

遺傳子の 기초지식

—고등생물의 유전자—

가와까미 마야사 지음

박 경 숙 옮김

(誠信女大 교수)

□ 반복하여 배열하는 유전자

세포에는 여러가지 단백질이 있지만, 한 종류의 단백질설계도는 세포 한개당 하나(정확하게는 부 또는 모에서 유래하는 염색체의 세트당 한 개)만 있으면 충분할 것이다.

어떤 단백질을 다량으로 만들기 위해서는 주형인 DNA로부터 복제가 될 mRNA를 많이 만들어, 이것을 설계도로 하여 단백질을 만들면 된다. 실제로 멘델유전학의 데이터도 일반적으로 특정유전자는 염색체세트위에 한 개만 존재하고 있다는 것을 가리키고 있었다. 또 최근에는 유전자공학의 기술이 발달하여 여러가지 효소단백질의 구조유전자가 DNA위에 어떻게 배열되어 있는가를 조사할 수 있게 되었는데 그 결과로부터도 보통의 단백질 합성유전자는 각각 한 개씩이라는 것이 판명되었다.

그런데 분자생물학적인 방법으로 행해진 조사에 의해 의외로 어떤 종류의 단백질 설계도에 해당하는 암호문은 한 개의 DNA사슬 위에 몇번이고 반복하여 배열되어 있다는 사실을 알게 되었다. 그것은 히스톤이나 리보솜RNA

등의 유전자이다. 히스톤은 DNA사슬에 부착하여 코일구조를 하고 있는 수 종류의 단백질이다. 또 리보솜RNA는 단백질합성기인 리보솜의 구성성분이다. 그것은 단백질설계도의 복제는 아니지만 mRNA와 똑같이 DNA를 주형으로하여 합성된다.

이것들의 공통점은 어느 세포에서도 다량으로 필요로 한다는 점이다. 히스톤단백질이나 리보솜RNA등 세포내활동에 많이 필요로 하는 것을 만들기 위해서 필요한 RNA 복사량을 한개의 유전자로부터 적어 내기에는 너무 많은 시간이 걸린다. 그러므로 주형인 설계도를 많이 준비하여 각각으로부터 RNA복사를 만들 필요가 있다.

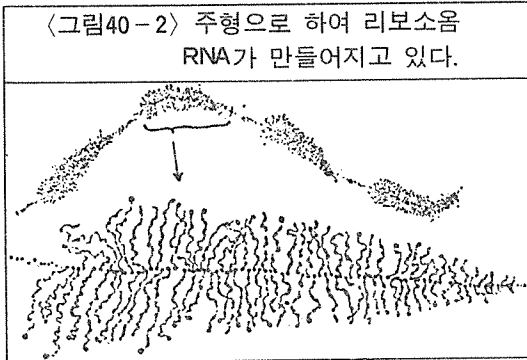
리보솜RNA에는 대·중·소의 세종류가 있어 각각 4,500, 1,900 및 1,200개의 뉴클레오티드로 이루어져 있다.

세포핵을 현미경으로 관찰하면 核小體라는 작은 입자가 한개 내지 수개가 보인다(그림 40-1). 1967년경, 미국의 슈피겔만(S. Spiegelman)과 그의 동료들은 유전적으로 핵소체가 적은 파리세포에서는 리보솜도 적다는 결과로부터 핵소체는 리보솜RNA를 왕성하게 합성하고 있는 DNA부분일 것이라고 추정했다.

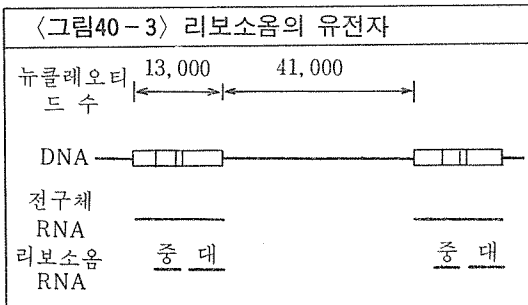
〈그림40-1〉 핵소체(화살표)



그리고 푸린스치르 등은 1968년에 핵소체부분을 분리하여 그것에서 DNA를 추출하여 따로 준비한 리보소솜RNA를 그곳에 집어 넣어 분자교잡을 시켰다. 그 결과 핵소체의 DNA는 대형과 중형의 리보소솜RNA의 주형이 되는 유전자가 많이 배열되어 있다는 것이 명확해졌다.



〈그림 40-2〉는 핵소체DNA를 확대하여 전자현미경으로 찍은 사진이다. 새털이 몇개나 배열한 것처럼 보이지만, 그 중에서 중심이 되는 한개의 선이 DNA이고, 거기에 배열되어 있는 리보소솜유전자를 주형으로 하여 RNA가 몇개나 중복하여 합성되고 있는 모습이다. 왼쪽에서는 막 합성이 시작되는 곳이어서 새털같은 실은 아직 짧지만 오른쪽으로 갈수록 합성이 계속 진행되어 긴 RNA사슬이 실처럼 나타난다. 이와같이 하여 합성된 RNA는 DNA에서 떨어져 나가 둘로 잘라져서 대형과 중형의 리보소솜 RNA가 된다.



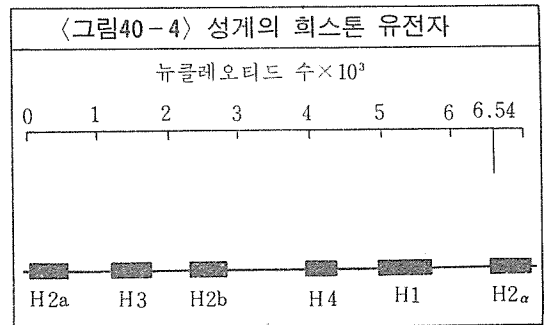
13,000개의 뉴클레오티드 쌍으로 이루어진 DNA가 주형이 되어, 리보소솜 RNA의 전구체(RNA)가 만들어진다고 일부분이 제거되어 중형, 대형의 리보소솜RNA로 된다. 이같은 유전자가 41,000개의 뉴클레오티드 간격을 두고 1,000회 정도 반복되어 있다.

유전공학의 방법을 이용하여 리보소솜 RNA의 주형인 DNA 뉴클레오티드배열의 전모가 밝혀지게 되었다. 〈그림 40-3〉에 그 구조를 보았다.

유전자와 유전자 사이에는 RNA의 주형으로 사용되지 않는 부분이 있어 「스페이서」라고 한다. 여기에도 DNA의 뉴클레오티드가 배열되고 무언가 암호문이 쓰여 있는데, 이는 각각의 스페이서마다 다소 차이가 있다. 그러나 그것이 어떤 작용을 하는가는 아직은 모른다.

이와 같은 구조의 리보소솜유전자의 수는 동물에 따라 다르지만 1,000개 전후이다. 인간은 1,200개가 하나의 염색체로 뭉쳐서 배열하고 있다.

리보소솜의 소형RNA의 주형이 되는 유전자는 전혀 다른 염색체의 DNA에 있는데, 이 유전자도 대형RNA의 유전자와 마찬가지로 6,000 뉴클레오티드 정도의 스페이서로 격리되어 있으며 10,000번쯤 반복하여 배열되어 있다.



뉴클레오티드 6,540개의 길이 간격에 5종류의 히스톤의 주형이 배열되어 있고, 이와 같은 배열이 1,000회 이상이나 반복하여 있다.

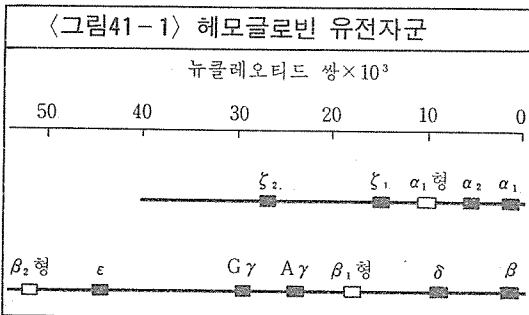
히스톤은 크로마틴의 중요한 단백질로서 H1, H2a, H2b, H3, H4, H5의 6종류가 있다. 세포 주기의 어느 시기에 히스톤의 mRNA는 비교적 대량으로 만들어지므로 그것을 정제할 수가 있다. 이 mRNA를 사용하여 유전자공학적인 방법으로 히스톤유전자가 추출되었고, 그 구조가 자세히 연구되었다. 그 결과 H1에서 H4까지의 히스톤유전자는 〈그림 40-4〉와 같이 한개의 세트에 배열되어 있다는 것이 밝혀졌다. 또 이 세트는 1,000~2,000번쯤 일렬로 중복되어

배열되어 있다. 세트와 세트 사이에는 수백 뉴클레오티드의 스페이서가 있다는 것이 성계의 히스톤유전자 연구에서 알려졌다, 또 각종 동물에서도 거의 비슷한 배열을 하고 있다는 것이 판명되었다.

□ 비슷한 것끼리는 나란히 배열한다

긴 세월 동안에 모인 명함이라든가 단골손님 별로 분류한 카드, 혹은 도서관의 도서목록 카드 등을 보관할 경우에는 비슷한 것끼리를 모아 정리하는 편이 사용할 때 아주 편리하다.

세포는 환경의 변화에 따라 또는 세포의 변화에 따라 필요한 단백질의 주형이 될 유전자를 골라 복사를 뜨고, 그 단백질의 합성을 위해 사용한다. 그러므로 비슷한 단백질의 설계도는 한 곳에 모아두는 편이 편리할 것이다. 유사한 단백질이나 협동하여 한가지 작용을 하는 따위의 단백질의 유전자는 DNA사슬 위에 뭉쳐서 배열된 것이 많다.



우리의 적혈구에 포함되어 혈액의 붉은 색을 나타내는 단백질인 헤모글로빈은 붉은 색소인 헴 외에도 α사슬과 β사슬의 폴리펩티드가 각각 두개씩, 합쳐 네개가 모여서 된 단백질이다. 성인은 이와 같지만 태어나기 전의 태아에서는 α사슬 대신 ζ(세타)사슬이 또 β대신 γ(감마), δ(델타), ε(엡실론)이라는 아주 비슷하나 약간 다른 폴리펩티드사슬로 이루어진 헤모글로빈이 존재하고 있다. 이들 펩티드의 유전자는 〈그림 41-1〉과 같이 두 종류의 염색체 위에 각각 일렬로 배열하여 있다는 것이 최근의 2년 사이에 판명되었다.

모친의 배속에서 태아가 점점 커지는 과정에서 γ, δ, ε,의 폴리펩티드사슬이 각각 차례차례로 사용되어 헤모글로빈이 합성되고, 이윽고 태어나서 폐호흡이 필요하게 될 무렵이 되면 β사슬로 이루어진 헤모글로빈이 합성된다. 왜 이와 같이 헤모글로빈을 바꾸는지는 확실하지 않다.

이밖에 항체단백질용의 여러 폴리펩티드 유전자, 각종 인터페론 유전자, 세포 표면단백질의 유전자 등 많은 예에서 유사 유전자가 DNA사슬의 한곳에 나란히 배열하고 있다는 것이 발견되었다.

원래 이와 같은 유사 유전자는 원시적인 생물에서는 하나이었던 것이, 세포분열을 반복하는 동안에 DNA복제의 착오로 말미암아 두개 또는 세개의 겹치기로 만들어지고 증가된 유전자의 일부는 오랫동안의 변이로 말미암아 약간씩 다른 염기배열을 갖게 되었다고 생각되고 있다. 이와같이 몇개의 유사 유전자를 가짐으로써, 그 생물의 기능의 다양성을 증가시킨, 즉 진화가 일어난 것이라고도 설명되고 있다.

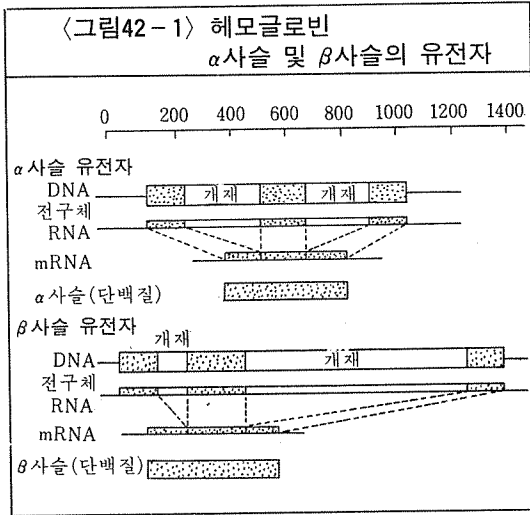
나중에 다시 설명하겠지만, 세포가 분화할 때는 각종 유전자를 순차적으로 발현시키거나 제어하거나 하고 있는데, 이때에도 유사 유전자가 한 곳에 모여 배열해 있는 편이 편리할 것이다.

□ 분단된 암호문

우리가 가지고 있는 유전자 중 대다수의 것은 신기하게도 암호문이 몇개로 분단되어 있다는 사실이 알려졌다. 예를 들어 「헤모글로빈 유전자」에서는 불분명한 문장이 군데군데 삽입되어 있다.

DNA재조합 방법으로 헤모글로빈사슬의 유전자 DNA를 대장균 속에서 증식시켜 그 뉴클레오티드배열을 조사했더니, 이 유전자는 〈그림 42-1〉과 같은 배열을 하고 있다는 것이 판명되었다. α사슬 폴리펩티드의 설계도는 DNA 위에 연속적으로 씌어 있는 것이 아니라 중간에 두 곳의 틈이 있기 때문에 셋으로 분리되어

있었다. 분자생물학자의 세균의 DNA에 대하여 조사한 한도에서는 한 개의 폴리펩티드의 설계도는 결코 분단되는 일이 없이 일련의 암호문으로 씌어져 있었는데, 인간이나 토끼 등의 헤모글로빈 유전자의 구조가 이와 같이 분단되어 있다는 것이 밝혀졌을 때는 그것은 큰 충격이었다.



이와 같은 유전자 DNA 중에서 폴리펩티드의 설계도가 되는 암호부분을 「구조배열(또는 엑손)」, 설계도의 중간에 끼어들어 설계도의 역할을 하지 않는 부분을 「개재배열(또는 인트론)」이라고 한다.

β사슬의 유전자는 약 100뉴클레오티드의 작은 개재배열과 약 800뉴클레오티드의 큰 개재배열에 의해 세부분으로 나누어져 있다. γ사슬, δ사슬, ε사슬의 유전자에서도 β사슬의 경우에서의 것과 거의 같은 길이와 구조를 가지는 개재배열을 볼 수 있지만, 설계도의 부분은 각각 뉴클레오티드가 조금씩 치환하고 있어 그 때문에 이것을 설계도로 하여 만들어지는 각각의 사슬의 아미노산 배열도 약간씩 다르게 되어 있다.

같은 시기에 미국의 레디(V. B. Reddy)등에 의해 닭의 「난백알부민 유전자」의 구조가 제시되고, 또 일본의 도네가와 등에 의해서 「항체 유전자」의 구조가 밝혀졌다. 그 어느 것도 몇 부분으로 분단되어 있고 난백알부민 유전자

의 경우에는 무려 14군데로 나누어져 있다는 것이 판명되었다. 현재는 고등동물의 여러 유전자가 일반적으로 이와 같은 개재배열에 의해 몇 부분으로 나누어져 있다는 것이 알려져 있다. 히스톤의 유전자는 예외적으로 개재배열이 없는 유전자이다.

이와 같은 유전자를 주형으로 하여 만들어진 mRNA는 개재배열이 없다. 그렇다면 유전자 전사의 어느 단계에서 개재배열이 없어지는 것일까? 이는 핵속에서 합성된 직후의 RNA 구조를 조사함으로써 다음과 같이 밝혀졌다.

개재배열을 포함하는 유전자가 전사될 때는 DNA의 뉴클레오티드 배열이 있는 그대로 R-RNA로 전사된다. 즉, 구조배열과 개재 배열에 해당하는 암호문을 모두 포함하는 RNA가 합성된다. 이 RNA로부터 개재배열에 해당하는 부분이 제거되면 mRNA가 된다. 이러한 제거 과정은 「스플라이싱(splicing)」이라 불리며 몇몇 효소가 그것에 종사하고 있다고 생각되고 있다.

왜 이와 같은 개재배열이라는 것이 설계도 사이에 존재할까? mRNA의 바탕이 되는 큰 RNA는 어떻게 하여 틀림없이 정확한 위치에서 잘려져서 개재배열에 해당하는 부분만을 제거시키며, 어떻게 하여 정확한 mRNA를 만드는가는 모르고 있다. 여러가지 유전자의 개재배열을 비교해 보아도 거기에 씌어있는 암호문에서는 공통성을 거의 찾을 수 없다. 더우기 인간과 토끼와 같이 서로 다른 종의 생물끼리도 β사슬의 설계도의 길이와 개재배열의 길이는 거의 같다. 그러나 개재배열의 암호문은 동물의 종이 다르면 상당히 다르게 되어 있는 것으로 나타난다.

세균과는 달리 고등동물의 유전자제어 메카니즘은 엄청나게 복잡할 것이다. 유전자제어를 하는 물질이 여러 형태로 결합하는 장소로서, 유전자의 종류나 동물의 종에 따른 특유한 개재배열이 마련되어 있을지도 모른다. 고등생물의 유전자 제어를 해명하기 위한 열쇠가 개재배열 암호문 속에 숨겨져 있을지도 모르는 일이다.