



생체적 노화현상은 피할 수 없는가

‘노화시계’ 텔로미어

글_ 정인권 연세대학교 생물학과 교수 topoviro@yonsei.ac.kr

대전시 동구 노인복지관이 동구 문화갤러리에
서 취미프로그램 수강생들이 만든 종이접기와
도자기공예, 지점토 등을 전시해 눈길을 끌고
있다.

생물학적 노화는 시간에 따라 내재
적이며 점진적으로 일어나는 물리
적인 퇴화현상으로 정의할 수 있다. 노화
는 태어나서부터 시작되는 것이 아니라
생식능력을 갖춘 나이에서부터 시작되

며, 사람의 경우 약 25세를 전후하여 나
타나기 시작한다. 노화현상은 개체수준
에서 뿐만 아니라 기관, 조직, 세포수준
에서도 일어나며, 전체적으로 개체의 퇴
화현상에 기여하는 실질기능의 감소로
나타나게 된다. 그러나 모든 생물체가 노
화를 겪는 것은 아니다. 세균이나 하등동
물과 같은 단세포 생물체는 노화가 나타
나지 않는 반면, 사람과 같은 다세포 생
물체에서만 특이적으로 나타난다. 현재
까지 노화를 설명하려는 수많은 이론들
이 제창되었으나, 각 노화이론은 연구자
의 전문분야에서 개체의 퇴화현상을 설
명하려는 입장에서 이루어져왔기 때문에
노화를 전체적으로 체계적으로 설명하는
데 한계를 가지고 있다.

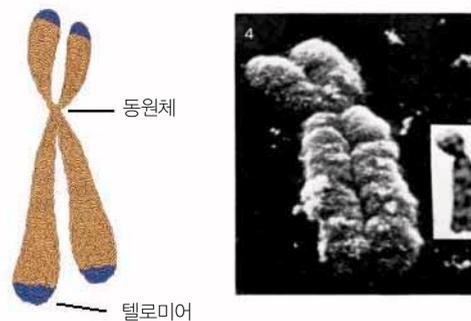
노화에 대한 명백한 생물학적 정의가
있음에도 불구하고 각 개인에게 일어나는
노화속도를 측정하거나 미래의 노화 정도
를 예측하는 것은 매우 어렵다. 그 이유는
노화를 측정하는 물리적, 생리적 매개변
수가 너무 다양하고, 각 개인의 특성에 따
라 매우 다양한 노화속도가 관찰되기 때
문이다. 그럼에도 불구하고 과학자들은



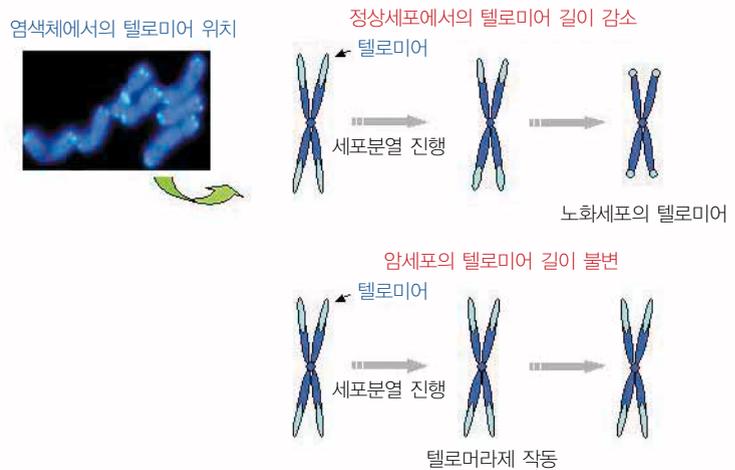
연합포토

생물학적 나이가 아니라 각 개인의 노화 나이를 더 잘 예측할 수 있는 공통의 '생물학적 표지자'를 찾는 연구에 몰두하고 있다. 일부의 과학자들은 노화는 내재적이고 다면적으로 일어나는 생리현상이기 때문에 노화속도를 측정할 수 있는 생물학적 표지자는 존재하지 않는다고 주장한다. 그러나 노화에 의하여 기인되는 질병의 예방에 거부할 수 없는 유용성 때문에 노화 표지자 발굴은 과학자들에게는 최대의 숙제이며, 가장 활발하게 연구되고 있는 주제이다.

많은 노화이론 중 과학자들에게 가장 보편적으로 받아들여지고 있는 유해산소설은 노화현상을 설명하는 핵심가설로 지난 50여 년 동안 자리 잡아왔지만, 유해산소설로 모든 노화현상을 설명할 수는 없다. 노화를 설명하는 또 다른 이론인 텔로미어 가설은 세포수명의 조절기작을 설명하는 노화이론이라는 점에서 최근 집중적인 관심을 받고 있다. 세포분열 능력을 조절하는 노화시계로서 작용하는 텔로미어 가설과 이에 관련된 노화 유전자의 기능을 중심으로 노화현상에



〈그림 1〉 체세포 분열중에 있는 인간 염색체의 모형과 현미경 사진. 염색체의 중간부위가 동원체(centromere)이고, 말단부위가 텔로미어(telomere)임.



〈그림 2〉 세포 분열에 의한 정상세포와 암세포에서의 텔로미어 길이 변화

대해 알아보자.

정상적인 체세포 60~70회 '헤이플릭 한계' 가져

1961년에 레오나르드 헤이플릭은 인체 세포가 유한한 세포분열 능력을 갖는다는 사실을 처음으로 발견하였다. 당시에는 세포 자체는 무한한 분열능력을 갖지만, 다세포 생물체의 구성원으로 작용하게 되면 유한한 수명을 갖는다는 개념이 널리 받아들여지고 있었다. 따라서 헤이플릭의 발견은 노화연구에 새로운 전기를 마련한 획기적인 사건이었다. 헤이플릭은 세포를 최적의 조건에서 배양하더라도 60~70차례쯤 분열하면 세포분열을 멈추고 노화상태에 빠진다는 것을 알아냈다. 이와 같은

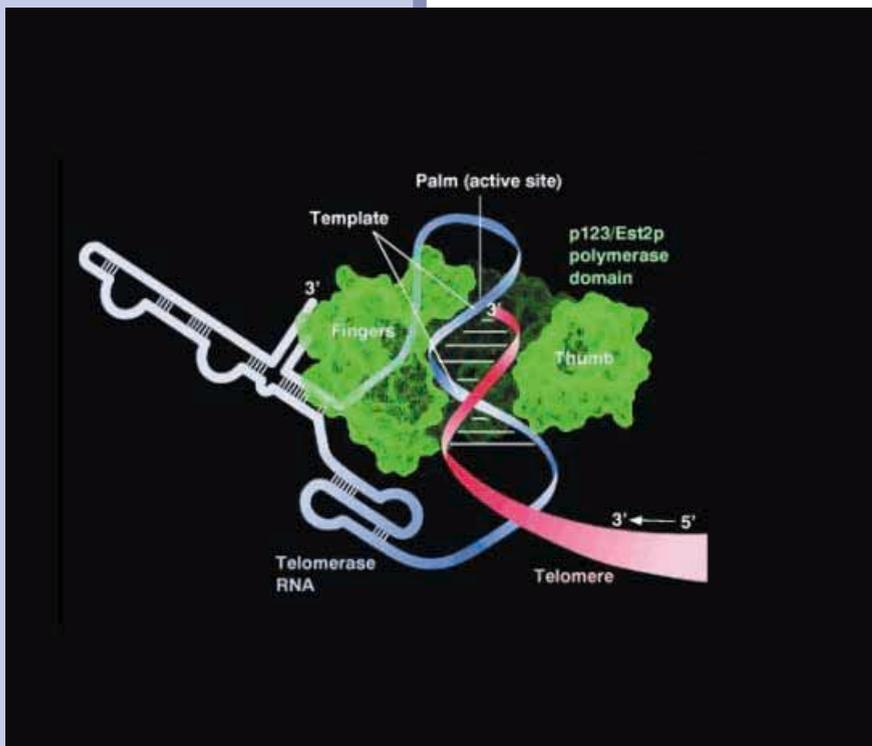
정상 체세포의 세포 분열 한도를 헤이플릭 한계라고 한다. 그러나 인체의 모든 세포가 헤이플릭 한계의 적용을 받는 것은 아니다. 생식세포나 조혈모세포, 그리고 암세포는 헤이플릭 한계에 예외적인 세포들이다. 만약 생식세포에 헤이플릭 한계가 존재한다면 얼마 지나지 않아 생식능력을 상실할 것이고, 조혈모세포의 세포분열이 멈추면 혈구세포가 생성되지 않을 것이기 때문이다.

또한 과학자들은 헤이플릭 한계가 암을 치료할 수 있는 새로운 개념을 제공한다고 생각한다. 즉 인체의 모든 세포는 헤이플릭 한계에 도달하면 노화상태에 빠지게 되지만, 암세포는 분열 횟수에 상관없이 계속 살아남는데, 이를 연구하면 암세포의 세포분열을 멈추게 하여 암을 해결할 수 있기 때문이다.

이러한 세포분열 능력의 제한, 즉 헤이플릭 한계는 세포분열이 거듭됨에 따라 염색체 말단의 길이가 점진적으로 감소하기 때문에 나타난다는 사실이 밝혀졌다. 인체 세포에는 46개의 염색체가 들어있고, 각 염색체의 말단 부위를 텔로미어라고 한다(그림1 참조). 텔로미어는 염색체가 분해되고, 염색체끼리 접합하거나 재조합되는 것을 방지해 염색체를 보호하며, DNA 복제 완성에 필수적인 기능을 수행한다. DNA 복제시 텔로미어는 완전하게 복제될 수 없기 때문에 세포분열이 거듭됨에 따라 점진적으로 염색체 길이가 감소하게 된다(그림2 참조).

실제로 인체 세포의 경우 세포분열이 한번 일어날 때마다 약 50~200 뉴클레오

〈그림 3〉 텔로머라제 입체구조. 녹색부분은 텔로머라제 단백질 구조를 나타내고, 파란 리본은 RNA를 나타냄. 빨간 리본은 염색체 말단의 텔로미어를 표시함.



타이드 만큼의 텔로미어 길이가 짧아지며, 텔로미어 길이가 노화점보다 짧아지게 되면 세포분열이 정지되어 노화상태로 들어가게 된다.

‘노화점’ 이하 길이 되면 노화 돌입

세포분열이 정지된 노화세포는 세포사멸에 내성을 갖게 되며, 형태적 생리적 변화를 수반하는데, 이러한 상태를 ‘복제노화’ 또는 ‘세포노화’라고 한다. 따라서 세포분열에 의한 텔로미어 감소는 세포분열 시기로 작용함으로써 세포의 분열능력을 제한하는 조절자의 기능을 수행한다. 따라서 세포가 수명을 연장하기 위해서는 텔로미어 길이감소를 억제하는 분자기작을 가지고 있어야 한다. 암세포와 같은 불멸화 세포는 텔로머라제라는 효소활성에 의하여 텔로미어 길이감소를 억제한다. 실제로 인체 암세포 중 약 90%가 텔로머라제 활성으로 무한한 세포수명을 유지하고 있다(그림 2 참조). 텔로머라제는 역전사 효소활성을 가지고 있으며 핵단백질복합체로 구성되어 있다(그림 3 참조). 텔로머라제 복합체는 1,000 kDa가 넘는 분자량을 가지며, 염색체 말단에 텔로미어 DNA를 연장시킴으로써 텔로미어 길이를 유지한다.

복제노화와 텔로머라제 활성화에 의한 텔로미어 길이조절은 텔로미어 가설의 핵심을 이룬다. <그림 4>는 텔로미어 길이와 세포분열 횟수와와의 관계를 정상 세포와 불멸화 세포에서 측정한 그림이다. 텔로머라제가 없는 세포는 분열이 계속됨에 따라 노화점에 이르게 되며, 복제노화

로 텔로미어 길이가 감소되어 세포분열이 정지된다. 만약 세포주기의 조절기작이 내재적으로 고장나거나 암 유발 유전자에 의하여 작동하지 못하게 된다면, 노화점을 그냥 지나치게 되며 세포분열이 계속된다. 노화점 이하로 텔로미어 길이감소가 계속되면 위기점에 이르게 된다. 위기점에 도달한 세포는 심각한 텔로미어 기능손실로 염색체 접합이 심화되고 세포분열에 의한 염색체 절단이 일어나게 되어 결국 세포사멸에 이르게 된다. 그러나 생식세포나 줄기세포는 텔로머라제 활성을 갖고 있기 때문에 세포분열이 계속되더라도 텔로미어 길이감소가 일어나지 않게 된다. 한편, 불멸화된 암세포에서는 세포주기에 관련된 유전자의 돌연변이와 함께 텔로머라제 유전자가 발현되어 효소활성이 나타남으로써 위기점 이하로 텔로미어 길이감소가 일어나지 않고 불멸화를 얻게 된다.

텔로미어가 없는 세포에서 유전정보 손실

텔로미어는 염색체 말단의 DNA와 이에 결합하는 단백질간의 복합체로 구성된 특수구조이며, 말단을 보호하는 기능을 한다. 텔로미어가 염색체 보호기능을 하지 못할 경우 염색체 분해, 접합 및 재조합의 과정을 겪게 된다. 따라서 텔로미어가 없는 세포에서는 유전정보의 손실이 일어나고 재조합에 의한 유전체 불안정성이 야기된다. 텔로미어 기능손실은 텔로머라제 활성이 없는 상태에서 지속적인 세포분열에 의하여, 또는 텔로미어 결합 단백질의 변이에 의하여 일어난다. 손상

된 텔로미어가 생기면 세포는 세포노화, 유전체 불안정성 또는 세포사멸 등의 변형된 세포 표현형을 나타낸다. 이러한 세포의 표현형 변화는 개체수준에서 심각한 영향을 미치게 된다.

첫째, 텔로미어 기능손실은 세포주기 정지에 의한 세포노화를 일으켜 동맥경화, 감각기관 기능저하, 상처회복 및 면역능력 약화 등의 개체수준의 노화질병을 야기한다. 텔로미어 기능손실에 의하여 세포노화가 일어나기 위해서는 암 억제 유전자가 조절하는 정상적인 세포주기 조절기작이 존재해야 한다. 세포주기 정지는 세포주기 촉진유전자의 발현이 억제되거나 세포주기 억제유전자의 발현이 증가함으로써 일어난다. 둘째, 세포주기 조절 기능이 없는 세포에서 텔로미어 기능손실이 생기면 세포주기 정지가 일어나지 않고 유전자 재조합이 왕성하게 일어나 결국 유전체가 불안정해져 암 발생을 촉진하게 된다. 암세포가 살아남기 위해서는 텔로미어 길이를 안정시키는 텔로머라제 활성이 존재해야 한다. 유전체 불안정성은 유전자가 돌연변이를 일으킬 수 있는 빈도를 높이기 때문에 텔로머라제 유전자의 발현을 증가시키게 된다.

셋째, 세포가 p53이라는 세포주기 억제 유전자만을 가지고 있을 경우 텔로미어 기능손실로 세포사멸이 나타나게 된다. 이는 텔로미어 손상에 의한 세포사멸이 p53에 의존적으로 작용하기 때문이다. 결국, 텔로미어 기능손실로 나타나는 표현형은 세포의 유전적 배경에 의하여 서로 다르게 나타나게 된다. 예를 들어 세포



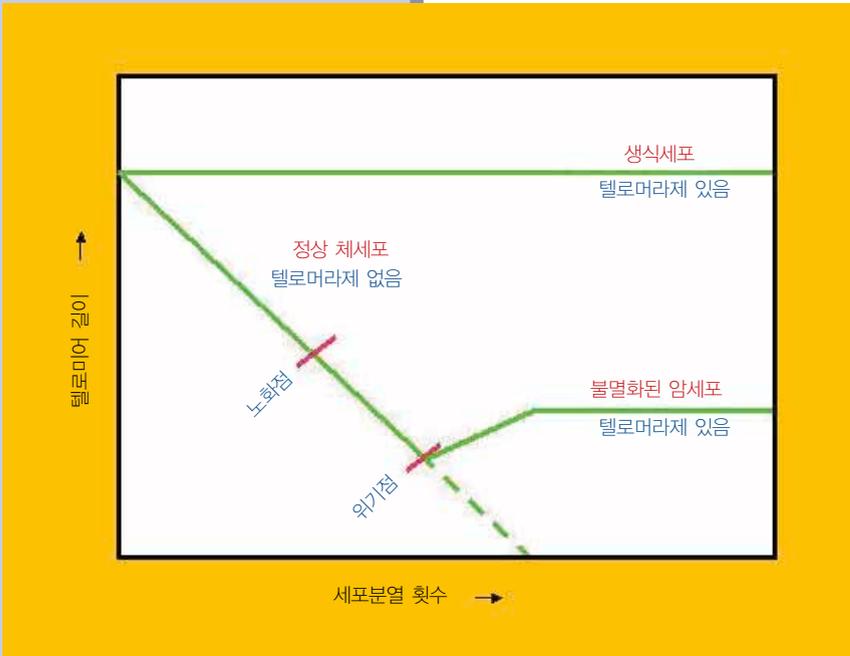
주기 조절기능이 정상적인 세포와 조직의 경우에도 종류에 따라 텔로미어 기능손실에 의한 결과로 세포노화가 아니라 세포 사멸로 나타나는 경우를 볼 수 있다. 따라서 현재 우리가 알고 있는 것보다 더 많은 조절요소가 텔로미어 기능손실에 작용하는 것으로 예상된다.

텔로미어 기능손실에 의한 세포노화는 세포주기 정지뿐 아니라 분화된 세포의 기능변화를 수반한다. 예를 들어 노화상태에 있는 섬유아세포는 세포의 기질효소 및 분해효소의 생성이 왕성하게 일어나며, 노화된 상피세포에서는 분비되는 호르몬의 조성이 변하게 된다. 따라서 세포 노화는 분화세포의 기능변화를 유도함으로써 조직이나 기관의 특징적인 노화현상인 실질기능의 감소를 유도한다. 따라서 세포주기 정지에 의한 세포노화와 분화세

포의 기능변화는 서로 밀접하게 연관되어 있으며, 노화현상의 표현형으로 함께 정의되어야 한다. 텔로미어 기능손실은 세포노화를 유도할 수 있는 능력에 의하여 개체노화와 연관되어 있다.

텔로미어 기능손실로 야기되는 세포노화는 조직, 기관 및 개체 수준에서의 노화에 기여하며, 암으로부터 개체를 보호하는 기능을 하도록 진화되어 왔다. 이러한 가설은 어린 사람에서 유리하게 작용하도록 선택된 특징이 노인에게는 해롭게 작용할 수 있다는 역설을 가능하게 한다. 즉, 세포노화와 연관된 세포분열 정지는 어린 사람에게에는 암세포의 발생을 막는 선택된 특징으로 작용하는 반면, 노화세포의 변형된 기능은 해로운 영향을 미치기 때문에 어린 사람에서 노화세포는 나타나지 않는다. 반면에, 개체가 나이를 먹어감에 따라 노화세포는 축적되기 때문에 물질분비 등의 세포기능의 변화가 조직과 기관의 생리적 항상성을 저하시키는 결과를 초래하게 된다. 노화세포의 축적은 나이에 비례하여 암 발생이 증가하는데 기여한다. 노화세포에서 생성되는 물질분비 패턴의 변화는 조직세포의 미세환경에 변화를 가져오게 되며, 이러한 변화로 암세포의 성장과 세포분열이 왕성하게 나타나게 된다. 따라서 텔로미어 기능손실은 노화세포의 축적을 야기하게 되고, 나이가 들어감에 따라 축적된 노화세포의 영향이 해롭게 나타나게 된다.

〈그림 4〉 텔로미어 가설

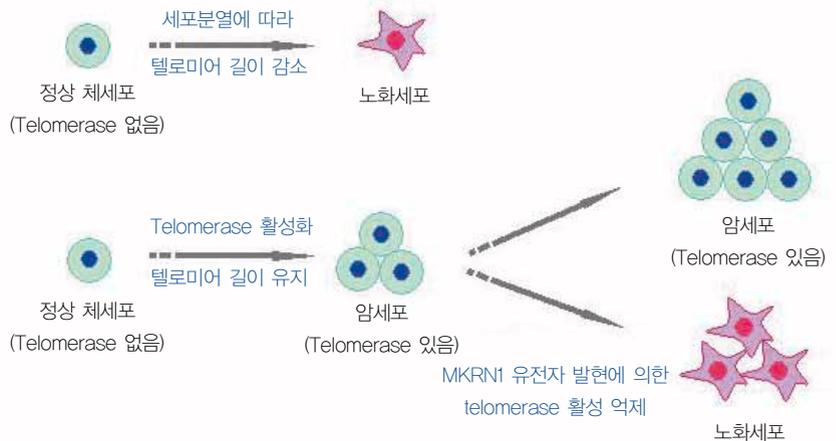


암세포에서 텔로머라제 없애 암 퇴치 가능
텔로미어 기능손실은 세포노화, 세포사

멸 또는 유전체 불안정성을 야기한다. 유전체 불안정성은 암세포의 발생에 기여하는 반면, 세포노화와 사멸은 세포분열을 억제함으로써 암 억제기작으로 작용하게 된다. 이런 관점에서 세포노화는 암과 노화질환을 함께 해결할 수 있는 양날의 검으로 작용한다. 텔로미어 기능손상에 대처하는 세포의 일차적인 방어기작은 세포노화를 유도하는 것이다. 그러나 세포노화에 필요한 유전자의 기능을 억제하는 돌연변이는 시간에 비례하여 증가하기 때문에 암 억제 유전자의 기능손실이 정상 체세포에서 일어나게 된다. 따라서 암 억제 유전자에 변이가 생긴 세포는 손상된 텔로미어에 대하여 유전체 불안정성이 나타나게 되고, 결국 텔로미어 길이를 유지하는 기작을 획득함으로써 암세포로 변하게 된다.

암 발생 과정에서 텔로미어 기능손실과 텔로머라제 활성화는 서로 역설적인 기능을 수행한다. 텔로머라제가 없는 세포에서 일어나는 텔로미어 길이감소는 세포분열 능력을 제한함으로써 암 발생을 억제할 수 있다. 그러나 이와 반대로 텔로미어 길이감소는 유전체 불안정성을 증가시킴으로써 암 발생을 증가시키는 작용도 한다. 암 억제와 발생과정에 관여하는 작용 기작을 이해하려는 시도는 암 연구분야에서 텔로미어와 텔로머라제의 복합기능을 이해하는데 필수적인 연구이다.

인체 암세포의 90%가 텔로머라제 활성화에 의하여 세포불멸화를 획득한다. 따라서 많은 과학자들은 암세포에서 텔로머라제를 효과적으로 제거할 수 있다면 암세



〈그림 5〉 사람의 정상 체세포는 텔로머라제 활성이 없기 때문에 세포분열이 거듭됨에 따라 텔로미어 길이가 짧아지고 노화세포로 변함. 암세포는 텔로머라제 활성화에 의하여 세포분열이 계속 일어나지만, MKRN1 유전자에 의하여 세포분열이 정지되고 노화세포로 변함.

포의 세포분열을 억제하여 암을 해결할 수 있다고 믿고 있다. 최근 필자의 연구실에서는 암세포에서 텔로머라제를 특이적으로 분해하는 새로운 유전자를 발견하여, MKRN1이라고 명명하였다. MKRN1 유전자는 텔로머라제가 세포내에서 작용하기 전에 ‘유비퀴틴’이라는 꼬리표를 텔로머라제에 붙여서 분해하게 한다. 실제로 MKRN1 유전자를 암세포에서 발현시키면 텔로머라제 활성이 감소하고 텔로미어 길이가 짧아짐을 관찰하였으며, 결국 세포분열이 정지되어 노화세포로 변하게 된다(그림 5 참조). 이러한 기능은 MKRN1 유전자가 새로운 개념의 항암 치료의 표적 유전자라는 사실을 입증하고 있으며, 많은 과학자들이 기대하던 새로운 개념의 암세포 제거 방법으로 학계의 주목을 받고 있다.

암세포는 텔로머라제에 의하여 무한한

세포수명을 갖게 된다. 이러한 원리는 세포수준에서는 영원히 사는 생명체를 가능하게 할 수 있지만, 불행하게도 다세포생물체의 개체수준에서는 작동하지 않는다. 사람과 같은 다세포생물체에서 암세포는 세포성장의 능력이라는 관점에서 불 때 뛰어난 능력을 갖는 선택된 세포이다. 그러나 이러한 암세포의 성장능력은 결국 개체를 일찍 죽게 함으로써 자신의 생명도 단축되는 결과를 초래한다. 따라서 개체를 구성하는 모든 세포가 협동적으로 잘 조화를 이룰 때 건강한 노화를 맞이할 수 있으며, 기능적인 장수를 할 수 있다. ⑤



글쓴이는 오하이오 주립대에서 박사학위를 받은 후 하버드 메디컬 스쿨에서 박사후 연구원을 지냈다. 현재 연세대학교 노화유전자기능연구센터 소장을 겸임하고 있다.