

P607

Molecular Evolution and Phylogeny of HERV Elements in Primates

김 희 수

부산대학교 자연과학대학 생물학과, 부산 609-735

영장류는 prosimian (원시원숭이, 로리스, 여우원숭이, 갈라고)과 anthropoid (유인원숭이)로 나뉘고, 유인원숭이는 광비류(신세계 원숭이; 마모셋, 타마린, 다람쥐원숭이, 카푸친, 거미원숭이, 올빼미원숭이)와 협비류(고등영장류-인간, 침팬지, 고릴라, 오랑우탄, 긴팔원숭이: 구세계원숭이-중국원숭이, 일본원숭이, 대만원숭이, 필리핀원숭이, 시니카원숭이, 본넛원숭이, 맨드릴, 배분)로 구성된다. 이들 영장류의 진화과정에서 레트로바이러스가 숙주의 게놈내로 점차 들어와 그들 유전자의 영역을 확장시켜 나아갔다. 이러한 레트로바이러스를 내생레트로바이러스 (endogenous retrovirus; ERV)라 한다. 대부분의 내생레트로바이러스의 유전자들은 약 3300-5500만년 전에 삽입된 것으로 밝혀졌으며, 멘델식 유전에 의해 부모로부터 자손에게로 전해지고, 진화과정을 거치면서 바이러스의 기능이 상실되어 바이러스 입자를 생성하지 못하지만 세포내에서 전사-역전사-삽입과정을 거치면서 다수의 복사본으로 존재한다. 인간의 전체 게놈상에서는 약 8%정도가 내생레트로바이러스 (HERV)로 구성되며, 최근 계속하여 증폭되어져만 들어지고 있다. HERV는 promoter활성을 가지는 LTR elements와 구조적인 유전자 gag-pol-env로 구성되며, 약 8-9kb의 길이를 가지고 있고, 조직 및 세포 특이적인 발현을 하기도 한다. 이들은 LTR elements의 바로 뒤에 존재하는 PBS (primer binding site)에 상보적으로 결합하는 tRNA에 따라 HERV-I, HERV-K, HERV-W 등으로 분류된다. 이러한 HERV elements는 영장류의 진화과정동안 자유롭게 증폭되어 왔으며, 독립적으로 평행진화의 양상을 보였다. 또한 이들은 게놈 내에서 여러 곳으로 위치를 옮겨다니며 뉴클레오타이드의 위치를 변화시키거나, DNA 메틸화에 영향을 줌으로서 염색체의 구조를 변경시킬 수 있다. LTR elements는 TATA box와 전사조절 부위(HRE, enhancer)를 가지고 있어, 주요기능을 가지고 있는 인접유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 유전자 발현 양상의 변화는 나아가 생물체의 발생과정상에서도 다양한 영향을 줄 수 있다. 배양세포에서는 염색성 사이토카인 및 호르몬에 의해 HERV의 발현이 영향을 받기도 한다. 따라서 영장류의 진화과정에서 삽입된 내생레트로바이러스로 말미암아 다양한 종류의 질병 (신경정신 분열증, 남성불임, 다발성 경화증, 류미티스 관절염, 당뇨병, 암 등)과 연루되어 있으며, 유전적 다형현상 및 종분화 등을 유발한다. 인간-침팬지-고릴라와의 삼각관계에 대해서, 인간-침팬지, 침팬지-고릴라, 고릴라-인간에 대해 논란이 되어왔으나, 인간과 침팬지가 더욱 가까운 유연관계에 있음이 명확하게 밝혀졌다. 최근 인간과 침팬지의 게놈프로젝트의 연구결과 인간과 침팬지가 98.7% 염기서열의 동질성을 보였다. 1.3% 염기서열의 차이가 오늘날 인간을 이렇게 변화시켜왔다. 염기서열만의 차이가 아니고, 인간과 침팬지와 또 다른 차이점은 뇌용량, 염색체수 및 유전자 발현양상 등이다. 인간만이 가진 것은 무엇인가? 최근, 침팬지에서는 존재하지 않고 인간만이 가지고 있는 유전자 하나가 동정되었는데 PCDHY이다. 이 유전자는 Y염색체의 Yp11.2영역에 자리잡고 있으며, 원래 X염색체의 Xq21.3영역에서 증폭되어 약 20만년 전에 Y염색체로 옮겨 온 것으로 추정한다. Y염색체로 옮겨온 PCDHY유전자는 뇌조직에서 강하게 발현하고 있으며, 언어, 말하기 등에 연루되어 있는 것으로 추정하고, 정신분열증의 후보후전자가 아닌가라고 생각되어지고 있다. 이러한 PCDHY/Y유전자의 사이에는 HERV-H패밀리가 삽입되어져 있다. PCDHY-PCDHX유전자 구조의 비교분석에 의하면, PCDHY유전자에서 exon7, exon 8, HERV-HX3가 결손되어 있음을 알 수 있다. 인간의 특이한 염기서열은 HERV-K로부터 유래된 solitary LTR elements (AC002350, AC002508, AC002400)에서도 탐지되었다. 이러한 LTR element는 Xq26에서도 동정되었다. HERV-K LTR elements로부터 유래된 SINE-R retroposon 패밀리가 존재하는데, 이들 또한 다수의 복사수로서 존재하고 있고, 인간에게서만 유일하게 있는 SINE-R.C2 retroposon이 염색체 6p21.3영역에 있는 C2유전자의 제 3인트론에 자리잡고 있다. 정신분열증의 후보 영역인 Xq21.3영역에서 2개의 레트로포존 HS307과 HS408이 동정되었는데, 이 중 HS307이 SINE-R.C2와 가까운 유연관계에 있는 것으로 알 수 있었다. 인간의 게놈 전체적인 분석의 결과에서는 이와 같은 패밀리가 많은 복사의 수로 존재하는 것으로 밝혀졌다. 침팬지의 경우는 어떠한가? 침팬지에서도 그들만이 가지고 있는 LTR element가 면역을 담당하고 있는 HLA유전자에서 동정되었다. 이처럼, 인간과 침팬지 게놈의 비교분석에서 인간만이 가진 영역, 또는 침팬지만이 가진 영역이 있음을 알 수 있고, 이들의 기능 및 역할에 대해서는 계속하여 연구해야 할 것이다. 인간내생레트로바이러스 유전자가 인간의 뇌조직에서 발현되고 있다. HERV-W, HERV-K, SINE-R, LTR elements 등이 다수 발현되고 있는 것으로 탐지되었다. 이들 패밀리들은 뇌의 중추신경계에서 활동적 양상이 보여 정신분열증의 발달과 연루되어 있는 것으로 추정하고 있다. 다발성경화증 환자에서 탐지된 MSRV, 또한 HERV-W의 패밀리에 속한다. 실제적으로 정신분열증 환자에서 SZRV-1이라는 레트로바이러스가 분리 동정되었는데, 이 바이러스도 HERV-W패밀리로 분류된다. 더욱이 흥미있는 것은 HERV-W env유전자의 단백질 산물인 syncytin이 인간의 태반 형성에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 보고되었다. 이렇게 HERV elements는 우리의 체내에서 좋은 역할을 하기도 한다. 그러나, 어떤 적당한 환경에서는 문제를 야기시켜 질병을 유도하기도 하는 양면성을 가지고 있어, 이들에 대한 연구는 영장류와 더불어 계속 연구되어야 할 분야라고 사료된다. 인간의 암세포 18종류에 대해 HERV-W gag, pol, env유전자에 대한 발현 패턴을 조사하고, 정상조직에서 얻은 연구결과와 상호 비교 분석해 보면, 암세포와 정상적인 조직세포간의 HERV 유전자의 발현 양상이 다를 수 있다. 이 연구결과는 곧 실질적인 암환자의 샘플에 적용시킬 수 있으며, 다른 종류의 HERV패밀리에 도 각각 비교 분석하면 암세포의 마커 개발이 가능할 것으로 사료된다. 따라서, 신속한 암세포의 동정과 그 치료법까지 연구가치가 충분히 있다고 할 수 있겠다. 영장류의 진화과정에서 삽입된 내생레트로바이러스의 정확한 정체와 기능을 이해하기 위해서는, 비교유전체학, 게놈정보학, 진화 및 계통분류학 영역의 많은 지식이 요구된다. 나아가 “인간이란 무엇인가” 라는 과제에 도전하기 위해서는 영장류학 (primatology)이라는 학문이 한국의 땅에 뿌리를 내려 정착해야 할 것이다.