

생체주기 조절 식품 및 식품성분의 연구동향

서 지 연

E-mail: quftkfka@gmail.com

요약문

우리의 몸은 생체주기에 따라 리듬 있는 생활을 영위해 왔다. 24시간의 생활주기는 빛과 식품 섭취에 의해 조절되고 반응하여 인체의 생리적 및 대사적, 행동적 변화에 관여한다. 마스터 생체시계 역할을 하는 뇌의 초시각교차핵에서 빛의 정보를 수득하고 체내의 주요 장기인 심장, 위, 소장 대장, 췌장, 간, 근육, 지방조직, 부신, 신장 등의 주변시계에 신호를 전달하여 신체기능을 조절한다. 또한 멜라토닌과 코르티졸, 인슐린의 혈중 농도에 의하여 생체리듬의 변화를 조장한다. 생체주기는 식품과 밀접한 연관이 있고 식품성분의 시기적 섭취에 의해 분자적 신호전달 메커니즘을 활성화 및 불활성화 하여 대사를 조절한다. 본 연구동향에서는 생체주기에 대하여 알아보고, 이를 조절하는 식품 및 식품성분의 작용에 대하여 면밀히 살펴보고자 하였다.

Key Words: Circadian rhythm, circadian clock, light, food, compound, melatonin, master regulatory clock, peripheral clock

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 생체시계와 신체의 기능
 - 2.2 생체주기의 분자적 조절 메커니즘
 - 2.3 생체주기 조절 식품
 - 가. 시간영양(Chrono-nutrition)
 - 나. 시간영양(Chrono-nutrition)과 시간약학(Chrono-medicine)

2.4 식품 및 식품성분에 의한 생체시계 조절

- 가. 멜라토닌
- 나. 인슐린
- 다. 포도당
- 라. 지방
- 마. 아미노산
- 바. 영양소의 손재
- 사. 기타 식품 성분
- 아. 항산화제
- 자. 술

3. 결론

4. 참고문헌

1. 서론

2017년 노벨 생리학상은 제프리 C (Jeffrey C. Hall), 마이클 로스배시(Michael Rosbash), 마이클 영 (Michael W. Young)이 '생체주기(circadian rhythm)를 통제하는 분자기구를 발견한 공로로 공동 수상하였다[1]. 생체주기(circadian cycle) 및 생체리듬을 수반하는 시간생물학(chronobiology)은 18세기부터 현재까지 꾸준히 연구가 진행되어 온 학문이다. 프랑스의 과학자인 장자쿠스 디오투우스 드 마리앙(Jean-Jacques d'Ortous de Marian)은 식물 잎의 움직임에서 생체주기를 관찰하였으며[2] 이후에 스웨덴의 식물학자 및 자연학자인 칼 리니아우스(Carl Linnaeus)는 특정 종의 개화한 꽃에서 꽃시계(a flower clock)를 고안하기도 하였다. 식물의 관찰에서 시작된 시간생물학은 이후 박테리아 및 동물에도 그 연구 영역이 확장되었고, 미국의 시간생물학의 아버지라 불리는 프란츠 하버그(Franz Halberg)는 인간과 의학에 중점을 두어 연구하기 시작하였으며 최근에도 설치류와 사람, 각종 생명체에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다[3,4].

식물과 동물, 인간은 생체리듬을 조절하여 지구의 회전과 일치시키며 이를 설명하는 분자기전으로 생체시계 관련 유전자 및 단백질이 상호작용한다. 또한 시간생물학의 생체주기는 밤과 낮의 순환이 인체 시계에 어떠한 영향을 미치는지를 설명하고 있다. 2017년 노벨상 수상자인 홀과 로스배시는 영과 함께 초파리를 이용해 평상시 24시간 단위의 생물학적 리듬을 조절하는 주기 유전자(period gene)을 분리하였는데, 이 주기 유전자는 PER 단백질을 생산하도록 암호화되어 있으며 PER 단백질은 24시간 주기로 진동하여 밤 동안 세포 내에 축적되었다 낮 동안 분해된다. 또한 이러한 주기 유전자는 단백질의 시계장치 메커니즘이 적용되어 세포 내 축적 정도에 따라 그 기능이 활성화되거나 억제된다. 이러한 현상은 단세포 및 다세포 유기체의 세포에서 동일하게 작동하며, 특히 생체시계는 인간의 행동, 호르몬 생성 및 유지, 수면, 체온, 신진대사 등 인체의 주요기능을 통제하고 상호작용한다. 이러한 이유로 체내 생체시계의 불균형은 인간의 웰빙(well-being) 및 웰다잉(well-dying)에 영향을 미친다[5].

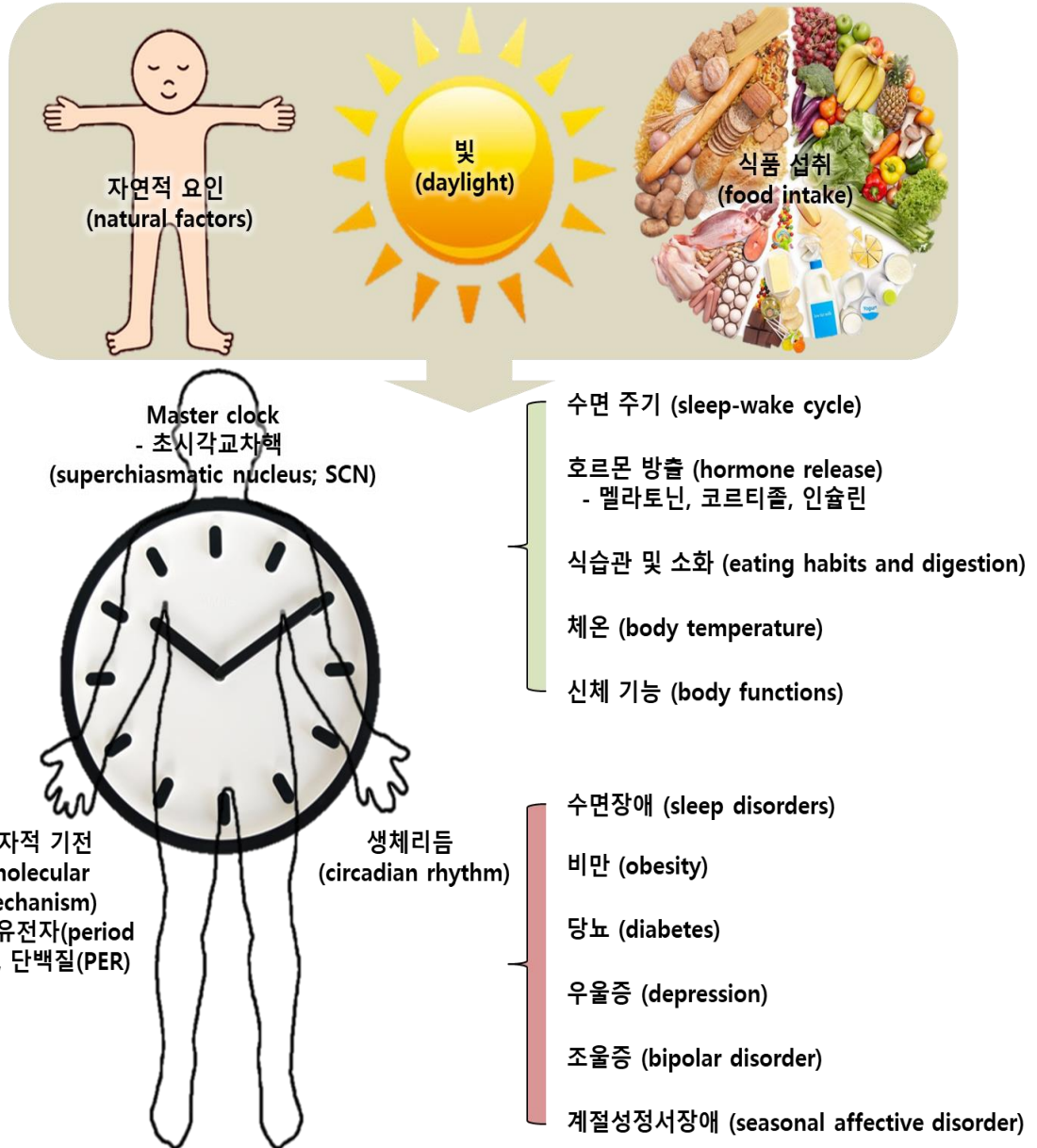


그림 1. 생체시계에 영향을 미치는 요인 및 생체리듬 조절의 영향. 생체시계는 체내의 내부적 및 자연적 요인과 외부의 빛 및 다양한 식품 섭취에 의해 반응한다. 외부의 빛은 초시각교차핵에서 신호가 전달되어 분자적 기전과 생체리듬을 조절하며 이는 생체현상에 밀접하게 관여한다. 생체시계 및 생체리듬의 불균형은 각종 대사 관련 질병 및 정서적 부조화를 초래한다.

생체시계(circadian clock)의 원활한 작동에는 다양한 변수가 작용하며 이 가운데 큰 비중을 차지하는 것에는 빛과 식품의 섭취 등이 있다. 텍사스 사우스웨스턴 메디컬센터(University of Texas Southwest Medical Center)의 스티븐 맥나이트 박사(Dr. Steven McKnight)는 몇몇 증거가 빛 조사량과 동등하게 우리가 언제 어떠한 음식을 섭취하는지도 생체시계에 큰 영향을 미친다는 내용을 제시하였다. 즉, 식품이 생체시계 혹은 일간 변화 리듬에 중대한 영향을 끼친다는 것이다[6].

생체시계는 호르몬에도 큰 영향을 미친다. 특히 수면 호르몬인 멜라토닌(melatonin)과

스트레스 호르몬인 코르티졸(cortisol)은 생체시계에 맞춰 주기적으로 분비되고 소멸된다. 멜라토닌은 상대적으로 빛에 민감하여 낮에 그 분비량이 점차 줄어 들다 오후 8시 이후 분비가 활성화된다. 이와는 대조적으로 코르티졸은 매일 새벽 6시부터 분비량이 증가하다 오전 9-10시 이후부터 점차 감소한다. 사람의 유전자에는 이러한 멜라토닌과 코르티졸의 주기가 저장되고 암호화되어 있어 일정 시간이 되면 햇빛을 쬐지 않아도 자연스럽게 잠에서 깨어나게 된다.

마찬가지로 혈당 조절 호르몬인 인슐린도 생체시계의 영향을 받는다. 인슐린(insulin)은 체내의 포도당을 에너지원으로 사용하도록 하는데 기상 직후부터 분비량이 점차 증가하였다 밤이 되면 감소한다. 밤에 음식을 섭취하면 낮에 섭취하는 것 보다 살이 많이 찌는 현상을 관찰할 수 있는데 이것은 생체시계가 혈당 조절 호르몬인 인슐린 분비에 영향을 미치기 때문이다. 따라서 밤늦게 음식을 섭취하면 인슐린 부족으로 인하여 포도당이 에너지원으로 사용되지 못하고 지방이 축적되어 살이 찐다. 이 현상의 신빙성은 로마 린다대 공중보건대학원 하나 칼레오바 박사가 관찰한 결과가 뒷받침해주는데 성인 5만명의 식습관을 7년동안 관찰 하였을 때 하루 중 아침을 가장 푸짐하게 먹은 사람의 체질량지수가 점심이나 저녁을 푸짐하게 먹은 사람보다 낮게 나타났다[7].

현재까지 시간생물학은 인체의 생리활성과 인간의 행동 및 신진대사 등 다양한 영역에 걸쳐 연구되고 해석되어 왔을 뿐만 아니라 특정 식품이 인간의 행동 및 정서에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 연구되어 왔다. 그러나 빛에 대한 연구와는 상대적으로 식품에 의한 생체시계의 조정과 생체리듬에 미치는 영향에 대해서는 그 연구의 범위가 제한적이었다. 이러한 이유로 빛과 동등하게 중요한 작용을 하는 식품 섭취가 생체주기 및 리듬 조절에 미치는 영향에 대한 연구동향을 제대로 짚어볼 필요가 있다. 따라서 본 연구동향분석에서는 생체주기 조절 식품 및 식품 성분의 연구내용을 국내외의 문헌조사를 통하여 총망라하고자 하였다.

2. 본론

2.1 생체시계와 신체의 기능

포유류를 포함한 모든 광감성 유기체(light-sensitive organisms)가 24시간의 생리적 및 행동적 과정을 조절하는 마스터 생체시계(a master circadian clock)를 소유하고 있는 것은 아니지만 대부분의 생명체가 마스터 생체시계를 소유하고 있다. 그리고 생체시계의 명령에 의해 조절되는 생체리듬 및 후속 신호 경로의 분자적 제어 및 그 결과적 신호전달과정(signal pathways)은 건강한 신체의 원활한 신진대사의 유지 및 관리와 치료 목적의 신약개발도 가능하게 한다. 또한, 식품 및 약물을 얼마나 더 효과적이고 효율적으로 사용하고 신체에 적용하는지에 대한 이해를 도와준다[8].

생체 리듬의 이상은 정상적인 생리와 행동에서 중요한 역할을 하며 특히 다양한 질환을 포함한 질병의 병태생리와 관련이 있다. 즉, 생체리듬의 조절은 수면주기(sleep-wake cycle), 멜라토닌, 코르티졸, 인슐린 등의 호르몬 방출(hormone release), 식습관 및 소화(eating habits, digestion), 체온(body temperature), 신체기능(body functions)의 유지 및 관리를 관장하고 생체 내에서 이들의 불균형은 수면장애(sleep disorders), 비만(obesity), 당뇨(diabetes) 등의 질병 뿐만 아니라 우울증(depression), 조울증(bipolar disorder), 계절성정서장애(seasonal affective disorder)와 같은

심리적 장애 및 다양한 자가면역질환의 발병 및 심화를 초래한다(그림 1).

생체리듬은 대부분 포유류의 생리학에 영향을 미친다. 신진대사과정, 세포기능, 수면 및 잠에서 깨어나는 주기를 포함한 유기체의 행동을 최적화하고 조정하는 과정을 일주기 측정시스템(circadian timing system; CTS)의 주요 과제로 볼 수 있는데, 이 일주기 측정시스템은 구조와 계층 구조로 구성된다. 일주기 측정시스템은 시상하부의 초시각교차핵(superchiasmatic nucleus; SCN)에 위치한 마스터 심장 박동 조정기와 계층적 구조를 가지고 있다.

이 마스터 페이스메이커(master pacemaker)는 다양한 조직 및 세포 유형 내에서 셀 수 없는 주변 장치 시계(peripheral clock)를 조정한다. 일반적으로 초시각교차핵과 그 주변부의 진동의 분자 구성은 매우 유사하며, 주요 차이점은 다양한 신호에 어떻게 동기화되고 영향을 받는지이다. 초시각교차핵은 망막에 의해 수신된 빛에 의해 동반되고, 말초 진동체(peripheral oscillator)는 종종 화학적인 신호 및 음식섭취(feeding)에 의해 조정된다[8].

주로 주변 장치 시계는 심장, 위, 간, 장, 신장으로 분류할 수 있으며, 망막을 통한 빛의 수신과 식품의 섭취 혹은 단식은 초시각교차핵에서 신호를 방출하게 한다. 이 신호는 각 주변 장치시계인 주요 장기에서 지질생합성(lipogenesis), 인슐린 분비(insulin secretion), 포도당 소거(glucose clearance), 식품 흡수(food absorption), 지방 축적(fat accumulation)을 촉진하거나 저해하고 이러한 대사 신호는 신체의 수면/불면, 식품 섭취 및 에너지 소비, 포도당의 항상성 유지, 호르몬 조절, 체온 조절, 혈압 및 호흡 변화를 초래한다.

구체적으로 장 세포는 초시각교차핵에서 아직 정의되지 않은 생리적 경로를 통하여 중앙 시계에 연결된 강력한 일주기 시계를 포함한다. 영양도 주기적이며, 이 과정은 소화관 시계의 리듬 대사를 통해 발생한다. 이 때 미생물은 장내 식품 가공에 참여하고 장 시계와 상호작용한다. 또 이 상호 작용은 양방향으로 진행되는데 이것은 장시계(gut clock)가 미생물총(microbiota)의 적절한 기능을 필요로 하고, 미생물총의 수준이 장 순환을 따라 진동하기 때문이다. 따라서, 생체시계는 음식과 내장 사이의 관계에서 중요한 구성요소로 작용한다(그림 2)[9-12].

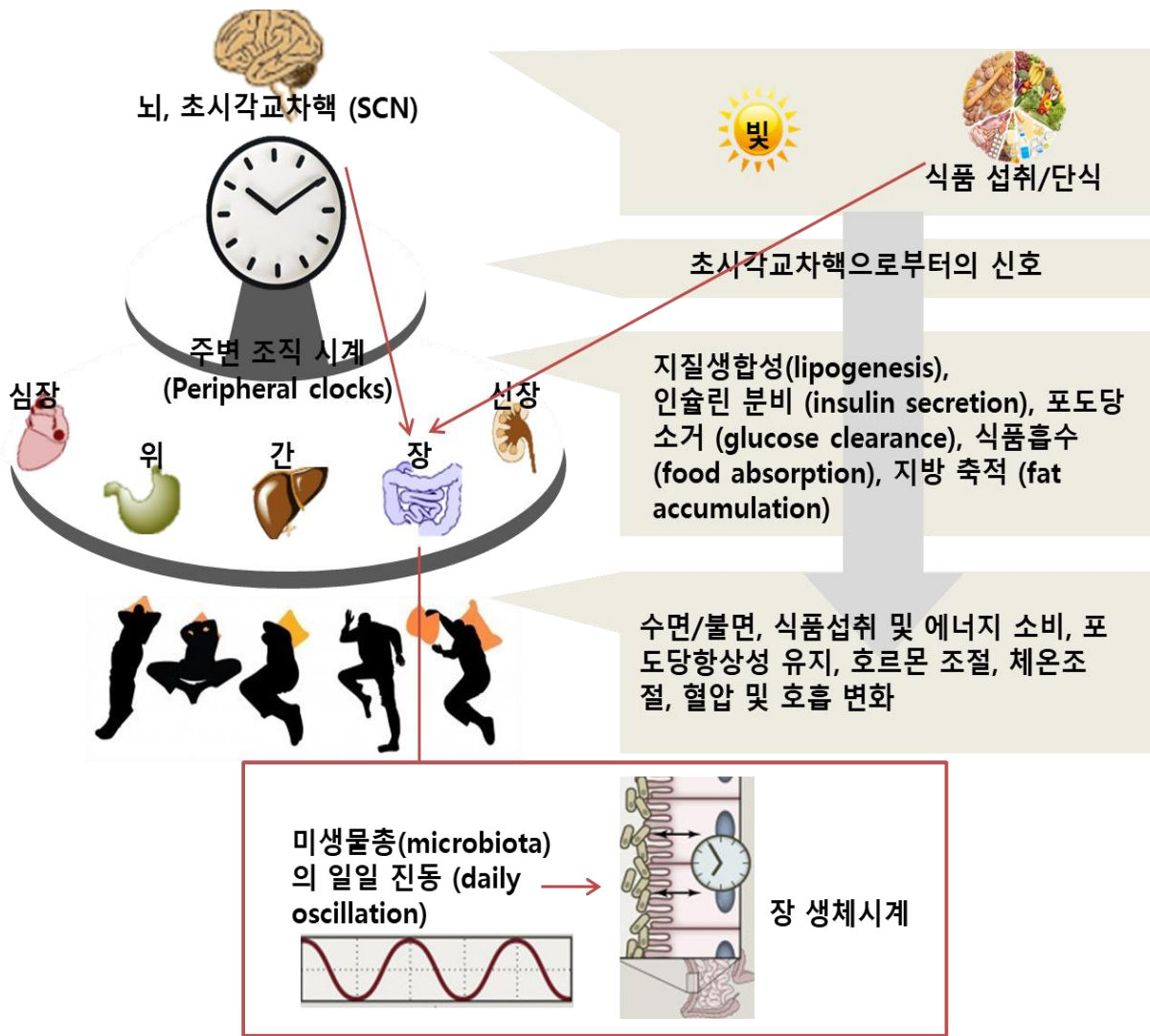


그림 2. 중추신경계와 주변 조직의 생체시계와 장 생체시계 및 그 조절. 망막(retina)에서 수집된 빛은 뇌의 중추신경계 가운데 초시각교차핵의 마스터 시계를 조정하고 마스터 시계는 양분유효도(nutrient availability)와 같은 신호전달을 통해 주변 조직의 주변 시계의 사이클을 조정한다. 또한 각 조직의 주변 시계는 신진대사와 기관의 작용에 관여한다[8].

2.2 생체시계의 분자적 조절 기전

전사인자(transcription factors)인 CLOCK과 BMAL1은 많은 CCGs와 Rev-erb의 발현을 자극하기 위해 이량체를 형성하여 E-box 발인기(promoter elements)에 결합한다. CLOCK:BMAL1은 또한 *Period (Per)*와 *Cryptochromes (Cry)*의 유전자군(gene families)의 발현을 활성화 한다. PERs 및 CRY 단백질 수준은 야간에 높아지고 그 이후 이량체화되어 핵 내로 이동된 후 CLOCK:BMAL1을 매개하는 전사를 억제한다. PERs와 CRYs는 인산화 (phosphorylation), 유비키틴화(ubiquitylation), 아세틸화(acetylation), 스모일화(SUMOylation) 등의 후성 유전학적 변화(post-translational modifications)를 통해 새로운 생체 주기를 시작한다. 특정 반응촉진요소(specific responsive promoter elements; RRE) 유전자는 밤 동안 Bmal1유전자를 전사하고 단백질을 생성하는데 주간에는 REV-

ERB α/β 에 의하여 전사가 억제된다. 야간에는 REV-ERB α 단백질의 양이 상대적으로 적어서 *Bmal1*의 전사가 일어난다. 이러한 전사-번역 조절 루프(transcription-translation regulatory loops)는 대부분 세포 내에서 작동하며 현저한 수준의 포유류 게놈을 조절한다(그림 3)[9,13].

국내에서는 2014년에 서울대학교 생명과학부 김경진 교수 연구팀이 사람의 기분이나 정서 상태의 리듬을 조절하는 핵심 작용 원리를 규명하였고, 2017년에는 울산과학기술원 연구팀이 24시간 주기의 생체리듬을 조절하는 새로운 생체시계 유전자인 *Ataxin-2*를 발견하였다[14]. 그러나, 기초 생명과학 분야의 연구는 활발히 진행되고 있음에도 국내의 생체주기 조절 식품의 연구는 여전히 제한적으로 이루어지고 있어 활성화가 요구된다.

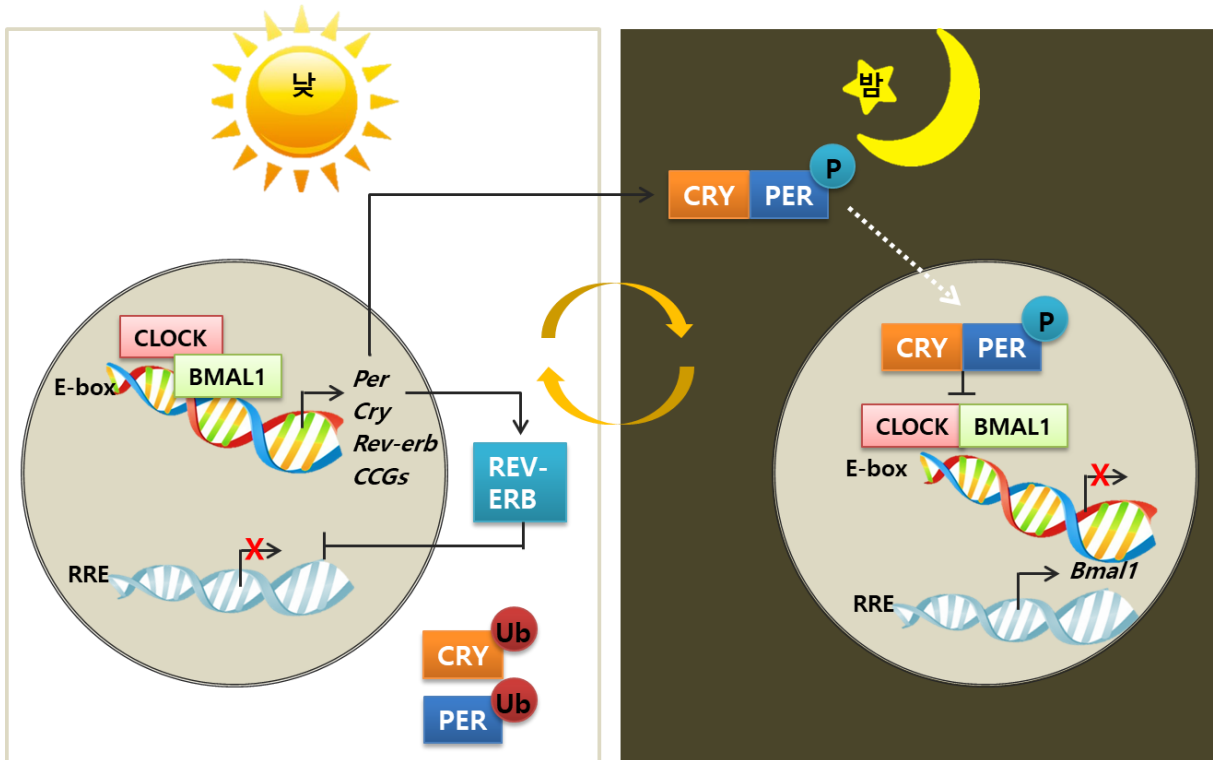


그림 3. 생체시계 조절의 분자 메커니즘. 주간에 CLOCK:BMAL1은 E-box의 발인기에 결합하여 *Per*, *Cry*, *Rev-erb*, *CCGs* 유전자를 전사시키고 *PER*, *CRE*, *REV-ERB* 단백질을 생성한다. 반면 *RRE*는 휴지기에 있다. 야간에는 *CRY*와 인산화된 *PER*로 구성된 이량체(dimer)가 핵 내로 이동하여 *CLOCK:BMAL1*이 E-box의 발인기에 결합하는 것을 억제하여 *PER* 및 *CRY*, *REV-ERB*, *CCGs*의 생성을 저해한다[9].

2.3 생체주기 조절 식품

가. 시간영양(Chrono-nutrition)

식사 시점은 수면 및 불면 사이클, 체온, 신체 기능 및 주의력을 비롯한 다양한 생리적 과정에 영향을 미칠 수 있다. 생체시계의 시간에 맞추어 식품 이용률에 따른 별도의 시각으로 식품의 섭취하는 것과 시간에 제한적인 식사는 인슐린 저항성의 감소와 포도당 내성의 증가와 같은

대사에 이로운 효과를 나타낸다. 또한, 식사를 하는 시간이 건강에 큰 영향을 미치고 비만과 기타 대사 병리를 예방하는데 활용될 수 있다. 이를 설명하는 개념인 시간영양(chrono-nutrition)은 신체의 일일 리듬과 조화를 이루는 식품관리를 의미하고, 또한 음식의 양과 함량 외에도 유기체의 건강을 위해 섭취 시간이 중요하다는 기본 개념을 반영한다. 이 개념은 인간이 어떠한 음식을 언제 섭취하는 것이 건강에 이로운가에 대한 의구심을 불러일으킨다.



그림 4. 영양과 생체시계, 대사의 이해 모식도. 생체시간은 간의 기능을 분할한다. 빛과 어류, 아미인유, 각종채소는 지방산과 NAD⁺를 통해 SIRT6 경로로 지방과 탄수화물의 순환합성에 사용된다. 반면 씨앗, 견과류, 콩, 치즈는 NAD⁺를 통해 SIRT1의 경로로 펩타이드와 보조인자의 주기적 조절에 관여한다[9].

많은 증거는 세포대사와 생체시계가 밀접하게 상호연결 되어 있음을 뒷받침해준다. 분자적 측면에서 CLOCK:BMAL1에 의한 CCGs의 활성화는 세포, 신진대사 및 생리학적 기능에 대한 24시간의 규제를 가능하게 하고 이러한 전사체 연구는 여러 조직에서 CCG의 중복이 비교적 적다는 점을 통해 조직 특이적 요인이 시계 조절에 영향을 미칠 수 있음을 제시한다. 게놈의 상당부분이 잠재적으로 CLOCK의 제어 하에 있고, 부분적으로 영양, 대사 및 후성적 상태에 따라 CCG의 조절을 확장하거나 제한할 수 있어 생체 시스템의 고유한 가소성이 제공될 수 있다[9,15].

일부 연구는 생체시계가 특정 시간에 작동하는 것을 조절하는 생체시계 유전자 전사인자

(Clock gene transcription factor)가 NAD(P)⁺의 존재의 양적 수준을 감지하고 이에 따라 작동을 시작할지를 결정한다는 것을 생체시계 유전자 전사인자 결핍 마우스를 사용하여 입증하고 있다. 아침에는 지난 밤 동안 연료를 음식섭취를 통해 만들지 않고 소비하므로 NAD⁺에 비해 상대적으로 적은 양의 NAD(P)H가 존재한다. 이런 NAD(P)⁺/NAD(P)H의 비율이 생체시계 유전자의 작동을 지시하고 생체시계가 신체로 하여금 기상시간을 인지시킨다[6].

뿐만 아니라, SIRT1과 SIRT6는 간에 존재하는 탈아세틸화 효소(deacetylase)로 SREBP-1과 같은 전사 경로의 활성화를 포함하여 서로 다른 분자 기전을 통해 별도의 유전자 군을 제어함에 따라 생체 후성유전체(circadian epigenome)을 분할시키고 이는 일주기적인 신진대사의 분리를 초래한다. SIRT1은 보조인자와 펩티드의 주기적 조절에 주로 관여하는 반면, SIRT6는 지질과 탄수화물의 순환 합성에 사용된다. SIRT1은 NAD⁺를 소비하고, SIRT6는 지방산과 NAD⁺에 의해 활성화 되는 것으로 보이지만, 이는 뚜렷한 영양 섭취에 대한 다른 차이를 반영한다(그림 4)[9,15-17].

나. 시간영양(Chrono-nutrition)과 시간약학(Chrono-medicine)

‘시간영양(chrono-nutrition)’의 개념이 적용된 ‘시간영양 요법’은 프랑스의 세계적 노화방지 전문의 클로드 쇼샤르 박사에 의해 주창된 것으로 시간에 따라 달라지는 장기의 활동과 호르몬 분비의 리듬을 따라 적절히 영양분을 선택적으로 섭취하는 방법이다. 예로부터 민간에서는 “아침에는 황제처럼, 저녁은 거지처럼 먹어야 한다”고 강조하였고, 아침, 점심, 저녁의 식사량을 조절하는 방법은 잘 알려져 왔다. 이 요법은 식사량 조절과 더불어 아침은 고기섭취처럼 단백질 함유량이 많은 음식과 채소를 곁들인 음식을 섭취하여 활동에 필요한 에너지를 얻고, 저녁은 너무 늦지 않은 시간에 가볍게 아침이나 점심 식사량의 반정도만 섭취하는 것이다. 오후 4시 가량에는 초콜릿이나 견과류 등과 함께 차를 마시는 것을 권장한다. 이것은 인슐린 분비량이 오후 4시 정도에 가장 높게 유지되기 때문에 당 중심의 영양성분을 체내로 보충시키는 것이다. 또 시간영양요법은 크로노메디슨(chrono medicine)의 개념으로 확장될 수 있는데, 이것은 체내에서 분비되는 호르몬의 시간대에 따라 각종 호르몬제나 비타민, 항산화제 등과 같은 건강기능식품 및 약을 보충시켜주는 것을 의미하며 혈액검사 및 유전자 검사 등을 통해 개인별 처방을 찾을 수 있다[18].

2.4 식품 및 식품성분에 의한 생체시계 조절

가. 멜라토닌

멜라토닌은 생선, 달걀, 버섯 등 다양한 식품에서 발견된다. 멜라토닌의 함량은 동물성 식품의 고기보다 달걀과 생선이 높으며 식물성 식품에서는 견과류 피스타치오(*Pistachio (Pistacia vera L.)* 233,000 ng DW)에서 멜라토닌 함량이 가장 높고 일부 곡물과 발아된 콩류 및 씨앗에도 멜라토닌이 다량 함유되어 있다. 약용식물(medicinal herbs) 가운데 친황구다오(*Huang-qin (Scutellaria biacalensis)*)는 7110 ng/g DW의 함량으로 상당히 다량의 멜라토닌을 함유하고 있고, 세인트존스풀(*St. John's Wort (Hypericum perforatum)*)의 꽃에는 4490 ng/g DW, 잎에는 1750 ng/g DW의 함량으로

상당히 다량의 멜라토닌을 함유하고 있다[19-22]. 멜라토닌이 함유된 식품의 섭취는 혈청의 멜라토닌 농도를 현저하게 증가시킬 수 있으며 멜라토닌은 식품을 통해 건강에 다양하고 유익한 효과를 줄 수 있다. 멜라토닌은 항산화, 항염증, 면역 증강, 항암, 일주기 개선, 심혈관 보호, 당뇨병, 항 비만, 노화 방지 및 신경보호와 같은 생리활성을 나타낸다. 따라서 멜라토닌이 풍부한 식품을 섭취를 통해 불면증을 개선과 건강상의 이점을 얻을 수 있다(그림 5B)[22].

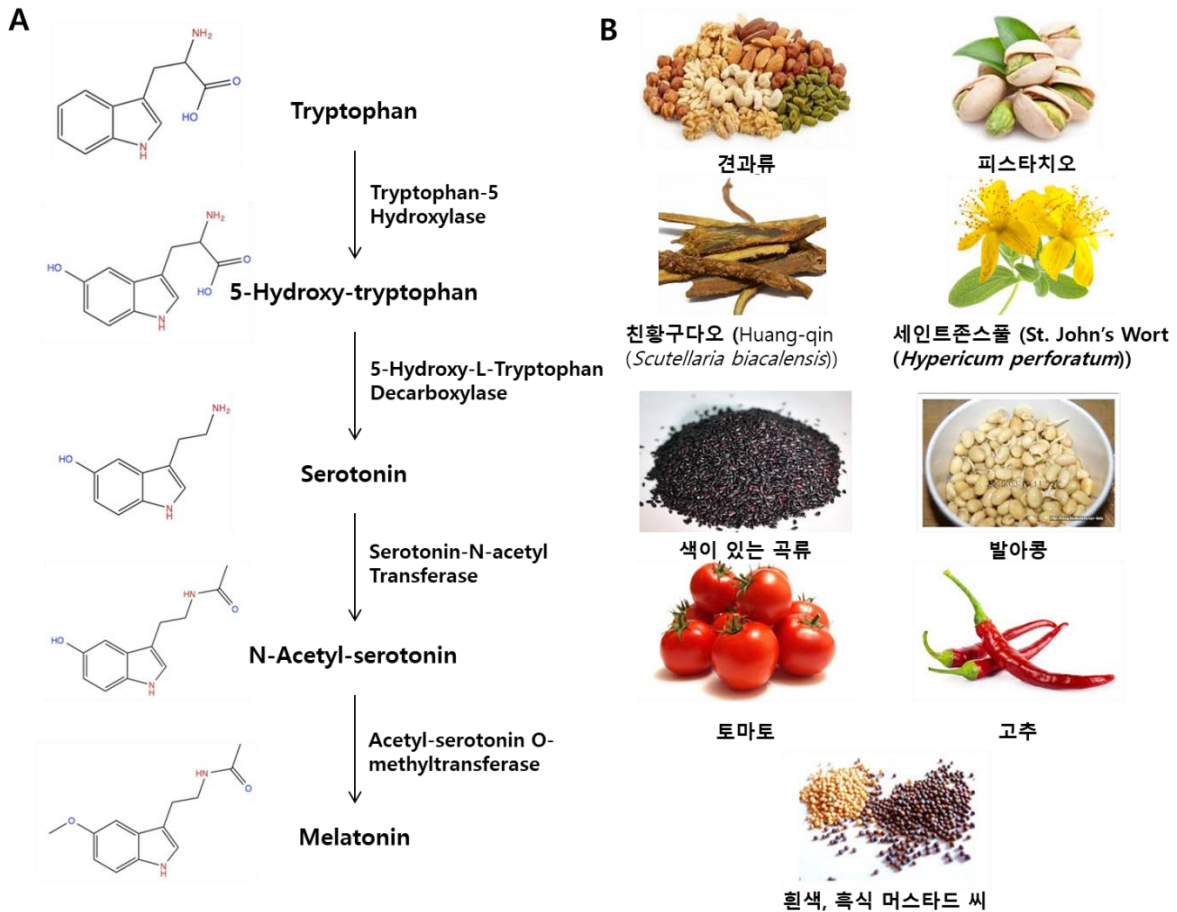


그림 5. 멜라토닌 생합성경로 및 멜라토닌 고함유 식재 및 약재. A. 멜라토닌은 체내에서 트립토판에서 시작되어 세로토닌으로 전변된 후 멜라토닌으로 생합성된다. B. 멜라토닌인 다량 함유된 식품에는 여러종류의 견과류와 피스타치오, 색이있는 곡류, 발아콩, 토마토, 고추, 흰색 및 흑색 머스타드 씨 등이 있고 약재에는 친황구다오와 세인트존스풀의 꽃잎이 있다[22].

멜라토닌은 체내에서 트립토판으로부터 생합성 되는데, tryptophan이 tryptophan-5 hydroxylase에 의하여 수산화(hydroxylation)되어 5-hydroxy-tryptophan이 되고, 5-hydroxy-L-tryptophan decarboxylase에 의하여 카복실기(carboxyl group)이 떨어지고 serotonin으로 전변된다. Serotonin은 serotonin-N-acetyl transferase에 의하여 acetyl 그룹이 전이되어 N-acetyl-serotonin으로 전변되며 acetyl-serotonin O-methyltransferase에 의하여 메톡실기(methoxyl group)을 형성하여 melatonin이 된다(그림 5A).

밤시간에 수면에 빨리 빠지고 깊이 잠들 수 있도록 수면의 질을 향상시킴에 있어 멜라토닌의 수준 유지는 필수적이며 이는 곧 원활한 생체시계의 작동을 의미한다. 식품으로 멜라토닌을 섭취하는 하는 경로와 멜라토닌의 전구체를 체내에 다량 존재하게 하여 생합성 경로를 촉진시키는 것도 간접적으로 생체시계에 영향을 끼치는 방법이다.

나. 인슐린

식품 섭취는 인슐린을 혈류로 방출시킨다. 인슐린은 많은 기관과 조직에 영향을 주며 간, 골격근, 지방조직 및 뇌가 주요 표적기관이다. 또한 인슐린은 식사 신호에 반응하여 말초시계를 리셋하는 후보 중재자로 여겨졌다. 한 연구에 따르면, 인슐린은 배양된 흰쥐 간세포(cultured rat hepatocyte)에서 빠른 반응을 유도하여 *Per1*, *Per2*, *Dec1* 유전자의 발현에 영향을 미쳤다. MAPK와 PI3K 억제제 연구를 통하여 MAPK와 PI3K가 인슐린 신호 전달의 하류단계에서 Clock의 재설정에 관여함을 나타내었다. 동물실험(*in vivo* study)도 세포 실험의 연구결과와 유사하게 나타났다. 인슐린주사는 *Per2* 및 *Rev-erba*의 발현의 급격한 변화를 야기시키고 시계의 위상을 이동시켰다. Clock 유전자 발현은 근육 및 지방조직과 같이 인슐린에 민감한 조직에서 인슐린 주사에 의하여 신속하게 유도되지만 폐와 같은 인슐린 비 민감성 조직에서는 다르게 나타났다. 따라서 주변시계에 대한 인슐린의 영향은 조직 특이적인 반면 인슐린이 뇌의 중심시계를 조절가능한지의 여부는 현재까지 밝혀지지 않았다[23].

다. 포도당

포도당은 잘 문서화된 생체시계 조절제이다. 실험 결과에 따르면 고농도의 포도당에 노출된 섬유아세포에서 *Per1* 및 *Per2* 유전자의 발현이 감소하였다. 세포배양실험에서, *Per2*와 같은 시계유전자의 발현에서 생체리듬의 위상과 기간은 배양액의 포도당 농도에 의존적으로 나타났으며 이것은 생체 내 포도당이 중앙 및 주변 시계 모두에 영향을 줌을 시사한다. 낮 동안의 포도당 처리는 초시차교차핵에서 *Per2* 발현을 강력히 유도하고 간의 *Per2* 발현을 억제한다. 즉 포도당의 영향은 조직 특이적(tissue-specific)인 성향을 가지며 포도당 가용성은 광상반응(photic phase response)를 감쇠시킨다. 인슐린과 포도당은 서로의 수준을 조절하며 포도당의 생체 내 효과 가운데 일부는 인슐린의 영향을 받으며 서로 상호보완적이다. 그러나 세포 실험의 결과는 포도당과 인슐린이 시계에 독립적인 영향을 미친다는 점을 시사하고 있다. 여러 세포 내 시스템이 시계에 의한 포도당 감지에 관여할 수 있다는 점이다. 포도당 가용성은 간접적으로 AMPK (adenosine monophosphate-dependent protein kinase)를 조절하여 CRY 단백질을 인산화시키고 단백질의 안정성을 조절한다. TIEG1 (Transforming growth factor B-inducible early gene)과 VDIP1 (Vitamin D3 upregulated protein)은 포도당에 반응하는 초기 유전자이며 TIEG1과 VDUP1의 상위 조절은 포도당 의존성 시계 유전자 발현에 기여한다. 포도당은 또한 hexosamine/O-GlcNAc 경로를 통하여 세포 시계를 조절할 수 있는데, BMAL1과 CLOCK의 O-GlcNAc화는 CLOCK 진동의 폭과 위상을 조절하여 그들의 유비퀴틴화(ubiquitination)와 분해(degradation)를 억제한다[23].

라. 지방

REV-ERBs와 RORs는 생체분자진동(circadian molecular oscillator)의 구성 요소이고 PPARs는 시계 유전자의 발현을 조절할 수 있으므로 식이 지질과 그 대사 산물은 핵 수용체의 전사활성의 조절을 통하여 시계에 신호를 보낼 수 있다. 고지방 식단은 행동과 유전자 지방의 일주기 리듬을 방해하여 중앙 시계와 말초 시계 모두에 영향을 미친다. 고지방 다이어트가 어떻게 시계에 신호를 전달하는지의 여부는 아직 연구된 바 없으나 간 및 다른 조직에서 지방 또는 PPAR α 신호전달의 조절에 반응하여 일부 위장관 유도 펩타이드 및 담즙을 방출하는 것이 기작 중 하나일 수 있다[23,24].

마. 아미노산

현재까지 직접적인 실험에서 아미노산에 의한 시계조절 여부는 증명된바 없으나 총 아미노산 수준 및 일부 특정 아미노산이 시계에 영향을 미칠 수 있다. 예로써 S6 키나아제(S6 kinase)에 의한 시계 전사인자 BMAL1의 인산화를 들 수 있다. S6키나아제는 mTORC1의 하위 표적이며, mTORC1 활성화는 인슐린을 포함하는 성장 인자 및 아미노산 이용 가능성에 의하여 조절되므로 mTOR1활성은 아미노산 농도의 리듬의 결과일 수 있다. 따라서 아미노산 농도의 리듬이 mTORC1 활동의 리듬과 S6 키나아제의 리듬을 일으키고 BMAL1 인산화를 통하여 시계 재설정에 기여할 수 있다[23].

바. 영양소의 혼재

주요 영양소의 조합은 개별영양소로 작용하는 것과 다르게 시계에 영향을 끼칠 수 있다. 간 시계의 빠른 위상의 이동은 탄수화물과 단백질의 조합에 의하여 유도되는 반면 단백질, 설탕 또는 기름의 적용은 불충분하다. 간 시계는 아미노산과 결합된 포도당 주입으로 리셋 될 수 있지만 영양소만으로는 회복 불가능하다. 또한 생체시계유전자 발현은 급속하게 식품섭취에 반응한다. 흰쥐의 실험에서 *Per2* 및 *Dec1* 유전자의 발현은 음식을 다시 급여한 후 단 30분 동안 단식시킨 흰쥐의 간에서 유도되었다. 유사하게 마우스에서 다시 급여한 후 1시간 이내에 간에서 *Per1*, *Per2*, *Dec1* 및 *Rev-erba* 발현에 영향을 미쳤다. 이러한 연구 결과는 포도당과 아미노산을 포함한 영양소가 CLOCK 유전자, 특히 *Per2*, *Rev-erba*의 발현을 급속하게 변화시켜 위상 변화를 일으킨다는 것을 나타낸다[23].

사. 기타 식품 성분

몇몇 다른 음식성분도 생체시계에 강력히 영향을 나타낸다. 음식과 음료에 함유된 카페인(cafeine)은 *Drosophila*와 생쥐의 일주기 운동 리듬을 연장시킨다. 커피 섭취량은 커피 음료에

포함된 복용량과 같은 약 0.05%에 불과함에도 생체주기에 영향을 미친다. 커피는 일정한 어둠 속에서 생쥐의 일주기 활동 리듬을 연장시키며 세포배양 실험에서도 생체 기간을 연장시켰다. 커피뿐만 아니라 레드와인과 식이성 폴리아민(dietary polyamines)에서 발견되는 폴리페놀인 레스베라트롤(resveratrol)도 시계 유전자 발현에 영향을 미친다. 또한 고염식은 생쥐의 일과성 유전자에 영향을 주었으며 2주이상 4% NaCl을 함유한 식이 요법을 하면 말초 조직에서 Clock 및 *clock* 제어 유전자의 위상 전진이 유도되는 반면 식이 섭취 행동을 포함한 모든 운동활동 리듬은 영향을 받지 않았다. 이 뿐만 아니라, 위장관 유래의 호르몬과 담즙산도 시계 재설정에도 관여할 수 있다[23,25-27].

아. 항산화제

칼로리 제한은 산화적 스트레스를 포함한 다양한 스트레스에 대항하여 세포 저항능력을 향상시킨다. 생체시계는 ROS 항상성의 중요한 조절 인자로 확립되어 왔고, ROS의 농도와 많은 산화 산물은 생체 내에서 혈액과 조직의 일주기 리듬을 나타낸다. 생체시계의 돌연변이는 ROS 수준과 산화적 손상을 증가시켜 산화적 스트레스 반응에서 시계 메커니즘의 중요성을 시사해준다. ROS 항상성의 일주기 시계 의존성 조절에 관여하는 요인이 몇 있는데, 생체시계-조절 호르몬임과 동시에 잘 알려진 항산화제인 멜라토닌이다. 산화적 스트레스의 반응 전사 인자인 Nrf2의 마스터 조절인자는 BMAL1을 통한 직접적인 24시간 전사 조절 하에 있다. 뿐만 아니라 생체시계는 환원제 (reducing agents), 손상 수복, 세포 생존, 항산화 효소를 조절하여 대사과정에서 발생한 ROS를 소거하고 산화적 손상을 저해하는 등 세포 내 ROS 항상성에 관여한다[23,28].

자. 술

만성적인 술의 섭취는 간 시계의 기능을 방해하고 시계 기전을 교란시킨다. 이것은 만성적인 술 소비로 인한 알코올이 PARP-1 및 SIRT1 활동의 변화를 초래하여 나타나는 현상이다. PARP-1과 SIRT1은 NAD⁺를 필요로 하는 효소로 시계에 관여하는 여러 단백질을 후성적으로 변형(post-translational modification)시키고 NAD⁺/NADH 산화환원상태의 변화를 통해 원론적으로 알코올에 매개된 변형을 야기시켜 간시계의 기능을 방해한다[29].

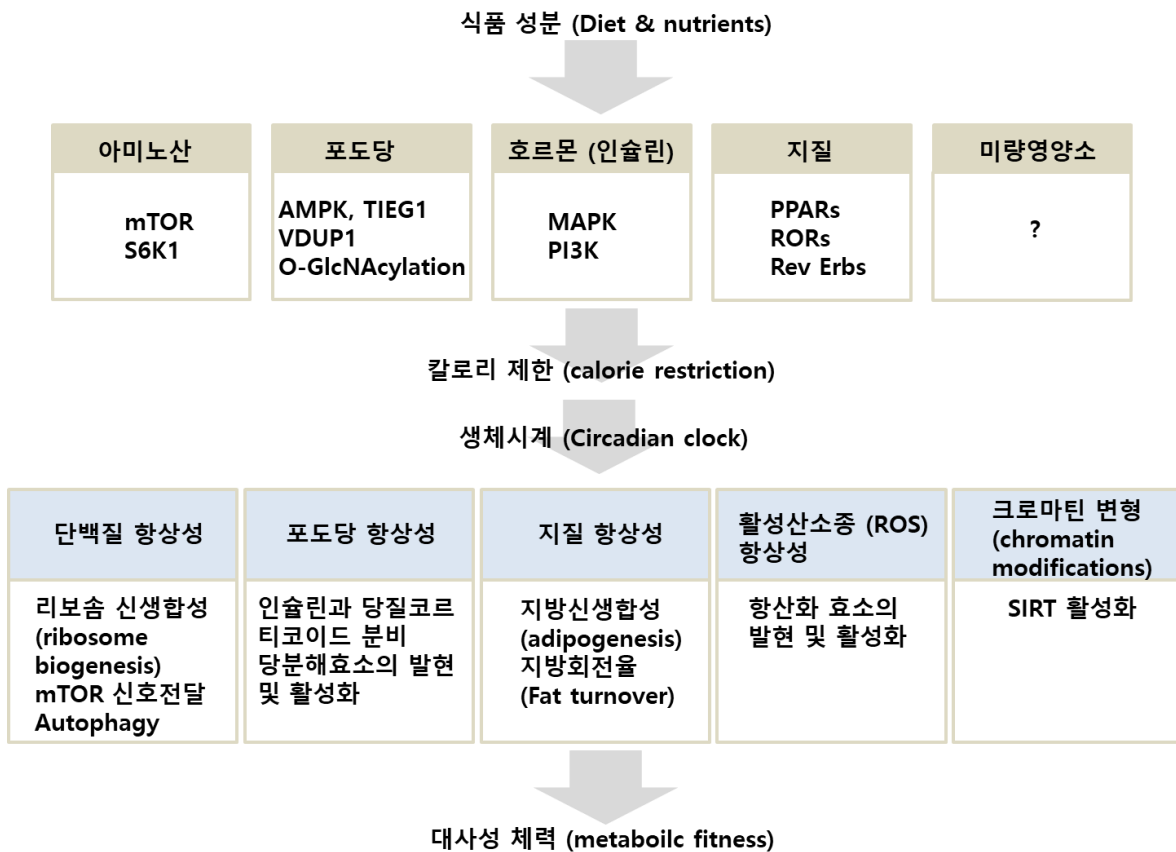


그림 6. 식품 및 칼로리 제한 메커니즘에 의한 생체시계 조절. 식이 섭취는 영양공급은 인슐린, 포도당, 지질 및 아미노산 등의 영양소와 호르몬의 혈중 및 조직 내 농도 변화를 초래한다. 호르몬과 영양소는 서로 다른 신호전달 경로를 활성화 하고 지시된 신호경로와 전사인자를 통해 유전자 발현을 변화시키며 이는 뇌와 말초 조직의 생체시계에 영향을 미친다. 또한 생체시계는 다중 신호전달 경로에서 속도 제한 효소의 발현과 활성을 조절한다. 이러한 방식으로 주기 시스템(circadian system)은 단백질, 지질, 아미노산 및 ROS 항상성을 조절한다. 칼로리 제한은 생체시계를 이끌고 신진대사의 최적화를 유도하며 유기체의 대사성 체력을 증강시켜 칼로리 제한에 기인한 장수 혜택을 제공한다[23].

2.5 생체주기 조절 식품 및 식품성분의 연구동향

현재까지의 생체주기 조절 식품 및 식품 성분에 관련한 연구는 1) 생명과학 및 생리학적 관점에서 바라본 생체주기의 조절 및 관련 인자의 메커니즘에 대한 기초연구와 2) 식품섭취 및 단식을 어느 시점에 하는 것이 생체리듬 조절에 적합한지에 대한 연구, 3) 식품성분이 생체주기 조절 유전자 및 단백질에 미치는 개별적인 효과 등의 응용 연구로 대부분 개별적으로 진행되어 왔다. 미시적 관점에서의 연구의 발전과 더불어 거시적 및 융합적 관점에서 생체주기 조절 식품과 식품 성분의 연구가 요구된다.

3. 결론

수십년 동안 시간생물학 연구가 진행되어왔고 생체주기, 시계, 생체 리듬을 이해하고 개념을 정립하기 위하여 생리학, 분자 및 세포 생물학, 내분비학 등 다양한 학문으로부터의 접근이 있었고 끊임없이 연구가 지속되어 왔다. 이와는 별도로 식품과 식품에 함유된 성분이 신체에 미치는 영향에 대한 연구도 식품공학 및 식품과학의 분야에서 활발히 연구되어왔다. 현재에 이르러 별개의 학문이 융합되어 생체주기를 조절하는 식품과 그 성분에 대한 분석을 하게 되었고 단순히 특정 식품 성분과 생체주기와의 관계를 논하는 것이 아닌 식품 섭취가 신체의 뇌와 각 장기의 리듬을 어떻게 변화시킬 수 있는지에 대한 연구가 진행되고 있다. 그리고 이로 인하여 초래되는 신체 변화와 질병에 대한 관찰을 할 수 있으며 시간영양(chrono-nutrition)과 시간약학(chrono medicine)의 관점에서 시간적 균형을 통해 질병의 치료와 예방과 함께 삶의 질을 향상시키는 과학의 진보를 경험할 수 있게 되었다. 더 많은 생체주기 조절 식품과 식품성분의 연구와 이를 연계하여 연령과 성별에 적합한 식단의 개발과 실생활에의 적용이 기대된다. 또한 현대사회의 문제점으로 대두되고 있는 비만, 대사성 질환, 정신질환 등에 다양한 방법으로 식품이 적용 수 있을 것으로 전망된다.

4. 참고문헌

- [1] 허지윤 (2017) 노벨생리의학상 수상한 미국 학자들..."생체리듬 관여 유전자 규명-시간생체학 발전"(재종합). 조선비즈 IT, http://biz.chosun.com/site/data/html_dir/2017/10/02/2017100201504.html
- [2] for a description of circadian rhythms in plants by de Mairan, Linnaeus, and Darwin see. Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Chronobiology#cite_note-7
- [3] Bora Zivkovic. (2006) ClockTutorial #2a, Forty-Five Years of Pittendrigh's Empirical Generalizations. A Blog Around the Clock. ScienceBlogs.
- [4] Bora Zivkovic. (2006) Clocks in Bacteria. A Blog Around the Clock. ScienceBlogs
- [5] 강건택. (2017) 생체시계 비밀 밝힌 美과학자 3명 노벨생리의학상 수상(종합2보). 연합뉴스
- [6] (2002) 식품이 생체 시계를 변화시킨다. 한국과학기술정보연구원(KISTI) 해외과학기술동향, <http://www.ibric.org/bbs/trend/0211/021107-3.html>
- [7] 이현정. (2017) 밤에 먹으면 살찌고, 낮에 다친 상처가 빨리 낫고... 비밀은 '생체시계'. 헬스조선
- [8] Thomas P. Burris Kristine Griffett. (2013) The mammalian clock and chronopharmacology. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23, 1929-1934
- [9] Paolo Sassone-Corsi Gas Asher. (2015) Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 161, 84-92
- [10] A Mukherji. (2013) Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. Cell 153, 812-827
- [11] Forsyth Cb Voigt Rm, Green Sj, Mutlu E, Engen P, Vitaterna Mh, Turek Fw, Keshavarzian A. (2014) Circadian disorganization alters intestinal microbiota. PLoS One 9, e97500
- [12] Chaix A Zarrinpar A, Yooseph S, Panda S. (2014) Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. Cell Metab 20, 1006-1017
- [13] B.R. And Young Crane, M.W. (2014) Interactive features of proteins composing eukaryotic circadian clocks.

Annu. Rev. Biochem. 83, 191-219

- [14] 길청한 생체리듬을 깨뜨리고 사니까 온갖 질병 온다. 과학향기 스토리, Fusion 과학, http://scent.ndsl.kr/site/main/archive/article/%EC%83%9D%EC%B2%B4%EB%A6%AC%EB%93%AC%EC%9D%84-%EA%B9%A8%EB%9C%A8%EB%A6%AC%EA%B3%A0-%EC%82%AC%EB%8B%88%EA%B9%8C-%EC%98%A8%EA%B0%96-%EC%A7%88%EB%B3%91-%EC%98%A8%EB%8B%A4;jsessionid=9A285F6E4A520BE69DF003C672904D8F.scent_right
- [15] S. Masri, Sassone-Corsi, P. (2010) Plasticity and specificity of the circadian epigenome. Nat. Neurosci. 13, 1324-1329
- [16] J.L. Feldman, Baeza, J., and Denu, J.M. (2013) Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacylation by mammalian sirtuins. J Biol Chem. 288, 31350-31356
- [17] L. Guarente. (2011) Sirtuins, aging, and metabolism. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 76, 81-90
- [18] 최준호 (2016) 세포의 외침... 단백질 섭취는 아침에, 하루 5km 걸어라. 중앙 Sunday, <http://news.joins.com/article/19423946>
- [19] Huo Y Chen G, Tan Dx, Liang Z, Zhang W, Zhang Y. (2003) Melatonin in Chinese medicinal herbs. Life Sci. 73, 19-26
- [20] Simmons Cb Murch Sj, Saxena Pk. (1997) Melatonin in feverfew and other medicinal plants. Lancet. 350, 1598-1599
- [21] Mohamadi M Oladi E, Shamspur T, Mostafavi A. (2014) Spectrofluorimetric determination of melatonin in kernels of four different Pistacia varieties after ultrasound-assisted solid-liquid extraction. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 132, 326-329
- [22] Ya Li Xiao Meng, Sha Li, Yue Zhou, Ren-You Gan, Dong-Ping Xu, and Hua-Bin Li. (2017) Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. Nutrients 9, 367
- [23] Richa Gupta Amol Chaudhari, Kuldeep Makwana, and Roman Kondratov. (2017) Circadian clocks, diets and aging. Nutr Healthy Aging 4, 101-112
- [24] Rona Aviram Yaarit Adamovich, Gad Asher. (2014) The emerging roles of lipids in circadian control. Biochem Biophys Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids 1851, 1017-1025
- [25] Kobori M Oike H, Suzuki T, Ishida N. (2011) Caffeine lengthens circadian rhythms in mice. Biochem Biophys Res Commun. 410, 654-658
- [26] Kobori M Oike H, Suzuki T, Ishida N. (2011) Resveratrol regulates circadian clock genes in Rat-1 fibroblast cells. Biochem Biophys Res Commun. 410, 654-658
- [27] Nagai K Oike H, Fukushima T, Ishida N, Kobori M. (2010) High-salt diet advances molecular circadian rhythms in mouse peripheral tissues. Biochem Biophys Res Commun. 402, 7-13
- [28] Nikkhil S. Velingkaar Sonal A. Patel, And Roman V. Kondratov. (2014) Transcriptional Control of Antioxidant Defense by the Circadian Clock. Antioxid Redox Signal 20, 2997-3006
- [29] Jennifer A. Valcin Uduak S. Udoh, Karen L. Gamble, and Shannon M. Bailey. The Molecular Circadian Clock and Alcohol-Induced Liver Injury. Biomolecules 5, 2504-2537

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

서지연(2018). 생체주기 조절 식품 및 식품성분의 연구동향. BRIC View 2018-T12
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2952> (Mar 29, 2018)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.