

산 · 학 · 연 논문

벤조피렌의 저감화 및 해독 기작을 위한 식이 소재 탐색

심 순 미

세종대학교 식품공학과

Detoxification Mechanism of Benzopyrene by Food Factors

Soon-Mi Shim

Department of Food Science and Technology, Sejong University, Seoul 143-747, Korea

서 론

벤조피렌(benzopyrene)은 화석연료 등의 불완전연소 과정에서 생성되는 다환방향족탄화수소의 한 종류로 인체에 축적될 경우 각종 암을 유발하고 돌연변이를 일으키는 환경호르몬이다(1). 벤조피렌(benzopyrene)은 간과 폐 조직에서 벤조피렌에 의해 유도되는 CYP1A1(EROD)과 CYP1A2(MROD)의 활성화와 단백질 발현을 하는데, 이중 CYP1A1 발현은 벤조피렌 유발 DNA 손상을 유래한다. 이러한 DNA 손상은 UVA의 photosensitizing agent인 벤조피렌과 공존할 때 상승효과에 의해 DNA손상이 심화되는 것으로 알려져 있다. 또한 벤조피렌의 (+)-anti-7,8-dihydroxy-9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene ((+)-anti-BaPDE)은 *in vivo*와 *in vitro*에서 모두 발암성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이러한 벤조피렌의 저감화를 위해 소화기관 내 용해성, 흡수저해, 간의 대사 조절, 항산화 및 항암작용 측면에서 식이소재로 영양소 및 폴리페놀 연구가 필요하다.

저감화 및 해독기작에 따른 영양소 및 식이소재

소화기관내 용해성

녹차추출물(green tea extract: GTE): 녹차추출물은 일반적으로 동물실험 결과 지질성분 및 지용성 화합물의 장내 흡수를 낮춰주는 것으로 알려져 있는데(2,3), Kim 등(2)은 녹차추출물이 지용성이 강한 잠재적 발암성 물질인 벤조피렌의 장내 흡수(intestinal absorption)와 담즙 분비(biliary secretion)에 관여하는지 알아보기 위해 동물실험을 한 결과, 녹차추출물은 벤조피렌의 장내 흡수에 대해 강한 억제효과를 보였으며, 담즙관을 통한 흡수된 벤조피렌의 배출을 촉진시키는 것으로 나타났다.

흡수 저해

클로로필: Na-Cu 유도체인 클로로필린(CHL)은 발암

물질들과 강한 비공유결합을 형성하는 것으로 알려져 있다. Mata 등(4)은 dibenzo(a,l)pyrene의 이동에 대한 클로로필린의 효과를 알아보기 위해 Caco-2세포를 이용하여 측정된 결과 apical→basolateral로의 발암물질의 이동과 투과성(permeability)에 클로로필린이 농도 의존적으로 억제작용을 나타냈는데, 이는 클로로필린이 장관 내에서 발암물질과 직접 결합하여 발암물질의 생체이용률(bioavailability)을 감소시키기 때문인 것으로 밝혀졌다.

간의 대사 조절

Polypymeric 홍차 추출물: Black tea powder 클로로포름, 에틸아세테이트, *n*-부탄올으로 추출한 후 주로 카페인을 함유한 클로로포름 추출물은 버리고, 나머지 에틸아세테이트와 부탄올추출물을 아세톤-클로로포름, 아세톤-에테르, 메탄올-에테르로 분획하여 총 5가지 분획물을 얻은 후, 5가지 분획물을 동일한 비율로 혼합한 polymeric black tea polyphenol(PBP) 혼합물을 수컷 Swiss 마우스에게 15일 동안 섭취시킨 후 14일째에 벤조피렌을 경구투여 하고 24시간 후에 간과 폐를 분석한 결과, 1% PBP 처리가 간과 폐 조직에서 벤조피렌에 의해 유도되는 CYP1A1(EROD)과 CYP1A2(MROD)의 활성화와 단백질 발현을 유의적으로 감소시킨다는 것을 알 수 있다(5).

Myricetin, catechins, quercetin: HepG2 human hepatoma cell에서 벤조피렌으로 유도된 DNA손상에 대한 myricetin, (+)-catechin, (-)-epicatechin, quercetin 4종 폴리페놀의 보호효과를 조사한 결과, 벤조피렌 유래 DNA strand break와 pyrimidine의 산화(Endo III sensitive site)에 대해서는 myricetin과 quercetin이 각각 효과를 나타냈으며, purine의 산화(Fpg sensitive site) 억제에는 quercetin이 효과가 있는 것으로 나타났다. (+)-cathchin과 (-)-epicatechin 또한 DNA strand break와 pyrimidine 산화 억제에 효과(10, 20 μ M)가 있는 것으로 나타나 폴리페놀이 벤조피렌에 의한 인간유래 세포에서의 DNA strands break와 산화적인 DNA 손상에 대한 보호효과가 있다.

검은콩 종피의 폴리페놀: 검은콩 종피에 함유된 폴리페

놀의 주요 성분은 procyanidins(PCs)와 cyanidin 3-glucoside(C3G)로 HepG 2 세포에 처리 시 aryl hydrocarbon recepto(AhR)의 전환(transformation)을 억제함으로써 벤조피렌 유발 cytochrome P4501A1(CYP1A1)의 발현을 감소시키는데, AhR에 ligands가 결합한 후에는 수용체 단백질은 핵 내로 이동하게 되고 AhR nuclear translocator(Arnt)와 AhR/Arnt복합체를 형성한 후 복합체는 dioxin responsive element(DRE)에 결합하여 CYP1A1를 포함하는 다양한 단백질 발현을 유도하게 되므로, 결과적으로 CYP1A1 발현 감소는 벤조피렌 유발 DNA 손상을 보호하는 방법이 될 수 있다(6).

항산화 및 항암작용

비타민 C, 비타민 E, 셀레늄, 글루타치온: 224마리의 암컷 Wistar 래트를 4그룹으로 나누어 벤조피렌, 벤조피렌+비타민C, 벤조피렌+비타민C+비타민E, 벤조피렌+glutathione+selenium을 투여한 후 tumor induction, survival time, carcinogenetic potency, anticarcinogenic potency를 조사한 결과, 비타민 C, 비타민 E, 셀레늄, 글루타치온 등 식이로부터 흡수되어 exogenous inhibitors로 작용함으로써 항종양 효과를 나타내는 영양소들을 단독 혹은 조합하여 사용하는 것은 벤조피렌 유래 발암에 대한 억제제로서 효과가 있음을 알 수 있다(7).

녹차 폴리페놀: Green tea polyphenol에 의한 벤조피렌 유래 발암에 대한 억제 연구들이 많이 보고되고 있는데(8,9), Manna 등(10)은 태어난 지 24시간 미만의 신생 쥐에게 벤조피렌 처리 후 대표적인 tea polyphenol인 epigallocatechin gallate(EGCG), epicatechin gallate(ECG), theaflavin(TF)를 매일 정맥주사로 투여하고 9주, 17주, 26주, 36주마다 폐를 분석한 결과, cellular proliferative index의 유의적인 감소와 apoptotic index의 증가에 의해 폐암 발생을 억제시키며, 이러한 유전자의 발현은 폐암의 발생 단계에 따라 증감의 양상이 다르게 나타났다.

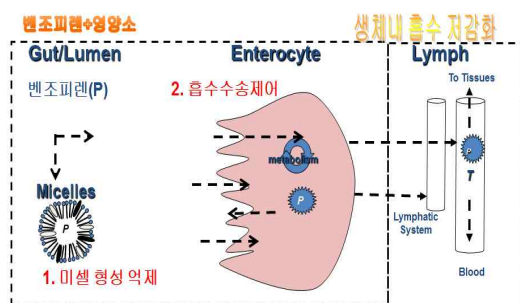
Quercetin: 벤조피렌과 UVA radiation을 동시에 노출시켰을 때 발생하는 괴사성 세포사멸(necrotic cell death)에 대한 quercetin의 보호효과를 측정한 Woo 등(11)의 실험에서 UVA는 photosensitizing agent인 벤조피렌과 공존할 때 상승효과에 의해 DNA 손상이 심화되

었고, 벤조피렌과 UVA에 노출된 A549 세포에서 DNA 손상이 증가하고 세포의 생존률이 감소하는 것으로 나타났는데, quercetin과 같은 폴리페놀을 처리하면 기존의 ROS scavenger로 알려진 sodium azide나 *N*-acetyl-cysteine보다 더 효과적으로 세포생존률이 증가하고 ROS level이 감소하는 것으로 나타나 벤조피렌과 UVA에 의한 phototoxicity를 억제하는데 quercetin이 효과가 있음이 알려졌다.

Curcumin, resveratrol: 폴리페놀의 일종인 curcumin은 항침습성(antiinvasive property) 물질로 apoptotic machinery를 활성화시키는 것으로 알려져 있고, resveratrol은 포도와 여러 가지 약초에 존재하는 항생물질(phytoalexin)로 apoptosis를 유발함으로써 항산화 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. Malhotra 등(12)은 폐암 발생에 있어 유사분열단계에서의 세포사멸(mitotic catastrophe)과 세포자멸사(apoptosis)를 조절하는데 curcumin과 resveratrol 효과를 알아보기 위해, 수컷 Laka 마우스를 무처리군, 벤조피렌, 벤조피렌+curcumin, 벤조피렌+resveratrol, 벤조피렌+curcumin+resveratrol 5그룹으로 나누어 처리한 후 폐를 분석한 결과, 벤조피렌 처리구는 소핵형성(micronuclei formation)과 bcl-2의 단백질 발현이 증가한 반면 apoptotic cell 수와 bax의 단백질 발현은 유의적으로 감소하였으며, curcumin과 resveratrol을 단독으로 처리한 그룹에서는 소핵형성이 감소하였으나 유의적인 차이는 보이지 않는 것으로 나타났다. Curcumin+resveratrol 처리구에서는 소핵형성과 bcl-2의 단백질 발현 모두 유의적으로 감소하였으며 bax 단백질의 발현 및 apoptotic 세포의 수는 상당량 증가한 것으로 나타나, curcumin+resveratrol의 처리는 벤조피렌에 의해 유도된 폐조직에서 apoptosis를 자극함으로써 유사분열 단계에서의 세포사멸을 조절하는 것으로 나타났다.

결론

벤조피렌의 저감화 및 해독기작에 있어서 소환기관내 용해성, 흡수저해, 간의 대사조절, 항산화 및 항암 작용에 있어서 폴리페놀이 소화관내 불용성 화합물 형성 유도를 통해 배출유도, 소장세포 흡수 수송관련 단백질 발현 억



제를 통한 흡수 억제, 발암유발 관련대사 효소 발현 억제 및 해독관련효소 발현 유도, 주요 타겟 장기에서 발암 예방 및 항산화 효능평가 등의 기작을 수행하는 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 2011년 세종대학교 교내 연구비로 지원받아 수행함.

참고문헌

1. 식품의약품안전처. 유해물질총서-벤조피렌. <http://www.foodnara.go.kr/foodnara/search.do?q=벤조피렌&sSearchFields=title,content> (Nov 14, 2013).
2. Kim J, Koo SI, Noh SK. 2012. Green tea extract markedly lowers the lymphatic absorption and increases the biliary secretion of 14C-benzo[a]pyrene in rats. *J Nutr Biochem* 23: 1007-1011.
3. Cao P, Vadhanam MV, Spencer WA, Cai J, Gupta RC. 2011. Sustained systemic delivery of green tea polyphenols by polymeric implants significantly diminishes benzo[a]pyrene-induced DNA adducts. *Chem Res Toxicol* 24: 877-886.
4. Mata JE, Yu Z, Gray JE, Williams DE, Rodriguez-Proteau R. 2004. Effects of chlorophyllin on transport of dibenzo(a, l)pyrene, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine, and aflatoxin B(1) across Caco-2 cell monolayers. *Toxicology* 196: 117-125.
5. Krishnan R, Raghunathan R, Maru GB. 2005. Effect of polymeric black tea polyphenols on benzo(a)pyrene [B(a)P]-induced cytochrome P4501A1 and 1A2 in mice. *Xenobiotica* 35: 671-682.
6. Zhang T, Jiang S, He C, Kimura Y, Yamashita Y, Ashida H. 2013. Black soybean seed coat polyphenols prevent B(a)P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in HepG2 cells and ICR mice. *Mutat Res* 752: 34-41.
7. Charalabopoulos K, Karkabounas S, Charalabopoulos AK, Papalimneou V, Ioachim E, Giannakopoulos X. 2003. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced carcinogenesis by vitamin C alone and by vitamin C/vitamin E and selenium/glutathione. *Biol Trace Elem Res* 93: 201-212.
8. Delgado ME, Haza AI, Arranz N, García A, Morales P. 2008. Dietary polyphenols protect against N-nitrosamines and benzo(a)pyrene-induced DNA damage (strand breaks and oxidized purines/pyrimidines) in HepG2 human hepatoma cells. *Eur J Nutr* 47: 479-490.
9. Tsuji PA, Walle T. 2007. Benzo[a]pyrene-induced cytochrome P450 1A and DNA binding in cultured trout hepatocytes-inhibition by plant polyphenols. *Chem Biol Interact* 169: 25-31.
10. Manna S, Mukherjee S, Roy A, Das S, Panda CK. 2009. Tea polyphenols can restrict benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis by altered expression of p53-associated genes and H-ras, c-myc and cyclin D1. *J Nutr Biochem* 20: 337-349.
11. Woo HD, Kim BM, Kim YJ, Lee YJ, Kang SJ, Cho YH, Choi JY, Chung HW. 2008. Quercetin prevents necrotic cell death induced by co-exposure to benzo(a)pyrene and UVA radiation. *Toxicol In Vitro* 22: 1840-1845.
12. Malhotra A, Nair P, Dhawan DK. 2012. Curcumin and resveratrol in combination modulates benzo(a)pyrene-induced genotoxicity during lung carcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 31: 1199-1206.