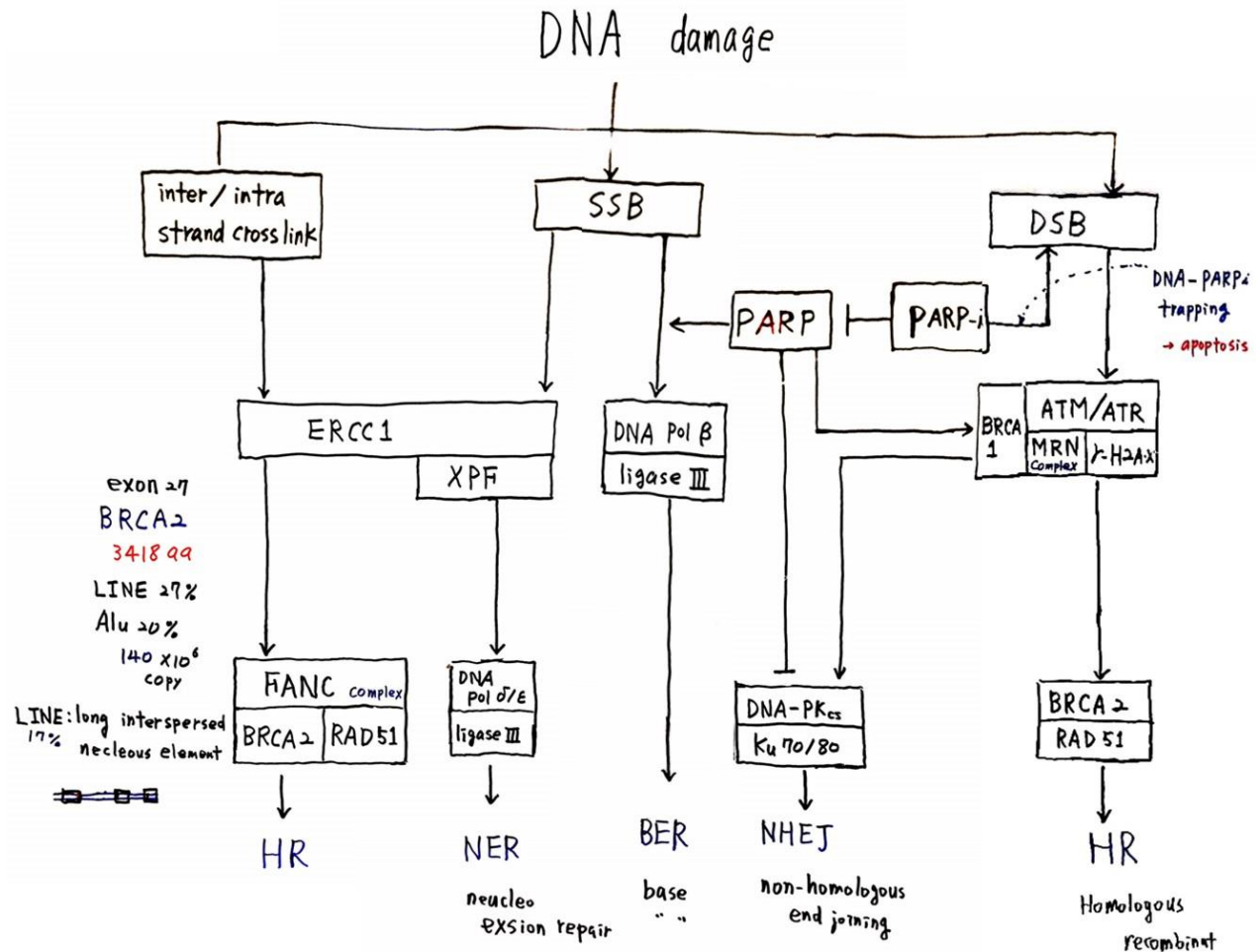


자연과학에서는 노벨상을 수상한 내용은 중요하고 인정 받은 내용들이다. 그것을 따라 가면 된다.
Telomere 발견도 2009년 노벨상을 수상했다.

DNA damage가 어떻게 repair 되는지를 보여주는 도표이다.



단백질이 효소의 역할을 하는 것은 단백질의 10여 가지 역할 중 하나이다.

XPF는 DNA polymerase δ 및 ϵ 과 ligase III를 활성화하여 NER(nucleotide excision repair)을 한다. NER은 잘못된 nucleotide를 끊어 내고 새로운 nucleotide로 교체하는 수리 법이다. DNA polymerase δ 와 ϵ 은 DNA 수리과정에서 지연 가닥을 수리하며, ligase III는 끊어진 nucleotide를 결합시킨다.

BER(base excision repair)에서는 DNA polymerase β 와 ligase III가 작용한다. BER은 잘못된 염기(base)를 끊어 내고 새로운 염기로 교체하는 수리 과정이다.

DSB의 경우에는 ATM/ATR, MRN complex 그리고 γ -H2A-x가 작용하여 BRCA 2와 RDD 51을 활성화하여 HR을 수행한다

PARP(Poly (ADP-ribose) polymerase)는 DNA-PKcs와 Ku 70/80의 활동을 억제하여 NHEJ(non homologous end joining: 비 상동 말단 연결)를 억제한다. 또한 BRAC 1을 억제하여 HR(homologous recombination)을 억제한다.

암세포가 생기면 리보솜이 급격히 증가된다. 정상 세포는 리보솜이 과도하게 증가하는 것을 억제하는 시스템이 있다. 그런데 PARP가 리보솜증가를 억제하는 효소를 다시 억제함으로써 암 치료 효율을 떨어뜨리는 것으로 밝혀졌다. 그래서 다시 PARP를 억제하는 PARPi를 통해서 암 치료 효과를 획기적으로 개선하는 약물이 개발되어 이슈가 되고 있다. PARP i는 DSB에 붙음으로써 DNA가 손상된 세포의 apoptosis를 유도한다. 이 현상을 DNA-PARPi trapping이라고 한다.

BRCA2 유전자에 변이가 생기면 유방암과 난소암이 발생한다. BRCA 유전자의 아미노산의 수가 3418개로 사이즈가 큰 유전자이다. Exon은 27개 이다. BRCA에는 LINE가 27%이고, Alu element가 20%이다.

LINE(Long interspersed nuclear elements)은 인간에게는 17%가 있는데, BRCA 2에는 27%나 된다.

BRCA2에는 exon이 27개나 되고, LINE이 27%나 되므로 DNA 중합효소가 정확한 위치에 부착하는데 어려움이 있어 변이가 일어날 확률이 매우 높다. 그래서 유방암 발생이 많아지고 있다.

Alu element(*Arthrobacter luteus* (Alu) restriction endonuclease.)는 반복 서열 유전자인데 인간에게 140만개 copy가 있다.

우리나라에서 여성 암 1위가 유방암이다. 남성은 위암에서 대장암으로 바뀌었다.

암 발생률은 시대에 따라 바뀐다. 환경과 음식이 바뀌면 epigenetic alteration이 일어난다.

(용어 정리)

SSB: single strand break

DSB: double strand break

PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase

PARPi: PARP inhibitor

ERCC 1: DNA excision repair protein ERCC-1

XPF: ERCC 4

ERCC1-XPF complex: DNA damage repair protein

BRCA 1: Breast cancer type 1 susceptibility protein

ATM: [serine/threonine protein kinase](#) , Ataxia-telangiectasia(운동실조 모세관 확장증)을 일으키는 단백질

ATR: ataxia telangiectasia and Rad3-related protein

MRN complex: [protein complex](#) consisting of [Mre11](#), [Rad50](#) and [Nbs1](#)

γ -H2A-x: H2AX becomes phosphorylated on serine 139, then called γ H2AX,

FANCI: FANCONI complex: FANCI proteins are a group of proteins associated with [Fanconi anemia](#).

BRCA 2: Breast cancer type 2 susceptibility protein

RAD 51

DNA-PKcs: DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit

Ku 70/80: Ku protein 70, 80

HR: homologous recombination

NER: nucleotide excision repair

BER: base excision repair

NHEJ: non homologous end joining

LINE: Long interspersed nuclear elements

Alu: *Arthrobacter luteus* (Alu) restriction endonuclease

상피세포는 24 시간 동안 1-2회 분열한다. 간 세포는 2년에 1-2회 분열한다. 늦어도 2년이면 간 세포가 모두 바뀐다. 반면 브레인 세포와 근육 세포는 성장이 끝나면 분열하지 않는다.

정상인들도 하루에 100g 정도의 세포가 죽어 나간다. 그런데 노화된 세포는 죽기를 거부한다. 그래서 통째로 죽게된다.

세포의 운명은 2가지이다. 노화 세포가 되어 성장을 그만두거나 암세포가 되는 길이다.

노화 되어 죽는 현상과 암이 되는 것은 동전의 양면과 같다.

HeLa 세포에서 일어난 DNA damage를 측정한 내용이다.

HeLa

SSB : 120000 /cell. day

7-methyl guanine : 84000

depurination : 42000

O-6-methyl guanine : 3120

DNA oxidation : 2880

depymidation : 1320

cytosine deamination : 360

DSB : 9

intra strand cross link : 8

SSB가 세포당 하루에 12만 건이 일어난다.

7-methy guanine은 84,000 건, depurination이 42,000 건, O-6-methyl guanine 3,120건, DNA oxidation 2,880 건,

depyrimidination 1320 건, cytosine deamination 360 건, DSB 9건, intra strand cross link 8건이다.

세포당 DNA damage가 하루에 1백만 건 정도 일어난다.

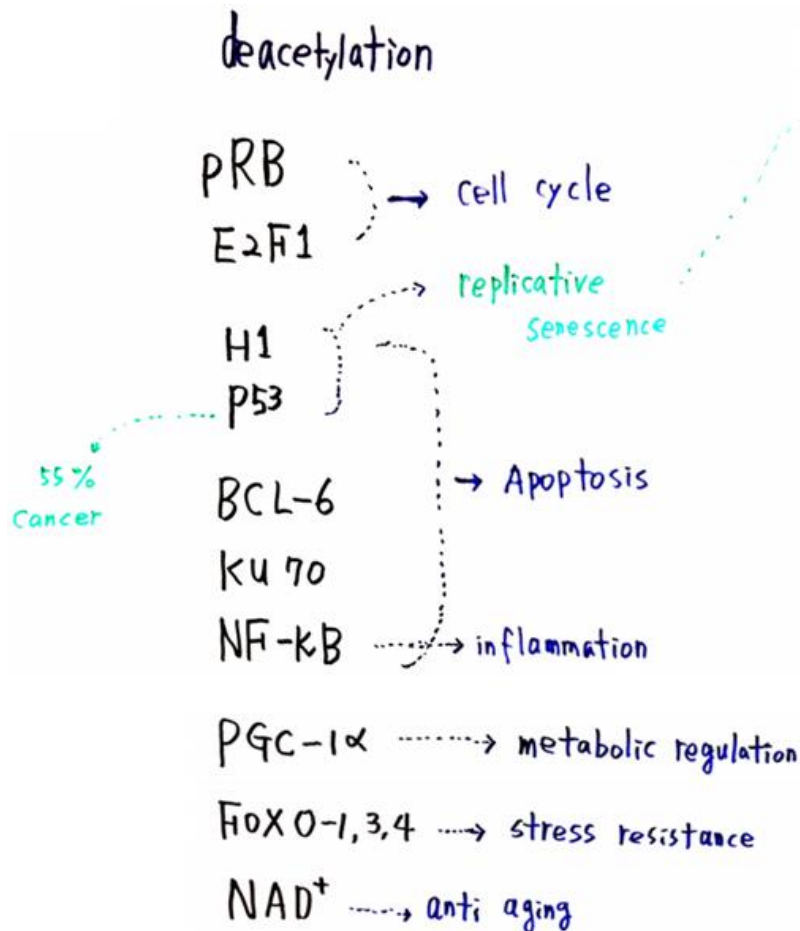
이러한 자료를 보면 암에 걸리지 않는 것이 기적 같이 느껴진다.

세포당 히스톤 수가 1,000만개 정도 된다. 히스톤 안에 히스톤 단백질이 9개 있으므로 히스톤 단백질만해도 약 9천 만개이다. 세포 하나에 단백질이 1억개가 넘는다.

핵에는 직경이 100nm 되는 핵 공이 2,000-4,000개 있다. 핵 공 하나당 1초에 1,000여개의 단백질이 통과한다.

핵 하나에 초당 약 2백 만개 이상의 단백질이 핵 공을 통해 들락날락한다.

deacetylation 단백질들이다.



pRB와 E2F1이 같이 하는 역할은 cell cycle이다.

NF-kB가 하는 역할은 염증 (inflammation)관리이다.

H1과 p53은 replicative senescence와 관련이 있다. 일어나는 모든 암의 55%가 P53과 연관이 있다.

H1, p53, BCL-6, Ku 70, NF-Kb가 같이 하는 역할은 apoptosis이다. 노화된 세포들은 apoptosis에 대하여 저항한다.

PGC-1 α 는 대사작용의 마스트 키이다.

FOXO 계열은 stress resistance와 관련이 있다.

NAD+는 anti-aging과 관련이 있다.

<용어정리>

pRB: retinoblastoma protein

E2F1: E2F is a group of genes that encodes a family of **transcription factors**

H1: histone protein 1

p53: P53은 다세포 생물의 세포 주기에서 암 억제자로서 암 예방역할을 한다.

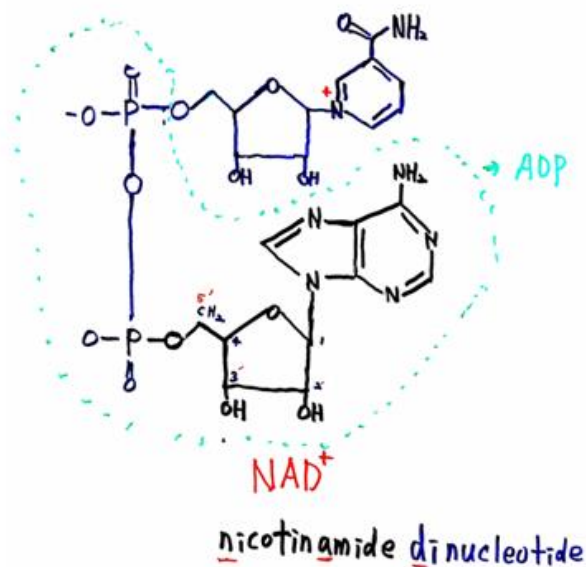
BCL-6: B-cell lymphoma 6 protein

NF-KB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

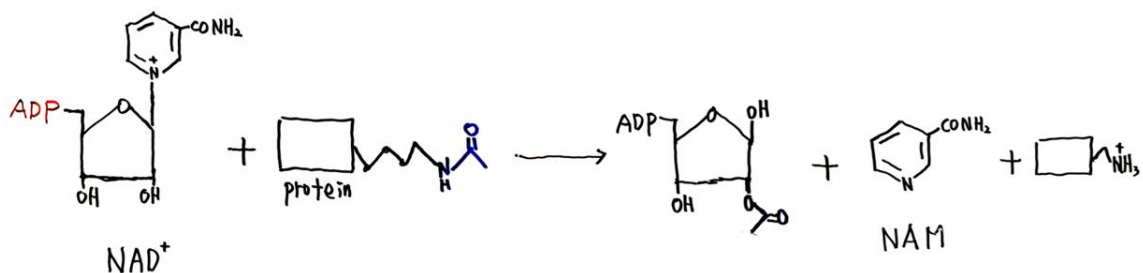
PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

FOXO-1,3,4: forkhead box O 1,3,4

NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide,



NAD⁺는 ADP에 nicotinamide가 붙은 형태이다.



NAD⁺와 acetylated된 단백질이 결합하면 산소와 결합된 AR(ADP-ribose)와 NAM(nicotinamide) 그리고 deacetylate 된 단백질이 나온다. 이 과정이 deacetylation이다. acetyl기가 제거 되면 유전자 발현이 억제된다. 노화된 세포는 분열하지 못하도록 유전자 인출을 억제해야 한다.

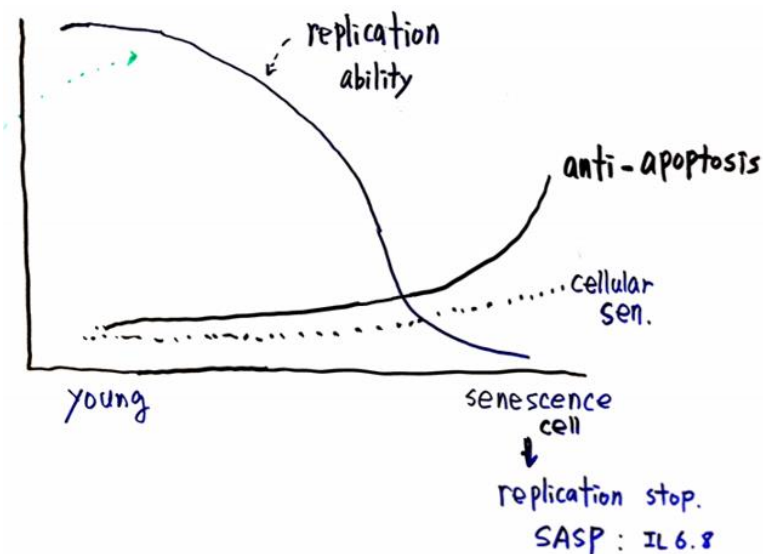
운동을 양치질 하듯이 해야 한다. 식사 후에는 항상 양치질 하듯이 운동을 습관화해야 한다.



정상 세포는 리보솜을 만드는 유전자가 발현되지 않도록 DDX 21 이 억제하고 있다. 그런데 DDX 21을 PARP-1 이 억제를 하면 리보솜이 많이 만들어져 암 치료 효율이 급격히 떨어진다. PARP i는 PARP 1을 억제하여 암 치료 효과를 올리는 단백질이다.

너무 많아도 좋지 않고 너무 적어도 문제가 된다. 동적 균형이 유지 되어야 한다. 암과 세포 노화가 아닌 제 3의 길을 찾고 있는 것이다. 개념들이 바뀌고 있다.

노화는 질병의 일종임이 확실해 졌다. 질병은 언젠가는 치유될 수 있다. 빨리 치유하지 못하더라도 예방할 수 있다.



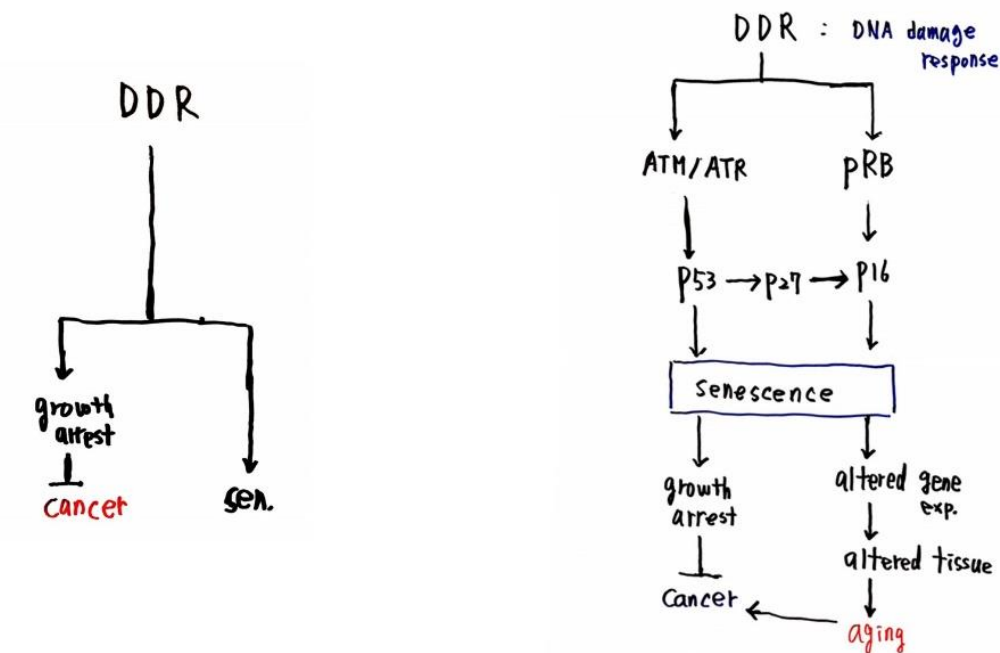
젊을 때나 나이가 들어도 세포 자체의 노화 정도는 크게 차이가 나지 않는다.

그러나 나이가 들면 anti apoptosis 경향이 늘어 난다.

가장 차이가 나는 것은 세포 복제 능력(replication ability)이다. 늙은 세포는 DNA damage가 누적되어 세포 주기 상 체크 포인트에서 자주 걸리므로 복제능력이 떨어지는 것이다. 인간의 체 세포는 40-50회 밖에 복제할 수가 없다. Replicative senescence와 같은 개념이다.

노화 세포의 특징은 첫 째는 replication stop이다. 둘째는 노화 세포가 apoptosis에 저항하는 과정에서 IL6, IL8같은 SASP(senescence associated secretory protein)을 분비한다. 그래서 염증이 발생한다.

DDR(dna damage response)는 2가지 이다.



첫 째는 성장중지(growth arrest)를 통한 cancer의 방지이다.

둘 째는 senescence cell로 가는 길이다.

늙음은 암을 억제하는 방어 메커니즘으로 진화한 것이다.

그런데 왜 늙을수록 암이 많은가? 수선을 해서 잘 사용하면 되는데 수선을 한 후 계속 증식하는 것이 암을 부르는 원인이다.

헌팅턴 병은 부모 중 1명이 병이 있으면 자식의 50%는 병이 나타난다. 유전 확률은 50%이다. 4번 염색체 말단에 있는 글루타민을 만드는 C,A,G 라는 염기 서열이 반복되어 생기는 병이다. 글루타민이 농축되면 뉴런을 죽이기 때문에 기억이 사라지고 멍청해 지면서 운동이 조절되지 않아 맥락에 맞지 않게 춤을 춘다.

염기 서열 반복 회수가 30회 미만이면 병이 생기지 않지만, 40회 이상이면 병이 생긴다. 반복 서열이 41개이면 51세부터 지능이 떨어진다. 42개 이면 37세에 병이 시작된다. 50 개가 넘으면 27세부터 발병한다. 이것이 science 이다.

(2교시)

물질이 속성을 갖는 최소 단위가 분자이다. 원자의 세계는 속성이 없다. 분자 수준이 자연과학의 끝이다.

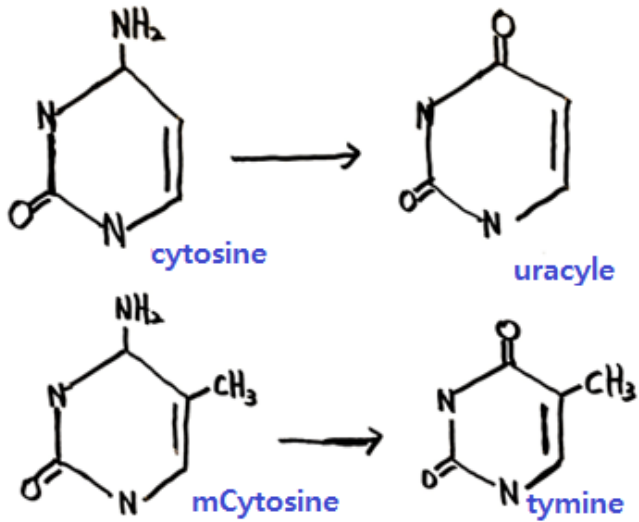
분자 수준을 알게 되면 더 이상 설명이 필요 없다.

늙거나 암에 걸리거나 죽는다는 현상은 90%가 DNA와 관련된다.

deamination과 oxidation이다.

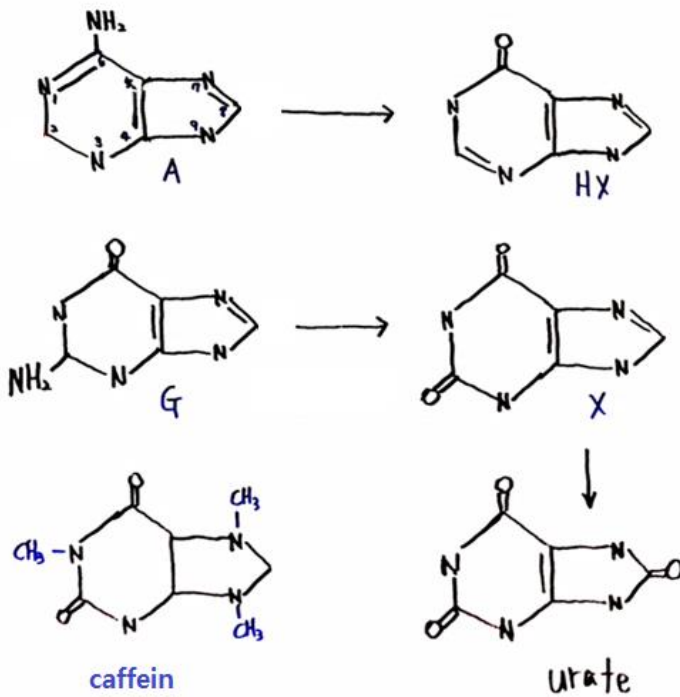
C→U: deamination

Mc→T: deamination and oxidation



A→HX: adenine이 hypoxanthine으로 변한다.

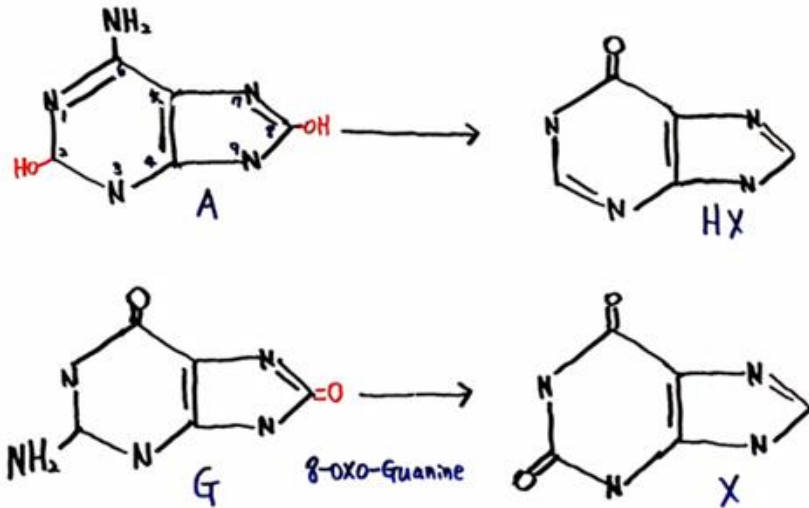
G→X: guanine이 xanthine으로 변한다.



urate는 xanthine이 산화된 형태이고, caffeine은 guanine이 methyl화된 형태이다.

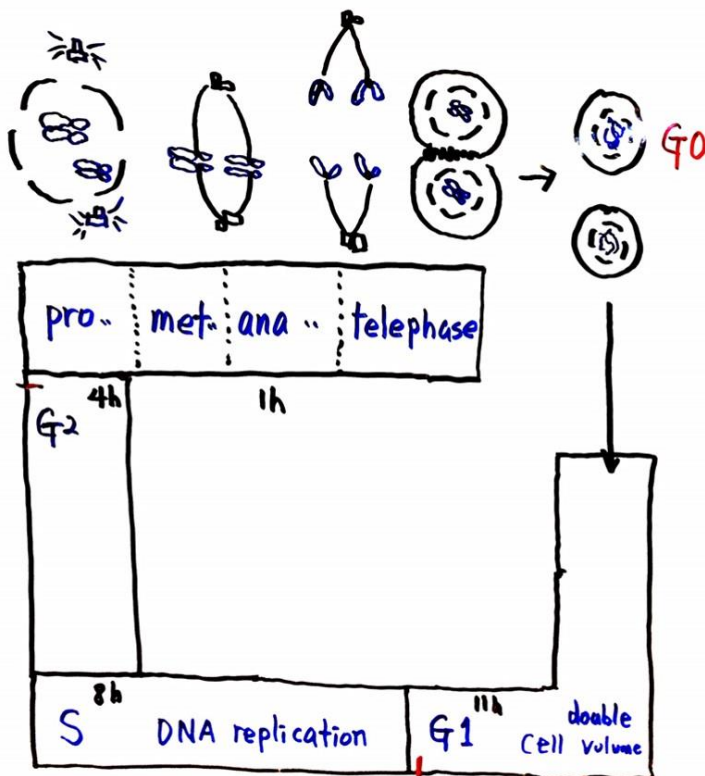
카페인은 아데닌을 흥내낸다. 아데닌을 쓰고 나면 아데노신이 보이는데 아데노신이 수면 물질이다. 잠을 자게 한다. 그런데 카페인은 아데노신의 길항제 역할을 함으로써 잠이 오지 않는 것이다.

산화(oxidation)는 OH기 또는 산소 이중결합을 붙이면 된다.



다음은 세포 주기(cell cycle)이다.

크게 G1, S, G2, M 4개의 시기(phase)로 구분된다. M phase는 다시 prophase, metaphase, anaphase, telephase로 세분된다. 소장 상피 세포의 경우 G1 이 11시간, S가 8 시간, G2가 4시간 그리고 M이 1시간 정도 걸린다. 모든 세포의 분열은 이 흐름을 따른다. 간 세포와 피부 세포를 제외한 세포들은 유사분열이 끝난 상태에서 stay하고 있다.



G1 단계에서는 cell의 volume이 2배가 된다. 그래서 많은 시간이 걸린다.

S phase에서는 DNA replication이 일어난다.

G2 단계에서는 mitosis(체세포분열) 준비과정이다.

M 단계에서는 체세포 분열하는 시기이다.

Prophase: 핵이 있고 핵 속에 염색체가 뭉치기 시작한다. 핵 바깥에는 중심립(centriole)이 분리 되어 세포의 반대쪽에 각각 위치한다. 중심립에서 방추사가 형성된다.

metaphase: 염색체가 중앙에 배열된다. 핵막이 없어지고 중심립에서 방추사가 나와 동원체(centromere)에 결합한다.

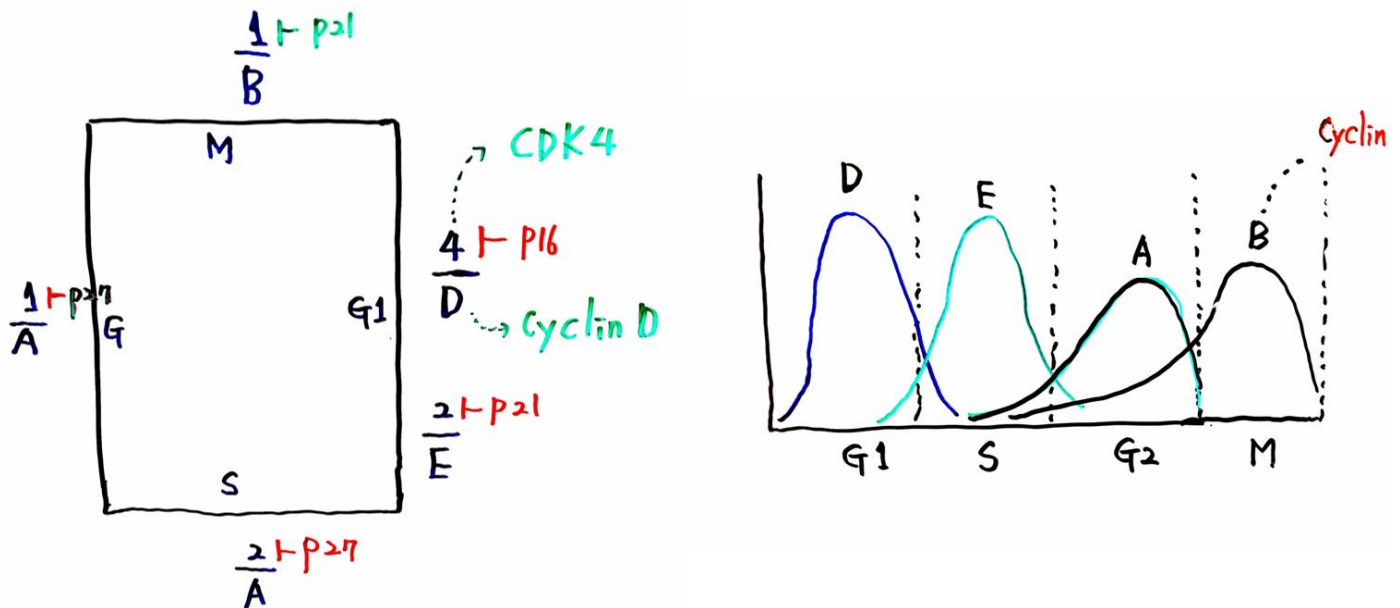
anaphase: 방추사가 염색체를 양쪽 극으로 끌어 당기면, 염색체가 반으로 분리되어 양쪽 끝으로 끌려간다.

telophase: 핵막이 다시 형성되고, 방추사는 사라지고, 23개 쌍의 염색체가 만들어지고 두 개의 cell로 나누기 위한 고랑형태가 만들어 진다.

다음 단계에서는 2개의 세포로 나누어 진다. G0 단계이다.

성장기 아이의 경우는 G0 단계에서 곧장 G1 단계로 진입한다.

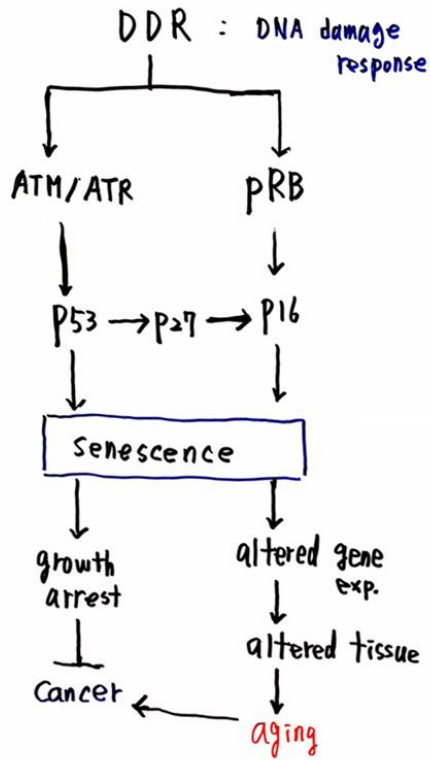
피부세포와 간세포를 제외한 성인의 세포는 G0 상태로 머물러 있다. 더 이상 분열하지 않는 세포를 노화세포라고 한다. 신경 세포와 근육세포는 성장하고 나면 stop한다. 각 단계마다 check point가 있다. 각 단계를 통과하지 못하면 분열이 중지된다. 특히 G2 단계에서는 DNA damage를 수선하지 못할 경우 다음 단계로 넘어갈 수 없다. 넘어갈 경우는 암이 생긴다.



앞에서 설명한 내용을 간략히 표현한 도표이다.

각각의 단계를 억제하는 시스템이 있다. G1을 억제하는 것이 P-16과 P-21, S를 억제하는 것이 P-27, G2를 억제하는 것도 P-27, M을 억제하는 것은 P-21이다. 그림에서 분자는 CDK(cyclin dependent kinase)를, 분모는 cyclin을 의미한다.

각 phase에서 cyclin이 합성되고 분해되는 양상이 그래프에 표시되어 있다. G1, S, G2, M 단계에 따라 cyclin D, E, A, B가 순서대로 나타나고 없어진다.



DDR(DNA damage response)은 2가지 흐름이 있다.

한 쪽은 ATM/ATR 계열인데 P53을 거쳐 senescence로 간다.

다른 한 곳은 pRB를 지나 p16으로 가서 senescence로 간다.

p53에서 p27을 거쳐 p16으로도 간다.

senescence는 한편으로는 growth arrest를 통해 cancer를 억제한다.

senescence는 또 한편 DNA damage가 누적되어 altered gene expression이 나타나고, 그 결과로 altered tissue가 된다. Altered tissue를 aging이라고 한다. 그리고 aging이 cancer를 촉발한다.

세포의 운명은 암과 노화 두길 뿐이다.

altered intercellular communication이 일어 나면 죽음으로 간다.

다음은 telomere 문제이다.

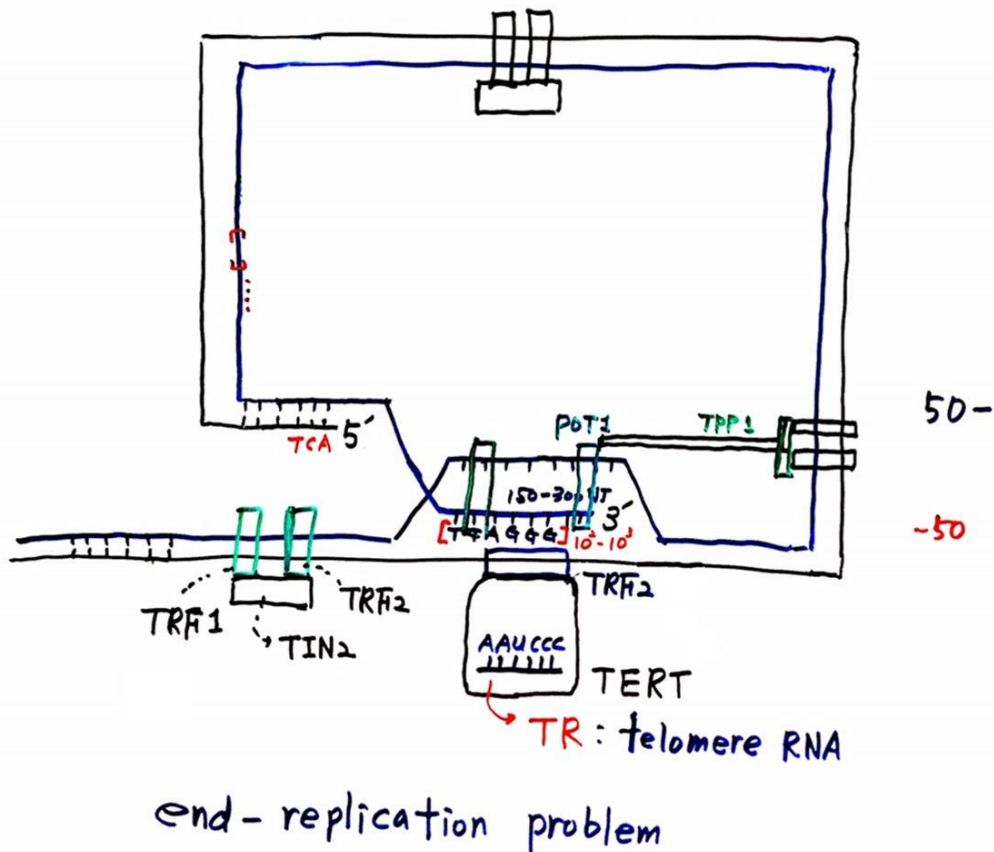
박테리아 게놈은 DNA이다. 그러나 박테리아 게놈은 원형이다. 시작과 끝이 없다.

박테리아를 제외한 모든 세포의 DNA는 선형이다. 끝이 있고 방향이 있다. 그래서 Telomere 문제가 생겼다.

사실은 이 문제는 해결이 되어 있다. 태어나 암 세포는 이 문제를 해결했다. 나머지 세포들은 해결 못한 것이 아니라 해결하지 않은 것이다.

죽음과 노화도 환경이란 인자를 빼고는 설명되지 않는다.

epigenetics는 우리의 자손들 문제가 아니라 바로 우리 자신의 문제이다.



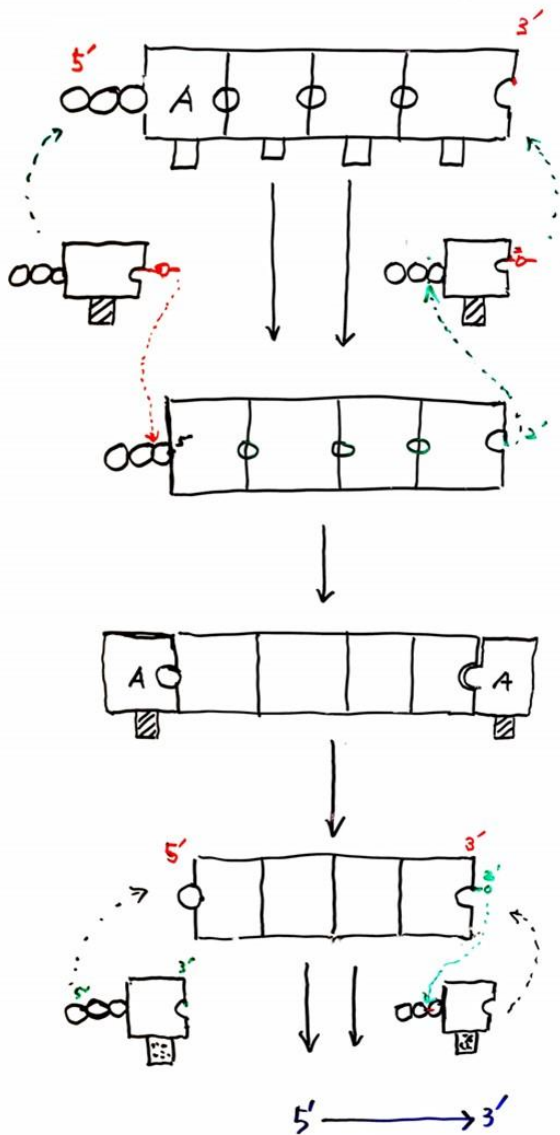
먼저 우리 DNA 말단 telomere 구조를 정확하게 알아야 한다.(동영상을 참고하시기 바랍니다)

염색체 하나 당 염기 수가 평균 1억개 정도이다. 1억개 염기가 끊어 지지 않고 선으로 되어 있다. Telomere 는 TTAGGG 염기가 $10^2 - 10^3$ 회 반복된다. 외가닥이 된 위치에는 150-300개의 NT가 있다. 한 번 분열할 때마다 50-200개 NT가 사라진다. 이것이 telomere 문제이다. 약 50회 분열한다고 보면 최대 10,000개의 NT가 사라지게 된다.

이중 나선이 풀리지 않도록 TRF1, TRF2, TIN2 등의 단백질이 보호하고 있다.

그리고 TRF2와 붙어 있는 TERT(telomerase reverse transcriptase) 단백질이 있고 TERT 속에 TR(telomere RNA)가 들어 있다. 태아들은 이 단백질이 무제한으로 동작하고 있고 암세포의 80%도 동작하고 있으나 보통 세포는 이 단백질이 억제되어 있다. Telomere 문제는 end replication problem이다.

DNA의 복제나 전사는 5'→3' 방향으로 만 가능하다. (동영상을 참고하시기 바랍니다)



우리는 방향을 가진 존재이다. 그 방향을 바꿀 수 없다.

노화의 문제는 큰 바다 같은 것이다. 들어가는 문은 DNA이다. DNA 때문에 살고 DNA 때문에 죽는다.

인류는 죽음이 무엇인지를 분자적으로 보기 시작했다. 제 3의 길이 가능하다는 것이 <노화의 종말>의 결론이다.

절망 같다. 그러나 절망이라는 것을 아는 순간 다음길이 보인다. DNA에 올인 해야 한다.

인류는 후성유전학이란 숲이 어떻게 형성되어 있는지 그 숲의 본체를 보기 시작한 것이다.

DNA는 자손의 문제가 아니라, 당대에 우리가 바꿀 수 있다는 것이다.

다만 epigenetics가 작동하기 위해서는 10년- 20년 시간이 필요하다.

수고하셨습니다.