

## 음식물속의 페놀화합물의 생화학적성질과 약리작용

김 광 원

음식물속의 페놀화합물은 보통 5가지 집단 즉 플라보노이드(실레로 게니스테인), 스틸벤(실레로 레스베라트롤), 페놀산(실레로 카페인산), 리그난(실레로 세코이소라리치레시놀) 그리고 기타(실레로 쿠르쿠민)로 분류한다. 음식물속의 페놀화합물들은 항산화 및 항염증활성 등 다양하고도 중요한 생화학적성질과 기능들을 나타낸다. 이런 중요한 생화학적성질과 기능들을 가지고있는것으로 하여 이 물질들은 사람질병의 많은 동물모형에서 질병들을 막는 극히 중요한 역할을 하게 된다. 역학조사와 임상시험을 통해서도 페놀화합물들이 여러가지 사람질병들에 유익한 작용을 한다는것이 밝혀졌다.

### 1. 페놀화합물에 대한 개관

#### 1) 페놀화합물에 대한 정의

페놀화합물(phenolic compounds)은 일명 페놀류(phenols) 또는 페놀계화합물(phenolics) 등으로도 알려져있는데 1개 또는 그 이상의 방향족6원고리에 직접 1개 또는 그 이상의 수산기(-OH기)가 결합된 유기화합물의 총칭이다. 가장 간단한것이 페놀(phenol,  $C_6H_5OH$ )인데 일명 모노페놀이라고도 부른다. 방향족고리에 수산기가 1개 붙은것이 모노페놀(monophenol)이라면 수산기가 2개 붙은것은 비페놀(biphenol)이라고 부른다. 폴리페놀(polyphenol)은 이러한 수산기가 2개이상 붙은것을 가리킨다. 그러나 흔히 폴리페놀을 론할 때 비페놀, 모노페놀도 포함시키는데 그것은 이 물질들도 흔히 폴리페놀과 유사한 생물학적활성을 가지고있기때문이다. 주목되는것은 일부 연구자들이 비페놀도 보통 폴리페놀로 간주하고있는데 엄밀한 의미에서 이것은 정확하지 않다.

#### 2) 페놀화합물의 분류와 주요음식물원천

음식물의 페놀화합물은 보통 다음의 5가지 주요집단으로 분류할수 있다.

① 게니스테인(genistein)을 비롯한 플라보노이드류(flavonoids)

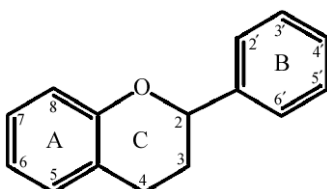


그림 1. 플라보노이드류의  
기본화학구조

플라보노이드류의 이 공통  
구조에는 2개의 방향족고리  
A와 B가 있고 이것들이  
세번째 고리 C로 연결  
되어있다.

② 레스베라트롤(resveratrol)을 비롯한 스틸벤류(stilbenes)

③ 카페인산(caffeic acid)을 비롯한 페놀산류(phenolic acids)

④ 세코이소라리치레시놀(secoisolariciresinol)을 비롯한 리그  
난류(lignans)

⑤ 쿠르쿠민(curcumin)을 비롯한 기타 화합물

플라보노이드류는 가장 널리 연구된 페놀화합물로서 2개의 방  
향족고리가 보통 산소를 포함하는 헤테로고리를 이루는 3개의 탄  
소원자들로 연결되는 공통구조로 되어있다.(그림 1)

플라보노이드류는 다시 다음의 6가지 작은 집단으로 분류할  
수 있다.

- 쿠에르세틴(querctetin)을 비롯한 플라보놀류(flavonols)
- 루테올린(luteolin)을 비롯한 플라본류(flavones)
- 게니스테인(genistein)을 비롯한 이소플라본류(iso flavones)
- 택시폴린(taxifolin)을 비롯한 플라바논류(flavanones)
- 델피니딘(delphinidin)을 비롯한 안토시아니딘류(anthocyanidins)
- 에피갈로카테킨-3-몰식자산(epigallocatechin-3-gallate)을 비롯한 플라바놀류(flavonols)

페놀화합물 특히 폴리페놀은 식물들에 광범히 분포되어있다. 과일과 남새뿐만아니라 포도술과 커피도 페놀화합물들의 주요음식물원천이며 보통 어른인 경우 평균 매일 약 1g의 페놀화합물을 소비한다.[1, 2]

생물학과 의학에서 널리 연구된 몇가지 페놀화합물들의 화학구조와 그 주요음식물원천을 그림 2에 보여주었다. 쿠에르세틴은 주로 귤과 사과에서 발견되며 콩은 게니스테인, 차는 에피갈로카테킨-3-몰식자산의 주요원천이다. 레스베라트롤은 포도씨와 피부에 들어있다. 카페인산은 커피속의 주요페놀화합물이다. 쿠르쿠민은 인디아산 향신료인 울금의 주요 페놀화합물이다.

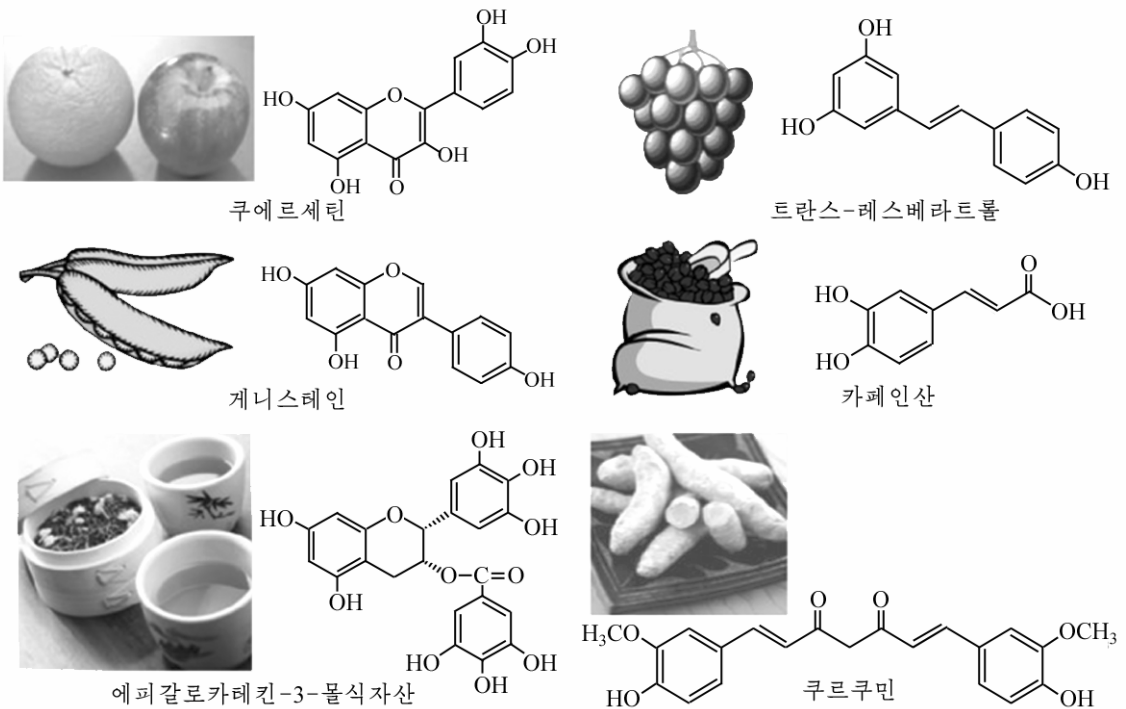


그림 2. 생물학과 의학에서 널리 연구된 몇가지 페놀화합물들의 화학구조와 그 주요음식물원천

### 3) 약물동태학적특성

음식물섭취후에 조직과 혈액속의 페놀화합물의 농도는 보통  $1\mu\text{mol/L}$ 이하수준에 있다. 순수한 페놀화합물을 약리농도에서 투여하면 동물이나 사람의 혈장속에  $1\mu\text{mol/L}$ 정도의 페놀화합물이 생겨나게 된다. 페놀화합물들은 수산기가 있기때문에 생체내에서 제2기생물전환 효소(phase 2 biotransformation enzymes)에 의한 결합반응에 들어간다. 페놀화합물을 경구투여하거나 음식을 통하여 섭취하면 위장관조직들이 많은 량의 페놀화합물과 접촉하게 된다.[3]

## 2. 페놀화합물의 생화학적인 성질과 기능

음식물의 페놀화합물들의 다양한 생화학적인 성질과 기능은 다음의 4가지로 요약할 수 있다. 즉

- ① 항산화활성 및 친산화활성(antioxidant and pro-oxidant activities)
- ② 항염증활성
- ③ 일산화질소가동물과 내피세포기능에 미치는 영향
- ④ 기타 새로운 기능

이에 대하여 구체적으로 보기로 하자.

### 1) 항산화활성 및 친산화활성

페놀화합물에는 다음의 물질세에 따르는 항산화활성이 있다.

- ① 활성산소(ROS) 및 활성질소(RNS)와 다른 활성분자종들의 소거
- ② 세포원천으로부터 ROS생성의 억제
- ③ 세포에 있는 내인성항산화효소들의 유도

주목되는것은 이 물질세들이 협동적으로 작용하여 일부 페놀화합물들이 효과적인 항산화활성을 나타낸다는것이다. 페놀화합물들은 항산화활성외에 일부 조건하에서 친산화활성도 나타낸다.

#### (1) ROS/RNS와 다른 활성분자종들의 소거

많은 시험관내실험계에서 식물성페놀화합물들은 항산화활성을 나타낸다. 이 물질들은  $1\mu\text{mol/L}$ 이상의 높은 농도에서 다양한 ROS/RNS들과 활성카르보닐(reactive carbonyls)과 같은 다른 활성분자종들을 소거할 수 있다.[4] 더우기 많은 페놀화합물들은 산화환원활성형금속이온들을 킬레이트화함으로써 이 금속이온들이 히드록실라디칼과 같은 반응성이 더 센 ROS들을 형성하지 못하게 한다.

정상적인 음식물섭취방법으로는 혈액에 이르는 페놀화합물들의 농도가 극히 낮기때문에 일반적으로 생체내에서 페놀화합물들의 ROS/RNS소거효과는 보잘것 없다고 본다. 그러나 약리농도에서 페놀화합물들을 보충해주면 생체내에서 이 화합물들의 농도가 현저히 높아져 ROS/RNS와 다른 활성분자종들을 충분히 소거할 수 있게 된다.

#### (2) ROS생성의 억제

배양세포에서 수 $\mu\text{mol/L}$ 의 음식물기원페놀화합물들은 질병과 관련한 ROS의 중요한 세포원천인 NAD(P)H옥시다제로부터 수퍼옥시드(활성산소의 일종)가 생성되는것을 감소시킨다. 이렇게 ROS생성이 감소되는것은 이 화합물들이 NAD(P)H옥시다제발현을 억제하거나 NAD(P)H옥시다제활성화를 초래하는 신호전달경로를 파괴하거나 혹은 이 옥시다제의 효소활성을 직접 저해하기때문이라고 볼 수 있다. 페놀화합물들과 그 대사산물들은 모두 NAD(P)H옥시다제로부터 ROS가 생성되는것을 억제하는데 직접 참가할 수 있다. 실제로 최근에 플라보노이드류의 대사산물이 세포에서 NAD(P)H옥시다제를 강하게 저해하여 수퍼옥시드의 생성을 감소시킨다는것이 밝혀졌다.[5] 음식물기원의 페놀화합물들은 NAD(P)H옥시다제외에 크산틴산화환원효소를 비롯한 다른 ROS생성효소들도 저해할 수 있다.

#### (3) 내인성항산화효소들의 유도

많은 페놀화합물들은 수 $\mu\text{mol/L}$ 에서 배양세포의 내인성항산화효소들을 유도한다. 일부 페놀화합물들을 약리농도로 투여하면 실험동물에서 조직의 항산화효소들도 유도된다.

전사인자 Nrf2는 시험관내 및 생체내 실험조건에서 페놀화합물들에 의한 항산화효소의 유도에 참가하는 주요조절인자인것 같다.[6, 7]

#### (4) 잠재적인 친산화물질로서의 기능

일부 시험관내실험조건에서 많은 페놀화합물들은 높은 농도에서 특히 동이나 철이온을 비롯한 산화환원활성형금속이온들의 존재하에서 친산화활성을 나타낸다. 배양매질에는 산화환원활성형금속이온들이 들어있기때문에 페놀화합물들은 세포배양물에서 자동산화되면서 ROS를 생성하게 된다.[8] 생체실험조건에서 에피갈로카테킨-3-몰식자산과 같은 일부 페놀화합물들은 약리농도에서 ROS량을 증가시킨다.[9] 이러한 친산화활성이 있기때문에 동물모형에서 페놀화합물에 의한 항암활성의 물림새가 설명된다.

#### 2) 항염증활성

페놀화합물들은 시험관내 실험계에서와 생체내 실험계에서 효과적인 염증억제제이다.[10, 11] 즉 이 화합물들은

- ① 염증강화시토카인의 발현을 조절하는 중요한 전사인자인  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 의 억제
- ② 프로스타글란딘류와 로이코트리엔류와 같은 염증중개인자들의 생성에 참가하는 효소들인 시클로옥시게나제, 리폭시게나제, 포스포리파제 A2의 억제
- ③ 접착분자와 다른 염증강화인자들의 발현의 억제 등 염증의 다양한 계단확대식련쇄 반응들(cascades)에 영향을 미친다. 실제상 페놀화합물들이 항산화활성을 가지고있고 산화스트레스와 염증의 두 과정은 서로 밀접히 연관되어있으므로 이 물질들은 항염증활성을 가지게 된다.

#### 3) 일산화질소가동물과 내피세포기능에 미치는 영향

일산화질소가동물의 감소와 내피세포기능의 악화가 심장혈관계통질환의 주요원인이기 때문에 이에 대한 페놀화합물들의 유익한 효과가 최근 주목을 받고있다.[12, 13] 플라바놀류와 레스베라트롤과 같은 페놀화합물들은 수 $\mu\text{mol/L}$ 에서 배양내피세포에서 일산화질소농도를 증가시킨다. 이 화합물들과 그 대사물질들은 NAD(P)H옥시다제를 저해함으로써 혈관수폐록시드의 주요원천인 이 효소로부터의 수폐록시드생성을 감소시킨다. 알려진바와 같이 수폐록시드는 일산화질소(활성질소의 일종)와 매우 빠른 속도로 반응하며 페록시아질산음이온(활성질소의 일종)을 생성한다. 페놀화합물은 내피세포의 일산화질소신타제(eNOS)의 발현도 증가시켜 일산화질소의 생성을 증가시킨다. 페놀화합물들은 수폐록시드생성을 감소시키고 eNOS를 유도함으로써 내피세포의 일산화질소가동물을 현저히 높인다.

#### 4) 기타 새로운 기능

페놀화합물들은 수 $\mu\text{mol/L}$  혹은 약리농도에서 그외에도 다양한 생물학적기능을 수행하는데 그 몇가지를 보면 다음과 같다.

- ① 많은 세포신호전달분자들을 조절하여 세포증식, 이동, 혈관형성을 감소시킨다.
- ② 종양세포에서 아포토시스를 유도한다.
- ③ 에스트로겐 혹은 안드로젠접수체들을 조절한다.
- ④ 시르투인을 활성화시킨다.

페놀화합물들 특히 레스베라트롤에 의한 시르투인의 활성화가 최근 크게 주목되고 있다.

시르투인(sirtuin)은 하등생물에서 수명을 조절하는  $NAD^+$ 의존형 효소들의 고도로 보존된 1개 족을 말한다. 현재까지 포유동물에서 7가지 상동단백질(Sirt1—Sirt7)이 발견되었는데 세 포스트레스저항성, 계놈안정성, 종양형성, 에너르기대사 등 많은 생물학적활성에 관여한다.[14] 약리농도의 레스베라트롤에 의하여 Sirt1이 활성화되면 고열량먹이를 먹인 흰생쥐에서 물질대사질환에 대한 보호효과가 나타나고 생존률이 높아진다.[15] 부테인(butein), 쿠에르세틴, 피세틴(fisetin), 이소리퀴리티게닌(isoliquiritigenin), 피세아타놀(piceatannol)을 비롯한 다른 많은 식물페놀화합물들도 Sirt1을 활성화시킨다.[16, 17]

요약해보면 그림 3에 보여준바와 같이 페놀화합물들은 많은 세포과정에 영향을 미치며 그 생화학적인 성질과 기능들도 다양하다. 이러한 다양한 생화학적인 성질과 기능들때문에 페놀화합물들이 건강과 질병에서 유익한 효과를 나타낸다는 연구자료는 날로 늘어나고있다.



그림 3. 음식물기원의 페놀화합물들이 수행하는 다양한 생물학적기능  
음식물기원의 페놀화합물들은 항산화 및 항염증활성을 가질뿐만아니라 세포 신호전달의 조절과 성장조절에도 참가한다. 더우기 페놀화합물들은 Sirt1을 활성화시키고 6가지 호르몬의 접수체들을 조절한다. 이러한 다양한 물질들이 있어 음식물기원의 페놀화합물들의 질병보호효과가 나타난다.

### 3. 건강과 질병에서의 효과성

#### 1) 동물을 대상으로 한 연구

지난 20년이상 아주 다양한 동물모형들에 대한 광범위한 연구를 통하여 페놀화합물들이 질병들에 유익한 효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다. 많은 실험적증거들로부터 거의 모든 기관과 계와 관련한 사람질환들의 동물모형에서 여러가지 페놀화합물들이 중요한 보호효과를 나타낸다는것이 해명되었다. 여기서 그렇게 많은 연구결과들을 다 취급하는것은 불가능하다. 그러므로 아래에서는 이러한 연구결과들가운데서 주요사실들만 살펴본다.

##### (1) 심장혈관계통질환에 대한 효과

심장혈관계통질환은 음식물기원의 페놀화합물들의 보호효과에 관하여 제일 잘 연구된 질병이다. 동물모형에서 심장혈관계통질환의 보호효과가 뚜렷한 폴리페놀은 아마도 레스베라트롤이다.[18] 많은 다른 페놀화합물들도 동물모형에서 심장혈관계통질환에 보호효과를 나타낸다는것이 입증되었다.[13, 19—21] 개개의 순수한 페놀화합물외에도 폴리페놀이 풍부한 과일이나 식물의 추출물들도 심장혈관보호효과가 있다고 보고되었다. 음식물기원의 페놀화합물들이 보호효과를 나타내는 질병들을 보면 고혈압, 분류성동맥경화증, 심근허혈재관류손

상, 심장비대, 심장장애, 심장부정맥, 약물 또는 생체이물에 의한 심장중독 등을 들 수 있다.

심장혈관계통질환에 대한 페놀화합물들의 보호효과는 보통 질병발생을 막거나 질병진전을 지연시키는 것으로 나타난다. 쿠르쿠민과 같은 일부 페놀화합물들은 지어 대동맥(aorta)을 동여매거나 페닐에프린(phenylephrine)을 주입하여 유도한 쥐모형의 심장비대를 회복시킨다. 비록 거의 모든 연구들에서 페놀화합물들은 심장혈관계통질환에 대해 유익한 효과를 나타내는 것으로 확인되었으나 일부 페놀화합물들이 특정한 실험조건에서 오히려 유해로운 효과를 나타낸다는 연구결과도 있다. 실제로 뒤늦게 카테킨투여를 장기간 진행하면 야생형생쥐에서 로화관련혈관기능장애를 회복시킬 수 있지만 분류성동맥경화증을 일으킨 저밀도리포단백질접수체결핍형생쥐에 같은 카테킨투여를 진행하면 내피세포기능장애가 오히려 더 심해진다.[22] 이 관찰결과가 사람건강에서 가지는 의의는 미해명으로 남아있다.

우에서 설명한 페놀화합물들의 생화학적인 성질과 기능들은 이 화합물들이 나타내는 심장혈관보호작용의 분자적 및 세포적기초로 된다고 말할 수 있다. 페놀화합물들은 특히 다음의 몇 가지 주요물림새에 따라 심장혈관계통질환들에 대한 보호효과를 나타낸다.

- 심장혈관조직들에서 산화스트레스 및 염증을 억제한다.
- 혈관계(vasculature, 유관구조)에서 일산화질소가동물을 증대시킨다.
- 항혈소판작용을 한다.
- Sirt1신호전달을 자극하여 심장혈관기능을 증대시킨다.
- 대탐식세포로부터 고밀도리포단백질이 증대하는 콜레스테롤유출을 자극하여 포말세포(foam cell)형성을 억제한다.

명백히 항산화 및 항염증활성이 페놀화합물들의 심장혈관보호작용에서 중요한데 그것은 산화스트레스와 염증이 심장혈관계통질환발생에서 기본요인들로 되기 때문이다. 일산화질소가동물(nitric oxide bioavailability)이 증대되면 혈관확장(vasodilation)과 내피세포기능이 개선된다. 게다가 혈관속의 일산화질소(nitric oxide)는 염증과 혈전형성(thrombogenesis)을 막는다. 페놀화합물들은 혈소판의 활성화와 응집에 관여하는 신호전달을 방해함으로써 직접적인 항혈소판작용도 한다. 이런 항혈소판작용이 있어 페놀화합물들은 혈전형성을 억제하게 된다.[20] Sirt1은 에너지기대사와 심장혈관기능에서 중요한 역할을 하기 때문에 페놀화합물들 특히 레스베라트롤에 의해 Sirt1신호전달경로가 자극되면 심근증(cardiomyopathy)에 걸린 실험동물의 심장장애가 개선된다.[23] 최근에 커피기원의 페놀화합물들이 시험관내 및 생체내 실험조건에서 대탐식세포로부터 고밀도리포단백질이 증대하는 콜레스테롤유출을 자극한다는 것이 증명되어 음식물기원의 페놀화합물들의 항분류성동맥경화증효과의 새로운 물림새가 제기되었다.[24, 25]

페놀화합물들은 우에서 설명한 물림새들 외에 다른 세포경로들이나 효소들을 목표로 하여 심장혈관보호작용을 한다. 실제로 페놀화합물들에 의해 기초질금속프로테이나제가 저해되면 고혈압, 분류성동맥경화증, 심장비대, 심장장애의 주요원인인 심장혈관개조(cardiovascular remodeling)가 약화된다. 그 후에 음식물기원의 폴리페놀인 쿠르쿠민이 심장조직에서 p300히스톤아세틸트랜스페라제(p300 histone acetyltransferase)활성을 저해함으로써 심장비대와 심장장애를 막는다는 것이 밝혀졌다.[26, 27] 히스톤아세틸화(histone acetylation)는 심장비대와 심장장애의 병리과정에 중요한 역할을 한다.

## (2) 당뇨병과 물질대사질병에 대한 효과

당뇨병에 대한 효과 페놀화합물들의 항당뇨병효과는 1형당뇨병과 2형당뇨병의 동물모형들에서 잘 알려져있다. 페놀화합물들은 당뇨병의 발생을 막을뿐만아니라 당뇨합병증의 진전도 지연시킨다고 한다. 페놀화합물들이 당뇨병과 당뇨합병증을 막는 물질임새에 대하여서는 항산화 및 항염증활성외에 여러가지가 더 알려져있다. 이러한 추가적인 물질임새들을 아래에 묶어주었는데 여기에는 소화관, 취장, 간, 말초조직(근육, 지방조직 등)을 비롯한 여러 목표부위들이 포함된다.[28, 29]

- 당질의 소화와 포도당의 흡수를 억제한다.
- 취장  $\beta$ 세포의 기능장애를 막고 취장  $\beta$ 세포로부터 인슐린의 분비를 자극한다.
- 간저장물로부터 포도당이 방출되는것을 막는다.
- 근육, 지방조직과 같은 인슐린감수성조직들에서 포도당의 흡수를 개선한다.

다양한 페놀화합물들이 소화관에서 음식물기원의 당질(일명 탄수화물)을 포도당으로 분해시키는데 참가하는 효소들인  $\alpha$ 아밀라제와  $\alpha$ 글루코시다제의 활성을 저해할수 있다. 나트륨의존성포도당수송체인 SGLT1을 통한 능동수송과 포도당수송체인 GLUT2를 통한 촉진형나트륨비의존성수송의 중개로 포도당은 소화관에서 흡수된다. 많은 페놀화합물들이 이 포도당수송체들을 저해함으로써 소화관에서 포도당의 흡수를 감소시킨다. 한편으로는 음식물기원의 당질의 소화를 저해하고 다른 한편으로는 소화관에서 포도당의 흡수를 억제하는것은 당뇨병환자들의 경우 식후에 혈당값이 지내 높아지는 현상을 막는데 크게 기여한다.

취장  $\beta$ 세포는 많은 페놀화합물들 특히 쿵이소플라본의 항당뇨병작용의 중요한 목표부위이다. 페놀화합물들은 취장  $\beta$ 세포들을 포도당독성과 산화적 및 염증성스트레스로부터 보호한다. 이 화합물들은 또한  $Ca^{2+}$  신호전달과 AMP활성형단백질кина제경로를 조절함으로써 취장  $\beta$ 세포로부터 인슐린의 방출을 촉진시킨다.

간은 말초조직들과의 긴밀한 협동작용하에 혈액속의 포도당농도를 조절하는데서 주도적인 역할을 한다. 차의 카테킨, 쿵의 이소플라본 등 수많은 페놀화합물들은 당신생효소들의 발현을 억제하고 글루코키나제의 활성을 높이는 방법으로 글리코겐합성과 포도당리용을 촉진함으로써 간에서 포도당이 밖으로 나가지 못하게 한다. 간에서의 포도당조절과 관련한 페놀화합물들의 이상의 작용들에 AMP활성형단백질кина제경로의 활성화가 연관되어 있다.[30]

페놀화합물들이 항당뇨병효과를 나타내는것이 이 화합물들이 근육, 지방조직 등 인슐린감수성말초조직들에서 포도당흡수를 촉진하기때문이라는 실험자료도 있다. 즉 페놀화합물들은 배양한 골격근세포와 지방세포들에서 인슐린접수체의 감수성도 높이고 포도당수송체들의 활성도 증대시킨다고 한다.

물질대사질병에 대한 효과 음식물기원의 페놀화합물들은 동물모형들에서 물질대사질병에 대한 보호효과를 나타낸다는 상당한 실험적증거가 있다. 특히 차의 카테킨, 쿵의 이소플라본 그리고 레스베라트롤 등 여러 페놀화합물들은 지방이 많은 먹이(고지방먹이)를 먹여 비만에 걸리게 한 동물모형에서 항비만효과를 나타낸다.[31, 33] 페놀화합물들이 비만과 기타 물질대사질병들에 유익한 효과를 나타내는것은 이 화합물들이 기름질대사와 관련한 여러가지 물질임새에 관여하고 지방세포에 직접 영향을 미치기때문이다. 더우기 위에서 설명한바와 같이 페놀화합물들이 당질대사에도 영향을 미치기때문에 그것이 항비만활성의 원인으로도 된다.

명백한것은 산화스트레스와 염증이 비만, 인슐린내증 기타 물질대사질병과 관련한 이상 증의 주요원인이기때문에 페놀화합물들의 항산화 및 항염증효과는 물질대사질병에 유익하다.

여러 신호전달경로들이 물질대사질병에서 음식물기원의 페놀화합물들의 분자표적(molecular target)으로 된다. 실례로 AMP활성형단백질кина제와 Sirt1의 신호전달경로를 들수 있는데 AMP활성형단백질кина제의 활성화가 당뇨병과 물질대사질병의 중요한 보호물림새라는것이 증명되었다.[30] 최근에 동물모형에서 페놀화합물들 특히 레스베라트롤에 의하여 Sirt1신호전달경로가 활성화되면 에네르기대사의 효과성과 인슐린저항성이 개선될뿐아니라 비만도 억제되고 비만과 관련한 조기사망률도 줄어든다는것이 밝혀졌다.[34] 그리고 실험동물에서 고지방먹이로 인한 비만과 다른 물질대사질병들을 개선하는데서 AMP활성형단백질кина제와 Sirt1신호전달사이에 밀접한 호상작용이 있다는 실험적증거도 있다.[35]

### (3) 신경질병에 대한 효과

동물모형들에 대한 광범위한 연구들을 통하여 음식물기원의 아주 다양한 페놀화합물들이 뇌졸중, 파킨슨병, 알츠하이머병 등 많은 신경질병에 보호효과를 나타낸다는것이 립증되었다.[36-40] 신경보호효과는 순수한 페놀화합물들뿐아니라 폴리페놀이 풍부한 과일이나 남새의 추출물들에서도 나타났다. 더우기 실험동물에서 먹이를 통하여 페놀화합물들을 보충하면 노화와 관련한 운동신경 및 인식능력장애가 완화된다.

페놀화합물들이 신경보호효과를 나타내는 물림새를 보면 우선 이 화합물들의 항산화 및 항염증활성을 들수 있다. 그다음 중요한 측면은 이 화합물들이 혈액-뇌수장벽을 뚫고 들어가 뇌조직에 도달할수 있는 능력을 가지고있다는것이다. 게다가 일부 페놀화합물들은 뇌조직에서 항산화효소들을 유도할수 있다.[41] 산화환원활성형금속이온들(실례로 철, 동이온)은 특별히 파킨슨병과 같은 신경변성증들과 련관이 있기때문에 이 금속이온들이 페놀화합물들에 의하여 킬레트화되는것도 이 화합물들이 신경보호효과를 나타내는 한가지 원인으로 된다[42]고 볼수 있다.

Sirt1신호전달은 중추신경계의 신경세포들에서 생존률과 스트레스견딜성을 촉진시킨다는것이 립증되었다. 최근에 신경보호에서 음식물기원의 페놀화합물들에 의한 Sirt1활성화의 역할이 해명되었다.[43] 실례로 레스베라트롤을 미리 투여하면 흰쥐뇌조직에서 Sirt1의 활성이 높아지고 대뇌허혈손상에 대한 보호효과가 나타난다. 대뇌허혈손상에 대한 레스베라트롤의 보호효과는 Sirt1의 특이적인 저해제인 시르티놀이 의하여 없어지는데 이로부터 이 신경보호효과가 Sirt1신호전달경로의 활성화를 거쳐 일어난다는 결론이 나온다. 더우기 레스베라트롤에 의한 Sirt1의 활성화는 사립체탈공액단백질 2의 저해로 이어지는데 이 저해도 레스베라트롤에 의한 신경보호효과의 한가지 원인으로 된다.[44] 탈공액단백질 2가 저해되면 사립체에서 ATP생성이 증대된다.

### (4) 폐질병에 대한 효과

레스베라트롤, 쿠르쿠민, 차의 카테킨 등 많은 페놀화합물들은 동물모형에서 천식, 만성울혈성폐질환(COPD: chronic obstructive pulmonary disease), 약물로 인한 폐섬유증 등 각종 폐질병에 대한 보호효과를 나타낸다.

알알부민에 의한 쥐알레르기성숨길염증(ovalbumin-induced murine allergic airway inflammation)은 널리 리용되는 천식의 실험모형이다. 이 쥐모형에서 각종 페놀화합물들은 숨길염증과 산화스트레스를 약화시킨다. 쿠에르세틴과 같은 페놀화합물들은 Th1/Th2균형을 조절하여 알



알부민에 의한 숨길염증으로부터 실험동물들을 보호한다.[45]

폐놀화합물들을 투여하면 실험동물에서 흡연에 의한 COPD류사숨길염증, 산화스트레스, 폐조직손상이 개선된다. 흡연은 사람에서 COPD의 기본원인이다. 천식과 COPD는 염증과 산화스트레스로 특징지어지므로 이 폐질환들에서 폐놀화합물들의 보호효과는 이 화합물들의 항산화 및 항염증활성때문에 나타난다고 말할수 있다. 레스베라트롤, 쿠르쿠민, 차의 폴리페놀과 같은 폐놀화합물들은 폐조직에서 항산화효소들을 유도하는데 이것도 폐질환보호효과의 원인으로 된다고 볼수 있다.[46, 47] 그후에 Sirt1신호전달경로가 흡연으로 인한 폐손상의 보호물림새라는것이 밝혀졌다.[48] 따라서 레스베라트롤과 같은 폐놀화합물들에 의한 Sirt1의 활성화는 COPD발생을 막는 새로운 보호물림새라고 할수 있다.

흰생쥐에 쿠르쿠민을 먹이면 천식과 COPD외에 비루스감염으로 인한 폐염증도 감소된다. 쿠르쿠민, 레스베라트롤, 에피갈로카테킨-3-몰식자산도 블레오미친에 의한 폐섬유증, 염증, 산화스트레스로부터 실험동물을 보호한다. 블레오미친에 의한 폐손상에 대한 에피갈로카테킨-3-몰식자산의 보호효과는 적어도 부분적으로 Nrf2신호전달을 통한 항산화효소의 증대로 증대된다.[47]

#### (5) 간 및 위장관질환에 대한 효과

간질환에 대한 효과 많은 폐놀화합물들은 다양한 간질환 실험으로 허혈재관류손상, 비알콜성지방간질환, 알콜성지방간질환, 내독소유도성간손상, 약물 또는 생체이물로 인한 간중독, 비루스성간염에 보호효과를 나타낸다. 폐놀화합물들의 간보호효과는 잘 알려져있지만 그 정확한 물림새는 보통 설명하기 어렵다. 그 이유는 폐놀화합물들이 여러가지 다양한 생물학적활성을 가지고있고 흔히 이러한 각이한 활성들이 모두 간보호효과에 기여하기때문이다. 그럼에도 불구하고 폐놀화합물들의 간보호효과가 주로는 간조직에서 염증과 산화스트레스의 완화와 연관되어있다고 볼수 있다. 이로부터 폐놀화합물들의 항산화 및 항염증활성이 간보호효과의 기본원인으로 된다는 결론이 나온다. 그외에 다른 새로운 경로들도 관여할수 있다. 실험으로 흰생쥐에서 알콜성 및 비알콜성지방간질환에 대한 레스베라트롤의 보호효과는 부분적으로 Sirt1과 AMP활성형탄백질키나제신호전달경로들의 활성화에 의하여 증대된다고 알려져있다.[49, 50]

위장관질환에 대한 효과 혈액이나 조직속의 폐놀화합물들의 농도는 보통 음식을 먹은 후에도 수 $\mu\text{mol/L}$  혹은 그 이하이지만 위장관속의 이 화합물들의 농도는 훨씬 높다.[3] 그러므로 폐놀화합물들은 염증 및 산화스트레스와 관련한 위장관질환들에 특별히 유익한 보호효과를 나타낸다.[51, 52] 실제로 레스베라트롤, 쿠르쿠민, 차의 카테킨, 콩의 이소플라본류를 비롯한 순수한 폐놀화합물들을 먹이면 실험동물에서 염증성장질환, *Helicobacter pylori*감염, 장관허혈재관류손상에 대한 보호효과가 나타난다는것이 밝혀졌다. 폴리페놀류가 풍부한 식물추출물들을 먹이는 경우에도 장관염증성 및 산화적장애키가 보호된다고 한다.

#### (6) 콩팥질환에 대한 효과

산화스트레스와 염증은 다양한 콩팥질환 실험으로 허혈재관류, 당뇨성콩팥장애, 약물 또는 생체이물유도성콩팥중독에서 중요한 역할을 한다. 차의 폴리페놀, 콩의 이소플라본류, 레스베라트롤, 쿠르쿠민 등 다양한 폴리페놀들은 위에서 말한 콩팥질환들에 대하여 보호효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다. 폴리페놀이 풍부한 식물이나 과일의 추출물을 먹여도 당뇨성콩팥장애, 약물로 인한 콩팥중독을 비롯한 콩팥질환에 대한 보호효과가 나타난다. 항산화 및

항염증활성외에 페놀화합물들의 다른 새로운 생물학적활성들도 콩팥보호에 관여한다. 실레로 레스베라트롤과 플라보노이드류(실레로 쿠에르세틴, 다이드제인)는 Sirt1의존형신호전달을 통하여 콩팥세뇨관세포들에서 사립체생성을 촉진한다는것이 밝혀졌다.[53] Sirt1활성화를 통하여 에네르기대사가 개선되기때문에 콩팥허혈재관류손상에 대한 페놀화합물들의 보호효과가 나타난다고 볼수 있다. 최근에 Sirt1활성화로 흰쥐콩팥수질이 산화적손상으로부터 보호된다는것이 밝혀졌다.[54] 어떻게 되어 Sirt1활성화가 정확히 산화스트레스에 대한 보호효과로 이어지는지는 아직 미해명으로 남아있다. 가능한 물질새로서 세포의 항산화물질들의 활성화와 사립체기능의 개선 등을 들수 있다.[50] 그러므로 Sirt1신호전달을 목표로 하면 산화스트레스 및 통제불가능한 에네르기대사와 관련한 콩팥질병들을 막는 새로운 치료방법이 확립될것이다.

#### (7) 피부질병에 대한 효과

많은 동물연구자료들을 통하여 다양한 페놀화합물들(실레로 록차의 폴리페놀 등)이 피부질환 특히 자외선조임에 의한 피부손상에 대하여 유익한 보호효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다.[55] 음식물기원의 페놀화합물들의 빛보호효과는 먹을 때도 나타나고 국부적으로 바를 때 나타난다. 록차폴리페놀은 동물모형에서 자외선조임에 의한 산화적인 DNA손상, 면역억제, 피부종양생성을 막는 보호효과를 나타낸다.[56, 57] 주목되는것은 록차폴리페놀이 누클레오티드절단수복물림새를 자극하여 자외선조임에 의한 DNA손상의 빠른 수복을 촉진한다는것이다.[58] 더우기 흰생쥐에 록차폴리페놀을 먹인 결과 화학물질로 인한 피부염증이 완화되었다.[59] 한편 록차폴리페놀은 각질세포분화와 피부상처의 아물기를 촉진[60]하고 생체내 실험조건에서  $\gamma$ 선조임에 의한 아포토시스로부터 머리카락주머니(hair follicle, 일명 모낭)를 보호[61]하며 피부가 얇은 조각으로 벗겨지는 흰생쥐모형에서 마른버짐피부병변을 감소시킨다.[62] 피부가 얇은 조각으로 벗겨지는 흰생쥐(flaky skin mouse)는 널리 이용되는 사람의 마른버짐(psoriasis, 일명 건선)의 동물모형이다.

#### (8) 암성질병에 대한 효과

심장혈관계통질환외에 암성질병은 실험동물에서 페놀화합물의 보호효과가 가장 많이 연구된 다른 하나의 질병이라고 볼수 있다.[63-65] 위에서 설명한 거의 모든 분류집단의 페놀화합물들이 항암활성을 나타낸다고 한다. 대표적인것들을 보면 레스베라트롤, 쿠르쿠민, 차의 카테킨, 콩의 플라보노이드를 들수 있다. 페놀화합물들의 항암활성은 자발적으로 암이 생겼거나 화학물질로 암을 발생시킨 동물모형모두에서 나타났다. 암의 발생에는 여러가지 인과적인 인자들뿐아니라 유전자이상과 통제불가능한 세포신호전달사이의 복잡한 호상작용도 관여한다. 그러므로 페놀화합물들의 항암효과는 어떤 특정한 암발생경로에 대한 작용만이 원인으로 될수 없다. 이미 위에서 설명한바와 같이 페놀화합물들은 여러가지 생물학적활성을 가지며 이러한 활성들이 협동적으로 작용하여 항암효과가 나타난다. 동물모형과 세포배양물에 대한 많은 연구결과들을 종합해보면 페놀화합물들은 다음의 몇가지 물질새에 따라 항암효과를 나타낸다.

- 항산화활성을 나타낸다.
- 항염증활성을 나타낸다.
- 세포증식을 억제한다.
- 아포토시스를 유도한다.

- 혈관형성을 억제한다.
- 생체이물전환효소들의 활성을 조절한다.

산화스트레스와 통제불가능한 염증은 암발생의 주요원인이다. 우선 폐놀화합물들은 항산화활성과 항염증활성이 있기때문에 항암효과를 나타낸다고 말할수 있다. 레스베라트롤, 쿠르쿠민, 차의 폴리페놀 등의 폐놀화합물들은 암세포신호전달경로를 조절하여 암세포의 생활고리를 차단하고 암세포의 아포토시스를 유도할수 있다. 에피갈로카테킨-3-몰식자산과 같은 폐놀화합물들은 또한 친산화활성이 있기때문에 암세포에서 아포토시스를 유도할수 있다.[9] 이 효과들이 혈관형성억제활성과 함께 작용하여 암의 성장과 전이가 억제된다고 볼수 있다. 실제로 쿠르쿠민, 차의 폴리페놀 등의 폐놀화합물들은 동물모형에서 암의 침습과 전이를 강하게 차단한다.[66, 67]

폐놀화합물들은 오래전부터 화학물질에 의한 암발생을 막는다고 알려져왔다. 그에 관한 각이한 물림새들가운데서 제2기효소들(phase 2 enzymes)의 유도가 친전자성발암물질들의 무독화에서 중요한 역할을 하며 그것에 의하여 다단계암발생의 첫 단계로 되는 발암물질-DNA부가물의 형성이 억제된다. 한편 레스베라트롤과 같은 일부 폐놀화합물들은 P450 효소도 저해하여 DNA를 손상시키는 분자종들을 형성하는 발암물질들이 활성화되지 못하게 한다.[68] 따라서 폐놀화합물들에 의한 발암물질대사효소들의 조절은 화학물질에 의한 암발생을 막는데서 특별히 중요한 물림새로 된다.

#### (9) 기타 질병에 대한 효과

많은 연구를 통하여 음식물기원의 폴리페놀화합물들이 동물모형에서 산화스트레스와 염증과 관련한 다른 여러가지 질병들에도 유익한 보호효과를 나타낸다는것이 밝혀졌다. 그러한 질병들을 보면 패혈증[69], 관절염[70, 71], HIV감염[72], 로화[73] 등을 들수 있다.

### 2) 사람을 대상으로 한 연구와 임상전망

음식물이 사람의 건강유지에서 중요하다는것은 오래전부터 알려져있다. 실제로 과일과 남새가 풍부한 음식을 먹으면 심장혈관계통질환들과 암을 비롯한 주요질환들에 걸리는률이 낮아진다. 알려진바와 같이 과일과 남새에 풍부한 음식물기원의 여러가지 생물활성물질들 실제로 비타민 C, 비타민 E, 카로티노이드 등은 사람질병에서 유익한 역할을 한다. 이와 유사하게 음식물기원의 폐놀화합물들도 건강상 유익하다는것이 지난 20년이상 사람을 대상으로 한 광범위한 역학조사와 림상치료시험을 통하여 림증되었다. 사람을 대상으로 한 연구결과들을 보면 음식물기원의 폐놀화합물들이 유익하다는것은 주로 심장혈관계통질환들과 암성질환들에서 밝혀졌으나 최근에는 다른 질병들에서도 밝혀지고있다. 그중 중요한 몇가지 결과들을 보면 아래와 같다.

#### (1) 사람심장혈관계통질환에 대한 효과

심장혈관계통질환에서 음식물기원의 폐놀화합물들이 유익한 효과를 나타낸다는것은 중년기사람들에 대한 역학조사에서 처음으로 밝혀졌는데 그에 의하면 정상적인 음식을 통하여 플라보노이드를 많이 섭취할수록 중년기사람들속에서 관상동맥병으로 죽는률이 줄어 들었다고 한다.[74] 이 연구가 있는 후 많은 연구들을 통하여 여러가지 종류의 폐놀화합물들의 섭취와 심장혈관계통질환의 발생위험률사이의 상관관계가 평가되었다. 일부 연구들에서는 아무런 효과가 없든가, 정반대의 효과가 나타났지만 압도적으로 많은 연구들에서는 폐놀화합물의 섭취량이 많을수록 각종 심장혈관계통질환들의 발생위험률이 낮았다고 한다.

이 결과들과 일치하게 많은 소규모림상시험들에서도 코코아폴리페놀과 같은 페놀화합물들을 음식을 통하여 보충할 때 심장혈관계통질환들에 대한 치료효과가 나타났다. 그러한 치료효과들을 보면 다음과 같다.

- 고지방혈증과 고혈압의 개선[75-77]
- 혈관일산화질소형성의 증가와 내피세포기능장애의 개선[21, 78]
- 혈소판활성화와 응집의 억제[79] 등

사람을 대상으로 한 이상의 결과들은 동물실험을 통하여 얻은 결과들과도 일치하며 사람심장혈관계통질환의 치료에 음식물기원의 페놀화합물들을 쓸수 있다는 결론이 나온다.

## (2) 사람암성질병에 대한 효과

1997년에 포도폴리페놀인 레스베라트롤이 실험동물에서 암발생을 막는다는 사실이 발견된것[80]을 계기로 오늘까지 사람을 대상으로 페놀화합물들의 항암효과에 대한 많은 연구결과들이 발표되었다. 사람암의 동물모형들에서 다양한 페놀화합물들의 항암효과가 구체적으로 밝혀진것도 사람을 대상으로 이 화합물들의 항암효과에 대한 연구들을 추진시킨 원동력으로 되었다. 록차폴리페놀, 콩플라보노이드 등 페놀화합물들을 많이 섭취할수록 암발생률이 줄어든다는 역학조사결과가 날로 늘어나고있다.

이러한 역학조사결과들과 일치하게 여러 소규모림상시험들에서 음식물기원의 페놀화합물들을 보충할 때 전위선암을 비롯한 각종 암들에 대한 치료효과가 나타났다. 실례로 최근의 우연대조림상시험에서는 차의 카테킨(매일 600mg)을 1년동안 보충할 때 상피내종양형성(intra-epithelial neoplasia)이 심한 상태에 있는 사람들속에서 침습적인 전위선암의 발생을 막을수 있으며 이로부터 차의 카테킨이 전위선의 전암상태의 병변을 개선하는데 효과가 있다는 결론이 얻어졌다.[81] 전위선암환자들에 대한 보다 최근의 림상시험에 의하면 차의 폴리페놀(주로는 에피갈로카테킨-3-몰식자산)로 짧은 시간동안 투여하면 혈청표식자들 실례로 전위선특이항원, 간세포성장인자, 내피세포성장인자가 현저히 감소된다는것이 밝혀졌다.[82] 전위선암치료효과외에 우연대조림상시험에서 록차추출물을 보충하면 위험도가 높은 구강암병변이 있는 환자들의 림상치료효율이 투여량에 의존하면서 개선되었는데 이로부터 록차폴리페놀을 구강암(oral cancer)을 막는데 쓸수 있다는 결론이 나온다.[83] 다른 림상시험에서는 폴립제제술(polypectomy)로 결장선종양(colorectal adenomas)을 제거한 환자들에게 록차추출물을 보충하면 후기결장선종양(metachronous colorectal adenoma)의 발생률이 록차추출물을 투여받지 못한 환자집단에 비하여 낮아졌다.[84]

한편 페놀화합물들을 보충할 때 아무런 효과성도 보지 못하였다는 보고도 있다. 실례로 록차폴리페놀이 사람암치료에 효과가 없다는 많은 소규모림상시험결과들도 있다는데 류의해야 한다. 그러므로 현재로서는 페놀화합물들을 사람암치료에 정확히 쓸수 있는지는 논쟁거리로 남아있다. 따라서 잘 설계된 큰 규모의 림상시험들을 진행하여 사람들이 흔히 걸리는 암종류들을 치료 및 예방하는데서 음식물기원의 각종 페놀화합물들의 잠재적인 효과성을 확정하여야 한다.

## (3) 기타 사람질병에 대한 효과

지난 20년 남짓한 기간 기타 사람질병들에 대한 페놀화합물들의 효과성도 역학조사와 소규모림상시험을 통하여 연구되었다. 비록 많은 연구들에서는 모순되는 결과들이 얻어졌지만 일부 연구들에서는 음식물기원의 페놀화합물들을 보충할 때 몇가지 질병들에 대한 치

로 효과가 나타난다는 것이 밝혀졌다. 그러한 질병들로서는 물질대사질환[32, 33, 85, 86], 콩팥이식[87, 88], 폐경기의 여성들에서의 뼈손실[89-91], 자외선조임으로 인한 피부손상[92, 93] 등을 들 수 있다.

#### 4. 결론 및 앞으로의 연구방향

페놀화합물들은 사람의 음식물속에 들어있는 중요한 성분이다.[94, 95] 이 화합물들은 항산화 및 항염증활성을 가질뿐아니라 세포신호전달의 조절과 같은 다른 많은 새로운 기능들도 수행한다. 음식물기원의 페놀화합물들의 질병보호효과는 산화스트레스 및 염증관련사람질환들의 다양한 동물모형에서 잘 알려져 있다. 선택적인 환자들에 대한 역학조사와 임상시험에서도 음식물기원의 페놀화합물들을 보충하면 일부 사람질환들에 유익한 효과가 나타난다는 결론이 얻어졌다. 그러나 사람질환의 치료에서 음식물기원의 페놀화합물들의 정확한 효과는 잘 설계된 큰 규모의 임상시험에서 검토되어야 한다. 앞으로의 연구에서는 또한 질병치료에서 음식물기원의 페놀화합물들의 투여량에 따르는 효과성변화를 판정해보아야 한다. 과일과 남새가 풍부한 사람들의 정상적인 음식물들에는 많은 종류의 페놀화합물과 기타 항산화화합물들이 함께 존재하기때문에 이러한 각이한 종류의 항산화화합물들의 호상작용을 그것들의 협동적인 생물학적활성과 질병치료효과성의 견지에서 평가해보는 기초연구와 임상연구가 진행되어야 한다. 음식물기원의 페놀화합물들은 사람들에게 거의 해로운 점이 없지만 이 화합물들을 오래동안 리용할 때 나타나는 잠재적인 부작용도 무시하지 말아야 한다. 실제로 룡차를 많이 마실 때 나타나는 간손상에 대한 증례자료수도 늘어나고 있다.

#### 참 고 문 헌

- [1] D. E. Stevenson et al.; Cell Mol. Life Sci., 64, 2900, 2007.
- [2] A. Scalbert et al.; J. Nutr., 130, 2073S, 2000.
- [3] B. Halliwell et al.; Am. J. Clin. Nutr., 81, 268S, 2005.
- [4] S. Sang et al.; Chem. Res. Toxicol., 20, 1862, 2007.
- [5] Y. Steffen et al.; Arch. Biochem. Biophys., 469, 209, 2008.
- [6] R. Patel et al.; Free Radic. Biol. Med., 44, 1897, 2008.
- [7] C. K. Andreadi et al.; Mol. Pharmacol., 69, 1033, 2006.
- [8] B. Halliwell; Arch. Biochem. Biophys., 476, 107, 2008.
- [9] J. D. Lambert et al.; Arch. Biochem. Biophys., 501, 65, 2010.
- [10] I. Rahman et al.; Biochem. Pharmacol., 72, 1439, 2006.
- [11] H. K. Biesalski et al.; Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 10, 724, 2007.
- [12] G. E. Mann et al.; Cardiovasc. Res., 75, 261, 2007.
- [13] J. C. Stoclet et al.; Eur. J. Pharmacol., 500, 299, 2004.
- [14] T. Finkel et al.; Nature, 460, 587, 2009.
- [15] J. A. Baur et al.; Nature, 444, 337, 2006.

- [16] K. T. Howitz et al.; *Nature*, **425**, 191, 2003.
- [17] S. Chung et al.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **501**, 70, 2010.
- [18] D. K. Das et al.; *Heart Fail. Rev.*, **15**, 467, 2010.
- [19] C. Manach et al.; *Curr. Opin. Lipidol.*, **16**, 77, 2005.
- [20] V. Stangl et al.; *Cardiovasc. Res.*, **73**, 348, 2007.
- [21] D. Grassi et al.; *Curr. Pharm. Des.*, **15**, 1072, 2009.
- [22] M. E. Gendron et al.; *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **298**, 2062, 2010.
- [23] M. Sulaiman et al.; *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **298**, 833, 2010.
- [24] H. Uto-Kondo et al.; *Circ. Res.*, **106**, 779, 2010.
- [25] M. F. Burke et al.; *Circ. Res.*, **106**, 627, 2010.
- [26] H. L. Li et al.; *J. Clin. Invest.*, **118**, 879, 2008.
- [27] T. Morimoto et al.; *J. Clin. Invest.*, **118**, 868, 2008.
- [28] K. Hanhineva et al.; *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 1365, 2010.
- [29] A. Dembinska-Kiec et al.; *Br. J. Nutr.*, **99**, 109, 2008.
- [30] J. T. Hwang et al.; *N. Biotechnol.*, **26**, 17, 2009.
- [31] C. L. Hsu et al.; *Mol. Nutr. Food Res.*, **52**, 53, 2008.
- [32] F. Thielecke et al.; *Phytochemistry*, **70**, 11, 2009.
- [33] K. A. Grove et al.; *J. Nutr.*, **140**, 446, 2010.
- [34] N. Chaudhary et al.; *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **12**, 431, 2009.
- [35] J. N. Feige et al.; *Cell Metab.*, **8**, 347, 2008.
- [36] S. Mandel et al.; *Free Radic. Biol. Med.*, **37**, 304, 2004.
- [37] J. Joseph et al.; *J. Neurosci.*, **29**, 12795, 2009.
- [38] L. Arab et al.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **501**, 31, 2010.
- [39] A. Y. Sun et al.; *Mol. Neurobiol.*, **41**, 375, 2010.
- [40] A. S. Darvesh et al.; *Expert. Rev. Neurother.*, **10**, 729, 2010.
- [41] Z. A. Shah et al.; *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **30**, 1951, 2010.
- [42] O. Weinreb et al.; *Genes Nutr.*, **12**, 84, 2017.
- [43] M. Pallas et al.; *Curr. Neurovasc. Res.*, **6**, 70, 2009.
- [44] D. Della-Morte et al.; *Neuroscience*, **159**, 993, 2009.
- [45] H. J. Park et al.; *Int. Immunopharmacol.*, **9**, 261, 2009.
- [46] A. Kode et al.; *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **294**, L478, 2008.
- [47] N. Sriram et al.; *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **22**, 221, 2009.
- [48] J. W. Hwang et al.; *Arch. Biochem. Biophys.*, **500**, 203, 2010.
- [49] J. M. Ajmo et al.; *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **295**, 833, 2008.
- [50] P. T. Pfluger et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 9793, 2008.
- [51] G. W. Dryden et al.; *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **22**, 165, 2006.
- [52] B. Romier et al.; *Nutr. Rev.*, **67**, 363, 2009.
- [53] K. A. Rasbach et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **325**, 536, 2008.
- [54] W. He et al.; *J. Clin. Invest.*, **120**, 1056, 2010.
- [55] J. A. Nichols et al.; *Arch. Dermatol. Res.*, **302**, 71, 2010.
- [56] S. Hsu; *J. Am. Acad. Dermatol.*, **52**, 1049, 2005.

- [57] N. Yusuf et al.; Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., **23**, 48, 2007.
- [58] S. K. Katiyar et al.; Cancer Prev. Res., **3**, 179, 2010.
- [59] S. K. Katiyar et al.; Carcinogenesis, **14**, 361, 1993.
- [60] Y. Qin et al.; Chin. J. Traumatol., **13**, 91, 2010.
- [61] S. H. Kim et al.; In Vivo, **17**, 211, 2003.
- [62] S. Hsu et al.; Exp. Dermatol., **16**, 678, 2007.
- [63] C. S. Yang et al.; Nat. Rev. Cancer, **9**, 429, 2009.
- [64] W. Guo et al.; Nutr. Cancer, **61**, 807, 2009.
- [65] L. G. Korkina et al.; Curr. Med. Chem., **16**, 3943, 2009.
- [66] B. Bachmeier et al.; Cell Physiol. Biochem., **19**, 137, 2007.
- [67] M. E. Bracke et al.; Anticancer Agents Med. Chem., **8**, 171, 2008.
- [68] Z. H. Chen et al.; Carcinogenesis, **25**, 2005, 2004.
- [69] H. Shapiro et al.; Nutrition, **25**, 981, 2009.
- [70] R. Singh et al.; Life Sci., **86**, 907, 2010.
- [71] B. B. Aggarwal et al.; Int. J. Biochem. Cell. Biol., **41**, 40, 2009.
- [72] I. Hauber et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 9033, 2009.
- [73] B. L. Queen et al.; Curr. Aging Sci., **3**, 34, 2010.
- [74] M. G. Hertog et al.; Lancet, **342**, 1007, 1993.
- [75] L. Jia et al.; Am. J. Clin. Nutr., **92**, 218, 2010.
- [76] S. Desch et al.; Am. J. Hypertens., **23**, 97, 2010.
- [77] S. Egert et al.; Br. J. Nutr., **102**, 1065, 2009.
- [78] H. Schroeter et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 1024, 2006.
- [79] L. M. Ostertag et al.; Mol. Nutr. Food Res., **54**, 60, 2010.
- [80] M. Jang et al.; Science, **275**, 218, 1997.
- [81] S. Bettuzzi et al.; Cancer Res., **66**, 1234, 2006.
- [82] J. McLarty et al.; Cancer Prev. Res., **2**, 673, 2009.
- [83] A. S. Tsao et al.; Cancer Prev. Res., **2**, 931, 2009.
- [84] M. Shimizu et al.; Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev., **17**, 3020, 2008.
- [85] D. Grassi et al.; J. Nutr., **138**, 1671, 2008.
- [86] A. Orgaard et al.; Exp. Biol. Med., **233**, 1066, 2008.
- [87] D. A. Shoskes et al.; Transplant. Proc., **35**, 841, 2003.
- [88] D. Shoskes et al.; Transplantation, **80**, 1556, 2005.
- [89] D. F. Ma et al.; Clin. Nutr., **27**, 57, 2008.
- [90] D. F. Ma et al.; Eur. J. Clin. Nutr., **62**, 155, 2008.
- [91] K. Taku et al.; Asia Pac. J. Clin. Nutr., **19**, 33, 2010.
- [92] S. K. Katiyar et al.; Photochem. Photobiol., **69**, 148, 1999.
- [93] H. Malhomme de la Roche et al.; J. Photochem. Photobiol., **B 101**, 169, 2010.
- [94] M. H. Keylor et al.; Chem. Rev. **115**, 8976, 2015.
- [95] M. H. Keylor et al.; Science, **354**, 1260, 2016.

## **Biochemical Properties and Pharmacological Actions of Dietary Phenolic Compounds**

*Kim Kwang Won*

Phenolic compounds are an important bioactive component of human diet rich in fruits and vegetables. Dietary phenolic compounds are usually classified into five groups, namely, flavonoids (e.g., genistein), stilbenes (e.g., resveratrol), phenolic acids (e.g., caffeic acid), lignans (e.g., secoisolariciresinol) and others (e.g., curcumin). Dietary phenolic compounds possess diverse important biochemical properties and functions, including antioxidative and anti-inflammatory activities as well as other novel effects on cellular processes. These important biochemical properties and functions are translated into their critical role in protecting against disease pathophysiology in many animal models of human diseases. Both observational epidemiological studies and interventional clinical trials also suggest potential benefits of dietary phenolic compounds in various human disease processes.

Key words: dietary phenolic compounds, flavonoids, stilbenes, phenolic acids, lignans, biochemical properties, pharmacological actions