

## 총 설

### 최근의 apoptosis 연구

권오유<sup>†</sup> · 김원식

충남대학교 의과대학 해부학교실

### Recent Issue of Apoptosis Researches in Animals

O-Yu Kwon<sup>†</sup> and Won-Sik Kim

Department of Anatomy, College of Medicine, Chungnam National University Taejon 301-131, Korea

#### Abstract

The term of apoptosis, programmed cell death, was firstly coined to distinguish with necrosis, pathologic cell death, by Kerr in 1972. Although various pathogenic factors are able to occur apoptosis, it is essential process for normal development and physiology in the animals. Recently in the field of medicine, apoptosis research is especially focused on several kind of pathopoeisis problems including cancer, immunodeficiency associated HIV and other virus, autoimmunity, alzheimer and congenital abnormality. The information obtained from the animal model system for apoptosis should be directly applicable to both life science for understanding of development and medicine for practical therapy. To know the common mechanism of apoptosis, it is prerequisite that the genes and factors responsible for apoptosis should be defined and characterized on the molecular level. The study of apoptosis should contribute largely to biology including cell physiology and development, and both basic and clinical medicine to understand cause of diseases for therapy as well as congenital defect.

Key words : Apoptosis, necrosis

#### 서 론

Apoptosis 혹은 programmed cell death라는 용어는 1972년에 Kerr<sup>1)</sup>에 의해서 necrosis와 구별하기 위하여 명명 되기까지는 apoptosis와 pathologic cell death인 necrosis가 동의어와 같이 사용되었다. Apoptosis 역시 많은 병리적 요인에 의해서도 생기지만 발생, 면역, 호르몬작용과 같은

정상적인 생리현상의 발현에 필수적인 physiological cell death로서, 정상적인 생명유지와 발생과정중에 중요한 역할을 한다<sup>2)</sup>. 의학 분야에서는 암, virus감염에 의한 질병, autoimmunity, 치매, 노화, 선천성기형 등의 발현에 깊게 관계하는 것이 최근에 알려지면서 더욱 관심을 가지게 되었다<sup>3)</sup>. 다양한 세포내외인자가 세포내 신호전달과정을 통해서 apoptosis를 일으킬 수 있는데, 특히 유전자가 직접 개입하여

<sup>†</sup> Corresponding author

apoptosis를 결정한 뒤에 세포의 각종 생화학적, 세포적변화를 유도하는 것이 분자생물학, 발생학분야에서 증명되고 있으며 매년 관련 논문이 1,000여편 이상 발표되고 있다. 이러한 연구분야는 세포생리학, 발생학을 포함한 생명과학분야와 기초의학, 임상의학분야에서 각종질병의 원인해명, 치료방법개선과 선천성기형예방에도 크게 이바지할 것이다.

## 본 론

### Apoptosis란 어떤 것인가?

Apoptosis란 용어는 1972년에 Scotland의 병리학자인 Kerr<sup>1)</sup>가 영국암학회지에 mitosis와 대립하는 의미 보다는 생체제어(세포분열)의 동반자적 의미로 apoptosis라고 하면서 'a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics'라고 정의를 내리면서 사용되고 있다. Apoptosis란 용어는 apo(off : 분리되다)와 ptosis(falling : 떨어지다)의 합성어이지만, 요즘은 일반적으로 necrosis(coagulative 혹은 shrinkage)와 형태적인 차이를 보이는 cell death를 apoptosis라고 하며 그 의미가 넓어져서 형태적인 차이뿐만 아니라 생리 기능적, 세포분열의 차이, 조직 내에서의 세포이상 등에도 사용되고 있다. Apoptosis와 necrosis의 발생원인중에는 중복되는 요소들이 많이 있지만 엄격하게 구별하면 전자는 physiological cell death 혹은 programmed cell death을, 후자는 pathologic cell death를 가리킨다. 일본에서는 양자를 구별하기 위하여 전자를 세포자멸이라 하고 후자를 괴사라 부르고 있다<sup>4)</sup>. Necrosis는 병적인 조건하에서 일어나는 수동적인 cell death로, 세포의 입장에서는 남에 의한 타살사이다.

Apoptosis와 necrosis의 특징을 간단히 정의하면 apoptosis는 형태학적으로 세포축소, 핵의 응집과 DNA와 세포의 단편화가 특징적이고 necrosis는 세포팽대, 핵과 mitochondriae의 봉괴, 세포내용물의 유출, DNA의 무작위한 분해 및 염증을 일으키는 것이 특징적이다<sup>5)</sup>. 즉, apoptosis는 cell membrane과 organelles의 변화와 함께 빠른 cell condensation이 일어나 cell membrane에 크고 작은 돌기가 많이 생긴 후 불규칙하게 쭈그러들면서 많은 입자(apoptotic body)들로 세포가 분해된다. 세포의 종류에 따라서는 nucleus만 쭈그리드는 것과 핵과 세포가 함께 쭈그리드는 것도 있다. 어쨌든 apoptosis가 일어난 세포와 apoptosis 소체는 정상적인 세포가 가지는 특징을 상실하고 크고 작은

구형들이 되어서, 주위에 있는 세포들 혹은 macrophages에 대해서 포식되어 버린다. 이것에 비하여 necrosis는 형태학적으로도 mitochondriae 등의 세포내 소기관들이 팽창된 다음에, 세포자신도 차츰 팽창되어 energy생산능력과 삼투압능력을 상실하게 되어 결국에는 세포파열이 일어나 염증을 일으킨다. Apoptosis에서 보이는 뚜렷한 특징은 조직 내에서 산발적으로 일어나, 일단 apoptosis가 시작되면 빠르게 진행되어 염증이 없이 포식되어 버리는 것이다. 이런 이유 때문에 정상적인 조직에서 정상적인 생리현상으로 일어나는 apoptosis가 그것의 중요성에도 불구하고 최근까지 별로 관심을 끌지 못했다. 이와 같은 형태적 변화의 기작은 아직 밝혀지지 않고 있지만 nucleus matrix protein의 분해와 DNase의 작용이 보고<sup>6)</sup>되고 있어 Kerr의 의견과 같이 많은 사람들은 위와 같은 형태적 변화는 능동적인 과정으로 새로운 단백질의 합성이 개입하는 유전자발현과정을 이해하여야만 설명할 수 있다고 생각하고 있다.

Apoptosis와 질병의 관계가 최근에 주목되고 있는데 대표적인 것으로는 암발생, 뇌척수염(encephalomyelitis : EAE), 면역능력의 상실, 자기면역, 치매, 선천성기형의 유발 등이다<sup>7~10)</sup>. HIV에 감염되면 림프구가 죽음으로서 면역계가 붕괴된다. 이런 림프구의 죽음은 거의 apoptosis에 의한 것이며, 자기면역 역시 림프구의 죽음에 의한 것이다. 신경계의 자기면역인 EAE의 발병 역시 척수세포가 apoptosis에 대해서 죽는 것이 가장 중요한 원인이다. 치매와 신경원의 죽음이 동반되는 질환들 역시 apoptosis와의 연관성이 아주 중요시되고 있다. Cancer와 연관하여서는 암억제유전자인 p53가 DNA손상을 받은 세포의 apoptosis에 관련되었다는 것이 알려지고 있다. 그리고 다세포가 아닌 tetrahymena가 접합한 뒤에 큰 핵(영양핵)이 apoptosis와 같은 변화에 대해서 없어지는 것으로 보아 단핵세포 생물에서도 어떤 종류의 apoptosis기구가 존재하는 것 같다<sup>11)</sup>. 그래서 apoptosis는 계통 발생적인 관점에서 볼 때, 원시세포의 apoptosis관련 유전자는 개체유지를 위하여 필수적인 유전자로서 고등동물로의 진화라는 과정을 통하여 잘 보존되어온 것이라고 생각된다. Apoptosis는 necrosis의 경우와는 다르게 특정 유전자들의 지배에 의해서 진행되는 것을 보더라도, 정상적인 개체형성 및 유지를 위한 통제를 하는 점으로 보아 세포생존에 필수적으로 준비된 것임에 틀림이 없다.

### Apoptosis의 발현과 그 보기들

Apoptosis는 정상세포, 암세포, 체세포, 배세포등 거의 모든 종류의 세포들에서 다양한 생리적 요인에 의해서 거의 동일한 형태적 과정을 통하여 일어난다. 특히, 발생시기에는 형태형성, 탈피, 면역계의 다양성, 내분비계의 homeostasis, 세포주기 등 여러 종류의 생리현상에 관여되고 있다. 그리고 병리적 요인들 즉, 암, 바이러스 감염, 방사선, 화학치료제 등에 의해서도 유발될 수 있다. 이와 같은 apoptosis는 생체에서 생기는 불필요한 세포와 정상적이지 못한 세포를 적극적으로 제거하는 기구로서도 중요하다. 그래서 정상적인 apoptosis가 일어나지 않으면 암, 바이러스 감염질병, 자가면역질환, alzheimer와 같은 신경성질환, 선천성 기형의 유발, 방사선장애와 같은 여러 가지 질환이 유발될 수가 있다. 최근에는 임상적인 연구도 활발하여 necrosis라고 지금 까지 알려진 질병들이 apoptosis로 밝혀지고 있어서 각종 질병의 발병, 병태해석과 근본적인 치료를 위한 전개가 더욱 활발할것같다. Apoptosis에서 일어나는 생화학적인 변화는, chromatin의 고차구조가 바뀐 뒤 chromatin DNA가 몇 종류의 endonuclease에 의해서 100~200bp정도로 절단되어 버리는 소위 'DNA 단편화'가 잘 알려지고 있다. 이 DNA 단편들은 전기영동상에서 사다리모양으로 쉽게 관찰된다. 현재까지는 이것에 관여하는 효소가 몇개 보고되고 있지만, 특이적이지 못하여 경우에 따라서는 DNA단편화가 관찰되지 않는 경우도 있는 등 그 기작 역시 불분명하다<sup>6)</sup>. 그러나 apoptosis의 대부분이 RNA와 단백질합성 등이 관련된 능동적인 세포자살과정으로 단백질합성뿐만 아니라 단백질분해가 오히려 apoptosis에 더욱 직접적으로 관련된다는 견해도 있다. 특히, *ced-3*은 선충(nematode)에서 처음 분리된 단백질분해효소로 이것과 상동성을 가진 유전자가 포유동물에서도 보고되고, apoptosis의 연관성을 나타내는 증거가 증가하고 있다. 한편 apoptosis과정에는 세포 외인자들이 signal로서 전달되어 관련유전자들의 발현과 조절에 관여하는 것도 알려지고 있다.

Apoptosis관련 유전자로 가장 잘 알려진 것은 선충을 이용한 연구결과로 얻은 *bcl-2*와 *p53*로 이들의 발현이 직, 간접적으로 apoptosis와 깊이 관련되어 있는 것이 알려지고 있다. 최근에는 apoptosis관련 유전자를 이용한 transgenic, knock-out mouse를 만드는 것이 가능해져서 큰 진전을 얻고 있다. Apoptosis관련 유전자로는 *bcl-2*, *Fas*, *c-myc*, *c-*

*fos* 등이 대표적인 것으로 알려지고 있다. *bcl-2*<sup>2)</sup>는 림프종양세포에서 얻어진 것으로 분자량이 26kDa이며 239개의 아미노산(human)으로 구성된 막단백질로 C-말단에 소수성domain을 가지고 있다. 발현은 림프구, 비장의 신경계에서 현저하다. *Fas*<sup>13)</sup>는 사람림프구에서 분리된 것으로 306개의 아미노산(mouse), 335개의 아미노산(human)으로 구성된 막단백질로 TNF(tumor necrosis factor) type receptor와 상동성을 가지며 흉선, 심장, 폐, 비장, 난소에서 주로 발현된다. *c-fos*<sup>14)</sup>는 cancer virus가 code하고 있는 *v-fos*와 상동성을 가진 것으로 동물세포유전자로 분리된 것으로 분자량은 39kDa이며 380개의 아미노산으로 되어있으며, leucine-zipper motif를 가진 핵단백질로서 전사제어인자로서의 역할을 하며 전기자극 등에 의해서 발현된다. *c-myc*<sup>15)</sup>는 MC29 chicken 골수염virus가 code하고 있는 암유전자로 *v-myc*와 상동성을 가진 것이 동물세포에서 분리된 것으로 분자량은 47kDa이며 helix-loop-helix구조와 leucine-zipper motif를 가진 DNA결합성단백질로서 세포증식에 관여한다. *PD-1*<sup>16)</sup>는 apoptosis가 유도될때에 공통적으로 발현이 증가되는 유전자로 288개의 아미노산(mouse)으로 된 막단백질이며 항CD3항원을 mouse의 복강내에 투입하면 흉선, 비장에서 발현이 유도된다. *p53*<sup>17)</sup>는 SV-40로 transform된 mouse세포에서 large T 항원과 결합하는 단백질이며 분자량이 53kDa(mouse), 54kDa(rat), 55kDa(human)인 핵단백질로 세포증식이 왕성한 세포에서 나타며 특히, 자외선조사에 의해서 발현이 상승한다.

고등동물의 형태형성과정에는 apoptosis가 정상적인 생리현상으로 나타난다. 이런 현상의 해명은 고등동물의 형태형성과정과 선천성기형의 발생을 해명하는데 아주 중요하다. 사지는 발생초기에는 야구 미트와 같은 구조로 생긴 후 발생과정이 진행되면서 손가락, 발가락의 사이에 apoptosis가 정상적인 발생현상으로 생김으로 말미암아 손가락과 발가락이 형성된다<sup>18,19)</sup>. 즉, 사지싹이 생긴 후 야구 미트와 같은 모양에 posterior, anterior necrosis zone이 생긴 뒤에 interdigital necrotic zone이 생김으로 분지가 끝나고 완성된다. 이런 현상은 생체염색법으로 간단히 관찰할 수 있으며, 여기에는 죽은 세포를 포식하는 macrophages가 관찰된다. 이런 apoptosis는 유전적으로 결정되어 있던 것이 적절한 발생시기에 발현하는 것이 분명하다. 이때에 뼈를 염색해보면 necrosis영역을 따라서 뼈의 성장이 계속되고 있는

것을 관찰할 수 있다. 고등동물의 발생과정에서 apoptosis 현상의 연구는 사지와 함께 구개형성과정에서 많이 연구되고 있다. 처음에는 비강과 구강이 분리되어 있지않지만 발생과정이 진행되면서 palatal shelf가 신장되어 서로 맞다을 때에 좌우상피조직이 apoptosis를 일으켜 세포가 죽음으로서 양쪽의 세포들이 융합하여 2차구개가 완성된다. 간혹 어떤 원인에 의하여 apoptosis가 일어나지 않는 경우에는 구개열이 생긴다. 이것은 조직배양시 여러 물질들을 투여하여 그 효과를 관찰하는 방법으로 연구되어, DON, EGF와 5-BrdU가 방해를 하고 cAMP가 그것을 촉진시키는 것이 확인되었다. 그리고 지금까지 apoptosis의 연구대상으로 생각되지 않았던 신장에서도 위와 비슷한 결과가 나오고 있다<sup>20)</sup>. Rat의 발생중 신장의 약 30%정도의 세포가 apoptosis를 일으키는 것으로 알려지고 있다. 이것들은 사지와 구개에 비하여서는 그 빈도가 흔하지 않고 지속시간이 짧아 1~2시간내에 순간적으로 인접한 세포에 의해서 없어지는 것이 관찰된다. 신장의 apoptosis와 같이, 실제로는 정상적이고 중요한 역할을 하는 것임에도 불구하고 과소평가 되는 것이 적지 않을 것 같다.

면역의 주역인 림프구는 발생학적으로 무작위하게 만들어진 것이라 그 구성세포중에서 불필요한 세포를 적절한 발생시기에 제거할 필요가 있다. 이때에 apoptosis가 정상적인 생리현상으로 작용한다<sup>21~23)</sup>. T-세포는 흥선내의 CD48세포 단계에서, B-세포는  $\mu$ -chain을 발현하는 단계에서 apoptosis에 높은 감수성을 나타낸다. 특히 T-세포는 생체내에 이물질화된 세포를 제거하기 위하여 apoptosis 능력을 가지고 있다. 이들이 apoptosis가 일어날 때에 단백질 합성저해제인 actinomycin D와 cycloheximide가 억제하는 것으로 보아 apoptosis를 위하여서는 새로운 단백질의 출현이 필수적인 것으로 보인다. T-세포는 발생과정에서 자기-비자기를 인식하는 독특한 기능을 발전시켜간다. 이러한 기능을 가지기 위하여 흥선이라는 독립된 기관을 이용하는데 그 중에서 불완전한 receptor를 발현하는 세포와 자기반응성 항원의 receptor를 발현하는 T-세포를 apoptosis라는 과정을 통하여 제거해 버린다. CD48세포의 단계에서 T-세포의 항원receptor(TCR)가 발현되는데 이때에 유전자재편성이 일어나지 않기 때문에 TCR을 발현하지 않는 세포는 발생의 다음단계가 이루어지지 않고 apoptosis가 일어나 죽어버린다. 그리고 완전한 TCR을 발현하는 CD48

세포 중에서도 흥선내의 자기항원에 대하여 TCR발현을 하는 T-세포는 적극적으로 apoptosis기작이 발현되어 간다. 한편, B-세포의 분화와 성숙은 각종세포의 전구세포와 성숙세포를 함께 가지고 있는 골수에서 일어나며, T-세포의 흥선과 같은 전달기관이 없어서 연구에 어려움이 많다. B-세포의 성숙과정은 먼저 H-chain이 생긴 후 L-chain이 생김으로서 미성숙한 B-세포로서 IgM을 가지는  $\mu$ -chain(특이적 면역receptor)이 발현된다. 그 다음에 IgD상의  $\delta$ -chain이 발현되어  $\mu$ ,  $\delta$ -chain을 가지는 성숙한 B-세포가 된다.

발생단계에 일어나는 apoptosis가 노화과정에서는 어떻게 일어나는가는 고령화사회를 맞고있는 인류에 있어서 가장 중요한 분야의 하나일 수 있다. 그 중에서도 'SOD(superoxide dismutase)'가 노화 radical설'이 중심적인 역할을 하고있음은 틀림이 없다. FALS(familial amyotrophic lateral sclerosis)에서 Cu, Zn-SOD의 중요성이 재인식되면서, 신경세포에서 그것의 활성과 apoptosis와의 관계가 잘 연구되어있다<sup>24~27)</sup>. 즉, 뇌세포를 Cu, Zn-SOD의 inhibitor 혹은 Cu, Zn-SOD의 antisense RNA로 처리하면 apoptosis가 일어나지만, 반대로 SOD을 도입시키면 apoptosis가 억제된다. 그리고 NGF(nerve growth factor)를 제거한 경우에는 3시간 내에 세포내의 활성산소가 상승하여 apoptosis가 일어난다. 그러나 이 3시간내에 Cu, Zn-SOD를 처리하면 apoptosis에 의해서 죽어 가는 세포수가 줄지만 Cu, Zn-SOD에 대한 antibody 혹은 antisense RNA를 처리하면 apoptosis가 촉진된다. 하지만 3시간이 지난 뒤에 SOD의 처리는 아무런 효과가 없다. 이런 결과는 NGF에 의한 apoptosis가 ROI(reactive oxygen intermediate)의 상승에 따라서 산화물의 증가에 의한 것이라기 보다는 세포의 새로운 운명을 비가역적으로 죽게 하는 스위치와 같은 역할을 하고있는것 같다. 최근엔 활성산소에 의해서 일어나는 apoptosis를 억제시키는 GPx(glutathione peroxidase)가 발견되었는데, 이것은 NO(nitric oxide)에 의해서 현저하게 저해된다. 결국, 세포내의 활성산소양을 증가시켜 이것이 시그널이 되어 apoptosis가 일어난고 생각된다. 지금까지는 SOD중심의 노화 radical설이 노화에 따른 apoptosis를 설명하고 있는데 여기에 ROI, 항산화효소와 함께 NO가 함께 작용하는 apoptosis연구가 노화연구에 새로운 장을 열것같다.

선충(*C. elegans*)은 최근에 발생유전학의 최적모델로 각광받고 있는 동물로서 세포생물학적, 유전학적으로 apoptosis의 연구에 가장 활발하게 이용되고 있다<sup>28~31)</sup>. 선충의 몸은 투명하여 발생단계에 생기는 세포의 분화를 분자유전학적인 방법과 더불어 간접현미경으로 구별할 수 있다는 것이 연구에 큰장점이 되어서, 암수동체의 몸을 이루고 있는 1,090개의 각각의 세포운명이 완전하게 기록될 수 있는 유일한 다세포생물이다. 발생과정에서 포유동물과 같이 선충에서도 죽어가는 반이상의 세포가, 실제로는 80% 정도, 신경계통유래의 세포들이다. 1983년 apoptosis에 영향을 주는 유전자들, *ced-1*, *ced-2*(cell death abnormal)가 처음으로 분리되었다. Apoptosis가 시작되면 세포가 단추와 같은 모양으로 되면서 죽어간다, 이 세포는 결국에는 주위의 세포들에게 감싸여서 빠르게 흡수되어버린다. 이와 같은 선충의 apoptosis는 시작에서 종료까지 약 1시간이면 끝난다. *ced-1*과 *ced-2*유전자 변이를 가진 변이체는 세포가 죽는 단계까지는 일어나지만 주위의 세포에게 감싸여서 흡수되지 않고 단추모양의 형태로서 수시간에서 수일동안 개체 속에서 남는다. 이런 현상은 이들 유전자가 engulfment에 관여하는 것을 말한다. 1986년에는 *ced-3*와 *ced-4*가 분리되었다. 이들은 *ced-1*, *2*와는 다르게 정상적인 apoptosis가 일어난 성체에서는 보이지 않는 세포가, 성체가 되어도 끝까지 존재하게 하고 있다. *ced-3*과 *ced-4*를 가지는 세포와 정상적인 세포를 공존시켜도 *ced-3*, *4*를 가진 세포가 죽지 않는 것으로 보아 이들 유전자는 자율적으로 활성을 나타내는 것으로 보이며, 결국 apoptosis 유발 유전자는 스스로가 자살을 촉진하는 단백질을 code하고 있는 것으로 생각된다. 한편 *ced-9*를 가진 개체에서 세포사가 일어나지 않는 것은 *ced-3*, *4*를 가진 개체와 동일하지만 *ced-9*를 가지지 않는 개체는 over-apoptosis가 일어나 배발생시기에 죽어버리기 때문이다. 이 변이체에 *ced-3*, 혹은 *ced-4*를 가지게 하면 apoptosis가 일어나지 않는 점으로 보아 *ced-9*는 *ced-3*, *4*보다 상류에서 이들의 유전자를 negative하게 조절하는 것 같다. 흥미로운 것은 *ced-9*유전자가 각종 자극으로부터 유도되는 포유동물의 apoptosis를 지연시키는 oncogene의 한 종류인 *bcl-2*와 높은 상동성을 나타내는 것이다. 포유동물의 *bcl-2*를 선충에서 발현시킨 결과 apoptosis가 부분적으로 저해되는 점으로 보아 *ced-9*는 *bcl-2*와 기능적으로 동일한 기능을 가지는 분자로 생각된다. 그

리고 *bcl-2*유전자가 생산하는 BCL-2단백질이 주로 mitochondria의 inner membrane에 존재하는 것으로 보아 mitochondria가 어떤 식으로라도 apoptosis에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 포유류에서도 위와 같은 유전자들과 높은 상동성을 가진 유전자가 얻어지고 있어 포유류의 apoptosis를 이해하는데 결정적인 역할을 할 것 같다.

곤충 중에는 유충시기와 성충시기를 전혀 다른 형태로 보내는 것이 많이 있다. 즉 완전변태성곤충은 번데기시기에서 유충으로부터 성충이 된다. 번데기시기에는 외부형태와 함께 내부조직이 크게 변하여 유충시기를 거쳐 완전한 성충이 된다. 이때에 유충조직의 많은 세포들이 apoptosis를 일으켜서 제거되고, 새로운 세포들이 증식하여 성충의 몸을 이루게 된다. 곤충의 apoptosis에 관한 연구는 주로 초파리와 나비를 중심으로 이루어지고 있다<sup>32~34)</sup>. 초파리의 변태과정에서는 복부근육의 apoptosis가 3번 일어난다. 1회의 apoptosis는 번데기의 전기에서 유충의 복부에는 체절당 좌우 30개의 근육중 반정도가 죽고 나머지가 두부, 성충원기를 위하여 쓰인다. 2회의 apoptosis는 번데기가 된 직후에 이루어지는데 대부분의 근육은 퇴화되고 몇 개의 근육이 남아 날개형성 후, 번데기껍질로부터 탈출할 때와 날개를 펴기 위하여 사용된다. 3회의 apoptosis는 날개가 만들어진 후 24시간이내에 일어난다. 그리고 신경세포의 apoptosis는 변태초기와 날개가 만들어진 후에 복부중추신경계에서 보인다. 이런 곤충의 근육과 신경세포에서 보여지는 apoptosis는 각종 hormone에 의하여 조절되는데 특히, 체내의 ecdysone hormone의 감소가 크게 관여하고 있다. 그 증거로서 apoptosis의 운명이 결정되기 전에 ecdysone hormone을 미리 투여하면 apoptosis가 지연되는 것으로 알 수 있다. 신경세포의 apoptosis에는 ecdysone hormone receptors (EcR-A, B1, B2)의 선택적인 발현과 함께 머리로부터의 어떤 signal에 의하여 조절된다고 여겨진다. Apoptosis의 유전자제어가 어떻게 일어나는가에 대한 연구결과로서 *mcd-1*과 *mcd-2* (muscle cell death)가 알려져 있다. *mcd-1*돌연변이체에서는 근육의 수축과 절단은 일어나지만 다른 세포 혹은 macrophages에 의한 흡수는 지연된다. *mcd-2*돌연변이체에서는 근육의 수축은 일어나지만 근육의 절단화는 억제된다. 한편 변태과정의 apoptosis는 유충세포뿐만 아니라 성충의 몸의 형성을 위하여서도 일어난다. 그 예로서 날개형성원기의 주변부위 세포들이 apoptosis를 일

으켜서 나비의 날개에서 볼 수 있는 것과 같이 들어가고 나간 모양을 볼 수 있다. 만약에 날개형성원기의 주변부위 세포들에 유전자이상이 생기면 등근 모양의 날개를 가지게 된다. 곤충에서 일어나는 apoptosis의 이해는 동물의 진화 과정에서 어떤 기작이 어떻게 획득되어 지금과 같은 형태 형성을 하게되는지에 대한 해답을 할 수 있을 것 같다.

## 결 언

Apoptosis의 최초의 과정인 signal전달과 그것들과 관련된 유전자들은 세포에 따라서 동일하지 않다. 이와 같은 apoptosis는 다양한 외부인자와 내부인자에 의해서 다르며, 형태학적으로 동일한 과정을 거치는 것 같지만 그 분자기작은 천차만별이다. 이것은 세포의 생사가 아주 정교하고 복잡한 기작 위에서 이루어 지고있는 것을 말한다. 실제로 apoptosis관련유전자가 많이 발견되고 있지만, 1개의 유전자가 단독으로 apoptosis의 전 과정을 조절할 수 있다는 증거는 없다. 형태적으로 동일하지만 다른 유전자가 관련하는 것과 어째서 같은 세포군속에서 apoptosis가 산발적으로 일어나는지, 유전자산물이 실제로 apoptosis의 어떤 과정에 어떻게 작용하는지는 지금으로서는 알 수 없다. 앞으로의 apoptosis연구결과는 세포기능의 연구와 밀접한 관계를 이루며 생리기능제어, 생체방어기작 그리고 발생의 신비와 함께 선천성기형의 유도에 관한 기작, 진화적 형태형성의 해명에 중요한 해답을 줄 것이 분명하다. 그러기 위하여서는 우선 각각의 다른 생명체에서 apoptosis에 관한 분자, 유전자수준의 이해가 충분히 이루어진 다음에, 생명현상에서 보이는 공통의 기작을 유도하여야 할 것이다. 그리고 여러 종류의 생물에서 apoptosis를 지배하는 인자, 유전자의 해명이 이루어져야 생체에서의 apoptosis의 진정한 생물학적 의의와 개념이 확립될 것이다. 또, apoptosis를 역으로 조절하는 인자, 약제가 발견되어 apoptosis가 관련하는 여러 질병의 치료와 선천성기형의 예방 가능성도 생각할 수 있다.

## 참 고 문 헌

- Kerr, J. F., Wyllie, A. H. and Currie, A. R. : Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics. *Brit. J. Cancer*, 26, 239(1972).
- Bowen, I. D. and Lockshin, R. A. (eds) : Death in biology and pathology Champman & Hall, NY, (1981).
- Carson, D. A. and Ribeiro, J. M. : Apoptosis and disease. *Lancet*, 341, 1251(1993).
- 日本文部省 學術用語集, 動物學編(增訂版), 1988.
- Ellis, R. E., Yuan, J. and Horvitz, H. R. : Mechanisms and functions of cell death. *Ann. Rev. Cell Bio.*, 7, 663(1991).
- Shiokawa, D., Ohyama, H., Yamada, T., Takahashi, K., and Tanuma, S. : Identification of an endonuclease response for apoptosis in rat thymocytes. *Eur. J. Biochem.*, 226, 23(1994).
- Matsuyama, T., Hamamoto, Y., Soma, G., Mizuno, D., Tamamoto, N. and Kobayashi, N. : Cytocidal effect of tumor necrosis factor on cells chronically infected with HIV : Enhancement of HIV replication. *J. Virol.*, 63, 2504(1989).
- Yonish-Rouach, E., Resnitzky, D., Lotem, T., Sachs, L., Kimchi, A. and Oren, M. : Wide-type p53 induces apoptosis of myeloid leukemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature*, 352, 345(1991).
- Watanabe-Fukunaga, R., Brannan, C. I., Copeland, N. G., Jenkins, N. A. and Nagata, S. : Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature*, 356, 317(1992).
- Dragunow, M., Faull, R. L., Lawlor, P., Beilharg, E. J., Singleton, K., Walker, E. R., and Mee, E. : In situ evidence for DNA fragmentation in Huntington's disease striatum and Alzheimer's disease temporal lobes. *Neuroreport*, 6, 1053(1995).
- Davis, M. C., Ward, J. G., Herrick, G. and Allis, C. D. : Programmed nuclear death in apoptosis-like degradation of specific nuclei in conjugating tetrahymena. *Dev. Biol.*, 154, 419(1992).
- Strasser, A., Harris, A. W. and Cory, S. : bcl-2 transgene inhibits T cell death and perturbs thymic self-censorship. *Cell*, 67, 889(1991).
- Itoh, N., Yonehara, S., Ishii, A., Yonehara, M., Mizushima, S., Sameshima, M., Hase, A., Seto, Y. and Nagata, S. : The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell*, 66, 233(1991).
- Collutta, F., Polentarutti, N., Sironi, M. and Mantovani, A. : Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogens in programmed cell death induced by growth factor deprivation in lymphoid cell lines. *J. Biol. Chem.*, 267, 18278(1992).
- Evan, G. I., Wyllie, A. H., Gilbert, C. S., Littlewood, T. D., Land, H., Brooks, M., Waters, C. M., Penn, L.

- Z. and Hancock, D. C. : Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell*, **69**, 119(1992).
16. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. and Honjo, T. : Introduced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, **11**, 3887(1993).
17. Lowe, S. W., Jacks, T., Housman, D. E. and Ruley, H. E. : Abrogation of oncogene-associated apoptosis allows transformation of p53-deficient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 2026(1994).
18. Saunders, J. W. Jr., Caoseling, M. T. and Saunders, L. C. : Cellular death in morphogenesis of the avian wing. *Dev. Biol.*, **5**, 147(1962).
19. Van der Hoeven, F., Schimmang, T., Volkmann, A., Mattei, M. G., Kyewski, B. and Ruther, U. : Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant fused toes. *Development*, **120**, 2601(1994).
20. Coles, H. S. R., Burne, J. F. and Raff, M. C. : Large-scale normal cell death in the developing rat kidney and its reduction by epidermal growth factor. *Development*, **118**, 777(1993).
21. Norvell, A., Mandik, L. and Monroe, J. G. : Engagement of the antigen-receptor on immature murine B lymphocytes results in death by apoptosis. *J. Immunol.*, **154**, 4404(1995).
22. Kizaki, H. and Tadakuma, T. : Thymocyte apoptosis. *Microbiol. Immunol.*, **37**, 917(1993).
23. Nepon, G. T. and Erlich, H. : MHC class II molecules and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, **9**, 493(1991).
24. Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P. and Deng, H. X. et al : Mutation in Cu/Zn SOD gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, **362**, 59(1993).
25. Rothstein, J. D., Bristol, L. A., Hosler, B., Brown, R. H. Jr. and Kuncl R. W. : Chronic inhibition of SOD produces apoptotic death of spinal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 4155(1994).
26. Rabizadeh, S., Gralla, E. B., Borchelt, D. R., Gwinn, R., Valentine, J. S., Sisodia, S., Wong, P., Lee, M., Hahn, H. and Bredesen, D. E. : Mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis convert superoxide dismutase from an antiapoptotic gene to a proapoptotic : studies in yeast and neural cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 3024(1995).
27. Troy, C. M. and Shelanski, M. L. : Down-regulation of Cu/Zn superoxide dismutase causes apoptotic death in PC12 neuronal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 6384(1994).
28. Ellis, R. E., Jacobson, D. M. and Horvitz, H. R. : Genes required for the engulfment of cell corpses during programmed cell death in *C. elegans*. *Genetics*, **129**, 79(1991).
29. Nunez, G. and Clarke, M. F. : The Bcl-2 family of apoptosis : regulator of cell death and survival. *Trans. Cell Biol.*, **4**, 399(1994).
30. Sulston, J. E., Schierenberg, E., White, J. G. and Thomson, J. N. : The embryonic cell lineage of the nematode *C. elegans*. *Dev. Biol.*, **100**, 64(1983).
31. Yuan, J., Shaham, S., Ledoux, S., Ellis, H. M. and Horvitz, H. R. : The *C. elegans* cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1-beta-converting enzyme. *Cell*, **75**, 641(1993).
32. Truman, J. W. : Programmed cell death in the nervous system of an adult insect. *J. Comp. Neurol.*, **216**, 445(1983).
33. Kimura, K. I. and Truman, J. W. : Postmetamorphic cell death in the nervous and muscular system of *D. melanogaster*. *J. Neurosci.*, **10**, 403(1990).
34. Robinow, S., Talbot, W. S., Hogness, D. S. and Truman, J. W. : Programmed cell death in the *Drosophila* with a specific ecdysone receptor isoform. *Development*, **119**, 1251(1993).