

이인석 교수팀, 시스템생물학기반 줄기세포 역분화 효율 증진인자 발굴

전문 학술지 Nucleic Acids Research에
논문 발표

생명공학과 이인석 교수팀이 CHA의과학대학교 줄기세포연구소 이동을 교수팀과 공동연구를 통해 역분화 관련 핵심유전자들(Oct4와 Sox2, Nanog, Klf4)의 발현을 조절하는 Positive cofactor 4(Pc4)의 기능을 찾아내고 이를 이용해 역분화효율을 획기적으로 증진할 수 있음을 밝혔다.

체세포로부터 전분화능 줄기세포로 역분화되는 과정의 이해는 현재 질병의 원인을 치료할 세포치료제 생산에 필수적인 부분으로 여겨지고 있다. 역분화를 이용한 전분화능 줄기세포에는 현재 난자를 이용한 체세포복제배아줄기세포와 정자를 만드는 정원줄기세포로

부터 유래된 만능정원줄기세포, 일반체세포에 유전자를 도입한 유도만능줄기세포가 확립에 성공해 많은 연구가 진행되고 있다. 그런데 세 종류의 역분화 줄기세포는 환자 맞춤형 줄기세포를 생산할 수 있고 다량의 치료용 세포를 확보할 수 있다는 점에서 세포치료제로서의 우수한 가능성을 보여주고 있으나, 그 수립 효율이 모두 낮다는 단점이 있다. 이 중 만능정원줄기세포는 유전자의 도입 없이 특정 배양조건에서 정원줄기세포의 장시간 배양만으로 수립이 가능해 가장 안전한 줄기세포로의 가능성을 인정받고 있다. 그러나 아직 그 저조한 수립율과 정확한 수립 기전이 알려져 있지 않아 이용에 제한점이 특히 많다.

공동연구진은 생쥐 만능정원줄기세포의 각 수립단계별 세포와 유도만능줄기세포의 각 수립단계별 세포의 유전자 발현 데이터를 생산하고, 이들을 최신 시스템 생물학 기법을 이용해 기존의 단백

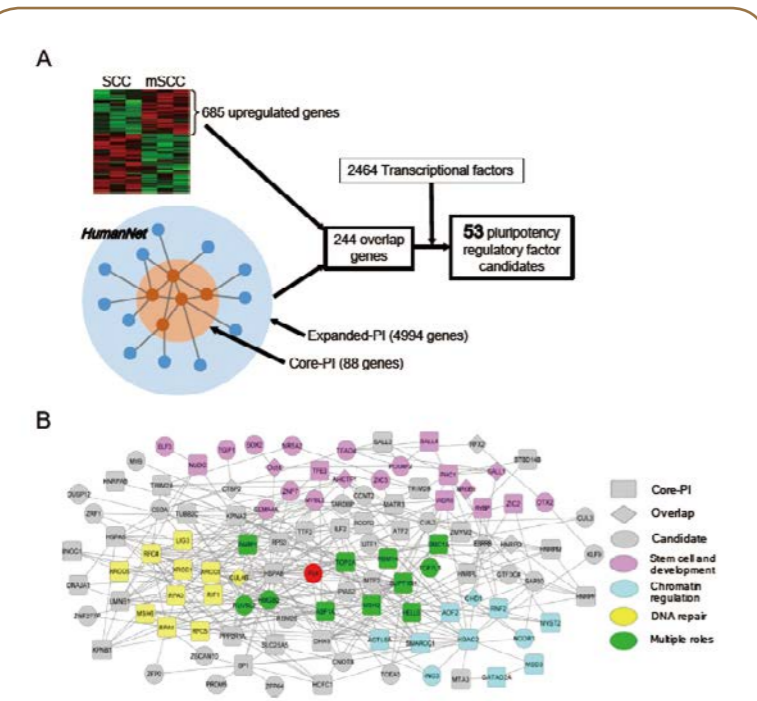


그림 1.
A. 만능정원줄기세포 유전자발현, 역분화 관련 단백질상호작용, 그리고 빅데이터 분석기반 유전자네트워크 자료들을 통합하여 최종적으로 53개의 역분화 관련 유전자들을 예측 발굴
B. 기존에 알려진 역분화 인자들과 본 연구에서 새로이 예측 발굴된 역분화 관련 유전자들의 네트워크

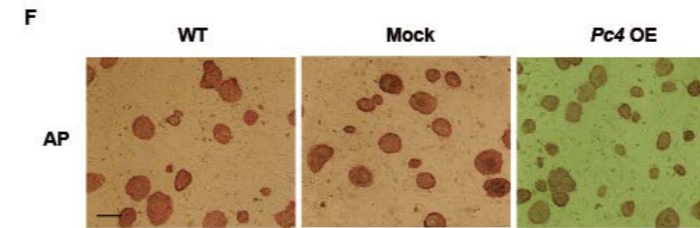


그림 2. 알칼라인 포스파타아제(alkaline phosphatase, AP) 염색. 미분화된 배아줄기세포(WT)와 처리대조군(Mock)에서는 AP 염색된 콜로니 수의 변화가 없으나, Pc4가 과발현된(Pc4 OE) 군에서는 콜로니 수가 두 배 가량 증가함

질 상호작용데이터, 유전체 빅데이터 기반 유전자네트워크 등과 통합적으로 분석함으로써 만능정원줄기세포의 수립기전의 특성을 밝히고, 그 수립 효율을 증가시키는 인자를 발굴하고자 연구를 진행했다. 그 결과 전분화능 줄기세포로의 역분화에 관련된 53종의 유전자를 예측 발굴했으며(그림 1), 이들 중 체세포에 비해 정원줄기세포에서 많이 발현되고 역분화과정에서 급격히 발현이 증가하는 유전자인 Pc4를 선정해 그 기능을 분석했다. Pc4를 과발현한 생쥐의 배아줄기세포는 그 증식능력이 크게 개선되어 알칼라인 포스파타아제(AP 염색)가 발현되는 콜로니가 계대마다 두 배 가량 늘었다(그림 2). 또한 유도만능줄기세포의 유도과정에서 Pc4를 과발현시켰을 때 역시 그 수립효율이 2배 이상 증가했다. 특히 Pc4를 과발현시켰을 때 역분화 관련 핵심유전자들(Oct4와 Sox2, Nanog, Klf4)의 발현이 같이 증가하고, 억제시켰을 때는 이러한 유전자의 발현을 같이 감소시킨다는 사실을 유도만능줄기세포의 분화과정에서 직접 밝혔다. 이러한 결과를 통해 연구진은 Pc4가 역분화줄기세포의 기능 조절과 개선에 적용할 수 있다는 점을 주장했다.

이상의 결과를 통해서 공동연구진은 최신 시스템 생물학과 기능분석을 통해 단순 장기간 배양만으로도 수립되는 만능정원줄기세포의 수립과 높은 안정성에 관련

된 기전의 일부를 밝혀냈다. 향후 이러한 연구결과를 이용한 역분화 줄기세포의 기능개선을 통해 재생의학의 발전에 기여할 수 있을 것으로 예상된다.

연구 결과는 최근 전문 학술지인 뉴클레익 액시드 리서치(Nucleic Acids Research)에 “An integrated systems biology approach identifies positive cofactor 4 as a factor that

increases reprogramming efficiency”라는 제목으로 발표됐다. YS

