

인간 X염색체 완전 해독.. 유전성 질환 치료길 열려

글_이주영 연합뉴스 기자 scitech@yna.co.kr



남녀의 성을 결정하는 성염색체 가운데 여성을 나타내는 X염색체가 미국, 영국, 독일 과학자들이 참여한 공동연구팀에 의해 완전 해독됐다. 영국의 웰컴트러스트 생거연구소와 미국의 베일리 의과대학, 독일 막스 플랑크 분자유전학 연구소, 미국 워싱턴 대학 게놈 배열 연구소 등 국제공동연구팀은 과학저널 3월 17일자에 X염색체 분석결과를 발표했다.

이 연구에서 X염색체에는 전체 인간게놈에 존재하는 유전자의 약 4%에 해당하는 1천98개의 유전자가 있음이 확인됐다. 더욱 중요한 것은 이 염색체가 유전형질과 인간질환과의 관계에 있어서 인간 게놈 중 가장 특이한 유전자들을 가지고 있다는 사실이 밝혀진 것이다.

공동연구팀을 이끈 영국 웰컴 트러스트 생거연구소의 마크 로스 박사는 X염색체의 해독으로 여자가 남자와 다른 이유를 이해하고 지금까지 밝혀진 3천199가지 유전질환 중 약 10%인 307가지 유전질환을 규명하고 그 치료법을 개발하는데 도움이 될 것이라고 말했다.

여성 상징 X염색체, 1천98개 유전자로 이뤄져

인간의 몸을 구성하는 세포의 핵에는 개개인의 특성을 결정하는 유전자들이 들어있는 염색체가 모두 23쌍이 들어있다. 이중 한 쌍이 바로 남녀를 결정하는 성염색체로 여자는 2개의 X염색체, 남자는 X염색체와 Y염색체를 가지고 있다.

X염색체와 Y염색체는 그 모양에 따라 이름이 붙여진 것으로 알려져 있지만 처음에는 X염색체에 'X'라는 이름이 붙게 된 것은 '알려져 있지 않은' 염색체라는 의미에서였다. 그리고 이 염색체는 수세기 동안 유전학자들을 당혹스럽게 만드는 괴상한 존재였다.

X염색체와 Y염색체는 그 크기와 유전자 숫자 등에서 엄청난 차이를 보이고 있다. Y염색체는 100개도 안 되는 유전자를 가진 초라한 염색체인 반면, X염색체는 이번에 밝혀진 것처럼 1천 98개의 유전자를 가지고 있다.

과학자들은 X염색체와 Y염색체가 이처럼 큰 차이를 보이고 있지만 처음에는 똑같은 염색체였던 것으로 추정하고 있다. 두 염색체가 처음에는 성의 구별이 없는 생명체였을 때 동일한 염색체였다가 진화과정에서 이중 한 염색체에 있는 한 유전자에 변화가 발생하면서 연쇄적인 변화가 일어나 남성으로 성별이 갈라지고 이 염색체(Y)는 결국 지금과 같은 초라한 상태로 퇴화했다는 것이다. 반면에 나머지 염색체(X)는 점점 줄어가는 다른 염색체(Y)를 보완하기 위해 더 많은 유전자들을 갖게 되었을 것이라고 연구진은 말했다.

여성이 가지고 있는 X염색체 2개로 이루어진 성염색체의 작동방식도 수수께끼였다. 여성의 성염색체는 X와 Y염색체로 된 남성 성염색체보다 물리적 크기와 유전자 수에서 훨씬 크기 때문에 작동방식 또한 달라야 하기 때문이다.

여성의 X염색체 2개에 있는 유전자가 모두 활동한다면 남성보다 훨씬 많은 유전자가 작동하면서 단백질도 더 많이 만들어지고 인체내 각종 신진대사도 남성과 크게 달라질 수밖에 없다. 하지만 그런 현상은 나타나지 않았다. 결국 이런 현상은 여성은 남자와 달리 X염색체가 두 개이기 때문에 이중 하나는 활동하지 않는 염색체라는 이론으로 이어졌다.

그러나 이번 연구결과 X염색체에 있는 유전자

들 모두가 불활성 유전자는 아니며 일부는 활동하는 유전자라는 사실이 밝혀졌다. 연구진은 이 활동하는 유전자들이 성호르몬과 관계가 없는 남녀 간 차이를 설명해 주는 것인지 모른다고 밝혔다.

X염색체 해독이 특히 많은 관심을 끄는 이유는 이 염색체와 각종 유전질환이 밀접한 관계가 있어 유전자 진단과 치료법 개발에 도움이 될 것으로 기대되기 때문이다. 색맹, 자폐증, 혈우병 같은 유전질환은 X염색체의 유전자 변이로 발생하지만 주로 남성들에게만 나타난다. 남성은 하나뿐인 X염색체에 결함이 발생했을 때 이를 보완해 줄 수 있는 염색체가 없기 때문이라는 게 연구진의 설명이다. 실제로 여성처럼 X염색체가 쌍으로 존재해 서로 바람막이를 해줄 수 있는 유전자 짝이 없는 남성은 여성에 비해 색맹이나 혈우병 등 각종 유전적 장애에 훨씬 더 많이 시달린다.

지금까지 현대 의학과 과학이 밝혀낸 유전성 질환은 모두 3천199가지에 이른다. 연구진은 이들 유전성 질환 가운데 307가지가 이번에 해독된 X염색체에 있는 유전자의 변이에 의해 중요한 단백질 생성과정에 문제가 발생하기 때문에 생기는 것으로 추정하고 있다. 또 이번에 완성된 새로운 염기서열 덕분에 벌써 43개의 유전자에서 일어난 변이가 선천성 구개파열과 고환암 등을 일으키는 원인으로 지목받고 있다. 연구자들은 이번 연구결과가 정신지체와 고환암, 면역계 질환, 그리고 다른 많은 유전성 질환에 대한 진단과 치료법 연구에 새로운 길을 열어줄 것으로 기대하고 있다.

X염색체의 새로운 염기서열 완성과 분석결과를 제시한 이번 '네이처' 게재 논문 중 또 하나 많은 관심을 끄는 논문이 있다. 바로 미국 듀크 대학 헌팅턴 윌러드 교수와 펜실베이니아주립대학 로라 캐럴 박사의 X염색체 분석결과이다. 이들은 이 논문에서 여성은 X염색체에 남성보다

수백 개 이상 더 많은 유전자를 가지고 있으며, 이것이 남성과 여성의 생물학적 차이를 가져오는 것으로 보인다고 밝혔다.

여성이 남성보다 유전자를 더 많이 가지고 있다는 것은 남성보다 특정 단백질을 더 많이 가지고 있을 가능성을 시사하며, 이것이 정상적 삶과 질병에서 성별 차이가 나타나는 이유가 될 수 있다는 것이다. 하지만 지금까지 이 연구에서 발견된 어떤 유전자도 남녀간 특정 차이점과 직접 연결된 것은 없다. 남자에게 없는 여자들만의 유전자가 어떤 기능과 역할을 하는지가 앞으로 과학자들의 중요한 연구과제가 될 것으로 보인다. 여성의 경우 탄생 훨씬 전부터 각각의 세포에 들어 있는 하나의 X염색체는 활동이 정지됨으로써 남성처럼 하나의 X염색체가 활동한다.



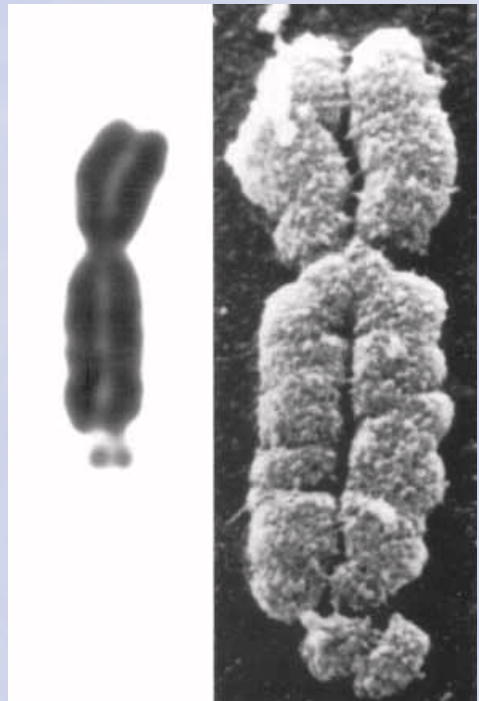
X염색체 유전자가 남녀 생물학적 차이 불러

그러면 여자들이 가지고 있는 X염색체에서 비활성 염색체가 되는 것은 누구로부터 물려받은 염색체일까? 이에 대한 답은 오래 전에 밝혀졌다. 어머니로부터 물려받은 X염색체와 아버지

로부터 물려받은 X염색체 중 어느 것이 정지되는지는 무작위로 결정된다는 것이다. 이런 현상은 ‘캘리코 고양이’라고 하는 고양이의 무늬에서 잘 드러난다.

사실 과학자들은 오래 전부터 비활성 염색체라 하더라도 활동이 완전히 정지하지 않는다는 사실을 알고 있었다. 비활성 염색체에 있는 일부 유전자들이 기능을 계속 하면서 세포에 화학적 명령을 내려 특정 단백질을 만들도록 한다는 것이다.

캐럴 박사는 실제 여성 40명으로부터 채취한 피부 세포를 이용해 X염색체에 있는 유전자 94개의 기능을 조사했다. 이들 유전자가 비활성 X염색체에 있을 때와 활성 X염색체에 있을 때의




역사 속의 X염색체

1세기 전 하나의 혁명이 인류의 모습에 큰 변화를 몰고 오고 있었다. 하지만 그것은 제정 러시아를 몰락시킨 그런 혁명이 아니라 하찮은 파리와 딱정벌레에 대한 유전학 연구에서 조용히 진행되는 혁명이었다. 우리는 이 혁명을 통해 유전물질 조각들이 어떻게 우리가 여자가 되고 남자가 되도록 결정해주는지 비로소 알 수 있게 됐다. 인류는 혁명을 통해 먼저 우리 유전체가 안고 있는 풍부함에 대해 처음으로 인식하게 되었고, 혈우병 같은 질병에 대해서도 의학적으로 이해할 수 있게 되었다. 성별에 따라 유전되는 질병들은 사실 수백 년 전부터 사람들에게 알려져 있었다. 남자들에게 발생하는 혈우병은 유대교의 율법과 해설서인 탈무드 저자들에게도 알려져 있었고, 원자설을 제창한 영국의 화학자 존 돌턴은 색맹이었다. 여성을 통해 전달되는 이런 질환들은 왜 남성들에게 나타날까? 이 궁금증의 해답을 제공할 혁명이 100년

기능 차이를 비교한 것이다. 그 결과 이들 유전자의 65%는 모든 세포 샘플의 활성 염색체와 비활성 염색체에서 모두 작동이 정지된 것으로 나타났다. 20%는 일부 샘플에서는 기능을 하고 일부에서는 기능이 정지됐으며, 나머지 15%는 모든 샘플에서 기능을 발휘하고 있는 것으로 나타났다. 특히 유전자 활동성이 개인에 따라 크게 다르다는 사실이 밝혀진 것도 흥미롭다.

하버드대의 지니 T. 리 박사는 이 연구결과는 얼마나 많은 유전자들이 기능하는지에 대해 더욱 정확한 정보를 제공하고 있다며 개인마다 유전자 활성 패턴이 다르다는 것은 놀라운 사실이라고 말했다. 그는 또 이 연구결과는 비활성 X 염색체에 있는 유전자의 활성이 다르다는 것은 성별에 따른 차이뿐 아니라 여성 개인간 차이까지 설명해줄 수 있을 가능성을 시사한다고 말했다.

X 염색체 해독은 많은 과학자들과 의학자들에

게 또 하나의 큰 연구 과제를 안겨주고 있다. 펜실베이니아주립대의 캐럴 박사는 “이번 연구에서 성별에 따른 여러 가지 차이가 드러났지만 이런 정보를 임상에 적용하는 것은 아직 연구되지 않고 있다”고 말했다. 그는 또 “하지만 우리는 이런 차이점들이 성별간 정상적인 차이는 물론 특정 질병의 성별간 차이까지 설명해줄 가능성이 있음을 알 수 있다”며 “이런 유전자들이 그런 역할을 한다는 것을 증명하려면 더 많은 연구가 요구 된다”고 강조했다. 



캘리코 고양이

전 일어났다. 1905년에 성을 결정하는 염색체의 역할에 대한 2편의 논문이 발표된 것이다. 네티 스티븐스와 에드먼드 비처 윌슨은 한 논문에서 남성들에게서 발견되는 염색체 하나가 여성들에게는 없다는 연구결과를 보고했다. 현미경으로 염색체를 관찰하던 이들은 곤충의 정자 세포에서 난자에는 없는 한 염색체를 발견했다. 이들은 논문에서 바로 이 물질이 성을 결정하는데 중요한 역할을 한다는 결론을 내렸다.

스티븐스와 윌슨은 한 걸음 더 나아가 정자와 난자 외의 다른 세포에는 염색체들이 쌍을 이루고 있으며 정자에서 일부 정자에서 관찰된 작은 염색체가 이번에 완전 해독된 X염색체의 짝일 것이라는 가설을 내놨다. 여성은 두 개의 X염색체를 가지고 있고, 남성은 X염색체와 Y염색체를 가지고 있다는 이론이 등장한 것이다.

남성의 X염색체에 있는 한 유전자에서 변이가 일어나면 그 결과는 명확하게 나타난다. Y염색체에는 그 변이가 일어난 유전자를 보완해줄 유전자가 없기 때문이다. 1910년 토마스 헌트 모건은 이런 성질을 이용해 처음으로 특정 기능을 하는 유전자를 찾아냈다. 과실파리인 드로조필라(Drosophila)에서 눈의 색깔을 희게 하는 역할을 하는 유전자를 X염색체에서 찾아냄으로써 유전자 매핑 기법이 탄생한 것이다.

그로부터 1년 후인 1911년 윌슨은 색맹을 결정하는 유전자가 X염색체

에 있을 것이라고 주장했다. 이렇게 해서 색맹 유전자는 인간 유전체에서 처음으로 위치가 확인된 유전자가 됐다.

이런 독특한 유전패턴은 당시 사회적으로도 큰 영향을 끼치기 시작했다. 영국 왕실의 가계도에서 켄트 공작이자 빅토리아 여왕의 아버지인 에드워드는 X염색체상에 있는 혈우병 유전자에 변이가 발생했다. 빅토리아 여왕은 이 유전자 변이의 아무 영향도 받지 않고 여왕 직위를 수행했다. 하지만 유전자는 아들 레오폴드와 두 딸 엘리사와 베아트리에에게 고스란히 전달됐고 레오폴드는 혈우병으로 죽었다. 엘리스의 딸인 알렉산드라는 이후 제정 러시아의 마지막 황제 니콜라스와 결혼했고 이들 부부의 아들이자 후계자인 알렉세이는 혈우병으로 고통 받아야 했다. 알렉세이의 병으로 인해 러시아 황실은 당시 혈우병을 치료할 수 있는 특별한 힘을 가진 것으로 믿어지던 라스푸틴에게 휘둘리게 됐고 황실은 점점 약화돼 갔다. 니콜라스 황제는 결국 1917년 2월 폐위됐고 1918년 7월 황실 가족들이 암살당하면서 제국은 몰락했다.

염색체의 성 결정 기능을 발견하고 인간과 다른 생명체의 X염색체에 있는 유전자 위치를 확인하는 방법을 찾아낸 것은 유전학의 토대가 됐고, 이것은 인간게놈프로젝트로 이어졌다. 이 특별한 유전 패턴은 생물학의 혁명을 일으켰고, 그 영향은 유럽에서 실제 혁명을 초래했다.