 1981: 56: 1-8.
 42. Bradley, M.O., and L.C. Erickson. 「Comparison of the effects of hydrogen peroxide and X-ray irradiation on toxicity, mutation, and DNA damage/repair in mammalian cells(v-79).」 『Biochem. Biophys. Acta.』 1981: 654: 135-141.
 43. Fuchs, J., and L. Packer. 「Photooxidative stress in the skin.」 『Oxidative stress.』 ed. Sies, H. NY Academic Press. 1991: 559-583.
 44. Cathcart, R., E. Schwiers, R.L. Saul, and B.N. Ames. 「Thymine glycol and thymidine glycol in human and rat urine: a possible way for oxidative DNA damage.」 『Proc. Natl. Acad. Sci. USA.』 1984: 81: 5633-5637.
 45. Dizdaroglu, M. 「Formation of an 8-hydroxyguanine moiety in deoxyribonucleic acid on γ -irradiation in aqueous solution.」 『Biochem.』 1985: 24: 4476-4481.
 46. Oberley, L.W., and G.R. Buettner. 「Role of superoxide dismutase in cancer: A review.」 『Cancer Research.』 1979: 39: 1141-1149.
 47. Petkau, A., L.G. Monasterski, K. Kelly, and H.G. Friesen. 「Modification of superoxide dismutase in rat mammary carcinoma.」 『Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.』 1977: 17: 125-132.
 48. Baud, L., and R. Ardaillou. 「Reactive oxygen species : production and role in the kidney.」 『Am. J. Physiol.』 1986: 251: F 756-776.
 49. Guarnieri, C., F. Flamigni, and C.M. Caldarera. 「Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart.」 『J. Mol. Cell. Cardiol.』 1980: 12: 797-808.
 50. Rao, G., E. Xia, and A. Richardson. 「Effect of age on the expression of antioxidant enzymes in male Fischer F344 rats.」 『Mech. of ageing Dev.』 1990: 53: 49-60.
 51. Baird, M.B., and H.V. Samis. 「Regulation of catalase activity in mice of different ages.」 『Gerontologist.』 1971: 17: 105-115.
 52. Cross, A.M. 『Genetic factors associated with ageing.』 New York: Academic Press, 1964.
 53. Totter, J.R. 「Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism.」 『Proc. Natl. Acad. Sci. USA.』 1980: 77: 1767-1776.
 54. Halliwell, B., and J.M.C. Gutteridge. 「Lipid peroxidation, oxygen radicals, transition metals and disease.」 『Biochem J.』 1984: 19: 1-14.

55. Aruoma, O.I., and B. Halliwell. 'Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron : are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation?'. 『Biochem. J』 1987: 241: 273-278.
56. Orr, W.C., and R.S. Sohal. 'Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in Drosophila melanogaster'. 『Science』 1994: 63: 1128-1130.
57. Saiers, J.H., M. Slavik, R.L. Stephens, and E.D. Crawford. 'Therapy for advanced renal cell cancer with spirogermanium: a southwest oncology group study'. 『Cancer. Treat. Rep』 1987: 71: 207-208.
58. Masaki, Y., K. Kumano, M. Iwamura, T. Endo, T. Sakai, K. Koshiha, K. Nakamura, K. Yokota, K. Sato, H. Uchida, and K. Aso. 'Protective effect of an organic germanium compound on warm ischemia and prolonged kidney preservation'. 『Transplantation Proc』 1989: 21: 1250-1251.
59. Brutkiewicz, R.R., and F.Suzuki. 『In vivo』 1987: 1: 1898.
60. Asai, K. 1980. 『Miracle cure : organic germination』, 1980.
61. Oikawa, H., and N. Kakimoto. 'Syntheses of B-trichlorogermyl derivatives'. 『Proceedings 21st Annual Meeting of Jap. Chem. Soc』 1968: 1946.
62. Tsutsui, M., N. Kakimoto cells, D.O. Axtell et al. 『J. Am. Chem. Soc』 1976: 98: 258.
63. Goodman, S. 'Therapeutic effects of organic germanium'. 『Med. Hypotheses』. 1988: 207-215.

= **ABSTRACT** =

The involvement of oxygen free radicals in the onset of aging

Kim Jung-Sang, PhD* **Na Chang-Su, OMD, PhD*** **Kim Young-Kon, PhD****

The superoxide anion radical(O_2^-) poses a threat to macromolecules and cell organelles of the living cells. This toxicity damage to all groups of proteins results in loss of enzyme function concerned with metabolism and ion transport, and peroxidation of unsaturated fatty acids and cholesterol results in a change of permeability characteristics of the membrane,

* Dept. of Oriental Medicine, Dongshin Univ.

** Dept. of Biology, ChoSun Univ.

and oxidative of nucleic acids results in genomic damage and thereby cause mutation, potential carcinogenesis and somatic damage that produce cellular aging.

Superoxide dismutase(SOD) has received substantial attention as a potential therapeutic agent. It has been investigated as a possible agent for the prevention of oncogenesis, the reduction of cytotoxic effect of anticancer drugs, and protection against damage in ischemic tissue. It is suggest that O_2^- is concerned with cellular aging, thereafter we need to investigate herb that activated to SOD.

【key words】 aging, superoxide anion radical(O_2^-), superoxide dismutase(SOD)