



건강한 수명연장 - DNA 복구

수명연장 필요조건, 건강한 'DNA 복구체계'

글_ 권중범 이화여자대학교 분자생명과학부 교수 jongkwon@ewha.ac.kr

노화는 개체가 한살이를 거치면서 필연적으로 겪게 되는 지극히 자연스러운 현상으로 일반적으로 개체를 구성하는 세포의 여러 가지 기능들이 저하되어 그 생명활동이 총체적으로 중단되는 과정으로 정의될 수 있다. 이러한 세포 수준에서의 노화 현상은 진행 세포로 구성되는 모든 생명체에서 공통적으로 나타나지만, 그 기저에 존재하는 분자수준에서의 노화의 원인에 대해서는 이제 겨우 이해하기 시작하는 단계에 있다. 노화의 원인을 설명하는 여러 가지 가설 중 최근에 많은 과학자들이 제기하고 있는 DNA 손상과 복구 체계의 관점에서 노화 현상을 알아보자.

우리 몸을 구성하는 세포의 핵 속에 존재하는 DNA는 끊임없이 손상의 위협에 노출되어 있다. 방사선 및 유전독성 화학물질과 같은 세포 외적인 환경 요인은 물론, DNA 복제 및 재조합과 같은 세포내의 정상적인 생명현상 과정에서도 DNA 손상이 초래될 수 있다. 산소호흡을 하는 생명체가 필연적으로 발생하는 활성산소종 또한 DNA 손상을 유발하는 중요한 원

인이 된다. 하지만 세포에는 손상된 DNA를 복구하는 체계가 잘 발달되어 있어 귀중한 유전정보를 담고 있는 DNA를 정상적인 상태로 유지할 수 있게 되는 것이다. 연구 결과에 따르면 인간을 포함한 포유동물은 노령화되면서 그 세포에 DNA 손상과 유전적 변이의 축적이 증가하고 염색체의 이상 구조가 많이 생긴다는 것이 밝혀졌다. 이 결과는 손상을 입은 DNA가 복구되지 못하여 유전적 변이가 축적이 되면 노화가 촉진된다는 사실을 암시하는 것으로 노화의 원인으로 DNA 복구체계와의 연관성을 뒷받침하고 있다.

'활성산소종'이 DNA 절단·화학적 변형 유발

먼저 활성산소종에 의한 DNA 손상과 노화의 상관관계를 알아보자. 활성산소종은 산화적 대사과정에서 부산물로 생성되는 과산화수소 및 수산화기라디칼과 같은 반응성이 있는 산소화합물로서 DNA의 절단 및 화학적 변형을 유발한다. 세포내 활성산소종의 양이 항산화 방어 체계의 한계를 넘어서는 상황을 산화적 스트레스라고 하며, 이는 곧 노화의 진행 정도와

밀접하게 연관되어 있다는 사실이 몇 가지 연구 결과를 통하여 밝혀졌다. 일반적으로 수명이 긴 동물이 산화적 스트레스에 대한 내성이 강하고 세포내의 활성산소종 생성량이 적으며, 많은 경우 동물에게 식이제한을 하면 활성산소종의 생성이 감소하고 수명이 연장되는 것으로 알려져 있다. 더욱이 모델 동물실험을 통하여 수명 연장을 유도하는 유전적 변이를 유발시키면 결과적으로 산화적 스트레스에 대한 내성이 증가한다는 사실이 알려져 있다. 또한 산화적 스트레스에 의한 가장 대표적인 DNA 손상으로 알려진 8-oxoguanine의 축적이 노령화와 비례하여 증가되는 현상이 관찰되고 있다. 이러한 사실들은 그 인과관계에 대해선 논란의 여지가 있지만 활성산소종에 의한 DNA 손상과 노화의 연관성을 잘 대변해주고 있다.

세포는 활성산소종과 여러 종류의 DNA 손상을 유발하는 인자들에 의해 세포의 성장과 분열이 영구적으로 멈추고 세포의 모양과 기능이 특이하게 변화되는 세포노화상태로 들어 갈 수 있다. 세

포노화현상은 인간 섬유아세포 및 쥐의 배아섬유아세포 배양시 일정 세대 이상 지나면 더 이상 분열하지 않는 것으로 가장 잘 알려져 있다. 이 현상을 특별히 세포복제노화라고 하고 과학자들이 노화에 대한 세포 모델로 흔히 사용하고 있다. 즉, DNA 복구에 관련된 유전자에 변이가 생기면 조기 노화가 유발되는데 이 경우 조기 세포복제노화도 같이 관찰되기 때문이다.

세포가 분열하면서 DNA가 한번 복제할 때마다 염색체 말단에 존재하는 텔로미어라고 하는 특수한 DNA 구조가 조금씩 짧아지게 된다. 인간의 정상세포에는 텔로미어를 합성하는 효소인 텔로머레이스의 활성이 매우 낮기 때문에 일정 세대 이상 분열하면 텔로미어의 정상구조가 파괴되는데 이러한 비정상적인 텔로미어는 세포주기억제를 유도하게 되어 복제노화상태로 접어들게 된다. 반면 쥐의 배아섬유아세포의 경우 텔로머레이스의 활성이 높아 텔로미어 구조 이상이 아닌 배양중의 산화적 스트레스에 의한 외인성 세포노화(extrinsic senescence)가 발생한다. 연구 결과에 의하면 노령화하면서 세포노화상태로 들어간 체세포의 축적이 증가되고 조기 노화가 진행되는 경우 조기 세포노화현상이 수반된다는 것이다. 이것은 두 현상이 서로 밀접한 상관관계가 있음을 의미하는 것으로 개체 노화에서의 세포노화의 역할의 존재를 암시하는 증거가 되는 것이다.

DNA 이중사슬 절단시 '다기능 인산화 효소' 활성화

이제부터 DNA 복구 체계와 노화의 관계를 알아보자. 핵 속의 DNA를 끊임없는 손상의 위험으로부터 보호하여 유전체 안정성을 확보하고 세포와 개체의 기능을 정상적으로 유지하기 위하여 다양한 종류의 DNA 복구체계가 발달하여 있다. DNA 손상 종류에 따라 각기 다른 복구체계가 작용하는데 대표적으로 DNA 이중사슬절단(DSB)의 경우 비상동말단융합(NHEJ)과 상동재조합(HR)에 의해 복구되며, DNA 단일 사슬에 손상이 생긴 경우는 뉴클레오타이드 절제복구(NER)에 의해 복구된다(그림 1, 2 참조). 노화에서의 DNA 복구체계의 역할에 대한 증거들은 주로 인간의 유전적 질환이나 쥐를 이용한 모델 동물실험을 통하여 얻어진다. 인간과 쥐에서 모두 DNA 복구 관련 특정 유전자의 변이에 의해서 노화의 특징적 표현형이 나타나는 것이 그 대표적인 증거라 할 수 있다.

DSB는 가장 위험한 DNA 손상의 한 종류로서 정상적으로 복구가 되지 않으면 세포사멸, 세포노화, 유전체 불안정성이 초래되고 암이 발생할 수 있다. 따라서 DSB 발생 즉시 ATM이라는 다기능 인산화효소가 활성화되어 DSB를 인식하고 다양한 종류의 단백질을 활성화함으로써 DBS 복구를 위한 일련의 세포반응을 촉발시킨다. 동시에 암 억제인자인 p53을 경유하는 체크포인트라고 알려진 일련의

신호전달체계가 활성화되어 DSB가 완전 복구되기까지 세포주기의 진행을 억제하거나 경우에 따라서 세포노화상태로 이르게 한다.

ATM 단백질이 노화를 억제하는 기능을 암시하는 몇 가지 증거들이 있다. 먼저 ATM이 유전적으로 결손된 환자는 조로증을 포함하여 면역결핍증 및 뇌기능퇴화 증세를 보이며 정상인에 비해 암 발생이 훨씬 증가한다. ATM 유전자를 인위적으로 제거한 쥐는 조로증세는 약하게 나타나지만 전반적으로 사람 환자와 유사한 증세를 보인다. ATM에 영향을 받는 인자들이 매우 다양하기 때문에 조로증세와 관련된 ATM의 기능을 정확하게 분석하기는 힘들지만, ATM 결손 세포가 DSB를 유발하는 물질에 예민하고 극도의 유전체 불안정성을 나타내며 성장이 느리고 조기 세포노화현상이 일어나는 것으로 보아 ATM이 노화를 억제하는데 중요한 역할을 한다는 사실은 분명해 보인다.

ATM이 세포노화를 억제하는 분자 기전으로 세 가지 정도를 들 수 있는데, 첫째는 원활한 DSB 복구의 촉진을 도와 유전체안정성을 유지하는 것이고, 두 번째는 세포내의 활성산소종의 양을 감소시켜 DNA 손상을 억제하는 것이며, 마지막으로 텔로미어 구조를 유지하는데 중요한 역할을 함으로써 그 기능을 수행하는 것이다. 반면 p53은 ATM에 의해 활성화되어 세포노화를 유도하는 것으로 알려져 있지만, 몇 가지 실험적 증거에 따르면 오

히려 노화를 촉진하는 기능이 있는 것으로 보인다. 그 예로 p53 단백질을 인위적으로 과발현시킨 쥐의 경우 조로증세를 보이며, p53에 의해 활성화되는 중요한 인자 중의 하나인 p66Shc 유전자를 결손시키면 산화적 스트레스에 대한 내성이 증가하고 수명이 연장된다는 연구 결과가 있다.

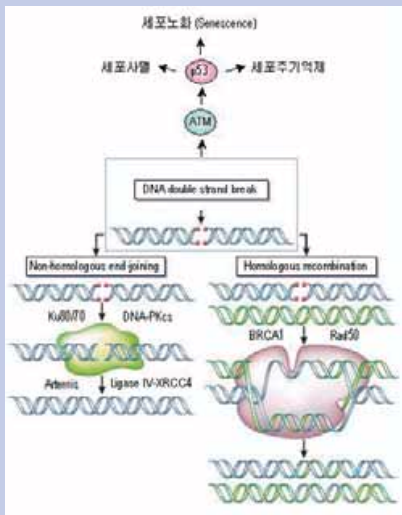
‘비상동말단붕합’ 복구체계 ·· 조기 노화 억제

비상동말단붕합은 포유동물세포에서 DSB 복구를 매개하는 두 가지 주요 방법 중에 하나로서 절단된 DNA 말단을 직접 붕합시킨다. 적어도 여섯 종류의 단백질, 즉 Ku80, Ku70, Ligase IV, XRCC4, DNA-PKcs 및 Artemis가 직접 관여하고 있는데 먼저 Ku80/Ku70 결합체가 절단된 DNA 말단에 결합하고 여기에 DNA-PKcs가 Ku 결합체를 통하여 활성화된다. 활성화된 DNA-PKcs는 아르테미스를 활성화시키고 아르테미스는 절단된 DNA 말단을 정돈시켜 XRCC4의 도움을 받은 리가제 IV가 DNA를 붕합할 수 있게 해 준다(그림1 참조). 비상동말단붕합은 일반적인 DSB 복구는 물론 항체 유전자의 재조합도 매개하기 때문에 그 관련 유전자가 결손되면 방사선 예민도가 증가하고 유전체불안정성이 발생하면서 동시에 면역결핍증도 유발되는 것이 특징이다. 비상동말단붕합은 DSB 복구와 항체 유전자 재조합 외에 텔로미어 구조를 유지하는데도 역할을 하는 것으로 보인다. Ku80, Ku70 및 DNA-PKcs가 세포 내의 텔로미어에 위치하는 것으로 알려져

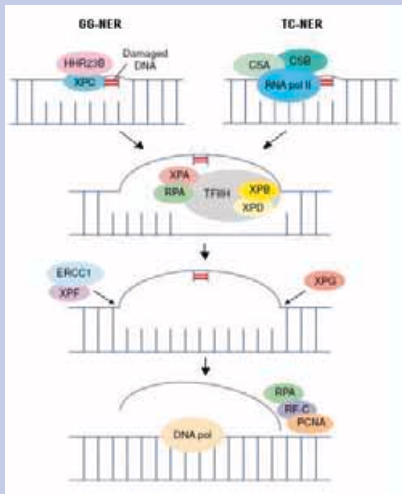
있으며, 이들 유전자가 결손된 쥐의 세포에서 비정상적인 염색체 말단간의 융합이 관찰되고 있는 사실이 그 증거들이다.

노화에 있어서 비상동말단붕합의 역할은 관련 유전자를 결손시킨 쥐를 이용한 실험에서 그 증거들을 찾아볼 수 있다. Ku80, Ku70, Ligase IV 및 XRCC4가 각각 결손된 쥐의 배아섬유아세포는 조기 세포노화현상을 나타낸다. 이러한 세포노화는 p53을 이중으로 결손시킬 경우 나타나지 않아 위에서 언급한 네 종류 유전자의 결손으로 야기된 DSB 복구의 결합 자체가 원인이라기보다 p53에 의한 결과로 여겨진다. 개체 수준에서 보면 Ku80 혹은 DNA-PKcs 유전자가 각각 결손된 쥐에서 조기 노화증세의 표현형들이 관찰된다. 즉, Ku80 결손 쥐에서 골감소증, 피부위축증, 간 기능장애 및 수명단축 등이 나타나고, 마찬가지로 DNA-PKcs 결손 쥐에서 골감소증, 소장 위축증, 흉선임파종 및 수명단축 등의 현상이 나타난다. 하지만 재미있게도 Ku70 및 아르테미스 결손 쥐에서는 노화관련 표현형들이 나타나지 않는데, 이것으로 보아 노화에 있어서 비상동말단붕합의 역할에 대한 해석은 상당히 복잡할 것으로 여겨진다. 예를 들어 Ku80나 DNA-PKcs 결손 쥐의 경우 지속적인 염증반응을 나타낸다는 연구 결과가 있는데, 이는 이들 유전자의 결손으로 인한 DSB 복구의 결합이 아니라 만성적인 병원균 감염으로 노화 관련 표현형이 나타났을 가능성이 있음을 암시하는 것이다.

따라서 비상동말단붕합에 의한 DSB 복



(그림 1) DNA 이중사슬절단 발생에 대응하여 나타나는 세포의 반응-DNA 복구, 세포사멸, 세포노화 및 세포주기억제 활성화 체계



(그림 2) 뉴클레오타이드 절제복구(nucleotide excision repair) 체계

구체계가 조기 노화를 억제하는데 중요한 역할을 한다는 사실은 분명하나, 이는 DSB 복구만의 역할이라기보다 그것과 연관된 다른 기능들의 결합 혹은 두 요인의 복합적인 결과가 주거환경이나 병원균 감염 및 개체에 이미 존재하는 유전적 변이 등의 외부적인 요인들과의 시너지 효과를 통하여 총체적으로 작용한다는 해석이 설득력이 있을 것이다.

포유동물에서 DSB 복구의 또 다른 방법인 상동재조합 체계가 노화에 관련되어 있다는 사실을 뒷받침하는 증거들이 있다. 상동재조합은 비상동말단융합 체계와는 다르게 염기서열이 유사한 상동 DNA를 이용한 재조합 방법을 통하여 절단된 DNA를 복구하는데, 여기에는 Rad50 및 BRCA1 단백질을 포함한 많은 종류의 단백질이 관여한다(그림 1 참조). 특히 BRCA1은 굉장히 다양한 기능을 가진 암 억제인자로서 ATM에 의해 인산화되어 DSB 복구 및 세포주기억제 등을 포함한 다양한 세포기능을 수행하는 것으로 알려져 있다. 먼저 Rad50 단백질이 결핍된 쥐는 수명단축 및 암 발생빈도의 증가 등의 조로증 관련 표현형을 나타내며, 이 쥐에서 나온 세포는 전형적인 유전체 불안정성을 보인다. BRCA1이 결핍된 쥐는 체력 쇠약증세, 피부위축증, 골감소증 및 암발생률 증가 등의 다양한 조로증 관련 표현형을 나타낸다. Rad50 및 BRCA1 결핍 쥐의 조로증세도 비상동말단융합의 경우와 유사하게 p53을 매개로 나타나며, DSB 복구의 결합뿐만 아니라 그 외의 다른 기능들의 손실이 복합적으로 나타나는


것으로 알려지고 있다.

NER체계 완전히 결손되면 노화현상 심각

마지막으로 뉴클레오타이드 절제복구(NER)체계와 노화와의 관계를 알아보자. NER는 자외선에 의해 발생하는 사이민 중합체(thymine dimer)와 같이 DNA의 한 쪽 사슬에 손상이 생긴 경우 손상된 염기를 포함하는 일정 길이의 외가닥 사슬을 절단해 내고 DNA 복제를 통하여 원상태로 복구시키는 방법이다(그림 2 참조). 처음 손상부위를 인지하는 방법에 따라 포괄적 NER와 전사연결 NER로 나누는데, 전자의 경우 XPC-HR23B 중합체와 XPE 인자가, 후자의 경우 CSA 및 CSB 인자가 손상부위 인식을 담당하고 있다. 그 다음 단계는 두 방법 모두 XPD 및 XPA를 포함하는 공통 NER인자들에 의해 복구가 완료된다(그림 2 참조). 서로 다른 NER인자가 결손된 많은 종류의 환자와 모델 쥐를 통하여 NER체계가 조기 노화에 중요한 역할을 한다는 사실을 알 수 있다.

CSA나 CSB의 유전적 결함을 보유한 코카인 증후군 환자의 경우 현저한 조로증을 동반한 극심한 쇠약증세를 나타내며 XPD 유전자에 변이가 생긴 TTD 환자는 자외선 노출시 심각한 피부질환이 유발되고 수명단축 등의 노화관련 증세를 보인다. TTD 유전자가 결손된 쥐는 사람과 유사한 증세는 물론 근육쇠약증, 척추측만증 및 골다공증 등의 노화관련 증세가 나타난다. 더욱이 XPD 결손 쥐에 XPA를 이중으로 결손시킨 쥐는 더욱 심각한 노

쇠현상을 보이는 것으로 보아 NER체계가 완전히 결손이 되면 극심한 노화관련 표현형을 나타낼 수 있다.

지금까지의 결과와 노령화에 따른 DNA 손상과 변이의 증가라는 객관적인 사실을 종합해 보면 DNA 복구체계의 결합이 노화를 촉진시키는 중요한 요인이라는 사실은 분명하다. 또한 DNA 복구 결합으로 야기되는 p53에 의한 세포노화 및 세포사멸 또한 노화의 중요한 기전임을 부인할 수 없다. 하지만 이러한 결과들만 가지고 노화 현상을 모두 설명할 수는 없다. 그 예로 DNA 복구체계에 관련된 일부 특정 유전자에 대한 결손만이 노화관련 표현형을 나타내며, 이 경우에도 노화관련 증세 중 일부만 나타내기 때문에 그 기능에 대한 해석을 더욱 어렵게 하고 있다. 더욱이 앞서서도 언급한바와 같이 노화는 주거환경, 병원균 감염, 식습관 등 무수히 많은 환경요인에 영향을 받으며, 그 증세도 임상적으로나 병리학적으로 비특이적으로 광범위하게 분포되고 있기 때문에 분자 수준에서 정확한 노화의 메커니즘을 규명하기란 지극히 어려운 과제다. 이제 막 그 과제에 대한 해답을 얻기 위한 출발선을 통과하였으며 눈부신 생명과학의 발전 속도로 보아 멀지 않은 장래에 이 문제에 대한 명확한 답을 줄 수 있는 연구 결과들이 나올 것으로 기대해 본다. 



글쓴이는 서울대학교 졸업 후 KAIST에서 석사학위를, 미국 앨라배마 주립대학교에서 분자생물학 박사학위를 받은 후 미국 하버드 의과대학 연구원을 지냈다.