

유전인자 조절기전과 신경발달의 분자 생물학적 특성

GENETIC CONTROL MECHANISM AND MOLECULAR BASIS OF NEURODEVELOPMENT

정 유 숙*†

Yoosook Joung, M.D.*†

요 약 : 이전까지는 많은 정신장애가 유전으로 대표되는 생물학적 소인과 환경적 소인에 의한 것이라는 논의는 많았지만 실제 유전적 소인이 구체적으로 어떻게 장애의 발병과 임상 경과에 관여하는 지에 대한 명확한 증거를 갖기 어려웠다. 그러나 최근 들어 분자 생물학, 분자 유전학, 신경과학 등의 학문의 발달로 인해 유전 인자가 정상 또는 비정상 발달에 어떻게 기여 하는가에 대한 객관적 증거들이 많아지면서 좀더 이런 영향에 대한 조망이 용이해진 상황이다. 향후 이 분야들의 발달은 더욱 다양한 정신 장애에서 유전 인자의 역할을 밝혀 줄 것이며 정신과 임상 영역에서 유전적 검사를 통해 정신 장애를 진단 하게 되는 것도 가능하게 해 줄 것이다.

중심 단어 : 신경발달 장애 · 분자 유전학 · 유전적 조절.

유전 인자의 분자 특성 및 유전 인자 조절 기전

유전 인자가 무엇으로 구성되어 있고 어떻게 작동하는지를 설명하기 위한 분야를 분자 유전학이라 할 수 있다.

1. DNA 구조

DNA는 3가지 성분으로 구성된 핵산 복합체 이다. 첫번째 성분은 5탄당인 디옥시리보오스(deoxyribose)이며 두번째는 질소를 함유한 염기, 세 번째가 인산이다. 염기는 퓨린 염기에 아데닌(adenine ; A)과 구아닌(guanine ; G)이 있으며 피리미딘 염기에는 티민(thymine ; T)과 사이토신(cytocine ; C)이 있다. 각각의 뉴클레오티드(nucleotide)는 염기, 인산과 당으로 구성되어 있다. 인간 유전체의 경우 이중 나선 구조의 폴리뉴클레오티드 사슬은 수십억의 뉴클레오티드 쌍으로 구성되어 있다. 두개의 폴리뉴클레오티드 사슬이 서로 반대 방향으로 향하면서 서로간의 염기쌍 사이는 수소결합으로 이루어져 있다. 각각 사슬의 A와 T는 두개의 수소 결합에 의해 G와 C는 세 개의 수소결합으로 결합한다. 한 사슬의 염기를

알게 되면 다른 사슬에 결합되어 있는 염기가 무엇인지 알 수 있는데 DNA가 서로 상보적인 염기 쌍으로 이루어져있다는 특성으로 인해 유전정보가 하나의 세포에서 딸 세포로 그리고 한 세대에서 다음 세대로 정확히 전달 될 수 있다. DNA의 일 차원 구조는 단백질의 폴리펩타이드 사슬의 아미노산 서열을 나타낸다. DNA의 이중 나선 구조는 복제를 하기 위해 미리 두개의 가닥으로 분리 되고 원래의 주형 사슬의 서열에 따라 새로운 두개의 상보적인 가닥이 합성된다. 일반적으로 단백질에서 20개의 아미노산을 발견할 수 있는데 인접해 있는 세 개의 염기가 하나의 특별한 아미노산을 암호화하는 code가 된다. 각각 세 개의 뉴클레오티드를 코돈(codon)이라 하고 특정 아미노산을 나타내는데 세 개의 염기는 64개의 재조합이 가능한데 이런 64개의 코돈을 genetic code라 한다.¹⁾ 유전 인자란 유전 단위를 말하며 분자적 의미로는 기능적인 산물을 생성하기 위해 필요한 염색체 DNA의 염기서열을 말한다. 유전 인자는 단백질의 아미노산의 서열을 부호화 하는 엑손과 RNA로 전사는 되지만 성숙한 mRNA에서는 소실되는 인트론과 하단부의 3' UTR, 상단부의 5' UTR, 전사의 적절한 개시를 담당하는 상단부의 프로모터 부위로 이

*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실 Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Medical School Sungkyunkwan University, Seoul

†교신저자 : 정유숙, 135-710 서울 강남구 일원동 50 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

전화 : (02) 3410-2114 · 전송 : (02) 3410-0050 · E-mail : yschung@smc.samsung.co.kr

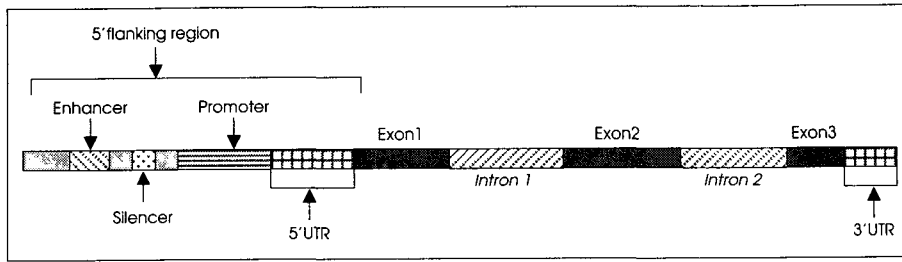


Fig. 1. Gene structure.

루어져 있다(Fig. 1).

2. RNA

DNA는 전사(transcription) 과정을 통해 합성되는 mRNA의 주형이 된다. RNA는 한 가닥으로 존재하며 DNA보다 매우 불안정하다. DNA로부터 RNA의 전사과정은 개시(intiation), 신장(elongation), 종결(termination)의 세 단계로 구성되며 개시는 RNA 중합효소와 전사가 시작 되는 부근의 DNA의 결합체 형성으로 시작된다. 전사 시작 부위의 염기서열은 조절부위의 일부로서 프로모터(promoter)라 부른다. Element라 불리는 중요한 뉴클레오티드 서열은 시작 부위에 있으며 일차적으로 RNA중합효소를 인식하고 프로모터와 결합하도록 하여 전사의 개시를 담당한다. Element는 정확한 전사의 시작 위치를 결정하고 전사 개시의 빈도에 영향을 미친다. 신장단계에서는 RNA중합효소는 5' → 3' 방향으로 신장하고 있는 RNA사슬에 리보뉴클레오티드를 순차적으로 결합시킨다. RNA 중합효소가 DNA 주형을 따라 이동하면서 용해 된 DNA 부위는 주형 DNA의 염기를 하나씩 노출 시켜서 들어오는 리보뉴클레오티드의 염기와 쌍을 이룬다. 전사 기구가 지나가면 두 가닥의 DNA는 서로 다시 감기어 이중 나선구조를 형성한다. 프로모터가 전사의 개시신호로 작동하는 것처럼 유전자 말단에 존재하는 종결자(terminator)가 전사종결의 신호가 된다. 종결자들은 RNA중합효소와 연대하여 DNA주형과 RNA산물의 결합을 느슨하게 만든다. 그 결과 RNA가 DNA와 RNA중합효소로부터 분리 되어 전사과정이 종결된다¹⁾.

3. 유전 인자 조절 기전

대부분의 유전자는 여러 종류의 DNA결합 단백질인 전사인자에 의해 조절된다. 전사인자는 DNA에서 특별한 뉴클레오티드 염기서열을 인식하고 인식한 부위에 강하게 결합하여 조절단백질 복합체를 형성한다. DNA결합 motifs는 많은 수의 조절 단백질에 존재하며 helix-loop-helix (HLH) motif, leucine zipper, zinc finger등을 포함한다. 이런 motifs는 특이 뉴클레오티드 염기서열에 결합 할 수 있는 여러 종

류의 전사 인자에서 나타나며 다른 세포 내에서 단백질의 정확한 표현 패턴을 결정하게 된다. 전사인자 중 가장 대표적인 군 중의 하나는 hemeobox(Hox) 유전자이다²⁾. 이 유전자에 의해 부호화 되는 단백질은 60개의 아미노산으로 이루어지는 고도로 conserved sequence를 갖는다. 이 영역은 DNA의 이중 나선 구조의 major groove안에서 결합하여 α -helix를 형성한다. 다른 단백질과 연합하여 RNA 중합효소가 전사 시작 부위를 인식 할 수 있도록 해주게 된다. Hox계 유전자들은 척추계 동물에서 신경관의 부위별 발달을 조절하는 역할을 하는데³⁾ 진화적으로 매우 중요하다⁴⁾. 두번째로 조절에 관여 하는 요소는 히스톤 계열의 단백질이다. 히스톤은 핵 내에서 염색체의 응집에 필수적인 단백질로 많은 종류의 단백질이 히스톤이 DNA에 결합하는 것을 촉진함으로써 다른 조절 단백질들이 DNA에 접근하지 못하게 하는 전사의 일반적 억제제 역할을 한다. 멧트 중후군에서 히스톤이 DNA에 결합하는 과정에 관여하는 단백질을 부호화 하는 유전 인자의 돌연 변이가 발견 되었다⁵⁾⁶⁾. 또한 특정 조절 부위에서 DNA의 메틸화를 통해 유전적 조절이 나타나는데 프로모터 부위에서 고도로 메틸화 된 부위가 있을 때 유전 인자의 전사가 이루어 지지 않는다⁷⁾⁸⁾. 대부분의 메틸화는 사이토신과 구아닌이 고도로 밀집되어 있는 CpG island 라 불리는 부위에서 일어난다. 아래에서 다시 언급 될 fragile X mental retardation 1 gene(FMR1)의 불활성화는 삼핵산 반복 서열의 확장과 이로 인한 메틸화 현상 때문이다⁹⁾¹⁰⁾. 전사 이후에 단백질을 부호화 하지 않는 인트론 부위가 떨어져 나가고 단백질을 부호화 하는 엑손만 남아 서로 연결 되어 성숙한 RNA를 만드는데 이런 과정을 RNA 슬라이싱 이라 한다. 다음 단계에서는 poly adenylyl tail이 mRNA에 첨가 되어 세포질로 이동 후에도 mRNA가 안정된 형태로 유지 될 수 있게 해 주게 된다⁴⁾.

4. 단백질 합성

mRNA가 단백질로 번역 되는 것은 정보의 생물학적 흐름의 마지막 단계이다. 즉 유전적 표현이라는 것은 유전 인자가 원래의 기능 대로 최종적인 단백질을 합성하는 것이다(Fig. 2) 리보솜이 단백질을 합성하기 위해서는 mRNA의 핵산 언어를

단백질 언어로 번역하는 작업이 필요하다. 이를 위하여 RNA의 뉴클레오티드를 인지하고 단백질을 구성하고 있는 아미노산을 인지 할수 있는 어댑터 분자로서 전달 RNA(tRNA)가 역할을 하게 된다. tRNA는 두개의 작용말단을 가지고 있는데 한쪽 끝은 아미노산과 결합하고 이 반응을 아미노아실-tRNA 합성 효소가 촉매한다. tRNA의 다른 쪽 말단은 mRNA전상에 있는 세 개의 염기와 상보적으로 쌍을 이루어 결합하는 세 개의 염기 서열이 존재한다. 이와 같은 mRNA의 세 개의 염기서열 중 삼중자(triplet)를 코돈(codon)이라 하며 tRNA에 존재하는 상보적인 세개의 염기서열을 안티코돈(anticodon)이라 한다. 이중 UAG, UGA, UAA의 세 개의 코돈은 종결 코돈이다. 반면 AUG 코돈은 항상 번역을 개시하는데 진핵 세포에서는 메티오닌이 연결되어 있는 메티오닐-tRNA(methionyl-tRNA)와 상호 작용 한다. AUG 코돈이 mRNA 시

작부분에 존재할 때는 개시 코돈으로 작용하지만 중간에 존재 할 때는 메티오닌의 암호가 된다¹⁾.

5. 신경발달의 유전적 조절기전

지난 20년 동안 방대한 연구들이 유전자가 정상 또는 비정상 발달에 어떻게 기여 하는지를 밝히기 위해 진행되어 오면서 분자생물학과 신경과학의 발달로 인한 지식의 축적은 점점 더 많은 정신장애들에서 유전자의 역할을 확인하는데 공헌 하여 왔다. 또한 인간 유전체 염기 서열 분석이 이루어지면서 더욱 연구에 박차를 가하는 계기가 되었다. 더불어 인간 중추신경계가 어떻게 발달되는지에 대한 연구들은 대뇌발달 기전의 이해를 돕고 많은 발달 장애의 병리기전에 접근 할 수 있는 길을 열어 주게 되었다.

신경 세포의 이동 및 시냅스 형성

최근에 뇌의 성장과 발달에 기여하는 많은 종류의 분자들이 보고되었다. 인간의 대뇌 피질의 신경 세포들은 매우 정교하게 조직화된 laminar radial 구조로 되어 있으며 6층으로 이루어지는데 각 층은 각기 특별한 형태와 시냅스 연결을 이루는 특화 된 신경 세포로 구성되어 있다(Fig. 3). 인간의 대부분의 신체 기관들이 최종적인 장치의 위치가 되는 부위 근처에서 생성 되는 것에 비해 대뇌의 배아기 발달에서 신경세포는 최종적인 위치와 일정거리를 두고 생성되게 된다. 신경 세포들의 최종적인 이동과 신경 세포간의 적절한 연결이 원활한 대뇌 기능을 위해 필수적이기 때문에 역동적인 과정에서의 결함은 고도의 대뇌 기능 장애에 문제가 생기는 발달 장애를 일으킬 수 있다. 임신기 초반에 대뇌에 자리 잡을 신경

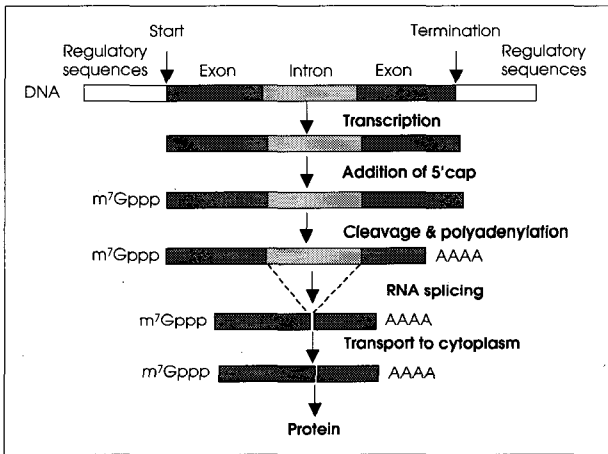


Fig. 2. Sequence of events involved in gene expression.

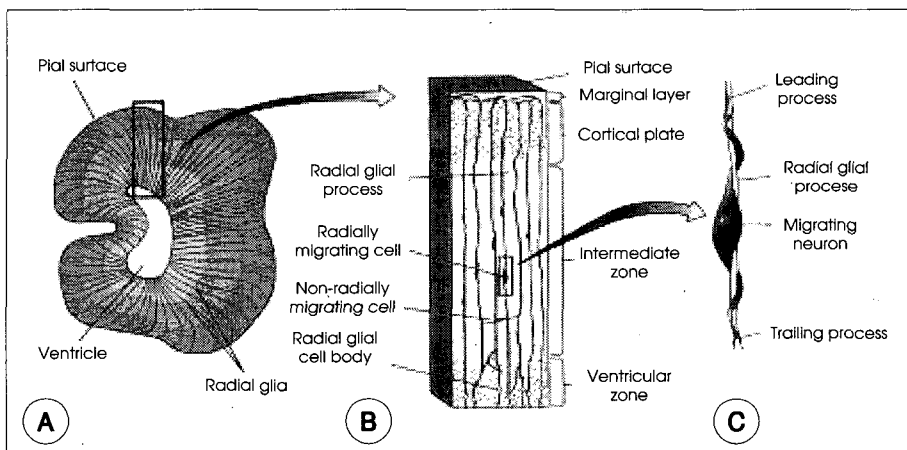


Fig. 3. Normal development of the cerebral cortex. A : Section through the developing primate forebrain showing distribution pattern of radial glial processes that span fetal cerebral wall from the ventricle to the pial surface. B : Enlargement of the boxed area in (A) to illustrate how neurons migrate from their birth place in the ventricular zone across the intermediate zone to their final destination at the interface between the marginal zone and the developing cortical plate. C: Neuroblasts use the surface of elongated radial glial fibers as a guide during their migration. From Rakic P(1972), Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. J.

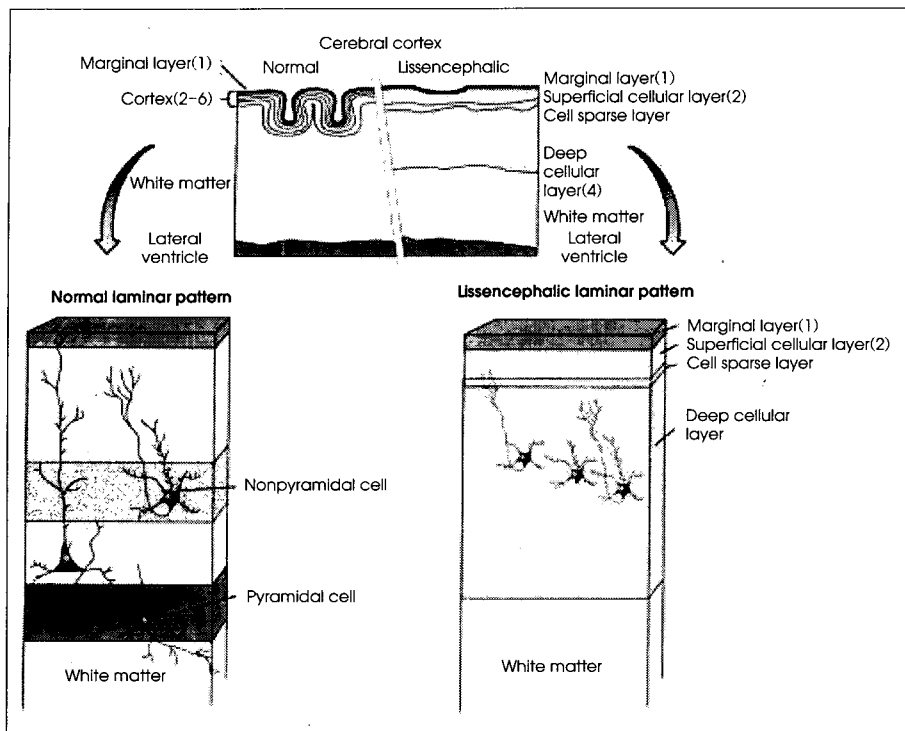


Fig. 4. The normal cerebral cortex is a highly organized structure, and its six layers are shown on the left (1-6). In contrast, the lissencephalic brain is composed of only four layers. Adapted from Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH(1993), Lissencephaly : a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. JAMA 270 : 2838-2842 ; copyright [copyright sign] 1993, American Medical Association.

세포가 처음으로 뇌의 심층부인 뇌실 층에서 생성되어 유사 분열을 거쳐 표층으로 이동하여 대뇌판(cortical plate)을 형성하게 된다. 신경세포는 radial glial cell을 이용하여 이동하게 된다. 신경세포가 이동 시 가장 먼저 생성된 세포가 가장 심층에서 위치하고 가장 나중에 생성된 세포가 가장 표층에 위치하게 되며 뇌실 층에 있는 progenitor cell의 각 군들은 서로 연결되어 있는 세포의 column을 형성하게 된다. 신경 세포들이 자기 자리를 잡게 되면 근처에 위치한 신경세포뿐 아니라, 원거리에서 있는 연합부위의 신경세포들과도 시냅스를 이루게 된다¹¹⁻¹³.

신경세포 이동 시 문제가 생기게 되면 lissencephaly, 운동 장애 등의 여러 가지 발달 장애가 생기고, 이동과 시냅스 연결에 문제가 생기면 학습장애나 정신병과 연관 될 수 있다¹⁴.

Lissencephaly (Fig. 4)는 대뇌 피질의 주름이 없어지는 장애이다. 이것은 신경세포의 초기의 이동 문제 때문에 나타나는 것으로 생각 되는데 정상에서 6개 층이 있는 반면에 이런 상태에서는 대뇌피질 층이 4개 층만 존재하게 된다¹⁵. 대뇌성숙에 문제가 생기면서 심한 정신지체와 경련성 장애가 발생하게 된다. 17번 염색체에서 유전자가 발견되고 LIS1이라 명명 되었다. 이 유전자에서의 미세결실이 있으면 lissencephaly가 나타난다¹⁶. LIS1 유전자는 plate-activating factor

(PAF)-acetylhydrolase 라는 효소의 regulatory subunit 를 encode하는 유전자로서 이 효소는 신경 세포 안에서 신호단백질 역할을 하는 강력한 인지질(phospholipids) 분비를 하게 한다¹⁷. 즉 LIS1 단백질의 기능은 신경세포 표면에 도착한 신호를 세포 안으로 번역하는 것이며 발달 중인 대뇌에서 가장 고농도로 존재한다. 이 유전자의 돌연변이가 생기면 PAF의 조절기능이 상실되어 발달 중인 대뇌에서 신호단백질의 생성양이 달라지게 된다. 이 결과 신경세포에 고유한 형태를 제공하는 세포골격의 이상과 유연도의 변화가 생기게 된다. 정상적인 세포운동을 위해서는 지속적인 세포골격의 재배열이 필요한데 세포골격의 이상은 신경세포가 정상적으로 이동하는 것을 방해하게 된다. 그러나 아직 LIS1이 이동의 개시에 필수적인 것인지, 대뇌피질 전층에 걸친 이동에 필요한 것인지 아니면 궁극적인 위치 선정에 관여하는 일부의 과정에 필요한 것인지 등에 대한 증거는 명백하지 않다.

운동 문제가 생기는 자연 돌연 변이 백서의 뇌를 조사 한 결과 비정상적인 신경세포 이동과 신경세포의 퇴화를 관찰하였는데¹⁸ reeler 유전자의 돌연변이는 대뇌와 소뇌에서의 laminar pattern의 이상을 초래한다. 정상적인 발달에서는 가장 나중에 생성된 신경세포가 기존의 신경세포를 지나서 이동하는 "inside-out" pattern을 나타내는 것에 비해 reeler 유전

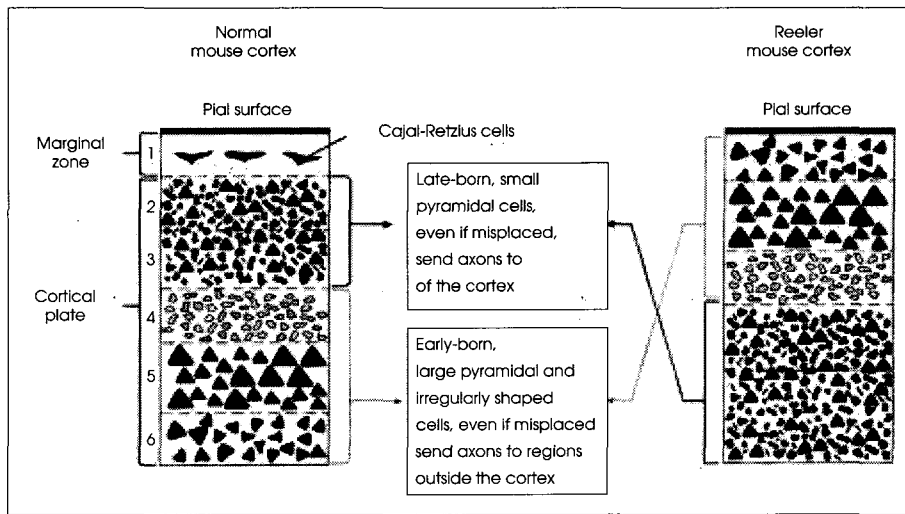


Fig. 5. The normal pattern of cortical development is shown on the left. The cerebral cortex develops into six layers, with the earliest-born neurons lying in the deepest layers and the late-born neurons migrating to more superficial layers. In the cerebral cortex of the reeler mutant, this pattern is reversed. The protein that is mutated in this disorder is normally secreted into the extracellular space and is believed to act as a signal to migrating neurons. Adapted from Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J (1994), *Molecular Biology of the Cell*, New York : Garland Publishing, p.1111.

자 돌연변이가 있는 백서에서는 이동양상이 역전되어 있다 (Fig. 5). reeler 유전자는 reelin 단백질을 합성하는데 정상 발달 뇌에서 reelin은 신경세포가 처음 생성되고 이동을 시작할 때 최고의 농도에 다다르게 된다. reelin의 아미노산 구조는 신경세포 주변의 세포 외 matrix로 분비되는 단백질의 아미노산 구조와 매우 유사한데 이 단백질은 자라고 있는 신경세포의 leading edge 단백질과 결합하여 신경 세포 내에 세포가 적절한 이동경로를 가고 있다는 신호를 보냄으로서 신경세포의 이동을 안내하는 역할을 하게 된다¹⁹⁾. reelin은 대뇌, 소뇌에서 신경 세포 이동 조절에 결정적인 역할을 한다. 이동 중인 신경세포는 glial shaft를 따라 reelin 단백질과 만날 때까지 대뇌 피질 표층을 향해 이동하다가 만난 뒤에는 glial 표면에서 떨어져 나와 이동을 멈추게 된다. 그런 다음에는 액손과 덴드라이트를 통해 시냅스 연결을 하게 된다²⁰⁾. 유사한 신호단백질이 뇌의 여러 부분에서 발견되는데 이들은 이동 중인 신경세포에 신호를 주어 세포들이 이동을 멈추고 목적이 되는 신경세포와 시냅스 연결을 시작하게 된다. 이런 종류의 단백질에서 경한 돌연변이가 나타나면 학습장애 등의 발달장애와, 심한 돌연변이인 경우 정신 분열병이나⁴⁾²¹⁾ 자폐 장애 같은²²⁾ 심각한 발달장애와 연관 될 수가 있다.

1. 전사 인자(Transcriptional factor)

사람의 염색체에는 10만개 정도의 유전인자가 있는데 그 중 1/3정도가 중추신경계에서 발현 되는 것으로 알려져 있다. 3만개 정도의 유전인자가 부호화 하는 단백질들은 각기 다른 발달 시기에 표현 된다. 일부 유전 인자들은 초기 대뇌 발

달 시기 동안, 일부 유전 인자들은 특이 신경전달물질이나 수용체가 필요할 때 성숙한 신경세포에서 분비 된다. 세포구조나 필수 세포 단백질을 부호화 하는 또 다른 종류의 유전 인자들은 신경 세포의 전 생애 동안 발현 되기도 한다. 이런 유전적 설계가 펼쳐지기 위해 관여 하는 요소 중 전사 인자가 있다. 세포 내에서 생물학적 정보의 기본적 흐름은 DNA로부터 RNA, 그리고 단백질까지 연결 되는 것이다. 유전인자 발현은 이런 흐름 중의 여러 단계에서 조절 될 수가 있는데 그 중 첫번째 단계의 조절이 특정 유전인자가 어떻게 어떤 발달단계에서 RNA로 전사 되느냐 하는 것이다. 이런 형태의 조절을 전사 조절이라 한다. 다음 단계에서는 RNA가 성숙한 RNA가 되고 핵 내에서 세포질로 이동하여 세포에서 요구되는 단백질 합성을 하는 단계마다 조절이 이루어지게 된다. 생성되는 RNA 양 뿐 아니라 지속 정도도 단백질 합성 양에 영향을 미치게 된다. 또한, 합성된 단백질은 phosphorylation과 glycosylation 등의 부가적인 기전에 의해 변형이 생긴다. 조절 기전이 이런 과정의 각 단계마다 이루어지므로 그 중 어떤 단계에 문제가 생기게 되면 Waardenburg syndrome, Prader-Willi syndrome, fragile X syndrome 등의 신경정신학적 장애를 유발 할 수 있다. 유전인자의 전사 조절은 전사가 개시 되는 부위와 가까이 있는 프로모터 부위에서 일어난다. 여기에는 프로모터 부위의 DNA서열과 이 부위에 결합하는 전사인자라는 두 가지 요소가 관여한다. 전사인자는 DNA서열을 인지하고 그 부위에 강하게 결합하는 단백질인데 유전인자의 전사 개시 여부는 한 두개 이상의 전사인자의 결합에 의해 결정 된다(Fig. 6). 상단부에 있는 다른 조절부

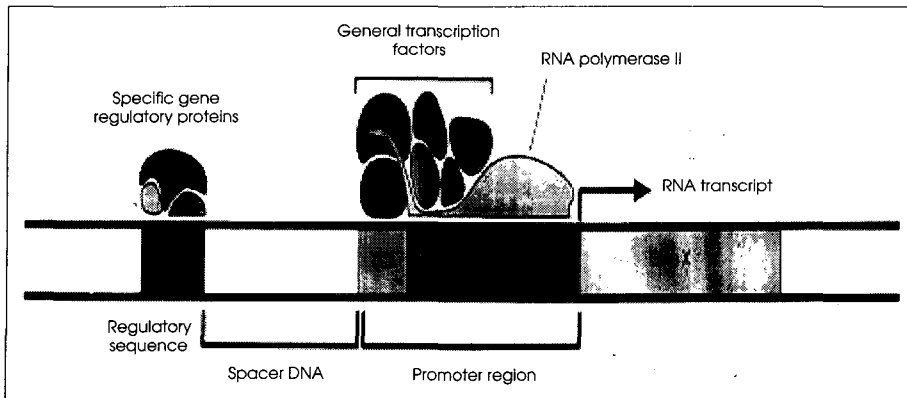


Fig. 6. The regulation of transcription from DNA into RNA transcripts is a tightly controlled process. Transcription factors bind to DNA sequences within a regulatory region termed the promoter and determine the amount of transcription that occurs from the gene in question. In the figure, one of the nucleotide sequences is shown (TATA box). A number of transcription factors bind to this site and to each other. Only then is the transcription enzyme RNA polymerase allowed access to the DNA and is transcription.

위 서열들과 다른 종류의 단백질의 결합은 유전인자로부터의 전사 수준을 좀더 미세하게 조절해 주는 역할을 하게 된다. 여러 종류의 전사 인자들의 기능이 연합하여 유전인자의 전사를 증가 시키기도 하고 억제 시키기도 한다. 전사인자 자신은 세포 표면에 도달한 신호에 의해 조절을 받는다. 세포 표면에 도달한 신호는 전사인자를 빠르게 활성화시켜 전사인자가 핵 내로 유입된 뒤 특이 목표 유전인자에서 전사를 개시하도록 한다. 예를 들면 신경 세포 내에서 일련의 신호 과정을 개시하는 신경전달 물질에 대한 반응으로 전사 인자 CREB은 활성화 된다. 그 과정을 보면 세포 내에 도달한 신호는 2차 전달자인 cyclic AMP 생성을 유도하고 이것은 신호를 세포 표면에 내부로 전달하는 역할을 한다. 즉 신경 전달 물질이 수용체에 결합하면 즉시로 세포 내에서 cyclic AMP가 생성되고 생성된 cyclic AMP는 전사 인자 CREB을 활성화시키는 효소기전을 개시한다. 활성화 된 CREB은 핵 내로 바로 이동하여 유전인자의 프로모터 부위에 있는 특이 뉴클레오티드 서열에 결합하여 결국 특정 시점에서 세포에서 필요로 하는 단백질을 합성하게 되는 것이다. CREB 단백질은 신체 전 부에 걸쳐 세포에서 빈번하게 표현되므로 CREB 단백질이나 CREB의 활성을 위하여 필요한 연관 단백질의 돌연변이가 있는 경우 여러 종류의 기관에 영향을 미치게 된다. 실제로 CREB-연관 단백질을 부호화 하는 유전인자에 돌연변이가 있는 경우 Rubinstein-Taybi증후군이 나타나는데 이것은 상염색체 열성 유전 장애로 정신지체로 시설에 입소한 사람들의 300명 중에 한명의 빈도로 발견되며 정신지체와 함께 교량의 발달부전을 보인다²³⁾. 더불어 다른 신체 기관의 기형도 나타날 수 있다. CREB은 전 신체에 걸친 세포들의 정상적인 성장과 발달에 필수적인 여러 종류의 단백질을 부호화 하는 유전인자의 발현을 위해 요구 되는 전사 인자이기

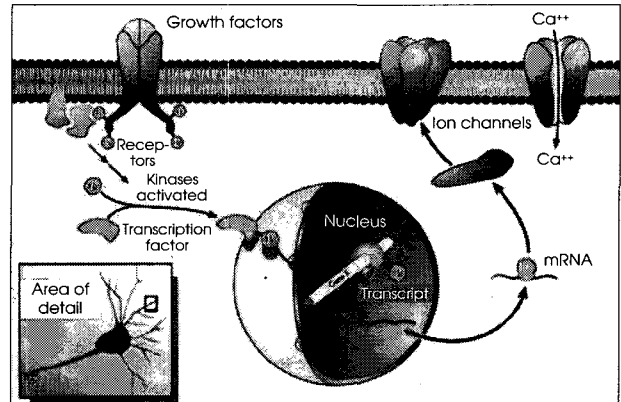


Fig. 7. Growth factors send signals from the surface of a neuron into the cell. Two molecules of a growth factor are shown binding to their receptor. The receptors are transmembrane tyrosine kinase receptors that become phosphorylated after binding to a variety of growth factors. In their phosphorylated state, the receptors attract other signaling proteins. The newly formed complex of proteins activates several kinase pathways, one of which is shown here. In this pathway, transcription factors are phosphorylated, move into the nucleus, and initiate the transcription of genes that are needed by the neuron at that moment. The mRNA messages are transported back into the cytoplasm and translated into proteins, such as the ion channels shown. In this example, increased intracellular levels of the second messenger, Ca⁺⁺, result from the increased production of ion channels.

때문에 이 단백질의 결합은 중복적인 선천성 기형으로 이끌 수 있다.

2. 성장 인자

일반적으로 알려진 바와는 달리 지적 능력과 신경세포의 개수 사이에는 객관적인 연관은 없다. 그러나 대부분의 원인 불명의 정신지체 환자를 보면 정상 대조군에 비해 두부나 대뇌 크기가 더 작은 것을 알 수 있는데 이를 통해 원인 불명의 정신지체에서는 신경세포의 생성, 분화, 이동에 있어 어떤 결

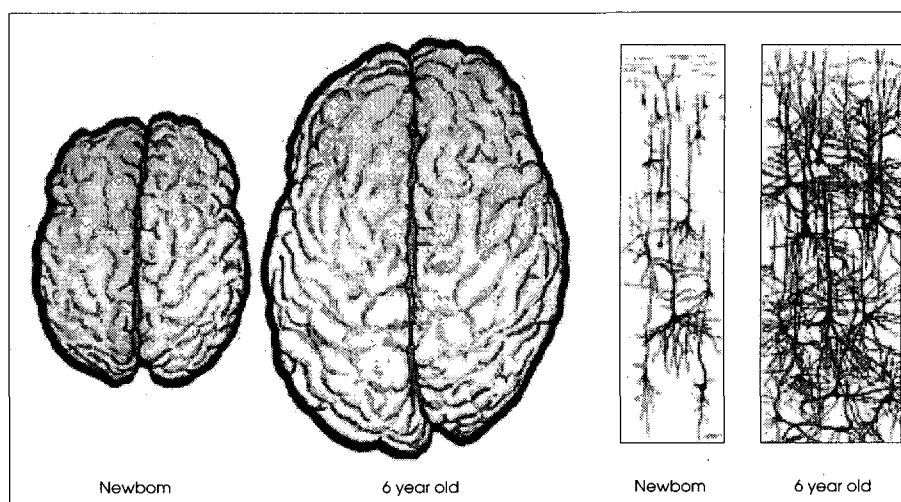


Fig. 8. The brain grows dramatically over the first decade of life. The increase in brain size is due primarily to an increase in the number and the complexity of neuronal processes rather than to an increase in the total number of neurons.

함이 있을 가능성에 대해 추측 할 수가 있다. 실제 출생 직후부터 6세까지 아동들의 뇌는 급속도로 커지는데(Fig. 8) 대부분의 신경 세포들은 출생시부터 존재 하던 것들이기 때문에 이런 크기 변화는 새로운 신경 세포의 생성에 의한 것은 아니다²⁴⁾. 그 보다는 생후 몇 년간의 뇌의 현격한 성장은 시냅스를 형성하면서 액손이 신장되고 덴드라이트의 수가 증가하면서 나타나게 된다. 즉 신경 세포의 전체 갯수도 중요하지만 신경 세포 간에 서로 교통을 할 수 있고 신경망을 통해 정보를 주고 받을 수 있는 기능도 매우 중요함을 알 수 있다. 또한 발달의 마지막 단계에서 예정된 세포사에 의해 신경 세포의 다수가 소멸하게 된다²⁵⁾²⁶⁾. 이런 모든 과정에 성장 인자가 관여 하게 된다. 첫번째 계열의 성장 인자는 조직 배양 시 세포에 첨가 되면 progenitor의 수가 증가 하게 되는데²⁷⁾ 이런 인자들 중에서 fibroblast growth factor (FGF)는 세포 생성의 초기 단계에서 활성화 된다²⁸⁾. FGF의 효과는 대뇌 피질에서 두께보다는 표면적 증가로 나타난다²⁹⁾. 척추 동물에서 진화가 이루어질수록 대뇌 피질의 표면적이 증가하여 마우스와 인간 사이에는 1,000 배 정도의 표면적의 차이가 나는데 진화론적 관점에서 여러 종류의 포유류에서 대뇌 피질의 표면적을 조절하는데 있어 FGF는 중요한 유전 인자가 될 수 있겠다³⁰⁾. 두번째 계열의 성장 인자는 neurotrophin인데 NGF, BDNF, NT-3, 그리고 NT-4의 네가지 종류가 있다. 이것들은 중추 신경계에서 세포의 성장과 분화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다³¹⁾. 액손의 자라서 목표로 하는 신경 세포와 시냅스를 형성 하게 되면 양측의 신경 세포의 생존은 서로 간에 얼마나 긴밀한 연결 되느냐에 따르는데 목표 신경 세포에서 분비 된 영양 인자가 시냅스 형성과 신경 세포의 장기 생존을 매개 하게 된다. 신경 세포에서 분비 된 영양 인자는

다른 신경 세포들의 돌기를 통해 확산 되고 이것이 가까이에 있는 시냅스의 수용체 단백질에 결합을 하면서 신호 전달의 회로가 개시 되면서 신경 세포의 성장과 생존을 촉진하게 된다. 최근의 연구를 통해 neurotrophin이 목표 신경 세포뿐 아니라 자라는 액손 말단에서도 분비 되는 것이 밝혀졌다³²⁾. 즉 neurotrophin은 목표 신경 세포와 액손을 지지하는 신경 세포 모두에서 필요한 성분인 것이다. 이런 성장 인자들이 세포에 결합하는 세가지의 수용체가 확인 되었다. 많은 수용체들은 신호 분자와 결합하는 세포외 요소와 세포질 단백질로 세포내 영역 등 신호를 전달하는 두가지의 다른 단백질 영역을 갖게 된다. 많은 성장 인자들은 수용체에 결합하여 두개의 수용체 분자를 결합 시켜 dimer를 형성 하도록 한다(Fig. 7). Dimer는 수용체의 촉매성 영역이 충분히 근접하여 작용을 하도록 만든다. 성장 인자들의 촉매성 영역은 대부분 단백질의 인산기를 붙이는 단백질 kinase를 포함하고 있다. 단백질 kinase는 세포 내 단백질의 활성을 조절하게 된다²²⁾. 그러므로 단백질의 인산화는 성장 인자들, 홀몬들, 그리고 신경 전달 물질이 생물학적 효과를 나타내는 가장 중요한 기전이라고 할 수 있겠다. 수용체에 성장 인자가 결합 한 뒤 신호 전달 과정을 통해 세포 외에서 세포 내로 매우 빠르게 신호를 전달하게 되고³³⁾ 단백질의 인산화, 탈 인산화 과정이 세포의 성장, 분화, 증식을 조절하는 가장 중요한 기전 중의 하나이기 때문에³⁴⁾ 성장 인자 라는 단백질의 돌연 변이는 신호 전달 회로의 이상을 초래 함으로서 다수의 임상 장애를 유발 할 수 있겠다.

3. 돌연 변이

돌연 변이는 유전 인자에서의 염기 서열의 변화가 있는 것

이다. 염기 서열의 변화가 있는 경우에 아미노산의 서열이 변화 하거나 생성 되는 단백질 양의 변화가 생길 수 있다. 그러나 모든 염기 서열의 변화가 단백질의 기능에 영향을 주는 것은 아니다. 대부분의 돌연 변이는 잠재성 돌연 변이이기 때문에 유전 인자의 기능에 아무런 영향을 주지 않고 어떤 경우에는 개체에 유익하게 작용하여 진화적인 변화를 가져 오기도 한다. 모든 개체는 DNA복제 같은 정상 세포 작동 과정에서 다수의 돌연 변이가 생길 수 있다. 그러나 대부분의 돌연 변이는 복제 진행 시 두 가닥의 DNA의 상보적인 염기 서열을 비교 할 수 있는 효소에 의해 재빨리 인식 되고 교정 됨으로서 돌연 변이의 자연 발생 빈도는 매우 적은 편이다. 다양한 환경적 요소가 돌연 변이의 자연 발생 빈도에 영향을 미치게 된다⁴⁾.

돌연 변이의 종류 중 한 개의 염기가 변화는 치환이 가장 흔한데 치환 시에는 두 가지의 기능적 변화가 생길 수 있다. 첫 번째가, 치환이 된 후 종결 코돈이 형성 되어 생성된 단백질은 새로운 종결 코돈에서 부터 결실되어 단백질이 비활성화 되는 것이다. 두 번째는, 아미노산이 다른 아미노산으로 대체 되는 경우이다. 그런데 만약 필수 아미노산이 동일 기능을 하지 못하는 아미노산으로 대체 되는 경우에는 단백질의 자신의 일부 또는 전체 기능을 잃게 된다. 치환 이외에도 유전 인자에서 염기의 삽입과 결실도 빈번하게 나타나는 현상이다¹⁾⁴⁾. Duchenne muscular dystrophy(DMD)는 점진적으로 근육의 퇴행이 일어 나는 병으로서 이런 결실 현상에 의해 발생한다⁴⁾. X 염색체에 위치한 유전 인자는 dystrophin이라는 단백질을 부호화 하는데 이 단백질은 근육 세포에서 표면막을 세포 내 구조물에 고정 시킴으로서 근육 세포를 강화 시키는 기능을 한다. 즉 근육 세포의 구조적 지지를 위해 필수 적인 단백질이다. DMD는 결실 되는 염기의 양에 따라 병의 심각도가 달라진다. 그러나 결실 되는 양보다 결실 부위가 하단부의 열린 해독틀(open reading frame)를 포함하는지 여부가 더 중요하다³⁵⁾.

다른 유전적 돌연 변이의 종류는 세 개의 염기 서열 반복이 확장 되는 것이다. 세 개의 염기 서열의 반복은 모든 인간에서 정상적으로 나타나며 일정 크기가 될 때까지는 질병을 일으키지 않는다. Fragile X 증후군은 X 염색체 장완에 위치한 FMR1 유전 인자의 돌연 변이로 생기면 정신지체를 나타낸다. 정상인에서 FMR1 유전인자 안에는 6~50개 정도의 CGG 반복이 있으며 이것은 대를 이어 안정적으로 유전 된다. 보 인자를 갖고 있는 경우 삼핵산 반복이 200개 이상까지 증가 되어 있으며 다음 세대에서 반복 서열이 1,000개 이상까지 확장되면서 증후군이 발현하게 된다. CGG 삼핵산 반복의 거 대한 확장은 DNA 메틸화를 증가 시키고 결국 FMR1의 기

능이 상실되게 된다³⁶⁾. 몇 세대에 걸쳐 증상의 정도가 점차 심각해 지는 것은 삼핵산 반복 확장 질병의 뚜렷한 특징이 된다⁹⁾.

전위는 두 개의 염색체 사이에서 일정 부분이 서로 바뀌게 되는 또 다른 형태의 돌연 변이이다.

향후의 방향

분자 생물학, 기능체 유전학, 약물 유전체학 등의 학문에서의 연구 결과로 인해 정상 발달에 대한 이해와 비정상적인 발달이 일어 났을 때 어떤 치료적 개입을 할 지에 대한 역량이 발달 될 것이다. 이어서 질병을 일으키는 새로운 유전 인자가 발견 되고 이 유전 인자의 정상적인 기능과 돌연 변이 발생시 어떤 기전을 통해 이 병에 영향을 미치는 지 또한 밝혀질 가능성이 점차 증가 하고 있는 추세이다.

References

- 1) Weaver RF. Molecular biology. Boston, McGraw-Hill:2002.
- 2) Lévine M, Hoey T. Homeobox proteins as sequence-specific transcription factors. Cell 1988;55(4):537-540.
- 3) Lumsden A, Krumlauf R. Patterning the vertebrate neuraxis. Science 1996;274(5290):1109-1115.
- 4) Martin A. Pediatric psychopharmacology: principles and practice. Oxford: New York, Oxford University Press:2003.
- 5) Wan M, Lee SS, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE, et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. Am J Hum Genet 1999;65(6):1520-1529.
- 6) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23(2):185-188.
- 7) Kass SU, Landsberger N, Wolffe AP. DNA methylation directs a time-dependent repression of transcription initiation. Curr Biol 1997;7(3):157-165.
- 8) Kass SU, Pruss D, Wolffe AP. How does DNA methylation repress transcription? Trends Genet 1997;13(11):444-449.
- 9) Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. Cell 1991;67(6):1047-1058.
- 10) Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991;65(5):905-914.
- 11) Levitt P, Barbe MF, Eagleson KL. Patterning and specification of the cerebral cortex. Annu Rev Neurosci 1997;20:1-24.

- 12) Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988; 241(4862):170-176.
- 13) Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997;120(Pt 4):701-722.
- 14) Fatemi SH. Reelin mutations in mouse and man: from reeler mouse to schizophrenia, mood disorders, autism and lissencephaly. *Mol Psychiatry* 2001;6(2):129-133.
- 15) Reiner O, Albrecht U, Gordon M, Chianese KA, Wong C, Gal-Gerber O, et al. Lissencephaly gene(LIS1) expression in the CNS suggests a role in neuronal migration. *J Neurosci* 1995; 15(5 Pt 2):3730-3738.
- 16) Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *Jama* 1993;270(23): 2838-2842.
- 17) Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase [corrected]. *Nature* 1994;370(6486):216-218.
- 18) D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 1995;374(6524): 719-723.
- 19) Hirotsune S, Takahara T, Sasaki N, Hirose K, Yoshiki A, Ohashi T, et al. The reeler gene encodes a protein with an EGF-like motif expressed by pioneer neurons. *Nat Genet* 1995; 10(1):77-83.
- 20) Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, et al. The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron* 1995;14(5):899-912.
- 21) Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(11):1061-1069.
- 22) Schlessinger J, Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992;9(3):383-391.
- 23) Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RC, Masuno M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995;376(6538):348-351.
- 24) Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: VI. growth factors: I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(6): 674-675.
- 25) Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(6):2239-2244.
- 26) Fraser A, Evan G. A license to kill. *Cell* 1996;85(6):781-784.
- 27) Vaccarino FM, Schwartz ML, Hartigan D, Leckman JF. Basic fibroblast growth factor increases the number of excitatory neurons containing glutamate in the cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1995;5(1):64-78.
- 28) Tropepe V, Sibilio M, Ciruna BG, Rossant J, Wagner EF, van der Kooy D. Distinct neural stem cells proliferate in response to EGF and FGF in the developing mouse telencephalon. *Dev Biol* 1999;208(1):166-188.
- 29) Vaccarino FM, Schwartz ML, Raballo R, Nilsen J, Rhee J, Zhou M, et al. Changes in cerebral cortex size are governed by fibroblast growth factor during embryogenesis. *Nat Neurosci* 1999; 2(9):848.
- 30) Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, DiStefano PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994; 17(5):182-190.
- 31) Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237(4819):1154-1162.
- 32) Altar CA, Cai N, Bliven T, Juhasz M, Conner JM, Acheson AL, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 1997;389(6653):856-860.
- 33) Vaccarino F, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: VII. Growth factors: II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(7):789-790.
- 34) Desai CJ, Sun Q, Zinn K. Tyrosine phosphorylation and axon guidance: of mice and flies. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7(1):70-74.
- 35) Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2(1):90-95.
- 36) Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991;252(5010): 1097-1102.

**GENETIC CONTROL MECHANISM AND MOLECULAR
BASIS OF NEURODEVELOPMENT**

Yoosook Joung, M.D.

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Medical School Sungkyunkwan University, Seoul

There has been an enormous progress in understanding of how genes contribute to both normal and abnormal development. Also many laboratory works are exploring the intricacies of how to develop in the human central nervous system. Understanding the mechanisms of cortical development gives essential insight into the pathogenesis of many genetic and acquired developmental psychiatric disorders, including autism, schizophrenia, and learning disorder. Genes have been implicated in an ever-increasing number of disorders. Advance in genetics have begun to clarify the molecular basis of not only single-gene disorders, but also more complex phenotypes.

KEY WORDS : Genetic control · Neurodevelopment · Molecular genetics.