

자유 라디칼과 노화

(Free radicals and aging)

전문연구위원 이재현

1. 서론

- 노화의 해로운 결과는 사후 세포분열 조직들에서 잘 나타난다. 이 조직에서는 세포들이 비가역적으로 손상을 입거나 상실되어 정상적인 세포의 분열에 의하여 복구되지 않는다. 이러한 조직들 중 뇌 조직이 가장 문제인데 이들은 생명체의 항상성을 유지하기 때문이다. 정상적인 노화에서 뇌는 형태학적 그리고 기능적 변화를 거치는데 이때 수지상 계통, 시냅스, 신경 전달 물질, 뇌순환, 대사, 운동과 감지계통, 수면, 기억과 학습, 지방갈색소 축적 등이 영향을 받는다. 이들 변화의 분자학적 근거는 알려지지 않았으나 반응성 산소 종(reactive oxygen species, ROS)과 미토콘드리아에 의한 영향이 있다는 것이 암시되고 있다.
- 이론상으로 산화스트레스는 노화에 있어 ROS 발생 혹은 ROS의 제거 등에 있어서의 변화 또는 둘 다에 연관 되어있다. 그러나 항산화제들이 노화-관련 질병의 보호에 연관되어 있을 가능성이 있지만 실제로는 노화속도를 관촬하지는 않는 것 같다. 이에 대한 4가지의 증거가 있다.
 - 첫째 초기의 가설에 반하여 뇌 등에 내재하는 항산화제의 레벨이 노화기간 중에 감소하지 않는다는 것이 잘 알려진 사실이다.
 - 둘째 이론상으로 가능한 것은 장수동물들의 느린 노화속도는 구조상 높은 항산화제 방어시스템에 의한 것일 수 있다. 놀랍게도 이 사항을 더 자세하게 분석해 보았을 때 반대현상이 있다는 것이 알려졌다. 대부분의 연구에 의하면 뇌와 다른 조직 내에서 항산화 효소의 레벨과 낮은 산화제량이 척추동물 중 특이의 최대 장수현상과 역관계가 있다. 장수동물의 낮은 항산화제 레벨은 생체내의 ROS발생속도가 느리다는 것(생이 짧은 동물보다)을 의미한다. 그렇지 않고서는 생명을 유지하기 위하여 상응하는 산화스트레스의 항상성을 유지할 수 없다.

- 셋째로 동물실험에 의한 것으로 이들의 항산화제 레벨을 형질변형 기술로, 약물 유도로, 양분 섭취로 증가시켰을 때 결과는 모두가 특히 포유동물의 생명이 연장되지 않는다는 점이다.
- 넷째 특정 항산화제를 encode하는 유전자를 무기력화 시켰을 때에도 다른 병리현상은 있었으나 노화속도에 변화는 없었다. 그러나 항산화제 들은 외적 산화스트레스에 대하여는 보호 작용을 한다. 이 보호 작용은 인간이 현재화 같이 최적 이하의 환경조건에서 생활하는데 있어서는 큰 도움이 된다.

2. 기술의 내용

□ 미토콘드리아의 산소 라디칼 생산

- 항산화제가 노화속도를 결정하지 않지만 이들과 최대장수와의 반대 적 관계는 자유라디칼의 체내생산속도가 장수동물에서 단수동물 보다 낮다는 것을 보여준다. 자유라디칼은 여러 세포장소에서 생산되지만 건전한 조직에서 자유라디칼의 주 생산원은 미토콘드리아 호흡체인이다. 따라서 많은 연구가 미토콘드리아의 산소 라디칼 생산과 최대 수명간의 관계 가능성에 대하여 이루어졌다. 모든 결과가 뇌를 포함한 사후 세포분열 조직에서 분리된 미토콘드리아의 ROS 생산율이 장수 종에서 단수 종보다 낮았다.
- 조류에서의 연구가 특별히 잘 설명해주고 있다. 새들은 같은 몸 크기와 대사속도를 가진 동물보다 오래 사는데 이는 노화의 생명 속도의 이론에 위배된다. 그러나 새들이 높은 산소 소비 속도에도 불구하고 이들 뇌나 다른 조직에서에서의 미토콘드리아 자유라디칼 생산속도는 느리다. 작은 새나 큰 포유동물들은 낮은 ROS 생산속도를 가지며 이는 그들의 늦은 노화속도와 맥락을 같이한다. 반면 대사속도는 큰 포유동물에서 느리고 작은 새에서는 빠르다. 따라서 미토콘드리아의 ROS 생산속도와 최대수명과의 관계는 대사속도보다는 잘 일치한다.
- 그 밖에 자유라디칼을 생산하기 위한 총 전자의 흐름 %는 일정하지가 않고 그들의 수명과 관계에 따라 각 동물마다 틀리다. 이 사실은

추정하듯이 ROS 생산이 미토콘드리아의 호흡의 부산물이 아니라 라는 것을 알려준다. 대신 체내 노화율을 조절하는 계수로부터 기대하듯이 이것은 각 종 내에서 조절된다. 노화 조절에서 미토콘드리아의 ROS 생산의 역할은 최근의 척추동물, 세균 그리고 배양 세포의 연구를 통해 지지되고 있다.

- 장수하는 동물에 있어 ROS 생산이 감소하는 호흡체인에서의 장소는 전통적으로 semiquinone complex III로 알려졌지만, submitochondrial 입자에서 얻은 정보에 의하면 complex I도 또한 정상적 기능의 심장과 뇌 미토콘드리아 내에 있는 중요한 ROS 생산체를 포함한다. 더 나아가, 단수 종(rat)에서 보다 장수 종(비둘기)의 낮은 미토콘드리아 ROS 생산체를 관할하는 호흡기 복합체가 complex III가 아니라 complex I라는 것이다. 이는 두 종에 있어 succinate를 매개로 하는 ROS 생산의 차이가 rotenone을 가하면 사라지기 때문이다. 연구에 의하면 심장과 뇌의 submitochondria 입자들의 complex I 내에 있는 전자이동 경로 내에 존재하는 ROS 생산체가 ferricyanide 환원장소와 rotenone-결합 장소 사이에 있다고 단정할 수 있다.

□ 산화에 의한 mtDNA의 손상

- ROS는 많은 서로 다른 거대분자 세포들 즉, 단백질, 지방 그리고 DNA를 공격한다. 이중에서 DNA 손상이 노화에 있어 가장 중요하다. 특히 신경세포와 같은 분열 후 세포에서 더욱 그러하다. mtDNA는 미토콘드리아 ROS 생산지에 아주 가까이 위치해 있다. 장수의 척추동물은 낮은 미토콘드리아 ROS 생산율을 가졌으므로 이것이 그들의 mtDNA 산화손상율에 영향을 끼친다. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-oxodG)의 레벨로 추정할 수 있는 뇌와 심장의 mtDNA 산화손상은 포유동물과 새의 최대 장수와 반대의 관계가 있다. 그러나 이것은 핵 DNA (nDNA)의 경우에는 일어나지 않는다. 더구나 (8-oxodG)의 레벨은 연구된 많은 포유동물과 새의 뇌와 심장 내의 mtDNA에서 nDNA보다 많다. 이 또한 mtDNA의 장소가 미토콘드리아 ROS 생산지에 아주 가깝다는 것을 입증한다.

- mtDNA의 돌연변이 결손이나 점 변이는 노화에 따라 뇌와 같은 분열 후 세포에 나타나며 mtDNA의 복제나 형질전환에 관여하는 조절 지역에 노인들에게 높은 레벨로 나타난다. 노화 기간동안 이들 세포들에서 돌연변이 된 mtDNA가 클론 적으로 확장하여 우세를 차지한다. 노화된 흑색질에서 채색된 신경세포들이 >50% 손상 mtDNA를 축적할 수 있다. 각 미토콘드리아의 많은 복사판이 존재함에도 불구하고 클론적 확장이 왜 돌연변이가 세포기능에 약성결과를 주는가를 설명한다. 이 표현형 변환은 억압된 호흡, 증가한 라디칼 형성, 산화 스트레스 유발 세포 자멸사, 세포내에 돌연변이 미토콘드리아 조각들의 확산 그리고 돌연변이된 세포 외의 ROS의 분비를 포함하며 이들은 돌연변이 되지 않은 정상세포를 손상시킨다. mtDNA 돌연변이의 증가가 노화속도를 증가시킨다는 직접적인 증거가 쥐들에서 최근 얻어졌다.

□ 지방산의 불포화

- ROS 생산과 더불어 장수동물의 다른 본질적인 특성은 노화를 산화 스트레스와 연관시키며 조직세포 막의 지방산 불포화정도이다. 불포화 지방산은 거대분자 세포들로 불안정한 전자들이 이들의 이중결합 근처에 존재하고 있어 산소 라디칼 손상에 가장 예민하다. 지방 과산화에 대한 이들의 감도는 매 분자의 이중 결합수 함수에 급수적으로 증가한다. 따라서 낮은 레벨의 지방산 불포화는 세포의 산화 스트레스를 감소시킨다. 여러 연구에 의하면 포유동물 조직의 지방산 불포화정도가 실제로 최대 장수와 반대급부로 연관되었다는 것을 보여준다. 장수동물의 낮은 지방산 불포화도는 이들의 음식과 무관하다. 대신 각 종의 최대수명에 따른 항상성 유지를 위한 변수의 조절현상이다. 지방산 성분의 자세한 분석에 따르면 천천히 노화하는 종의 지방산 불포화도가 낮은 이유는 이들의 저조한 조직 delta-5, delt-6 불포화 효소 활동 때문이다.

□ 칼로리 제한과 미토콘드리아 산화스트레스

- 비교연구가 노화현상에 있어 미토콘드리아의 자유라디칼 이론과 일치하지만, 연관성이 꼭 이유가 되는 것은 아니다. 따라서 노화속도가

변화한다는 연구가 필요한데 이는 산화스트레스가 또한 기대방향으로 변화하는지를 알아야한다. 칼로리 제한(caloric restriction, CR)이 포유동물의 노화속도를 감소시키는 유일한 알려진 실험조작이다. 이는 설치류의 뇌에 많은 이점이 있으며 인간에게도 마찬가지일 것이다.

- CR에 의하여 지방산의 불포화가 지속적으로 변화하지는 않지만 미토콘드리아의 ROS 생산과 mtDNA에 대한 산화적 손상은 이러한 반노화 작업에 의하여 감소한다. 미토콘드리아가 complex I, II에서 ROS를 생산하자만 CR은 complex I에서만 ROS 생산을 감소시킨다. 왜냐하면 산소 라디칼 생산의 감소가 매개로서 succinate와 rotenone이 아닌 pyruvate와 malate에서 일어나기 때문이다. 더구나 CR동안 ROS 생산을 감소하게 하는 기작은 간단한 미토콘드리아의 산소소비의 감소가 아닌데 그 이유는 이것의 변화가 없기 때문이다.

□ 신경계의 ROS와 퇴행성질환

- 뇌의 노화에 있어서 ROS의 주요역할에 일치하며 현재 여러 연구들이 이들의 신경 세포들과 신경퇴행성 질환에서 중요성을 보여주고 있다. ROS가 신경세포와 정상세포의 자멸사나 고사를 가져올 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. ROS 생산의 Ca^{2+} -관련 터짐을 통해 그리고 삼투변이 구멍을 열어 exitotoxic 신경 세포의 사멸에 미토콘드리아가 관련되어 있다. 산화스트레스가 뇌의 빈혈-재융합증 동안 지속적인 NMDA 수용체 활성화와 glutamate 방출과 관련이 있다. 산화스트레스는 또 신경세포와 뇌 거식세포에서 superoxide 라디칼 생산과 정상세포 내에서 글루타민-유도된 ROS 생산에 관여한다. 이것이 파킨슨병의 도파민성 세포 퇴행에 기여한다는 데는 모두 같은 의견이며 이 병의 발병은 미토콘드리아의 기능장애와 complex I 활성화의 부족을 포함한다는 것은 흥미로운 일이다.

3. 결론

- ROS는 뇌의 노화, 신경세포사멸 그리고 신경퇴행성 질환에 관련되어 있다는 많은 증거들이 있다. 산화스트레스의 레벨을 조정하는 2가지의 특징이 동물의 최대장수와 적절히 연관되어있다. 즉, 미토콘드리아의 산

소라디칼 생산 그리고 세포막 지방산의 불포화정도가 그들이다. 이 두 특징은 장수하는 새와 동물에 낮은 레벨로 유지되고 있다. 미토콘드리아의 ROS 생산 감소에 관여하는 장소와 기작은 칼로리 제한된 그리고 장수하는 동물에서 비슷하며 이는 미토콘드리아 complex I에 연관되어 있다. 아직 해답을 못 찾은 의문은 실험적으로 ROS 발생, 지방산의 불포화의 감소가 최대 수명을 증가시키느냐 하는 점이다. 이 두 조작의 첫 번째 것은 ATP 생산과 타 생리적 미토콘드리아의 기능을 교란시키지 않고는 현재 달성이 불가능하다.

◁ 전문가 제언 ▷

- 자유라디칼이 인간 생화학을 악화시킨다는 개념은 세균을 발견한 이래 가장 큰 진보이다. 자유라디칼은 노화경로에만 관여하는 것이 아니고 암, 심장병, 관절염 등 세균에 의한 것이 아닌 80여 가지 질병에 연관되어 있다. 자유라디칼 이론은 생체의 연령이 늘어감에 따라 그리고 여러 나쁜 생리적 변화가 축적됨에 따라 일어나는 노화를 죽음의 가능성을 증가시키는 것으로 정의한다. 적어도 4가지의 노화 이론이 생물적 노화의 이유를 설명한다. 자유라디칼 노화 이론, 미토콘드리아의 노화 이론, cross-link 노화 이론, 세포막 노화가설 등이 이들이다.

- 생체 내에서 생성되는 산화제에는 4가지 발생원이 있다. 자유라디칼과 산화제의 주 발생원은 산소를 사용하는 미토콘드리아의 ATP 에너지 생성이다. 미토콘드리아 내의 약 2-3%의 산소가 부주의로 초과산화물 (superoxide) 라디칼을 생성하며 이것이 차례로 과산화수소, 수산화 라디칼 그리고 타 모든 라디칼을 생성한다. 둘째 산화제 특히 과산화수소의 근원은 지방산을 분해하는 소기관인 과산화소체이다. 셋째는 시토크롬 P450 효소이다. 이 효소는 세포를 도와 폐와 간에 있는 독성 가능성이 있는 음식, 약물 그리고 환경오염 분자들을 해독한다. 초과산화물이 이들 해독반응의 부산물이다. 마지막으로 백혈구 세포는 산화제 혼합물로 세균을 공격한다. 이 혼합물은 초과산화물, 과산화수소, 산화질소 라디칼, HOCl 그리고 수산화 라디칼 등이며 이들이 자유라디칼 문제를 야기한다.

- 인간 실험으로 자유라디칼/산화손상 그리고 노화의 상관관계를 밝혀냈는데 25세에서 93세까지의 사람의 66개 근육 조직검사 샘플에서 DNA, 지방 그리고 단백질의 산화손상 표지를 조사하였다. 그 결과 8-hydroxy-2-guanosine(DNA에 산화손상 표지), malondialdehyde (MDA), 지방 과산화 지표 그리고 단백질 carbonyl 그룹, 단백질 산화의 지표들이 연령-의존 증가를 보였다. 이 결과들이 인간 노화에 있어서 산화손상의 역할을 보여주는 증거들이다. 다행히도 이러한 산화현상에 대처하고 자유라디칼과 산화제 발생을 감소시킬 수 있는데 그 한 가지 오래된 방법은 음식의(칼로리) 제한이다.