

미토콘드리아 유전체의 변이와 인간질병, 그리고 노화



박찬배
아주대학교 의과대학

E-mail:chanbaepark@ajou.ac.kr

서론

세포내 소기관인 미토콘드리아(mitochondria)는 자신의 유전체를 보유하고 있으며, 미토콘드리아 유전체에서 만들어지는 전자전달연쇄 단위체들은 미토콘드리아에서의 에너지 생산 즉 ATP의 합성에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다(그림 1). 세포에서 사용되는 에너지원인 ATP의 80% 이상은 세포내 소기관인 미토콘드리아에 의하여 생산되며, 미토콘드리아 유전체(mitochondrial DNA, mtDNA)의 변이에 의한 미토콘드리아 에너지생산 저하는 다양한 인간질병을 유발한다. 미토콘드리아 유전체의 변이로 발생하는 인간질병으로는 미토콘드리아 유전병들(1), 제2형 당뇨병(2), 심장질환(3), 그리고 Parkinson씨 병과 Alzheimer씨 병과 같은 노인성 치매(4) 등 수 많은 인간질병들이 잘 알려져 있으며, 최근에는 각종 암의 발생과 전이에도 큰 관련이 있음(13, 14)이 보고되어지고 있다. 또한 활성화산소에 의한 미토콘드리아 유전체의 변이 축적과 이로 인한 미토콘드리아의 점진적 에너지 생산능력의 감소가 노화과정의 중요한 기작임은 이미 잘 알려져 있다(5, 6). 이와 같이 세포 내 에너지 생산의 이상으로 발생하는 여러 질병들을 치료하고 또한 미리 예방할 수 있는 방법을 강구하기 위하여, 미토콘드리아 유전체의

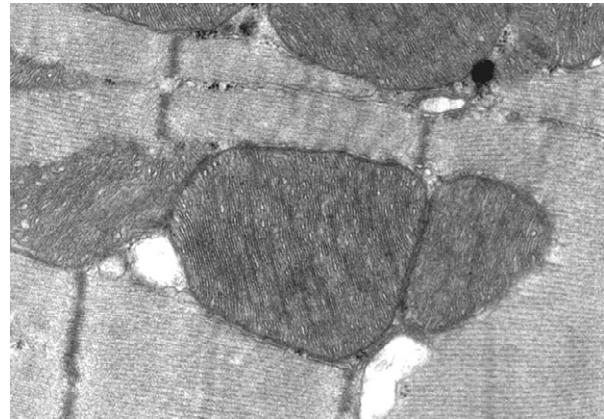


그림 1. 미토콘드리아의 전자현미경 사진. 마우스 심장 cardiomyocyte의 미토콘드리아를 전자현미경으로 촬영

유지와 조절에 대한 심도 깊은 이해가 필요하다. 본 논문에서는 포유류 미토콘드리아 유전체의 조절과 유지에 대하여 고찰하고자 한다.

미토콘드리아 유전체의 기원

진핵(eukaryotic)세포는 약 30 억 년 전 산소를 이용하는 α -protobacteria와 산소를 사용하지 못하는 archaeobacteria의 융합에 의하여 형성되었으며(15), α -

protobacteria는 이후 세포내 소기관인 미토콘드리아로 진화하였다. 진화과정을 통하여 α -protobacteria의 유전체는 대부분 숙주의 핵 유전체로 이동하였으나 전자전달연쇄(electron transport chain, respiratory chain)의 기능에 핵심적인 역할을 담당하는 중요 구성 단위체 유전자들은 미토콘드리아 유전체에 남아 있다. 계통발생학적인 분석을 통하여 미토콘드리아 유전체와 정상적인 기능의 전자전달연쇄가 함께 진화해왔다는 사실은 매우 흥미롭다(16). 이는 정상적인 전자전달연쇄 기능에 미토콘드리아 유전체가 얼마나 필수적인가를 단적으로 보여준다. 그러면 진핵세포는 왜 전자전달연쇄의 필수 단위체들이 미토콘드리아 유전체라는 독립적인 유전체에 존재해야만 하는가? 이에 대한 답은 여러 가지 가설이 있으나, 미토콘드리아 유전체에서 만들어지는 단백질들의 소수성(hydrophobicity)이 높아 세포질에서 생성된 후 미토콘드리아로 이동하기가 어렵기 때문이라는 주장과 전자전달연쇄와 미토콘드리아 유전체의 물리적 연결이 전자전달연쇄생성에 중요하다는 주장이 가장 설득력이 있다.

미토콘드리아 유전체의 복제(replication)

미토콘드리아 유전체는 미토콘드리아 유전체 고유의 DNA polymerase인 DNA polymerase gamma(Poly)와 Twinkle DNA helicase, mitochondrial single stranded DNA binding protein(mtSSB)에 의하여 복제된다. 미토콘드리아 유전체의 복제기작은 유전체의 한쪽가닥이 먼저 복제된 후 다른 가닥이 복제되는 strand-asymmetric 기작과 양쪽가닥이 동시에 복제되는 strand-coupled 기작이 제안되었으나 정확한 미토콘드리아 유전체의 복제기작은 좀 더 많은 연구의 결과를 필요로 한다. 핵과는 다르게 미토콘드리아에는 유전체의 변이를 이를 고치는 repair system이 잘 발달되어 있지 않다. 이에 미토콘드리아 유전체의 복제 시 발생하는 복제에러는 Poly의 3'-5 exonuclease에 의존한다. 유전자 교체 방법으로 정상의 Poly가 3'-5 exonuclease 기능이 상실된 Poly로 교체된 마우스는 미토콘

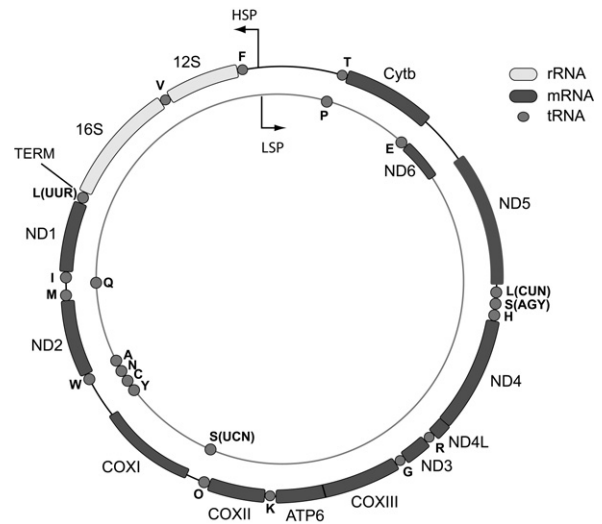


그림 2. 포유류 미토콘드리아 유전체(mtDNA)의 구조도. 미토콘드리아 유전체는 16.5 kb의 원형 유전체로, 유일한 non-coding 부위인 displacement loop(D loop) 부위에 미토콘드리아 유전체의 promoter인 HSP와 LSP, 그리고 유전체 복제의 시작점인 origin of leading strand replication(O)가 존재한다. 미토콘드리아 유전체가 코딩하고 있는 유전자인 2개의 rRNA(12S, 16S), 13개의 mRNA(ND1-6, ND4L, Cyt b, COI-III, ATP6, ATP8), 그리고 22개의 tRNA(F, V, L1, I, M, W, D, K, G, R, H, S1, L2, T, P, E, S2, Y, C, N, A, Q)들이 표시되어 있다.

드리아 유전체 많은 변이를 축적하며, 조기 노화의 표현형을 보인다.

미토콘드리아 유전체의 발현조절

포유류의 미토콘드리아 유전체는 13개의 전자전달연쇄 단위체 mRNA와 22개의 tRNA, 2개의 rRNA를 발현한다(그림 2). 각각의 유전자들은 미토콘드리아 유전체의 양쪽 가닥에 코딩되어 있으며, 이들의 전사(transcription)는 미토콘드리아 유전체의 조절부위에 존재하는 heavy strand promoter(HSP) light strand promoter(LSP)에 의하여 조절된다(그림. 1). 미토콘드리아 유전체의 전사시작 기작은 주로 재조합 단백질을 이용한 in vitro 전사실험을 통하여 밝혀졌으며, 현재까지 mitochondrial RNA polymerase (POLRMT)와 mitochondrial transcription factor A(TFAM), mitochondrial transcription factor

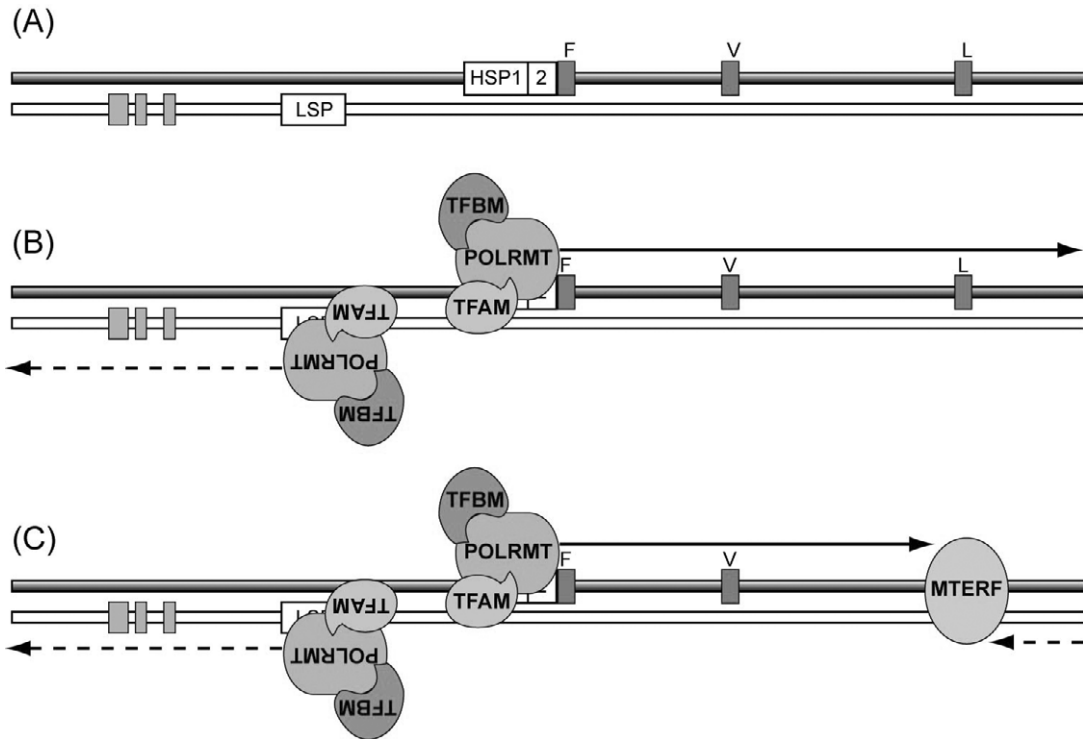


그림 3. 미토콘드리아 유전체의 전사(transcription) 조절. (A) 전사가 시작되기 전. (B) 전사의 시작. (C) 전사의 종료. TFAM; 전사인자 A, TFBM; 전사인자 B, POLRMT; RNA polymerase, MTERF; 전사종료인자.

B2(TFB2M)의 기본적 전사인자들이 미토콘드리아 유전체의 전사시작에 필수적임이 알려져 있다(그림 3). Mitochondrial transcription termination factor3 (MTERF3)는 promoter 부위에 결합하여 전사의 시작을 억제하는 것이 밝혀져 있다. 전사시작의 기작에 반하여 전사 종료의 기작은 현재까지 많이 밝혀지지 못하고 있다. 미토콘드리아 유전체 전사의 종료는 mitochondrial transcription termination factor1(MTERF1)이 16S rRNA 유전자의 3'말단에 존재하는 tRNA(Leu) 코딩 부분에 결합하는 것과 깊은 관련이 있는 것으로 알려져 있으나, 아직 생체 내에서 증명되지 못하고 있는 현실이다. TFB2M의 유사 단백질인 mitochondrial transcription factor B1(TFB1M)은 미생물에 존재하는 dimethyl adenosine methyltransferase와 매우 유사하며, 실제로 유전자 삭제 마우스를 이용한 연구를 통하여 TFB1M이 미토콘드리아

12S rRNA의 3'말단에 메틸기를 전달하여 미토콘드리아 리보솜의 small subunit 안정성에 기여하는 것으로 밝혀졌다. TFAM은 미토콘드리아 내에 다량으로 존재하며(미토콘드리아 유전체 10-20 bas pair 당 1 분자의 TFAM이 존재), 미토콘드리아 유전체의 전사에 관여할 뿐만 아니라 미토콘드리아 유전체 nucleoid 구조의 형성에 중요한 역할을 한다. 종합적으로 현재까지 알려진 미토콘드리아 유전체의 발현 조절에 관여하는 효소들과 관련 작용기작들은 매우 제한적이며 앞으로 더 많은 연구가 필요한 분야이다.

질병관련 미토콘드리아 유전체 변이

미토콘드리아 유전체의 변이로 인하여 발생하는 미토콘드리아 유전병은 20여 년 전 처음으로 보고되었으며, 이후 미토콘드리아 유전체의 변이로 발생하는 수많은 질병과 미토

콘드리아 유전체의 전달에 관여하는 미토콘드리아 유전학에 대한 이해가 비약적으로 이루어졌다. 현재까지 알려진 인간 질병 관련된 수많은 미토콘드리아 유전체 변이는 참고 문헌(17)에 자세히 기술되어 있어 본 논문에서는 생략하고자 한다. 세포 내에는 대략 수천 개의 미토콘드리아 유전체가 존재하므로, 발생된 변이된 미토콘드리아 유전체는 대부분 세포 내에서 정상 유전체와 섞여 존재하며 이를 heteroplasmy라 한다. 질병의 증상은 변이된 유전체의 비율에 따라 그 심각도가 다르게 나타나는데, 변이된 유전체의 비율이 높을수록 즉, heteroplasmy가 높을수록 더욱 심한 증상이 나타난다. 동일하게 유발된 미토콘드리아 유전체 변이는 인체의 각 조직에 따라 또는 개체에 따라 그 heteroplasmy가 매우 다양한데, heteroplasmy를 조절하는 기작을 밝히기 위해서는 아직도 많은 연구가 필요하며 특히 미토콘드리아 유전학의 심도 깊은 연구가 절실히 요구되어진다.

미토콘드리아 유전학

미토콘드리아 유전체의 유지 및 전달에 관련된 원리는 크게 두 가지가 있다. 첫째는 미토콘드리아 유전체의 mitotic segregation이다. 미토콘드리아는 세포의 분화와는 독립적으로 자신의 유전체를 복제하며, 세포의 분열이 정지된 조직에서도 미토콘드리아 유전체의 분해와 재생은 지속적으로 일어난다. 이로 인하여 미토콘드리아 유전체 중 일부가 선택적으로 복제되거나 제거될 수 있으며, 세포의 분화과정에서 미토콘드리아 유전체의 변이가 증폭되거나(clonal expansion) 사라질 수 있다. 이는 변이된 미토콘드리아 유전체가 정상 유전체에 비하여 복제에 유리하거나 불리할 수 있고, 또한 세포의 분열시 무작위로 분배되는 미토콘드리아에 따라 생성되는 새로운 세포의 heteroplasmy가 달라지기 때문이다. 세포의 분열과정에서 미토콘드리아 유전체의 분배는 무작위적인 것으로 알려져 있으나, 최근의 연구결과들은 미토콘드리아 유전체의 분배과정에 일종의 선택 기작이 존재함을 제시하고 있다. 둘째는 미토콘드리아 유전체의 모

계 유전 특성과 이로 인한 병목현상(bottleneck phenomenon), 선택적 제거(purifying selection)현상이다. 미토콘드리아 유전체는 철저히 모계로 유전되며 이는 수정시 정자의 미토콘드리아가 난자로 들어가지 못하는 사실에 기인한다. 흥미로운 사실은 난자의 발달과정 초기 미토콘드리아의 수가 급격히 감소하였다가 난자가 성숙해지며 미토콘드리아의 수가 회복되는데, 이 과정을 거치며 미토콘드리아 유전체가 선택적으로 증폭된다. 이러한 현상을 병목현상 그리고 선택적 제거현상이라 한다. 즉 미토콘드리아 유전체의 변이는 단순히 모계에서 다음 세대로 수동적으로 전달되는 것이 아니라 병목현상 그리고 선택적 제거현상을 통하여 선택적으로 전달되는 것이다. 이는 건강한 미토콘드리아 유전체 유지를 위한 수단으로 여겨진다. 미토콘드리아 유전체의 mitotic segregation, 병목현상 그리고 선택적 제거현상 등의 정확한 이해는 미토콘드리아 유전체 변이로 유발되는 각종 질병의 해결에 결정적인 도움을 줄 것으로 기대된다.

노화와 미토콘드리아 유전체 변이

미토콘드리아 유전체에 축적된 변이가 인체 노화의 주원인은 이미 잘 알려진 사실이다. 미토콘드리아 유전체의 변이로 인한 질병과 노화의 차이점은 질병의 경우 한 종류의 변이가 높은 비율로 조직에 축적되어 유발되지만, 노화는 많은 종류의 변이가 낮은 비율로 전체 조직에 발생한다는 것이다. 그러나 질병과 노화 모두 궁극적으로 미토콘드리아 전자 전달연쇄 기능의 저하와 이로 인한 에너지 합성 감소, 세포 사멸의 증가로 일어나는 생리현상이다. 노화를 일으키는 미토콘드리아 유전체의 변이들은 세월의 경과에 따라 미토콘드리아 유전체에 축적되는 것으로 일반적으로 알려져 있다. 그러나 최근 소수의 연구자들에 의하여 이와는 다른 주장이 제기되고 있는데, 이들은 배아단계에서 발생한 미토콘드리아 유전체 변이가 시간의 경과에 따라 증폭되기 때문에 노화 현상이 일어나는 것으로 주장한다(17). 이들 주장의 근거는 Poly가 3'-5' exonuclease 기능이 상실된 Poly로 교체된 마우스의 경우 이미 배아상태에서 미토콘드리아 유전체의 변

이가 많이 일어나지만 노화현상이 나타나는 것은 성장이 완전히 끝난 후에 나타나기 시작한다는 사실에 기인한다. 즉 배아발달 기간에 미토콘드리아 유전체의 변이가 많이 발생하면 노화가 빨리 진행된다는 주장으로, 이 주장의 확실성은 앞으로 더 많은 증거의 발견과 실험적 증명이 필요로 하다. 이외에도 미토콘드리아 유전체의 변이가 아니라 일부 삭제된 미토콘드리아 유전체의 증가가 노화와 직접적인 관련이 있다는 주장도 제기되었으나 아직 확실히 증명되지는 못하고 있다.

미토콘드리아 유전체 변이에 의한 병리

미토콘드리아 유전체의 변이에 의하여 발생하는 질병과 노화의 병리는 주로 마우스 동물모델을 이용하여 연구되어지고 있다. 한 가지 기억해야할 사실은 현재까지 세포내에서 미토콘드리아 유전체를 도입하거나 교체할 수 있는 방법이 존재하지 않는다는 것이다. 이는 미토콘드리아 유전학의 연구에 큰 걸림돌로 작용하며, 현재까지의 연구는 주로 미토콘드리아 유전체의 유지, 관리에 관여하는 단백질을 조절하는 간접적인 방법으로 미토콘드리아 유전체 변이 동물모델을 제작하고 있다. 미토콘드리아 유전체 변이 동물모델을 이용한 연구의 결과로 미토콘드리아 질병의 병리가 많이 밝혀지고 있다. 모든 미토콘드리아 유전체 변이는 궁극적으로 전자전달연쇄의 기능 저하와 그 결과 세포내 에너지 합성 감소를 유발하여 증상이 발생하게 된다. 에너지의 감소는 세포의 사멸을 유발하며, 세포의 사멸로 인한 인체 조직기능의 저하와 이상이 질병과 노화의 주요 원인이다. 그러나 이외에도 여러 원인에 의하여 질병의 증상이 발생하게 되는데, 많은 연구자들이 미토콘드리아 유전체 변이에 의한 전자전달연쇄의 기능이상과 이로 인한 활성화 산소의 증가가 큰 원인일 것으로 의심하고 있으나 실제로는 이를 뒷받침할 수 있는 생체적 증거가 부족한 현실이다. 또한 미토콘드리아 유전체 변이로 인하여 생산된 변이 전자전달연쇄 단위가 생체 내에서 자기면역을 일으키고 이것이 세포의 사멸한다는 주장도 있다 (18). 미토콘드리아 유전체 변이로 인하여 기능이 상실된 미

토콘드리아의 제거 또는 보수의 기작으로 미토콘드리아 다이나믹스와 자식작용(autophagosis)가 잘 알려져 있다. 미토콘드리아는 지속적으로 융합(fusion)과 분열(fission)을 통하여 미토콘드리아간의 내부 물질을 교환하며 이를 통하여 고장난 미토콘드리아를 보수한다. 또한 자식작용을 통하여 기능이 상실된 미토콘드리아를 제거함으로 정상적인 미토콘드리아가 유지되도록 한다. 하지만 아직까지 미토콘드리아 다이나믹스와 자식작용이 미토콘드리아 유전체 변이 조절에 얼마큼 관여하는지는 알려진 바가 매우 미미하다.

결론

지난 수십 년 간의 연구결과로, 미토콘드리아 유전과 관련 질병의 이해에 많은 발전이 이루어 졌다. 현재 우리는 미토콘드리아 유전체의 모계 유전이 병목현상과 선택적 제거현상에 의하여 깊이 관련되어 있으며, 이를 통하여 정상적인 미토콘드리아 유전체가 유지되고 있음을 알고 있다. 그러나, 어떠한 분자생물학적 작용기작을 통하여 병목현상과 선택적 제거현상이 일어나는지에 대해서는 현재까지 알려진 바가 전혀 없어 앞으로 이 분야의 집중적인 연구가 필요하다. 이 분야 연구의 성과는 미토콘드리아 관련 질병 및 노화현상의 이해에 결정적인 자료를 제공할 것으로 기대되며, 또한 질병의 치료 및 예방, 노화의 지연 방법의 개발에 중요한 발전을 이룰 것으로 기대된다.

【참고문헌】

1. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* (1999) 283, 1482-1488.
2. Maechler P, and Wollheim C. Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells. *Nature* (2001) 414, 807-812.
3. Sorescu D, and Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Conges. Heart Fail.* (2002) 8, 132-140.
4. Lin M, and Beal F. Mitochondrial dysfunction and

- oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* (2006) 443, 787–795.
5. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly-Y M, Gidlöf S, Oldfors A, Wibom R, Törnell J, Jacobs HT, Larsson NG. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* (2004) 429, 417–423.
 6. Trifunovic A, Larsson NG. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. *J. Intern. Med.* (2008) 263, 167–178.
 7. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N. Engl. J. Med.* (2003) 348, 2656–2668.
 8. Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol. Rev.* (2008) 88, 611–638.
 9. Falkenberg M, Larsson NG, and Gustafsson CM. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria. *Ann. Rev. Biochem.* (2007) 76, 679–699.
 10. Daga A, Micol V, Hess D, Aebersold R, Attardi G. Molecular characterization of the transcription termination factor from human mitochondria. *J. Biol. Chem.* (1993) 268, 8123–8130.
 11. Linder T, Park CB, Asin-Cayuela J, Pellegrini M, Larsson NG, Falkenberg M, Samuelsson T, Gustafsson CM. A family of putative transcription termination factors shared amongst metazoans and plants. *Curr. Genet.* (2005) 48, 265–269.
 12. Park CB, Asin-Cayuela J, C?mara Y, Shi Y, Pellegrini M, Gaspari M, Wibom R, Hultenby K, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Falkenberg M, Gustafsson CM, Larsson NG. MTERF3 is a negative regulator of mammalian mtDNA transcription. *Cell.* (2007) 130, 273–285.
 13. Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (2005) 102, 719–724.
 14. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science* (2008) 320, 661–664.
 15. Andersson, S.G., A. Zomorodipour, J.O. Andersson, T. Sicheritz-Ponten, U.C. Alsmark, R.M. Podowski, A.K. Naslund, A.S. Eriksson, H.H. Winkler, and C.G. Kurland. The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature.* (1998) 396, 133–140.
 16. Wallace, D.C. Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine. *Annu Rev Biochem.* (2007) 76, 781–821.
 17. Larsson, N.G. Somatic mitochondrial DNA mutations in mammalian aging. *Annu. Rev. Biochem.* (2010) 79, 683–706.
 18. Ishikawa, K., N. Toyama-Sorimachi, K. Nakada, M. Morimoto, H. Imanishi, M. Yoshizaki, S. Sasawatari, M. Niikura, K. Takenaga, H. Yonekawa, and J. Hayashi. The innate immune system in host mice targets cells with allogenic mitochondrial DNA. *J Exp Med.* (2010) 207, 2297–2305.

저 | 자 | 약 | 력

박찬배

연구책임자

| | |
|-----------|-------------------------------------|
| 1989–1993 | 서울대학교 식품공학과, 학사 |
| 1993–1995 | 한국과학기술원 생명과학과, 석사 |
| 1995–2000 | 한국과학기술원 생명과학과, 박사 |
| 2000–2002 | 삼성생명과학연구소, Postdoc. |
| 2001 | 경희대학교, 시간강사 |
| 2002–2008 | 스웨덴 Karolinska Institute., Postdoc. |
| 2008–현재 | 아주대학교 의과대학, 조교수 |