

특/별/기/고

The DNA Structure Made Watson and Crick



Division of Biology
California Institute of Technology
최 상 돈
schoi@caltech.edu

Genome의 Start

Watson과 Crick이 1953년 4월에 발표한 DNA 이중나선 구조는 (1953, Nature 171:737) 이후 계속된 유전자 연구들의 기반이 되어 오늘날의 Genomics를 탄생시켰다. James Watson은 1950년 Indiana University에서 Ph.D. 학위를 받고 1951년 영국 Cambridge University의 Lawrence Bragg Lab에서 crystallography를 배운다. 거기에서 대학원생으로 있던 Francis Crick을 만난 것이 DNA 이중나선 구조 역사의 시작이었다. 이들은 미국 Caltech의 Linus Pauling에 의해 제안되었던 핵산 구조에 대한 manuscript를 공개되기 전에 (1953, Proc. U.S. Nat. Acad. Sci. 39:84) 미리 보고 나름대로 이견을 갖고 있다가, 때마침 Rosalind Franklin에 의해 만들어진 X-ray crystallography image가 Maurice Wilkins에 의해 이들에게 전달되었고, 이를 통해 자신들의 이론에 확신을 갖게 되었다. 추가적인 데이터를 기약하며 서둘러 발표된 Nature paper는 2 페이지에 걸쳐 있지만 실제로는 1 페이지 분량에 불과한 이론의 제시였다. 이때 Watson의 나이는 24세, Crick의 나이는 36세였다. 젊은 postdoc과 나이트 대학원생. 오늘날 젊고 유능한 과학도에게 Watson의 비유를, 나이 들어서도 끊임 없이 정열적으로 학업하고 있는 과학도에게 Crick의 비유를 들어 격려하는 이유가 여기에 있다.

1962년 Watson과 Crick은 Maurice Wilkins와 함께 Physiology 또는 Medicine 부문에서 노벨상을 받게 된다. 훗날 Watson은 자서전적인 소설 "The Double Helix" (1968)를 집필해 그의 과학적 직관(intuition)을 젊은 과학자들에게 나누어주었다. 세월은 어쩔 수 없는 듯, 필자가 1997년에 만난 Watson은 이미 노인의 모습이 역력했으며 아직도 자신의 책에 sign을 해 돌려주는 것을 즐겁게 여기고 있었다.

Watson은 Cold Spring Harbor Laboratory(CSHL)를 현재 까지 운영해 오고 있다. 1999년 11월에 CSHL에서 녹화된 Watson의 "Discovering the Double Helix" 강의를 online으로 볼 수 있으니 때마침 DNA구조 발견 50주년을 기념해 독자들에게 한번쯤 들도록 권하고 싶다(<http://www.cshl.org>). Crick은 Salk Institute for Biological Studies의 president emeritus로 있다. Crick은 1974년 Nature에서 (Nature 248, 766) 다음과 같이 언급하고 있다. Watson과 Crick이 DNA 구조를 만든 것이 아니고, DNA 구조가 Watson과 Crick을 만들었다고(The DNA structure made Watson and Crick). 그가 무슨 의미로 말을 했던 사실 아닌가.

Genome의 Complexity

녹내장(glaucoma)에 걸린 사람은 전세계에서 7천만, 이중 10%인 7백만 정도가 녹내장에 의해 시력을 상실했다 (2003, Science 299:1527). Optic nerve가 2백만 개가 넘는 axon을 통해 signal을 두뇌에 전달하는데 녹내장에 걸린 사람은 이 axon이 단계적으로 손상된다. 손상된 optic nerve는 재생되지 않아 아직도 그 치료 방법이 없는 상태이다 (2002, Curr. Opin. Ophthalmol. 13:61). Retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, cone dystrophy와 Oguchi's disease(야맹증)와 같은 retinal degeneration 질환들은 visual signal에 관여하는 각각의 구성요소들의 변이에 의해 유발된다. 이 질환들의 공통점은 photoreceptor cell들의 apoptosis이다.

모든 포유류의 retina에는 두 종류의 photoreceptor, 즉 rod와 cone이 있다. Rod는 어두운 곳에서의 시력에 관여하고, cone은 밝은 빛 하에서 색채를 구분할 수 있게 한다. Rod와 cone은 시각적 정보를 신경 신호로 전환할 뿐만 아니라, 주변의 밝기에 따라 빛에 대한 감수성을 조정하기도 한다. 신호 전달을 위해 외부에서 공급되는 것은 비타민 A로부터 유래한 chromophore, 11-cis retinal뿐이다. 나머지는 체내에 존재하는 각 구성 성분들의 몫이다. 빛이 photoreceptor의 outer segment에 흡수되면 photopigment인 rhodopsin이 metarhodopsin II (Rh*)로 변화되고 Rh*는 heterotrimeric G protein인 transducin을 활성화, 이는 다시 cyclic nucleotide phosphodiesterase를 자극,

Korea Genome Organization

특/별/기/고

diesterase는 cGMP를 분해, cGMP 농도의 저하는 outer segment plasma membrane에 있는 channel을 열어 Ca²⁺의 influx를 유발하고 관련 신호를 전기적 신호로 전환한다. 빛의 양이 변하면 photoreceptor는 자율적으로 신호전달의 증폭정도를 조절하는데, 이를 빛에의 적응(light adaptation 또는 background adaptation)이라고 하며, 이때에 관여하는 2차 전달 물질이 바로 빛에 의해 감소된 Ca²⁺의 농도이다. Ca²⁺의 농도 조절을 통해 guanylyl cyclase 및 rhodopsin kinase의 참여 속도를 통제하는 등 많은 반응에 관여한다. 보고에 따르면 (2001, Neuron 29:255) cone의 cyclic nucleotide gated (CNG) channel의 cGMP에 대한 감수성이 circadian rhythm에 따라 달라진다고 한다. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II나 Erk를 억제시키면 CNG channel의 cGMP에 대한 친화력을 변화시켜 circadian rhythm이 깨지게 되는데, 아무 때나 올려대는 수탉의 경우가 이렇지 않은가 싶다. 나설 때 안 나설 때 구분 못하는 흑자도 이런 경우는 아닐까?

아무튼 빛이 눈에 들어가서 보이는 반응은 (photon 하나에도 민감하다) 이와 같이 체계적인 cascade를 통해 복잡하게 반응한다. 이밖에도 아직 우리가 그 기능을 알지 못하는 수많은 유전자들이 직간접적으로 관여하고 있다. Low light (450 lux), high light(6,000 lux) 및 한두 유전자가 결손된 retina에서 보이는 반응은 그림 1에 나타낸 바와 같이 수백개 유전자들의 복잡하고도 총체적인 반응이다. 조절되는 유전자들의 기능도 다양하다 (그림 2). 생명현상은 그리 단순하지 않다. 실제로 많은 연구들이 설명해왔듯이 유전자 A가 변하면, B 그리고 C, 이런 식으로 생명현상이 진행되진 않는다. Genome의 complexity는 우리가 날마다 살아가는 실제 상황인 것이다.

Genome의 Sensitivity

백년 이상을 생존한 서로 관련이 없는 일단의 사람들의 유전자를 연구한 결과 공통점이 있었다 (2003, PNAS 100:1116). 그들의 미토콘드리아 DNA에 동일한 돌연변이(C150T)가 일반인보다 5배 더 빈번히 존재하였다. 이 돌연변이가 미토콘드리아의 복제를 가속화하여 노화에

의해 손상 받은 것을 신속히 대체함으로써 보다 오래 살아남는 데에 유리하다고 제안하고 있다. 돌연변이가 유전되었는지를 알아본 결과 어머니로부터 물려받은 경우도 있었고 중간에 돌연변이가 일어난 경우도 있었다. 미토콘드리아는 우리가 섭취한 에너지를 태워서 ATP (세포 속에서 통용되는 화폐와 같은 존재)를 만들어 내는 일종의 화력 발전소와 같은 기관이다. 오로지 어머니를 통해서 자손에게 전달되는 미토콘드리아는 한 세포 내에 수백 개 내지 수천 개가 존재한다. 미토콘드리아 DNA는 돌연변이율이 높다. 그런 변이들은 해로운 수도, 이로울 수도, 또는 아무런 영향이 없을 수도 있다. 이런 돌연변이들의 정확한 생리학적 효과가 무엇인지 밝혀질 때 SNP (single nucleotide polymorphism)의 묘미도 알게될 것이다.

Genome의 Evolution

c-fos는 한마디로 약방의 감초이다. 필자의 20여 개 project 중 거의 대부분에서 c-fos를 만나고 있다. c-fos 유전자는 1980년대에 발견되어 (1983, Cell 32:1241) 끊임없이 연구되어 왔으나 아직도 그가 하고 있는 기능은 매년 새롭게 발견되고 있다. c-Fos와 c-Jun 단백질은 leucine zipper를 통해 AP-1 transcription complex를 형성한다. AP-1은 상당수의 생물학적 과정, 예를 들면, 세포 증식, 분열 및 발달과, 기억 형성, apoptosis, 스트레스 반응, 발암 등에서 핵심 조절인자로 알려져 있다. c-fos는 적은 양으로 존재하고 있다가 자극에 의해 신속히 유도되고 대부분의 경우 수분에서 수십 분 사이에 사라진다. c-fos knockout mouse는 체구가 작고 치아가 없으며 면역 시스템에 장애가 있어 쉽게 병이 든다. NCBI의 PubMed에 c-fos를 search해보면 12,300개이상의 item이 등장한다. c-fos 기능의 다양성을 짐작할 수 있다. 한두 개의 유전자가 이렇게 많은 역할을 하고 있다면 과연 인간의 진화는 어디를 향해 가고 있는 것일까? Gain-of-function, 아니면 loss-of-function? 우리가 일상을 살아가는데 3만개의 유전자, 8만개의 transcript가 다 필요할까? 아니면 그 중에 일부는 DNA 상에만 존재하고 아직 단백질로는 한번도 등장해 본 적이 없는 것은 아닐까? c-fos처럼 드라마마다

특/별/기/고

등장하는 주연 배우가 있는 반면 끊임없이 조연만 하다가 일부는 사라져 가는 진화의 와중에 있는 것은 아닐까? 아무렴 새로 기능을 얻는 것 보단 잃어버리는 게 용이해 보인다.

The Stories behind Genome Studies

Genome 연구의 현장에 있다보면 문헌에는 기록되지 않는 gossip 같은 것들이 있다. 뉴스니 몇 마디 해도 refresh 면에서 해는 되지 않을 듯.

Celera가 sequencing한 인간 유전체 염기 서열에 사용된 DNA는 무작위로 선별한 5명의 donor의 것을 사용한 것으로 보고되었지만 (2001, Science 291:1304), 실제로 사장인 Craig Venter 자신의 DNA가 주 source 이었던 것으로 알려져 있다. 1990년대 중반 Caltech에서 개발되고 만들어져 human genome project에 사용되었던 BAC library중의 하나는 관련자중 어떤 사람의 것이었다. 필자도 한국인의 genomic DNA를 포함시키려 생명공학연구원에 연락을 취했던 점을 감안해 보면 모든 과학자들이 과학을 연구하려는 이면에 자신을 연구하려는 본심이 숨어 있음은 어쩔 수 없는가 보다. 한편 필자를 위시해 당시 human genome sequencing을 위해 수백만 개의 BAC clone을 만들어 주었던 Caltech 그룹과 Roswell Park Cancer Institute의 Pieter de Jong 그룹은 처음 발표 시(2001, Nature 409:860) author에서 누락되어 있다가 뒤늦게 교정 발표하는 (2001, Nature 412:565) happening도 있었다.

1994년 필자에 의해 만들어져 *Arabidopsis* genome project에 사용되었던 TAMU BAC library는 창가에서 자라고 있던 5개의 *Arabidopsis*로부터 재미 삼아 만들어 졌다. *Arabidopsis*의 크기를 아는 사람이라면 얼마나 부질없는 시작이었는지 짐작할 것이다.

Pieter가 사용하고 있는 pBACe3.6의 backbone은 원래의 BAC vector 개발자였던 Hiroaki Shizuya의 첫 BAC vector에 (Hiroaki는 준 적이 없다고 하는데도) selection marker sacBII 유전자를 집어넣은 것으로 훗날 둘 사이는 genome project의 경쟁자로서 사이가 벌

어졌다. 이들 외에 genomics의 거물급 노장간에도 누구와 누구는 사이가 안 좋고, 누구와 누구는 실제 공동 연구 사실이 없어도 이해관계상 paper에 author로 넣어 준다. 이름을 밝힐 수는 없지만, 노학자들 간에 사이가 좋고 안 좋고의 주된 원인은 자주 서로 존중을 해주었느냐 혹은 자존심을 건드렸느냐이다. 과학도 인간이 하는 것이라서 훌륭한 과학자는 인간적인 관계도 원만해야 하나보다. 늘 그랬듯이.

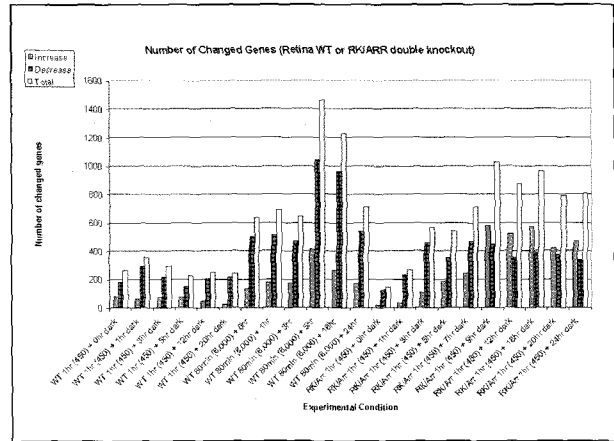


그림 1. Wild type 또는 rhodopsin kinase/arrestin 유전자가 결손된 mouse retina에서 low light (450 lux) 및 high light (6,000 lux)에 의해 반응을 보이는 유전자들의 개수.

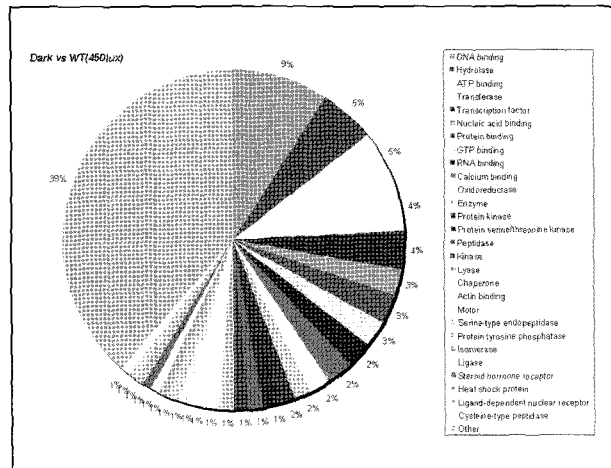


그림 2. Wild type의 mouse retina에서 low light (450 lux)에 의해 조절되는 유전자들의 기능별 분류.