

## 동물학논단

### 동면현상의 분자생물학적 연구



문 대 언

1982년 부산대학교 생물교육학과 (이학사)  
 1984년 부산대학교 생물학과 (이학석사)  
 1992년 미국 Texas A&M Univ. 생물학과 (이학박사)  
 1992~1993년 부산대학교 기초과학연구소 (박사후 연구원)  
 1993~현재 국립수산물진흥원 원양과 연구관

#### 1. 서 론

동면 (hibernation)은 주위 환경의 온도가 떨어지는 혹한기에 일부 동물에게서 볼 수 있는 생존을 위한 적응현상으로, 대부분의 변온동물 및 몇몇 포유동물은 이런 혹독한 시기에 살아남기 위해 일종의 가수면을 취한다. 변온동물에서는 체온 조절기작이 미발달되어 환경온도의 감소에 따라 체온도 따라 감소되지만 저체온 상태에서도 이들은 몸의 기관에 장애를 일으키지 않으면서 생명 유지가 가능하다. 한편, 사람을 포함한 포유동물은 뇌신경계의 체온 조절 기구로 외부온도의 변화에 관계없이 체온을 일정하게 유지할 수 있다. 그러나, 항온성을 유지하기 위해 포유류는 필요한 다량의 열을 끊임없이 음식물과 산소의 섭취로 조달해야 하며, 만일 포유류가 저체온 상태로 되면 생존에 필요한 생리 기능을 잃으므로 생명 유지가 곤란하게 된다. 그런데 포유동물 가운데에도 변온동물처럼 저체온 상태에서도 생존이 가능한 동물이 몇몇 종이 있으며, 이들은 order Rodentia, Insectivora, Chiroptera 및 Carnivora에 속하는 몇몇 소형포유류들이다. 동면중 이들의 체

온은 0°C 근처까지 내려가게 되지만 생체에 어떠한 장애도 일으키지 않고 장기간 생존할 수 있다. 예를 들면, 다람쥐 (ground squirrel)는 체온이 정상시는 약 37°C를 유지하나 동면시에는 2°C까지 감소하며 심장박동수도 200회/분에서 4~5회/분으로 급격히 감소한다. 대형 포유류인 곰도 동면을 하지만, 다람쥐와 달리 체온이 30°C 이하로 거의 떨어지지 않아 동면중에도 쉽게 깨어날 수 있다. 그러나, 소형 포유류와 같이 깊은 동면 (deep or true hibernation)을 하는 동물들은 hypothermia state에서 체온을 올려 깨어나는데 여러 시간이 소요된다.

학자에 따라서는 포유류의 동면과 변온동물의 동면을 구별하기도 한다. 그 이유는 변온동물은 스스로 체온 조절 능력이 없으므로 환경 온도가 감소함에 의해 자연적으로 체온 저하가 동반되어 동면유발요인이 단순히 온도저하라는 하나의 factor에 국한되나, 항온동물은 온도 감소와 더불어 먹이의 부족 2가지가 동면유발요인으로 작용하며 또한 내부조절능력 (endogenous mechanism)에 의해 스스로 체온을 떨어뜨려 혹한기에 적응하는 모습을 보여주기 때문이다. 변온동물에서 볼 수 있는 것처럼 단순한 환경온도의 감소에 의해 일어나는 동면을 brumation이라고 구별하여 부르기도 하는데, 포유류의 동면도 종류에 따라 그 진행 모습이 틀리며 또한, 두 그룹 모두 결과적으로 먹이가 부족한 시기에 에너지를 절약하기 위한 adaptation mechanism이라는 것을 생각하면 hibernation이라는 용어를 모두 사용해도 무리가 없을 것으로 보인다.

동면하는 동물 (hibernator)에게서는 여러 가지 physiological system의 변화를 수반하는데, 즉, 저체온상태 (hypothermia), metabolic depression, 면역 체계 및 내분비 기능의 변화, 심장세포의 Cation의 조절 능력 변화 등을 들 수 있으며 선행의 많은 연구가 이 분야에서 이루어져 왔으나 동면현

상의 mechanism을 밝히기 위한 분자생물학적 연구는 소홀히 된 점이 적지 않다.

## 2. 변온동물의 연구

동면은 온대지방에 서식하는 변온동물에게서 흔히 볼 수 있으므로 오래전부터 생태 및 생리학적 동면연구의 재료로 손쉽게 구할 수 있는 개구리, 뱀, 담수산 거북류 등을 이용하여 왔다. 이들 가운데서도 수생동물의 동면이 특히 관심을 끄는데 그 이유는 거북들이 공기 호흡을 하지만 동면 기간에는 길게는 3~4개월 동안 물속에서 생존할 수 있는 능력 때문이다. 담수산 거북은 겨울철에 얼음이 덮인 호수나 연못의 바닥에서 동면하다가 다음 해 봄에 얼음이 녹으면 다시 활동을 시작하는데, 최근 우리주변에서 제법 흔히 볼 수 있게 된 청거북도 외래종이지만 우리 나라 겨울을 동면으로 무난히 넘기는 hibernator이다. 거북들은 평상시에도 수중에 오래 머물 수 있을 정도로 tissue가 저산소 상태를 견딜수 있도록 적응되어 있으며 겨울철 얼음이 덮인 상태에서는 수중의 용존산소가 높은 지역을 탐지하거나, 얼음과 물의 틈새 좁은 공간을 이용할 수 있으며 또한, 허파 이외의 피부, 입 또는 항문 등을 이용하여 호흡할 수 있다. 한편, 최근에는 열대 및 아열대해역에 주로 서식하는 바다거북도 온대의 어떤 해역에서는 바닥에서 동면하는 모습이 diver 등에게 발견되어 바다거북이 과연 담수산 거북처럼 동면을 할 수 있는가에 대한 의문이 제기되어 왔다. 이것을 증명하기 위해 실험실에서 수온을 낮추어 실험한 결과, 수온이 평균 25℃ 이상에서 서식하는 바다거북이 수온을 24~48시간 내에 10℃ 미만으로 급격하게 낮출 경우 "cold-stun"이라고 하는 병적 상태가 나타났으며 수온을 높여주지 않을 경우 치사율이 높았다. 반면, 서서히 낮출 경우 섭이량 및 호흡빈도가 줄어들고 활동이 둔해져 수중에 머무는 시간이 늘었으나 저온에 잘 적응하여 2개월 이상 먹이를 먹지 않고도 생존할 수 있는 것으로 관찰되었다. 다만, 담수산 거북처럼 수개월간 물속에서 머물지는 않고 물뱀과 같이 2~3시간 간격으로 한번씩 올라와 호흡을 하면서 적응하는 모습을 보여주었다. 바닥에 있을

때는 눈을 감고 목을 늘어뜨려 마치 수면을 취하는 자세를 하고 있었고, blood metabolic parameter 및 thyroid hormones (T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub>)등도 수온 감소에 따라 감소하였다가 다시 수온을 증가시켰을 때 control level로 회복하는 양상을 보여주어 바다거북이 다른 동면동물과 마찬가지로 생태적 및 생리학적으로 저온에서도 잘 적응 할 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 장거리 회유능력(약 3,000 km)을 가진 바다거북이 왜 동면과 비슷한 상태로 머물게 되는 지 이 동물의 life cycle과 연관지어 향후 밝혀져야 할 것이다.

## 3. 포유류의 연구

변온동물에서의 동면 연구가 눈에 보이는 현상 level의 연구가 주류를 이루었다면, 항온동물 특히, 포유류를 model로 하는 연구에서는 동면 현상의 mechanism 연구가 시도되어졌다. 그러나, 세계 동면연구의 흐름을 파악할 수 있는 International Hibernation Symposium의 topic에서 볼 수 있듯이 1959년 처음 개최된 이 회의가 1989년 8차 회의 까지도 주로 ecology, behavior 및 physiology를 주제로 삼았으며, molecular mechanism을 언급하기 시작한 것은 불과 몇 년전인 1993년의 9차회의부터였고 최근 개최된 10차 회의에서 비로소 몇 편의 논문에서 분자생물학적 연구결과가 제시되었다. 이렇게 늦게라도 동면현상을 분자생물학적 측면에서 다루기 시작한 것은 Kondo가 처음으로 다람쥐에서 동면에 관계하는 단백질을 찾아내면서부터였다고 생각된다.

Hibernation-specific Protein으로 명명된 이 단백질은 다람쥐 (Asian chipmunk, *Tamias striatus*)의 혈액에서 분리해 내었으며 분자량이 140 kDa로서 4종 (HP-20, -25, -27, -55)의 단백질로 이루어져 있으며, 그 중 3종 (20, 25, 27)은 family를 이루고 있고 거기에 더하여 HP-55가 결합한 상태로 혈액에 존재한다. 이들 HP는 hibernator에게서만 검출되어 동면 현상을 분자수준의 연구로 시작할 수 있는 물질로 기대되고 있다. 간에서 합성되어 분비되는 이 HP는 혈액중에서 복합체를 형성하여 동면리듬에 의해 제어되어 변화하는 것이 밝혀졌다. 즉, 동면 개시 전에 감소하기 시작하여 동면

중에는 거의 사라졌다가 동면 종료 전에 다시 증가하였다. 이 단백질이 유전자의 발현 level에서 조절되고 이 조절이 체온의 감소와 독립적으로 일어나며 (23°C의 실온에 두면 다람쥐는 12~5월 자연에서의 동면기간이 되어도 동면을 하지 않지만 혈중 HP의 농도는 hibernator의 경우처럼 감소함), 이것으로 생체내의 연주기성 hibernation rhythm에 의해 조절되고 있다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이 HP가 생리적 동면 상태의 유도와 관계되는 중요한 생체내 인자인 것으로 추정된다. 동물에게는 heat shock이나 여러 다양한 환경의 변화에 따라 적응을 위한 일종의 stress protein이 생성되지만 이 HP는 단순한 환경변화에 의해서 생성되는 것이 아니라 hibernator에게서만 발견되며 endogenous mechanism에 의해 조절되는 점이 non-specific한 stress protein과 다르다. 그러나, hibernator의 tissue에서 이들 stress protein이 서로 다른 expression pattern을 나타내며 또한, HP-55가 heat shock protein과 같은 serpin superfamily에 속하는 것을 감안할 때 이들이 동면주기에 있어서 어떤 역할을 하는지 조사해 보는 것도 흥미로운 일일 것이다.

아직까지 HP에 대한 연구가 초기단계인 관계로 이들의 기능 및 target organ에 대해서는 조사된 바가 없다. HP는 다람쥐가 active state에 있을 때는 간에서 일정하게 생성되며 혈액 속에 높은 농도로 존재하지만 동면시기가 되면 (internal clock에 의해) 간에서의 HP 합성이 중지되고 따라서 혈중 HP는 감소하게 된다. 혈중 HP의 감소 원인은 두 가지로 볼 수 있는데, 첫째는 HP 합성의 감소와 더불어 혈중 HP가 배출되어 버리는 것이고, 또 다른 한편으로는 HP가 어떤 target organ으로 모이고 거기서 동면과 관련된 어떤 기능을 발휘하며 이것이 동면으로 연결될 것으로 생각된다. HP가 어디에서 작용하며 또 동면동안 무엇을 하는지 역시 앞으로 밝혀져야 할 것이지만 아마도 다람쥐의 몸이 동면상태로 들어갈 수 있도록 만드는 데 기여할 것으로 추정되고 있다. 예를 들면, 동면 동물의 심장 같은 것이다. 다람쥐의 심장은 동면기간 중에 맥박이 아주 느리나 절대로 멈추지 않지만 사람의 심장은 20°C 이하로 내려갈 경우 완전히 멈춰버린다. 이것은 심장세포막의 Ca<sup>++</sup>

ion channel의 개폐와 관련 있는 것으로 사람의 경우 20°C 이하가 되면 Ca ion channel이 작동을 하지 않아 심장 박동은 멈추어 버리는 반면, 다람쥐의 심장은 평상시에는 사람과 같으나 일단 동면상태가 되면 이 channel이 닫혀 내부의 Ca<sup>++</sup> ion을 recycle할 수 있으므로 심장이 계속 박동을 할 수 있다. 이 심장 세포의 Ca<sup>++</sup> ion 조절은 동면동물에 있어서는 동면을 하기 위한 가장 중요한 문제중의 하나이다.

동면에 관계하는 protein이 발견되었고 이들이 endogenous mechanism에 의해 조절되므로 앞으로의 과제는 다른 동물들 예를 들면 nonhibernator 및 변온동물에서도 이들과 유사한 물질이 있는지를 조사해볼 필요가 있다. 예를 들면, 다람쥐 중에서도 nonhibernator인 tree squirrel에서도 HP-25의 유전자는 발견되지만 HP-25 mRNA나 단백질은 검출되지 않는다. 따라서, tree squirrel의 HP-25 gene은 pseudogene으로 생각되며, 이 동물들도 과거에는 동면능력이 있었으나 지금은 어떤 이유인지 모르지만 그 능력을 상실한 것으로 추정된다. 아니면 그 나름대로의 겨울철 적응 방법을 터득하고 지낼 수도 있을 것이다. 대부분의 동면 연구가 소형 포유류를 대상으로 하고 있지만, 대형 포유류인 곰에서도 이들 물질의 존재 여부를 조사할 필요가 있으며, 이것은 소형 hibernator보다 훨씬 큰 사람에게도 이러한 적응 현상이 적용될 수 있는지를 알아보는 기초자료가 될 것이다. 앞에 언급한 것처럼 곰은 다른 소형 hibernator와는 달리 동면 중에도 체온이 그렇게 많이 감소하지 않으며 또 쉽게 깨어날 수 있다. 이것은 몸이 큰 관계로 소형동물과 달리 쉽게 열을 발산시켜 deep hibernation에 들어갈 수가 없기 때문이다. 그러나, hibernator의 특성인 hypothermia 및 heart rate 감소 등의 현상을 볼 수 있으므로 이 동물들에게서도 HP gene이 존재하며 endogenous mechanism에 의해 조절되지 않을까 생각된다.

#### 4. 동면기작의 의학적 응용

동면하는 포유류는 저온에서의 극도의 대사 억제나 혈액공급이 현저하게 저하됨에도 불구하고 심장이나 뇌는 손상을 받지 않고 정상적으로 기

능을 발휘하며 방사선이나 세균에 의한 장애나 종양의 증식도 거의 일어나지 않는다. 또한, 동면하는 동물은 동면하지 않은 동물에 비해 수명이 더 긴 것으로 연구 결과 밝혀졌다. 따라서, 동면은 저온에서 생체를 보호하는 것 뿐만 아니라 생명을 위협하는 유해 인자로부터 몸을 보호하는데 관계하는 것으로 추측되며 이 동면기작을 밝힌다면 많은 의료 분야에 이것을 응용할 수 있을 것으로 기대된다. 예를 들면, 저체온하에서의 외과수술이나 이식장기의 장기간 저온 보존을 위해 생체나 body organ을 저온에서 보호한다든지 뇌나 심장의 혈류 장애의 치료나 방지에 도움이 될 것이다. 나아가 감염증이나 암, 수면장애나 겨울철에 나타나는 우울증 예방 또는 치료, 노화 방지 그리고 궁극적으로 인간 수명 연장의 꿈을 실현시킬 수가 있을 지도 모른다.

동면연구의 산물로서 최근에 많은 진척을 보이고 있는 분야중의 하나가 hibernator의 혈액에서 검출되는 동면유발물질(Hibernation Induction Trigger, HIT)을 동물장기(organ)에 투여하여 보다 오랜 시간 동안 체외에서 보존시키는 연구이다. HIT는 1960년대 말 처음 ground squirrel에서 발견되었으며 이 물질은 혈중에서 알부민과 결합되어 있으며 동물의 동면을 유발시키는 것으로 밝혀졌다. 실제 동면기간 중에 이 성분이 증가하였으며 여름에 이 물질을 다람쥐에 주사하여 즉각적인 동면을 유발시킬 수가 있다. 이 HIT의 화학적 성분은 정확하게 밝혀지지 않고 있으며 다만, protein이나 opioid성분과 유사한 것이라고만 추정되고 있을 뿐이다. 이 HIT와 비슷한 기능을 가진 물질 즉, delta opioid peptide (D-Ala2-Leu5-enkephalin, 일명 DADLE)을 토끼의 심장에 처리하면 심장보관이 훨씬 용이하며, 개의 폐는 개량된 보존 방법으로도 15시간 정도 보관이 가능하나 DADLE을 처리하면 45시간까지 생존시킬 수 있다. 따라서, 폐를 제공하는 donor에게 이 물질 혹은 HIT를 주사하면 생존시간을 늘일 수 있다는 결론을 얻을 수 있다. 어떻게 HIT가 장기의 생존시간을 연장할 수 있을까, 여기에는 여러 가지 가설이 있는데 그 중에서도 HIT가 organ tissue의 물질대사의 감소, vasodilation을 통한 microcirculation의 향상, hemolysis 감소에 관여하는 것 등이 설득력이 있

다. 장기의 보존에 대한 연구는 미국에서는 특히, US Army로부터 많은 연구지원을 받고 있는데, 그 이유는 이 연구의 결과가 전장에서 군인이 부상당하였을 경우 장기의 손상으로 인한 인명피해를 줄이기 위해 손상된 장기를 의료진이 올 때까지 보존할 수 있는 방향으로 응용될 수도 있기 때문이다. 또한, 동면이 동물의 수명과 관련이 있으며 동면기간을 거친 hamster는 그렇지 않거나 짧게 동면한 동물보다 더 오래 살았다는 논문도 발표되어있으므로 전 인류의 염원인 노화의 지연 및 수명연장등의 해법을 동면연구를 통해서 어떤 실마리를 찾을 수 있을 지도 모른다. 아직 초기 단계이긴 하지만 포유류에서 노쇠현상과 관계하는 lipofuscin granule등의 물질과 동면 조절 기작을 연관지어 생각해볼 수 있다. 즉, 동면기간중 물질대사의 감소로 인한 노화 물질의 축적 감소 그리고 유전적으로 program된 동물 전 생애의 energy budget의 절약이 수명 연장으로 연결되는 것이라고 사료된다.

동면현상의 연구는 미국, 호주, 일본 등에서는 아주 활발히 진행되고 있으나 우리 나라에서는 이 분야에 대한 관심 및 연구비의 부족으로 지금까지의 연구 실적이 거의 없는 편이다. 아직까지도 동면이 왜 일어나는지, brain의 thermoregulation 작용 및 brain내 동면유발물질의 기능, HIT의 구명, hibernation entry 및 arousal의 mechanism, 동면중 heart function, supercool등 해결과제가 산적되어 있음을 감안하면 앞으로 동면의 molecular mechanism 연구는 대단히 흥미로운 분야임에 틀림없다. 동면기작의 연구는 앞서 언급한 HP 연구를 기초로 하여 동면에 관계하는 gene 및 circadian gene의 activity 연구, 그리고 동면의 전반적인 생태 및 생리적 적응 등 폭넓은 이해를 필요로 한다.

### 참고 문헌

- Beckman AL, Stanton TL, and Satinoff E (1976)  
Inhibition of the CNS trigger process for arousal from hibernation. *Am. J. Physiol.* 230(4), 1018-1025.
- Beckman AL, Satinoff E, and Stanton TL (1976)  
Characterization of midbrain component of the

- trigger for arousal from hibernation. *Am. J. Physiol.* 230(2), 368-375.
- Bruce DS, Cope GW, Elam TR, Ruit KA, Oeltge PR, and Su TP (1987) Opioids and hibernation. I. Effects of naloxone on bear HIT's depression of guinea pig ileum contractility and on induction of summer hibernation in the ground squirrel. *Life Sci.* 41(18), 2107-2113.
- Bruce DS, Bailey EC, Crane SK, Oeltgen PR, Horton ND, and Harlow HJ (1997) Hibernation-induction trigger. I. Opioid-like effects of prairie dog plasma albumin on induced contractility of guinea pig ileum. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58(3), 621-625.
- Bruce DS, Cox DE, Crane SK, Denholm ML, Dhyanchand RJ, Hampl MJ, Kary JA, Krober AS, Oeltgen PR, Horton ND, and Harlow HJ (1997) Hibernation-induction trigger. II. In-vitro effects of prairie dog plasma albumin on mouse *vas deferens* contractility. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58(3), 627-630.
- Carey HV and Martin SL (1996) Hibernation and the stress response. In: Geiser F, Hulbert SC, and Nicol SC (ed), *Adaptations to the Cold*, University of New England Press, Armidale. pp 319-326.
- Chien S, Oeltgen PR, Diane JN, Shi X, Nilekani SP, and Salley R (1991) Two-day preservation of major organs with autoperfusion multiorgan preparation and hibernation induction trigger. A preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102(2), 224-234.
- Dawe AR, Spurrier WA, and Armour JA (1970) Summer hibernation induced by cryogenically preserved blood "trigger" *Science* 168(930) : 497-498.
- Kondo N and Shibata S (1984) Calcium source for excitation-contraction coupling in myocardium of nonhibernating and hibernating chipmunks. *Science.* 225(4662), 641-643.
- Kondo N and Kondo J (1992) Identification of novel blood proteins specific for mammalian hibernation. *J. Biol. Chem.* 267, 473-478.
- Lyman CP, O'Brien RC, Greene GC, and Papagrangos ED (1981) Hibernation and longevity in the Turkish hamster *Mesocricetus brandti*. *Science* 212(4495), 668-670.
- Moon DY, MacKenzie DS, and Owens DW (1997) Simulated hibernation of sea turtle in the laboratory: feeding, breathing frequency, blood pH, and blood gases. *J. Exp. Zool.* 278:372-380.
- Oeltgen PR, Bergmann LC, Spurrier WA, and Jones SB (1978) Isolation of a hibernation induction trigger(s) from the plasma of hibernating woodchucks. *Prep Biochem* 8(2-3), 171-188.
- Oeltgen PR, Welborn JR, Nuchols PA, Spurrier WA, Bruce DS, and Su TP (1987) Opioids and hibernation. II. Effects of kappa opioid U69593 on induction of hibernation in summer-active ground squirrels by hibernation induction trigger (HIT). *Life Sci.* 41(18), 2115-2120.
- Oeltgen PR, Horton ND, Bolling SF, and Su TP (1996) Extended lung preservation with the use of hibernation trigger factors. *Ann Thorac Surg* 61(5), 1488-1493.
- Oh YK and Kang HS (1979) A study of the mechanism on hibernation. *Yonsei Med. J.* 20(1), 17-32.
- Takamitsu, N., Ohba, K.J., Kondo, J., Kondo, N. and Shiba, N. (1993) Hibernation-associated gene regulation of plasma proteins with a collagen-like domain in mammalian hibernators. *Mol. Cell. Biol.* 13, 1516-1521.
- Wang, LCH (1987) Mammalian hibernation. In: Grout B (ed), *The Effects of Low Temperatures on Biological Systems*, Arnold, London, pp 386.
- Wang LCH (1987) Ecological, physiological, and biochemical aspects of torpor in mammals and birds. In: Wang LCH (ed), *Advances in Comparative and Environmental Physiology*, Springer Verlag, Berlin. pp 401.