

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시보도
	2024. 6. 17.(월)
문의	서울대학교 화학부 이현우 교수 (02-880-4390) / 공동 교신저자 연세대학교 생화학과 노재석 교수 (02-2123-2700) / 공동 교신저자
	서울대학교 화학부 강명균 연구원 (010-3211-0321) / 공동 제1저자 연세대학교 생화학과 김화연 연구원 (02-2123-7285) / 공동 제1저자 서울대학교 화학부 이희용 연구원 (02-880-2679) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	서울대-연세대 공동연구팀, 미토콘드리아 열 발생에 의한 새로운 미토콘드리아-핵 역행 “열” 신호전달 경로 규명
부제	산소 환원 반응에 의한 미토콘드리아 열 발생이 세포 내 생리 및 유전자 발현에 미치는 영향

■ 요약

연구 필요성	<p>세포 내 화학 공장인 미토콘드리아는 에너지원의 생산뿐만 아니라 발열을 통한 온도 유지에도 매우 중요하다. 갈색지방세포의 미토콘드리아에서는 내막에 짝폴림 단백질인 UCP1이 양성자 (H⁺)를 미토콘드리아 기질로 운반하여 열이 발생하며 체온 유지에 매우 중요하다고 알려졌지만, 열 발생 메커니즘과 미토콘드리아에서 발생한 열이 일으킬 수 있는 세포 내 현상에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않았다.</p> <p>이에 서울대-연세대 공동연구팀은 미토콘드리아의 열 발생이 UCP1이 아닌 발열 반응인 산소 환원 반응 (oxygen reduction reaction)에서 비롯된다는 점, 그리고 이렇게 발생한 열이 세포핵 안에서 열을 감지할 수 있는 전사인자인 HSF1를 자극할 수 있다는 점을 최초로 보고할 수 있었다.</p>
연구성과/ 기대효과	<p>열은 세포 안 단백질의 기능 및 구조를 변화시키기 때문에, 이에 빠르게 대응하기 위하여 열을 감지할 수 있는 핵전사 단백질인 HSF1 (Heat Shock Factor 1)이 열 충격 단백질들을 발현시키는 것으로 1980년대부터 많이 알려져왔다. 하지만 이러한 열 감지 기작들은 주로 외부에서 가해진 열충격에 반응하여 일어난다고 보고가 되었지만, 세포 내부에서 발생한 열에 의한 반응은 지금까지 연구가 거의 진행되지 않았다. 본 연구팀은 미토콘드리아 발열이 HSF1을 작동시킬 수 있는지 확인하기 위해 미토콘드리아 산소 소모를 증가시켜 미토콘드리아 열 발생을 유도할 것으로 생각하는 FCCP 라는 미토콘드리아 짝폴림제 시약을 사용하였다. 실제로 FCCP를 세포에 처리하였을 때 미토콘드리아에서 생성된 열이 세포 내 온도를 증가시키고 HSF1을</p>

	<p>활성화하는 것을 형광 이미징과 웨스턴 블랏 분석 실험을 통해 확인하였다.</p> <p>이러한 미토콘드리아 열 발생이 산소 환원 반응에 의해 일어나는지 확인하기 위해 산소와 전자의 전달을 감소시키는 실험을 진행하였다. 그 결과, 저산소 상태와 전자 전달계를 저해하는 조건에서 짝폴림 반응을 진행하였을 때 HSF1 과립형태가 현저히 줄어들어, 산소 환원 반응 ($1/2O_2 + H_2 + 2e^- \rightarrow H_2O$, $\Delta H_f^\circ = -286 \text{ kJ/mol}$)이 미토콘드리아 열 발생의 주요 원인임을 증명하였다.</p> <p>미토콘드리아에서 발생한 열에 의해 활성화된 HSF1의 붙는 유전자자리를 확인하기 위해 염색질 면역침전법을 이용하여 시퀀싱을 진행하였다. 시퀀싱 결과에서 대조군 대비 FCCP와 외부 열을 가했을 때 HSF1 단백질이 열충격 단백질을 암호화하는 유전자자리에 붙는 것을 밝혀낼 수 있었다. 또한, 이 결합에 의해 증가되는 전사체를 RNA 시퀀싱을 통해 확인하여 FCCP를 처리했을 때 발현이 증가하는 유전자들을 찾을 수 있었다.</p> <p>이 결과들을 통해서 본 연구팀은 미토콘드리아의 발열 메커니즘을 제시하였고, 열에 의한 새로운 미토콘드리아에서 핵으로의 역행 신호 전달을 밝혀낼 수 있었다. 본 연구팀은 미토콘드리아 발열이 HSF1 단백질의 활성화뿐만 아니라 다른 세포 소기관 또는, 액체-액체 상분리 형성 등 다양한 세포 내 구조를 변화시켜 많은 생물학적 현상을 일으킬 것으로 내다본다.</p>
Journal Link	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.3c01589

■ 본문(2P 이내 권고)

서울대학교 화학부 이현우 교수 연구팀과 연세대학교 생화학과 노재석 교수 연구팀으로 이루어진 공동연구팀이 미토콘드리아에서 발생하는 열이 산소 환원 반응에 의해서도 일어나는 것을 규명하였고, 이후 생성된 열이 세포핵까지 전달되어 HSF1 단백질을 활성화하여 외부에서 열충격을 가했을 때와 같은 반응이 일어나는 것을 보고하였다. 이번 연구를 통해 대사물질뿐만 아니라 세포 내부에서 자체적으로 발생한 열도 미토콘드리아-핵 신호전달에 중요한 요소임을 발표했다.

미토콘드리아는 세포 내에 존재하는 거대한 소기관 중 하나로써 약 1,000-1,500개의 단백질을 포함하고 있으며 세포의 생명 활동에 중요한 생화학적 반응들이 다양하게 일어나는 곳이다. 또한, 미토콘드리아는 이중 막으로 둘러싸여 있으며, 그중 내막에는 세포 내 주 에너지원인 ATP의 생성을 담당하는 단백질 복합체로 이루어진 전자전달계가 존재한다. 전자전달계 안에 존재하는 효소들은 전자의 이동을 매개하여 에너지를 방출해 내막으로 분리된 공간 간의 양성자의 농도 구배를 형성한다. 양성자는 ATP 합성 효소 매개하에 농도가 높은 막 사이 공간에서 미토콘드리아 기질로 이동하는데, 이때 생기는 전기화학적 에너지에 의해 ATP가 생리학적인 환경에서도 효율적으로 생성될 수 있다.

하지만, 이러한 에너지 변환은 100%로 일어나지 않고 많은 양의 에너지는 열로 전환되기 때문에 활성화 상태의 미토콘드리아는 37°C를 뛰어넘는 상태이다. 특히, 갈색지방세포에서는 짝폴림 단백질인 UCP1이 존재하여 ATP 생성 없이 양성자를 이동시켜 더 많은 양의 열을 생성한다고 알려져 있다. 이 과정에서 이현우 교수 연구팀과 노재석 교수 연구팀은 양성자가 이동하면서 생기는 전기

화학적 에너지뿐만 아니라 물이 생성되는 산소 환원 반응 과정을 통해 나오는 에너지가 미토콘드리아 발열에 주된 원인임을 밝혀냈다.

미토콘드리아에서 발생하는 열은 온도를 유지하는데 중요한 요소이지만, 상당수의 단백질이 열에 의해 구조 및 기능적으로 변성될 수 있다. 이에 따라 세포는 외부의 열 자극에 대응하여 열충격 단백질들을 많이 발현시켜 손상된 단백질을 복구하거나 분해한다. 대표적으로, HSF1 단백질은 외부의 열에 의한 스트레스 상황에서 인산화가 되고 과립형태를 이루어 열충격 단백질을 암호화하고 있는 유전자자리에 결합하여 발현을 조절한다.

이번 연구에서 세포 내 미토콘드리아에서 발생한 열이 세포핵까지 열이 전달되어 HSF1 단백질이 인산화가 되고 과립형태를 이루는 것을 확인하였다. 또한, 염색질 면역침전법과 RNA 시퀀싱을 통해 HSF1의 활성화에 따라 발현하는 단백질이 외부에서 열을 가했을 때와 상당히 유사한 발현 패턴을 보이는 것을 밝혀내었다.

본 연구 결과는 분자가 아닌 미토콘드리아 “열” 자체가 역행 신호의 역할을 할 수 있음을 보여주는 최초의 보고라고 볼 수 있으며 해당 결과의 중요성을 인정받아 저명한 미국화학회 학술지인 ‘ACS Central Science (Impact factor: 18.2, 논문 링크: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.3c01589>)’에 논문 게재되었으며, 이 연구를 통해 미토콘드리아의 발열 기작 및 미토콘드리아-핵 역행 신호의 새로운 경로를 밝힐 수 있었다. 앞으로도 추가적인 연구를 지속하여 미토콘드리아로부터 생성된 열이 번역 후 변형, 스트레스 과립과 같은 액체-액체 상분리 형성 등 세포 내에 미치는 다양한 생물학적 현상들을 밝혀낼 수 있을 것으로 내다본다.

이번 연구는 한국연구재단, 4단계 두뇌한국21 사업, 보건복지부, 정보통신기술부, 삼성미래기술육성사업의 지원을 받아 수행되었다.

□ 연구결과

Mitochondrial Thermogenesis Can Trigger Heat Shock Response in the Nucleus

Myeong-Gyun Kang[†], Hwa-Ryeon Kim[†], Hee Yong Lee[†], Chulhwan Kwak, Hyewon Koh, Byoung Heon Kang, Jae-Seok Roe*, and Hyun-Woo Rhee*
(*ACS Central Science*, in press)

[†] These authors contributed equally, * Corresponding Author

미토콘드리아의 산화적 인산화 복합체는 ATP를 생산하는데 중요한 역할을 하는데, 짝풀림 현상이 일어나면 ATP를 생성하는 대신 양성자가 미토콘드리아 기질로 이동하여 농도 구배가 감소하게 된다. 이 과정에서 산소와 반응하여 물을 생성하는 발열 산소 환원 반응이 일어나 미토콘드리아에서 열을 생성한다. 본 연구에서는 이렇게 미토콘드리아 내의 산화 환원 반응 (oxygen reduction reaction)을 통해서 생성된 열이 세포핵까지 도달하여 핵전사 인자인 HSF1의 인산화를 유도하고, 이렇게 활성화된 HSF1은 열에 의한 스트레스와 관련된 유전자자리에 붙어 유전자 발현양을 조절함을 최초로 발견하였다. 해당 연구 결과는 분자가 아닌 미토콘드리아 열 자체가 신호의 역할을 할 수 있음을 보여주는 최초의 보고라고 볼 수 있으며 미국화학회의 ACS Central Science (IF: 18.2) 에 논문으로 보고할 수 있었다.

논문 링크: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.3c01589>

□ 용어설명(필요 시)

- 산화적 인산화: 이 반응은 전자가 산화적 인산화 복합체들을 통해 전달되면서 최종적으로 산소를 물로 환원시키는데, 이 중간 과정에서 생기는 에너지는 양성자를 내막을 가로질러 전기화학적 양성자 농도 구배를 형성한다. 이 양성자 농도 구배를 이용하여 미토콘드리아 내막에 존재하는 ATP 합성효소를 통해 세포 내 주요 에너지원인 ATP가 생성되며 이를 산화적 인산화라 부른다.
- 미토콘드리아 짝풀림 현상: 갈색지방세포에 존재하는 짝풀림 단백질이나 짝풀림제 시약은 ATP 생성 없이 양성자를 미토콘드리아 기질로 운반하여 양성자 농도 구배가 감소하는데, 이를 짝풀림 현상이라 부른다.
- 산소 환원 반응: 산화적 인산화 과정에서 전자가 최종적으로 산소에 전달되어 물을 생성하는 반응을 말한다.
- 염색질 면역침전법: 이는 DNA 상호작용 단백질이 특정 유전자자리에 붙는 위치를 알아내기 위해 사용하는 방법으로써, 단백질과 DNA를 포름알데하이드로 가교결합한 뒤 염색질을 절편화하여 항체를 이용해 DNA 결합 단백질을 특이적으로 분리해낸 뒤 DNA 서열을 분석하여 알아낸다.
- 열충격 단백질: 열충격 단백질들은 세포 온도가 정상적인 범위보다 높ی 올라갈 때 발현되는 단백질로서 다른 단백질들을 안정화하거나, 뭉친 단백질을 풀거나 분해하는데 중요한 역할을 한다.