

# 미토콘드리아 의학과 연구동향

심은보

강원대학교 기계·의용공학과

## Mitochondria Medicine and its Research Trend

E. B. Shim

Kangwon National University, Department of Mechanical & Biomedical Engineering

(Received October 14, 2009. Accepted October 19, 2009)

### Abstract

Mitochondria play a key role in maintaining life by producing ATP and heat. Recent researches have demonstrated that degenerative diseases such as heart failure, obesity/diabetes, cardiovascular disease, and psychiatric diseases are accompanied by mitochondria dysfunction. In this sense, mitochondria medicine considers the significance of mitochondria in human pathology and tries to explain degenerative diseases as a fatal consequence of mitochondria dysfunction. Here, I introduce the fundamentals of mitochondria physiology and present examples showing the relationship between mitochondria dysfunction and chronic complex diseases. Although mitochondria medicine uses a molecular biological approach predominantly, a biomedical engineering approach might play a critical role in unveiling the complexity of mitochondria medicine and in its application to the diagnosis and treatment of chronic diseases. Thus, I also briefly review the prospects of research using biomedical engineering methods.

**Key words :** Mitochondria medicine, Electron transfer chain, ROS hypothesis for aging, Mitochondria dysfunction

### 1. 서론

근 세 이후 인류가 이루어 놓은 의학적 성과는 매우 경이롭다. 뇌 속이나 심장의 움직임을 들여다볼 수 있으며, 유전자나 단백질과 같은 미시적 생명현상마저도 더 이상 미지의 영역이 아니다. 그러나 “질병 없는 건강사회 구현”이라는 염원에 도달하는 것은 아직도 요원해 보인다. 특히 현재 창궐하고 있는 비만/당뇨, 동맥경화, 심장질환, 암 등과 같은 심각한 퇴행성 질환은 현대 의학의 새로운 난제로 부상하고 있다.

해부학적으로 보이는 주요 장기들을 나누고 구획화하여 이에 따른 독립적 진료 분야를 구축한 것과 통계적 유의성을 갖는 데이터 중심의 진료/치료 개념을 도입한 증거주의 의학(evidence based medicine)은 현대 의료체계의 두드러진 특징들이다. 그러나 이러한 기존 체계로는 새로이 등장하고 있는 복합 질환(complex disease)을 다루기 쉽지 않는데, 그 대표적인 사례로 만성다병증(multi-morbidity)을 들 수 있다[1]. 이것은 한 사람에게 비만/당뇨, 심장질환, 골절, 정신질환 등 여러 가지 만성 질환들이 동시에

나타나는 경우를 지칭하며, 노인들에게서 매우 흔하다. 미국 일간지 뉴욕타임스의 3월 31일자 기사에서 언급된 바와 같이, 이런 환자들에 대한 현대 의학의 치료 방법은 매우 단순하다. 그 사람이 가진 각 질환들에 해당되는 진료분과 의사(심장내과, 정형외과, 내분비내과, 정신과 등)를 만나서 각 분과의 치료지침에 의거한 독립적인 치료와 약 처방을 받는 것이다. 이에 따라 환자는 여러 종류의 치료를 받고 많은 약들을 먹어야 하지만, 이들의 상호작용에 의한 부작용을 모두 파악하기는 매우 어렵다. 이러한 결과, 만성다병증 환자들에 대한 치료는 효과적이지 못할 뿐 아니라 경제적으로도 과도한 부담을 초래한다[2]. 실제로 미국의 경우, 65세 이상 인구의 2/3, 80세 이상 인구의 3/4이 다수의 건강문제를 가지고 있고, 미국 메디케어 총지출의 68%가 5개 이상의 건강문제를 가진 환자들에게 지출된다[2]. 대사증후군의 사례에서 보듯이 우리나라도 이와 유사한 상황이다[3].

이러한 문제점은 환자 전체를 보기 보다는, 각 장기의 병을 따로 생각하고 그에 따라 전문 진료과를 세분화하는 것에서 출발한다. 아울러, 치료에 대한 증거주의 의학 체계는 만성다병증과 같이 통계적 자료 산출이 어렵고 다면적인 질환에는 적용되기가 쉽지 않다. 이러한 요인으로 인하여, 만성질환에 대한 대체의학 또는 동양 의학적 시술에 대한 관심이 급속히 확대되고 있다[4].

최근 들어 의학계 내부에서도 만성질환들의 근원과 병리현상들

Corresponding Author : 심은보

Professor, Department of Mechanical & Biomedical Engineering

Kangwon National University Chuncheon, Kangwon Province, KOREA

Tel : +82-33-250-6318 / Fax : +82-33-242-6013

E-mail : ebshim@kangwon.ac.kr

\*This work was supported by the NRL program of National Research

Fouch tion (ROA-2008-000-20127-0).\*

을 일관되게 설명하고 치료할 수 있는 새로운 패러다임의 필요성이 널리 제기되고 있다. 그 대표적인 것 중 하나로서 미토콘드리아 의학(mitochondria medicine)이 떠오르고 있다[5]. 이것은 미토콘드리아라는 세포 내 소기관의 생리학적 중요성에 주목하고, 그 기능부전의 결과로서 만성질환들을 포괄적으로 설명하는 이론이다. 최근 들어 퇴행적 만성질환이 급증함에 따라 미토콘드리아에 대한 의학자 및 생명과학자들의 관심이 급속히 증대되고 있다. 따라서 이 논문에서는 미토콘드리아의학의 기본적 배경 및 연구동향을 소개함과 동시에, 의공학적인 접근에 대해 전망한다.

## II. 왜 미토콘드리아인가?

생명 혹은 살아있다는 것의 핵심은 무엇인가? 그것은 바로 생체 에너지의 존재여부일 것이다. 죽은 것은 차고, 호흡이 없으며, 움직이지 않는다. 이와 같이 인간이 숨쉬고, 따뜻한 체온을 지니며, 움직일 수 있도록 하는 “생체엔진”의 실체는 바로 모든 세포 내에 존재하는 미토콘드리아(mitochondria)이다. 크기가 1-2 나노미터에 불과한 이 세포 내 소기관들에서 생체에 필요한 대부분의 에너지가 만들어진다.

미토콘드리아는 기본적으로 산화환원에너지차를 이용하여 에너지를 만들어 내는데, 그 과정은 매우 복잡 다단하다. 먼저 포도당 등에서 분리된 전자(e-)는 막에 있는 전자전달계(electron transfer chain)라는 분자기계들을 통과하면서 마치 펌프처럼 미토콘드리아 내부에 있는 양성자(H<sup>+</sup>)를 밖으로 퍼낸다. 이렇게 되면 양성자의 농도 낙차가 미토콘드리아의 막에 형성된다. 그래서 바깥 쪽의 양성자들은 미토콘드리아 내로 들어오려는 힘이 생긴다. 그리고 그들 중 일부는 ATP합성효소(ATPase)라는 회전기계를 통과하여 막 안쪽으로 들어오는데, 이때 ATP라는 생명에너지의 기초단위 물질이 만들어진다. 또한 일부 양성자들은 UCP(uncoupling protein)라는 단백질을 통과하여 막 안쪽으로 들어오며, 이 과정에서 열(heat)이 생성된다. 즉 음식을 태워서 ATP와 열을 만드는 셈이다.

미토콘드리아는 독특하게도 세포핵의 DNA와는 별도로 자체적 DNA를 보유하고 있으며, 그 기원은 외부에서 온 박테리아로 인식되고 있다(“박테리아 공생 가설”, 참고문헌 [6]). 긴 세월이 지나면서 대부분의 미토콘드리아 DNA들은 핵으로 이전 되었고, 현재는 전자전달계 단백질을 코딩하는 일부 DNA만이 미토콘드리아 내에 남아 있다[7]. 그러나 “미토콘드리아에 남아 있는 DNA”(mtDNA로 표시)들은 핵에 있는 DNA와 달리 히스톤 단백질의 보호를 받지 못해서 free radical(유리기)의 공격에 매우 취약하다. 더구나 free radical의 대부분은 mtDNA와 근접한 전자전달계에서 생성된다.

미토콘드리아에서 free radical 생성은 전자전달계 통과하는 과정에서 주변으로 누출되는 자유전자 때문이다. 이로 인해 반응성이 높은 free radical이 생기고 연속적으로 활성산소(ROS, reactive oxygen species)가 발생한다. 이들은 주변 mtDNA와 단백질 등에 손상을 입혀, 세포사멸이라는 결과를 초래하며, 사멸되는 세포들의 수가 어떤 한계선을 넘으면서 장기부전(organ failure)이 일어난다. 이것이 바로 노화를 설명하는 유력한 학설인 활성산소가설의 기본적인 개념이다[8]. 여기에 설명된 세포사멸 기전과 관련하여 1996년 Wang 박사 등은 전자전달계의 시토크롬 C가 세포사멸을 촉발하는 방아쇠가 된다는 사실을 발견하였고[9], 그 공로로 노벨 생리의학상을 수상하였다. 이것은 세포의 생사여탈권을 세포 자신이 아니라 놀랍게도 미토콘드리아라는 외부에서 온 손님이 쥐고 있다는 사실을 의미하며, 생명과학에서 미토콘드리아 패러다임을 확립시키는 획기적인 계기가 되었다.

이와 같이 미토콘드리아라는 이 조그만 생체엔진에서는 두 개의 톱니바퀴가 서로 맞물린 채로 쉼 없이 돌아가고 있다. 한 축에는 생동하는 에너지와 생명이, 다른 축에는 쇠퇴와 죽음이 서로 맞물려 있다. ATP와 열을 생산함으로써 움직임을 가능케 하고, 몸을 따뜻하게 만드는 등 우리 몸에 필요한 모든 활력을 만들어 낸다. 반면에 이와 같은 ATP생성과정에는 불가피하게 생체분자들에 해를 끼치는 활성산소가 생기며, 이로 인하여 DNA가 손상되거나, 세포의 퇴행적 변화가 유발되는데 그 중독적인 결과는 죽음으로 귀결된

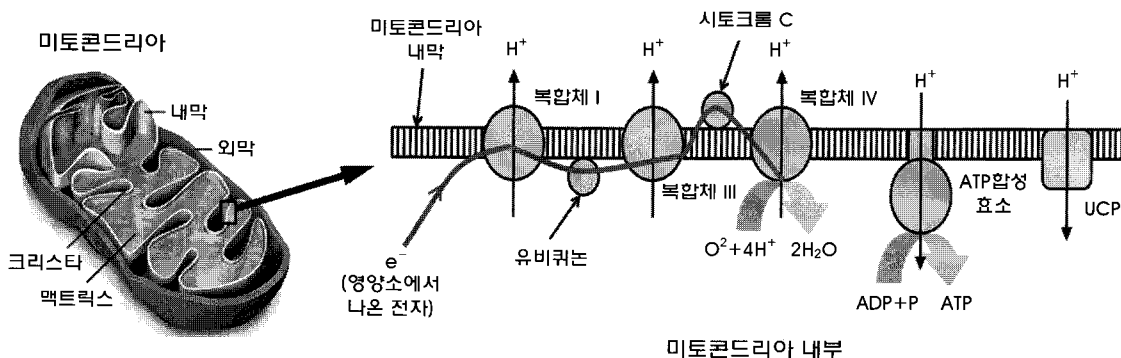


그림 1. 미토콘드리아 전자전달계와 ATP생산  
Fig. 1. Mitochondria electron transfer chain and ATP production.

다. 따라서 생리학적으로 볼 경우, 삶과 죽음은 따로 분리해서 생각할 수 있는 개별적 현상이 아니며, 긴밀한 동반자의 관계에 놓여 있다. 생명의 탄생, 성장과 성(sex)의 분화, 노화 등은 미토콘드리아라는 생체엔진에 맞물려있는 삶과 죽음의 톱니바퀴 양 축이 거칠게 쟁투하는 과정에서 나온 산물이다. 이러한 관점에서 볼 때, 노화에 기인한 만성질환의 근원에 미토콘드리아가 있다는 것은 어쩌면 너무나 당연한 사실인지도 모른다.

### III. 미토콘드리아와 삶의 속도

정상적인 경우라 할지라도 미토콘드리아에서 어느 정도의 free radical 발생은 불가피하다. 그러나 그 생성량의 많고 적음은 전자 전달계로 들어오는 전자들의 수, 막에서의 양성자 기울기, 복합체의 환원상태 등에 좌우된다. 만약 어떤 이유로 양성자 기울기가 정상적으로 유지되지 못한다면 그것은 전자누출 가능성의 증대로 이어진다. 즉 양성자 낙차가 줄어들면 ATP합성효소를 통한 ATP생성이 줄어든다(그림 1참조). 이로 인하여 영양소에서 생성된 전자들이 ATP생산으로 이어지지 못하고 전자전달계를 이탈할 가능성이 높아진다. 또한 전자전달계 복합체의 환원상태가 지나치게 높아서(전자가 많이 채워진 상태), 더 이상 자유전자를 수용하기 어려운 경우에도 비슷한 현상이 발생한다. 따라서 소식(calorie restriction)에 의해서 전자생성량을 줄이거나, 혹은 지속적인 운동에 의해 미토콘드리아의 수를 증대시키면 단위 복합체 당의 전자 통과량이 줄어들고, 전자누출도 현저히 감소한다. 소식과 적당량의 운동이 노화예방의 가장 확실한 방법인 이유가 여기에 있다. 이외에도 복합체의 수효가 많아서 생성된 전자들이 분산되어 통과하는 경우(조류의 사례, 복합체 환원 상태도 낮아짐)나 혹은 UCP로 양성자 유입이 증가되면(이 과정에 열 발생이 동반됨) 전자누출이 작아진다는 것도 알려져 있다[10]. 추운 지방에 오랫동안 살아

온 사람들의 미토콘드리아는 추위에 저항하기 위하여 더 많은 열을 생산하도록 진화되었고(UCP의 기능 발달), 이로 인하여 추위나 혹은 비만/당뇨병 등에 잘 견딘다는 사실이 보고된 바 있다[11].

위에서 설명한 것처럼 미토콘드리아에서 전자의 전자전달계 순환은 생체의 에너지 소비속도인 대사율(metabolic rate)에 의해 좌우된다. 그리고 이것은 개체의 체중과 밀접히 관련되어 있는데, “기초대사율(BMR, basal metabolic rate)의 스케일법칙”으로 잘 알려져 있다[12].

이 이론에 따르면 생명체의 BMR은 체중이 증가함에 따라서 체중의 3/4승만큼 커진다(그림 2(a)). 이것은 전자전달계 복합체에서 크기리에 이르기까지 에너지에 관한 한, 크기에 상관없이 하나의 일관된 원리가 존재함을 의미한다. BMR을 체중으로 나누어 생명체의 기본단위인 세포 당의 대사율(metabolic power per cell, 미토콘드리아의 에너지 생산 능력으로 볼 수 있음)로 환산해 보자. 이렇게 할 경우 또 다른 함의적인 결과가 도출된다. 그림 2(b)에서 보듯이 체중이 커질수록 생명체의 세포당 대사율은 떨어진다(체중의 -1/4제곱에 비례). 그러므로 몸집이 큰 코끼리의 경우 단위 세포를 유지하기 위한 에너지가 몸집이 작은 쥐의 세포에 비해 작아지며, 이에 비례하여 세포 당 산소소모량도 줄어든다. 이러한 연유로 코끼리의 심장박동수나 호흡률은 쥐의 그것에 비례하여 매우 작다. 보통 5톤의 코끼리는 분당 30번의 심장박동을 하며, 분당 6번 호흡을 한다. 반면 30그램인 쥐는 분당 600번의 심장박동과 150번의 호흡을 한다. 즉 체중이 작을수록 심장박동수, 호흡률, wer p음식섭취 횟수, 그리고 성장률 등이 빨라지게 되어, 전체적으로 빠른 삶을 살게 된다. 실제로 코끼리는 수명이 50년이나 되는 반면, 쥐의 최대 수명은 3-4년에 불과하다. 이 이론을 좀 더 확장하면, “생명체의 일생 동안의 총대사량은 체중에 상관없이 거의 일정하다”는 가설에 도달한다. 즉 빠른 대사속도를 보이는 쥐의 수명은 짧으며, 느리[ owe하는 코끼리의 수명은 상대적으로 길다. 따라

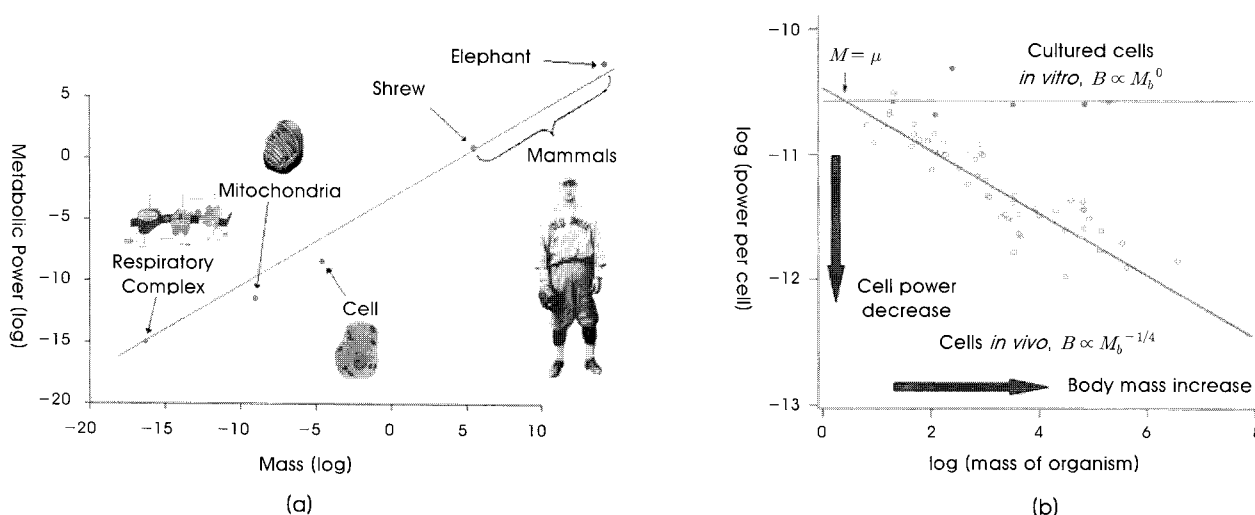


그림 2. 대사율의 스케일 법칙 (a) 체중과 대사율, (b) 체중과 세포 차원의 대사율  
 Fig. 2. Scaling law of metabolic rate ([12]) (a) Weight vs. metabolic rate, (b) Weight vs. cellular metabolic power

서 대사속도에 수명을 곱한 총대사량은 생명체 크기에 관계없이 일정하다는 것이다[13]. 또한 노화 또는 환경독소 등에 의해 세포(미토콘드리아)의 에너지생산 능력이 저하될 경우, 보상작용으로 체중이 증대되어야 한다. 나이가 나 가면, 그리고 성는 살이 찌는 이유 중 하나가 바로 여기에 있다(그림 2(b)의 화살표).

그러나 대사율의 스케일 법칙과 총대사량 가설이 모든 생명체에 똑 같이 적용되지는 않는다. 예를 들어 조류의 경우, 비슷한 정도의 BMR을 가지는 포유류에 비해서 월등히 긴 수명을 가지고 있다. BMR이 비슷하고 따라서 생명의 속도가 비슷하 비둘기와 쥐를 생각해 보자. 비둘기는 대략 35년을 사는 반면에 쥐는 불과 3-4년 정도만 살 수 있다. 바로 여기에 미토콘드리아의 신비가 숨어있다. 조류의 경우, 많은 에너지 소비가 필요한 비행 능력을 유지하기 위해서 매우 큰 최대 대사율(maximal metabolic rate)을 가지며, 이를 위하여 전자전달계 복합체의 수가 포유류에 비해서 상당히 많다[14]. 따라서 날지 않는 평상시의 경우, 생성된 전자들이 상대적으로 많은 복합체로 분산되어 통과한다. 따라서 전자누출이 감소하여, 노화의 원인이 되는 free radical의 생성이 줄어든다. 이처럼 새와 포유류의 미토콘드리아 차이를 연구하면 노화를 방지할 수 있는 길이 열릴 수도 있을 것으로 추측된다.

#### IV. 미토콘드리아와 질환

미토콘드리아 기능 이상 또는 수적 감소가 질병을 촉발한다는 것이 바로 질병의 미토콘드리아 패러다임이다[15]. 여기에서는 암, 비만/당뇨/심장질환, 그리고 퇴행성 신경질환 등 주요 만성질환과 미토콘드리아의 관련성에 대해서 간략하게 소개한다.

##### A. 미토콘드리아와 암

미토콘드리아 기능 이상이 암과 밀접한 관련이 있다는 것을 처음으로 발견한 사람은 독일인 학자 Warburg였다. 그는 미토콘드리아의 전자전달계를 발견하였고, 미토콘드리아 세포호흡의 기능 부전이 암(cancer)을 촉발한다는 사실을 증명함으로써 노벨 생리의학상(1931년)을 수상하였다[16]. 그는 암세포에서는 산소공급이 충분함에도 불구하고, 발효작용을 통해서 에너지를 생산한다는 것을 발견하였다. 따라서 이러한 비효율적 에너지 생산 때문에 암세포는 다량의 포도당을 필요로 하는데, 이것이 바로 PET라는 의료영상장치를 통해서 암을 진단할 수 있는 직접적인 이유이다. 이와 같은 연유로 미토콘드리아 관련 대사 경로 차단이 암치료의 주요한 방법이 될 수 있다[17].

최근의 연구결과에 따르면, 암세포가 에너지를 얻는 방식이 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)와 Pasteur 효과(산소공급이 있으면, 발효작용이 억제되는 현상)에서 Warburg 효과(산소가 있음에도 포도당을 젖산으로 발효시켜서 에너지를 얻는 현상)로 전환되는 가장 큰 이유는 바로 전자전달계의 결함 및 활성산소의 과도한 생성에 의한 것임이 보고된 바 있다[18]. 그러나 급속한

성장을 위해서 많은 에너지가 필요한 암세포가 왜 이러한 비효율적 에너지 생산에 의존하는지 그리고 어떤 경로로 그런 현상이 발현되는지는 아직도 명확하지 않다. 단지 산화적 인산화 대신에 발효작용을 통한 에너지 생산 시, 미토콘드리아의 기능을 억제하여 전자전달계를 통한 전자누출을 최소화할 수 있으며, 이로 인하여 세포사멸 과정을 회피할 수 있다는 점이 가설로 제시된 바 있다[18]. 또한 발효작용 시 생성되는 젖산이 항산화제로서 암세포를 보호해 줄 수 있다는 점이 원인으로 지적되기도 한다[18].

위에서 언급된 것처럼 성장하고 있는 암에서는 세포 내 미토콘드리아의 기능이 저하되고 숫자도 작아지는 것으로 보고되고 있다. 또한 유방암을 포함하는 많은 고형암(solid tumor)의 경우, mtDNA의 돌연변이를 동반하는 것으로 알려져 있다. 그러나 아직도 그 자세한 메커니즘은 명확하지 않다. 다만 전자전달계의 복합체를 코딩하는 유전자들이 암의 억제자로서 작용하는데, 이 유전자에 결함이 생기면 암이 발생할 수 있다는 것이 보고된 바 있다[19]. 이외에도 백혈병에서도 mtDNA변이가 암 생성에 기여하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 단서를 이용하여 mtDNA 마이크로어레이(microarray) 칩을 사용하는 간단한 진단법이 폐암을 비롯한 일부 고형암에 적용된 바 있다[20].

##### B. 미토콘드리아 기능이상과 당뇨병/심장질환

당뇨병(diabetes)은 인슐린 작용의 부족에 의한 만성 고혈당증을 특징으로 하면서 여러 대사 이상을 수반하는 질환이다. 특히 인슐린의 감수성 저하로 인해 생기는 2형 당뇨병의 경우, 에너지 대사적 특성이 더욱 두드러진다.

미토콘드리아와 2형 당뇨병과의 연관성은 많은 연구들에 의해 확인되고 있다. 미토콘드리아의 신진대사 과정에서 mtDNA의 결함으로 인해 2형 당뇨병이 야기될 수 있다는 연구 결과가 2003년에 발표된 바 있다[21]. 그에 따르면 2형 당뇨병 환자들의 경우 미토콘드리아의 산화적 인산화 과정에 문제가 있다는 것이다. 또한 미토콘드리아의 기능 이상이 인슐린 저항성으로 이어져서 당뇨병을 유발시킨다는 연구결과가 발표되었다[22]. 이 연구에서는 당뇨병 위험이 높은 사람들에서 미토콘드리아 기능 이상이 동반된다는 또 다른 증거들을 제시되었다. 이외에도 서울대 의대 이홍규 교수팀과 일본 연구팀은 한국인 당뇨병 환자 732명과 일본인 당뇨병 환자 1289명의 혈액을 조사해서 mtDNA를 공동으로 분석했다. 그 결과 정상인 중에 N9a형을 가진 비율은 5.3%였으나 당뇨병 환자 중에 N9a형을 가진 비율은 3%에 불과했다. 즉 N9a형 DNA를 가진 사람이 없는 사람보다 당뇨병에 걸릴 위험이 거의 절반에 불과하다는 것이다. 이는 N9a형 DNA를 가진 미토콘드리아가 에너지를 더 활발히 하기 때문이다. 이 미토콘드리아는 세포가 바로 필요하지 않은 영양분까지 모두 태워 에너지를 만든다. 영양분이 저장되지 못하기 때문에 비만이 될 확률도 낮고, 비만으로 인한 당뇨병 위험도 줄어든다. N9a형 DNA의 미토콘드리아를 가진 사람은 추위에도 잘 견뎌낸다고 한다[23].

심장질환의 경우에는 미토콘드리아 세포사멸이 중요한 인자로 알려져 있다. 심장조직의 허혈(ischemia)은 미토콘드리아 전자전달계 손상을 유발한다. 즉 생성된 전자는 전자전달계를 통과한 후 산소와 반응하여 물을 생성한다. 따라서 산소부족은 생성된 전자의 전자전달계 잔류 및 이로 인한 free radical을 초래하여 시토크롬 C를 매개로 하는 세포사멸을 유도한다. 따라서 이와 같은 일이 심장조직에서 대규모로 진행될 경우, 치명적 심부전으로 연결된다. 심근경색 이후에 심장 조직에서 세포사멸과 관련된 여러 유전자가 과다하게 발현된다는 사실은 미토콘드리아와 심장허혈과의 상관성을 잘 보여주고 있다. 허혈 뿐 아니라 심각한 심근비대, 활성산소 생성/중양괴사인자(TNF- $\alpha$ )와 결부된 바이러스 감염이 진행될 경우에도 유사한 세포사멸 현상이 생긴다는 것이 발표된 바 있다[24]. 또한 선천성 판막질환, 심장 전기 전도계(electric conduction system)의 손상, 관상동맥 협착 등에서도 세포사멸이 중요한 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다[25].

### C. 미토콘드리아 기능이상과 퇴행성 신경질환

미토콘드리아는 신경세포에 에너지를 공급한다. 특히 약간의 에너지 공급 차질도 심각한 신경 세포 손상을 유발할 수 있다. 미토콘드리아에서의 ATP생산 저하는 신경세포에서 세포 내 칼슘버퍼링 기능 손상을 유발한다. 이로 인하여 칼슘의 과부하 현상(calcium overload)이 초래되며, 활성산소 발생도 증가된다. 이러한 칼슘 증가 현상은 죽음의 문이라 불리는 미토콘드리아 permeability transition pore의 개방을 유도하며, 늘어난 활성산소로 인한 시토크롬 C의 분리와 결부되어 신경세포 사멸을 유도한다[26]. 그 대표적인 사례가 바로 파킨슨병이다. 2006년 6월, KAIST 정종경 박사팀은 미토콘드리아 기능 이상이 파킨슨병의 원인이 된다는 연구결과를 Nature 지에 발표하였다[27]. 여기에서는 초파리실험을 통하여 pink-1이라는 유전자 이상이 미토콘드리아 파괴를 일으키고 이에 의해 파킨슨병이 생긴다는 실험 결과를 제시하였다. 알츠하이머병의 경우, 전자전달계의 기능이상 및 이로 인한 활성산소 증가 현상이 관찰되었다[28]. 이외에도 시신경 위축과 실명을 동반하는 Leber씨 유전성시신경병(Leber's hereditary optic neuropathy)의 경우, 11개의 mtDNA유전자 결함이 발견되었는데 이들은 모두 전자전달계 복합체 I, III, IV를 만드는 것이다[29].

## V. 미토콘드리아 패러다임과 과제

### A. 미토콘드리아 패러다임의 지향점

미토콘드리아 연구의 세계적인 대가인 Wallace 교수에 의해 지적되었듯이 서양의학체계의 기본은 크게 보아 두 가지에 바탕을 두고 있다[30]. 그것은 바로 해부학적 패러다임(anatomical paradigm)과 멘델유전학적 패러다임(Mendelian paradigm of genetics)이다. 전자의 경우, 해부학적인 측면에서 장기를 분류하고 그에 따라서 관련 질병을 구분한다. 1500년대 Vesalius의 업적

에 기반하고 있는 장기별 구분체계는 서론에서 본 것처럼 만성다병증 등과 같은 복합질환의 진단과 치료에 매우 취약하다. 20세기 후반부터 꽃을 피우기 시작한 멘델유전학적 패러다임은 인간 유전자의 구성을 밝히는 것을 비롯하여 그 동안 해결하지 못했던 여러 생물학적 문제를 밝히고, 질병의 진단과 치료에 진보를 가져오는 지대한 공헌을 세웠다. 이에 따르면 생명의 근원은 유전자에 있고 이 유전자는 대대로 전파되어 비슷한 형질이 후세에 이어진다. 이런 도중에 환경에 적응하는 과정을 거쳐 진화가 일어나고 현재의 우리에게 이르렀다고 보는 것이다. 이런 사고는 멘델·다윈·왓슨·크릭 등이 이어온 연구 업적의 결과이다. 그러나 생리 현상은 유전자만으로는 설명되기 힘들고, 세포, 조직, 장기 및 환경에 의한 요인들도 매우 중요하기 때문에, 이런 접근방법이 퇴행성 질환에 적용되기는 쉽지 않다[31]. 또한 핵 유전자 관련 사실 만으로는 미토콘드리아가 주축이 되는 에너지 대사 과정을 설명하기 불가능하다[32].

이러한 연유로 만성질환의 미토콘드리아 패러다임이 확립되기 시작했는데, 이것은 질병에 대한 종합적이고 일관된 접근을 추구한다. 우선 여기에서는 미토콘드리아 기능 이상을 원인기전으로 생각한다. 노화나 혹은 환경독소 등으로 인하여 미토콘드리아 기능에 이상이 나타나는 경우, 그것은 특정한 한 곳에서만이 아니라 여러 곳에서 동시다발적으로 진행된다는 것이다. 따라서 만성다병증처럼 고혈압, 동맥경화, 정신병 등이 한 사람에게서 나타나는 것을 합리적으로 재해석할 수 있다. 아울러 미토콘드리아 의학은 미토콘드리아의 기능이상 때문에 세포 에너지 대사 및 거시적 인체 대사가 어떻게 변할 수 있는지에 대한 가설을 제시하고 이를 통하여 미토콘드리아 관련 질병에 대한 종합적 진단/치료를 추구한다[33]. 또한 노화과정을 설명하고 이로 인한 각종 만성 퇴행성질환들을 총체적으로 설명하고자 한다. 궁극적으로는 미토콘드리아 에너지 생산과정에서의 활성산소 발생을 줄여서 노화를 예방하고 퇴행성 질환을 회피하는 것을 목표로 한다.

미토콘드리아 패러다임에 기반하여 만성질환을 종합적으로 설명하기 위해서는 다음과 같이 다차원적인 접근방법의 사용이 요구된다[33, 34].

- 1) 관련 질환은 신체의 단위 미토콘드리아 기능저하로 정의되고, 그 기능저하를 가져오는 원인을 규명함으로써 원인적 치료를 가능케 한다. (원인 기전)
- 2) 미토콘드리아 기능저하에 따른 생화학 및 생리학적 반응으로서 인슐린 분비증가, 혈당 상승, 체질량 증가, 혈압 상승 등이 동반되는데 이는 열과 에너지 등의 생산저하에 따른 항상성 보상반응으로 간주하여, 질병상태에 대한 총체적 이해를 추구한다. (원인에 대한 항상성 보상 기전 고려)
- 3) 생체 에너지 수급과 관련된 대사 스케일 법칙과 이 법칙이 제시하는 체질량, 체온유지 기전, 폐기능(호흡량), 기초적 혈관 분포 등에 관한 관계식을 원용함으로써, 건강한 상태에서 병적상태로 이르는 과정을 연속적, 정량적으로 기술하여 예방법을 제시하고 예후를 추정할 수 있게 한다. (거시적 생물리

법칙의 적용)[34]

**B. 미토콘드리아 패러다임의 한계와 향후 과제**

미토콘드리아에서의 에너지 생성은 여러 가지 요인들에 의해 영향을 받는다. 우선 내부적으로는 미토콘드리아에 있는 에너지 생산 기계장치의 기능과 그리고 외부적으로는 세포로의 산소공급을 주관하는 순환계 기능 및 개체의 에너지 수요량과 밀접히 연관되어 있다. 실제 세포 내 미토콘드리아의 수는 가변적이며, 세포의 전반적인 에너지 수요량에 따라 변화한다. 역으로 미토콘드리아의 에너지 생산 기능 변화는 인체의 전반적인 에너지 대사 및 이에 따른 생리적 변화에 영향을 미치게 된다. 미시적인 미토콘드리아 기능과 거시적인 생리적 변화가 맞물려 있는 셈이다. 그러나 미시적인 변화와 거시적 것을 연계하는 것에 대해서는 연구가 매우 부족한 상태이다.

또한 미토콘드리아에 기인한 질환 및 노화의 근본적인 원인으로 지목되는 미토콘드리아 활성산소 발생 저감 및 세포사멸 제어도 현재로서는 쉽지 않은 일이다. 특히 눈에 보이고 약리적 기전이 확립된 장기 대상의 치료법과는 달리, 미토콘드리아에 대한 직접적 접근은 아직도 매우 제한적이다.

현재 미토콘드리아를 표적으로 하는 신약개발의 경우 다양한 시도들이 전개되고 있다. 그러나 그 대부분은 미토콘드리아 미시적 기능을 개선하고, 활성산소 발생을 줄여 관련된 질환 발생을 예방하려는 것이다. 그러나 전술한 것처럼 미토콘드리아 기능은 인체의 전반적 대사체계와 연동되어 있기 때문에 분자생물학적 방법에만 국한된 미토콘드리아 기능 변화가 질환상태의 전체적 개선으로 이어지기는 쉽지 않을 것이다. 현재까지 알려진 가장 탁월한 미토콘드리아 기능 활성제는 항산화제나 비타민제제가 아닌 운동과 소식이라는 사실이 이를 대변한다[35]. 이와 같은 연유로 미토콘드리아 패러다임의 본격적인 임상 적용에는 다소의 시일이 소요될 것이다. 아울러, 관련된 현상들이 복잡다단하고, 밝혀지지 않은 것들이 많이 있기 때문에 다양한 기초연구가 필요하다.

**C. 미토콘드리아 의학에 대한 의공학적 접근**

미토콘드리아 의학 관련 연구는 주로 의학자 또는 생명과학자들에 의해 주도되어 왔다. 그러나 의공학적 접근방법의 도입은 미토콘드리아 관련 질병의 진단과 치료 기술을 획기적으로 발전시킬 것이다. 예를 들어 PET에 의한 암진단은 전술한대로 미토콘드리아 발암과정의 Warburg효과에 근거한 대표적인 의공학 기술 적용사례이다. 최근의 의공학적 응용으로는 LED의 특정파장을 이용하여 간세포의 미토콘드리아를 활성화 시키고자 하는 연구들이 있었으며, 어느 정도의 효과를 보여준 바 있다[36]. 또한 레이저 기술을 사용한 미토콘드리아 활성화가 시토크롬 C에 미치는 영향을 평가한 연구도 있다[37]. 이것은 미토콘드리아 기능 활성화를 통한 전자누출 방지에 초점을 맞추고 있다. 이외에도 레이저가 정상 및 손상된 피부의 Fibroblast 미토콘드리아에 대해서 미치는 효과를

를 비교분석한 연구도 이루어진 바 있다[38].

미토콘드리아 질환의 발병에 앞서 mtDNA의 변이가 관찰된다는 사실에 기인하여 퇴행성질환을 조기발견하기 위한 많은 시도가 있었다. 그러나 mtDNA검사의 어려움 때문에, 보편적으로 사용되기는 쉽지 않다. 따라서 분자생물학적인 지표보다는 호흡지표나 혹은 세포의 미토콘드리아로부터 나오는 열/에너지 등의 물리적 변수를 활용하는 것이 더욱 타당성이 있어 보인다. 실제로 최대 호흡력(maximal metabolic rate)이 미토콘드리아 전자전달계의 전자누출과 관련이 있다는 사실은 전술한 조류의 예에서 확인할 수 있다. 또한 미토콘드리아가 방출하는 복사열을 측정하면 미토콘드리아가 방출하는 ATP 및 열생산 능력을 정량화할 수도 있을 것이다. 그리고 이를 임상적 지표와 연계한다면 환자의 미토콘드리아 기능 등을 평가하고, 이로부터 질환의 심각성 등을 추정할 수 있을 것으로 예상된다. 현재의 발달된 광학이나 센서기술을 고려한다면, 미토콘드리아 연구에서 이와 같은 공학적 접근방법들이 점점 더 광범위하게 사용될 것으로 보인다.

**VI. 결론**

본 논문에서는 심장질환, 비만/당뇨병, 암, 퇴행성 신경질환 등 많은 만성질환의 근저에는 미토콘드리아의 기능 이상이 있다는 미토콘드리아 의학의 기본적 개념을 소개하였다. 현대 의학에서는 일반적으로 당뇨병은 당뇨병을 일으키는 유전자나 환경인자가 있고, 고혈압은 고혈압대로 그 병을 발생시키는 요인이 있는 것으로 만성병들을 분리해서 접근하고 있다. 반면에 미토콘드리아 패러다임에서는 만성질환들의 근원에 미토콘드리아 기능이상이 존재한다고 본다. 그리고 좀 더 구체적으로는, 전자전달계에서의 전자누출과 이로 인한 mtDNA변이가 만성질환을 유발하는 것으로 생각한다. 아직 임상에 본격적으로 보급되지는 않았지만 광범위한 활용성이나 진단/치료에의 파급 효과 등으로 볼 때 미토콘드리아 의학은 의학체계를 선도하는 패러다임 중 하나가 될 것이다. 특히 미토콘드리아 기능이상을 제어하고 치유할 수 있는 기술들이 확립된다면, 질병치료를 새로운 지평이 열릴 것이며, 인간의 수명 연장도 가능할 것이다. 그러나 아직도 미토콘드리아 의학에 관한 많은 것들이 규명되어야 하며, 이를 위하여 다양한 측면의 연구가 필요하다. 특히 나노 또는 광학 등의 관련 공학기술은 미토콘드리아 의학에 산재한 여러 난제들을 푸는데 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

**참고문헌**

[1] A. Marengoni, D. Rizzuto, H.X. Wang, B. Winblad, L. Fratiglioni. "Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population," *J Am Geriatr Soc.* 57(2):225-30;2009.  
 [2] S.F. Jenks, M.V. Williams, E.A. Coleman. "Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program," *N Engl J Med.* 360:1418-1428;2009.  
 [3] S. Lim, H.C. Jang, K.S. Park, H.K. Lee, H.R. Chung, H.J. Joung,

- S.I. Cho. "Changes in metabolic syndrome of Korean children and adolescents in the period 1998 to 2001," *J Endocrinol Invest.* 31(4):327-33;2008.
- [4] E. Ernst, A. White. "The BBC survey of complementary medicine use in the UK," *Complement Ther Med.* 8:32-6;2000.
- [5] Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 39:359-407;2005.
- [6] I.F. Scheffler, "A century of mitochondria I research: achievements and perspectives," *mitochondrion* 1:3-31;2000.
- [7] H.I. Race, R.G. Hermann, and W. Martin. "Why have organelles retained genomes?" *Trends in Genetics* 15:364-370;1999.
- [8] D. Harman, "The biologic clock: The mitochondria?" *Journal of the American Geriatrics Society* 20: 145-147; 1972.
- [9] X. Liu, C.N. Kim, J. Yang, R. Jemmerson, X. Wang. "Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c," *Cell.* 12;86(1):147-57;1996.
- [10] M.D. Brand, P. Couture, P.L. Else, K.W. Withers, and A.J. Hulbert. "Evolution of energy metabolism. Proton permeability of the inner membrane of liver mitochondria is greater in a mammal than in a reptile," *Biochemical Journal* 275:81-86;1991.
- [11] J.R. Speakman, D.A. Talbot, C. Selman, S. Snart, J.S. McLaren, P. Redman, E. Krol, D. M. Jackson, M.S. Johnson, and M.D. Brand, "Uncoupled and surviving: Individual mice with high metabolism have greater mitochondrial uncoupling and live longer," *Aging Cell* 3:87-95; 2004.
- [12] G.B. West, J.H. Brown, and B.J. Enquist. "A general model for the origin of allometric scaling in biology," *Science* 276:122-126; 1997.
- [13] A. Heusner. "Size and power in mammals," *Journal of Experimental Biology* 160:25.54;1991.
- [14] J.N. Maina, "What it takes to fly : The structural and functional respiratory refinements in birds and bats," *Journal of Experimental Biology* 203:3045-3064;2000.
- [15] C. Graff, D.A. Clayton, N.G. Larsson. "Mitochondrial medicine-recent advances," *J Intern Med.* 1999 Jul;246(1):11-23.
- [16] O. Warburg. "The Oxygen-transferring Ferment of Respiration," *In Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941*, Nobel Lecture, 1931. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, Holland, 1965 (and available online at the Nobel e-Museum).
- [17] D.C. Wallace. "Mitochondria and cancer: Warburg addressed," *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 70:363-74; 2005.
- [18] R.A. Gatenby, R.J. Gillies. "Why do cancers have high aerobic glycolysis?" *Nat. Rev. Cancer* 4: 891;2004.
- [19] C. Jeronimo, S. Nomoto, O.L. Caballero, H. Usadel, R. Henrique, G. Varzim, "Mitochondrial mutations in early stage prostate cancer and bodily fluids," *Oncogene* 20: 5195;2001.
- [20] J.P. Jakupciak, W. Wang, M.E. Markowitz, D. Ally, M. Coble, S. Srivastava, A. Maitra, C.D. O'Connell. "Mitochondrial DNA as a cancer biomarker," *J Mol Diagn.* 7(2):258-67;2005.
- [21] I.V. Turko, F. Murad. "Quantitative protein profiling in heart mitochondria from diabetic rats," *J Biol Chem.* 12;278(37): 35844-9;2003.
- [22] R. Taylor. "Causation of type 2 diabetes-the Gordian knot unravels," *N Engl J Med.* 350(7):639-41;2004.
- [23] N. Fuku, K.S. Park, Y. Yamada, Y. Nishigaki, Y.M. Cho, H. Matsuo, T. Segawa, S. Watanabe, K. Kato, K. Yokoi, Y. Nozawa, H.K. Lee, M. Tanaka. "Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians," *Am J Hum Genet.* 80(3):407-15;2007.
- [24] M.R. Bristow. "Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy," *Circulation.* 97(14):1340-1;1998.
- [25] S.S. Khogali, B.M. Mayosi, J.M. Beattie, W.J. McKenna, H. Watkins, J. Poulton. "A common mitochondrial DNA variant associated with susceptibility to dilated cardiomyopathy in two different populations," *Lancet* 357: 1265;2001.
- [26] A. Herrero, and G. Barja, "Localization of the site of oxygen radical generation inside complex I of heart and nonsynaptic brain mammalian mitochondria," *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 32:609-615; 2000.
- [27] J. Park, S.B. Lee, S. Lee, Y. Kim, S. Song, S. Kim, E. Bae, J. Kim, M. Shong, J.M. Kim, J. Chung. "Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin," *Nature.* 441(7097):1157-61;2006.
- [28] P.H. Reddy. "Amyloid beta, mitochondrial structural and functional dynamics in Alzheimer's disease," *Exp Neurol.* 218 (2):286-92;2009.
- [29] L.A. Levin. "Mechanisms of retinal ganglion specific-cell death in Leber hereditary optic neuropathy," *Trans Am Ophthalmol Soc.* 105:379-91;2007.
- [30] D.C. Wallace, "Mitochondria & Chi," *Genetics* 179: 727-735; 2008.
- [31] J.B. Bassingthwaite. "Strategies for the physiome project," *Ann Biomed Eng.* 28:1043-58;2000.
- [32] M. Fernandez-Moreno, B. Bornstein N. Petit and R. Garesse, "The pathophysiology of mitochondrial biogenesis: Towards four decades of mitochondrial DNA research," *Molecular Genetics and Metabolism* 71:481-495; 2000.
- [33] H.K. Lee, K.S. Park, Y.M. Cho, Y.Y. Lee, Y.K. Pak. "Mitochondria-based model for fetal origin of adult disease and insulin resistance," *Ann N Y Acad Sci.* 1042:1-18. 2005.
- [34] H.K. Lee, K.S. Park, Y.M. Cho, S. Lim, E. B. Shim. "Mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome - looking for environmental factors," *Bioch Biophys Acta.* (in print). 2010.
- [35] R. Gredilla, G. Barja, and M. Lopez Torres. "Effect of short-term caloric restriction on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria and location of the free radical source," *J. of Bioenerg and Biomemb.* 33:279- 287;2001.
- [36] T. Castro-e-Silva, O. Castro-e-Silva, C. Kurachi, J. Ferreira, S. Zucoloto, V.S. Bagnato. "The use of light-emitting diodes to stimulate mitochondrial function and liver regeneration of partially hepatectomized rats," *J Med Biol Res.* 40(8):1065-9; 2007.
- [37] D. Pastore, M. Greco, S. Passarella. "Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase," *Int J Radiat Biol.* 76(6):863-70;2000.
- [38] I.L. Zungu, D. Hawkins Evans, H. Abrahamse. "Mitochondrial responses of normal and injured human skin fibroblasts following low level laser irradiation-an in vitro study," *Photochem Photobiol.* 85(4):987-96;2009.