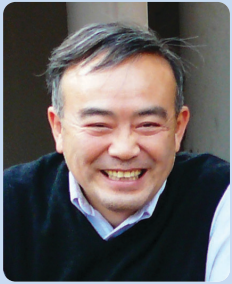


제11회 경암 BIO Youth Camp



김 경 진 책임교수
대구경북과학기술원(DGIST)
뇌·인지과학 전공

생체시계의 비밀을 찾아서

학력 및 경력

1971-1975	서울대 문리대 동물학과(이학사)
1975-1977	군복무(ROTC 포병장교)
1977-1979	서울대학교 대학원 발생생물학 전공(이학석사)
1979-1984	문교부 국비유학생(제1기 생물학 분야)
1979-1984	미국 일리노이대 생리학 및 생물물리학과(이학석사, 이학박사)
1984-1985	미국 일리노이대 생리학 및 생물물리학과 (박사후 연구원)
1985	미국 콜롬비아대 의대 생화학과(박사후 연구원)
1985-2015	서울대학교 자연과학대 생명과학부 조교수, 부교수, 교수
1992-1993	독일 괴팅겐대학교 의대 훔볼트(AvH) Research Fellow
2000-2003	과기부 국가지정연구실(NRL) 발생 및 신경내분비 연구실장
2003-2013	과기부 21세기 '뇌프론티어 사업단' 단장
2013-2015	서울대학교 자연대 뇌인지과학과/생명과학부 교수
2015. 03-현재	DGIST 뇌·인지과학과 책임교수

학술/학회 활동

1999	한국과학기술한림원(KAST) 정회원
1997-2004	미국 'Molecular Reproduction & Development' Associate Editor
2001-2003	한국분자·세포생물학회 'Molecules & Cells' 학회지편집위원장
2006-2007	한국뇌학회 회장
2006-현재	국제신경내분비학회지 'Neuroendocrinology' 편집위원
2006-현재	국제 'Progress in Neurobiology' 리뷰 학술지편집위원
2008-2009	한국뇌신경과학회 회장
2011-현재	'Frontiers in Neuroendocrinology' 리뷰 학술지편집위원
2013	미래부 생명공학정책협의회 위원
2014	한국분자·세포생물학회 회장

수상 내역

1997	한국분자생물학회 '목암생명과학상' 수상
2010	대한민국 학술원상 수상

연구 분야 및 업적

- 신경생물학(신경내분비학)
- GnRH 신경호르몬의 신경내분비학적 연구
- 스트레스의 신경생물학적 연구
- 생체시계 연구
- '프로제스테론에 의한 도파민과 GnRH 신경계의 역할' 외 국외 170여편, 국내 50여편

생체시계의 비밀을 찾아서

시간은 형태도 없고 만질 수도 없으나 우리는 시간을 측정할 수 있고 시간의 흐름을 느낀다. 시간의 화살은 한쪽 방향으로만 흐른다. 매일 반복되는 낮과 밤, 매년 반복되는 계절의 흐름 속에 우리는 살아 가고 있다.

우주에서 지구가 탄생한 이래 지구는 하루를 주기로 자전하고 일 년을 주기로 태양주변을 공전하고 있다. 지구에 사는 생명체가 낮과 밤이 주기적으로 반복되는 지구환경에 적응하고 진화되어 온 것은 너무도 당연해 보인다.

지구환경 즉, 자연의 주기적 변화에 맞추어 나타나는 생명체의 생리적, 행동적 변화를 일주기 생체리듬(circadian rhythm)이라고 한다. 이 리듬은 남조류와 같은 단세포 생물에서부터 포유류와 같은 고등동물에 이르기까지 모든 생명체에서 보편적으로 관찰되는 현상이다. 생명체의 생명현상을 유지하는데 낮과 밤의 주기적 변화에 수동적으로 적응하는 것으로 충분할까? 아니면 긴 진화의 역사에서 생명체는 좀 더 능동적으로 시계와 같은 장치를 특수화시킬 필요는 없었을까?

밤낮이라는 규칙적인 환경의 변화에 생명체가 단순히 적응하기 보다는 내재적 시계즉, 일단의 유전자에 기반한 내재적인 분자 진자를 갖추게 되었다. 이 분자진자가 바로 일주기 생체시계이다.

지금부터 45년 전 초파리가 유전학의 재료로 쓰이기 시작한 즈음 칼텍 생물학과의 한 대학원생인 코노프카(Ron Konopka)는 생체시계 연구사에서 획을 긋는 착상을 하였다. 그는 일주기성을 지배하는 생체시계 유전자를 찾고자 했다. 당시만 해도 황당한 프로젝트였을 법한 연구를 지도교수가 허락한 것이다. 지도교수는 저명한 행동유전학자인 벤저(Seymour Benzer)교수다. 코노프카는 초파리에 화학적으로 무작위 돌연변이를 유발하여 생겨난 수많은 돌연변이체 중에서 일주기에 이상이 있는 돌연변이체를 찾아내 가설을 증명하여 1971년 미국학술원지(PNAS)에 발표했다. 그 이후 15여년이 지나서야 초파리에서 이 유전자가 클로닝 되었고 피리어드(period)라고 명명되었다. 생체시계를 구성하는 유전자를 밝히는 디스커버리 시대가 열린 것이다.

노스웨스턴대의 다카하시(Joseph Takahashi)교수가 생쥐에서 클락(clock) 유전자를 클로닝해내고 이 유전자 기능이 망가진 돌연변이 생쥐에서 생체시계가 작동하지 않음을 규명함으로써 포유류 생체시계 연구에서 새로운 장을 열었다. 그 이후 수많은 생체시계 유전자들이 속속 밝혀지면서 세포 수준에서 일주기 리듬을 만들어내는 분자 진자에 대한 이해의 폭이 크게 넓어지게 되었다.

1. 일주기 생체리듬이란?

일주기 생체리듬은 약 24시간 주기로 나타나는 일체의 생물학적 리듬을 포괄하는 개념으로 수면-각성 주기와 그에 따른 활동성, 체온의 변화 및 호르몬 분비 양상 등이 대표적인 생명 현상이다. 뿐만 아니라 발생, 생리, 대사, 행동 등 다양한 생명 현상에서 주기적 특성을 나타내며 이러한 생체리듬은 개체

의 항상성(homeostasis)을 유지하는데도 필수적이다.

일주기 생체시계 시스템은 유전자 네트워크에 기반하여 약 24시간의 주기를 자발적으로 생성해 내며, 물리적인 밤과 낮의 변화에 끊임없이 동조하여 자신의 주기를 환경의 변화주기와 정확히 일치시키는 재설정기작을 작동한다.

인간을 포함한 포유류의 일주기 생체리듬의 중추는 해부학적으로 뇌시상하부의 시신경교차상핵(suprachiasmatic nucleus, 이하 SCN)에 존재하는 것으로 알려져 있다. SCN에 존재하는 중추 생체시계는 체외 자극이 없이도 장기간 내재적 일주기 리듬을 유지할 수 있는 속성을 가지며, 각종 신경성 및 체액성 신호를 통해 개체 수준의 일주기 리듬을 관장한다. SCN을 외과적으로 파괴할 경우 각종 생리적, 행동학적 일주기 리듬이 사라지게 된다.

생체시계의 정체가 규명되면서 밝혀진 가장 흥미로운 사실의 하나는 생체시계 유전자들이 중추 생체시계의 역할을 담당하는 SCN의 페이스메이커(pacemaker) 신경세포뿐만 아니라 거의 모든 종류의 세포에서 기능적으로 발현되고 있다는 사실이다. 즉, 간, 폐, 근육, 심장을 비롯한 대부분의 조직이나 기관에서도 일주기 생체시계 유전자가 발현되며 중추시계의 경우와 유사한 기작을 통해 일주기적으로 조절된다. 특히, 체외 배양하는 섬유아세포주에서도 단일 세포 수준의 일주기 리듬이 존재하며 세포내 신호전달 경로를 활성화하여 이를 동조시킬 수 있다는 슈블러(Ueli Schibler)교수의 발견은 기념비적인 업적이다. 이러한 말초 조직의 생체시계를 중추 생체시계에 대비하여 말초시계 혹은 국부시계로 구별한다.

외부 환경 변화를 인식하여 개체 수준의 일주기 리듬을 재설정하는 과정은 기본적으로 중추시계에서 일어나며, 여러 신경성 혹은 체액성 신호를 통해 말초시계들이 중추시계의 주기에 동기화된다는 사실이 밝혀짐으로써, 개체 수준에서의 일주기 생체시계가 중추시계와 말초시계 사이의 위계적인 구조에 의해 구성된다는 개념이 널리 인정받게 되었다. 따라서 중추 생체시계가 전반적인 페이스메이커의 역할을 하지만 실제로 조직 및 기관 특이적인 생리적 리듬의 생성에서는 국부시계가 중요한 역할을 담당할 것이라 믿어진다.

2. 포유류의 일주기 생체시계 분자 네트워크

포유동물의 경우 가장 상위 단계의 전사인자는 클락(CLOCK)과 비말원(BMAL1)이며 이 이합체의 조절을 받는 하위 유전자로는 피리어드(Period) 계열의 유전자들(PER1, PER2 및 PER3), 크립토크롬(Cryptochrome) 계열의 유전자들(CRY1과 CRY2) 그리고 핵수용체 계열의 로르알파(ROR α)과 레벌브알파(REV-ERB α)등이 있다. 이들 생체시계 유전자가 전사/번역 자동되먹임 고리(transcription/translation auto-feedback loop)를 형성하여 단일 세포 수준에서도 자발적으로 리듬을 생성하는 분자 진자로 작동한다.

CLOCK과 BMAL1 단백질은 이합체를 형성하여 하위 유전자들의 조절 부위인 프로모터 상의 E-box cis-element와 결합함으로써 전사 수준에서 하위 유전자의 발현을 조절한다. 피리어드와 크립토크롬 유전자는 전사, 번역되며 세포 내에 축적된 피리어드와 크립토크롬 단백질은 세포핵 내로 이동하

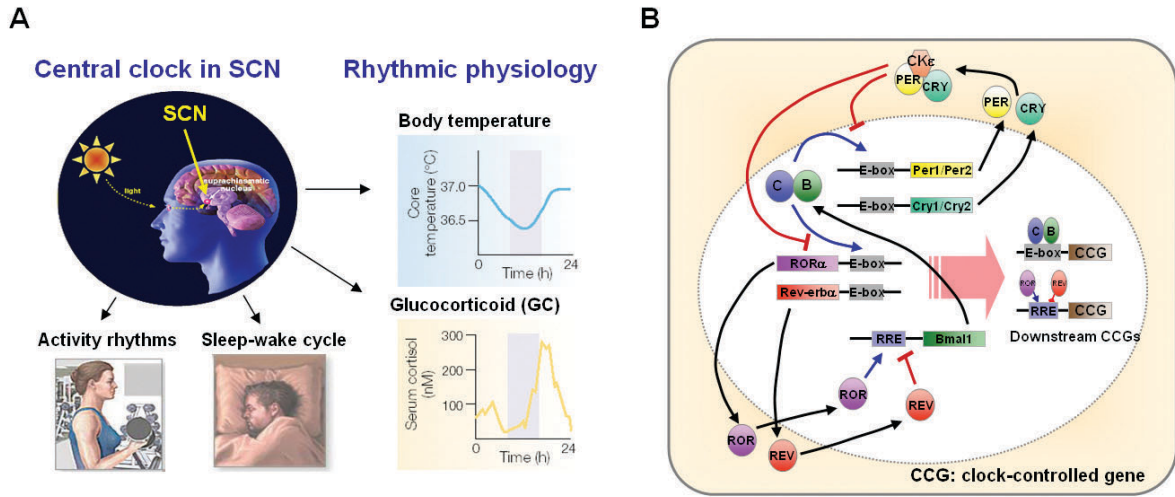


그림 1. 일주기 생체시계 시스템. (A) 인간에서 관찰되는 다양한 형태의 일주기 생체리듬, (B) 포유류의 생체시계 유전자 및 분자 네트워크

여 CLOCK:BMAL1 이합체의 전사 활성을 강력히 억제함으로써 스스로의 유전자 발현을 억제하는 음성 되먹임 고리를 형성한다. 세포 내 피리어드와 크립토크롬 단백질 양이 역치 이하로 감소하게 되면 다시 CLOCK:BMAL1에 의한 전사 조절이 재개되어 주기적인 유전자 발현 조절이 가능해진다. 이러한 조절 기구를 생체시계 분자 네트워크의 핵심 고리(core loop)라고 한다.

이와 더불어 CLOCK:BMAL1 전사인자의 하위 유전자이며 핵수용체의 일종인 로르알파(RORα)과 레벌브알파(REV-ERBα) 전사인자는 BMAL1 유전자의 프로모터 상의 RRE cis-element에 길항적으로 작용함으로써 BMAL1 유전자의 일주기적 발현을 조절한다. 로르알파는 BMAL1 유전자 발현을 증가시키며, 이에 비해 레벌브알파는 BMAL1의 강력한 전사 억제인자로 작용한다. 이러한 조절 기작을 생체시계 보조 고리 혹은 핵심 고리의 주기 및 진폭을 안정화시키는 역할을 담당한다고 생각되기에 안정화 고리(stabilizing loop)라고도 부른다.

최근, 분자 생체시계의 전사/번역 기반 자동 되먹임 고리가 안정적으로 유지되고 필요에 따라 재설정되는 과정에서 다양한 방식의 전사 후 혹은 해독 후 공정이 주요 조절기작으로 작용한다는 사실이 알려지며, 일주기 생체시계 유전자 발현 조절의 핵심 연구 분야로 각광을 받고 있다. mRNA의 splicing과 같은 전사후 공정과정과 단백질의 인산화/탈인산화, 아세틸화/탈아세틸화 및 유비퀴틴화/수모화) 번역 후 공정과정은 생체시계 분자 네트워크의 안정적인 작동에 핵심적인 역할을 담당한다는 사실이 속속 밝혀지고 있다.

3. 생체리듬 치료법(chronotherapy)

불규칙한 일정, 불규칙한 세끼 식사, 늦은 밤까지 TV를 시청하는 등은 일주기 리듬을 교란시켜 삶의 질을 악화시키며 건강을 해칠 수 있다. 심근경색, 고혈압, 알레르기, 천식, 위궤양, 관절염은 생체 리듬에 영향을 받는 질병이다. 혈압은 밤에 떨어졌다가 아침에 일어나면 20%정도 상승하기 때문에 심장마비와 뇌졸중이 이때 많이 일어난다. 반면 가려움증이나 천식은 밤과 새벽에 심해진다. 따라서 혈압약과

천식 치료제는 잠자기 전에 먹어야 효과가 있다. 이처럼 질병에 따라 투약 시간을 달리하는 것을 생체 리듬치료(chronotherapy)라고 하며, 생체시계의 분자생물학적, 생리학적 이해가 증진됨에 따라 생체 리듬치료의 임상적 연구가 활발히 진행되고 있다.

결론적으로, 분자 생체시계 및 이에 기반한 일주기 생체리듬은 분자·세포 수준에서 다양한 생명 현상의 기반이 되는 핵심적인 분자 시스템으로서 다양한 분야의 연구자들로부터 각광을 받고 있다. 실제로 물질 대사나 심혈관계 활성 같은 생리적 관점에서부터 암을 비롯한 다양한 병리적 현상에 이르기까지 생체시계의 관련성이 속속 밝혀지면서 최근에는 생명 현상의 해석에 있어서 생체리듬 및 생체시계를 중시하는 시간생물학(chronobiology)의 패러다임이 더욱 확장되고 있는 추세이다.