

활성산소에도 순기능 있다

글 | 이서구 _ 이화여자대학교 분자생명과학부 교수 · 창동신 _ 이화여자대학교 약학과 교수

우리는 산소에 대해 통상적으로 호흡과 공기, 즉 생명 유지에 필수적인 물질을 연상하게 된다. 산소가 없으면 잠수 동안이라도 우리는 살 수 없다. 우리 모두는 공기를 호흡하며 살고 있다는 점에서 호기성 생물이며, 대기를 이루고 있는 물질의 약 21%가 산소이다. 그러나 모든 산소분자가 똑같은 것은 아니다. 원래 안정한 분자 상태인 산소는 체내에서 대사되는 과정 중 생명유지를 위한 에너지 생산과정에 참여하는 중요한 작용을 한다. 반면에 일부 분은 각종 물리적·화학적·환경적 요인 등에 의해 활성산소라 불리는 슈퍼옥사이드, 과산화수소, 하이드록실 라디칼 등이 발생하게 된다. 활성산소는 체내에서 쓰이는 보통 산소보다 불안정해서 반응성이 증가된 여러 종류의 산소를 통칭한다. 보통 산소는 안정된 분자상태이고, 활성산소는 여기에 전자들이 더 붙은 상태다.

‘독성 물질’로 인식되고 있는 활성산소

1774년에 산소를 발견한 영국의 화학자이자 목사인 조셉 프리스틀리는 생명 유지에 필수적인 산소가 어떤 면에서는 해가 될 수도 있다고 제시한 바 있다. 그러나 그는 생물학적 트레이닝이 부족했고, 그 당시의 실험화학은 초보 수준이었기 때문에, 그의 이러한 가설에 대한 연구는 더 이상 진전이 없었다. 프리스틀리의 가설은 20세기 중반에 이르러 미국 과학자 레베카 거쉬만과 대니얼 길버트, 그리고 다른 연구자들에 의해 산소의 변종, 즉 활성산소는 확실히 사람의 건강에 위협을 준다는 것이 밝혀지면서 증명되기 시작하였다.

이후에 활성산소는 일반인에게 암 같은 질병을 일으키고 노화를 촉진시키는 ‘독성 물질’로 주로 인식되고 있다. 즉, 강력한 산화제로 작용하는 활성산소에 의해 산화되는 여러 생체분자들(단백질, 유전자 등)이 고유의 생체기능을 발휘하지 못하게 됨으로써 다양한 질병을 일으키는 원인으로 작용하게 되는 것이 지난 수십 년 동안 부각되어 온 활성산소가 지니고 있는 독성인 것이다. 활성산소의 공격을 받아 망가진 세포내의 단백질과 유전자를 보수하는 메커니즘이 생체내에 존재하지는 않지만 이러한 공격과 방어의 균형

이 무너지게 되면, 활성산소는 뇌에서 신경세포를 공격해 파킨슨병 같은 뇌질환을 일으키고 인체 곳곳에서 유전자를 망가뜨려 암을 유발하게 된다.

그런데, 독성학의 대가인 스위스의 파라셀수스는 “용량을 초과해 사용되는 모든 화학물질은 독성물질이다”라고 역설한 바 있다. 다시 말하여 “독성 없는 약은 존재하지 않고, 모든 약은 독으로 작용할 수 있으며, 약과 독은 용량 차이일 뿐”이라는 것이다. 이러한 파라셀수스의 정의는 활성산소의 경우에도 예외일 수는 없다는 것이 최근의 많은 연구자들에 의하여 증명되고 있다. 즉, 지난 수십 년 동안 부각되어 온 활성산소의 독작용은 생체내 농도가 과도하게 증가되어 지속되는 경우에 나타나는 생리적 현상을 설명하고 있었다. 반면에, 적절한 농도의 활성산소는 세포의 성장 또는 분화작용을 매개하는 중요한 물질로 작용한다는 것이 많은 연구들을 통하여 속속 밝혀지고 있다. 활성산소가 적당히 있으면 세포가 성장하는 것을 돕고 너무 많으면 세포를 무참하게 죽인다는 사실이 명백해지고 있는 것이다(아래 그림 참조).

세포 반응 조절 순기능 메커니즘 속속 드러나

이렇게 약 10여 년 전부터 주목받기 시작한 활성산소의 좋은 면은 활성산소가 세포의 성장이나 분화에 긍정적인 역할을 한다는

활성산소는 농도에 따라 세포의 생명현상에 다양한 영향을 준다

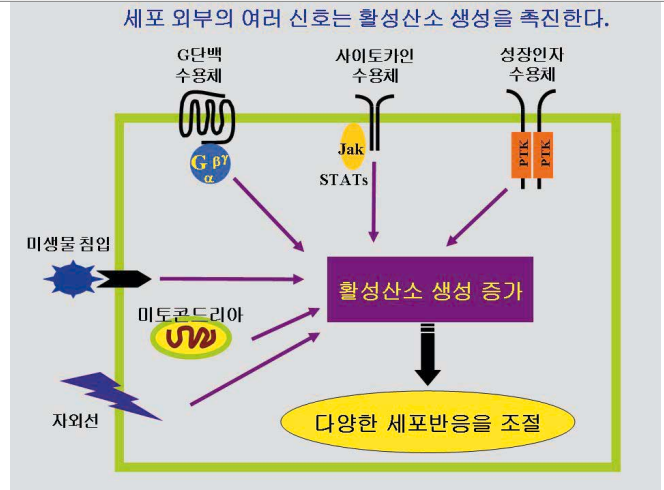
적정치 이하 농도	적정 범위 농도	과도한 농도
세포 성장·분화 정체	세포 성장·분화	세포사멸 및 괴사

활성산소는 과도한 양이 있으면 세포를 죽이는 독성물질로 작용하지만, 적당한 양은 세포가 성장하고 분화할 수 있도록 돕는 순기능을 한다. 적당량의 생성이 없으면 세포의 성장이 억제된다.

사실이 드러났고, 최근 그 구체적인 메커니즘이 밝혀지면서 생명과학에서 주목받는 분야로 자리매김하고 있다. 생명체를 이루는 근원 단위인 세포는 끊임없는 외부의 변화에 대하여 반응을 함으로써 생체내에서 본연의 기능을 수행하는데, 이 때 세포 내부의 다양한 신호전달 기전들이 외부의 변화에 대한 세포의 반응을 연결하는 고리 역할을 한다. 활성산소는 성장과 분화를 촉진시키는 외부의 인자에 대해 세포가 성장과 분화라는 반응을 할 수 있도록 매개하는 중요한 세포내 신호전달 기전을 조절하는 ‘전령’으로 작용한다(오른쪽 그림 참조). 예를 들어, 세포의 성장을 유발하는 세포 성장인자가 세포막에 존재하는 수용체에 결합하면, 세포 내부의 활성산소 농도가 증가되어 세포 성장을 촉진시키는 역할을 매개하는데, 이 때 세포 내부의 활성산소 증가를 차단시키면 세포 성장인자가 아무리 세포를 자극하더라도 세포가 증식을 멈추게 된다. 생체내 단백질 중에는 활성산소에 산화되는 정도가 굉장히 민감한 단백질들이 있는데 이들은 생체내 항산화효소계에 의해 다시 환원되는 성질을 지니고 있다. 이렇게 가역적인 산화-환원반응으로 단백질의 기능 수행이 온-오프되는 기전을 활성산소가 매개함으로써 세포내의 다양한 신호전달을 조절하는 과정들이 최근에 분자수준에서 규명되고 있다.

활성산소는 세포내에서 다양한 작용을 통하여 생성될 수 있는데, 생성되는 장소로 연구자들로부터 가장 많은 주목을 받는 곳은 세포 내부의 작은 기관인 미토콘드리아이다. 왜냐 하면 정상적인 생리작용이 일어나는 세포에서 소비하는 산소의 2% 정도가 활성산소로 전환되는데, 이러한 활성산소의 약 90% 정도가 미토콘드리아에서 생성되기 때문이다. 미토콘드리아는 세포의 대사작용에 필요한 에너지인 ATP를 생성하는 곳이다. 미토콘드리아에서 에너지 생성 반응을 매개하는 전자들은 정상적으로 산소에 전달되어 물 분자를 형성해야만 하는데, 전달 경로를 이탈한 일부 전자들은 산소와 비정상적으로 반응하여 활성산소를 형성하게 된다. 즉, 미토콘드리아는 몸 속에 들어온 영양분과 산소를 이용해 에너지를 만들어내는 호기성 생물의 세포내 공장인데, 이러한 에너지 생산 도중에 활성산소가 필연적으로 형성되는 것이다.

미토콘드리아는 10억 년 전 세포에 침투한 호기성 박테리아로부터 유래하였다는 것이 학계의 일반적인 견해다. 고등생물의 유전자는 대부분 세포의 핵 안에 있다. 그런데 핵과는 분리되어 있는 미토콘드리아 역시 독립된 고유의 유전자를 갖고 있다는 사실이 이러한 견해를 뒷받침하는 증거다. 이렇게 세포내에 침투한 미토콘드리아



는 세포를 공격하여 죽이는 대신 서로 도움을 주고받는 공생관계로 발전하게 되었다. 즉, 미토콘드리아는 세포 안에 들어가 에너지 공장의 역할을 하며 세포에 에너지를 공급한다. 그 대가로 세포는 영양분을 제공하고 자신이 분열하여 성장할 때 미토콘드리아도 더불어 분열하고 성장하도록 돕는 것이다. 이렇게 미토콘드리아가 세포에 종속적으로 갇혀 지내면서 에너지를 만들지만 활성산소를 만들어냄으로써 세포에 10억 년 전의 복수를 하는 것이 아닐까라는 흥미로운 해석을 할 수도 있겠다. 그렇지만 최근 들어 미토콘드리아에서 생성하는 활성산소 역시 농도가 높을 때는 복수를 위한 산물로 작용할 수 있지만, 적정 농도인 경우에는 세포의 에너지 생성을 담당하는 대사 작용을 매개하는 세포내 신호전달을 조절하는 중요한 역할을 담당하고 있음이 규명되어 가고 있다.

활성산소는 위험하지만 꼭 필요한 것

산소호흡을 통해 에너지를 만들어내는 생물에서 생기는 독성물질로만 부각되어 알려져 온 활성산소가 다른 한편으로는 생명 유지를 위한 필수 기능도 수행하는 등 두 얼굴을 가졌다는 것은 이제 생명과학 분야에서 널리 인식되고 있는 내용이 되었다. 따라서 활성산소는 위험하지만 꼭 필요한 것으로 외부신호가 오면 꼭 필요로 하는 장소와 적당한 시간에 생성돼 전달 대상에 신호를 전달하고 소멸돼야 하는 것이다. 세포 신호전달 연구는 생명과학 분야를 구성하는 중요한 축을 이루기 때문에, 앞으로 활성산소의 세포 신호전달 기능을 완전히 규명한다면 생명과학분야에 새로운 이정표를 세울 수 있을 것으로 기대된다. ㉔



글쓴이 이서우는 서울대학교 화학과 졸업 후 아메리카가톨릭대학교에서 박사학위를 받았다.



글쓴이 창동신은 서울대학교 제약학과 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다.