

산소라디칼과 노화

정 명 회

(서울대학교 의과대학 약리학교실)

Free Radical and Aging

Myung-Hee, Chung

(Seoul National University College of Medicine)

모든 생물은 성장하고 성숙한 후에는 노화라는 현상을 거쳐 죽음에 이르게 된다. 노화란 한 개체가 해를 거듭함에 따라 생리적 기능을 저하시키고 그 결과 죽음에 이르는 확률을 높이는 과정이라고 할 수 있다. 즉 진행성이고, 내인성이며, 모든 생물에서 관찰되는 보편성을 지닌 비가역적 현상이라고 할 수 있다. 그러면 이 같은 노화의 원인은 무엇일까?

노화의 원인규명은 아마도 현대의학의 가장 큰 숙제의 하나이며, 이를 해결하기 위하여 수 많은 학자들이 노력을 경주하여 왔으나 아직도 해답을 찾지 못하고 있다. 지금까지 수많은 노화에 대한 학설이 제창되고 있지만 이들은 크게 다음 두가지로 즉 "유전 program설"과 "손상설"로 대별될 수 있다.

"유전 program설"은 기본적으로 경험에 근거한 학설이지만 분자생물학 등 현대 생물학 기법의 발달로 궁극적으로는 그 실마리가 잡힐 것으로 예상되고 있다. 즉 우리 인간은 질병과 사고가 없다면 약 90-100년(이를 최대 잠재 수명이라함)은 살 수 있고 마우스의 경우 3년, 개는 20년 그리고 코끼리는 90년은 살수 있다. 즉 생물마다 각기 다른 수명을 지니며 일정한 시기에 이르면 그시기에 맞는 변화를 맞이하게 된다. 성장, 성숙, 노화 그리고 죽음이 그것인데 성장과 성숙이 각종 유전자가 계획된 순서에 의해서 활성화되어 나타나는 현상이라고 보듯이 노화 역시 노화와 관련된 유전자의 계획된 활성화에 의하여 유발된다고 생각하는 것이다. 각종 생물이 각기 다른 수명을 가지는 이유는 바로 유전자 활성화의 program이 다르기 때문이며 이로 인하여 각기 다른 "시계"를 가지고 있다고 보는 것이다. "유전 program"설은 조기에 노화현상을 나타내는 Progeria나 Werner 증후

군과 같은 유전적 질환이나 정상세포에서 분열횟수에 한계가 있어서 계속 배양하더라도 끝내는 죽고 마는 현상에 의해서 뒷바침되고 있다. 최근에는 노화유전자 혹은 수명결정 유전자가 있을지도 모른다고 추정되고 있다.

“손상설”에 의하면 생체는 각종 유해인자에 의하여 손상을 받아 세포의 기능이 저하되는데 끊임없는 유해인자에 대한 노출로 세포에는 기능저하가 축적되고 이 같은 기능저하의 축적이 노화라고 보는 것이다. 우리 인간의 최대 수명을 90-100년이라고 하지만 실제로 100년까지 사람은 극히 일부이다. program 되어 있는 수명을 살지 못하는 이유는 아마도 유해인자에 의한 세포손상 때문이라고 생각하고 있는 것이다. 구체적으로는 유해인자에 의하여 DNA에 돌연변이가 유발되고 그 결과 단백질 합성에 오류가 유발되어 비정상 단백질이 생성된다든지 또는 이미 생성된 단백질이라도 손상을 받아 변질되어 제 기능을 발휘하지 못할 것으로 생각하고 있다. 연령이 증가함에 따라서 단백질들 사이에 cross-link가 증가하며, 단백질과 지질의 손상물로 형성된 노화색소의 증가등은 손상설을 뒷바침하는 현상이라고 할 수 있다. “유전자 program”에 의하여 결정되는 수명을 천수라고 한다면 우리가 얼마만큼 천수에 가까운 수명을 누릴 수 있느냐 하는 것은 “손상설”에 대한 연구를 통하여 이를 수 있지 않을까 생각된다.

그러면 DNA나 기타 세포성분에 손상을 유발하는 것은 무엇일까? 지금까지의 연구에 의하면 산소라디칼이 가장 유력한 요인으로 지목되고 있으며 이 산소라디칼은 손상설의 주류를 이룬다고 할 수 있다. 그러면 산소 라디칼이 무엇인가?

생체는 대사과정에서 생기는 전자(e)를 전자수용체(e-acceptor)인 산소분자(O₂)에 주어 물을 생성하며 이때 생성되는 에너지를 이용한다. 그러나 산소가 이와같은 완전환원(tetravalent reduction)으로 물만 생성된다면 별 이상이 없지만, 산소분자는 그가 가지는 전자각에서의 전자 배열의 특수성 때문에 부분환원(univalent reduction) 혹은 전자각에서의 전자의 재배치 등으로 반응성이 높은 산소산물로 변화되는데, 이들을 통칭 반응성 산소물(reactive oxygen species), 활성산소(active oxygens), 유해산소(toxic oxygens) 혹은 산소라디칼(oxygen radicals)이라고 일컫는다. 이들은 반성성이 매우 높아 세포의 주요 구성물질인 지질, 단백질, 다당류 및 핵산을

파괴하여 세포의 기능저하를 초래한다.

산소라디칼은 정상 에너지 대사과정에는 물론 그외 여러 기전에 의하여 끊임없이 생성되며 동시에 각종 효소 및 비효소 항산화 물질에 의하여 제거되어 정상 생체에서는 이들의 생성과 소거가 균형을 이루고 있다.

그러나 어떤 특수한 상황에서 생성이 급격히 증가하거나 혹은 산소라디칼을 제거하는 방어능력이 저하되면 생체는 산소라디칼에 의하여 손상을 받게 되는데 이를 oxidative stress라고 한다. oxidative stress가 급격히 초래될 경우 질병이 유발되는데 염증시 백혈구에 의한 조직파괴, 허혈-재관류에 의한 심근 및 뇌조직 파괴 및 redox-cycling 약물에 의한 독성 등이 그 예라고 할 수 있다. 그러나 이와 같은 병적상태가 아니더라도 생체는 끊임없이 oxidative stress를 받고 있는데 단기적으로 볼때는 심한 손상이 아니더라도 이 같은 손상이 일생을 통하여 장기적으로 일어나 축적되면 결국 세포기능은 저하되며 이를 곧 노화라고 보는 것이다.

여러 실험적 사실로 부터 산소라디칼이 노화의 유발 요인임이 시사되고 있다. 우선 각 동물의 최대잠재수명과 체중당 대사율(specific metabolic rate; SMR) 사이에는 반비례 관계가 있다는 것이다. 즉 산소를 많이 소비하는 생물일수록 수명이 짧는데 이는 곧 산소소비가 많으면 결국 산소라디칼 생성이 많아지고 이로 인하여 조직손상이 많이 초래되기 때문일 것으로 생각하고 있는 것이다. 파리와 같은 곤충에서 운동이나 주위의 온도 증가로 산소소비를 높이면 수명이 단축됨이 실험적으로도 관찰되어 산소라디칼설이 뒷받침되고 있다. 뿐만 아니라 동물을 절식시킬 때 수명이 상당히 연장되는데 아마도 절식으로 대사율이 감소되고 이로 인하여 산소라디칼 생성이 감소되기 때문으로 생각하고 있다.

산소라디칼설은 산소라디칼을 제거하는 효소나 항산화제에 의해서 수명이 연장된다는 현상으로도 지지를 받고 있다. 산소라디칼의 방어에서 가장 중심적인 역할을 하는 효소가 SOD인데 SOD활성과 최대잠재 수명과 는 정비례 관계가 있다. 즉 산소라디칼에 대한 방어능력이 클수록 오래산다는 이야기가 된다. 뿐만아니라 항산화제를 투여받은 동물과 방어효소의 하나인 catalase를 주입한 transgenic mouse가 더 오래 산다는 실험결과들

은 산소라디칼설을 뒷받침하고 있다.

연자는 산소라디칼설을 뒷받침하기 위하여 정상 mouse보다도 일찍 늙는 소위 Senescence Accelerated Mouse(SAM)를 이용하여 mitochondria에서의 산소라디칼 생성 및 SOD의 활성을 비교한 바 있다. 이때 SAM의 mitochondria는 확실히 정상 mouse의 mitochondria보다 산소라디칼을 많이 생성하고 또한 SOD의 활성도가 낮음을 관찰할 수 있었다.

여러 요인에 의하여 여러 과정의 복합작용으로 일어나는 노화현상을 한가지 요인으로 단순화하여 설명하기는 곤란하지만 노화의 기전으로써 “산소라디칼설”은 지금까지 주장된 기타의 학설보다 각종 실험적 사실에 근거하여 가장 많은 지지를 받고 있는 학설이라고 할 수 있다.

산소라디칼에 대한 보다 많은 연구는 의학의 숙제인 노화의 기전을 규명하여 최대잠재수명에 가까운 수명을 누릴 수 있는 실마리를 제공할 것으로 기대되고 있다.