

포유류 미토콘드리아(mitochondria)와 노화: 최신 경향

박도현

EPFL

E-mail: dohyun.park@epfl.ch

요약문

미토콘드리아가 노화에 영향을 미친다는 것은 40년 전에 처음으로 가정이 되었다. 그 후 수십 년 동안의 연구에서 모델 동물들과 인체에서 드러난 여러 증거들은 미토콘드리아 기능 이상이 노화와 연결된 질병과 노화 그 자체에 영향을 줄 수 있음을 보였다. 하지만 활성산소에 의한 손상이 미토콘드리아 디엔데이(mtDNA) 돌연변이의 원인이라는 기존의 이론과는 달리 최근의 강력한 연구 데이터들은 미토콘드리아 유전자 폴리머레이즈(mtDNA polymerase)가 만들어낸 복제 에러가 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이에 기인한다고 주장하고 있다. 최근에는 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이를 제거, 대응하여 인간의 건강증진과 수명을 연장하기 위해 방대한 미토콘드리아 연구들이 수행되고 있다. 이 리뷰에서는 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이의 생성과 그것이 미토콘드리아 기능에 미치는 연구를 요약하였다. 우리는 또한 포유류 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이와 그것과 연결된 경로들 그리고 노화에서 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이의 역할을 밝히는 연구 전략에 대해 중점적으로 토의하였다.

Key Words: 미토콘드리아, 활성산소, 미토콘드리아 돌연변이, 노화, 노화질병, Sirtuin, 세포 대사

본 자료는 Mammalian Mitochondria and Aging: An Update. *Cell metabolism* 25, 57-71, January 10 2017.의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 소개
2. mtDNA 돌연변이와 노화
3. 점(point) 돌연변이와 mtDNA 유전학
4. mtDNA의 점 돌연변이는 어떻게 생기는가?
5. mtDNA의 점 돌연변이가 줄기세포 기능에 영향을 끼치는가?

6. 질병과 노화에서의 mtDNA의 결손의 역할
7. 생성을 통한 미토콘드리아 회춘
8. 미토콘드리아 생성 유도의 긍정적인 효과
9. 오토파지(Autophagy)와 미토콘드리아
10. 미토콘드리아 기능 조절을 위한 번역 후 수정(posttranslational modification, PTM)
11. 앞으로의 전망

1. 소개

노화는 보통, 개체(organism)가 시간이 지남에 따라, 느리고 점진적인 기능 저하를 나타내는 것으로 정의되며 이는 상호 연결된 다양한 세포 기능들의 동시다발적인 퇴화에 의한 것으로 생각된다. 유리기(free radical) 노화 이론의 제시와 이후에 개정된 버전인 미토콘드리아 노화 이론의 발표 이후로 미토콘드리아는 노화 연구에서 세간의 이목을 받아왔다. 두 이론은 노화에 따른 세포적 퇴화는 활성산소(reactive oxygen species, ROS)에 의한 것이라 주장하며, 활성산소의 주생산자로서 미토콘드리아를 주목하고 있다. 나이가 들어감에 따라 활성 손상(oxidative damage)의 축적이 일어나지만 미토콘드리아 활성산소가 노화의 배후에 위치한 주요 원인이라는 증거는 아직 부족하다.

미토콘드리아는 ATP 생성, 세포사멸(apoptosis), 지방산 베타 옥시데이션(fatty acid β -oxidation), 철-황 결합체 합성 등 여러 가지 세포적 과정들을 위한 중심 기관이기 때문에 생명에 있어서 필수적인 세포소기관이다. 미토콘드리아는 자기 자신의 유전체를 가지고 있으며 포유류의 경우 13개의 단백질, 22개의 전이알엔에이(tRNA), 그리고 2개의 리보솜알엔에이(rRNA)를 암호화하고 있다. 포유류의 미토콘드리아 단백질체는 ~1,200개의 단백질로 이루어져 있으며 대부분은 핵 디엔에이(nuclear DNA)에 암호화 되어있고 세포질(cytosol)에서 번역(translation)되어 미토콘드리아로 들어온다. 미토콘드리아 디엔에이는 전체 미토콘드리아 단백질체(proteome)의 ~1%만을 암호화하고 있지만 이 13개의 단백질은 산화 인산화(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 복합체의 주요 요소로서 미토콘드리아 기능에 중요한 역할을 하고 있다. 미토콘드리아 디엔에이의 돌연변이는 세포의 에너지 전환 손상과 조직 기능 이상을 가져오며 이러한 현상은 여러 가지 종류의 미토콘드리아 질병에서 발견되었다. 또한 미토콘드리아 디엔에이 돌연변이는 노화와 노화 관련 질환의 병리-생리를 암시하는 것으로 알려졌다.

나이가 들어감에 따라 미토콘드리아의 모양과 양 그리고 OXPHOS 활성의 변화가 나타난다. 다수의 연구에서 공통적으로 강력하게 보고되는 점은 노화된 포유류에서 mtDNA 돌연변이의 축적과 OXPHOS의 기능 이상이 세부집단의 세포와 조직에서만 관찰된다는 점이다. 이러한 점 때문에 노화와 mtDNA 돌연변이의 관련성에 관한 연구에 혼란이 일어나 상반된 연구 결과가 보고되기도 한다.

이 리뷰에서 우리는 포유류 노화에서 mtDNA 돌연변이의 역할에 초점을 맞출 것이다. 우리는 먼저 점(point) 돌연변이와 삭제(deletion)의 생성과 노화에서의 역할 초점을 맞추므로써 노화에 따른 mtDNA의 변화에 대해 고찰할 것이다. 그 다음 mtDNA 돌연변이에 영향을 받은 세포들이 미토콘드리아의 생성과 품질 조절 등을 통해 어떻게 미토콘드리아 기능 이상을 보완하는지에 대해 알아볼 것이다. 우리는 단백질 아세틸화(acetylation)를 조절함으로써

미토콘드리아 기능을 번역 후 조절(posttranslational control)할 수 있는 가능성에 대해 논의함으로써 마치고자 한다.

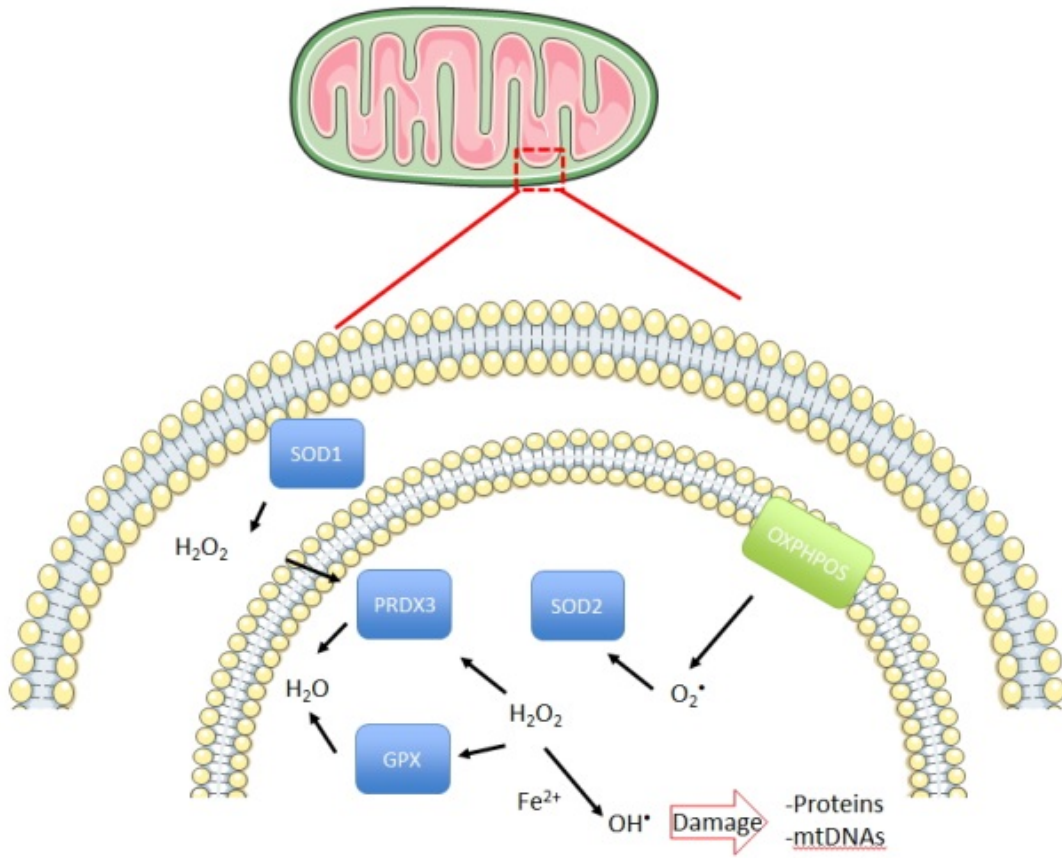


그림 1. 미토콘드리아에서 ROS 생성과 방어기작

2. mtDNA 돌연변이와 노화

mtDNA의 돌연변이는 뇌, 심장 등 인체의 다양한 조직에서 나이가 들어감에 따라 증가하는 것으로 알려졌다. 이러한 변화가 원인인지 단순한 연관인지에 대해서는 정확하게 알려지지 않았지만 mtDNA 돌연변이가 노화의 표현형에 기여할 수 있음이 암시되어왔다. 예를 들면 교정(proofreading) 기능이 결핍된 mtDNA 합성효소(Poly) 유전자를 가진 실험 쥐는 mtDNA 돌연변이가 많이 축적되어 있고 수명 감소, 골다공증 등 조기 노화의 현상들을 보인다. 또한 자연형(wild-type) 핵 유전체(genome)을 가졌지만 평균적으로 2개의 mtDNA 돌연변이를 가지도록 교배된 쥐 역시 탈모, 척추의 굽어짐 그리고 조기 사망 등 조기 노화의 증상을 보였다.

3. 점(point) 돌연변이와 mtDNA 유전학

mtDNA는 세포당 수백 개에서 수천 개 이상의 복사본을 가지고 있고 세포주기와는 별도로 삶 전체에 걸쳐 복제된다. 중요한 것은 돌연변이는 모든 mtDNA 복사본 중에서 일부만 있거나(heteroplasmy), 혹은 모든 복사본에 존재할 수(homoplasmy) 있다는 점이다. 차세대 염기서열

분석법의 발전으로 인해 대부분의 인간은 낮은 정도의 헤테로플라스미(heteroplasmy)를 가지고 있는 것이 관찰되었으며 이 중 일부는 병을 야기할 수 있다는 점이 보고되었다. 점 돌연변이가 mtDNA의 복제 자체에 영향을 주는 것이 아닌 한 mtDNA의 heteroplasmy를 막을 수 있는 어떠한 역도태(negative selection)의 방법은 없는 것으로 생각된다. mtDNA 복제가 연속적으로 일어남에 따라 mtDNA의 돌연변이 정도가 증가하거나 감소할 수 있다(돌연변이 mtDNA의 복제가 많을 경우 증가, 정상 mtDNA의 복제가 많을 경우 감소). 따라서 돌연변이가 OXPHOS 기능 이상을 일으키기 위해선 돌연변이의 상대적 레벨이 특정한 역치를 넘어야지만 한다(이는 돌연변이의 타입이나 세포가 요구하는 에너지 정도에 따라 다르다). 이로 인해 발생한 OXPHOS의 기능 이상은 세포의 기능 이상을 가져오고 세포 사멸을 가져온다, 혹은 그 대신에 미토콘드리아 생성이 활성화되어 미토콘드리아 숫자와 전체적인 OXPHOS 능력이 올라가 세포에 에너지를 공급하고 유지하게 한다. 컴퓨터 시뮬레이션을 한 결과 어릴 때 발생한 돌연변이만이 나이 들어 OXPHOS에 문제를 야기할 수 있는 충분한 시간을 가지게 한다고 한다. 이를 뒷받침하듯이 30세 이하의 사람에게는 OXPHOS 기능 이상이 잘 관찰되지 않는다.

4. mtDNA의 점 돌연변이는 어떻게 생기는가?

mtDNA의 점 돌연변이의 기원은 논란거리이며 경쟁 이론들은 mtDNA의 돌연변이가 복제 에러 혹은 복구되지 않은 산화 손상에 의해 발생한 것이라고 주장한다. 노화된 조직은 산화 손상의 조짐을 보이는데 이는 단백질 산화, 지질의 과산화 그리고 DNA의 8-oxo-dG의 축적 등을 말한다. 인체의 촉진제(catalase)를 mtDNA에 돌연변이가 발생한 쥐의 미토콘드리아로 타깃팅할 경우 쥐의 표현형이 증진되고 심장 노화가 지연되는 것이 보고되었다. 하지만 이러한 촉진제는 일반적으로 미토콘드리아에 위치하지 않기 때문에 이러한 간접 치료의 중요성을 직접적으로 분석하기는 어렵다. 게다가 핵에 암호화되어 있는 미토콘드리아 단백질을 강제로 발현시킬 경우 기존의 기능과 다른 효과들을 야기할 수 있기 때문에 이러한 조치로 인한 결과들을 해석하기 위한 적절한 대조군을 실험에 포함시키는 것이 중요하다. 몇몇 연구들이 산화 스트레스가 노화와 비례한다고 주장하지만 그렇지 않다고 주장하는 보고들도 있다. 따라서 산화로 인한 손상과 노화 사이의 연관성은 아직 부족한 실정이다. 한가지 예로 벌거숭이 두더지쥐는 일반 쥐에 비해 산화로 인한 손상이 훨씬 더 많이 일어나지만 10-15배 더 긴 수명을 가진다. 더군다나 (*Gpx1*, *Sod2*&*Trx2*)의 유전자 손실과 (*Sod1*&*Sod2*)와 같은 유전자의 과발현이 산화로 인한 손상은 크게 변화시키지만 수명에는 영향을 미치지 않는다는 점은 산화로 인한 손상과 수명과의 연관성에 의문을 가지게 만든다. 또한 인간의 경우 산화 스트레스를 줄이기 위한 항산화제를 먹는 시도들이 오히려 해를 입힌다는 보고도 있다. 이러한 이질적인 결과들의 이유는 노화에서 활성산소(ROS)의 역할이 손상의 원인일 뿐 아니라 세포 신호전달에서 중요한 역할을 하는 고분자로 작용하는 역할로 설명할 수 있다.

ROS는 그것을 제거하는 시스템의 수용력보다 더 클 경우에 세포에 해를 입힌다. ROS의 생성에 주로 기여하는 것은 미토콘드리아의 내부 막에 위치한 호흡연쇄(respiratory chain)의 1번과 3번 복합체인 것으로 생각된다. 전에는 1-2%의 세포 산소가 과산화물(O₂)로 바뀐다고 알려졌으나 현재는 0.1% 이하인 것으로 추정되고 있다. 일단 O₂가 생성될 경우 이것은 SOD2라는 효소에 의해

과산화수소(H_2O_2)로 바뀌게 된다. O_2^- 나 H_2O_2 모두 DNA에 반응성이 높다(손상을 시킬 능력이 크다). 하지만 H_2O_2 는 철 이온(Fe^{2+})을 이용한 펜톤 화학(Fenton chemistry) 작용을 통해 반응성이 아주 높은 수산화기(hydroxyl radical) OH^* 로 변하게 되고 이는 세포 내의 어떤 고분자와도 반응할 수 있게 된다. 이러한 현상을 방지하기 위해 H_2O_2 는 미토콘드리아의 GPX1이나 PRDX3에 의해 물로 변환된다. 이에 더하여 TFAM이라는 단백질은 mtDNA를 둘러싼 미토콘드리아 핵양구조(nucleoid)를 만들어 ROS의 공격으로부터 DNA를 보호한다.

mtDNA에서 통상적으로 연구되는 산화적 손상은 구아노신(guanosine)이 산화된 8-oxo-dG이다. 이것은 전체 DNA에 중에서 10^{-5} - 10^{-6} 의 빈도로 발견되며 아데노신(adenosine)과 결합하기 때문에 G-T 변환을 일으켜 돌연변이를 일으키는 것으로 알려졌다. 하지만 미토콘드리아의 경우 POLY가 이런 변환을 일으키지 않고 올바른 핵산을 넣을 확률이 높기 때문에 미토콘드리아에서는 이러한 변환이 일어날 확률이 적을 것이라고 생각된다. 더욱이 MTH1과 BER 효소가 8-oxo-dGTP를 제거하기 때문에 변환이 일어날 확률을 더욱 적게 만든다. 또한 변환이 일어나더라도 MUTYH DNA 탈당(glycosylase) 효소가 이러한 변환을 다시 제거하게 된다. 나이든 사람과 젊은 사람과의 뇌의 미토콘드리아 돌연변이를 비교했을 때 나이에 따른 돌연변이 축적을 관찰할 수 있지만 8-oxo-dGTP에 의한 돌연변이 패턴과는 다르게 관찰되었다. 대신 이러한 돌연변이는 복제 중의 에러나 자발적인 탈아미네이션(damination)가 중심인 것으로 알려졌다. 따라서 산화적 손상이 mtDNA의 중요 원인이 아닐 수 있다는 합리적인 판단이 가능하다. 이러한 상황은 산화적 손상에 의한 mtDNA의 돌연변이와 그로 인한 산화물의 생성 증가와 그로 인해 다시 돌연변이로 이어지는 악화성 사이클이 일어나지 않음을 암시한다. 이를 뒷받침하는 것으로써 mtDNA 돌연변이를 가지는 쥐가 산화적 스트레스나 손상의 증거가 보이지 않음을 들 수 있다.

5. mtDNA 점 돌연변이가 줄기세포 기능에 영향을 끼치는가?

mtDNA의 점 돌연변이는 위, 대장, 간의 줄기세포에서 축적되며 이것은 분화된 세포의 IV번 복합체(COX)의 결핍을 가져온다. COX의 결핍은 나이에 따라 증가하며 줄기세포에서 발생한 mtDNA의 점 돌연변이가 노화에 기여한다고 추측할 수 있다. mtDNA와 줄기세포 기능 이상과의 관계는 동형 mtDNA 돌연변이 쥐에서 연구가 진행되어 왔다. 3-7개월된 쥐의 소장엔 쌓인 mtDNA 돌연변이는 OXPHOS 기능 이상을 가져오며 나이든 사람과 쥐에서 관찰된 미토콘드리아 형태 변형과 일치한 형태 변형이 관찰된다. 이러한 쥐의 소장에서 유래한 오가노이드(organoid)는 발달이 완벽하게 되지 않으며 이는 상피 줄기세포의 기능 이상을 말한다. 더욱이 이 쥐의 조혈줄기세포는 비정상적인 적혈구 분화를 보이며 이로 인해 6개월 된 쥐는 심각한 빈혈이 발생한다. 하지만 백혈구 계열에는 이상이 관찰되지 않았다. 또한 휴지기 상태의 신경 줄기세포가 적으며 분리된 신경줄기세포의 자기 재생(self renewal)이 줄어들어 관찰되었다. 종합해볼 때 mtDNA 돌연변이 쥐에서 발견된 다양한 표현형은 mtDNA의 돌연변이가, 아마도 에너지 생성 결핍이나 ROS를 통한 신호전달을 통해 줄기세포의 기능에 직접적인 영향을 끼친다는 것을 강하게 시사한다.

6. 질병과 노화에서의 mtDNA의 결손의 역할

한 개의 커다란 결손을 가진 높은 레벨의 mtDNA 돌연변이는 아동에게 다양한 시스템 질병을 야기하며 성인에게는 만성적인 안근 마비를 동반한 근신경 질병을 야기한다. 이러한 결손들은 대부분 유전되지 않고 자발적으로 발생한다. 이것 외에도 또한 여러 개의 큰 결손들이 발생하는 조건들이 있는데 이것들은 유전이 되며 mtDNA의 복제나 핵산의 합성 및 수송을 담당하는 유전자에 돌연변이가 생길 경우 발생한다.

쥐의 mitofusin 1과 2의 결손(knockout) 마우스는 골근에서 미토콘드리아 바깥 막의 융합이 현저하게 감소하며 mtDNA의 결손 증가가 관찰된다. 하지만 결손된 mtDNA의 범위는 넓지만 결손된 mtDNA의 레벨은 현저하게 적다(105개의 핵 당 1개의 mtDNA 결손). 이와 반대로 미토콘드리아 안쪽 막의 융합을 담당하는 OPA1은 mtDNA의 결손 레벨의 증가가 보이지 않으며 이는 mitofusin의 낙아웃에서 관찰된 결손이 미토콘드리아의 융합과 분열과 관련된 것이 아닐 수 있음을 제시한다. mtDNA의 결손의 발생은 노화와 노화와 관련된 질병과 비례한다. 이러한 경우 전체 조직에서 mtDNA의 결손의 양은 적지만 각 각의 세포에서 발생한 결손은 아주 클 수 있다. mtDNA의 결손은 뇌, 각막, 골근, 정자, 자궁 그리고 심장과 같은 몇몇 조직에서 나이에 따라 증가하는 것으로 알려졌다. 더욱이 파킨슨병의 환자는 도파민 뉴런에서 높은 레벨의 mtDNA 결손을 가지는 것으로 알려졌다. 하지만 알츠하이머 환자에게는 이러한 현상이 관찰되지 않은 것으로 보아 모든 노화 관련 질병에서 mtDNA가 공통적으로 나타나는 것 같지는 않다.

mtDNA의 결손은 조직마다 다르며 세포마다도 그 정도가 다르다. 이러한 모자이크와 같은 특성 때문에 PCR에 기초한 방법으로는 조직 전체를 사용한 샘플에서는 항상 적은 레벨의 mtDNA 결손만 관찰되었다(10% 미만). 반면 단일 세포에 기반을 둔 접근법으로는 각각의 세포에서 높은 레벨의 결손을 관찰할 수가 있다. 사람과 다른 포유류에 대한 서술적인 연구에 더해 미토콘드리아에 타깃할 수 있는 제한효소를 선택적으로 발현시킬 수 있는 쥐 모델이 개발되었다. 이 쥐들은 mtDNA 결손이 쌓이고 OXPHOS 능력이 저해되는데 이를 통해 mtDNA 결손이 심각하게 높게 유지될 경우 생체에 심각한 영향을 초래할 수 있다는 것을 알게 되었다. 이러한 결과들은 mtDNA 결손이 최소한 몇몇 세포에서 노화와 관련된 OXPHOS 기능 이상을 일으키는 숨겨진 원동력이라는 사실을 제안한다.

대부분의 mtDNA 결손은 미토콘드리아 질병의 원인이든지 아니면 노화에서 발견되는지에 상관없이 mtDNA에 주요한 영향을 미치며 이는 두 개의 카테고리로 분류된다. 대부분의 결손은 타입1 결손이며 이는 동질 혹은 근 동질 반복서열 사이에 위치한다. 이에 해당되지 않을 경우 타입2 결손으로 분류되며 머리핀(hairpin), 십자가 형태 그리고 G-4겹 형태의 이차 구조를 갖게 된다. 이 두 경우에서 복제 기능 하락이 결손 발생의 원인으로 믿어진다.

결손이 일어난 선형의 mtDNA 분자들은 위에서 언급한 타입과 다른 특별한 하위그룹으로 분류된다. 선형 mtDNA 분자들의 결손은 mtDNA 돌연변이 생성 쥐와 파리 모두에서 관찰되며 또한 *MGMG1* 유전자에 돌연변이가 발생한 환자에서도 발견된다. mtDNA 돌연변이 쥐에서는 선형 결손의 양이 전체 조직에서 비슷하고 시간의 경과에 따라서도 큰 차이가 없다. 하지만 다른 모델에서는 선형 mtDNA 분자들이 미토콘드리아에서 빠르게 분해되는 것이 보고되었으며, 이는 이러한 결손이

실패한 복제 생성물이기 때문에 빠르게 사라진다는 것을 말한다. 흥미롭게도 초파리와 쥐 모두에서 선형 결손의 깨지는 지점이 복제 시작 지점에 위치함이 발견되었다. 최근에 보고된 이 모델은 mtDNA 돌연변이 쥐에서 선형 결손이 어떻게 발생하는지를 설명한다. 이 모델에 따르면 복제가 시작되는 지점에서 붙여질 수 없는 뒀개(non-ligated flaps)가 생성이 되고 mtDNA 복제가 끝나는 것을 막으며 염기서열을 깨뜨리게 된다. 하지만 실제 동물 모델에서는 이러한 발생이 적게 일어나기 때문에 조로 현상이 나타나지는 않는다. 중요한 것은 *MGME1* 돌연변이 환자들은 조기 노화 현상을 보이지 않으며 노화된 동물들에서 선형 결손이 나타나지 않는다는 점인데 이는 선형 결손이 노화에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

7. 생성을 통한 미토콘드리아 회춘

세포들은 내 외부의 신호들에 반응하여 미토콘드리아 생성을 통해 에너지 변환을 늘릴 수 있다. 미토콘드리아 관련 질병을 가진 환자의 호흡 사슬(respiratory chain)이 결핍된 세포들에서는 막대한 미토콘드리아 생성이 일어나는 것이 종종 관찰된다. 근육에서는 소위 너털너털한 적색 섬유에서 2번 산화 복합체(SDH)의 활성이 올라가 있음에도 COX 효소 활성이 사라져 있음을 알 수 있다. 이러한 경우 막대한 미토콘드리아 생성의 증가도 전체적인 에너지 공급을 회복할 수 없게 된다. 무작위적인 mtDNA의 돌연변이로 인해 늘어난 생성은 두 가지 가능한 결과를 가진다. 첫째는 이러한 생성 증가로 인해 전체적인 에너지 공급이 늘어나 세포의 생존이 가능하다는 것이고 두 번째로는, 그렇지 못할 경우 돌연변이가 일어난 mtDNA가 지속적으로 확장되어 높은 레벨에 이르게 되고 에너지적 재앙을 초래하여 세포 사멸을 일으키게 된다. 증가된 미토콘드리아 생성은 그 자체가 에너지를 소모함에도 불구하고 세포 기능을 증폭시키기 위한 바람직한 과정이라고 생각된다. 미토콘드리아 기능 이상과 더불어 미토콘드리아 생성은 또한 운동, 호르몬 그리고 아마도 식이 제한 등 외부 자극에 의해 증가된다. 이러한 신호들에 의해 미토콘드리아 생성이 어떻게 증가되는지는 완벽히 이해되지 않았지만 몇 가지 진화적으로 보존된 신호전달 경로들이 포함되는 것으로 생각되고 이는 mTOR, AMPK 그리고 sirtuin이 있다.

위에 언급된 경로들 중 많은 부분은 전사보조인자인 PGC1- α 로 수렴한다. 이러한 전사 보조인자들은 다양한 세포 작용에 참여하지만 대부분 미토콘드리아 대사 측면에서 연구가 많이 되어왔다. PGC1- α 결손 쥐는 생존에 지장이 없고 약간의 미토콘드리아 기능 이상을 보인다. 전통적으로 PGC1- α 는 운동과 식이제한에 의한 미토콘드리아 생성을 매개하는 것으로 알려져 있으나 이러한 가정에 대한 의문이 최근에 제기되고 있다. 쥐에서 PGC1- α 의 과발현은 해당작용을 하는 속근(fast-twitch)에서 산화작용을 하는 만근(slow-twitch)으로 바뀌는 근섬유 타입의 변화를 일으키는 것으로 알려져 있지만 이러한 변화가 얼마나 중요한지에 대해서는 자연형(wild type) 쥐에서는 잘 알려져 있지는 않다. PGC1- α 의 과발현은 근섬유 타입 변화는 미토콘드리아 생성과 연관되어 있으며 이것은 아마도 생성 자체를 촉진시키는 것보다 분화작용의 일부로 생각된다. 신경과 같은 다른 조직에서 PGC1- α 의 과발현은 미토콘드리아 생성에서 미미하거나 거의 변화를 주지 못했다. 중요한 점은 흑질(substantia nigra)에서 PGC1- α 의 과발현은 도파민 생성 신경을 상실시켰다는 점이다. 더군다나 PGC1- α 를 강하게 과발현하였을 경우 근육 감퇴와 확장성 심근증을

일으킨다. 하지만 이러한 현상에서 어느 정도가 과발현 특이적으로 일어나는지는 확실치가 않다.

PGC1- α 와 PGC1- β 결손 쥐는 생존에 문제가 없고 미미한 미토콘드리아 표현형을 보인다. 하지만 PGC1- α/β 가 모두 결손될 경우 심장 결함으로 생후 2주 안에 죽게 된다. 덧붙여서 근육 특이적인 PGC1- α/β 결손은 미토콘드리아와 핵에 부호화(encoding)된 OXPHOS 하위 단백질들의 전사의 저하로 미토콘드리아 호흡이 완벽하게 줄어들어있다. 하지만 미토콘드리아의 모양, 숫자, 밀도, mtDNA 복제 숫자 등은 차이가 없는 것으로 보아 미토콘드리아 생성이 절대적으로 PGC1- α 와 PGC1- β 에 절대적으로 의존적이지는 않음을 보여준다.

8. 미토콘드리아 생성 유도의 긍정적인 효과

증가된 미토콘드리아 생성이 미토콘드리아 기능을 증진시킬 수 있다는 설명을 하는 몇 가지 보고가 있다. 미토콘드리아에 균질한 돌연변이로 인한 질병인 LHON을 가진 환자들의 미토콘드리아는 정상인에 비해 미토콘드리아의 질량과 mtDNA의 복제 숫자가 낮은 것으로 알려져 있다. 이러한 결과는 증가된 미토콘드리아 질량이 보호 효과를 가짐을 제안한다. 생성 증가의 가능성이 있는 긍정적인 효과는 모델 동물에서 연구가 되었다. 랫(rat)에 식이 제한을 하여 미토콘드리아 생성을 늘리더라도 노화에 따른 mtDNA 결손은 영향을 받지 않았다. 이와 반대로 근육 특이적인 PGC1- α 의 과발현은 IV번 복합체의 조립에 문제가 있는 *surf1* 결손 쥐의 노후 상태에서 미토콘드리아 표현형을 증진시켰고 mtDNA 돌연변이 쥐의 조기 노화 현상의 몇 가지 부분을 완화시켰다. mtDNA 돌연변이 쥐의 노화 표현형이 미토콘드리아 생성 증가에 의해 증진되었다더라도 증가된 mtDNA 복제는 혼종의 mtDNA 돌연변이가 낮은 레벨로 유지되게 만든다. 유전적 접근법에 더하여 AICAR를 이용하여 약리학적으로 생성을 활성화시킬 경우 미토콘드리아 OXPHOS 유전자의 발현과 미토콘드리아 생성이 COX 결합에 문제가 있는 *Surf*, *Cox15* 그리고 *Sco2* 결손 쥐에서 증가되는 것을 관찰할 수 있었다. AICAR는 또한 *Sco2* 결손 쥐에서 운동 능력을 향상시켰다. 이러한 현상은 *Cox15* 결손 쥐에서는 관찰되지 않았다. 이와는 반대로 PPAR를 전반적으로 활성화시키는 bezafibrate는 위에서 말한 두 모델 쥐 모두에서 독성 현상이 관찰되었고 미토콘드리아 증진 효과는 나타나지 않았다. 이를 종합하였을 때 실험 결과들은 미토콘드리아 생성을 유발하였을 경우 미토콘드리아 기능 이상을 완하시킨다는 것을 제안한다. 하지만 미토콘드리아 질병에 위와 같은 치료 전략을 쓰기 위해선 부정적인 현상에 대해 관련된 경로나 메커니즘연구가 필요한 실정이다.

9. 오토파지(Autophagy)와 미토콘드리아

라이소좀(lysosome)의 발견 후 얼마 지나지 않아 미토콘드리아 같은 세포질 내의 구성요소들이 라이소좀에 있을 수 있음이 관찰되었고 1963년에는 De Duve가 오토파지라는 용어를 고안하였다. 오토파지는 오늘날 세포질의 일부가 라이소좀으로 전달되어 분해되는 작용으로 여겨진다. 이러한 조절되는 세포 내의 고분자 물질의 이동은 중요한 굶주림 반응이고 손상을 입은 소기관이나 단백질 응고체를 제거하고 세포 질량을 조절하며 세포 내 병원균을 제거한다. 노화 연구

영역에서 이 작용을 이해하기 위한 막대한 노력이 들여지고 있는데 이는 노화가 진행될수록 오토파지 작용이 줄어들기 때문이다. 모델 동물에서 손상된 오토파지는 수명을 단축시키며 오토파지를 증진시킬 경우 수명이 증가된다.

미토콘드리아 오토파지는 마이토파지(mitophagy)로 명명되었으며 최소 세 가지 상황이 이 작용을 일으킨다. 첫 번째는 굶주림과 같은 대사적 변화로 비선택적 오토파지가 작동된다. 두 번째로는 발달 중에 조절되는 오토파지로 정자나 적혈구 같은 세포들이 분화할 때 프로그램된 미토콘드리아 제거를 위한 오토파지가 있다. 마지막으로 비정상적인 미토콘드리아를 제거하기 위한 것이다. 이 작용은 PINK1-Parkin이 매개하는 미토콘드리아 품질관리 시스템으로 알려져 있다. 이러한 개념이 매우 널리 알려졌다 하더라도 이 개념은 서로 대치되는 실험 결과들로 인해 막대한 논란에 둘러싸여 있다. PINK1은 세린(serine)/트레오닌(threonine) 인산화 효소로 미토콘드리아의 바깥막에 위치하는 것으로 알려져 있다. 하지만 이 단백질은 미토콘드리아의 막간 공간이나 미토콘드리아 내부의 단백질도 인산화할 수 있는 것으로 알려져 있다. 한 최근 보고는 두 가지 PINK1 풀(pool)이 존재하며 미토콘드리아 바깥막에 위치한 전체 길이의 형태와 세포질에 위치한 잘린 짧은 형태로 이루어져 있으며 각각이 parkin이 E3 유비퀴틴(ubiquitin) 접합 효소인 Parkin을 활성화하거나 억제하는 것으로 알려져 있다. 미토콘드리아 막 전위가 사라질 경우 PINK1은 잘리지 않고 미토콘드리아 바깥막의 단백질을 인산화 하여 Parkin을 그곳으로 이끌게 된다. Parkin에 의해 매개된 유비퀴티네이션은 궁극적으로 미토콘드리아를 오토파지의 타겟이 되는 것으로 믿어진다.

질적 조절을 위한 메커니즘으로서 마이토파지는 주로 세포주(cell line)에서 연구가 되었으며 이는 다소 실험적으로 인위적인 조건들이다. 대표적으로, 형광택이 달린 Parkin을 세포주에 과발현시킨 후 CCCP등을 이용하여 막 전위를 탈극시키는 방법이 있다. 이러한 조건들에서 Parkin은 PINK1 의존적으로 미토콘드리아로 이동하게 되고 짧은 시간 후에 미토콘드리아가 라이소좀과 같이 위치해 있는 것을 관찰할 수 있다. 이러한 실험들에서 한가지 주의해야 할 점은 CCP와 같이 양전자 이동을 시키는 미토콘드리아에 선택적으로 작용하지 않고 모든 세포막에 작용한다는 점이다. 사실 CCCP를 세포에 처리하는 것은 심지어 미토콘드리아 염색약이 미토콘드리아와의 결합과 상관없는 라이소좀도 염색을 하게끔 만든다. 양성자 전위를 사라지게 하는 것은 보통 PINK1과 Parkin의 과발현과 짝지어져서 이루어지고 때로는 HeLa 세포와 같이 Parkin의 내재적으로 발현되지 않는 세포주들에서도 이루어지기 때문에 이러한 실험 환경이 실제 생리를 대변하는지에 대한 의문이 있다. 예를 들면 PINK1을 과발현하고 인위적으로 라이소좀이나 페록시좀(peroxisome)에 위치하게 할 경우 Parkin을 이들 소기관에 위치하게 만들 수 있고 심지어 페록시좀이 오토파지되게 한다. 이에 더하여 Parkin을 과발현하는 것은 대량의 오토파지를 일으키는데 충분한 것처럼 보인다. Parkin 과발현 연구는 종종 EGFP를 형광 표지로 사용한다. 이 표지는 세포 내에서 보통 아무 영향을 끼치지 않은 것으로 여겨지지만 몇몇 연구들은 이 표지가 아마도 세포의 기능에 영향을 미칠 수 있음을 제안한다. 이러한 질적 조절 시스템이 생체에서 기능이 망가진 미토콘드리아 양을 줄일 수 있는지에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 우리는 도파민 뉴런에 Tfam이 결손된 쥐가 점진적인 파킨슨 질병을 일으킬 수 있음을 연구하였다. 이러한 도파민 뉴런이 심각한 미토콘드리아 기능 이상을 겪음에도 파킨슨 이러한 미토콘드리아로 이동하지 않았다. 또한 Parkin의 결손이 이러한 표현형을 더 악화시키지도 않았다. 이러한 결과들은 실제 생체에서는 파킨이 기능이 망가진

미토콘드리아에 위치하거나 그 미토콘드리아를 제거하지 못함을 제안한다. 이러한 결과들을 종합해 볼때 아직까지는 포유류 조직에서 망가진 미토콘드리아를 오토파지를 통해 질적 조절 여부에 대한 불확실성이 있다고 할 수 있다.

10. 미토콘드리아 기능 조절을 위한 번역 후 수정(posttranslational modification, PTM)

몇 가지의 미토콘드리아 번역 후 수정은 효소의 활성화와 단백질-고분자 간의 결합에 영향을 주는 것으로 알려졌다. 대표적으로 교과서적인 예는 피루비산(pyruvate) 탈수소효소 (dehydrogenase)의 가역적인 인산화이며 좀더 최근에는 ROS에 의한 티올(thiol)기의 변형이 가능성 있는 세포 신호전달 메커니즘으로 대두되었다. 세 번째 PTM은 라이신(lysine) 잔기의 아세틸화이지만 이 변형의 중요성은 아직 의견이 분분하다. 단백질의 아세틸화는 아세틸코에이(acetyl-CoA)에 의해 효소 작용없이 화학적으로 일어나거나 아세틸전이효소(acetyltransferase)에 의해 일어나는 효소적 작용이 있다. 아세틸화는 라이신 탈아세틸효소(deacetylase)에 의해 제거되며 이는 NAD⁺라는 대사물질을 기질로 사용하게 된다.

포유류에서 가장 잘 연구된 탈아세틸효소는 서투인(sirtuin)으로 SIRT1부터 SIRT7까지 일곱가지의 세부 형태를 가지고 있다. 탈인산화효소의 이러한 분류에도 불구하고 몇몇의 포유류 SIRT는 사실상 약하거나 아니면 전혀 탈아세틸 활성을 가지지 않는다. 대신 SIRT4의 경우 디리포레이션(delipolyation)이나 ADP 리보실레이션(ribosylation) 기능을 가지거나 SIRT5의 경우 탈숙신(desuccinylase) 기능을 가진다. Sirtuin은 노화 연구 분야에서 각광받고 있는데 그 이유는 Sirtuin을 과발현시킬 경우 수명에 긍정적인 영향을 주는 것으로 알려졌기 때문이다. Sirtuin 중 가장 잘 알려진 SIRT1은 핵에서 PGC1- α 를 통해 미토콘드리아 생성을 촉진시키는 것으로 알려졌다. SIRT1의 활성화는 기질인 NAD⁺의 농도에 따라 증가하는 것으로 알려졌으며 NAD⁺를 사용하는 또 다른 효소인 PART1을 제거할 경우에도 올라가는 것으로 보고되었다. SIRT3-5는 미토콘드리아에 위치하는 것으로 알려졌고 세포 메타볼리즘 경로에 깊게 관여하는 것으로 알려졌다. 하지만 몇 가지 이유로 이러한 아세틸화, 탈아세틸화가 직접적으로 메타볼리즘에 영향을 미치는지에 대해서 의문이 제기되고 있다. 첫 번째는 미토콘드리아는 지질 대사의 결과로 Acetyl-Coa 농도가 높아 효소 비의존적인 아세틸화가 많이 발생하고 이와 더불어 효소 의존적인 아세틸화를 뒷받침할 효소가 아직 발견되지 않았기 때문이다. 따라서 sirtuin에 의한 탈아세틸화가 적극적인 조절 기작으로 작용하는 것이 아니라 단순히 환경의 요인으로 축적된 아세틸화를 제거하는 목적으로만 사용된다는 주장도 있다.

11. 앞으로의 전망

최근의 기술의 발전은 우리가 미토콘드리아를 바라보는 관점을 바꾸었다. mtDNA의 다양성을 이해하게 되었으며 이러한 돌연변이가 노화와 연관된 질병과 연관된 항상성과 재생 능력의 감소에 기여하는 것을 알게 되었다. 논의된 대로 이러한 돌연변이의 대부분은 복제 에러에 의해 유발되는 것으로 생각되며 활성산소 손상에 의한 것이 아님을 말하였다. 인체와 포유류 동물

모델을 통한 증거들이 mtDNA 돌연변이가 노화를 일으키는 손상을 유발하는 것을 나타내지만 mtDNA를 줄였을 때 실제 이러한 노화현상이 완화 되는지에 대한 상호적인 실험이 필요하다. 한 가지 실험적인 방법은 오토파지를 활성화 시킴으로써 손상을 입은 세포 소기관 제거를 촉진시키는 것이 있다. 시험관 실험에서는 이러한 방법을 통한 미토콘드리아 질적 관리가 이루어지는 것은 잘 알려져 있지만 실제 인체를 비롯한 포유류에서 이와 같은 메커니즘 관련 분자가 발견되지는 않았기 때문에 이에 대한 많은 연구가 필요한 실정이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

박도현(2017). 포유류 미토콘드리아(mitochondria)와 노화: 최신 경향. BRIC View 2017-R22
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2789> (Jul 27, 2017)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.