



수명연장과 항산화

노화 원인 ‘활성산소’를 ‘항산화제’로 잡는다

글_ 현진원 제주대학교 의과대학 교수 jinwonh@cheju.ac.kr

"이런 운동하면 치매 안걸려요."

강릉대학교(강원도 강릉시 소재) 예술체육연구소와 체육학과는 치매예방을 위한 건강증진 체조교실을 상설화하기로 했다. 최근 강릉대 체육관에서 열린 치매예방을 위한 체조교실에 300여 명의 노인 및 주부들이 참석해 체조를 배우고 있다.

과 학 및 의학의 비약적인 발전으로 질병의 감소와 더불어 노령인구가 증가하고 있다. 노령인구가 증가함에 따라서 노화에 기인되는 여러 질병들에 대한 연구가 각광을 받고 있으며, 노령기에

대표적인 알츠하이머 질환과 같은 신경퇴행성 질환과 심혈관계 질환에 대한 연구가 많이 진행되고 있으나 아직 흡족할 만한 결과는 나타나지 않았다. 따라서 노화 현상에 기인되는 질환에 대한 연구에 부응하여 노화현상이란 어떠한 것인가를 이해하려는 노력이 증가하고 있다. 이런 측면에서 미국의 헤이플릭은 노화 연구의 방향은 질병 자체보다는 왜 노인들이 그런 질환에 걸리는지, 노화 현상의 기초적인 이해를 목적으로 하는 것이 더 바람직하다고 했다.

이런 노화현상 자체에 대한 이해와 노화기전의 연구는 단순한 수명연장뿐만 아니라 질병 없이 건강하게 노년기를 지내고자 하는 현대인들의 바람을 충족시켜 삶의 질을 향상시키게 된다는 점에서 매우 중요하다. 현재 질적으로 건강한 삶을 영위해 나가기 위한 노화방지과 수명연장에 대한 많은 연구가 진행중이다.

사이토카인, 자외선, 대기오염물질 등이 노화 촉진

노화를 한 단어로 정의 내리기는 쉽지



연합포토

않지만, 나이가 들면서 신체의 구조와 기능이 점진적으로 저하되고 질병과 사망에 대한 감수성이 급격히 증가하면서 쇠약해지는 과정이라고 할 수 있다.

노화와 인간수명은 자연의 섭리이며 우리 모두가 겪어야 할 숙명이다. 이처럼 노화는 한 개체에서 나타나는 현상으로 수정에서부터 죽음에 이르기까지의 모든 생리적, 유전자적, 분자적 변화의 총체이며, 그것이 나타나는 과정이라고 설명할 수 있다. 이런 노화를 설명하는 이론에는 지금까지 수백가지가 거론되고 있지만, 가장 널리 받아들여지고 있는 것은 크게 두 가지의 가설로 나눌 수 있다. 첫째는 계획적 노화이고 다른 하나는 오류 노화이다.

계획적 노화는 개체가 성장, 발달하는 과정을 통해서 개체의 수명을 생체시계가 조절한다는 것이다. 즉, 유전적 프로그램에 따라 개체의 발달 및 성장과 함께 노화가 사람마다 미리 정해진 시간표에 따라서 일어난다는 것이며, 이런 조절은 개체의 항상성을 유지하는데 필요한 신경, 내분비선, 면역체계의 신호전달에 필요한 유전자를 통해서 가능하다. 오류 노화는

한 개체가 살아가는 동안 접하게 되는 여러 가지 환경의 위해 요소가 생체물질에 손상을 일으키고, 이러한 손상이 축적된 결과로 나타나는 현상을 설명하는 가설이다. 이 가설은 미토콘드리아 유전자의 손상, 산화적 손상에 의한 노화설, 교차결합으로 설명되고 있다. 즉, 살아가면서 자외선, 활성산소, 대기오염물질 등의 외부 인자와 같은 주위 환경의 영향으로 세포나 신체 기관이 손상을 입어 몸이 점진적으로 제 기능을 잃어 가는 과정이라고 할 수 있다. 이런 노화는 두 가지의 가설이 별개의 요소로 작용하는 것이 아니고, 복합적으로 작용하게 된다.

노화는 체내의 내재적인 생명과정의 나이에 따른 변화와 외부의 환경적인 인자에 의해 세포가 손상을 받고, 그 결과 세포의 정상적인 성장과 분화에 관여하는 물질의 생산이나 유전자 발현에 이상이 초래되어 발생하는 생물학적 현상으로 보는 통합적 시각이 우세하다. 즉, 노화는 세포 내부로부터의 계획된 변화가 외부로부터의 자극 요인에 의해 촉진되었을 때 급진적으로 야기되는 것이다.

사이토카인과 산화적 대사 매개물 등의 내재적인 인자와 자외선, 활성산소, 대기오염물질 등의 외부 인자가 세포막의 수용체를 통하거나 또는 직접 세포내의 신호전달계를 자극하여 여러 전사인자를 활성화시키면 이들이 핵내에서 스트레스 반응 유전자의 발현을 유도하여 세포를 보호하려 한다. 이런 산화적인 스트레스에 대한 세포보호에 관련된 대표적인 신호전달계는 ERK(extracellular signal-regulated kinase), JNK(c-Jun amino-terminal kinase), p38 키나제, NF- κ B(nuclear factor signaling system) 등이 존재한다.

그러나 나이가 들면 내재적인 인자의 항상성에 변화가 나타나고 외부 인자에 의해 이 변화가 촉진되어 스트레스 반응 유전자의 생성이 제대로 조절되지 못하여 외부 스트레스에 반응을 못하거나 과민 반응을 하여 노화의 특징들이 나타난다는 것이다.

세포 내부에서 유도된 자극들과 외부로부터의 자극들은 특정의 신호 전달체계를 통하여 AP-1과 NF- κ B 같은 전사조절인



자의 인산화 정도와 산화 환원상태를 조절함으로써 스트레스에 관련된 단백질들의 전사를 촉진시킨다. 스트레스 유전자의 발현은 일차적으로 세포의 보호에 그 역할이 있지만 부수적으로 외부로부터의 자극에 대한 반응력을 줄이게 되고 결국 노화현상을 초래한다. 노화가 진행됨에 따라 과산화 음이온, 수산화 라디칼, H₂O₂ 등의 활성 산소종의 생성이 증가하고 이들의 생성을 증가시키는 자극들은 노화과정을 촉진한다.

활성산소에 의한 산화작용이 노화 원인

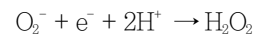
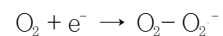
노화의 활성산소설은 1956년 하만에 의해 제안되었으며, 정상적인 대사과정에서 부수적으로 생성되는 여러 가지 활성 산소들에 의하여 생체구성 성분들이 산화적 손상을 받고 이런 손상들이 축적되어 노화와 죽음에 이르게 된다는 것이다. 활성산소란 산소 라디칼 및 이로부터 생성된 여러 가지 산소화합물을 지칭하는 것으로, 이들은 모두 반응성이 높은 특징을 가지고 있다. '프리 라디칼'이란 화학적으로 최외각 전자궤도에 쌍을 이루고 있지 않는 전자를 지닌 원자나 분자를 의미하며, 따라서 이들은 전자를 잃거나 주위로부터 전자 하나를 더 얻어 보다 안정된 상태로 가려는 높은 반응성의 성질을 지니고 있기 때문에 불안정한 특징을 지니게 된다.

최근 많은 연구들이 이런 노화의 원인이 활성산소설에 기인된 것이라는 학설이 점차 인정을 받으면서, 노화와 활성산소설의 신뢰도를 높여주고 있으며, 이는 활

성산소에 의한 손상이 노화와 수명연장에 중요한 역할을 한다고 인식되어 가고 있다고 볼 수 있다. 정상적인 세포의 대사과정에서 여러 가지 활성산소들이 생성되는 과정을 살펴보자.

호기성 호흡을 하는 생물체들은 끊임없이 산소 분자를 세포내로 받아들여 미토콘드리아내의 산화환원 효소계 또는 외부 항원에 노출된 면역세포에 의해, 그리고 외부적으로는 방사선 또는 여러 화합물 등에 의해 활성 산소종(ROS)을 생성한다.

이러한 활성 산소종으로는 O₂⁻ (superoxide anion), HO· (hydroxyl radical), ¹O₂(singlet oxygen), H₂O₂(hydrogen peroxide), HOCl (hypochlorous acid)을 들 수 있다. 산소 분자가 산소 프리 라디칼로 전환되는 과정을 보면, 산소분자가 전자 한 개를 받게 되면 O₂⁻ 이 되며 이를 과산화 음이온 또는 과산화 라디칼이라고 한다. 이것이 또 다른 전자 한 개와 2개의 H⁺와 반응하면 H₂O₂가 생성된다. H₂O₂에 또 하나의 전자가 들어가면 산소-산소 결합이 끊어지며 HO· 와 HO가 생성된다. 이런 전자수의 변동에 관계없이 산소가 외부로부터 에너지를 받으면 쌍을 이루고 있지 않은 전자 중 어느 하나의 스핀이 변화되어, 쉽게 전자를 받을 수 있는 상태가 되어 높은 반응성을 나타내는 일중항산소(O₂)가 생성되게 된다.



세포, '산화적 스트레스' 받아 각종 질병 유발

하지만 생체에는 계속해서 생기는 이러한 활성 산소종을 제거하는 메커니즘이 존재하며, 이는 크게 두 가지로 구분된다.

첫째는 항산화효소계로서 예를 들어 SOD(superoxide dismutase), CAT(catalase), GPx(glutathione peroxidase), 글로타티온 환원효소 등이 있어 활성 산소로부터 세포를 보호하는 기능을 지닌다. SOD는 많이 알려진 대표적인 효소이며, 이는 O_2^- 를 H_2O_2 로 바꾸며 H_2O_2 는 CAT에 의해서 H_2O 와 O_2 로 전환된다. 또한 H_2O_2 는 Fe^{2+} 존재하에 $OH \cdot$ 를 생성한다.

둘째는 비효소계의 여러 가지 항산화 화합물로 비타민 C, 비타민 E, 플라보노이드, 요산, 빌리루빈 등이 있으며, 이들은 항산화 효소계의 작용을 받지 않는 활성산소 즉, $HO \cdot$ 및 1O_2 등과 반응하여 이들의 독성을 제거한다. 이처럼 생체는 활성 산소종의 생성과 제거 사이에 균형을 갖추어 세포 기능을 유지하고 있다. 하지만 활성 산소종이 너무 많이 생성되거나 항산화시스템의 기능이 저하되는 상황에서 세포는 활성 산소종에 의해 유해 작용을 받는데 이를 '산화적 스트레스'라고 한다.

활성 산소종에 의해서 조직이 유해 작용을 받게 되면, 염증, 노화, 암, 고혈압, 동맥경화증, 당뇨 등과 같은 질병이 유발되며, 그 동안 많은 임상적 질환의 경우 이들 질환에 항산화제를 투여하면 산화적

스트레스가 완화되는 결과가 계속 보고되었다.

예를 들어, 당뇨병 환자의 경우 산화적 스트레스가 정상인 보다 증가되어 있으며 항산화제 투여시 당뇨병 및 그 합병증이 경감되는 결과를 보였다. 현재 우리나라에서 과다한 스트레스와 음주 및 흡연, 각종 오염도의 증가 등 생활 패턴의 변화로 항산화물질의 요구량이 증가되고 있으나 식생활의 서구화로 항산화 영양소의 섭취 수준이 점차 감소하고 있어 항산화 영양소의 섭취 및 보충의 필요성이 커지고 있다.

세포내 항산화효소 분비량 늘려 수명 연장


이와 같이 정상적인 세포활동으로 생성된 활성산소에 의한 손상이 직접적으로 노화에 관여한다는 것을 증명하기 위해서 많은 연구가 진행되고 있으며, 활성산소에 의한 산화작용이 노화의 원인이라면, 활성 산소를 효과적으로 조절할 수 있는 항산화제와 같은 약물로 이 산화반응을 억제시킨다면, 수명은 연장될 것으로 기대된다.

최근 워싱턴 대학의 피터 라비노비치 연구팀은 활성산소분자가 노화를 일으킨다는 이론에 근거하여 실험한 결과, 산화방지효소를 생산하도록 유전자 조작된 실험쥐가 20% 정도 더 오래 살았으며 심장질환과 노환질환이 적게 나타났다.

만일 동일한 결과가 인간에게서도 나타난다면 사람은 100년 넘게 살 수 있게 되는 것이다. 이는 세포내의 항산화효소 분비량을 증가시키면 수명연장이 가능하다

는 연구 결과이며, 실제로 몸속의 자연적인 산화방지제의 증대는 장수의 중요한 요인이 된다고 미국의 과학자들이 주장하고 있는 근거가 된다.

이와 유사한 실험으로 초파리에 SOD와 카탈라제를 과발현시킨 형질전환 초파리가 대조군에 비해 34% 더 긴 수명을 보였으며, 초파리의 운동신경에 사람 SOD1 유전자를 발현시켰을 때, 수명을 40% 연장시킬 수 있었다. 또한 SOD 및 카탈라제와 유사한 형태의 합성 화합물을 처리한 선충에서도 수명이 평균 44% 정도 증가하였다.

이런 연구 결과는 매우 흥미로우며, 인류에게 건강한 삶에 대한 기대감을 준다는 차원에서 의미가 크다. 이런 연구 결과가 인류에게 축복이 될지 재앙이 될지는 알 수 없지만, 항산화제라는 화약을 적당한 수위에서 조절하여 이용한다면 밤을 환하게 수놓는 불꽃놀이가 될 것이고, 오용을 하게 되면 인류에게 씻을 수 없는 고통을 주는 폭약과도 같은 존재로 남을 것이다. 지킬 박사가 개발하였던 약과 같은 그런 오류가 없는 한 이런 연구결과는 수명연장이라는 기대감에 빛을 비출 수 있을 것이다. 



글쓰이는 덕성여대 약학대학 졸업 후 서울대학교에서 석사·박사학위를 받았다. 프랑스 루이파스퇴르 대학 박사후연구원, 서울대학교 의과대학 BK21 조교수 등을 지냈다.