

침팬지 22번 염색체 완전 해독

인간과 침팬지 아예 달랐다!

글_ 박홍석 한국생명공학연구원 유전자연구센터 선임연구원 hspark@kribb.re.kr

지구상에서 인간과 가장 유사한 특징을 가지고 있는 생물은 침팬지이다. 침팬지는 흰 개미와 같이 먹이를 사냥하기 위하여 풀잎이나 나무의 줄기를 이용하거나, 호두와 같은 단단한 열매를 까기 위해서 돌을 사용한다. 더욱 놀라운 점은 침팬지들은 목적에 맞게 적합한 형태로 기구를 만들 수 있다는 사실이다. 비록 그들이 사용하는 도구와 기구들이 인간의 것보다 정교하지는 못하지만 지구상의 생물 중에서 어떤 목적을 위하여 도구를 사용할 수 있는 인간 이외의 유일한 생물임에 틀림없다. 침팬지의 행동 유전학자 제인 구달 박사의 연구는 침팬지들은 집단사회를 유지하기 위하여 일정한 언어를 사용하고 있으며, 가족에 대한 사랑은 물론, 다소의 사머니즘적 행동을 한다고 한다. 이러한 침팬지의 행동은 '인간의 가장 원초적인 모습' 일지도 모른다.

유전체는 모든 생물들의 형태적, 생리적인 모든 특성을 결정하는 생물정보의 집합체로서, 현재 지구상에 살고 있는 생물들의 유전체 정보는 진화적으로 살아있는 화석과 같은 것이다. 2001년 2월, 마침내 인간의 유전체 정보가 해독돼 인간의 고유한 특성을 유전체 정보에서 찾고자 하는 시도가 가속되고 있다. 과연 인간이 다른 생물들과 구별되는 고유한 특성이 있다면 무엇일까? 그리고 이러한 특징들은 어디에 있는 무엇이 결정하고 있는 것일까? 지금까지 많은 과학자들은 지구상에서 인간과 가장 유사한 특징을 많이 가지고 있는 침팬지가 이러한 인간의 가장 원초적인 질문의 해답을 줄 수 있는 유일한 생물로 생각해 왔다.

인간과 침팬지 유전체 비교물리지도 완성

세포유전학적으로 인간과 침팬지의 가장 특징적인 차이점은, 인간은 22쌍의 상염색체와 X 및 Y의 성염색체 (2n=46)로 구성되어 있지만, 침팬지는 23쌍의 상염색체와 X 및 Y의 성염색체

(2n=48)로 구성되어 있다는 점이다. 특히, 사람의 2번 염색체는 침팬지의 12번과 13번 염색체가 융합하여 이루어진 형태를 가지고 있으며, 나머지 염색체는 인간과 매우 흡사한 형태를 보인다.

인간의 유전체 정보가 해독된 이후, 한국의 생명공학연구원을 비롯하여 일본, 독일, 중국, 대만 등 5개국 8개 센터는 침팬지의 유전체 해독을 위한 원천기술정보를 확보하기 위하여, '인간과 침팬지 유전체 비교 물리지도'를 완성하였다 (2002년 1월, Science 발표). 이 연구는 유전체 해독을 위한 필수적인 단계로서, 침팬지 유전체 단편을 박테리아인공염색체 (BAC; Bacterial Artificial Chromosome)에 삽입하여 양말단의 일부 정보만을 해독한 후, 인간의 유전체 정보와 비교 분석함으로써 침팬지의 유전체 단편을 인간의 유전체서열과 동일하게 배열한 것이다.

인간의 21번 염색체는, 인간의 염색체 중에서 크기가 가장 작은 염색체로서 세계에서 2번째로 해독되었다 (2000년 5월 18일). 이 염색체에는 인간의 다운 증후군 (21번 염색체가 3개 존재해서 생기는 선천성 질환)을 비롯하여, 백혈병, 알츠하이머, 근 위축 증후군, 정신질환 등 20가지 이상의 질환과 관련된 유전자가 분포하는 것으로 알려지고 있다. 또한, 이 염색체는 지금까지 해독된 어느 염색체보다도 정밀하게 유전체가 해독되어 있을 뿐만 아니라, 일본의 이화학연구소가 주도적으로 수행하였기 때문에 해독에 관한 노하우가 쌓여 있는 염색체이다. 그래서, 연구팀은 인간의 21번 염색체에 상응하는 침팬지의 22번 염색체의 해독이 가장 단시간에 정확하게 인간과 침팬지의 유전체 구조를 비교 분석할 수 있는 가장 적절한 재료로 판단하였던 것이다.

침팬지 22번 염색체 99.9983% 정확도로 해독

연구는 3마리의 침팬지 수컷(*Pan troglodytes*)으로부터 추출한



김포동물원

생후 45일 된 침팬지 새끼가 방콕 동물원서 어미 가슴에 앉겨있는 모습

지놈 DNA를 사용하였다. 침팬지의 22번 염색체는 짧은 단완(22p)과 긴 장완(22q)으로 구성된 서브센트릭(subcentric) 염색체로서 금번에 해독된 부분은 유전자가 밀집되어 있는 장완 부위를 99.9983%의 정확도로 해독하였다. 해독한 길이는 32,799,845 염기였으며, 인간의 21번 염색체 (약 33,129,944 염기)의 98.6%에 해당하는 크기로, 침팬지의 22번 염색체가 인간의 21번 염색체보다 짧다는 것을 의미하고 있다. 침팬지의 염색체가 짧게 나타나는 원인은 주로 간이반복배열 및 단순반복배열과 같은 유전체 구조에서 흔히 나타나는 반복서열의 결실이 주요 원인이었다.

전체적인 유전체 구조상 가장 큰 변화는 인간 21번 염색체의 중심체 부분에서 특이적인 20만 염기 정도의 반복서열이 침팬지에서는 결실되어 있다는 점과, 유전체의 결실과 삽입이 빈발하게 나타나는 영역(Hot-spot)이 두 군데(9.5~11.5Mb, 16.5~17.5Mb) 존재한다는 것을 알 수 있었다. 특히, 11.4Mb 영역(인간의 21번 염색체에서 유전자의 사막으로 불리는 영역의 경계지역)의 약 54kb의 염기는 HSAT5 위성반복(satellite repeat) 배열이 양 말단에 존재하는 구조를 가지고 있었는데, 이 영역은 무려 64개 종류의 LTR(Long terminal repeat)이 164개 존재하였다. 이것은

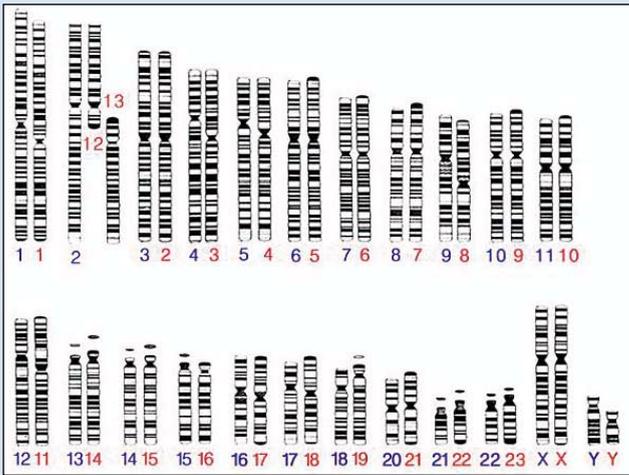
진화의 과정동안 이 영역내에서 유전자의 변화가 매우 심하게 일어났다는 매우 중요한 증거이다.

또한, 5개의 유전자(PFKL, 4개의 EST)에서 첫번째 인트론 영역이 삽입과 결실(INDEL: Insertion and deletion)된 구조를 발견하였으며, 특히 뇌기능과 연관이 있는 것으로 알려진 유전자, NCAM2(~10kb), GRIK1(~4kb)의 구조 변화를 발견하였다.

전인성인자가 인간, 침팬지 유전자 차이 결정

INDEL은 유전체의 구조변화를 가장 정확하게 예측할 수 있는 중요한 증거다. 특히 Alu 혹은 LTR와 같은 전인성 인자들의 정확한 위치와 분포의 정도에 관한 정보는, 침팬지와 인간의 진화적인 메커니즘을 규명하는데 필수적인 정보이다.

이번 연구 결과 6만8천 개의 INDEL을 발견하였다. 이중 약 99% 이상은 300bp 이하의 크기였으며, 그 크기가 300bp 이상인 것은 567개에 불과하였다. 567개의 INDEL을 대상으로 사람, 침팬지, 고릴라, 오랑우탄 등에서 유전체 구조 변화를 PCR방법으로 조사한 결과, 영장류에 있어서 INDEL의 기원 및 영장류내의 이동을 조사할 수가 있었다. 그 결과, 놀랍게도 침팬지와 인간의



인간과 침팬지 염색체 구조의 비교 모식도. 인간(파랑)과 침팬지(빨강) 염색체 구조의 가장 큰 변화는 사람의 2번 염색체가 침팬지의 12번, 13번 염색체의 융합된 구조로 되어 있는 것이다. 이번에 해독된 염색체는 사람의 21번에 상응하는 침팬지의 22번 염색체이다.

INDEL의 대부분이 Alu와 LTR에 의해서 만들어졌으며, 인간의 21번 염색체에서는 새로운 Alu의 56%가 유전자와 관련성이 높은 영역에서 일어난 반면, 침팬지 22번의 경우는 Alu의 76%가 유전자와 상관성이 높지 않은 영역에서 일어났음을 알 수 있었다. 또한, 인간과 침팬지의 공통조상이 가지고 있었던 염색체는 현재의 인간의 21번이나 침팬지의 22번 염색체보다는 그 크기가 큰 것으로 예측할 수 있으며, 두 종에서 모두 유전체의 크기가 감소하는 형태로 진화되어 왔으나 그 변화는 인간보다 침팬지가 훨씬 영향을 많이 받은 것으로 생각할 수 있다. 특히 이러한 변화는 Alu와 같은 전이성 인자가 매우 중요한 역할을 하고 있는 것으로 판명되었다.

이러한 결과들을 종합해 보면, 인간과 침팬지가 500만~600만 년전에 분화가 일어난 이후, Alu와 같은 전이성 인자가 인간과 침팬지의 유전체의 구조변화에 결정적인 영향을 주고 있다는 것을 입증하는 것으로서, 앞으로 다른 영장류에서 Alu의 정확한 위치와 기능을 규명하는 일은 진화의 메커니즘연구에 매우 중요한 과제가 될 것으로 생각할 수 있다.

SNP 정보로 유전질환 연구 진일보 기대

인간의 단일염기다형(Single Nucleotide Polymorphism) 정보

는 포스트지놈시대에 있어서 맞춤형약, 치료 및 질병예방에 매우 중요한 정보를 제공한다. 특히, 다양한 방법으로 조사되고 있는 단일염기의 변이정보 중에서 진정으로 질병이나 유전형질과 관련이 된 것을 찾아내는 일은 매우 방대한 작업이다. 그러나 만약 인간에게만 특이적으로 존재하는 단일염기가 어떤 것인지를 알게 된다면, 그 정보를 활용하여 인간집단의 단일염기를 조사한다면, 진정한 SNP 정보를 확보하는데 매우 빠르고 효과적인 것이다. 이러한 목적에서 침팬지는 인간의 특이적인 SNP를 발견하는데 가장 중요한 재료가 될 수 있다. 21번 염색체에서 규명된 2만1천435개를 대상으로 조사한 결과 1만9천985개의 SNP가 진화의 과정에서 트랜지션 (transition: A↔G, T↔C), 혹은 트랜스버전 (transversion: A or G↔C or T)으로 치환되어 왔다는 사실을 발견하였는데, 특히 트랜지션의 변화가 트랜스버전의 변화보다 빈번하게 일어났다는 것을 알 수 있었다. 이러한 변화를 몇 가지 방법으로, 인간과 침팬지의 공통조상과 비교해 본 결과, 인간은 G+C의 비율이 다소 증가하는 쪽으로 변이가 일어난 반면 침팬지는 거의 변화가 없었다고 추측할 수 있었다.

인간과 침팬지 단백질 구조 83% 달라

지금까지 인간의 21번 염색체에서 284개의 단백질 코딩 유전자와 98개의 위유전자(pseudogene)를 발견하였다. 이 결과를 침팬지 22번 염색체의 해독결과와 비교하여 유전자를 찾은 결과, 침팬지에서는 272개의 유전자와 89개의 위 유전자를 발견하였다. 이들 중, 6개의 유전자는 (H2BFS, KAP 유전자 5개 cluster) 침팬지에서는 발견되지 않았을 뿐만 아니라, 마우스에도 유전자가 없는 것으로 보아 공통조상에서 분화한 후 인간에만 생겨난 인간 특이적 유전자인 것으로 생각된다. 또한, 리보솜 단백질을 만드는 유전자의 일부는 침팬지에서는 활성을 가지고 있지만 (RPL13ALK1), 인간에서는 비활성화(RPL13AP)된 유전자도 존재하였다. 한편, 이와는 정반대 경우의 유전자도 존재하였지만 (C21orf81, C21orf115, C21orf104, C21orf19), 나머지 유전자들은 침팬지와 인간에서 모두 활성을 가지고 있는 유전자들이었다.

인간과 침팬지에서 명확한 유전자구조를 갖고 있는 231개의 유전자를 비교한 결과, 179개의 유전자는 인간과 침팬지에서 동일

한 유전자 길이를 가지고 있었으며, DNA 염기서열과 아미노산 서열의 상동성은 각각, 99.18%와 99.29%를 보였다. 특히, 아미노산이 100% 일치하는 유전자는 39개였으며, DNA 염기서열까지 100% 일치하는 것은 7개에 불과하였다. 즉, 침팬지와 인간의 유전자는 단백질 구조가 같은 것은 17%에 불과하며, 83%는 그 구조가 다르다는 것을 알 수 있었다.

나머지 52개의 유전자는 유전자를 구성하는 엑손 중에서 최소한 한 개 이상 INDEL이 존재하거나 전사시작점의 변화 등으로 그 구조가 바뀌어져 있는 형태였다. 특히, 세포분열과정에서 염색체를 끌어당기는 방추사 구조와 관련된 유전자 PCNT2의 구조 속에는 13염기의 반복서열이 존재하는데, 사람은 7번, 침팬지는 2번 존재한다. 그러나 마우스에는 존재하지 않는 것으로 보아 이 반복서열은 영장류이상의 진화과정에서 삽입된 것으로 추정할 수 있었다. 또한, 5개의 유전자에서는 INDEL에 의해서 그 구조가 매우 변형되어 있다는 사실을 발견하였다.

뇌·간 조직에서 유전자 발현 차이 보여

동일한 구조의 유전자라고 하더라도 유전자의 발현은 조직과 환경에 따라서 그 발현 양상에 큰 차이가 나타난다. 특히, 인간의 뇌와 간 조직은 침팬지와 특징적인 유전자 발현의 차이가 나타난다는 사실이 보고 되었다(Science, 2002).

침팬지 및 인간의 뇌(202개)와 간(96개)에서 발현되는 유전자를 대상으로 유전자의 발현 양상을 조사한 결과, 뇌와 간에서 각각 60개 및 40개 유전자가 발현하고 있는 것을 알 수 있었다. 이 중, 뇌에서 9개의 유전자와 간에서 12개의 유전자의 발현 양상은 1.5~10배에 가까운 차이를 나타내었으며, 이들 유전자의 구조는 5' UTR 보다는 3' UTR 영역에서의 구조변화와 깊은 상관관계가 있는 것으로 조사되었다. 이것은 아마도 유전자의 발현정도를 조절과 밀접하게 진화적인 관계가 있는 것으로 추정할 수 있다.

특히, 면역질환(IFNAR2, IFNGR2, CXADR, ITSN1, CRYZL1), 심장발생(SH3BGR), 말초신경계시스템(C21orf2), 초기 뇌발생(SYNJ1, ANKRD3), 세포주기(MCM3AP), 뇌 발생의 전사체인자(transcriptional factor, EST2), 뇌류(Knobloch 증후군, COL18A1) 등과 관련되는 유전자들의 변화는 매우 유의하게

검출되었다.

인간과 침팬지의 모든 특성을 구별 짓는 메커니즘은, 단순하게 유전체 염기서열의 1%의 차이에 의해서가 아니라, 유전자 구조, 조절메커니즘, 중 특이적인 유전자의 존재, 특히 조직마다 발현되는 단백질의 발현 양상의 차이 등 여러 가지 요소들이 복합적으로 작용하고 있다는 의외의 사실이 입증되었다. 그리고 이 결과는 미국(CNN, ABC), 영국(BBC), 네이처의 리뷰 등을 통해서 매우 중요한 연구결과로 평가되었으며, 앞으로 침팬지와 인간의 이러한 요소들을 발굴해 내는 일은 인간을 보다 정확하게 이해할 수 있는 매우 유용한 방법이라는 것을 증명하게 되었다.

한국의 유전체 연구기술이 세계적으로 인정받을 수 있는 계기가 되고, 앞으로 선진국들과 대등하게 유전체 연구를 수행할 수 있는 시스템을 구축하였다라는 점이 이번 연구 성과의 가장 큰 의의라고 할 수 있다. 현재, 연구진은 영장류 진화의 가장 핵심적인 실마리를 쥐고 있는 침팬지의 Y 염색체를 해독하고 있다. 

