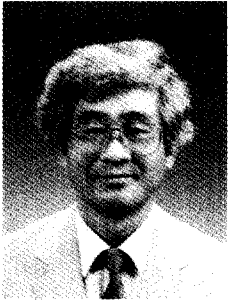


동·물·학·논·단

신경관 유도작용의 규명 : 어디까지 왔나?



정 해 문

1958~1962 서울대 사범대학 생물학과 (학사)
 1968~1974 미국 인디애나대학교 동물학과 (석사, 박사)
 1975~1976 부산대학교 문리과대학 조교수
 1976~현재 서울대학교 사범대학 생물교육과 교수
 1994~현재 한국동물학회 학술위원 및 감사
 1994~현재 한국유전학회 회장

생물의 특징 가운데 가장 불가사의 하면서도 신비스러운 영역이 1개의 수정란으로부터 완전한 성체로 변하는 개체발생이라고 할 수 있다. 발생은 단순한 세포의 증식이 아니고 독특한 형태와 기능을 갖춘 많은 종류의 분화된 세포로 나누어져 이들이 일정한 패턴을 형성함으로써 정상적인 생명활동을 나타낼 수 있도록 만드는 과정이다.

세포의 분화는 유전자 활동에 따라 결정되므로 유전적 구성이 동일한 한 개체내의 모든 세포가 어떻게 다른 방향으로 분화하는지 또 이들이 어떻게 패턴을 형성하는지를 밝히는 일이 발생학의 핵심과제가 됨은 당연한 일이 아닐 수 없다.

발생과정중 세포의 운명을 결정하는 요인은 내재적인 요인과 외재적 요인으로 대별된다. 내재적 요인은 난자 형성기간중에 합성된 형태형성 요소 (morphogenetic determinant)에 의한 것으로 난자에 고르게 분포하지 않은 요소가 난할의 결과 각기 다른 할구로 나누어져 들어가게

되어 분화의 방향이 결정되는 것으로 그 좋은 예로 곤충과 양서류의 생식질을 들 수 있다 (Mahowald, 1971; Zust & Dixon, 1977). 외적인 요인은 세포의 외부로부터 오는 영향에 의하여 세포의 운명이 결정되는 것으로 이와 같은 결정은 발생 과정중 점진적으로 일어난다. 따라서 발생 초기의 세포들은 여러 방향으로 분화를 일으킬 수 있었으나 점차로 유전자의 활동이 제한되어 종국적으로는 한 종류의 세포로만 분화가 가능하다.

외재적 요인으로 가장 중요한 유도작용은 한 종류의 세포가 다른 세포에 signal을 보내어 운명을 결정한다. 유도작용에 대한 연구는 1920년대 독일의 Spemann과 Mangold가 양서류의 원구 배순부 (dorsal lip)을 다른 embryo의 할강에 이식한 결과 새로운 embryo가 형성됨을 관찰한 데서 비롯된다 (Spemann and Mangold, 1924). Dorsal lip은 낭배 운동으로 척색을 포함한 중배엽인 chordamesoderm으로 발전되지만 인접한 외배엽을 신경관으로 유도하여 배의 전-후 축을 결정함과 동시에 그 밖의 다른 부분도 형성시킴으로써 완전한 embryo로 발생시킬 수 있는 능력을 보유하고 있다. 이에 Spemann은 dorsal lip의 유도작용이 제 1차 형성체 (primary organizer)라고 명명하였으며 이 업적으로 Spemann은 1935년 발생학자로서는 최초로 노벨상을 수상하는 영예를 안았다.

Spemann의 유도작용 발견이래로 그의 제자들을 비롯한 많은 사람들이 유도물질의 정체를 밝히고자 노력하였으나 이는 매우 어려운 일로 70년이 지난 현재까지도 완전한 규명이 이루어지지 않은 상태이다. 연구가 어려운 첫번째 이유는 chordamesoderm 내의 유도물질이 극히 미량으로 존재한다는 점으로 이를 추출하기가 거의 불가능한 일이다. 다음은 유도물질과 유도작용이 한 종류만 존재할 것이라는 가정때문에 연

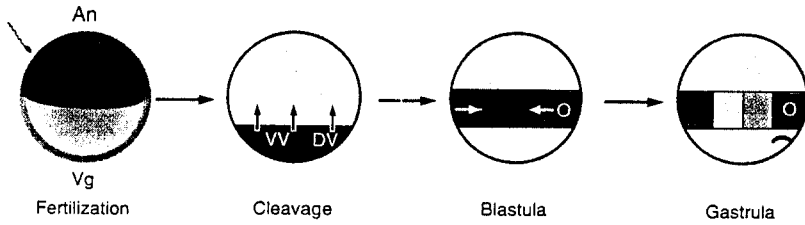
구의 방향이 크게 오도된 점이다. 유도물질에 대한 연구는 chordamesoderm 이외의 다른 부분인 성체의 간, 골수, 종양세포, 부레와 같은 다양한 부분에서 다량으로 추출이 가능하게 되어 연구에 진전을 보게 되었다. 그러나 메틸렌블루, 톨루엔, 스테로이드, 약산성 또는 알칼리성 용액과 같은 생체와 관계 없는 물질까지도 유도능력이 있는 점으로 보아 그 작용 메커니즘을 밝히는데 더욱 곤란이 가중되었다. 이러한 난관에도 불구하고 죽은 원구배순부 조직이 유도작용을 보유하고 있으며 척색과 외배엽간에 세포의 접촉없이도 유도가 일어나는 점으로 보아 유도작용이 안정된 분자의 확산에 의함을 알게 되었다. 또한 chordamesoderm의 부분에 따라 신경관의 유도작용도 전뇌, 중뇌, 척색과 같이 지역적으로 다르게 나타남을 밝혔다 (reviewed by Browder, 1991).

유도작용에 대한 분자수준에서의 연구는 그 후 50년 이상이나 정체상태에 머물러 있다가 1980년대 중반에 이르러 비로소 돌파구를 찾게 되었다. 그러나 이러한 돌파구는 신경관의 유도 자체가 아닌 중배엽의 유도에서 비롯되었다. 중배엽의 유도는 신경관의 유도 이전단계에서 일어나는 현상으로 embryo의 아래쪽에 위치하는 내배엽이 인접한 중간대를 중배엽으로 운명을 결정짓는 것을 말한다. 중배엽의 유도현상은 1969년 Nieuwkoop이 양서류를 통하여 처음으로 밝혀진 이래로 (Nieuwkoop, 1969, 1973, 1977) 80년대 중반부터 이에 대한 분자적 연구가 폭발적으로 수행되어 유도 물질의 정체는 다름아닌 peptide growth factor임이 밝혀지게 되었다. 유도물질은 포배기의 내배엽에서 활성화되어 분비되며 이는 다시 embryo의 dorsal쪽과 ventral 쪽을 유도하는 물질로 나뉘어진다. Dorsal endoderm은 바로 위에 위치한 중간대, 즉 낭배기에 dorsal lip으로 되는 부분을 유도하며 이에 는 *vg1*, *activin*, *noggin*이 관제한다. 이에 비하여 ventral endoderm은 FGF와 Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP-4)를 분비하여 ventral 쪽의 중간대를 주로 혈구를 만드는 중배엽으로 유도한다. Dorsal과 ventral 사이에 위치한 intermediate 지역은 근육과 전신 (pronephros)을 형성하

는 부위로 이는 dorsal mesoderm이 ventral mesoderm의 영향을 미친 때문이다. 이에 Smith와 Slack은 그림에서와 같이 중배엽의 유도가 dorsal ventral endoderm으로부터 위의 중간대에 각각 수직으로 작용하는 것과 dorsal mesoderm으로부터 ventral mesoderm쪽으로 수평으로 작용한다는 Three signal model을 제시하였다 (Smith *et al.*, 1985, Slack & Tannahill, 1992).

중배엽의 유도와 패턴형성은 이후에 일어나는 복잡한 세포의 집단 이동인 낭배운동과 밀접한 관계를 가진다. 즉, dorsal lip이 낭배운동을 주도하여 안으로 함입한 후 chordamesoderm으로 변하여 전-후축을 형성하게 된다. 낭배운동의 결과 내·외·중배엽의 3배엽으로 나누어지고 신경관의 형성을 포함한 배엽간의 유도작용이 일어난다.

척추동물의 중추신경계는 앞에서 언급한 Spemann과 Mangold의 연구를 통하여 낭배기에 함입하는 dorsal mesoderm과 dorsal ectoderm간의 상호작용으로 일어남을 알게 되었다. 신경관의 유도작용은 낭배운동으로 함입하는 chordamesoderm으로부터의 수직유도에 의한다는 설과 수평유도에 의한다는 논쟁으로 이어졌다 (그림 참조). 수직유도의 중요성은 1930년대 초부터 Mangold가 chordamesoderm을 이식한 실험을 통하여 입증되었으며 신경관의 전후축에 따른 분화도 chordamesoderm에 의한다는 사실도 알게 되었다 (Mangold, 1933). Holtfreter도 exogastrulation을 일으킨 embryo에서 chordamesoderm과 ectoderm의 접촉을 차단시킨 결과 신경관의 유도가 일어나지 않음을 관찰하였다 (Holtfreter, 1933). 그러나 최근의 연구결과들은 exogastrulae에서도 신경관에서 특이적으로 발현되는 유전자가 활동함을 밝혀내 수평유도의 중요성을 입증하였다. 더구나 장차 chordamesoderm, neuroectoderm 및 표피로 될 부분을 분리배양한 Keller explant 실험으로 수평유도를 통하여 neural marker gene이 지역적으로 in vivo와 동일하게 발현됨으로 밝혔다 (Kintner and Melton, 1987; Ruiz i altaba, 1990; Doniach *et al.*, 1992). 그러나 수평유도만으로는 신경관의 분화와 형태형성이 완전하게 이루어지지



A. 중배엽 유도작용

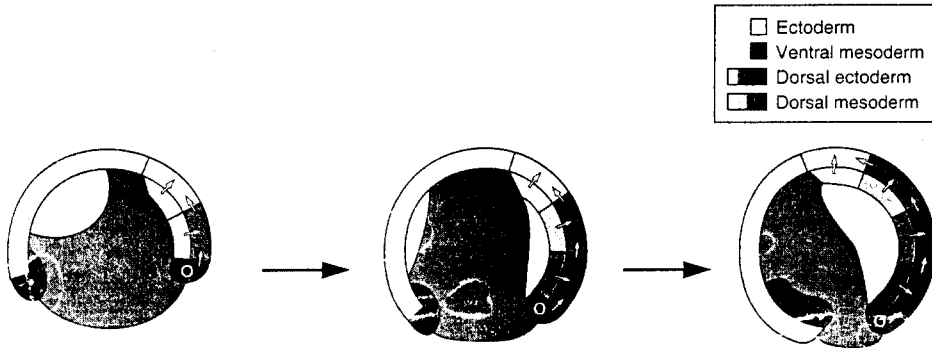


그림 B. 신경관 형성시 수평유도와 수직유도작용

못하여 수직유도작용도 필요함을 알게 되었다 (van Straaten *et al.*, 1985; Yamada *et al.*, 1991).

중배엽에 의하여 신경관의 유도가 일어난 다음 단계로 전-후 축을 따라 전뇌, 중뇌, 후뇌, 척수의 순으로 지역적인 특수화가 일어난다. 이에 Nieuwkoop은 1950년대 중추신경계의 발생이 신경관을 유도하는 activation과 지역적 특수화를 일으키는 transformation 두단계로 이루어진다는 two signal model을 제시하였다 (Nieuwkoop *et al.*, 1952). 이 model은 신경관의 유도와 패턴형성이 dorsal mesoderm으로부터 유래한 두 signal의 복합적작용으로 이루어진다고 설명하고 있다. 이 model에서 첫번째 signal은 head mesoderm과 chordamesoderm에서 형성되어 인접한 외배엽을 신경관의 앞부분인 전뇌와 중뇌로 유도하는 activator로서의 기능을 가지며, 두번째 signal은 chordamesoderm으로부터 수평으로 오는 영향에 의하여 이미 전방의 신경조직으로 유도된 조직을 점진적으로 후방조직인 후뇌와 척수로 변형시키는 transformer의 역할을

담당한다. Saxen과 Toivonen도 같은 개념에서 전자를 neutralizing inducer로 후자를 mesoder-alizing inducer로 불렀다. 따라서 이 model은 dorsal mesoderm에서 형성된 두 signal의 복합 작용에 의하여 신경관의 유도와 패턴 형성이 이루어짐과 동시에 수직유도와 수평유도의 중요성을 모두 수용하고 있다.

신경관 유도 물질에 대한 규명은 중배엽 유도 물질의 경우와 마찬가지로 무미 양서류의 일종인 *Xenopus laevis* 포배의 동물극 부분 (animal cap)의 배양을 통하여 이루어졌다. Animal cap 세포를 그대로 배양하면 표피 조직으로 분화될 따름이지만 배양액에 growth factor를 첨가시킬 경우 종류에 따라 중배엽이나 신경 조직으로 분화된다. 이 방법으로 noggin, follistatin, chordin이 *Xenopus*의 신경관 유도 물질로 판명되었다. 이들은 모두 dorsal mesoderm에서 낭배기 전부터 합성 분비되는 단백질로 신경관의 전방 부위를 유도하는 첫번째 signal에 해당한다. 이 중 follistatin과 chordin은 신경관의 분화를 억제하는 BMP-4의 작용을 억제시킴으로써 신경관

을 유도하는 것으로 보이며, noggin의 작용 메카니즘은 아직도 밝혀지지 않은 상태이다. 즉, 신경관 유도 과정의 제 1 단계는 표피조직으로의 분화를 억제시켜 전방 신경 조직으로 유도한다 (Holley *et al.*, 1995; Slack, 1994).

전-후방축에 따른 신경관의 특수화에 대한 연구로 retinoic acid (RA)가 머리 부분의 발생을 억제시키는 현상이 관찰되었다 (Durstion *et al.*, 1989). RA는 신경관의 후방 부위가 전방부위보다 10배 이상의 농도로 존재하며 전-후 축에 따라 gradient 분포를 나타내어 후방 부위를 결정하는 형태형성 요소로서의 기능을 가진다. 보다 최근의 연구로 basic FGF (bFGF)가 신경관 유도 물질로, 특히 제 2 signal로서 신경관 후방 부위의 패턴 결정에 관계할 것이라는 실험적 증거가 제시되어 흥미를 끌고 있다. 원래 bFGF는 ventral과 lateral mesodermal inducer로 이미 판명되어 있었으나 낮은 농도에서 낭배기 포피 세포에 뇌에서 특이적으로 나타나는 Krox-20과 척수 특이 유전자인 Hoxb-9을 발현시키는 것으로 밝혀졌다. 즉, noggin만으로 처리된 경우에는 전뇌의 특이 유전자인 otx-2만을 발현시키지만 bFGF와 같이 배양하면 중뇌의 특이 유전자인 En-2도 발현되어 전, 중, 후뇌와 척수에서 특이적으로 나타나는 유전자를 모두 발현시킨다 (Lamb & Harland, 1995; Cox & Hermmati-Brivanlou, 1995).

이밖에도 bFGF와 그에 대한 receptor (bFGF-R)가 낭배기의 posterior dorsal mesoderm에 발현되는 양상과 receptor의 기능을 상실시킨 truncated bFGFR가 endogenous inducer인 noggin과 activin의 신경관 유도 작용을 억제하는 점도 제 2 signal의 기준에 합당된다 (reviewed by Doniach, 1995).

이상에서 간단히 살펴본 바와 같이 Spemann과 Mangold의 신경관 유도 작용이 발견 이래로 많은 결과가 축적되어 왔으며 특히 유도 물질이 발견과 작용 메카니즘에 대한 규명은 최근 수년간의 연구를 통하여 지식이 급속도로 팽창하고 있다 (Keiser and Melton, 1994). 그러나 유도 물질이 신경관을 전후축에 따라 지역적으로 어떻게 세분화시키는지에 대하여는 많은 연구가

필요하며 더욱이 유도 물질이 외배엽에 작용한 이후의 단계 즉 신경관으로 분화시키는 하위 유전자의 발현에 대하여는 거의 알려진 바가 없으므로 앞으로 이에 대한 연구가 절실히 요망된다.

참 고 문 헌

- Browder, L.W. 1991. *Developmental Biology*. 2nd Ed. CBS College Pub.
- Cox, W.G., and Hermmati-Brivanlou, A. 1995. *Development* 121:4349.
- Doniach, T., Phillips C.R. and Gerhart, J.C. 1992. *Science*. 257:542.
- Doniach, T. 1995. *Cell* 83:1067.
- Durstion, A., Timmermans, A., Hage, W.J., Hendriks, H.F.J., de Vries, N.J., Heideveld, M. and Nieuwkoop, P.D. 1989. *Nature*. 330:140.
- Holley, S.A., Jackson, P.D., Sassi, Y., Lu, B., and De Robertis, E.M. 1995. *Nature* 376:249.
- Holtfreter, J. 1933. *Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Org.* 129:669.
- Keiser, D.S. and Melton, D.A. 1994. *Science*. 266:596-604.
- Kintner, C.R. and Melton, D.A. 1987. *Development* 99:311.
- Lamb, T.M., and Harland, R.M. 1995. *Development* 121:3627.
- Mahowald, A.P. 1971b. *J. Exp. Zool.* 176: 329.
- Nieuwkoop, P.D. 1969. *Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Org.* 162:341.
- Nieuwkoop, P.D. 1973. *Adv. Morphogen.* 10: 1.
- Nieuwkoop, P.D. 1977. *Curr. Top. Dev. Biol.* 11:115.
- Nieuwkoop, P.D. and Nigtevecht, G.V. 1954. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 2:175.
- Ruiz I Altaba, A. 1990. *Development* 109: 595.

- Slack, J.M. 1994. *Curr. Biol.* 4:116.
- Slack, J.M.W. and Tannahill, D. 1992. *Development*. 114:285.
- Smith, J.C., Dale, L. and Slack, J.M.W. 1985. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 89:317.
- Van Straaten, H.W., Hekking, J.W., Thors, F., Wiertz-Hoessels, E.L. and Drukker, J. 1985. *Acta Morphol. Neerl. Scand.* 23:91.
- Yamada, T., Placzek, M., Tanaka, H., Dodd, J. and Jessel, T.M. 1991. *Cell* 64:635.
- Zust, B. and Dixon, K.E. 1977. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 41:33.