

인간 세포 노화억제 물질 개발했다

글 | 김태국 _ 한국과학기술원 생명과학과 교수 tkkim@kaist.ac.kr

정상적인 인간의 체세포는 제한된 수명을 갖는 것으로 알려져 있으며, 노화된 세포들이 사람의 체내에 축적되어 노화와 관련된 여러 가지 병리현상이 나타나는 것으로 추정되고 있다. 사람의 체세포를 분리하여 시험관 조건에서 배양하면, 초기에는 세포가 분열하여 그 수가 늘어나는 것이 관찰된다. 그러나 배양 조건을 아무리 잘 관리한다고 하더라도 50~60 차례 정도 분열하면 세포는 더 이상 분열하지 못하고, 얼마 지나지 않아 죽어 버리게 된다. 이 같은 현상은 헤이플릭 한계로 잘 알려져 있으며, 이와 같은 세포 수준에서의 노화가 개체 수준에서 노화의 원인인 것으로 이해되고 있다.

노화세포 확보 어려워 저분자화합물 연구 미진

이처럼 시간이 경과함에 따라 세포의 분열 능력이 상실되는 현상을 세포 노화라고 하며, 복제 노화와 미성숙 노화가 알려져 있다. 복제 노화는 말 그대로 세포가 더 이상 분열하지 못하는 지경에 이르는 것을 말하며, 세포의 유전정보를 저장하고 있는 염색체의 끝 부분에 특징적인 구조인 텔로미어의 길이가 세포분열이 반복됨에 따라 서서히 감소하는 것이 원인인 것으로 알려져 있다. 복제 노화와는 달리 미성숙 노화는 세포가 오랫동안 분열을 반복하여 발생되는 것이 아니라, 다양한 스트레스나 신호체계의 불균형에 의해 더 이상 분열하지 못하게 되는 것을 말한다.

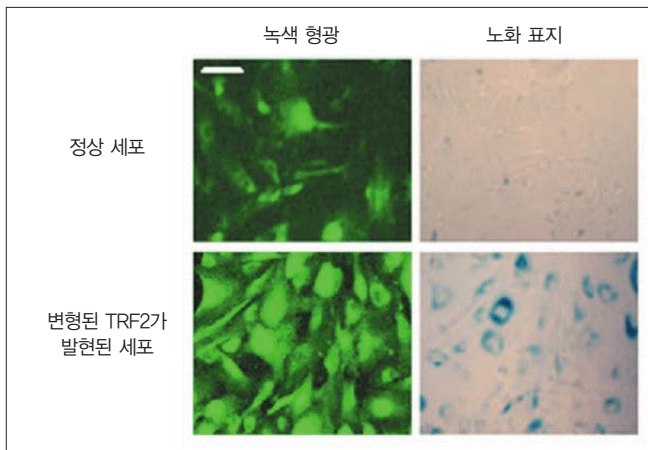
나이가 들어감에 따라 나타나는 여러 가지 질병 현상의 조절뿐만 아니라, 인간의 수명 연장이라는 측면에 있어서 노화 현상에 대한 연구는 많은 연구자들에게 매력적인 주제라고 할 수 있다. 특히, 저분자 화합물을 이용하여 세포 수준에서의 노화를 억제하거나 지연시킬 수 있다면, 향후 노인성 질환 치료에 도움이 될 만한 의약품의 개발에도 매우 유용할 수 있다. 그러나 많은 연구자들의 관심과 노력에도 불구하고, 세포 수준의 노화 현상에 영향을 줄 수 있는 저분자 화합물에 대한 연구는 그다지 큰 성과를 거두지 못하고 있었다. 특히, 많은 종류의 저분자 화합물 중에서 노화 현상에 영향을

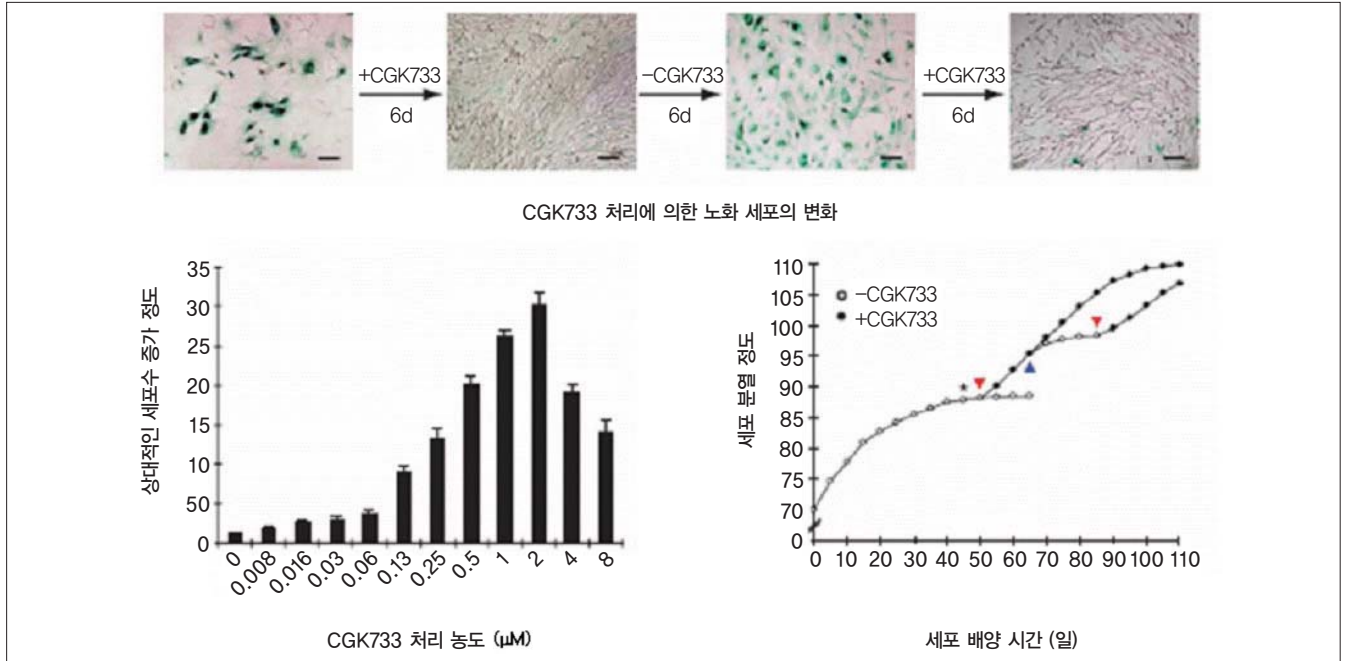
주는 물질을 찾아내기 위해서는 많은 수의 노화된 세포가 필요하게 되는데 현실적으로 이와 같은 연구에 필요한 양의 노화 세포를 확보하는 데는 다소 문제가 있었다.

앞서 언급한 것처럼 염색체의 끝부분에 있는 텔로미어의 길이가 짧아지면, 세포 노화가 일어난다. 그런데, 텔로미어를 이루는 단백질 중 하나인 TRF2를 변형시켜 정상 세포에서 발현하게 되면 아직 노화가 진행되지 않은 세포에서도 노화된 세포에서 나타나는 다양한 현상이 일어나게 된다. 따라서 변형된 TRF2 단백질을 활용하면 손쉽게 노화된 세포를 많이 얻을 수 있고 그 결과 많은 종류의 저분자 화합물이 노화된 세포에 미치는 영향을 분석할 수 있을 것이라는 가설을 세울 수 있다.

세포노화에 영향주는 저분자화합물 'CGK733' 발견

필자 연구진(한국과학기술원 생명과학과)은 최근 유전 공학적 방법을 이용하여 사람의 정상 세포에 변형된 TRF2를 발현시킨 후 세포 노화 현상이 일어나는지를 확인하였다. 세포의 관찰을 좀더 쉽게 하기 위해 변형된 TRF2가 발현된 세포가 녹색 형광을 낼 수 있도록 형광 단백질을 함께 발현시켰다. 그 결과 녹색 형광 단백질만 발현시킨 정상 세포는 계속 분열하는 건강한 상태를 유지하지만,

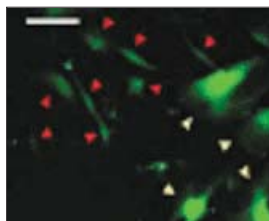




CGK733 처리에 따른 노화 세포의 변화와 세포분열 정도. 붉은 삼각형은 CGK733을 처리한 시점을 나타내고, 파란 삼각형은 CGK733의 처리를 중지한 시점을 나타낸다.

변형된 TRF2가 함께 발현된 세포는 세포가 더 이상 분열하지 못하고, 그 모양도 노화된 세포처럼 변형되는 것을 확인하게 되었다. 특히, 노화된 세포에서 특징적으로 나타나는 노화 표지라고 할 수 있는 산성 베타-갈락토시다제(SA-β-gal) 염색의 결과도 기존에 알려진 바와 같이 변형된 TRF2가 발현된 세포에서만 관찰되었다.

이처럼 인위적으로 노화가 유도된 세포에 2만여 종의 저분자 화합물을 처리하고, 세포의 노화 현상에 영향을 주는 화합물을 찾아낼 수 있는지를 조사하였다. 놀랍게도 CGK733이라고 이름 붙인 화합물을 인위적으로 노화가 유도된 세포에 처리하게 되면, 인위적으로 유도된 세포 노화 현상이 사라지는 것이 관찰되었다. 그렇다면 CGK733이 실제로 자연적으로 노화된 세포에도 영향을 줄 것인가가 다음 과제였다.



CGK733을 처리한 후 노화 현상이 억제된 세포(붉은 색 삼각형)

세포 분열을 거듭하여 노화된 세포에 CGK733을 처리하고 6일 후에 조심스럽게 산성 베타-갈락토시다제 염색을 수행하여 보았다. 실험의 결과는 노화된 세포에서 나타나는 특징적인 염색 결과가 CGK733의 처리에 의해서 사라질 뿐만 아니라, 세포 분열이 재개되어 세포의

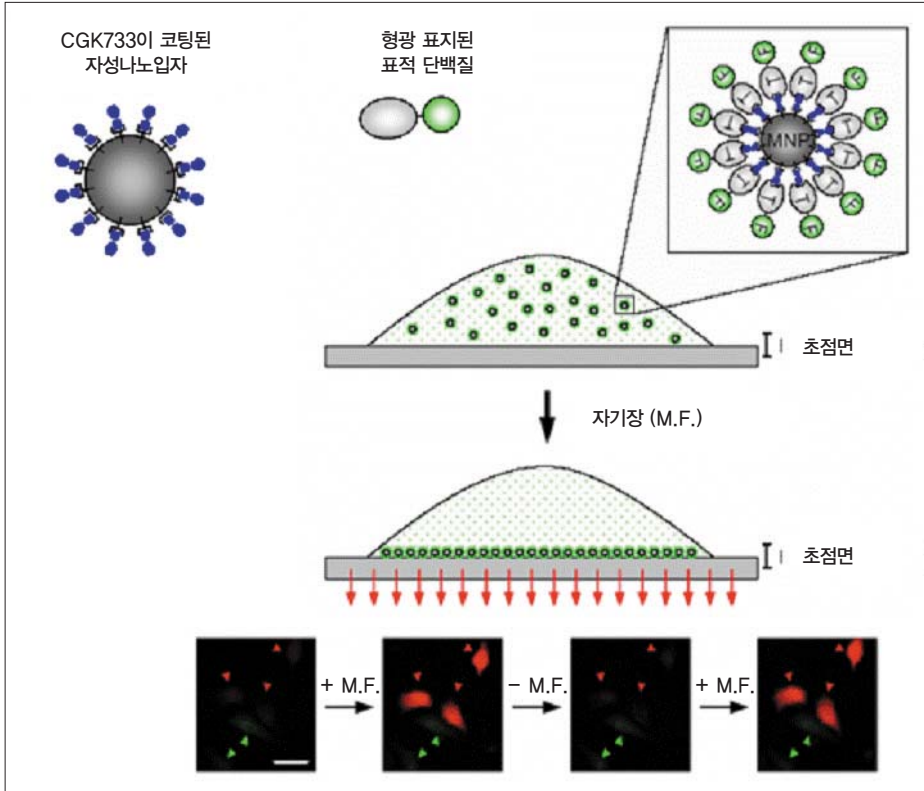
수가 늘어나는 것을 보여주었다.

CGK733 처리에 의해 노화된 세포가 다시 젊은 세포처럼 변화하는 것은 놀라운 결과였지만, 이것이 실제로 세포의 노화 현상을 억제하는 것이 아니라 세포가 암화되어 나타나는 현상일 수도 있다는 염려가 있었다. 따라서 CGK733을 처리한 결과 세포의 변형을 초래하지 않는지 확인하기 위해 각각의 세포에서 염색체의 수와 염색체 이상을 조사하는 핵형 분석을 수행하였다. 그 결과, CGK733을 처리한 세포에서는 암화 과정의 특징인 염색체 이상이 발견되지 않음을 확인할 수 있었다.

‘매직기술’ 이용, CGK733의 표적 단백질 밝혀

CGK733이 노화된 세포를 젊은 세포처럼 되돌린다는 것은 놀라운 결과였지만, 과연 어떠한 작용에 의해 그 효과를 나타내는지 여전히 불확실한 상태였다. 효과 있는 저분자 화합물을 찾아낸 후, 저분자 화합물을 작용 기전을 이해하기 위해서는 저분자 화합물이 체내에서 결합하는 단백질을 찾아내는 것이 매우 중요하다. 이와 같이 저분자 화합물이 결합하여 그 효과를 나타내게 되는 단백질을 표적 단백질이라고 한다.

그런데, 최근까지도 새로운 효능을 나타내는 저분자 화합물의 표적 단백질을 찾아내는 것이 매우 어려운 일이었다. 일례로 아스



매직 기술의 원리, 자성나노입자에 CGK733을 코팅하고 이를 인간 세포에 도입한다. 인간 세포에는 형광으로 표시된 표적 단백질이 발현되고 있다. 세포 안에서 CGK733은 표적 단백질과 결합하게 되는데, 이 때 세포 밖에서 자기장을 걸어 주게 되면 자성나노입자가 세포의 바닥쪽으로 이동하게 된다. 이와 동시에 CGK733과 결합된 표적 단백질도 세포의 바닥 쪽으로 이동하게 되고, 이를 공초점현미경으로 관찰하게 되면 특징적인 형광을 관찰할 수 있다.

피린의 경우, 진통 해열제 등의 효능으로 약품으로 개발된 이후 무려 72년이 지나야 그 표적 단백질이 밝혀졌다. 다행히 본 연구진은 효율적으로 저분자 화합물의 표적 단백질을 찾아 낼 수 있는 방법을 최근 개발하여 '매직 기술'이라 명명하였고, 이를 2005년 7월 '사이언스' 지에 보고한 바 있었다.

매직 기술은 지금까지 알려진 고전적인 방법과 비교하여 훨씬 효과적으로 저분자 화합물의 표적 단백질을 찾아낼 수 있는 기술이다. 따라서, 매직 기술을 이용하여 CGK733의 표적 단백질을 밝혀낸다면 그 효과를 나타내는 작용 원리를 밝히는 첫걸음이 되는 것이다.

CGK733을 자성나노입자에 코팅하고, 인간의 수많은 단백질에 형광 표지를 부착한 세포에 도입하였다. 자석을 세포 바닥쪽에 접근시켜 CGK733과 결합하는 표적 단백질의 유무를 실험한 결과, 인간의 세포 안에 존재하는 수많은 단백질 중 ATM이라고 알려진 단백질에 CGK733이 결합하는 것을 확인할 수 있었다.

노화억제제 · 노화 관련 질환 치료제 개발 기대

ATM 단백질은 모세혈관 확장성 운동실조증이라고 하는 질병을

연구하다 밝혀진 단백질로서 다른 단백질을 인산화하는 효소 작용을 갖고 있다. 그런데, 세포가 계속 분열하여 텔로미어의 길이가 짧아지면 ATM 단백질의 활성이 지나치게 왕성해지면서 세포의 노화가 일어나는 것으로 보고된 바 있었다. 다양한 세포 생물학 및 분자 생물학적 실험을 수행한 결과 CGK733은 ATM 단백질뿐만 아니라, ATM 단백질과 유사한 ATR 단백질의 기능을 억제하는 것으로 확인되었다. 즉, CGK733에 의해 ATM 및 ATR 단백질의 기능을 억제하면, 세포 노화와 관련된 여러 가지 현상이 억제되는 것이었다.

CGK733이 노화 억제제나 노화 관련 질환의 치료제로 개발될지 여부는 수많은 후속 실험들을 수행한 후에야 결론지을 수 있을 것이다. 그러나 단순히 저분자 화합물을 세포에 처리하여 세포의 노화 현상을 억제하고 세포 분열을 재개할 수 있다는 사실 자체는 노화 현상의 이해와 향후 연구의 방향에 커다란 영향을 줄 것으로 기대된다. ㉔



글쓴이는 서울대 분자생물학과 졸업 후 동대학원에서 석사학위를, 미 록펠러대에서 생화학 박사학위를 받았다. CSHL-하버드대 연구원, 하버드대 겸임교수, 하버드대 분자의약화학유전체연구소 책임연구원을 지냈으며, 현재 바이오신약 차세대성장동력사업단 PM을 겸임하고 있다.