Entropy Lab · 생명과학

노화의 영점

노화는 언제 시작되는가

일곱 편의 논문으로 읽는 ground zero 가설



생식세포도 늙는다. 그런데 자손은 매번 같은 자리에서 출발한다.
그렇다면 그 사이 어딘가에서 나이가 되감긴다는 뜻이다.
그 지점을 찾아 나선 일곱 편의 논문을 읽는다.

노화의 영점

일곱 편의 논문으로 읽는 ground zero 가설

노화의 영점
노화는 언제 시작되는가 — 일곱 편의 논문으로 읽는 ground zero 가설
초판 1쇄 2026년 11월
엮은곳 Entropy Lab (제주)

이 책은 ground zero 가설을 다룬 일곱 편의 논문을 원문 수준에서 읽고 하나의 논증으로 엮은 것이다. 본문의 모든 수치는 각 논문의 원문에서 확인했으며, 쪽수 표기는 각 논문의 해당 위치를 가리킨다. 서지 정보와 DOI는 책 끝에 모았다.

일곱 편 중 한 편(Zhang 외 2022)은 동료심사를 거치지 않은 프리프린트다. 본문에서 그 사실을 매번 밝혔다.

이 책은 과학책이다. 질병의 진단이나 치료, 약물 사용에 관한 조언을 담고 있지 않다.

차례

프롤로그 인생에서 가장 중요한 날 1
1장 늙지 않는 계보라는 오해 6
2장 영점이라는 가설 10
3장 청소 15
막간 후성유전 시계란 무엇인가 22
4장 쥐 — U자 곡선의 발견 26
5장 세포 하나의 나이 32
6장 사람 — 2년이 걸린 이유 39
7장 개구리 — 다섯 축의 수렴 45
8장 낭배형성이라는 좌표 52
9장 누가 젊어지는가 57
10장 실험실에서 영점 흉내 내기 62
11장 다섯 개의 나이 70
12장 도구가 결론을 만든다 75
13장 무엇을 어디까지 말할 수 있는가 80
14장 자연보다 낮은 영점 87
15장 개체의 삶은 언제 시작되는가 92
에필로그 아직 그려지지 않은 곡선 97
부록 A 일곱 편 한눈에 101
용어 설명 이 책에 나온 말들 105
연표 발견이 쌓인 순서 109
참고문헌 이 책이 읽은 논문 112

프롤로그

인생에서 가장 중요한 날

발생학자 루이스 울퍼트는 이렇게 말했다. “인생에서 진짜 가장 중요한 때는 출생도, 결혼도, 죽음도 아니다. 낭배형성이다.” 오랫동안 이 말은 몸이 만들어지는 과정에 대한 농담 섞인 과장으로 읽혔다. 이 책은 그 문장이 노화에 대해서도 참일지 모른다는 가능성을 따라간다.

이 장에서 다루는 것

0세는 언제인가 2
이 책이 다루는 것 2
이 책을 읽는 세 가지 원칙 3
독자에게 4

0세는 언제인가

우리는 태어난 날부터 나이를 센다. 그래서 출생이 생물학적으로도 출발선이라고 암묵적으로 가정한다. 그런데 조금만 들여다보면 이 가정은 이상하다.

당신을 만든 난자는 당신 어머니가 태아였을 때 이미 만들어졌다. 서른 살에 수정된 난자라면 그 세포는 서른 해를 기다린 셈이다. 정자는 사정 몇 달 전에 만들어지지만, 그 정자를 만든 줄기세포는 사춘기부터 계속 분열해 왔다. 어느 쪽도 갓 만들어진 새 부품이 아니다.

세포는 기다리는 동안 손상을 입는다. 단백질은 변형되고, DNA에 붙은 화학적 표지는 조금씩 어긋나며, 대사 부산물이 쌓인다. 이것이 노화의 물질적 내용이다. 그렇다면 묻게 된다. 늙은 세포 둘이 만나서 어떻게 매번 비슷하게 젊은 아이가 태어나는가.

답은 둘 중 하나여야 한다. 생식세포가 늙지 않거나, 아니면 수정 전후 어딘가에서 나이가 지워지거나.

늙은 세포 둘이 만나 매번 같은 자리에서 출발하는 아이가 나온다.
그 사이에 무슨 일이 일어나는가.

이 책이 다루는 것

2020년 하버드 의대의 바딤 글라디셰프는 두 번째 답을 택하고, 거기에 이름을 붙였다. 발생 과정 어딘가에 생물학적 나이가 최저가 되는 지점이 있으며, 바로 그 지점에서 개체의 삶과 노화가 동시에 시작된다는 것이다. 그는 이 지점을 **영점**(ground zero)이라고 불렀다.

이 책은 그 가설이 제안된 뒤 5년 사이에 나온 일곱 편의 논문을 읽는다. 한 편은 가설을 세웠고, 네 편은 서로 다른 종과 서로 다른 해상도에서 그 곡선을 찾았으며, 한 편은 그 리셋을 실험실에서 흉내 내려 했고, 한 편은 리셋의 가장 구체적인 분자적 얼굴을 보여 주었다.



그림 1: 일곱 편은 같은 질문을 공유하지만 하는 일이 다르다. 하나가 논리를 세우고, 셋이 종을 넓혀 가며 검증하고, 하나가 측정 도구를 만들고, 둘이 함의를 밀어붙인다. 각 고리마다 남는 빈틈이 다음 고리의 과제가 된다.

읽는 방식은 교과서와 다르다. 결론만 모아 놓으면 "여러 연구가 같은 것을 확인했다"는 인상이 남는데, 그 인상은 대체로 부정확하다. 이 책은 각 논문이 무엇을 측정했고, 그 측정이 어떤 도구에 의존했으며, 저자들이 스스로 인정한 한계가 무엇인지를 함께 읽는다.

이 책을 읽는 세 가지 원칙

하나. 측정한 것과 주장하는 것을 분리한다. "시계 예측값이 낮았다"와 "더 젊었다"는 다른 문장이다. 이 책은 앞의 문장만 사실로 다룬다.

둘. 증거의 등급을 매긴다. 동료심사를 거쳤는지, 독립 데이터가 몇 개인지, 재현되었는지에 따라 같은 주장도 무게가 다르다.

셋. 불일치를 지우지 않는다. 일곱 편을 이어 붙이면 깔끔한 이야기가 되지만, 그 깔끔함의 상당 부분은 연구 사이의 긴장을 생략해서 생긴다. 이 책은 그 긴장을 본문에 남긴다.

이 셋은 장식이 아니다. 이 분야에서 가장 흔한 오독이 전부 첫 번째 원칙을 어기는 데서 나온다. "배아가 E6.5에서 가장 젊다"는 문장과 "E6.5 배아에서 후성유전

시계의 예측값이 최저였다"는 문장은 길이만 다른 것이 아니다. 앞의 문장은 존재론적 주장이고, 뒤의 문장은 측정 보고다. 그리고 지금까지 나온 데이터는 뒤의 문장만 지지한다.

독자에게

이 책은 학부 수준의 생물학을 전제한다. DNA 메틸화, 전사, 발생 단계 같은 용어를 설명 없이 쓰지는 않지만, 한 번 설명한 뒤로는 반복하지 않는다. 처음 보는 용어는 책 끝의 용어 설명에 모아 두었다.

통계와 측정에 관한 부분이 적지 않다. 이 분야의 쟁점이 대부분 거기 있기 때문이다. 어떤 시계로 쟀는가, 그 시계는 어디서 학습되었는가, 표본이 몇 개인가 하는 질문이 결론의 운명을 가른다. 그 질문을 건너뛰면 남는 것은 보도자료뿐이다.

마지막으로 하나. 일곱 편 중 한 편은 아직 동료심사를 거치지 않은 프리프린트다. 본문에서 그 논문이 나올 때마다 사실을 밝혔다. 과학에서 "아직 심사받지 않았다"는 것은 "틀렸다"는 뜻이 아니지만, "확정되었다"는 뜻은 더더욱 아니다.

제1부

질문

생식세포도 늙는다. 그런데 자손은 매번 비슷한 자리에서 출발한다. 두 문장이 동시에 참이려면, 그 사이 어딘가에서 나이가 되감겨야 한다. 이 부에서는 그 논리적 요구가 어떻게 하나의 가설이 되었는지, 그리고 그 "되감기"가 세포 안에서 실제로 어떤 모습인지를 본다.

1장

늙지 않는 계보라는 오해

19세기 이래 생물학은 몸을 둘로 나눠 왔다. 죽는 몸과 죽지 않는 생식선이다. 이 구분은 아름답고 오래 버텼지만, 지난 20년 동안 쌓인 측정값은 그 절반이 사실이 아니라고 말한다.

이 장에서 다루는 것

바이스만의 선 7
계통은 끊기지 않지만 세포는 기다린다 7
그렇다면 아이는 왜 젊은가 7
되돌리기는 관찰된 적이 있다 8
이 장에서 남는 것 9

바이스만의 선

1880년대에 아우구스트 바이스만은 유전에 관한 질문 하나를 다시 썼다. 왜 획득 형질은 유전되지 않는가. 그의 답은 구조적이었다. 다세포 생물의 세포는 두 계통으로 나뉜다. 몸을 이루고 결국 죽는 체세포 계통과, 다음 세대로 전달되는 생식세포 계통이다. 몸에서 일어난 일은 생식세포에 닿지 않는다. 그래서 유전되지 않는다.

이 그림에는 부수적인 결론이 하나 따라왔다. 생식세포 계통은 세대를 건너 끊기지 않으니, 개념적으로 불멸이라는 것이다. 교과서는 보통 여기서 멈춘다. 몸은 늙고 죽지만 생식선은 늙지 않는다.

문제는 "끊기지 않는다"와 "늙지 않는다"가 같은 말이 아니라는 데 있다.

계통은 끊기지 않지만 세포는 기다린다

사람의 생식세포가 다음 세대에 기여하기까지 걸리는 시간을 생각해 보자. 난모세포는 어머니가 태아일 때 감수분열을 시작했다가 멈춘 상태로 보관된다. 배란될 때까지 수십 년이 걸린다. 그동안 그 세포는 죽어 있지 않다. 대사적으로 활동한다. 호흡하고, 단백질을 만들고, 분해한다.

대사는 공짜가 아니다. 활동하는 세포에는 손상이 쌓인다. 변형된 장수명 단백질, 어긋난 메틸화 표지(이를 후성유전 돌연변이, epimutation이라 부른다), 산화된 지질과 대사 부산물이 그것이다.

실제로 정자에서 나이와 연관된 메틸화 패턴이 보고되었다. 아버지의 나이를 정자의 메틸화만 보고 추정할 수 있다는 뜻이다. 이것은 생식세포에 시간의 흔적이 남는다는 직접적인 증거다.

> **경계 · 무엇이 늙는가**
>
> "생식선이 늙는다"는 말에는 두 가지 뜻이 섞일 수 있다. 하나는 계통 전체가 세대를 거듭하며 열화한다는 뜻이고, 다른 하나는 한 개체 안에서 생식세포가 보관되는 동안 손상을 입는다는 뜻이다. 이 책이 말하는 것은 뒤쪽이다. 앞쪽 주장을 하려면 여러 세대에 걸친 데이터가 필요한데, 그런 데이터는 이 일곱 편 중 어디에도 없다.

그렇다면 아이는 왜 젊은가

여기서 모순이 생긴다. 생식세포에 손상이 쌓인다면, 늦게 낳은 아이는 일찍 낳은 아이보다 더 늙은 상태에서 출발해야 한다. 그리고 세대가 거듭될수록 출발선이

점점 뒤로 밀려야 한다. 수백만 년이 지난 지금, 인류는 태어나자마자 늙어 있어야 한다.

그런 일은 일어나지 않았다. 부모의 나이가 자녀의 기대수명에 미치는 영향은 분명히 있지만, 세대마다 누적되는 방식은 아니다. 아이는 매번 거의 같은 자리에서 출발한다.

논리적으로 가능한 답은 셋이다.

> **(가)** 생식세포는 실제로 손상을 입지 않는다. — 메틸화 나이 데이터와 충돌한다.
>
> **(나)** 손상된 생식세포는 걸러진다. — 부분적으로 참이다. 난모세포의 대부분은 배란되지 못하고 사라지며, 초기 배아 사망률도 높다. 그러나 선택만으로는 "매번 거의 같은 자리"를 설명하기 어렵다.
>
> **(다)** 수정 전후 어딘가에서 손상이 지워지고 나이가 되돌려진다. — 이것이 이 책이 따라가는 답이다.

(다)를 택한다고 해서 (나)가 틀렸다는 뜻은 아니다. 실제로 7장에서 보겠지만 개구리 배아의 발생 중단 데이터는 선택이 특정 시기에 집중된다는 것을 보여준다. 선택과 리셋은 같은 창에서 함께 일어날 수 있다.

되돌리기는 관찰된 적이 있다

"나이를 되돌린다"는 말이 공상처럼 들린다면, 이미 실험실에서 일상적으로 일어나는 일이라는 점을 떠올리는 편이 좋다.

2006년 야마나카 신야가 네 개의 전사인자를 넣어 성체 세포를 만능줄기세포로 되돌리는 방법을 발표한 뒤로, 유도만능줄기세포(iPSC)를 만드는 일은 표준 기법이 되었다. 그리고 그렇게 만들어진 세포의 후성유전 나이를 재면 0 근처로 떨어진다. 60세 사람의 피부세포로 만든 iPSC의 메틸화 나이는 60세가 아니다.

즉 완전한 리셋은 실재한다. 다만 지금까지는 그것이 실험실의 인위적 조작으로만 여겨졌다. 글라디셰프의 질문은 거꾸로였다. 자연은 이미 매 세대 같은 일을 하고 있는 것 아닌가.

> **한 걸음 더 · iPSC의 나이가 0이라는 말의 뜻**
>
> 후성유전 시계는 메틸화 패턴을 입력으로 받아 나이를 출력하는 회귀 모형이다. 성인 조직으로 학습되었으므로, iPSC처럼 학습 범위 밖의 세포를 넣으면 외삽이 일어난다. 그래서 음수가 나오기도 한다. 음수 나이는 "태어나기 전"이라는 생물학적 상태가 아니라, 모형이 학습 구간 바깥에서 직선을 연장한 결과다. 4부에서 다시 다룬다.

이 장에서 남는 것

· 바이스만의 구분에서 “끊기지 않는 계통”은 유지되지만 “늙지 않는 세포”는 유지되지 않는다.
· 생식세포는 보관되는 동안 대사하며 손상을 쌓는다. 정자의 메틸화 나이가 그 증거다.
· 그런데도 자손의 출발점은 세대마다 밀리지 않는다.
· 따라서 수정 전후 어딘가에 손상을 지우는 과정이 있어야 한다. 이것은 관찰이 아니라 논리적 요구다.
· 완전한 리셋 자체는 iPSC로 이미 실현되어 있다.

2장

영점이라는 가설

2020년, 글라디셰프는 1장의 논리적 요구에 좌표를 주었다. 나이가 최저가 되는 지점이 발생 중에 있으며, 거기서 개체의 삶과 노화가 함께 시작된다는 것이다. 이 장은 그 가설이 정확히 무엇을 주장하고 무엇을 주장하지 않는지를 본다.

이 장에서 다루는 것

다섯 문장으로 압축한 모델 11
무엇이 리셋되고 무엇이 리셋되지 않는가 12
수렴 가설 — 왜 하필 낭배형성인가 12
이 가설이 검증 가능한 이유 13
이 장에서 남는 것 14

논문 02 증거 등급 D

Gladyshev VN. The Ground Zero of Organismal Life and Aging. Trends in Molecular Medicine 2021;27(1):11–19.
이론·오피니언 — 새 실험 데이터 없음

묻는 것 노화는 언제 시작되며, 회춘은 어떻게 가능한가

답하는 것 발생 중 생물학적 나이가 최저가 되는 지점(영점)이 있고, 거기서 노화가 시작된다

이 논문에 D등급을 매긴 이유부터 밝힌다. 새로운 데이터가 없기 때문이다. 이것은 결함이 아니라 장르다. 오피니언 논문은 기존 관찰을 재배치해 검증 가능한 명제를 만드는 일을 한다. 저자 자신도 본문에서 "직접적 증명은 아직 없다"고 적는다. 이 책에서 02는 사실이 아니라 가설로 다룬다.

다섯 문장으로 압축한 모델

논문의 주장은 다섯 개의 명제로 정리된다.

첫째. 수정란은 최저점이 아니다

통념은 수정란을 출발선으로 본다. 모델은 반대로 본다. 수정란은 양쪽 부모의 손상을 그대로 안고 있는 세포다. 그 뒤로 이어지는 초기 배아 발생은 몸을 짓는 과정이기 전에 먼저 치우는 과정이다. 저자는 수정에서 영점까지의 구간을 "이후 발생을 위한 준비 단계"라고 부른다.

이 주장은 수정란에 관한 여러 관찰과 잘 맞는다. 수정란은 둘로 갈라져 쌍둥이가 될 수 있고, 다른 배아와 합쳐져 키메라가 될 수 있으며, 초기에는 자기 유전자가 아니라 어머니가 넣어 준 RNA와 단백질로 살아간다. 텔로미어는 짧아지는 것이 아니라 길어지고, 후성유전 표지는 지워진다. 이 모두는 "완성된 개체의 시작"이 아니라 "아직 정리 중인 상태"에 가깝다.

둘째. 최저점이 존재한다

자연적으로 도달 가능한 가장 "깨끗한" 후성유전체 상태가 있고, 그 지점에서 개체의 삶과 노화가 동시에 시작된다. 저자는 그 위치를 배반포와 인두기 사이 어딘가, 아마도 낭배형성 무렵으로 추정한다. 여기서 울퍼트의 문장이 인용된다.

> **인생에서 진짜 가장 중요한 때는 출생도, 결혼도, 죽음도 아니다. 낭배형성이다.**

셋째. 노화와 회복은 같은 길의 역주행이 아니다
피츠제럴드의 벤자민 버튼처럼 시간을 거꾸로 되감는 대칭은 관찰되지 않는다. 늙는 경로와 젊어지는 경로는 다른 길이다. 이 구분은 나중에 중요해진다. 10장에서 볼 부분 리프로그래밍은 노화의 어떤 지표는 되돌리고 어떤 지표는 되돌리지 못한다.

넷째. 발생, 회복, 노화는 셋 다 다른 것이다
발생은 유전 프로그램에 따라 짓는 일이다. 회복은 손상을 제거해 나이를 낮추는 일이다. 노화는 목적 없는 대사의 부산물이 쌓이는 일이다. 셋은 같은 시기에 겹쳐 일어나지만 같은 과정이 아니다.

이 구분을 흐리면 흔한 오류가 생긴다. "만들어진 것을 헐어내는 것"을 "나이를 낮추는 것"으로 읽는 오류다. 분화를 거꾸로 돌리면 세포는 덜 분화된 상태가 되지만, 그것만으로 손상이 사라지지는 않는다.

다섯째. 영점은 자연 상태보다 더 낮출 수 있다
회복 구간을 인위적으로 늘리거나, 유전체 편집으로 돌연변이 부담을 줄이면 자연이 도달한 것보다 더 낮은 지점에서 삶을 시작하게 만들 수 있다. 저자는 이것을 사고실험으로 제시한다. 14장에서 다시 다룬다.

무엇이 리셋되고 무엇이 리셋되지 않는가

모델에는 중요한 예외가 하나 있다. 유전체다.

메틸화 표지는 지울 수 있다. 손상된 단백질은 분해할 수 있다. 그러나 DNA 서열에 생긴 돌연변이는 되돌릴 수 없다. 세포에는 "원본"이 없기 때문이다.

그래서 저자는 유전체 수준의 회복 경로를 둘로 한정한다. 하나는 종 수준의 정화 선택, 즉 해로운 돌연변이를 지닌 개체가 덜 번식하는 것이다. 다른 하나는 유전체 편집이다. 앞은 느리고 잔인하며, 뒤는 아직 가설이다.

> 이 비대칭은 이 책 전체에서 반복된다. 회춘은 **후성유전체와 단백질의 문제**이고,
> 유전체는 그 바깥에 있다. 어떤 논문도 돌연변이를 되돌렸다고 주장하지 않는다.

수렴 가설 — 왜 하필 낭배형성인가

저자가 영점의 위치로 낭배형성 부근을 지목한 근거는 데이터가 아니라 여러 개념의 수렴이다. 그는 서로 다른 네 가지 특징이 같은 시점에 모인다고 본다.

계통발생적 상태	서로 다른 동물의 배아가 가장 비슷해 보이는 시기. 발생의 보존된 허리에 해당한다
구조적 엔트로피 최소	세포의 조직화가 가장 정연한 시점
재생 능력의 소실	배아에서 태아로 넘어가며 전체를 다시 만들 수 있는 능력이 사라진다
배아 사망률 최대	해로운 대립유전자가 가장 강하게 걸러지는 시점

이 수렴이 사실이라면 낭배형성은 단순한 발생 단계가 아니라 여러 축이 교차하는 특이점이 된다. 다만 이것은 아직 가설이다. 네 특징이 같은 시점에 모인다는 것을 한 종에서 동시에 측정한 연구는 없다. 7장의 개구리 연구가 거기에 가장 가깝게 간다.

이 가설이 검증 가능한 이유

좋은 가설은 틀릴 수 있는 방식을 스스로 지정한다. 영점 모델은 세 가지 예측을 내놓는다.

예측 1. 발생 과정에서 생물학적 나이를 측정하면 U자형 곡선이 나와야 한다.
예측 2. 그 최저점의 위치는 종을 건너 보존되어야 한다.
예측 3. 최저점 이후에는 나이가 단조 증가해야 한다.

이 세 예측이 2부 전체의 과제다. 그리고 예측을 검증하려면 먼저 “생물학적 나이를 측정한다”는 말이 무슨 뜻인지 정해야 한다. 그 도구가 후성유전 시계이고, 막간에서 다룬다.

경계 · 모델과 측정의 거리

예측 1 3은 모두 “생물학적 나이”에 관한 진술이다. 그런데 실제로 측정되는 것은 시계의 출력값이다. 둘 사이에 등호를 놓는 순간 검증은 순환이 된다. 2부의 모든 장에서 이 문제가 따라다닌다. 4부에서 정면으로 다룬다.

이 장에서 남는 것

· 영점 모델은 발생 중에 생물학적 나이의 최저점이 있고 거기서 노화가 시작된다고 제안한다.
· 수정에서 영점까지는 짓는 과정이기 전에 치우는 과정이다.
· 발생·회복·노화는 겹치지만 서로 다른 세 과정이다.
· 유전체 돌연변이는 리셋 대상이 아니다.
· 이 논문에는 데이터가 없다. 세 개의 검증 가능한 예측이 있을 뿐이다.

3장

청소

영점 모델은 “손상이 지워진다”고 말한다. 추상적인 말이다. 그런데 어떤 세포에서는 그 일이 분 단위로 관찰된다. 예쁜꼬마선충의 난자는 정자가 보낸 신호를 받은 뒤 20분 만에 단백질 응집체를 치운다.

이 장에서 다루는 것

왜 선충인가 16
관찰 — 응집체는 젊은 난자에도 있다 16
스크린 — 18,225개의 유전자를 하나씩 꺼 본다 17
경로 — 세 소기관의 연쇄 17
한계 — 이 논문이 증명하지 않은 것 19
그래도 이 논문이 중요한 이유 19
이 장에서 남는 것 20

논문 07 증거 등급 B

Samaddar M, Goudeau J, Sanchez M, Hall DH, Bohnert KA, Ingaramo M, Kenyon C. A genetic screen identifies new steps in oocyte maturation that enhance proteostasis in the immortal germ lineage. eLife 2021;10:e62653.
전장 유전체 RNAi 스크린 — 동료심사

묻는 것 생식선은 어떻게 매 세대 단백질 손상을 청소하는가

답하는 것 정자 신호 → 소포체 재편 → 리소좀 산성화 → 응집체 제거라는 경로가 작동한다

왜 선충인가

예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)은 길이 1밀리미터의 투명한 선충이다. 몸이 투명해서 살아 있는 상태로 세포 안을 볼 수 있고, 세대가 사흘이며, 유전자를 하나씩 끄는 실험을 전 유전체 규모로 할 수 있다.

이 연구가 선택한 대상은 더 특수하다. 자웅동체가 아니라 암컷으로 만든 돌연변이체다. 선충의 자웅동체는 자기 정자를 가지고 있어서 난자가 만들어지자마자 성숙 신호를 받는다. 그런데 온도민감성 돌연변이로 정자를 만들지 못하게 하면, 난자는 성숙 신호 없이 쌓인다. 그 상태에서 수컷과 교미시키면 신호가 들어오는 순간을 정확히 볼 수 있다.

즉 이 실험 설계는 **신호가 오기 전과 후를 분 단위로 비교할 수 있게** 만든 장치다.

관찰 — 응집체는 젊은 난자에도 있다

먼저 바로잡아야 할 직관이 있다. 단백질 응집체는 늙은 세포에 쌓이는 쓰레기라고 생각하기 쉽다.

그런데 나이를 맞춘 어린 암컷에서도, 갓 만들어진 첫 난자에서 이미 응집체와 소포체 패치가 보인다. 응집체는 오래 기다려서 생긴 것이 아니다. 정자 신호를 받지 못한 난자의 정상적인 상태다.

이 관찰 하나가 프레임을 바꾼다.

불멸은 손상이 없는 상태가 아니라, 손상의 생성과 제거가 주기적으로 균형을 이루는 상태다.

스크린 — 18,225개의 유전자를 하나씩 꺼 본다

연구진은 선충 유전자의 약 87퍼센트를 덮는 RNAi 라이브러리 18,225개 클론을 썼다. 유전자를 하나씩 끄고, 응집체가 치워지지 않는 개체가 생기는지 보는 방식이다.

1차 스크린	367개 유전자에서 절반 이상의 개체가 응집 표현형을 보였다
반복 검증	3회 중 2회 이상 재현된 88개로 좁혔다
특이성 확인	수컷 생식선 결함과 비특이 효과를 제외하고 81개 확정
직교 검증	다른 형광 리포터로 55개 중 53개가 재현되었다

같은 결과를 두 개의 서로 다른 리포터로 확인했다는 점이 중요하다. 형광 단백질 하나의 특이한 성질 때문에 생긴 결과가 아니라는 뜻이다.

경로 — 세 소기관의 연쇄

확정된 유전자들을 기능별로 묶으니 하나의 사슬이 드러났다.

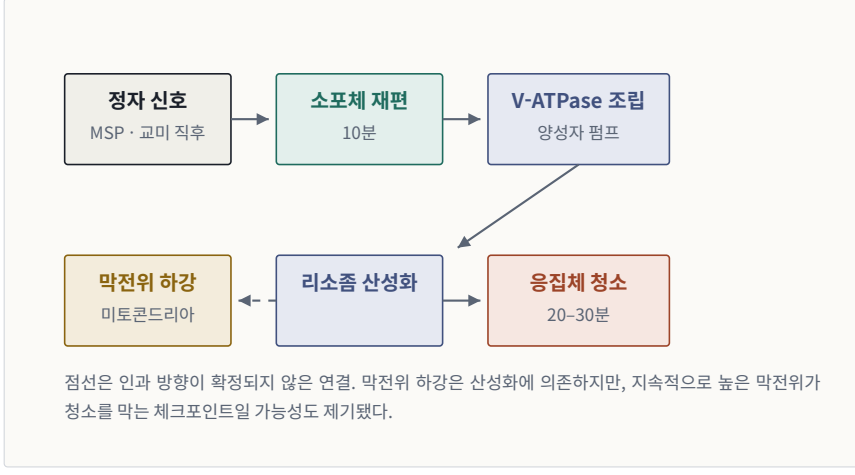

그림 2: 예쁜꼬마선충의 난자가 수정 직전에 손상 단백질을 청소하는 경로. 정자가 신호를 보내면 소포체가 재편되고, 그 결과 리소좀의 양성자 펌프가 조립되어 리소좀이 산성화되며, 산성화된 리소좀이 응집체를 삼킨다. 미토콘드리아는 막전위를 낮춰 이 과정을 통과시킨다.

소포체가 먼저 움직인다

성숙 신호를 받지 못한 난자의 소포체는 밝은 덩어리로 뭉쳐 있고, 전자현미경으로 보면 평행하게 쌓인 층을 이룬다. 교미하면 이 구조가 가는 그물 모양으로 재편된다.

시간이 결정적이다. 소포체 변화는 교미 후 약 10분에 시작되고, 응집체 청소는 20 30분에 일어난다. **원인이 결과보다 먼저 온다.**

리소좀이 스위치다

놀라운 결과는 여기 있다. 스크린에서 나온 히트의 거의 전부가 리소좀 산성화를 막았다. 유전자의 기능이 제각각인데 표현형은 한곳으로 모인 것이다.

리소좀은 내부를 산성으로 유지해야 분해 효소가 작동한다. 그 산성화를 담당하는 것이 V-ATPase라는 양성자 펌프다. 산성화를 막은 모든 유전자 녹다운은 이 펌프 단백질이 리소좀 표면에 모이는 것도 함께 막았다.

연구진의 모델은 이렇다. 소포체가 재편되면서 펌프의 한쪽 부품이 리소좀으로 이동하고, 거기서 나머지 부품과 결합해 완성된다. 그래야 산성화가 일어나고, 그래야 청소가 시작된다.

미토콘드리아는 관문이다

예외가 하나 있었다. ATP 합성효소 유전자를 끄면 응집체가 생기는데, 리소좀 산성화는 막지 않았다.

처음에는 에너지 부족 때문이라고 생각할 수 있다. 그런데 전자전달계 유전자를 끈 경우에는 난자의 ATP가 줄고 몸집과 산란수도 줄었지만 **응집체는 생기지 않았다.** 에너지가 부족해도 청소는 된다는 뜻이다.

남는 설명은 막전위다. ATP 합성효소를 끄면 미토콘드리아 내막의 전위가 높게 유지된다. 연구진은 지속적으로 높은 막전위가 청소를 막는 관문으로 작동한다는 가설을 세웠다. 실제로 정상 난자에서는 리소좀이 산성화될 때 막전위가 함께 내려간다.

> **한 걸음 더 · 에너지와 신호를 구분하는 실험 설계**
>
> 이 대목은 방법론적으로 배울 만하다. “ATP가 줄어서 생긴 일”과 “신호가 바뀌어서 생긴 일”은 흔히 혼동된다. 연구진은 ATP를 줄이는 다른 방법(전자전달계 차단)을 써서 같은 표현형이 나오는지 확인했고, 나오지 않았다. 이로써 ATP 수준이라는 설명이 배제되었다. 하나의 조작이 여러 결과를 동시에 바꿀 때, 원인을 분리하는 표준적인 방법이다.

한계 — 이 논문이 증명하지 않은 것

경계 · 세 가지 유보

기전의 직접 증거가 없다. 핵심 주장인 "펌프 부품이 소포체에서 리소좀으로 이동한다"는 직접 관찰된 적이 없다. 내인성 단백질을 형광 표지했더니 생식선에서 아예 보이지 않았고, 결국 과발현한 단백질로 실험했다. 저자들도 면역금전자현미경이 필요하다고 적는다.

세대 단위 인과가 없다. 청소를 막으면 몇 세대 만에 계통이 끊기는지, 자손의 건강이 어떻게 달라지는지는 측정되지 않았다. 따라서 "생식선 불멸은 단백질항상성 갱신에 의존한다"는 문장은 이 논문이 증명한 결론이 아니라 증명을 향한 전제다.

선충 특이적 생물학이다. 정자가 보내는 신호 분자, 온도민감성 암컷화, 자웅동체라는 성 체계는 모두 이 종의 고유한 사정이다. 포유류 난자에서 같은 경로가 작동하는지는 검증되지 않았다.

용어에 관한 유보도 하나 덧붙인다. 저자들은 자기 결과를 "회춘(rejuvenation)"이라 부르지 않고 "단백질항상성 갱신(proteostasis renewal)"이라고 쓴다. 정확한 선택이다. 이것은 늙은 것을 젊게 되돌리는 일이 아니라, 손상이 쌓이기 전에 주기적으로 제거하는 일이다. 2장의 영점 모델과 같은 층위에 놓으면 범주를 혼동하게 된다.

그래도 이 논문이 중요한 이유

세 가지다.

첫째, 회춘을 구체적인 분자 사건으로 만든다. 2장의 모델은 "손상이 지워진다"고만 말했다. 여기서는 어떤 소기관이 어떤 순서로 무엇을 하는지가 보인다.

둘째, 시점을 앞당긴다. 이 청소는 수정 전, 난자 성숙 단계에서 일어난다. 영점이 낭배형성에 있다는 주장과 모순되지는 않지만, 리셋이 한 점이 아니라 여러 단계에 걸친 과정일 가능성을 연다. 6장에서 정자의 나이가 배아보다 낮게 나오는 결과를 볼 때 이 점이 다시 떠오른다.

셋째, 체세포로 이어진다. 스크린에서 나온 유전자들, 특히 리소좀 펌프 관련 유전자를 끄면 체세포에서도 노화성 응집이 앞당겨졌다. 불멸 계통에서 발견된 기전이 늙는 세포에서도 작동한다는 뜻이다.

이 장에서 남는 것

· 단백질 응집체는 늙은 난자의 산물이 아니라 신호를 기다리는 난자의 정상 상태다.
· 정자 신호 → 소포체 재편(10분) → 리소좀 산성화 → 응집체 청소(20~30분)의 순서가 관찰된다.
· 미토콘드리아는 에너지가 아니라 막전위로 이 과정을 조절한다.
· 핵심 기전은 정황 증거에 기반한 가설이며, 세대 단위 인과는 검증되지 않았다.
· 이것은 “회춘”이 아니라 “갱신”이다. 저자들의 용어가 더 정확하다.

제2부

증거

가설은 곡선 하나를 예측한다. 발생 중에 나이가 내려갔다가 올라간다는 것이다. 쥐에서, 세포 하나에서, 사람에서, 개구리에서 그 곡선을 찾은 네 편의 논문을 읽는다. 읽기 전에 도구부터 본다. 시계가 무엇인지 모르면 곡선도 읽을 수 없다.

막간

후성유전 시계란 무엇인가

2부 전체가 이 도구 위에 서 있다. 시계가 무엇을 입력으로 받아 무엇을 출력하는지, 그리고 그 출력을 "나이"라고 부를 때 무엇이 전제되는지를 먼저 정리해 둔다.

이 장에서 다루는 것

메틸화라는 표지 23
시계는 회귀 모형이다 23
그런데 왜 시계를 믿는가 23
이 책에 나오는 시계들 24
미리 알아 둘 세 가지 함정 24
그럼에도 시계를 쓰는 이유 25

메틸화라는 표지

DNA의 사이토신에 메틸기가 붙을 수 있다. 특히 사이토신 다음에 구아닌이 오는 자리, 즉 CpG라고 부르는 자리에서 자주 일어난다. 사람 유전체에는 약 2,800만 개의 CpG가 있다.

이 표지는 서열을 바꾸지 않는다. A가 T로 바뀌는 것이 아니다. 대신 그 자리가 읽히는 방식을 바꾼다. 유전자 앞쪽이 촘촘히 메틸화되면 그 유전자는 대체로 꺼진다.

중요한 성질이 하나 있다. 메틸화 패턴은 세포 분열을 거쳐 딸세포로 전달되지만 완벽하게 복사되지는 않는다. 조금씩 어긋난다. 그리고 그 어긋남은 시간에 따라 방향성을 가진다. 어떤 자리는 나이가 들수록 메틸화가 늘고, 어떤 자리는 줄어든다.

시계는 회귀 모형이다

2013년 스티브 호바스는 이 성질을 이용해 나이를 예측하는 모형을 만들었다. 원리는 단순하다.

1. 나이를 아는 사람들의 조직에서 메틸화를 측정한다.
2. 각 CpG의 메틸화 값과 실제 나이 사이의 관계를 찾는다.
3. 나이를 가장 잘 예측하는 CpG 수백 개를 골라 가중치를 매긴다.
4. 새 표본이 오면 그 자리들의 값을 읽어 나이를 계산한다.

호바스의 다조직 시계는 353개의 CpG를 쓴다. 353개 값에 각각 가중치를 곱해 더하면 나이가 나온다. 예측 정확도는 조직에 따라 다르지만 상관계수 0.9를 넘는 경우가 흔하다.

여기서 반드시 붙잡아야 할 사실이 있다. **시계는 노화를 측정하는 장치가 아니라 나이를 예측하도록 학습된 통계 모형이다.** 어떤 생물학적 과정이 메틸화를 바꾸는지는 모형 안에 들어 있지 않다. 모형은 상관을 학습했을 뿐이다.

그런데 왜 시계를 믿는가

단순한 상관 모형이라면 왜 생물학적으로 의미 있다고 여겨질까. 세 가지 이유가 있다.

첫째, 예측 오차가 작다. 사람의 다조직 시계에서 중앙절대오차는 몇 년 수준이다. 달력 나이를 이 정도로 맞히는 분자 지표는 흔치 않다.

둘째, 오차의 방향에 의미가 있다. 예측 나이가 실제 나이보다 높게 나오는 사람은 사망률과 질병 위험이 높은 경향이 있다. 이것을 후성유전 나이 가속이라 부른다. 시계가 단순히 달력을 읽는 것이 아니라 뭔가 건강과 관련된 것을 보고 있다는 뜻이다.

셋째, 개입에 반응한다. 칼로리 제한, 성장호르몬 수용체 결손 같은 수명 연장 조작을 하면 시계 값이 내려간다. 리프로그래밍을 하면 급격히 떨어진다.

이 책에 나오는 시계들

2부에서 서로 다른 시계가 여럿 나온다. 혼동하지 않도록 미리 정리해 둔다.

종류	무엇으로 학습했는가	어디에 쓰이는가
다조직 시계	여러 조직의 벌크 메틸화	4장 (쥐)
rDNA 시계	리보솜 DNA 영역의 메틸화	4장 (쥐)
단일세포 시계(scAge)	벌크 참조 + 세포별 우도 계산	5장
교차 시계	표본마다 교집합 CpG로 새로 학습	6장
양서류 어레이 시계	성체 피부, 보존된 CpG 1,068개	7장
전사체 시계	유전자 발현량	10장

이 목록 자체가 하나의 사실을 말해 준다. 매번 새로운 대상에 시계를 적용하려 할 때마다 새 도구가 필요했다. 도구가 없으면 발견도 없다. 그리고 도구가 다르면 같은 세포에서도 다른 값이 나온다.

미리 알아 둘 세 가지 함정

2부를 읽는 동안 반복해서 등장할 문제들이다. 4부에서 본격적으로 다루지만, 지금 이름만 붙여 둔다.

경계 · 함정 1 · 외삽

이 책에 나오는 거의 모든 시계는 성체 조직으로 학습되었다. 그 시계를 배아에 적용하면 학습 범위 밖의 예측이 된다. 회귀 모형은 범위 밖에서도 값을 내놓지만, 그 값이 맞는지 확인할 방법이 없다. 배아의 "진짜 생물학적 나이"라는 독립 기준이 존재하지 않기 때문이다. 음수 나이가 나오는 것도 여기서 비롯된다.

경계 · 함정 2 · 전역 메틸화라는 교란

발생 과정에서 유전체 전체의 메틸화 수준이 크게 출렁인다. 수정 후 급격히 떨어졌다가 착상 무렵 다시 올라간다. 그런데 시계 값은 메틸화 값들의 가중합이다. 전체 수준이 오르내리면 시계 값도 따라 움직인다. 그렇다면 발생 중의 "나이 곡선"은 노화 신호가 아니라 전역 메틸화 파동의 다른 표현일 수 있다.

경계 · 함정 3 · 참조 의존성

시계는 학습한 조직의 패턴을 기준으로 삼는다. 간으로 학습한 시계를 간세포에 쓰면 잘 맞고, 혈액으로 학습한 시계를 간세포에 쓰면 맞지 않는다. 5장에서 같은 세포 19개가 시계에 따라 상관계수 0.952와 0.363으로 갈리는 사례를 본다. 그렇다면 시계가 재는 것은 "세포의 나이"가 아니라 "참조 조직과의 닮은 정도"일 수 있다.

그럼에도 시계를 쓰는 이유

이 함정들을 알고도 이 분야가 시계를 쓰는 이유는 단순하다. 대안이 없기 때문이다.

배아의 나이를 재는 독립적인 방법은 없다. 텔로미어 길이는 발생 중에 늘어나지만 해상도가 낮고, 단백질 손상은 측정이 까다로우며, 기능 지표는 배아에 적용하기 어렵다. 메틸화는 적은 양의 시료에서 수만 개 자리를 동시에 읽을 수 있는 거의 유일한 지표다.

그래서 이 분야의 모든 결론은 조건문이다. **만약 후성유전 시계가 생물학적 나이의 타당한 대리 지표라면**, 발생 중에 나이는 내려갔다가 올라간다. 조건절을 떼어 내면 과장이 된다.

- 후성유전 시계는 메틸화 값으로 나이를 예측하도록 학습된 회귀 모형이다.
- 예측 오차가 작고, 오차 방향이 건강과 연관되며, 수명 개입에 반응한다.
- 그러나 성체로 학습한 시계를 배아에 적용하는 것은 외삽이다.
- 전역 메틸화 파동과 참조 조직 의존성이 결과를 교란할 수 있다.
- 2부의 모든 결론 앞에는 "시계가 타당하다면"이라는 조건이 붙는다.

4장

쥐 — U자 곡선의 발견

2021년, 영점 가설이 처음으로 데이터와 만났다. 새로운 실험은 하나도 없었다. 이미 공개된 메틸화 데이터에 기존 시계들을 적용했을 뿐이다. 그런데 곡선이 나왔다.

이 장에서 다루는 것

설계 — 새 실험 없이 가설을 검정하기 27
결과 하나 — 초기 배아에서 나이가 내려간다 27
결과 둘 — 중기 이후에는 올라간다 28
결과 셋 — 만능줄기세포는 계대해도 늙지 않는다 29
반직관적 결과 — 계대가 오히려 젊게 만든다 29
영점의 위치 30
저자들이 인정한 약점 30
이 장에서 남는 것 31

논문 01 증거 등급 B+

Kerepesi C, Zhang B, Lee SG, Trapp A, Gladyshev VN. Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. Science Advances 2021;7(26):eabg6082.
공개 데이터 재분석 — 동료심사

묻는 것 영점은 실재하는가

답하는 것 쥐 배아에서 예측 나이가 E6.5~E7.5 부근 최저를 지나 이후 상승한다

설계 — 새 실험 없이 가설을 검정하기

이 논문의 전략은 특이하다. 배아를 새로 키우지도, 메틸화를 새로 측정하지도 않았다. 공개 데이터베이스에 이미 올라와 있는 16개 데이터셋을 모아 기존 시계를 적용했다.

이 전략에는 장단점이 분명하다. 비용과 시간이 적게 들고 여러 실험실의 데이터를 동시에 볼 수 있다. 대신 데이터의 품질과 설계를 통제할 수 없고, 데이터셋마다 측정 조건이 달라 배치 효과가 생긴다. 이 논문의 가장 큰 약점이 여기서 나온다.

쓴 데이터는 쥐 초기 배아 5개 세트, 쥐 후기 배아부터 출생까지 1개 세트(139 표본), 사람 태아기 어레이 데이터 3개 세트, 사람 만능줄기세포 계대 데이터 7개 세트다.

새로 만든 도구는 하나였다. 리보솜 DNA 영역의 메틸화로 나이를 재는 시계다. 리보솜 DNA는 유전체 안에 반복해서 들어 있어 시퀀싱 깊이가 깊고, 나이와 연관된 CpG가 많다는 것이 선택 이유였다. 355개 CpG를 쓰며, 독립 검정에서 상관계수 0.94를 보였다.

결과 하나 — 초기 배아에서 나이가 내려간다

쥐 초기 배아 5개 데이터셋 모두에서 같은 방향이 나왔다. 수정란에서 배반포를 거쳐 E6.5 E7.5로 가는 동안 예측 나이가 일관되게 낮아진다.

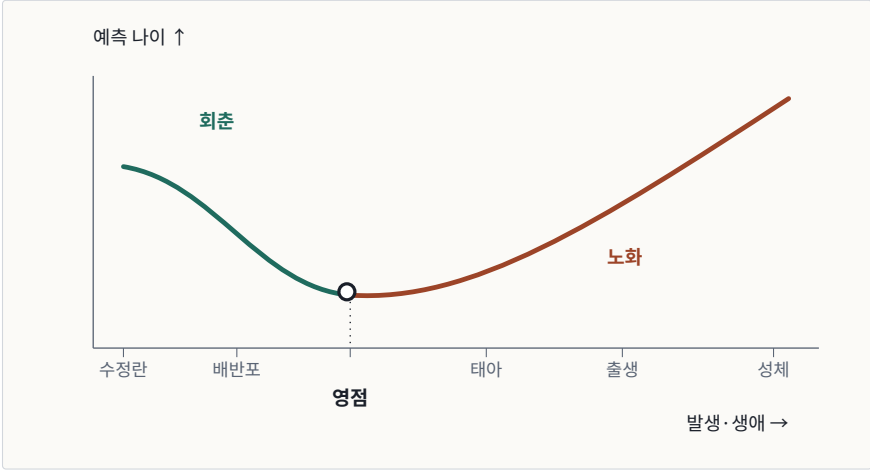

그림 3: 발생 중 후성유전 나이 예측값의 전형적 형태. 수정란에서 시작해 낭배형성 무렵 최저점을 지나고, 그 뒤로는 평생 올라간다. 세로축은 시계가 내놓는 예측값이지 직접 측정한 "생물학적 나이"가 아니다. 이 구분이 이 책 전체의 전제다.

리보솜 DNA 시계만의 결과가 아니었다. 유전체 전역을 보는 다른 시계 네 종을 적용해도 같은 방향이 나왔다. 시계를 바꿔도 방향이 유지된다는 점은 이 결과가 특정 모형의 인공물이 아닐 가능성을 높인다.

경계 · 그런데 얼마나 내려갔는가

이 논문은 감소의 절대 크기를 제시하지 않는다. 그림에서는 데이터셋마다 예측 나이를 0과 1 사이로 재조정한 상대값을 쓴다. 데이터셋 간 스케일 차이를 없애기 위한 처리인데, 그 과정에서 우리가 알고 싶은 양, 즉 몇 주나 몇 개월 줄었는지가 지워진다. "크게 내려갔다"는 인상은 그림의 모양에서 오지 재조정 전 수치에서 오지 않는다.

결과 둘 — 중기 이후에는 올라간다

초기와 후기 배아를 함께 담은 유일한 데이터셋에서, E6.5와 E7.5의 나이는 E13.5보다 유의하게 낮았다.

여기에 단서가 붙는다. E13.5 표본은 원시생식세포다. 정자와 난자의 직접 전구세포다. 즉 이 비교는 "체세포가 늙기 시작한다"가 아니라 "생식세포 계통도 발생 중 나이를 갖는다"에 가깝다. 두 명제는 다르다.

본격적인 상승 구간은 다른 데이터셋에서 나온다. E10.5부터 출생까지 9개 시점, 139표본을 유전체 전역 시계로 보면 나이가 일관되게 증가한다. 조직별로 나눠도 마찬가지다.

사람 태아기 데이터에서는 그림이 덜 선명하다. 조직별 비교 18건 중 유의한 증가가 5건, 유의하지 않은 증가가 9건, 유의하지 않은 감소가 4건이었다. 유의한 감소는 0건이다.

> **한 걸음 더 · 18건 중 13건이 유의하지 않다는 사실**
>
> "증가 우세"라는 서술은 정직하다. 방향은 분명히 증가 쪽으로 쏠려 있다. 다만 유의하지 않은 비교가 13건이라는 사실은 서사에서 잘 언급되지 않는다. 이 책에서는 함께 적는다. 표본이 작을 때는 유의하지 않은 결과가 많이 나오는 것이 정상이고, 그런 상태에서 방향만 보고 결론을 세우면 검정력 부족을 확신으로 바꾸는 일이 된다.

결과 셋 — 만능줄기세포는 계대해도 늙지 않는다

사람 배아줄기세포와 유도만능줄기세포 데이터에서 예측 나이는 대부분 0보다 작았고, 100계대를 넘겨도 올라가지 않았다. 배아줄기세포는 9계대에서 114계대까지, 유도만능줄기세포는 4계대에서 69계대까지 포함된 데이터다.

계대 배양은 세포에게 스트레스다. 그런데도 나이가 늘지 않았다. 저자들은 이를 "초기 배아 상태에 대응하는 세포는 늙지 않는다"는 근거로 쓴다.

여기에는 다른 설명도 가능하다. 시계가 0 근처에서 바닥에 닿은 것일 수 있다. 학습 범위가 성체이므로 그보다 훨씬 어린 상태들 사이의 차이를 모형이 구분하지 못할 수 있다. 이것을 바닥 효과라 부른다.

반직관적 결과 — 계대가 오히려 젊게 만든다

흥미로운 실험이 하나 있다. 쥐 배아줄기세포를 자기재생을 돕는 억제제 두 종이 있는 조건과 없는 조건에서 각각 배양하고, 0계대와 5계대의 나이를 비교했다.

억제제가 없는 조건에서, 계대 후 나이가 오히려 더 낮았다.

저자들의 해석은 이렇다. 자기재생 조건이 불완전하면 세포가 계속 분화를 시도하게 되고, 그 과정이 생체 내 발생과 비슷하게 회춘을 일으킨다는 것이다.

이 결과는 두 가지를 동시에 말한다. 하나는 회춘이 특별한 조작 없이도 일어날 수 있다는 것이고, 다른 하나는 **배양 조건이 시계 값을 좌우한다**는 것이다. 뒤쪽은 경고다.

영점의 위치

초기와 후기 데이터를 이어 붙여 그리면 모든 경우에서 U자형이 나왔다. 최저점은 시계 네 종 중 세 종에서 E7.5, 한 종에서 E10.5였다.

게재판에서는 분석이 더 추가되었다. 유전체 전역 시계와 리보솜 DNA 시계를 분리해 보니 E6.5 E7.5가 4건, E10.5가 2건이었고, 중기 배아를 담은 새 데이터셋에서는 E6.5 E7.5가 5건, E8.5가 1건이었다.

최종 결론은 이렇다. 범위는 E4.5에서 E10.5 사이이며, 가장 유력한 값은 E6.5 E7.5다. 쥐에서 이 시기는 대략 낭배형성에 해당한다.

비교	결과	주의
E6.5/E7.5 vs 그 이전	나이 감소	5개 데이터셋, 시계 5종 이상
E6.5/E7.5 vs E13.5	유의하게 낮음	E13.5는 원시생식세포, 각 n=2
E10.5 → 출생	일관된 증가	9시점 139표본
사람 태아기 18건	유의 증가 5건	유의 감소 0건, 비유의 13건
만능줄기세포 >100계대	증가 없음	바닥 효과 가능성
영점 위치	E6.5~E7.5 유력	범위 E4.5~E10.5

저자들이 인정한 약점

이 논문의 가장 솔직한 대목은 저자들 자신이 쓴 문장이다. 초기와 후기 데이터를 이어 붙인 그림에 대해, 단계마다 겹치는 시계 CpG의 수가 달라 배치 효과가 생겼고 그 결과 예측 나이가 실제로 이동했다고 적는다.

즉 U자형 곡선의 상승 부분 가운데 일부는 생물학이 아니라 데이터셋이 바뀐 효과일 수 있다. 저자들은 그 한계 위에서도 최저점이 시계 네 종 중 세 종에서 일치한다는 점을 논거로 삼는다.

경계 · 이 논문을 인용할 때

· 프리프린트가 아니라 Science Advances 게재판을 인용해야 한다. 게재판에는 메틸화 효소 관련 기전 실험 두 절이 추가되었고 영점 위치 주장이 정밀해졌다.
· 표본 수가 작다. 한 데이터셋은 발생 단계마다 표본이 하나씩이고, 핵심 비교 중 하나는 2 대 2다.
· “종 간 보존”이라는 표현에 주의해야 한다. 이 논문의 사람 데이터는 임신 9 23주로 이미 상승 구간이다. 사람에서의 회춘은 2023년 후속 논문에서야 주장된다.

이 장에서 남는 것

· 쥐 배아에서 예측 나이가 E6.5~E7.5 부근에 최저를 지나고 이후 상승한다.
· 시계를 바꿔도 방향이 유지된다는 점이 이 결과의 가장 강한 부분이다.
· 감소의 절대 크기는 제시되지 않았다. 그림은 재조정된 상대값이다.
· 배양 조건이 시계 값을 바꾼다. 계대가 오히려 나이를 낮춘 사례가 있다.
· 곡선의 상승 부분 일부는 배치 효과일 수 있다고 저자들 스스로 인정한다.

5장

세포 하나의 나이

노화의 단위는 세포다. 그런데 2013년 이후 만들어진 모든 시계는 수만 개 세포의 평균을 재 왔다. 이 어긋남을 메우려는 시도가 뜻밖에도 영점 가설의 가장 단단한 증거를 내놓는다.

이 장에서 다루는 것

문제 — 삶의 단위와 측정의 단위가 다르다 33
단일세포 데이터의 두 가지 장벽 33
해법 — 행렬을 버리고 확률로 간다 34
결과 — 세포 하나에서 조직 나이가 복원된다 35
같은 세포, 다른 시계, 다른 나이 35
주의해서 읽어야 할 결과 — 근육줄기세포 36
가장 단단한 결과 — 계통 선택적 회춘 36
이 결과가 중요한 이유 37
한계 38
이 장에서 남는 것 38

논문 04 증거 등급 B+

Trapp A, Kerepesi C, Gladyshev VN. Profiling epigenetic age in single cells. Nature Aging 2021;1:1189–1201.
방법 개발 — 동료심사

묻는 것 단일세포에서 나이를 잴 수 있는가

답하는 것 벌크 참조와 우도 계산만으로 세포 하나의 나이를 추정하는 틀을 만들었다

문제 — 삶의 단위와 측정의 단위가 다르다

논문의 첫 문단이 문제를 정확히 말한다.

> **개별 세포가 삶의 단위인데도, 기존의 모든 후성유전 시계는 벌크 시료에 의존한다.**

벌크 측정은 조직의 평균을 잘 준다. 그러나 세포 사이의 차이를 지운다. 같은 조직 안에서 어떤 세포는 빨리 늙고 어떤 세포는 느리게 늙는다면, 평균만 봐서는 알 수 없다.

벌크를 쓸 수밖에 없었던 이유는 기술적이다. 메틸화를 읽으려면 아황산염 처리를 해야 하는데 이 과정에서 DNA가 많이 깨진다. 그래서 충분한 양의 DNA가 필요했다.

단일세포 데이터의 두 가지 장벽

기술이 발전해 세포 하나에서도 메틸화를 읽을 수 있게 되었지만, 그 데이터는 기존 시계가 전제하는 모양이 아니었다.

희소성

세포 하나에서 읽히는 CpG는 전체의 일부다. 게다가 어느 자리가 읽힐지는 거의 무작위다. 세포마다 읽힌 자리의 집합이 다르다.

기존 시계는 353개의 특정 CpG 값을 요구한다. 그런데 이 세포에는 그중 40개만 있고, 저 세포에는 다른 60개만 있다면 어떻게 할 것인가.

이진화
벌크에서 메틸화 값은 0과 1 사이의 연속값이다. 그 자리에서 메틸화된 세포의 비율이기 때문이다. 세포 하나에서는 메틸화되어 있거나 없거나 둘 중 하나다. 0.7이라는 값이 존재할 수 없다.

해법 — 행렬을 버리고 확률로 간다

기존 방식은 빠진 값을 채워 넣는 것이었다. 그러면 예측이 채워 넣는 규칙에 좌우된다.

이 논문의 발상은 다르다. 공통 CpG 행렬을 요구하지 않는다.

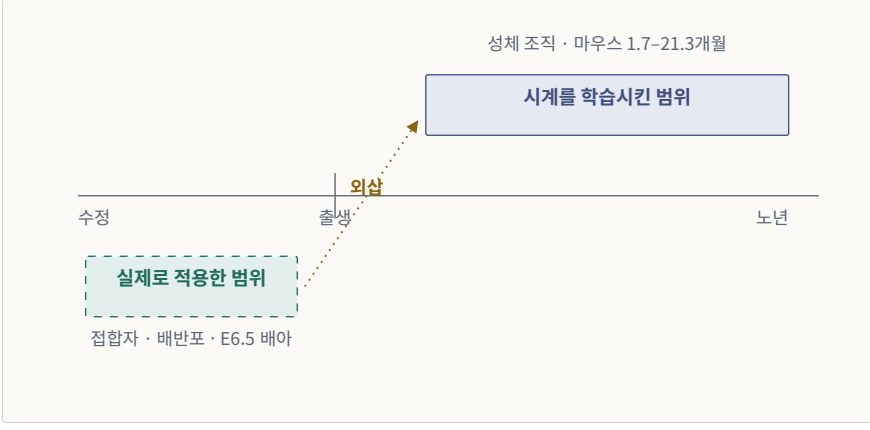

그림 4: 후성유전 시계는 성체 조직으로 학습된다. 그 시계를 배아에 적용한 값은 학습 범위 바깥의 외삽이다. 배아의 '진짜 나이'를 알려 줄 독립적인 자가 없기 때문에, 외삽이 맞는지 틀렸는지 확인할 방법도 없다. 이것이 이 분야의 구조적 약점이다.

1단계. 벌크 참조 데이터에서 각 CpG마다 메틸화와 나이의 직선 관계를 구한다.
2단계. 대상 세포에서 실제로 읽힌 CpG만 남기고, 나이와의 상관이 큰 순서로 상위 일부를 고른다. 세포마다 고르는 집합이 달라진다.
3단계. 어떤 나이를 가정했을 때 그 자리가 메틸화되어 있을 확률을 직선에서 읽는다. 벌크 값이 0.7이면, 그 조직에서 무작위로 뽑은 세포가 그 자리에서 메틸화되어 있을 확률이 70퍼센트라고 본다.
4단계. 모든 자리의 확률을 곱해 나이별 우도를 만들고, 가장 그럴듯한 나이를 고른다.

단순하지만 발상이 좋다. “이 세포의 메틸화 패턴을 가장 잘 설명하는 벌크 나이는 몇 살인가”를 묻는 구조다.

결과 — 세포 하나에서 조직 나이가 복원된다

가장 깨끗한 결과는 간세포다.

대상	시계	상관계수	중앙절대오차
간세포 19개	간 시계	0.952	2.1개월
간세포 19개	다조직 시계	0.862	4.5개월
간세포 19개	혈액 시계	0.363 (유의하지 않음)	10개월
근육줄기세포 205개	근육 시계	0.22	5.8개월
근육줄기세포 205개	혈액 시계	0.088 (유의하지 않음)	12.1개월

간 시계로 잰 중앙절대오차 2.1개월은 벌크 쥐 시계들의 2 4개월과 비슷하거나 오히려 작다. 세포 하나에서 이 정도 정밀도가 나온다는 것은 인상적이다.

그런데 같은 표에 이 논문의 가장 중요한 경고가 들어 있다.

같은 세포, 다른 시계, 다른 나이

간세포 19개를 간 시계로 재면 상관계수 0.952가 나오고, 혈액 시계로 재면 0.363이 나온다. 유의성도 사라진다.

같은 데이터, 같은 세포, 다른 참조.

저자들은 이것을 장점으로 읽는다. 시계가 조직 특이성을 가진다는 뜻이고, 따라서 조직별 노화 궤적을 따로 볼 수 있다는 것이다.

뒤집어 읽으면 다른 이야기가 된다. 이 방법이 재는 것은 세포에 내재한 나이가 아니라, **이 세포의 메틸화 패턴이 어느 나이의 어느 조직 벌크 패턴과 가장 닮았는가**이다. 참조 데이터가 없는 세포 유형에 대해서는 원리적으로 나이를 말할 수 없다.

경계 · 이 책에서 가장 중요한 수치

0.952와 0.363. 이 두 숫자는 12장에서 다시 나온다. 이 분야의 “나이”가 측정값이 아니라 좌표계 위의 위치라는 주장의 가장 직접적인 근거이기 때문이다. 다른 어떤 논문도 이만큼 깨끗하게 같은 조건을 비교해 주지 않는다.

주의해서 읽어야 할 결과 — 근육줄기세포

근육줄기세포 205개에서, 1.5개월령 군과 26개월령 군을 비교했다. 실제 나이 차이는 약 24개월이다.

검출된 후성유전 나이 차이는 "작지만 유의한 증가"였다. 수치는 제시되지 않았고, 선행 연구의 표현을 빌려 "몇 주" 규모라고 적혀 있다.

그런데 근육 시계 자체의 중앙절대오차가 5.8개월이다. 효과 크기가 측정 오차보다 한 자릿수 작다.

이 상태에서는 두 가지 가능성을 구분할 수 없다. 근육줄기세포가 정말 느리게 늙는 것일 수도 있고, 시계가 근육줄기세포의 노화를 감지하지 못하는 것일 수도 있다. 저자들은 앞의 해석을 택하지만, 데이터가 그 선택을 강제하지는 않는다.

> **한 걸음 더 · 작은 차이를 읽는 법**
>
> "유의하다"와 "크다"는 다른 말이다. 표본이 충분히 크면 아주 작은 차이도 통계적으로 유의해진다. 205개 세포는 작지 않은 표본이다. 효과 크기를 측정 오차와 나란히 놓고 보는 습관이 필요한 이유다. 이 장의 표에서 상관계수와 중앙절대오차를 함께 적은 것도 그 때문이다.

가장 단단한 결과 — 계통 선택적 회춘

이 논문이 영점 가설에 기여하는 부분은 마지막에 나온다.

쥐 낭배형성기 배아 495개 세포를 분석했다. E4.5부터 E7.5까지다. 세 가지 시계 모두에서 예측 나이가 이 구간 동안 단조 감소했다.

여기까지는 4장의 결과를 단일세포 해상도로 반복한 것이다. 결정적인 것은 그다음이다.

세포를 계통별로 나누자 패턴이 갈렸다.

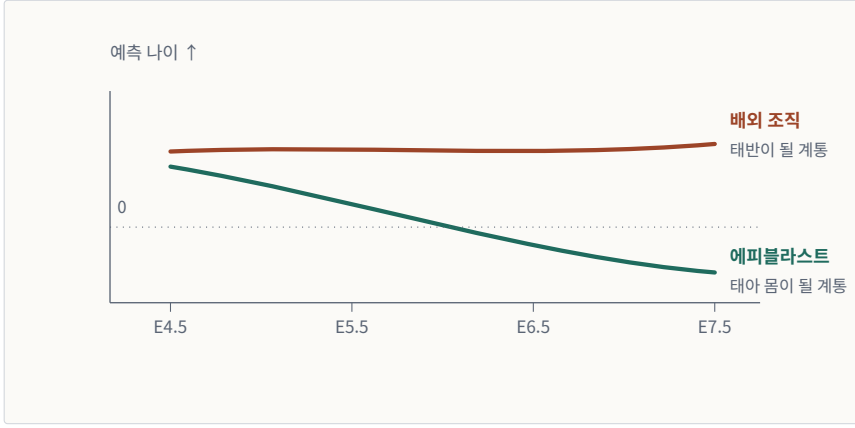

그림 5: 단일세포 해상도에서 보면 회춘은 배아의 모든 세포에서 일어나지 않는다. 태아의 몸이 될 계통에서만 예측 나이가 내려가고, 태반 쪽이 될 계통은 같은 시기에도 높은 값을 유지한다. 전역 메틸화만으로는 설명하기 어려운 관찰이다.

상배엽 계통, 즉 앞으로 배아의 몸을 이룰 세포들은 나이가 0 근처 혹은 그 아래로 강하게 떨어졌다. 반면 배외 외배엽과 내장 내배엽, 즉 태반과 부속 구조를 만들 세포들은 같은 시기에 유의하게 높은 나이를 유지했다.

같은 배아, 같은 시간, 다른 운명. 그리고 회춘은 한쪽에만 일어났다.

저자들은 이것을 계층화된 회춘이라 부른다. 자연적 회춘이 모든 세포에 균일하게 일어나는 것이 아니라, 개체의 몸이 될 세포에 선택적으로 일어난다는 것이다.

이 결과가 중요한 이유

막간에서 언급한 두 번째 함정을 떠올려 보자. 발생 중 나이 곡선이 전역 메틸화 파동의 다른 표현일 뿐이라는 반론이다.

이 논문도 그 혐의에서 자유롭지 않다. 실제로 예측 나이는 평균 전역 메틸화와 상관계수 −0.71에서 −0.83 수준으로 강하게 반비례한다.

그런데 계통 선택성은 이 설명으로 쉽게 처리되지 않는다. 전역 메틸화 변화가 배아 전체에서 일어나는 일이라면, 왜 한 계통에서만 나이가 떨어지는가.

계통 선택성은 “회춘은 전역 탈메틸화의 부산물”이라는 반론에 대한 가장 직접적인 반증 재료다. 이 책에서 영점 가설을 지지하는 증거 중 가장 단단한 축에 속한다. 다만 단일 데이터셋의 단일 분석이며, 독립 재현은 아직 없다.

한계

경계 · 네 가지 유보

파라미터가 평가셋에서 정해졌다. 어떤 CpG를 상위 몇 퍼센트까지 쓸지는 벤치마크 결과를 보고 사후에 정했고, 그 벤치마크에 쓰인 데이터가 성능을 보고하는 바로 그 데이터다. 상관계수 0.952는 다소 낙관적일 수 있다.

커버리지가 결과를 좌우한다. 세포당 읽힌 CpG가 50만 개 아래로 떨어지면 예측이 급격히 불안정해진다. 이 기준으로 근육줄기세포는 275개에서 205개로, 배아 세포는 758개에서 495개로 줄었다. 탈락이 무작위가 아니라면 결론이 왜곡된다.

독립 가정이 검증되지 않았다. CpG들이 서로 독립이라고 가정하고 확률을 곱한다. 실제로는 이웃한 자리들의 메틸화가 함께 움직인다. 저자들도 이 가정을 본문에서 명시한다.

쥐 데이터뿐이다. 초록은 “쥐에서 검증했다”고 적는다. 사람 단일세포 데이터에 적용한 결과는 이 논문에 없다.

이 장에서 남는 것

· 벌크 참조와 우도 계산만으로 세포 하나의 나이를 추정할 수 있다.
· 간세포에서 중앙절대오차 2.1개월. 벌크 시계와 견줄 만한 정밀도다.
· 같은 세포가 시계에 따라 0.952와 0.363으로 갈린다. 시계는 참조 조직과의 유사도를 잰다.
· 낭배형성기에 회춘이 상배엽 계통에만 선택적으로 일어난다.
· 이 계통 선택성이 전역 메틸화 반론을 막아 주는 가장 강한 증거다.

6장

사람 — 2년이 걸린 이유

쥐에서 곡선을 찾은 뒤, 같은 질문이 사람에게 던져지기까지 2년이 걸렸다. 생물학적 의문 때문이 아니었다. 사람 배아 데이터를 잴 자가 없었기 때문이다.

이 장에서 다루는 것

기술적 장벽 40
교차 시계 — 표본마다 자를 새로 깎는다 40
결과 41
정자라는 복병 41
전역 메틸화와 방향이 반대다 42
대리 표본의 사슬 42
또 하나의 한계 — 보고된 정확도는 배아 정확도가 아니다 43
그럼에도 이 논문의 기여 43
이 장에서 남는 것 44

논문 03 증거 등급 B–

Kerepesi C, Gladyshev VN. Intersection clock reveals a rejuvenation event during human embryogenesis. Aging Cell 2023;22(10):e13922.
방법 개발 + 데이터 분석 — 동료심사 (6쪽 단보)

묻는 것 사람 배아에서도 회복 사건이 있는가

답하는 것 착상 전에는 평평하고 착상 후 단계에서 예측 나이가 유의하게 낮아진다

기술적 장벽

문제는 데이터 형식이었다.

사람의 후성유전 시계는 거의 전부 메틸화 어레이로 만들어졌다. 어레이는 미리 정해진 수십만 개 자리를 한꺼번에 읽는 칩이다. 시료가 충분할 때 쓰기 좋다.

그런데 사람 배아 데이터는 어레이로 존재하지 않는다. 배아는 세포가 몇 개뿐이라 시퀀싱으로 읽는다. 그리고 시퀀싱 데이터는 연구마다 읽힌 자리가 다르다.

저자들의 문장이 상황을 요약한다. “사람 메틸화 어레이 기반 시계는 다수 존재하지만, 사람 아황산염 시퀀싱 기반 노화 시계는 없었다.”

결국 이 논문은 두 가지 일을 동시에 해야 했다. 도구를 만드는 일과 그 도구로 질문에 답하는 일이다. 이 구조가 논문의 강점이자 약점이다. 도구가 새것이므로, 결과의 신뢰도를 도구의 타당성과 분리해 평가할 수 없다.

교차 시계 — 표본마다 자를 새로 깎는다

기존 해법은 빠진 값을 채우는 것이었다. 이 논문은 반대로 간다.

시험 표본 하나가 들어올 때마다,

1. 학습 데이터와 그 표본이 공통으로 가진 CpG를 구한다.
2. 양쪽을 그 교집합으로 제한한다.
3. 제한된 학습 데이터로 시계를 새로 학습한다. 5겹 교차검증으로 다섯 개를 만든다.
4. 다섯 예측의 평균을 그 표본의 나이로 삼는다.

이 방식의 보장은 명확하다. 시험 표본에 빠진 자리가 하나도 없다. 채워 넣기를 할 필요가 없다.

비용도 명확하다. **표본마다 다른 시계가 만들어진다.** 하나의 자로 여러 표본을 재는 것이 아니라, 표본마다 자를 새로 깎는 셈이다.

학습 데이터는 사람 말초혈액 182표본이었다. 자살시도자 56명, 주요우울장애 39명, 건강 대조군 87명으로 구성된다.

결과

보고된 것은 방향과 p값이다. 평균 예측 나이의 절대값은 본문에 없고 그림에만 있다.

비교	결과	p값
난할기 → 배반포	변화 없음	0.7378
배반포 → 사람 배아줄기세포	유의한 감소	1.582×10^{-12}
착상 전 단계들 사이	변화 없음	—
착상 후(임신 6~11주) vs 착상 전	유의한 감소	—
섬유아세포 → iPSC (대조군)	유의한 감소	0.0136
섬유아세포 → iPSC (환자군)	유의한 감소	2.679×10^{-5}
primed vs naïve 만능줄기세포	primed가 유의하게 낮음	—

핵심은 전환점이다. 착상 전 구간에서는 나이가 평평하다가, 그다음 단계에서 떨어진다. 저자들은 이를 사람 배아에서도 회복 사건이 일어난다는 결론으로 연결하고, 그 시점을 낭배형성 부근으로 특정한다.

정자라는 복병

부수적인 결과 하나가 서사를 흔든다.

정자의 예측 나이가 착상 전 배아보다 오히려 **낮았다**. 세 데이터셋 중 둘에서 유의했다. 감수분열 중기의 난자는 착상 전 배아와 차이가 없었지만, 정자는 난자보다 유의하게 낮았다.

이 결과를 어떻게 읽어야 할까. 회춘이 배아에서 시작된다는 단순한 그림과 맞지 않는다. 회복의 일부가 생식세포 단계에서 이미 일어났을 가능성이 열린다.

3장에서 본 선충의 난자 청소를 떠올리면 그림이 달라진다. 리셋은 한 점에서 일어나는 사건이 아니라, 수정 전후에 걸친 여러 단계의 과정일 수 있다.

저자들도 “남성 생식세포가 정자 형성 과정에서 회춘하는지는 알 수 없다”고 유보한다.

전역 메틸화와 방향이 반대다

또 하나 중요한 관찰이 있다.

사람 발생에서 전역 CpG 메틸화는 착상 전에 감소하고 착상 후에 증가한다. 그런데 예측 나이는 착상 전에 변하지 않고 착상 후에 감소한다.

방향이 정확히 반대다.

저자들은 이를 시계가 전체 수준이 아니라 특정 자리를 본다는 증거로 쓴다. 막간에서 본 두 번째 함정에 대한 답이 되는 셈이다.

> **경계 · 같은 관찰을 뒤집어 읽으면**
>
> 사람 발생에서 가장 큰 후성유전 사건은 전역 탈메틸화다. 시계가 그 사건을 전혀 감지하지 못한다면, 시계가 잡아내는 신호가 “노화”인지 “발생 단계에 특이적인 프로그램”인지 불분명해진다. 특히 착상 후 단계에서 나이가 떨어지는 것은 세포가 젊어졌기 때문이 아니라, 그 세포들의 상태 자체가 학습 데이터와 다르기 때문일 수 있다.

대리 표본의 사슬

이 논문에서 가장 주의 깊게 읽어야 할 부분이다.

사람 배아 내부를 직접 측정할 수는 없다. 그래서 추론은 여러 겹의 대리를 통과한다.

> 상배엽을 보고 싶다 → 사람 배아줄기세포로 대신한다
> 착상 후 배아를 보고 싶다 → 임신 6 11주의 간과 융모로 대신한다
> 각 단계는 문헌에 근거가 있지만, 누적되면 결론의 직접성이 크게 약해진다.

특히 임신 6 11주 표본은 문제가 있다. 낭배형성은 수정 후 약 3주다. 임신 6 11주의 간과 융모는 이미 분화한 장기 조직이고, 낭배형성보다 한참 뒤다.

즉 이 논문의 “낭배형성 부근”은 관찰이 아니라 추정이다. 이 구분은 8장에서 다시 다룬다.

또 하나의 한계 — 보고된 정확도는 배아 정확도가 아니다

그림에 상관계수와 중앙절대오차가 표시되어 있어서 "정확한 시계"라는 인상을 준다.

그런데 그 수치는 학습 데이터 안에서의 교차검증 성능이다. 성인 혈액 182표본으로 학습하고 그 안에서 나눠 검증한 값이다.

배아 나이의 참값이 존재하지 않으므로, 배아에 적용했을 때의 정확도는 알 수 없다. 이 논문의 결론은 전적으로 "모형 출력의 단계 간 차이"에 의존하며, 그 차이가 참 나이 차이에 비례한다는 보장은 없다.

> **한 걸음 더 · 교차 시계의 숨은 비용**
>
> 표본마다 다른 시계로 잰 값을 나란히 놓고 평균을 비교하는 것이 이 논문의 핵심 분석이다. 측정학에서는 이를 측정 불변성이 보장되지 않는다고 말한다. 서로 다른 자로 잰 길이를 비교하는 셈이다. 저자들은 빠진 값이 없다는 이점을 강조하지만, 이 비용은 논의하지 않는다.

그럼에도 이 논문의 기여

세 가지다.

첫째, 사람으로 질문을 옮겼다. 쥐에서만 보이던 현상이 사람 데이터에서도 같은 방향으로 나타났다.

둘째, 방법론적 교훈을 준다. 2021년과 2023년 사이의 2년은 생물학의 문제가 아니라 도구의 문제였다. 이 분야에서 발견은 측정 도구의 함수다.

셋째, 곡선의 모양에 대한 정보를 더한다. 착상 전의 평평함($p=0.7378$)과 그 뒤의 급락($p=1.582\times10^{-12}$)을 나란히 놓으면, 회복이 서서히 진행되는 과정이 아니라 단계적 전환임을 시사한다.

이 장에서 남는 것

· 사람 배아 데이터에는 쓸 수 있는 시계가 없었다. 도구를 만드는 것이 연구의 절반이었다.
· 교차 시계는 빠진 값 문제를 풀지만 표본 간 비교가능성을 잃는다.
· 착상 전에는 평평하고 착상 후에 떨어진다. 회복은 점진적이 아니라 단계적으로 보인다.
· 정자의 나이가 배아보다 낮다. 리셋이 수정 전에 이미 시작되었을 가능성이 있다.
· “낭배형성 부근”은 관찰이 아니라 추정이다. 실제 표본은 임신 6~11주 장기 조직이다.

7장

개구리 — 다섯 축의 수렴

쥐와 사람은 모두 포유류다. 영점이 척추동물 수준의 현상이려면 더 먼 가지에서도 보여야 한다. 개구리 연구는 그 확장을 시도하면서, 시계와 무관한 두 개의 독립 축을 함께 내놓는다. 다만 이 논문은 아직 동료심사를 거치지 않았다.

이 장에서 다루는 것

최초의 양서류 시계 46
다섯 개의 축이 한 시점에 모인다 47
r-전략과 K-전략 48
수렴이 독립이 아니다 48
발생 중단 논증의 통계적 취약성 49
가장 과소평가된 위험 — 풀링 49
종·조직 외삽 49
이 장에서 남는 것 50

논문 05 증거 등급 C+

Zhang B, Tarkhov AE, Ratzan W, Ying K, Moqri M, Poganik JR, Barre B, Trapp A, Zoller JA, Haghani A, Horvath S, Peshkin L, Gladyshev VN. Epigenetic profiling and incidence of disrupted development point to gastrulation as aging ground zero in Xenopus laevis. bioRxiv 2022.
프리프린트 — 동료심사 거치지 않음

묻는 것 영점은 어느 발생 단계인가

답하는 것 개구리에서도 낭배형성 무렵에 최저점이 나타나고, 발생 중단도 같은 시기에 몰린다

경계 · 먼저 밝혀 둘 것

이 논문은 2022년 8월 bioRxiv에 공개된 프리프린트이며, 모든 쪽에 "동료심사를 거치지 않았다"는 문구가 찍혀 있다. 이후 게재 여부와 게재 시 수치 변경 여부는 이 책을 쓰는 시점에 확인하지 못했다. 따라서 이 장의 어떤 수치도 확정된 과학으로 읽어서는 안 된다. 그럼에도 이 책에 넣은 이유는, 이 연구가 제시하는 두 개의 독립 축이 다른 어느 논문에도 없기 때문이다.

최초의 양서류 시계

연구진은 먼저 개구리용 시계를 만들어야 했다.

포유류용 메틸화 칩에는 37,554개의 CpG가 올라가 있다. 그중 개구리 유전체에 보존된 자리는 1,829개였고, 실제로 쓸 수 있었던 것은 1,068개다.

이 1,068개로 2 19년령 성체 피부 40표본을 학습했다. 최종 시계는 185개 CpG를 쓰며, 평균절대오차 1.82년을 보였다. 2 19년이라는 범위에서 1.82년이면 범위의 약 10퍼센트다.

경계 · 작고 편향된 창

1,068개는 개구리 유전체 전체 메틸화의 극히 일부다. 게다가 보존성을 기준으로 골랐으므로 엑손 쪽으로 치우친다. 저자들도 선별된 CpG가 엑손 쪽으로 편향될 수 있다고 적고, 측정된 개구리 메틸화 값이 고메틸화 영역으로 강하게 쏠려 있다고 밝힌다. 이 시계는 개구리 유전체의 좁고 기울어진 창에서 작동한다.

다섯 개의 축이 한 시점에 모인다

이 논문의 설득력은 단일 측정이 아니라 수렴에서 온다. 서로 다른 다섯 가지를 재고, 그 다섯이 같은 시점을 가리킨다는 것이다.

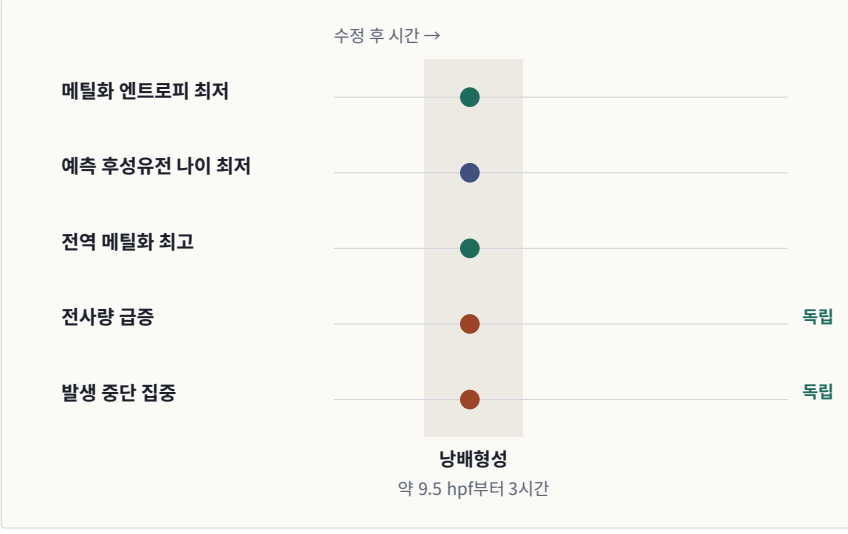

그림 6: 개구리 배아에서 다섯 가지 측정값이 거의 같은 시점에 꺾인다. 다만 위의 셋은 같은 1,068개 CpG에서 계산되므로 완전히 독립이 아니다. 시계와 무관한 축은 전사체와 발생 중단 둘뿐이고, 설득력의 상당 부분이 그 둘에 실려 있다.

축 1 · 예측 후성유전 나이

성체 피부 시계를 배아 시료에 적용하자 예측 나이는 수정 후 10 12시간 무렵 급격히 떨어져 최저점에 도달한 뒤, 매우 완만하게 증가했다. 낭배형성은 약 9.5시간에 시작해 3시간가량 지속된다.

축 2 · 메틸화 엔트로피

메틸화 패턴의 무질서도도 같은 10 12시간에 최저를 보였다. 가장 정연한 상태라는 뜻이다.

축 3 · 전역 메틸화

유전체 전체의 메틸화 수준은 약 10시간에 고원에 도달한다.

축 4 · 전사체

공개 RNA 시퀀싱 데이터에서 평균 발현량은 낭배형성 직전에 최저였다가 낭배형성 동안 급격히 증가했다. 주성분 분석에서도 첫 번째 성분이 낭배형성 직전에 정점을 찍고 급락한다. 전사가 조용한 상태에서 대량 전사로 전환되는 시점이 낭배형성과 겹친다.

축 5 · 발생 중단
여기가 이 논문의 가장 독창적인 부분이다.

연구진은 개별 배아 6,457개의 발생 궤적을 추적했다. 4세포기 이후 정상 발생한 5,546개 중 104개가 수정 후 24시간 내에 발생을 멈추고 죽었다.

그 104개 중 절반 이상이 낭배형성 무렵에 멈췄다. 낭배형성 시작 시점을 0으로 맞춰 정렬하면, 66개가 시작 후 3시간 안에 중대한 이상을 보였다.

흔한 이상은 세 가지였다. 낭배형성 직전의 비정상적 비대칭 분열, 낭배형성 초기의 난할구 환 형성 실패, 낭배형성 중 환 수축 실패다.

r-전략과 K-전략

저자들의 해석에서 흥미로운 대목이 여기다.

포유류는 수정된 개체의 절반 이상이 성숙에 이르지 못하는 K-전략을 쓴다. 적게 낳고 많이 투자하며, 실패를 일찍 걸러낸다.

개구리는 r-전략이다. 많이 낳고 적게 투자한다. 실제로 4세포기 이후 사망률은 약 2퍼센트에 불과하다.

그런데도 그 적은 실패가 낭배형성에 몰린다. 저자들의 논리는 이렇다. 이 단계는 실패가 일어나는 곳이 아니라 **실패가 허용되지 않는 곳**이다. 체제가 결정되고, 생식선과 체세포가 갈라지고, 자기 유전자의 전사가 본격적으로 시작되는 가장 근본적인 과정이기 때문이다.

> **낭배형성은 실패가 일어나는 곳이 아니라 실패가 허용되지 않는 곳이다.**

수렴이 독립이 아니다

이 논문의 설득력이 수렴에서 온다면, 그 수렴이 진짜인지 확인해야 한다.

문제가 있다. 다섯 축 중 셋이 같은 데이터에서 나온다.

> 메틸화 엔트로피와 전역 메틸화는 1,068개 CpG에서 계산된다.
> 예측 후성유전 나이는 그중 185개 CpG에서 계산된다.
> 세 축이 같은 시점에서 꺾이는 것은 부분적으로 같은 데이터의 자기상관이다.

저자들 자신도 전역 메틸화, 엔트로피, 후성유전 나이 사이에 유의한 상관이 있다고 보고한다.

따라서 진짜 독립 축은 둘뿐이다. 전사체와 발생 중단이다. 둘 다 시계와 무관한 데이터다. 이 책에서 이 논문이 기여하는 바는 주로 이 두 축에 있다.

발생 중단 논증의 통계적 취약성

가장 독창적인 축이 동시에 가장 조심스럽게 읽어야 할 축이다.

경계 · 네 가지 문제

정규화 없는 빈도. 사망은 누적 사건인데, 논문은 구간별 빈도만 제시하고 위험집단 크기로 나눈 위험률을 주지 않는다. 낭배형성은 3시간으로 24시간 관찰창의 약 12.5퍼센트다. 66건이 그 구간에 몰렸다는 것은 주목할 만하지만, 정규화 없이는 "불균형적으로 높다"를 정량화할 수 없다.

조건부 선택. 시간 0을 "난할구 환을 처음 관찰한 시점"으로 정의했다. 그러면 낭배형성에 도달한 배아만 정렬 대상이 된다. 그 전에 죽은 배아는 체계적으로 빠진다. 분포가 낭배형성 쪽으로 기울 수 있다.

관찰자 판정. 발생 중단 여부는 "눈에 보이는 이상 패턴" 또는 "형태 변화 없음"으로 판정했다. 주관이 개입할 여지가 있고, 15분 간격 촬영의 해상도 한계도 저자들이 인정한다.

작은 수. 104건이다. 일곱 번의 실험 사이의 온도와 배치 차이는 정규화로 "완화했다"고만 적혀 있다.

가장 과소평가된 위험 — 풀링

방법 절에 중요한 문장이 하나 있다. 시료의 총 DNA 양을 맞추기 위해 여러 배아를 섞었고, 발생이 진행될수록 한 풀에 넣는 배아 수를 줄였다는 것이다.

즉 발생 단계와 풀의 구성이 체계적으로 연결되어 있다. 초기 단계는 많은 배아를 섞었고, 후기 단계는 적게 섞었다.

이것이 왜 문제인가. 여러 개체를 섞으면 개체 간 변이가 평균화되어 패턴이 더 "정연"해 보인다. 엔트로피 최저점이 생물학이 아니라 풀링 설계의 함수일 가능성을 배제할 수 없다.

이 책이 보기에 이 프리프린트에서 가장 과소평가된 방법론적 위험이다.

종·조직 외삽

마지막 구조적 문제다. 시계는 성체 피부로 학습되었다. 적용 대상은 전체 배아다. 시간 단위도 년이 아니라 시간이다.

피부 섬유아세포의 나이 패턴과 낭배형성기 전체 배아의 메틸화 프로그램은 전혀 다른 생물학이다. 학습 범위를 완전히 벗어난 외삽이며, 배아 예측값이 어떤 단위와 부호로 나오는지에 대한 정량적 논의가 본문에 없다.

"예측 나이가 낮다"는 서술은 절대값이 아니라 곡선의 상대적 형태에 근거한 주장이다.

이 장에서 남는 것

· 최초의 양서류 후성유전 시계가 만들어졌다. 185개 CpG, 평균절대오차 1.82년.
· 예측 나이, 메틸화 엔트로피, 전역 메틸화, 전사체, 발생 중단이 모두 낭배형성 무렵을 가리킨다.
· 그러나 앞의 세 축은 같은 데이터에서 나온다. 진짜 독립 축은 전사체와 발생 중단 둘이다.
· 발생 중단 논증은 정규화와 조건부 선택 문제를 안고 있다.
· 풀링 설계가 단계와 교란되어 있다. 가장 과소평가된 위험이다.
· 동료심사를 거치지 않은 프리프린트다.

제3부

반전

곡선이 사실이라면 따라오는 결론이 있다. 노화는 늙어서 시작되지 않는다. 우리가 배우기로 생애에서 가장 중요하다는 바로 그 시기, 낭배형성 무렵에 시작된다. 그리고 그 리셋은 모두에게 일어나지 않는다.

8장

낭배형성이라는 좌표

네 편의 논문이 같은 시기를 가리킨다. 그런데 자세히 보면 각자가 가리키는 지점이 조금씩 다르고, 사람의 경우에는 가리킨 것이 관찰이 아니라 추정이다. 이 장은 그 어긋남을 정면으로 본다.

이 장에서 다루는 것

낭배형성이란 무엇인가 53
네 편이 가리키는 곳 53
곡선의 모양도 다르다 54
점인가, 구간인가, 과정인가 54
왜 하필 거기서 전환되는가 55
메틸화 효소라는 단서 56
이 장에서 남는 것 56

낭배형성이란 무엇인가

수정란이 분열을 거듭하면 속이 빈 공 모양의 세포 덩어리가 된다. 이 상태에서는 아직 위아래도, 앞뒤도, 안팎도 없다.

낭배형성은 그 공의 한쪽이 안으로 접혀 들어가면서 층이 만들어지는 과정이다. 이 접힘으로 외배엽, 중배엽, 내배엽이라는 세 개의 배엽이 생긴다. 피부와 신경은 외배엽에서, 근육과 뼈와 심장은 중배엽에서, 소화관과 폐는 내배엽에서 나온다.

즉 낭배형성은 몸의 설계도가 처음으로 공간에 새겨지는 사건이다. 울퍼트가 출생이나 결혼이나 죽음보다 중요하다고 말한 이유가 여기 있다. 이 과정이 잘못되면 그 뒤의 모든 것이 잘못된다.

이 시기에 일어나는 일은 그것만이 아니다.

- 세 배엽이 만들어지고 몸의 축이 결정된다.
- 생식세포 계통이 체세포 계통에서 갈라져 나온다.
- 어머니가 넣어 준 RNA와 단백질에 의존하던 상태에서, 자기 유전자를 본격적으로 쓰는 상태로 넘어간다.
- 전체를 다시 만들 수 있는 능력, 즉 배아 전체의 가소성이 사라지기 시작한다.

영점 가설이 매력적인 이유는 이 목록에 “노화가 시작된다”를 한 줄 더 얹을 수 있기 때문이다.

네 편이 가리키는 곳

문제는 네 편이 정확히 같은 곳을 가리키지 않는다는 것이다.

논문	가리킨 지점	근거의 성격
01 (쥐)	E6.5~E7.5, 범위는 E4.5~E10.5	여러 시계의 최저점 집계
04 (쥐, 단일세포)	E4.5→E7.5 전 구간 감소	감소 구간이지 최저점이 아님
03 (사람)	착상 후, “낭배형성 부근”	추정. 실제 표본은 임신 6~11주
05 (개구리)	수정 후 10~12시간	낭배형성 시작 직후

쥐와 개구리는 실제로 낭배형성 시기의 시료를 쟀다. 사람은 그렇지 않다.

경계 · 사람의 “낭배형성 부근”이 추정인 이유

사람의 낭배형성은 수정 후 약 3주, 발생 3주차에 일어난다. 그런데 03이 쓴 착상 후 표본은 임신 6 11주의 간과 융모다. 임신 주수는 마지막 월경부터 세므로 수정 후로는 4 9주에 해당한다. 어느 쪽으로 계산해도 낭배형성보다 한참 뒤이고, 그 시료는 이미 분화한 장기 조직이다.

즉 03이 관찰한 것은 “착상 전에는 평평하고 그 뒤 어느 시점에 낮아진다”이다. 그 “어느 시점”이 낭배형성이라는 것은 쥐 결과와의 유비에서 온 추정이다.

곡선의 모양도 다르다

더 근본적인 차이가 있다.

쥐에서는 수정란에서 E6.5 E7.5로 가는 동안 나이가 **내려간다.** 하강이 관찰된다.

사람에서는 착상 전 구간, 즉 수정란에서 배반포까지가 **평평하다.** p값이 0.7378이다. 변화가 없다는 뜻이다. 하강은 그다음 단계에서 나타난다.

같은 “회복 사건”이라고 부르지만 관찰된 구간이 서로 다르다. 쥐의 하강 구간과 사람의 하강 구간은 발생학적으로 같은 자리가 아니다.



그림 7: 종마다 지목된 최저점이 다르다. 한 점으로 모이지 않는다는 사실 자체가, 영점을 시점이 아니라 구간으로 보아야 한다는 쪽을 가리킨다. 모델을 처음 제안한 논문도 “기간일 수 있다”고 열어 두었다.

점인가, 구간인가, 과정인가

여기서 근본적인 질문이 나온다. 영점은 한 지점인가.

증거를 나란히 놓으면 "점"이라는 말이 버티기 어렵다.

02(모델) 는 처음부터 영점이 시점이 아니라 기간일 수 있다고 열어 두었다.
01(쥐) 은 E4.5에서 E10.5 사이라는 범위를 제시한다. 여섯 번의 추정 중 네 번이 E6.5~E7.5다.
04(단일세포) 가 보여 주는 것은 최저점이 아니라 E4.5에서 E7.5까지 이어지는 감소 구간이다.
05(개구리) 는 10~12시간을 지목하지만 본문에서 "약 10시간", "낭배형성기 무렵"으로 표현이 흔들린다.
07(선충) 은 수정 전 난자 성숙 단계에서 이미 청소가 일어남을 보여 준다.
03(사람) 은 정자가 배아보다 젊은 경우를 보고한다.

종합하면 그림은 이렇게 된다. 회복은 한 점에서 일어나는 사건이라기보다, 난자 성숙에서 낭배형성까지 걸친 여러 단계의 과정이다. 그리고 그 과정이 끝나는 지점, 즉 더는 내려가지 않고 올라가기 시작하는 전환점이 낭배형성 무렵에 있다.

영점은 점이 아니라 창이다. 데이터에 부합하는 서술은 이쪽이다.

왜 하필 거기서 전환되는가

전환의 이유를 설명하는 가설은 아직 가설 수준이다. 그러나 두 가지가 그럴듯하다.

가설 하나 · 전사의 시작

낭배형성 무렵 배아는 어머니가 넣어 준 물질에 기대는 상태를 끝내고 자기 유전자를 본격적으로 쓰기 시작한다. 개구리 데이터에서 전사량이 이 시점에 급증하는 것이 그 관찰이다.

대사가 본격적으로 시작되면 부산물도 생긴다. 2장에서 본 모델의 네 번째 명제, 즉 노화는 목적 없는 대사의 부산물이라는 정의를 따르면, 노화가 여기서 시작되는 것은 자연스럽다.

가설 둘 · 가소성의 소실

그 전까지 배아는 전체를 다시 만들 수 있다. 세포 몇 개를 떼어 내도 나머지가 채운다. 둘로 갈라도 각각이 완전한 개체가 된다.

낭배형성 이후에는 그 능력이 사라진다. 각 세포가 자기 운명을 갖게 되고, 손상이 생기면 그 자리에 남는다.

즉 영점은 "손상을 지울 수 있는 마지막 순간"일 수 있다.

> **한 걸음 더 · 이 두 가설은 검증 가능한가**

> 부분적으로는 그렇다. 전사 개시 시점을 약물로 늦추거나 당긴 배아에서 나이 곡선의 최저점도 함께 움직이는지 보면 첫 번째 가설을 시험할 수 있다. 다만 전사 개시를 건드리면 발생 자체가 망가지므로, 효과를 분리하기가 매우 어렵다. 지금까지 그런 실험은 보고되지 않았다.

메틸화 효소라는 단서

게재판 01에는 프리프린트에 없던 기전 실험이 두 절 추가되었다. 영점 가설에서 가장 기전에 가까이 간 데이터이므로 짚고 간다.

메틸기를 떼어 내는 효소군(TET)을 셋 다 없앤 E6.5 배아는 대조군과 후성유전 나이 차이가 없었다. 반면 메틸기를 붙이는 효소군(DNMT)을 없앤 E8.5 배아에서는 시계 여섯 종 중 다섯 종이 나이 증가를 보였다.

즉 회복은 메틸기를 지우는 쪽이 아니라 **다시 붙이는** 쪽에 의존할 수 있다는 시사다.

이것은 직관과 반대다. "표지를 지워 초기화한다"는 그림이 자연스러운데, 데이터는 "지운 뒤 새로 정확하게 다시 쓰는 것"이 핵심이라고 말한다.

경계 · 이 결과를 과장하지 않기

효소를 없앤 배아는 발생 자체가 지연된다. 발생 지연과 나이 증가가 교란되어 있으므로, "회복의 원인이 밝혀졌다"고 읽으면 안 된다. 저자들도 신중하게 서술한다.

이 장에서 남는 것

· 낭배형성은 세 배엽이 생기고 몸의 축이 정해지며 생식선과 체세포가 갈라지는 사건이다.
· 네 편이 모두 이 시기를 가리키지만 정확히 같은 지점은 아니다.
· 사람의 "낭배형성 부근"은 관찰이 아니라 쥐와의 유비에서 온 추정이다.
· 쥐는 하강이 관찰되고 사람은 착상 전이 평평하다. 곡선의 모양이 다르다.
· 데이터에 부합하는 서술은 "점"이 아니라 "창"이다.
· 회복은 메틸기를 지우는 쪽이 아니라 다시 붙이는 쪽에 의존할 수 있다.

9장

누가 젊어지는가

회복이 배아 전체에 균일하게 일어난다면, 그것은 발생 프로그램의 부산물일 가능성이 높다. 그런데 데이터는 다르게 말한다. 같은 배아 안에서 어떤 세포는 젊어지고 어떤 세포는 그대로다. 그 선이 어디서 그어지는지가 이 장의 주제다.

이 장에서 다루는 것

같은 배아, 갈리는 운명 58
왜 이것이 중요한가 58
선택과 리셋은 같은 창에 있다 59
왜 하필 그 선인가 59
다른 해석 가능성 60
두 종류의 비대칭 61
이 장에서 남는 것 61

같은 배아, 갈리는 운명

5장에서 본 결과를 다시 꺼낸다.

쥐 배아 495개 세포를 E4.5부터 E7.5까지 추적했을 때, 세포 전체의 평균 예측 나이는 감소했다. 여기까지는 벌크 결과의 반복이다.

계통별로 나누자 그림이 갈렸다.

계통	장차 무엇이 되는가	예측 나이
상배엽	배아의 몸 전체	0 근처 혹은 그 아래로 강하게 감소
배외 외배엽	태반의 일부	유의하게 높게 유지
내장 내배엽	난황낭 등 부속 구조	유의하게 높게 유지

같은 시간, 같은 배아, 같은 모체 환경. 그런데 몸이 될 세포만 젊어졌다.

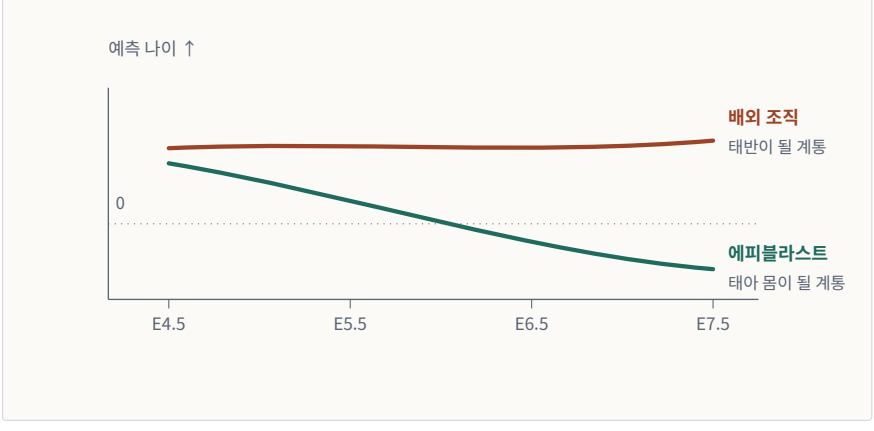

그림 8: 단일세포 해상도에서 보면 회춘은 배아의 모든 세포에서 일어나지 않는다. 태아의 몸이 될 계통에서만 예측 나이가 내려가고, 태반 쪽이 될 계통은 같은 시기에도 높은 값을 유지한다. 전역 메틸화만으로는 설명하기 어려운 관찰이다.

왜 이것이 중요한가

막간에서 본 두 번째 함정을 떠올려 보자. 발생 중 나이 곡선이 전역 메틸화 파동의 다른 표현일 뿐이라는 반론이다.

이 반론은 강력하다. 실제로 예측 나이는 평균 전역 메틸화와 상관계수 −0.71에서 −0.83 수준으로 강하게 반비례한다. 발생 중 메틸화가 크게 출렁이니, 그 가중합인 시계 값도 따라 움직인다는 설명은 충분히 그럴듯하다.

그런데 계통 선택성은 이 설명으로 처리되지 않는다.

> 전역 탈메틸화와 재메틸화는 배아 전체에서 일어나는 과정이다.
> 그렇다면 왜 한 계통에서만 나이가 떨어지는가.
> 이 질문에 "전역 메틸화 때문"이라고 답할 수 없다.

그래서 이 결과가 영점 가설을 지지하는 증거 중 가장 단단한 축에 속한다. 시계가 보는 신호가 전역 수준의 그림자가 아니라 그보다 구체적인 무언가라는 뜻이기 때문이다.

> **경계 · 단단하다는 말의 범위**
>
> 단일 데이터셋의 단일 분석이다. 독립 재현은 아직 없다. "가장 단단하다"는 것은 이 일곱 편 안에서의 상대적 평가이지, 확립되었다는 뜻이 아니다. 13장의 등급표에서 이 주장에 B−를 준 이유가 여기 있다.

선택과 리셋은 같은 창에 있다

개구리 데이터로 넘어가면 다른 종류의 선택이 보인다.

6,457개 배아를 추적했을 때 104개가 발생을 멈췄고, 그중 절반 이상이 낭배형성 무렵에 멈췄다. 낭배형성 시작 후 3시간 안에 66개가 중대한 이상을 보였다.

여기서 두 가지 일이 같은 시기에 일어나고 있다.

> **세포 수준의 선택.** 몸이 될 계통만 회복된다. 나머지는 제외된다.
> **개체 수준의 선택.** 낭배형성을 통과하지 못하는 배아가 걸러진다.

1장에서 본 세 가지 답을 기억할 것이다. (나) 손상된 생식세포는 걸러진다와 (다) 어딘가에서 나이가 되돌려진다는 양자택일이 아니었다. 여기서 그 이유가 보인다. 걸러내기와 되돌리기는 같은 창에서 함께 일어난다.

왜 하필 그 선인가

상배엽은 몸이 되고, 배외 조직은 태반과 난황낭이 된다. 태반은 출산과 함께 버려진다.

여기에 경제적 설명이 가능하다. 회복에는 비용이 든다. 그 비용을 아홉 달 뒤 버려질 조직에 쓸 이유가 없다.

3장의 선충 결과를 겹쳐 보면 패턴이 더 뚜렷해진다. 선충의 난자 성숙에서도 청소는 모든 세포에서 일어나지 않는다. 성숙 신호를 받은 근위부 난자에서 일어난다.

회복은 비싸다. 그래서 계통을 이어 갈 세포에만 쓰인다.

이 설명은 그럴듯하지만, 아직 검증된 것이 아니라는 점을 분명히 해 둔다. 회복의 대사적 비용을 측정한 연구는 이 일곱 편 중에 없다.

다른 해석 가능성

계통 선택성에는 덜 극적인 설명도 가능하다.

상태 차이일 수 있다

상배엽과 배외 조직은 전혀 다른 세포 상태다. 메틸화 지형이 다르고, 발현하는 유전자가 다르며, 분열 속도도 다르다.

시계는 메틸화 패턴을 읽어 나이를 내놓는 함수다. 두 집단의 메틸화 패턴이 다르면 출력값도 다르다. 그 차이를 "나이 차이"라고 부를 수 있는가, 아니면 "세포 상태 차이"라고 불러야 하는가.

6장에서 본 primed 만능줄기세포와 naïve 만능줄기세포의 비교도 같은 문제를 안고 있다. 둘은 배양 조건이 다른 별개의 세포인데, 시계 값의 차이를 "회복"으로 읽을지 "상태 차이"로 읽을지가 갈린다.

참조 조직과의 거리일 수 있다

5장의 0.952와 0.363을 떠올려 보자. 시계가 재는 것은 참조 조직과의 닮은 정도다.

배외 조직은 성체 조직 어느 것과도 닮지 않았다. 상배엽은 성체의 모든 조직의 조상이다. 그렇다면 시계가 상배엽에 더 낮은 값을 주는 것은 생물학적 나이의 차이가 아니라 참조와의 거리 차이일 수 있다.

경계 · 이 반론을 완전히 막을 수 있는가

현재로서는 어렵다. 막으려면 메틸화와 무관한 독립적인 나이 지표가 필요한데, 배아 세포에 적용할 수 있는 그런 지표가 없다. 단백질 손상 수준이나 기능 지표를 계통별로 잰 연구가 나오면 이 논쟁이 진전될 것이다. 지금은 "계통 선택성이 전역 메틸화로 설명되지 않는다"까지만 말할 수 있다.

두 종류의 비대칭

이 장과 3장을 묶으면 하나의 패턴이 보인다. 생명이 젊음을 유지하는 방식은 모든 것을 고치는 것이 아니다. **비대칭적으로 버리는 것**이다.

선충의 난자	성숙 신호를 받은 난자에서 응집체가 청소된다. 신호 없는 난자에는 쌓인 채로 남는다
쥐의 배아	몸이 될 계통만 회복된다. 태반이 될 계통은 제외된다
개구리의 배아	낭배형성을 통과하지 못한 개체는 제거된다

세 층위가 모두 같은 구조다. 전부를 구하지 않는다. 이어 갈 것만 고르고, 나머지는 버린다.

이 장에서 남는 것

· 쥐 배아에서 회복은 상배엽 계통에만 선택적으로 일어난다. 배외 조직은 제외된다.
· 이 선택성은 전역 메틸화 파동 반론으로 설명되지 않는다. 가장 단단한 증거다.
· 같은 시기에 개체 수준의 선택(발생 중단)도 집중된다. 걸러내기와 되돌리기는 한 창에 있다.
· 다만 계통 간 시계 값 차이를 “나이 차이”로 읽을지 “상태 차이”로 읽을지는 아직 열려 있다.
· 세 층위 모두에서 전략은 같다. 전부 고치지 않고, 이어 갈 것만 고른다.

10장

실험실에서 영점 흉내 내기

자연이 매 세대 하는 일을 배양 접시에서 재현할 수 있는가. 야마나카 인자를 끝까지 켜면 세포는 만능줄기세포가 되고 정체성을 잃는다. 중간에 끄면 어떻게 되는가. 2022년의 한 연구가 그 질문에 답했다.

이 장에서 다루는 것

리프로그래밍의 세 단계 63
MPTR — 중간에 끄기 63
결과 — 돌아왔고, 젊어졌다 64
그러나 전부가 돌아오지는 않았다 65
더 오래 켠다고 더 젊어지지 않는다 65
한계 — “30년”을 어떻게 읽을 것인가 66
그럼에도 이 논문이 중요한 이유 67
이 장에서 남는 것 68

논문 06 증거 등급 B

Gill D, Parry A, Santos F, Okkenhaug H, Todd CD, Hernando-Herraez I, Stubbs TM, Milagre I, Reik W. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. eLife 2022;11:e71624.
세포 실험 — 동료심사

묻는 것 체세포를 정체성을 유지한 채 젊게 만들 수 있는가

답하는 것 배양 섬유아세포에서 전사체·후성유전체 나이를 약 30년 낮추면서 정체성을 회복시켰다

리프로그래밍의 세 단계

야마나카 인자를 세포에 넣으면 리프로그래밍이 시작된다. 이 시스템에서 완전한 만능줄기세포가 되기까지 약 50일이 걸린다.

과정은 세 단계로 나뉜다. 초기 단계에서 원래 정체성 유전자가 꺼지고, 성숙 단계에서 중간 상태를 거치며, 안정 단계에서 만능성이 자리를 잡는다.

연구진이 주목한 것은 나이가 어느 단계에서 떨어지는가였다. 전 과정을 추적한 결과, 후성유전 나이는 10일째에 약 20년, 17일째에 약 40년 떨어졌다.

회복은 성숙 단계에서 집중적으로 일어난다. 그렇다면 그 구간만 거쳤다가 되돌아오면 된다.

MPTR — 중간에 끄기

이 전략의 이름이 성숙기 일과성 리프로그래밍(maturation phase transient reprogramming, MPTR)이다.

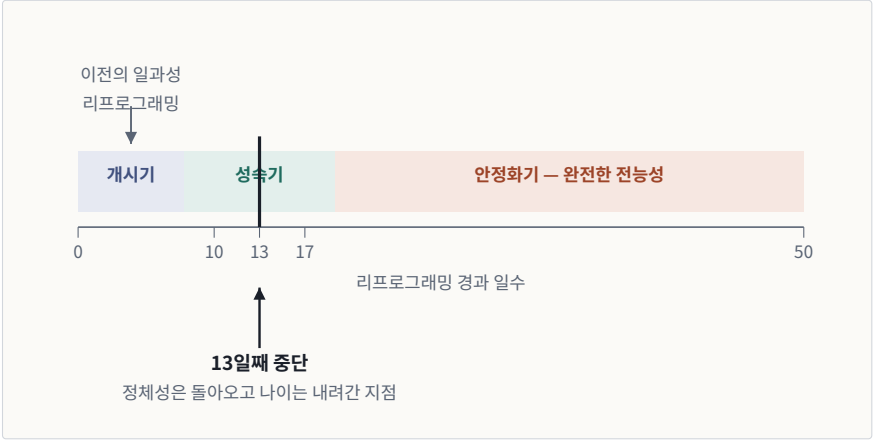

그림 9: 완전 역분화는 약 50일이 걸린다. MPTR은 성숙기 한가운데인 13일째에 리프로그래밍을 끊는다. 더 오래 밀어붙인다고 더 젊어지지 않았다는 것이 이 연구의 반직관적 결과다.

방법은 단순하다. 야마나카 인자를 독시사이클린으로 켜고 끌 수 있게 만든 뒤, 10일·13일·15일·17일 동안만 켰다가 끈다. 그 뒤 4 5주 배양하며 세포가 무엇이 되는지 본다.

중간 상태에서 성공적으로 전환된 세포는 약 25퍼센트, 실패한 세포는 약 35퍼센트였다. 기증자는 38세, 53세, 53세 세 명이다.

결과 — 돌아왔고, 젊어졌다

정체성은 회복되었다

중간 단계에서 세포는 둥글어졌다가 처리를 끊은 뒤 섬유아세포 모양으로 돌아왔다. 둥글기 지표는 처리 전과 유의한 차이가 없었다.

전사체 주성분 분석에서도 중간 단계는 역분화 궤적의 중간에 있다가 종료 후 출발점으로 복귀했다. 섬유아세포 표지 유전자는 유지되었고, 만능성 표지 유전자는 중간에 잠시 올라갔다가 최종적으로 발현되지 않았다.

나이는 내려갔다

세 가지 독립적인 추정이 수렴했다.

방법	추정 감소	비고
노화 연관 유전자 주성분 분석	약 40년	3,707개 유전자
새로 만든 전사체 시계	약 30년	평균절대오차 12.57년
재학습한 다른 전사체 시계	약 20년	29개 유전자
호바스 후성유전 시계	약 30년	13일 처리 기준

여기서 “약 30년”이라는 숫자가 나온다.

기능도 일부 회복되었다

섬유아세포는 나이가 들수록 콜라겐 생산이 줄어든다. 13일 처리 후 콜라겐 I과 IV의 단백질 수준이 젊은 쪽으로 증가했다. 상처 치유 모형에서 세포 이동 속도의 중앙값도 개선되었다.

그러나 전부가 돌아오지는 않았다

여기가 이 논문에서 가장 중요한 대목이다.

> **콜라겐** — mRNA 수준에서 콜라겐 I은 유의하지 않았고, 단백질 수준에서는 둘 다 개선되었다.
> **이동 속도** — 중앙값은 개선되었으나 시료마다 반응이 갈렸다. 어떤 것은 좋아지고 어떤 것은 변화가 없었다. 그리고 이 반응은 전사·메틸화 시계 값과 상관하지 않았다.
> **텔로미어** — 변화가 없거나 오히려 약간 짧아졌다.

마지막 항목이 특히 중요하다. 시계는 30년 젊어졌다고 말하는데 텔로미어는 그대로다.

이것은 2장에서 본 세 번째 명제, 즉 노화와 회복이 같은 길의 역주행이 아니라는 주장의 실험적 확인이다. 노화는 여러 축에서 동시에 일어나고, 회복은 그중 일부 축에서만 일어난다.

> **시계가 30년 젊어졌다는 것과 세포가 30년 젊어졌다는 것은 다른 문장이다.**

더 오래 켠다고 더 젊어지지 않는다

반직관적인 결과가 하나 더 있다.

회복의 폭은 처리 기간에 비례하지 않았다. 전사체 기준으로는 10일 또는 13일이 가장 좋았고, 후성유전체 기준으로는 13일이 가장 좋았다. 15일과 17일에서는 오히려 줄었다.

저자들은 이를 최적 시간창이라 부르며, 더 오래 리프로그래밍하면 되돌아오기가 어려워지고 세포 스트레스로 일부가 다시 늙을 수 있다고 추정한다.

이 결과는 "많이 할수록 좋다"는 용량-반응 관계가 성립하지 않는다는 뜻이다. 치료 전략을 생각할 때 중요한 제약이다.

한계 — "30년"을 어떻게 읽을 것인가

이 논문을 인용할 때 반드시 함께 읽어야 할 비판이 여섯 가지다.

경계 · 시계가 이 비교를 위해 재학습되었다

기존 전사체 시계가 이 연구의 대조군 나이조차 제대로 예측하지 못했다. 그래서 외부 데이터를 가져와 배치 보정을 한 뒤 새 시계를 학습시켰다. 문제는 같은 외부 데이터가 주성분 분석 기반 "40년" 추정에도 쓰였다는 점이다. 측정 도구와 비교 기준이 같은 데이터 계보에 속한다.

재학습한 두 시계의 추정치가 30년과 20년으로 갈린다는 사실 자체가 불확실성의 크기를 보여 준다. 저자들도 추정치가 20년에서 40년까지 갈린다고 인정한다.

경계 · 오차가 효과의 40퍼센트다

전사체 시계의 평균절대오차가 12.57년인데 주장하는 효과는 30년이다. 오차가 효과의 40퍼센트에 달하는 측정으로 "30년"을 확정된 수치처럼 다루는 것은 부적절하다.

경계 · 유의성이 이상치 하나에 달려 있다

후성유전 시계 결과의 p값은 0.0238인데, 괄호 안에 0.257이 함께 적혀 있다. 캡션은 이상치를 제외하고 계산한 값과 포함해 계산한 값을 각각 제시한 것이라고 밝힌다. 즉 이상치 하나를 어떻게 처리하느냐에 따라 유의성이 갈린다.

게다가 "13일이 최적"이라는 결론은 네 조건을 비교한 뒤 사후에 고른 것이다. 다중비교 보정도 사전 등록도 없다. 재현 검증이 필요한 가설로 다루어야 한다.

경계 · 배양 접시 위의 일이다

생체 내 검증이 없다. 수명이나 건강수명 연장도, 조직 수준 기능 회복도 없다. 정체성 회복은 집단 수준의 분석과 표지자로 보인 것이지, "돌아온 세포가 원래 그 세포였다"는 계보 추적이 아니다. 리프로그래밍에 실패한 세포가 증식에 유리했을 가능성을 배제할 추적이 없다.

경계 · 종양 위험이 남아 있다

저자들은 정직하게 인정한다. 전사체나 메틸롬에서 만능성의 흔적을 찾지 못했지만, 집단 안의 소수 세포가 만능성 유사 특성을 유지해 생체 이식 시 종양을 일으킬 가능성을 배제할 수 없다는 것이다. 사용한 유전자 카세트에는 암 유전자로도 알려진 c-Myc이 포함되어 있다.

경계 · 표본과 이해관계

기증자는 세 명이고 그중 둘이 같은 53세다. 젊은 기증자에게 같은 처리를 한 데이터가 없어, 회복 폭이 시작 나이에 비례하는지 고정값인지 알 수 없다.

공저자 중 한 명은 후성유전 시계 회사의 대표이자 주주이고, 교신저자는 다른 후성유전 회사의 컨설턴트이자 주주이며 수명 연장 기업에 소속되어 있다. 시계에 기반한 결론에 상업적 이해관계가 있다는 점은 독자가 알고 읽을 가치가 있다.

그럼에도 이 논문이 중요한 이유

회복을 만능성과 분리할 수 있다는 것. 이것이 이 논문의 핵심 기여다.

그동안 "나이를 되돌린다"는 것은 세포를 만능줄기세포로 만든다는 뜻이었고, 그것은 정체성을 버린다는 뜻이었다. 피부세포가 아닌 것이 된 세포는 치료에 쓸 수 없다.

MPTR은 둘을 떼어 놓을 수 있음을 보였다. 회복은 얻고 만능성은 피하는 창이 존재한다는 것이다.

그리고 저자들 자신이 이 결과를 발생과 연결한다. 배아 발생 중 후성유전 회복이 유전체의 신생 메틸화와 함께 일어난다는 01의 결과를 인용하며, MPTR의 일부 기전이 발생 과정의 그것과 겹칠 수 있다고 본다.

8장에서 본 메틸화 효소 결과와 함께 놓으면, 자연의 리셋과 실험실의 리셋이 같은 분자 장치를 쓸 가능성이 열린다. 다만 지금은 현상의 유사성이지 기전의 동일성이 증명된 것은 아니다.

이 장에서 남는 것

· 야마나카 인자를 성숙 단계까지만 켰다 끄면, 정체성을 유지한 채 나이 지표가 내려간다.
· 세 가지 추정이 약 20~40년 범위로 수렴한다. “30년”은 그 가운데 값이다.
· 콜라겐은 회복되고 이동 속도는 부분적이며 텔로미어는 그대로다. 축마다 다르다.
· 더 오래 켠다고 더 젊어지지 않는다. 최적 시간창이 있다.
· 시계가 이 비교를 위해 재학습되었고, 유의성은 이상치 처리에 달려 있다.
· 배양 접시 위의 개념증명이다. 생체 내 검증도 종양 위험 평가도 없다.

제4부

경계

이 부가 책의 신뢰도를 결정한다. 지금까지 “나이”라고 불러 온 것이 정확히 무엇이었는지, 그 값을 만든 도구가 결론을 얼마나 만들었는지를 정면으로 다룬다. 여기서 무너지는 주장은 앞에서 무너뜨려 두는 편이 낫다.

11장

다섯 개의 나이

지금까지 “나이”라는 말을 여러 번 썼다. 그런데 그 말은 적어도 다섯 가지 서로 다른 것을 가리켜 왔다. 이 분야 논쟁의 상당 부분이 그 다섯을 구분하지 않아서 생긴다.

이 장에서 다루는 것

같은 단어, 다른 대상 71
논쟁을 다섯 개의 나이로 다시 쓰기 72
06이 특별한 이유 72
문장 쓰는 법 73
그렇다면 생물학적 나이란 무엇인가 73
이 장에서 남는 것 74

같은 단어, 다른 대상

일곱 편을 나란히 놓고 “나이”라는 단어가 나올 때마다 무엇을 가리키는지 확인해 보면, 다섯 가지가 뒤섞여 있다.



그림 10: 이 분야의 논쟁 대부분은 서로 다른 다섯 가지 ‘나이’를 구분하지 않아서 생긴다. 어떤 문장이 몇 번 나이를 말하는지 짚으면, 과장과 정확한 진술이 갈린다.

하나 · 연대기 나이

달력상의 나이다. 수정 후 며칠, 태어난 뒤 몇 년. 시계를 학습할 때 맞히려는 목표값이 이것이다.

모호함이 없는 유일한 나이다. 그래서 기준점으로 쓰인다.

둘 · 시계 예측 나이

학습된 회귀 모형의 출력값이다. 메틸화 값을 넣으면 숫자가 나온다.

이 값은 음수가 될 수 있다. 학습 범위 밖에서는 외삽이다. 모형마다 다른 값을 준다. 5장에서 본 0.952와 0.363이 그 사례다.

이 책의 거의 모든 “회복” 결과는 이 두 번째 나이에 관한 것이다.

셋 · 전역 메틸화 수준

유전체 전체의 평균 메틸화다. 발생 중에 크게 출렁인다. 수정 후 급락했다가 착상 무렵 다시 오른다.

시계 값은 메틸화 값들의 가중합이므로, 전체 수준이 움직이면 시계 값도 따라 움직인다. 둘째와 셋째를 구분하기 어려운 이유다.

넷 · 발달 단계
E6.5, 임신 9주, 수정 후 10시간 같은 발생학적 좌표다. 나이라기보다 위치에 가깝다.

다섯 · 기능적 노화
콜라겐 생산량, 세포 이동 속도, 응집체 축적, 발생 중단 빈도 같은 표현형이다. 우리가 일상적으로 "늙었다"고 할 때 떠올리는 것에 가장 가깝다.

논쟁을 다섯 개의 나이로 다시 쓰기

이 구분을 적용하면 앞에서 본 쟁점들이 정리된다.

논문	"회복"이라고 부른 것	번호
01 (쥐)	시계 예측값의 하강	2
03 (사람)	시계 예측값의 하강	2
05 (개구리)	시계 예측값의 하강	2
04 (단일세포)	시계 예측값의 하강 — 단, 계통별로 갈림	2
06 (MPTR)	시계 예측값 하강 + 일부 기능 회복	2, 일부 5
07 (선충)	응집체 제거	5

그리고 비판들도 정리된다.

> **"전역 메틸화의 부산물이다"** — 2번이 3번의 대리변수일 뿐이라는 주장.
> **"참조 조직과의 유사도다"** — 2번이 측정하는 것이 생물학적 나이가 아니라는 주장.
> **"발생 프로그램이지 노화가 아니다"** — 2번의 변화가 4번의 함수일 뿐이라는 주장.

세 비판 모두 "2번을 5번으로 읽지 말라"는 요구다.

06이 특별한 이유

이 틀에서 보면 10장의 MPTR 연구가 왜 중요한지가 분명해진다.

유일하게 2번과 5번을 같은 논문 안에서 함께 측정했기 때문이다.

그리고 둘은 일치하지 않았다. 시계는 30년 젊어졌다고 말하는데, 콜라겐은 회복되고, 이동 속도는 부분적이며, 텔로미어는 그대로다. 게다가 이동 속도의 개선 정도는 시계 값과 상관하지 않았다.

같은 세포에서 2번과 5번이 서로 다른 답을 준다. 이것이 이 분야가 직면한 가장 정직한 사실이다.

만약 2번이 5번의 충실한 대리 지표라면 둘은 함께 움직여야 한다. 그렇지 않다는 것은 두 가지 중 하나를 뜻한다. 시계가 노화의 일부만 보고 있거나, 회복이 노화의 일부만 되돌리거나.

현재로서는 둘 다 참일 가능성이 높다.

문장 쓰는 법

이 구분을 유지하면 쓸 수 있는 문장과 쓸 수 없는 문장이 갈린다.

안전한 문장	피해야 할 문장
쥐 배아 E6.5에서 후성유전 시계 예측값이 최저였다	E6.5에서 쥐가 가장 젊었다
사람 배아 데이터에서 착상 후 단계에 예측값이 유의하게 낮아졌다	사람의 회춘이 증명되었다
배양 섬유아세포에서 시계 값을 약 30년 낮추는 데 성공했다	노화를 되돌리는 치료법이 개발되었다
개구리에서도 낭배형성기에 최저점이 관찰되었다 (프리프린트)	모든 척추동물에서 확인되었다
선충에서 난자 성숙 신호가 응집체 청소를 촉발한다	불멸의 기전이 밝혀졌다

원칙은 하나다. **무엇을 측정했는가**와 **무엇을 주장하는가**를 분리해서 쓰는 것이다. 이 분리를 유지하면 모든 문장이 방어 가능해진다.

> **한 걸음 더 · 왜 이것이 단순한 말장난이 아닌가**
>
> 과학에서 측정 대상과 추론 대상을 구분하는 것은 형식적 예의가 아니라 실질적 문제다. 두 가지 이유에서 그렇다.
>
> 첫째, 반증 가능성이 달라진다. “예측값이 낮아졌다”는 다른 시계로 재면 확인하거나 반박할 수 있다. “더 젊어졌다”는 무엇으로 반박할지 불분명하다.
>
> 둘째, 다음 실험이 달라진다. 앞의 문장을 쓰면 “다른 지표로도 그런가”를 묻게 되고, 뒤의 문장을 쓰면 그 질문이 사라진다. 10장의 텔로미어 결과는 앞의 질문을 던졌기 때문에 나왔다.

그렇다면 생물학적 나이란 무엇인가

이 지점에서 더 큰 질문이 생긴다. 다섯 가지 중 어느 것이 진짜 나이인가.

솔직한 답은 “정해지지 않았다”이다.

생물학적 나이라는 개념 자체가 조작적 정의에 의존한다. 사망 위험으로 정의할 수도 있고, 기능 저하로 정의할 수도 있고, 분자 손상 축적으로 정의할 수도 있다. 정의마다 다른 측정이 나오고, 측정마다 다른 결론이 나온다.

후성유전 시계가 널리 쓰이는 이유는 그것이 생물학적 나이의 정의여서가 아니라, 측정하기 쉽고 사망률과 상관이 있기 때문이다. 유용한 도구라는 것과 올바른 정의라는 것은 다르다.

경계 · 이 책의 입장

이 책은 "생물학적 나이가 무엇인가"에 답하지 않는다. 대신 각 논문이 무엇을 쟀는지를 명시하고, 그 측정에서 어디까지 말할 수 있는지를 따진다. 정의를 확정하지 않고도 할 수 있는 일이 꽤 많다.

이 장에서 남는 것

· "나이"는 적어도 다섯 가지를 가리킨다. 연대기 나이, 시계 예측값, 전역 메틸화, 발달 단계, 기능적 노화.
· 이 책의 거의 모든 회복 결과는 두 번째, 즉 시계 예측값에 관한 것이다.
· 주요 비판들은 모두 "두 번째를 다섯 번째로 읽지 말라"는 요구다.
· MPTR 연구는 둘을 함께 쟀고, 둘이 일치하지 않았다.
· 생물학적 나이의 정의는 확정되지 않았다. 그래도 측정과 주장을 분리하면 논의는 가능하다.

12장

도구가 결론을 만든다

일곱 편 가운데 네 편이 새로운 시계를 만들어야 했다. 도구가 없으면 발견도 없다. 그런데 도구를 만든 사람이 그 도구로 자기 가설을 검정하면 무슨 일이 생기는가.

이 장에서 다루는 것

네 개의 도구, 네 개의 문제 76
순환성 — 학습 범위 밖으로의 외삽 76
참조 의존성 — 가장 선명한 증거 77
전역 메틸화라는 교란 77
표본 수 78
사후 선택 78
그래서 무엇이 남는가 79
이 장에서 남는 것 79

네 개의 도구, 네 개의 문제

2부를 돌아보면 각 논문이 측정하려는 대상에 맞춰 도구를 새로 만들었다는 것이 보인다. 그리고 그때마다 새로운 통계적 장치가 필요했고, 장치마다 대가가 따랐다.

논문	만든 도구	치른 대가
01	리보솜 DNA 시계	성체로 학습해 배아에 적용. 배치 효과 인정
04	단일세포 시계	참조 조직 의존. 파라미터를 평가셋에서 결정
03	교차 시계	표본마다 다른 자. 비교가능성 상실
05	양서류 어레이 시계	1,068개 CpG의 좁은 창. 종·조직 외삽
06	재학습한 전사체 시계	측정 도구와 비교 기준이 같은 데이터 계보

이 표 자체가 하나의 결론이다. **이 분야의 모든 "나이"는 특정 좌표계 위의 위치다.** 좌표계가 바뀌면 값이 바뀐다.

순환성 — 학습 범위 밖으로의 외삽

가장 구조적인 문제부터 본다.

이 책에 나오는 거의 모든 시계는 성체 조직으로 학습되었다.

> 01 — 쥐 성체 다조직(1.7~21.3개월)으로 학습 → 수정란·배반포·E6.5 배아에 적용
> 03 — 사람 성인 말초혈액 182표본으로 학습 → 사람 수정란·배반포·배아줄기세포에 적용
> 05 — 개구리 성체 피부(2~19년)로 학습 → 전체 배아(수정 후 5~31.5시간)에 적용
> 04 — 쥐 성체 조직 벌크로 학습 → 단일세포 및 낭배형성기 배아에 적용

회귀 모형은 학습 범위 밖에서도 값을 내놓는다. 직선을 연장하면 되기 때문이다. 그러나 그 값이 맞는지 확인할 방법이 없다.

배아의 "진짜 생물학적 나이"라는 독립 기준이 존재하지 않기 때문이다. 시계 값이 낮게 나왔을 때 그것이 정말 어린 상태인지, 아니면 성체 조직과 닮지 않았을 뿐인지 구분할 수단이 없다.

음수 나이가 나오는 것도 여기서 비롯된다. scAge는 −20개월까지 탐색한다. 음수 나이는 "태어나기 전"이라는 생물학적 상태가 아니라, 모형이 범위 밖에서 직선을 연장한 결과다.

> **한 걸음 더 · 저자들은 이 문제를 알고 있는가**
>
> 알고 있다. 01의 게재판 논의에는 혈액으로 학습·검증한 시계를 초기 배아 분석에 사용했다는 문장이 추가되었다. 04는 음수 예측과 범위 밖 외삽을 본문에서 언급한다. 05는 배아 예측값의 단위와 부호에 대한 정량적 논의를 피한다.
>
> 저자들이 모르는 문제가 아니라, 대안이 없는 문제다. 비판의 요점은 "이 사람들이 틀렸다"가 아니라 "이 조건에서 얻은 결론이 어디까지 유효한가"다.

참조 의존성 — 가장 선명한 증거

이 책에서 가장 중요한 두 숫자를 다시 꺼낸다.

같은 세포 19개. 간 시계로 0.952, 혈액 시계로 0.363.

같은 데이터, 같은 세포, 다른 참조.

이 비교가 특별한 이유는 통제가 완벽하기 때문이다. 다른 모든 조건이 같은데 참조 조직만 다르다. 그리고 결과가 유의한 상관에서 유의하지 않은 무상관으로 뒤집힌다.

여기서 나오는 해석은 둘 중 하나다.

(가) 시계는 세포에 내재한 나이를 재며, 혈액 시계는 간세포에 대해 부정확한 도구다.
(나) 시계는 "이 세포가 어느 나이의 어느 조직 벌크 패턴과 닮았는가"를 재며, 간세포는 간 패턴과 닮았을 뿐이다.

(가)가 참이려면 "세포에 내재한 나이"가 무엇인지 독립적으로 정의되어야 한다. 그런 정의는 아직 없다.

이 책은 (나) 쪽이 현재 데이터에 더 부합한다고 본다. 그렇다고 시계가 쓸모없다는 뜻은 아니다. 참조와의 거리를 재는 것도 유용한 측정이다. 다만 그 값을 "나이"라고 부르는 순간 의미가 미끄러진다.

전역 메틸화라는 교란

세 논문이 같은 혐의를 받는다.

01	저자들 스스로 회복이 재메틸화로 매개될 수 있다고 제안한다. E3.5~E7.5의 전역 재메틸화 구간이 회복 관찰 구간과 겹친다
04	예측 나이와 평균 전역 메틸화의 상관계수가 −0.71~−0.83이다
05	엔트로피·전역 메틸화·예측 나이가 모두 같은 1,068개 CpG 집합에서 나온다

세 경우 모두에서 “나이 곡선”이 전역 메틸화 파동의 다른 표현일 가능성을 배제하지 못한다.

이 반론을 막아 주는 증거는 둘뿐이다.

> **04의 계통 선택성.** 전역 변화가 배아 전체에서 일어난다면, 왜 상배엽 계통에서만 나이가 떨어지는가.
> **05의 독립 축.** 전사체 급증과 발생 중단 집중은 메틸화 데이터와 무관하다.

이 책에서 “회복은 전역 탈메틸화의 부산물이 아니다”라고 말할 수 있는 근거는 이 두 가지에 기댄다. 둘 다 단일 연구의 결과이며 독립 재현이 없다.

표본 수

조용하지만 중요한 문제다.

01의 데이터셋 중 하나는 발생 단계마다 표본이 하나씩이다. 수정란 1개, 2세포기 1개, 8세포기 1개 하는 식이다. 핵심 비교 중 하나는 2 대 2다.

05의 시계는 성체 피부 40표본으로 학습되었고, 그 40표본으로 다시 부트스트랩해 성능을 보고한다. 발생 중단 분석의 사건 수는 104건이다.

06의 기증자는 3명이며 그중 둘이 같은 나이다.

> **경계 · 작은 표본에서 유의성이 나온다는 것**
>
> 표본이 작으면 유의한 결과를 얻기 어렵다. 그래서 작은 표본에서 유의성이 나오면 효과가 크다는 뜻으로 읽기 쉽다. 그런데 작은 표본에서는 우연한 극값이 유의성을 만들기도 쉽고, 그렇게 나온 효과 크기는 체계적으로 과대평가된다. 승자의 저주라고 부른다.
>
> 이 책이 n을 매번 적는 이유다. n=2인 비교와 n=205인 비교는 같은 p값이라도 다른 무게를 갖는다.

사후 선택

여러 조건을 비교한 뒤 가장 좋은 것을 골라 보고하는 패턴이 두 논문에서 보인다.

04는 어떤 CpG를 상위 몇 퍼센트까지 쓸지를 벤치마크 결과를 보고 정했고, 그 벤치마크에 쓰인 데이터가 성능을 보고하는 데이터다. 교차검증이 없으므로 0.952는 낙관적일 수 있다.

06은 10일·13일·15일·17일을 비교한 뒤 13일을 최적으로 골랐다. 다중비교 보정도 사전 등록도 없다.

이것은 부정행위가 아니다. 탐색적 연구의 정상적인 과정이다. 다만 탐색적 결과를 확증적 결과로 읽으면 안 된다. 재현 검증이 필요한 가설로 다루어야 한다.

그래서 무엇이 남는가

이 장을 읽고 "그렇다면 아무것도 믿을 수 없다"는 결론으로 가면 곤란하다. 남는 것이 있다.

방향의 일관성. 서로 다른 시계, 서로 다른 종, 서로 다른 데이터에서 같은 방향의 곡선이 나왔다. 각각의 도구가 각자의 방식으로 편향되어 있다면, 편향이 우연히 같은 방향을 가리킬 확률은 낮다.

시계와 무관한 두 축. 개구리의 전사체 급증과 발생 중단 집중은 메틸화 데이터를 쓰지 않는다.

계통 선택성. 전역 메틸화 설명으로 처리되지 않는 잔차다.

반면 남지 않는 것도 분명하다. 영점의 정확한 위치, 회복의 절대 크기, 사람에서의 직접 관찰, 그리고 "생물학적 나이가 최저인 지점"이라는 존재론적 주장이다.

이 장에서 남는 것

· 일곱 편 중 다섯 편이 새 도구를 만들어야 했고, 도구마다 대가가 있었다.
· 거의 모든 시계가 성체로 학습되어 배아에 적용되었다. 확인할 독립 기준이 없다.
· 같은 세포가 참조에 따라 0.952와 0.363으로 갈린다. 시계는 참조와의 거리를 잰다.
· 전역 메틸화 교란을 막아 주는 것은 계통 선택성과 개구리의 독립 축 둘뿐이다.
· 표본이 작고 사후 선택이 있다. 탐색적 결과로 읽어야 한다.
· 그래도 방향의 일관성은 남는다. 이것이 현재 이 가설의 실질적 근거다.

13장

무엇을 어디까지 말할 수 있는가

앞 두 장의 비판을 통과하고 남은 것을 정리한다. 주장마다 등급을 매기고, 그 등급의 근거와 가장 강한 반론을 함께 적는다. 이 장은 이 책의 결산표다.

이 장에서 다루는 것

등급을 매기는 기준 81
아홉 개의 주장과 그 등급 81
주장별 해설 81
정직하게 남겨야 할 여섯 가지 긴장 84
이어 붙이고 싶은 유혹 84
이 장에서 남는 것 85

등급을 매기는 기준

이 책은 각 주장에 A에서 D까지의 등급을 매긴다. 기준은 넷이다.

동료심사 — 심사를 통과했는가, 프리프린트인가, 데이터 없는 의견인가.
독립 데이터의 수 — 서로 다른 실험실, 서로 다른 데이터셋에서 나왔는가.
재현성 — 다른 그룹이 같은 결과를 얻었는가.
반론의 크기 — 결론을 뒤집을 만한 대안 설명이 남아 있는가.

이 등급은 편집 판단이다. 공식 기준이 아니며, 다른 평가자는 다르게 매길 수 있다. 등급보다 그 아래의 근거와 반론을 읽는 편이 낫다.

아홉 개의 주장과 그 등급

번호	주장	근거	등급
1	쥐 초기 배아에서 후성유전 나이 예측값이 감소한다	01, 04	B+
2	사람 배아에서도 예측값의 하강이 있다	03	B−
3	개구리에서도 낭배형성기에 최저점이 있다	05	C+
4	영점이 존재하며 노화의 시작점이다	02 주장, 01·03·05 간접	B−
5	단일세포 수준에서 나이를 잴 수 있다	04	B+
6	체세포를 정체성 유지한 채 젊게 만들 수 있다	06	B
7	생식선 불멸은 단백질 청소 주기에 의존한다	07	B
8	회복은 계통 선택적이다	04	B−
9	만능줄기세포는 계대해도 늙지 않는다	01, 03	B

주장별 해설

주장 1 · 쥐 배아에서 예측값이 감소한다 B+

이 책에서 가장 등급이 높은 주장이다. 다섯 개 데이터셋에서 시계 다섯 종 이상이 같은 방향을 보였고, 단일세포 해상도에서도 반복되었다.

경계 · 남은 반론

성체 시계의 외삽이라는 구조적 문제가 그대로 있다. 데이터셋을 이어 붙인 부분에서 배치 효과가 있다고 저자들이 인정한다. 단계별 표본 수가 작다. 감소의 절대 크기가 제시되지 않았다.

주장 2 · 사람에서도 하강이 있다 B–

동료심사를 통과한 결과이고 p값도 극단적으로 작다. 그런데 등급이 낮은 이유는 측정 구조 때문이다.

> **경계 · 남은 반론**
>
> 성인 혈액 182표본으로 학습한 시계를 배아에 적용했다. 표본마다 다른 시계를 쓰므로 표본 간 비교가능성이 보장되지 않는다. 착상 후 표본은 상배엽이 아니라 임신 6 11주의 장기 조직이다. 보고된 정확도는 학습셋 내부 교차검증 값이지 배아 정확도가 아니다.

주장 3 · 개구리에서도 최저점이 있다 C+

프리프린트이므로 C 이상을 주기 어렵다. 그런데 C+로 올린 이유는 시계와 무관한 두 개의 독립 축을 제시하기 때문이다.

> **경계 · 남은 반론**
>
> 동료심사를 거치지 않았다. 1,068개 CpG의 좁고 편향된 창. 성체 피부로 학습해 전체 배아에 적용. 발생 단계와 풀링 설계가 교란되어 있다. 발생 중단 분석에 정규화가 없고 조건부 선택 문제가 있다.

주장 4 · 영점이 존재하며 노화의 시작점이다 B–

이 책의 중심 주장이자 가장 조심스럽게 다뤄야 할 주장이다.

방향성 증거는 여러 종에서 일치한다. 그러나 "최저점이 존재한다"에서 "거기서 노화가 시작된다"로 가는 단계에 직접 증거가 없다. 시작점이라는 말은 그 전에는 노화하지 않았다는 뜻인데, 그것을 보이려면 영점 이전 구간에서 노화 지표가 증가하지 않음을 독립적으로 확인해야 한다.

> **경계 · 남은 반론**
>
> 영점의 정의 자체가 모호하다. 점인지 구간인지 과정인지가 논문마다 다르다. 02는 데이터가 없는 의견 논문이고, 01·03·05의 지지는 간접적이다.

주장 5 · 단일세포에서 나이를 잴 수 있다 B+

방법론적 주장이며, 벤치마크가 명확하다. 간세포에서 중앙절대오차 2.1개월은 벌크 시계와 견줄 만하다.

경계 · 남은 반론

참조 조직이 없는 세포 유형에는 적용할 수 없다. 커버리지가 낮으면 예측이 불안정해지고, 품질 필터로 탈락하는 세포가 무작위가 아닐 수 있다. 파라미터가 평가셋에서 결정되었다. 쥐 데이터뿐이다.

주장 6 · 체세포를 젊게 만들 수 있다 B

여러 오믹스에서 수렴하는 결과이고 기능 지표도 일부 포함한다. 그러나 조건이 많다.

경계 · 남은 반론

시계가 이 비교를 위해 재학습되었고, 추정치가 20 40년으로 갈린다. 시계 오차가 효과의 40퍼센트다. 유의성이 이상치 처리에 따라 갈린다. 기증자 3명. 생체 내 검증 없음. 텔로미어는 회복되지 않았다.

주장 7 · 생식선 불멸은 청소에 의존한다 B

전장 유전체 스크린이라는 강한 설계이고, 직교 검증도 통과했다.

경계 · 남은 반론

핵심 기전인 펌프 부품의 이동이 직접 관찰되지 않았다. 세대 단위 인과가 측정되지 않았다. 선충 특이적 생물학에 의존한다. 저자들 자신이 “회춘”이 아니라 “갱신”이라는 용어를 쓴다.

주장 8 · 회복은 계통 선택적이다 B–

전역 메틸화 반론을 막아 주는 가장 중요한 증거다. 그런데 등급이 낮은 이유는 단순하다.

경계 · 남은 반론

단일 데이터셋, 단일 분석, 독립 재현 없음. 계통 간 시계 값 차이를 “나이 차이”로 읽을지 “세포 상태 차이”로 읽을지가 열려 있다.

주장 9 · 만능줄기세포는 늙지 않는다 B

여러 데이터셋에서 일관되게 관찰된다.

경계 · 남은 반론

시계가 0 근처에서 바닥에 닿은 것일 수 있다. 배양 조건이 결과를 좌우한다는 것을 같은 논문이 보여 준다. 플랫폼이 섞여 있다.

정직하게 남겨야 할 여섯 가지 긴장

등급표에 담기지 않는 불일치들이 있다. 이어 붙이면 사라지지만 데이터에는 남아 있는 것들이다.

하나. 곡선의 모양이 종마다 다르다. 쥐는 하강이 관찰되고, 사람은 착상 전이 평평하다.

둘. 영점이 점인지 구간인지 과정인지 합의되지 않았다. 데이터는 창 쪽을 가리킨다.

셋. 모든 시계가 같은 순환성을 안고 있다. 성체로 학습해 배아에 적용한다.

넷. 전역 메틸화 교란을 완전히 배제하지 못한다. 막아 주는 증거가 둘뿐이다.

다섯. 인위적 회복과 자연 회복이 같은 기전인지 증명되지 않았다. 현상의 유사성까지다.

여섯. "회춘"과 "청소"는 같은 말이 아니다. 07이 보여 준 것은 늙은 것을 되돌리는 일이 아니라 쌓이기 전에 치우는 일이다.

이어 붙이고 싶은 유혹

이 책을 쓰면서 가장 어려웠던 것은 깔끔한 이야기를 만들지 않는 일이었다.

02와 01을 이어 붙이면 아름다운 사슬이 생긴다. 생식선이 늙는다, 따라서 회복이 필요하다, 그리고 실제로 배아에서 회복이 관찰된다. 여기에 03과 05를 더하면 종을 건너는 보편성이 생기고, 06을 더하면 응용 가능성이 생기며, 07을 더하면 분자 기전이 생긴다.

이 사슬은 틀리지 않았다. 다만 각 고리의 연결부에 생략된 것이 있다.

긴장을 지우면 읽기는 편해지지만 사실에서는 멀어진다.

과학의 현재 상태는 대체로 깔끔하지 않다. 깔끔해 보인다면 아직 충분히 들여다보지 않은 것일 때가 많다.

이 장에서 남는 것

· 아홉 개 주장 중 B+ 둘, B 셋, B− 셋, C+ 하나. A는 없다.
· 가장 단단한 것은 쥐 배아의 방향성과 단일세포 측정의 타당성이다.
· 가장 약한 것은 프리프린트에 의존하는 개구리 결과다.
· 중심 주장인 영점의 존재는 B−다. 방향은 일치하지만 직접 증거가 없다.
· 여섯 개의 긴장은 해소되지 않았다. 그대로 남겨 두는 편이 정확하다.

제5부

함의

영점이 실재하고 그 위치를 알 수 있다면, 다음 질문은 하나다. 그 자리를 옮길 수 있는가. 그리고 옮겨도 되는가.

14장

자연보다 낮은 영점

영점이 실재하고 위치를 알 수 있다면, 다음 질문은 하나다. 그 자리를 옮길 수 있는가. 이 장은 그 가능성을 네 갈래로 나눠 보되, 어느 것도 현재 기술로 할 수 있는 일이 아님을 분명히 한다.

이 장에서 다루는 것

사고실험에서 출발한다 88
네 갈래 88
무엇이 비어 있는가 90
그래도 생각해 볼 가치가 있는 이유 90
이 장에서 남는 것 91

사고실험에서 출발한다

2장에서 본 모델의 다섯 번째 명제를 다시 꺼낸다. 회복 단계를 인위적으로 늘리거나 유전체의 돌연변이 부담을 줄이면, 자연이 도달한 것보다 더 낮은 지점에서 삶을 시작하게 만들 수 있다는 것이다.

이것은 데이터에서 나온 결론이 아니라 모델에서 따라 나오는 추론이다. 저자 자신이 사고실험으로 제시한다.

그럼에도 이 추론을 진지하게 다룰 가치가 있다. 영점 가설이 참이라면 노화 연구의 목표가 달라지기 때문이다. 늙은 몸을 고치는 것에서, 출발선을 옮기는 것으로.

네 갈래

하나 · 회복 구간을 늘린다

영점이 창이라면, 그 창을 길게 열어 두면 더 많이 회복될 수 있다는 발상이다.

근거가 될 만한 관찰이 하나 있다. 4장에서 본 쥐 배아줄기세포 실험이다. 자기재생을 돕는 억제제가 없는 조건에서 계대했더니 나이가 오히려 더 낮아졌다. 저자들은 세포가 계속 분화를 시도하면서 생체 내 발생과 비슷한 회복을 겪었다고 해석했다.

이 관찰이 시사하는 것은 배양 조건으로 회복의 깊이를 조절할 수 있을지 모른다는 것이다.

> **경계 · 그런데 이 관찰이 가리키는 다른 방향**
>
> 같은 결과를 "배양 조건이 시계 값을 좌우한다"로 읽을 수도 있다. 그러면 이것은 회복의 조절 가능성이 아니라 측정의 불안정성을 보여 주는 결과가 된다. 두 해석을 가르려면 시계가 아닌 지표로 확인해야 한다.

둘 · 더 젊은 배아를 고른다

01의 저자들은 체외수정에서 생물학적 나이가 낮은 배아를 우선 선택하는 활용을 언급한다.

논리는 단순하다. 배아마다 시계 값이 다르다면, 낮은 쪽을 고르면 더 젊은 상태에서 시작하는 아이가 태어날 것이다.

이 제안에는 문제가 많다.

데이터가 없다. 그 논문의 어떤 데이터도 배아 간 시계 값 차이가 출생 후 건강이나 수명과 연관된다는 것을 보이지 않는다. 연결 고리가 통째로 비어 있다.

측정이 침습적이다. 배아의 메틸화를 재려면 세포를 떼어 내야 한다. 그 자체가 위험이다.

무엇을 고르는지 모른다. 12장에서 본 대로 시계 값은 참조 조직과의 거리에 가깝다. 배아 간 차이가 "젊음"의 차이인지 발생 속도의 차이인지 측정 잡음인지 구분할 수 없다.

윤리적 문제가 다르다. 질병 유전자를 피하는 선택과 "더 좋은 출발선"을 고르는 선택은 성격이 다른 문제다.

이 책은 이 제안을 데이터가 지지하지 않는 규범적 확장으로 본다. 인용할 때는 반드시 "저자들의 전망"이라고 밝혀야 한다.

셋 · 리프로그래밍으로 흉내 낸다

10장의 MPTR이 여기 해당한다. 가장 구체적이고 가장 검증이 많이 된 갈래다.

그런데 이것은 엄밀히 말해 영점을 옮기는 것이 아니라, 이미 늙은 세포를 뒤로 되돌리는 일이다. 출발선을 바꾸는 것이 아니라 현재 위치를 바꾸는 것이다.

현재 상태를 정리하면 이렇다.

확인된 것	배양 섬유아세포에서 시계 값이 내려가고 일부 기능이 회복된다
확인되지 않은 것	생체 내 효과, 수명·건강수명 영향, 종양 위험
작동하지 않은 것	텔로미어
남은 기술적 과제	렌티바이러스를 비통합 벡터로 교체, 카세트에서 암 유전자 제거

넷 · 유전체를 편집한다

2장에서 본 대로 유전체는 리셋 대상이 아니다. 메틸화 표지는 지울 수 있지만 돌연변이는 되돌릴 수 없다. 원본이 없기 때문이다.

그래서 모델은 유전체 수준의 "회복" 경로로 유전체 편집을 든다. 부모에게서 온 해로운 돌연변이를 수정란 단계에서 고치면, 자연보다 낮은 돌연변이 부담으로 시작할 수 있다는 것이다.

이것은 현재 기술의 문제라기보다 다른 종류의 문제다. 생식세포 계열 편집은 대부분의 나라에서 금지되어 있고, 그 금지는 기술적 어려움 때문이 아니라 사회적 합의 때문이다. 이 책은 그 논의에 들어가지 않는다. 다만 영점 모델이 논리적으로 이 지점에 닿는다는 사실만 적어 둔다.

무엇이 비어 있는가

네 갈래를 나란히 놓으면 공통된 공백이 보인다.

> **연결 고리가 없다.** 시계 값을 낮추는 것과 더 오래 건강하게 사는 것 사이에 인과를 보인 연구가 이 일곱 편 중에 없다. 배아에서 더더욱 없다.

이 공백이 중요한 이유는 11장에서 본 다섯 개의 나이 때문이다. 우리가 낮출 수 있는 것은 두 번째 나이, 즉 시계 예측값이다. 우리가 바라는 것은 다섯 번째, 즉 기능적 노화다. 둘이 같이 간다는 증거가 아직 충분하지 않다.

10장의 결과가 바로 이 공백을 보여 준다. 시계는 30년 내려갔는데 텔로미어는 그대로였고, 이동 속도의 개선은 시계 값과 상관하지 않았다.

그래도 생각해 볼 가치가 있는 이유

이 장의 내용 대부분이 "아직 아니다"로 끝난다. 그런데도 이 질문을 적어 두는 이유가 있다.

영점 가설은 노화 연구의 질문을 바꾼다.

기존 질문	영점 가설의 질문
어떻게 노화를 늦출 것인가	노화는 언제 시작되는가
늙은 세포를 어떻게 고칠 것인가	세포는 어떻게 스스로 리셋하는가
수명을 어떻게 늘릴 것인가	출발선은 어디인가

오른쪽 질문들은 왼쪽보다 답하기 쉽지 않지만, 답이 나왔을 때 더 근본적이다. 그리고 자연이 이미 매 세대 그 일을 하고 있다는 것이 이 가설의 가장 강력한 논거다.

> **무언가가 이미 작동하고 있다면, 그것을 이해하는 것이 처음부터 만드는 것보다 낫다.**

이 장에서 남는 것

· 영점을 옮기는 네 갈래는 회복 연장, 배아 선택, 리프로그래밍, 유전체 편집이다.
· 배아 선택 제안은 데이터가 지지하지 않는 규범적 확장이다.
· 리프로그래밍이 가장 구체적이지만, 출발선이 아니라 현재 위치를 바꾸는 일이다.
· 공통된 공백은 하나다. 시계 값을 낮추는 것과 건강하게 오래 사는 것 사이의 인과가 없다.
· 그럼에도 이 가설은 노화 연구의 질문을 바꾼다. 그것이 이 가설의 가장 큰 기여일 수 있다.

15장

개체의 삶은 언제 시작되는가

영점 모델에는 과학적 주장 하나와 그에 붙은 철학적 주장 하나가 있다. “생물학적 나이가 최저인 지점이 있다”와 “거기서 개체의 삶이 시작된다”는 다른 종류의 문장이다. 이 장은 그 둘을 분리한다.

이 장에서 다루는 것

두 논문이 쓴 문장 93
무엇이 측정되었고 무엇이 추가되었는가 93
세 번째 단계가 왜 다른가 93
흥미로운 수렴 하나 94
겹침을 어떻게 읽을 것인가 94
남는 질문 95
이 장에서 남는 것 96

두 논문이 쓴 문장

02의 초록에는 이렇게 적혀 있다. 여러 과정이 같은 영점으로 수렴하며, 그곳은 생물학적 나이가 가장 낮은 중기 배아 상태이고, 거기서 개체의 삶과 노화가 함께 시작된다.

03은 논의에서 한 걸음 더 나간다. 영점에 대한 지식이 발전하면 사람 개체 생명의 시작에 대한 우리의 사고를 바꿀 수 있다는 것이다.

두 문장은 같은 구조를 공유한다. 측정에서 출발해 존재론적 결론으로 간다.

무엇이 측정되었고 무엇이 추가되었는가

분리해 보자.

측정된 것	추가된 것
발생 중 시계 예측값이 최저가 되는 지점이 있다	그 지점이 생물학적 나이의 최저점이다
그 지점 이후 예측값이 증가한다	그 지점에서 노화가 시작된다
그 지점은 낭배형성 부근으로 보인다	그 지점에서 개체의 삶이 시작된다

왼쪽에서 오른쪽으로 가는 각 단계에 추론이 들어간다. 첫 번째 단계는 11장과 12장에서 다룬 문제다. 두 번째 단계는 "시작"이라는 말의 정의에 의존한다. 세 번째 단계는 생물학의 영역을 벗어난다.

세 번째 단계가 왜 다른가

"개체의 삶이 언제 시작되는가"는 오랫동안 논쟁의 대상이었다. 수정 시점이라는 답, 착상 시점이라는 답, 신경계가 형성되는 시점이라는 답, 체외 생존이 가능해지는 시점이라는 답이 있어 왔다.

이 논쟁은 과학적 사실의 문제로 보이지만 실제로는 그렇지 않다. 각 입장은 서로 다른 기준을 쓴다. 유전적 개체성, 모체와의 연결, 의식의 가능성, 독립 생존 능력이다.

> 어느 기준을 선택할 것인가는 관찰로 정해지지 않는다. 관찰은 각 기준이 언제 충족되는지만 말해 줄 수 있다.

영점 가설은 여기에 새로운 기준 하나를 제안하는 셈이다. "노화 시계가 돌기 시작하는 시점"이라는 기준이다.

이 기준이 다른 기준들보다 나은지는 생물학이 답할 수 있는 질문이 아니다. 그리고 02와 03의 저자들도 그 점을 알고 있다. 두 논문 모두 이 대목을 결론이 아니라 전망으로 적는다.

경계 · 이 책이 이 주제를 다루는 방식

이 책은 개체의 삶이 언제 시작되는지에 대한 입장을 밝히지 않는다. 생물학적 데이터가 그 질문에 답할 수 있다고 보지 않기 때문이다.

대신 이 책이 하는 일은 이것이다. 저자들이 그런 문장을 썼다는 사실을 적고, 그 문장이 데이터에서 어느 거리에 있는지를 표시한다.

흥미로운 수렴 하나

그럼에도 짚고 갈 만한 대목이 있다.

2장에서 본 수렴 가설을 떠올려 보자. 저자는 낭배형성 부근에서 네 가지가 모인다고 보았다. 여러 동물의 배아가 가장 비슷해지는 시기, 구조적 엔트로피가 최소가 되는 시점, 전체를 다시 만들 수 있는 능력이 사라지는 시점, 그리고 배아 사망률이 최대가 되는 시점이다.

여기에 "개체성의 확립"을 더하면 목록이 길어진다.

낭배형성 전의 배아는 둘로 갈라져 쌍둥이가 될 수 있다. 다른 배아와 합쳐져 키메라가 될 수도 있다. 즉 그 시점의 배아는 아직 하나의 개체라고 말하기 어렵다. 하나가 둘이 될 수 있고 둘이 하나가 될 수 있는 것을 개체라고 부르기는 곤란하다.

낭배형성 이후에는 그 가능성이 사라진다. 몸의 축이 정해지고, 각 세포가 운명을 갖는다.

> **하나가 둘이 될 수 있고 둘이 하나가 될 수 있는 동안에는, 아직 하나가 아니다.**

이 관찰은 영점 가설과 독립적이다. 발생학에서 오래 알려진 사실이다. 그런데 영점 가설이 지목하는 시기와 겹친다.

겹침을 어떻게 읽을 것인가

두 가지 읽기가 가능하다.

깊은 읽기

개체성의 확립과 노화의 시작이 같은 사건의 두 얼굴이라는 읽기다. 전체를 다시 만들 수 있는 동안에는 손상도 지울 수 있다. 각 세포가 운명을 갖는 순간, 손상은 그 자리에 남기 시작한다.

이 읽기가 맞다면, 개체가 된다는 것과 늙기 시작한다는 것은 같은 말이다. 되돌릴 수 없게 되는 것이 개체가 되는 조건이다.

평범한 읽기

낭배형성이 발생에서 워낙 큰 전환이라, 어떤 지표를 재도 그 근처에서 변화가 나타난다는 읽기다. 전사가 시작되고, 세포가 움직이고, 형태가 바뀌고, 대사가 올라간다. 메틸화 지형도 당연히 바뀐다.

이 읽기가 맞다면, 겹침은 의미 있는 수렴이 아니라 큰 사건의 그림자다.

> **경계 · 현재 데이터로는 가를 수 없다**
>
> 두 읽기를 구분하려면 낭배형성의 여러 측면을 따로 조작해야 한다. 전사 개시 시점만 바꾸거나, 가소성 소실만 지연시키고 나머지는 그대로 두는 실험이 필요하다. 그런 실험은 아직 보고되지 않았고, 발생 자체를 망가뜨리지 않고 수행하기가 매우 어렵다.

이 책은 깊은 읽기가 매력적이라고 생각하지만, 그것이 매력적이라는 사실이 그것을 참으로 만들지는 않는다는 점을 분명히 해 둔다.

남는 질문

이 책을 덮고 나서 남는 질문을 정리하면 이렇다.

- 발생 중 시계 예측값의 하강은 생물학적 나이의 감소인가, 발생 단계의 함수인가.
- 영점은 점인가 창인가. 그 창은 난자 성숙에서 시작되는가.
- 계통 선택적 회복은 다른 데이터에서도 재현되는가.
- 시계 값을 낮추는 것과 건강하게 오래 사는 것 사이에 인과가 있는가.
- 인위적 회복과 자연의 회복은 같은 분자 장치를 쓰는가.
- 개체성의 확립과 노화의 시작은 같은 사건의 두 얼굴인가.

이 중 어느 것도 이 책이 답하지 않았다. 다만 질문의 모양을 조금 더 또렷하게 만들려 했다.

이 장에서 남는 것

· 영점 모델에는 측정에서 출발해 존재론으로 가는 세 단계의 추론이 있다.
· 마지막 단계, 즉 개체의 삶이 언제 시작되는가는 생물학이 답할 수 있는 질문이 아니다.
· 그럼에도 개체성의 확립과 영점이 같은 시기에 겹친다는 것은 사실이다.
· 그 겹침이 깊은 수렴인지 큰 사건의 그림자인지는 현재 데이터로 가를 수 없다.

에필로그

아직 그려지지 않은 곡선

일곱 편을 읽고 나면 하나의 곡선이 남는다. 그런데 그 곡선은 아직 데이터로 완전히 그려지지 않았다. 이 책이 한 일은 어디까지 그려졌고 어디서부터가 추정인지를 표시한 것이다.

이 장에서 다루는 것

남는 그림 98
실제로 그려진 부분 98
이 책이 피하려 한 두 가지 98
그래서 무엇이 남았는가 99
다음에 무엇이 필요한가 99
마지막으로 100

남는 그림

이 책을 한 장의 그림으로 압축하면 이렇게 된다.

수정란에서 시작해 어느 지점까지 내려가다가, 거기서 방향을 바꿔 평생 올라가는 곡선. 최저점은 낭배형성 무렵에 있다. 그 아래로는 다시 내려가지 않는다.

이 곡선이 매력적인 이유는 두 가지를 동시에 설명하기 때문이다. 왜 자손은 매번 같은 자리에서 출발하는가. 그리고 왜 몸은 그 뒤로 계속 늙는가.

실제로 그려진 부분

그런데 이 곡선의 어느 부분이 실제로 측정되었는지를 표시해 보면 그림이 달라진다.

구간	무엇이 측정되었는가	어느 종
하강	쥐에서 E4.5~E7.5 감소. 개구리에서 10~12시간 최저	쥐, 개구리
하강	사람은 착상 전 평평, 착상 후 감소	사람 (대리 표본)
최저점	쥐 E6.5~E7.5가 가장 유력. 범위는 E4.5~E10.5	쥐
상승	쥐 E10.5~출생에서 일관된 증가	쥐
상승	사람 태아기 18건 중 유의 증가 5건	사람

표를 보면 알 수 있는 것이 있다. **완전한 U자를 한 종에서 한 데이터셋으로 그린 연구는 없다.** 쥐의 U자는 서로 다른 데이터셋을 이어 붙인 것이고, 저자들 자신이 그 접합부에 배치 효과가 있다고 인정한다.

사람에서는 상승 구간과 하강 구간이 다른 연구에서, 다른 도구로, 다른 종류의 시료에서 관찰되었다.

곡선은 하나인데, 그것을 그린 손은 여럿이고 자도 여럿이다.

이 책이 피하려 한 두 가지

하나 · 깔끔한 이야기

일곱 편을 순서대로 이어 붙이면 완결된 서사가 된다. 가설이 제안되고, 쥐에서 확인되고, 사람으로 확장되고, 해상도가 높아지고, 다른 종으로 넓어지고, 실험실에서 재현되고, 분자 기전이 밝혀진다.

이 서사는 틀리지 않았다. 다만 각 단계의 연결부에서 생략되는 것이 있다. 쥐와 사람의 하강 구간이 다르다는 것, 사람의 "낭배형성 부근"이 추정이라는 것,

개구리 논문이 프리프린트라는 것, 인위적 회복과 자연 회복이 같은 기전이라는 증거가 없다는 것이다.

이 책은 그 생략들을 본문에 남겼다. 읽기는 불편해지지만 그 편이 정확하다.

둘 · 지금 할 수 있는 일로 보이게 하는 것

이 책에 나온 실험은 거의 전부 쥐, 개구리, 선충, 그리고 배양된 세포에서 이루어졌다.

사람에게 적용된 것은 없다. MPTR은 배양 접시 위의 섬유아세포에서 멈췄고, 생체 내 검증도 수명 영향도 종양 위험 평가도 없다. 배아 선택 제안은 데이터가 지지하지 않는다.

"노화를 되돌리는 기술"이라는 표현을 이 책이 쓰지 않은 이유다.

그래서 무엇이 남았는가

비판을 통과하고 남은 것을 다시 적는다.

방향의 일관성. 서로 다른 시계, 서로 다른 종, 서로 다른 실험실에서 같은 방향의 곡선이 나왔다. 각 도구가 각자의 방식으로 편향되어 있다면, 그 편향들이 우연히 같은 방향을 가리킬 확률은 낮다.

계통 선택성. 같은 배아 안에서 몸이 될 세포만 회복된다는 결과는, 이 현상이 전역적 메틸화 변화의 부산물이 아님을 시사한다.

시계와 무관한 두 축. 개구리의 전사체 급증과 발생 중단 집중은 메틸화 데이터를 쓰지 않는다.

구체적인 분자 사건. 선충의 난자에서는 신호가 들어온 뒤 20분 만에 응집체가 치워진다. 회복이 추상적 개념이 아니라는 가장 직접적인 증거다.

이것들이 영점 가설을 증명하지는 않는다. 그러나 이 가설을 진지하게 다룰 이유로는 충분하다.

다음에 무엇이 필요한가

이 책을 쓰면서 반복해서 느낀 공백을 적어 둔다.

하나. 한 종에서, 한 데이터셋으로, 수정란부터 성체까지 연속으로 측정한 나이 곡선.
둘. 메틸화와 무관한 독립적인 배아 나이 지표. 단백질 손상이나 기능 지표.
셋. 계통 선택적 회복의 독립 재현.
넷. 시계 값 변화와 건강수명 사이의 인과를 보이는 개입 실험.
다섯. 사람 배아 조직의 직접 측정. 대리 표본이 아닌.

다섯 가지 모두 기술적으로 어렵고, 마지막은 윤리적 제약이 크다. 그래서 이 분야가 당분간 지금의 상태에 머물 가능성이 높다.

마지막으로

이 책은 "우리는 언제 0세인가"라는 질문에서 출발했다.

지금 줄 수 있는 답은 이렇다. 아마도 출생일은 아니고, 아마도 수정 시점도 아니며, 아마도 낭배형성 무렵의 어느 구간일 것이다. 그리고 그 "아마도"의 크기는 아직 상당하다.

그럼에도 이 질문이 던져졌다는 것 자체가 변화다. 노화를 늙어서 생기는 일로 보는 대신, 언제 시작되는지 물을 수 있게 되었기 때문이다.

울퍼트의 문장을 다시 꺼내며 끝낸다. 인생에서 가장 중요한 때는 출생도 결혼도 죽음도 아니라 낭배형성이라는 말은, 몸이 만들어지는 과정에 대한 발생학자의 농담이었다.

이 일곱 편이 옳다면, 그 문장은 농담이 아니다.

Entropy Lab

부록 A

일곱 편 한눈에

본문에서 흩어져 나온 정보를 한자리에 모았다. 각 논문이 무엇을 묻고 무엇을 답했는지, 어떤 등급을 받았고 왜 그 등급인지를 한 쪽에서 볼 수 있게 정리한다.

이 장에서 다루는 것

일곱 편의 요약 102
논증에서의 위치 102
무엇을 어떻게 말할 수 있는가 103
핵심 수치 모음 103
이 책이 쓰지 않은 것 104

일곱 편의 요약

번호	논문과 하는 일	유형	등급
02	Gladyshev 2021, Trends Mol Med 영점 모델을 제안한다	이론	D
01	Kerepesi 외 2021, Sci Adv 쥐 배아에서 U자 곡선을 찾는다	데이터	B+
03	Kerepesi & Gladyshev 2023, Aging Cell 사람 배아로 확장한다	데이터·방법	B−
04	Trapp 외 2021, Nat Aging 세포 하나의 나이를 재는 틀을 만든다	방법	B+
05	Zhang 외 2022, bioRxiv 개구리에서 다섯 축의 수렴을 본다	프리프린트	C+
06	Gill 외 2022, eLife 체세포 회복을 실험실에서 재현한다	데이터	B
07	Samaddar 외 2021, eLife 생식선 청소의 분자 경로를 밝힌다	유전학	B

논증에서의 위치

고리	하는 일	남는 빈틈
① 논리	02 — 생식선이 늙으므로 회복이 필요하다. 최저점이 존재한다	실험 데이터 없음
② 첫 검증	01 — 쥐 배아 시계에서 E6.5/E7.5 최저 후 상승	성체 시계 외삽, 배치 효과, 작은 표본
③ 사람 확장	03 — 사람 배아에서 착상 후 예측값 하강	대리 표본, 표본마다 다른 시계
④ 해상도	04 — 단일세포 시계 개발, 계통 선택성 발견	참조 의존성, 쥐 전용
⑤ 종간 확장	05 — 개구리 낭배형성기 최저점 + 발생 중단 집중	미심사, 좁은 CpG 창, 풀링 교란
⑥ 인위 재현	06 — MPTR로 체세포 회복	배양 접시, 기증자 3명, 시계 재학습
⑦ 분자 기전	07 — 난자 성숙 신호가 응집체 청소를 촉발	선충 특이, 세대 인과 미검증

무엇을 어떻게 말할 수 있는가

본문 11장의 표를 확장한 것이다. 인용할 때 그대로 쓸 수 있도록 정리했다.

근거	안전한 문장	피해야 할 문장
01, 04	쥐 배아에서 후성유전 시계 예측값이 E6.5/E7.5 부근 최저를 찍고 이후 상승했다	배아는 E6.5에서 가장 젊다
03	사람 배아 데이터에서 착상 후 단계에 예측값이 유의하게 낮아졌다	사람의 회춘이 증명되었다
05	미심사 프리프린트 보고에 따르면 개구리에서도 낭배형성기에 최저점이 관찰되었다	모든 척추동물에서 확인되었다
04	쥐 단일세포에서 조직 나이를 복원하는 통계 틀이 개발되었다	사람 단일세포 나이 측정이 가능하다
06	배양 섬유아세포에서 시계 나이를 약 30년 낮추는 데 성공했다	노화를 되돌리는 치료법이 개발되었다
07	선충에서 난자 성숙 신호가 단백질 응집체 청소를 촉발한다	사람의 불멸 기전이 밝혀졌다
02 외	영점 모델은 노화가 발생 중 시작된다고 제안한다	노화의 시작점이 확정되었다
04	쥐 단일세포 분석에서 배아 본체 계통만 선택적으로 회복되었다	회복은 항상 선택적이다

핵심 수치 모음

본문에 흩어진 수치 중 자주 인용될 만한 것들이다.

항목	값	출처
쥐 영점의 유력 위치	E6.5~E7.5 (범위 E4.5~E10.5)	01
사람 착상 전 구간의 변화	유의하지 않음 ($p = 0.7378$)	03
사람 배반포 → 배아줄기세포	유의한 감소 ($p = 1.582 \times 10^{-12}$)	03
간세포 19개, 간 시계	$r = 0.952$, 중앙절대오차 2.1개월	04
같은 세포, 혈액 시계	$r = 0.363$ (유의하지 않음)	04
예측 나이와 전역 메틸화의 상관	$r \approx -0.71$ ~ -0.83	04
개구리 시계 성능	185개 CpG, 평균절대오차 1.82년	05
개구리 최저점	수정 후 10~12시간	05

추적 배아 / 발생 중단	5,546개 중 104개	05
낭배형성 시작 후 3시간 내 중단	66개	05
MPTR 회복 폭	약 20~40년 (추정에 따라 다름)	06
MPTR 전사체 시계 오차	평균절대오차 12.57년	06
선충 응집체 청소 소요	교미 후 20~30분	07
선충 RNAi 스크린 규모	18,225 클론 → 최종 81개 유전자	07

이 책이 쓰지 않은 것

마지막으로, 본문에서 의도적으로 피한 표현을 적어 둔다.

- “노화가 역전되었다” — 되돌려진 것은 일부 지표이지 노화 자체가 아니다.
- “불로장생” “회춘 기술” — 이 책의 어떤 연구도 수명을 늘리지 않았다.
- “증명되었다” — 이 책에서 A등급을 받은 주장은 없다.
- “배아는 살이다” — 시계 예측값은 나이가 아니다.
- “모든 동물에서” — 측정된 것은 쥐, 사람(대리 표본), 개구리, 선충이다.

용어 설명

이 책에 나온 말들

본문에 쓰인 용어를 가나다순으로 모았다. 설명은 이 책의 맥락에 맞춘 것이며 학술적으로 완전한 정의는 아니다.

교차 시계 intersection clock
시험 표본마다 학습 데이터와의 교집합 CpG를 구해 그때그때 시계를 새로 학습하는 방식. 빠진 값을 채울 필요가 없지만 표본 간 비교가능성을 잃는다. 6장.

낭배형성 gastrulation
속이 빈 세포 덩어리의 한쪽이 안으로 접혀 들어가며 외배엽·중배엽·내배엽의 세 배엽이 생기는 과정. 몸의 축이 정해지고 생식선과 체세포가 갈라진다. 8장.

단백질항상성 proteostasis
세포가 단백질의 합성·접힘·분해를 균형 있게 유지하는 상태. 이 균형이 깨지면 응집체가 쌓인다. 3장.

대리 표본 proxy sample
직접 측정할 수 없는 대상 대신 쓰는 비슷한 시료. 사람 상배엽 대신 배아줄기세포를 쓰는 것이 그 예다. 각 단계에 문헌적 근거가 있어도 누적되면 결론의 직접성이 약해진다. 6장.

만능줄기세포 pluripotent stem cell
몸의 거의 모든 세포로 분화할 수 있는 세포. 배아에서 얻은 것을 배아줄기세포(ESC), 체세포를 되돌려 만든 것을 유도만능줄기세포(iPSC)라 한다.

메틸화 DNA methylation
DNA의 사이토신에 메틸기가 붙는 화학적 변형. 서열은 바꾸지 않고 유전자가 읽히는 방식을 바꾼다. 주로 CpG라고 부르는 자리에서 일어난다. 막간.

메틸화 엔트로피 methylation entropy
메틸화 패턴의 무질서도. 값이 낮을수록 패턴이 정연하다. 개구리 연구에서 낭배형성 무렵에 최저가 되었다. 7장.

미세자가포식 microautophagy
리소좀이 세포질의 일부를 직접 감싸 들여와 분해하는 방식. 선충의 응집체 청소 기전으로 추정되었으나 증거는 약하다. 3장.

바이스만 도그마 Weismann barrier
체세포 계통과 생식세포 계통이 분리되어 있어 몸에서 일어난 일이 유전되지 않는다는 19세기의 구분. 계통의 연속성은 유지되지만 "생식세포가 늙지 않는다"는 부분은 유지되지 않는다. 1장.

배외 조직 extraembryonic tissue
배아 본체가 아니라 태반·난황낭 등 부속 구조가 될 계통. 쥐 단일세포 분석에서 회복에서 제외되었다. 5장, 9장.

부트스트랩 bootstrap
같은 데이터에서 반복 추출해 여러 모형을 만들고 그 분포로 불확실성을 추정하는 방법. 독립 검증 코호트를 대신하지는 못한다. 7장.

상배엽 epiblast
착상 무렵 배아에서 장차 몸 전체를 만들 세포 집단. 쥐 단일세포 분석에서 이 계통만 선택적으로 회복되었다. 5장, 9장.

승자의 저주 winner's curse
작은 표본에서 유의성을 통과한 결과의 효과 크기가 체계적으로 과대평가되는 현상. 12장.

아황산염 시퀀싱 bisulfite sequencing
메틸화되지 않은 사이토신만 화학적으로 바꾼 뒤 서열을 읽어 메틸화 상태를 알아내는 방법. 처리 과정에서 DNA가 깨지므로 많은 양이 필요했고, 그래서 오랫동안 벌크 측정만 가능했다. 5장.

야마나카 인자 Yamanaka factors
체세포를 만능줄기세포로 되돌리는 네 개의 전사인자. 이 중 c-Myc은 암 유전자로도 알려져 있다. 10장.

외삽 extrapolation
모형이 학습한 범위 바깥에서 예측값을 내놓는 것. 성체로 학습한 시계를 배아에 적용하는 것이 여기 해당하며, 음수 나이가 나오는 이유다. 막간, 12장.

원시생식세포 primordial germ cell, PGC
정자와 난자의 직접 전구세포. 쥐 E13.5 표본이 여기 해당하며, 01의 핵심 비교 중 하나가 이 세포를 대상으로 한다. 4장.

응집체 aggregate
잘못 접힌 단백질이 뭉쳐 생긴 덩어리. 선충 난자에서는 성숙 신호가 오기 전까지 정상적으로 존재한다. 3장.

전역 메틸화 global methylation
유전체 전체의 평균 메틸화 수준. 발생 중 크게 출렁이며, 시계 값이 이 파동의 대리변수일 수 있다는 것이 이 분야의 주요 반론이다. 막간, 12장.

참조 의존성 reference dependence
시계가 학습한 조직의 패턴을 기준으로 삼기 때문에, 다른 조직에 적용하면 값이 달라지는 성질. 같은 간세포가 간 시계로 r=0.952, 혈액 시계로 r=0.363이 나온 사례가 대표적이다. 5장, 12장.

텔로미어 telomere
염색체 끝을 보호하는 반복 서열. 분열할수록 짧아지며 노화 지표로 쓰인다. MPTR에서는 회복되지 않았다. 10장.

리소좀 lysosome
분해 효소를 담고 내부를 산성으로 유지하는 소기관. 산성화를 담당하는 양성자 펌프가 V-ATPase다. 3장.

후성유전 나이 가속 epigenetic age acceleration
시계 예측값이 실제 나이보다 높게 나오는 정도. 사망률·질병 위험과 연관된다는 보고가 있다. 막간.

후성유전 시계 epigenetic clock
메틸화 값을 입력으로 받아 나이를 예측하도록 학습된 회귀 모형. 노화를 직접 측정하는 장치가 아니라 상관을 학습한 통계 모형이다. 막간.

MPTR maturation phase transient reprogramming
야마나카 인자를 리프로그래밍의 성숙 단계까지만 켰다가 끄는 전략. 정체성을 유지한 채 나이 지표를 낮추는 것이 목표다. 10장.

scAge
벌크 참조 데이터와 우도 계산으로 세포 하나의 나이를 추정하는 틀. 공통 CpG 행렬을 요구하지 않는 것이 핵심이다. 5장.

연표

발견이 쌓인 순서

영점 가설은 하나의 논문에서 완성되지 않았다. 도구가 먼저 만들어지고, 가설이 제안되고, 검증이 따라왔다. 그 순서를 따라가면 이 분야가 어떻게 움직였는지가 보인다.

이 장에서 다루는 것

배경 110
가설과 검증 110
순서가 말해 주는 것 110

배경

연도	누가	무엇을
1880년대	바이스만	체세포와 생식세포 계통을 구분한다. “불멸의 생식선”이라는 그림이 만들어진다
1986	울퍼트	“인생에서 가장 중요한 때는 낭배형성이다”라는 문장을 남긴다
2006	야마나카	네 개의 전사인자로 체세포를 만능줄기세포로 되돌린다. 완전한 리셋이 실현된다
2013	호바스	353개 CpG로 사람의 나이를 예측하는 다조직 시계를 만든다. 측정 도구가 생긴다

가설과 검증

연도	논문	무엇을
2020. 9	02 Gladyshev	영점 모델을 제안한다. 데이터 없이 세 개의 검증 가능한 예측을 내놓는다
2021. 3	01 Kerepesi 외	프리프린트 공개. 쥐 배아에서 U자 곡선을 보고한다
2021. 4	07 Samaddar 외	선충 난자에서 응집체 청소의 분자 경로를 밝힌다
2021. 6	01 게재판	Science Advances 게재. 메틸화 효소 기전 실험 두 절이 추가된다
2021. 11	04 Trapp 외	단일세포 시계를 발표한다. 계통 선택적 회복을 발견한다
2022. 4	06 Gill 외	MPTR로 체세포 회복을 보고한다. 회복과 만능성을 분리할 수 있음을 보인다
2022. 8	05 Zhang 외	개구리 프리프린트 공개. 다섯 축의 수렴을 제시한다
2023. 10	03 Kerepesi & Gladyshev	교차 시계로 사람 배아에 질문을 옮긴다

순서가 말해 주는 것

이 연표에서 읽을 만한 것이 세 가지 있다.

도구가 먼저다

2013년 호바스의 시계가 없었다면 2020년의 가설도, 2021년의 검증도 불가능했다. 그리고 2021년과 2023년 사이의 2년은 생물학적 의문 때문이 아니라 사람 배아 데이터를 잴 도구가 없었기 때문에 생긴 간격이다.

새로운 대상에 질문을 던질 때마다 새 도구가 필요했다. 단일세포에는 scAge가, 사람 시퀀싱 데이터에는 교차 시계가, 개구리에는 양서류 어레이 시계가 필요했다.

가설이 데이터를 앞선다

02가 2020년 9월에 나오고, 01의 프리프린트가 2021년 3월에 나왔다. 6개월이다.

같은 연구 그룹이다. 가설을 세운 사람들이 그 가설을 검정했다. 이것은 과학에서 흔한 일이고 그 자체로 문제는 아니지만, 12장에서 본 순환성 논의가 여기에 걸린다. 독립적인 그룹의 재현이 아직 부족한 이유도 여기 있다.

프리프린트의 시간

01은 프리프린트가 2021년 3월, 게재판이 6월이다. 3개월 사이에 기전 실험 두 절이 추가되었고 영점 위치 주장이 정밀해졌다.

05는 2022년 8월에 프리프린트로 공개되었고, 이 책을 쓰는 시점까지 게재 여부를 확인하지 못했다.

같은 그룹의 두 논문이 서로 다른 운명을 보인 셈이다. 프리프린트를 읽을 때 이 차이를 기억할 만하다.

> 이 분야는 아직 젊다. 중심 가설이 제안된 지 5년이 되지 않았고, 핵심 결과 대부분이 한 연구 그룹과 그 주변에서 나왔다. 독립 재현이 쌓이기에는 이른 시기다. 이 책의 모든 등급이 B 언저리에 머무는 구조적 이유이기도 하다.

이 책이 읽은 논문

본문에서 다룬 일곱 편의 서지 정보다. 인용할 때 주의할 점은 각 항목 아래에 적었다.

이 장에서 다루는 것

일곱 편 113
인용할 때의 일반 원칙 113
본문에서 언급한 그 밖의 연구 114

일곱 편

Gladyshev VN (2021). The ground zero of organismal life and aging. Trends in Molecular Medicine 27(1):11–19. doi:10.1016/j.molmed.2020.08.012
본문 번호 02. 오피니언 논문이며 새 실험 데이터가 없다. “제안된 모델”로 인용할 것. PMID 32980264.

Kerepesi C, Zhang B, Lee SG, Trapp A, Gladyshev VN (2021). Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. Science Advances 7(26):eabg6082. doi:10.1126/sciadv.abg6082
본문 번호 01. 반드시 게재판으로 인용할 것. 프리프린트(bioRxiv 2021.03.11.435028)에는 기전 실험 두 절이 없다. PMID 34172448.

Trapp A, Kerepesi C, Gladyshev VN (2021). Profiling epigenetic age in single cells. Nature Aging 1(12):1189–1201. doi:10.1038/s43587-021-00134-3
본문 번호 04. 소속 기관이 관련 특허를 출원했고 전 저자가 발명자로 등재되어 있다. PMID 36211119.

Samaddar M, Goudeau J, Sanchez M, Hall DH, Bohnert KA, Ingaramo M, Kenyon C (2021). A genetic screen identifies new steps in oocyte maturation that enhance proteostasis in the immortal germ lineage. eLife 10:e62653. doi:10.7554/eLife.62653
본문 번호 07. 저자들은 “회춘”이 아니라 “단백질항상성 갱신”이라는 용어를 쓴다. 인용 시 그 구분을 유지할 것.

Gill D, Parry A, Santos F, Okkenhaug H, Todd CD, Hernando-Herraez I, Stubbs TM, Milagre I, Reik W (2022). Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. eLife 11:e71624. doi:10.7554/eLife.71624
본문 번호 06. 공저자 중 후성유전 시계 기업의 대표와 주주가 포함되어 있다. 배양 세포 수준의 개념증명이며 생체 내 검증이 없다.

Zhang B, Tarkhov AE, Ratzan W, Ying K, Moqri M, Poganik JR, Barre B, Trapp A, Zoller JA, Haghani A, Horvath S, Peshkin L, Gladyshev VN (2022). Epigenetic profiling and incidence of disrupted development point to gastrulation as aging ground zero in Xenopus laevis. bioRxiv. doi:10.1101/2022.08.02.502559
본문 번호 05. 동료심사를 거치지 않은 프리프린트(2022-08-04 공개). 인용 시 반드시 “미심사 프리프린트”임을 밝힐 것.

Kerepesi C, Gladyshev VN (2023). Intersection clock reveals a rejuvenation event during human embryogenesis. Aging Cell 22(10):e13922. doi:10.1111/acel.13922
본문 번호 03. 6쪽 단보이며 표본 수와 방법 세부가 보충자료에 있다. 코드와 예측값은 공개되어 있다. PMID 37786333.

인용할 때의 일반 원칙

판본을 확인한다. 01은 프리프린트와 게재판의 내용이 다르다. 05는 아직 프리프린트다.

측정과 주장을 분리한다. “예측값이 낮아졌다”와 “젊어졌다”는 다른 문장이다. 부록 A의 표를 참고할 것.

종과 조건을 밝힌다. 쥐인지 사람인지 개구리인지 선충인지, 생체 내인지 배양 접시인지를 함께 적는다.

이해관계를 확인한다. 04와 06에는 특허와 기업 관련 이해관계가 명시되어 있다.

본문에서 언급한 그 밖의 연구

본문에서 배경으로 언급한 연구들이다. 이 책은 이들을 직접 분석하지 않았으므로, 인용하려면 원문을 확인할 것을 권한다.

- 야마나카 인자에 의한 체세포 리프로그래밍 (2006)
- 호바스의 사람 다조직 후성유전 시계 (2013)
- 정자의 나이 연관 메틸화 패턴 보고
- 배아줄기세포 계대 시 텔로미어 신장과 수명 연장 보고
- 성인용 시계가 임신 초기 발생까지 추적한다는 보고

Entropy Lab