

세균의 행동: 연쇄적 분자상호작용

김창훈 · 박찬규*

한국과학기술원 생물과학과

개 요

대장균의 주화성이 분자신경생물학의 연구대상이 된 것은 이 현상이 웨버-페크너 법칙을 따르는 감각기능으로서의 특성을 보이는데서 비롯되었다. 이 분야에 대한 연구는 1970년대초 부터 시작되었으며 현재 세계적으로 약 30여개 실험실이 관여하고 있다. 1970년대 초기에는 대장균에게 자극이 될 수 있는 여러 종류의 화학물질이 동정되었고, 이들의 인지에 따른 반응 즉 행동 유형의 변화가 구체적으로 기술되었다. 1970년대 중반에 이르러 분자적 수준에서의 연구가 가속화됨에 따라 생체막에 존재하는 감각수용체가 이 현상에 관여되었다는 사실이 밝혀지게 되고 아울러 많은 관심이 집중되기 시작하였다. 그 이유는 고등 신경세포에서 일어나는 정보전달 과정에서 가장 핵심적인 역할을 하는 것이 바로 생체막에 존재하는 수용체인데, 이것과 세균의 수용체가 구조나 기능의 측면에서 매우 유사하다는 사실 때문이었다. 막 수용체는 감각정보의 생성 즉 흥분이나 신호전달, 적응 등의 기능을 수행하며 다른 생체 단백질 즉 효소나 구조 단백질과는 달리 정보 그자체를 전달하거나 처리하는 기능을 가진다. 따라서 이는 분자신경생물학의 가장 중요한 연구대상으로 간주되고 있다. 대장균 막 수용체의 구조와 기능에 대해서는 칼텍의 M. Simon, 위스칸신대학의 J. Adler 등에 의해 연구가 수행되어 왔으며, 버클리대학의 D. Koshland, Jr.나 나고야의 S. Asakura 등은 막수용체의 변조에 따른 행동변화 즉 감각정보처리과정의 모델화도 시도한 바 있다.

주화성에 관련된 신호전달 (signal transduction)에서 MCP(Methyl accepting Chemotaxis Protein)라 불리는 막 단백질은 외부의 화학물질 농도를 감지하고 그 정보를 세포안으로 전달하여 주화성을 유발하는 기능을 담당하고 있다. 화학물질의 농도가 증가하면 세포는 직진을 지속하고, 농도가 감소하면 급속히 방향을 바꾼다. 농도가 일정하게 유지되는 상황에서는 단순히 브라운 운동을 반복한다. 대장균은 신호전달과 적응과정을 통해서 이러한 기능을 수행하고 있다. MCP를 통하여 전달된 정보는 Che 단백질들의 상호작용을 거쳐 반응조절자에 전달되고, 결국은 편모회전방향의 변화 빈도를 조절하게 된다. 편모는 기저상태에서 CCW(counter clockwise)로 회전하도록 되어 있으며, 반응조절자(주화성에서 CheY단백질)와의 상호작용에 의하여 편모의 회전방향을 바꾸게 된다. 전체적으로 CCW와 CW의 빈도에 따라 움직임이 결정된다.

최근에 대장균의 신호전달과 관련하여 여러 단백질들의 구조와 기능이 상세히 밝혀지고 있다. 이 과정에는 단백질의 인산화가 깊이 관련되어 있음이 알려졌고, 반응조절자의 활성조절에는 스스로 인산화되는 HPK(Histidine Protein Kinase) 및 그와 짝지어진 2-소자조절계가 매우 중요한 기능을 하는 것으로 나타났다. 또한, CheB (methyltransferase)에 의한 되먹임(feedback)회로도 밝혀져서 Transducer의 적응은 동력학적인 면에서 매우 역동적이고 미세하게 조절되고 있음이 알려졌다.

주화성의 개념

생물이 화학물질을 찾아 모이거나 피해서 멀어지는 현상을 주화성이라 부른다. 대장균이나 다른 편모를 갖

는 세균들은 세포밖으로 뻗어나온 길고 나선형으로 생긴 편모를 회전시킴으로서 움직여 다닐수 있다. 편모의 회전방향이 바뀌거나 회전이 멈추면, 움직이는 방향에 변화가 생겨난다. 즉, 세포는 얼마동안 한쪽방향으로 진행하다가 잠시 멈춤이나 방향전환을 한 후에 다시 방향을 잡아서 새로운 곳으로 나아간다. 유인제(attractant)로 향하거나 기피제(repellent)로부터 멀어질때 방향전환이나 일시정지되는 행위는 억제되며, 세균은 가던 방향으로 나아가게 된다. 결과적으로 보면, 반대방향 및 잘못된 방향으로의 진행을 고려하더라도 올바른 방향(유인제를 향해서 가거나 기피제를 피해가는 방향)으로 이동이 생기게 되는 것이다.

신호전달(signal transduction)경로

외부의 변화하는 환경에 대한 정보가 세포내로 전달되어 최종목표점까지 그 정보가 전달되어 가는 과정을 신호전달이라고 정의한다. 주화성에서도 이러한 신호전달기작이 관련되어 있다. 세균은 주변에서 변화하는 기피제나 유인제의 동향을 인지하여야 하며, 그 농도구배(concentration gradient)의 방향으로 나아가야 하기 때문이다. 주화성의 신호전달에는 4가지의 신호수용체(receptor)가 있으며 이들은 메틸화되는 단백질이기 때문에 MCP로도 불린다. 서로 다른 수용체는 다른 종류의 화학물질을 인식하여 거기에 대응하는 신호를 생성시킨다. 이렇게 여러곳에서 들어온 정보는 세포내에서 신호전달 소자로서 작용하는 CheW와 CheA를 거쳐 종합된 다음, 반응조절자인 CheY로 전달된다. CheY는 편모의 모터와 상호작용을 일으켜 편모의 회전방향을 바꾸게 한다. 한편, CheA 및 CheW 를 통하여 종합된 신호는 CheB를 통하여 되먹임되어 신호수용체로도 전달된다. 이러한 과정에는 단백질의 인산화가 깊이 관련되어 있음이 밝혀졌다.

적응현상(adaptation)

MCP는 메틸화되기 때문에 붙여진 이름으로서, 적응현상이 transducer(MCP 의 신호전달 기능을 강조할 때

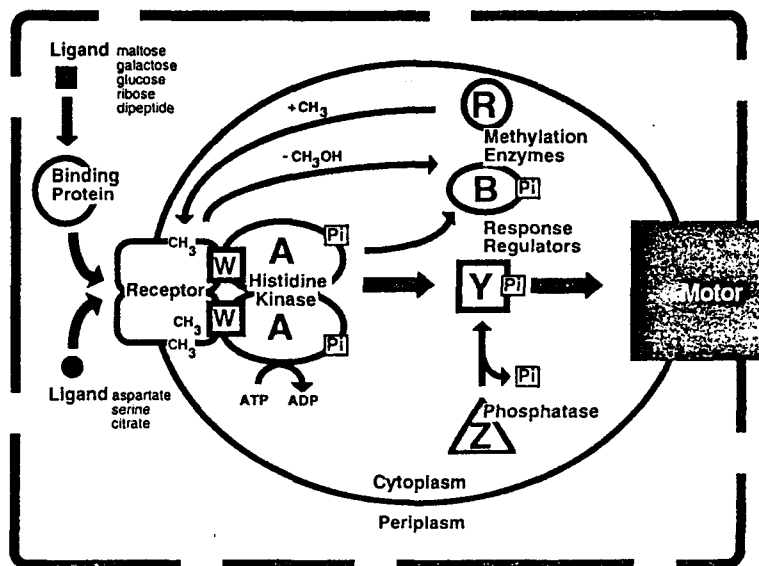


그림 1. 대장균의 주화성 감각정보 전달경로

쓰는 용어)의 메틸화에 의한 것임을 잘 나타내고 있다. MCP는 periplasmic space 쪽에 ligand (attractant 나 repellent 의 총칭) 를 인지하는 영역이 존재하며 세포막을 통과하여 세포내로 이어져 있는 단백질이다. 이 단백질의 세포질 영역에는, 세포내에서 신호전달의 기능소자로 작용하는 Che 단백질과의 상호작용 부위 및 메틸화되는 부위가 있다.

Transducer 는 CheR 단백질 (Methyltransferase) 의 작용에 의하여 메틸화되며 CheB 단백질 (Methylesterase) 의 작용으로 디메틸화된다. Ligand가 없는 상태에서도 이러한 반응은 계속 일어나고 있으므로 어느 정도의 수준에서 동적평형이 이루어지고 있다.

유인제가 transducer 에 의해 감지되면 반응조절자에게로 직진의 신호가 전달되며, transducer에는 메틸화가 차츰 증가하여 처음의 신호를 상쇄시키는 지점에 이르러 다시 동적평형이 이루어진다. 유인제를 제거하거나 기피제를 첨가하였을 때는 방향전환의 신호가 전달되며 transducer의 메틸화의 정도가 감소한 상태에서 다시 동적평형이 이루어진다.

이러한 동적평형의 상태에서 편모로 전달되는 방향전환 신호의 빈도는 세균이 직진 운동만을 나타내는 것이 아닌 적정수준에서 조절되어 완전한 무작위(random)운동을 생성시키게 된다.

편모의 회전 방향과 운동

Transducer를 통하여 반응조절자에 도달한 신호는 결국 편모의 회전 방향을 바꾸는 빈도를 조절하게 된다. 대장균의 운동 기구인 편모는 반응조절자가 없는 상황에서 CCW(counterclockwise)로 회전하도록 되어있으며 그 반대 방향인 CW(clockwise)회전을 유발하는 빈도를 조절하는 것이 반응조절자의 기능인 것이다. 편모는 CCW로 회전할때 직진하며 CW로 회전할때 방향전환을 이룬다.

Transducer를 통하여 반응조절자인 CheY에 도달한 신호는 CheY의 인산화로 나타난다. CheY가 매우 민감하게 신호에 반응을 나타내기 위해서는 입력된 신호의 소거가 빨라야한다. CheY로 옮겨진 인산기의 유지시간이 짧지만 이것만으로는 부족하여 CheZ라는 단백질이 CheY를 탈인산화시킴으로써 이러한 역할을 한다. 여기에도 또한 동적평형이 있을 수밖에 없다. Transducer 및 다른 경로를 통하여 CheY로 전달되는 인산기와 CheZ에 의해서 떨어져 나가는 인산기 사이에 균형이 이루어져야만 일정한 정도의 반응조절자가 기능을 하기 때문이다.

2-소자 조절계(two-component regulatory system)

최근 몇 년사이에 생물학적 신호전달의 상당부분이 단백질간의 인산기 전이에 의하여 이루어짐이 밝혀지면서, 신호전달에 관여하는 소자들의 기능이 자세히 알려졌다. 자극의 종류는 다양하고 각 체계는 그 고유의 특이성을 갖지만, 전반적으로 동일한 방식으로 신호전달이 이루어짐을 볼 수 있다.

이와같이 자극과 반응의 연계에 관련된 분자적 기작에는 두 종류의 효소 단백질이 중요한 기능을 담당하고 있다. 이들은 각각 HPK(histidine protein kinase)와 RR(Response regulator)라고 각각 불린다. 생체내에서 에너지 전달의 단위라고 할 수있는 ATP로부터 HPK는 스스로 인산화 되어 RR에게 그 인산기를 넘겨준다. 이 과정은 에너지를 엄청나게 소모하고 있지만, 효율적인 조절이 이루어지기 위해서는 불가피한 것으로 보인다. HPK와 RR에 의해서 정상적(steady)으로 인산기가 전달되는 경로를 차단하면 즉각적인 반응이 나타나게된다.

외부에서 신호수용체에 의해 감지된 정보는 HPK가 자가인산화(autophosphorylation)되는 정도를 제어하면 RR이 인산화되는 정도가 변화하는 것이 최종 신호가 되는 것이다.

주화성에서 HPK의 역할은 CheA가 맡고 있으며, CheY로의 인산기 전이를 통하여 신호가 전달된다. CheY는

주화성의 반응조절자로 작용하지만, 이것으로 전달되는 신호는 Transducer등에 의한 것 뿐만아니라, 세포내의 대사중간산물도 관련된 것으로 최근 밝혀지고 있다.

크로스토크(crosstalk)의 개념

신호전달체계는 HPK와 RR을 포함하고 있으며, 이들을 좀더 자세히 살펴보면, 특이한 문제가 포함되어 있음을 알 수 있다. HPK 및 RR은 여러종류가 있고 각각에는 특이성이 있는 쌍이 있다. 그러나, 관련된 생화학적 기작이 동일하기 때문에 그 특이성은 완전히 3차구조적인 단백질의 인식부위의 모양에 있게 된다. HPK 및 RR들간에는 상당한 1차구조의 유사성이 존재하고 곧 3차 구조도 판이하게 다르지는 않을 것으로 추측된다. 결국, 원래의 쌍이 아닌곳으로 신호를 흘릴수 있는 결과가 되는 것이다. 이 개념을 확장하면, MCP 와 상호작용하는 Che 단백질들이 모든 MCP 들과 반응을 일으키기 때문에, 하나의 MCP에 의한 자극의 효과로 인하여 자극을 받지 않았던 MCP도 영향을 받을 수가 있는데 이것도 포함되게 된다. 뿐만아니라 CheY(chemotaxis 반응조절자)로 전달되는 신호는 HPK가 아닌 다른 곳으로부터 올 수도 있는데, 이것 또한 그 범주에 포함될 수 있다.

CheB를 통한 되먹임(feedback)의 역할

여러가지 실험적 사실들을 종합하면 MCP의 메틸화는 ligand가 결합하는 신호수용체상에 생겨난 ligand에 의해 유도된 구조변화의 직접적인 효과와 CheA및 CheB를 통하여 되먹임(그림1)되는 간접효과에 의해 조절된다.

그러면, 신호수용체상에 생겨난 변화에 의한 직접적인 효과가 아닌 되먹임기작의 기능은 무엇일까하는 의문이 즉시 제기될 수 있다. 그 답은 주화성에 필요한 시간간격의 비대칭성에 있을 수 있다. 세균이 올바른 방향으로 움직이고 있을때 방향전환은 억제되고, 농도구배가 유지되는 한 직진을 계속해야 한다. 만약, 세균이 잘못된 방향으로 움직이고, 방향전환(tumbling) 신호를 생성시킨다면 새로운 방향을 찾기에 적당한 시간간격만 그렇게 되어야 한다. 인산화에 의한 methylesterase의 활성화가 이러한 기능을 하고 있다. 세균의 진행방향이 옳으면, Methylesterase의 억제에 의해서 진행방향을 유지하려는 경향이 다소 강해진다.

더 복잡한 고등생물에도 이러한 되먹임이 2차전달자(second-messenger)와 수용체 사이에 존재하지만 대부분의 경우에 왜 이러한 현상이 존재해야 하는지에 대해서는 명확한 답변이 제시되지 못했다. 주화성에서 되먹임의 역할을 상기하면 최적의 생물학적반응을 나타내기 위해서 계를 미세하게 조절하는 역할이 되먹임 기작의 중요한 기능임이 암시된다.

앞으로의 전망

주화성에 관한 연구는, 생명체의 여러가지 조절기작에 관련된 신호전달체계의 연구분야중 가장 상세히까지 밝혀진 분야이다. 최근에는 아스파르트산에 대한 수용체 일부의 구조가 밝혀지면서 정보가 세포막을 건너 전달되는 방식에 관한 논쟁이 가열되고 있다. 이와 같은 일련의 연구활동은 주화성에 관한 연구가 신호전달 및 처리기작에 관한한 가장 선두주자의 위치에 있게 할 것이다. 아직도 많은 연구자들이 주화성을 연구하고 있으며 많은 새로운 사실들이 밝혀지고 있고 또 밝혀질 것이다. 주화성을 모델링하는 것은, 비록 단순하게 보이지만 개념적으로 복잡하여 여러가지 혼란을 야기시키는 실험적 사실들을 유기적으로 통합해 줄 것이며, 여타의 신호전달 시스템과의 비교분석은 그 기작의 저변에 있는 동질성을 밝혀줄 것이다.

전기·전자 및 전산 분야에서 시발된 정보통신이나 정보과학이 궁극적으로 생체를 모델로 하게 될 것은 명백하다. 왜냐하면 생명현상은 다양한 계층적 구조내에서 여러가지 정보를 처리하는 정교한 기작에 의해 영위되고 있으며, 그 형태 또한 자연계에서 발견되는 것으로서 가장 극치에 달하기 때문이다. 최근 급속하게 진행되고 있는 정보처리 과학의 발전은 인공지능이나 신경회로망 등을 비롯하여 생명체로 대표되는 유기체의 정보처리 유형을 부분적으로 모방하고 있다. 현재까지 이루어진 내용에 있어서는 주로 소프트웨어적 측면만 포함되어 있지만, 앞으로는 하드웨어적 측면에서의 유사성도 적용될 가능성이 높으며, 그 결과에 따른 근본적인 변혁도 예견되고 있다.

생체내에서 일어나는 정보처리는 광범위하게 두가지 종류의 정보를 대상으로 하고 있다. 그 하나는 유전정보로서 이는 생명체의 조립과 운영에 필요한 설계도의 역할을 하고 있으며, 진화에 의해 부과되는 특성을 지니고 있다. 한편 후성적 또는 생리적 정보라 부를 수 있는 또다른 유형은 유전정보에 의해 만들어진 생체구조에 동적질서를 부여한다. 생명체가 지닌 기작, 행동이나, 사고, 기억, 적응등의 기작 대부분이 후자에 속한다고 볼수 있다.

주로 분자수준에서 연구되어 온 현대 생물학은 이러한 정보처리 과정이 생체조직의 복잡성에 무관하게 상당히 보편성을 띠고 있다는 사실을 밝혀 내었다. 또한 다세포 생명체에서 일어나는 사고, 기억등의 고등생명 현상도 이를 수행하는 기관 즉 뇌의 구성세포에서 일어나는 분자적 기작을 토대로 하고있다는 것도 알려졌다. 따라서, 분자신경생물학의 발전으로 말미암아 이제는 다세포적 문맥을 전제로 한 단세포내에서의 분자질서 변화로서 신경현상이 환원될 수 있는 가능성이 엿보이는 단계이다.

한편, 단세포내에서의 생리적 정보처리 기작은 그들의 계층적 다양성을 막론하고, 상당한 유사성이 드러나고 있으며 이들 또한 연속성을 가진 형태들로 구현되고 있다. 예를 들면, 고등 신경세포에서 일어나는 감각정보 처리기작이 하등한 대장균세포에서도 일어남을 볼 수 있으며, 두 시스템 모두 분자적 기능이 유사한 막 수용체가 세포내로 신호를 전도하여 반응을 나타내는 과정 즉 세포내 신호처리 과정은 시스템에 따라 각기 특징을 지니고 있으나 정량적인 측면에 있어서는 유사성을 보이기도 한다. 따라서 단세포내에서의 감각정보 처리 기작을 연구하는 것은 시스템이 단순하기 때문에 실험이 수월하다는 장점뿐만 아니라 생체내 정보처리 기작의 일반적 유형을 파악하고 아울러 이를 모델화하는 작업을 용이하게 한다.