

‘간’ 에서의 혈당 조절 메커니즘



글_김학성

한국과학기술원
생명과학과 교수
hskim76@kaist.ac.kr

글쓴이는 서울대학교 화공학과 졸업 후 KAIST에서 석사학위를, 프랑스 콤페뉴(Compiegne) 대학교에서 박사학위를 받았다. 한국생명공학연구원 선임연구원을 지냈다.



글_최정민

한국과학기술원
생명과학과 박사후연구원
mfnnvntn@gmail.com

글쓴이는 포항공대 생명과학과 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다. 미국 퍼듀(Purdue) 대학교에서 박사후 연구원을 지냈다.

최근 의료 전문가들의 조사에 따르면 우리나라 성인 10명 중 1명이 당뇨병을 앓고 있고 2명은 잠재적 당뇨병 단계로 나타나 2050년에는 성인 절반 가량이 당뇨병을 앓게 될 것이라고 예측하고 있다. 당뇨병은 노화와 고칼로리 위주의 식생활이 그 원인으로 여겨지는데, 최근 들어 우리 사회의 노령인구와 서구화된 식생활의 증가로 미루어 볼 때, 이런 예측은 크게 틀리지 않을 것으로 보인다.

사회문제로 대두되는 당뇨병

당뇨병은 질환자체보다 합병증이 더욱 위험하다. 당뇨병으로 인한 만성적인 고혈당은 말초 혈관을 포함한 뇌, 심혈관 손상을 일으키고 이것이 고혈압과 동반되면, 신부전, 단백뇨, 동맥경화, 뇌, 심근경색을 초래한다. 그뿐만 아니라 혈액순환

장애로 인한 말단 조직 괴사, 당뇨병 실명, 신경손상으로 인한 감각 상실 등이 나타날 수 있다. 최근에는 35세 이전의 젊은 층에서 당뇨병 발병률이 증가하고 있는데, 어려서부터 서구화된 식생활을 지속해 온 데 따른 것으로 보인다. 젊은 층에서 발병하는 당뇨는 노년층에서보다 더 위험할 수 있는데, 발병시기가 빨라져 그만큼 합병증 발생 가능성이 커지기 때문이다.

당뇨병은 우리나라뿐만 아니라 고지방, 고탄수화물 위주의 식생활을 해온 미국을 비롯한 서구 선진국에서도 큰 사회문제가 되고 있다. 노년층 환자에 대한 사회적 의료비용 상승뿐 아니라 이를 감당해야 할 젊은 층에서조차 발병하고 있기 때문이다. 노화와 비만의 원인이 다양하듯 그로 인한 당뇨병의 원인도 매우 다양한 반면 나타나는 증상은 혈당이 정상치로

조절되지 않는 것이다.

글루코카이네이즈, 췌장과 간에서 혈당 조절

인체 내에서 혈당은 간과 췌장에 의해 조절된다. 췌장은 혈당 농도에 따라 인슐린을 분비하여 체내 당 흡수와 분해를 촉진한다. 간은 음식을 통해 혈액으로 들어오는 당을 처음 맞닥뜨려 이를 급속히 흡수, 분해, 저장하여 급격한 혈당상승을 막는다. 특히 간은 우리가 공복시, 저장했던 당을 혈액 중으로 내보내는 유일한 기관으로 혈당 항상성 유지의 중추적인 기관이며, 당을 유일한 에너지원으로 하는 뇌의 공복시 기능 유지를 위해 중요하다. 재미있는 것은 이렇게 다른 기능을 하는 두 장기가 하나의 효소를 이용해 이 모든 기능을 조절하고 있다는 점이다. 글루코카이네이즈(이하 GK)가 바로 그 효소인데, 원래 포도당을 인산화하는 효소인 GK는 효소 역학적으로 대단히 특이한 단백질이다. 다른 당 인산화 효소들이 당의 농도에 비례해 활성이 증가하는 것과 달리 GK는 정상 혈당치인 100mg/dl 을 기준으로 그 이하에서는 거의 활성을 나타내지 않다가 100mg/dl 부근에서는 급격히 활성이 증가해 그 이상에서는 최대치의 활성을 나타낸다(그림1a).

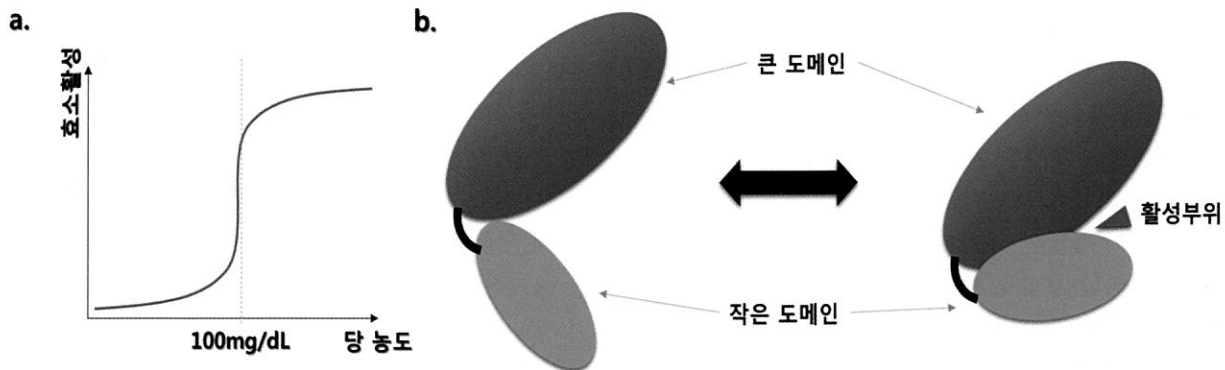
따라서, GK는 췌장에서 혈당농도를 감지하는 센서로 작용해 인슐린 분비를 조절하고, 간에서는 혈액으로부터 직접 혈당을 제거해 정상치로 낮추는 역할을 한다. GK는 간에서 95% 정도, 췌장에서 나머지 대부분, 그리고 체온 조절을 담당하는 시상하부에서 미량

발현되는데, 특이하게도 간에서는 GK의 기능을 조절하는 단백질(이하 GKRP)과 짝을 이뤄 세포핵 안에서 발견된다. GK활성을 저해하는 단백질로 처음 발견된 GKRP는 일찍부터 그 존재가 예견되었다. 공복시 간세포에서 분비되는 당이 GK에 의해 다시 제거되는 것을 막기 위해서는 자연적인 저해제의 존재가 필수적이었기 때문이다.

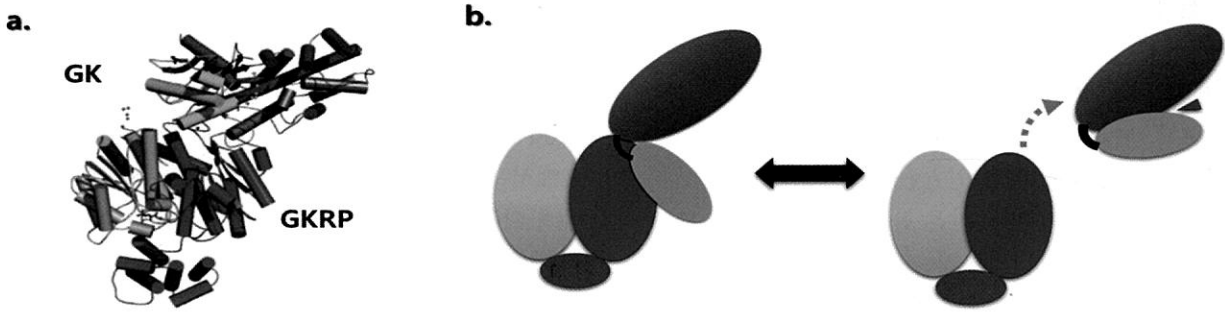
GKRP를 통한 GK 활성조절로 혈당 조절

GKRP의 존재가 알려진 후 세포 생물학자들은 GKRP를 제거한 세포를 만들어 GK활성을 증가시킬 수 있는지 실험해 보았다. 그러나 결과는 오히려 세포 내 GK활성이 감소하는 것으로 나타났다. 또, 당뇨병 모델 쥐의 간에 GKRP를 과다 발현시키자 GK활성이 떨어지기는커녕 높아진 혈당이 정상치로 낮아지고 당뇨병세가 사라졌다. 이같이 GKRP의 분자 수준에서의 기능과 세포에서의 기능이 완전히 상반되는 원인을 밝히고자 본 연구진은 GK, GKRP 두 단백질 분자의 결합체 구조를 X-선 결정학 기법을 통해 규명하였다.

GK는 <그림1b>에서 보는 것처럼 큰 도메인과 작은 도메인으로 구성되어 있는데 두 도메인이 열려 있을 때 GK는 활성이 없다가 포도당이 결합하면서 두 도메인이 닫히게 되고 활성을 가지는 것으로 알려져 있다. 그런데, 본 연구진이 밝힌 GK와 GKRP의 결합체 구조를 보면 <그림2a>에서처럼 GKRP는 GK의 두 도메인이 열려 있을 때 두 도메인 사이 연결부위에 결합해 두 도메인이



▶▶ 그림 1. GK 효소의 포도당 농도에 따른 활성과 구조



▶▶ 그림 2. (a) GK와 GKRP의 복합체 구조 (b) 포도당에 의해 GK가 GKRP로부터 유리되는 기작

달하지 못하게 잡고 있음을 알 수 있다. 동시에 포도당의 농도가 증가하면 GK가 효소 활성을 갖게 되면서 두 도메인이 닫히고 이로 인해 GK가 GKRP에서 떨어져 나오게 된다는 것도 처음으로 알게 되었다(그림 2b).

이를 통해 본 연구진은 GKRP가 혈당 농도를 인지하고 혈당이 낮을 때는 GK와 결합하여 GK를 간 세포의 핵에 가둬 두었다가 혈당이 상승하면 GK를 떨어뜨려 세포질로 내보내 포도당으로 전환시켜 궁극적으로 혈당을 낮춘다는 것을 알 수 있었다. 또한, 포도당이 특정 농도 이상으로 증대되면 GK의 혈당 인지 기작이 작동되어 GKRP는 급격히 많은 수의 GK를 세포질로 내놓게 된다(그림 3). 이는 혈액 내 포도당 농도의 증가에 따른 GK 자체의 활성증가와 더 해지면서 간 세포에서의 포도당 전환 속도에 증폭 효과를 유발하게 되고 궁극적으로 혈당을 빠르고 효율적으로 낮추는데 핵심적인 역할을 한다.

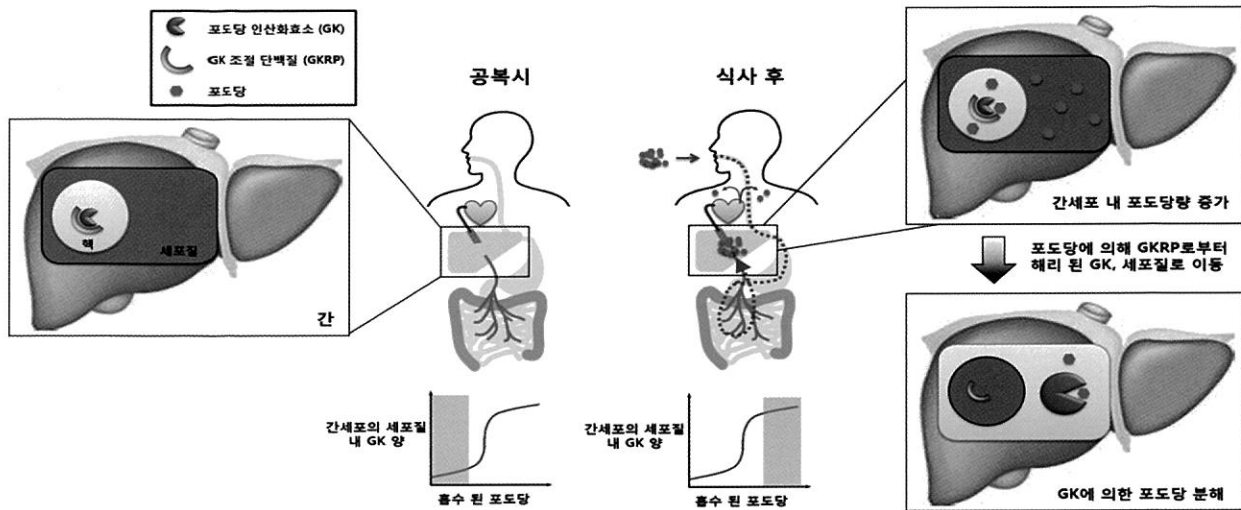
이로써 본 연구진은 GKRP가 GK의 효소 특성을 이용해 GK의 활성을 증폭시켜 높은 혈당에 대응하고, 공복 시에는 GK 활성을 차단해, 당 분비를 원활히 함으로써 간에 의한 혈당 항상성 유지의 중추임을 밝혔다. 본 연구진이 규명한 원리에 의하면 앞서 당뇨병 모델 쥐에서 나타난 모순도 설명할 수 있는데, GKRP가 증가하면서 간에서 GK 활성이 더욱 증폭된 때문이다. 이것은 당뇨병 모델 쥐에서 나타난 체중감소로도 확인되는데, 불필요한 혈당이 간에서 미리 제거되어 지방으

로 저장되지 않기 때문이다.

인슐린은 혈당 항상성 유지 어려워

앞서 언급한 것처럼 당뇨병은 병의 원인이 다양한데 비해 치료는 혈당치 조절만 정상적으로 이루어지면 되는 질환이다. 그래서 인슐린이 발견된 이래 당뇨병의 치료법 연구는 주로 인슐린과 관련하여 진행돼 왔다. 인슐린은 신호전달물질로 세포의 당 흡수와 저장을 촉진하고 에너지 대사에 관여하는 여러 단백질 효소들의 발현을 조절하여 혈당치를 낮춰준다. 그러나 노화나 유전에 의한 당뇨병은 인슐린 저항성을 나타내고 저항성의 원인도 다양해 치료에 어려움이 있었다. 따라서 최근에는 인슐린 감수성을 높이고, 인슐린 분비를 자극하는 치료제와 치료법들이 연구 개발되어 이용되고 있다. 그러나 이 또한 인슐린 중심의 치료법이 갖는 근본적인 한계를 벗어날 수는 없다.

기본적으로 인슐린은 당 대사과정에 직접 간여하는 효소가 아니어서 급격한 혈당변화를 조절하지는 못한다. 또한, 인슐린은 혈당을 낮춰 줄 뿐 낮은 혈당을 높여주지 못하므로 혈당 항상성 유지에 어려움이 있다. 이 때문에 당뇨병 환자의 치료 중에는 종종 심각한 저혈당 쇼크상태와 같은 부작용이 발생하는 것이다. 인슐린 저항성의 경우도 인슐린 수용체의 이상에서부터 인슐린에 의해 발현되는 효소나 신호 전달 기작의 이상까지 너무나도 다양하고 복잡한 원인이 존재한다. 따



▶▶ 그림 3. GK와 GKRP 에 의한 간에서의 혈당 조절 기작

라서 단순히 인슐린 감수성을 높이는 것으로는 치료효과가 낮거나 체중증가, 간, 신장독성, 인슐린 분비기능 상실 등의 부작용을 일으키기도 한다.

이러한 문제점 때문에 혈당 조절에 직접 관여하는 효소와 당 대사 기능 자체에 대한 연구가 진행돼 왔고, GK가 간과 췌장에서 혈당 조절과 인슐린 분비를 조절하는 중추라는 것이 알려지면서 GK의 활성을 조절해 혈당 항상성을 회복시키는 치료제 개발이 각광받고 있다. GK는 앞서 살펴본 것처럼 단순히 혈당을 제거하기만 하는 게 아니라 저혈당시 혈당분비에도 간여해 혈당 항상성을 유지하므로 기존치료법이 갖는 저혈당 쇼크와 같은 부작용이 없다. 뿐만 아니라 췌장의 인슐린 분비도 촉진해 기존 당뇨병치료법이 갖는 이점도 동시에 가진다. 그러나 이런 장점에도 불구하고 GK를 타겟으로 하는 치료제가 갖는 위험성이 있는데, 이는 췌장에서 인슐린을 과다 분비시켜 종국에는 췌장의 인슐린 분비기능을 상실하게 할 수 있다는 점이다.

F1P로 혈당 조절제 개발 가능성 열려

기존 인슐린 분비를 자극하는 치료제의 경우, 췌장의 인슐린 분비기능을 하는 베타세포가 죽게 돼 결국 인슐린 분비기능을 상실하는 부작용이 있었다. 이를 막기 위한 방법으로 최근에는 GK에 의한 혈당 항상성 조절만을 자극하기 위해 간 특이성 치료제의 연구가 진행되고 있다. 그런데 앞서 밝힌 바와 같이 GK와

GKRPs의 결합체는 간에서만 존재하고 본 연구진에 의해 밝혀진 것처럼 간에서의 혈당 항상성 조절 중추는 GKRPs이기 때문에, GK와 GKRPs 결합체를 타겟으로 한 치료제를 개발한다면 바로 이 같은 간의 혈당 항상성을 특이적으로 조절할 수 있게 된다.

마침 본 연구진이 밝힌 결합체 구조에는 종전에 GKRPs와 결합하여 GK의 활성을 증가시키는 것으로 알려진 당 대사 중간 단계 물질인, fructose-1-phosphate (이하 F1P)도 포함되어 있었다. 이에 본 연구진은 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 F1P가 GKRPs와 결합 시 GKRPs 분자의 구조변화를 분석함으로써 F1P가 GKRPs 구조를 변화시켜 GK를 분리시키고 세포 질에서 GK를 활성화시킨다는 것을 밝혔다.

이로써 F1P 혹은 그 유사 물질을 이용하여 간 특이적인 혈당 조절제를 개발할 수 있는 길이 열린 셈이다. 재미있는 사실은 F1P가 바로 과당(fructose)의 1차 대사 산물이란 점이다. 과당은 한때 당뇨병 환자의 식이요법에서 포도당을 대체하는 수단으로 각광 받았었다. 동시에 최근 콘시럽 같은 고과당 식품이 비만과 이로 인한 당뇨의 원인으로 의심되고 있기도 하다. 결론적으로, 이번 연구 결과를 통해 새로운 당뇨병 치료제 개발에 중요한 전기가 마련됐으며, 궁극적인 치료제 개발을 위해서는 동물 수준의 추가적인 기초 연구와 임상, 식이요법에 대한 보다 심도 있는 연구가 필요할 것으로 보인다. **ST**