생명과학
Life Science 1(1), 15-23, 1991

노화 현상과 방어

(Aging and Defense)

이 인

인제대학교

I. 서 론

언젠가는 꼭 죽게된다는 수명과 젊은이도 늙기마련이라는 노화현상이란 귀에 익은 단어이면서 달갑지 않은 부정적 용어임에 틀림없다. 적자생존이라는 자연법칙에 순종해서 종(species)의 보존을 위해서는 종 스스로 자멸하지 않으면 안된다는 어찌보면 당위적인 논리도 성립된다. 생존해서 인생을 영위하는 한에는 얼굴에 주름이 잡히고 백발을 날리며 노안경도 착용해야만 하는 생명의 도정과 더불어서, 늙어간다는 노화현상이란 일면 서글픔과 좌절감의 원인제공자로 치부될 수도 있다. 나이를 먹으면 확률상 걸리기 쉬운 질병이 있다. 고혈압, 심장병, 뇌졸증, 동맥경화증, 당뇨병, 관절염, 중풍 외에도 여러종류의 악성종양이 그 전형적 예다. 위대한 과학자나 인격의 소유자도, 몹쓸 죄악을 행사한 악행자도 영욕이 교차된 삶을 지탱해온 범부와 주부이던 간에 인간을 포함한 생명체는 수명과 노화의 굴레에 메여 태어나 끌려서 생을 마감한다.

노화현상은 어떤 기작으로 나타나며 수명과 노화는 별개의 기작으로 나타나는 현상인가, 분리된 개념이 아니라면 노화를 예방해서 수명을 연장할 수 없는가, 현대과학은 그 발전의 고속과 성과의 눈부심에도 이 문제에 대한 해답은 미진하고 요원하다. 인간은 한계수명으로 110-120세까지 살 수 있어야 함에도 이 기한을 채우는 사람은 드물다. 그동안 생물학적, 영양학적인 제 실험연구의 배경과 약학적, 의학적 응용에 힘입어 이론과 경험, 발견과 기술적 제발전으로 질병으로 부터 인간의 생존율은 상당히 증가되었으나 인간에게 수명이 있다는 사실은 옛날과 같다.

오십보 백보의 차이라고나 할까, 그런데 이런 차이가 큰 의미를 가져왔다는 것은 간과될 수 없는 자명한 일이다.

II. 노화와 수명

인간과 같은 고등동물에게 수명의 한계가 있듯이 모든 생물이 반드시 죽는 수명을 가지는가, 단세포생물인 세균은 세포분열로 증식한다. 온도, pH, 영양 등이 적합한 조건에서 한개의 세포는 각각 독립된 새로운 세포로 분열하므로 새로운 두 세포는 원래의 것일 수도 있으며 한 개체에서 나누어졌으므로 새로운 개체일 수도 있다. 그러므로 세균의 경우는 노화나 수명같은 개념을 적용시킬 수가 없다. 식물은 광합성과 호흡이 상호 균형을 이루고 주위환경의 식물과 경쟁하지 않고 고립되어 존재하거나 공해물질이나 산불, 태풍같은 저해요인이 없다면 노화와 수명은 이론상 정립하기 쉽지 않다고 한다. 인간을 포함한 동물은 하등동물에서 고등동물인 포유동물에 이르기 까지 수명은 아주 다양하다. 영국의 Gompertz는 인간을 포함한 포유동물의 사망확률은 연령증가에 따라 기하급수적으로 증가한다고 하였다(1). 매미나 하루살이 같은 곤충은 성충이 되면 거의 모든 세포분열이 정지되고 곧 사멸한다. 포유동물의 수명은 야생상태가 아닌 동물원같은 곳에서 관찰한 기록이 있다(Table 1). 그러나 이 최대수명도 동물원의 장소, 환경조건에 따라 차이가 있다. 일본의 예를들면 코끼리가 100년, 사자는 30년이 최대수명이며 평균수명은 13년이었고, 개의 최대수명은 28년이고 평균수명은 12-15년으로 알려졌다. 이런 결과는 기초대사율(Basal metabolic rate)과 수명(Life span)과의 역비례적 상관관계에 대한 증거이다(Fig. 1). 따라서 수명을 아래와 같은 수식으로 나타낼 수 있다고 주장하는 사람도 있다.

$$\log(\text{수명}) = 0.636 \log(\text{뇌중량}) - 0.222 \log(\text{체중}) + 1.035$$

이 수식에 의한 수명의 예상값과 실제 관찰된 수명은 잘 일치하고 있다.

대체로 몸집이 큰 동물은 작은 동물에 비해 에너지의

소모량이 많으므로 산소소비량도 많으나 산소소비량을 체중당으로 환산하면 몸집이 큰 동물일수록 작아진다.

종(species)에 따라 최대수명이 고정되어 있다하더라도 실제의 수명은 환경조건에 따라 변화될 수 있다(2). 실험에 의하면 흰쥐(Rat), *Daphnia, Rotifer*, 외에도 *Drosophila*등의 조기성장기에 먹이의 양을 줄이면 평균수명이 증대한다는 보고가 있어서 먹이제한시기가 중요한 요인이 될 수 있음이 알려졌다. 또 식이(diet)의 구성성분도 중요하다. 예로서 일벌의 수명은 3~6개월인 반면 여왕벌은 6년정도까지 살 수 있다. 둘다 유전적으로 같은 genome을 가지므로 기본적 차이는 없으나 수명에는 차이가 있다. 이런 차이는 유충일

Table 1. The maximum verifiable life spans for a number of animals.

Animal	Years
Tortoise	150
Man	113
Asian elephant	60
Orangutan	58
Gorilla	55
Chimpanzee	50
Golden eagle	50
Whale	50
Horse	40
Grizzly bear	35
Domestic cat	30
American buffalo	26
Lion	25
Rhesus monkey	24
Dolphin	23
Dog	20
Domestic goat	20
Moose	17
Kangaroo	16
Rabbit	15
Vampire bat	13
Skunk	8
Rat	4
Mouse	3½
Shrew	2

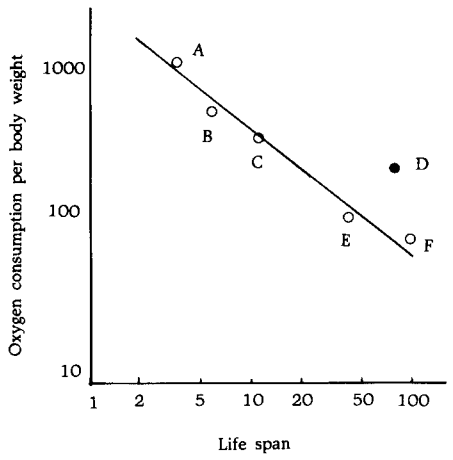

Fig. 1. Oxygen consumption per body weight by life span. A, mouse ; B, rabbit ; C, dog ; D, human ; E, horse ; F, elephant.

때 royal jelly의 섭취여부로 결정되고 섭취시는 수명이 약 20배로 증대한다는 사실에 근거를 두고 있다. 수명이 온도에 영향을 받는 예로서 곤충이나 파충류 등이 있다. 즉 이들 냉혈동물은 저온에서 더 평균수명이 증대하며 *Drosophila*의 경우 30℃에서 14일 밖에 살지 못하나 10℃의 저온에서 120일 가량의 수명을 가진다. 이런 결과는 대사활동과 산소소비와 같은 호흡활동이 고온에서 더 증대하기 때문이다. 또 휴식때보다 운동시 더 많은 산소를 소모한다. 파리의 날개를 제거하거나 조그만 병에 감금시켜 기르면 수명은 뚜렷하게 연장된다(3). 덧붙여서 DNA보수과정(repair process)의 효율과 종장수(species longevity)사이의 상호 관련성도 언급되고 있다. 장수하는 인류의 가까운 친척은 평균수명보다 더 장수하는 경향이 있다는 것이다. Cutler(미국)는 이 결과를 radical의 발생율로 이해하였다. 단명하는 종은 장수하는 종보다 radical의 발생에 대항할 수 있는 항산화적 보호기작이 약하거나 적다는 것이다. superoxide dismutase(SOD)의 활성의 경우, 인간의 간(liver)의 단위 대사율 당 SOD활성은 다른 포유동물보다 훨씬 높으며 다른 영장류(primate species)보다 더 높다. 이런 차이는 SOD의 구조와 활성이 모든 동물에서 유사함에도 불구하고 유전자 조절(gene regulation)의 변화때문에 세포내의 SOD합성수준이 달라져서 종장수현상이 나타나는 것으로 해석되었다(4).

한편 연령증가에 따른 기능의 퇴행현상으로 노화를 설

명하고 있다. 사람의 경우 젊은 청년의 신체기능을 100으로 하고 70세 성인의 것을 %로 표시하면 몸무게, 세포외·내액량, 체액의 pH, 혈액량, 체온외에도 뇌의 무게등의 극미한 감소차이가 인정되며 몸의 수분이 약 13%, 신장의 무게 약 20%까지 감소하고 최대환기량, 최대산소소모량, 심장박출량, 신장기능 등이 35% 정도까지 감소되는 것으로 알려지고 있다(Fig. 2). Brocklehurst(1978)의 보고에 따르면 연령증가에 따라 폐에서는 환기, 확산, 산소흡수, 산소운반, 이용기능등 모든 면에서 저하된다. 또한 모든 장기에서의 기능감퇴가 관측되며 면역기능, 청력, 시력, 홀몬기능, 신경전도속도, 심장박출량, 기초대사량, 신장여과기능, 요농축기능 등의 기능감소가 뚜렷한 것으로 알려졌다(5). 이와같이 노화현상이란 질병과 죽음에 대해 개체의 기능을 유지시키는 저항성이 생존기간에 따라 감소하는 생물학적 현상이라고 정의할 수 있을 것이다.

그러나 연령증가에 따른 세포생리학적 기능저하와 질병에 의해 수반되는 병적기능저하 등 어느 것이 노화현상인지의 구별은 난이하며 따라서 노화와 암과같은 악성종양이 기능저하라는 공통적 현상을 수반하므로 상호 밀접한 관련성을 가지는 것으로 인식되고 있다. 즉 암질환의 발생은

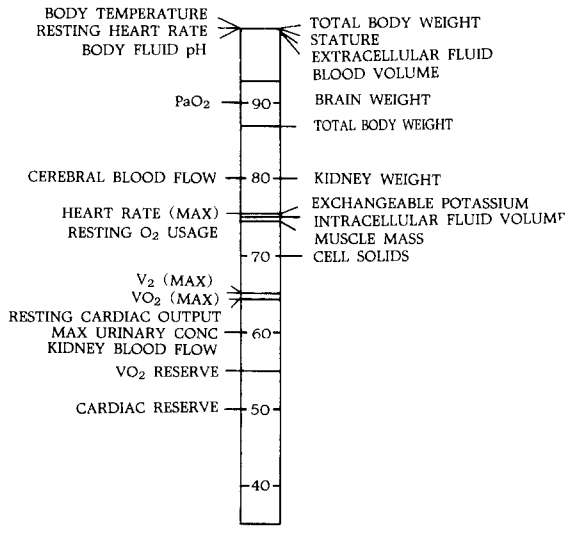

Fig. 2. Functional decrement(%) of 70 year old man compared with young adult male.

연령증가에 따라 4승배에서 6승배로 비례하여 나타난다. 이런 현상은 수명이 짧은 쥐나 다소 수명이 긴 인간과 같은 모든 종(species)에 공통적이다. 수명이 2~3년에 불과한 쥐의 30%와 85세인 인간의 약 30%가 암으로 사망한다. 또 다른 인식도 있다. 즉 암은 질병에 불과하며 노화와 상관관계는 있으나 노화된 사람의 약 70%는 암질환에 걸리지 않으므로 암과 노화는 별개의 개념이라는 것이다. 세포의 수명이나 노화의 기작을 설명하기 위한 많은 가설이 제기되었다(6). 설득력이 있는 유력한 학설은 대개 6가지로 알려지고 있으며 어떤 학설도 완전한 해답이 될 수 없는 것으로 평가받고 있다(Table 2).

Table 2. Theory of Aging(6)

1. Cellular Damage Theory
2. Genetic Program Theory
3. Immunologic Theory
4. Hormone Theory
5. Committment Theory
6. *Etc*

III. 프로그램설(Programmed Aging)

생물은 노화라는 자기붕괴의 계획된 설계도를 지니고 태어난다는 것이다. 한 종(species)의 특성을 가진 DNA의 유전정보에는 발생에서 부터 분화, 성숙, 노화, 사망이라는 이미 기록된 변경될 수 없는 순서가 수록되어 있어 그런 수순대로 조절되도록 정하여져 있다고 생각하는 입장이다. 이 유전적 조절가설이 지지되는 증거로 태평양 연안의 연어(*Oncorhynchus nerka* Kennerlyi)를 들고 있다. 알을 낳기 위해 자신이 부화되었던 장소로 회귀해서 산란후 몇 주내에 죽는 생활환(life cycle)을 가지는 이 연어는 산란기간동안 주둥이, 턱, 피부등에 광범위한 조직학적 퇴행현상이 호르몬의 조절하에 나타나며 이런 변화는 성숙전의 연어를 거세하면 지연된다는 점이다. 또 다른 예로 인간의 유전적 조로증(progeroid syndromes)을 들고 있다. 유전적 조로증에는 progeria(Hutchinson-Gilford syndrome)와 Werner's syndrome이 있다. Progeria라는 질병은 10세전후의 연령에서 70세에 상당하는 노화현상이 나타난다. 출생시에는 정상이며 생후 약 1년이 되면 성장이 극히 느려지면서 머리털이 빠지고 피하지방의 소실과 피부의 색소반점(age spots)이 나타나면서 12세정도되어 사망하는 유전적으로

우성인 극히 희소한 병이다. 지능은 정상수준 또는 그 이상이며 보통 심장이상으로 사망하나 정상적인 노화로 나타날 수 있는 악성종양(malignant tumor), 백내장(cataract), bone demineralization의 빈도증가는 없는 것으로 알려져 있다. Werners's syndrome은 전자와 큰 차이가 몇가지 있는데 20세 경에 성장이 멎고 피부에 주름살이 생기고 머리는 백발이 되면서 얼굴모양이 노인처럼 변화한다. 정상적 노화에 나타나는 질병인 당뇨병(diabetes), 백내장, 동맥경화증(atherosclerosis), bone demineralization, 암질환(tumor)등이 발현되며 40세경에 사망한다. 이와같이 유전적 조로증은 몇개의 유전자가 노화에 상당한 효과를 나타낼 수 있다는 증거라고 주장되며 유전적 기원을 가지고 급속한 노화현상(accelerated aging)과 관련된 형태를 보이는 것으로 보아 정상적인 노화현상도 유전자들의 단순 돌연변이(simple mutation)에 의해서 나타날 수 있음이 짐작된다. 그런데 이 progeroid syndrome에는 조직에 형광색소의 증가소견이 없고 항산화물질로서 보호효소인 catalase, glutathione peroxidase나 SOD의 감소나 결핍도 없는 것으로 보고되고 있다.

또 다른 예로서는 세포의 수명과 노화와의 관계를 검토한 결과를 통해 지지되었다. 위의 조로증환자의 섬유아세포(fibroblast)가 세포분열해서 2배로 되는 시간인 FPDT(fibroblast population doubling time)값이 2－18회였고 정상인의 섬유아세포가 40회정도라는 점에서 대조적이라는 것이다. 이들로 부터 세포의 DNA속에 노화와 수명을 결정하는 노화 유전자가 존재하거나 노화에 영향이 큰 어떤 인자가 들어있다는 것이 주장되었다(7). 정상섬유아세포인 fibroblast WI－138은 FPDT가 40회정도 지나면 collagen의 합성능력상실과 함께 분해활성이 유도되었고 생리적, 생화학적, 형태학적인 면에서의 기능소실도 나타났다는 보고도 이 프로그램설을 지지하는 증거로 제시되었다.

Ⅳ. 손상축적설(Damage Accumulation Aging)

노화현상의 유전적 가설의 제기와는 달리 세포분열이 반복되는 가운데 어떤 착오 또는 핵산, 당(carbohydrates), 지질(lipid), 단백질등이 어떤 원인에 의해 손상을 입음으로서 손상물들이 연령증가와 더불어 축적됨으로서 세포기능의 저하와 노화를 유도한다는 주장이다. 세포분열시 실수에 의한 error catastrophe(과오－재해설)가설은 1963년 Orgel(미국)에 의해 제안되었다. 그는 DNA가 RNA로 전사 또는 RNA의 정보가 단백질로 번역될 때 착오가 생김으로서 이형단백질이 합성되고 축적되어 세포의 활동과 기능이 비정상으로 되면서 노화가 진전되어 사망한다고 주장하였다(8). 이 주장에 대한 연구로서 노화된 흰쥐(rat)의 간으로 부터 기능과 활성에 이상이 있는 SOD가 발견되었고 60대 후반의 노인성 백내장(lens opacity)에서 lens protein인 crystallin이 cross-link상태였다는 보고외에도 노인의 erythrocyte(적혈구)에서 비정상단백질이 발견되었다는 예도 있다. 그러나 성숙한 성인의 적혈구에는 단백질합성기구가 없고 또 lens(수정체)의 경우도 대단히 제한되어 있는 점에서 전사와 번역과정에서 실수가 발생했다기 보다는 오히려 단백질의 turnover 시간이 느려서 손상을 입었을 때 물질로 교체되지 못하였기 때문인 것으로 해석하고 있다. 또 변화된 단백질이 고농도로 조직에서 축적한다는 증거도 빈약하다(9).

Oliver(미국)등은 Werner's syndrome 또는 progeria인 환자의 fibroblast에서 비기능단백질농도가 높다는 사실에도 불구하고 정상인의 세포에서는 연령증가에 따라 변화된 단백질의 축적은 거의 없다는 실험결과를 발표하였다. 더우기 단백질합성에 대한 오류율(error rate)도 연령증가에 따라 변화하지 않았다. 이와같이 노화된 세포의 이상단백질은 그 종류가 극소수이며 대부분의 단백질이 정상인것으로 알려져 이 가설에 대한 확실한 증거제시가 요구되고 있다.

한편 DNA와 같은 거대분자의 손상과 관련한 주장은 유전자의 본체인 DNA가 자외선, 방사선이나 free radical(유리기)등에 의해 상처받음으로서 그 손상물이 시간과 함께 축적되어 노화가 유발된다는 것이다. 생체내 거대분자들 가운데 세대간 정보의 세속과 turnover의 속도가 느리면서 세포기능의 조절작용에 관여하는 DNA는 안정한 고분자이면서 핵내에 들어있고 mitochondria나 peroxisome등과 같은 유리기의 발생장소에서 격리되어있고 histone의 보호도 받고 있으나 환경오염물질, 자외선, 담배의 흡연, 핵먼지등의 방사선, 농약, 술의 ethanol, 중금속, 산화제, 항생물질, 항종양물질 등으로 부터 손상이 야기될 수 있다. 물론 이런 손상이 있다해도 DNA는 자신의 보수계(repair system)에 관련한 효소들에 의해 복구될 수 있다. 세포내에서 나타나는 거대분자들의 손상은 보수기능(repair and maintenance)에 결함이 있거나 이 기능보다 거대분

자의 손상율이 항상 더 크기 때문에 손상물의 축적이 나타난다. 한편 DNA의 보수기능이 병적인 결함은 Down's syndrome, mongolism이나 xeroderma pigmentosum 등에서 발견된다. 1974년 Hart(10)는 코끼리, 암소등의 동물과 사람의 fibroblast의 DNA repair rate를 조사하여 수명과의 상관관계가 있음을 알았다. 수명이 짧을수록 보수율도 느리며 길수록 보수율도 훨씬 빨리 진행된다는 점이었다(Fig. 3). Repair system에는 methionine sulphoxide reductase에 의한 손상단백질의 재활성화와 DNA repair외에도 비정상 기능 단백질에 대한 proteolytic system등이 거론되고 있다. Radical에 의해 손상된 DNA를 보수하는 관련효소로서 X-ray 조사나 osmium tetraoxide등의 손상일 경우 DNA endonuclease(III)등이 있고 N-glycosidic bond를 절단하여 손상된 염기를 절단해 내는 glycosylase는 urea-DNA glycosylase, 5-hydroxymethylcytosine DNA glycosylase, thymine glycol-DNA glycosylase와 hydroxymethyluracil DNA glycosylase등이 관련되어 있는 것으로 보고되었다(11-13). 앞서 기술된 바 대로 DNA repair rate와 수명의 상관관계로 볼 때 보수기능이 완벽하면 세포의 변이(mutation)는 없지만 일반적으로 DNA damage rate가 repair rate보다 항상 크기때문에 생물체는 변이와 진화를 하게 되었다. 노화현상도 이 거대분자 자체의 손상에 대한 보수기능의 불완전함에 기인하며 결국 외부공격에 세포방어력이 미진함으로서 손상물의 축적이 나타날 수 있다는 것이다(7). 물론 자외선이나 방사선 등을 조사하면 유리기

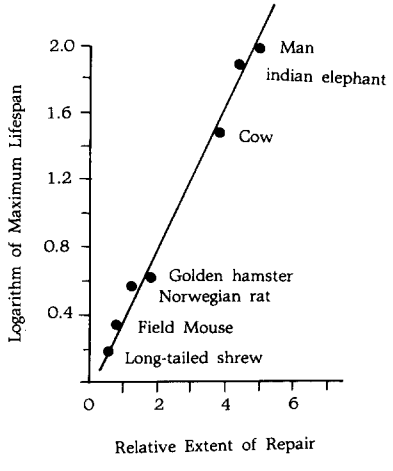

Fig. 3. Relationships between extent of repair and maximum life span.

들이 산생되고 형태, 얼굴모습 등의 노화과정이 가속화되지만 정상적 노화와는 정확하게 그 양상이 같지 않다.

V. 유리기설(Free-radical Aging)

DNA자체의 손상을 주는 인자 가운데 free radical이 많이 보고되어 있다. Free radical은 반응성이 큰 화학물질로서 생체내의 대사과정에서 산생되는 산물이면서 또한 세포의 거대분자의 훼손에 관여하는 독성대사물질이다. 생체내의 유리기는 대부분이 산화물질(oxidant)이며 이 중 superoxide anion(O_2^-), hydroxyl radical($OH^\cdot$), hydrogen peroxide(H_2O_2)등이 주목을 받고 있다. 이들 유리기는 세포막을 훼손해서 조직손상을 잘 일으키나 DNA손상은 H_2O_2나 O_2^-단독으로는 유도되지 않고 두 종의 산소들을 동시에 작용시킴으로서 DNA가닥이 최종적으로 절단된다. 따라서 $OH^\cdot$가 H_2O_2나 O_2^-에 비해 반응성이 더욱 커서 실제로 DNA손상은 이 유리기에 의해 발생된다. 노화의 free radical 가설은 미국의 Harman에 의해 1956년에 제창되었다. 그는 정상적 노화란 정상적으로 수행되는 호기적 대사동안에 산생되는 유리기가 조직을 임의로 공격해서 조직이 손상을 받은 결과로 부터 나타난다고 제안했다(14-15). 생체내에서 H_2O_2로 부터 site-specific reaction에 의해 또는 X-ray나 γ-ray와 같은 이온화 방사선에 의해 발생하는 $OH^\cdot$와 같은 유리기에 의한 공격의 중요목표물은 DNA나 세포막이다. 이 유리기에 의해 DNA는 광범위한 화학적 변화가 일어난다. 즉 크게 deoxyribose의 손상이 일어나면서 backbone이 붕괴되거나 purine과 pyrimidine 염기의 화학적 변환이 나타나며 thymine residue는 thymine glycol과 5-hydroxymethyluracil로, guanine residue는 8-hydroxyguanine등으로 전환된다. 이와같이 보다 진전된 측정방법을 통해 이들 손상물이 검출됨으로서 이 물질들이 생체내의 DNA에 대한 유리기의 공격결과의 지표(Index)가 될 수 있다고 생각하고 있다(16). 미국의 Ames등은 정상 metabolism동안 하루에 세포당 약 1000개의 radical에 의한 산화적 공격(oxidant hits)이 DNA에 가해진다고 계산하였다. 그러면 연령증가에 따라 이런 공격은 증가하는가? Ames등의 연구에 의하면 생체내에서 DNA에 대한 산화적 공격의 지표로서의 thymine glycol, thimidine glycol과 hydroxymethyluracil 등을 인간의 urine에서 조사하였으나 어떤 변화도 발견하지 못하였다. 그럼에도 사람보다 수명이 짧은 개, 쥐, 원숭이 등은 단위체중 당 이 지표물질의 배설이

더 크다고 보고됨으로서 glycol류가 이들 생물체의 대사율과 관련이 있음을 알았다. 한편 radical에 의한 DNA의 손상으로 야기되는 것으로 알려지고 있는 노화유도기작은 유리기에 의한 핵 또는 염색체 DNA 손상으로서 염기변환이나 DNA가닥절단으로 유도된 somatic mutation으로 gene product나 gene regulation에 혼동이 있음으로해서 유도될 수 있다는 주장과 DNA 손상으로 야기되는 세포의 돌연변이 과정없이 염기가 radical의 손상만으로도 DNA의 복제와 전사등이 저해됨으로서 단백질합성과 같은 세포기능이 저하되어 노화과정이 나타난다는 주장외에도 mitochondrial DNA(mt DNA) 손상이 바로 노화과정의 기작이라는 주장도 있다. 즉 mitochondria는 세포내 산소의 90% 이상을 소모하고 산소 species의 radical을 주로 산생하는 장소이면서 histone 같은 DNA 보호단백질이 없다는 것이다. 또 DNA 복제시 오류나 손상에 대한 보수계의 효율이 상당히 떨어진다는 보고와 turnover의 속도가 핵 DNA에 비해 5~10배가량 빠르고 발암물질에 대한 손상정도가 nuclear DNA보다 약 15배 정도 크다는 점에서 이 mt DNA손상 기작을 통해 노화가 유도된다는 설명이다.

노화와 free radical의 관련성은 동물의 기초대사율과 수명이 대개 역비례한다는 점에서 설명이 가능하다. 온도나 산소독성(oxygen toxicity)이 수명에 미치는 효과를 보면 낮은 온도에서 산생되는 radical은 아주 적고 또 O_2가 생물체에 대해 급히 소모될 수록 더 많은 radical이 만들어지는 듯하다. Free radical과 철과의 관계도 검토되었다. 철은 자연계에서 아주 유용한 금속이며 myoglobin에 저장시 또는 hemoglobin등에 결합되어 운반될 때나 호흡을 위한 산소로서 cytochrome, cytochrome oxidase 등의 단백질에 안전하게 결합되어 있다. 그러나 유리상태의 철이온은 lipid peroxidation(지질과산화)과 아주 반응성이 큰 hydroxyl기 반응과 또는 유사한 종(species)의 radical을 형성하는 등의 세포훼손 radical의 반응을 촉진하므로 위험하다(17-18). 또 copper 역시 albumin과 ceruloplasmin등에 결합되어 있으며 copper poisoning이나 Wilson's disease도 과잉의 구리때문에 일어난다. Copper는 hemolysis, lipid peroxidation을 유도하며 serum에서의 경우 지질과산화를 촉진시키며 plasma lipid의 구조를 바꾸고 손상물질을 형성해서 다른 blood나 조직성분을 손상시킴으로서 생체방어계의 역할을 저해하는 것으로 알려져 있다(19). 노화과정에서 유리기의 역할을 직접 알기 위해 항산화제를 투여한 후 장수에 대한 효과를 검증함으로서 그 관계를 검토한 실험도 있다. 그 결과 vitamin E는 *Drosophila, Nematode*와 *Rotifer*등과 같은 단순하등동물의 평균수명을 연장시켰으며 철이온과 결합하는 NDGA(nordihydroguaiaretic acid)는 *Drosophila*의 평균수명을 20% 증대시켰으나 DABCO(1,4-diazabicyclooctane)와 β-Carotene등은 영향을 주지 않았다. 그러나 하등동물이 아닌 쥐와 같은 동물에서는 수명에 영향이 거의 없음이 밝혀졌으며 mercaptoethylamine이나 santoquin과 같은 항산화제도 쥐의 수명을 18%까지 증대시킨다는 주장도 도전을 받아왔다. 이런 사실은 이들 항산화제가 직접 노화과정에 영향을 주기 보다는 항산화제에 의한 환경 stress의 감소로 인해 수명이 연장되었다는 해석도 있다. Munkres는 *Neurospora crassa*의 조로성돌연변이체의 특징을 기술하였다. 이 mutant는 야생곰팡이에 비해 조로하면서 형광색소를 축적하였으나 배양기에 NDGA, thiol compound(glutathione, mercaptoethylamine 등), 또는 vit. E (α-tocopherol) 같은 항산화제를 넣어 배양하면 색소축적의 감소와 수명도 연장되었으며 SOD, catalase와 glutathione peroxidase등의 활성도 야생형에 비해 증가됨을 발견하였다(4). 한편 radical을 제거하는 제거자(scavenger)로서 항산화제를 다량 투여하면 동물의 수명이 더욱 증대할 것으로 예측하였으나 오히려 그 효과가 미미하거나 거의 없는 것으로 나타나 항산화제의 유리기 제거를 통한 세포손상감소의 주장은 학문적 논쟁상태로 남아있기도하다. 그런데 Cutler는 이것을 동물에게 항산화제를 과잉으로 섭취시키면 생체가 가진 원래의 항산화제(scavenger)의 합성이 저해되어 전체조직의 항산화성 potential이 변화할 수 없기 때문이라고 설명하고 있다. 따라서 이런 상충하는 연구결과들을 종합해 볼 때 노화현상의 free radical 이론에는 더욱 명확한 실험적 증거가 아직은 부족한 것으로 보인다(Fig. 4).

Ⅵ. Radical에 대한 보호작용의 연구결과들

식물조직에는 포유동물의 mitochondria와 대조적으로 glutathione peroxidase가 발견되지 않으며 catalase의 경우 peroxisome에 분포되어 있으나 chloroplast에는 없다. 포유동물의 세포는 H_2O_2의 독성에 대항해서 세포보호를 위해 catalase와 glutathione peroxidase등을 가지고 있다. Catalase는 peroxisome에 선택적으로 분포되어 있으나 gluta-

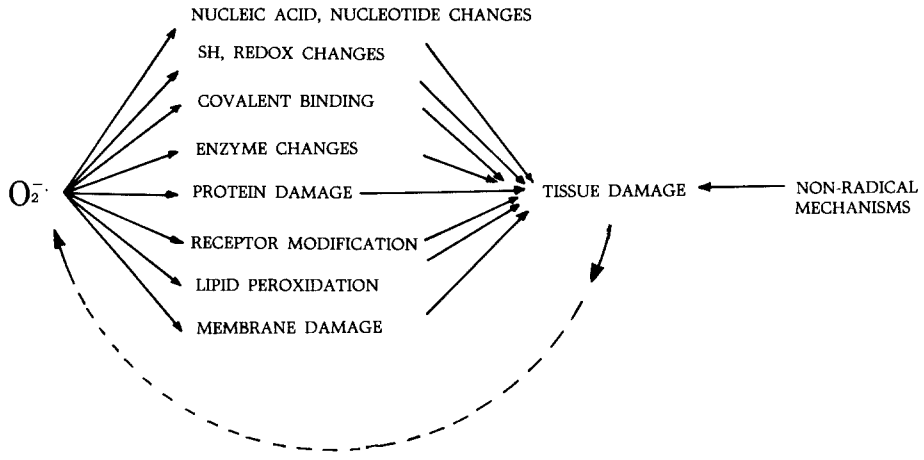

Fig. 4. Damaging types of reactions by free radicals

thione peroxidase는 주로 cytosol에 있다. 이 두 효소가 어느정도 dose까지의 H_2O_2로 부터 세포를 보호할 수 있는지에 대한 정보는 아직 부족하고 다만 현재까지 그 독성에 대한 방어작용은 이 효소라는 것 뿐이다. 생체내에 존재하면서 oxidant에 대항하여 이런 유독한 유리기를 없애 보호하는 물질을 scavenger(제거자)라 하며 그 보호방법에는 catalase, glutathione peroxidase, cytochrome C peroxidase, ascorbate peroxidase, superoxide dismutase(SOD) 등의 enzyme에 의한 보호작용과 ascorbic acid(vit. C)나 그 유도체, glutathione, uric acid와 같은 소분자에 의한 보호, metallothorein등의 금속이온 격리제로서의 보호외에도 repair system에 의한 보호작용이 있다. 이 가운데 SOD는 O_2^-를 H_2O_2로 변환시키며 catalase는 H_2O_2를 H_2O와 산소로 분해한다. Glutathione peroxidase 역시 유리기를 물로 변환시킨다. 한편 약품으로서 유리기의 제거효과를 가지는 것을 항산화제(antioxidant)라 하며 β-carotene, α-tocopherol, uric acid, selenium, BHT(dibutyl hydroxytoluene)과 BHA(butyl hydroxyanisol)등이 radical제거에 효과적인 것으로 보고되었다. 이와같은 scavenger가 있음에도 생성된 radical과 이에 대항하는 세포방어계의 아주 미세한 시간차이로 반응성이 큰 이들 radical의 공격으로 세포가 손상을 받을수도 있다.

SOD는 반응성을 가진 산소 species인 superoxide anion을 macrophage와 polymorphonuclear leucocyte(다형핵 백혈구)의 항균작용같은 세포방어기구에서 중요한 역할을 한다.

원칙상 눈, 피부등의 표면이 공기중의 산소에 노출되면 oxidative stress가 더 커짐으로서 조직이 훼손되나 SOD 같은 효소에 의해 보호되고 손상이 방지되는 것으로 알려지고 있다. 그러나 실제로 신체부위에 적용해 보면 쉽게 활성상실이 일어나므로 fatty acid와 공유결합시켜 효과적으로 superoxide radical을 제거할 수 있다. SOD는 이와같이 활성산소 species에 대항해서 보호작용을 하는 것으로 알려져 있으나 반대로 최근에는 SOD를 다량 가지고 있는 세균을 대상으로 검토한 결과 hydroxyl radical의 형성을 촉진함으로서 오히려 활성산소에 의한 세포독성(cytotoxicity)를 증가시킨다는 보고도 있어 상당히 곤혹스러운 일이기도 하다. 또 SOD는 철이온(Fe^{3+})을 환원할 수 있는 superoxide anion을 분해, 감소시킴으로서 hydroxyl radical의 형성을 저해하나 Fe^{3+}을 감소시킬 수 있는 효과적인 환원제가 없으면 그 형성을 막을 수 없으므로 제거자로서의 역할이 불가능하다. 이때는 보호작용로 보다는 오히려 세포훼손자로의 역할을 할 뿐이다(20).

Vit. C는 생체내에서 $O_2^{-\cdot}$, HOCl, $OH^\cdot$, $ROO^\cdot$ 나 H_2O_2를 제거하는 영양소로서 collagen의 합성에 관여하는 proline hydroxylase, lysine hydroxylase 등의 cofactor이다. Vit. C와 Cu^{2+} 혼합물은 hydroxyl radical이나 Cu^{3+}을 형성함으로서 많은 단백질을 불활성화시키기도 한다. 그럼에도 사람안구의 cataract와 같은 oxidative stress에 대해 보호방어계로서 중요하며 유도체인 2-*o*-octadecylascorbic acid(CV-36II)은 rat brain에서 lipid peroxidation을 크게 저해한다는 사실이 보고되어 있다(21). 또 rutin은 항출혈성 vit. P의 활성을 가지는 flavonoid로서 유리기에 의한

세포손상을 보호한다고 보고되었다(22).

Vitamin E(α-tocopherol)은 생체내에서 lipid에 용해성을 가진 항산화제이며 membrane lipid와 세포막과 연관성이 있는 화합물에 의한 산화적 공격인 lipid peroxidation으로부터 세포를 보호한다. 특히 peroxyl radical(ROO· 또는 RO_2)을 제거하는데 효과적이며 탄소중심인 radical에는 작용하지 않는 것으로 알려졌다(23-24). 또 abetalipoproteinmia 환자의 serum과 erythrocyte에서 이 vitamin의 수준이 낮았으며 이의 영양학적 결핍은 neuropathy와 myopathy를 일으킨다. 이 vit.은 copper이온이 없을 시만 항산화활성이 나타나므로 이 이온의 존재시는 세포손상의 저해작용은 불가능한 것으로 보고되어 있다.

한편 glutathione은 식품과 여러 세포들에 다량 분포되어 있으며 transferase의 기질이면서 DNA를 공격하는 ion이나 radical과 결합해서 보호한다(25). 또 glyoxylase, prostaglandin endoperoxide isomerase 등과 같은 효소의 cofactor이기도 하다. X-ray 조사를 해서 oxidative stress를 가한 후 이 물질을 주면 glutathione의 대사가 조직에 따라 달리 나타난다. 그러므로 산화적 손상과 glutathione의 대사와는 상관관계가 있는 것으로 생각된다.

Selenium의 경우는 중국에서 발생한 Kashin-Beck disease (disabling joint disease)와 Keshan disease(heart disease)에서 glutathione peroxidase의 활성이 극히 낮고 plasma의 lipid peroxidation의 수준이 높았다. Sodium selenite와 vit. E의 주입시 완치되었으므로 selenium부족에 기인한 것으로 밝혀졌다. 이 항산화제는 이의 유기화합물인 ebselen(2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-one)은 ethanol과 같은 독성물질이나 burn stress 또는 물에 잠기게 하는 등의 stress를 가해 유도한 위점막손상을 가진 쥐에 이를 먹이면 glutathione peroxidase같은 항산화성 활성이 증가된다는 보고도 있다(27).

요산(uric acid)는 혈액에 고농도로 존재하며 radical과 copper ion과 결합해서 핵산염기에 대한 강력한 보호활성을 나타내며 음식물로 섭취되는 purine에 의해 증가된다. 인체는 urate oxidase가 없어 purine 대사물로서 관절연골에 요산염으로 축적되어 gout(통풍)를 일으킨다. 요산은 O_2^-, RO_2^-, OH· 등의 강력한 항산화물이며 lipid peroxidation을 저해한다.

Porphyrin류로서 hematin, hemoglobin, iron-chlorophyllin, hemato porphyrin, biliverdin, pheophytin, copper chlorophyllin, pyrrole등도 항산화활성을 가지는 것으로 밝혀졌다.

또 생리활성물질로서 aminopyrin, resorcinol, chlorogenic acid외에도 β-carotene 등도 강력한 항산화활성을 가지는 것으로 알려져 있다(28). 이 외에도 thiopurinol은 xanthine oxidase에 의해 발생된 유리기의 보호작용을 한다고 하며 또 green tea(녹차)의 water extract는 aflatoxin B1(AFB1)과 beno(a) pyrene(Bap)에 의해 유도된 back mutation을 강하게 저해하고 hydroxyl radical의 제거효과가 있음도 보고되었다.

생체내의 항산화적 보호작용은 연령증가에 따라 저하 또는 안정한지에 대해서도 연구되었다. Gershon(이스라엘)은 늙은 rat의 liver에서 정제한 SOD가 어린 것의 효소보다 열안정성과 활성이 낮은 것을 관찰하였다. 또 mouse의 brain과 rat의 lens, erythrocyte에서의 SOD와 glutathione reductase의 활성감소도 관찰하였다. 이와는 상반되게 사람세포의 경우 연령증가에 따라 SOD의 활성에 변화가 없었다는 보고도 있어 분명한 결론을 얻기 힘들다. 다만 항산화제는 항상 radical scavenger와 oxidant의 역할을 모두하는 성질을 가진다는 점에서 양쪽 역할중 한쪽 방향으로만 기능하는 조건을 발견해야 만이 문제가 해결될 것이다. 어찌되었던 생체내에서 유리기의 발생을 저해하는 물질로는 vit. C, E, retinol, carotene류, selenium등으로 요약되며 발생을 촉진하는 영양소로는 polyunsaturated fatty acid류, ferrous ion과 copper외에도 단백질을 소량 섭취하는 것등이며 영양소가 아닌 것으로는 산소와 오염물질등이다.

Ⅶ. 결 론

생물체의 신체기능과 관련되어 있는 수명은 환경조건에 의해 변화될 수 있으며 노화현상도 그 상관관계가 크다. 노화현상에 관련된 가설은 프로그램설, 세포손상축적설 등 다양하나 증거와 연구자료가 아직은 불충분하고 미흡하다. 현재 상당한 주목을 받고있고 또 일견 설득력이 있는 것으로 수용되고 있는 oxygen species에 의한 세포손상축적 가설은 시험관 또는 생체내에서의 실험과 관측을 통해 연구에 상당한 진전이 있음에도 노화현상을 해석하는 또 다른 실마리에 불과하다. 지금까지의 결론은 oxygen radical이 세포내의 거대분자들 중 DNA에 손상과 변이를 일으키거나, 유리기를 수반하지 않는 다른 기작에 의해 조직손상이 일

어나면서 세포내의 유리기반응에 이차적 장애가 유도되어 세포내의 분자들이 훼손되거나 변화됨으로서, 이들 손상물이 시간과 더불어 축적하여 신체기능의 퇴행을 수반한 질병과 노화현상이 나타나게 된다는 것이다. 생체내에는 보수기능과 방어기작이 준비되어 있으나 완벽하지 못하다. 유리기의 작용이 방어력을 초과하거나 이와 대등한 한계 공격에 이르면 세포는 손상을 입거나 사멸한다는 점에서 유리기에 대한 효과를 가지는 SOD, catalase, glutathione peroxidase, metal-chelator와 chain-breaking 효과를 가진 α-tocopherol, β-carotere, urate, ascorbate, ubiquinone, glutathione, protein-thiol 등 항산화물질의 적용과 섭취의 중요성이 인식되었다. 그럼에도 항산화제들은 항상 유리기의 제거작용과 산화작용을 병행하는 성질을 가지므로 항산화 활성의 방향으로 기능하는 조건을 발견하는 것이 필요한 것으로 지적되고 있다.

VIII. 참 고 문 헌

1. Kenny, R. A., Symposium on the Aging Process, Clinics in Geriatric Medicine, p1(1985).
2. Sohal, R. S. and Allen, R. G., *Adv. Free Radical Biol. Med.*, **2**, 117(1986).
3. Massie, H. R. and Williams, T. R., *Gerontology*, **26**, 16(1980).
4. Cutler, R. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 4798 (1985).
5. Brocklehurst, J. C., Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology(2nd ed.), London(1978).
6. Walford, R. L., Maximum life span, New York(1983).
7. Hayblick, L., Symposium on the Aging Process, Clinics in Geriatric Medicine, p1(1985).
8. Reiss, U. and Gereshon, D., *Eur. J. Biochem.*, **63**, 617 (1976).
9. Laughrea, M., *Exp. Gerontol.*, **17**, 305(1982).
10. Hart, R. W. and Setlow, R. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 2169(1974).
11. Brock, J. H. and Mainou-Fowler T., *Immunol Today*, **4**, 347(1983).
12. Cannon, S. V., Cummings, A. and Teebor, G. W., *Biochem Biophys, Res. Commun.*, **151**, 1173(1988).
13. Wallace, S. S., Environ. *Mol. Mut.*, **12**, 431(1988).
14. Harman, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 7124 (1981).
15. Harman, D., Eddy, D. E., Noffsinger, J., J. *Am. Geriat. Soc.*, **24**, 203(1976).
16. Dizdaroglu, M., *Amal. Biochem.*, **144**, 593(1985).
17. Halliwell, B., *Cell Biol. Intl. Rep.*, **6**, 529(1982).
18. Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C., *Arch. Biophys.*, **246**, 501(1986).
19. Fernandes, A. C. and Manso, C. F., Medecal, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p527(1989).
20. Ando, Y., Inoue, M., Utsumi, T., Morino, Y. and Araki, S., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p619(1989).
21. Afanas, I. B. EV., Korkina, L. G., Brivita, K. K., Gunar, V. I. and Velichkovskii, B. T., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p515(1989).
22. Kato, K., Terao, T., Ueno, I., Shimamoto, N. and Hashimoto, N., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p477 (1989).
23. Levnder, O. A., *Ann. Rev. Nutr.*, **7**, 227(1987).
24. Link, E. M., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p157(1989).
25. Richie, J. P. Jr., Mills, B. J. and Lang, C. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **184**, 113(1987).
26. Sies, H., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, p411(1989).
27. Ueda, S., Yoshikawa, T., Oyamada, H., Takemura, T., Morita, T., Yoshida, N., Sugino, S., Kondo, M., Kurebayashi, Y. and Ikeda, T., Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals, Elsvier, Amsterdam, 535(1989).
28. Hoffman, M. F. and Meneghini, R., *Phytochem. Photobiol.*, **30**, 151(1979).