DGIST 뇌과학전공 신경행동 및 신경회로 실험실

연구실 개요

본 연구실은 동물이 어떤 분자생리학적 기작으로 외부 환경 자극을 감지하고, 감지된 정보를 "어떻게" 뇌에서 유전적 및 환경적 인자들과 함께 분석 처리하여 발생과 행동을 조절하는가를 규명하려고 합니다. 이러한 조절과정에 문제가 생기면 다양한 뇌신경 질환을 유발합니다. 하지만 인간의 신경계, 특히 뇌의 신경회로는 구조와 기능이 너무 복잡하여 이러한 연구를 각각의 세포 수준(single cell resolution)에서 수행하기가 매우 어려운 실정입니다. 본 연구실은 이러한 어려움을 극복하기 위해서, 신경회로의 구조와 기능이 상대적으로 간단한 예쁜꼬마선충(*C. elegans*)을 모델 동물로 이용하고 있습니다.

꼬마선충은 흙에서 박테리아를 먹고 사는 선충으로(nematode, www.wormatlas.org 참조), 한 세대가 3-4일로 짧고, 배양과 보관이 용이합니다. 또한 자웅동체(암수한몸, hermaphrodite)와 웅체(수컷, male)의 두 가지 성으로 되어 있으며, 발생과정이 비교적 단순하고 각 개체마다 일정하여 자웅동체와 웅체, 각각 959개와 1031개의 체세포로 구성되어 있습니다. 더욱이 많은 유전학적인 방법들의 이용이 가능하여 많은 연구자들이 실험동물로 이용하고 있으며, 그 결과로 지난 10년 동안 꼬마선충 연구자 6명이 노벨상을 수상하였습니다. 또한 꼬마선충은 신경계의 구조가 간단하여, 자웅동체의 경우 959개의 체세포 중 302개가 신경세포이며, 이들이 7000여 개의 시냅스(synapse)들로 연결되어있는 신경회로망(connectome)은 이미 1980년대 후반에 완성되었습니다. 또한 꼬마선충의 신경계는 인간을 포함한 고등동물의 신경계와 구조적 및 기능적으로 유사합니다. 따라서 다양하고 복잡한 신경행동을 보이는 꼬마선충을 이용하여, 여러 신경행동들의 신경학적 기작을 규명하려는 연구가 최근 각광을 받고 있습니다.

본 연구실은 꼬마선충을 모델 동물로 이용하여 외부 환경 자극의 일종인 페로몬에 의한 꼬마선충의 발생 및 행동 조절에 관한 뇌 신호전달 기전을 연구하고자 합니다. 이러한 연구는 인간의 뇌질환 발병원인과 발달과정의 규명에 이르기까지 폭넓게 기여할 것이며 특히 인간의 성적지향(sexual orientation)에 관한 신경계회로에서의 분자 기작 연구, 성적지향 전향 치료에도 단서들을 제공할 것으로 기대하고 있습니다.

연구내용

꼬마선충의 페로몬은 유기화학물질들의 칵테일로 구성되어 있으며, 유충 단계에서는 호르몬 분비를 통한 생리변화를 조절하여 장수유충(dauer) 발생 단계를 결정하고(primer effect), 성체에서는 즉각적인 성 행동을 유발하는 성 유인물질로서 작용합니다 (release effect) (Figure 1).

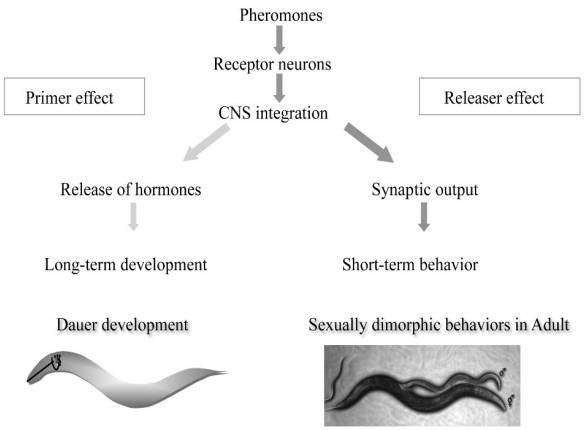


Fig.1 꼬마선충의 페로몬 자극 전달과정

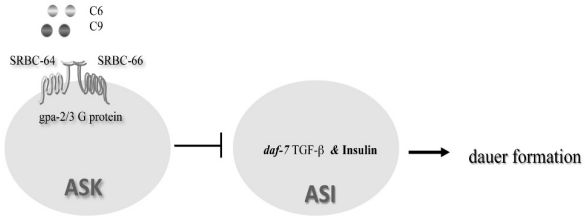


Fig.2 페로몬 신호전달 기작에 관한 모델, ASK: pheromone receptor neurons, ASI: interneurons, C6, C9 : pheromones

1) 페로몬 수용체의 동정 및 관련 신호전달기전 규명 연구

꼬마선충의 발생 단계를 조절하는 페로몬은 유충 단계에서 TGF-β(Transforming growth factor-β)와 인슐린의 분비를 억제시켜, 꼬마선충의 발생 단계를 장수유충 상태 (long-lived dauer stage)로 바꿉니다. 본 연구자는 관련 연구분야의 오랜 숙원 과제였던 페로몬 수용체(SRBC-64/66 G protein-coupled receptor)를 유전학적 방법으로 찾아내었고, 그것이 특정 수용체 신경세포 (ASK)에서 발현하며 개재신경세포(ASI)에서의 TGF-β와 인슐린 분비를 조절함으로써 그 역할을 한다는 것을 밝혀내었습니다 (Kim et al., Science, 2009) (Figure 2). 그 결과, 페로몬의 신경계를 통한 내분비 조절이라는 새로운 분야를 개척하게 되었고, 꼬마선충이 페로몬에 의한 동물의 발생 조절에 관한 연구의 중요한 모델임을 입증하였습니다. 이 논문은 여러 학술지에 편집자 추천논문으로 소개되었습니다. (Orawa and Summer, Science, 2009, Gordon, ACS Chemical Biology, 2009, VanHook, Sci. Signal., 2009)

본 실험실에서는 꼬마선충의 페로몬이 어떻게 신경세포에서의 TGF-β와 인슐린 신호전달을 조절하는지에 관한 심층 연구를 진행하고자 합니다. 특히 페로몬 신호전달에 관여하는 새로운 단백질의 발견과 그들의 TGF-β와 인슐린 신호전달과의 상호작용 연구에 매진하고자 합니다. 이를 위해 본 실험실에서는 이미 발표한 페로몬 수용체 돌연변이와 비슷한 표현형(phenotype)을 가지고 있는 25개의 돌연변이 꼬마선충들을 찾아냈습니다. 본 실험실에서는 앞으로 이 돌연변이 꼬마선충들의 결손 위치를 인산화효소(kinase) 및 시냅스전달에 관련된 유전자들과 같은 세포 내 및 세포 간 신호 전달을 조절하는 유전자들을 중심으로 찾아 기능을 연구할 예정입니다. 무엇보다도 꼬마선충의 신경 신호전달 과정들이 사람과 거의 동일하기 때문에, 이러한 연구는 인간의 뇌질환 및 당뇨병의 발병원인과 발달과정의 규명에 이르기까지 폭넓게 기여할 것으로 예상됩니다.

2) 성적 상이행동을 유발하는 성 페로몬의 분자 및 신경학적 기작 및 신경회로 규명 연구

성유인물질로도 작용하는 암컷 꼬마선충(자웅 동체이지만 수컷과 짝짓기가 가능하고 성구조적 및 기능적 관점에서 암컷으로 간주)의 페로몬은 수컷은 유인하고 암컷은 회피하도록 해줍니다. 최근 꼬마선충의 뇌에 페로몬에 대한 끌어당김회로(attraction circuit)가 존재하고, 이 회로가 수컷에서는 켜져있는(ON) 반면, 암컷에서는 꺼져있어서(OFF), 결과적으로 페로몬은 수컷을 유인한다고 밝혀졌습니다 (Macosko et al., Nature, 2009). 본 연구자는 최근 미국 Braindeis University Dr. Piali Sengupta 및 Rockefeler University Dr. Cori Bargmann 실험실과의 유전학 및 신경학적 방법과 *in vivo* Ca^{2+} imaging을 이용한 일련의 공동 연구를 통해, 꼬마선충의 뇌에는 끌어당김회로 뿐 아니라 반발회로

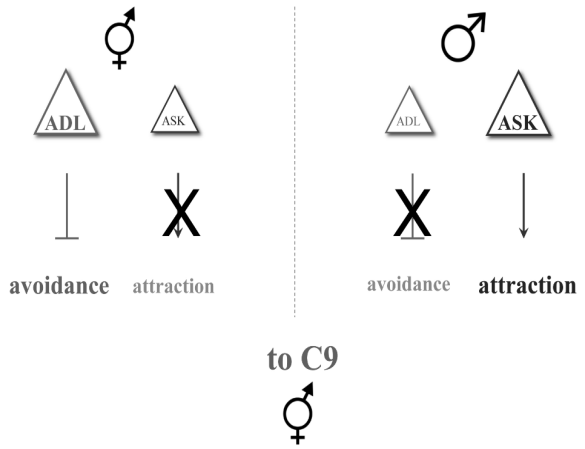


Fig.3 꼬마선충의 성페로몬에 대한 성적 상이행동에 관한 모델

(repulsion circuit)가 존재함을 알아냈습니다. 뿐만 아니라 반발회로는 끌어당김회로와 달리 수컷에서는 꺼져있고 (OFF), 암컷에서는 켜져있어서 (ON), 결과적으로 암컷이 페로몬을 회피하는 기작이 작용함을 찾아냈습니다. 결론적으로 꼬마선충의 뇌에는 페로몬에 대한 끌어당김회로와 반발회로가 수컷과 암컷 모두에 존재하지만, 두 회로의 ON/OFF의 상태에 따라서 수컷과 암컷의 성행동이 결정된다는 것을 발견하게 되었습니다 (Figure 3). 더욱이 신경펩타이드 Y 수용체 (neuropeptide Y receptor: *npr-1*) 돌연변이 꼬마선충은 암컷이지만 수컷과 비슷한 성행동을 보였고, 흥미롭게도 이 돌연변이 꼬마선충(동성애 꼬마선충)의 암컷은 두 회로의 상태가 수컷과 유사함을 알게되었으며, 신경펩타이드가 이러한 회로들의 ON/OFF 스위치 역할을 함을 밝혀내었습니다 (Jang and Kim et al., Neuron, 2012) .

본 실험실은 선충에서 성행동을 결정하는 기작을 심층연구하려고 합니다. 특히 ON/OFF 스위치 역할을 하는 신경펩타이드 Y 수용체의 리간드가 무엇이고, 어떤 세포에서 어떤 기작을 통해 리간드의 발현이 이루어지고 조절되는지를 신경생물학 및 분자생물학적 방법으로 찾아낼 것입니다. 특히 선충에서 제가 공동연구자로 참여해 전기생리학적으로 찾아낸 신경펩타이드 Y 수용체의 리간드, FLP-18 과 FLP-21 (Rogers et al., Nature Neuroscience, 2003)의 기능을 선충의 성행동과 관련해서 연구할 계획입니다. 또한 genetically encoded Ca^{2+} sensor인 G-CaMP를 이용한 *in vivo* Ca^{2+} imaging 및 특정 신경세포의 활성을 선택적으로 조절할 수 있는 채널로돕신(ChR2)과 할로로돕신(NpHR) 자극방법들을 이용하여, 성페로몬 끌어당김/반발 회로(neuronal circuit)를 자세히 해부(dissect out)해 나갈려고 합니다. 그리고 어떤 단백질들이 끌어당김회로와 반발회로에 발현해서 각각의 특징을 나타내게 하는지를, 각 회로에 특정적으로 발현하는 단백질들에 대한 유전자 발현 프로화일링 (expression profiling) 연구를 통해서 밝힐 예정입니다. 특히 성페로몬 수용체 후보 단백질 및 신경신호전달에 중요한 역할을 한다고 알려진 단백질들을 선택해서 심층연구를 할 계획입니다. 이러한 연구는 인간의 성적지향(sexual orientation)에 관한 신경계회로에서의 분자 기작 연구에 단서들을 제공할 것으로 기대됩니다.

3) 본 연구자는 또한 꼬마선충의 감각신경의 발생과 분화를 조절하는 유전자 조절망도 부수과제로 연구하고 있으며, 그 연구 결과들을 발생학 분야 학술지에 발표하였습니다 (Kim et al., Developmental Biology, 2005; Kim et al., Development, 2010).

연구진 구성

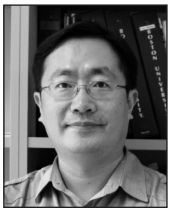
본 실험실은 대구경북과학기술원(DGIST) 뇌과학전공 (Department of Brain Science) 에 소속되어 있으며, DGIST가 기존 연구중심대학과의 차별성, 특화분야의 국내 선도성 및 국제 수월성 제고를 위해 시작한 미래브래인 (MIREBrain) 도약프로젝트의 지원을 받고 있습니다. 2011년 3월에 개설된 DGIST 뇌과학 전공 (책임교수 가브리엘 로넷)은 미국 존스홉킨스 의과대학과 긴밀한 공동연구를 수행하고 있으며, 2018년까지 30여명의 세계 최고수준 교수진, 300여명의 대학원생 및 연구원으로 연구진을 구성하여 세계 초일류 뇌융합과학 교육연구기관으로 성장하기를 목표로 하고 있습니다. 본 실험실은 2011년 9월에 문을 열었고, 현재 석사후연

Fig.4 왼쪽부터 김진만, 방지, 연지혜, 성영준, 권태연, 이유채, 유영환, 김효상, 유이선, 김규형, 홍명진, 황인석

구원 1명 , 박사과정 3명, 석사과정 2명으로 구성되어 있으며, 대구일과학고등학교 5명이 R&E 프로그램으로 참가하고 있습니다. (figure 4)

【대표논문】

1. Jang, H.*, Kim, K.*#, Neal, S., Macosko E., Kim, D., Butcher, R., Zeiger, D., Bargmann, C. #, and Sengupta, P. # (2012) Neuromodulatory state and sex specify alternative behaviors through antagonistic synaptic pathways in *C. elegans*. *Neuron*. 75:585-592 (*equal contribution; #co-corresponding).
2. Li, C. and Kim, K. (2010) Neuropeptide Gene Families in *Caenorhabditis elegans*. *Neuropeptide Systems as Targets for Parasites and Pest control*. Book Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, 692:98-147. (*Review*)
3. Kim, K.*, Kim, R.*, and Sengupta, P. (2010) The NKX homeodomain protein MLS-2 specifies the identity of the AWC sensory neuron type via regulation of the *ceh-36 Otx* gene. *Development*. 137:963-974. (* *equal contribution*).
4. Kim, K., Sato, K., Shibuya, M., Zeiger, D., Butcher, R., Ragains, J., Clardy, J., Touhara, K., and Sengupta, P. (2009) Two chemoreceptors mediate developmental effects of dauer pheromone in *C. elegans*. *Science*. 13:994-998.
5. Kim, K., Colosimo, M., Yeung, H., and Sengupta, P. (2005) The UNC-3 Olf/EBF protein represses alternate neuronal programs to specify chemosensory neuron identity. *Dev Biol*. 286:136-148.



저 | 자 | 약 | 력

김규형 연구책임자

1990-1994	연세대학교 생화학과, 학사
1995-2002	Boston University, 박사
2002-2003	Boston University, 박사 후 연구원
2003-2010	Brandeis University, 박사 후 연구원
2010-2011	Brandeis University, 전문 연구원
2011-현재	DGIST 뇌과학전공, 조교수