

활성산소의 역설: 생명과 질병 속 활성종의 이중적 역할 해부

제 1부: 산화환원 생물학의 기초: 역사적 및 화학적 관점

산화환원 생물학 분야는 생명에 필수적인 산소가 어떻게 동시에 독성을 가질 수 있는지에 대한 근본적인 역설을 해결하려는 시도에서 탄생했다. 호기성 대사의 진화는 생명체에 전례 없는 에너지 효율성을 제공했지만, 동시에 반응성이 높은 부산물인 활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROS)이라는 피할 수 없는 도전을 안겨주었다.¹ 이 첫 번째 장에서는 자유 라디칼이라는 혁명적 개념의 등장부터 ROS가 생물학적 신호 전달의 핵심 요소로 인식되기까지, 이 분야를 형성한 지적이고 화학적인 기반을 추적한다. 이러한 역사적 맥락은 과학적 사고의 진화와 이 분야를 정의한 핵심적인 발견들을 이해하는 데 필수적이다.

1.1 새로운 화학의 여명: 자유 라디칼에서 산소 독성까지

1.1.1 3가 탄소의 발견

산화환원 생물학의 지적 기원은 1900년 모지스 고펜버그(Moses Gomberg)의 연구로 거슬러 올라간다.² 그는 트리페닐메틸 라디칼을 발견함으로써, 짝을 이루지 않은 전자를 가진 분자, 즉 자유 라디칼이 독립적으로 존재할 수 있음을 증명했다. 이 발견은 당시 화학계의 통념을 뒤엎는 혁명적인 것이었으며, 불안정한 중간체가 아닌 안정한 자유 라디칼의 존재 가능성을 열어주었다. 이는 훗날 생물학적 시스템 내에서 생성되는 반응성이 높은 분자들을 이해하는 화학적 토대를 마련했다.

1.1.2 "산소 독성의 자유 라디칼 이론"

생물학적 맥락에서 자유 라디칼의 중요성이 처음으로 대두된 것은 1954년 레베카 거쉬만(**Rebeca Gerschman**)과 동료들에 의해서였다. 그들은 고압 산소의 독성과 이온화 방사선의 유해 효과가 산소 자유 라디칼이라는 공통된 메커니즘을 통해 설명될 수 있다는 "산소 독성의 자유 라디칼 이론"을 제안했다.² 이 이론은 생명 유지에 필수적인 산소가 어떻게 세포에 해를 끼칠 수 있는지에 대한 최초의 설득력 있는 가설을 제시했으며, 자유 라디칼이 단순한 화학적 호기심의 대상을 넘어 생물학적 손상의 핵심 원인일 수 있음을 시사했다.

1.1.3 초기 화학적 통찰

이러한 생물학적 가설이 힘을 얻는 데에는 펜톤(**Fenton**) 반응의 발견이 중요한 역할을 했다. 이 반응은 과산화수소(H_2O_2)가 철과 같은 전이 금속 이온 존재 하에 매우 반응성이 높은 산화제를 생성할 수 있음을 보여주었다.² 훗날 이 강력한 산화제는 수산화 라디칼($HO\cdot$)로 밝혀졌으며, 펜톤 반응은 생체 내에서 상대적으로 덜 해로운 H_2O_2 가 어떻게 가장 파괴적인 ROS로 전환될 수 있는지에 대한 화학적 메커니즘을 제공했다.

1.2 노화의 자유 라디칼 이론: 덴함 하만(**Denham Harman**)의 지속적인 가설

1.2.1 최초의 가정 (1956)

1956년, 덴함 하만은 거쉬만의 산소 독성 이론과 "생활 속도 이론"(대사율이 수명에 반비례한다는 개념)에서 영감을 받아 "노화의 자유 라디칼 이론"을 제창했다.³ 이 이론의 핵심은 정상적인 대사 과정, 특히 호흡 과정에서 필연적으로 생성되는 자유 라디칼이 세포 내 거대분자에 비가역적인 손상을 축적시키고, 이것이 바로 노화 현상의 근본적인 원인이라는 것이다.³ 당시로서는 생물학적 시스템 내에서 자유 라디칼의 존재 자체가 회의적이었기 때문에, 하만의 이론은 매우 선구적인 것이었다.³

1.2.2 노화의 미토콘드리아 이론으로의 진화 (1972)

하만은 1972년에 자신의 이론을 더욱 정교하게 발전시켜 "노화의 미토콘드리아 이론"을 제시했다.³ 그는 세포 내 에너지 생산의 중심지인 미토콘드리아가 내인성 ROS의 주요 발생원이며, 미토콘드리아 DNA(mtDNA)가 ROS 공격의 핵심 표적이라고 주장했다.³ 미토콘드리아는 ROS 생성 장소와 가깝고, 핵 DNA와 달리 히스톤 단백질의 보호를 받지 못하며 복구 능력도 제한적이어서 산화적 손상에 특히 취약하다. 이 이론은 "악순환" 가설을 낳았다. 즉, ROS가 mtDNA를 손상시키면 미토콘드리아 호흡 사슬의 기능이 저하되고, 이는 다시 더 많은 ROS 생성을 유발하여 mtDNA 손상을 가속화하며, 이 과정이 반복되면서 노화가 진행된다는 것이다.³

1.2.3 현대적 맥락과 비판

하만의 이론은 노화 연구의 패러다임을 바꾸었으며, 수십 년간 이 분야의 연구를 이끌어왔다. 그러나 최근 연구들은 ROS가 단순히 해로운 부산물이 아니라, 세포 신호 전달과 항상성 유지에 필수적인 역할을 한다는 사실을 밝혀냈다.⁹ 이는 ROS와 노화의 관계가 단순한 손상 축적 모델보다 훨씬 복잡함을 시사한다. 예를 들어, 낮은 수준의 ROS는 오히려 스트레스 저항성을 높이고 수명을 연장하는 적응 반응을 유도할 수 있는데, 이는 "미토콘드리아 호르메시스(mitohormesis)"라는 개념으로 발전했으며, 9부에서 자세히 다룰 것이다.

1.3 수호자의 발견: 맥코드(McCord), 프리도비치(Fridovich), 그리고 초과산화물 불균등화효소(SOD)

1.3.1 우연한 발견

1968-1969년, 조 맥코드(Joe McCord)와 어윈 프리도비치(Irwin Fridovich)의 발견은 산화환원 생물학 분야에 있어 결정적인 전환점이 되었다. 그들은 당시 기능이 알려지지 않았던 구리 함유 단백질인 에리트로쿠프레인(erythrocuprein)이 실제로는 초과산화물 라디칼($O_2^{\cdot-}$)을 촉매적으로 제거하는 효소라는 사실을 규명했다.¹¹ 이 발견은 생물학적

시스템 내에서 초과산화물이 실제로 생성된다는 최초의 명확한 증거를 제시했을 뿐만 아니라, 생명체가 이러한 라디칼의 위협에 맞서기 위해 특수한 효소적 방어 체계를 진화시켰음을 보여주었다.

1.3.2 획기적인 실험

그들의 발견은 잔틴 산화효소(xanthine oxidase)와 시토크롬 c를 이용한 정교한 동역학 실험에서 비롯되었다. 연구팀은 잔틴 산화효소가 시토크롬 c를 환원시키는 반응이 산소를 필요로 하며, 특정 단백질(나중에 SOD로 밝혀짐)에 의해 경쟁적으로 억제된다는 사실을 관찰했다.¹¹ 맥코드는 이 현상이 잔틴 산화효소에서 생성된 반응성이 높은 중간체, 즉 초과산화물 라디칼이 용액을 통해 시토크롬 c로 전자를 전달하며, 억제 단백질은 이 중간체를 촉매적으로 제거함으로써 반응을 방해한다고 추론했다.¹¹ 이 가설은 동역학 실험을 통해 완벽하게 입증되었고, 이로써 초과산화물 불균등화효소(Superoxide Dismutase, SOD)라는 새로운 효소의 기능이 정의되었다.¹¹

1.3.3 유산과 영향

SOD의 발견은 현대 산화환원 생물학의 탄생을 알리는 신호탄이었다. 이는 생체 내 자유 라디칼 생성을 확증하고, 항산화 방어 시스템 연구의 문을 활짝 열었다.¹ 이 발견 이후, 과학자들은 다양한 항산화 효소와 분자들을 발견하고, ROS가 단순히 손상 물질이 아니라 복잡한 세포 신호 전달 네트워크의 일부임을 이해하기 시작했다.

1.4 주요 활성산소종의 화학적 특성

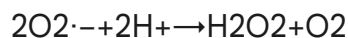
ROS의 생물학적 역할을 이해하기 위해서는 각 분자의 고유한 화학적 특성을 명확히 구분하는 것이 필수적이다. 이들의 반응성, 안정성, 확산 능력의 차이가 손상 유발 인자로서의 역할과 신호 전달 분자로서의 역할을 결정하기 때문이다.

1.4.1 용어 정의

먼저 용어를 명확히 할 필요가 있다. "자유 라디칼(free radical)"은 짝을 이루지 않은 전자를 하나 이상 포함하는 모든 원자 또는 분자를 지칭하며, 이로 인해 반응성이 매우 높다.¹⁵ 생물학적으로 중요한 자유 라디칼에는 초과산화물 음이온($O_2^{\cdot-}$)과 수산화 라디칼($HO^{\cdot}$)이 포함된다. 반면, "활성산소종(ROS)"은 더 넓은 개념으로, 자유 라디칼뿐만 아니라 과산화수소(H_2O_2)와 같이 라디칼은 아니지만 높은 산화력을 가진 산소 유래 분자들을 모두 포함한다.¹⁷

1.4.2 초과산화물 음이온($O_2^{\cdot-}$)

초과산화물 음이온은 분자 산소(O_2)가 하나의 전자를 받아 환원될 때 생성되는 1차적인 ROS이다.¹⁵ 이는 라디칼인 동시에 음이온의 특성을 지닌다. 다른 라디칼에 비해 반응성은 비교적 낮지만, 철-황 클러스터를 가진 효소(예: 아코니타제)를 비활성화시킬 수 있다.²¹ 음전하를 띠고 있어 세포막을 쉽게 통과하지 못하므로, 생성된 위치 근처에서 작용하는 경향이 있다. 생물학적으로 가장 중요한 반응은 SOD에 의해 촉매되거나 자발적으로 일어나는 불균등화 반응으로, 이를 통해 과산화수소와 산소 분자가 생성된다.¹⁵



1.4.3 과산화수소(H_2O_2)

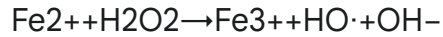
과산화수소는 라디칼이 아니며, 초과산화물의 불균등화 반응이나 2전자 환원 과정을 통해 생성된다.¹⁹ 전이 금속 이온이 없는 상태에서는 반응성이 비교적 낮고 안정적이다.¹⁷ 전기적으로 중성이며 크기가 작아 아쿠아포린과 같은 채널을 통해 세포막을 쉽게 투과할 수 있다.²³ 이러한 특성, 즉 상대적 안정성과 막 투과성 덕분에

H_2O_2 는 한 구획에서 생성되어 다른 구획의 표적 분자에 영향을 미칠 수 있는 이상적인 2차 신호 전달 분자로 기능한다.¹⁸

1.4.4 수산화 라디칼($HO^{\cdot}$)

수산화 라디칼은 생체 내에서 가장 반응성이 높고 파괴적인 ROS이다.¹⁹ 주로

H₂O₂가 환원된 철(Fe²⁺)이나 구리(Cu⁺) 이온과 반응하는 펜톤 반응 또는 하버-바이스 반응을 통해 생성된다.⁵



수산화 라디칼은 반감기가 극도로 짧고 반응성이 매우 높아, 생성된 위치에서 확산이 제한된 채 주변의 거의 모든 생체 분자(DNA, 단백질, 지질)와 무차별적으로 반응한다.¹⁹ 이러한 비선택적이고 높은 반응성 때문에 수산화 라디칼은 신호 전달 분자로서의 역할은 거의 없으며, 주로 산화적 손상의 최종 실행자로 간주된다.

이처럼 각 ROS 종의 고유한 화학적 특성은 그들의 생물학적 운명을 결정한다. 극도로 반응성이 높은 수산화 라디칼은 순수한 손상 인자로 작용하는 반면, 상대적으로 안정하고 막 투과성이 있는 과산화수소는 이상적인 신호 전달 분자로 기능한다. 초과산화물은 이 두 가지 경로의 주요 전구체 역할을 한다. 이러한 화학적 분화는 ROS가 손상과 신호 전달이라는 이중적 역할을 수행하는 근본적인 이유를 설명해 준다.

표 1: 주요 활성산소종(ROS) 및 그 특성

종 이름	화학적식	라디칼 여부	주요 생성원	상대적 반응성	주요 생물학적 역할
초과산화물 음이온	O ₂ ⁻	라디칼	미토콘드리아 ETC, NADPH 산화효소	중간	H ₂ O ₂ 및 기타 ROS의 전구체, 특정 효소 비활성화
과산화수소	H ₂ O ₂	비-라디칼	$\text{O}_2^{\bullet -}$ 의 불균등화, 과산화소체	낮음 (금속 부재 시)	세포 신호 전달(2차 신호전달자), 펜톤 반응을 통한 HO· 생성
수산화 라디칼	HO·	라디칼	펜톤/하버-바이스 반응, 방사선	매우 높음	DNA, 단백질, 지질에 대한 비선택적이고 심각한 산화적 손상

제 2부: 세포 내 용광로: 내인성 활성산소종의 생성원

세포는 생명 활동을 유지하는 과정에서 다양한 장소와 메커니즘을 통해 ROS를 지속적으로 생성한다. ROS 생성의 기원을 이해하는 것은 매우 중요하다. 왜냐하면 ROS가 생성되는 위치가 종종 그 표적과 생물학적 결과(손상 대 신호 전달)를 결정하기 때문이다. 이 장에서는 세포 내 주요 ROS 생성 장소와 그 기작을 해부하여, 미토콘드리아의 '부산물' 생성과 NADPH 산화효소의 '의도적' 생성 사이의 근본적인 차이점을 조명한다.

2.1 ROS 공장으로서의 미토콘드리아 발전소

세포 내 ROS의 90% 이상이 미토콘드리아의 산화적 인산화 과정에서 부산물로 생성된다.¹⁹ 이는 고도로 효율적인 ATP 생산 과정에 내재된 불가피한 결과이다. 전자전달계(Electron Transport Chain, ETC)를 따라 전자가 이동하는 과정에서 일부 전자가 최종 수용체인 산소에 도달하기 전에 '누출'되어 산소를 불완전하게 환원시키면서 초과산화물이 형성된다.²⁰

2.1.1 전자전달계(ETC)의 주요 생성 부위

- **복합체 I (NADH:유비퀴논 산화환원효소):** 미토콘드리아 기질(matrix)로 초과산화물을 방출하는 주요 부위 중 하나이다. 이곳에서의 ROS 생성은 기질 내 NADH/NAD⁺ 비율과 막 전위에 매우 민감하게 반응한다.²⁷ 높은 막 전위와 환원된 조효소 Q(CoQ) 풀은 복합체 I에서의 전자 누출을 촉진한다.²⁹
- **복합체 III (유비퀴놀:시토크롬 c 산화환원효소):** 복합체 III는 미토콘드리아 기질과 막간 공간(intermembrane space) 양쪽으로 초과산화물을 방출할 수 있는 독특한 부위이다.²⁰ 막간 공간으로 방출된 ROS는 미토콘드리아 외막의 포린 채널을 통해 세포질로 비교적 쉽게 확산될 수 있어, 세포질 신호 전달에 중요한 역할을 할 수 있다.²⁰
- **복합체 II (숙신산 탈수소효소):** 복합체 II 역시 ROS 생성에 기여하며, 특히 역전자 전달(Reverse Electron Transport, RET) 조건에서 그 역할이 두드러진다. RET는 전자가 복합체 II에서 유비퀴논 풀을 거쳐 복합체 I로 역류하는 현상으로, 이 과정에서 대량의 초과산화물이 생성될 수 있다.²⁷

2.1.2 미토콘드리아 ROS 생성의 조절

미토콘드리아의 ROS 생성률은 고정된 값이 아니며, 다양한 생리적 요인에 의해 조절된다. 대사 기질의 종류(예: 포도당 대 지방산)는 NADH와 FADH₂의 생산 비율을 변화시켜 ETC의 전자 흐름과 ROS 생성을 조절한다.³¹ 예를 들어, 지방산 산화는 FADH₂의 비율을 높여 복합체 I에서의 RET를 통한 ROS 생성을 촉진할 수 있다.³¹ 또한, 호흡률, ATP 수요, 미토콘드리아 막 전위 등도 ROS 생성에 직접적인 영향을 미친다.²⁹

2.2 전문적인 ROS 생성기: NADPH 산화효소(NOX) 계열

미토콘드리아가 대사의 부산물로 ROS를 생성하는 것과 달리, NADPH 산화효소(NOX) 계열의 효소들은 ROS 생성을 주된 기능으로 하는 '전문적인' 생성기이다.³² 이들은 특정 생리적 자극에 반응하여 조절된 방식으로 ROS를 생성하며, 이는 면역 방어, 세포 신호 전달 등 필수적인 생명 현상에 기여한다.

2.2.1 식세포 산화효소 (NOX2)

NOX 계열의 원형인 NOX2(과거에는 gp91phox로 불림)는 호중구와 같은 식세포에서 "호흡 폭발(respiratory burst)"을 일으켜 다량의 초과산화물을 생성함으로써 침입한 병원체를 사멸시키는 데 핵심적인 역할을 한다.¹⁵ NOX2의 활성화는 복잡한 조립 과정을 필요로 한다. 휴지기 상태에서는 막 결합 소단위체(NOX2와 p22phox)와 세포질 소단위체(p47phox, p67phox, p40phox, Rac GTPase)가 분리되어 있다. 자극을 받으면 세포질 소단위체들이 인산화되어 구조적 변화를 겪고 막으로 이동하여 활성 효소 복합체를 형성한다.³³

2.2.2 비-식세포 NOX 동형효소 (NOX1, NOX3-5, DUOX1/2)

NOX2 외에도 다양한 조직에서 특이적으로 발현되며 고유한 활성화 기전을 갖는 여러

동형효소들이 존재한다.

- **NOX1:** 주로 결장 상피세포와 혈관 평활근 세포에서 발현되며, NOX2와 유사하게 조절 소단위체를 필요로 한다.
- **NOX4:** 여러 조직에서 발현되며, 다른 NOX 효소들과 달리 구성적으로 활성을 띠고 주로 초과산화물 대신 H₂O₂를 직접 생성하는 독특한 특징을 가진다.³⁹
- **NOX5:** 칼슘 농도에 의해 직접적으로 활성화되는 칼슘 결합 EF-hand 도메인을 가지고 있어, 조절 소단위체 없이도 활성화될 수 있다.³³
- **DUOX1/2:** 주로 갑상선에서 발견되며, 갑상선 호르몬 합성에 필요한 H₂O₂를 생성한다.

이러한 비-식세포 NOX 동형효소들은 혈관 기능 조절, 세포 성장, 분화 등 다양한 생리적 과정에서 신호 전달용 ROS를 생성하며, 이들의 과도한 활성화는 심혈관 질환, 암 등 여러 질병의 발병에 기여하는 것으로 알려져 있다.³²

2.3 기타 세포 내 ROS 생성 지점

미토콘드리아와 NOX 계열 외에도 세포 내 여러 구획과 효소들이 ROS 생성에 관여한다.

- **소포체 (Endoplasmic Reticulum, ER):** 단백질 접힘과 이황화 결합 형성 과정에서 산화적 환경이 요구되며, 이 과정에서 ROS가 생성된다. 과도한 단백질 합성 요구는 ER 내 ROS 축적을 유발하여 "ER 스트레스"를 일으킬 수 있다.¹⁵
- **과산화소체 (Peroxisomes):** 매우 긴 사슬 지방산의 베타 산화와 같은 다양한 산화 반응을 수행하는 소기관으로, 이 과정에서 다수의 산화효소들이 H₂O₂를 대량으로 생성한다.¹⁵
- **기타 효소적 생성원:** 잔틴 산화효소(Xanthine Oxidase)는 허혈-재관류 손상 시 퓨린 대사 과정에서 ROS를 생성하는 주요 원인으로 지목된다. 또한, eNOS(endothelial Nitric Oxide Synthase)가 보조 인자인 테트라하이드로바이오프테린(BH₄)이 부족할 때 '짝풀림(uncoupling)'되어 산화질소 대신 초과산화물을 생성할 수 있다. 시토크롬 P450 효소 계열 역시 약물 및 외인성 물질 대사 과정에서 ROS를 생성한다.¹⁵

이처럼 세포 내 ROS 생성은 특정 소기관이나 효소에 국한되지 않고, 다양한 대사 및 신호 전달 경로와 연계되어 여러 구획에서 동시다발적으로 일어난다. 미토콘드리아 ETC에서 생성되는 ROS는 주로 대사 상태를 반영하는 부산물로서 종종 병리학적 과정과 연관되는 반면, NOX 계열 효소에 의해 생성되는 ROS는 특정 신호를 전달하기 위한 의도적인 산물로서 생리적 기능에 필수적이다. 이러한 '부산물'과 '의도적 산물' 사이의 구분은 산화환원 생물학의 핵심 원리이며, ROS의 이중적 역할을 이해하는 데 근본적인 틀을 제공한다. 또한, ROS가 생성되는 세포 내 위치는 그 생물학적 결과를 결정하는 중요한

요인이다. 기질에서 생성된 ROS는 주로 미토콘드리아 내부 구성 요소에 영향을 미치지만, 복합체 III에 의해 막간 공간으로 방출되거나 세포막의 NOX 효소에 의해 생성된 ROS는 세포질과 핵으로 신호를 전달하는 데 유리한 위치에 있다. 따라서 단순히 '총 세포 ROS'를 측정하는 것은 불충분하며, 그 기원을 파악하는 것이 생물학적 결과를 해석하는 데 매우 중요하다.

제 3부: 양날의 검: 산화적 손상의 메커니즘

항산화 방어 체계가 감당할 수 없을 정도로 ROS가 과도하게 생성되면, 세포는 "산화적 스트레스(oxidative stress)" 상태에 빠진다.¹⁵ 이 상태에서 ROS는 세포를 구성하는 모든 종류의 주요 생체 분자들을 무차별적으로 공격하여 구조와 기능을 손상시킨다. 이 장에서는 ROS가 지질, 단백질, DNA에 가하는 손상의 구체적인 화학적 메커니즘을 심도 있게 분석하고, 이러한 손상이 축적되었을 때 세포가 맞이하는 궁극적인 운명인 세포 사멸(apoptosis)에 이르는 과정을 추적한다.

3.1 지질 과산화: 막 파괴의 연쇄 반응

세포막과 소기관 막은 다중불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)을 풍부하게 함유하고 있어 ROS 공격에 특히 취약하다. 지질 과산화는 막의 구조적 완전성을 파괴하는 파괴적인 연쇄 반응이다.⁴⁶

3.1.1 개시, 전파, 종결

지질 과산화 과정은 세 단계로 나눌 수 있다.⁴⁷

1. 개시(**Initiation**): 수산화 라디칼($\text{HO}\cdot$)과 같은 강력한 라디칼이 PUFA의 이중 결합 사이 메틸렌 그룹에서 수소 원자를 빼앗아 지질 라디칼($\text{L}\cdot$)을 형성하면서 반응이 시작된다.⁴⁶
2. 전파(**Propagation**): 생성된 지질 라디칼은 매우 불안정하여 주변의 산소 분자(O_2)와 빠르게 반응하여 지질 퍼옥실 라디칼($\text{LOO}\cdot$)을 형성한다. 이 지질 퍼옥실 라디칼은 다시 인접한 다른 PUFA로부터 수소 원자를 빼앗아 지질

과산화물(LOOH)을 생성함과 동시에 새로운 지질 라디칼을 만들어내며 연쇄 반응을 지속시킨다.⁴⁶

3. 종결(**Termination**): 두 개의 라디칼이 서로 반응하여 비-라디칼 생성물을 형성하거나, 비타민 E와 같은 항산화제에 의해 라디칼이 제거되면 연쇄 반응이 종결된다.⁴⁷

3.1.2 막에 대한 결과

지질 과산화는 막의 유동성을 변화시키고 투과성을 증가시켜 막의 구조적 완전성을 심각하게 손상시킨다.⁴⁶ 이로 인해 이온 채널, 수용체, 막 결합 효소 등 막 단백질의 기능이 저해되고, 세포 내 이온 항상성이 붕괴된다. 특히 미토콘드리아 내막의 지질 과산화는 전자전달계를 손상시켜 ATP 생산을 저해하고, 이는 다시 더 많은 ROS 생성을 유발하는 악순환을 낳는다.⁴⁶

3.1.3 독성 부산물

지질 과산화 과정에서는 말론디알데하이드(malondialdehyde, MDA)와 4-하이드록시노네날(4-hydroxynonenal, 4-HNE)과 같은 반응성 알데하이드가 이차적인 산물로 생성된다.⁴⁷ 이들은 상대적으로 안정하여 생성 부위에서 멀리 확산될 수 있으며, 단백질이나 DNA와 공유 결합(가교)을 형성하여 2차적인 손상을 유발하는 독성 물질로 작용한다.⁵⁰

3.2 단백질 카르보닐화: 비가역적인 손상의 낙인

단백질 카르보닐화는 ROS에 의해 유발되는 대표적인 단백질 산화 손상으로, 단백질에 카르보닐기(알데하이드 또는 케톤)가 도입되는 현상을 말한다. 이는 비가역적인 변형으로, 산화적 스트레스의 중요한 지표로 사용된다.⁵⁰

3.2.1 형성 메커니즘

단백질 카르보닐화는 크게 두 가지 경로를 통해 일어난다.⁵⁰

- **1차 카르보닐화:** 금속 촉매 산화 반응을 통해 ROS가 프롤린, 아르기닌, 라이신, 트레오닌과 같은 특정 아미노산의 곁사슬을 직접 산화시켜 카르보닐 유도체를 형성한다.⁵⁰
- **2차 카르보닐화:** 지질 과산화 과정에서 생성된 MDA나 4-HNE와 같은 반응성 알데하이드가 라이신, 시스테인, 히스티딘 잔기의 친핵성 곁사슬과 마이클 첨가 반응이나 쉬프 염기 형성을 통해 공유 결합으로 부가되어 카르보닐기를 도입한다.⁵⁰

3.2.2 기능적 결과

카르보닐화는 단백질의 3차 구조를 변화시켜 기능 상실을 초래하며, 단백질의 응집을 촉진한다.⁵⁰ 카르보닐화된 단백질은 세포 내 단백질 분해 시스템인 프로테아좀에 의해 제거되도록 표지된다. 그러나 산화적 스트레스가 심각하여 프로테아좀 시스템의 처리 용량을 초과하면, 카르보닐화된 단백질들이 세포 내에 축적되어 독성을 나타내는 응집체를 형성한다. 이러한 응집체는 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 여러 퇴행성 질환의 특징적인 병리 소견 중 하나이다.⁵¹

3.3 유전체 불안정성: DNA에 대한 산화적 공격

DNA는 유전 정보의 저장소로서 그 완전성이 매우 중요하지만, ROS의 공격에 취약한 표적이기도 하다. ROS에 의한 DNA 손상은 돌연변이를 유발하고 유전체 불안정성을 초래하여 암과 같은 질병의 원인이 될 수 있다.¹⁵

3.3.1 DNA 손상의 화학

ROS는 DNA에 단일 가닥 및 이중 가닥 절단, 염기 변형 등 다양한 종류의 손상을 일으킬 수 있다.⁵³ DNA를 구성하는 네 가지 염기 중 구아닌은 산화 전위가 가장 낮아 산화적 공격에 가장 취약하다.⁵⁴

3.3.2 8-옥소구아닌 (8-oxoG): 주요 돌연변이 유발 손상

구아닌이 산화되어 생성되는 8-옥소-7,8-디하이드로구아닌(8-oxoG)은 가장 흔하고 잘 연구된 산화적 DNA 손상이다.⁵⁴ 8-oxoG의 돌연변이 유발 잠재력은 그것의 구조적 특성에서 기인한다. 정상적인 구아닌은 시토신과 왓슨-크릭 염기쌍을 형성하기 위해

anti 형태를 취하지만, 8-oxoG는 글리코시드 결합을 중심으로 회전하여 *syn* 형태를 선호하게 된다. 이 *syn* 형태의 8-oxoG는 DNA 복제 과정에서 아데닌과 안정적인 후그스틴 염기쌍을 형성할 수 있다.⁵⁴ 만약 이 8-oxoG:A 오중합이 복구되지 않은 채로 다음 DNA 복제가 일어나면, 아데닌을 주형으로 티민이 삽입되어 최종적으로 G:C 염기쌍이 T:A 염기쌍으로 바뀌는 횡전이(transversion) 돌연변이가 영구적으로 고착된다.⁵⁴

3.3.3 염기 절제 복구 (BER) 반응

세포는 8-oxoG와 같은 산화적 염기 손상에 대응하기 위해 정교한 복구 시스템을 갖추고 있으며, 그 중심에는 염기 절제 복구(Base Excision Repair, BER) 경로가 있다.

- **OGG1 (8-oxoguanine glycosylase):** 이 효소는 시토신과 정상적으로 염기쌍을 이룬 8-oxoG를 인식하여 손상된 염기를 DNA 가닥에서 잘라내는 첫 단계를 수행한다.⁵⁴
- **MUTYH (MutY homolog):** OGG1만큼이나 중요한 역할을 하는 효소로, 복제 과정에서 8-oxoG 맞은편에 잘못 삽입된 아데닌을 특이적으로 인식하고 제거한다. MUTYH의 이러한 작용은 횡전이 돌연변이가 발생하는 것을 막는 최후의 방어선 역할을 한다.⁵⁴

3.4 돌아올 수 없는 강: 산화적 스트레스 유발 세포 사멸

산화적 손상이 세포의 복구 능력을 초과하면, 세포는 스스로를 제거하여 주변 조직을 보호하는 프로그램된 세포 사멸, 즉 아폽토시스(apoptosis)를 개시한다.⁵⁸

3.4.1 세포 사멸의 문지기로서의 미토콘드리아

심각한 산화적 스트레스는 주로 내인성(미토콘드리아) 아폽토시스 경로를 활성화시킨다.⁵⁸ 미토콘드리아는 에너지 생산뿐만 아니라 세포의 생사를 결정하는 중요한 조절자 역할을 한다.

3.4.2 미토콘드리아 외막 투과성 증가 (MOMP)

아폽토시스 개시의 핵심적인 사건은 미토콘드리아 외막의 투과성이 증가하는 것(Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization, MOMP)이다. 이 과정은 BCL-2 계열 단백질들에 의해 정교하게 조절된다. 산화적 스트레스는 아폽토시스를 촉진하는 Bax, Bak과 같은 단백질의 활성을 증가시키고, 아폽토시스를 억제하는 Bcl-2, Bcl-xL과 같은 단백질의 기능을 억제하여 MOMP를 유도한다.⁵⁹

3.4.3 시토크롬 c 방출과 카스파제 활성화

MOMP가 일어나면 미토콘드리아 막간 공간에 있던 단백질들이 세포질로 방출되는데, 그중 가장 중요한 것이 시토크롬 c이다.⁵⁸ 세포질로 나온 시토크롬 c는 Apaf-1이라는 단백질과 결합하여 "아폽토좀(apoptosome)"이라는 복합체를 형성한다. 이 아폽토좀은 개시 카스파제-9(caspase-9)를 모집하고 활성화시킨다. 활성화된 카스파제-9는 다시 실행 카스파제-3(caspase-3)과 같은 하위 카스파제들을 연쇄적으로 활성화시킨다. 이 실행 카스파제들은 세포 내 주요 단백질과 DNA를 체계적으로 분해하여 아폽토시스의 특징적인 형태학적 변화를 일으킨다.⁵⁸

3.4.4 아폽토시스 대 네크로시스

아폽토시스는 에너지를 필요로 하는 능동적이고 정돈된 세포 사멸 과정이다. 반면, 네크로시스(necrosis)는 심각한 손상에 의해 발생하는 수동적이고 무질서한 세포 파괴

과정이다.⁵⁹ 중간 정도의 산화적 스트레스는 아폽토시스를 유발하지만, 매우 극심한 스트레스는 세포 내 **ATP**를 고갈시켜 에너지 의존적인 아폽토시스 프로그램을 작동시키지 못하고, 세포가 터져 내용물을 방출하는 네크로시스를 유발할 수 있다.⁶¹

산화적 손상은 단일 사건이 아니라 하나의 손상이 다른 손상을 유발하는 연쇄적인 과정이다. 예를 들어, 수산화 라디칼에 의한 초기 손상이 막에서 지질 과산화를 개시하면⁴⁷, 여기서 생성된 2차 산물인 **4-HNE**가 확산하여 세포질이나 핵에 있는 단백질에 부가되어 단백질 카르보닐화를 일으킨다.⁵⁰ 이렇게 손상된 단백질 중에는 **DNA** 복구 효소도 포함될 수 있어, 직접적인 **ROS**에 의한 **DNA** 손상(예: **8-oxoG** 형성)과 맞물려 유전체 불안정성을 가중시킨다. 이러한 다각적인 손상이 축적되면 결국 세포는 아폽토시스 경로를 통해 제거된다. 이처럼 단일 유형의 초기 공격이 세포에 대한 다각적인 파괴로 증폭되고 확산되는 것이다.

제 4부: 생명의 언어: 신호 전달 분자로서의 **ROS**

ROS를 단순히 파괴적인 분자로만 보는 것은 전체 그림의 절반만을 보는 것이다. 현대 산화환원 생물학의 중심 주제는 **ROS**가 세포의 성장, 분화, 스트레스 반응 및 항상성 유지를 조절하는 정교한 신호 전달 체계의 핵심적인 2차 신호전달자(second messenger)로 기능한다는 사실이다.¹ 이 장에서는 잠재적으로 유해한 분자인 **ROS**가 어떻게 신호 전달에 필요한 특이성을 획득하는지, 그리고 이들이 조절하는 주요 신호 전달 경로들을 탐구함으로써 **ROS**의 이중적인 역할의 나머지 절반을 조명한다.

4.1 산화환원 신호 전달의 원리

4.1.1 특이성과 반응 동역학

반응성이 높은 분자가 어떻게 특정 표적에만 선택적으로 작용할 수 있을까? 그 해답은 반응 동역학(kinetics)과 아세포적 국소화(subcellular localization)에 있다.²⁴ 성공적인 신호 전달을 위해, **ROS**는 세포 내에 밀리몰 농도로 존재하는 글루타티온(**GSH**)과 같은 비특이적 소거제와 반응하기보다 표적 단백질과 훨씬 더 빠르게 반응해야 한다.⁶² 이는 특정 단백질의 미세 환경이 표적 잔기의 반응성을 극적으로 향상시키기 때문에 가능하다.

즉, 신호는 무작위적인 산화 반응이 아닌, 고도로 조절된 화학 반응의 결과이다.

4.1.2 "산화환원 코드"

"산화환원 코드(Redox Code)"는 생물학적 시스템이 NAD/NADP 및 티올/디설파이드와 같은 산화환원 시스템과 티올 산화환원 단백질체(thiol redox proteome)를 시공간적으로 배치하여 복잡한 조절 네트워크를 구성하는 원리들의 집합이다.⁶³ 이는 유전 암호나 히스톤 코드처럼, 제한된 수의 산화환원 상태 변화를 통해 방대한 양의 정보를 인코딩하고 전달하는 시스템으로 이해할 수 있다.

4.1.3 호르메시스 (Hormesis)

호르메시스는 "적은 양의 독은 약이 된다"는 개념으로, 낮은 농도의 스트레스(예: ROS)가 세포에 유익한 적응 반응을 유도하여 오히려 스트레스 저항성을 높이는 현상을 말한다.¹ 이는 ROS의 농도에 따라 그 효과가 해로운 손상에서 유익한 신호로 전환될 수 있음을 설명하는 핵심적인 틀이다. 운동이나 칼로리 제한과 같은 건강 증진 활동의 많은 이점이 바로 이 호르메시스 효과를 통해 매개되는 것으로 생각된다.

4.2 과산화수소: 원형적인 2차 신호전달자

여러 ROS 중에서 과산화수소(H_2O_2)는 2차 신호전달자로서 가장 이상적인 특성을 지닌다.⁶⁵

- 이상적인 특성: H_2O_2 는 상대적으로 안정하고, 전하를 띠지 않으며, 아쿠아포린 채널을 통해 막을 투과할 수 있다.¹⁸ 이 덕분에 미토콘드리아나 세포막과 같은 생성 부위에서 세포질이나 핵에 있는 표적 단백질로 신호를 전달할 수 있다.²³
- 세포 과정에서의 역할: 성장 인자, 사이토카인, 병원체 인식 등 다양한 외부 자극에 대한 반응으로 생성된 H_2O_2 는 세포 증식, 분화, 염증, 면역 반응, 세포 사멸 등 광범위한 세포 과정을 조절하는 2차 신호전달자로 기능한다.¹⁰

4.3 시스테인 티올: 산화환원 스위치

산화환원 신호 전달의 핵심적인 화학적 사건은 단백질 내 특정 시스테인 잔기의 티올기(-SH)가 가역적으로 산화되는 것이다.

4.3.1 스위치의 화학

대부분의 시스테인 티올기는 생리적 pH에서 양성자화되어 있어 반응성이 낮다. 그러나 특정 단백질의 3차원 구조 내 미세 환경은 일부 시스테인 잔기의 pKa를 극적으로 낮춰, 음전하를 띤 티올레이트 음이온(-S⁻) 형태로 존재하게 한다.⁶² 이 티올레이트는 강력한 친핵체로서

H₂O₂와 매우 빠르게 반응할 수 있다.⁶²

4.3.2 가역적 산화 변형

H₂O₂는 티올레이트를 산화시켜 설펜산(-SOH)을 형성한다.⁶⁷ 이 초기 변형은 "산화환원 스위치"를 켜는 단계로, 단백질의 구조와 기능을 변화시킨다.⁶⁸ 설펜산은 불안정하여 종종 다른 시스테인과 분자 내 또는 분자 간 이황화 결합(-S-S-)을 형성하거나, 글루타티온과 혼합 이황화 결합(단백질-S-SG, 글루타티온화)을 형성함으로써 안정화된다.⁶⁷ 이러한 변형들은 모두 가역적이다.

4.3.3 신호의 복구

신호는 티오레독신(thioredoxin)이나 글루타레독신(glutaredoxin)과 같은 환원 효소 시스템에 의해 종결된다. 이 효소들은 산화된 시스테인을 다시 환원된 티올 상태로 되돌려 단백질의 원래 기능을 복구하고, 다음 신호를 받을 수 있도록 준비시킨다.⁶⁷ 이 가역적인 산화-환원 사이클은 인산화-탈인산화 사이클과 유사한 방식으로 세포 신호를 정교하게 조절한다.

4.4 산화환원 조절 하의 주요 신호 전달 경로

ROS는 세포 내 거의 모든 주요 신호 전달 경로에 영향을 미친다.

4.4.1 미토겐 활성화 단백질 인산화효소 (MAPK) 경로

ROS는 세포의 성장, 분화, 스트레스 반응을 조절하는 세 가지 주요 MAPK 경로(ERK, JNK, p38)를 모두 활성화시킬 수 있다.⁷⁰ 주요 메커니즘 중 하나는 MAPK 인산가수분해효소(MAPK phosphatases, MKPs)의 산화적 비활성화이다. MKP는 활성 부위에 반응성이 매우 높은 시스테인 잔기를 가지고 있는데,

H₂O₂가 이 시스테인을 산화시키면 MKP의 활성이 억제된다. 경로의 '브레이크' 역할을 하는 인산가수분해효소가 비활성화되면, '가속기' 역할을 하는 MAPK의 인산화 상태가 지속되어 신호가 증폭된다.⁷¹

4.4.2 핵인자 카파-B (NF-κB) 경로

염증과 면역 반응의 핵심 조절자인 NF-κB 경로에서 ROS의 역할은 복잡하고 논란의 여지가 있다. ROS가 NF-κB를 활성화하는 메커니즘으로는 상위 신호 전달 분자인 IKK 복합체의 활성화, 억제 단백질인 IκBα의 인산화 촉진, 또는 NF-κB 단백질 자체의 산화적 변형을 통한 DNA 결합 능력 조절 등이 제안되었다.⁷³ 그러나 일부 연구에서는 이러한 효과가 특정 항산화제의 비특이적 작용에 의한 인공물일 수 있다는 반론도 제기되었다.⁷⁶

4.4.3 Keap1-Nrf2 경로

이 경로는 산화적 스트레스에 대한 세포의 적응 반응을 총괄하는 마스터 조절 시스템이다. 평상시에는 억제 단백질인 Keap1이 전사 인자 Nrf2와 결합하여 프로테아좀 분해를 유도함으로써 Nrf2를 낮은 수준으로 유지한다.⁷⁷ Keap1은 반응성 시스테인 잔기가 매우 풍부한 '산화환원 센서' 단백질이다. 산화제나 친전자체가 이 시스테인 잔기들을

변형시키면 Keap1의 구조가 변하면서 Nrf2를 방출한다.⁷⁷ 자유로워진 Nrf2는 핵으로 이동하여 항산화 반응 요소(Antioxidant Response Element, ARE)에 결합하고, SOD, 카탈라제, 글루타티온 관련 효소 등 수많은 항산화 및 해독 유전자의 발현을 유도한다.⁷⁷ 이 우아한 피드백 루프는 세포가 산화적 스트레스라는 신호 자체를 이용하여 그 스트레스를 해결하는 방어 시스템을 강화하도록 한다.

산화환원 신호 전달은 화학적 반응성과 공간적 제한의 조합을 통해 특이성을 확보하며, 잠재적으로 혼란스러운 과정을 고도로 조절된 과정으로 전환시킨다. 세포는 특정 단백질 표적 근처에 고농도의 H₂O₂ "미세영역(microdomain)"을 생성하고, 이 표적 단백질들은 반응성이 매우 높은 시스테인 잔기를 포함하고 있다. 이러한 국소적 생성과 향상된 표적 반응성의 조합은 광범위한 비특이적 산화를 유발하지 않으면서 신호가 충실하게 전달되도록 보장한다.

제 5부: 세포의 방패: 항산화 방어 네트워크

생명체는 ROS의 유해한 영향으로부터 자신을 보호하고 필수적인 산화환원 신호를 보존하기 위해 복잡하고 다층적인 방어 시스템을 진화시켜 왔다. 이 시스템은 ROS의 생성을 억제하고, 생성된 ROS를 무해한 분자로 전환하며, 산화적 손상을 복구하는 역할을 한다. 이 장에서는 이러한 방어 체계를 효소적 요소와 비효소적 요소로 나누어 각각의 역할과 상호작용을 상세히 기술한다.

5.1 효소적 1차 방어선

효소적 항산화제는 특정 ROS를 매우 빠르고 효율적으로 제거하는 촉매 역할을 하는 단백질들로, 세포 방어의 최전선에 있다.

5.1.1 초과산화물 불균등화효소 (SODs)

SOD는 초과산화물(O₂^{•-})에 대한 1차 방어 효소로서, 이를 산소와 과산화수소로 전환시킨다. 포유류에는 세 가지 주요 동형효소가 존재하며, 각각 다른 세포 구획에서 기능한다.

- **SOD1 (Cu/Zn-SOD):** 세포질과 미토콘드리아 막간 공간에 위치한다. 세포질에서 생성되는 $\text{O}_2^{\bullet}$ 를 처리하고, 막간 공간에서는 미토콘드리아에서 방출된 $\text{O}_2^{\bullet}$ 를 세포질로 신호를 전달할 수 있는 H_2O_2 로 전환하는 역할을 한다. SOD1 유전자의 돌연변이는 가족성 근위축성 측삭경화증(ALS)의 주요 원인 중 하나로 알려져 있다.⁸⁰
- **SOD2 (Mn-SOD):** 미토콘드리아 기질에 위치하며, 대사 과정에서 생성되는 대부분의 $\text{O}_2^{\bullet}$ 를 처리한다. 이는 mtDNA와 전자전달계 단백질을 산화적 손상으로부터 보호하는 데 매우 중요하다.⁸⁰
- **SOD3 (EC-SOD):** 세포 외 기질에 존재하며, 특히 혈관계에서 중요한 역할을 한다. 혈관 내피세포를 보호하고 산화질소(NO)의 생체이용률을 유지하여 혈관 기능을 조절한다.⁸⁰

5.1.2 카탈라제와 글루타티온 과산화효소 (GPx)

이 두 효소 계열은 SOD에 의해 생성된 과산화수소(H_2O_2)를 물로 전환하는 주요 해독 시스템이다.

- **카탈라제(Catalase):** 주로 과산화소체에 고농도로 존재하며, 높은 농도의 H_2O_2 를 매우 빠르게 분해하는 데 특화되어 있다 ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$).⁸⁵
- **글루타티온 과산화효소(Glutathione Peroxidases, GPx):** 세포질과 미토콘드리아 등 다양한 곳에 분포하며, 글루타티온(GSH)을 환원제로 사용하여 낮은 생리적 농도의 H_2O_2 를 제거하는 데 더 효율적이다. 또한 지질 과산화물과 같은 유기 과산화물도 환원시킬 수 있다.⁸⁶

5.1.3 퍼옥시레독신 (Prxs)

퍼옥시레독신(Peroxiredoxins)은 최근 그 중요성이 부각된 효소 계열로, 시스테인 잔기를 이용하여 과산화물을 환원시킨다. 이들은 세포 내에 매우 풍부하게 존재하며, 낮은 농도의 신호 전달용 H_2O_2 를 제거하는 데 있어 GPx보다 더 주도적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.⁹¹ Prx의 촉매 주기에는 과산화물에 의해 산화되는 '과산화 시스테인(oxidized cysteine)'과 이황화 결합을 형성하여 효소를 재생시키는 '분해 시스테인(resolving cysteine)'이 관여한다.⁹¹

5.1.4 글루타티온 시스템

이 시스템은 세포의 산화환원 항상성을 유지하는 데 중심적인 역할을 한다. 특히 ****글루타티온 환원효소(Glutathione Reductase, GR)****는 NADPH를 전자 공여체로 사용하여 산화된 글루타티온(GSSG)을 환원된 글루타티온(GSH)으로 되돌리는 핵심 효소이다.⁹⁵ GR의 활성은 세포 내에 높은 GSH/GSSG 비율을 유지하는 데 필수적이며, 이는 GPx의 지속적인 기능과 단백질 티올의 환원 상태 유지를 위해 반드시 필요하다.⁹⁸

5.2 비효소적 무기고

비효소적 항산화제는 주로 ROS를 직접 소거하거나 금속 이온을 킬레이트하여 펜톤 반응을 억제하는 저분자 물질들이다.

5.2.1 글루타티온 (GSH)

글루타티온(Glutathione)은 세포 내에서 가장 풍부한 비-단백질성 티올 화합물이다. 이는 글루탐산, 시스테인, 글리신 세 아미노산으로 구성된 트리펩타이드로, 여러 중요한 역할을 수행한다: (1) 직접적인 라디칼 소거, (2) GPx와 같은 효소의 보조 인자, (3) 산화된 단백질 티올의 환원, (4) 외인성 독성 물질의 해독(포합 반응).¹⁰⁰

5.2.2 비타민 C (아스코르브산)와 비타민 E (α-토코페롤)

이 두 비타민은 각각 수용성과 지용성 환경에서 가장 중요한 항산화제 역할을 한다.

- **비타민 E:** 세포막 내에 존재하며, 지질 과산화의 연쇄 반응을 차단하는 핵심적인 역할을 한다. 지질 퍼옥실 라디칼과 반응하여 안정한 지질 과산화물을 만들고 자신은 토코페릴 라디칼이 된다.¹⁰⁵
- **비타민 C:** 수용성 환경인 세포질에서 작용하며, 중요한 시너지 효과를 발휘한다. 비타민 C는 산화되어 비활성화된 토코페릴 라디칼에 전자를 제공하여 다시 활성형 비타민 E로 재생시킨다. 이 "비타민 E 재활용" 메커니즘은 막을 지속적으로 보호하는

데 매우 중요하다.¹⁰⁵

5.2.3 폴리페놀 및 기타 식이 항산화제

과일, 채소, 차 등에 풍부한 플라보노이드와 같은 폴리페놀 화합물들은 강력한 항산화 활성을 지닌 것으로 알려져 있다. 그러나 이들의 생체 내 작용 메커니즘은 단순한 라디칼 소거 이상의 복잡성을 띤다. 폴리페놀은 생체이용률이 낮아 직접적인 소거 효과는 미미할 수 있다. 대신, 이들이 약한 산화촉진제(pro-oxidant)로 작용하여 소량의 H₂O₂를 생성하고, 이것이 신호로 작용하여 Keap1-Nrf2 경로를 활성화함으로써 인체 자체의 강력한 내인성 항산화 효소들의 발현을 증가시키는 간접적인 메커니즘이 더 중요할 수 있다.⁷⁸

항산화 방어 시스템은 개별적인 요소들의 단순한 집합이 아니라, 고도로 구획화되고 협력적인 네트워크이다. 각기 다른 효소와 분자들이 특정 ROS 종과 특정 세포 위치에 특화되어 순차적으로 작용한다. 예를 들어, 미토콘드리아 기질에서 생성된 초과산화물은 먼저 기질 내 SOD2에 의해 처리되어야 하고, 생성된 H₂O₂는 다시 기질 내 GPx나 Prx3에 의해 제거된다. 세포막에서는 비타민 E가 1차 방어선이지만, 그 효과는 세포질의 비타민 C에 의한 재활용에 의존한다. 이처럼 항산화 네트워크는 위치와 기질에 따라 특이적으로, 그리고 긴밀하게 협력하여 작동하는 정교한 시스템이다.

표 2: 주요 효소적 및 비효소적 항산화제

항산화제 이름	분류	아세포적 위치	주요 ROS 표적	작용 메커니즘
SOD1 (Cu/Zn-SOD)	효소적	세포질, 미토콘드리아 막간 공간	O ₂ ·-	$\text{O}_2^{\cdot -}$ 를 H ₂ O ₂ 와 O ₂ 로 불균등화
SOD2 (Mn-SOD)	효소적	미토콘드리아 기질	O ₂ ·-	$\text{O}_2^{\cdot -}$ 를 H ₂ O ₂ 와 O ₂ 로 불균등화
카탈라제	효소적	과산화소체	H ₂ O ₂ (고농도)	H ₂ O ₂ 를 H_2O 와 O ₂ 로 분해

글루타티온 과산화효소 (GPx)	효소적	세포질, 미토콘드리아	H ₂ O ₂ (저농도), 유기 과산화물	GSH를 이용하여 과산화물을 환원
퍼옥시레독신 (Prx)	효소적	세포질, 미토콘드리아 등	H ₂ O ₂ (저농도, 신호전달)	시스테인 티올을 이용하여 과산화물을 환원
글루타티온 (GSH)	비효소적	세포 전체	HO·, H ₂ O ₂ 등	직접적인 라디칼 소거, GPx의 보조인자
비타민 E (α-토코페롤)	비효소적	세포막	지질 퍼옥실 라디칼	지질 과산화 연쇄 반응 차단
비타민 C (아스코르브산)	비효소적	세포질 (수용성 환경)	다양한 라디칼	직접적인 라디칼 소거, 비타민 E 재생

제 6부: 균형이 무너질 때: 병태생리학에서의 ROS

산화환원 항상성의 붕괴, 즉 만성적이거나 급성적인 산화적 스트레스는 다양한 인간 질병의 발병 및 진행에 깊숙이 관여한다. 이 장에서는 앞서 다룬 산화환원 생물학의 기본 원리들을 주요 질병의 병태생리에 적용하여, 산화적 스트레스가 노화, 암, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 그리고 대사 질환의 공통적인 병리학적 기전으로 어떻게 작용하는지를 탐구한다.

6.1 노화의 산화적 이론 재조명

6.1.1 현대적 관점

덴함 하만의 자유 라디칼 이론은 노화 연구에 지대한 공헌을 했지만, 현대 연구는 ROS와

노화의 관계가 단순한 손상 축적 모델보다 훨씬 복잡하다는 것을 보여준다. 누적된 산화적 손상은 분명 노화 표현형에 기여하는 중요한 요인이다.⁷⁹ 노화의 핵심 특징으로 알려진 미토콘드리아 기능 장애, 텔로미어 단축, 세포 노쇠(cellular senescence) 등은 모두 산화적 스트레스와 밀접하게 연결되어 있다.¹⁰⁹ 미토콘드리아 기능 저하는 ROS 생성을 증가시키고, 산화적 스트레스는 텔로미어 단축을 가속화하며, DNA 손상 반응을 통해 세포 노쇠를 유도한다.

6.1.2 염증노화 (Inflammaging)

노화 과정에 동반되는 만성적이고 낮은 수준의 전신 염증 상태, 즉 "염증노화"는 ROS의 주요 공급원이다. 노쇠한 세포와 활성화된 면역 세포는 지속적으로 염증성 사이토카인과 ROS를 분비하여, 손상과 염증이 서로를 증폭시키는 악순환의 고리를 형성하고 노화 과정을 가속화시킨다.¹¹¹

6.2 암: 역설적인 역할

ROS는 암의 발생과 진행 과정에서 양면적인, 즉 역설적인 역할을 수행한다.

6.2.1 개시자로서의 ROS

산화적 DNA 손상, 특히 8-oxoG의 형성은 유전자에 돌연변이를 일으켜 정상 세포를 암세포로 전환시키는 암 발생의 첫 단추가 될 수 있다.¹¹³ ROS는 발암 물질의 대사적 활성화에도 관여하여 DNA 손상을 더욱 촉진한다.

6.2.2 촉진자로서의 ROS

일단 암이 발생하면, 대부분의 암세포는 정상 세포보다 높은 수준의 내인성 산화적 스트레스 상태에 놓인다. 역설적으로, 암세포는 이러한 환경에 적응하기 위해 Nrf2 경로 활성화 등을 통해 항산화 시스템을 강화한다. 이 상태에서 적당히 높은 수준의 ROS는

암세포의 생존과 증식을 돕는 신호로 작용한다. ROS는 MAPK, PI3K/Akt와 같은 종양 촉진 신호 전달 경로를 활성화하여 세포 증식, 생존, 혈관 신생 및 전이를 촉진한다.¹¹³

6.2.3 치료 표적으로서의 ROS

암세포의 이러한 변경된 산화환원 상태는 치료적 기회를 제공한다. 암세포는 이미 높은 산화적 스트레스 상태에 있어 항산화 능력의 한계에 가깝게 작동한다. 따라서 산화촉진 요법(pro-oxidant therapy)을 통해 ROS 수치를 인위적으로 더욱 높이면, 암세포는 적응 한계를 넘어 세포 사멸에 이르게 된다. 반면, 정상 세포는 기저 ROS 수치가 낮고 항산화 여력이 충분하여 상대적으로 영향을 덜 받는다. 이러한 차이를 이용하는 것이 ROS 기반 항암 치료의 핵심 원리이다.¹¹⁴

6.3 신경퇴행성 질환

뇌는 인체에서 산소 소비량이 가장 많고(전체 산소의 약 20% 소비), 과산화되기 쉬운 다중불포화지방산이 풍부하며, 항산화 능력은 상대적으로 낮아 산화적 스트레스에 매우 취약한 장기이다.¹¹⁸

6.3.1 알츠하이머병 (AD)

산화적 스트레스는 알츠하이머병 병태생리의 초기 단계부터 중심적인 역할을 한다. 질병의 특징적인 병리 소견인 아밀로이드-베타(A β) 펩타이드 응집체와 과인산화된 타우(tau) 단백질은 모두 산화적 스트레스를 유발하며, 동시에 산화적 스트레스에 의해 그 생성이 촉진되는 악순환 관계에 있다.¹¹⁸ 알츠하이머병 환자의 뇌에서는 지질, 단백질, DNA에 대한 광범위한 산화적 손상이 관찰되며, 이는 신경세포의 기능 장애와 사멸을 초래한다.¹²²

6.3.2 파킨슨병 (PD)

흑질(substantia nigra)에 위치한 도파민성 신경세포의 선택적인 소실이 특징인 파킨슨병은 산화적 스트레스와 특히 깊은 관련이 있다. 도파민 대사 과정 자체가 ROS를 생성하는 원인이 되며, 이는 해당 뉴런에 지속적인 산화적 부담을 준다.¹²⁴ 또한, 파킨슨병 환자 및 동물 모델에서는 미토콘드리아 기능 장애, 특히 복합체 I의 결함이 두드러지게 나타나며, 이는 대량의 ROS 생성을 유발하여 신경세포 사멸을 가속화시킨다.¹²⁵

6.4 심혈관 질환

6.4.1 내피세포 기능 장애

내피세포 기능 장애는 죽상동맥경화증의 가장 초기 단계이다.¹²⁸ 산화적 스트레스는 혈관 건강에 필수적인 혈관 확장 물질인 산화질소(NO)의 생체이용률을 감소시키는 주된 원인이다. 특히 NOX 효소나 짝풀림된 eNOS에서 생성된 초과산화물은 NO와 매우 빠르게 반응하여 강력한 산화제인 퍼옥시나이트라이트(

ONOO-)를 형성한다. 이 반응은 NO를 고갈시킬 뿐만 아니라, 퍼옥시나이트라이트 자체가 내피세포를 손상시켜 기능 장애를 더욱 악화시킨다.⁴⁰

6.4.2 죽상동맥경화증

산화적 스트레스는 죽상동맥경화증 발생의 여러 단계에 관여한다. (1) 저밀도 지단백(LDL)을 산화시켜 산화 LDL(oxLDL)로 변형시키고, 이는 대식세포에 의해 탐식되어 포말세포(foam cell)를 형성하는 죽상경화반의 시초가 된다. (2) 혈관 내피세포에 부착 분자(adhesion molecule)의 발현을 유도하여 염증 세포가 혈관벽으로 침투하는 것을 촉진한다. (3) 혈관 평활근 세포의 증식과 이동을 자극하여 죽상경화반의 성장에 기여한다.¹²⁸

6.5 대사 증후군 및 당뇨병

6.5.1 인슐린 저항성

산화적 스트레스는 비만, 만성 염증, 그리고 인슐린 저항성을 연결하는 핵심적인 고리이다. 과도한 영양분은 미토콘드리아의 과부하를 유발하여 ROS 생성을 증가시킨다. 이렇게 생성된 ROS는 근육, 지방, 간과 같은 말초 조직에서 인슐린 수용체 이후의 신호 전달 경로를 직접적으로 손상시켜 인슐린의 작용을 방해하고 인슐린 저항성을 유발한다.¹³²

6.5.2 췌장 β -세포 기능 장애

췌장의 β -세포는 인슐린을 분비하는 세포로, 다른 세포들에 비해 카탈라제나 GPx와 같은 주요 항산화 효소의 발현 수준이 본질적으로 낮아 산화적 스트레스에 매우 취약하다.¹³⁵ 만성적인 고혈당("포도당 독성")과 높은 수준의 유리 지방산("지질 독성")은 β -세포 내에서 미토콘드리아 스트레스와 NOX 활성화를 통해 ROS 생성을 급증시킨다. 이러한 산화적 스트레스는 인슐린 유전자 발현을 억제하고, 인슐린 분비 기전을 손상시키며, 궁극적으로는 β -세포의 아포토시스를 유발한다. 이는 인슐린 저항성 상태에서 제2형 당뇨병으로 진행되는 결정적인 단계이다.¹³²

많은 만성 질환에서 산화적 스트레스는 단순히 질병의 결과가 아니라, 질병 진행을 추동하는 "악순환의 고리"에 능동적으로 참여한다. 이는 산화환원 불균형이 다양한 질환에 걸쳐 중심적이고 통일된 병리학적 기전임을 시사한다. 예를 들어, 알츠하이머병에서는 A β 가 ROS를 유발하고, ROS가 다시 A β 생성을 촉진하는 양성 피드백 루프가 신경퇴행 과정을 끊임없이 가속화시킨다. 특정 세포 유형이 산화적 스트레스에 취약한 정도가 종종 질병의 조직 특이성을 설명하기도 한다. 뇌의 높은 대사율은 신경퇴행성 질환에서의 취약성을, 췌장 β -세포의 빈약한 항산화 방어 체계는 제2형 당뇨병에서의 실패를 설명하는 핵심 요인이다.

제 7부: 보이지 않는 것을 밝히다: 검출, 정량, 그리고 바이오마커

ROS 연구의 가장 큰 난제 중 하나는 그들을 측정하는 것이다. ROS는 반응성이 매우 높고 반감기가 극도로 짧아, 복잡한 생물학적 환경 내에서 직접적이고 정확하게 측정하기가

매우 어렵다.¹³⁸ 이 장에서는 실험실에서 ROS를 검출하기 위해 사용되는 주요 기술들을 비판적으로 평가하고, 임상 환경에서 산화적 스트레스 상태를 평가하기 위해 사용되는 바이오마커들을 검토한다.

7.1 방법론적 과제

ROS 검출의 딜레마는 그들의 생물학적 효능을 부여하는 바로 그 특성, 즉 높은 반응성과 짧은 반감기에서 비롯된다. 이는 측정의 특이성(specificity)과 민감도(sensitivity) 사이의 상충 관계를 낳는다.¹⁴¹ 형광 프로브와 같은 방법은 민감도가 높지만 특정 ROS에 대한 특이성이 부족한 경우가 많고, 전자 스핀 공명(ESR)과 같은 기술은 특이성이 높지만 기술적으로 까다롭고 민감도가 낮을 수 있다.

7.2 주요 검출 기술

7.2.1 형광 프로브

형광 프로브는 사용이 간편하고 감도가 높아 널리 사용되지만, 그 한계와 잠재적인 인공물(artifact)에 대한 깊은 이해가 필수적이다.

- 일반 ROS 프로브 (예: DCFH-DA): 2',7'-디클로로디하이드로플루오레세인 디아세테이트(DCFH-DA)는 가장 널리 사용되는 ROS 측정 시약이다.¹⁴³ 세포 투과성인 DCFH-DA는 세포 내로 들어가 에스테라아제에 의해 탈아세틸화되어 비형광성인 DCFH가 되고, 이것이 ROS에 의해 산화되면 강한 형광을 내는 DCF로 전환된다. 그러나 이 프로브는 심각한 한계를 가지고 있다. 첫째, DCFH는 과산화수소(H_2O_2)와 직접 반응하지 않으며, 페록시다아제, 시토크롬 c, 또는 전이 금속 이온의 존재 하에서만 산화된다.¹⁴² 둘째, 수산화 라디칼, 퍼옥시나이트라이트 등 다양한 산화제와 반응하므로 특정 ROS에 대한 특이성이 전혀 없다.¹⁴⁵ 셋째, 프로브 자체가 빛에 의해 산화되거나 ROS를 생성할 수 있어 위양성(false positive)을 유발하기 쉽다.¹⁴³ 따라서 DCFH-DA를 이용한 측정 결과는 '세포 내 산화환원 환경의 변화' 정도로 해석해야 하며, 특정 ROS의 정량적 지표로 사용하는 것은 매우 부적절하다.
- 초과산화물 프로브 (예: DHE, MitoSOX): 디하이드로에티듐(Dihydroethidium,

DHE)과 미토콘드리아 표적 버전인 MitoSOX Red는 초과산화물($O_2^{\cdot-}$) 검출에 널리 사용된다.¹⁴⁷ DHE가 초과산화물과 반응하면 특이적인 산물인 2-하이드록시에티듐(2-hydroxyethidium)이 생성되어 붉은 형광을 띤다. 그러나 다른 산화제들은 비특이적인 산물인 에티듐(ethidium)을 생성하는데, 이 또한 붉은 형광을 띤다. 따라서 단순히 형광 강도만 측정하는 것은 초과산화물을 특이적으로 검출했다고 볼 수 없으며, 반드시 HPLC와 같은 분리 분석법을 통해 2-하이드록시에티듐을 정량해야만 정확한 측정이 가능하다.¹⁴⁹ 또한, MitoSOX는 흔히 사용되는 농도에서 미토콘드리아 호흡을 저해하고 막 전위를 감소시키는 인공물을 유발할 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다.¹⁴⁹

7.2.2 전자 스핀 공명 (ESR) 분광법

전자 스핀 공명(Electron Spin Resonance, ESR) 또는 전자 상자성 공명(Electron Paramagnetic Resonance, EPR)은 짝을 이루지 않은 전자를 가진 분자, 즉 자유 라디칼을 직접적으로 검출하고 동정할 수 있는 유일한 기술로, 이 분야의 '황금 표준(gold standard)'으로 여겨진다.¹⁵¹

- 스핀 트래핑 (Spin Trapping) 기술: $\text{HO}^{\cdot}$ 나 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 와 같이 반감기가 매우 짧은 라디칼을 직접 관찰하기는 어렵다. 스핀 트래핑 기술은 이러한 한계를 극복하기 위해 사용된다. 이 기술은 반자성(diamagnetic) 분자인 '스핀 트랩'을 사용하여, 짧은 수명의 라디칼과 반응시켜 훨씬 더 안정적인 라디칼 부가물(spin adduct)을 형성시킨다. 이 안정한 라디칼 부가물은 ESR로 쉽게 측정될 수 있으며, 그 스펙트럼의 고유한 패턴을 통해 원래의 라디칼 종을 식별할 수 있다.¹⁴⁰

7.3 산화적 손상의 바이오마커

생체 내에서 순간적으로 생성되었다 사라지는 ROS를 직접 측정하는 대신, ROS에 의해 손상된 후 안정적으로 존재하는 생체 분자의 최종 산물을 측정하는 것이 더 실용적이고 임상적으로 유의미한 접근법이다.

- 지질 과산화: **F₂-이소프로스탄:** F₂-이소프로스탄(F₂-isoprostanes)은 아라키돈산이 효소와 무관하게 자유 라디칼에 의해 과산화될 때 생성되는 프로스타글란딘 유사 화합물이다. 이들은 화학적으로 매우 안정하며, 혈장이나 소변에서 질량 분석법(GC-MS 또는 LC-MS)을 이용하여 매우 정확하게 정량할 수 있다.

F₂-이소프로스탄은 생체 내 전신적 지질 과산화를 평가하는 가장 신뢰성 있는 '황금 표준' 바이오마커로 인정받고 있다.¹³¹

- **DNA 손상: 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG):** 산화된 구아닌 염기인 8-oxoG가 DNA 복구 과정(BER)을 통해 잘려 나온 후, 뉴클레오타이드 형태(8-OHdG)로 소변을 통해 배설된다. 따라서 소변 중 8-OHdG 농도를 측정하는 것은 전신적인 산화적 DNA 손상 정도를 비침습적으로 평가할 수 있는 유용한 방법이다.¹⁵⁸ 측정 방법으로는 간편한 ELISA와 정확도가 높은 LC-MS/MS가 주로 사용되는데, 정확한 정량을 위해서는 LC-MS/MS가 선호된다.¹⁵⁹
- **단백질 산화: 단백질 카르보닐: 단백질 카르보닐은 심각한 단백질 산화 손상의 안정적인 최종 산물이다. DNPH(2,4-dinitrophenylhydrazine)와 반응시켜 유도체를 형성한 후, 이를 항체를 이용한 ELISA나 웨스턴 블롯으로 검출하는 방법이 널리 사용된다. 이는 전반적인 단백질 산화 스트레스 수준을 평가하는 일반적인 지표이다.**⁵⁰

산화적 스트레스 연구에서 가장 신뢰할 수 있는 바이오마커는 ROS 자체보다는 손상의 안정적인 최종 산물이다. F₂-이소프로스탄이나 8-OHdG를 측정하는 것은 산화적 스트레스의 '결과'를 시간-적분적으로 측정하는 것으로, 순간적인 ROS 분자를 포착하려는 시도보다 실현 가능성이 높고 임상적으로도 더 유의미한 정보를 제공한다. 이는 "총알(라디칼)"을 잡으려는 대신 "총알 자국(안정한 손상 산물)"을 측정하는 전략으로, 임상 및 역학 연구에 훨씬 더 실용적이고 견고한 접근법이다.

표 3: 일반적인 ROS 검출 방법 및 그 한계

방법	원리	검출 종 (명목상 vs. 실제)	장점	주요 한계 및 인공물
DCFH-DA	형광	총 ROS (H ₂ O ₂) vs. 다양한 1전자 산화제, 과산화효소 활성	사용 용이, 높은 민감도, 저렴함	H ₂ O ₂ 와 직접 반응 안 함, 낮은 특이성, 광산화, 금속 의존성, 세포 유출 인공물 ¹⁴³
DHE / MitoSOX	형광	O ₂ ·- vs. O ₂ -· 및 기타 산화제	$\text{O}_2^{\bullet -}$ 에 비교적 특이적, 미토콘드리아 표적 가능(MitoSOX)	형광만으로는 비특이적 (HPLC로 2-OH-E+ 확인 필요), MitoSOX의

				미토콘드리아 독성 ¹⁴⁹
ESR 스핀 트래핑	전자 스핀 공명	특정 라디칼 (HO·, O2·-)	자유 라디칼의 직접적이고 명확한 동정 및 정량 가능 (황금 표준)	낮은 민감도, 고가 장비 필요, 스핀 트랩의 생체 적합성 및 안정성 문제 ¹⁴⁰
F ₂ -이소프로스탄	질량 분석법	지질 과산화	생체 내 전신적 지질 과산화의 '황금 표준' 바이오마커, 높은 특이성 및 안정성	기술적으로 까다롭고 비용이 많이 듦, 특정 조직의 손상을 반영하지는 않음 ¹⁵⁴
8-OHdG	LC-MS/MS, ELISA	산화적 DNA 손상	전신적 DNA 손상의 비침습적 바이오마커 (소변), 장기간의 손상 반영	ELISA는 정확도 문제, DNA 복구 효율의 영향을 받음, 인공적 산화 발생 가능 ¹⁵⁹

제 8부: 실험실에서 임상으로: 치료 전략과 임상적 현실

산화적 스트레스가 질병에 관여한다는 강력한 전임상 증거와 항산화제를 이용한 임상 시험의 실망스러운 결과 사이에는 깊은 괴리가 존재한다. 이 장에서는 소위 "항산화 역설(antioxidant paradox)"을 탐구하고, 비특이적인 소거제에서 보다 표적화된 산화환원 기반 치료법으로의 패러다임 전환을 논의한다.

8.1 항산화 역설: 왜 임상 시험은 실패했는가?

8.1.1 실망스러운 결과들

수십 년간, 비타민 E, 비타민 C, 베타카로틴과 같은 항산화 보충제가 심혈관 질환이나 암을 예방할 수 있다는 기대 속에 대규모 무작위 대조 시험(RCTs)이 수행되었다. 그러나 압도적인 다수의 연구에서 이러한 보충제는 아무런 이점을 보이지 못했으며, 일부 경우에는 오히려 해로운 결과를 나타냈다.¹⁶⁴ 이는 "ROS는 나쁘고, 항산화제는 좋다"는 단순한 가설이 복잡한 생체 시스템에 적용되지 않음을 명백히 보여주었다.

8.1.2 SELECT 시험 사례 연구

항산화제 임상 시험의 실패를 상징하는 대표적인 사례는 '셀레늄 및 비타민 E 암 예방 시험(SELECT)'이다.¹⁶⁸ 35,000명 이상의 건강한 남성을 대상으로 한 이 대규모 연구는 셀레늄과 비타민 E 보충이 전립선암을 예방할 수 있는지 확인하고자 했다. 그러나 연구는 조기에 중단되었는데, 예방 효과가 전혀 없었을 뿐만 아니라, 비타민 E를 단독으로 복용한 그룹에서 위약 그룹에 비해 전립선암 발생 위험이 17%나 유의하게 증가한 것으로 나타났기 때문이다.¹⁶⁹

8.1.3 운동 유발 이점의 둔화

더욱 놀라운 발견은 고용량 항산화 보충제가 운동의 건강 증진 효과를 무력화시킬 수 있다는 것이다. 규칙적인 운동은 인슐린 감수성을 개선하고 제2형 당뇨병 위험을 낮추는데, 이러한 적응 과정에는 운동 중 근육에서 생성되는 ROS가 필수적인 신호 분자로 작용한다.⁶⁴ 연구에 따르면, 운동하는 동안 비타민 C와 E를 복용한 사람들은 위약을 복용한 사람들과 달리 인슐린 감수성 개선 효과가 나타나지 않았다.¹⁷³ 이는 항산화제가 유익한 호르메시스 신호를 차단하여 생리적 적응을 방해했기 때문이다.⁶⁴

8.1.4 "항산화제"의 산화촉진 효과

역설적이게도, 특정 조건 하에서는 많은 고전적인 항산화제들이 오히려 산화촉진제(pro-oxidant)로 작용할 수 있다. 예를 들어, 고농도의 비타민 C는 체내의 철이나 구리 이온을 환원시키고($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$), 이 환원된 금속 이온이 펜톤 반응을 통해

과산화수소로부터 매우 유해한 수산화 라디칼을 생성할 수 있다.¹⁷⁷ 비타민 E 역시 충분한 양의 비타민 C에 의해 재생되지 않으면, 스스로가 라디칼 상태로 남아 지질 과산화를 지속시킬 수 있다.¹⁰⁶ 이러한 산화촉진 효과는 고용량 보충제의 잠재적 위험성을 설명하는 한 가지 기전이다.¹⁷⁸

"항산화 역설"은 사실 역설이 아니라, 복잡하게 조절되는 생물학적 신호 전달 시스템에 단순한 화학적 개념(소거)을 적용한 논리적 귀결이다. 운동 연구는 이를 명확히 보여준다. 운동 시 발생하는 ROS는 단순한 손상 부산물이 아니라, 인슐린 감수성 개선과 같은 유익한 적응을 유발하는 필수적인 '신호'이다. 고용량 항산화제로 이 신호를 무차별적으로 제거하는 것은 마치 엔진의 정상적인 작동에 필요한 스파크를 끄는 것과 같아 오히려 해가 될 수 있다. 이러한 깨달음은 생리적 신호 전달 ROS는 그대로 두고 병리학적 ROS 생성원만 선택적으로 표적하는 새로운 치료 전략의 필요성을 제기했다.

표 4: 주요 항산화 보충제 임상 시험 요약

시험 약어	발표 연도	대상 집단	중재 및 용량	주요 평가 변수	핵심 결과
ATBC	1994	남성 흡연자	α -토코페롤 (50 mg/일), β -카로틴 (20 mg/일)	폐암 발생률	α -토코페롤 효과 없음. β -카로틴은 폐암 발생률 및 사망률 증가.
HOPE	2000	심혈관 질환 고위험군	비타민 E (400 IU/일)	심혈관 사건 (심근경색, 뇌졸중, 심혈관 사망)	비타민 E는 위약 대비 효과 없음.
SELECT	2009/2011	50세 이상 남성	셀레늄 (200 μ g/일), 비타민 E (400 IU/일)	전립선암 발생률	예방 효과 없음. 비타민 E 단독 복용 시 전립선암 위험 17% 증가. ¹⁶⁹
다수 RCTs 메타분석	2013	다양한 집단	비타민 및 항산화 보충제	주요 심혈관 사건	심혈관 질환 예방에 대한 증거 없음. ¹⁶⁴

8.2 산화촉진 요법: 치료적 이득을 위한 ROS 활용

항산화제 임상 시험의 실패는 ROS를 무조건 억제하는 전략의 한계를 보여주었다. 반대로, ROS를 적극적으로 활용하여 질병을 치료하려는 접근법이 주목받고 있다.

8.2.1 암 치료에서의 고용량 정맥주사 비타민 C

고용량 비타민 C 요법은 이러한 산화촉진 치료의 대표적인 예이다. 경구 투여로는 도달할 수 없는 약리학적 농도(밀리몰 단위)의 비타민 C를 정맥으로 주사하면, 비타민 C는 항산화제가 아닌 산화촉진제로 작용한다.¹⁸⁰ 이 고농도의 비타민 C는 종양 미세환경에 존재하는 철 이온과 반응하여 다량의 과산화수소(H_2O_2)를 생성한다.¹⁸⁰ 대부분의 암세포는 카탈라제와 같은

H_2O_2 제거 효소가 부족하여 이 갑작스러운 산화적 스트레스에 취약하고 결국 사멸에 이른다. 반면, 정상 세포는 충분한 항산화 효소를 가지고 있어 상대적으로 안전하다.¹⁸⁰ 이 치료법은 암세포의 고유한 산화환원 취약성을 표적으로 하는 선택적 치료 전략의 가능성을 보여준다.¹⁸⁴

8.3 표적 산화환원 의학: ROS 기반 치료의 미래

8.3.1 소거제를 넘어서

비특이적 항산화제의 실패는 치료의 초점을 '모든 ROS 제거'에서 '특정 ROS 생성원 억제'로 전환시켰다.¹⁸⁶ 이는 질병을 유발하는 병적인 ROS 생성은 차단하면서, 생명 유지에 필수적인 생리적 ROS 신호는 보존하려는 정밀한 접근법이다.

8.3.2 NOX 억제제

NADPH 산화효소(NOX)는 이러한 표적 치료의 유망한 대상이다. NOX 계열의 각 동형효소는 특정 조직에서 특정 역할을 수행하며, 여러 질병에서 특정 NOX 동형효소의 과활성이 병의 원인으로 지목된다. 예를 들어, 심혈관 질환에서는 NOX1과 NOX2의 활성 증가가, 암에서는 여러 NOX 동형효소의 비정상적 발현이 관찰된다. 따라서 특정 NOX 동형효소만을 선택적으로 억제하는 약물을 개발하면, 다른 ROS 생성원이나 필수적인 NOX 기능을 건드리지 않고 병적인 ROS 생성만을 효과적으로 차단할 수 있을 것이다. 현재 다양한 NOX 동형효소에 대한 선택적 억제제 개발이 활발히 진행 중이며, 이는 미래 산화환원 의학의 중요한 방향이 될 것이다.³²

제 9부: 새로운 지평: 산화환원 생물학의 최신 개념

산화환원 생물학 분야는 끊임없이 진화하고 있다. 이 마지막 장에서는 ROS에 대한 우리의 이해를 근본적으로 바꾸고 있는 최첨단 개념과 기술을 조명하며 이 분야의 미래를 전망한다.

9.1 미토콘드리아 호르메시스: 약간의 스트레스는 몸에 좋다

9.1.1 개념

미토콘드리아 호르메시스(Mitohormesis)는 일시적이고 낮은 수준의 미토콘드리아 스트레스(예: ROS 증가)가 오히려 세포의 방어 및 복구 시스템을 활성화시켜 궁극적으로 세포의 건강과 스트레스 저항성을 향상시키는 적응 반응을 의미한다.¹⁸⁹ 이는 ROS를 단순한 손상 물질로 보던 전통적인 관점에서 벗어나, 세포의 회복탄력성(resilience)을 조절하는 핵심적인 신호 분자로 재평가하는 중요한 개념적 전환이다.

9.1.2 메커니즘과 매개체

미토콘드리아에서 생성된 소량의 ROS 신호는 Nrf2, FOXO와 같은 스트레스 반응 전사 인자를 활성화시킨다. 이들 전사 인자는 항산화 효소, 샤페론 단백질(단백질 항상성 유지), 미토파지(손상된 미토콘드리아 제거) 관련 유전자들의 발현을 증가시킨다. 또한, 미토콘드리아 생합성을 촉진하여 건강한 미토콘드리아의 양을 늘린다.¹⁹⁰ 이 모든 과정이 통합되어 세포는 초기 스트레스보다 더 강한 상태로 거듭나게 된다.

9.1.3 건강에 대한 함의

미토콘드리아 호르메시스는 칼로리 제한이나 규칙적인 운동이 건강 수명을 연장하는 핵심적인 기전으로 여겨진다.¹⁹⁰ 이들 중재는 모두 미토콘드리아에 가벼운 스트레스를 가하여 ROS 생성을 일시적으로 증가시키고, 이는 결과적으로 앞서 언급한 유익한 적응 반응을 촉발한다. 이 개념은 왜 고용량 항산화제 보충이 운동의 이점을 상쇄할 수 있는지를 명확하게 설명해 준다. 항산화제는 이 유익한 스트레스 신호를 차단하기 때문이다.

9.2 레독소믹스와 산화환원 단백질체학: 시스템 수준의 관점

9.2.1 단일 분자를 넘어서

레독소믹스(Redoxomics)와 산화환원 단백질체학(Redox Proteomics)은 특정 시점에서 세포나 조직 내의 전체 산화환원 활성 분자("레독솜, redoxome")와 산화적으로 변형된 단백질("산화환원 단백질체, redox proteome")을 총체적으로 분석하려는 시스템 생물학적 접근법이다.¹⁹³ 이는 개별 분자나 경로에 초점을 맞추던 기존의 연구 방식을 넘어, 산화환원 조절의 전체적인 네트워크를 이해하려는 시도이다.

9.2.2 방법론적 발전

이러한 연구는 질량 분석기(mass spectrometry) 기술의 비약적인 발전에 힘입어 가능해졌다. 최신 단백질체학 기술은 수천 개의 단백질에서 동시에 설펜산화, 글루타티온화, 카르보닐화와 같은 특정 산화적 변형을 식별하고 정량할 수 있게 해준다.¹⁹³ 이를 통해 연구자들은 특정 자극에 반응하여 어떤 단백질들이, 어느 부위에서, 어느 정도로 산화되는지를 시스템 전체 수준에서 파악할 수 있다.

9.2.3 미래 영향

산화환원 단백질체학은 산화적 스트레스 연구의 패러다임을 '손상 중심'에서 '조절 중심'으로 전환시키고 있다.¹⁹³ 가역적인 산화적 변형의 전체 지도를 작성함으로써, 우리는 세포 기능과 운명을 지배하는 복잡한 "산화환원 코드"를 해독하기 시작했다. 이는 마치 인산화 단백질체학이 인산화효소 신호 전달의 복잡성을 밝혀냈던 것과 유사하다. 이러한 시스템 수준의 접근법은 질병의 분자적 기전에 대한 전례 없는 통찰력을 제공하고, 새로운 진단 바이오마커와 치료 표적을 발굴하는 데 결정적인 역할을 할 것이다.

결론

활성산소종(ROS)은 생명의 본질에 깊숙이 각인된 양면성을 지닌 존재이다. 한때는 노화와 질병을 유발하는 파괴적인 분자로만 여겨졌던 ROS는, 이제 세포의 생존과 기능을 조절하는 필수적인 신호 전달 분자임이 명백해졌다. 이러한 "산화환원 역설"은 이 분야의 모든 연구를 관통하는 중심 주제이며, ROS의 농도, 생성 위치, 그리고 화학적 특성이 그들의 생물학적 결과를 결정한다는 핵심 원리를 강조한다.

미토콘드리아에서 대사의 부산물로 생성되는 ROS는 통제되지 않을 경우 지질, 단백질, DNA에 광범위한 손상을 입혀 세포 기능 장애와 사멸을 초래하며, 이는 암, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 당뇨병 등 수많은 만성 질환의 공통된 병태생리학적 기반을 형성한다. 특히, 이러한 질병들에서 산화적 스트레스는 단순히 결과물이 아니라, 병의 진행을 가속화하는 악순환의 고리에서 능동적인 역할을 수행한다.

반면, NADPH 산화효소와 같은 전문화된 효소에 의해 정교하게 조절되어 생성되는 ROS는 세포 내 신호 전달 네트워크의 핵심적인 2차 신호전달자로 기능한다. 과산화수소와 같은 ROS는 특정 단백질의 시스테인 잔기를 가역적으로 산화시켜

"산화환원 스위치"를 켜고 끄는 방식으로 MAPK, NF- κ B, Nrf2와 같은 주요 신호 전달 경로를 조절하며, 세포의 성장, 분화, 스트레스 적응 반응을 지휘한다.

이러한 ROS의 이중적 역할에 대한 이해는 치료 전략에 대한 우리의 접근 방식을 근본적으로 바꾸어 놓았다. "항산화 역설", 즉 고용량 항산화 보충제 임상 시험의 거듭된 실패는 ROS를 무차별적으로 제거하는 전략의 한계를 명확히 보여주었다. 이는 운동과 같은 유익한 스트레스에 대한 적응 반응(호르메시스)에 필수적인 생리적 ROS 신호까지 차단하기 때문이다. 미래의 치료법은 이러한 비특이적 접근에서 벗어나, 질병과 관련된 특정 ROS 생성원(예: NOX 동형효소)만을 정밀하게 표적하거나, 암세포의 산화환원 취약성을 역이용하는 산화촉진 요법과 같은 보다 정교한 전략으로 나아가야 할 것이다.

마지막으로, 레독소믹스와 산화환원 단백질체학과 같은 시스템 수준의 분석 기술은 우리가 산화환원 조절의 복잡한 네트워크를 전체적으로 이해할 수 있는 새로운 시대를 열고 있다. 이러한 기술을 통해 우리는 손상을 넘어 조절의 언어로서의 "산화환원 코드"를 해독하고, 이를 통해 질병의 근본 원인을 규명하며 새로운 진단 및 치료의 길을 개척할 수 있을 것이다. 결국 활성산소의 이야기는 파괴와 창조, 손상과 신호, 질병과 건강 사이의 끊임없는 균형에 대한 이야기이며, 이 미묘한 균형을 이해하고 조절하는 것이 미래 의학의 중요한 과제가 될 것이다.

참고 자료

1. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/3/312>
2. (PDF) Reactive Oxygen Species-Origin and Significance - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/377598931_Reactive_Oxygen_Species-Origin_and_Significance
3. Free-radical theory of aging - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스, https://en.wikipedia.org/wiki/Free-radical_theory_of_aging
4. Free radical theory of aging, 8월 9, 2025에 액세스, https://uomustansiriyah.edu.iq/media/lectures/6/6_2020_03_07!09_58_23_PM.pdf
5. Review Article Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/profile/Alexandr-Chernov/post/Besides_DMSO_ED_TA_and_K2Cr2O7_to_scavenge_the_OH_radicals_holes_and_electrons_respectively_what_are_the_other_chemicals_being_used_for_scavengin/attachment/5fc6334d3b21a200015efc12/AS%3A963907149643780%401606824781625/download/8612829.pdf
6. Free radical theory of aging - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1383768/>
7. Denham Harman - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스, https://en.wikipedia.org/wiki/Denham_Harman

8. Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution - Journals, 8월 9, 2025에 액세스, <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2008.1791>
9. The cell origin of reactive oxygen species and its implication for evolutionary trade-offs, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12001088/>
10. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9605829/>
11. McCord J M & Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J. Biol. Chem. 244:604, 8월 9, 2025에 액세스, <https://garfield.library.upenn.edu/classics1981/A1981LK85800002.pdf>
12. McCord, J.M. and Fridovich, I. (1969) Superoxide Dismutase An Enzymic Function for Erythrocuprein (Hemocuprein). Journal of Biological Chemistry, 244, 6049-6055. - References - Scientific Research Publishing, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1627302>
13. Superoxide dismutase: the first twenty years (1968-1988) - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2855736/>
14. (PDF) McCord, J. M., and Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J. Biol. Chem. - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/17780338_McCord_J_M_and_Fridovich_I_Superoxide_dismutase_An_enzymic_function_for_erythrocuprein_hemocuprein_J_Biol_Chem
15. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8125527/>
16. Explaining Reactive Oxygen Species (ROS) and antioxidants to a 14-15 year old audience, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.reddit.com/r/biology/comments/ff7bx0/explaining_reactive_oxygen_species_ros_and/
17. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6566277/>
18. Hydrogen Peroxide Effects on Natural-Sourced Polysaccharides: Free Radical Formation/Production, Degradation Process, and Reaction Mechanism—A Critical Synopsis - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/4/699>
19. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2673-9801/2/2/6>
20. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2933303/>
21. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications - ACS Publications, 8월 9,

- 2025에 액세스, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00407>
22. Reactivity of HO₂/O₂ Radicals in Aqueous Solution - Standard Reference Data, 8월 9, 2025에 액세스, <https://srd.nist.gov/JPCRD/jpcrd285.pdf>
 23. The Role of Hydrogen Peroxide in Redox-Dependent Signaling: Homeostatic and Pathological Responses in Mammalian Cells - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6211135/>
 24. An overview of mechanisms of redox signaling - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512843/>
 25. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6815535/>
 26. Mitochondrial formation of reactive oxygen species - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2343396/>
 27. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review) - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6559295/>
 28. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7767752/>
 29. How mitochondria produce reactive oxygen species - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2605959/>
 30. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22729857/>
 31. Reactive Oxygen Species (ROS) in Metabolic Disease—Don't Shoot the Metabolic Messenger - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/6/2622>
 32. NADPH Oxidases: From Molecular Mechanisms to Current Inhibitors - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10510401/>
 33. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology, 8월 9, 2025에 액세스, <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00044.2005>
 34. Crystal structures and atomic model of NADPH oxidase - PNAS, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1702293114>
 35. NADPH Oxidases: From Molecular Mechanisms to Current Inhibitors - ACS Publications, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.3c00770>
 36. Unmasking the Potential of NOX Inhibitors: A Journey from Computational Design to Cancer Research, 8월 9, 2025에 액세스, <https://communities.springernature.com/posts/unmasking-the-potential-of-nox-inhibitors-a-journey-from-computational-design-to-cancer-research>
 37. NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8228183/>
 38. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation - Oxford

- Academic, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://academic.oup.com/circovasces/article/65/1/16/308732>
39. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscar.html?task=detalhes&id=W2026517317>
40. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.116.309326>
41. Redox interplay between mitochondria and peroxisomes - Frontiers, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2015.00035/full>
42. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling | Circulation Research, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.117.311401>
43. The Role of Hydrogen Peroxide in Controlling Plant Cell-Signaling and Gene-Expression Patterns Related to Stress and Defense Responses - Inquiries Journal, 8월 9, 2025에 액세스,
<http://www.inquiriesjournal.com/articles/901/the-role-of-hydrogen-peroxide-in-controlling-plant-cell-signaling-and-gene-expression-patterns-related-to-stress-and-defense-responses>
44. Hydrogen Peroxide in Biology and Medicine: An Overview - Reactive Oxygen Species, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.rosj.org/index.php/ros/article/view/72>
45. Subcellular sources of ROS include NADPH oxidase, mitochondria - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,
https://www.researchgate.net/figure/Subcellular-sources-of-ROS-include-NADPH-oxidase-mitochondria-peroxisome-lysosome_fig3_309517828
46. Lipid Peroxidation and Antioxidant Strategies in Plant Cells - Creative Proteomics, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.creative-proteomics.com/resource/lipid-peroxidation-antioxidant-strategies-plant-cells.htm>
47. Lipid peroxidation - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스,
https://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_peroxidation
48. www.mdpi.com, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4642#:~:text=Mechanism%20of%20lipid%20peroxidation..adjacent%20fatty%20acid%20side%20chain.>
49. Reactive oxygen species (ROS) induced oxidative damage to lipids, proteins, and DNA. - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,
https://www.researchgate.net/figure/Reactive-oxygen-species-ROS-induced-oxidative-damage-to-lipids-proteins-and-DNA_fig2_284276520
50. Protein Carbonylation - PMC - National Institutes of Health (NIH) |, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2821144/>
51. Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence - EMBO Press, 8월 9, 2025에 액세스,

- <https://www.embopress.org/doi/10.1038/sj.emboj.7600599>
52. Reactive oxygen species-induced protein carbonylation promotes deterioration of physiological activity of wheat seeds | PLOS One - Research journals, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263553>
 53. DNA Damage-induced Reactive Oxygen Species (ROS) Stress Response in *Saccharomyces cerevisiae* - PMC, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2643028/>
 54. Repair of 8-oxoG:A Mismatches by the MUTYH Glycosylase: Mechanism, Metals & Medicine, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5457711/>
 55. 8-Oxoguanine - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://en.wikipedia.org/wiki/8-Oxoguanine>
 56. An 8-oxo-guanine repair pathway coordinated by MUTYH glycosylase and DNA polymerase λ | PNAS, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0907280106>
 57. Modulation of base excision repair of 8-oxoguanine by the nucleotide sequence | Nucleic Acids Research | Oxford Academic, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://academic.oup.com/nar/article/41/18/8559/1031670>
 58. Oxidative stress and apoptosis - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10996508/>
 59. Mitochondria Apoptosis Oxidative Stress - Oxidative Phosphorylation - MCAT Content - Jack Westin, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://jackwestin.com/resources/mcat-content/oxidative-phosphorylation/mitochondria-apoptosis-oxidative-stress>
 60. Reactive Oxygen Species Mechanisms that Regulate Protein-Protein Interactions in Cancer, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9255>
 61. Oxidative stress - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스,
https://en.wikipedia.org/wiki/Oxidative_stress
 62. An overview of mechanisms of redox signaling - PMC, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4048798/>
 63. The Redox Code - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4580308/>
 64. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5023714/>
 65. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6211135/#:~:text=H2O2%20together,metabolic%20response%20of%20the%20cell.>
 66. Hydrogen Peroxide as a Cell-Survival Signaling Molecule - University of California Davis, 8월 9, 2025에 액세스,
https://search.library.ucdavis.edu/discovery/fulldisplay?docid=cdi_proquest_miscellaneous_734090549&context=PC&vid=01UCD_INST:UCD&lang=en&search_scope=DN_and_CI&adaptor=Primo%20Central&query=creator%2Cexact%2C%20Krammer%2C%20Florian%20%2CAND&facet=citedby%2Cexact%2Ccdi_FETCH-LO

[GICAL-c484t-1cf3913eb579d2ac19d77c10e4a7d3c9e615979904db87f41a553ae24e49d0983&offset=20](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34844444/)

67. Cysteine-Based Redox Switches in Enzymes - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3064533/>
68. Cysteine Oxidative Posttranslational Modifications | Circulation Research, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.112.268680>
69. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3064533/#:~:text=As%20incorporated%20into%20proteins%2C%20cysteiny, catalytic%20properties%20of%20an%20enzyme.>
70. ROS mediated MAPK signaling in abiotic and biotic stress- striking similarities and differences - Frontiers, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2015.00769/full>
71. Mitogen-Activated Protein Kinases and Reactive Oxygen Species: How Can ROS Activate MAPK Pathways? - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/51187768_Mitogen-Activated_Protein_Kinases_and_Reactive_Oxygen_Species_How_Can_ROS_Activate_MAPK_Pathways
72. MAPK Signaling: Oxidative Stress Pathway - R&D Systems, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.rndsystems.com/pathways/mapk-oxidative-stress-pathway>
73. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3193400/#:~:text=Often%20ROS%20has%20been%20shown,the%20NF%2D%CE%BA, proteins%20themselves.>
74. Involvement of Reactive Oxygen Species in Toll-Like Receptor 4-Dependent Activation of NF- κ B 1 - American Association of Immunologists Journals, 8월 9, 2025에 액세스, <https://journals.aai.org/jimmunol/article/172/4/2522/71743/Involvement-of-Reactive-Oxygen-Species-in-Toll>
75. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3193400/>
76. Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF- κ B activation | The EMBO Journal, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.embopress.org/doi/10.1093/emboj/cdg332>
77. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3757665/>
78. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9774434/>
79. Oxidative Stress and Age-Related Tumors - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11428699/>
80. What are the types of Superoxide Dismutase (SOD)? - Dr.Oracle, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.droracle.ai/articles/112478/sod-types>
81. Superoxide Dismutase - Rupa Health, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.rupahealth.com/biomarkers/superoxide-dismutase>
82. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases

- PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3151424/>
83. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 8월 9, 2025에 액세스, [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5987716/#:~:text=Sod1%20and%20Sod3%20encode%20Cu,et%20al.%2C%202011\).](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5987716/#:~:text=Sod1%20and%20Sod3%20encode%20Cu,et%20al.%2C%202011).)
84. Role of Antioxidant-1 in Extracellular Superoxide Dismutase Function and Expression, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.res.0000162001.57896.66>
85. Antioxidant Enzyme Systems - News-Medical.net, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.news-medical.net/health/Antioxidant-Enzyme-Systems.aspx>
86. Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/10/1491>
87. 5.1: Catalase and Peroxidase - Chemistry LibreTexts, 8월 9, 2025에 액세스, [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book3A_Bioinorganic_Chemistry_\(Bertini_et_al.\)/05%3A_Dioxygen_Reactions/5.01%3A_Catalase_and_Peroxidase](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book3A_Bioinorganic_Chemistry_(Bertini_et_al.)/05%3A_Dioxygen_Reactions/5.01%3A_Catalase_and_Peroxidase)
88. Exploring Therapeutic Potential of Catalase: Strategies in Disease Prevention and Management - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/6/697>
89. (PDF) Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/378966917_Several_lines_of_antioxidant_defense_against_oxidative_stress_antioxidant_enzymes_nanomaterials_with_multiple_enzyme-mimicking_activities_and_low-molecular-weight_antioxidants
90. Catalase, Glutathione Peroxidase, and Peroxiredoxin 2 in Erythrocyte Cytosol and Membrane in Hereditary Spherocytosis, Sick Cell Disease, and β -Thalassemia - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/6/629>
91. Peroxiredoxins: Guardians Against Oxidative Stress and Modulators of Peroxide Signaling - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4509974/>
92. The role of peroxiredoxins in cancer (Review) - Spandidos Publications, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1129>
93. Peroxiredoxin - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스, <https://en.wikipedia.org/wiki/Peroxiredoxin>
94. Overview on Peroxiredoxin - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4749868/>
95. Glutathione reductase - Knowledge and References - Taylor & Francis, 8월 9, 2025에 액세스, https://taylorandfrancis.com/knowledge/Medicine_and_healthcare/Physiology/Glutathione_reductase/
96. Glutathione reductase Inhibitors | SCBT - Santa Cruz Biotechnology, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.scbt.com/browse/glutathione-reductase-inhibitors>
97. Glutathione reductase - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스, https://en.wikipedia.org/wiki/Glutathione_reductase

98. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/303878162_The_role_of_glutathione_reductase_and_related_enzymes_on_cellular_redox_homeostasis_network
99. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923386/>
100. Non-Enzymatic Antioxidants in Stressed Plants: A Review - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/377729672_Non-Enzymatic_Antioxidants_in_Stressed_Plants_A_Review
101. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6152796/>
102. Recycling of Glutathione by Glutathione Reductase. Glutathione (GSH) is maintained in a reduced form by glutathione reductase (GR) in a NADPH-dependent manner. Enzymes are labelled in green. Glutathione peroxidases (GPx), glutaredoxin (Grx). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.) - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/figure/Recycling-of-Glutathione-by-Glutathione-Reductase-Glutathione-GSH-is-maintained-in-a_fig1_338009905
103. Glutathione de Novo Synthesis but Not Recycling Process Coordinates with Glutamine Catabolism to Control Redox Homeostasis and Directs Murine T Cell Differentiation - UKnowledge, 8월 9, 2025에 액세스, https://uknowledge.uky.edu/toxicology_facpub/79/
104. Glutathione synthesis and recycling. Glutathione is a recyclable tripeptide synthesized in two reactions. First, GlutamateCysteine Ligase ligates glutamate and cysteine, followed by glutathione synthetase, which adds glycine to finish the tripeptide structure. Two reduced glutathiones (GSH) are used as substrates for glutathione peroxidase (GPx) during the sequestration of reactive oxygen species (ROS). This oxidized glutathione (GSSG) is a dimer formed as a disulfide bridge that can be reduced by glutathione reductase (GR) back into two independent glutathione compounds using nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) as a substrate. GCLC, glutamate cysteine ligase catalytic domain. - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/figure/Glutathione-synthesis-and-recycling-Glutathione-is-a-recyclable-tripeptide-synthesized_fig1_359720225
105. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3304060/>
106. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3156342/>
107. Interaction between Vitamins C and E When Scavenging the Superoxide Radical Shown by Hydrodynamic Voltammetry and DFT - MDPI, 8월 9, 2025에

- 엑세스, <https://www.mdpi.com/2673-4125/4/2/22>
108. Polyphenols by Generating H₂O₂, Affect Cell Redox Signaling, Inhibit PTPs and Activate Nrf2 Axis for Adaptation and Cell Surviving: In Vitro, In Vivo and Human Health - MDPI, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/9/797>
 109. Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases - PubMed, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38671842/>
 110. Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases - PMC, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11047596/>
 111. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress - PubMed, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978899/>
 112. Oxidative Stress and Antioxidants in Aging - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11591067/>
 113. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6920770/>
 114. ROS signalling in the biology of cancer | Request PDF - ResearchGate, 8월 9, 2025에 엑세스, https://www.researchgate.net/publication/317340327_ROS_signalling_in_the_biology_of_cancer
 115. Oxidative Stress and Cancer Therapy: Controlling Cancer Cells Using Reactive Oxygen Species - MDPI, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12387>
 116. Reactive Oxygen Species: A Double-Edged Sword in the Modulation of Cancer Signaling Pathway Dynamics - MDPI, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/15/1207>
 117. Reactive oxygen species in cancer progression and its role in therapeutics, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.explorationpub.com/Journals/em/Article/100173>
 118. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Insights into Pathophysiology and Treatment - MDPI, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.mdpi.com/3042-4518/2/2/17>
 119. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases - MDPI, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://www.mdpi.com/2673-7140/4/4/55>
 120. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants | Brain Communications | Oxford Academic, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://academic.oup.com/braincomms/article/6/1/fcad356/7504872>
 121. Alzheimer's Disease: A Review of Pathology, Current Treatments, and the Potential Therapeutic Effect of Decreasing Oxidative Stress by Combined Vitamin D and L-Cysteine Supplementation - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11001507/>
 122. Oxidative stress in Alzheimer's disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics - PubMed, 8월 9, 2025에 엑세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38165499/>

123. Insights into early pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease: role of oxidative stress and loss of synaptic proteins - Frontiers, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1273626/full>
124. Oxidative Stress and Neurodegeneration: Insights and Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2035-8377/16/3/37>
125. Oxidative Stress: A New Pathophysiological Pathway in Parkinson's Disease and a Potential Target of the Brain-Sport Crosstalk - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11952919/>
126. Research progress on the mechanisms of polysaccharides derived from traditional Chinese medicine in the treatment of Parkinson's disease - Frontiers, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1566479/pdf>
127. Exploring the Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's Disease and the Efficacy of Antioxidant Treatment - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11429442/>
128. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/10/1958>
129. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/26824745_The_Role_of_Oxidative_Stress_in_Atherosclerosis
130. The Dual Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease: Pathological Mechanisms and Diagnostic Potential - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/14/3/275>
131. Biomarkers of Oxidative Stress and its Role in Atherosclerosis Development, 8월 9, 2025에 액세스, <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.005189.php>
132. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management - Frontiers, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1006376/full>
133. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in β -cell dysfunction in diabetes in, 8월 9, 2025에 액세스, <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/56/2/R33.xml>
134. Lipotoxicity and β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Oxidative Stress Linked to NADPH Oxidase and ER Stress - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/12/3328>
135. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance - PMC - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3608918/>
136. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스,

- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7913369/>
137. Involvement of Oxidative Stress in Suppression of Insulin Biosynthesis under Diabetic Conditions - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/1422-0067/13/10/13680>
138. Editorial: Reactive Oxygen Species (ROS) Detection Methods in Biological System - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6812658/>
139. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species - Bohrium, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.bohrium.com/paper-details/fluorescence-probes-used-for-detection-of-reactive-oxygen-species/812131275144953857-12755>
140. (PDF) Methodological considerations of electron spin resonance spin trapping techniques for measuring reactive oxygen species generated from metal oxide nanomaterials - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/303392636_Methodological_considerations_of_electron_spin_resonance_spin_trapping_techniques_for_measuring_reactive_oxygen_species_generated_from_metal_oxide_nanomaterials
141. Electrochemical Sensors for the Detection of Reactive Oxygen Species in Biological Systems: A Critical Review | Request PDF - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/362201210_Electrochemical_Sensors_for_the_Detection_of_Reactive_Oxygen_Species_in_Biological_Systems_A_Critical_Review
142. The Challenges of using Fluorescent Probes to Detect and Quantify Specific Reactive Oxygen Species in Living Cells. | Request PDF - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/236691427_The_Challenges_of_using_Fluorescent_Probes_to_Detect_and_Quantify_Specific_Reactive_Oxygen_Species_in_Living_Cells
143. Experimental Conditions That Influence the Utility of 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate (DCFH 2 -DA) as a Fluorogenic Biosensor for Mitochondrial Redox Status - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/8/1424>
144. Detection of Total Reactive Oxygen Species in Adherent Cells by 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate Staining - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7712457/>
145. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3911769/>
146. Analysis and Optimization of Conditions for the Use of 2',7'-Dichlorofluorescein Diacetate in Cultured Hepatocytes - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/674>
147. MitoSOX Red | Mitochondrial ROS Indicator | MedChemExpress, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.medchemexpress.com/mitosox-red.html>
148. MitoSOX Red | Mitochondrial ROS Indicator | CAS NO.:1003197-00-9 - GlpBio,

- 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.glpbio.com/mitosox-red.html>
149. Low Micromolar Concentrations of the Superoxide Probe MitoSOX Uncouple Neural Mitochondria and Inhibit Complex IV, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4554824/>
150. MitoBright ROS Deep Red - Mitochondrial Superoxide Detection - dojindo, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.dojindo.com/products/MT16/>
151. Electron spin resonance spectroscopy for the study of nanomaterial-mediated generation of reactive oxygen species - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9359146/>
152. Detection of Reactive Oxygen and Nitrogen Species by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Technique - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6155876/>
153. ESR evidence of superoxide anion, hydroxyl radical and singlet oxygen generation during the photosensitization of PPME in HCT-116 cells - ORBi, 8월 9, 2025에 액세스, https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/98489/1/Poster_Biomedica_2010.pdf
154. A Protocol for Quantifying Lipid Peroxidation in Cellular Systems by F2-Isoprostane Analysis, 8월 9, 2025에 액세스, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080935>
155. Isoprostanes | Eicosanoid Core Laboratory - Vanderbilt University Medical Center |, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.vumc.org/eicosanoid-lab/isoprostanes>
156. F2-Isoprostane - Lab Results explained - HealthMatters.io, 8월 9, 2025에 액세스, <https://healthmatters.io/understand-blood-test-results/f2-isoprostane>
157. Quantification of F2-Isoprostanes in Biological Fluids and Tissues as a Measure of Oxidant Stress | Request PDF - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/5891967_Quantification_of_F2-Isoprostanes_in_Biological_Fluids_and_Tissues_as_a_Measure_of_Oxidant_Stress
158. Biomarkers for Oxidative Stress: Clinical Application in Pediatric Medicine, 8월 9, 2025에 액세스, <https://eurekaselect.com/public/article/3603>
159. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker - Korkmaz, 8월 9, 2025에 액세스, <https://jlp.amegroups.org/article/view/4605/html>
160. the measurement of urinary 8-hidroxy-2'deoxyguanosine level, 8월 9, 2025에 액세스, <https://tjoddergisi.org/pdf/c2f7718d-0796-4c18-a6d4-3c339e748b23/articles/tjod.2014.67934/21-28.pdf>
161. Measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC30413/>
162. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ELISA Kit (ab285254) | Abcam, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.abcam.com/en-us/products/elisa-kits/8-hydroxy-2-deoxyguanosine-8-ohdg-elisa-kit-ab285254>
163. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,

https://www.researchgate.net/publication/282346588_Clinical_Relevance_of_Bio_markers_of_Oxidative_Stress

164. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials | The BMJ, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f10>
165. Reexamination of a Meta-Analysis of the Effect of Antioxidant Supplementation on Mortality and Health in Randomized Trials - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3257709/>
166. The antioxidant paradox: less paradoxical now? - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3575931/>
167. The antioxidant paradox: less paradoxical now? - Frederick National Lab for Cancer Research, 8월 9, 2025에 액세스, https://library.ncifrederick.cancer.gov/discovery/fulldisplay?docid=cdi_pubmedcentral_primary_oai_pubmedcentral_nih_gov_3575931&context=PC&vid=01FREDERICK_INST:01FREDERICK&lang=en&adaptor=Primo%20Central&tab=Everything&query=null%2C%2C1998&facet=citedby%2Cexact%2Ccdi_FETCH-LOGICAL-c361t-1873da6f56bb05cab861b53dc59b7bf63621ceb31281e3dce93705ac2680211b3&offset=0
168. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial - Wikipedia, 8월 9, 2025에 액세스, https://en.wikipedia.org/wiki/Selenium_and_Vitamin_E_Cancer_Prevention_Trial
169. Selenium and Prostate Cancer Prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/4/1122>
170. Study Shows Increased Prostate Cancer Risk from Vitamin E Supplements, 8월 9, 2025에 액세스, https://today.ucsd.edu/story/study_shows_increased_prostate_cancer_risk_from_vitamin_e_supplements
171. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT): Questions and Answers - NCI, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.cancer.gov/types/prostate/research/select-trial-results-ga>
172. Vitamin E raises prostate cancer risk - WashU Medicine - Washington University, 8월 9, 2025에 액세스, <https://medicine.washu.edu/news/vitamin-e-raises-prostate-cancer-risk/>
173. Antioxidant Supplements Blunt Exercise-Induced Improvement of Insulin Sensitivity, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.jwatch.org/jw200906040000001/2009/06/04/antioxidant-supplements-blunt-exercise-induced>
174. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7697466/>
175. Antioxidants could blunt the benefits of physical exercise | The Independent, 8월 9, 2025에 액세스, <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/antioxi>

- [dants-could-blunt-the-benefits-of-physical-exercise-5513511.html](#)
176. Endurance Exercise and Antioxidant Supplementation: Sense or Nonsense? - Part 2, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.gssiweb.org/sports-science-exchange/article/sse-138-endurance-exercise-and-antioxidant-supplementation-sense-or-nonsense---part-2>
177. PROOXIDANT ACTIVITIES OF ANTIOXIDANTS AND THEIR IMPACT ON HEALTH - PMC, 8월 9, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7314298/>
178. Antioxidant Effects of Vitamins C and E Are Associated With Altered Activation of Vascular NADPH Oxidase and Superoxide Dismutase in Stroke-Prone SHR | Hypertension, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hy09t1.094005?doi=10.1161/hy09t1.094005>
179. Prooxidant effects of high dose ascorbic acid administration on biochemical, haematological and histological changes in *Cavia porcellus* (Guinea pigs), 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/46/18/full/>
180. Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,
https://www.researchgate.net/publication/260398077_Review_of_high-dose_intra-venous_vitamin_C_as_an_anticancer_agent
181. On the Efficacy of High-dose Ascorbic Acid as Anticancer Treatment: A Literature Survey - UNM Digital Repository, 8월 9, 2025에 액세스,
https://digitalrepository.unm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1326&context=math_fsp
182. Does high dose injectable Vitamin C work as an oxidant or as an antioxidant or both in cancer treatment, 8월 9, 2025에 액세스,
https://oncotherm.com/sites/oncotherm/files/2017-07/Does_high_dose_injectable_Vitamin_C_work_as_an_oxidant%281%29.pdf
183. High-dose vitamin C: Can it kill cancer cells? - Mayo Clinic, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/expert-answers/alternative-cancer-treatment/faq-20057968>
184. High-Dose Vitamin C for Cancer Therapy - PMC, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9231292/>
185. High-Dose Vitamin C: Can It Kill Cancer Cells? - Gentle Wellness Center, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://mygentlewellness.com/high-dose-vitamin-c-can-it-kill-cancer-cells/>
186. The Quest for Selective Nox Inhibitors and Therapeutics: Challenges, Triumphs and Pitfalls, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4026400/>
187. NOX2 As a Target for Drug Development: Indications, Possible Complications, and Progress, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4545678/>
188. Targeting ROS production through inhibition of NADPH oxidases. - Broad Institute, 8월 9, 2025에 액세스,

- <https://www.broadinstitute.org/publications/broad1346091>
189. Mitohormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins - PMC, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6718302/>
190. Exercise-Induced Mitohormesis for the Maintenance of Skeletal Muscle and Healthspan Extension - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.mdpi.com/2075-4663/7/7/170>
191. Mitohormesis - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37939657/>
192. The role of mitochondria in health and disease. Curr Opin Pharmacol 9:780-786, 8월 9, 2025에 액세스,
https://www.researchgate.net/publication/26863385_The_role_of_mitochondria_in_health_and_disease_Curr_Opin_Pharmacol_9780-786
193. Redox Proteomics: A Key Tool for New Insights into Protein Modification with Relevance to Disease - PubMed Central, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5327050/>
194. Using Redox Proteomics to Gain New Insights into Neurodegenerative Disease and Protein Modification - MDPI, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.mdpi.com/2076-3921/13/1/127>
195. Redox Proteomics: From Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases | Request PDF - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,
https://www.researchgate.net/publication/283707023_Redox_Proteomics_From_Protein_Modifications_to_Cellular_Dysfunction_and_Diseases
196. Integrating Redox Proteomics and Computational Modeling to Decipher Thiol-Based Oxidative Post-Translational Modifications (oxiPTMs) in Plant Stress Physiology - PubMed, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40725172/>
197. 4467 PDFs | Review articles in REDOX PROTEOMICS - ResearchGate, 8월 9, 2025에 액세스,
<https://www.researchgate.net/topic/Redox-Proteomics/publications>