

스틸벤류의 합성과 그 생물학적효과

권철진

경애하는 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《과학자, 기술자들은 우리의 원료와 선진과학기술에 의거하여 다른 나라 제품들보다 값이 높으면서도 질이 담보되는 여러가지 용도의 제품들을 더 많이 연구개발하여야 합니다.》

주요식물성분의 하나인 스틸벤은 그 생물학적효과로 하여 식료공업, 제약공업에서 널리 이용되고있으며 화장품공업에서도 첨가제로 쓰이고있다.[2, 5-7]

최근에 레스베라트롤과 같은 스틸벤과 그 유도체들이 높은 항산화활성을 가진다는것이 밝혀져 이에 대한 연구[5]가 심화되고있다.

본문에서는 스틸벤류의 합성과 그 생물학적효과에 대하여 논의하였다.

1. 스틸벤에 대한 일반적리해

식물성방향족화합물들을 크게 5가지 즉 플라보노이드, 스틸벤류, 방향족산류, 리그난류, 기타 화합물들로 구분할수 있다.

스틸벤은 플라보노이드 다음으로 식물에 많이 들어있는 페놀성화합물이다.

스틸벤의 기본구조는 1,2-디페닐에텐으로서 그 구조는 $C_6-C_2-C_6$ 로 되어있다.(그림 1) 시스형과 트랜스형으로 존재하는데 시스형은 립체장애가 있으므로 트랜스형이 더 안정하고 생물학적활성도 높다.

스틸벤과 그 유도체를 통털어 스틸벤류라고 한다. 스틸벤에 여러가지 기능원자단들이 부가되면 다양한 생물학적활성을 나타낼수 있다. 스틸벤류는 식물에서 스트레스로 인하여 유도되는 2차대사산물로서 피토알렉신으로 작용하며 그 생물학적유효성으로 하여 의학과 기능성식료품, 화장품 등에 널리 이용되고있다.[15]

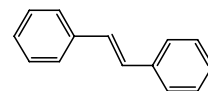


그림 1. 스틸벤의 구조

2. 스틸벤류의 합성

1) 스틸벤류의 생합성

식물에서 스틸벤류의 생합성(그림 2)은 플라보노이드경로와 마찬가지로 페닐알라닌으로부터 시작되며 페닐프로파노이드경로(페닐알라닌→계피산→*p*-쿠마린산→*p*-쿠마로일-CoA→[(세분자의 말로닐-CoA와 결합하여) 테트라케티드중간체 형성]→레스베라트롤)를 거쳐 합성된다.[12]

이 경로는 스틸벤신타제에 의해 촉진되는데 이성화, 글리코실화, 메톡실화, 올리고머화, 이소프레닐화와 같은 여러가지 반응을 통하여 스틸벤유도체들이 생합성된다.

스틸벤합성의 첫 단계는 레스베라트롤과 기타 스틸벤류의 형성이다. 레스베라트롤은 3'-히드록실화와 3-O-글리코실화에 의해 수식되어 주요스틸벤글리코시드의 하나인 아스트린긴으로 된다. 이소라폰틴(주요스틸벤류의 글루코시드)의 형성에는 3'-O-메틸화가

포함된다.[6]

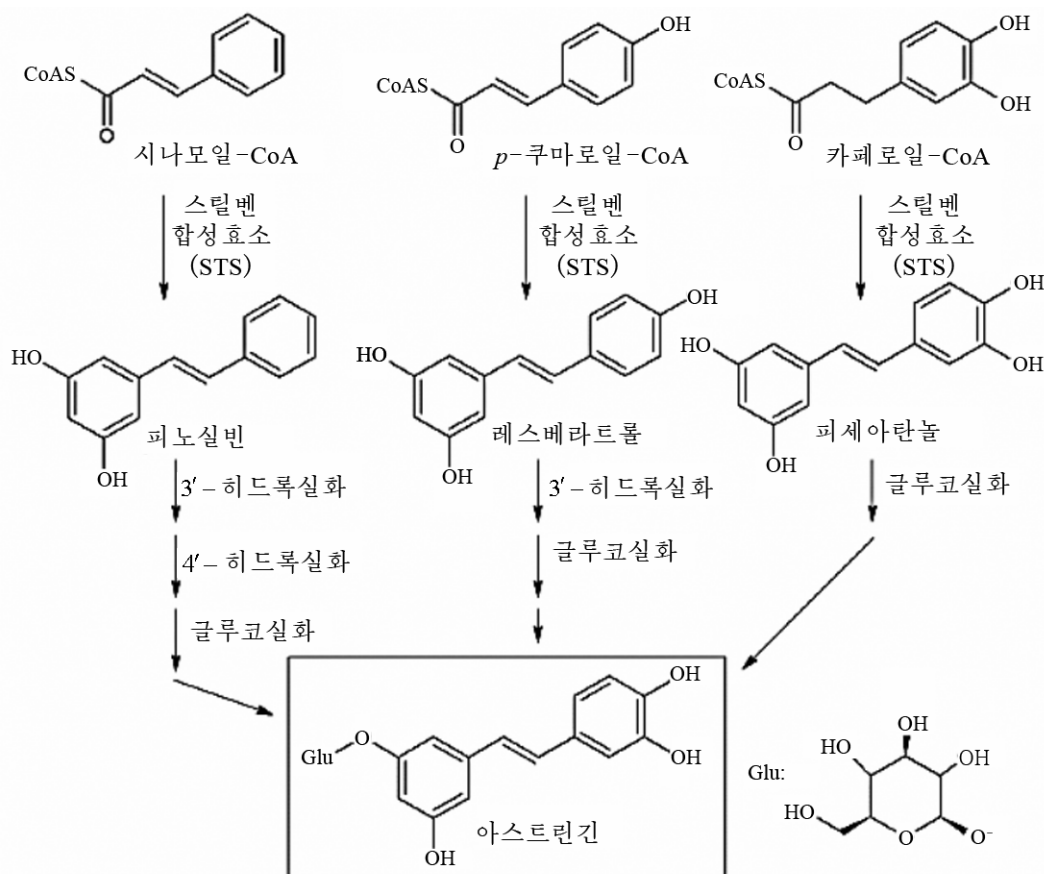


그림 2. 스틸벤류의 생합성경로

바늘잎나무껍질에서 스틸벤류는 글루코시드형태로 존재한다. 이것들은 폴리다린과 레스베라트롤-글루코시드처럼 속칭으로 불리우는 이소라폰틴(3-*O*-β-D-글루코실-3',4',5-트리히드록시스티벤)과 피세이드(3-*O*-β-D-글루코실-4',5-디히드록시스티벤)이다.

또한 스틸벤의 아글루콘으로서 이소라폰티게닌(3,4',5-트리히드록시-3'-메톡시스티벤)과 피세아탄놀(3,3',4',5-테트라히드록시스티벤), 레스베라트롤(3,4',5-트리히드록시스티벤)이 존재한다. 아글루콘은 글루코시드의 물작용분해과정에 생길수 있다.

소나무줄기의 속심에는 피노실빈(3,5-디히드록시스티벤)과 그 메틸화유도체들이 존재한다.

2) 스틸벤류의 화학합성

스티벤류의 화학합성방법에는 여러가지가 있는데 대표적으로 알돌형축합반응, 지그리스트(Siegrist)반응, 위티히(Wittig)반응, 디아조니움염을 통한 반응, 헤크(Heck)반응에 의한 합성방법을 들수 있다.(그림 3)

이밖에도 여러가지 시약들을 리용한 변법들이 많이 개발되어 스틸벤합성에 리용되고있으며 쿤쯔시약을 리용한 스틸벤류의 글루코시드화방법도 현실에서 널리 적용되고있다.

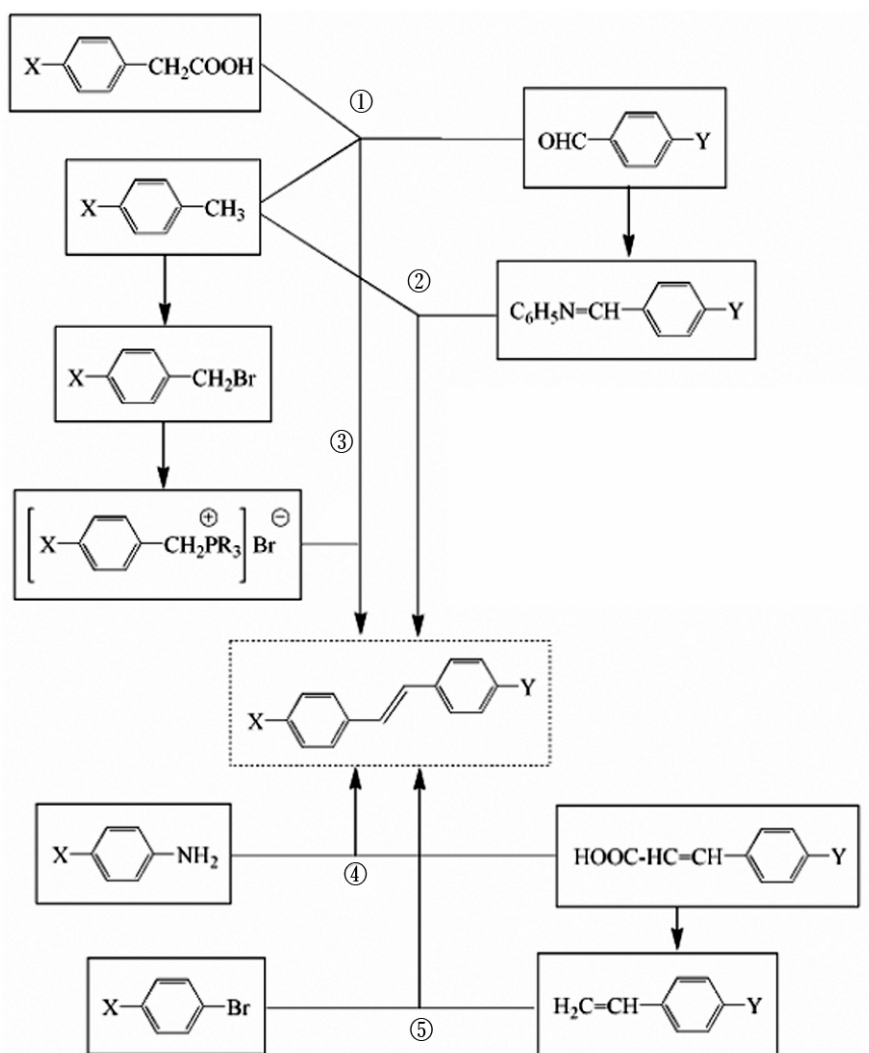


그림 3. 스틸벤의 합성방법들

- ① 알돌형축합반응(피페리딘), ② 지그리스트반응($t-BuOK/DMF$), ③ 위티히반응($RONa/ROH$),
④ 디아조니움염을 통한 반응($HCl/NaNO_2/0^\circ C/Cu^I$), ⑤ 헤크반응
($Pd(OAc)_2R_3P/DMF/(C_2H_5)_3N$)

3. 스틸벤류의 생물학적효과

스틸벤류는 항산화작용, 항로화작용, 티로시나제저해작용, 심장보호작용, 항균 및 항암 작용을 비롯하여 많은 생물학적작용을 나타낸다. 이러한 작용들은 스틸벤골격에 결합한 기능원자단들의 수와 위치에 관계되는데 본질적으로는 기능단들과 스틸벤의 공액2중결합적인 골격구조에 의한것이다.

1) 항산화작용

스틸벤류는 식물에서 만들어지는 폴리페놀화합물로서 효과적인 항산화활성을 나타낸다. 이 물질들은 ROS/RNS들과 활성카르보닐과 같은 활성분자종들을 소거할수 있다.[8, 10]

스틸벤류의 대표적물질인 레스베라트롤은 강력한 항산화제로서 프로톤을 폐놀기에서 유리라디칼으로 옮기는 라디칼소거제로 작용하여 NF- κ B, TNF유도를 줄인다. 레스베라트롤의 ROS소거활성은 L-아스코르빈산보다 9.6배나 높으며 세포보호효과는 α -토코페롤보다 현저히 높다. 다른 스틸벤류들도 항산화능력을 가지고있는데 히드록실기의 구조적위치가 항산화작용에서 중요하다. *Artocarpus lakoocha*에서 추출한 스틸벤류의 항산화활성을 DPPH 소거활성측정법과 TBARS방법으로 측정한 결과 옥시레스베라트롤의 항산화활성이 레스베라트롤보다 거의 2배 높았다.[15]

스틸벤류는 해로운 산화적스트레스와 염증을 막는 항산화활성을 가지고있는데 비만, II형당뇨병, 로인반점, 알츠하이머병과 같은 질병치료에 리용될수 있다. 피노실빈, 피세아탄놀, 프레로스틸벤과 같은 스틸벤류들은 레스베라트롤보다 더 높은 생물활성을 가지고있다.[10] 그리고 피노실빈은 화학발광억제에, 아스트린긴, 이소라폰티게닌, 피세아탄놀 등은 기름질과산화억제에, 이소라폰티게닌은 산화적DNA손상억제에, 아스트린긴, 이소라폰티게닌 등은 파산화라디칼소거에도 매우 효과적이다.

피세아탄놀의 라디칼소거작용 및 그에 따르는 2량체화과정을 보면 그림 4와 같다.[8]

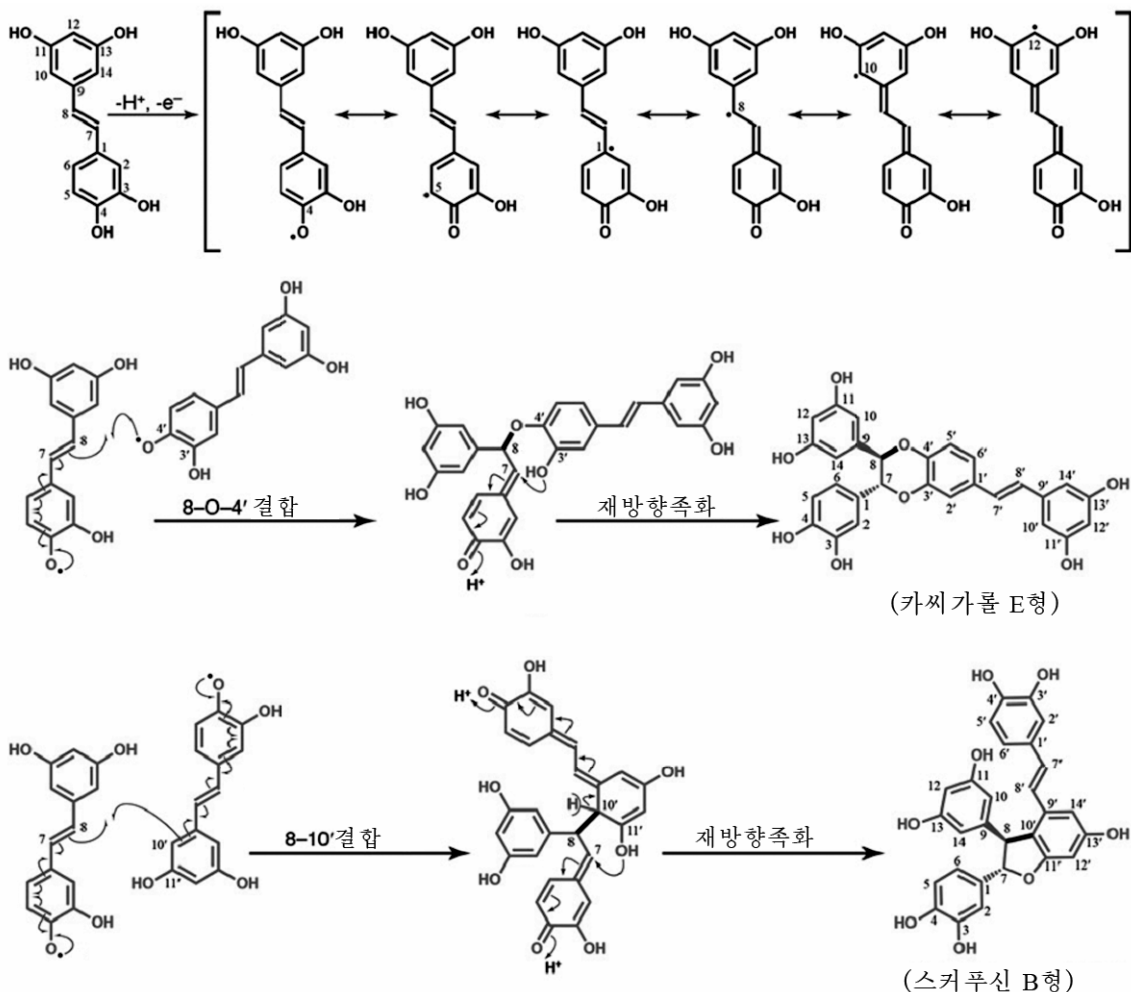


그림 4. 피세아탄놀의 라디칼소거작용 및 라디칼결합반응도식

그림 4에서 보는바와 같이 스틸벤의 히드록실기는 프로톤과 전자를 내주어 라디칼을 소거하고 자기는 안정한 상태의 구멍을 가진 키노이드구조로 전환된다. 이 구멍은 에텐구조를 거쳐 다른 방향족고리에로 이동할수 있다. 이 상태의 스틸벤은 서로 결합하여 2량체를 형성하거나 다른 스틸벤분자의 히드록실기와 결합하여 복잡한 2량체구조를 형성한다.

2) 티로시나제저해작용

레스베라트롤, 옥시레스베라트롤 그리고 피세아란놀과 같은 폴리히드록시스틸벤유도체들은 티로시나제와 높은 친화성을 가지는것으로 하여 매우 우수한 저해효과를 나타낸다.[8, 9] 포도를 비롯한 여러 식물들에 들어있는 레스베라트롤은 멜라닌합성을 감소시키고 티로시나제의 프로모터활성화를 차단하는것으로써 티로시나제활성을 직접 저해한다. 즉 티로시나제(TRP-1과 TRP-2)의 활성을 가역적으로 저해할뿐아니라 그 발현을 억제한다. 이 경우에 멜라닌세포안에서 히드록실화된 스틸벤류의 농도는 높다.

레스베라트롤의 히드록실화유도체인 옥시레스베라트롤(2,3',4,5'-테트라히드록시스틸벤)은 멜라닌생합성에서 물속단계를 촉진하는 티로시나제의 도파옥시다제활성을 저해하는 능력을 가지고있는데 티로시나제의 프로모터활성화를 저해하는 방식으로는 작용하지 않는다. 옥시레스베라트롤(IC₅₀ 1.2 μ mol/L)은 비경쟁저해방식으로 티로시나제의 도파옥시다제활성을 저해하는데 레스베라트롤(IC₅₀ 54.6 μ mol/L)보다 효과가 45배정도 높으며 전형적인 저해제인 누룩산(IC₅₀ 40.1 μ mol/L)보다는 34배 높다.[11]

3,5-디히드록시스틸벤의 시스형과 트란스형은 경쟁저해방식으로 티로시나제의 디페놀라제활성을 저해하며 IC₅₀은 각각 (0.405 \pm 0.013), (0.705 \pm 0.018)mmol/L이다.[9]

옥시레스베라트롤은 B16흑색종세포에서 도파옥시다제의 활성을 저해할뿐아니라 세포성항산화제로 작용하여 멜라닌생성을 억제한다.[15]

히드록시스틸벤화합물들의 티로시나제저해활성은 표 1과 같다.[2]

표 1. 히드록시스틸벤화합물들의 티로시나제저해활성

화합물	티로시나제	
	억제/%	IC ₅₀ /(μ mol·L ⁻¹)
옥시레스베라트롤	97.3 \pm 1.6	1.2
레스베라트롤	63.8 \pm 3.8	54.6
3,5-디히드록시-4'-메톡시스틸벤	57.9 \pm 8.5	78.4
3,4'-디메톡시-5-히드록시스틸벤	<0 \pm 0.3	>100
트리메틸레스베라트롤	<0 \pm 1.3	>100
피세이드	10.2 \pm 2.1	>100
라폰티게닌	58.7 \pm 0.8	76.2
라폰티신	<0 \pm 1.3	>100
누룩산	76.7 \pm 1.1	40.1

3) 항암작용

스틸벤류는 항암활성도 가지고있다. 이미 레스베라트롤, 옥시레스베라트롤, 아스티린긴, 데옥시라폰티게닌, 이소라폰틴, 피세아란놀, 피노실빈과 같이 자연적으로 생성되는 스틸벤류가 항암활성을 가지고있다는것이 밝혀졌다. 레스베라트롤과 그 유도체들은 *in vitro* 조건에서 결장, 전위선, 유선, 취장, 란소, 흑색종, 머리와 목을 비롯한 많은 조직과 기관, 부위들에서 배양암세포들의 증식을 억제하였다.[4]

레스베라트롤은 대부분의 항암제들과는 달리 암발생의 초기로부터 증식, 전이에 이르는 모든 단계에 다 작용하여 암세포의 증식을 억제하는데 그 능력이 현재 암치료를 널리 리

용되고있는 화학약물인 히드록시노소보다 25배 높다.

레스베라트롤은 또한 분자구조가 녀성호르몬인 에스트로젠과 비슷하며 에스트로젠부족과 관련되는 유선암, 전위선암, 자궁암 등 암성질환과 성기능장애, 갱년기장애, 젖분비장애 등의 예방과 치료에도 효과적인것으로 하여 일명 《식물에스트로젠》으로 불리우고있다.[3] 그리고 간암, 폐암, 백혈병을 비롯하여 다른 암들도 효과적으로 예방치료할수 있어 지금 레스베라트롤은 탁솔이후의 새로운 록색항암약물로 인정되고있다.

또한 합성스티벤인 3'-히드록시스티벤은 HL60세포에 대한 효과성이 레스베라트롤보다 높으며 3,4,5-트리메톡시-4'-브롬-시스-스티벤도 역시 레스베라트롤보다 더 효과적으로 결장암세포의 증식을 억제한다.[4] 스티벤류의 항암물리성을 보면 기본적으로 전사인자인 NF- κ B의 저해, 시토크롬 P450효소의 조절, 에스트로젠접수체(ER)와 같은 핵접수체의 활성화, 페록시솜-증식활성화접수체(PPAR), 시클로옥시게나제와 같은 염증관련효소들의 발현과 활성억제, 시르투인의 조절 등이다.[1]

4) 항로화작용

붉은포도주속의 레스베라트롤이 수명을 늘이는 작용이 있다는것은 오래전부터 알려졌다.[5] 일반적으로 사람이나 동물의 몸안에는 영양부족, 방사선, 자외선과 같은 빛복사, 강한 스트레스를 받을 때에만 활성화되어 세포를 보호하는 시르투인이라고 하는 효소가 있는데 레스베라트롤은 바로 이 효소를 활성화시켜 세포의 노화를 억제한다.

시험에 의하면 레스베라트롤을 먹었을 때 수명이 대조에 비하여 누에에서 30~40%, 물고기에서 60%나 늘어났고 특히 흰쥐인 경우 2배나 늘어났다.[3]

5) 심장혈관계통에 대한 보호작용

심장혈관계통질환발생에서 산화적스트레스와 염증이 기본요인으로 되기때문에 심장혈관보호작용에서 중요한것은 항산화 및 항염증활성이다.[15]

스티벤류의 심장혈관보호작용은 크게 심장혈관조직들에서 산화스트레스 및 염증을 억제하고 혈관계에서 NO가동률을 높이며 항혈소판작용을 하고 Sirt1신호전달을 자극하여 심장혈관기능을 증대시키는것으로 볼수 있다. 레스베라트롤은 폐놀기에서 유리라디칼에로 프로톤을 이동시켜 ROS의 생성을 줄이고 NF- κ B를 저해한다. 또한 NO를 가동화시켜 혈관을 확장시키고 혈관내피세포에서 Ca^{2+} -활성화된 K^+ (K-Ca)통로의 활성을 증가시킨다. 그리고 에이코자노이드대사를 변화시키고 기름질과산화를 줄이며 GLUT-4의 발현을 감소시킨다.

레스베라트롤은 스트레스저항성, 기름질대사, 세포성호흡, 인슐린생성과 염증 등에 관여하는 NAD의존성데아세틸라제, 시르투인-1, Sirt1의 활성화제로 작용한다. 레스베라트롤에 의해 Sirt1경로가 자극되면 심근증에 걸린 실험동물의 심장장애가 개선된다.

레스베라트롤은 붉은포도주속에 1L당 1.5~3mg 들어있으며 다른 폴리페놀류물질과 같은 항산화활성뿐아니라 혈소판의 응집을 억제하고 혈관을 확장시키는것과 같은 생리활성도 가지고있어 심장혈관질환의 예방과 치료에 매우 효과적이다. 시험에 의하면 붉은포도주를 1 000배로 희석하였을 때에도 혈전의 원인으로 되는 혈소판의 응집이 80%나 억제되었다.[5] 2,3,5,4'-테트라히드록시스티벤-2-O- β -D-글루코시드(TSG)는 당뇨병성심근증에 대한 보호효과를 나타낸다. TSG는 STZ로 유도한 당뇨병에 걸린 흰쥐에서 세포질의 포도당이나 인슐린농도, 몸질량에는 영향을 주지 않고 심근지방증과 HSP-70, SIRT1단백질의 발현, NAD(P)H옥시다제활성, 산화적스트레스표식자 등 당뇨병성심장병의 발병지표들에 뚜렷한 억제효과를 나타냈다. 또한 아폽토시스단백질인 Bax와 Bcl-2를 조절한다.[14]

3,3',4',5-테트라히드록시스틸벤, 3,4,4',5-테트라히드록시스틸벤, 3,3',4,4',5,5'-헥사히드록시스틸벤과 같은 레스베라트롤유도체들은 레스베라트롤보다 6 600배나 더 높은 항라디칼활성을 가지고있다.[10]

6) 기타 작용

스틸벤류는 이밖에도 항염증, 항균, 항비루스, 항에이즈, 항결핵, 항말라리아작용과 신경보호작용, 당뇨병치료작용도 가지고있다.[6, 13]

스틸벤류는 시클로옥시게나제-2를 선택적으로 저해하여 항염증 및 항암작용을 나타낸다. 시클로옥시게나제(COX)는 프로스타노이드 즉 프로스타글란딘, 프로스타시클린, 트롬복산의 합성을 촉진하는 효소이다. COX-1은 대부분의 체세포에서 구성적으로 발현되며 항상성조절에 참가하는 프로스타글란딘을 생성한다. COX-2는 대부분 유도발현되며 발열, 아픔, 염증에 대한 감수성을 촉진하는 프로스타글란딘을 생성한다. COX는 또한 여러 암조직에서 과잉발현되어 종양을 형성한다. 따라서 COX-2의 선택적인 저해제는 암치료와 심장혈관보호작용에서 치료약으로 리용될수 있다.[8] 레스베라트롤의 유도체들인 3,3',4',5-테트라히드록시스틸벤과 3,3',4,4',5,5'-헥사히드록시스틸벤은 높은 친화성으로 COX-2를 선택적으로 저해한다.[15]

스틸벤류는 또한 항에이즈작용을 나타낸다.[3, 6] 피세아탄놀의 HIV-1 프로테아제저해활성은 IC_{50} 25.4 μ g/mL이고 레스베라트롤은 IC_{50} 85.0 μ g/mL였으며 옥시레스베라트롤의 작용효과는 크게 없었다.(표 2) 이 결과는 스틸벤의 골격에서 히드록실기의 수와 그 위치가 HIV-1 프로테아제저해활성에서 큰 차이를 나타낸다는것을 보여주고있다.

스틸벤류는 또한 항비루스작용을 나타낸다. 3,4',5-트리히드록시스틸벤(레스베라트롤)은 여러 가지 DNA와 RNA비루스에 대한 항비루스활성을 가지는데 비루스에 직접 작용하는것이 아니라 세포의 대사경로를 변화시켜 감염을 방해한다. 단순 포진비루스(HSV) HSV-1과 HSV-2에 감염되었을 때 처음 6h동안 레스베라트롤을 적용하면 비루스의 복제가 분량의존적으로 억제된다. 또한 VZV(띠모양수두비루스), HCMV(사람사이토메갈로비루스), EBV(엡스타인-바비루스)도 레스베라트롤에 의해 복제가 억제된다. 이 약물은 또한 *in vitro*에서 비루스DNA합성을 억제하여 폴리오마비루스의 복제를 저해하며 복제말기에 비루스단백질의 전사를 감소시키는 방식으로 *in vitro*와 *in vivo*에서 돌림감기비루스에 대한 강한 항비루스활성을 나타낸다. 레스베라트롤을 비롯하여 스틸벤류는 또한 HIV 비루스와 우두비루스에 대해서도 저해작용을 나타낸다.(그림 5) 그러나 C형간염비루스의 복제는 증가시킨다.

3,5,2',4'-테트라히드록시스틸벤(옥시레스베라트롤)도 항비루스활성을 나타낸다. 이 물질의 HSV-1과 VZV감염에 대한 저해활성이 이미 알려졌다. 레스베라트롤과 옥시레스베라트롤은 ASFV(아프리카돼지열병비루스)에 대한 저해작용도 나타내는데 초기의 단백질합성을 억제하지 않지만 비루스DNA복제를 억제시키고 말기비루스단백질합성과 비루스립자형성을 차단하는 방식으로 작용한다.

스틸벤류는 또한 항결핵활성을 나타낸다.[11] 여러가지 합성스틸벤들은 *Mycobacterium*

표 2. 여러가지 스틸벤 및 유도체들의 HIV-1 프로테아제저해활성

화합물	$IC_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
피세아탄놀	25.4
크리소파놀	73.5
옥시레스베라트롤	>100
레스베라트롤	85.0
에모딘	>100
알로에에모딘	>100
레인	>100
아세틸펩스타틴	2
(양성대조)	

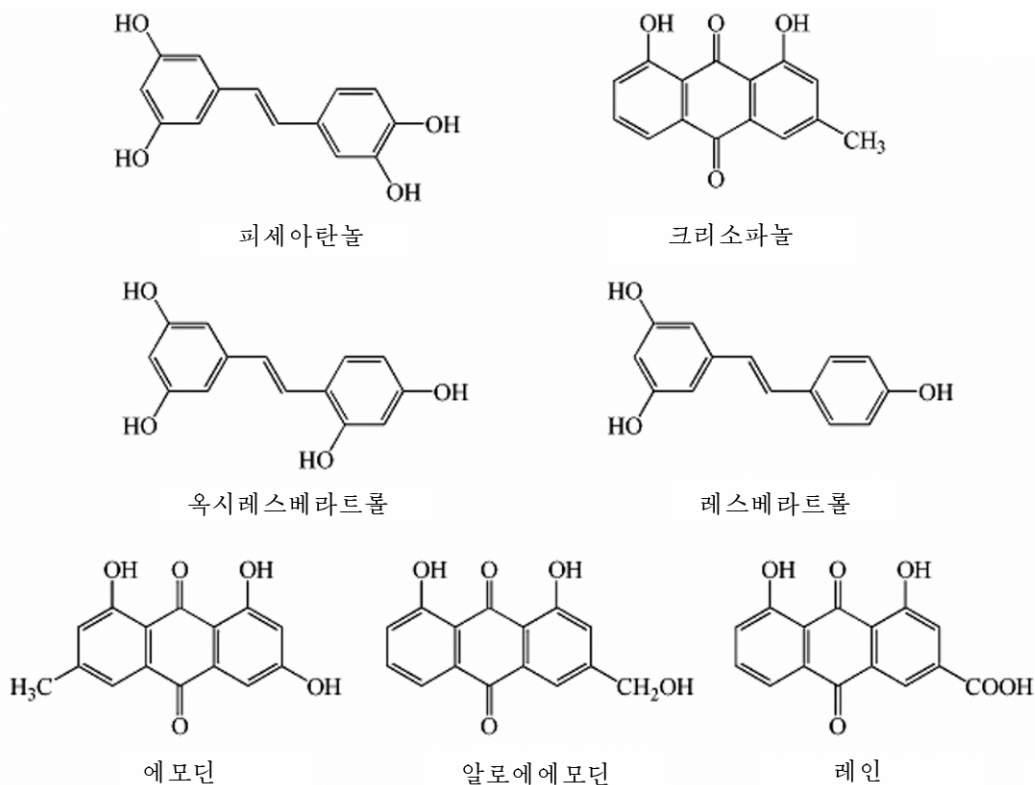


그림 5. 항HIV-1 프로테아제활성을 가진 스틸벤류와 기타 물질들의 구조

*tuberculosis*에서 핵모양체결합단백질(NAP)이 DNA에 결합하는것을 억제하여 세균계놈구조를 유지하지 못하게 하는 방식으로 결핵균의 증식을 억제한다.

이밖에도 스틸벤류는 신경세포보호작용을 가지고있고 일시적인 대뇌빈혈에 의한 신경세포죽음을 방지하는 효과도 가지고있어 그 리용효과는 커다란 주목을 끌고있다.

참 고 문 헌

- [1] 김일성종합대학학보 생명과학, 64, 3, 104, 주제107(2018).
- [2] Arif Budiman et al.; The International Research Journal of Pharmacology, 9, 6, 76, 2018.
- [3] Clarissa Caruana et al.; Biomirror, 6, 10, 100, 2015.
- [4] Fernanfdo R. Pavan et al.; The Scientific World Journal, 11, 1113, 2011.
- [5] Harri Latva-Mäenpää et al.; Bioactive and Protective Polyphenolics from Roots and Stumps of Conifer Trees(Norway Spruce and Scots Pine), Chemistry Faculty of Science University of Helsinki Finland, 1~74, 2017.
- [6] I. Galindo et al.; Antiviral Research, 91, 57, 2011.
- [7] Jiaa Park et al.; Archives of Dermatological Research, 306, 5, 475, 2014.
- [8] J. A. de Oliveira et al.; World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5, 12, 133, 2016.
- [9] Kang-Kang Song et al.; Biochemical and Biophysical Research Communications, 342, 1147, 2006.
- [10] M. A. Reis Junior et al.; World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5, 7, 2016.

- [11] N. H. Shin et al.; Biochemical and Biophysical Research Communications, 243, 801, 1998.
- [12] Nan Deng et al.; Electronic Journal of Biotechnology, 25, 43, 2007.
- [13] Su A Pak et al.; Appl. Chem. Eng., 24, 5, 483, 2013.
- [14] Shouyi Gan et al.; Journal of the American College of Cardiology, 66, 16, 2015.
- [15] Teerapat Rodboon et al.; Health Sciences, 13, 4, 261, 2016.

주체109(2020)년 10월 5일 원고접수

Synthesis of Stilbenes and Its Biological Effects

Kwon Chol Jin

Stilbenes, one group of plant components, have high biological effects, so now stilbenes and its derivatives are used as additives in the foodstuff industry, the pharmaceutical industry and cosmetics.

In this article, the chemical synthesis of stilbenes and its derivatives, and its biological effects were introduced in detail.

Keywords: stilbenes, stilbene derivatives, biological effect