

아침형 & 저녁형 인간, 유전자로 결정된다

글 | 이현정 _ 고려대학교 안암병원 정신과 조교수 leehjeong@korea.ac.kr

일주기 리듬은 식물과 동물 여부를 떠나서 모든 진핵세포에서 나타나는 일반적인 현상이다. 일주기 리듬은 내인성으로 생체시계에 의해 조절되며 진행된다. 인간의 일주기 리듬도 마찬가지로 생체시계에 의해 조절되는데, 인간의 경우 일주기 리듬은 수면-각성의 리듬이 대표적이며, 체온의 변동과 각종 호르몬의 분비도 일주기 리듬을 갖는다. 최근 사회적 관심을 끌고 있는 아침형-저녁형 인간 여부도 생체시계의 작용과 관련 있다.

Per, Cry 등 시간유전자가 일주기 리듬 조절

그 동안 일주기 리듬에 관한 많은 연구들이 있었으며, 여러 중에서 이러한 일주기 리듬을 조절하는 유전자가 발견됐다. 3가지의 피리어드 유전자(Per 1-3), 2개의 크립토크롬 유전자(Cry 1,2), 클락(Clock) 유전자와 Bmal1 유전자, 타우 유전자 등이 그 대표적인 예들이다.

최초의 일주기 리듬 관련 유전자의 발견은 1971년에 코노프카와 벤저가 초파리의 X염색체에서 3가지 변종의 우회를 조절하는 유전자 부위(Per 1-3)를 확인한 것을 들 수 있다. 1984년, 바길로는 돌연변이로 우회의 리듬을 소실한 초파리의 유충에 Per 유전자를 주사할 경우 리듬을 회복하는 것을 밝혀냈다. 이 실험이 최초로 생물학적 시계가 실재하는 것이며, 한 생명체로부터 다른 생명체로 이식되어도 리듬을 유도할 수 있다는 사실을 보여준 것이었다.

최근에 와서는 일주기 리듬 관련 유전자들의 되먹임 조절기전들이 속속 밝혀지고 있다. Clock과 Bmal1 유전자의 산물은 이형결합체의 형태로 존재하게 되며, Per 유전자와 Cry 유전자의 DNA 조절 부위에 결합하여 전사를 증진시키는 전사요소로서 중요한 기능을 담당한다. Per 유전자와 Cry 유전자의 mRNA는 세포질로 이동해 단백질로 합성되며, 결합체를 형성하고, 이것이 다시 핵으로 들어가 Clock, Bmal1 전사요소를 되먹임 과정을 통하여 조절하게 된다. 이와 같은 양성 및 음성 되먹임 회로의 통합 작용을 통하여 일련의 분자생물학적 신호가 반복적으로 형성되는 규칙적인 일주기

리듬을 나타내게 된다(그림1 참조).

이러한 분자생물학적인 신호가 시상하부 교차핵(SCN) 세포들에 전달되며, 규칙적으로 반복되는 세포수준의 현상들, 이를테면 세포막 전이의 변화로 나타나게 된다. 이러한 신호들은 연결된 신경세포들로 전달되어 일주기 리듬을 발현하게 한다.

인간에 있어 생체시계 주기는 정확히 24시간이 아니다. 생체리듬을 자유로운 상태에 놓여지게 하면, 즉 시간정보를 알려주는 환경요인인 빛, 온도 등의 자연시계가 존재하지 않을 경우 인간의 체온은 약 24.2 시간의 주기를 갖게 된다. 타고난 24.2 시간의 생체시계의 주기가 빛과 온도 같은 자연시계들에 의하여 24시간에 맞춰지게 되는 것이다. 그러므로 생물체들의 시간유전자에 따른 주기성을 가진 덕분에 24시간의 주기성을 갖는 지구상의 환경에 좀더 쉽게 적응할 수 있는 것이다. 이는 또한 Per, Cry, Clock, Bmal1 등의 시간유전자 외에, 자연시계에 의하여 생체시계의 24.2시간의 주기를 24시간에 동조시키는 것에 관여하는 유전자의 기능도 일정 정도의 역할을 할 것을 의미한다고 하겠다.

저녁형, Clock 유전자 3111C/C 유전형과 연관

일중 선호도는 아침형-저녁형으로 흔히 불리며, 개인이 하루 중 어느 시간대에 보다 활발히 활동하는지를 의미한다. 아침형-저녁형은 간단한 자가 측정 척도로 알 수 있다. 아침형 인간은 이른 수면 스케줄에 잘 적응하며, 저녁보다 아침시간에 정신이 보다 명료하며, 수행능력도 최고로 발휘한다. 반대로 저녁형 인간은 저녁시간에 최고의 수행능력을 발휘한다.

최근의 유전학적 연구 소견들은 일주기 리듬과 마찬가지로 아침형-저녁형 여부에도 유전적인 요소가 중요하게 작용한다는 사실을 보여준다. 아침형-저녁형 여부도 역시 내인성의 일주기 리듬과 연관된 유전자와 외인성의 자연시계에 대한 개인의 반응과 관련이 있는 유전자가 연관이 있을 것으로 여겨진다.

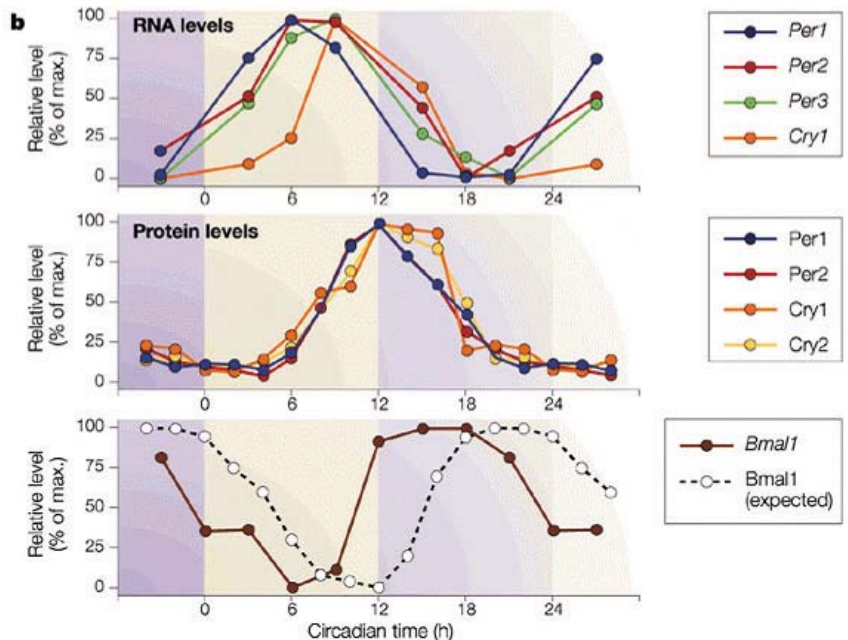
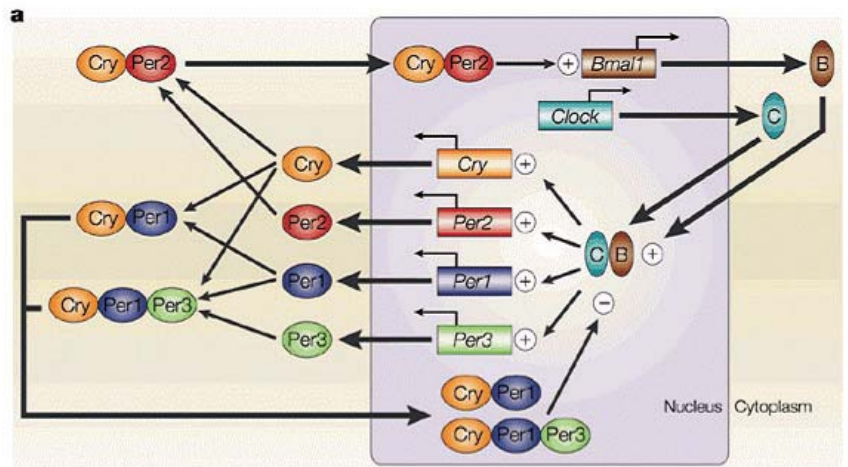
쌍둥이 연구에서 일란성 쌍둥이는 아침형-저녁형에 있어 높은

일치도를 보였다 고 보고되었다. 극단적으로 아침형을 보이는 경우인 수면위상전진 증후군을 보이는 가족을 대상으로 연구한 결과, 염색체 2번 장완에 위치한 Per2 유전자의 돌연변이가 있으며, 상염색체 우성유전방식으로 유전된다는 사실이 보고된 바가 있다. 이는 아침형-저녁형 여부가 유전적인 요인에 의하여 크게 영향을 받는다는 사실을 시사하는 소견이다.

정상인에서 아침형-저녁형 여부에 영향을 미치는 유전자에 대한 첫보고는 1998년 카젠버그 등이 보고한 것이다. 이들은 미국의 백인에서 일중선호도와 Clock 유전자의 3111 C/T 유전자다형성간에 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. Clock 유전자는 포유류에서 최초로 발견된 일주기 리듬 관련 시간유전자이다. 영국인을 대상으로 시행된 연구에서는 이러한 연관성이 다시 나타나지 않았다. 그러나 최근 일본인에게 시행된 연구에서 저녁형이 Clock 유전자 3111C/C 유전형과 연관 있음이 보고되었다. 그러므로 Clock 유전자 자체가 일중선호도에 미치는 영향이 클 것으로 확신하기는 어렵다.

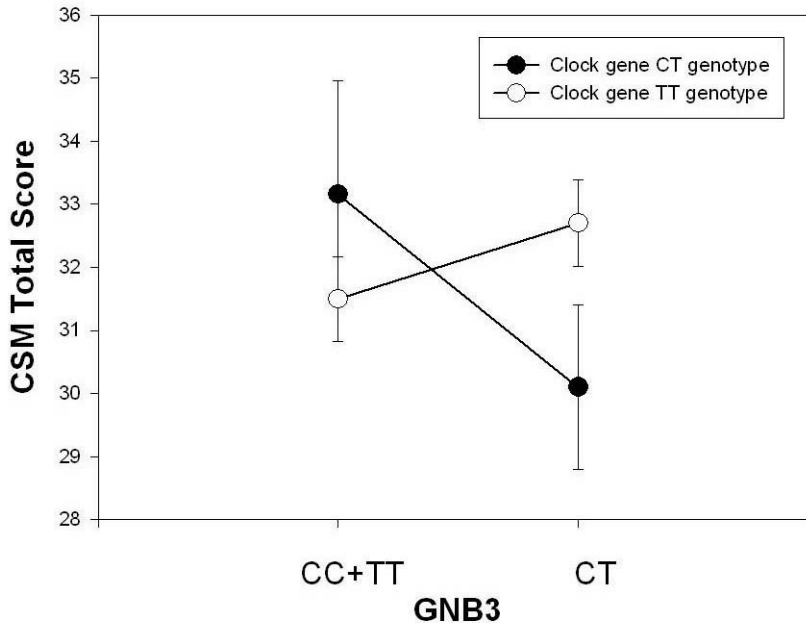
시간유전자와 자연시계 상호작용

내인성 시간유전자 외에도 자연시계에 의한 생체반응과 연관된 유전자도 일중선호도에 영향을 미칠 것으로 추정할 수 있다. 최근에 G-프로틴 베타 3 서브유닛 유



Nature Reviews | Neuroscience

(그림 1) 시간유전자(Clock, Bmal1, Per, Cry 등)와 이들의 단백질 합성물(Clock, Bmal1, Per, Cry 등)들의 상호작용(a)에 의하여, 이들 유전자의 RNA의 전사가 주기성을 가지게 되며, 이로 인하여 단백질 합성도 6시간 정도 늦은 주기성을 보이게 된다. (b)이러한 일련의 과정은 생체에 반복되는 일주기리듬을 만들게 된다.



(그림 2) Clock 유전자와 GNB3 유전자의 유전자형 조합에 따라 아침형 점수에 현저한 차이가 나타나게 된다.

전자(GNB3)가 인간의 기분과 행동의 계절성 변동과 겨울형 우울증과 연관이 있다는 보고가 있었다. 몇몇 연구들이 일중선호도가 계절성과 연관이 있다는 보고를 하였으며, 이는 일주기 리듬의 장애와 겨울형 우울증이 서로 관련성을 가진다는 가설을 지지하는 소견이다. 겨울형 우울증의 광치료에 관한 일련의 연구에서, 아비사르 등은 겨울형 우울증이 있는 동안에 저하된 망막의 트랜스듀신의 농도가 일조량의 증가로 빛이 정상 수준으로 증가시키는 것과 우울증 치료효과가 연관 있다고 제안하였다. 대표적인 자연시계로서의 빛은 G-프로틴 신호전달 과정을 통하여 일주기 리듬에 영향을 주는 것으로 생각된다. G-프로틴 신호전달의 개인 차이가 빛에 대한 반응의 개인차를 가져오고, 이를 통하여 아침형-저녁형의 차이에 영향을 줄 수 있을 것이다. 최근 스웨덴의 한 연구에서 GNB3 유전자 다형성이 아침형과 유의한 연관성이 있다는 보고가 있었다.

최근 필자는 20대의 의과대학생을 대상으로 일중선호도의 유전학 연구를 시행하였다. 이전 연구들에서 아침형-저녁형과 연관성이 보고된 Clock 유전자와 GNB3 유전자를 후보유전자로 하여 아침형-저녁형과의 연관성을 살펴보았다. 그 결과 Clock 유전자와 GNB3 유전자 각각은 직접적으로 아침형-저녁형에 뚜렷한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 하지만, 두 유전자의 상호작용을 살펴보았을 때는 유의한 연관성을 보였다.

즉, Clock 유전자의 CT 유전자형과 GNB3 유전자 CT 유전자형

을 동시에 갖는 경우가 다른 유전자형을 갖는 경우에 비하여 저녁형을 보였다(그림2 참조). 이는 한 가지의 유전자가 아침형-저녁형에 영향을 미치는 것이 아니라 여러 유전자들이 상호작용을 가지면서 일중선호도에 영향을 미칠 가능성을 보여주는 것이다.

아침형-저녁형의 타고난 개인차 인정해야

또한 빛에 대한 반응과 연관이 있다고 여겨지는 GNB3 유전자와 관련이 있다는 사실로 봤을 때, 유전자뿐만 아니라 환경적인 영향들도 중요한 영향을 미친다고 할 수 있겠다. 일상에서 직업 같은 환경에 기인한 기상시간과 하루 중 빛을 쬐는 시간과 노출되는 빛의 양 등이 아침형-저녁형에 영향을 미칠 수 있다.

기존의 연구들을 종합하면, 환경과 개인의 노력에 의하여 아침형-저녁형 여부가 영향을 받기는 하겠지만, 유전적인 요인이 아침형-저녁형 여부에 매우 중요하게 작용하고 있다는 사실도 분명하다. 일방적으로 자신의 일중선호도를 아침형으로 바꾸기를 노력하기보다는 자신에게 맞는 최고의 수행능력을 발휘하는 시간대를 찾아서 이를 효과적으로 이용하는 것이 중요하다. ㉔



글쓴이는 고려대학교 의과대학 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았으며, 고려대학교병원에서 정신과 전공의과정을 마쳤다. 주된 진료 분야는 수면장애와 조울증-기분장애이며, 이들 질환의 유전학 연구를 활발히 하고 있다.