

## Parabiosis and Aging Researches

Kyung Tae Chung\*

Department of Clinical Laboratory Science, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received November 21, 2017 / Revised December 26, 2017 / Accepted December 27, 2017

Most people have a desire to live longer. According to ancient Chinese and Korean mythology, Dongfang Shuo (Dongbang Sahn) lived for 18,000 years. According to a WHO report, the average longevity of humans has extended from 50-odd years in the 1960s to 75-85 years in 2016. Parabiosis, the joining to circulatory systems of two animals, was described as early as the 1860s. It provides a powerful experimental model to investigate the effects of one animal on its partner animal in vivo. Research on reverse aging is an immensely popular in parabiosis studies. In this review, the origin of the parabiosis model and important historical findings based on parabiosis models are presented. Surprising and debated discoveries in aging research are also introduced. Using heterochronic parabiosis of connecting circulatory systems of a young mouse and old mouse, various groups claim to have identified a reverse aging factor, growth differentiation factor 11 (GDF11), which was significantly reduced in blood of old mice. Although the potential existence of any one factor or factors that could reverse aging remains to be confirmed, studies have shown that the parabiosis model is powerful enough to detect reverse aging factors.

**Key words** : Anti-aging, GDF11, longevity, parabiosis, pro-aging

### 서 론

인류 역사상 가장 오래 산 사람은 진시황이 아니라 삼천갑자 동방삭이다. 동방삭은 기원전 중국 역사 속 인물로서 삼천갑자를 살았다는 설화가 유래되고 있다[27]. 그의 수명을 갑자와 햇수의 연관 단위로 계산하면, 1 갑자 = 60년, 3,000 갑자 × 60년/갑자 = 18,000년, 즉 그는 18,000년을 살았던 인물이다. 설화나 신화 속의 인물은 수 백년을 살았다고 얘기되고 있으나 동방삭처럼 오래 살은 이야기 속의 주인공은 가히 없다고 여겨진다. 우리 인간 모두는 오래 살고 싶은 욕망을 누구나 가지고 있고, 이 욕망을 대신 만족시켜주는 인물을 또한 우리가 창작해 내었다고 생각한다. 설화 속의 인물인 동방삭과 같이 오래 살 수 있다는 것은 실현 불가능한 것이지만, 이런 오래 살고자 하는 욕망은 급격하지는 않지만 현실적으로 인간 사회의 진보와 함께 천천히 달성되어 가고 있다. 인간 평균 수명의 연장에 가장 기여한 것은 감염성 질환에 대한 방어를 제공한 백신기술의 탄생이다. 제너(Edward Jenner)의 우두 접종법의 개발로 천연두로부터 생명을 보호하였으며[36], 파스퇴르와 소아마비 백신을 개발한 솔크(Jonas E. Salk)를 거치면서 백신

기술의 발달로 이어졌다. 백신 기술의 발달은 사망률 원인 1위인 감염성 질환의 순위를 현재에 낮은 순위로 끌어 내렸다[31].

여러 분야 학문의 발달뿐만 아니라 미생물학, 생물학, 의학의 발달로 인하여 인간의 수명은 지속적으로 증가하여 현재 세계 여러 나라에서의 평균 기대수명은 여성의 경우 85세 전후이고, 남성의 경우는 75세 이상에 도달하였다[47]. 이러한 현재의 평균 기대수명은 1960년대 초의 평균 기대수명인 50세 전후에 비하면 엄청난 증가이며, 생물학적으로 전환하자면 현대의 사람은 과거의 사람보다 25세에서 30세까지의 젊은 시절을 두 배로 누리고 있다고 해도 무방할 것 같다. 그럼에도 불구하고 수명 또는 오래 살고자 하는 인간의 욕망은 줄어드는 것이 아니라 더욱 강하게 나타나고 있다. 오래 살고자 하는 인간의 욕망의 이루기 위한 획기적인 전환점을 이룬 과학적인 성과는 2001년에 공표된 인간 유전체 분석의 완성이었다[26, 41]. 인류가 이루어 낸 놀랄만한 업적 중의 하나인 인간 유전체 분석은 여러 나라의 연구기관이 국제적인 컨소시엄을 구성하여 Human Genome Project를 시작한지 13년이나 걸려서 이루어 낸 성과이다[14]. 이로 인한 파급효과는 다양한 연구에 적용되면서 서서히, 그러나 명확하게 궁극적인 목표분야인 의학에 적용되기에 이르렀다. 이를 뒷받침하기 위해서는 소위 Next generation sequencing 기술이 개발되어 게놈분석을 1,000달러에 가능하게 되었으며, 나노기술을 응용한 제3세대 DNA sequencing 기술도 이미 개발되어 보다 저렴한 비용으로 정확한 게놈분석이 가능하게 되었다[19, 33]. 저비용 효과로 인한 게놈분석은 더욱 증가하게 될 것이며, 이를 통한 질병과 노화에 따른 생리적 변화에 대한 정보 축적되어 궁극적으로는 노화지연 또는 노화방지 연구에 응용될 것으로 예상된다.

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-890-2681, Fax : +82-51-890-2622

E-mail : [kchung@deu.ac.kr](mailto:kchung@deu.ac.kr)

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

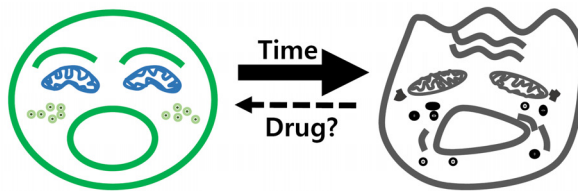
실제로 2000년대 초에 완성된 유전체 분석과 함께 학술지 "Science"가 Ellison Medical Foundation의 지원을 받아 Science of Aging Knowledge Environment (SAGE KE) 프로그램을 2001년부터 시작하여 2006년까지 진행하면서 노화 연구에 대한 논문, 질병 정보, 데이터베이스, 뉴스 등을 제공하였다. 6년 동안 진행된 이 프로그램은 노화연구에 대한 정보를 한꺼번에 열람할 수 있는 매우 가치 있는 플랫폼을 제공함으로써 노화에 대한 연구와 관심은 더욱 확장시켰다[20, 32].

더욱이 현재는 급격하게 발달되고 있는 정보기술까지 의학을 포함한 바이오헬스 산업에 융합되어 수명 연장에 대한 인간의 욕구 달성을 위해 총력을 쏟고 있다. 글로벌 IT (정보기술) 대표 기업들인 구글·애플·아마존 등이 질병과 노화(老化) 원인을 찾아 인간의 수명을 획기적으로 늘리기 위한 연구비 조성을 이미 시작하였다[28].

그러면 인간 수명 연장을 위한 연구는 어떻게 진행해야 하며, 어떤 분야를 타겟으로 하여야 하는가? 노화는 한 개체의 시스템 전체의 변화로 인한 결과로서 몇 몇의 현상 분석으로는 해석이 불가능하다. 그러나, 노화와 수명에 미치는 대표적인 증거들이 다수 알려져 있으며 energy metabolism, cell replication, genome stability, protein homeostasis (proteostasis) 등이 중요한 biomarker로 알려져 있다(Fig. 1). 따라서, 어떻게 수명연장에 대한 연구를 할 것인가에 대한 물음의 답은 간단하지가 않지만 본 총설에서는 너무나 도전적인 한 가지 연구 방법인 개체병렬결합(Parabiosis)의 탄생과 그 이후 지금까지 기여한 업적 중 수명 연장이 가능할 수도 있다는 연구결과와 이 연구결과에 대한 첨예한 논의를 소개하고자 한다.

**개체병렬결합(Parabiosis) 실험 방법 : 도전적인, 그러나 너무나 놀라운 결과를 제시하다**

개체병렬결합(Parabiosis)은 자연 상태에서 가끔 발생하는 현상으로 일반인에게 잘 알려진 것은 소위 말하는 삼 쌍둥이(Siamese Twins) 경우이다. 대중에게 가장 유명한 삼 쌍둥이는 19세기 초 Chang과 Eng 쌍둥이로 몸체가 서로 붙은 채로 63년 동안 생존하였다[12]. 실존 인물은 과학자들에게 호기심을 불러 일으키기에 너무나도 경이로운 현상이었다. 급기야 1863년에 프랑스 생리학자 Paul Bert는 인위적으로 흰색의 두 실험쥐를 외과적으로 피부를 절개하고 서로 봉합하는 수술을 통해 결합시켰고, 이렇게 하여 만들어진 결합 동물에 대하여 '옆(beside)'이라는 의미를 가지는 그리스 언어 'para'와, '생명(life)'이란 의미를 지닌 'bios'를 결합하여 'Parabiosis'라는 용어를 처음으로 사용하였다[12]. 우리 말로 풀이하자면 '옆면이 결합된 개체 간 공생관계'라고 할 수 있겠고, 명칭으로는 '개체병렬결합'이라고 번역하여 사용하면 좋겠다고 생각한다. 자연적이든 인위적이든 서로 결합된 두 개체에서는 연결된 신체 부위에서의 혈관 형성으로 인하여 혈관 순환계의 융합(anastomosis)이 발생하며 결과적으로 두 개체는 단일한 순환계를 공유하게 된다. 따라서 개체병렬결합 동물은 상호 간에 순환생리적 통합성을 가지며, 한 개체에서 발생한 생리적 현상은 다른 개체에게 영향을 미치게 되며, 가역적으로 다른 개체는 생리적 현상이 발생한 개체에 영향을 줄 수 있다. 이러한 실험 조건은 한 개체의 시스템의 영향을 분석할 수 있기 때문에 생리학 연구에 많이 사용되었다. 그러나, 이 방법이 알려지기 시작한 초기에는 유전학적, 면역학적 지식의 부족으로 개체병렬결합을 형성한 개체 중에는 조직거부 반응으로 인하여 급성



Biomarkers	Young	Old
Nutrient sensing -insulin & IGF-1	Normal	Decline (39)
Mitochondria	Normal bioenergetic function	Reduced efficiency of bioenergetics (38)
Cellular senescence	Regular Cell cycle	Cell cycle arrested (3)
Stem cell exhaustion	Maintain self renewal	Decline of tissue regeneration (35)
Genomic instability -nuclear DNA & mtDNA	Maintain genomic stability	Accumulation of genetic damage (34, 37)
Proteostasis	Maintain protein quality control	Impaired molecular chaperones (5) & reduced proteolytic system (25)

Fig. 1. A cartoon of young and old cells with biomarkers. Six biomarkers for aging were listed. Numbers in ( ) represent references.

사망이 발생하였다. 이런 이유로 근친교배로 콜로니가 형성되는 실험쥐나 실험생쥐를 사용하게 되었다.

개체병렬결합을 이용한 연구는 호르몬 생성[23], 간 재생[4], 조절작용[17], 방사능 노출[45]에 이르기 까지 아주 다양한 조건과 실험모델에 사용되어 왔다.

그 중에서 몇몇 두드러진 성과 중 하나는 포만감 인자인 leptin의 발견을 유도한 개체병렬결합 실험이다[16]. 유전적으로 비만인 실험쥐(ob/ob 유전형)를 정상 실험쥐에 개체병렬결합을 하였을 때 ob/ob 유전자형 실험쥐의 체중 증가가 억제되었다고 1958년 Hausberger가 보고하였다[16, 18]. 이 실험에서 ob/ob 실험쥐를 4개월 후 정상 실험쥐로부터 분리하였을 때 급격하게 체중이 증가하였기 때문에 Hausberger는 개체병렬결합을 통하여 ob/ob 실험쥐에 결여 되어 있는 인자가 파트너인 정상형 쥐로부터 전달이 가능하다는 결론을 내렸다. 또한, 이 실험으로 인하여 정상쥐에는 체중을 조절할 수 있는 humoral factor (체액성 인자)가 존재한다는 것이다. 또 다른 비만 쥐인 db/db형을 개체병렬결합에 사용한 Coleman과 Hummel은 Hausberger와는 다른 흥미로운 결과를 얻었는데, 이 경우의 개체병렬결합은 비만인 db/db형을 정상형이나 식이 제한으로 여윈 쥐를 짝으로 하여 이루어졌다[6]. db/db형은 비만이면서 TypeII 당뇨병이 발생하는 유전적 변이를 가진 형으로 인슐린을 분비하나 인슐린에 대한 내성을 가지고 있다. 비만인 db/db형과 여윈 정상형 쥐의 개체병렬결합 결과는 Hausberger의 결과와는 전혀 다르게 비만인 db/db형은 체중이 증가하고, 정상형 쥐는 먹이를 섭취할 수 있는 환경임에도 불구하고 먹이를 섭취하지 못하였다. 이 두 실험에서 ob/ob형에서는 포만감을 주는 인자가 결여되어 있으며, db/db형에서는 과도하게 존재하여, ob/ob 형은 정상형으로부터 공급을 받았으며, db/db형의 과도한 양으로 정상형이 영향을 받았다고 설명할 수가 있었다. 그 후 Friedman 팀은 db 유전자의 위치를 찾아내고[2], ob 유전자를 클로닝하였고[48], ob 유전자가 만드는 단백질을 leptin으로 명명하였다[15].

일반적으로 사용되는 개체병렬결합 모델을 Fig. 2에 나타내었으며, 현재의 연구목적에 적용되는 몇몇의 예를 함께 제시하였다. 개체병렬결합 실험의 경우 면역반응에 의한 거부반응

을 방지하기 위해 기본적으로 유전형이 같은 개체끼리 결합을 시키는데, 이 경우 실험 목적에 따라 각 결합 개체의 생리적인 상태가 서로 대비되는 개체를 선택하여 상대방 개체에 의한 영향을 조사하게 된다. 또한, 개체병렬결합을 만드는 실험방법에 대하여 자세한 프로토콜을 Conboy [8, 9]와 Duyverman [11]이 보고한 세 편의 논문을 참고문헌에 포함하였으니 세세한 실험방법이 필요한 경우 이 논문들을 참고하기 바란다.

### Heterochronic parabiosis (이형나이 개체병렬결합)를 이용한 노화연구

노화는 비가역적이면서 지속적으로 진행되는 현상으로 생리적 통합성이 상실되는 과정이다. 이 과정 동안에 치명적인 질환이 발생하게 되어 사망에 대한 위험이 증가한다. 선진국의 경우는 심혈관 질환, 암, 당뇨의 질병이 주요 질병이며, 과거에 비해 연장된 수명으로 치매와 같은 퇴행성 신경질환도 증가하고 있다. López-Otín의 논문에 따르면 노화 과정에 나타나는 생물체 공통적인 주요 현상은 아홉 가지로서 유전체 불안정성(genomic instability), 텔로미어 감소(telomere attrition), 후성유전자 변형(epigenetic alterations), 단백질 항상성의 상실(loss of proteostasis), 영양 감지 인자의 조절 결여(deregulated nutrient-sensing), 미토콘드리아의 기능 상실(mitochondrial dysfunction), 세포증식의 정지(cellular senescence), 줄기세포의 고갈(stem cell exhaustion), 세포 간 신호전달의 변형(altered intercellular communication)으로 보고되었다[30]. 이 아홉 가지의 주된 현상을 가역적 현상으로 되돌릴 수 있는지에 대하여 개체병렬결합을 이용한 중요한 결과를 관련 분자와 함께 제시한 몇몇 연구의 예를 서술하고자 한다.

노화연구를 위한 개체병렬결합은 heterochronic parabiosis를 채택하는데, 이 방법은 나이가 서로 다른 개체를 결합하게 된다. 즉, 젊은 쥐와 늙은 쥐를 결합시켜 젊은 쥐로 인한 늙은 쥐의 영향과 반대로 늙은 쥐에 의한 젊은 쥐의 영향을 조사하게 된다. 이런 방식으로 인하여 노화연구에 있어서 Fig. 3에 나타낸 것과 같이 heterochronic parabiosis는 강력한 실험 모델이 된다[29].

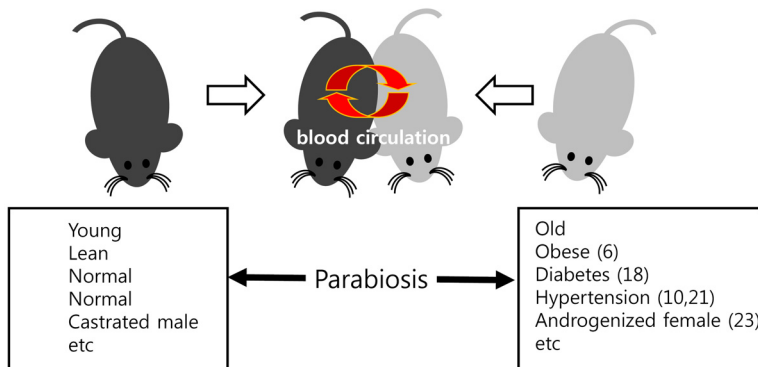


Fig. 2. Schematic diagram of parabiosis model. Two experimental animals are connected surgically resulting in a single combined circulation system for two individuals and sharing soluble factors each partner.

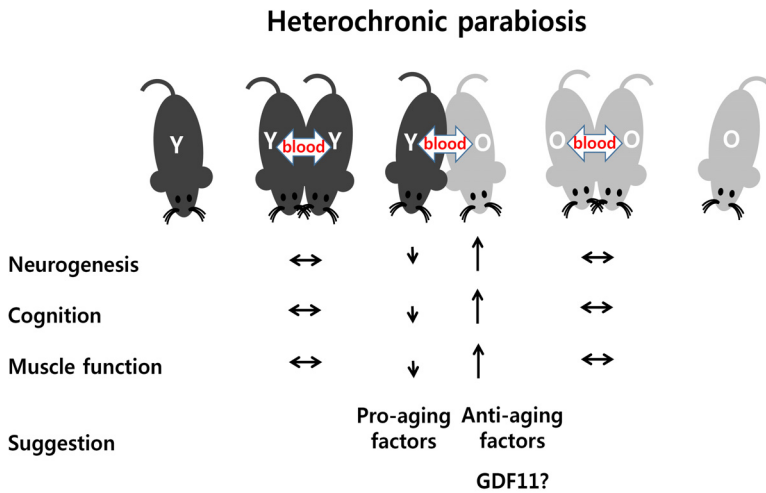


Fig. 3. Schematic diagram of heterochronic parabiosis model. Selected biomarkers were presented with modified diagram based on published data. Neurogenesis and cognition from references 25 and 43, and muscle function from reference 14. Y represents young mouse and O represents old mouse. ↔ indicates no change of function compared with the single individual. ↓ indicates decrease and ↑ indicates increase in functions compared with the single individual. The length of arrows represents arbitrary degree of change.

2005년 *Nature*에 노화로 인한 조직 재생능의 감소는 근 줄기세포의 활성 감소는 Notch 신호전달의 상실로 인한 것이며, 간세포의 증식 감소는 cEBP-alpha와 chromatin remodeling factor brahma (Brm)의 증가로 인한 것이라는 가설을 검증하기 위해 개체병렬결합 방법을 사용하여 얻은 결과를 보고한 연구가 게재되었다[7]. 이 연구 제목에 “Rejuvenation”이라는 용어가 사용되었으며, 사전적 의미로는 “다시 젊어짐”, “회춘”의 뜻을 가진다. 노화 쥐에 존재하는 Notch 신호전달을 상실한 줄기세포의 수가 개체병렬결합을 통해 젊은 쥐의 혈액으로부터 전달된 “회춘인자”에 의해 노화 쥐에서 Notch 신호전달이 양성인 근 줄기세포의 수의 증가가 나타났으며, 이로 인해 근의 재생이 발생하였다. 또한, 노화 쥐에서 Brm의 감소로 인하여 젊은 쥐의 cEBP-alpha complex 농도값으로 회복되면서 간세포의 증식이 발생한 것으로 보고하였다. 즉, 노화 쥐의 줄기세포가 젊은 쥐가 가진 여러 가지 인자(systemic factors)에 의해 표적 분자들이 활성화되어 재생의 기능을 회복함으로써 회춘의 가능성을 제시하였다. 회춘인자의 정체는 밝혀내지는 못했지만 젊은 쥐의 혈액 또는 체액에 회춘성분이 존재하며, 이 회춘성분이 줄기세포의 분자를 자극함으로써 노화의 지연 또는 노화의 역방향 반응이 가능하다는 것을 보여준 연구결과였다.

**Heterochronic parabiosis에 의해 발견된 젊음의 묘약, GDF11**

그렇다면 쥐의 혈액 또는 체액에 존재하는 회춘성분은 무엇일까? 이 당연하고도 엄청난 파장을 몰고 올 질문에 대한 답은 약 10여 년이 지나면서 정체가 나타나기 시작하였다. 2013년 보고된 논문에 따르면 노화로 인한 심장비대(cardiac hypertrophy)가 발생하는데 젊은 쥐와 늙은 쥐를 개체병렬결합한 heterochronic parabiosis 모델을 통해 4주 동안 개체병렬결합을 유지하였을 때 젊은 쥐의 순환계의 영향으로 심장비대가 있는 늙은 쥐의 심장이 젊은 쥐의 심장에 가깝게 심장비대가

감소하였으며, 이러한 영향은 growth differential factor 11 (GDF11)의 작용이라는 결과가 보고되었다[29]. 혈액을 통해 순환되는 회춘인자를 찾기 위해 metabolomic profiling (대사체 분석)과 lipidomics analysis (지질체 분석) 방식을 시도하였으나 특이한 인자가 발견되지 않았고 광범위한 proteomics analysis (단백질체 분석)을 통해 GDF11이 발견되었다. 개체병렬결합이 아닌 각각의 쥐를 분석하였을 때 늙은 쥐의 혈액에서는 GDF11의 농도가 감소되어 있으며, 젊은 쥐에서는 GDF11의 농도가 증가되어 있고, 개체병렬결합이 되었던 늙은 쥐의 GDF11의 농도가 증가된 것이 확인되었다. 또한 recombinant GDF11을 늙은 쥐에 주사함으로써 심장의 무게가 감소되었다. 즉, GDF11이 “회춘인자”로서 과학계에 데뷔를 하였고, 연이어 이를 적용한 노화 역방향의 연구가 2014년 *Science*에 발표되었다.

노화로 인해 신경세포 생산(neurogenesis)가 감소하고 인지 기능이 저하된다. 이는 신경줄기세포의 감소 때문이며, 신경세포 생산 틈새영역(neurologic niche)에 혈액 흐름 감소로 신경줄기세포의 감소가 유발되었기 때문일 거라는 가설이 GDF11에 의해 증명되었다. 즉, recombinant GDF11를 늙은 쥐에 주사하였을 경우 혈액량의 증가, 혈관계의 재형성과 줄기세포의 증가가 나타났다[24]. 동일한 조건에서 skeletal muscle의 기능상실 역시 GDF11의 복강 내 주사로 늙은 쥐에서 기능손상이 회복되었으며 근 줄기세포의 유전체 통합성(genomic integrity)도 회복되었다고 보고됨으로써[40] GDF11이 회춘인자임을 재확인하였다.

늙은 쥐의 인지기능이 개체병렬결합(Parabiosis)을 통해 개선이 된 또 다른 연구결과 역시 같은 해에 발표되었다. Villeda는 heterochrony paraben의 유전체 핵산 마이크로어레이 분석을 통해 젊은 쥐의 순환계에 존재하는 물질에 의해 늙은 쥐의 인지기능이 개선되었다고 보고하였다[42]. 이 같은 결과는 젊은 쥐가 제공한 용해성 순화물질에 의해 늙은 쥐의 해마체에서 synaptic plasticity의 향상과 신경세포의 dentritic

spine 밀도가 증가했기 때문이며, 분자적으로는 cyclic AMP response element binding protein (Creb)의 활성화에 기인한다는 결과를 제시하였다.

**GDF11에 남겨진 숙제 : 유사 단백질 Myostatin과의 차별성**

위에서 언급한 중요한 발견 보고 외에도 많은 연구결과가 개체병렬결합을 통해 노화의 biomarker가 젊은 쥐에 의해 역방향으로 진행된다는 증거를 제시하고 하였다. 개체병렬결합 실험방법을 통해 명확하게 밝혀진 것은 젊은 쥐의 순환계(혈액)에 노화된 쥐의 여러 기관의 기능을 회복시킬 수 있다는 사실이다. 젊은 쥐의 순환계에 숨어 있는 매직 인자는 현재까지 GDF11만이 보고 되었고, 앞서 언급하였듯이 GDF11의 노화 역행 기능을 증명하는 결과들이 보고되었다. 그러나, 매직 인자인 GDF11의 노화 역행 기능에 대해 의문을 가지는 그룹이 형성되었으며, 급기야는 정면으로 반대되는 논문이 발표되었다. 의문의 시작은 GDF11이 근육증식 인자인 myostatin과 유사하다는 점이다. GDF11과 myostatin 둘 다 TGF-β family에 속하며, myostatin의 다른 이름은 GDF8으로 GDF11과 myostatin은 상동성이 매우 높으며 (Fig. 4) 알려진 작용 중 중복성을 가지는 것이 알려져 있다[43]. 이런 이유로 Novartis의 Glass팀은 GDF11과 myostatin을 병행실험하여 근섬유의 분화를 두 분자가 모두가 억제하며, 젊은 쥐의 혈액에 GDF11의 농도가 더 높아져 있다는 결과를 제시하면서 Cell과 Science에 발표된 GDF11의 노화 역행기능에 대한 의구심을 발표하였다. 또 다른 이유로 사용한 시약(항체)가 GDF11과 myostatin 간에 교차반응을 한다는 결과를 제시함으로써 시약의 비특이성으

로 인해 GDF11을 myostatin으로 착각을 하였다는 가능성도 제시하였다[13].

이에 대한 답변의 논문이 GDF11가 회춘인자라는 것을 처음 보고하였던 Lee 팀에 의해 2016년에 발표되었다[43]. 이 논문에서 Lee 팀은 GDF11과 myostatin의 1차에서 3차구조 분석을 통한 유사성과 차별성을 강조하며, Glass팀이 제기한 시약의 교차반응 특성에 대해 동일한 결과를 얻었음을 인정하였으나 Glass팀이 주장한 젊은 쥐의 혈액에 GDF11의 농도가 더 높아져 있다는 결과는 추가적인 분석을 통해서 GDF11이 아닌 혈청 immunoglobulin이라는 결과를 제시하면서 Glass팀이 주장한 젊은 쥐의 고농도 GDF11 존재에 대해서는 부정을 하였다. 또한, myostatin knockout (KO) 쥐와 GDF11 KO 쥐의 발생학적 발현 패턴과 표현형질을 비교함으로써 GDF11과 myostatin의 차이점이 있음으로 여전히 GDF11이 노화로 발생하는 질환에 대한 후보 치료물질임을 강조하고 있다. 그러나, 추가적인 연구로 GDF11과 myostatin의 생물학적, 생화학적 유사성과 차별성이 더욱 연구되기를 갈망하였고, 일년 후인 2017년 GDF11이 myostatin과는 구조적인 차이로 인하여 신호전달을 보다 효과적으로 수행한다고 주장하였다[44].

**결론**

**과학이라는 판도라의 상자**

현재로는 GDF11이 “젊음의 약”이 될지 아닐지는 더 많은 재현성이 증명될 때까지는 불확실하다. 그러나, 앞서 소개한 여러 가지 표지인자의 젊음화 효과는 개체병렬결합 실험을 통해서 다양한 증거가 제시되었고, 순화되는 혈액 내에 젊음

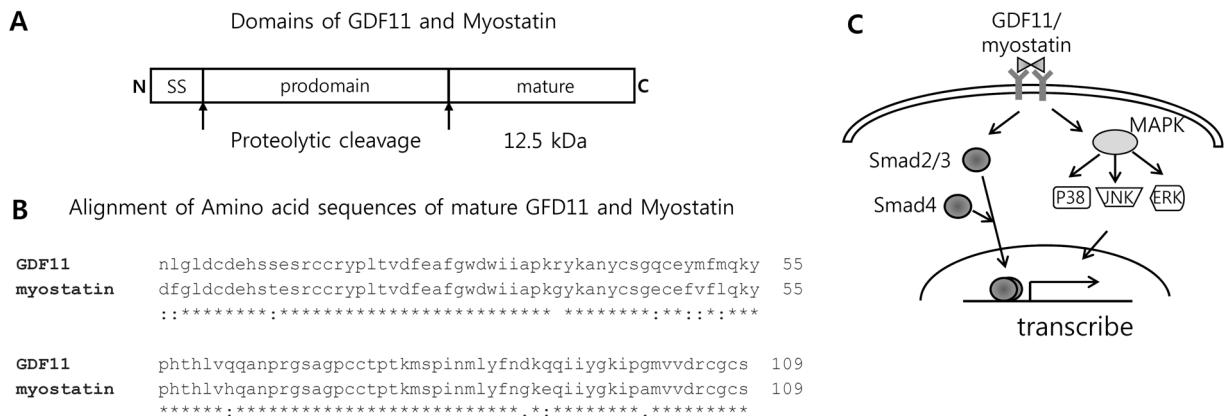


Fig. 4. Amino acid similarity of GDF11 (NP\_034402) and myostatin (AAI05675) from *Mus musculus*. A. Schematic diagram of GDF11/myostatin proteins and proteolytic cleavage sites. Mature protein is the C-terminal domain of preproprotein. B. Amino acid sequence of mature GDF11 protein was aligned with C-terminal amino acid sequence myostatin using Cluster Omega program from EMBL-EBI [version Clustal O (1.2.4), <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>]. Amino acid identity is 98.9% out of 109 amino acids. SS represents signal sequence. C. Signaling pathway of GDF11 and myostatin. Both GDF11 and myostatin induce SMAD pathway through ALK4/7 and ActRIIA/B receptors. N and C represent N- and C-terminus, respectively. Asterisk (\*) indicates identical, colon (:) indicates conservation between groups of strongly similar properties, and period (.) indicates conservation between groups of weakly similar properties.

의 성분이 있다는 것은 확실한 것 같다. 이제 남겨진 과학적인 숙제는 순환 중인 젊음의 성분을 과학적 증거와 함께 찾는 것이며, 재현성의 축적이 필요하다. 지금의 과학적 진보의 속도라면 그리 멀지 않은 미래에 젊음의 약이 만들어질 수 있다고 생각된다. 만약에 이 숙제가 풀어진다면 복제양 돌리의 탄생[46]과 같이 불가능 할 것으로 생각되었던 것이 현실화되었듯이 또 다른 과학적 한계를 돌파하는 성과가 달성되어 새로운 과학적 패러다임을 형성할 것이며, 이로 인한 파급효과는 우리의 상상을 초월할 것 같다. 과학이라는 판도라의 상자 속에 남겨져 있는 것이 영원한 젊음을 약속해 줄지 모르겠지만 누가 감히 뚜껑을 열게 될지 기대의 떨림과 불안의 떨림이 함께 다가 오는 것 같다.

## References

- Andre, F. E., Booy, R., Bock, J., Clemens, H. L., Datta, S. K., John, T. J., Lee, B. W., Lolekha, S., Peltola, H., Ruff, T. A., Santosham, M. and Schmitt, H. J. 2008. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull. World Health Org.* **86**, 81-160.
- Bahary, N., Leibel, R. L., Joseph, L. and Friedman, J. M. 1990. Molecular mapping of the mouse db mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 8642-8646.
- Bodnar, A. G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S. E., Chiu, C. P., Morin, G. B., Harley, C. B., Shay, J. W., Lichtsteiner, S. and Wright, W. E. 1998. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* **279**, 349-352.
- Bucher, N. L., Scott, J. F. and Aub, J. C. 1951. Regeneration of the liver in parabiotic rats. *Cancer Res.* **11**, 457-465.
- Calderwood, S. K., Murshid, A. and Prince, T. 2009. The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging--a mini-review. *Gerontology* **55**, 550-558.
- Coleman, D. L. and Hummel, K. P. 1969. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am. J. Physiol.* **217**, 1298-1304.
- Conboy, I. M., Conboy, M. J., Wagers, A. J., Girma, E. R., Weissman, I. L. and Rando, T. A. 2005. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433**, 760-764.
- Conboy, M. J. and Conboy, I. M. 2009. Parabiosis in aging research and regenerative medicine. *Methods in Bioengineering: Stem Cell Bioengineering*. Artech. House, Norwood, MA, USA 125-142.
- Conboy, M. J., Conboy, I. M. and Rando, T. A. 2013. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity. *Aging Cell* **12**, 525-530.
- Dahl, L. K., Knudsen, K. D. and Iwai, J. 1969. Humoral transmission of hypertension: evidence from parabiosis. *Circ. Res.* **24**, 21-33.
- Duyverman, A. M., Kohno, M., Duda, D. G., Jain, R. K. and Fukumura, D. 2012. A transient parabiosis skin transplantation model in mice. *Nat. Protoc.* **7**, 763-770.
- Eggel, A. and Wyss-Coray, T. 2014. A revival of parabiosis in biomedical research. *Swiss Med. Wkly.* **144**, w13914.
- Egerman, M. A., Cadena, S. M., Gilbert, J. A., Meyer, A., Nelson, H. N., Swalley, S. E., Mallozzi, C., Jacobi, C., Jennings, L. L., Clay, I., Laurent, G., Ma, S., Brachat, S., Lach-Trifilieff, E., Shavlakadze, T., Trendelenburg, A. U., Brack, A. S. and Glass, D. J. 2015. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metab.* **22**, 164-174.
- Green, E. D., Watson, J. D. and Collins, F. S. 2015. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature* **526**, 29-31.
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K. and Friedman, J.M. 1995. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **269**, 543-546.
- Harris, R. B. 2013. Contribution made by parabiosis to the understanding of energy balance regulation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1832**, 1449-1455.
- Harrison, D. E. and Astle, C. M. 1982. Loss of stem cell repopulating ability upon transplantation. Effects of donor age, cell number, and transplantation procedure. *J. Exp. Med.* **156**, 1767-1779.
- Hausberger, F. X. 1958. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anat. Rec.* **130**, 313.
- Heather, J. M. and Chain, B. 2016. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics* **107**, 1-8.
- <http://sageke.sciencemag.org/>
- Iwai, J., Knudsen, K. D., Dahl, L. K., Heine, M. and Leitl, G. 1969. Genetic influence on the development of renal hypertension in parabiotic rats. Evidence for a humoral factor. *J. Exp. Med.* **129**, 507-522.
- James, M. 2016. Heather, Benjamin Chain, The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics* **107**, 1-8.
- Johnson, D. C. 1981. Changes in follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, oestradiol and progesterone concentrations in the sera of anovulatory androgenized female and castrated male parabiotic rats of the Fischer-344 strain. *J. Endocrinol.* **88**, 321-328.
- Katsimpardi, L., Litterman, N. K., Schein, P. A., Miller, C. M., Loffredo, F. S., Wojtkiewicz, G. R., Chen, J. W., Lee, R. T., Wagers, A. J. and Rubin, L. L. 2014. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* **344**, 630-634.
- Koga, H., Kaushik, S. and Cuervo, A. M. 2011. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Res. Rev.* **10**, 205-215.
- Lander, E. S., et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860-921.
- Lee, Y. S. 2008. Politician Dongbang Sahk with Wit. Mulrae: Paju, Korea.
- Lee, Y. W. 2017. Global IT companies looking for Anti-aging

- medicinal Plants. Chosunilbo. May 09.
29. Loffredo, F. S., Steinhäuser, M. L., Jay, S. M., Gannon, J., Pancoast, J. R., Yalamanchi, P., Sinha, M., Dall'Osso, C., Khong, D., Shadrach, J. L., Miller, C. M., Singer, B. S., Stewart, A., Psychogios, N., Gerszten, R. E., Hartigan, A. J., Kim, M. J., Serwold, T., Wagers, A. J. and Lee, R. T. 2013. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell* **153**, 828-839.
  30. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* **153**, 1194-1217.
  31. Madigan, M., Martinko, J. and Parker, J. 2000. Brock Biology of Microorganisms, 9th ed. *Prentice Hall*, USA.
  32. Martin, G. M., LaMarco, K., Strauss, E. and Kelner, K. L. 2003. Research on aging: The end of the beginning. *Science* **299**, 1339-1341.
  33. Morozova, O. and Marra, A., 2008. Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. *Genomics* **92**, 255-264.
  34. Moskalev, A. A., Shaposhnikov, M. V., Plyusnina, E. N., Zhavoronkov, A., Budovsky, A., Yanai, H. and Fraifeld, V. E. 2013. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res. Rev.* **12**, 661-684.
  35. Neves, J., Demaria, M., Campisi, J. and Jasper, H. 2015. Of flies, mice, and men: evolutionarily conserved tissue damage responses and aging. *Dev. Cell.* **32**, 9-18.
  36. Owen, J., Punt, J. and Stranford, S. 2013. *Kuby Immunology*, 7th ed. W. H. Freeman, USA.
  37. Park, C. B. and Larsson, N. G. 2011. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *J. Cell Biol.* **193**, 809-818.
  38. Sahin, E. and Depinho, R. A. 2012. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 397-404.
  39. Schumacher, B., van der Pluijm, I., Moorhouse, M. J., Kosteus, T., Robinson, A. R., Suh, Y., Breit, T. M., van Steeg, H., Niedernhofer, L. J. and van Ijcken, W., et al. 2008. Delayed and accelerated aging share common longevity assurance mechanisms. *PLoS Genet.* **4**, e1000161.
  40. Sinha, M., Jang, Y. C., Oh, J., Khong, D., Wu, E. Y., Manohar, R., Miller, C., Regalado, S. G., Loffredo, F. S., Pancoast, J. R., Hirshman, M. F., Lebowitz, J., Shadrach, J. L., Cerletti, M., Kim, M. J., Serwold, T., Goodyear, L. J., Rosner, B., Lee, R. T. and Wagers, A. J. 2014. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* **344**, 649-652.
  41. Venter, J. C., et al. 2001. The sequence of the human genome. *Science* **291**, 1304-1351.
  42. Villeda, S. A., Plambeck, K. E., Middeldorp, J., Castellano, J. M., Mosher, K. I., Luo, J., Smith, L. K., Bieri, G., Lin, K., Berdnik, D., Wabl, R., Udeochu, J., Wheatley, E. G., Zou, B., Simmons, D. A., Xie, X. S., Longo, F. M. and Wyss-Coray, T. 2014. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat. Med.* **20**, 659-663.
  43. Walker, R. G., Poggioli, T., Katsimpardi, L., Buchanan, S. M., Oh, J., Wattus, S., Heidecker, B., Fong, Y. W., Rubin, L. L., Ganz, P., Thompson, T. B., Wagers, A. J. and Lee, R. T. 2016. Biochemistry and biology of GDF11 and myostatin: similarities, differences, and questions for future investigation. *Circ. Res.* **118**, 1125-1141.
  44. Walker, R. G., Czepnik, M., Goebel, E. J., McCoy, J. C., Vujic, A., Cho, M., Oh, J., Aykul, S., Walton, K. L., Schang, G., Bernard, D. J., Hinck, A. P., Harrison, C. A., Martinez-Hackert, E., Wagers, A. J., Lee, R. T. and Thompson, T. B. 2017. Structural basis for potency differences between GDF8 and GDF11. *BMC Biol.* **15**, 19.
  45. Warren, S., Chute, R. N. and Porter, M. W. 1975. The effect of parabiosis on life-span of rats stressed by radiation. *J. Gerontol.* **30**, 15-21.
  46. Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J. and Campbell, K. H. S. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* **385**, 810-813.
  47. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs, WHO.
  48. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432.

## 초록 : 개체병렬결합 그리고 노화 연구

정경태\*

(동의대학교 임상병리학과)

대부분의 사람은 오래 살기를 원한다. 고대 중국과 한국의 신화에 동방삭이라는 인물이 일만 팔천 년을 살았다고 전해진다. 현실 세계에서는 WHO의 보고에 따르면 사람의 평균수명이 1960년대에 50세에서 2016년에는 75-85세로 25~35세가 늘었다. 두 마리의 실험 동물을 외과적 수술을 통해 병렬로 결합하여 두 동물의 순환계(혈액)이 서로 연결되게 하는 개체병렬결합(parabiosis) 실험모델이 1860년도에 개발된 이래 이 방법은 *in vivo*에서 한 개체가 다른 개체에게 어떤 영향을 미칠 수 있는가에 대한 연구를 위한 강력한 실험 모델이 되어 왔다. 여러 가지 실험조건의 연구 중에서도 개체병렬결합모델은 노화의 진행을 역행하는 현상을 조사하는 연구에서 필수적인 모델이 되고 있다. 본 총설에서는 개체병렬결합모델의 탄생과 이로 인한 중요한 발견을 시간대에 따라 소개하며, 아직은 확정적이지는 않지만 젊은 쥐와 늙은 쥐의 순환계를 연결시킨 이 모델을 사용하여 노화의 진행을 역행시킬 수 있는 “젊음의 인자”인 growth differentiation factor 11 (GDF11)을 발견한 연구 결과에 대해 서술하고자 한다. 지금까지 밝혀지고 있는 여러 조건에서의 연구결과가 증명하였듯이 개체병렬결합모델은 향후 다양한 생리적 현상을 규명하는데 더욱 중요한 실험모델이 될 것으로 예상된다.