

## 核置換에 의한 cloning, stem cell, 그리고 酵素 telomerase

한창열

홍농종묘 육종연구소

## Mammalian Cloning by Nuclear transfer, Stem Cell, and Enzyme Telomerase

HARN, Changyawl

*Breeding Research Station, Hungnong Seed, Cheongweon, 363-950, Korea*

**ABSTRACT** In 1997 when cloned sheep Dolly and soon after Polly were born, it had become head-line news because in the former the nucleus that gave rise to the lamb came from cells of six-year-old adult sheep and in the latter case a foreign gene was inserted into the donor nucleus to make the cloned sheep produce human protein, factor IX, in the milk. In the last few years, once the realm of science fiction, cloned mammals especially in livestock have become almost commonplace. What the press accounts often fail to convey, however, is that behind every success lie hundreds of failures. Many of the nuclear-transferred egg cells fail to undergo normal cell divisions. Even when an embryo does successfully implant in the womb, pregnancy often ends in miscarriage. A significant fraction of the animals that are born die shortly after birth and some of those that survived have serious developmental abnormalities. Efficiency remains at less than one % out of some hundred attempts to clone an animal. These facts show that something is fundamentally wrong and enormous hurdles must be overcome before cloning becomes practical. Cloning researchers now tend to put aside their effort to create live animals in order to probe the fundamental questions on cell biology including stem cells, the questions of whether the hereditary material in the nucleus of each cell remains intact throughout development, and how transferred nucleus is reprogrammed exactly like the zygotic nucleus. Stem cells are defined as those cells which can divide to produce a daughter cell like themselves (self-renewal) as well as a daughter cell that will give rise to specific differentiated cells (cell-differentiation). Multicellular organisms are formed from a single totipotent stem cell commonly called fertilized egg or zygote. As this cell and its progeny undergo cell divisions the potency of the stem cells in each tissue and organ become gradually restricted in the order of totipotent, pluripotent, and multipotent. The differentiation potential of multipotent stem cells in each tissue has been thought to be limited to cell lineages present in the organ from which they were derived. Recent studies, however, revealed that multipotent stem cells derived from adult tissues have much wider differentiation potential than was previously thought. These cells can differentiate into developmentally unrelated cell types, such as nerve stem cell into blood cells or muscle stem cell into brain cells. Neural stem cells isolated from the adult forebrain were recently shown to be capable of repopulating the hematopoietic system and produce blood cells in irradiated condition. In plants although the term 『stem cell』 is not used, some cells in the second layer of tunica at the apical meristem of shoot, some nucellar cells surrounding the embryo sac, and initial cells of adventive buds are considered to be equivalent to the totipotent stem cells of mammals. The telomere ends of linear eukaryotic chromosomes cannot be replicated because the RNA primer at the end of a completed lagging strand cannot be replaced with DNA, causing 5' end gap. A chromosome would be shortened by the length of RNA primer with every cycle of DNA replication and cell division. Essential genes located near the ends of chromosomes would inevitably be deleted by end-shortening, thereby killing the descendants of the original cells. Telomeric DNA has an unusual sequence consisting of up to 1,000 or more tandem repeat of a simple sequence. For example,

chromosome of mammal including human has the repeating telomeric sequence of TTAGGG and that of higher plant is TTTAGGG. This non-genic tandem repeat prevents the death of cell despite the continued shortening of chromosome length. In contrast with the somatic cells germ line cells have the mechanism to fill-up the 5' end gap of telomere, thus maintaining the original length of chromosome. Germ line cells exhibit active enzyme telomerase which functions to maintain the stable length of telomere. Some of the cloned animals are reported prematurely getting old. It has to be ascertained whether the multipotent stem cells in the tissues of adult mammals have the original telomeres or shortened telomeres

**Key words :** Cloning, stem cell, tandem repeat, telomerase, telomere

## 核置換에 의한 cloning

Clone이라는 用語는 園藝분야에서는 오래 전부터 널리 쓰였다. 각종 球根類, 珠芽, 接插穗 등 營養器官을 분리, 繁殖시켜서 母本과 genotype이 똑같은 것을 다수 증식시켰을 때 이 集團을 營養系 즉 clone이라고 했다. 이렇게 營養繁殖시킨 것들은 본래의 母本과 유전적으로 똑같은 것을 증명한 유명한 例가 있다. Raspberry (나무딸기, 우리 나라의 覆盆子와 유사한 것으로 "라즈베리"라고 하고 p는 발음되지 않는다)의 우량품종을 영양번식시켜 전세계에 재배토록 했는데 이들이 어느 해 똑같은 시기에 모두 일시에 죽어, 당시 head-line news 거리가 되었다.

1970년대로 들어서면서 유전자나 특정 DNA segment를 일시에 대량 증식시키는 유전공학 기술이 개발되면서 clone이라는 용어가 다시 news 거리가 되었는데, 이 때에는 DNA를 微細操作하는 기술에 무게를 두어 clone을 gerund化해서 cloning이라고 했다.

Clone은 유전적으로 母體와 똑같은 다수의 집단에 대해 쓰는 용어이어서, 母體 닮은 것을 한두 개 얻었을 때 이것을 clone이라고 하는 것은 좀 이상하다. 요즘 哺乳動物 특히 가축에서 核置換에 의해 核을 제공한 母體와 같은 것을 얻을 수 있게 되어, clone 또는 cloning이 자주 紙上에 오르내리고 있는데, 이런 哺乳類의 cloning의 現實은 어떤지, 그 내막을 들여다보기로 하자.

몇 년 전 核置換에 의해 緬羊 Dolly (1997)를, 곧이어 置換用 核에 특정 유전자를 插入해서 Polly를 탄생시켜 온 세계 보도진을 흥분시켰다. 여기에 특기할 사실은 Dolly의 경우는 6年生 羊의 乳腺細胞 즉 成體羊의 分化細胞의 核을 써서 만들었다는 것이고 Polly의 경우는 置換에 쓸 核에 人間の 특정단백질 (factor IX protein)을 만드는 유전자를 끼워 넣음으로써, 태어난 Polly의 젖에 이 단백질이 대량

함유하게 만들었다는 것이다.

Dolly, Polly 이후 최근 2~3년간 세계 각국 生命工學界는 核置換에 의한 cloning에 전력, 그 간 山羊, 소, 돼지, 쥐, 토끼, 원숭이 등 많은 哺乳類들을 대상으로 시도해 봤는데 mass communication에서 떠드는 것 같이 그리 희망적이고 단순한 것은 아니고 또 각 동물마다 반응이 각각 다르다는 것이다. 현재로서는 『核置換에 의한 clone은 가능하고 또 그 理論的 根據도 확실하나 아직 모르는 것이 너무 많아 불확실하고 clone의 作出 및 이용 모두 비관적』이라는 것이다.

원숙 卵細胞 또는 受精卵에서 核을 제거하고 그 자리에서 體細胞에서 꺼낸 核을 插入한 후 胚發生을 시키는데, 수많은 核置換에서 정상 胚로 자라는 것은 극히 드물고 또 정상 胚도 代理母의 子宮에 着床 후 죽는 것, 胎兒로 자라다 도중 流産되는 것, 出生 후 곧 죽는 것이 대부분이고 出生해서 사는 것도 非正常의 것이 많다. 찬란한 업적이라고 紙上에 大書特筆하지만 실은 수많은 실패 후 한두 번 성공하는 것이다. 그 뒷면의 어두운 것은 보도되지 않아서 일반은 핵치환에 의한 clone 技術이 큰 기술혁신이라도 가져올 줄 알고 있으나 현실은 그렇지 않다. Clone은 똑 같은 것을 다수 만들었을 때 그 集團에 대해 쓰는 말이다. 核置換의 경우는 核을 제공한 母體와 유전적으로 같은 것을 대량 생산했을 때에 clone이라는 用語가 실감나게 들리지 병신 같은 것 한 두 마리 만들어 놓고 clone 云云은 적당하지 않다.

卵細胞에 插入된 體細胞 核은 수정란의 核이 核分裂, 卵割을 계속, 胚로 되어 나가는 식으로 reprogramme이 되어야 하는데 그것이 제대로 되질 않는다. 세포분열을 거듭 胚發生을 하려면 관련 유전자들의 連鎖 發現이 일사불란하게 이루어져야 하는데, 핵치환에서는 순조롭게 이루어지지 않을 것이다. 현재 정상 배발생이 안되고, 胚, 胎兒의 발육 정지, 早老를 포함한 非正常個體 出産 등의 原因을 여러 가지 각도에서 推定하고 있다. Cloning에 종사하는 cloner들은 모두들 핵치환 동물을 만들어 내는 일은 일단 뒤로 미루고 왜 cloning이 이렇게 힘든지 그 원인이 무엇인지의 기초연구에 전념하고 있다.

가축 중에서는 소가 가장 잘 되는데 현재 세계 각국에서

\*Corresponding author. Tel 041-862-5441(2)

E-mail ksh@hnseed.co.kr

核置換에 의해 만들어진 송아지가 300여頭나 된다. 소가 다른 哺乳類보다는 잘 되는 편이지만 이것도 수많은 시도 후에 한두 마리가 태어나는 것은 물론이다. 소의 경우는 태아의 폐가 비정상적으로 크고 또 胎兒, 出產한 송아지가 모두 큰데, 이것은 병적이고 비정상이라는 것이다. 우리 나라에서는 이것을 『크고 건강하다』고 보도하고 있는데 좀 답답한 생각이 든다. 앞에서도 말했었지만 핵치환에 의한 cloning분야에서 중요한 것은 지금은 만들어 내는 그 자체보다 관련된 기초연구가 더 시급한 때라고 할 수 있다.

核置換에 의한 clone作出은 1968년 Gurdon교수가 개구리 올챙이의 腸(腸)상피조직 세포에서 떼어낸 핵을 개구리의 除核된 卵세포에 移植, 成體 개구리를 만들어 sensation을 일으켰고 이 개구리를 Oxford frog라고 命名, 선전한 것이 嚆矢이다. 1977년에는 Xenopus 개구리의 albino 變異體의 핵을 정상 黑色 개구리의 除核 卵細胞에 插入, 30마리의 白色 개구리 clone을 만들었다. 1981년에는 쥐에서 核置換에 성공했는데, 이것은 哺乳動物이었다는 사실뿐 아니라 核置換 및 一連의 과정이 마치 曲藝師의 acrobatic feats를 보는 것 같아 head-line news 거리가 되었다. Illmensee and Hoppe는 灰色, 白色, 黑色 3종류의 쥐를 써서 『核은 灰色 쥐에서 抽出, 白色쥐의 수정란에서 核을 제거, 그 자리에 灰色쥐 核을 집어넣어 胚發生을 시키고 이 胚를 黑色쥐의 子宮에 着床시켰더니 태어난 것은 核을 제공한 灰色쥐와 똑 같았다』는 것이다. 생겨난 것의 phenotype은 核이 결정하는 것이고 卵細胞는 어떤 종류의 것을 썼건, 子宮은 어떤 代理母의 것을 빌렸건 아무 영향이 없다는 것을 증명한 셈이다. 오늘날의 지식과 기술로 보면 별 것 아니지만 그 당시에는 世人의 흥미를 환기시키기에 충분했다. 20년이 지난 오늘날의 cloning은 그 때에 비하면 모든 면에서 비약적 진전을 했다. 그러나 아직 모르는 것이 너무 많고 기초적인 연구가 절실히 필요하다. 한두 마리 만들어 가지고 大書 선전할 때도 아니다.

## Stem cell

Stem cell을 우리말로로는 간세포(幹細胞)라고 하는데 동물이나 人體조직에서는 오래 전부터 알려져 있는 用語이다. stem을 식물의 『줄기』의 뜻으로 알고 최근 줄기세포라는 말을 각종 mass comm.에서 쓰고 있는데 이것은 잘못이고 간세포가 맞는 말이다.

Stem cell은 세포분열해서 한편으로는 자기와 똑같은 stem cell을 만들고 다른 한편으로는 조직기관 특이의 分化세포를 만든다. 수정란 즉 接合子가 發生을 거듭하면서 stem cell의 分化능력에도 차이가 생긴다. 즉 수정란이 세포분열을 거듭, 胚가 되고 胎兒가 되고, 幼兒, 成人으로 되면서 각 分化된 조직에는 卵細胞에서 由來된 stem cell이 포함되게 되는데

發生. 각 段階에 따라 stem cell의 potency에 差等이 생긴다는 것이다. 수정란은 成體 모든 조직기관을 형성할 수 있기 때문에 totipotent stem cell이라고 할 수 있다. 수정란이 몇 번 세포분열을 해서 胞胚期의 胚 (blastocyst)가 되면 inner cell mass 略해서 ICM이라고 하는 세포집단이 생기는데 이 세포들은 發生이 약간 진행된 상태의 胚의 것이지만 수정란과 거의 같은 정도의 分化能을 가지고 있다. 즉 수정란과 같이 胎兒의 모든 세포로 分化될 수 있는 능력을 갖추고 있다. 단지 수정란처럼 胎盤을 형성하지는 못한다. 이 ICM을 pluripotent stem cell이라고 하고 이 ICM을 꺼내서 器內培養한 것을 embryonic stem cell 略稱 ES라고 한다. 이 ES는 ICM을 배양 증식시킨 것이지만 ICM과 같은 pluripotency를 보유하고 있고 수정란 못지 않은 分化能을 갖고 있기 때문에 이전에는 이 ES세포를 여러 실험에 이용해 왔다.

발생이 더 진행되어 胎兒, 幼兒로 되면서 stem cell의 分化能도 제한되게 된다. 가령 골수에 있는 조혈모세포를 hematopoietic stem cell이라고 하는데 이 stem cell은 특정 계통의 조직세포로만 分化하도록 어느 정도 세포의 운명이 결정된 상태이다. 이 stem cell은 분열해서 한편으로는 자기와 같은 stem cell을 만들고 다른 한편으로는 白血球, 赤血球細胞, 血小板 등 혈액의 여러 세포를 만든다. 神經系의 모세포인 neural stem cell은 분열해서 stem cell 이외에 神經계통의 여러 세포를 만든다. 각 기관표면을 싸고 있는 上皮組織에는 epithelial stem cell이 있어 계속 분열해서 上皮의 각 分化細胞를 만들어 낸다. 골수의 hematopoietic stem cell, 神經계의 neural stem cell, 上皮의 epithelial stem cell, 기타 각 기관 조직에 있는 stem cell들은 이와 같이 특정 계통의 조직 세포로만 分化되도록 운명지어져 있는데 이런 것을 multipotent stem cell이라고 한다. 이밖에 또 하나 類型이 다른 stem cell이 있는데 계속 정충(spermatozoa)만들도록 운명지어진 spermatogenic stem cell이 그것이다. 이런 것을 unipotent stem cell이라고 한다. 이와 같이 stem cell은 수정란 즉 totipotent stem cell, 胞胚 ICM과 같은 pluripotent stem cell, 각 조직 기관에 있는 multipotent stem cell, 그리고 特例에 속하는 정충모세포인 unipotent stem cell등으로 分類할 수 있다. 이 여러 단계의 stem cell은 수정란에서 발생이 진전함에 따라 分化能의 규모가 점점 축소 제한되게 된다. 이상이 기왕의 stem cell에 대한 지식이었다.

그런데 요즘 1~2년 사이에 stem cell에 관한 새로운 사실들이 속속 밝혀지면서 人間의 難治病 치료 分野에 새로운 희망을 갖게 해, 세상이 온통 stem cell로 흥분 상태이다. 本文은 원래 stem cell과 核置換에 의한 cloning과를 연결시킬 목적이었지만 각도를 달리해서 stem cell과 人間の 장기 이식과의 관계를 생각해 보기로 한다.

기왕에는 stem cell을 初期의 胚, 胎兒의 각 부위의 것을 이용하려 함으로써 윤리 도덕적 문제(ethical concern), 종교

계의 반발 (religious opposition)이 있었는데, 오늘날은 幼兒 뿐 아니라 成人의 각 조직의 stem cell이 속속 밝혀지면서 사정이 달라졌다. 최근에는 신경계의 stem cell, 腦組織內의 stem cell까지 밝혀내고 있다. 골수의 stem cell을 배양해서 白血病 患者의 골수에 이식할 수 있고 腦조직의 stem cell을 배양해서 Alzheimer 病, 권투선수 Mohammed Ali가 앓고있는 Parkinson 病 환자의 뇌에 이식할 수 있다. 또 이들 stem cell이 成人의 조직에서 발견되기 때문에 환자 자신의 stem cell을 배양해서 쓸 수 있어 他人의 장기 이식에서 경험하는 拒否反應을 걱정할 필요도 없다.

위에서 언급한 것보다 더 놀라운 사실은 stem cell을 배양 조건을 달리 해 줌으로써 stem cell의 분화능력을 자유자재로 변경시킬 수 있게 되었다는 것이다.

여섯째 우리의 stem cell에 대한 개념은 골수의 stem cell은 혈액의 여러 세포로 분화되고, neural stem cell은 신경계의 여러 세포를 만들고 근육조직 안의 stem cell은 근육의 세포들로 分化된다는 것이었다. 그런데 요즘은 이들 multipotent stem cell들을 배양조건을 달리 해 줌으로써 分化의 방향을 바꿀 수 있게 되었다. 근육의 stem cell에서 뇌세포를 만들고, 뇌에서 꺼낸 stem cell을 배양해서 관절 軟骨을 만드는 세포로 分化시킬 수 있게 되었다는 것이다. 오늘날 人類의 難治病이라는 것이 糖尿病, 關節炎, Alzheimer와 Parkinson's disease 등 腦疾患, 白血病 등 수없이 많은데 이들이 모두 患部조직의 손상, 퇴화, 파괴 때문에 생긴다. 그런데 이제는 아무 조직에서나 stem cell을 꺼내서 이것을 배양 증식시키되 특정 환부에 맞도록 세포의 성질을 변경시켜 그 환부에 이식, 퇴화·손상된 부위를 메울 수 있게 되었다. Stem cell을 마음대로 변화시킬 수 있다는 사실에 너무 흥분, 배양조건 조절을 잘못해서 뇌에 집어넣은 세포가 손상된 뇌세포를 만들지 않고 이빨이나 뼈를 만들고 肝에 넣은 세포가 근육조직을 만드는 실수도 있을 것이라고 즐거운 농담을 하는 사람도 있다.

植物에서는 앞서서도 언급한 바와 같이 stem cell이라는用語는 안 쓰지만 수정란과 같이 全體形成能을 가진 totipotent stem cell에 해당되는 세포들이 많다. 눈 (芽)이나 新梢 生長점의 頂端分裂組織의 L<sub>11</sub>層의 세포들은 후에 生殖生長으로 轉換하면 花器의 大, 小孢子母細胞를 형성해서 次代를 만드는 데 관여하고 胚珠 胚囊을 둘러싼 珠心體細胞들은 胚發生해서 不定胚 (adventive embryo)를 만들기 때문에 totipotent stem cell에 해당한다. 또 식물은 기관 각 부위에서 不定芽 (adventive bud), 潛芽 (latent bud)들이 생기는데 이들의 始原細胞도 동물의 totipotent stem cell에 비유할 수 있다.

## Telomerase

세포분열할 때마다 일반 체세포의 核內 DNA의 길이가 末端 (telomere)에서 조금씩 짧아진다. 분열하는데 긴 DNA 상태로는 불편해서 각 DNA분자는 coiling, looping되어 核 DNA가 분열하는 두 세포에 均等配分하기 편하도록 濃縮되는데 이 DNA의 농축된 상태의 것을 染色體라고 한다. 그러므로 세포분열 할 때마다『DNA분자의 末端部가 짧아진다』는 것을 『染色體의 末端部가 짧아진다』라고도 해도 좋다.

세포가 분열하려면 그에 앞서 DNA의 replication (複製)이 일어나야 하는데, DNA replication에는 짧은 길이의 RNA primer가 필요하다. 복제 후 RNA primer는 除去되는데 이로써 새로이 생긴 DNA사슬의 末端部에는 5' end의 빈 자리가 생긴다. DNA 합성은 5' → 3' 방향으로 이루어지기 때문에 5' end를 메울 방법이 없다. 즉 세포가 분열할 때마다 RNA primer의 길이 만큼씩 짧아진다는 이야기가 된다.

DNA분자 즉 염색체는 수 千個의 유전자로 되어 있기 때문에 염색체의 길이가 분열할 때마다 짧아지면 그 세포, 조직은 죽게 되고 나중에는 그 개체가 죽는 것은 물론이거니와 代代로 염색체 길이가 짧아지면 種族이 滅種될 것이다. 이런 일이 人間을 포함한 모든 生物에서 일어나기 때문에 어떤 대책이 마련되지 않으면 지구상의 生物은 모두 죽어버릴 것이다.

그런데 生物은 DNA의 길이 즉 염색체의 길이가 짧아져도 ①일생동안 아무 지장 없이 살아 갈 수 있게 되어 있고 또 ②代代로 종족이 번창할 수 있도록 방어 장치를 만들어 놓고 있다.

DNA분자의 末端部位를 telomere라고 하는데, 여기는 非遺傳子性的 특수구조로 되어 있다. 즉 몇 개의 base로 된 짧은 單位의 simple-sequence repeat의 microsatellite DNA로 되어 있다. 사람의 염색체 말단은 TTAGGG 單位로 된 DNA가 250-1,500 copy 반복배열되어 있는데 조직·기관에 따라 copy수가 다르다. 이런 末端構造는 대단히 conservative해서 모든 척추동물은 똑같이 TTAGGG로 되어 있다. 식물의 경우는 많은 조사가 아직 이루어지지 않아 확실치 않으나 현재까지 알려져 있는 식물의 것은 모두 TTTAGGG이다. 末端部 短小化 復元문제를 처음 纖毛性 原生動物 Tetrahymena를 재료로 해서 연구가 시작되었는데 이 하등동물의 것은 TTGGGG로써 척추동물이 되면서 G가 A로 바뀌었을 뿐이다.

DNA의 末端部位가 이와 같은 非遺傳子性的 특수구조로 되어 있기 때문에 生物의 일생 동안에 세포분열을 여러 번 거듭, DNA 길이가 점진적으로 짧아져도 이런 특수구조가 없어지는 것이지 유전자에는 영향을 미치지 않기 때문에 세포에는 영향이 없다. 그러나 人間の 경우는 사정이 좀 다르

다. 사람은 Chimpanzee, Orangutan, Gorilla 등 anthropoid와 더불어 이 지구에 태어났는데 이들의 평균 수명은 40년 전후이다. 그리고 DNA末端이 점진적으로 짧아져도 유전자領域은 영향을 안 받아 原始人間이 일생을 살아가는데 별 지장이 없었을 것이다. 그러나 文明人間이 되면서 우리 수명을 70~80년으로 延長시키다 보니 DNA의 遺傳子性領域이 침범되어 세포가 죽고 조직이 老衰하고 그로 인해서 여러 가지 成人病에 걸리게 되었다. 人間은 40~50歲 이후 老人이 되면서 이와 같이 세포가 계속 죽기 때문에 모든 조직 기관이 점진적으로 작아진다.

우리 몸의 모든 체세포가 점진적으로 죽어 가지만 여기에 예외가 있다. 다음 世代를 만들 精, 卵細胞를 만드는 데 관여하는 germ line의 세포들은 분열을 계속해도 DNA의 端部가 짧아지지 않는다. 즉 5' end를 메우는 機構를 가지고 있다. germ line에서는 telomerase라는 효소를 만드는 유전자가 發現되는데 이 효소는 RNA와 단백질과의 복합체이다. 이 telomerase에 결합된 RNA에 의해 DNA의 5' end가 메워지게 되는데 그 자세한 기구는 著者의 論文 『減數分裂, 最近의 進歩(II)』 (未發表)에 그림과 더불어 자세히 설명되어 있으니 後日 참고하길 바란다.

이와 같이 germ line의 생식세포는 DNA의 短小化가 안 되고 항상 정상 길이를 유지할 수 있으나 일반 체세포에서는 그 효소 유전자가 발현이 안 되어 분열할 때마다 DNA의 길이가 줄어든다. 체세포 중에는 例外가 있는데 그것이 癌細胞이다. 이 세포에서는 telomerase 효소를 만드는 유전자가 발현, DNA가 정상길이를 유지할 수 있어 세포가 계속 살아갈 수 있다. 사람의 일반 體細胞를 器內培養하면 분열을 계속하다가 분열을 중지 死滅하지만 암세포는 계속 왕성히 분열하면서 살아간다. 유명한 例는 HeLa cell인데 이 세포는 세계 각국 연구실에 分讓되어 50년 가까이 器內培養下에 생명을 유지 분열을 계속하고 있다. 이 세포는 子宮頸口癌의 女患者에서 1953년 조직을 떼어 내서 배양했는데 지금까지 계속 분열하고 있다. telomerase 효소에 의해 정상 염색체 길이를 유지할 수 있기 때문이다. 이 여자의 이름이 Helen Lane이어서 그 initial을 따서 HeLa cell이라고 했다.

Telomerase 효소와 관련된 연구는 癌腫과의 관계도 있어 최근 人體醫學에서 많이 연구되어 있지만 植物에서는 지금 시작단계이다. 염색체 길이가 정상을 유지하려면 telomerase 효소의 합성이 필요하기 때문에 식물에서는 部位別로 telomerase 유무를 조사하고 있다. 수정란의 胚發生 초기에는 telomerase가 많이 검출되지만 발생이 진행되면서 점점 감소한다든가, 휴면종자에는 이 효소가 없지만 종자가 발아함에 따라 증가한다든가, 조직편 (explant)을 기내배양해서 脫分化시키면 telomerase가 검출된다는 등의 보고가 있다.

사람의 경우 神經系의 세포처럼 분열능이 없는 것도 있지만 대부분의 조직 세포는 분열능을 가지고 있다. 여기에 대해 식물의 경우는 식물체 거의 전부의 체세포가 분열능을 상실

하고 오로지 성장점과 유관속의 형성층 세포만이 세포분열을 할 수 있다. 물론 식물조직이 상처를 입으면 損傷 hormone을 生成, 分化細胞가 脫分化되어 세포분열을 하고 또 조직편을 auxin을 포함한 배지로 器內培養을 하면 역시 脫分化되어 분열능을 되찾는 수는 있다.

눈 (芽)이나 新梢 성장점 頂端分裂組織의 tunica 第2層 (LII층)의 몇 세포는 후에 花器內의 大, 小孢子母細胞, 精, 卵細胞를 만드는 始原細胞가 되기 때문에 이 세포들은 이론상으로 그 식물 고유의 염색체 길이를 保有하고 있을 것이라고 생각된다. 다시 말해서 telomerase 효소를 만드는 유전자가 이 세포들에서는 발현될 것이다.

식물에는 不定胚, 不定芽 발생을 통해서 증식하는 경우도 흔히 있는데, 전자는 胚珠 珠心 體細胞의 분열에 의해 만들어지고 후자의 不定芽 (潛芽 포함)는 식물체 여러 곳에서 발생하는데 이들의 시원세포에서도 염색체의 短小化 현상은 없으리라고 생각된다.

### 核置換 動物의 早老現象

핵치환에 의한 동물 cloning에 있어서 어떤 조직의 세포 핵을 썼는지를 보면 成體의 granulosa, 胎兒 또는 成體의 fibroblast, 成體의 cumulus, 成體 卵管 上皮組織, 胎兒의 生殖細胞, 成體 筋肉組織, 成體의 乳腺組織, 胚의 上皮組織 등으로 되어 있다. 이들 조직을 배양해서 핵을 취했는데, 그 세포가 stem cell인지 stem cell에서 由來된 分化細胞의 것인지 명시되어 있지 않다.

Stem cell은 핵의 potency가 受精卵의 핵의 것과 가장 가까우나 stem cell의 종류에 따라 차이가 있다. 수정란의 핵은 totipotent한데 胚發生이 진행되고 胎兒가 되면서 stem cell의 potency는 점점 低下된다. 즉 수정란의 핵은 totipotency를 보유하고 ICM 由來의 stem cell은 전자보다 좀 못한 pluripotency를, 胎兒나 成人각 조직의 stem cell은 더 낮은 multipotency를 가지고 있다. 이런 세포들의 염색체 端部도 短小化되는지 아니면 정상 길이를 보유할 수 있는 장치가 되어 있는지 확실치 않은데, cloning에 의해 태어난 동물들에서 早老현상이 나타난다 하니 치환된 핵의 telomere 길이의 정상여하가 염려된다.

### 인용문헌

#### 核置換 관계

McLaren A (2000) Cloning: pathway to a pluripotent future. Science 288: 1775-1780  
 Pennisi E, Vogel G (2000) Clones: a hard act to follow. Science 288: 1722-1727

Randall SP (2000) Pigs is pigs. *Science* **289**: 1886-1887

Stem cell 관계

Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Kalstrom H, Lendal U, Frisen J (2000) Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* **288**: 1660-1663

Gage FH (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* **287**: 1433-1438

Kooy K, Weiss S (2000) Why stem cells? *Science* **287**: 1439-1441

Slack JMW (2000) Stem cells in epithelial tissues. *Science* **287**: 1431-1433

Snyder EY, Vescovi AL (2000) The possibilities/perplexities of stem cells. *Nature Biotech* **18**: 827-828

Watt FM, Hogan BLM (2000) Out of Eden : stem cells and their niches. *Science* **287**: 1427-1430

Weissman IL (2000) Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barrier and opportunities. *Science* **287**: 1442-1446

Telomerase 관계

Blasco MA, Lee HW, Hande PM, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW (1997) Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* **91**: 25-34

Bodnar AG, Oullette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE (1998) Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* **279**: 349-352

Buchkovich KJ, Greider CW (1996) Telomerase regulation during entry into the cell cycle in normal human T cells. *Mol Biol of the Cell* **7**: 1443-1454

Fajkus J, Kovarik A, Kralovics R (1996) Telomerase activity in plant cells. *FEBS Letters* **397**: 307-309

Fajkus J, Fulneckova J, Hulanova M, Berkova K (1998) Plant cells express telomerase activity upon transfer to callus culture, without extensively changing telomere lengths. *Mol Gen Genet* **260**: 470-474

Fitzgerald MS, McKnight TD, Shippen DE (1996) Characterization and developmental patterns of telomerase expression in plants. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**: 14422-14427

Greider CW (1998) Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 90-92

Killan A, Heller K, Kleinhofs A (1998) Developmental pattern of telomerase activity in barley and maize. *Plant Mol Biol* **37**: 621-628

Riha K, Fajkus J, Siroky J, Vyskot B (1998) Developmental control of telomere lengths and telomerase activity in plants. *The Plant Cell* **10**: 1691-1698

(접수일자 2000년 11월 2일)