
미토콘드리아 품질관리

건강과 질환을 잇는 기전과 치료 표적

Creus·Mohapatra·Ortega·Sebastián 원저 | 한국어 해설판

미토콘드리아 품질관리

건강과 질환을 잇는 기전과 치료 표적

Creus·Mohapatra·Ortega·Sebastián 원저 | 한국어 해설판

차 례

제1장	왜 미토콘드리아 품질관리인가	1
1.1	에너지 공장을 넘어서	1
1.2	세 층위로 작동하는 방어선	2
1.3	노화와 질환으로 이어지는 다리	3
1.4	이 책의 구성	4
제2장	단백질 항상성과 mtUPR	5
2.1	수입에서 시작되는 품질관리	5
2.2	샤페론: 접힘을 돕는 손	6
2.3	프로테아제: 구획마다 다른 가위	6
2.4	mtUPR: 미토콘드리아에서 핵으로	7
제3장	생합성과 동역학	9
3.1	새로 만드는 일: 미토콘드리아 생합성	9
3.2	합치고 나누기: 미토콘드리아 동역학	10
제4장	마이토파지와 세포 간 전달	13
4.1	선택적 제거의 두 갈래	13
4.2	유비퀴틴 매개 경로: PINK1과 Parkin	13
4.3	수용체 매개 경로	14
4.4	미토콘드리아 유래 소포	15
4.5	세포 밖으로 나가는 미토콘드리아	16

	4.6	제거, 배출, 재분배	17
제5장		품질을 떠받치는 세 축	18
	5.1	mtDNA 무결성: 복제, 수리, 분해	18
	5.2	새어 나온 mtDNA가 염증이 되는 경로	19
	5.3	크리스타: 구조가 곧 기능이다	20
	5.4	투과성전이공: 열림의 두 얼굴	20
제6장		대사질환과 심혈관질환	22
	6.1	대사질환에서 어긋나는 품질관리	22
	6.2	생합성과 동역학, 그리고 마이토파지	24
	6.3	심혈관질환: 심장은 미토콘드리아에 의존한다	25
제7장		신경퇴행질환·암·자가면역	28
	7.1	뉴런: 대사 요구가 높은 세포의 취약성	28
	7.2	생합성, 동역학, 마이토파지의 신경학적 지문	29
	7.3	암: 맥락이 부호를 정한다	31
	7.4	자가면역질환: 면역세포의 미토콘드리아	32
제8장		노화와 치료 전략	34
	8.1	하등 모델이 보여준 것	34
	8.2	인간에서는 수명보다 건강수명	36
	8.3	개입의 스펙트럼	37
	8.4	남은 질문	39

왜 미토콘드리아 품질관리인가

미토콘드리아는 ATP 생산자를 넘어 대사와 칼슘, 세포사멸, 선천면역을 통합하는 허브다. 이 장은 손상된 미토콘드리아를 감시하고 복구하고 제거하는 품질관리 네트워크의 전체 지도를 그린다.

1.1 에너지 공장을 넘어서

미토콘드리아는 오랫동안 산화적 인산화(OXPHOS)를 통해 ATP를 만드는 세포내 발전소로 소개되어 왔다. 그러나 이 소기관의 실제 업무 범위는 에너지 생산을 크게 넘어선다. 미토콘드리아는 칼슘을 완충하고 칼슘 신호를 중계하며, 수많은 대사 경로를 통합하고 조절한다. 또한 내재적 세포사멸의 실행 지점을 쥐고 있고, 선천면역 반응에도 능동적으로 참여한다. 이처럼 다면적인 기능은 미토콘드리아 생물학이 복잡하고 역동적인 이유를 그대로 설명한다.

세포 항상성의 중심에 놓여 있다는 사실은 곧 위험 부담을 뜻하기도 한다. 미토콘드리아는 대사적, 환경적, 생리적 스트레스에 끊임없이 노출되며, 이 스트레스는 소기관의 기능을 훼손하고 결국 세포 전체

의 건강을 위협한다. 세포가 손상된 미토콘드리아 구성요소를 감시하고 복구하며 필요할 때 제거하는 정교한 네트워크를 진화시킨 것은 그 때문이다. 이 네트워크를 미토콘드리아 품질관리(mitochondrial quality control, MQC)라 부른다.

이 책이 다루는 범위 이 책은 학술지 『Signal Transduction and Targeted Therapy』에 실린 종설 「Mitochondrial quality control in health and disease: mechanisms and therapeutic targets」(Creus, Mohapatra, Ortega, Sebastián, 2026)의 내용을 한국어 독자를 위해 재구성한 해설서다. 개별 실험의 세부 조건과 원 문헌 목록은 원 종설을 참조해야 한다.

1.2 세 층위로 작동하는 방어선

MQC는 단일한 경로가 아니라 분자, 소기관, 세포라는 세 층위에서 협업하는 경로들의 집합이다. 중요한 것은 이 경로들이 동시에 총동원되지 않는다는 점이다. 손상의 종류와 심각도에 따라 어느 층위가 활성화될지가 달라진다. 단백질 몇 개가 잘못 접힌 수준이라면 샤페론과 프로테아제가 처리하고, 손상이 소기관 일부에 국한되면 융합과 분열이 손상 부위를 격리한다. 회복이 불가능한 지경에 이르면 마이토파지가 통째로 제거하고, 그 빈자리는 생합성이 채운다.

이 계층 구조를 하나의 표로 정리하면 다음과 같다.

표 1-1. 미토콘드리아 품질관리의 세 층위

층위	주요 기전	대표 인자	대응하는 손상
분자	단백질 항상성, mtUPR	mtHsp70, LONP1, ATF5	잘못 접힌 단백질, 산화 손상

층위	주요 기전	대표 인자	대응하는 손상
소기관	생합성, 융합과 분열	PGC-1알파, MFN1/2, DRP1	국소적 기능 저하, 개체수 부족
세포	마이트�파지, 소포 배출, 세포 간 전달	PINK1, Parkin, BNIP3	회복 불가능한 소기관 전체

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

여기에 더해 mtDNA 무결성 유지, 크리스타 구조 조절, 미토콘드리아 투과성전이공(mPTP) 제어라는 세 가지 축이 핵심 기전들과 촘촘히 얹혀 있다. 이들은 별도의 품질관리 시스템이라기보다, 네 개의 핵심 축이 제대로 작동하기 위한 전제 조건에 가깝다.

1.3 노화와 질환으로 이어지는 다리

미토콘드리아 기능 이상은 노화의 대표적 특징 가운데 하나이며, 다수의 노화 관련 질환에 기여한다. 개별 MQC 구성요소의 결함은 이미 광범위한 인간 질환과 연결되어 있다. 신경퇴행질환, 대사질환과 심혈관질환, 암, 자가면역질환이 모두 여기에 포함된다.

인과인가 결과인가 MQC 이상이 질환에서 관찰된다는 사실과, 그 이상이 질환을 일으켰다는 주장은 다르다. 원 종설이 여러 절에서 반복해 지적하듯, 관찰된 변화가 미토콘드리아 기능 이상의 원인인지 결과인지는 대부분의 질환에서 아직 결론이 나지 않았다. 이 책도 그 구분을 유지한다.

또 하나 미해결로 남아 있는 문제는 경로들 사이의 상호작용이다. 서로 다른 스트레스에 대해 세포가 여러 MQC 경로를 어떻게 통합해 반응하는지는 여전히 활발한 연구 대상이다. 프로테아제 하나가 단백질 분해와 동시에 융합 조절과 마이토파지에 관여하는 사례들이 축적되면서, 경로를 따로 떼어 이해하는 방식의 한계도 분명해지고 있다.

1.4 이 책의 구성

2장부터 5장까지는 기전을 다룬다. 2장은 분자 수준의 단백질 항상성과 미토콘드리아 미접힘단백질반응, 3장은 소기관 수준의 생합성과 동역학, 4장은 마이토파지와 세포 간 전달, 5장은 mtDNA와 크리스타, mPTP라는 보조 축을 정리한다. 6장과 7장은 질환의 지도를 그린다. 대사질환과 심혈관질환을 먼저 다루고, 신경퇴행질환과 암, 자가면역질환을 이어서 살핀다. 8장은 노화와의 관계를 짚은 뒤 MQC를 겨냥한 개입 전략을 검토한다.

용어에 관해 한 가지 덧붙인다. 이 책은 원 종설의 영문 약어를 대부분 그대로 살렸다. MQC와 mtUPR, OXPHOS, mtDNA, mPTP처럼 국내 문헌에서도 약어로 통용되는 표현은 번역하지 않는 편이 오히려 원 문헌과의 대조를 쉽게 만들기 때문이다. 단백질 이름도 마찬가지다. PGC-1 알파나 MFN2, DRP1 같은 이름은 한국어로 옮기는 순간 검색 가능성을 잃는다. 반면 기전과 현상을 가리키는 말은 가능한 한 우리말을 썼다. 마이토파지와 융합, 분열, 생합성이 그런 예다.

원문에 없는 사실은 더하지 않았다. 수치와 사례는 모두 원 종설이 제시한 것이며, 해석의 폭을 넓히는 서술은 원문의 논지 안에서만 이루어졌다.

단백질 항상성과 mtUPR

미토콘드리아 단백질은 거의 전부 핵 유전체가 만든다. 수입과 접힘, 분해의 삼박자와, 그 균형이 깨졌을 때 핵으로 달려가는 스트레스 신호 mtUPR을 다룬다.

2.1 수입에서 시작되는 품질관리

미토콘드리아 단백질은 거의 전부 핵 유전체에 암호화되어 있다. 따라서 이 단백질들은 세포질에서 합성된 뒤 미토콘드리아 안으로 정확히 수입되고, 그곳에서 접히고 조립되어야 비로소 기능을 얻는다. 외막과 막간공간, 내막과 기질로 나뉜 복잡한 구조는 정밀하게 조절되는 수입 장치를 요구한다. 외막 트랜스로케이스(TOM) 복합체가 거의 모든 핵 암호화 단백질의 1차 관문 역할을 하고, 내막 트랜스로케이스(TIM) 복합체가 이들을 기질로 보내거나 내막에 삽입한다.

수입이 끝나면 단백질은 접히거나 조립되거나 분해된다. 이 지점에서 품질관리는 두 개의 도구를 쓴다. 접힘을 돕는 샤페론과, 잘못 접힌 단백질을 분해하는 프로테아제다.

2.2 샤페론: 접힘을 돕는 손

기질에 있는 Hsp60/Hsp10 샤페로닌 복합체는 접히지 않았거나 부분적으로 접힌 단백질을 통 안에 가두고, ATP 의존적 기전으로 보호된 환경에서 제대로 접히도록 유도한다. 미토콘드리아 Hsp70(mtHsp70)은 수입 직후의 폴리펩타이드에 결합해 안정화하면서 기질이나 내막의 최종 목적지까지 안내하며, 전서열 트랜스로케이스 결합 모터(PAM)와 함께 작동한다. 효모에서는 Hsp78이 열 스트레스 아래 응집된 단백질의 재접힘을 Hsp70과 함께 돕는다.

막간공간에는 소형 TIM 샤페론이 있다. 내부 표적 서열을 가진 소수성 단백질이 수용성 환경에 노출되지 않도록 운반하는 역할이며, Tim9-Tim10 복합체처럼 용해성인 것과 Tim9-Tim10-Tim12 복합체처럼 내막에 결합한 것이 있다. 결정적으로 샤페론은 접힘만 돕는 것이 아니다. 스트레스 조건에서는 되돌릴 수 없이 잘못 접힌 단백질을 분해 쪽으로 넘겨 응집을 막는다.

2.3 프로테아제: 구획마다 다른 가위

미토콘드리아 단백질 품질관리는 AAA+ 프로테아제에 크게 의존한다. 이들은 구획별로 나뉘어 배치되어 있다.

표 2-1. 미토콘드리아 구획별 주요 프로테아제

구획	프로테아제	사람 유전자 산물	주된 역할
내막(막간공간 방향)	i-AAA	YME1L	막간공간 축 불 안정 단백질 분 해

구획	프로테아제	사람 유전자 산물	주된 역할
내막(기질 방향)	m-AAA	AFG3L2, 파라플레진	리보솜 조립 보조, 미조립 단백질 분해
기질	LONP1, ClpXP	LONP1, CLPP	산화 손상 단백질 분해
외막	유비퀴틴 리가아제	MARCH-V/ MITOL, MULAN	프로테아좀 분해를 위한 표지

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

외막에는 전용 프로테아제가 없어 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 빌려 쓴다. 유비퀴틴-프로테아좀 시스템은 세포질에서 전구체의 안정성을 조절하는 방식으로도 미토콘드리아 단백질 항상성에 관여한다.

프로테아제는 분해만 하지 않는다 YME1L은 금속프로테아제 OMA1과 함께 융합에 필수적인 GTPase인 OPA1을 절단해 미토콘드리아 분절을 유도한다. 스트레스는 OMA1을 활성화하고, 활성화된 OMA1은 DELE1의 신호 펩타이드를 잘라 짧은 형태를 만든다. 이 절단형이 세포질에 축적되면 통합스트레스반응이 시작된다. 또한 MPP와 PARL은 PINK1을 가공하고 분해해 마이토파지에 직접 관여한다.

2.4 mtUPR: 미토콘드리아에서 핵으로

미토콘드리아 미접힘단백질반응(mtUPR)은 광범위한 스트레스에 반응해 작동하는 전사 경로다. 활성산소종, 단백질 수입 실패, 미토콘드리아 번역 차단, mtDNA 고갈, 전자전달계 손상, 미토-핵 단백질 불균

형이 모두 방아쇠가 된다. mtUPR은 접힘과 분해에 관여하는 핵 암호화 샤페론과 프로테아제의 발현을 늘려 기능을 회복시킨다.

분자 구성요소는 예쁜꼬마선충에서 가장 자세히 밝혀졌다. 프로테아제 CLPP-1이 손상 단백질을 분해해 만든 올리고펩타이드를 기질 펩타이드 수송체 HAF-1이 세포질로 내보내면서 반응이 시작된다고 여겨진다. 핵심 전령은 ATFS-1이다. 이 전사인자는 핵 국재화 서열과 미토콘드리아 표적 서열을 함께 가지고 있어, 정상시에는 미토콘드리아로 끌려가 LONP1에 의해 빠르게 분해된다. 그러나 스트레스로 수입이 손상되면 세포질에 축적되고, 핵 국재화 서열의 안내를 받아 핵으로 들어가 샤페론과 프로테아제, 수입 장치, 활성산소 해독 유전자를 켜다. 히스톤 탈메틸화효소 JMJD-1.2와 JMJD-3.1이 프로모터 접근을 돕고, DVE-1과 UBL-5, MET-2와 LIN-65가 샤페론 발현을 조절한다.

포유류에서는 ATFS-1의 상동체인 ATF5와 함께 ATF4, CHOP가 핵심 전사인자로 작동한다. 활성화 방식은 진핵세포 번역개시인자 2 알파 소단위(eIF2알파)의 인산화다. PERK와 GCN2가 이 인산화를 수행하며, 이들은 활성산소와 아미노산 고갈, 소포체 스트레스에 의해 켜진다. eIF2 알파 인산화는 전체 단백질 합성을 줄이면서 CHOP, ATF4, ATF5를 암호화하는 mRNA의 번역은 오히려 촉진한다. 앞서 언급한 OMA1-DELE1 경로도 HRI를 활성화해 같은 지점으로 수렴한다. 한편 막간공간의 미접힘 단백질 스트레스에는 별도의 경로가 대응한다. AKT 인산화와 에스트로젠수용체 알파의 활성화를 거쳐 막간공간 프로테아제 HtrA2와 생합성 조절자 NRF1의 발현이 증가한다.

정리하면 분자 수준의 품질관리는 세 겹이다. 첫째는 정확한 수입, 둘째는 샤페론이 주도하는 접힘, 셋째는 프로테아제와 유비퀴틴-프로테아좀 시스템이 담당하는 분해다. 이 세 겹으로 감당되지 않는 손상이 축적될 때 비로소 mtUPR이 핵을 향해 신호를 보내고, 그래도 회복되지 않으면 3장과 4장이 다룰 소기관 수준의 대응으로 넘어간다.

생합성과 동역학

분자 수준의 방어선이 풀리면 소기관 수준의 방어가 작동한다. 새로 만드는 생합성과 합치고 나누는 융합 분열의 균형이 미토콘드리아 집단의 품질을 결정한다.

3.1 새로 만드는 일: 미토콘드리아 생합성

미토콘드리아 생합성은 조직 발생과 에너지 스트레스 적응, 손상 이후의 회복에 필수적인 과정이다. 새 미토콘드리아를 만들려면 핵과 미토콘드리아 양쪽의 유전자 발현이 맞물려야 하고, 단백질 수입과 지질 합성, mtDNA 복제가 함께 진행되어야 한다.

이 과정의 지휘자는 PGC-1알파다. 흔히 생합성의 마스터 조절자로 불리는 이 전사공역인자는 NRF1과 NRF2 같은 전사인자를 공역화해 핵 암호화 미토콘드리아 유전자의 발현을 유도하고, 그 결과 OXPHOS 유전자와 단백질 수입 장치, mtDNA 복제 관련 유전자의 전사가 이어진다. 또 하나의 핵심 인자는 미토콘드리아 전사인자 A(TFAM)로, mtDNA의 전사와 복제를 직접 통제한다.

생합성은 세포의 에너지 상태를 읽는 회로와 단단히 묶여 있다. AMPK는 에너지 수준이 낮을 때 PGC-1알파를 활성화하고, SIRT1은 NAD⁺ 수준에 반응해 탈아세틸화를 통해 같은 일을 한다. 영양이 풍부한 조건에서는 mTOR가 단백질 합성과 미토콘드리아 번역을 조절해 생합성을 뒷받침한다.

왜 대사 센서가 생합성을 쥐고 있는가 AMPK는 ATP 고갈을, SIRT1은 NAD⁺ 가용성을, mTOR는 영양 충족을 감지한다. 세 회로가 모두 PGC-1 알파로 수렴한다는 것은 미토콘드리아의 개체수 조절이 세포의 대사 상태에 직접 종속된다는 뜻이다. 운동과 열량제한이 미토콘드리아 건강에 작용하는 통로도 여기서다.

3.2 합치고 나누기: 미토콘드리아 동역학

분자 수준의 품질관리가 실패하거나 손상이 일정 문턱을 넘으면 두 번째 방어선이 작동한다. 소기관 수준의 품질관리, 곧 융합과 분열이 끊임없이 반복되는 미토콘드리아 동역학이다.

융합은 개별 미토콘드리아를 더 크고 서로 연결된 망으로 합친다. 내용물이 섞이면서 국소적 손상이 희석되고 mtDNA 무결성이 유지된다. 융합은 외막 융합과 내막 융합의 두 단계로 일어난다. 포유류에서 외막 융합은 외막에 자리한 GTPase인 미토피진 1(MFN1)과 2(MFN2)가 담당한다. 이들은 이웃한 미토콘드리아를 붙잡아 동종(MFN1-MFN1) 또는 이종(MFN1-MFN2) 복합체를 이루며 막 융합을 촉진한다. MFN2는 미토콘드리아를 소포체에 결박하는 역할도 하는데, 이 접촉은 지질 전달과 칼슘 항상성에 필요한 소기관 간 소통 통로가 된다.

내막 융합은 OPA1이 맡는다. OPA1은 긴 형태(L-OPA1)와 짧은 형태(S-OPA1)로 존재하며, S-OPA1은 L-OPA1의 단백질 분해로 만들어진다. 이 절단은 막전위 소실과 ATP 고갈 같은 스트레스에 반응해 OMA1이

수행하거나, OXPHOS가 촉진될 때 발현이 올라가는 YME1L이 상시적으로 수행한다. 두 유형의 정확한 분업은 아직 논쟁 중이지만, L-OPA1은 융합 자체에, S-OPA1은 에너지 효율 유지에 더 중요한 것으로 보인다. OPA1은 융합을 넘어 크리스타 구조를 유지하며, 세포사멸 과정에서 사이토크롬 c의 방출을 막는 데도 관여한다. 미토콘드리아에 국재하는 인지질분해효소가 만드는 포스파티드산과 카디올리핀 역시 융합에 기여하고, 반대로 내막 단백질 MTFP1은 융합을 억제해 분열과 이후 자가포식 분해의 표적이 될 내막 소영역을 만든다.

분열은 대형 GTPase인 DRP1이 지휘한다. 평소 세포질에 있던 비활성 DRP1은 스트레스나 분열 신호가 오면 외막으로 모집되는데, 이때 FIS1과 MFF, MiD49와 MiD51 같은 어댑터 단백질이 결합 지점을 제공한다.

표 3-1. 융합과 분열의 핵심 인자

구분	인자	위치	기능
융합	MFN1, MFN2	외막	외막 융합, MFN2는 소포체 결박
융합	OPA1	내막	내막 융합, 크리스타 구조 유지
융합 억제	MTFP1	내막	분열 표적이 될 내막 소영역 형성
분열	DRP1	세포질에서 모집	수축 고리 형성과 절단
분열 어댑터	FIS1, MFF, MiD49/51	외막	DRP1 모집

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

분열의 생리적 쓰임새는 여러 갈래다. 유사분열 동안 소기관을 재분배하고, 손상된 미토콘드리아를 격리해 세포사멸을 돕고, 기능을 잃은 구간을 떼어내 마이토파지를 준비시킨다. 흥미롭게도 DRP1은 두 종류의 분열을 모두 이끈다. 중앙부 분열은 생합성을 촉진하는 쪽으로, 주변부 분열은 마이토파지와 연결되는 쪽으로 이어진다.

균형이 답이지 방향이 답은 아니다 융합이 좋고 분열이 나쁘다는 식의 단순 대비는 성립하지 않는다. 8장에서 보듯, 수명 연구에서도 융합 유전자와 분열 유전자를 함께 과발현했을 때 오히려 스트레스 저항성이 높아진 사례가 있다. 중요한 것은 망 전체의 항상성이며, 어느 한쪽으로 치우친 조작은 조직과 맥락에 따라 상반된 결과를 낸다.

융합과 분열, 생합성은 서로 독립된 회로가 아니다. 융합에 필수적인 OPA1은 2장에서 본 프로테아제 OMA1과 YME1L의 기질이고, 분열을 이끄는 DRP1은 4장에서 볼 마이토파지와 미토콘드리아 유래 소포 형성에 그대로 동원된다. 생합성의 지휘자인 PGC-1알파는 7장에서 보듯 Parkin의 기질 축적에 의해 억제되기도 한다. 이처럼 각 축은 서로의 인자를 빌려 쓰며, 그래서 하나의 유전자를 제거한 실험의 결과를 해석할 때는 그 유전자가 관여하는 다른 축까지 함께 고려해야 한다.

동역학의 분자 기전은 여기서 다룬 것보다 훨씬 복잡하다. 핵심 장치의 구조적 특성과 번역 후 변형, 미토콘드리아 막지질, 소포체를 비롯한 다른 소기관과의 상호작용이 모두 융합과 분열의 조절에 참여한다.

이 장에서 본 인자들은 다음 장에서 다시 등장한다. 손상된 미토콘드리아를 실제로 제거하는 단계에서, 분열 장치는 표적을 준비하는 역할을 맡는다.

마이토파지와 세포 간 전달

복구가 불가능한 미토콘드리아는 선택적 자가포식으로 제거된다. 유비퀴틴 경로와 수용체 경로, 그리고 소포와 터널나노튜브를 통한 세포 간 재분배까지 살핀다.

4.1 선택적 제거의 두 갈래

마이토파지는 자가포식을 통해 미토콘드리아를 선택적으로 분해하는 과정이다. 손상된 미토콘드리아를 식별하고, 자가포식소체 안에 격리한 뒤, 리소좀으로 보내 분해한다. 손상 표지, 곧 “나를 먹어라” 신호가 무엇이냐에 따라 마이토파지는 크게 두 갈래로 나뉜다. 유비퀴틴 매개 마이토파지와 수용체 매개 마이토파지다.

4.2 유비퀴틴 매개 경로: PINK1과 Parkin

가장 잘 이해된 유비퀴틴 매개 기전은 PINK1-Parkin 경로다. 정상 조건에서 PINK1은 TOM 복합체를 통해 건강한 미토콘드리아로 수입되고,

PARL 같은 프로테아제에 의해 분해된다. 그러나 미토콘드리아가 막전위를 잃으면 수입이 막히고, PINK1은 외막에 축적된다. 축적된 PINK1은 이량체를 이루고 자가인산화로 활성화된다.

활성 PINK1은 유비퀴틴의 65번 세린과 E3 유비퀴틴 리가아제인 Parkin의 특정 잔기를 인산화해 Parkin의 리가아제 활성을 켜고, PINK1은 MFN2도 인산화해 Parkin의 결합과 유비퀴틴화를 더욱 촉진한다. 활성화된 Parkin은 VDAC1을 포함한 다수의 외막 단백질을 유비퀴틴화하고, 이 유비퀴틴 사슬이 자가포식 어댑터의 도킹 지점이 된다.

어댑터는 p62/SQSTM1, NBR1, 옵티뉴린(OPTN), NDP52다. 이들은 유비퀴틴 결합 도메인과 LC3 상호작용 영역을 모두 가지고 있어, 손상된 미토콘드리아와 LC3 양성 자가포식소체 막을 다리처럼 연결한다. LC3의 지질화 형태인 LC3-II가 자가포식소체 막에 자리 잡아 막의 형성과 신장에 관여하므로, 어댑터와 LC3의 결합은 곧 미토콘드리아의 격리로 이어지고 자가포식소체는 리소좀과 융합한다. Parkin 외에도 SIAH-1과 MUL1/MAPL 같은 E3 유비퀴틴 리가아제가 특정 맥락에서 마이토파지를 이끈다.

4.3 수용체 매개 경로

수용체 매개 마이토파지는 외막에 상주하는 수용체 단백질이 직접 LC3에 결합하면서 일어난다. BNIP3, BNIP3L/NIX, BCL2L13, FUNDC1, FKBP8이 여기에 해당한다.

표 4-1. 마이토파지의 두 경로 비교

항목	유비퀴틴 매개	수용체 매개
표지	Parkin 등에 의한 유비퀴틴 사슬	외막 상주 수용체

항목	유비퀴틴 매개	수용체 매개
중개 분자	p62, NBR1, OPTN, NDP52	수용체 자체의 LC3 상 호작용 영역
조절 지점	PINK1 축적과 Parkin 활성화	수용체 발현량과 활성화
대표 인자	PINK1, Parkin, SIAH-1, MUL1	BNIP3, NIX, BCL2L13, FUNDC1, FKBP8

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

이 수용체들은 외막에 상시 존재하므로, 규제의 핵심 지점은 수용체 자체의 발현 증가나 활성화다. 실제로 BNIP3와 NIX, FUNDC1의 수준은 전사 수준과 번역 후 수준에서 모두 조절되며, 유비퀴틴화와 인산화가 여기에 관여한다. 수용체 매개 마이토파지는 기저 상태의 미토콘드리아 교체와, 저산소와 세포 분화, 조직 리모델링, 대사 적응 같은 조건에서의 유도성 마이토파지 모두에 기여한다.

4.4 미토콘드리아 유래 소포

MQC의 목록에는 소기관 전체를 없애지 않고 문제 부위만 도려내는 방식도 있다. 미토콘드리아 유래 소포(MDV)는 미토콘드리아에서 출아하는 단일막 또는 이중막 소포로, 산화된 단백질과 지질 같은 손상 화물을 리소좀으로 보내 분해하거나 퍼옥시좀으로 보내 해독한다. MDV 형성은 생리적 조건에서도 기저 수준으로 일어나지만 스트레스 상황에서 증가한다.

형성 과정에는 여러 분자가 관여한다. 레트로머 복합체 성분인 VPS35와 VPS26A는 화물 선택에, PINK1과 Parkin은 스트레스 반응성 MDV 생

성 개시에, SNX9과 소형 GTPase RAB9은 염증 유도성 MDV 형성에 참여한다. 최종 절단은 DRP1과 그 어댑터인 MFF, MiD49, MiD51 등 분열 장치가 맡는다. 만들어진 소포를 후기 엔도솜과 리소솜으로 배달하는 데는 SNARE 단백질 STX17과 소형 GTPase RAB7, VPS39/VPS41이 필요하다.

분열 장치의 이중 임무 DRP1과 어댑터들은 미토콘드리아를 둘로 나눌 때도, 작은 소포를 떼어낼 때도 같은 방식으로 동원된다. 3장에서 본 동역학 장치가 4장의 제거 기전에 그대로 재사용된다는 사실은, MQC 경로를 따로 떼어 이해하기 어려운 이유를 잘 보여준다.

4.5 세포 밖으로 나가는 미토콘드리아

세포는 손상된 소기관을 아예 밖으로 내보내기도 한다. 미토콘드리아 전달은 세포외소포와 터널나노튜브(TNT), 직접 포식 등 여러 경로로 일어난다. 심근세포와 지방세포, 별아교세포, 중간엽 기질세포처럼 다양한 세포가 결합 있는 미토콘드리아를 담은 소포를 방출한다는 사실이 보고되었다. mitoEV라 불리는 이 소포는 미토콘드리아 전체를 담기도 하고 일부 성분만 담기도 하며, MDV에서 유래할 수 있어 리소솜 기능이 손상된 상황에서 우회 품질관리 경로가 된다. mitoEV는 항상성 유지를 넘어 세포 간 소통과 발생, 면역 조절, 에너지 대사 재편에도 참여한다.

TNT는 세포와 세포를 잇는 액틴 기반의 다리로, 지름은 50에서 1000 나노미터에 이른다. 이 구조를 통해 온전한 미토콘드리아가 직접 이동하므로, 건강한 소기관이 기능 이상 세포로 재분배되어 대사 기능을 회복시키고 산화 손상을 줄일 수 있다. TNT는 정상 세포에서도 형성되지만 자외선과 산화 스트레스, DNA 손상, 영양 제한, 노화 같은 자극에 의

해 형성이 촉진된다. 별아교세포와 뉴런 사이에서 관찰된 TNT 매개 전달은 마우스에서 신경보호 효과를 보였고, 건강한 세포와 전립선암 세포 사이에서도 같은 현상이 확인되었다.

4.6 제거, 배출, 재분배

이 장에서 살펴본 네 가지 기전은 손상의 규모에 따라 나뉘어 쓰인다. 산화된 단백질 몇 개라면 MDV가 그 부분만 도려내고, 소기관 전체가 막전위를 잃었다면 마이토파지가 통째로 분해한다. 리소좀 기능마저 손상되어 세포 안에서 처리가 불가능하면 mitoEV로 밖으로 내보내고, 반대로 이웃 세포에 여력이 있다면 TNT를 통해 건강한 미토콘드리아를 받아 온다.

주목할 점은 마지막 두 경로가 품질관리를 세포 하나의 문제에서 조직의 문제로 확장한다는 것이다. 미토콘드리아가 세포 밖으로 나가는 순간 그것은 폐기물이자 동시에 신호가 된다. 6장에서 보듯 지방세포가 방출한 미토콘드리아는 심장으로 신호를 보내고, 7장에서 보듯 종양세포가 받아들인 미토콘드리아는 종양의 대사 유연성을 높인다. 5장에서 다룬 mtDNA 유출에 의한 염증 반응까지 고려하면, 세포 밖으로 나간 미토콘드리아 성분은 면역계가 읽는 하나의 언어에 가깝다.

세포 간 전달의 분자 기전은 아직 충분히 밝혀지지 않았다. 최근 몇 년 사이 진전이 있었지만, 서로 다른 전달 축이 각각 어떤 분자에 의해 조절되는지에 대한 지식은 여전히 제한적이다.

마이토파지의 분자 조절과 생리적 기능에 관해서는 원 종설이 별도의 종합 문헌을 안내하고 있으며, 이 장은 그 가운데 품질관리의 골격에 해당하는 부분만 옮겼다.

품질을 떠받치는 세 축

네 개의 핵심 축 옆에는 mtDNA 무결성과 크리스타 구조, 투과성전이공이라는 세 개의 보조 축이 있다. 이들이 흔들리면 미토콘드리아는 염증의 진원지가 된다.

5.1 mtDNA 무결성: 복제, 수리, 분해

미토콘드리아는 자체 유전체를 가진다. 그 유지에는 TFAM과 PGC-1 알파, NRF1/2 같은 핵 암호화 조절자와 함께, 복제를 실행하는 핵심 장치가 필요하다. DNA 중합효소 감마(POLG)와 TWINKLE 헬리케이스, 미토콘드리아 RNA 중합효소(POLRMT)가 그것이다. 이 유전자들의 돌연변이는 mtDNA 돌연변이나 결실로 이어지고, 미토콘드리아 기능 이상과 대사 이상, 여러 인간 질환과 노화에 연결된다.

복제만큼 수리도 중요하다. 교정 활성을 잃은 POLG를 가진 mtDNA 돌연변이 마우스는 점돌연변이를 대량으로 축적해 다기관 질환과 조기 노화 표현형을 보인다. 손상 축적을 막기 위해 미토콘드리아는 염기절제수복(BER)과 부정합수복, 이중가닥절단 수복 체계를 갖추고 있

다. 수리가 불가능하거나 손상이 지속되면 mtDNA는 엔도뉴클레아제 G(EndoG)나 POLG에 의해 분해된다.

mtDNA 손상은 다른 MQC 기전을 불러내기도 한다. 미토콘드리아 분절에 이어 마이토파지가 일어나고, mtDNA 이중가닥절단에는 OMA1-DELE1-HRI 경로를 통한 통합스트레스반응이 뒤따른다.

5.2 새어 나온 mtDNA가 염증이 되는 경로

흥미로운 역설이 여기서 나온다. 마이토파지나 동역학처럼 MQC의 일부가 고장 나면 mtDNA가 미토콘드리아 밖으로 잘못 위치하게 되는데, 이렇게 이탈한 mtDNA는 무균성 염증을 촉발하는 강력한 신호가 된다.

표 5-1. 세포질과 엔도솜의 mtDNA가 촉발하는 염증 경로

감지 장치	위치	하류 반응
cGAS/STING	세포질	제1형 인터페론 반응, NF카파B 경로
인플라마솜	세포질	인터루킨 1베타와 18의 분비
TLR9	엔도솜	NF카파B 의존 염증 반 응

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

mtDNA만이 아니다. 손상된 미토콘드리아에서 방출되는 미토콘드리아 RNA와 카디오리핀 역시 염증 반응을 일으킨다는 사실이 보고되었다. 미토콘드리아가 왜 자가면역질환과 만성 염증의 논의에 반복해서 등장하는지는 이 경로들이 설명한다.

품질관리 실패가 곧 염증이다 MQC를 단순히 “세포 안 청소”로 이해하면 이 대목을 놓친다. 청소가 밀리면 쓰레기가 쌓이는 데서 끝나지 않고, 세포는 그 쓰레기를 병원체의 DNA로 오인해 면역 경보를 울린다. 6장과 7장에서 다룰 질환들 상당수가 이 지점에서 만난다.

5.3 크리스타: 구조가 곧 기능이다

크리스타는 내막이 깊게 접혀 들어간 구조로, 그 형태 자체가 기능을 좌우한다. 크리스타 모양은 일부 크렙스 회로 효소의 활성화와 활성산소의 생성 및 제거, OXPHOS 초복합체의 안정성과 조립, 미토콘드리아 칼슘 감지와 신호전달에 관여한다. 구조를 만들고 리모델링하는 대표적 장치는 미토콘드리아 접착부위 및 크리스타 조직화 시스템(MICOS)과 OPA1이다.

이 장치들이 어긋나면 기능 이상과 질환이 뒤따른다. 여러 MICOS 소단위의 결손으로 유발된 크리스타 붕괴는 OXPHOS 복합체 이상과 미토콘드리아 분절, 기능 이상과 연결되며, 간 질환을 동반한 미토콘드리아 뇌병증의 발생과도 관련된다. OPA1의 경우 우성 시신경위축(DOA)을 일으키는 돌연변이가 크리스타 형태와 OXPHOS 결함을 낳는다. 반대로 OPA1 의존적 크리스타 리모델링은 OXPHOS 시스템의 정상 기능과 연결되며, 마우스에서 근위축과 심장 및 뇌의 허혈재관류손상, 미토콘드리아 질환 등 여러 병적 조건으로부터의 보호와 관련된다. OPA1은 초복합체의 형성과 안정화, 그리하여 호흡 효율까지 조절한다.

5.4 투과성전이공: 열림의 두 얼굴

미토콘드리아 투과성전이공(mPTP)은 내막에 자리한 단백질 복합체다. 활성화되면 이온과 1500달톤 이하의 저분자 용질이 통과하는 거대 채널을 형성한다. 분자적 실체는 여전히 논쟁 중이지만, 아데닌뉴클레

오티드 수송체(ANT)와 전압의존음이온통로(VDAC), 미토콘드리아 무기인산 수송체(PiC), F₁/F₀ ATP 합성효소가 형성에 관여하는 후보로 제안되어 왔다.

이 채널은 전압 의존적이다. 막전위가 낮으면 열리고 높으면 닫히며, 생리적으로는 기질의 칼슘 과부하나 과도한 활성산소 생성에 의해 열린다. mPTP 관련 단백질 중 가장 중요한 사이클로필린 D(CypD)는 채널에 결합해 이를 활성화하며, 인산화와 아세틸화 같은 번역 후 변형이 활성을 조절한다. 한편 HSP60과 HSP90 같은 미토콘드리아 샤페론은 CypD와 상호작용해 이를 억제함으로써 mPTP 개방과 세포사멸로부터 보호한다.

열려야 할 때와 닫혀야 할 때 생리적이고 일시적인 mPTP 개방은 기질의 칼슘 유출과 칼슘 관련 대사 조절, 내인성 활성산소의 세포질 배출에 필요하다. 반면 지속적 개방은 NADH를 고갈시키고 호흡 초복합체를 해체하며, 다수의 미토콘드리아에서 장기간 이어지면 세포사멸로 귀결된다. 산화된 mtDNA가 mPTP를 통해 방출되어 염증을 촉발하기도 한다. 8장에서 보듯 mPTP를 완전히 봉쇄하는 전략이 오히려 해로울 수 있는 이유가 여기에 있다.

이 세 축은 앞선 장들이 다룬 네 개의 핵심 기전과 나란히 놓이는 별개 시스템이 아니라, 그 기전들이 작동하기 위한 조건이자 그 기전들이 실패했을 때 손상이 표출되는 통로다. mtDNA가 흔들리면 생합성이 무의미해지고, 크리스타가 무너지면 호흡 효율이 떨어지며, mPTP가 잘못 열리면 세포는 죽는다. 6장부터는 이 지도를 들고 실제 질환으로 들어간다.

대사질환과 심혈관질환

인슐린저항성과 비만, 심부전과 허혈재관류손상에서 품질관리는 어떻게 어긋나는가. 유전자 조작 마우스가 남긴 역설적 결과들을 조직 특이성의 관점에서 읽는다.

6.1 대사질환에서 어긋나는 품질관리

미토콘드리아 샤페론은 인슐린저항성과 반복해서 연결된다. 인슐린 저항성 마우스의 간과 백색지방조직에서는 GRP75/mtHSP70 수준이 낮게 관찰되며, 이 단백질의 발현을 유도하면 비만과 인슐린저항성이 모두 예방된다. 인슐린저항성을 가진 사람의 골격근에서는 HSP72 발현이 감소하고 JNK 인산화가 증가하며, HSP72가 결손된 마우스는 인슐린저항성과 비만이 생긴다. 반대로 설치류 골격근에 HSP72를 과발현시키면 미토콘드리아 수와 산화 능력이 늘면서 인슐린 감수성이 개선된다.

그러나 방향이 언제나 직관적이지는 않다. 고지방식이를 먹인 HSP60 이형접합 결손 마우스는 체중과 지방량이 낮고 인슐린 감수성과 내당

능이 좋아지지만, 동시에 지방조직은 대사 이상과 지방세포 과증식, 국소 인슐린저항성을 보이는 기능 이상 상태에 놓인다.

프로테아제도 비슷한 역설을 보인다. ClpP가 결손된 마우스는 지방량이 줄고 인슐린 감수성이 좋아지며 식이 유발 비만과 지방간에 저항한다. 백색지방조직에서 생합성과 호흡이 보상적으로 늘어난 결과로 해석된다. 근육 특이적으로 Lonp1을 제거하면 단백질 항상성이 무너지면서 mtUPR이 켜지고, 이 신호가 원격으로 지방조직의 열발생을 활성화하고 간의 지방생성을 낮춰 비만에 저항하게 만든다. 반면 OPA1 가공에 관여하는 Oma1을 잃은 마우스는 비만과 지방간, 열발생 감소를 보이며, 고지방식이 같은 대사 스트레스가 이를 악화시킨다.

표 6-1. 대사 표현형을 바꾸는 MQC 유전자 조작(마우스)

표적 조직	조작	주요 결과
전신	CLPP 감소	과체중, 당대사 이상, 인슐린저항성, 지방간에 대한 보호
전신	OMA1 감소	과체중과 내장지방 증가, 지방간, 에너지소비 감소
간	mtHSP70 증가	비만과 인슐린저항성 예방, 지방간 감소
골격근	LONP1 감소	식이 유발 비만과 인슐린저항성에 저항
간	MFN2 감소	내당능장애와 인슐린 신호 손상

표적 조직	조작	주요 결과
갈색지방	MFN2 감소	인슐린 감수성 개선, 비만과 지방간 저항
전신	FUNDC1 감소	식이 유발 비만과 인슐린 저항성 악화
간	Parkin 감소	지방간과 인슐린저항성 증가

자료: Creus 외(2026) 종설 표 1 재구성

6.2 생합성과 동역학, 그리고 마이토파지

비만과 제2형 당뇨병은 골격근에서 미토콘드리아 양이나 기능의 감소를 동반하는 경우가 많다. PGC-1알파와 관련 유전자의 발현 감소가 근거로 제시되지만, 이 변화가 인슐린저항성과 인과적으로 연결되는지는 여전히 논쟁 중이다.

동역학 쪽은 자료가 더 풍부하다. 사람과 동물 모델 모두에서 비만과 제2형 당뇨병의 골격근은 MFN2 발현이 감소하며, 근육의 Mfn2 mRNA 수준은 비당뇨인과 당뇨인 모두에서 인슐린 감수성과 상관관계를 보인다. 간에서도 대사이상 지방간질환은 MFN2 발현 감소와 연결되고, 마우스 간의 Mfn2 결손은 이른 시기에 지방간과 인슐린저항성, 내당능장애를 일으키며 나이가 들면서 섬유화와 간암으로 진행된다. 시상하부에서는 식욕억제성 POMC 뉴런의 Mfn2나 Opa1 결손이 섭식을 늘리고 비만과 에너지 불균형을 유발한다.

조직이 바뀌면 결론이 뒤집힌다 같은 MFN2라도 간에서 제거하면 대사가 나빠지고 갈색지방에서 제거하면 열발생은 떨어지되 내당능과 인슐린 저항성은 개선된다. 식욕억제성 뉴런과 식욕촉진성 뉴런에서도 방향이 반대다. 원 종설이 강조하듯, MQC 유전자의 대사적 의미는 조직과 보상 기전을 함께 명시하지 않으면 말할 수 없다.

마이토파지는 제2형 당뇨병에서 손상된 것으로 보인다. 말초혈액단핵구에서 마이토파지 관련 표지자의 발현이 감소하고, 근관세포에서 Parkin 발현이 낮으며, 근육과 지방조직에서 PINK1 발현이 줄어든다. 그러나 마이토파지를 조작했을 때 이롭다는 결과와 해롭다는 결과가 공존하며, 그 차이는 조직과 보상 기전의 유무에 달린 것으로 보인다. 근육 특이적 Fundc1 결손은 FGF21을 매개로 근육과 지방 사이의 소통을 촉발해 비만과 인슐린저항성을 막지만, 전신 결손은 백색지방 리모델링과 염증을 유발해 대사 이상을 악화시킨다. 마이토파지 활성화제인 유롤리틴 A가 비만 설치류의 인슐린저항성을 개선한다는 보고는 이 축을 치료 표적으로 보게 만드는 근거다.

6.3 심혈관질환: 심장은 미토콘드리아에 의존한다

심부전과 심근병증, 심근 허혈재관류손상, 죽상경화증은 모두 미토콘드리아 손상과 스트레스를 특징으로 한다. 미접힘 단백질의 축적, 칼슘 과부하, 산화 스트레스가 함께 나타난다. mtUPR 성분은 질환에 따라 증가하기도 감소하기도 하지만, mtUPR을 활성화하는 전략은 치료적 가능성을 보여 왔다. 만성 압력 과부하 설치류 모델에서 약물로 mtUPR을 높이면 심근세포 생존과 심실 기능이 개선되고, 식이 보충제나 약물, 유전자 조작으로 mtUPR을 올리면 심근병증과 자발성 고혈압에서 심장 비대를, 심장대사증후군에서 심장 손상을 막는다. HSP60과 HSP10의 비율은 심혈관질환의 잠재적 생체표지자로 제안되기도 했다.

표 6-2. 심장 표현형을 바꾸는 MQC 유전자 조작(마우스)

조직	조작	주요 결과
심근	CLPP 감소	미토콘드리아 심근병증 완화
심근	HSP70 증가	급성 심장 스트레스에 대한 보호
전신	OMA1 감소	심부전에서 심근세포 사멸로부터 보호
전신	OPA1 증가	허혈 손상과 심장 비대로부터 보호
심근	DRP1 감소	심장 기능 이상 유발
혈소판	FUNDC1 감소	허혈재관류 유발 경색과 심기능 이상에 취약

자료: Creus 외(2026) 종설 표 2 재구성

동역학의 균형은 심장에서 특히 예민하다. Mfn1과 Mfn2를 함께 제거한 마우스는 성체가 되면 치명적 확장성 심근병증을 일으키지만, 역설적으로 급성 허혈재관류손상으로부터는 보호된다. 단기 스트레스와 장기 스트레스에 대해 미토피진의 역할이 달라진다는 뜻이다. 사람의 부전 심장과 설치류 심부전 모델에서는 OPA1 발현이 감소하고, OPA1 단백질이 절반으로 줄어드는 변이 마우스는 만발성 심근병증을 보인다. 허혈재관류 동안에는 DRP1 활성화가 좌심실 기능 이상과 연관되며, Mdivi-1으로 DRP1을 급성 억제하면 심장 비대를 막고 기능을 보존한다. 그러나 만성적인 DRP1 기능 이상은 마이토파지 손상을 통해 오히려 심장 기능 이상을 유발한다.

마이토파지 역시 심장에서 필수적이다. 사람의 심부전은 심근 조직에서 마이토파지 유전자의 발현 감소와 연관된다. 다만 동물에서 유망했던 유롤리틴 A는 심부전 환자를 대상으로 한 무작위 이중맹검 위약 대조 교차시험에서 심기능 개선 효과를 보여주지 못했다. 임상 근거의 간극을 보여주는 사례다.

수치 20% — 서로 다른 mtDNA 돌연변이를 가진 미토콘드리아 질환 환자에서 심근병증이 확인된 비율이다.

mtDNA 무결성도 여기서 다시 등장한다. mtDNA 돌연변이 마우스는 생후 6개월에 심장 비대를 보였고, 서로 다른 mtDNA 돌연변이를 가진 미토콘드리아 질환 환자의 20%에서 심근병증이 확인되었다. 손상된 미토콘드리아에서 방출된 것으로 추정되는 순환 mtDNA는 심근경색 후 증가하고 심부전에서 사망률 증가와 연관된다. 허혈재관류 동안 심근 세포 사멸에 mPTP 개방이 핵심 역할을 한다는 점, CypD와 ANT의 유전적 제거나 약물 억제가 심장을 보호한다는 점도 반복 확인되었다.

종합하면 서로 다른 MQC 기전의 변화가 대사질환 및 심혈관질환과 연결된다는 점은 분명하다. 그러나 이 변화가 미토콘드리아 기능 이상의 원인인지 결과인지, 그리고 그 자체로 질환을 촉발할 수 있는지는 여전히 열려 있다. 관찰된 이상과 대사 교란의 관계는 손상 정도에 따라 커지는 적응 경로의 활성화에 좌우될 가능성이 크며, 어떤 조직 특이적 신호가 MQC 손상에 기여하는지도 아직 충분히 규명되지 않았다. 심장 역시 산화 대사에 크게 의존하는 만큼 MQC 교란이 심혈관질환과 심장 노화의 주요 동인으로 여겨지지만, 그 기전을 사람에서 확인하는 작업은 남아 있다.

신경퇴행질환·암·자가면역

뉴런과 종양세포, 면역세포는 각기 다른 방식으로 품질관리를 이용하거나 배신한다. 같은 미토토파지가 어떤 맥락에서는 보호가 되고 어떤 맥락에서는 병을 키운다.

7.1 뉴런: 대사 요구가 높은 세포의 취약성

뉴런은 대사 요구가 크고 형태가 복잡해 mtUPR 신호와 미토콘드리아 단백질 항상성에 크게 의존한다. 그래서 신경퇴행질환에서는 이 경로들의 부족한 활성화나 부적응적 활성화가 자주 관찰된다.

프로테아제의 변이가 직접 질환을 만든다. 미토콘드리아 프로테아제 HTRA2/OMI의 돌연변이는 산발성 파킨슨병에서 발견되었고, Htra2 결손 마우스는 신경퇴행과 파킨슨 유사 표현형을 보인다. m-AAA 프로테아제의 소단위인 파라플레진의 돌연변이는 유전성 강직성 하반신마비를 일으키며, 결손 마우스가 그 증상을 재현한다. 알츠하이머병에서는 아밀로이드 베타 조각을 제거하는 기질 펩티다아제 PITRM1이 결핍되어 미토콘드리아 내 아밀로이드 축적과 시냅스 퇴행이 일어나고, LONP1

발현도 감소한다. 뉴런에서 LONP1 발현을 회복시키면 아밀로이드 베타로 인한 미토콘드리아 이상과 인지 결손이 개선되었다.

mtUPR의 방향은 질환마다 다르다. 알츠하이머병 환자와 모델에서는 mtUPR 관련 유전자가 오히려 증가해 진행 중의 보호 반응으로 해석되며, 파킨슨병 모델에서도 활성화가 신경독성과 세포사멸로부터 보호한다. 반대로 헌팅틴병에서는 변이 헌팅틴 응집체가 ATF5를 붙잡아 두면서 mtUPR이 손상된다. 근위축성 측삭경화증(ALS)에서는 TDP-43이나 FUS의 비정상 축적이 에너지 부전과 단백질 항상성 스트레스를 만들어 mtUPR을 활성화한다.

수입 장애라는 공통 점점 파킨슨병에서는 잘못 접힌 알파시누클레인이 TOM20 수용체에 결합해 TOM20과 TOM22의 협업을 방해하고 수입을 막는다. 헌팅틴병에서는 변이 헌팅틴이 TIM23 장치와 얽혀 핵 암호화 전구단백질의 전위를 저해한다고 보고되었다. 다만 변이 헌팅틴의 미토콘드리아 내 국재와 TIM23 차단 of 보편성은 모델에 따라 논쟁이 남아 있다.

7.2 생합성, 동역학, 마이토파지의 신경학적 지문

신경퇴행질환은 생합성 프로그램의 억제를 일관되게 보여주며, 그 중심에는 PGC-1알파 신호의 억제가 있다. 알츠하이머병 환자 뇌와 형질 전환 마우스에서 PGC-1알파 발현과 mtDNA 함량이 감소하고 아밀로이드 베타는 증가한다. 이 모델에서 PGC-1알파 발현을 실험적으로 회복시키자 아밀로이드 부담이 줄고 미토콘드리아 기능이 개선되었다. 파킨슨병 환자의 도파민 뉴런과 흑질에서는 PGC-1알파 반응 유전자군의 협조적 하향조절이 관찰되고, 헌팅틴병에서는 변이 헌팅틴이 PGC-1알파와 하류 파트너인 TFAM, NRF-1의 기능을 방해한다.

동역학의 교란도 일관된 특징이다. OPA1과 MFN2의 돌연변이는 각각 우성 시신경위축과 샤르코마리투스 2A형의 원인이며, DRP1의 돌연변이는 소두증과 시신경위축, 뇌 발달 이상을 동반하는 중증 영아 신경퇴행과 연관된다. 알츠하이머병 환자 뇌와 뉴런 모델에서는 분열 단백질(DRP1, FIS1)이 증가하고 융합 단백질(MFN1/2, OPA1)이 감소한다. DRP1과 아밀로이드 베타 또는 타우의 상호작용 증가, 아밀로이드 베타가 방출한 일산화질소에 의한 DRP1 나이트로실화가 과도한 분열과 시냅스 손상으로 이어진다.

표 7-1. 신경 표현형을 바꾸는 MQC 유전자 조작(마우스)

조직	조작	주요 결과
전신	HTRA2/OMI 감소	신경퇴행과 파킨슨 유사 표현형
뉴런	파라플레진 감소	유전성 강직성 하반신마비 증상 재현
뉴런	LONP1 증가	알츠하이머병 모델에서 인지 결손 회복
뇌	MFN2 감소	소뇌의 퇴행
뉴런	DRP1 감소	뇌 형성부전과 조기 사망
전신	Parkin 감소	ALS 진행 지연과 생존 연장

자료: Creus 외(2026) 종설 표 3 재구성

마이토파지는 여러 단계에서 실패한다. PINK1이나 PRKN의 기능상실 돌연변이는 조기 발병 유전성 파킨슨병의 원인이며, 손상된 미토콘

드리아의 축적으로 이어진다. Parkin이 불활성화되면 그 기질인 PARIS가 축적되어 PGC-1알파 프로모터 활성을 억제하고, 결국 미토콘드리아 재생이 막힌다. 알츠하이머병 모델에서는 타우가 Parkin에 결합해 손상 미토콘드리아로의 이동을 막지만, 초기 단계의 타우 병변 뉴런에서는 Parkin 매개 마이토파지가 오히려 증가해 시냅스 기능을 해친다는 보고도 있다. 질환 단계에 따라 같은 기전의 부호가 바뀐다는 뜻이다.

7.3 암: 맥락이 부호를 정한다

암에서 mtUPR 활성화는 대체로 종양 진행과 연결되지만 종양 유형과 맥락에 따라 효과가 달라진다. ATF4와 ATF5, 에스트로겐수용체 알파, HSF1-SSBP1 축 같은 mtUPR 효과기들이 종양 진행이나 생존 반응에 관여한다. 갑상선암에서는 미토콘드리아 스트레스로 유도된 mtUPR이 GDF15 방출과 STAT3 활성화를 거쳐 종양 진행을 좌우하고, 신경내분비 전립선암에서는 mtUPR이 베타카테닌 신호를 올린다. mtUPR은 산화 스트레스 유발 약물에 대한 치료 저항성과도 연결되며, mtUPR 관련 유전자 서명이 간세포암의 치료 감수성과 예후를 예측한다는 보고가 있다.

생합성도 단순하지 않다. 많은 종양에서 해당과정이 우세하지만 흑색종과 전립선암, HER2 양성 유방암 같은 공격적 암이나 종양 내 특정 세포 아형은 PGC-1알파와 생합성을 늘려 OXPHOS를 유지하고 전이를 뒷받침한다. 동역학에서는 FIS1이나 DRP1이 매개하는 분열 증가가 간세포암에서 대사 재프로그래밍과 증식, 전이 능력 증가와 연관되고, 교모세포종에서도 DRP1 유발 분열이 증식과 공격성에 연결된다. 반대로 융합 단백질은 종양 억제 쪽에 서는 경우가 많아, MFN2는 난소암 모델에서 종양 발생과 증식의 억제 인자로, MFN1은 간세포암과 유방암에서 전이 억제 인자로 보고되었다.

마이토파지의 두 얼굴 저산소 환경에서 BNIP3와 NIX가 이끄는 마이토파지는 종양 성장에 유리하게 작용하고, 포도당 결핍에서 Parkin 매개 마이토파지는 유방암 세포의 생존을 돕는다. 그러나 정상 산소 조건에서 BNIP3의 소실은 미토콘드리아 교체를 막아 손상과 활성산소 축적, 해당과정으로의 전환을 통해 전이를 촉진한다. 마이토파지가 치료 저항성의 기전으로 작동하는 사례와, 반대로 그 활성화가 화학저항성을 억제하는 사례가 함께 보고되어 있다.

세포 간 전달도 종양미세환경에서 강력한 신호가 된다. 종양세포는 기질 섬유아세포와 면역세포, 혈소판, 내피세포, 별아교세포로부터 기능성 미토콘드리아를 넘겨받아 대사 유연성과 자기재생, 공격성을 높인다. 교모세포종 줄기세포가 별아교세포의 미토콘드리아를 TNT로 받아 종양 개시 능력을 크게 높인 사례가 대표적이다. 다만 골세포에서 골전이 암세포로 이동한 미토콘드리아가 cGAS/STING 매개 항종양 반응을 촉발한 사례처럼, 전달이 언제나 종양에 유리한 것은 아니다.

7.4 자가면역질환: 면역세포의 미토콘드리아

자가면역질환에서도 MQC의 지문이 확인된다. 다발성경화증 환자의 대뇌피질 피라미드 뉴런에서는 PGC-1알파 수준과 생합성이 크게 감소하고, 마우스 모델에서 뉴런에 PGC-1알파를 과발현하면 미토콘드리아 양과 활성이 늘며 신경퇴행으로부터 보호된다. 류마티스관절염 환자의 말초혈액단핵구와 T세포에서는 호흡 활성이 감소하는데도 미토콘드리아 양은 유지되는데, AMPK 활성 저하로 생합성과 마이토파지가 함께 줄어든 결과로 해석된다.

동역학에서는 분열 쪽으로 기울어진 사례가 많다. 류마티스관절염 환자의 섬유아세포 유사 활막세포에서 DRP1과 MiD49, MiD51 발현이 증가하며, 이들을 억제하면 마우스 모델의 증상이 완화된다. 쇼그렌증후

군에서도 DRP1 발현이 증가하고 분열 억제가 증상을 완화한다. 다발성 경화증에서는 희소돌기아교세포의 DRP1 과활성이 관찰되며 억제가 질환 진행을 개선한다. 반면 전신홍반루푸스에서는 환자 유래 말초혈액 림프구에서 DRP1 발현이 오히려 감소하고, T세포에서 DRP1을 늘리면 마우스에서 질환 발생이 지연된다.

마이토파지 역시 세포 종류에 따라 방향이 갈린다. 류마티스관절염의 활막세포에서는 FUNDC1 발현이 감소해 마이토파지 저하가 질환 진행과 연결되는 반면, 같은 환자의 T세포에서는 마이토파지가 증가한다. 전신홍반루푸스에서는 적혈구 성숙 과정의 미토콘드리아 자가포식 실패로 미토콘드리아를 가진 적혈구가 축적되며, 그 정도가 질환 중증도와 상관관계를 보인다. mtDNA 쪽에서는 mtDNA 복제수 감소가 루푸스와 류마티스관절염의 위험 증가와 연결되고, 루푸스 호증구의 NETosis 과정에서 배출된 산화 mtDNA가 제1형 인터페론 생성을 부추기며 자가항원의 공급원이 된다.

세 질환군을 나란히 놓으면 하나의 대비가 드러난다. 신경퇴행질환에서 MQC의 실패는 대체로 결핍의 형태로 나타나며, 기능을 잃은 미토콘드리아가 취약한 뉴런 집단에 남아 축적된다. 반대로 암에서 MQC는 종양세포가 적극적으로 활용하는 자원에 가깝다. 자가면역질환은 그 중간에서, 같은 기전이 세포 종류에 따라 반대 방향으로 작동하는 양상을 보인다.

세 질환군 모두에서 확인되는 또 하나의 공통점은 인간 자료의 부족이다. 대부분의 기전적 근거는 세포주와 유전자 조작 동물에서 나왔고, 환자 조직에서 얻은 자료는 발현량 비교에 머무는 경우가 많다. 다음 장에서 볼 노화 연구가 같은 한계를 공유한다.

노화와 치료 전략

품질관리의 조작은 하등 모델의 수명을 바꾼다. 인간에서는 수명보다 건강 수명에 가깝게 작동하며, 운동과 열량제한에서 미토콘드리아 이식까지 개입의 스펙트럼이 열려 있다.

8.1 하등 모델이 보여준 것

미토콘드리아 단백질 품질관리는 나이가 들면서 저하되고, 그 결과 잘못 접힌 단백질이 축적된다. 곰팡이 포도스포라 안세리나에서 ClpP 나 i-AAA 프로테아제가 없으면 수명이 줄어들고, 설치류에서는 노화에 따라 Lonp1 발현이 골격근에서는 감소하고 심장에서는 증가하는 조직 특이적 양상이 나타난다. 샤페론 쪽에서는 예쁜꼬마선충의 HSP70과 초파리의 HSP22를 과발현하거나 억제했을 때 수명이 각각 늘거나 줄었다.

전자전달계 교란이나 미토-핵 단백질 불균형 같은 미토콘드리아 스트레스가 선충과 초파리, 마우스에서 수명 연장과 연결된다는 사실은 잘 알려져 있으며, 그 상당 부분은 mtUPR 활성화로 설명된다. 다만 mtUPR의 장수 효과에는 시점과 맥락이 붙는다. 예쁜꼬마선충에서 mtUPR은

생애 초기의 손상으로 촉발되었을 때에만 수명을 늘렸다. 반대로 마우스의 만성적 미토콘드리아 기능 이상은 해롭고 수명을 줄인다. 선충 뉴런에서 mtUPR을 이소성으로 활성화하면 세포사멸이 일어나기도 한다.

스트레스 신호는 조직을 넘는다 선충과 초파리에서는 한 조직의 미토콘드리아 스트레스가 멀리 떨어진 조직의 mtUPR을 세포 비자율적으로 켜낸다. 마우스에서는 mtUPR과 연관된 분비인자인 GDF15와 FGF21이 건강수명과 수명을 늘리며, 이 두 인자는 사람의 노화 과정에서도 증가한다. 미토콘드리아 스트레스 신호가 개체 수준으로 전파되어 스트레스 저항성을 높인다는 그림이다.

동역학과 노화의 관계는 한때 단순해 보였다. 효모와 선충에서는 길게 늘어난 미토콘드리아가 긴 수명과, 초파리에서는 분절된 미토콘드리아가 짧은 수명과 상관을 보였다. 그러나 이후 연구가 이 상관을 흔들었다. 선충에서 융합 유전자와 분열 유전자를 함께 과발현하자 스트레스 저항성이 높아지며 수명이 늘었고, 초파리에서는 분열 증가와 미토콘드리아 분절이 수명을 늘린 사례가 두 건 보고되었다. AMPK 활성화나 식이제한의 장수 효과에는 융합과 분열이 모두 필요했다. 한쪽으로 기울이는 것보다 융합과 분열의 협조를 통한 망 항상성 유지가 더 중요하다는 해석이 제안된 이유다.

마이토파지는 여러 종에서 수명과 연결된다. 초파리에서 Parkin의 소실은 수명을 줄이고 과발현은 늘리며, 성체 신경계에서 BNIP3 매개 마이토파지를 유도해도 수명이 늘어난다. 선충에서는 여러 장수 돌연변이의 수명 연장에 마이토파지가 필요했고, 천연물 유롤리틴 A나 특정 다이아민에 의한 마이토파지 활성화도 수명을 연장했다.

다만 이 결과들의 대부분은 유전적으로 조작된 하등 생물에서 얻어진 것이다. 고등 생물에서 노화에 따른 미토콘드리아 변화가 실제로 이

경로들을 활성화하는지, 그리고 그 조절이 노화와 수명에 생리적 역할을 하는지는 아직 확립되지 않았다.

8.2 인간에서는 수명보다 건강수명

마우스와 사람으로 오면 그림이 복잡해진다. 노화에 따라 여러 조직에서 마이토파지가 감소한다는 견해가 일반적이고, 늙은 마우스의 심장과 골격근에서 실제로 감소가 관찰된다. 그러나 보고자 유전자가 무엇이나에 따라 결과가 갈렸다. mt-Keima 보고자 마우스는 해마에서 노화에 따른 마이토파지 감소를 보인 반면, mitoQC 보고자 마우스는 여러 장기에서 마이토파지가 유지되거나 오히려 증가한다는 결과를 냈다. 방법론이 결론을 좌우할 수 있다는 경고다.

사람 연구도 엇갈린다. 허약한 고령 여성의 골격근에서 마이토파지 관련 유전자 발현이 감소했다는 보고와, 좌식 생활을 하는 고령자의 근육에서는 차이가 없었다는 보고가 함께 있다. 건강한 노화 지표를 가진 고령자의 근육에서 BNIP3 단백질이 증가했다는 결과는 BNIP3 매개 마이토파지가 보호적일 가능성을 시사한다.

mtDNA 역시 노화의 원인인지 결과인지가 확정되지 않았다. mtDNA 돌연변이 마우스는 가속 노화 표현형과 50% 수명 단축을 보였지만, mtDNA 복제 관련 단백질이 결손되어 돌연변이와 결실을 축적하면서도 수명에는 유의한 영향이 없었던 모델들이 이 인과를 반박한다. 다만 mtDNA가 염증을 통해 노화에 기여하는 경로는 비교적 일관된다. MQC 결함으로 새어 나온 mtDNA가 NLRP3 인플라마솜이나 cGAS-STING을 활성화하는 만성 저등급 염증, 이른바 염증노화가 그것이다. 사람에서 순환 mtDNA는 나이에 따라 증가하고 혈청 염증 표지자와 상관관계를 보인다.

mPTP도 노화와 함께 달라진다. 늙은 마우스의 미토콘드리아는 젊은 개체보다 mPTP 개방 문턱이 낮고, 예쁜꼬마선충에서는 mPTP 활성화의 자발적 진동이 노화와 연관된다. 선충에서 자가포식의 수명 연장 효과에는 낮은 mPTP 활성화가 필요했다. 사람에서도 고령자의 위축된 근육에서 mPTP 개방에 대한 민감도 증가가 보고되었다. 전체적으로 MQC의 조작은 초파리와 선충 같은 하등 모델에서 수명을 뚜렷이 바꾸지만, 마우스와 사람에서는 수명 자체보다 건강한 노화와 노화 관련 질환의 예방에 더 가깝게 작동하는 것으로 보인다.

8.3 개입의 스펙트럼

미토콘드리아 건강을 개선하면 수명이 늘고 노화 관련 병리가 완화된다는 결과가 축적되면서, MQC는 유력한 치료 표적이 되었다. 개입은 생활습관과 식이, 약물, 세포치료로 넓게 펼쳐진다.

표 8-1. MQC를 겨냥한 주요 개입

범주	개입	작용 지점
생활습관	지구성 운동	AMPK와 ULK1 활성화, Parkin 이동, 미토파지 유도
식이	열량제한	PGC-1알파, 시르투인, AMPK 활성화
열량제한 모방	레스베라트롤, 라파마이신	생합성, 미토파지, 동역학 조절
천연물	유롤리틴 A, 스페르미딘	미토파지 유도
합성 약물	메트포르민, 니코틴아마이드 리보사이드	AMPK 활성화, NAD ⁺ 보충과 mtUPR

범주	개입	작용 지점
동역학 조절	Mdivi-1, MiM111, SAM β A	DRP1 억제, MFN2와 MFN1 매개 융합 촉진
프로테아제 조절	ONC201	ClpP 활성화
세포치료	미토콘드리아 이식	건강한 미토콘드리아의 직접 도입

자료: Creus 외(2026) 종설 재구성

운동은 여러 기전을 동시에 건드리는 강력한 자극이다. 트레드밀 달리는 AMPK를 활성화하고 mTOR를 억제해 ULK1을 켜고 마우스 근육의 마이토파지를 유도한다. 급성 운동은 Parkin의 미토콘드리아 이동과 마이토파지 유량을 늘리며, 이 과정은 PGC-1알파에 의존하고 나이가 들면 손상된다. 다만 운동의 종류와 기간이 결과를 바꾼다. 사람에서는 지구성 운동이 마이토파지와 동역학 단백질 발현의 노화 관련 변화를 개선했지만, 저항성 훈련이나 급성 운동은 그렇지 못했다.

열량제한은 영양실조 없이 섭취를 줄이는 전략으로, 여러 종에서 노화 관련 질환을 지연시키는 효과가 인정된다. 마우스에서는 PGC-1알파와 시르투인, AMPK의 발현과 활성을 높여 노화 동안 생합성과 마이토파지를 유지하는 데 기여할 수 있다. 사람의 근육을 대상으로 한 연구는 엇갈린다. 미토콘드리아 기능 개선이 생합성 증가와 함께 나타난 연구가 있는 반면, 미토콘드리아 양의 변화 없이 기능만 개선된 시험도 있다.

약물 쪽에서는 유롤리틴 A가 비교적 진전된 사례다. 엘라그산에서 장내 세균이 만들어내는 이 대사산물은 전임상 모델에서 마이토파지를 유도해 수명을 늘리고 노화 관련 질환을 줄였으며, 중년 과체중 성인을 대상으로 한 무작위 시험에서 근 기능과 마이토파지 표지자인 인산화

Parkin을 증가시켰다. 그러나 6장에서 보았듯 심부전 환자 대상 시험에서는 심기능 개선에 실패했다.

완전한 억제에 답이 아닌 경우 mPTP는 개입의 어려움을 잘 보여준다. CypD 이형접합 결손 마우스에서 mPTP를 부분적으로 억제하면 수명이 늘었지만, 동형접합 결손에서는 그렇지 않았다. 채널을 완전히 봉쇄해 생리적 역할까지 잃으면 오히려 해로울 수 있다는 뜻이다. 품질관리 기전을 표적으로 삼을 때 목표는 대개 제거가 아니라 조율이다.

미토콘드리아 이식은 가장 직접적인 접근이다. 건강한 미토콘드리아를 분리해 결합 세포에 이식하는 이 방법은 심장과 중추신경계의 허혈 재관류손상, 간과 신장 손상 모델에서 효과를 보였고, 심근 허혈재관류 손상 환자를 대상으로 한 임상 연구에서도 유효성이 보고되었다. 암에서는 비악성 세포의 미토콘드리아 이식이 악성 표현형을 되돌린 사례가 있으며, 류마티스관절염 환자의 T세포를 정제된 건강 미토콘드리아로 처리하자 대사 이상이 회복되고 인간화 마우스에서 질환 발생이 줄었다. 다만 장기 안전성과 유효성, 부작용, 윤리적 쟁점은 아직 충분히 검토되지 않았다.

8.4 남은 질문

미토콘드리아는 이제 에너지 생산자가 아니라 세포 정보를 통합하고 항상성 반응을 조율하는 허브로 이해된다. 그 품질을 지키는 여러 기전이 노화와 만성질환에 연결된다는 사실도 분명해졌다. 그러나 결정적 질문들이 남아 있다. MQC 기전의 모든 구성요소가 규명되지 않았고, 경로를 사이의 상호작용도 충분히 밝혀지지 않았다. 무엇보다 노화에 따른 MQC 변화가 질환의 원인인지 결과인지가 대부분의 맥락에서 미결이다.

사람으로의 번역에는 현실적 장벽도 있다. 인간 조직 시료에 대한 접근이 제한적이고, 사람에서 MQC를 정량할 견고한 방법도 아직 부족하다. 이 두 가지가 해결되지 않는 한, 전임상에서 얻은 결과의 상당수는 가설로 남는다. 앞으로의 연구가 미토콘드리아 품질을 노화 관련 질환의 유망한 치료 표적으로 확정할 수 있을지가 이 분야의 다음 과제다.

미토콘드리아 품질관리 — 건강과 질환을 잇는 기전과 치료 표적

2026-09 발행 · 지은이 Creus·Mohapatra·Ortega·Sebastián 원저 | 한국어 해설판

조판 entropyLab · 본문 Noto Serif KR·Libertinus Serif · 표제 Pretendard