

왜 우리는 모두 0살로 태어나고 반드시 죽을까?

늙지 않는 생식세포와
내리막길 위의 신경세포



**왜 우리는 모두
0살로 태어나고
반드시 죽을까?**

늙지 않는 생식세포와 내리막길 위의 신경세포

왜 우리는 모두 0살로 태어나고 반드시 죽을까?

늙지 않는 생식세포와 내리막길 위의 신경세포

초판 1쇄 2026년 10월

엮은곳 Entropy Lab (제주)

이 책은 Entropy Lab의 연구 대화를 바탕으로 엮었다. 본문에 인용한 연구는 모두 PubMed에서 원문 정보를 확인했으며, 책 끝 참고문헌에 DOI를 함께 적었다.

이 책은 과학 교양서다. 질병의 진단이나 치료, 약물 사용에 관한 조언을 담고 있지 않다. 건강에 관한 결정은 의료 전문가와 상의해야 한다.

차례

프롤로그	하루살이의 질문	1
1장	노화는 빨셈이다	4
막간 하나	세포 속 발전소	9
2장	난자는 불을 끄고 기다린다	13
3장	오래 쓰는 부품	18
4장	쪼개야 보인다	23
5장	대부분을 버리는 전략	28
막간 둘	초파리에서 사람까지	32
6장	세대가 바뀌는 순간의 대청소	36
7장	신경세포가 잃어버린 것들	41
8장	속도를 재는 법	47
9장	어느 곡선을 움직일 것인가	53
10장	아직 모르는 지우개	58
에필로그	유한한 것들이 이어 붙어	63
용어 설명	이 책에 나온 말들	67
연표	발견이 쌓인 순서	71
참고문헌	이 책이 인용한 연구	74

하루살이의 질문

끝이 정해진 존재가 하는 모든 일은 결국 무의미한가. 이 오래된 물음을 철학이 아니라 세포의 언어로 다시 묻는다.

이 장에서 다루는 것	
끝나지 않는 것	2
내리막길 위의 세포	2
이 책이 묻는 것	3

하루살이는 물속에서 길게는 한두 해를 애벌레로 산다. 날개를 얻고 물 밖으로 나온 성충은 입이 퇴화해 먹지도 못한 채 짝을 찾고 알을 낳고는 죽는다. 우리가 하루살이라 부르는 건 그 마지막 며칠, 때로는 몇 시간이다. 사람들은 오래전부터 이 짧음을 덧없음의 상징으로 삼아 왔다. 아무리 애써도 끝이 정해져 있다면 그 애씀은 무엇을 위한 것인가.

철학이 오래 붙들여 온 질문이다. 그런데 생물학은 같은 질문을 조금 다른 모양으로 던진다. 끝이 정해져 있다는 말은 정확히 무슨 뜻인가. 무엇이 끝나고 무엇이 끝나지 않는가.

끝나지 않는 것

하루살이 한 마리는 며칠 만에 죽는다. 그러나 그 하루살이를 낳은 알, 그 알을 만든 어미의 생식세포, 그 생식세포를 만든 또 다른 어미의 생식세포로 거슬러 올라가 보면 줄이 한 번도 끊기지 않는다. 지구에 생명이 나타난 뒤로 약 40억 년, 지금 살아 있는 모든 생물의 조상 계통은 단 한 세대도 건너뛰지 않았다. 한 번이라도 끊겼다면 우리는 여기 없다.

사람도 다르지 않다. 우리 몸을 이루는 수십조 개 세포는 대부분 몇십 년 안에 제 기능을 잃는다. 그런데 그중 아주 작은 무리, 난자와 정자를 만드는 생식세포 계통만은 다른 운명을 산다. 그 세포들은 어머니에게서 왔고 어머니는 할머니에게서 받았으며, 그 줄은 끝없이 뒤로 이어진다. 이상한 일이다. 같은 몸 안에서 같은 DNA와 같은 단백질과 같은 미토콘드리아로 만들어진 세포가 한쪽은 몇십 년 만에 무너지고 한쪽은 사실상 영원하다.

**같은 화학으로 만들어진 세포가 한쪽은 수십 년 만에 무너지고,
한쪽은 40억 년을 이어 왔다.**

내리막길 위의 세포

이 책의 다른 주인공은 신경세포다. 뇌의 신경세포는 대부분 태어날 무렵 제자리를 잡고 그 뒤로 거의 교체되지 않는다. 여든 살 노인의 뇌에서 생각을 이어가는 신경세포는 대부분 여든 살이다. 피부 세포는 몇 주마다, 장의 상피세포는 며칠마다 새것으로 바뀌는데 신경세포만은 처음 받은 몸으로 평생을 버틴다.

그러면서 쉬지도 않는다. 뇌는 몸무게의 2퍼센트 남짓인데 안정 시 에너지의 5분의 1쯤을 쓴다고들 한다. 그 에너지를 거의 다 세포 안의 작은 발전소, 미토콘드리아가 만든다. 발전소는 돌아갈수록 낡고 낡은 발전소는 연기를 낸다. 신경세포는 낡은 발전소를 갈아 끼우고 연기를 걸러내며 수십 년을 버티다가

어느 순간 고치는 속도가 망가지는 속도를 따라가지 못하게 된다. 그 내리막 끝에 알츠하이머병과 파킨슨병이 있다.

이 책이 묻는 것

두 세포를 나란히 놓으면 질문이 선명해진다. 생식세포 계통은 무엇을 하기에 끊기지 않는가. 신경세포는 무엇을 못 하기에 내리막을 걷는가. 생식세포가 쓰는 방법 가운데 신경세포가 빌려 쓸 만한 것은 없는가.

이 책은 그 질문을 따라간다. 1장에서 노화를 부등식 하나로 바꿔 보고, 2장부터 6장까지는 생식세포 계통이 그 부등식을 어떻게 다루는지 살핀다. 7장은 신경세포가 왜 그토록 불리한지, 8장은 고치는 속도를 실제로 어떻게 재는지, 9장은 신경세포를 위해 지금 시도되는 방법들을 다룬다. 10장에서는 아직 아무도 모르는 원리가 남아 있을 가능성을 묻는다.

미리 말해 두자면 이 책에 영원히 사는 법은 없다. 생식세포의 비결을 들여다볼수록 드러나는 건 영속의 대가다. 생식계는 수많은 세포를 버리고 하나를 넘겨주는 방식으로 줄을 이어 왔다. 개체는 끝나지만 계통은 이어진다. 끝이 정해진 존재의 애씀이 무엇을 위한 것인지, 그 답의 한 갈래가 여기 있을지도 모른다.

한 걸음 더 · 이 책을 읽는 법

본문에 인용한 연구는 모두 학술 데이터베이스 PubMed에서 원문 정보를 확인했고, 책 끝 참고문헌에 각 논문의 DOI를 적었다. 연구마다 쓰인 생물이 다르다는 점에 특히 주의해 주기 바란다. 초파리나 선충에서 확인된 사실이 사람에게도 그대로 성립한다는 보장은 없다. 본문은 그 차이를 숨기지 않으려 했다.

1장

노화는 빨셈이다

살아 있는 계는 왜 결국 스스로를 고치는 능력을 잃는가. 이 책의 모든 이야기가 이 질문에서 갈라져 나온다.

이 장에서 다루는 것	
부등식 하나	5
고치는 일에도 값이 든다	6
그런데 끊기지 않는 줄이 있다	6
두 번째 주인공	7
이 장에서 기억할 것	8

세포를 공장에 빗대면 오해하기 쉽다. 공장은 완성된 제품을 내보내지만 세포는 제 몸을 끊임없이 다시 짓는다. 세포 안의 단백질은 짧게는 몇 분, 길게는 몇 년 만에 분해되고 새것으로 바뀐다. 미토콘드리아는 망가지면 통째로 뜯겨 나간다. DNA에 생긴 상처는 수선 효소가 찾아내 메운다. 지금 이 문장을 읽는 동안에도 몸속에서는 수선 작업이 쉼 없이 돌아간다.

이 작업이 완벽하다면 생물은 늙지 않는다. 그런데 걸림돌은 숨씨가 아니다. 속도다.

부등식 하나

노화를 가장 단순하게 적으면 이렇게 된다.

$$\text{손상이 쌓이는 속도} = \text{손상이 생기는 속도} - \text{고쳐지는 속도}$$

고쳐지는 속도가 더 빠르면 손상은 쌓이지 않는다. 겉보기엔 아무 일도 없어 보여도 안에서는 쉼 없는 파괴와 쉼 없는 복구가 팽팽히 맞서고 있다. 강물 위에 멈춘 듯 떠 있는 배도 알고 보면 노를 계속 젓는 중이다.

그러다 어느 순간 노 젓는 힘이 물살을 이기지 못한다. 그 지점을 넘으면 배는 뒤로 밀린다. 그 지점이 노화이고, 뇌에서는 퇴행성 질환이다.

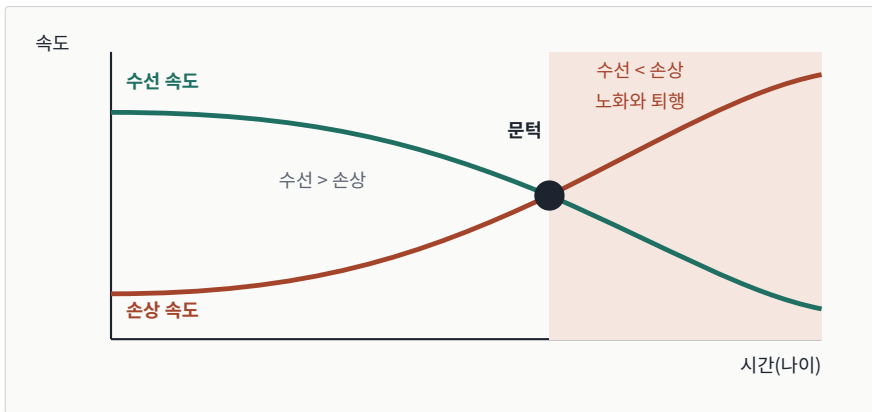


그림 1 수선 속도와 손상 속도. 두 곡선이 만나는 지점이 노화의 문턱이다. 곡선의 실제 모양은 조직과 개체마다 다른 개념도다.

그림 1에서 두 가지를 읽을 수 있다. 먼저 손상이 쌓이기 시작하는 순간은 손상이 갑자기 커져서가 아니라 수선이 못 따라가서일 수도 있다. 또 그 순간은 어느 한 사건이 아니라 두 곡선의 관계로 정해진다.

고치는 일에도 값이 든다

세포는 왜 노를 더 세게 젓지 않을까. 비싸기 때문이다.

단백질 하나를 만들려면 아미노산과 에너지가 든다. 망가진 미토콘드리아를 분해하고 새로 짓는 데도 든다. DNA 수선 효소를 넉넉히 갖춰 두려면 그만큼 자원이 나간다. 생물이 권 자원은 한정돼 있고 그 자원은 성장과 번식에도 필요하다.

1970년대에 생물학자 토머스 커크우드*가 여기서 하나의 이론을 세웠다. 자연선택은 개체를 영원히 유지하는 쪽이 아니라 번식에 필요한 만큼만 유지하는 쪽을 택한다는 것. 커크우드는 몸을 뜻하는 소마(soma)를 빌려 버릴 수 있는 몸 이론이라 불렀다. 몸은 유전자를 다음 세대로 실어 나르는 운반체이고, 운반체는 목적지까지만 버티면 된다는 발상이다.

커크우드의 표현을 빌리면 노화란 수선되지 않은 결함이 쌓인 결과이며, 수명을 좌우하는 유전적 조절은 기본적인 세포 유지 체계에 얼마를 투자할지를 환경의 위험 수준에 맞춰 올리거나 내리는 방식으로 작동한다.

몸은 유전자를 다음 세대로 실어 나르는 운반체이고, 운반체는 목적지까지만 버티면 된다.

이 이론으로 쥐가 서너 해를 살고 코끼리가 예순 해를 사는 까닭을 설명할 수 있다. 야생에서 잡아먹힐 위험이 큰 동물은 수선에 투자해 봐야 본전을 뽑기 전에 죽는다. 그러니 빨리 자라 빨리 번식하는 쪽이 유리하다. 반대로 위험이 적은 동물은 오래 버티는 쪽에 투자할 만하다.

그런데 끊기지 않는 줄이 있다

버릴 수 있는 몸 이론에는 따라 나오는 결론이 있다. 몸이 버려지는 운반체라면 버려지지 않는 쪽이 어딘가 있어야 한다. 바로 생식세포 계통이다.

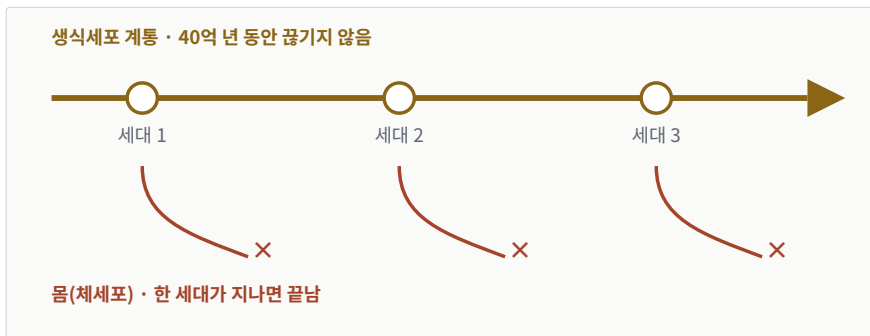


그림 2 끊이지 않는 생식세포 계통(위)과 세대마다 끝나는 몸(아래). 몸은 계통을 다음 세대로 실어 나르는 일회용 운반체에 가깝다.

여기서 이 책의 핵심 긴장이 생긴다. 생식세포 계통도 같은 분자로 만들어졌고 같은 물리 법칙 아래 있다. 열역학은 생식세포에게도 똑같이 적용된다. 그런데도 그 줄은 끊이지 않았다. 그렇다면 유한성은 생명의 법칙이 아니라 몸이 택한 조건일지도 모른다.

사실이라면 질문이 뒤집힌다. 왜 몸은 늙는가가 아니라 생식계는 무엇을 하기에 늙지 않는가로.

한 걸음 더 · 먼저 바로잡을 것

엄밀히 말하면 생식세포도 늙는다. 대사를 하는 한 손상은 쌓인다. 뒤에서 보겠지만 생식계의 진짜 비결은 늙지 않는 데 있지 않고, 늙음을 최소로 줄였다가 세대가 바뀌는 순간 지워 버리는 데 있다. 6장에서 자세히 다룬다.

두 번째 주인공

몸의 세포 중에서도 가장 불리한 자리에 놓인 세포가 있다. 신경세포다.

대부분의 세포는 분열한다. 분열은 그 자체로 하나의 수선 전략이다. 손상된 부품이 둘로 나뉘면 각 세포가 지는 짐이 절반으로 준다. 게다가 분열하는 조직은 기능이 떨어진 세포를 버리고 새 세포로 메울 수 있다.

신경세포는 둘 다 못 한다. 분열하지 않으니 손상을 나눌 수 없고 교체되지 않으니 버릴 수도 없다. 그러면서 평생 고강도로 에너지를 태운다. 앞의 부등식에서 신경세포는 손상 쪽은 크고 수선 쪽은 수단이 적은, 가장 불리한 조합을 떠안고 있다.

이 책이 두 세포를 나란히 놓는 까닭이 여기 있다. 생식세포 계통은 수선 쪽에서 쓸 수 있는 수단을 거의 다 쓴다. 신경세포는 그중 대부분을 잃었다. 둘을 견주면 무엇이 결정적인지가 드러난다.

이 장에서 기억할 것

- 노화는 손상이 생기는 속도에서 고쳐지는 속도를 뺀 결과다.
- 고치는 일에는 자원이 들고, 자연선택은 무한한 투자를 택하지 않는다.
- 생식세포 계통은 끊기지 않았다. 유한성은 법칙이 아니라 몸이 택한 조건일 수 있다.
- 신경세포는 수선 수단을 가장 많이 잃은 세포다.

막간 하나

세포 속 발전소

본론에 들어가기 전에 미토콘드리아가 무엇이고 어떻게 일하는지 정리해 둔다. 이미 아는 독자는 건너뛰어도 좋다.

이 장에서 다루는 것	
남의 집에 들어온 세균	10
전자를 넘기며 돈을 번다	10
새는 전자	11
세포는 어떻게 관리하는가	11
이 책에서 자주 쓰는 말	12
이 막간에서 기억할 것	12

이 책에서 가장 자주 나오는 낱말은 미토콘드리아다. 세포생물학 시간에 세포의 발전소라고 배우는 그 소기관이다. 그런데 발전소라는 비유만으로는 앞으로의 이야기를 따라가기 어렵다. 몇 가지를 더 알아야 한다.

남의 집에 들어온 세균

미토콘드리아에서 가장 이상한 대목은 자기만의 DNA를 지녔다는 점이다. 세포핵 안에 우리 유전체가 들어 있는데 미토콘드리아는 그것과 별개로 작은 고리 모양 DNA를 따로 들고 있다.

가장 유력한 설명은 공생설이다. 아주 오래전 에너지를 잘 만드는 세균이 다른 세포 안으로 들어가 함께 살게 됐고, 세월이 흐르며 그 세균이 소기관이 됐다는 것이다. 미토콘드리아 DNA가 세균의 것처럼 고리 모양이라는 점, 자체 리보솜을 지녔다는 점이 이 설명을 뒷받침한다.

함께 산 세월이 길어지면서 미토콘드리아는 유전자 대부분을 핵에 넘겼다. 지금 사람의 미토콘드리아 DNA에는 단백질 유전자가 열세 개뿐이다. 미토콘드리아를 이루는 나머지 천 개 넘는 단백질은 핵이 만들어 보낸다.

바로 이 사정이 7장의 축삭 문제를 낳는다. 부품 대부분을 멀리 있는 본사에서 만들어 보내야 하는 구조이기 때문이다.

전자를 넘기며 돈을 번다

미토콘드리아가 에너지를 만드는 방식은 계단식 발전과 닮았다.

먹은 음식이 소화되어 분해되면 그 과정에서 전자를 실어 나르는 운반체가 생긴다. NADH와 FADH

2

가 대표적이다. 이 운반체들이 미토콘드리아 내막에 전자를 건넨다. 입구는 두 곳으로, NADH는 복합체 I에, 숙신산은 복합체 II에 전자를 넘긴다. 두 입구는 앞뒤가 아니라 나란히 있다. 여기서 들어온 전자는 복합체 III을 거쳐 IV로 가고, IV에서 산소에 건네진다. 복합체 V는 전자가 지나는 곳이 아니라 양성자가 되돌아 흐르는 통로다.

복합체 I — NADH에서 전자를 받는 입구

복합체 II — 숙신산에서 전자를 받는 또 하나의 입구

복합체 III, IV — 전자를 이어받아 전달하며 양성자를 펌

복합체 V — 돌아오는 양성자의 힘으로 ATP를 만들

전자가 복합체 I과 III, IV를 지날 때마다 양성자가 막 바깥으로 퍼내진다. 그러면 막을 사이에 두고 양성자의 농도 차이와 전하 차이가 함께 생긴다. 둘을 합친 힘을 양성자 구동력이라 하고, 그중 전기적 차이를 막전위라 한다. 댐에 물을 채우는 셈이다. 복합체 V는 그 댐에 달린 수차다. 양성자가 되돌아 흐르며 복합체 V를 돌리면 에너지 화폐 ATP가 만들어진다.

마지막에 전자를 받아 가는 쪽은 산소다. 산소가 전자와 양성자를 받아 물이 된다. 우리가 숨 쉬는 까닭이 여기 있다.

새는 전자

이 흐름이 완벽하지는 않다. 일부 전자가 중간에 새어 나와 산소와 바로 만나면 물 대신 활성산소가 된다.

활성산소는 짝 잃은 전자를 지닌 불안정한 분자다. 안정해지려고 주변에서 전자를 빼앗는데 그 바람에 DNA와 단백질과 지질이 상한다. 이 책에서 손상이라 부르는 것의 상당 부분이 여기서 비롯된다.

새는 자리는 주로 복합체 I과 III이다. 그중 복합체 I에서는 두 가지 방식으로 샌다.

정방향에서 새기

전자가 정상 방향으로 흐르다가 일부가 산소로 빠지는 경우다.

역방향에서 새기

조건이 맞으면 전자가 거꾸로 흐른다. 복합체 II 쪽에서 들어온 전자가 복합체 I을 거슬러 올라가는 것이다. 막전위가 높고 전자 운반체가 환원된 상태일 때 일어나며, 이때 활성산소가 상당량 나온다. 역전자전달이라 부르는 현상으로 9장의 주인공이다.

세포는 어떻게 관리하는가

미토콘드리아는 고정된 알갱이가 아니다. 서로 융합하고 분열하며 끊임없이 모양을 바꾼다. 이 역동성이 품질관리의 바탕이 된다.

융합

미토콘드리아들이 합쳐지면 내용물이 섞인다. 한쪽의 결함을 다른 쪽이 메워 줄 수 있는데 이를 상호보완이라 한다. 4장에서 보겠지만 양날의 칼이다. 세포를 버티게 해 주면서 결함을 숨기기도 한다.

분열

반대로 쪼개지면 조각마다 따로 평가받는다. 결함이 숨을 데가 없어진다.

미토파지

망가진 미토콘드리아는 통째로 제거된다. 막으로 감싸 자가포식소체를 만들고 이를 리소좀으로 보내 분해한다. 미토콘드리아mitochondria와 자가포식autophagy을 합쳐 미토파지mitophagy라 부른다.

가장 잘 알려진 신호 체계가 PINK1과 Parkin이다. 미토콘드리아가 건강하면 PINK1은 안으로 들어가 금방 분해된다. 그런데 막전위가 떨어지면 들어가지 못하고 표면에 쌓인다. 쌓인 PINK1이 Parkin을 불러들이고 Parkin이 표면 단백질에 버려 달라는 꼬리표를 붙인다. 두 유전자 모두 조기 발병 파킨슨병의 원인 유전자로 발견됐다.

부품 교체

3장에서 보겠지만 통째로 버리는 길만 있는 건 아니다. 미토콘드리아 안의 단백질 하나하나가 따로 교체되기도 한다.

이 책에서 자주 쓰는 말

mtDNA	미토콘드리아가 지닌 고리 모양 DNA. 사람에서는 단백질 유전자 열세 개를 담는다
이질성	한 세포나 한 개체 안에 서로 다른 mtDNA가 섞여 있는 상태. heteroplasmy
막전위	미토콘드리아 내막 양쪽의 전기적 차이. 양성자 구동력의 한 성분이며 품질의 지표로도 쓰인다
활성산소	전자가 새어 산소와 만나 생기는 반응성 높은 분자들
미토파지	손상된 미토콘드리아를 통째로 분해하는 과정
리소좀	안을 산성으로 유지하며 분해 효소를 담은 소기관. 세포의 소각장
프로테아좀	표식이 붙은 단백질을 분해하는 통 모양 기계. 리소좀과는 다른 경로

이 막간에서 기억할 것

- 미토콘드리아는 자기 DNA를 지녔지만 부품 대부분은 핵이 만들어 보낸다.
- 전자는 복합체 I-II에서 III, IV로 흐르고, 퍼낸 양성자가 복합체 V를 돌려 ATP를 만든다.
- 전자가 새면 활성산소가 되고, 복합체 I에서는 정방향과 역방향 모두에서 샌다.
- 세포는 융합, 분열, 미토파지, 부품 교체로 미토콘드리아를 관리한다.

2장

난자는 불을 끄고 기다린다

사람의 난자는 어머니가 태아였을 때 만들어져 최대 수십 년을 기다린다.
그 긴 기다림을 견디는 방법이 뜻밖이다. 엔진의 한 부분을 아예 짓지
않는다.

이 장에서 다루는 것	
연기 없이 타는 불	14
다섯 개 중 첫 번째가 없다	14
끄는 게 아니라 짓지 않는 것	16
그래도 불은 꺼지지 않는다	16
덜 만드느라, 잘 치우느라	16
불이 꺼지는 순간 연기가 난다	16
한계도 분명하다	17
이 장에서 기억할 것	17

여자아이는 난자를 다 지닌 채 태어난다. 더 정확히는 난자가 될 세포들이 어머니의 자궁 안에서, 그러니까 태아 시절에 이미 만들어진다. 서른다섯 살 여성이 배란하는 난자는 서른다섯 해 전에 만들어져 그동안 난소에서 기다린 세포다.

세포 세계에서는 대단히 드문 일이다. 대부분의 세포는 그렇게 오래 살지 않는다. 더 이상한 대목은 그 긴 기다림 동안 난자가 멸절하다는 점이다. 수십 년을 기다린 세포가 수정되면 한 사람을 만들어 낸다.

연기 없이 타는 불

세포가 에너지를 만드는 방식은 불 피우기와 비슷하다. 미토콘드리아 안에서 전자가 단계마다 넘어가며 에너지를 내놓는데, 그 과정에서 일부 전자가 새어 나가 산소와 만나면 활성산소가 된다. 활성산소는 반응성이 높아 DNA와 단백질과 지질을 가리지 않고 덤빈다. 불을 피우면 연기가 나기 마련이다.

수십 년을 기다리는 세포에겐 심각한 문제다. 하루치 연기야 대수롭지 않아도 만 일치 연기는 다르다. 그렇다면 난자는 연기를 더 잘 걸러내는 걸까, 아니면 애초에 덜 피우는 걸까.

2022년 바르셀로나의 엘반 뵈케 연구실이 답을 내놓았다. 답은 뒤쪽이었고 그 방식이 예상보다 과감했다.

다섯 개 중 첫 번째가 없다

미토콘드리아의 전자전달계는 복합체 다섯 개로 이루어진다. 복합체 I부터 V 까지 차례로 번호가 붙고, 전자는 I 또는 II로 들어와 III과 IV를 거쳐 흐르며, 그 과정에서 생긴 힘을 V가 받아 에너지 화폐 ATP를 만든다.

연구진이 사람과 개구리의 초기 난모세포를 들여다보니 복합체 I이 없었다. 양이 적은 정도가 아니라 조립 자체가 안 돼 있었다.

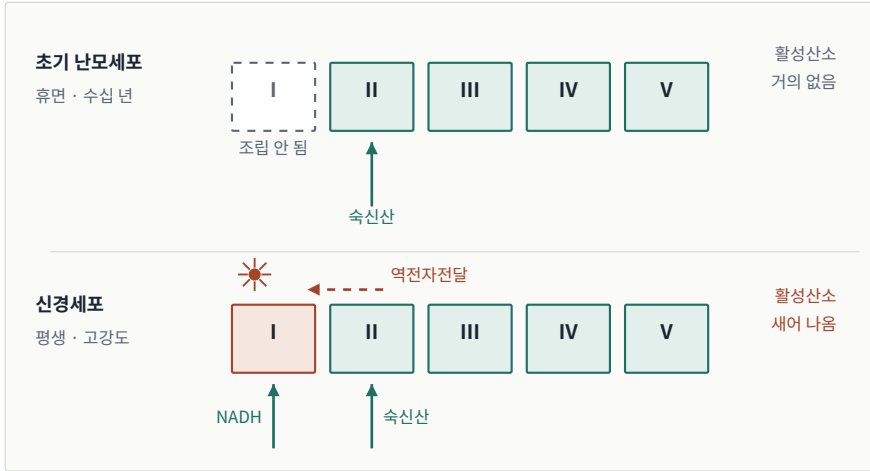


그림 3 전자전달계 다섯 복합체. 초기 난모세포(위)에서는 복합체 I이 조립되지 않아 전자가 복합체 II로만 들어온다. 신경세포(아래)는 복합체 I을 쉬지 않고 돌리며, 조건이 맞으면 전자가 거꾸로 흘러(역전자전달) 활성산소가 생긴다.

이 결론을 다섯 가지 독립적인 방법으로 확인했다. 먼저 복합체 I을 막는 약물 로테논을 넣었더니 초기 난모세포의 78퍼센트가 멀쩡히 살아남았다. 성숙한 난모세포는 죽었다. 단백질을 크기별로 가르는 실험에서도 복합체 I은 완전한 형태로 조립돼 있지 않았고 활성도 보이지 않았다. 복합체 I이 막는 일인 NADH 산화 활성을 직접 재 봐도 검출되지 않았는데, 복합체 IV의 활성은 정상이었다. 복합체 I의 필수 부품인 FMN이라는 보조인자는 성숙한 난모세포의 200분의 1 수준이었다. 마지막으로 단백질 전체를 훑는 분석에서 복합체 I 소단위가 가장 두드러지게 모자랐다.

중요한 대조 실험도 하나 있다. 복합체 II, III, IV, V를 각각 막는 약물을 넣었을 때는 초기 난모세포도 모두 죽었다. 미토콘드리아 자체는 멀쩡히 돌아가고 있으며 빠진 건 복합체 I 하나뿐이라는 뜻이다.

연구진의 표현을 빌리면, 기능하는 미토콘드리아를 지닌 동물 세포가 생리적 조건에서 복합체 I 없이 지내는 것으로 밝혀진 첫 사례다.

난자는 연기를 더 잘 걸러내는 게 아니라, 연기가 나는 아궁이 하나를 아예 짓지 않는다.

끄는 게 아니라 짓지 않는 것

여기서 말을 정확히 할 필요가 있다. 복합체 I을 “끄다”고 하면 오해를 부른다. 스위치를 내린 게 아니라 부품을 조립하지 않았다.

조절이 일어나는 자리도 밝혀졌다. 복합체 I의 소단위는 일부를 세포핵의 유전자가, 일부를 미토콘드리아 자체의 유전자가 만든다. 초기 난모세포에서는 핵이 만드는 쪽의 전령 RNA가 줄어 있었고 미토콘드리아가 만드는 쪽은 별 차이가 없었다. 명령은 핵에서 내려온다.

그래도 불은 꺼지지 않는다

복합체 I이 없으면 전자가 들어올 입구가 하나로 준다. 숙신산을 거쳐 복합체 II로만 들어오는 셈이다. 그러니 전달계 전체의 처리량이 떨어진다. 실제로 초기 난모세포의 기저 호흡률은 낮았다.

그렇다고 미토콘드리아가 멈춘 건 아니다. 막전위라 부르는 전기적 기울기는 낮아진 채로 유지됐다. 세포가 햄, 필수 아미노산, 뉴클레오타이드 같은 물질을 만들려면 그 기울기가 있어야 한다. 난자는 발전소를 끈 게 아니라 약불로 유지한 채 꼭 필요한 일만 하고 있었다.

흥미로운 부수 효과도 있다. 복합체 I이 없으면 여러 복합체가 모여 이루는 초복합체도 생기지 않는데, 이것이 다른 복합체들의 활성까지 전반적으로 끌어내린다.

덜 만드느라, 잘 치우는가

앞서 던진 질문으로 돌아가자. 난자에 활성산소가 적은 까닭이 적게 만들어서인지 잘 치워서인지를 어떻게 가릴까.

연구진은 영리한 실험을 했다. 메나디온이라는 물질로 활성산소를 일부러 늘린 것이다. 난자가 청소를 잘하는 세포라면 이 정도 부하는 견딜 테니까. 결과는 반대였다. 초기 난모세포의 78.3퍼센트가 죽었다. 성숙한 난모세포는 견뎠다. 항산화제를 함께 넣어 주면 살아남았다.

결론은 분명하다. 초기 난모세포는 활성산소에 지독히 약하다. 방어력이 좋아서 깨끗한 게 아니라 생산을 막아 두어서 깨끗하다.

불이 켜지는 순간 연기가 난다

이야기를 마무리 짓는 관찰이 하나 더 있다. 난자가 성숙하면서 복합체 I이 언제 조립되는지, 활성산소가 언제 늘어나는지를 견준 것이다.

복합체 I의 활성은 성숙기에 접어들며 정점에 올랐다. 활성산소의 지표로 쓰이는 단백질 Prdx3의 상태를 보니 초기 난모세포에서는 거의 반응이 없다가 성숙이 진행될수록 뚜렷해졌다. 환원형과 산화형 글루타티온의 비율도 초기 난모세포가 성숙한 난모세포보다 20배 높았다. 세포 안이 그만큼 환원된 상태, 곧 산화 스트레스가 적은 상태라는 뜻이다.

두 시점이 겹친다. 복합체 I이 조립되는 순간부터 활성산소가 쌓이기 시작한다.

한 걸음 더 · 유전병 환자의 수수께끼

이 발견이 뜻밖의 임상 수수께끼도 풀어 준다. 복합체 I과 관련된 유전성 미토콘드리아 질환, 예컨대 레베르 시신경병증을 앓는 환자는 왜 불임을 겪지 않을까. 연구진의 설명은 이렇다. 미토콘드리아 유전자를 가려내는 시기는 난자 형성 초기인데 그때 복합체 I은 작동하지 않는다. 작동하지 않는 부품의 결합은 선별 과정에서 불리하게 평가될 수 없다. 그래서 그 돌연변이가 걸러지지 않고 다음 세대로 전달된다.

한계도 분명하다

이 연구의 한계를 적어 두는 편이 공정하다. 사람 난모세포에서 복합체 I의 활성을 직접 재지는 못했다. 연구진의 계산으로는 그 실험 하나에 기증 난소 3만 개가 필요하다. 사람 쪽 근거는 단백질 분석과 영상, 그리고 뒤에 설명할 간접 지표이고 직접적인 생화학 측정은 개구리에서 나왔다.

그래도 이 발견이 이 책의 중심에 선다. 활성산소를 피하는 가장 확실한 방법은 그것이 생기는 자리를 아예 없애는 것이고 난자는 그 길을 택했다. 7장에서 보겠지만 신경세포는 쓸 수 없는 길이다.

이 장에서 기억할 것

- 초기 난모세포에는 전자전달계의 복합체 I이 조립돼 있지 않다.
- 끈 게 아니라 짓지 않은 것이며, 명령은 세포핵에서 내려온다.
- 활성산소가 적은 까닭은 잘 치워서가 아니라 덜 만들어서다.
- 복합체 I이 조립되는 순간부터 활성산소가 쌓이기 시작한다.

3장

오래 쓰는 부품

교체를 전제로 하는 전략이 있고 교체하지 않고 버티는 전략이 있다.
난소는 뒤쪽을 택했다. 그런데 뇌도 그렇다.

이 장에서 다루는 것	
단백질에도 수명이 있다	19
평균 열흘, 그러나 편차가 크다	19
난소는 뇌보다 더 오래 쓴다	20
여기서 생기는 긴장	20
사람 난자에서는 조금 다르다	21
신경세포와의 닮음, 그리고 차이	21
이 장에서 기억할 것	22

앞 장에서 난자가 손상을 덜 만드는 쪽을 택한다는 걸 보았다. 그다음 질문이 자연스레 따라온다. 그래도 만들어지는 손상은 어떻게 하는가. 애초에 만들어진 부품들은 그 긴 세월을 어떻게 견디는가.

단백질에도 수명이 있다

세포 안의 단백질은 영구적이지 않다. 만들어지고 일하고 분해되고 새것으로 바뀐다. 이 교체 주기를 단백질의 수명이라 한다.

재는 방법은 생각보다 단순하다. 동물에게 평소와 조금 다른 아미노산을 먹인다. 화학적 성질은 같지만 무게가 미세하게 다른, 안정동위원소로 표지한 아미노산이다. 그러면 그 시점 이후에 새로 만들어지는 단백질에만 무거운 아미노산이 들어간다. 시간이 지난 뒤 조직을 꺼내 질량분석기로 재면 단백질마다 새것과 옛것의 비율이 나온다.

생체 내에서 이 측정이 까다로운 까닭이 하나 있다. 세포가 분해된 옛 단백질의 아미노산을 재활용하는 바람에 먹이에서 온 무거운 아미노산과 재활용된 가벼운 아미노산이 섞인다. 2018년 괴팅겐의 실비오 리츨리 연구실이 아미노산 풀을 수학적으로 모델링해 이 문제를 풀고, 생쥐 뇌 단백질 약 3500개의 수명을 정밀하게 잰다.

평균 열흘, 그러나 편차가 크다

그 결과 생쥐 대뇌피질 단백질의 수명은 중앙값이 약 8.1일, 평균이 약 10.7일로 나왔다. 대부분 3일에서 13일 사이에 몰려 있다.

그런데 분포의 꼬리가 길다. 어떤 단백질은 수백 일을 간다. 짧게 사는 쪽에는 DNA에 잠깐 붙는 단백질, 신호 전달과 RNA 처리에 관여하는 단백질이 있었다. 길게 사는 쪽에는 히스톤, 미엘린 성분, 세포 바깥을 채우는 기질 단백질이 있었다.

미토콘드리아 단백질은 전체적으로 오래 사는 편이지만 균일하지 않았다. 복합체 III과 V의 소단위는 유난히 오래 살았고 지방산 대사와 퍼옥시좀 기능에 관련된 단백질은 짧게 살았다. 같은 소기관 안에서도 부품마다 교체 주기가 다르다.

한 걸음 더 · 미토콘드리아는 통째로 교체되지 않는다

여기서 중요한 수정이 하나 필요하다. 손상된 미토콘드리아를 통째로 뜯어 분해하는 미토파지가 유일한 청소 방법이라면 미토콘드리아 단백질의 수명은 다 비슷해야 한다. 함께 버려질 테니까.

2021년 시카고의 제프리 사바스 연구실이 이 문제를 정면으로 다뤘다. 생쥐의 뇌와 심장에서 수개월을 가는 미토콘드리아 단백질이 있으며 이들이 내막의 주름 구조인 크리스테에 몰려 있다는 것이다. 연구진은 미토콘드리아 단백질체가 한꺼번에 교체되지 않는다고 결론지었고, 이 오래 사는 단백질들이 복합체 안에 함께 보존되며 소단위 교환이 거의 없다는 점도 보였다.

곧 세포는 미토콘드리아를 두 방식으로 관리한다. 통째로 버리기와 부품만 갈아 끼우기다. 8장에서 다시 다루겠지만 이 구별이 고치는 속도를 켈 때 큰 차이를 만든다.

난소는 뇌보다 더 오래 쓴다

2024년 멜리나 슈 연구실이 포유류 난소로 눈을 돌렸다. 결과가 인상적이었다. 생쥐 난소에는 극히 오래 사는 단백질이 뇌를 포함한 다른 어떤 조직보다 많았다.

기능도 다양했다. 미토콘드리아, 세포골격, 염색질, 그리고 단백질 품질관리에 관여하는 것들이었다. 연구진은 포유류가 샤페론과 세포 내 항산화 물질을 동원해 단백질 수명을 늘리고 품질관리를 강화함으로써 암컷 생식계를 오랫동안 유지한다고 보았다.

실제로 나이가 들어도 난모세포 안의 단백질 응집은 늘지 않았고 단백질을 분해하는 프로테아좀의 활성도 떨어지지 않았다.

여기서 생기는 긴장

이 대목에서 조심스레 짚어야 할 것이 있다. 2장의 복합체 I 이야기와 이 장의 장수 단백질 이야기를 이어 붙이고 싶은 유혹이 생긴다. 복합체 I이 없으니 활성산소가 없고, 활성산소가 없으니 단백질이 산화되지 않고, 그래서 교체가 필요 없다는 사슬이다.

깔끔하지만 성급하다. 같은 연구의 관찰이 이 사슬과 어긋나기 때문이다. 오래 사는 단백질은 난모세포에만 있지 않고 오래 사는 난소 체세포에도 있었다. 난소 체세포는 복합체 I을 정상적으로 돌린다. 복합체 I이 있는 세포에도 장수 단백질이 많다면 복합체 I의 부재만으로 설명할 수 없다.

게다가 같은 연구는 샤페론과 항산화 물질이 능동적으로 단백질을 지킨다고 말한다. 손상이 안 생겨서 교체가 필요 없다는 게 아니라 적극적으로 지킨다는 쪽이다.

깔끔한 인과 사슬은 매력적이지만, 같은 논문의 다른 관찰이 그것을 흔든다.

사실 2장의 연구진도 다른 가능성을 내놓았다. 복합체 I이 없으면 전자전달계의 부품 균형이 깨지고, 그러면 세포는 미토콘드리아 안의 단백질 접힘에 문제가 생겼다는 신호를 받는다. 미토콘드리아 UPR이라 부르는 반응이다. 실제로 초기 난모세포의 미토콘드리아에서 가장 풍부한 단백질 중에 프로테아제와 샤페론이 있었다. UPR이 켜져 있다는 증거다.

그리고 UPR 활성화 자체가 선충과 생쥐의 수명을 늘린다는 선행 연구가 있다. 그래서 연구진은 복합체 I 억제가 UPR을 거쳐 난모세포의 수명을 더 늘릴 가능성을 제기했다. 다만 저자들도 추측이라 못 박은 가설이며 인과 관계는 아직 검증되지 않았다.

정리하면 복합체 I과 단백질 장수 사이에 두 갈래 경로가 가능하다. 손상이 줄어든 수동적 결과이거나, 부재가 유발한 UPR이 능동적으로 지킨 결과다. 둘 중 무엇인지는 아직 모른다.

사람 난자에서는 조금 다르다

2025년에는 2장에서 만난 바르셀로나의 뵤케 연구실이 사람 난자를 100개 넘게 조사했다. 결과에 흥미로운 차이가 있었다.

사람 난모세포의 단백질 분해 활성화는 주변 체세포의 절반 수준이었고 난자가 성숙하면서 더 떨어졌다. 성숙과 함께 미토콘드리아 막전위도 낮아졌다. 연구진은 소기관의 활성을 낮춰 초기 발생에 필요한 핵심 구성 요소를 보존하는 전략으로 해석했다.

생쥐 난소에서 프로테아좀 활성이 유지된다는 관찰과 사람 난모세포의 분해 활성이 낮고 더 떨어진다는 관찰은 언뜻 어긋나 보인다. 측정 대상이 다르고 종도 달라 단순 비교는 조심스럽지만, 이 분야가 아직 정리되지 않았다는 신호로 읽는 편이 정확하다.

신경세포와의 닮음, 그리고 차이

이 장의 결론이 두 주인공을 묘하게 겹쳐 놓는다. 난소와 뇌는 둘 다 오래 사는 단백질이 많은 조직이다. 둘 다 교체보다 유지에 기운 전략을 쓴다.

차이는 조건이다. 난자는 불을 끄고 버틴다. 신경세포는 불을 켜 채 버틴다. 같은 전략을 전혀 다른 환경에서 쓰는 셈이니 결과도 다를 수밖에 없다.

이 장에서 기억할 것

- 생쥐 뇌 단백질의 수명은 중앙값 약 8일이지만 수백 일 가는 것도 있다.
- 미토콘드리아는 통째로 교체되지 않는다. 부품마다 수명이 다르다.
- 난소에는 극히 오래 사는 단백질이 다른 조직보다 많다.
- 복합체 I의 부재가 단백질 장수의 원인인지는 아직 미해결이다.

4장

쫄개야 보인다

결함이 섞여 있으면 드러나지 않는다. 생식계는 먼저 나누고 그다음에
고른다.

이 장에서 다루는 것	
돌아가기만 하는 톱니바퀴	24
병목은 거르지 않는다	24
사람의 가계도에서 확인된 병목	25
쫄개면 숨을 곳이 없다	26
가장 중요한 한 문장	26
이 장에서 기억할 것	27

미토콘드리아는 자기만의 DNA를 지닌다. 세포핵의 DNA와 달리 이 mtDNA는 어머니에게서만 내려오고 아버지 쪽 것은 수정 과정에서 제거된다. 그리고 거의 재조합하지 않는다.

이 조합에 숙명적인 위험이 따른다.

돌아가기만 하는 톱니바퀴

유성생식의 핵심 이점 중 하나가 재조합이다. 아버지와 어머니의 DNA가 섞이면서 해로운 돌연변이와 유익한 돌연변이가 갈라질 기회가 생긴다. 그러면 해로운 쪽만 걸러낼 수 있다.

재조합이 없으면 그 기회가 사라진다. 한 번 생긴 해로운 돌연변이는 그 계통에 영원히 남고 거기에 또 하나가 얹히고 또 하나가 얹힌다. 톱니바퀴가 한 방향으로만 돌듯 돌연변이가 부담이 쌓이기만 한다. 유전학자 헤르만 몰러의 이름을 따 몰러의 래칫이라 부른다.

mtDNA는 사실상 무성생식을 한다. 그러니 래칫이 돌아야 한다. 실제로 우리 몸의 체세포에서는 나이가 들수록 mtDNA 돌연변이와 결실이 쌓인다.

그런데 모계 계통은 수십억 년 동안 무너지지 않았다. 어딘가에서 결함이 걸러지고 있다는 뜻이다.

병목은 거르지 않는다

걸러내는 장치의 첫 단계가 병목이다. 이름 때문에 오해하기 쉬운데 병목 자체는 아무것도 거르지 않는다.

난자가 될 세포, 곧 원시생식세포 단계에서 mtDNA 복제본 수가 크게 줄어든다. 2018년 패트릭 치너리 연구실이 사람 여성 배아에서 분리한 원시생식세포를 단일세포 수준으로 분석해, 이 세포들의 mtDNA 함량이 크게 줄어 있으며 미토콘드리아 하나에 mtDNA가 약 다섯 분자 수준으로 들어 있다고 보고했다.

적은 수로 줄었다가 성숙 난자에서 다시 크게 불어나면 무슨 일이 생길까. 통계적으로 당연한 결과가 따라온다. 같은 어머니에게서 나온 난자들 사이에 결함 비율의 편차가 크게 벌어진다. 어떤 난자는 거의 깨끗하고 어떤 난자는 결함이 몰린다.

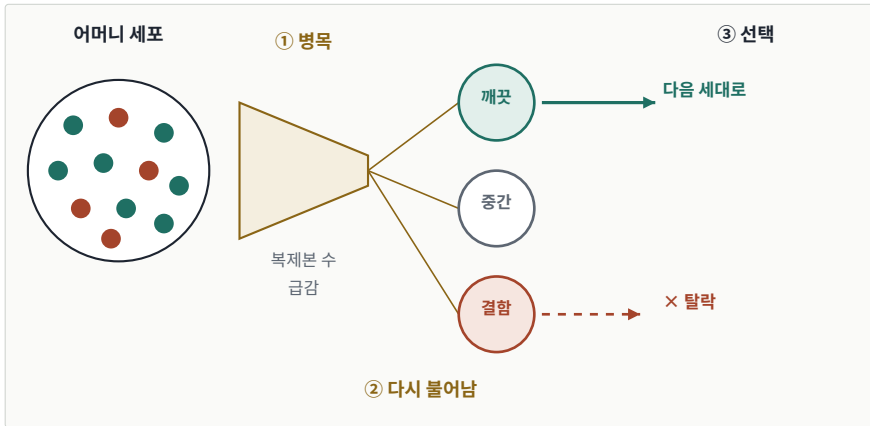


그림 4 미토콘드리아 병목. 병목 자체는 아무것도 거르지 않는다. 섞여 있던 정상(청록)과 결함(붉은) 게놈을 난자마다 다른 비율로 갈라놓아, 선택이 작동할 차이를 만든다.

병목은 체가 아니라 차이를 만드는 장치다. 섞여 있어 보이지 않던 결함을 난자마다 다른 비율로 갈라놓아 선택이 작동할 편차를 만든다.

병목은 거르는 장치가 아니라 차이를 만드는 장치다. 걸러내는 일은 그다음에 일어난다.

같은 연구가 선택의 흔적도 찾아냈다. 후기 원시생식세포에서 드문 변이들이 더 높은 비율까지 올라오는 모습이 보였고, 단백질을 바꾸는 변이와 tRNA 유전자 변이에 대해 걸러내는 쪽으로 선택이 작동한 신호가 나타났다. 이 시기에 세포의 대사가 해당과정 중심에서 산화적 대사로 옮겨 가는데, 연구진은 이 전환이 해로운 돌연변이를 선택에 노출시키는 역할을 한다고 보았다. 미토콘드리아를 본격적으로 가동시켜야 그 미토콘드리아가 쓸 만한지 아닌지 드러난다는 발상이다.

사람의 가계도에서 확인된 병목

2019년 펜실베이니아주립대 연구진이 다른 각도에서 같은 문제에 접근했다. 96개 가계, 345명에게서 249건의 모자 전달을 분석한 것이다.

두 가지 독립적인 집단유전학적 방법이 일치된 결과를 내놓았다. 생식계 병목은 mtDNA 분절 단위로 7에서 10개 수준으로 매우 좁았고, 같은 어머니의 서로 다른 난자 계통에서 독립적으로 일어났다. 체세포의 병목은 그보다 덜 좁았다.

연구진은 또 어머니가 출산할 때 나이가 많을수록 어머니와 자녀의 mtDNA 차이가 커진다는 걸 보였다. 난자가 감수분열 중단 상태로 기다리는 동안 변이

비율이 계속 표류하기 때문으로 해석했다. 생식계 발생 과정에서 선택이 작동해 해로울 것으로 보이는 변이의 빈도가 올라가는 걸 억제한다는 결과도 나왔다.

쪼개면 숨을 곳이 없다

병목이 차이를 만든다면 그 차이를 알아보고 골라내는 일은 어떻게 할까. 2019년 뉴욕대와 토론토대 연구진이 초파리에서 그 장면을 직접 포착했다.

순서는 이렇다. 난자 형성 초기에 미토콘드리아를 서로 융합시키는 단백질 미토피신이 줄어든다. 그러면 미토콘드리아가 잘게 쪼개지고 조각마다 소수의 게놈만 들어가게 된다.

왜 중요한가. 미토콘드리아들이 서로 융합하고 내용물을 공유하면 정상 게놈이 만든 단백질이 결함 게놈의 부족분을 메워 준다. 상호보완이라 부르는 이 현상 탓에 결함이 겹으로 드러나지 않는다. 불량 부품도 정상 부품들 사이에 섞여 있으면 티가 나지 않는 법이다.

쪼개면 숨을 데가 없어진다. 결함 게놈만 든 조각은 혼자 힘으로 ATP를 만들어야 하는데 만들지 못한다. 그 무능함이 표지가 되어 미토파지 단백질 Atg1과 BNIP3가 그 조각을 골라 제거한다.

가장 중요한 한 문장

이 연구에서 가장 멀리 가는 발견은 따로 있다. 연구진은 분절이 생식 조직의 선택에 필요할 뿐 아니라, 원래 선택이 일어나지 않는 체세포 조직에서도 분절만으로 선택을 유도하기에 충분하다는 걸 보였다.

생식계의 비결이 생식세포만의 신비한 능력이 아닐 수 있다는 뜻이다. 체세포에도 옮겨 심을 수 있는 일반적인 기전일지 모른다. 이 책이 신경세포를 향해 던지는 질문의 근거가 여기 있다.

한 걸음 더 · PINK1이 아니라 BNIP3

초파리 생식계의 선택에 쓰인 미토파지 경로가 PINK1/Parkin이 아니라 Atg1과 BNIP3였다는 점은 눈여겨볼 만하다. PINK1/Parkin은 파킨슨병 연구에서 가장 많이 다루는 경로이고 미토파지의 대명사처럼 쓰이지만 세포가 쓰는 유일한 경로는 아니다. 9장에서 이 구별이 다시 중요해진다.

이 장에서 기억할 것

- mtDNA는 재조합하지 않아 돌연변이가 쌓이기만 할 위험이 있다.
- 병목은 거르는 장치가 아니라 난자 사이의 편차를 만드는 장치다.
- 미토콘드리아를 쪼개면 결함이 상호보완에 가려지지 않고 드러난다.
- 초파리에서는 분절만으로 체세포에도 선택을 유도할 수 있었다.

대부분을 버리는 전략

사람의 난소는 수백만 개의 난모세포로 시작해 평생 수백 개만 배란한다.
이 거대한 낭비는 선택일까, 아니면 그저 확률일까.

이 장에서 다루는 것	
많이 만들고 많이 버리면 그렇게 보인다	29
중립성에는 보편적 신호가 없다	29
그래도 길은 있다	30
두 이야기를 어떻게 함께 읽을까	30
생식계는 특별한가	31
이 장에서 기억할 것	31

여자아이는 태아 시절에 수백만 개의 난모세포를 지닌다. 사춘기에 이르면 그 수가 크게 줄고 평생 배란되는 건 수백 개에 불과하다. 나머지는 모두 사라진다.

이 현상을 보는 가장 자연스러운 해석이 선택이다. 수많은 후보 중에서 가장 좋은 것만 골라 내보낸다는 것. 많은 연구자가 이 해석을 지지했고 앞 장에서 본 병목과 선택의 증거가 뒷받침하는 듯 보인다.

그런데 2025년, 이 해석에 정면으로 질문을 던지는 리뷰가 나왔다.

많이 만들고 많이 버리면 그렇게 보인다

캘리포니아대 샌프란시스코의 다이애나 레어드 연구실과 플랫아이언연구소의 수리생물학자들이 함께 쓴 리뷰가 포유류 난자 형성에서 선택적 품질관리가 실제로 존재하는지 검토했다.

출발점은 두 가지 관찰이다. 난포 예비군이 만들어질 때 난모세포 전구체가 엄청나게 과잉 생산된다는 것, 평생 배란되는 난자의 수가 처음 예비군의 아주 작은 일부라는 것. 많은 연구자가 이를 품질관리의 증거로 보았다.

저자들이 던진 질문은 이렇다. 지금까지의 증거가 특정 생식세포 집단을 적극적으로 골라내는 과정과 중립적인 동역학을 실제로 구별해 주는가.

문제의 핵심은 간단하다. 많이 만들고 대부분을 무작위로 잃어도 결과는 선택처럼 보인다. 살아남은 소수는 어차피 소수이고, 그들이 평균보다 나아 보이는 건 통계적 요동의 결과일 수 있다.

많이 만들고 대부분을 무작위로 잃어도, 살아남은 소수는 선택된 것처럼 보인다.

중립성에는 보편적 신호가 없다

이 리뷰가 내놓는 방법론적 교훈은 이 책의 다른 모든 장에도 적용된다.

저자들은 중립적 동역학이나 선택에 보편적인 신호가 없으며 따라서 중립성을 검정하는 만능 통계 검사도 없다고 분명히 적는다. 가설을 먼저 수학 모델로 번역해야 하고, 서로 경쟁하는 가설이 있다면 경쟁하는 모델들로 번역해야 한다. 그다음에야 통계 분석이 의미를 가진다.

실제 사례도 짚는다. mtDNA 이질성 연구에서는 측정된 분포를 키무라 분포라는 이론적 분포와 견주어 중립성을 넘어서는 선택을 검출하는 방법이 널리 쓰였다. 그런데 이 방법에 흔히 쓰이는 적률법 추정량은 편향돼 있고, 부트스트랩 검정과 결합하면 데이터가 키무라 분포와 맞지 않는다고 잘못 결론 내릴 수 있다.

대안으로 꼽히는 건 최대우도 추정이나 근사 베イズ 계산 같은 방법이다. 특히 흥미로운 사례가 하나 인용된다. 한 연구가 여러 모델링 가설을 견주었더니 가장 잘 맞는 모델은 미토콘드리아의 확률적 교체와 세포 분열 시 무작위 분배를 가정한 것이었다. 곧 중립 쪽이었다.

한 걸음 더 · 루리아와 델브뤼크의 교훈

저자들은 이 논쟁이 1940년대의 고전적 실험과 닮았다고 짚는다. 살바도르 루리아와 막스 델브뤼크는 세균이 바이러스에 대한 저항성을 얻는 방식을 두고 두 가설을 세웠다. 바이러스에 노출된 뒤 적응해서 생기는가, 아니면 노출 전부터 무작위로 있던 돌연변이가 선택되는가.

두 가설은 생존 세균 수의 분포 모양에서 다른 예측을 낸다. 앞쪽이면 푸아송 분포, 뒤쪽이면 훨씬 변동이 큰 분포다. 실험은 뒤쪽을 지지했고, 이 결과가 돌연변이는 환경과 무관하게 무작위로 생긴다는 현대 유전학의 기초가 됐다.

핵심은 결론이 아니라 방법이다. 대립하는 가설을 각각 수학 모델로 쓰고 데이터가 어느 쪽과 더 잘 맞는지 통계로 판정했다. 저자들은 중립성 분석이 이 경로를 따라야 한다고 말한다.

그래도 길은 있다

이 리뷰가 비판으로 끝나지는 않는다. 가장 쓸모 있는 제안이 하나 들어 있다.

저자들은 어떤 난자가 살아남을지에 대한 불확실성이 진짜 무작위성에서 오는지, 아니면 우리가 모르는 어떤 품질 지표가 있어서인지를 가리기 어렵다고 인정한다. 그러나 이어서 이렇게 말한다. 중립 모델과 비중립 모델이 난자나 난포의 개수 데이터를 똑같이 잘 설명하더라도 클론 표지 실험이나 섭동 실험에 대해서는 서로 다른 예측을 내놓을 수 있고, 그러면 경험적으로 구별할 수 있다는 것.

중요한 전략적 조언이다. 같은 데이터를 더 정교하게 분석하는 게 출구가 아니다. 두 모델의 예측이 갈라지는 새로운 관측량을 찾는 게 출구다.

두 이야기를 어떻게 함께 읽을까

이 장을 4장과 나란히 놓으면 당황스러울 수 있다. 4장에서는 선택의 증거를 보았고 이 장에서는 그 증거가 중립 모델로도 설명될 수 있다는 경고를 보았다.

둘 다 받아들이는 편이 정확하다. 구별해서 보면 이렇다.

	비교적 단단한 근거	아직 열려 있는 쪽
분자 수준	초파리에서 분절이 결합 계놈을 드러내고 미토파지가 제거하는 과정이 직접 관찰됐다	그 기전이 포유류에서도 같은 비중으로 작동하는지
집단 수준	사람 가계 분석에서 해로운 변이의 빈도 상승이 억제된다는 신호가 나왔다	관찰된 분포가 중립 모델과 구별되는지에 대한 통계적 엄밀성
세포 수준	난모세포의 대량 소실은 사실이다	그 소실이 품질에 따른 선택인지, 무작위 손실인지

4장에서 본 분절과 선택은 기전이 직접 관찰된 쪽에 가깝다. 이 장이 문제 삼는 건 주로 세포 전체의 대량 소실을 품질관리로 해석하는 대목이다.

생식계는 특별한가

2026년에 나온 또 하나의 리뷰가 질문을 한 단계 더 밀어붙인다. 케임브리지의 패트릭 치너리 연구실 등이 쓴 이 글은 mtDNA 이질성의 동역학이 생식계와 체세포에서 공통 원리를 따른다고 주장한다.

이 글이 정리하는 그림은 이렇다. 느슨한 복제와 분열 시의 무작위 분배 같은 확률적 과정이 세포 간 변이를 만들고 유전적 병목이 이를 증폭한다. 그 위에 세포 간 경쟁, 미토파지, 우선적 복제 같은 선택 기전이 작용해 방향성 있는 변화를 일으킨다. 단일세포 기술이 발전하면서, 오랫동안 생식계 연구에서만 관찰되던 현상들이 평생에 걸쳐 체세포 조직에서도 작동한다는 것이 드러나고 있다.

이 관점에서 보면 생식계와 체세포의 차이는 종류의 차이가 아니라 매개변수의 차이다. 같은 원리가 다른 조합으로 작동하는 셈이다.

이 책의 관심사에서는 오히려 희망적인 소식이다. 생식계만의 마법이 있다면 빌려 올 수 없지만, 같은 원리의 다른 설정이라면 설정을 바꿔 볼 여지가 있다.

이 장에서 기억할 것

- 과잉 생산 후 대량 소실은 선택 없이도 선택처럼 보인다.
- 중립성의 보편적 신호는 없다. 가설을 모델로 쓰고 경쟁시켜야 한다.
- 출구는 같은 데이터의 재분석이 아니라, 예측이 갈라지는 관측량을 찾는 것이다.
- 생식계와 체세포는 다른 원리가 아니라 같은 원리의 다른 설정일 수 있다.

막간 돌

초파리에서 사람까지

이 책의 증거는 다섯 종류의 생물에서 왔다. 무엇이 옮겨지고 무엇이 옮겨지지 않는지 짚어 둔다.

이 장에서 다루는 것	
왜 사람에서 하지 못하는가	33
각자의 쓸모	33
무엇이 옮겨지는가	34
종이 다르면 결과도 어긋날 수 있다	34
이 책을 읽을 때의 습관	35
이 막간에서 기억할 것	35

여기까지 읽으며 눈치챌겠지만 이 책에 나오는 연구 중 사람에서 이루어진 것은 거의 없다. 초파리, 선충, 개구리, 생쥐가 주인공이다. 그리고 발견마다 생물이 다르다.

이 분야의 약점이자 작동 방식이다. 그 사정을 알아 두면 앞으로의 장을 더 정확히 읽을 수 있다.

왜 사람에서 하지 못하는가

이유는 단순하다. 할 수 없어서다.

2장에서 본 복합체 I 연구를 떠올려 보자. 연구진은 사람 난모세포에서 복합체 I의 활성을 직접 재고 싶었지만 못 했다. 그 측정 하나에 기증 난소가 3만 개 필요하다는 계산이 나왔기 때문이다. 사람 난모세포는 침습적인 수술로만 얻을 수 있고 한 번에 얻는 수도 적다.

뇌는 더하다. 살아 있는 사람의 뇌에서 미토콘드리아를 꺼내 분석할 방법이 없다. 사람 뇌 연구는 대부분 사후 조직을 보는 일이고, 그건 특정 시점의 상태일 뿐 속도가 아니다. 8장에서 다룰 측정의 한계가 여기서 비롯된다.

그래서 연구자들은 다른 생물로 간다.

각자의 쓸모

생물	장점	이 책에서 맡은 역할
예쁜꼬마선충	몸이 투명하고 세포 수가 정해져 있다. 세대가 사나흘로 짧다	생식계의 대청소와 리소좀 스위치
초파리	유전자 조작이 쉽고 집단을 크게 키울 수 있다	미토콘드리아 분절과 선택, 역전자전달과 수명
개구리	난자가 크고 수가 많아 생화학 실험이 가능하다	복합체 I의 조립과 활성 직접 측정
생쥐	포유류이며 유전자 조작과 장기 추적이 가능하다	단백질 수명 지도, 미토파지 리포터, 난소 연구
사람	알고 싶은 대상이다	가계 분석, 사후 조직, 소수의 난모세포 분석

이 표에서 읽어야 할 것이 있다. 아래로 갈수록 사람에게 가까워지지만 동시에 할 수 있는 실험이 줄어든다. 가장 확실한 기전적 증거는 가장 먼 생물에서 나오고, 가장 관심 있는 대상에서는 가장 간접적인 증거만 얻는다.

확실한 증거는 먼 생물에서 나오고, 알고 싶은 대상에서는 간접적인 증거만 얻는다.

무엇이 옮겨지는가

그렇다고 모델 생물 연구가 무의미하지는 않다. 옮겨지는 것과 옮겨지지 않는 것을 가르는 기준이 몇 가지 있다.

잘 옮겨지는 것: 보존된 분자 기계

생명의 기본 장치들은 수억 년 동안 거의 바뀌지 않았다. 전자전달계의 복합체들, 자가포식 기계, 프로테아좀 같은 것들이다. 효모에서 작동하는 자가포식 유전자의 상당수가 사람에게도 있고 하는 일도 비슷하다.

PINK1과 Parkin도 여기 속한다. 초파리에서 발견된 기능이 포유류 세포에서도 확인됐고, 사람에서는 두 유전자의 변이가 조기 발병 파킨슨병을 일으킨다.

잘 옮겨지지 않는 것: 수명의 규모와 조직 구조

초파리는 몇 주를 살고 사람은 몇십 년을 산다. 어떤 과정이 초파리에서 일주일 걸린다 해서 사람에서 그 비율대로 걸리지는 않는다.

조직 구조의 차이도 크다. 초파리의 신경계는 사람보다 훨씬 단순하고 축삭 길이도 비교가 되지 않는다. 7장에서 다룰 1미터 축삭 문제는 큰 포유류에서만 생긴다.

까다로운 중간 지대: 선택의 강도

5장에서 본 논쟁이 여기 해당한다. 어떤 기전이 존재한다는 것과 그것이 그 생물의 생애에서 실제로 얼마나 큰 몫을 하느냐는 다른 문제다. 초파리 생식계에서 분절에 의한 선택이 작동한다는 것이 밝혀졌지만, 포유류에서 같은 기전이 같은 비중으로 작동하는지는 별도의 질문이다.

종이 다르면 결과도 어긋날 수 있다

본문에서 몇 번 마주친 어긋남들을 여기 모아 둔다.

먼저 3장에서 생쥐 난소는 나이가 들어도 프로테아좀 활성이 떨어지지 않는다는 결과가 있었다. 그런데 사람 난모세포를 본 2025년 연구에서는 단백질 분해 활성이 주변 체세포의 절반 수준이고 성숙하면서 더 떨어진다고 보고됐다. 측정 대상과 종이 모두 다르니 단순 비교는 조심해야 하지만, 적어도 “생식계는 이렇다”고 한 문장으로 말하기 어렵다는 점은 분명하다.

9장에서는 역전자전달에서 나온 활성산소가 초파리의 수명을 늘렸다는 결과를 본다. 같은 조작이 포유류에서도 같은 효과를 낼지는 모른다.

같은 9장에서 kinetin이 노화 생쥐의 간에서 mtDNA 결실을 줄였다. 뇌에서 같은 일이 일어나는지는 확인되지 않았다. 도파민 신경세포 보존은 초파리에서 나온 결과다.

이 책을 읽을 때의 습관

그래서 본문에서는 연구를 소개할 때마다 어느 생물에서 나온 것인지 밝히려 했다. 독자에게 권하고 싶은 읽기 습관도 같다. 어떤 주장을 만나면 세 가지를 물어보자.

1. 어느 생물에서 나온 결과인가.
2. 기전이 직접 관찰된 것인가, 상관관계인가.
3. 측정된 것이 상태인가, 속도인가.

세 번째 질문은 8장에서 자세히 다룬다. 이 세 가지만 챙겨도 과학 기사와 논문을 읽는 눈이 달라진다.

이 막간에서 기억할 것

- 사람에서 직접 할 수 있는 실험은 매우 제한적이다.
- 보존된 분자 기계는 잘 옮겨지고, 수명의 규모와 조직 구조는 잘 옮겨지지 않는다.
- 기전의 존재와 그 기전의 비중은 다른 질문이다.
- 어느 생물, 직접 관찰인가, 상태인가 속도인가를 늘 물어보자.

세대가 바뀌는 순간의 대청소

생식세포도 늙는다. 다만 다음 세대로 넘어가는 순간 그 늙음이 지워진다.
이 책에서 가장 극적인 장면이 여기 있다.

이 장에서 다루는 것	
시계가 거꾸로 가는 구간	37
산화된 단백질이 사라지는 순간	37
정자가 보내는 신호	38
다섯 단계로 정리하면	38
그래도 생식계는 무너진다	39
하루살이에게 돌아가기	39
이 장에서 기억할 것	40

지금까지 이 책은 생식세포 계통이 늙지 않는다는 표현을 느슨하게 써 왔다. 바로잡을 차례다.

생식세포도 대사를 한다. 대사를 하는 한 손상은 쌓인다. 19세기 생물학자 아우구스트 바이스만이 생식질은 늙지 않는다는 생각을 내놓은 이래 이 관념이 오래 이어졌지만, 실제로는 생식세포에도 시간이 흐른다.

그렇다면 줄은 어떻게 유지되는가. 늙지 않아서가 아니다. 지우기 때문이다.

시계가 거꾸로 가는 구간

2021년 하버드 의대의 바딤 글라디셰프 연구실이 그 지우기를 숫자로 포착했다.

연구진은 생물학적 나이를 재는 후성유전 시계를 여러 조직에 적용할 수 있게 개발하고 생쥐와 사람의 태아 발생 과정을 추적했다. DNA에 붙는 화학적 표지의 패턴이 나이에 따라 규칙적으로 변한다는 성질을 이용한 측정법이다.

결과는 이랬다. 발생 초기 단계에서 생물학적 나이가 뚜렷하게 줄었다가 이후 단계에서 다시 늘었다. 연구진은 이 최저점을 “그라운드 제로”라 불렀다. 개체의 노화가 시작되는 지점이라는 뜻이다.

새 생명은 부모의 나이를 이어받지 않는다. 배아 초기에 시계가 한번 되감긴다.

이 발견이 관점을 바꾼다. 수정란이 0세에서 시작하는 건 당연한 일이 아니다. 어머니의 난자는 수십 년을 산 세포이고 아버지의 정자도 새것이 아니다. 그런데 그 둘이 만들어 낸 배아는 어느 시점에 나이가 되감긴다. 저절로 되는 일이 아니라 그렇게 만드는 과정이 있다는 뜻이다.

같은 연구는 만능줄기세포가 여러 번 계대배양을 거쳐도 늙지 않는다는 것, 이런 후성유전학적 나이 변화의 양상이 종을 넘어 보존돼 있다는 것도 보고했다.

산화된 단백질이 사라지는 순간

후성유전 표지의 리셋이 정보 차원의 지우기라면 물질 차원의 지우기도 있다.

단백질이 활성산소에 공격받으면 카보닐화라는 화학적 변형이 생긴다. 한 번 생기면 되돌릴 수 없는 손상이고 나이가 들수록 쌓인다. 그러니 세대가 바뀔 때 어딘가에서 지워져야 한다.

2010년 프랑스 리옹의 위고 아길라니우 연구실이 예쁜꼬마선충에서 그 순간을 포착했다. 세포 안의 카보닐화 단백질을 현미경으로 볼 수 있게 하는 기법을 개발해 들여다본 것이다.

관찰된 장면이 극적이었다. 카보닐화 단백질이 생식계 안에서 난모세포가 성숙하는 시점에 급격히 사라졌다. 이 제거에는 단백질 분해 기계인 프로테아좀의 활성이 필요했다.

가장 뜻밖의 발견은 따로 있다. 생식계는 주변 체세포 조직보다 오히려 더 산화돼 있었다. 손상이 적어서 깨끗한 게 아니라 손상을 지울 수 있어서 깨끗한 것이다.

정자가 보내는 신호

그렇다면 그 지우기는 언제, 무엇의 신호로 시작되는가. 2017년 캘리포니아대 샌프란시스코의 신시아 케니언 연구실이 스위치를 찾아냈다.

연구진은 먼저 이상한 현상을 관찰했다. 정자가 없어 성숙이 멈춘 난모세포에서는 단백질 항상성이 무너지는 징후가 나타났다. 단백질이 뭉쳐 응집체를 이룬 것이다. 시간이 흐르면 생식세포도 망가진다는 직접적인 증거다.

그런데 수정이 임박하면 상황이 뒤집힌다. 정자가 분비하는 호르몬이 난모세포에 닿으면 리소좀을 산성화하는 양성자 펌프 V-ATPase가 활성화된다. 과정은 이렇다. 정자의 신호가 V-ATPase 합성을 막고 있던 단백질 GLD-1의 분해를 유도하고, 그러면 V-ATPase가 만들어져 리소좀이 산성화된다. 활성화된 리소좀은 대사 변화를 일으켜 응집된 단백질을 분해 경로로 보내고 응집체를 감싸 제거한다.

연구진은 이 리소좀 산성화가 개구리 난모세포의 성숙 과정에서도 일어난다는 점을 들어 이 스위치가 다른 종에도 보존돼 있을 가능성을 제시했다.

한 걸음 더 · 체세포와 이어지는 다리

2021년 후속 연구가 이 과정에 관여하는 유전자들을 전장 스크리닝으로 찾았다. 그 결과 리소좀 산성화가 소포체 활성의 변화에 따라 V-ATPase가 조립되면서 일어나고, 그 리소좀이 미세자가포식 방식으로 응집체를 제거한다는 그림이 그려졌다.

이 책의 관심사에서 중요한 건 결론부터. 스크리닝에서 나온 유전자 상당수가 체세포에서도 리소좀 산성화와 나이에 따른 단백질 응집을 조절했다. 연구진은 생식계의 단백질 항상성 재생과 체세포의 장수 사이에 근본적인 기전적 연결이 있을 수 있다고 적었다.

다섯 단계로 정리하면

2장부터 이 장까지 본 것을 생애 순서대로 놓으면 그림 5가 된다.



그림 5 생식계가 늙음을 다루는 다섯 단계. 근거가 나온 생물이 단계마다 다르다는 점에 주의하자.

이 표에서 눈여겨볼 것이 둘 있다.

먼저 단계마다 근거가 나온 생물이 다르다. 복합체 I 제거는 사람과 개구리, 장수 단백질은 생쥐, 분절과 선택은 초파리, 리소좀 스위치는 선충, 후성유전 리셋은 생쥐와 사람이다. 한 종 안에서 이 다섯 전략이 모두 작동하는지, 어떻게 맞물리는지를 보여 준 연구는 아직 없다.

또 전략의 성격이 생애 단계마다 다르다. 앞쪽 둘은 예방이고 가운데 둘은 걸러내기이며 마지막 하나는 지우기다.

그래도 생식계는 무너지다

이 전략들이 완벽하다고 말하면 거짓말이다.

3장에서 본 난소 장수 단백질 연구의 저자들이 스스로 한계를 적었다. 단백질 수명을 늘리는 것만으로는 암컷 생식계의 노화를 완전히 막을 수 없다는 것이다. 나이 든 난소에서는 단백질 항상성 네트워크의 장수 단백질 다수가 줄어들고 단백질체가 대규모로 재편되며, 이것이 결국 가임력 저하로 이어진다.

사람에서도 마찬가지다. 2025년 사람 난자 연구는 모체 나이가 많은 여성의 난자에서 미토콘드리아 활성이 떨어져 있고 감수분열을 성공적으로 마치는 비율이 낮다고 보고했다.

그러니 생식계의 진짜 비결은 개별 난자가 늙지 않는 데 있지 않다. 수많은 난자 중 대부분을 버리고 남은 하나를 넘겨주는 순간 리셋하는 데 있다. 난자 한 개는 유한하고 계통만이 이어진다.

하루살이에게 돌아가기

프롤로그의 질문으로 잠시 돌아가 보자. 끝이 정해진 존재의 애씀은 무엇을 위한 것인가.

이 장의 답은 다소 냉정하다. 개체는 끝나도록 되어 있고 그 끝남은 결함이 아니라 계통이 이어지기 위해 치르는 값이다. 몸은 다음 세대로 생식계를 실어나르는 동안만 버티면 되고, 그 뒤의 유지에 자원을 쓰지 않는 쪽이 진화적으로 유리하다.

그러나 같은 사실을 달리 읽을 수도 있다. 지금 살아 있는 모든 생물은 단 한 번도 끊기지 않은 줄의 끝에 서 있다. 40억 년 동안 그 줄을 이어 온 세포들은 하나하나가 유한했다. 유한한 것들이 이어 붙어 끊기지 않는 것을 만들었다.

이 장에서 기억할 것

- 생식세포도 늙는다. 다만 세대가 바뀔 때 지워진다.
- 배아 초기에 생물학적 나이가 줄어드는 구간이 있다.
- 선충의 생식계는 체세포보다 더 산화돼 있지만 성숙 시점에 지운다.
- 그 스위치는 정자의 신호로 켜지는 리소좀 산성화다.

신경세포가 잃어버린 것들

생식계는 네 가지 수단을 쓴다. 신경세포에게는 그중 하나 반이 남았다.
무엇을 잃었는지 따져 보면 뇌가 왜 먼저 무너지는지 보인다.

이 장에서 다루는 것	
나눌 수 없다	42
고를 수 없다	43
버리기는 남았지만 멀다	43
덜 태울 수 없다	44
왜 하필 흑질인가	45
완전히 혼자서 아니다	45
정리하면	45
이 장에서 기억할 것	46

이제 두 번째 주인공으로 넘어갈 차례다. 앞의 여섯 장에서 본 생식계의 전략을 기준 삼아 신경세포가 그중 무엇을 쓸 수 있고 무엇을 못 쓰는지 하나씩 따져 보자.

생식계가 쓰는 수단을 넷으로 추리면 이렇다. 손상을 나누기, 품질 낮은 세포를 고르기, 결합 부품을 버리기, 애초에 덜 태우기.

나눌 수 없다

분열은 그 자체로 손상을 다루는 수단이다. 세포가 둘로 나뉘면 안에 든 손상도 나뉜다. 게다가 분열에는 더 적극적인 방법도 있다.

효모에서 관찰된 현상이 인상적이다. 2003년 연구에 따르면 출아 효모가 분열할 때 산화 손상을 입은 카보닐화 단백질이 딸세포로 가지 않고 어미세포에 남는다. 수명을 결정하는 유전자 sir2가 없는 균주에서는 이 비대칭 분배가 무너졌다. 손상을 한쪽에 몰아주고 다른 쪽을 깨끗하게 내보내는 전략이 유전적으로 조절되는 과정이라는 뜻이다.

신경세포는 이걸 못 한다. 뇌의 신경세포는 발생이 끝나면 분열을 멈춘다. 처음 받은 미토콘드리아 집단을 평생 안고 가고, 쌓인 손상은 나뉘지 않고 같은 세포 안에 남는다.

더 불편한 사실도 있다. 분열하지 않는 세포 안에서는 결합 게놈이 오히려 늘기도 한다.

2006년 뉴캐슬대 연구진이 사람 뇌의 흑질 신경세포를 단일세포 수준으로 분석했다. 흑질은 파킨슨병에서 가장 먼저 무너지는 부위다. 결과가 충격적이었다. 나이 든 대조군에서 결실된 mtDNA의 비율이 평균 43퍼센트를 넘었고 파킨슨병 환자에서는 52퍼센트를 넘었다. 이 돌연변이들은 유전된 게 아니라 그 사람의 생애 중에 생긴 것이었고, 세포마다 서로 다른 결실이 클론처럼 불어나 있었다. 결실 비율이 높은 세포는 호흡 기능이 떨어져 있었다.

나이 든 흑질 신경세포에서는 결실된 mtDNA가 전체의 절반 가까이를 차지하기도 한다.

왜 결합 게놈이 늘어나는지는 아직 논쟁 중이다. 짧아진 게놈이 복제에 유리하다는 설명도 있고 무작위 표류의 결과라는 설명도 있다. 어느 쪽이든 결론은 같다. 분열로 희석되지 않는 세포 안에서는 결합이 쌓일 뿐 아니라 번질 수도 있다.

고를 수 없다

5장에서 본 난소의 전략은 대량 폐기였다. 수백만 개 중 수백 개만 남기는 방식이다. 선택인지 확률인지를 두고 논쟁이 있지만 적어도 버릴 수 있다는 사실만은 분명하다.

뇌에서는 이 전략이 성립하지 않는다. 신경세포는 대부분 그 사람과 나이가 같고 거의 교체되지 않는다. 신경세포 하나를 버리는 건 그 세포가 맡던 회로의 일부를 잃는 일이고, 회로의 상실이 쌓이면 그게 곧 퇴행성 질환이다.

여기 묘한 역설이 있다. 생식계에서 품질관리의 수단인 것이 뇌에서는 품질관리 실패의 결과가 된다.

버리기는 남았지만 멀다

신경세포에 남은 거의 유일한 수단이 소기관 수준의 청소다. 손상된 미토콘드리아를 찾아내 분해하는 미토파지다.

그런데 신경세포의 기하학이 이걸 어렵게 만든다.

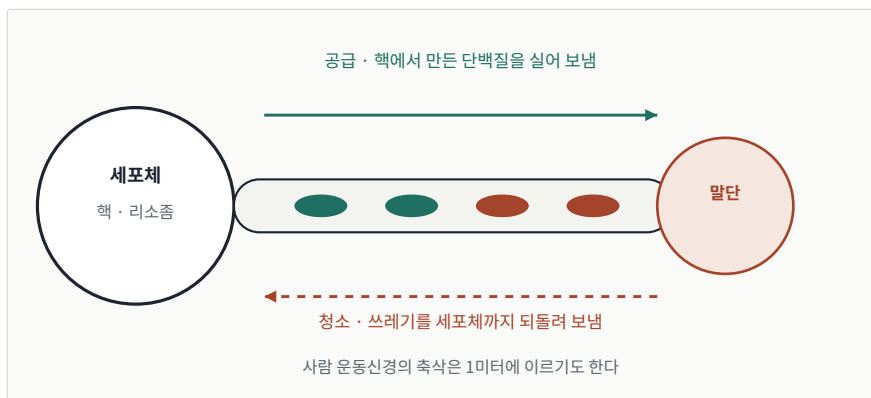


그림 6 축삭의 거리 문제. 단백질 대부분은 세포체의 핵에서 만들어 보내고(위), 말단에서 생긴 쓰레기는 세포체 쪽 리소좀까지 거슬러 올라가야 제대로 분해된다(아래).

사람의 운동신경 축삭은 길게는 1미터에 이른다. 미토콘드리아 단백질 대부분을 세포핵이 만들어 보내니 축삭 말단의 미토콘드리아는 공급선 끝에서 늪어 간다. 게다가 말단에서 만들어진 자가포식소체는 축삭을 따라 세포체까지 거슬러 올라가야 리소좀에서 제대로 분해된다. 쓰레기를 1미터 떨어진 소각장까지 옮기는 셈이다.

세포도 이 문제를 아는 듯하다. 2022년 양젤리카 하르바우어와 토머스 슈바르츠가 흥미로운 해법을 보고했다. 미토파지의 핵심 센서인 PINK1 단백질은

수명이 매우 짧아 세포체에서 만들어 보내면 말단에 닿기 전에 사라진다. 그래서 세포는 단백질 대신 설계도를 보낸다. PINK1의 전령 RNA가 미토콘드리아에 실려 축삭으로 운반되고 현장에서 번역된다. 연구진은 이 국소 번역이 말단 미토파지에 결정적이라는 걸 보였다.

수명이 짧은 부품을 멀리 보내는 대신 부품을 만드는 기계를 함께 보내는 전략이다.

한 걸음 더 · PINK1은 생각보다 덜 중요할 수도 있다

PINK1/Parkin은 미토파지의 대명사처럼 쓰이지만 생체 내에서 그 비중은 생각보다 작을 수 있다.

2018년 던디대 연구진이 미토파지를 생체에서 직접 볼 수 있는 mito-QC 생쥐로 여러 조직을 조사했다. 신경 조직, 특히 파킨슨병과 관련된 중뇌 도파민 신경세포와 미세아교세포에서 미토파지가 활발히 일어나고 있었다. 그런데 Pink1 유전자를 없애도 체장섬을 뺀 모든 조직에서 기저 미토파지가 달라지지 않았다. 탈분극으로 유도되는 Parkin 활성화는 분명히 망가졌는데도 그랬다.

연구진의 결론은 이렇다. 포유류의 기저 미토파지는 PINK1과 무관하게 일어나며, 아직 밝혀지지 않은 여러 경로가 맥락에 따라 미토콘드리아의 건강을 관리하고 있을 것이다.

이 결과가 PINK1/Parkin을 일상 청소부가 아니라 비상 경보 장치에 가깝게 보도록 만든다. 4장에서 초파리 생식계의 선택에 쓰인 경로가 PINK1이 아니라 BNIP3였던 것라도 통한다.

덜 태울 수 없다

난자는 복합체 I을 짓지 않고 수십 년을 버틴다. 신경세포는 그럴 수 없다.

뇌는 몸무게의 2퍼센트 남짓인데 안정 시 에너지의 약 20퍼센트를 쓴다. 게다가 신경세포는 스스로를 미토콘드리아에 묶어 둔다. 포도당을 빠르게 태우는 해당과정을 일부러 낮게 유지하기 때문이다.

그 방식이 구체적으로 밝혀져 있다. 해당과정을 촉진하는 효소 PFKFB3가 신경세포에서는 계속 분해된다. 그러면 포도당이 해당과정 대신 오탄당 인산 경로로 흘러가고, 그 경로에서 만들어지는 NADPH가 글루타티온을 환원시켜 항산화 능력을 높인다. 신경세포는 에너지 생산의 유연성을 포기하고 항산화 능력을 택한 셈이다. 그 대가로 에너지를 거의 전적으로 미토콘드리아에 의존하게 된다.

이것이 왜 위험한지는 정상세포와 견주면 분명해진다. 미토콘드리아 호흡이 막히면 신경세포는 빠르게 죽지만 정상세포는 해당과정으로 ATP를 만들어 버틴다.

왜 하필 흑질인가

지금까지의 불리함이 한 세포에 모두 겹치는 곳이 있다. 흑질의 도파민 신경세포다.

이 세포는 수초 없는 축삭이 엄청나게 넓게 가지를 치고 칼슘 통로를 통해 쉬지 않고 스스로 발화한다. 에너지 수요가 극단적으로 높고 산화 스트레스도 크다. 앞서 본 대로 이 세포에서 결실 mtDNA가 절반 가까이 쌓이고 파킨슨병에서 가장 먼저 무너지는 건 우연이 아닐 가능성이 크다.

완전히 혼자서 아니다

신경세포가 모든 일을 혼자 하지는 않는다. 남은 수단이 하나 더 있다. 이웃에게 맡기기다.

2014년 존스홉킨스대 연구진이 생쥐 시신경 머리 부분에서 놀라운 현상을 보고했다. 망막 신경절세포의 축삭이 멀쩡한 상태에서 큰 돌기를 내밀어 미토콘드리아를 밖으로 내보내고, 인접한 정상세포가 그걸 받아 리소솜에서 분해한다는 것이다. 연구진은 이를 경세포 미토파지라 불렀다.

더 흥미로운 건 비율이다. 망막 신경절세포의 미토콘드리아 중 상당 부분이 세포체에서보다 시신경 머리에서 더 많이 분해되고 있었다. 연구진은 대뇌피질 표층의 신경돌기를 따라서도 비슷한 구조가 관찰된다고, 세포가 반드시 제 미토콘드리아를 스스로 분해한다는 통념을 다시 따져 봐야 한다고 적었다.

다만 이 수단에도 약점이 있다. 질환이 진행되면 글리아 자신이 반응성으로 변해 염증을 키운다. 외주를 맡길 상대가 함께 무너지는 셈이다.

정리하면

생식계의 네 수단을 기준으로 신경세포의 처지를 정리하면 이렇다.

수단	신경세포	이유
나누기	없음	분열하지 않아 손상을 희석할 수 없고, 결함 게놈이 오히려 불어나기도 한다
고르기	없음	세포를 버리는 것 자체가 회로의 상실, 곧 질병이다
버리기	남았지만 불리	미토파지는 있으나 축삭 길이가 공급과 청소를 모두 어렵게 한다
덜 태우기	없음	뇌는 에너지를 많이 쓰고, 신경세포는 해당과정마저 낮춰 미토콘드리아에 의존한다
외주	일부 가능	글리아가 대신 분해해 주지만, 질환에서는 글리아도 함께 무너진다

이렇게 놓고 보면 신경세포의 유한성은 결함이라기보다 에너지를 생각에 쓰기로 한 대가에 가깝다. 생각하는 일은 비싸고 그 값은 수선 능력을 포기하는 방식으로 치러진다.

이 장에서 기억할 것

- 신경세포는 분열하지 않아 손상을 나눌 수 없고, 교체되지 않아 버릴 수도 없다.
- 나이 든 흑질 신경세포에서는 결실 mtDNA가 절반 가까이에 이르기도 한다.
- 미토파지는 남아 있지만 축삭의 길이가 공급과 청소를 모두 어렵게 한다.
- 기저 미토파지는 상당 부분 PINK1과 무관하게 일어난다.
- 글리아에 맡기는 길이 있으나, 질환에서는 글리아도 함께 무너진다.

속도를 재는 법

1장의 부등식을 숫자로 채우려면 속도를 재야 한다. 그런데 우리가 쥔 도구는 대부분 상태만 보여 준다.

이 장에서 다루는 것	
수위와 흐름은 다르다	48
배수구 막기	49
무거운 아미노산으로 재기	49
반감기를 미토파지 속도로 읽으면 안 된다	50
손상 쪽은 더 어렵다	51
무엇이 남았는가	51
이 장에서 기억할 것	52

이 책의 출발점은 부등식이었다. 손상이 쌓이는 속도는 생기는 속도에서 고쳐지는 속도를 뺀 값이다. 지금까지 본 생식계와 신경세포 이야기가 모두 이 부등식의 어느 한쪽에 관한 것이었다.

그렇다면 실제 숫자는 얼마인가. 사람 뇌의 신경세포에서 수선 속도는 얼마이고 손상 속도는 얼마인가.

정직하게 답하면 모른다. 왜 모르는지를 아는 것이 이 장의 목적이다.

수위와 흐름은 다르다

측정은 대개 속도가 아니라 상태를 본다. 어느 시점에 망가진 미토콘드리아가 얼마나 있는지, 산화된 단백질이 얼마나 쌓여 있는지를 재는 식이다.

문제는 상태가 손상과 수선이 빼고 남은 결과라는 데 있다. 망가진 미토콘드리아가 적게 보인다면 해석이 둘이다. 손상이 적게 생겼거나, 청소가 빨라 금방 치워졌거나.

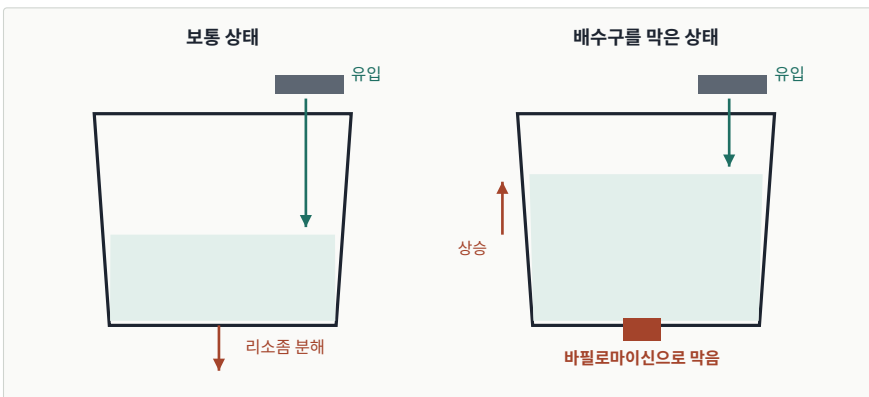


그림 7 욕조로 본 플렉스. 수위(상태)가 같아도 흐름(속도)은 다를 수 있다. 배수구를 잠깐 막고 수위가 오르는 속도를 재면 흐름이 보인다.

욕조로 생각하면 쉽다. 수도꼭지에서 물이 들어오고 배수구로 빠져나간다. 수위가 일정해도 흐름이 없는 게 아니다. 들어오는 양과 나가는 양이 같을 뿐이다. 수위만 봐서는 분당 1리터가 흐르는지 100리터가 흐르는지 알 수 없다.

속도를 재려면 시간 축을 넣어야 한다. 가장 단순한 방법이 배수구를 잠깐 막는 것이다. 막은 뒤 수위가 오르는 속도가 곧 들어오던 흐름의 크기다.

배수구 막기

세포에서 이 방법을 쓸 때 배수구에 해당하는 건 리소좀의 분해 과정이다. 리소좀은 안을 산성으로 만들어 분해 효소를 작동시키는데, 바필로마이신 같은 약물을 쓰면 이 산성화가 막힌다.

같은 조건의 세포를 둘로 나눠 한쪽만 몇 시간 처리한 뒤 견주면, 그 시간 동안 분해되었어야 할 양이 처리군에 남는다.

$$\text{제거 속도} \approx (\text{처리군의 양} - \text{대조군의 양}) \div \text{처리 시간}$$

반대로 약물을 넣어도 별로 쌓이지 않는다면 원래 흐름 자체가 느렸다는 뜻이다.

한 걸음 더 · 리포터와 배수구 막기는 함께 쓸 수 없다

미토파지를 보는 대표적인 도구로 mt-Keima와 mito-QC라는 형광 리포터가 있다. 미토콘드리아에 붙은 형광 단백질이 산성인 리소좀에 들어가면 색이 바뀌는 원리다. 그런데 바필로마이신은 바로 그 산성을 없앤다. 배수구를 막았더니 수위계까지 고장 나는 셈이다. 그래서 두 방법을 보통 따로 쓴다. 바필로마이신 비교법은 산성에 기대지 않는 지표, 예컨대 미토콘드리아 단백질의 양이나 mtDNA 양을 함께 재는 방식으로 쓰고, 형광 리포터는 시간에 따른 변화를 반복해 보는 방식으로 쓴다.

이 방법에도 한계가 분명하다. 리소좀을 오래 막으면 세포가 상하니 보통 몇 시간 안에 끝내야 한다. 들어오는 속도가 그동안 일정하다는 가정도 깔려 있다. 그리고 배양세포나 조직 절편에서나 가능하지 살아 있는 동물의 뇌에서는 쓰기 어렵다.

무거운 아미노산으로 재기

더 정량적인 방법은 3장에서 이미 소개했다. 동위원소로 표지한 아미노산을 먹이고 시간별로 조직을 꺼내 단백질마다 새것과 옛것의 비율을 재는 것이다.

이 방법의 장점은 한 번의 실험으로 수천 개 단백질의 교체 속도를 동시에 얻는다는 데 있다. 지금까지 쌓인 데이터도 상당하다.

데이터셋	내용	규모
2010, 생쥐 전신	뇌·간·혈액의 단백질 교체율 비교. 뇌 단백질의 평균 수명이 간·혈액보다 뚜렷이 길다	약 2500개
2018, 생쥐 뇌	아미노산 풀 모델링으로 정밀도를 높임. 신경세포와 글리아를 따로 계산	약 3500개
2022, 젊은 뇌와 늙은 뇌	나이에 따른 수명 변화 비교	—
2025, 여러 조직과 뇌 부위	조직별·뇌 부위별 수명 지도와 인산화 부위	약 11000개

2010년 연구는 뇌 단백질의 평균 수명이 약 9일로 간의 3일, 혈액의 3.5일보다 길다고 보고했다. 미토콘드리아 같은 일부 소기관 안에서는 단백질들의 수명 범위가 좁아 교체가 어느 정도 동기화된 기전을 따른다고 보았다.

2022년 연구는 노화의 효과를 정면으로 겨눴다. 생리적으로 늙은 생쥐의 뇌에서 단백질 수명이 약 20퍼센트 길어졌다는 것이다. 곧 전체적으로 교체가 느려졌다. 흥미롭게도 일부 신경보호 단백질은 더 오래 살게 된 반면 신경퇴행과 연결된 일부 미토콘드리아 단백질은 오히려 수명이 짧아졌다. 연구진은 생산 비용이 큰 단백질일수록 교체를 아끼는 쪽으로 대사가 조정되는 양상을 발견하고, 이것이 신경퇴행에 앞서는 적응일 수 있다고 보았다.

2025년에 나온 대규모 지도는 여덟 개 조직과 여러 뇌 부위에서 단백질 약 1만 1000개와 인산화 부위 약 4만 개의 수명을 측정했다. 이 연구에서 눈에 띄는 결과 하나가 인산화가 타우와 알파시누클레인 같은 신경퇴행 관련 단백질의 안정성을 조절한다는 것이다.

반감기를 미토파지 속도로 읽으면 안 된다

여기서 3장의 교훈이 결정적으로 중요해진다. 미토콘드리아는 통째로 교체되지 않는다.

미토파지가 유일한 청소 방법이라면 미토콘드리아 단백질의 수명을 재는 것으로 미토파지 속도를 알 수 있다. 그러나 부품마다 수명이 다르다면 반감기는 두 과정이 섞인 결과다. 통째로 버려지는 몫과 부품만 교체되는 몫이 함께 들어 있다.

나쁜 소식이자 좋은 소식이다. 나쁜 소식은 반감기를 곧바로 미토파지 속도로 환산할 수 없다는 것. 좋은 소식은 단백질마다 다른 수명이 두 과정의 비율을 추정할 실마리가 될 수 있다는 것.

2013년 초파리 연구가 이 방향을 이미 가리켰다. parkin 돌연변이에서 미토콘드리아 단백질 전체의 교체가 느려졌는데 그 정도는 자가포식 자체가 망가진 돌연변이보다 덜했다. 그런데 호흡사슬 소단위만 떼어 보면 parkin 돌연변이 쪽이 더 심하게 망가져 있었다. 연구진은 PINK1-Parkin 경로가 미토파지뿐 아니라 호흡사슬 소단위의 선택적 교체도 촉진한다고 결론지었다.

세포는 미토콘드리아를 두 방식으로 관리한다. 통째로 버리기와 부품만 갈아 끼우기.

손상 쪽은 더 어렵다

부등식의 다른 쪽, 손상이 생기는 속도는 재기가 더 까다롭다.

활성산소를 보는 도구로는 유전자로 암호화된 센서들이 쓰인다. 미토콘드리아 안에 넣어 과산화수소를 실시간으로 볼 수 있다. 흔히 쓰던 염료 방식은 막전위에 따라 축적량이 달라져 정량에 함정이 많다고 알려져 있다.

mtDNA 손상은 염기서열 분석으로 잴다. 양쪽 가닥을 모두 읽어 오류를 걸러내면 극히 드문 돌연변이까지 셀 수 있다. 7장에서 본 흑질 신경세포 연구처럼 단일세포 수준으로 분석하면 클론 확장도 볼 수 있다.

그러나 어느 지표를 쓰든 공통된 문제가 남는다. 산화 흔적이나 돌연변이는 누적량이지 속도가 아니다. 역시 시간 측이 필요하다.

무엇이 남았는가

이 장을 정리하면 측정 기술의 현주소는 이렇다.

첫째, 제거 속도와 손상 속도를 같은 세포에서 같은 시간에 재는 표준적인 방법이 아직 없다. 대부분의 연구가 서로 다른 실험의 숫자를 모델로 엮는다.

둘째, 사람 뇌에서는 거의 불가능하다. 위의 기법 대부분이 생쥐나 배양세포용이다. 사람에게서는 사후 조직의 상태 측정이 대부분이고, 미토파지를 살아 있는 사람의 뇌에서 보는 영상 기법도 아직 자리잡지 못했다.

셋째, 손상의 정의가 하나가 아니다. 활성산소인지, mtDNA 돌연변이인지, 단백질 산화인지, 막전위 손실인지에 따라 숫자가 달라진다.

그래도 1장의 그림을 개념도에서 실제 곡선으로 바꾸는 길이 아주 막힌 건 아니다. 공개된 단백질 수명 데이터가 상당히 쌓여 있고 미토콘드리아 품질관리에 관여하는 단백질들의 목록도 정리돼 있다. 그 둘을 맞붙여 어느 품질관리 체계가 뇌에서 가장 느리게 교체되는지 지도를 그리는 일은 새 실험 없이도 할 수 있다.

이 장에서 기억할 것

- 측정은 대개 속도가 아니라 상태를 본다.
- 속도를 보려면 시간 축을 넣거나 한쪽 흐름을 잠깐 막아야 한다.
- 동위원소 표지로 단백질 수천 개의 수명을 동시에 썰 수 있다.
- 단, 미토콘드리아 단백질의 반감기는 미토파지 속도와 같지 않다.
- 두 속도를 같은 세포에서 동시에 재는 방법은 아직 없다.

어느 곡선을 움직일 것인가

신경세포를 돕는 길은 크게 셋이다. 하나는 손상을 줄이고 들은 수선을 늘린다. 셋 다 약점이 있다.

이 장에서 다루는 것	
첫째 길: 새는 곳만 막기	54
그런데 역전자전달은 해롭기만 한가	55
둘째 길: 표지를 제때 붙이기	56
이 결과를 읽을 때의 주의	56
셋째 길: 이웃에게 말하기	57
세 길을 나란히 놓으면	57
이 장에서 기억할 것	57

1장의 부등식으로 돌아가자. 손상이 쌓이는 속도를 줄이려면 길은 둘뿐이다. 손상이 생기는 속도를 낮추거나 고쳐지는 속도를 높이거나.

지금 신경세포를 위해 시도되는 방법들이 모두 둘 중 하나에 속한다.



그림 8 세 갈래의 대안이 부등식의 어느 쪽을 움직이는가. 둘은 수선 곡선을 끌어올리고, 하나는 손상 곡선을 끌어내린다.

첫째 길: 새는 곳만 막기

난자는 복합체 I을 짓지 않는 방식으로 활성산소를 피했다. 신경세포는 따라갈 수 없다. 복합체 I이 없으면 전자 입구가 하나로 줄어 처리량이 떨어지는데 뇌에는 그럴 여유가 없다.

그렇다면 복합체 I을 그대로 두고 새는 것만 막을 수는 없을까.

활성산소가 어떻게 생기는지 들여다보면 가능성이 열린다. 복합체 I에서 활성산소가 새는 방식은 두 가지다. 전자가 정상 방향으로 흐르다 새는 것과 거꾸로 흐르며 새는 것. 뒤쪽을 역전자전달이라 한다.

역전자전달은 특정한 조건에서 일어난다. 막전위가 높고 보조인자인 코엔자임 Q가 환원된 상태일 때 전자가 복합체 I을 거슬러 올라가며 산소를 공격한다. 이때 나오는 활성산소의 양이 상당하다.

이 자리를 선택적으로 막는 화합물이 개발돼 있다. 복합체 I의 특정 부위에서 새는 활성산소만 줄이고 전자 흐름 자체는 거의 막지 않는 물질들이다. 2023년에 보고된 한 화합물은 활성산소 생산을 반으로 줄이는 농도가 전자 흐름을 막는 농도의 500분의 1이었다. 고용량 투여에서도 다른 자리의 활성산소 생산은 건드리지 않았다. 생쥐에게 고지방식과 함께 먹였더니 체지방 축적이 줄고 포도당 내성이 보호됐다.

심장에서도 비슷한 결과가 있다. 2023년 연구에서 이 계열 화합물이 허혈재관류 손상을 입은 생쥐 심장의 경색 크기를 줄였다.

그런데 역전자전달은 해롭기만 한가

이 길에 큰 가시가 하나 박혀 있다.

2016년 뉴캐슬대 알베르토 산스 연구실이 초파리에서 당황스러운 결과를 냈다. 복합체 I의 역전자전달을 통해 활성산소 생산을 늘렸더니 수명이 늘어났다는 것이다.

연구진의 해석은 이렇다. 활성산소가 해로운지 이로운지는 양만이 아니라 어디서 생기는가에 달려 있다. 역전자전달에서 나오는 활성산소는 신호 전달 물질로 작동하며 세포를 더 건강하게 만드는 반응을 켜다. 실제로 이 조작은 심한 산화 스트레스로 생기는 병태를 되돌리기도 했다. 거꾸로 PINK1을 줄여 코엔자임 Q의 환원을 막자 수명이 짧아지고 노화가 빨라졌는데, 역전자전달을 늘려 주면 그 표현형이 회복됐다.

비슷한 맥락의 관찰이 다른 세포에서도 나온다. 2026년 연구는 췌장 베타세포에서 인슐린 분비에 필요한 과산화수소 신호의 일부가 복합체 I의 역전자전달에서 나온다고 보고했다.

그러니 역전자전달을 억제하는 전략은 손상을 줄이는 동시에 신호를 지우는 일일 수 있다. 어느 조직에서, 어느 정도로, 언제 줄이느냐가 전부를 가른다.

같은 활성산소가 어디서 생겼느냐에 따라 독이 되기도 하고 신호가 되기도 한다.

한 걸음 더 · 약하게 억제하기라는 역설

더 혼란스러운 접근도 있다. 2026년에 공개된 한 연구가 복합체 I을 약하게 억제하는 화합물을 알츠하이머병 치료 후보로 제시했다. 가벼운 에너지 스트레스를 일으켜 세포의 적응 반응을 깨우자는 발상이다.

연구진이 보고한 바로는 이 화합물이 뇌혈관장벽을 통과해 에너지 센서 AMPK를 활성화하고, 항산화 방어 강화와 염증 억제, 자가포식 유도, 미토콘드리아 생성과 교체 증가로 이어지는 반응을 일으켰다. AMPK를 유전적으로 없애면 이 효과가 사라졌다. 억제가 좋은가 유지가 좋은가. 이 질문에 단순한 답이 없다는 점이 지금 이 분야의 솔직한 현주소다. 참고로 이 연구는 아직 동료 심사를 거치지 전의 사전공개본이다.

둘째 길: 표지를 제때 붙이기

둘째 길은 수선 쪽이다. 손상된 미토콘드리아에 버려 달라는 표지를 제때 붙이게 하자는 것.

7장에서 본 대로 신경세포에서 이 일은 거리 때문에 어렵다. PINK1은 수명이 짧아 멀리 보내면 도착 전에 사라지고, 그래서 세포는 설계도를 실어 보내 현장에서 만든다.

약물 개발도 이 지점을 겨눈다. PINK1을 활성화하는 물질, 또는 표지를 떼어내는 효소를 억제해 표지가 오래 남게 하는 물질이 파킨슨병을 대상으로 개발되고 있다.

6장과 8장에서 본 kinetin이 이 계열의 대표적 사례다. 2022년 캘리포니아대 샌프란시스코 연구진이 초파리 모델에서 이질성 mtDNA의 정화 선택이 발생과 성장 중에는 작동하지만 성체의 노화 중에는 효력을 잃는다는 걸 보였다. 그리고 kinetin을 먹이자 노화한 초파리에서 그 선택이 어느 정도 되살아났고 운동 능력이 유지됐으며 도파민 신경세포의 소실이 줄었다. 효과는 Pink1 결손 개체에서 사라졌다.

생쥐에서도 시도됐다. 16.5개월 된 생쥐에게 6주 동안 먹였더니 간에서 나이와 함께 늘어나던 mtDNA 결실의 양이 10분의 1 수준으로 줄었다. 투여를 시작한 시점의 수준보다도 낮아졌다.

이 결과를 읽을 때의 주의

희망적인 연구지만 저자들이 단 단서를 함께 읽어야 한다.

먼저 포유류에서의 역전은 간에서 확인된 것이다. 도파민 신경세포의 보존은 초파리에서 나온 결과다. 포유류 뇌에서의 증명은 아직 비어 있다.

더 근본적인 단서도 있다. 저자들은 자기들이 쟀 것이 정화 선택의 과정이 아니라 영향이라고 못 박았다. 그러면서 정화 선택이 약해진 게 아니라 반대 방향의 선택이 세진 것일 수도 있다고 적었다. 성체에서는 약한 미토콘드리아의 DNA 함량을 오히려 늘려서라도 에너지 생산을 극대화하는 쪽이 유리할 수 있다는 가설이다.

그렇다면 나이 들면 품질관리가 꺼진다는 요약은 성급하다. 꺼지는 것인지 다른 힘이 세지는 것인지가 아직 열려 있다.

7장에서 본 대로 생체 내 기저 미토파지는 상당 부분 PINK1과 무관하다. 그리고 병목이 표지 단계가 아니라 그 뒤의 운반이나 분해 단계에 있다면 표지를 아무리 많이 붙여도 쓰레기는 쌓인다.

셋째 길: 이웃에게 맡기기

셋째 길은 신경세포가 잃어버린 고르기와 버리기를 바깥 세포가 대신하게 하는 것이다. 7장에서 본 경세포 미토파지가 출발점이다.

이 길의 매력은 분명하다. 신경세포의 내재적 한계를 정면으로 우회한다. 분열하지 못하고 쉬지 못하고 멀리 보내지 못하는 세포가 혼자 할 수 없는 일을 이웃이 대신한다.

약점도 분명하다. 근거가 가장 얇다. 경세포 미토파지가 시신경 머리처럼 특수한 부위 바깥에서도 일반적인지 불확실하고, 질환이 진행되면 글리아 자신이 염증성으로 변한다.

세 길을 나란히 놓으면

	역전자전달 억제	PINK1 공급	글리아 외주
건드리는 쪽	손상 ↓	수선 ↑	수선 ↑
대표 수단	부위 선택적 억제제	PINK1 활성화제	아직 없음
근거의 두께	중간	중간 · 뇌는 미확인	얇음
핵심 위험	신호까지 지울 수 있음	병목이 더 하류일 수 있음	외주쳐도 병들

어느 길이 옳은지는 아직 아무도 모른다. 다만 질문의 모양은 분명해졌다. 역전자전달 쪽에서는 그 활성산소가 손상인지 신호인지가 결정적이고, PINK1 쪽에서는 병목이 표지 단계인지 그 뒤인지가 결정적이며, 글리아 쪽에서는 그 현상이 얼마나 일반적인지가 결정적이다.

이 장에서 기억할 것

- 복합체 I을 끄지 않고 새는 자리만 막는 화합물이 있다.
- 그러나 역전자전달 활성산소를 늘렸더니 초파리의 수명이 늘어난 사례가 있다.
- PINK1 활성화제는 노화 생쥐의 간에서 mtDNA 결실을 줄였다. 뇌에서는 아직 미확인이다.
- 정화 선택이 약해진 것인지 반대 선택이 세진 것인지는 열려 있다.
- 글리아 외주는 가장 매력적이지만 근거가 가장 얇다.

아직 모르는 지우개

지금까지 본 기전들로 생식계의 영속이 다 설명되는가. 여러 정황이 그렇지 않다고 말한다.

이 장에서 다루는 것	
왜 더 있을 것이라고 보는가	59
후보 하나: 자매세포가 넘겨주는 것	59
후보 둘: 응축체가 체일 수 있는가	60
후보 셋: 극체는 쓰레기통인가	60
후보 넷: 그냥 뭉어지는 것	61
어쩌면 하나의 기전이 아니다	61
장부를 맞춰 보는 방법	62
이 장에서 기억할 것	62

2장부터 6장까지 본 다섯 전략은 모두 최근 10여 년 사이에 밝혀진 것들이다. 복합체 I 부재는 2022년, 난소의 장수 단백질은 2024년, 분절에 의한 선택은 2019년, 리소좀 스위치는 2017년, 후성유전 리셋은 2021년이다.

이 사실 자체가 하나의 신호다. 체계가 거의 다 밝혀진 분야에서는 이런 발견이 몇 년마다 나오지 않는다. 지도에 빈 곳이 많다는 뜻이다.

왜 더 있을 것이라고 보는가

이유를 셋 들 수 있다.

첫째, 퍼즐 조각들이 서로 다른 생물에서 나왔다. 6장 끝의 표에서 보았듯 단계마다 근거가 나온 종이 다르다. 한 종 안에서 이 전략들이 모두 작동하는지, 어떻게 맞물리는지를 보여 준 연구는 아직 없다. 리소좀 스위치를 발견한 연구진도 그것이 다른 종에 보존돼 있을 가능성을 제시했을 뿐이다.

둘째, 발견될 때마다 놀라움이었다. 복합체 I이 없는 난모세포는 동물에서 그런 생리적 세포 유형이 보고된 첫 사례였다. 이미 잘 정리된 분야라면 이런 일이 생기지 않는다.

셋째, 알려진 기전이 다루는 손상의 종류가 제한적이다. 지금까지 설명된 것은 mtDNA 돌연변이, 카보닐화 단백질, 단백질 응집체, 후성유전 표지 정도다. 그런데 난소에는 수십 년 가는 장수 단백질이 많다고 했다. 난자의 세포질이 그대로 배아가 되는데 그 오래된 단백질들의 손상은 어디서 지워지는가. 지질 산화 같은 다른 형태의 손상은 어떻게 되는가. 이 질문에 답하는 기전은 아직 보고되지 않았다.

후보 하나: 자매세포가 넘겨주는 것

2016년 카네기연구소의 레이 레이와 앨런 스프래들링이 생쥐에서 흥미로운 과정을 보고했다.

생쥐의 원시생식세포는 서로 연결된 무리, 이른바 생식세포 낭종을 이룬다. 연구진은 그 안에서 일부 세포가 이웃 세포로부터 소기관과 세포질을 받아 난모세포가 되고 소기관을 내준 세포들은 죽는다는 걸 보였다. 소기관의 이동과 그에 따른 난자 운명 결정은 미세소관 의존적 운반을 막는 약물로 차단됐다. 연구진은 이 과정이 초파리에서 보모세포가 세포질을 쏟아붓는 현상과 닮았다고 적었다.

여기서 열린 질문이 하나 생긴다. 이 전달은 선택적인가. 건강한 미토콘드리아만 골라 보낸다면 이것도 강력한 필터다.

2026년에 나온 한 리뷰는 원시 난모세포로의 선택적 mtDNA 전달과 대규모 생식세포 소실이 생식계 mtDNA 품질을 유지한다고 정리했다. 다만 포유류에서 그 선택성이 실제로 정량적으로 측정됐는지는 확인하지 못했다.

후보 둘: 응축체가 제일 수 있는가

소기관을 받은 난모세포는 그것들을 한곳에 모아 발비아니 소체라는 구조를 만든다. 19세기 중반에 처음 기록된 이 구조는 대부분의 동물 난자에 나타난다.

2026년의 한 리뷰가 지금까지 알려진 바를 정리했다. 발비아니 소체는 막이 없는 구획이며 RNA와 단백질 복합체, 그리고 모여든 소기관으로 이루어진 분자 응축체다. 씨앗 단백질의 상분리로 조립이 시작되고 미세소관 운반과 뼈대 단백질이 이를 강화하며, 이후 고체처럼 안정된 구조로 성숙했다가 나중에 액틴 의존적으로 해체된다. 종에 따라 RNA 저장과 위치 지정, 미토콘드리아 선택과 품질관리, 번역 조절 등 다양한 역할을 한다.

2026년의 한 어류 연구는 더 직접적인 관찰을 보고했다. 발비아니 소체 안에서 미토콘드리아가 자가포식으로 분해되는 여러 단계가 보였다는 것이다. 연구진은 이것이 발비아니 소체의 진화적 역할이 건강한 미토콘드리아를 골라 다음 세대로 넘기는 데 있다는 가설을 지지한다고 보았다.

사실이라면 흥미로운 함의가 따른다. 지금까지의 품질관리 연구는 대부분 효소와 신호 경로를 중심으로 이루어졌다. 그런데 상분리로 만들어진 응축체 자체가 물리적인 체로 작동할 수 있다면 전혀 다른 종류의 기전이 열린다.

효소가 아니라 물리적 구조가 체 노릇을 할 수 있다면, 품질관리의 그림이 달라진다.

후보 셋: 극체는 쓰레기통인가

7장에서 본 효소의 비대칭 분열을 떠올려 보자. 산화 손상 단백질이 딸세포로 가지 않고 어미세포에 남는 현상이었다.

난자의 감수분열은 생물계에서 가장 비대칭적인 분열에 속한다. 세포질은 거의 전부 난자에 남고, 극체라 불리는 작은 세포가 염색체 한 벌만 들고 떨어져 나간다.

그런데 극체가 염색체만 들고 나가는 걸까. 손상도 함께 실어 내보내는 쓰레기통 노릇을 하는지는 적어도 필자가 확인한 범위에서는 밝혀지지 않았다.

이 후보가 흥미로운 까닭은 실용성에 있다. 극체는 체외수정 과정에서 이미 회수되는 임상 폐기물이다. 연구 접근성이 다른 어떤 후보보다 낫다.

후보 넷: 그냥 묻어지는 것

가장 단순한 가능성도 빼놓을 수 없다. 배아가 자라며 제 유전자를 켜고 새 단백질을 대량으로 만들기 시작하면 옛 물질은 그만큼 묻어진다. 세포가 분열하면 더 묻어진다.

원리는 자명하다. 문제는 크기다. 6장에서 본 리셋 중에 얼마가 능동적인 제거이고 얼마가 단순한 희석인지는 정량화되지 않았다. 이것만 구별해도 상당한 진전이 된다.

어쩌면 하나의 기전이 아니다

여기서부터는 필자의 해석이다. 지금까지 나온 조각들을 나란히 놓으면 같은 패턴이 여러 규모에서 되풀이된다.



그림 9 격리, 차이 만들기, 선택, 희석과 초기화. 분자에서 개체까지 같은 순서가 되풀이된다. 지은이의 해석을 담은 그림이다.

분자 수준에서는 분절로 게놈을 격리해 결함을 드러내고 미토파지가 고른다. 세포 수준에서는 낭종 안에서 소기관을 몰아주고 대부분의 세포를 폐기한다. 개체 수준에서는 수백만 난모세포 중 수백 개만 배란되고 배아에서 후성유전이 리셋된다.

순서가 매번 같다. 격리하고, 차이를 만들고, 고르고, 희석하거나 지운다.

2026년의 한 진화생물학 리뷰가 더 큰 그림을 내놓는다. 미토콘드리아 품질에 대한 선택이 성의 진화 자체를 이끌었고 암컷 생식계의 구조도 그 선택의 산물이라는 것이다. 그 글에 따르면 난자의 높은 mtDNA 수는 초기 배아가 복제 없이 분열할 수 있게 해 조직 간 변이를 줄이고, 생식세포의 과잉 증식과

원시 난모세포로의 선택적 mtDNA 전달, 대규모 생식세포 소실이 함께 생식계 mtDNA 품질을 유지한다.

그렇다면 정말 결정적인 원리는 특정 효소가 아니라 이 다층 구조 자체일 수 있다. 우리가 모르는 건 원리라기보다 각 층의 부품들일지 모른다.

장부를 맞춰 보는 방법

모르는 기전이 있는지 확인하는 방법이 하나 있다. 8장에서 본 속도 측정을 장부 맞추기에 쓰는 것이다.

난모세포에 평생 들어오는 손상의 총량을 재고, 알려진 기전들이 제거하는 양을 더해 본다. 장부가 맞지 않고 남는 부분이 있다면 그만큼이 아직 모르는 기전의 몫이다.

물리학에서 베타 붕괴의 에너지 장부가 맞지 않아 중성미자의 존재를 예측한 것과 같은 논리다. 보이지 않는 것을 보이는 것들의 차이로 추론하는 방식이다.

다만 여기에 5장의 경고가 그대로 적용된다. 장부의 어느 항목이 선택이고 어느 항목이 중립인지를 구별하지 못하면, 맞지 않는 장부가 새로운 기전을 가리키는지 측정 오차를 가리키는지 알 수 없다.

이 장에서 기억할 것

- 알려진 전략들은 모두 최근 10여 년의 발견이다. 지도에 빈 곳이 많다.
- 자매세포의 선택적 소기관 전달, 발비아니 소체의 물리적 여과, 극체를 통한 배출이 후보다.
- 단순 희석의 몫이 얼마인지도 아직 정량화되지 않았다.
- 결정적인 원리는 특정 효소가 아니라 격리·차이·선택·희석의 다층 구조일 수 있다.

유한한 것들이 이어 붙어

이 책은 영원히 사는 법을 알려 주지 않는다. 대신 유한함이 무엇을 위한 것인지에 대한 하나의 답을 보여 준다.

이 장에서 다루는 것	
영속의 값	64
생각하는 값	64
이 책이 피한 것	64
남은 질문들	65
마지막으로	65

64
64
64
65
65

이 책은 하루살이의 질문에서 출발했다. 끝이 정해진 존재가 하는 모든 일은 결국 무의미한가.

열 개의 장을 지나왔으니 이제 답을 시도해 볼 차례다. 다만 그 답은 위로의 모양이 아니라 사실의 모양을 하고 있다.

영속의 값

생식세포 계통이 40억 년을 이어 온 방법을 들여다볼수록 분명해지는 것이 있다. 그 영속은 공짜가 아니었다.

난자는 복합체 I을 짓지 않는 대가로 활성산소에 지독히 약해졌다. 메나디온으로 활성산소를 조금 늘리자 78퍼센트가 죽었다. 생식계는 수백만 개의 난모세포를 만들어 거의 전부를 버렸다. 초파리의 난자 형성에서는 미토콘드리아를 일부러 쪼개 결함을 드러냈고 결함이 든 조각은 가차 없이 제거됐다. 선충의 생식계는 체세포보다 더 산화돼 있다가 세대가 바뀌는 순간 지워졌다.

영속의 비결은 개별 세포가 늙지 않는 데 있지 않았다. 대부분을 버리고 하나를 넘기는 데 있었다. 그리고 넘기는 순간 시계를 되감았다.

그러니 영원한 것은 세포가 아니라 계통이다. 줄을 이룬 세포들은 하나하나 유한했다.

유한한 것들이 이어 붙어 끊기지 않는 것을 만들었다.

생각하는 값

신경세포 쪽 이야기도 같은 구조를 지닌다.

신경세포가 수선 수단을 잃은 건 결함이 아니었다. 분열하지 않기로 한 건 회로를 지키기 위해서다. 기억이 남으려면 그 기억을 담은 세포가 남아야 한다. 교체되지 않기로 한 것도 같은 이유다. 해당과정을 스스로 낮춘 건 항산화 능력을 얻기 위해서였다.

그 선택들의 합이 신경세포를 1장의 부등식에서 가장 불리한 자리에 놓았다. 생각하는 일은 비싸고 그 값은 수선 능력을 포기하는 방식으로 치러진다.

우리가 수십 년치 기억을 지닌 채 살아가는 까닭과 그 기억을 담은 세포들이 결국 무너지는 까닭은 같은 설계의 양면이다.

이 책이 피한 것

마지막으로 이 책이 하지 않으려 한 두 가지를 적어 둔다.

하나는 깔끔한 이야기를 만드는 일이다. 2장과 3장을 이어 붙이면 복합체 I이 없어 손상이 없고 그래서 교체가 필요 없다는 사슬이 만들어진다. 매력적이지만 같은 논문의 다른 관찰이 그것을 흔든다. 4장은 선택의 증거를 보여 주지만 5장은 같은 현상이 중립 모델로도 설명될 수 있다고 경고한다. 9장에서 역전자전달을 막는 전략을 소개한 직후, 그 활성산소를 늘렸더니 수명이 늘어난 연구를 함께 실었다.

이런 긴장을 지우면 읽기는 편해지지만 사실에서 멀어진다. 과학의 현재 상태는 대체로 깔끔하지 않고, 깔끔해 보인다면 아직 충분히 들여다보지 않은 것일 때가 많다.

다른 하나는 지금 할 수 있는 일로 보이게 하는 것이다. 이 책에 나온 실험은 거의 모두 생쥐, 초파리, 선충, 개구리, 그리고 배양된 세포에서 이루어졌다. kinetin 이 노화 생쥐의 mtDNA 결실을 줄인 건 간에서였고 도파민 신경세포를 보존한 건 초파리에서였다. 사람의 뇌에서 이 전략들이 통하는지는 아무도 모른다.

남은 질문들

이 책을 덮고 나서 남은 질문을 정리하면 이렇다.

- 난자의 단백질 장수는 손상이 줄어든 결과인가, 능동적으로 지킨 결과인가.
- 지금까지 선택이라 불린 것 중 무엇이 중립 모델로 설명되지 않는가.
- 노화에서 약해지는 것은 결함을 읽는 장치인가, 집행하는 장치인가, 아니면 반대 방향의 힘이 세진 것인가.
- 역전자전달에서 나오는 활성산소는 손상인가 신호인가.
- 생식계의 지우개 중 아직 발견되지 않은 것이 있는가.

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

마지막으로

다시 하루살이로 돌아간다.

물 밖으로 나온 하루살이는 입이 퇴화해 먹지 못한다. 먹을 필요가 없기 때문이다. 남은 시간에 해야 할 일은 하나뿐이고 그 일을 마치면 역할이 끝난다. 버릴 수 있는 몸 이론이 말하는 바로 그 구조다.

그러나 그 하루살이가 낳은 알은 다시 애벌레가 되고 애벌레는 다시 성충이 된다. 그 줄은 지금 이 순간까지 한 번도 끊기지 않았다. 우리가 하루살이를 볼 수 있다는 사실 자체가 그 증거다.

끝이 정해진 존재의 애씀이 무엇을 위한 것인지 생물학에서 답을 찾는다면 아마 이런 모양일 것이다. 개체는 끝나도록 설계돼 있고 그 끝남은 결함이 아니라 계통이 이어지기 위한 조건이다. 이어진 것은 개체가 아니라 그 개체들이 만든 줄이다.

이 책을 쓰는 동안 가장 오래 머문 생각이 그것이었다. 영원한 것을 찾으려 했는데, 찾은 것은 유한한 것들이 이어 붙어 만든 끊기지 않음이었다.

Entropy Lab

용어 설명

이 책에 나온 말들

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

경세포 미토파지 transmitophagy

신경세포가 자기 미토콘드리아를 밖으로 내보내고, 이웃한 글리아 세포가 이를 받아 분해하는 현상. 생쥐 시신경 머리 부분에서 처음 보고됐다. 7장.

공생설 endosymbiotic theory

미토콘드리아가 원래 독립적인 세균이었고 다른 세포 안에 들어가 함께 살게 됐다는 가설. 미토콘드리아가 자기 DNA를 가진 이유를 설명한다. 막간 하나.

글리아 glia

뇌에서 신경세포가 아닌 세포들의 통칭. 성상세포, 미세아교세포 등이 있다. 예전에는 신경세포를 지지하는 역할로만 여겨졌으나 지금은 적극적인 참여자로 본다.

기저 미토파지 basal mitophagy

특별한 스트레스 없이 평상시에 일어나는 미토파지. 생쥐 연구에서 이것의 상당 부분이 PINK1 과 무관하게 일어난다는 결과가 나왔다. 7장.

동위원소 표지 isotope labeling

화학적 성질은 같지만 무게가 다른 원자를 포함한 분자를 먹여, 그 시점 이후 새로 만들어진 물질을 구별하는 방법. 단백질 수명 측정의 기본 기법이다. 3장, 8장.

막전위 membrane potential

미토콘드리아 내막 양쪽의 전기적 차이. 전자가 흐르며 양성자를 펴낸 결과 생긴다. 양성자 농도 차이(ΔpH)와 함께 양성자 구동력을 이루며 ATP 합성의 동력이 된다. 미토콘드리아의 건강 지표로도 쓰인다.

미토파지 mitophagy

손상된 미토콘드리아를 막으로 감싸 리소좀으로 보내 분해하는 과정. 미토콘드리아와 자가포식을 합친 말이다.

물러의 래칫 Muller's ratchet

재조합이 없는 집단에서 해로운 돌연변이가 한 방향으로만 쌓이는 현상. mtDNA는 재조합하지 않으므로 이 위험에 노출되어 있다. 4장.

미토콘드리아 UPR mitochondrial unfolded protein response

미토콘드리아 안의 단백질 접힘에 문제가 생겼을 때 켜지는 반응. 샤페론과 프로테아제를 늘린다. 선충과 생쥐에서 이 반응의 활성화가 수명을 늘린다는 보고가 있다. 3장.

발비아니 소체 Balbiani body

대부분의 동물 난자에 나타나는 막 없는 구조. 미토콘드리아와 RNA가 모여 있으며, 건강한 미토콘드리아를 골라내는 역할을 한다는 가설이 있다. 10장.

버릴 수 있는 몸 이론 disposable soma theory

자연선택이 몸을 영원히 유지하는 쪽이 아니라 번식에 필요한 만큼만 유지하는 쪽을 택한다는 이론. 1장.

병목 bottleneck

생식세포가 만들어질 때 mtDNA 복제본 수가 크게 줄었다가 다시 불어나는 과정. 난자들 사이의 변이 비율 편차를 크게 만든다. 4장.

복합체 I complex I

전자전달계의 첫 번째 복합체. NADH에서 전자를 받는 입구이자 활성산소가 새는 주요 자리다. 초기 난모세포에는 조립되어 있지 않다. 2장.

상분리 phase separation

액체 안에서 특정 분자들이 뭉쳐 별도의 방울을 이루는 현상. 물과 기름이 나뉘는 것과 비슷하다. 막 없는 세포 내 구조가 만들어지는 원리로 주목받고 있다. 10장.

상호보완 complementation

미토콘드리아들이 융합해 내용물을 공유하면서, 정상 게놈이 만든 단백질이 결함 게놈의 부족분을 메워 주는 현상. 세포를 버티게 하지만 결함을 숨기기도 한다. 4장.

역전자전달 reverse electron transport, RET

막전위가 높고 전자 운반체가 환원된 조건에서 전자가 복합체 I을 거슬러 올라가며 활성산소를 만드는 현상. 손상으로도, 신호로도 해석된다. 9장.

예쁜꼬마선충 *Caenorhabditis elegans*

실험에 널리 쓰이는 1밀리미터 크기의 선충. 몸이 투명하고 세포 수가 정해져 있어 관찰이 쉽다. 막간 돌.

이질성 heteroplasmy

한 세포나 개체 안에 서로 다른 mtDNA가 섞여 있는 상태. 그 비율이 변하는 양상이 미토콘드리아 질환과 노화의 핵심 주제다. 4장, 5장.

자가포식 autophagy

세포가 자기 구성 요소를 막으로 감싸 리소솜으로 보내 분해하는 과정. 미토파지는 그중 미토콘드리아를 대상으로 하는 경우다.

정화 선택 purifying selection

해로운 돌연변이를 가진 개체나 세포가 불리해져 그 돌연변이가 집단에서 줄어드는 과정. 생식계에서 작동하며, 성체의 노화 중에는 효력이 떨어진다는 보고가 있다. 9장.

중립 모델 neutral model

관찰된 결과가 선택 없이 확률적 과정만으로 생길 수 있다고 가정한 모델. 선택을 주장하려면 중립 모델로 설명되지 않음을 보여야 한다. 5장.

카보닐화 carbonylation

단백질이 활성산소에 공격받아 생기는 화학적 변형. 되돌릴 수 없는 손상이며 나이가 들수록 쌓인다. 6장.

키무라 분포 Kimura distribution

유전적 부동만 작용할 때 나타나는 변이 빈도의 이론적 분포. mtDNA 이질성 연구에서 중립성의 기준으로 쓰여 왔다. 5장.

프로테아좀 proteasome

표식이 붙은 단백질을 분해하는 통 모양 기계. 리소좀과는 별개의 분해 경로다.

후성유전 시계 epigenetic clock

DNA에 붙는 화학적 표지의 패턴으로 생물학적 나이를 추정하는 방법. 배아 초기에 이 나이가 감소하는 구간이 발견됐다. 6장.

활성산소 reactive oxygen species, ROS

전자가 새어 산소와 만나 생기는 반응성 높은 분자들. DNA와 단백질과 지질을 손상시키지만, 신호 전달 물질로도 작동한다.

흑질 substantia nigra

중뇌에 있는 도파민 신경세포 집단. 파킨슨병에서 가장 먼저 무너지는 부위이며, 나이가 들수록 mtDNA 결실이 많이 쌓인다. 7장.

PINK1 / Parkin

미토파지의 대표적인 신호 체계. 미토콘드리아가 손상되면 PINK1이 표면에 쌓이고 Parkin을 불러들여 “버려 달라”는 꼬리표를 붙인다. 두 유전자 모두 조기 발병 파킨슨병의 원인 유전자로 발견됐다.

연표

발견이 쌓인 순서

이 책에 나온 연구를 발표 연도순으로 늘어놓았다. 대부분이 최근 10여 년에 몰려 있다는 사실 자체가 하나의 메시지다.

이론이 먼저 있었다

- 1992 버릴 수 있는 몸 이론이 수명의 중간 차이를 설명하다
커크우드

단백질의 수명을 재기 시작하다

- 2003 효소가 분열할 때 산화 손상 단백질을 어미세포에 남긴다는 발견
아길라니우 외
- 2006 나이 든 흑질 신경세포에서 결실 mtDNA가 절반 가까이 쌓인다
벤더 외
- 2010 선충 생식계가 난자 성숙 시점에 산화 단백질을 제거한다
고도 외
- 2010 생쥐 뇌·간·혈액의 단백질 교체율을 비교하다
프라이스 외

품질관리의 기전이 밝혀지다

- 2013 PINK1-Parkin이 미토파지와 호흡사슬 소단위 교체를 함께 촉진한다
빈코 외
- 2014 신경세포의 미토콘드리아를 이웃 정상세포가 받아 분해한다
데이비스 외
- 2016 생쥐 난모세포가 자매세포에게서 소기관을 받아 분화한다
레이·스프레들링
- 2016 역전자전달로 활성산소를 늘렸더니 초파리 수명이 늘어나다
시알로 외
- 2017 정자의 신호가 켜는 리소좀 스위치를 찾아내다
보너트·케니언

최근 10년, 발견이 몰리다

- 2018 사람 배아 생식세포에서 mtDNA 병목과 선택의 흔적을 보다
플로로스 외
- 2018 생쥐 뇌 단백질 약 3500개의 수명을 정밀하게 재다
포르나시에로 외
- 2018 생체 기저 미토파지가 PINK1 없이도 일어난다
맥월리엄스 외
- 2018 질환 연관 타우가 Parkin의 미토콘드리아 이동을 막는다
커민스 외
- 2019 미토콘드리아 분절이 결함 mtDNA의 선택적 제거를 이끈다
리버 외
- 2019 사람 가계 249건으로 생식계 병목의 크기를 추정하다
자이디 외
- 2021 배아 초기에 생물학적 나이가 감소하는 구간을 발견하다
케레페시 외

- 2021 **뇌와 심장에 수개월 가는 미토콘드리아 단백질이 있다**
봄바바르차크 외
- 2022 **초기 난모세포에 복합체 I이 조립되어 있지 않다**
로드리게스누에보 외
- 2022 **kinetin이 노화 생쥐의 mtDNA 결실을 되돌린다**
차이 외
- 2022 **PINK1의 전령 RNA가 미토콘드리아를 타고 축삭으로 간다**
하르바우어·슈바르츠
- 2022 **늙은 뇌에서 단백질 수명이 약 20퍼센트 길어지다**
클루버 외
- 2024 **난소에 극히 오래 사는 단백질이 다른 조직보다 많다**
하라시모프 외

지금도 진행 중이다

- 2025 **여덟 조직과 여러 뇌 부위의 단백질 수명 지도를 그리다**
리 외
- 2025 **사람 난자 100개 이상의 단백질 항상성을 조사하다**
차파나니 외
- 2025 **난자 형성의 선택과 중립을 구별하는 통계 기준을 묻다**
주스먼 외
- 2026 **미토콘드리아 품질 선택이 성의 진화를 이끌었다는 정리**
레인·포미안코프스키
- 2026 **생식계와 체세포의 이질성 동역학에 공통 원리가 있다**
라이얼 외
- 2026 **발비아니 소체 연구의 현재를 정리하다**
카르·엘쿠비

색으로 구분하면 **생식계**, **신경세포**, **품질관리 기전**, 측정과 이론이다. 목록의 절반 이상이 2018년 이후에 몰려 있다. 이 분야의 지도는 아직 그려지는 중이다.

이 책이 인용한 연구

본문에 나온 모든 연구의 서지 정보다. 학술 데이터베이스 PubMed에서 원문 정보를 확인했고, 각 항목에 DOI를 적었다. 장별로 묶었으며 한 연구가 여러 장에 걸치면 처음 나온 장에 넣었다.

1장 · 노화는 뽀셈이다

Kirkwood TB (1992). Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do?. *Am J Clin Nutr* 55(6 Suppl):1191S-1195S . doi:10.1093/ajcn/55.6.1191Sa
 Shanley DP, Kirkwood TB (2000). Calorie restriction and aging: a life-history analysis. *Evolution* 54(3):740-750 . doi:10.1111/j.0014-3820.2000.tb00076.x

2장 · 난자는 불을 끄고 기다린다

Rodríguez-Nuevo A, Torres-Sanchez A, Duran JM, De Guirior C, Martínez-Zamora MA, Böke E (2022). Oocytes maintain ROS-free mitochondrial metabolism by suppressing complex I. *Nature* 607(7920):756-761 . doi:10.1038/s41586-022-04979-5

Bahety D, Böke E, Rodríguez-Nuevo A (2024). Mitochondrial morphology, distribution and activity during oocyte development. *Trends Endocrinol Metab* 35(10):902-917 . doi:10.1016/j.tem.2024.03.002

3장 · 오래 쓰는 부품

Price JC, Guan S, Burlingame A, Prusiner SB, Ghaemmaghami S (2010). Analysis of proteome dynamics in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(32):14508-14513 . doi:10.1073/pnas.1006551107

Fornasiero EF, Mandad S, Wildhagen H, Alevra M, Rammner B 외 (2018). Precisely measured protein lifetimes in the mouse brain reveal differences across tissues and subcellular fractions. *Nat Commun* 9(1):4230 . doi:10.1038/s41467-018-06519-0

Bomba-Warczak E, Edassery SL, Hark TJ, Savas JN (2021). Long-lived mitochondrial cristae proteins in mouse heart and brain. *J Cell Biol* 220(9):e202005193 . doi:10.1083/jcb.202005193

Bomba-Warczak E, Savas JN (2022). Long-lived mitochondrial proteins and why they exist. *Trends Cell Biol* 32(8):646-654 . doi:10.1016/j.tcb.2022.02.001

Fornasiero EF, Savas JN (2023). Determining and interpreting protein lifetimes in mammalian tissues. *Trends Biochem Sci* 48(2):106-118 . doi:10.1016/j.tibs.2022.08.011

Harasimov K, Gorry RL, Welp LM, Penir SM, Horokhovskiy Y 외 (2024). The maintenance of oocytes in the mammalian ovary involves extreme protein longevity. *Nat Cell Biol* 26(7):1124-1138 . doi:10.1038/s41556-024-01442-7

Zaffagnini G, Solé M, Duran JM, Polyzos NP, Böke E (2025). The proteostatic landscape of healthy human oocytes. *EMBO J* 44(16):4611-4630 . doi:10.1038/s44318-025-00493-2

4장 · 쪼개야 보인다

Floros VI, Pyle A, Dietmann S, Wei W, Tang WCW 외 (2018). Segregation of mitochondrial DNA heteroplasmy through a developmental genetic bottleneck in human embryos. *Nat Cell Biol* 20(2):144-151 . doi:10.1038/s41556-017-0017-8

Lieber T, Jeedigunta SP, Palozzi JM, Lehmann R, Hurd TR (2019). Mitochondrial fragmentation drives selective removal of deleterious mtDNA in the germline. *Nature* 570(7761):380-384 . doi:10.1038/s41586-019-1213-4

Zaidi AA, Wilton PR, Su MSW, Paul IM, Arbeithuber B 외 (2019). Bottleneck and selection in the germline and maternal age influence transmission of mitochondrial DNA in human pedigrees. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(50):25172-25178 . doi:10.1073/pnas.1906331116

5장 · 대부분을 버리는 전략

Zussman JW, Skinner DJ, Wagner DE, Shvartsman SY, Laird DJ (2025). Evaluating selective quality control in mammalian oogenesis: evidence and opportunities. *Annu Rev Genet* 59(1):237-270 . doi:10.1146/annurev-genet-021925-093551

Ryall C, Chinnery PF, van den Amele J (2026). Common principles underlie mitochondrial DNA heteroplasmy dynamics in the germline and soma. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 27(1):247-275 . doi:10.1146/annurev-genom-120324-032239

6장 · 세대가 바뀌는 순간의 대청소

Goudeau J, Aguilaniu H (2010). Carbonylated proteins are eliminated during reproduction in *C. elegans*. *Aging Cell* 9(6):991-1003 . doi:10.1111/j.1474-9726.2010.00625.x

Bohnert KA, Kenyon C (2017). A lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage. *Nature* 551(7682):629-633 . doi:10.1038/nature24620

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

Kerepesi C, Zhang B, Lee SG, Trapp A, Gladyshev VN (2021). Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. *Sci Adv* 7(26):eabg6082 . doi:10.1126/sciadv.abg6082

Pietroforte S, Martins M, Barragan M, Ibañez E, Vassena R 외 (2025). Mitochondrial metabolism influences meiotic maturation in human oocytes of young and advanced maternal age women. *Hum Reprod* 40(12):2260-2271 . doi:10.1093/humrep/deaf207

7장 · 신경세포가 잃어버린 것들

Aguilaniu H, Gustafsson L, Rigoulet M, Nyström T (2003). Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis. *Science* 299(5613):1751-1753 . doi:10.1126/science.1080418

Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK 외 (2006). High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet* 38(5):515-517 . doi:10.1038/ng1769

Bolaños JP, Almeida A, Moncada S (2010). Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway?. *Trends Biochem Sci* 35(3):145-149 . doi:10.1016/j.tibs.2009.10.006

Davis CO, Kim KY, Bushong EA, Mills EA, Boassa D 외 (2014). Transcellular degradation of axonal mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(26):9633-9638 . doi:10.1073/pnas.1404651111

McWilliams TG, Prescott AR, Montava-Garriga L, Ball G, Singh F 외 (2018). Basal mitophagy occurs independently of PINK1 in mouse tissues of high metabolic demand. *Cell Metab* 27(2):439-449.e5 . doi:10.1016/j.cmet.2017.12.008

Cummins N, Tweedie A, Zuryin S, Bertran-Gonzalez J, Götz J (2018). Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria. *EMBO J* 38(3):e99360 . doi:10.15252/embj.201899360

Harbauer AB, Schwarz TL (2022). Mitochondrial hitch-hiking of PINK1 mRNA supports axonal mitophagy. *Autophagy* 18(12):3048-3049 . doi:10.1080/15548627.2022.2070332

8장 · 속도를 재는 법

Vincow ES, Merrihew G, Thomas RE, Shulman NJ, Beyer RP 외 (2013). The PINK1-Parkin pathway promotes both mitophagy and selective respiratory chain turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(16):6400-6405 . doi:10.1073/pnas.1221132110

Kluever V, Russo B, Mandad S, Kumar NH, Alevra M 외 (2022). Protein lifetimes in aged brains reveal a proteostatic adaptation linking physiological aging to neurodegeneration. *Sci Adv* 8(20):eabn4437 . doi:10.1126/sciadv.abn4437

Li W, Dasgupta A, Yang K, Wang S, Hemandhar-Kumar N 외 (2025). Turnover atlas of proteome and phosphoproteome across mouse tissues and brain regions. *Cell* 188(8):2267–2287.e21 . doi:10.1016/j.cell.2025.02.021

9장 · 어느 곡선을 움직일 것인가

Scialò F, Sriram A, Fernández-Ayala D, Gubina N, Löhmus M 외 (2016). Mitochondrial ROS produced via reverse electron transport extend animal lifespan. *Cell Metab* 23(4):725–734 . doi:10.1016/j.cmet.2016.03.009

Tsai PI, Korotkevich E, O’Farrell PH (2022). Mitigation of age-dependent accumulation of defective mitochondrial genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 119(31):e2119009119 . doi:10.1073/pnas.2119009119

Watson MA, Brar H, Gibbs ET, Wong HS, Dighe PA 외 (2023). Suppression of superoxide/hydrogen peroxide production at mitochondrial site IQ decreases fat accumulation, improves glucose tolerance and normalizes fasting insulin concentration in mice fed a high-fat diet. *Free Radic Biol Med* 204:276–286 . doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.022

Sánchez-Pérez P, Mata A, Torp MK, López-Bernardo E, Heiestad CM 외 (2023). Energy substrate metabolism, mitochondrial structure and oxidative stress after cardiac ischemia-reperfusion in mice lacking UCP3. *Free Radic Biol Med* 205:244–261 . doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.014

Klöppel E, Engstová H, Duspiva P, Tauber J, Mozheitova O, Jabůrek M, Jezěk P (2026). Mitochondria-to-plasma-membrane H2O2 signaling induced by branched-chain keto acid oxidation essentially stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells. *Redox Biol* 96:104309 . doi:10.1016/j.redox.2026.104309

10장 · 아직 모르는 지우개

Lei L, Spradling AC (2016). Mouse oocytes differentiate through organelle enrichment from sister cyst germ cells. *Science* 352(6281):95–99 . doi:10.1126/science.aad2156

Lane N, Pomiankowski A (2026). Why selection for mitochondrial quality drives the evolution of sexes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 381(1947):20250076 . doi:10.1098/rstb.2025.0076

Kar S, Elkouby YM (2026). The Balbiani body at a glance. *J Cell Sci* 139(9):jcs264644 . doi:10.1242/jcs.264644

Zèlazowska M, Kujawa R (2026). The Balbiani body, developing egg envelopes, and follicular cells in the previtellogenic ovarian follicles of the Eurasian ruffe. *J Morphol* 287(6):e70143 . doi:10.1002/jmor.70143

동료 심사 전 사전공개본이라 본문에서 그 사실을 밝힌 자료 한 건은 다음과 같다.

Discovery and preclinical validation of a clinically optimized mitochondrial complex I modulator for Alzheimer’s disease (2026). *bioRxiv* 사전공개본. *bioRxiv* . doi:10.64898/2026.04.10.717554