

유전체 분석을 통한 전자파 생체 영향 연구  
- 유전자, 생명 현상을 설명하는 언어 -

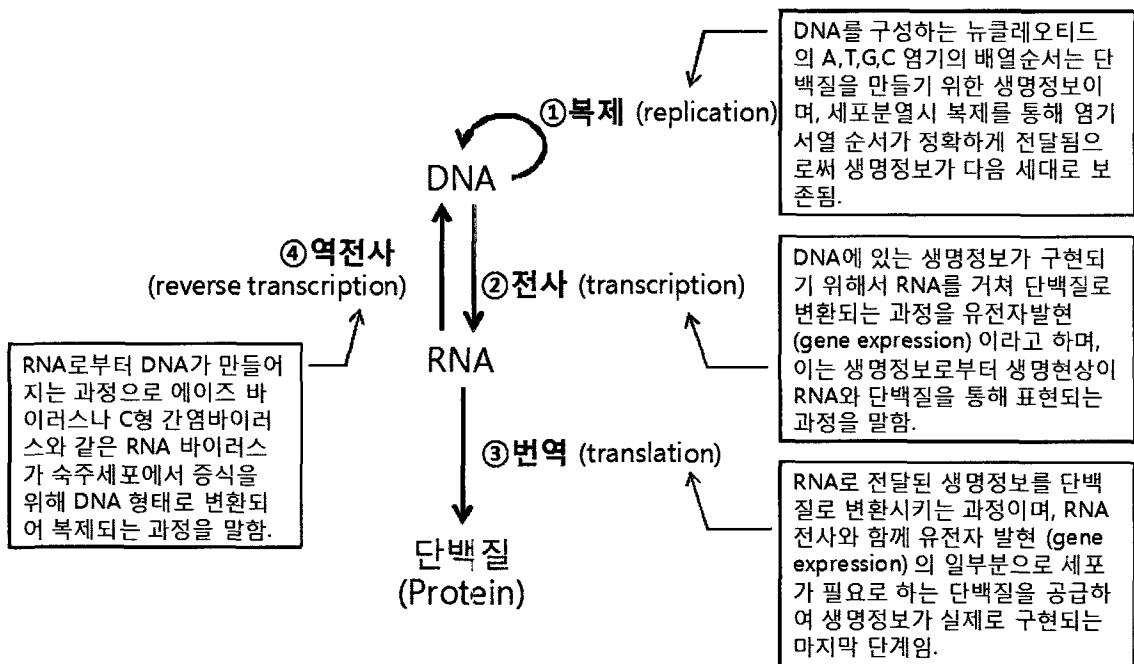
박 응 양  
서울대학교 의과대학  
생화학교실 및  
유전체 의학 연구소

I. 유전자와 생명 정보

인간의 발생과 성장, 발달, 노화와 같은 생명 현상은 사람을 구성하는 400여종의 세포들 각각의 변화로 설명할 수 있다. 인체에서 발생하는 각종 질환들은 세포의 정상적으로 기능을 하지 못하기 때문에 발생한다. 따라서 인간의 생명 현상과 질환은 이해

하기 위해서는 각 세포의 기능을 파악하고 그 변화를 추적하는 것이 필요하다.

세포의 기능은 세포를 구성하고 있는 단백질로 설명할 수 있다. 세포내에 존재하는 단백질은 세포의 DNA로부터 RNA를 거쳐 만들어지게 된다([그림 1]). DNA는 뉴클레오타이드(nucleotide)가 반복된 사슬로 뉴클레오타이드를 구성하는 아데닌(A, adenine),



[그림 1] DNA, RNA 그리고 단백질을 통한 생명 정보의 흐름

본 연구는 정보통신부 및 정보통신연구진흥원의 IT 신성장동력핵심기술개발 사업의 일환으로 수행하였음. [2007-F-043-01, 전자파 기반 진단 및 방호 기술 연구]

타이민(T, thymine), 구아닌(G, guanine), 싸이토신(C, cytosine) 등 네 가지 염기의 순서로 표시할 수 있다. 염기의 서열에는 생명 정보가 적혀 있는데, 이는 염기 서열에 의해 합성되는 단백질이 결정되기 때문이다. DNA는 복제(replication) 과정을 통해 세포 분열 시에 정확히 복사가 되어 두 개의 세포로 생명 정보가 보존된다. DNA는 복제를 통해 생명 정보를 조상으로부터 다음 세대로 전달하는 기능을 함과 동시에 RNA를 합성하여 생명 정보가 생명 현상으로 표현될 수 있게 하는 템플릿(template)이 된다. DNA에 있는 염기 서열 순서가 RNA로 전사(transcription) 과정을 통해 전달되는데, 이는 다시 번역(translation) 과정에 의해 단백질로 변환된다.

결국 DNA에 있는 생명 정보는 기능을 가진 단백질로 전환되는데, 이는 생명 정보가 기능으로 표현되는 것을 말한다. 이와 같이 기능을 가진 하나의 단백질을 만들 수 있는 DNA의 기본 단위를 유전자(gene)라고 부르며, 이러한 일련의 과정을 유전자 발현(gene expression)이라고 한다. 즉, DNA의 생명 정보가 RNA와 단백질로 전환되어 기능을 갖게 되는 것을 말한다.

2001년에 발표된 휴먼 지놈 프로젝트(Human Genome Project)는 사람의 DNA를 구성하는 30억개의 염기 서열의 순서를 모두 밝힌 것이다. 즉, 인간의 생명 현상을 설명할 수 있는 DNA의 생명 정보를 모두 해독한 것으로 사람 DNA의 염기 서열을 순서대로 알아 내게 되었다. 사람의 DNA 염기 서열 분석은 인간의 각종 생명 현상을 지배하는 생명 정보에 대한 정보와 함께 인체 질환에 대한 정보를 제공해 준다. 질병을 가진 인구 집단과 정상 인구 집단을 비교하여 환자군에서 공통적으로 발견되는 DNA 염기 서열의 특징은 질병의 원인이 될 수 있다. 반대로 이러한 특정 염기 서열을 가진 사람은 그 질환이 발생할 가능성이 높다고 생각할 수 있다. 아직 질환과 DNA 염기 서열의 상관 관계가 명확히 알려진 것은 2,000여

개의 염기 서열에 지나지 않으며, 암이나 당뇨병과 같은 호발 질환과 관련된 염기 서열은 매우 적은 상황이다. 하지만 휴먼 지놈 프로젝트이후 DNA 염기 서열에 대한 정보 분석이 용이해짐에 따라 질병과 관련된 DNA 염기 서열에 대한 연구가 활발히 진행되고 있어 머지않아 개인의 염기 서열 특징에 따라 질환 발생을 예측할 수 있는 때가 조만간 올 수 있을 것이다.

## II. 지놈 또는 유전체

하나의 단백질을 만드는 유전 정보를 가진 DNA 상의 특정한 영역 또는 기능상의 단위를 유전자(遺傳子, gene)라고 한다. 지놈(genome) 또는 유전체(遺傳體)는 사람의 세포내에 있는 유전자들을 통칭하여 부르는 것으로, 유전체는 유전자들의 합, 즉 DNA 전체를 말한다고 할 수 있다. 기능적으로는 사람의 세포내에 있는 모든 유전자들의 총합을 유전체라고 할 수 있다. 사람에서 인슐린 단백질을 만들 수 있는 하나의 유전자를 인슐린 유전자라고하며, 이러한 유전자 4만여개가 모인 것을 유전체라고 한다.

휴먼 지놈 프로젝트 이전의 생명과학 연구에서는 대부분 유전자와 질환, 또는 유전자와 생명 현상의 관계를 연구하였다. 즉, 암 발생에 관여하는 암 유전자의 역할이나 하나의 유전자가 어떤 생명 현상과 관련이 있는지 밝히는 기능 연구가 대부분이었다. 지금도 개별 유전자의 기능을 밝히는 것은 매우 중요한 일이다. 하지만 앞서 질환에 대한 DNA 염기 서열이 많이 알려지지 않은 이유는 하나의 유전자의 이상에 의해 질환이 발생하는 것이 아니기 때문이다. 잘 알려진 암 발생 과정에서도 암 유전자 하나에 의해 암이 발생하는 것이 아니라 여러 개의 유전자의 순차적인 이상에 의해 일어나는 것이 밝혀진 바 있다.

이제 인간의 전체 DNA 염기 서열이 알려지게 되고, 유전체, 즉 전체 유전자에 대한 정보를 확보함으

로써 이들 여러 유전자들을 동시에 추적하는 것이 생명 현상을 설명 하는 데에 합당하다는 것을 알게 되었다. 또한, 대용량 유전자 분석법을 통해 4만 여 개 유전자의 발현을 동시에 추적함으로써 유전자들 간의 상호 작용이나 새로운 질환 관련 유전자의 발굴, 시스템적인 분석 등이 가능하게 되었다. 줄여서 말하면 유전체 수준에서 생명 현상과 질환에 대한 연구가 시작되었고, 이를 통해 의생명과학은 정보과학, 또는 시스템 과학으로 변화하게 되었다.

### Ⅲ. 대용량 유전자 발현 분석을 이용한 독성 유전체 연구

산업 발달과 함께 인류의 건강은 수많은 화합물의 검증되지 않은 유해성에 노출되어 있고 급증하는 화합물 및 환경 물질의 안전한 평가, 관리 기술 개발은 매우 중요한 과제이다. 아직 전자파가 생체에 어떠한 영향을 미치는지 규명된 바가 없으나, 원자력이나 약물 또는 독성 연구 결과로부터 전자파 생체 영향에 대한 연구 방향을 구성해 볼 수 있다.

휴먼 지놈 프로젝트의 완성 및 첨단 생명 공학의 발전으로 대용량 유전체 정보 획득이 가능해졌다. 특히 RNA 수준에서 유전자 발현은 매우 민감도 높은 생물학적 종점(biological endpoint)으로서 다른 임상적 독성 증상이 나타나기 전에 빠른 변화를 보이므로 유해성 물질에 대한 사전적인 관리를 위해 유전자 분석이 중요하다. 또한, 자극원(stimulant)에 대한 대량의 유전체 발현 정보는 독성 예측 뿐만이 아니라 향상과 분자론적 기전규명에 동시에 기여할 수 있다.

NCI-60 종양세포주는 1980년대 후반부터 미국 국립암연구소(NCI, National Cancer Institute)에서 개발한 항암제 스크리닝을 위한 “*in vitro* drug-discovery tool”로서 60개의 각 조직의 종양세포주에 대한 성장억제(GI50, Growth Inhibition) 및 종양세포 사망(LD 50, Lethal Dose) 등의 기전에 대한 풍부한 실험 정보

를 제공하고 있다. 예를 들어 60개 각 종양세포주에 대한 100,000 종 이상의 화합물과 자연 추출물(natural extract) 첨가 실험 결과가 제공되고 있다<sup>[6]</sup>.

생물 정보학과 약물 정보학 연구의 결합의 일환으로 NCI-60 종양세포주 전체에 대한 유전체 발현 프로파일과 약물 활성 패턴(drug activity pattern) 사이의 상관관계를 규명하기 위한 마이크로어레이 유전체 발현 데이터베이스가 구축되었다<sup>[7]</sup>. 이들은 50만개 이상의 화합물 데이터베이스에서 7만개 이상의 화합물을 선정하고 NCI-60 종양세포주에 대한 Activity Patterns(A-matrix)를 구축하였으며, DNA 마이크로어레이를 이용한 유전체 발현 실험을 통해 Individual Target Database(T-matrix)를 구축하였다. 현재 A-matrix와 T-matrix의 연계 마이닝을 통해 7만 화합물과 타겟 유전자 사이의 상관 관계를 추론할 수 있었다. 이로써 NCI-60 세포주 시스템을 이용하여 매우 효과적으로 독성 맵을 구축하는데 성공하였지만, 종양세포주에 대한 독성 실험은 Growth Inhibition과 Lethal Dose 등 생물학적 동정만 수행하고, 독성 물질로 처리된 세포주의 유전체 발현을 직접 얻지 않았다는 한계점이 있었다. 이에 비해 Lamb의 Connectivity Map 연구에서는 실제 인체 유래 세포주의 독성 화합물에 대한 반응에 의한 유전체 발현 프로파일을 얻고, Gene Expression Signature Database를 구축함으로써 좀더 인체 위해성에 가까운 추론을 가능하게 하는 기반을 마련하였다<sup>[8]</sup>.

즉, 독성 인자에 대한 독성 유전체 및 화학 정보학, 생물 정보학 등은 각각의 화학 물질에 대한 위해성 예측, 평가, 관리를 위해 각각의 분야에서 독자적으로 발전해 왔으며, 최근 이러한 기술들의 통합적 활용을 통한 시스템 구축 연구가 세계적인 급속히 진행되고 있는 경향을 볼 수 있다. 특히 DNA 마이크로어레이 및 대용량 염기 서열 분석 관련 기술의 눈부신 발전이 이러한 발전을 앞당길 것으로 판단된다.

#### IV. 전자파 생체 영향 유전체 분석 연구

전자파 연구에서도 DNA 마이크로레이를 이용한 대용량 유전자 발현 분석이 일부 연구자들에 의해 보고되고 있다. 워싱턴 대학의 Roti Roti 등은 C3H10 T1/2 생쥐세포에서 CDMA 방식의 cell phone radiofrequency(RF) radiation에 대한 유전자 발현 변화를 분석하였다<sup>[2]</sup>. 24시간 동안 5 W/kg SAR로 노출시킨 후에 Affymetrix U74Av2 Genechip을 이용해서 분석하였다 동시에 0.68 Gy X-rays에 노출시키고 4시간후에 분석한 것을 양성 대조군으로 사용하고, 음성 대조군은 모의 노출군을 사용하였다. 전자파에 의해 발현이 변화하는 유전자는 음성 대조군에서 나타나는 false positive의 숫자보다 적어 전자파에 의한 유전자 발현 변화는 매우 적은 것으로 생각된다.

또한 신경세포의 일종인 SK-N-SH와 혈액 단핵구 계열의 U937세포에 900 MHz RF signal을 0.2 W/Kg SAR에서 217 Hz pulse로 가한 후에 microarray, RT-PCR, western blot, FACS 등으로 유전자 발현 분석을 수행한 결과, 노출군과 비노출군간에 차이를 발견할 수 없었다<sup>[3]</sup>.

1.9 GHz pulse-modulated RF field에서 4시간동안 각각 0.1, 1.0 및 10.0 W/kg SAR값에서 U87MG glioblastoma 세포주에 노출시킨 후에 비온열 효과(non-thermal effect)를 분석하였으나, 유의한 차이를 볼 수 없었다<sup>[1]</sup>.

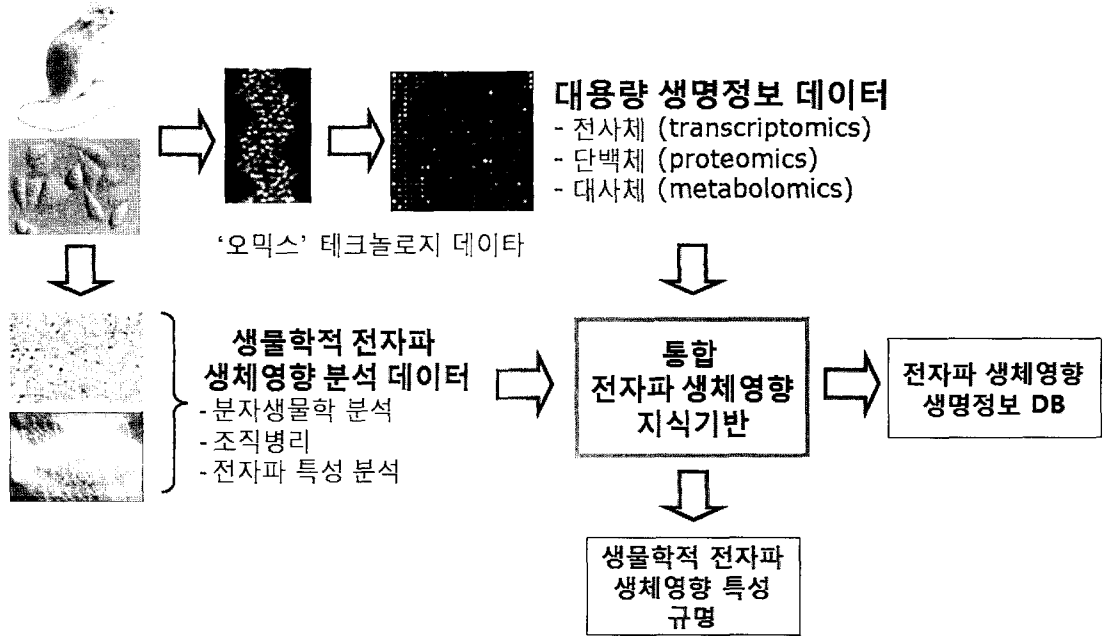
일본 히로사키대학의 Miyakoshi 교수팀은 Bioelectromagnetics에 2006년 발표한 논문에서 2.1425 GHz 전자파를 CW 또는 W-CDMA 두 가지 방식에서 80, 250, 800 mW/kg SAR에 대한 세포 반응을 A172 glioblastoma 뇌종양 세포에서 24~48시간 장기 노출 후 분석하였다<sup>[5]</sup>. 특히 이들은 p53 유전자에 의한 세포 사멸과 종양 발생 등 스트레스 반응을 관찰하였는데, 노출군에서 특이하게 변화되는 양상을 볼 수 없었다.

#### V. 전자파 유전체 연구의 전망

이제까지 살펴본 바에 의하면 휴대폰 주파수 전자파에 대한 생체 영향은 분자 세포 생물학적 연구에서 얻은 결과와 마찬가지로 종양 발생이나 세포 사멸에 관련된 특이한 유전자 발현의 변화를 유도하지 않았다. 하지만 이러한 보고는 SAR 값이 낮거나, 단기간의 노출, 그리고 단순한 노출군대 비노출군의 비교에 의한 소규모 연구로 충분한 결론을 내리기에 부족하다.

핀란드의 Leszczynski 등은 2007 BEMS meeting에서 전자파에 의한 단백질의 변화를 분석하였고, 일부 단백질 발현의 변화가 나타남을 보고하였다. 또한, 본 연구팀이 작년에 보고한 연구 결과에서도 유전자 발현 변화를 볼 수 있었다<sup>[9]</sup>. 따라서 독성 유전체 연구와 같은 규모의 대규모 전자파유전체 연구를 통해 전자파의 생체 영향에 대한 정보를 모으고, 이를 통해 생체 작용 기전을 분석하는 것이 필요하다 ([그림 2]).

지난 6월 Nature지 News에는 DNA가 이중 나선 구조임을 처음 밝힌 James Watson 박사 개인의 유전체 염기 서열이 발표되었다. 이는 앞으로 개인별 유전체 전체 염기 서열 분석의 시작을 알리는 것이다. 휴먼 지놈 프로젝트를 주도했던 미국 NIH의 Collins 박사는 앞으로 5~10년 이내에 개인별 유전체 전체 염기 서열 분석이 \$1,000 이내로 가능해질 것으로 예상하고 이 분야 기술 개발에 박차를 가하고 있다. 이러한 정보는 결국 개인별 의료, 즉 사람마다 어떤 질환이 발생할 지에 대한 분석이 가능해질 것이라는 것이다. 전자파 생체 영향에 대한 연구도 이러한 전자파에 대한 개인별 반응의 차이에 대한 연구에 집중하여야 한다. 이제까지 연구가 일반적인 정상 상태에서의 변화에 집중하였다면, 전자파나 외부 환경 인자에 민감한 일부 인구 집단에서 발생 가능한 변화에 대해 연구하는 것이 필요할 것이다.



[그림 2] 통합 전자파 유전체 정보 분석을 통한 전자파 생체 영향 연구의 방향

### 참 고 문 헌

- [1] S. S. Qutob, V. Chauhan, P. V. Bellier, C. L. Yauk, G. R. Douglas, L. Berndt, A. Williams, G. B. Gajda, E. Lemay, A. Thansandote, and J. P. McNamee, "Microarray gene expression profiling of a human glioblastoma cell line exposed *in vitro* to a 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency field", *Radiat Res.*, vol. 165, no. 6, pp. 636-644, 2006.
- [2] T. D. Whitehead, E. G. Moros, B. H. Brownstein, and J. L. Roti Roti, "The number of genes changing expression after chronic exposure to code division multiple access or frequency DMA radiofrequency radiation does not exceed the false-positive rate", *Proteomics.*, vol. 6, no. 17, pp. 4739-4744, 2006.
- [3] E. Gurisik, K. Warton, D. K. Martin, and S. M. Valenzuela, "An *in vitro* study of the effects of exposure to a GSM signal in two human cell lines: monocytic U937 and neuroblastoma SK-N-SH", *Cell Biol Int.*, vol. 30, no. 10, pp. 793-799, 2006.
- [4] M. S. Mayo, B. J. Gajewski, and J. S. Morris, "Some statistical issues in microarray gene expression data", *Radiat Res.*, vol. 165, no. 6, pp. 745-748, 2006.
- [5] H. Hirose, N. Sakuma, N. Kaji, T. Suhara, M. Sekijima, T. Nojima, and J. Miyakoshi, "Phosphorylation and gene expression of p53 are not affected in human cells exposed to 2.1425 GHz band CW or W-CDMA modulated radiation allocated to mobile radio base stations", *Bioelectromagnetics*, vol. 27, no. 6, pp. 494-504, 2006.
- [6] R. H. Shoemaker, "The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen", *Nat. Rev. Cancer*, vol.

6, no. 10, pp. 813-823, 2006.  
[7] U. Scherf, D. T. Ross, M. Waltham, L. H. Smith, J. K. Lee, L. Tanabe, K. W. Kohn, W. C. Reinhold, T. G. Myers, D. T. Andrews, D. A. Scudiero, M. B. Eisen, E. A. Sausville, Y. Pommier, D. Botstein, P. O. Brown, and J. N. Weinstein, "A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer", *Nat. Genet.*, vol. 24, no. 3, pp. 236-244, 2000.

[8] J. Lamb, "The connectivity map: a new tool for biomedical research", *Nat. Rev. Cancer.*, vol. 7, no. 1, pp. 54-60, 2007.  
[9] T. Q. Huang, M. S. Lee, Y. J. Bae, H. S. Park, W. Y. Park, and J. S. Seo, "Prediction of exposure to 1,763 MHz radiofrequency radiation using support vector machine algorithm in Jurkat cell model system", *Genomics Informatics*, vol. 4, no. 2, pp. 71-76, 2006.

≡ 필자소개 ≡

박 응 양



1988년: 서울대학교 의과대학 (의학사)  
1995년: 서울대학교 의과대학 (의학박사)  
1991년~1996년: 동아대학교 의과대학  
전임강사  
1997년~1998년: 미국 록펠러대 PostDoc  
2004년~2005년: 미국 록펠러대 교환교수  
1998년~현재: 서울대학교 의과대학 부

교수