노화 · 장수 결정하는 유전자는 있는가?

글 | 박상철 _ 서울대학교 노화고령사회연구소장 scpark@snu.ac.kr

지난 9월호 '노화의 수수께끼'에서 노화 유전자의 존재 여부와 문제점에 대하여 언급하였다. 그러나 대부분의 사람들이 관심을 가지고 있는 것은 장수의 결정요인으로서의 유전자의 역할이다. 기본적으로 생물의 장수는 그 해당 종의 최대수명에 근접하게 생존한 경우로 정의한다. 여기서 언급하는 특정 생물의 최대수명이란 그 생물 중에서 확인된 개체 중에서 가장 오래 산 기록으로 정의한다. 흥미로운 사실은 지금까지 알려진 생물의 최대수명은 그 생물의 평균수명과는 달리 환경적 요인의 영향을 거의 받지 않고 있다는 사실이다. 그러나 우리가 일반적으로 인구의 고령화를 논의할 때 거론하는 평균수명은 기본적으로는 개체의 출생시 기대되는 수명과 동일하며, 이러한 평균수명은 시대적 상황, 생태환경의 변화, 문화발전 등에 의하여 민감한 영향을 받고 있다. 최근에는 전세계적으로 대부분의 지역에서 이러한 평균수명이 크게, 그리고 빠르게 증가되고 있는 일반적 경향을 보여주고 있으며, 특히 그동안 저개발상태였던 아시아 지역의 인구 고령화 속도는 매우 놀랍다.

그러나 생물학적으로 가장 흥미로운 사실은 왜 수많은 동물들마다 고유한 수명이 있으며, 이러한 수명의 차이는 동물의 종에 따라 그렇게 현저하게 차이가 있는가라는 점이다. 비록 비슷한 환경과 생태여건에 살고 있으면서도 수명이 동물의 종에 따라 제각각 다른 이유는 아무래도 각 동물의 종에 따른 고유한 유전적 특성에서 그 해답을 찾는 것이 우선 용이할 것으로 기대되어 왔다. 실제로 여러 종의 동물들에서 다양한 유전적 부위가 장수와 관련 있을 것으로 밝혀져 왔다. 그러나 이 과정에서 다양한 동물들의 복잡한 유전적 그리고 환경적 특성의 차이에도 불구하고 실제로 수명에 결정적인 영향을 줄 수 있는 요인은 재해, 기후, 사고, 질병, 가난 등이 아니라 바로 생물학적 노화현상임이 밝혀지고 있다.

이러한 노화는 일반적으로 개체가 최대 생식능력을 발휘한 다음, 시간 경과에 따라 적응능을 상실해 가는 과정이라고 정의하고 있다. 그러나 문제점은 이러한 적응능의 상실을 구체적으로 측정하여 노화의 단계를 표시할 수 있는 적절한 방법이 아직 없다는 사실이다. 이와 같이 보편타당한 노화의 생물학적 지표로 공인할 수 있는 시스템이 아직도 없다는 이유는 노화현상이 그만큼 복잡하기 때문이며, 현재까지 실제로 거론되거나 활용되고 있는 여러 가지 노화지표들의 대부분은 노화에 따라 흔하게 나타나는 질병의 또 다른 모습일 때가 많기 때문에 개체의 진정한 노화현상에 대한 판단은 아직 어렵다.

수명 한계 의문, '길항적 다양성' · '생체희생설'로 접근

노화 현상을 진화론적으로 볼 때, 적응과 선택의 결과로 이해되기는 어려운 점이 있다. 그것은 진화론의 기본 개념인 합목적적 유전적 프로그램에 의한 적응과 선택을 통해서 이루어진 현상이라고 보기가 어렵기 때문이다. 노화현상이 갖는 생물학적 이익이 분명하지 않으며, 더욱 노화 현상은 생물이 생식능력을 상실한 다음 나타나는 현상이기 때문에 노화과정으로 선택된 개체의 특성이 차세대로 이어져 나가기는 더욱 어렵기 때문이다. 따라서 노화란 진화론적 측면에서 볼 때, 자연도태를 회피한 유전자들이 영향을 미친 것으로 볼 수 있으며, 이러한 영향은 연령의 증가에 따라 감소될 것으로 보고 있다.

이러한 측면에서 노화유전자의 경우 '길항적 다양성'이라는 새로운 개념이 도입되고 있다. 즉 젊었을 때는 생체에 좋은 일을 하다가 늙어지면 생체에 오히려 나쁜 영향을 미치는 유

전자들이 선택되어 노화현상을 일으킨다고 설명하는 개념이다. 대표적인 예로 칼슘 대사 관련 유전자가 그 것이다. 젊어서는 뼈의 형성이라든가 여러 가지로 중요한 역할을 하는데, 늙어지면 오히려 동맥경화의 촉진 역할을 하는 경우가 한 예이며, 또 다른 예로는 p53유전자와 같이 젊어서는 암을 예방하는 효력을 발휘하나 늙어지면 조직 구성세포의 세포사멸을 통한 노화의 유도를 촉진하기 때문이다. 생물의 자연도태 현상으로는 이러한 생식기 이후 나타나는 유전적 문제를 해결하지 못하기 때문에 이러한 유전자들이 생식기 동안에는 좋은 역할을 하는 유전자로 인식되어 선택되고 결과적으로 차세대로 승계되어 간다고 보는 견해다. 실제로 많은 유전자들이 이와 같이 개체의 연령에 따라 상호 다른 기능을 보인다는 점이 규명되면서 노화의 주요한 유전적 기전으로 새롭게 부각되고 있다. 따라서 노화유전자라는 것은 어떤 적응이라는 측면에서 대두되는 것이 아니고 오히려 진화과정의 부산물로 나타난 현상으로 볼 수 있다.

이러한 노화의 진화론적 논의과정에서 등장한 이론이 '생체희생설'이다. 장수와 노화 속도는 오로지 생체의 유지와 생식이라는 대표적 현상간의 상호관계에 의하여 결정된다는 가설이다. 그 극적인 예로 연어의 경우와 같이 강을 역류하여 올라와 알을 낳고 죽어버리는 현상에서 보듯이 생식과 생체유지는 서로 교환되는 현상이라는 주장이다. 이러한 노화 가설은 생체손상이 축적되어 노화가 초래되며, 이러한 노화과정은 생체보호시스템에 의하여 지연될 수 있을 것으로 기대하고 있으며, 따라서 노화유전자와는 달리 생체 보호 기전을 통하여 생체의 수명을 연장해주는 장수보완유전자군이 가정되고 있다. 이러한 유전자군은 개체의 성장이나 발육과는 상관없이 오로지 생체의 생존을 연장해주는 유전자군으로 정의되고 있다.

선충 · 초파리 연구결과 포유동물 적용엔 한계

실제로 생물의 유전적 현상을 분석해 보면 생체는 노화되기 위하여 프로그램되고 있다고 보기 매우 어렵다. 오히려 생체는 세포 유지와 스트레스 반응 등을 통하여 생체를 보다 더 오래 살아남게 하기 위하여 프로그램 되어 있다고 볼 수 있다. 이러한 사실은 최근 연구된 다양한 연구 결과에서 나온 것과 같이 수명에 영향을 주는 유전자군이나 관련 작용계는 생체 손상의 저하와 관련 있다는 점에서 공통적인 특성을 보여주고 있다. 그리고 비록 일부 특정 단일 유전자의 조작에 의하여 수명의 변화가 초래되는 사례들이 보고되고 있으나, 생명체의 수명 결정요인이 단순한 특정 유전자라기보다는 다양한 복합적 유전자군의 상호작용에 의할 가능성이 매우 높을 것으로 인정되고 있다. 따라서 이러한 측면에서 장수나 수명과 같은 생명체의 최종 죽음의 순간을 표적으로 하는 연구보다, 보편적인 노화현상을 설명할 수 있는 유전적 패턴을 연구하는 일은 매우 중요하다.

노화와 관련된 유전자군은 내재적 노화현상이나 환경생태적 요인들에도 불구하고, 생리적 기능저하나 노화연관 질병 감수성 등을 포함한 여러 가지 노화양상은 상당수 유전적 성향을 보여주고 있다. 따라서 이러한 유전적 성향은 장수나 노화와 같은 생리적 현상에 영향을 주는 표현형질의 특이적 패턴을 보여주고 있다.

따라서 이러한 측면에서 볼 때, 노화에 따른 질병이나 기능저하 관련 유전적 성향도 중요하지만 그 반대로 건강한 노화의 유전자에 대한 연구도 이제는 관심을 기울여야 한다. 이러한 노화의 긍정적 표현형질로서는 특수한 초장수, 심혈관기능, 인지능 등과 같은 생체기능의 장기간 유지, 또는 노인성 질환에 대한 저항능 등이 대상이 될 수 있으며, 이러한 유전적 특성이 장수 인자로 연계될 것은 자명하다.

실제로 구체적인 장수관련 유전자 연구는 예쁜 꼬마 선충을 비롯하여 초파리, 그리고 포유동물에서는 생쥐와 쥐 실험을 통하여 이루어졌는데 흥미롭게도 이러한 여러 가지 동물모델에서 나온 결과가 매우 유사한 결론을 유도하고 있다는 점에서 노화 장수의 보편성과 유전적 특성이 새롭게 이해되게 되었다. 즉 주로 대사제어에 관련된 인슐린 시그널링 시스템과 그에 관련된 유전자군이나 스트레스 제어와 관련한 일련의 유전자군이 보편적 공통적으로 수명 조절과 관련되고 있음이 밝혀졌다. 이 과정에서 생식이나 성장과 관련한 시스템은 유해산소계와 관련이 높아 조직손상을 야기하고, 암을 억제하기 위한 목적으로 p53 유전자의 발현을 증가시킴으로써 노화를 초래하는 현상이 나타난다. 생체보존기능 증진은 생체를 역경에서 살아남도록 하지만 생식기능은 보류하여 보다 나은 상황까지 연기하게 하는 대가를 치른다. 장수의 요인으로 잘 알려진 식이제한의 경우도 바로 이와 비슷하게 생식능을 제한하고 신체 크기를 제한함으로써 목적을 달성하는데, 이는 바로 이러한 유전자군

연세대 연구팀이 노화조절 페르몬 '다우몬'을 발견한 선충의 모습 (2005년 2월 3일, 서울=연합뉴스)

들의 상호 대가성 반응의 결과다. 그러나 이러한 연구 결과에도 새로운 비판적 의견들이 나오고 있다.

그 동안 시행되어왔던 대부분의 수명관련 연구는 선충이나 초파리들을 대상으로 하여 해당 유전자군이 밝혀져 왔다. 그러나 이러한 동물들은 사람과 같은 포유동물과는 전혀 다른 조직세포의 증식기가 지난 동물들이기 때문에 현재 생체내에서 증식을 진행하고 있는 포유동물들과는 기본적으로 생리적 특성이 다르다는 점이 지적되고 있다. 뿐만 아니라 최근에는 식이제한 실험군이 보여주는 수명연장 효과가 오직 폐쇄 공간에서 생육한 동물들에서 적용이 되지 실제로 야생의 조건에서는 그 효과가 입증되지 않고 오히려 반대의 결과가 나왔다는 실험 결과는 식이제한 가설의 한계를 드러내고 있으며, 과거의 식이제한이 장수를 보장한다는 개념을 크게 뒤흔들고 있는 형편이다. 바로 이러한 점에서 장수유전자에 대한 보다 대단위적인 집단을 대상으로 한 유전 분석연구가 새롭게 주목받고 있다.

장수유전자 규명 위해 4번 염색체 연구에 주목

사람을 대상으로 한 많은 연구는 수명을 단축하고 노화를 촉진하는 유전자군을 분석하는데 주목하여 왔다. 이유는 사람을 대상으로 한 장수 추적 연구도 쉽지 않거니와 사람의 경우 특수 장수인의 조사도 단순하지 않기 때문이며 반면 노화가 빨리 나타나고 수명이 비정상적으로 짧은 사람에 대한 임상적 자료는 비교적 풍부하게 확보될 수 있기 때문이다. 따라서 대표적인 인간의 조로증 질환들은 공식적으로는 부분적 조로 증후군이라고 분류한다. 그 이유는 이러한 조로증의 경우에도 인체 노화의 보편적인 변화가 모두 나타나지 않고 질병에 따라 부분적인 노화 현상이 나타나기 때문이다. 이러한 조로증의 경우 밝혀진 문제된 유전자들을 보면 허친슨-길포드 증후군의 경우 핵막의 안정화를 결정하는 라민 A, 베르너증후군의 경우 DNA 이중나선 손상과 복구에 관여하는 WRN, 코케인 증후군의 경우는 transcription-coupled excision repair에 관여하는 CSA, CSB, XPD, XPG 등, 모세혈관 확장성 운동실조증의 경우는 DNA 손상의 ATM 등의 유전자군이 발견되었다. 흥미롭게도 이러한 유전적 단명질환은 여러 가지 상이한 유전자들이나 공통적인 점은 이들이 대부분 생체 유전체의 안정화에 관련하는 유전자들로서 그 유전자 부위에 돌연변이가 일어나서 나타나는 현상임이 밝혀졌다. 또한 최근에 밝혀진 유전체 유지에 관여하는 p53의 과발현 또한 노화를 촉진함이 밝혀져 유전체 보존이 매우 중요한 요인임을 보여주고 있다.

반면 장수와 관련한 유전자는 주로 백세인과 같은 초장수인의 연구를 통하여 밝혀지고 있다. 장수의 유전적 요인에 대해서는 많은 논란이 있으나 장수 요인 중 유전자 효과는 0.1~0.3 정도로 추산되고 있고, 초장수의 경우는 유전적 성향이 더욱 높을 것으로 기대되고 있다. 예를 들면 백세인의 자식들과 일반적인 노인층(70대)의 자식들의 90대까지 생존할 확률을 비교해보면 4배 정도의 차이가 있으며, 미국의 1890년대 출생인을 바탕으로 비교해 볼 때, 백세인의 자식 중 백세인이 될 가능성이 일반인들의 자식보다, 남녀 각각 17배 또는 8배 정도 더 높다는 보고는 장수, 특히 초장수의 경우 유전적 성향이 매우 높다는 점을 보여주고 있다. 이밖에도 이와 비슷한 결과들이 여러 다른 조사에서도 나타나고 있지만 과연 이러한 장수인이 가지고 있는 유전자의 특성은 어떤 것인가에 대해서는 논란이 많다.

과연 장수 유전자가 노화에 따른 질병감수성을 완화시키는데 기여하고 있을까? 또는 이러한 유전자가 진정한 생물학적

노화기전을 제어하는데 기여할 수 있는가 등의 본질적인 의문은 아직 해결되지 못했다. 이러한 장수유전자를 규명하기 위한 많은 노력을 통해서 주목을 받아온 유전자 부위는 4번 염색체였다. 여기서 밝혀진 유전자는 마이크로솜 전이 단백질 유전자로 수명과 관계가 높을 것으로 추정되었다. 이러한 유전자는 지단백 생성에 관여하고 있기 때문에 노인에서 문제되는 심혈관질환 발생에 영향을 미칠 것으로 기대되고 있으며, 아울러 초장수인에서 관찰되는 HDL과 LDL콜레스테롤의 입자 크기와 관련한 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 유전자, 그리고 치매 등과 관련되어 알려진 아포E 유전자 변형 등이 모두 상관되어 있다는 사실은 지질대사 관련 유전자의 장수에 미치는 역할이 강조되고 있다. 뿐만 아니라 동물실험에서 장수관련 유전자로 지목되어 왔던 인슐린/IGF 시스템 관련 유전자군도 초장수인 연구에서 IGF의 혈중 농도, IGF 반응계의 SNP 변이 등이 밝혀져 동물연구 결과의 인간에의 적용도 가능할 것을 시사해 주고 있다.

이러한 동물 및 사람에 이르는 수많은 연구 결과는 수명과 장수에 유전적 영향이 상당할 것으로 지적하고 있으며, 특히 초장수 요인으로서는 보다 더 강한 영향을 미치고 있을 것으로 기대되고 있다.

표적 불특정성 등으로 유전자적 접근 제한적

장수의 결정요인이 유전자라고 보면 장수 촉진을 위한 유전자적 접근이 가능할 것인가는 또 다른 문제다. 몇 가지 문제를 정리해 보면, 우선 무엇보다도 정확한 장수 유전자의 규명이다. 표적이 분명하여야만 어떠한 방법이든 개발할 수가 있기 때문이다. 그러나 현재까지 밝혀진 노화와 장수 관련 유전자는 너무도 다양하며, 일반적으로 스트레스 반응, 대사반응 등에 관련하며, 유전체의 보존에 관련한 불특정 유전자군의 패턴을 보이고 있다. 우선 이러한 표적의 불확실성은 유전자를 대상으로 한 노화 및 장수현상 제어를 어렵게 한다.

그리고 실제로 생체에 유전자 조작을 수행할 수 있는가라는 기본적 문제다. 물론 윤리적 측면에서의 문제는 차치하고라도 기술적으로도 기대하기 어렵다. 우선 개체를 대상으로 하여 특정 유전자를 특정의 표적세포까지 안전하게 운반하여 유전자를 치환 또는 수선하는 일도 현재의 기술적 수준에서는 어렵다. 그러나 더욱 큰 문제는 노화의 경우에는 일반적인 질병이나 암등과 달리 보다 더 장시간의 효과를 기대하여야 하기 때문에 이러한 유전자 운반체계의 안전성과 안정성은 큰 문제가 아닐 수 없다.

그러나 가장 큰 문제는 생체내에 초래된 노화현상 자체의 불특정성이다. 일반적으로 특정 질환의 경우에는 특정한 유전자의 이상에 기인함이 밝혀져 있고, 암의 경우에는 최초 시작된 암세포 클론에서의 증식과 전이의 결과이기 때문에 일정한 방안의 강구가 가능하다. 그러나 노화의 경우에는 모든 세포가 일정한 조직에서 일정한 속도로 노화가 일어난다면 별문제가 없지만 실제의 노화현상은 장기에 따라, 조직에 따라, 그리고 같은 조직내에서도 세포에 따라 일어나는 속도와 부위가 다르기 때문에 유전적인 조작을 통하여 이들을 모두 교정한다는 것은 현실적으로 불가능하기 때문이다. 즉 표적의 불특정성, 운반체계의 불안정성과 비안전성, 조직의 변화의 다양성 때문에 현재의 수준에서의 유전적 제어에 의한 노화와 장수에 대한 접근법은 제한될 수밖에 없다.

바로 이러한 문제점들 때문에 노화와 장수 관련 유전자 연구의 목표는 문제되는 유전자의 규명은 시급하지만 그 해결 방안으로는 유전자 자체의 교정 목적보다 해당 유전자의 문제점을 다른 안전한 전통적 의료적 또는 생활패턴 교정 등의 방법으로 보완할 수 있는 방안의 개발이 절실하다.

우리는 많은 연구들, 특히 지노믹 방법에 의한 유전체 분석 연구 업적들에도 불구하고, 아직 장수와 노화에 대한 유전적 연구가 크게 부족한 형편이며, 아직도 본질적인 질문에 대한 답을 못 찾고 있다. 그러나 보다 오래 건강하게 살고자 하는 인간의 욕망이 있는 한 이 분야 연구는 발전되어야 한다. 정말 인간의 노화를 결정하는 보편적인 유전자가 따로 있는가? 인간의 노화과정에 관여하는 많은 유전자군간의 상호 제어 기전은 무엇인가? 노화 유전자에 영향을 주는 환경적 요인은 어떤 것이 있는가? 장수인자로서의 유전자의 역할은 무엇인가? 장수유전자는 있는가? 장수유전자에 미치는 환경적 요인은 무엇인가? 유전자와 환경요인의 상호작용은 어떤 것인가? 등등의 본질적인 질문에 대한 답들이 모두 아직 미진하다. ST

글쓴이는 서울대학교 의대 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다. 서울대학교 연구처장, 한국노화학회 회장, 국제노화학회 회장 등을 지냈다.