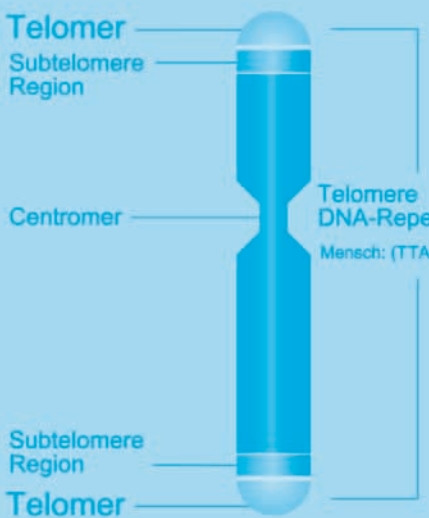


텔로미어 크로마틴의 동적 통제와 ATM족

글 _ 최재윤 · 전문연구위원 · choijy@cvnet.co.kr



1 / 머리말

현재까지 알려진 바에 의하면 전 세계에서 가장 장수한 사람은 ‘이쯔미’라는 일본인으로, 120년을 생존하였으며 사망원인은 폐렴이었다.

대부분의 사람들은 장수하기를 원한다. 120살까지는 아니더라도 되도록 무병장수하기를 바라고 있다. 그렇다면 무병장수의 비밀은 무엇인가? 이에 대하여 많은 생명과학 연구자들은 그 비밀이 유전자 내부에 있거나 혹은 생활환경, 생활방식 등에 있을 것이라고 생각하고 각각의 관심분야를 탐구하고 있다.

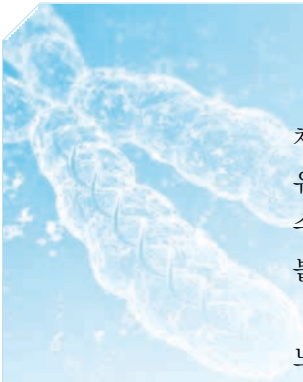
생명 과학적 시각에서 사람의 장수를 밝혀낼 한계는 무엇인가? 라는 의문으로 노화의 과정을 정확히 밝혀 낼 수만 있다면 120살 혹은 그 이상으로 수명을 연장시킬 수 있는 메커니즘의 비밀은 풀리게 될 것이며, 이러한 연구에 의해 얻어지는 결과로써 노인 관련 질병이나 장애에 대한 대책이 강구 될 것으로 생각된다.

오늘날 과학기술 중 특히 생명공학 분야는 백신에서 유전공학에 이르기까지 비약적인 발전을 하고 있다. 또한 의학기술 분야도 항생물질, 항암물질, 정밀기술, 레이저 이용기술, 장기이식수술 등을 통하여 생명연장에 기여하고 있다. 그동안 축적되고 발전되었던 생명과학분야 기술은 질병과 장수 연구에 없어서는 안 될 귀중한 원천기술로서 오늘날 평균수명이 과거보다 길어진 것이 그 증거인 셈이다.

2 / 본론

약 20년 전, 평균수명이 50세 미만에서 현재 78세에 이르게 된 것처럼 수명이 연장되기도 하였지만 삶의 질에 있어서도 많은 개선이 이루어졌다. 65세 이상 고령인구의 약 80% 이상이 별다른 신체장애 없이 생활하고 있으며 그 수치는 날이 갈수록 높아지고 있다는 것에서 현대인들이 신체적으로 또는 정신적으로 매우 건강하게 생활하고 있다는 것을 알 수 있다.





체세포는 유전자 DNA와 단백질 및 지질로 구성되어 있으며 이것들은 외부로부터 유입되는 유해물질에 의하여 지속적으로 손상을 입게 되나 다행히도 상처를 입을 때마다 세포분열을 통해 수리, 복구되는 능력이 있다. 이것은 텔로미어(Telomere)라는 생명인자로서 염색체 말단에 붙어있는 구조물이다.

노화 메커니즘의 근원인 텔로미어(telomere)는 염색체(chromosome)의 한 부분으로 노화가 진행됨에 따라 텔로미어의 길이도 줄어든다. 최근, 노화방지 연구에 의하면 염색체에서 새롭게 발견된 이 부분을 바꿔줌으로써 세포수준에서 노화를 반전시킬 수 있다는 보고가 발표된바 있다.

텔로미어는 인간 세포 46개의 염색체 말단 부위에 붙어있는 구성부분으로 염색체의 나머지 부분하고는 구성 물질이나 형태가 다르다. 텔로미어는 세포가 분열 할 때마다 스스로 일정한 양을 희생하는 방식으로 염색체를 보호하게 된다. 세포가 어리면 텔로미라제 유전자(Telomerase gene)가 텔로미라제(Telomerase)라는 효소를 만들고 이 효소는 텔로미어로 하여금 떨어져 나간 부분을 재생시켜 지속적으로 다시 설정시킨다. 그러나 나이가 들면서 텔로미라제 효소는 감소하게 되고 이로 인하여 세포가 분열할 때마다 텔로미어는 줄어든다. 텔로미어가 너무 줄어들면 세포 분열이 정지하고 결국, 그 기능이 상실하게 된다.

텔로미어(telomere)는 선형 염색체 말단에 있는 DNA부위로서 염색체 복제와 안정성에 중요한 역할을 수행한다. 미국의 과학자 Hayflick은 사람의 정상 체세포가 50~60번 분열하면 분열이 멈춘다는 것을 규명하여 이를 “헤이플릭 한계”라고 명명하였다. 젊은 사람의 세포는 분열회수가 많고 나이가 많을수록 분열회수가 줄어든다는 사실도 밝혀냈다. 이러한 분열회수를 결정하는 것이 염색체의 텔로미어로 추측된다. 텔로미어 부위는 적게는 수백 염기쌍에 이르는 특정 DNA 염기서열과 분자구조를 갖으며 관련 단백질과 함께 각 염색체 말단에 위치한다.

말단 보호기능을 상실한 텔로미어에는 ATM을 포함한 DNA 조절인자 다수가 모여 있다. 그로 인하여 기능부전을 일으킨 텔로미어를 ATM이 DNA 이중쇄 말단으로 인식하여 하류인자인 p53, p21의 신호를 전달하여 노화 표현형이 유도되는 것으로 추측된다.

ATM(ataxia telangiectasia mutated)은 사람의 유전성 질환인 모세혈관 확장성 운동 실조증의 원인 유전자로 A-T세포는 방사선, DNA 손상성 약제에 대하여 높은 감수성을 나타내며 그 원인은 DNA 이중쇄 절단 인식에 관여하는 ATM이 결손됨으로써 DNA손상을 조절하는 경로가 정상적으로 기능하지 못하기 때문이다.

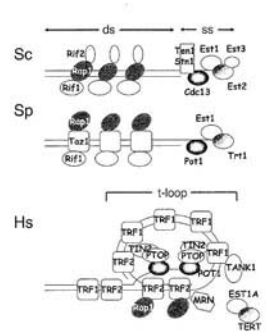
ATM은 진화적으로 높이 보존되어, 같은 생물종에서도 그 구조가 유사한 동질체가 복수로 존재하여 유전자 집단을 형성한다. 사람의 동질체는 ATR(Ataxia telangiectasia and Rad-related)과 DNA-PK로 ATR은 광범위한 DNA손상자극에 대한 조사응답에 관여하며 DNA-PK는 Ku단백질과 함께 DNA처분에 관계하게 된다.



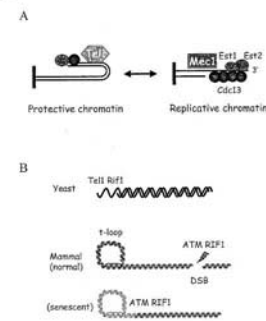
ATM은 텔로미어 구조 이상 인식에도 중요한 역할을 하지만 ATM이 텔로미어의 정상적인 구조 유지에도 직접 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 것으로 미루어 볼 때, 정상적으로 텔로미어에서는 ATM 단백질이 또 다른 어떤 생리적 기능 역할을 맡고 있는 것을 의미하는 것으로 생각된다.

ATM속의 단백질이 텔로미어 길이 조절에 관한 현상이 중을 넘어서 공통적인 것이나 ATM과 ATR(ataxia telangiectasia and Rad3-related)중 어느 것이 더욱 중요한가에 대한 것은 종차에 있는 것으로 보아야 할 것이다.

출아효모나 분열효모에서 ATM과 ATR에 대응하는 분자의 단독 결손 텔로미어에 대한 효과는 차이가 보이나 두 가지가 동시에 결손 주 일 때는 두 효모에서 서로 매우 잘 닮은 표현형이 나타나게 된다.



<그림1> 효모와 사람의 텔로미어 구성성분



<그림2> 텔로미어 구조변화와 복제노화

3 결론

노화된 세포가 텔로미라제를 생산할 수 있도록 자극하게 되면 노화는 방지되고 세포 수명은 연장될 수 있다는 것이 최근 생명과학분야의 연구로 밝혀졌다. 1997년 텍사스대학 연구소와 캘리포니아 게론(Geron)사의 공동연구 실험결과에서 연구자들은 텔로미라제 효소를 생산하고 인간 세포를 영원히 생존시키는 방법을 찾아냈다. 텔로미라제 효소가 투입된 세포들은 텔로미어가 줄어들 끝을 복원시켜 세포분열이 계속되어도 더 이상 텔로미어가 줄어들지 않게 되어 세포는 영구적으로 생존하게 된다. 이러한 사실은 머지않아 실험실에서 이루어진 결과를 바탕으로 인간 내부 장기에 사용할 수 있을 것으로 예상되며, 이러한 생명과학의 획기적 발전은 장수와 노화 방지에 크게 기여할 것이다.

보통 자기복제(self-replication) 메커니즘에서 인간의 반복분열 회수는 평균 60회 정도이며 일반세포의 평균 생명주기(life cycle)는 2년으로 인간의 나이는 60회×2년=120세가 한계로 일반적으로 생각되고 있다. 그런데 최근 인간의 수명을 120세 이상 생존할 수 있는 획기적인 메커니즘이 우리의 생명과학자에 의해 발표 되었다. 더 이상 줄어들 수 없는 상황에 이르면 세포 분열이 종식되는 메커니즘을 규명하게 됨으로써 종양세포 즉 암세포의 세포분열 저지 및 방지에 관한 연구가 수행되고 있는 것이다.

