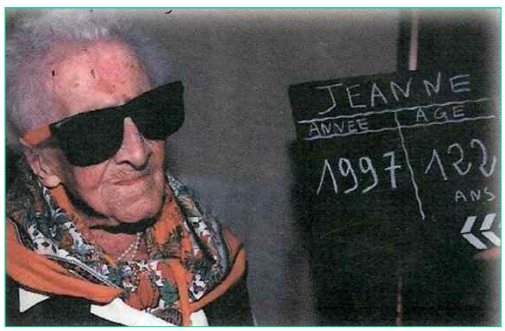
우리는 왜 노화하는가?

황은성

서울시립대학교 생명과학과

잔 루이즈 칼망 (*Jeanne Louise Calment*, 1875.2.21~ 1997.8.4)

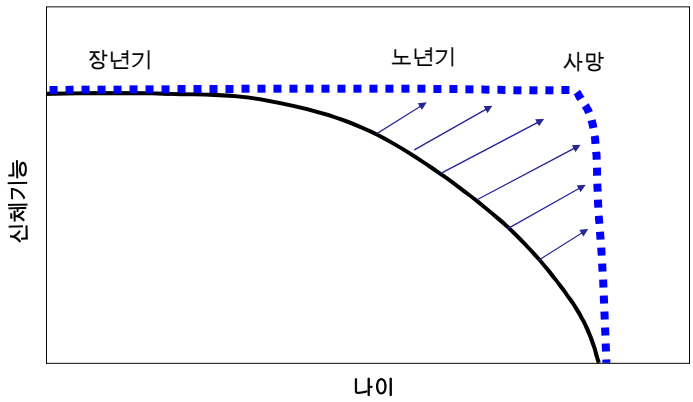
Jeanne Calment (1875-1997) at age 119



수명연장?, 노화제어?

무엇을 기대할 것인가?

체기능 변화의 직각화 (=건강수명의 극대화)



어떻게 이룰 것인가?

Why do we age? – 두가지 다른 가능성

1. 우리는 손상의 축적에 의한 노화한다. (손상축적설)
   - 이를 억제하면 무병장수가 가능할지도 모른다.

2. 우리는 원래 일정기간을 살고, 또, 살면서 노화하도록 프로그램되어 있다.
   - 이 프로그램을 억지로 조작하는 것은 괜찮을까?

1. 왜 우리는 노화하는가?

1. 그렇게 타고 났어..

- 우리는 원래 일정기간을 살도록, 또, 살면서 노화하도록 프로그램되어 있는 것이 아닐까?

(내재된 수명 프로그램)

노화하고 수명제한을 갖는 생물종

VS

영원히 노화하지 않고 죽지 않는 생물종

둘 중 어느 종이 지구역사상 여러 차례 있었었던 극한상황에서 살아남았을까?

"개체가 어느 정도 살다가 후손을 만들고, 이들에게 자원을 남겨주고 죽게."

→ 노화는 진화적으로 선택된 형질일 것이다!

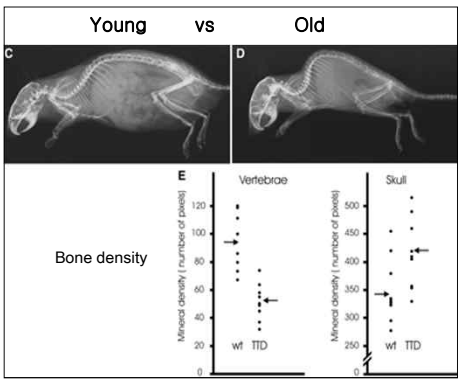
우리 몸에 내재된 프로그램?

1. 내재된 수명 프로그램

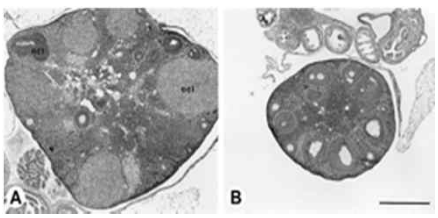
수정란 → 세포분열 → 10^{12} 개 세포

다 자란 후에도 세포들은 몸을 유지하고
조직의 기능을 수행하기 위해 꾸준히
세대교체를 한다!
그래서 지속적인 세포의 증식이 필요하다.

신체노화에서 가장 두드러진 변화?: 조직 실질의 위축과 기관 기능의 부전



Sharpless and DePinho, 2007



난소의 크기

우리는 우리를 구성하는 세포의 증식능력 고갈에 의해 노화하는 것은 아닐까?

고령자에서 유래한 세포는 젊은 사람에서 유래한 세포보다 낮은 분열능력을 갖는다.

나이증가에 따른 분열횟수의 변화

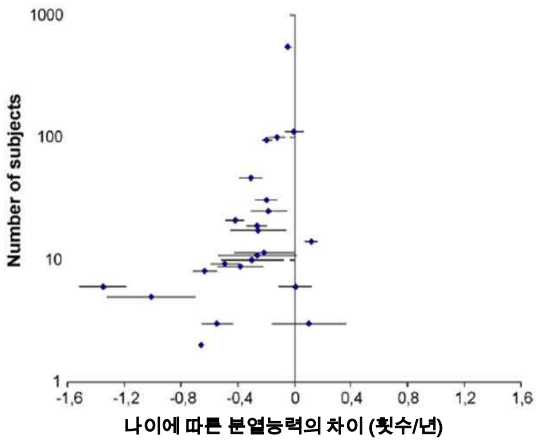
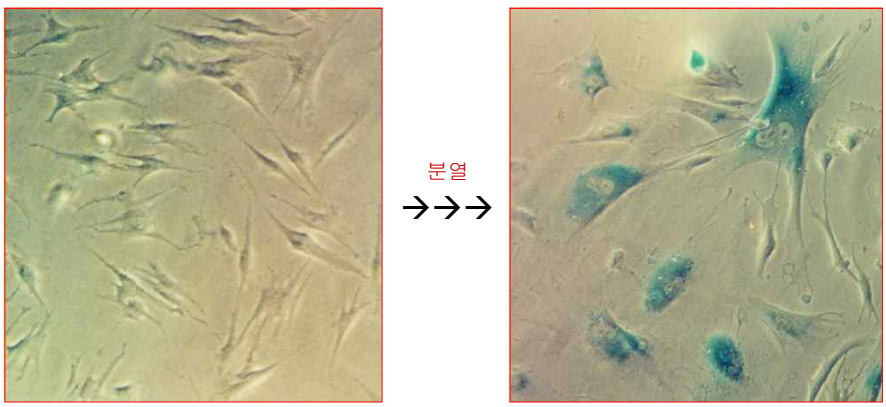


Fig. 3. Decrease in population doublings (PDs) per calendar age dependent on the number of subjects included in each study. The symbols indicate the change in the number of PDs ± S.D. per year increase in donor age. (Maier & Westendorp, 2009)

세포의 노화

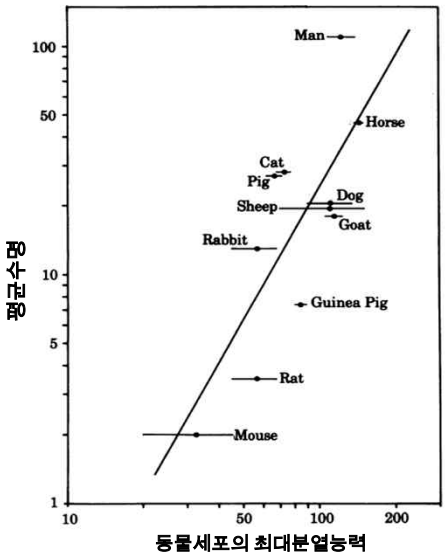
젊은 세포 → 분열 →→→ 노화상태의 세포



피부 섬유아세포의 노화

세포는 살면서 점차 증식속도가 줄어들어서 더 이상 분열하지 못하는 노화상태에 이른다.

동물의 수명과 세포증식능력 간에는 정비례적 상관관계가 있다.

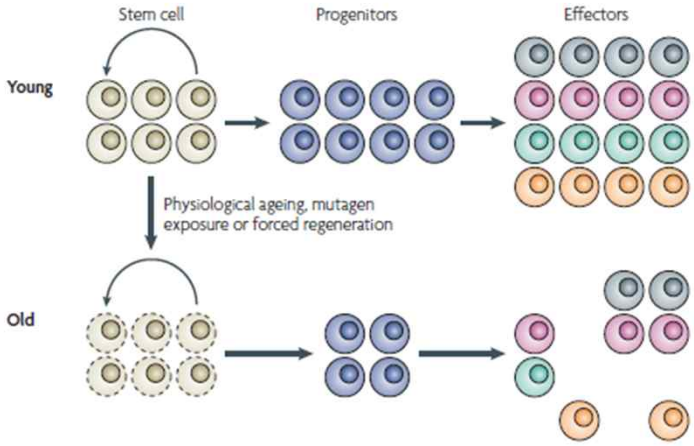


Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts *in vitro* and erythrocytes *in vivo* (Rohme D, 1981)

세포의 분열능력이 큰 동물일 수록 오래 산다.
그리고, 나이가 들면서 우리 몸의 세포의 분열능력은 점차 감소한다.

이는 세포의 분열능력의 감소와 그 한계로 인해 노화와 수명의 제한이 일어날 개연성을 제시하고 있다.

나이가 들면서 줄기세포의 증식능력이 점차 감소하고, 이로 인해서
조직의 실질감소와 기능의 저하, 나아가서 노화가 야기될 것이라 기대할 수 있다.

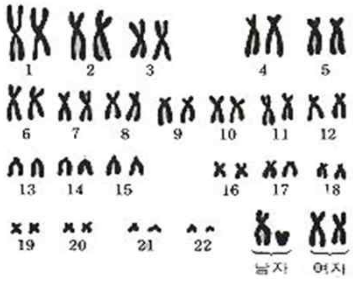


Norman E. Sharpless* and Ronald A. DePinho, 2007

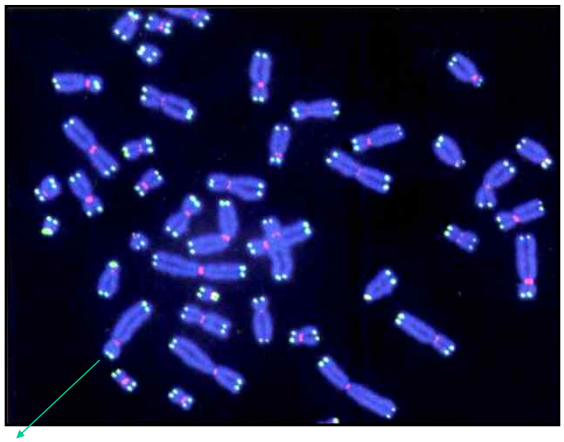
1. 내재된 수명 프로그램-첫번째

세포는 왜 노화하는가? 증식능력은 왜 제한되는가?

염색체 DNA 끝 부위인 텔로미어 (telomere)



사람의 염색체



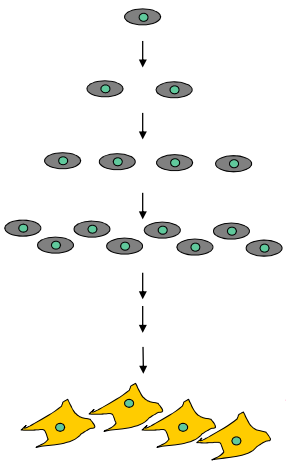
(TTAGGG)n
15 kbps

염색체 말단부위의 염기 서열의 반복

"텔로미어 짧아짐 telomere shortening"

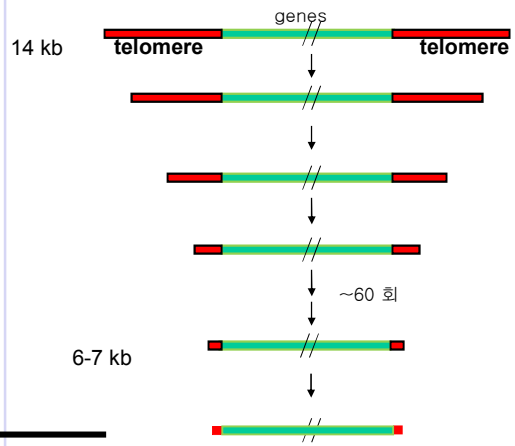
- 세포가 분열할 때마다 텔로미어 길이는 짧아진다. 그리고, 그 어느 한계까지 짧아지면 세포는 분열을 멈춘다.

세포 분열



세포노화

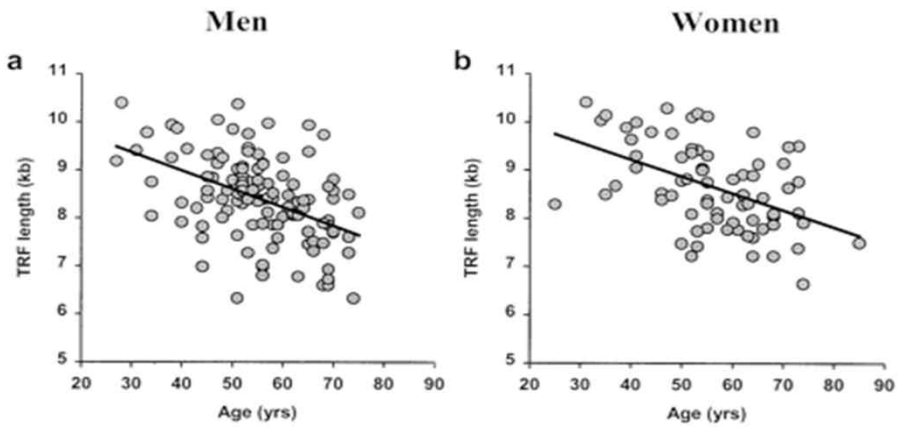
염색체 DNA 복제



염색체말단의 보호장치의 손실

텔로미어 짧아짐은 살아가면서 계속 일어나고 있다. 나이가 들면서 몸속 세포의 텔로미어는 점차 짧아진다.

즉, 텔로미어 길이와 나이는 반비례한다.



백혈구에서 나이와 텔로미어 길이는 상관관계.

Telomere Length as an Indicator of Biological Aging. Hypertension. 2001;37:381

나이가 들면서 텔로미어는 점차 짧아진다.

"노화 시계 (*Aging clock*)"

한편, telomere shortening은 산화적 스트레스에 의해 빨라진다.

Oxidative stress shortens telomeres

Thomas von Zglinicki

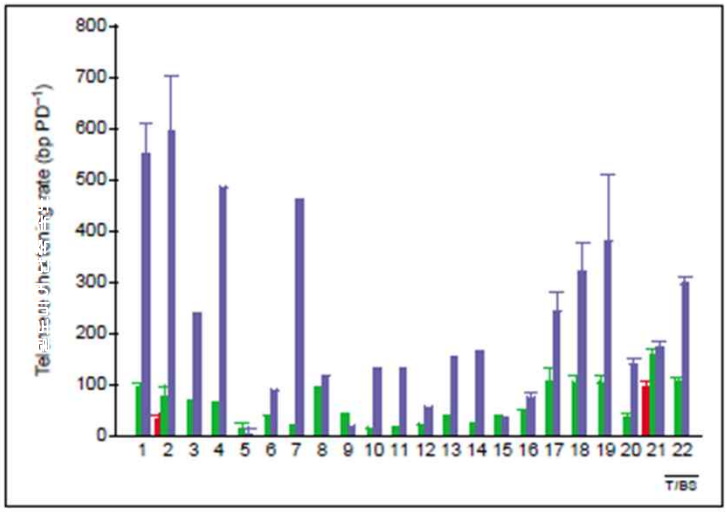


Fig. 2. Stress dependency of telomere shortening: data on telomere-shortening rates under conditions of decreased oxidative stress (red), standard cell culture (green) and increased oxidative stress (blue). The cells and conditions used were: 1, human embryonic fibroblasts (HEF) WI-38, normoxia/40%

Von Zglinicki, 2002

1. 내재된 수명 프로그램-두번째

장수유전자와 노화유전자

C. elegans (예쁜 꼬마선충: 수명 14-20일)

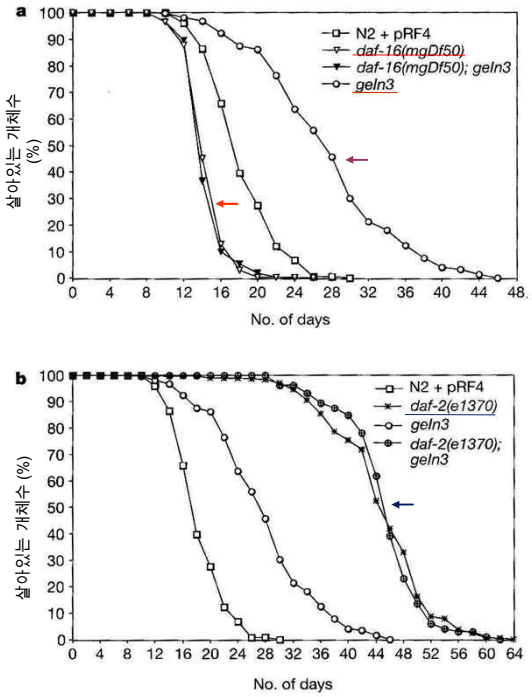
LETTERS TO NATURE

A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type

Cynthia Kenyon, Jean Chang, Erin Gensch, Adam Rudner & Ramon Tabtiang

Department of Biochemistry and Biophysics, University of California at San Francisco, San Francisco, California 94143-0554, USA

WE have found that mutations in the gene *daf-2* can cause fertile, active, adult *Caenorhabditis elegans* hermaphrodites to live more than twice as long as wild type. This lifespan extension, the largest yet reported in any organism[1], requires the activity of a second gene, *daf-16*. Both genes also regulate formation of the dauer larva, a developmentally arrested larval form that is induced by crowding and starvation and is very long-lived[2-4]. Our findings raise the possibility that the longevity of the dauer is not simply a consequence of its arrested growth, but instead results from a regulated lifespan extension mechanism that can be uncoupled from other aspects of dauer formation. *daf-2* and *daf-16* provide entry points into understanding how lifespan can be extended.



DAF-16 유전자의 손실
⬇
선충수명의 감소

Geln3 유전자의 과잉
DAF-2 유전자의 손실
⬇
선충수명의 증가

"노화유전자 대 장수유전자"

Tissenbaum & Guarente, Nature 2001

노화 및 장수 유전자들의 추가 발견

Age, Clk, Akt, …

→ 이들 유전자가 하는 일은 무엇인가?

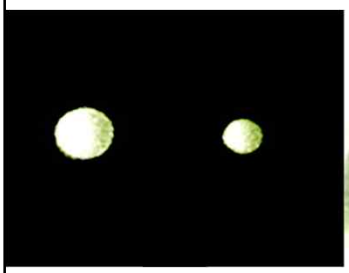
Insulin/IGF-1 신호전달 경로의 아이러니

성장기	성장호르몬 → Insulin/IGF-1 신호계 → **성장**
장년기	성장호르몬 → Insulin/IGF-1 신호계 → **노화**

Ins/IGF-1 신호계가 손상된 동물은 ○○○가 되지만 훨씬 ○○○다.

Ins/IGF-1 신호계가 손상된 동물은 난장이가 되지만 훨씬 오래산다.

IGF-1 신호계가 손상된 효모, 초파리와 생쥐



Sch9$^{-/-}$ yeast forms smaller colonies and survive 3x longer!

chico$^{-/-}$ flies are dwarfs and live 50 % longer!

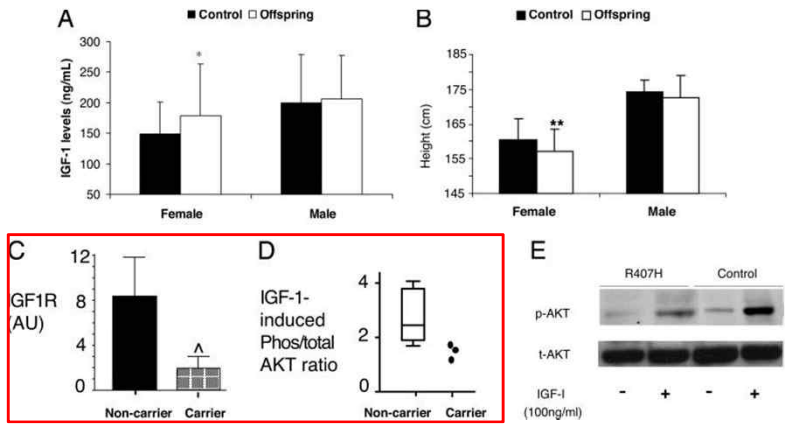
GHR/BP$^{-/-}$ mice (IGF-1 deficient) are dwarfs and live 50 % longer! Mice defective in GH secretion also are dwarfs and live longer !

Longo & Finch. Science. 2003

인간은?

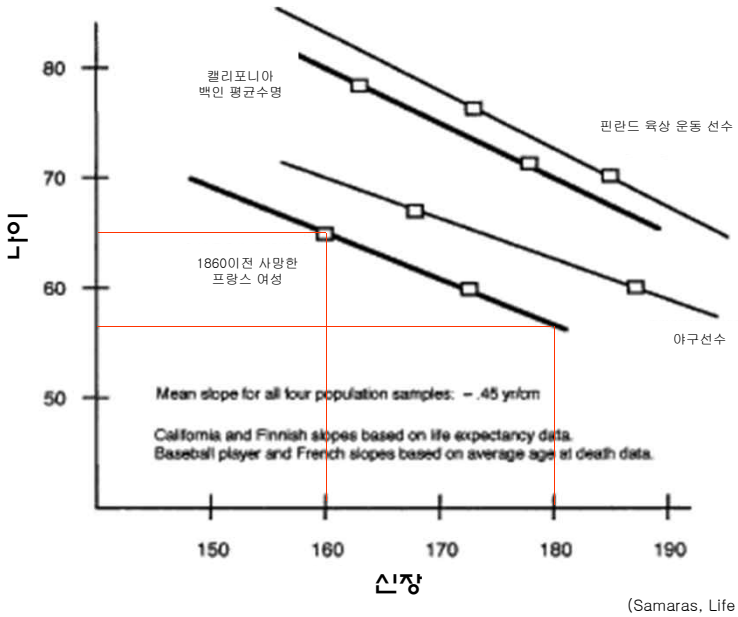
어떤 백세인들의 가계에서는 Ins/IGF-1 신호가 상대적으로 약하게 일어나고 있다.

Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians.
Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, Barzilai N, Cohen P.



IGF-1 신호가 상대적으로 약하게 일어나고 있다.

그러면, 키가 작은 사람은 오래사는가?

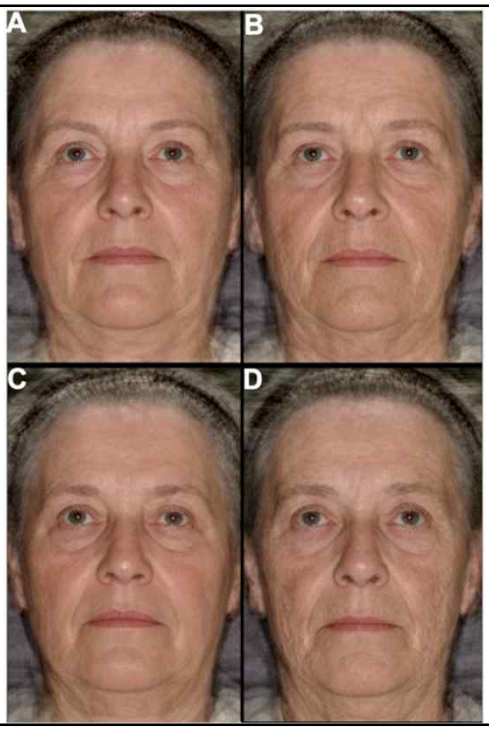


(Samaras, Life Sciences 2003)

우리의 수명은 유전자에 의해 조절되는 것 같다.

장수하는 가계가 있는 것은 이들 유전자 때문일 가능성도 있다.

그리고, 이는 우리의 수명이 프로그램되어 있다는 가설을 잘 지지하고 있다.



어째서 사람들은 서로 다른 속도로 노화하는가?

David A. Gunn, 2009. Plos One

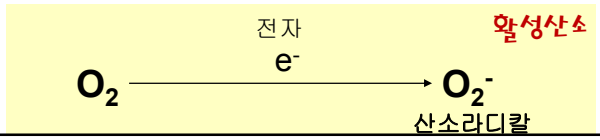
3. 외적 요인

우리는 살면서 손상을 받고 그 축적된 손상의 수준에 따라 다르게 노화하는 것일까?
(외적 요인)

3. 외적 요인

산화적 손상

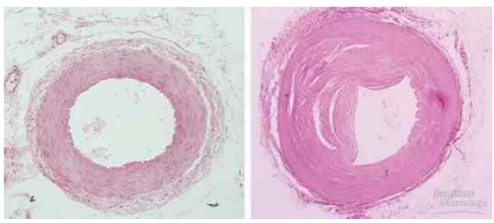
철도박물관 전시관에 있는 포스코에서 기증한 녹슨 철마의 모조품 (열차사랑 ilovetrain.com)



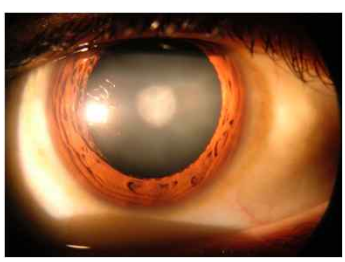
활성산소에 의한 손상 → 세포와 조직의 기능저하

- **당 :** AGE라는 복합물질 형성 → 퇴행성질환 유발 (동맥경화, 백내장..)
- **단백질:** 아미노산의 산화, 단백질간의 교차결합 → 기능손상, 피부탄력의 저하
- **핵산:** DNA 나선의 절단, 핵산염기 산화 → 유전체 손상, 돌연변이 유발
- **지질:** 불포화지방산 산화의 연쇄반응 → 세포막투과성과 기능저하 → 활성산소의 증폭

동맥경화



백내장



조로증 (progeria syndrome)

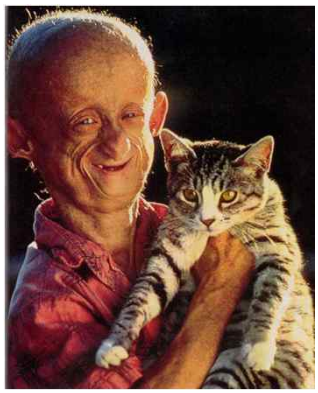
- 대부분의 조로증은 유전체를 온전하게 유지하는 기능의 손실과 관련이 있다.

Werner syndrome

Taking its toll. As a teenager (left) this Japanese American looked normal, but by age 48, the effects of Werner's syndrome were readily apparent. [Image credit: William and Wilkens Publishing Inc.]

- 유전체 손상을 교정하는 효소 RecQ helicase 결손

Hutchinson-Gilford progeria



- Lamin A 의 변이로 인한 핵의 유전체보호 기능 결손

(By Brian Capell and Darryl Leja)

활성산소, 자외선, X-선, 우주선

유전체의 손상
(돌연변이축적)

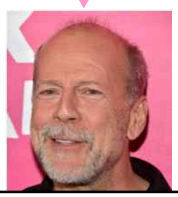
증식 억제

빈약한 고정능력

고정

세포노화

온전한 증식 지속

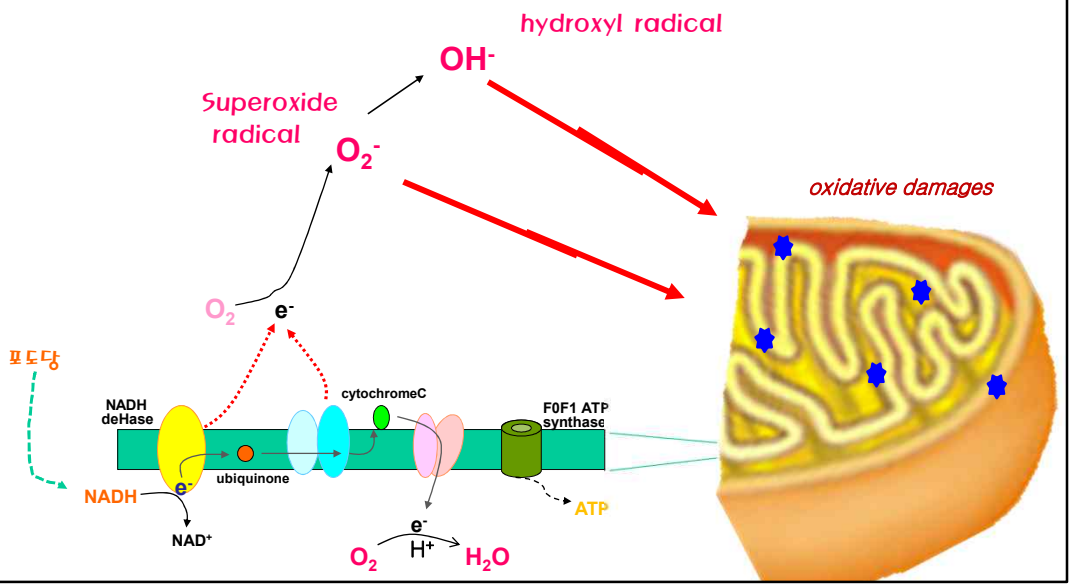


활성산소 (ROS), 도대체 어디서, 왜 만들어지는가?

미토콘드리아의 문제

2. 외적 요소

Oxidative stress: 우리가 흡인한 산소의 3 % 는 활성산소가 된다!



미토콘드리아와 활성산소 (ROS): 악성 순환 고리

발생한 ROS

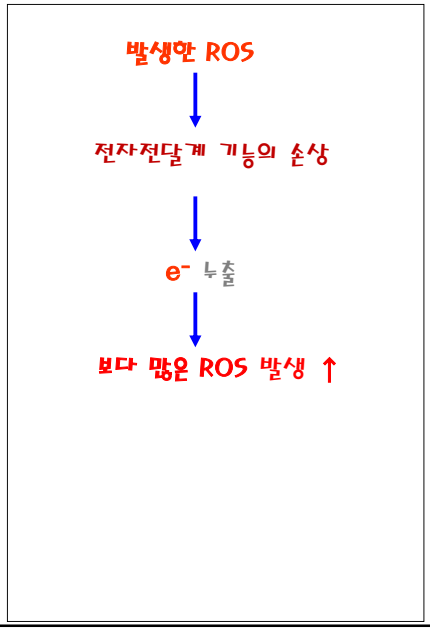
미토콘드리아와 활성산소 (ROS): 악성 순환 고리

발생한 ROS

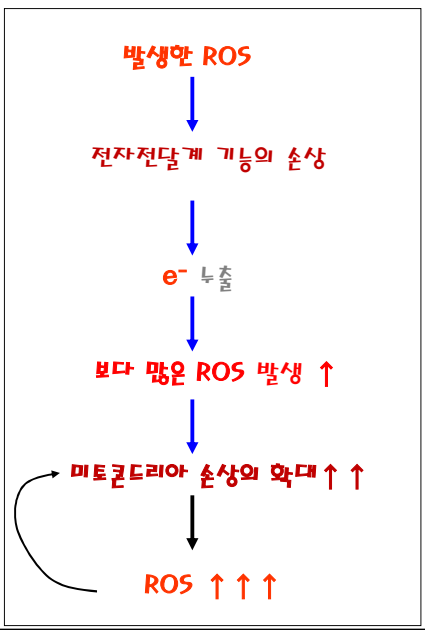
↓

미토콘드리아 기능의 손상

미토콘드리아와 활성산소 (ROS): 악성 순환 고리



미토콘드리아와 활성산소 (ROS): 악성 순환 고리



세포가 살아가면서 미토콘드리아의 기능은 점차 저하되고 활성산소의 발생은 점차 증가한다.
따라서, 미토콘드리아는 노화의 희생자이면서, 그 기능의 감소는 노화의 원인인자라고 볼 수 있다.

우리는 노화하고 수명제한을 받도록 프로그램되어 있기도 하지만,
또한, 살아가면서 산화적 손상이 축적되어 그 속도가 빨라지는 것 같다.

그렇다면 손상의 축적을 줄여서 그 속도를 늦출 수 있겠는가?

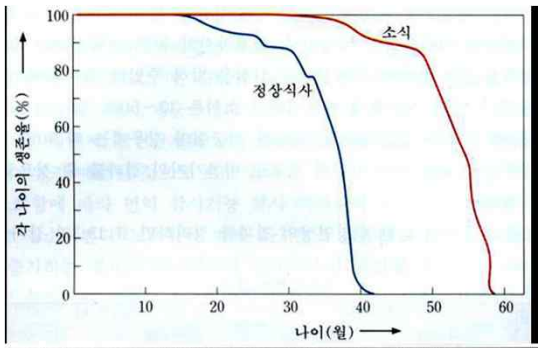
1. 활성산소 ↓
2. 손상의 제거 ↑

~~늙지 않을 수 있을까?~~
~~무한정 살 수 있을까?~~

어찌하면 건강하게 늙을 수 있을까?

1. 소식 (小食, Calorie restriction)과 소식에 기반한 접근

칼로리 섭취를 60 % 수준으로 제한 → 수명의 연장 + 장기기능의 유지



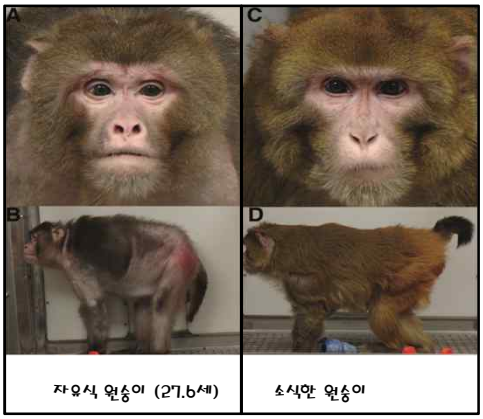
수명 / 동물	정상식사		제한식사	
	평균수명	최대수명	평균수명	최대수명
원생동물	7 일	13 일	13 일	25 일
물벼룩	30 일	42 일	51 일	60 일
거미	50 일	100 일	90 일	139 일
물고기	33 달	54 달	46 달	59 달
흰쥐	23 달	33 달	33 달	47 달
사람	75 년	110 년	?	?

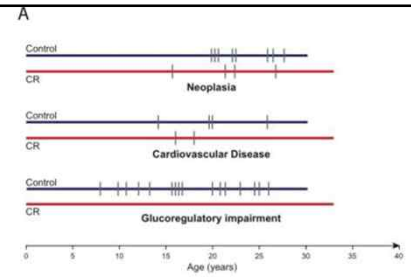
20가지 이상의 동물에서 효과 확인!

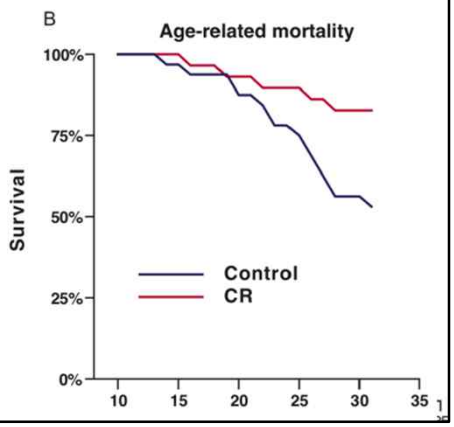
원숭이에서도!

Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys.

- Colman, 2009.







인간에서도 효과가 있을 것인가?

소식 전 7년간 소식 후

81.6 kg; BMI 26.0 kg/m^2

total and LDL cholesterol: 244 mg/dl and 176 mg/dl

HDL cholesterol: 37 mg/dl

혈당/ 혈압: 87 mg/dl and 144/87 mmHg

60.8 kg; BMI 19.4 kg/m^2

total and LDL cholesterol: 165 mg/dl and 97mg/dl

HDL cholesterol: 57 mg/dl

혈당/혈압: 74 mg/dl and 94/61 mmHg

Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans

Luigi Fontana,[1,2]* Linda Partridge,[3]* Valter D. Longo[4]*

2010. SCIENCE 328

마음껏 먹으면서 오래 살 수 있는
방법은 없을까?

소식은 인체에 어떻게 해서 건강장수를 야기하는가?

- 인슐린의 혈당제거효과 (인슐린 민감성)↑
- 혈액내 당과 인슐린의 수준 ↓
- 지방조직에서의 지방분해 ↑
- 미토콘드리아의 생합성↑
- 세포자가분해능의 증가 ↑

SIRT1 단백질의 발견: 소식은 SIRT1을 활성화시켜서 그 효과를 발현하는 것 같다!

소식	SIRT1 단백질의 작용
• 인슐린의 혈당제거효과 (인슐린 민감도)↑ ↑ • 혈액내 당과 인슐린의 수준 ↓ • 지방조직에서의 지방분해 ↑ • 미토콘드리아의 생합성↑ • 세포자가분해능의 증가 ↑	• 인슐린 민감도↑ • 인슐린의 분비 ↓ • 체내 지방생성 ↓ • 뇌하수체에서 성장호르몬과 IGF-1의 분비 ↓ • Insulin/IGF-1 pathway 차단/스트레스저항성 ↑ • 근육에서 미토콘드리아 생합성 ↑ • 세포자가분해 촉진

소식의 기전에 근거한 약물들

Vol 444|16 November 2006|doi:10.1038/nature05354 nature

ARTICLES

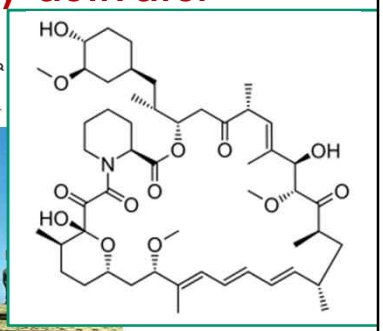
레스베라트롤은 고칼로리식을 한 쥐의 건강과 수명을 증진한다.

Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet

Joseph A. Baur[1]*, Kevin J. Pearson[2]*, Nathan L. Price[2], Hamish A. Jamieson[7], Carles Lerin[8], Avash Kalra[2], Vinayakumar V. Prabhu[3], Joanne S. Allard[2], Guillermo Lopez-Lluch[9], Kaitlyn Lewis[2], Paul J. Pistell[2], Suresh Poosala[4], Kevin G. Becker[3], Olivier Boss[10], Dana Gwinn[11], Mingyi Wang[5], Sharan Ramaswamy[6], Kenneth W. Fishbein[6], Richard G. Spencer[6], Edward G. Lakatta[5], David Le Couteur[7], Reuben J. Shaw[11], Placido Navas[9], Pere Puigserver[8], Donald K. Ingram[2,12], Rafael de Cabo[2] & David A. Sinclair[1]

Resveratrol (3,5,4′-trihydroxystilbene) extends the lifespan of diverse species inc
Caenorhabditis elegans and *Drosophila melanogaster*. In these organisms, lifespan
conserved deacetylase proposed to underlie the beneficial effects of caloric restric
the physiology of middle-aged mice on a high-calorie diet towards that of mice on a
their survival. Resveratrol produces changes associated with longer lifespan, includ
insulin-like growth factor-1 (IGF-I) levels, increased AMP-activated protein kinas
proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α (PGC-1α) activity, increased mito
function. Parametric analysis of gene set enrichment revealed that resveratrol opp
144 out of 153 significantly altered pathways. These data show that improving ge
molecules is an attainable goal, and point to new approaches for treating obesity-

2. 라파마이신: an autophagy activator



MIT Technology Review

Log in / Create an account Search

Topics+ The Download Magazine Events More+

57

Rewriting Life

Is This the Anti-Aging Pill We've All Been Waiting For?

A drug derived from an Easter Island bacterium extends the life of lab animals. People could be next.

SIRT1 activators

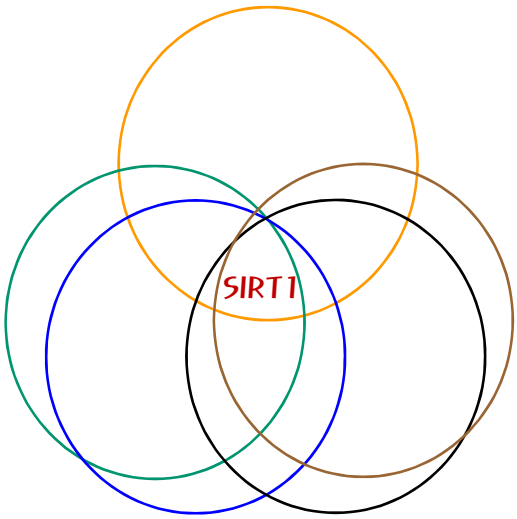
resveratrol

metformin

rapamycin

nicotinamide

nicotinamide riboside



2. 이연령체간 합체 : 젊은 혈액에 있는 불로장생의 물질?

다른 년령체간 합체는 노화에 의한 인지기능과 신경활성의 감소를 역전시킨다.

젊은 쥐 혈장 공급에 의한 노화 쥐 해마에서의 학습과 기억력 향상효과

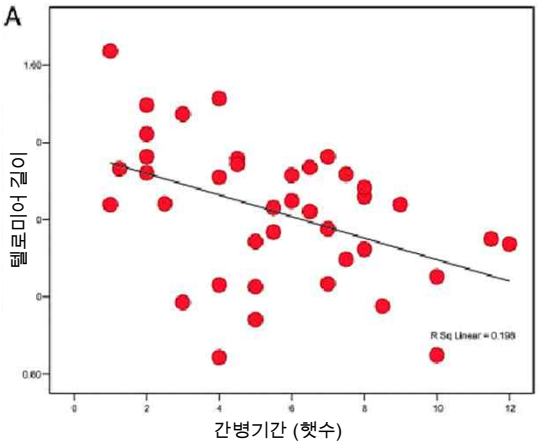
nature medicine 2014

Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice

Saul A Villeda[1–6], Kristopher E Plambeck[1,2,10], Jinte Middeldorp[6,10], Joseph M Castellano[6,10],

3. 노화시계의 진행을 더디게!

스트레스를 받으면 텔로미어 감소 속도가 빨라진다!



"10년간의 스트레스는
9-17년의 텔로미어길이 차이를 야기"

텔로미어길이와 스트레스받은 햇수와의 상관관계

Accelerated telomere shortening in response to life stress Proc Natl Acad Sci U S A. 2004. 101: 17312

- 끊임없이 지속되는 과중한 스트레스
- 낮은 심리적 만족도와 자존감

↓

텔로미어 감소 속도 증가

↓

생리적 나이 증가

↓

자기관리능력 ↑

"건강 저하 및 조기노화"

수고했습니다!