

遺傳子의 기초지식

— 세균의 유전자 —

가와까미 마야사 지음

박 경 숙 옮김

(誠信女大 교수)

◇ 유전자는 세포에서 세포로 운반된다

사람에게 폐염을 일으키는 세균의 일종으로 폐염쌍구균이 있다. 폐염 환자의 가래에서 이 균을 분리시켜 몇대를 배양하면 이 균의 갑옷에 해당하는 바깥 층의 다당체를 만드는 유전자가 없어져 폐염쌍구균의 병원성을 잃어버리는 균이 나타난다.

미국의 O. T. Avery는 이 병원균의 변화를 조사하던 중, 병원균의 DNA를 추출하여 비병원균과 함께 배양하면, 비병원균이 병원균으로 되는 현상을 1943년에 발견했다. 이것은 유전자가 DNA로 되어 있다는 것을 가리키는 최초의 발견이었으나, 아베리는 오히려 겸손한 학자로 자신의 발견을 크게 선전하지 않았으므로 그것의 중요성은 10년이 지난 뒤 세포유전학과 분자생물학이 활발해진 후에야 비로소 인정을 받게 되었다.

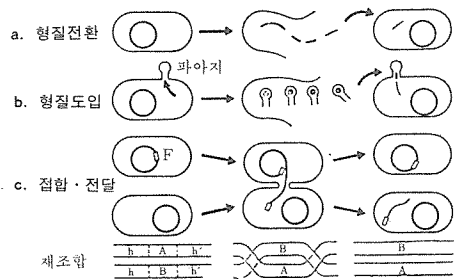
◎ 형질전환

그후 다른 여러 균에서도 이것과 마찬가지로

현상이 발견되었다. 즉 A형질의 균의 DNA를 받아 A균의 형질을 지니게 된다. 이러한 실험은 고초균이나 대장균 등의 여러 예에서 성공을 보게 되었다. 이와 같은 유전자 전달현상을 「형질전환」이라 한다(그림 25-1a).

「형질전환」을 일으키기 위하여는 A 균에서 추출한 DNA를 유전자 한두 개 정도 있을 만한 작은 절편으로 만들어, 이것을 B균에 주어 특수한 조건으로 배양한다. 더우기 영양을 포함하고 있는 한천배지 위에 심어 배양하여 B균의 군서(colony)를 만들게 한다. 다수의 군서 중에서 A균의 형질을 가진 균이 발견이 된다. 약 1만~100만 개 중에서 1개의 균이 A균의 유전자를 갖게 된다. 즉 「형질전환」은 인공적인 조작에서는 꽤나 낮은 빈도로 일어나는 현상이다. 이것은 나중에 알게 된 일이지만 세균은, 그리고 인간의 세포도 역시 외부로부터 DNA가 들어오면 세포막의 니로 안쪽을 파괴해 버려 외래자의 유전자는 받아들이지 않는 성질이 있다. 이것은 바이러스의 핵산이나 다른 생물의 DNA가 들어오므로써 세포의 유전정보가 혼란을 일으키는 것을 방지하기 위하여서인 것 같다.

(그림 25-1) 유전자의 전달과 재조합



a. 죽은 공여균의 DNA를 수용균이 받는다. b. 파아지가 공여균 DNA를 수용균에 운반한다. c. F인자가 복제대에 공여균 DNA를 수용균에 운반한다. 최하단은, 전달 a, b, c가 일어날 때 DNA의 교차가 일어나 유전자 A, B의 교환을 나타냄. 교차는 공여균 DNA와 수용균 DNA의 염기 배열이 같은 장소(h, h')에서도 일어난다(흑색은 공여균의, 백색은 수용균의 겹사슬 DNA).

세균을 비롯한 여러 생물의 세포에는, DNA의 특수한 뉴클레오티드 배열(여러 개)을 발견

하면 그 자리의 DNA사슬에 칼금을 만듦으로써 그 배열을 끊어버리는 DNA분해효소가 있음이 알려져 있다. 이 효소는 「제한효소」라 불린다. 지금은 수백 종류의 제한효소가 알려져 있으며 각각 특정 배열에 작용하여 DNA를 절단하고 있다<그림 25-2>.

<그림 25-2> 제한 효소의 예

EcoR I	---- 구	아 아 티 티 시	----
	---- 시	티 티 아 아	구 ----
BamH I	---- 구	구 아 티 시 시	----
	---- 시	시 티 아 구	구 ----
Hind III	---- 아	아 구 시 티 티	----
	---- 티	티 시 구 아	아 ----
Pst I	---- 시	티 구 시 아	구 ----
	---- 구	아 시 구 티 시	----

세균을 비롯한 여러 생물은 제한효소가 있어, DNA의 특정 뉴클레오티드 배열 장소를 절단한다. 여기 예를 든 제한효소는 횡선을 그은 곳에서 DNA를 자른다.

자신의 세포에 침입한 외부로부터 온 이질 DNA를 분해할 때의 주역은 이와 같은 「제한효소」인 듯하다. 그리고 자신의 DNA가 이 효소에 의해 파괴되지 않도록 여러가지 방법도 강구되어 있는 것 같다. 즉, 자신이 가지고 있는 제한효소가 작용하는 뉴클레오티드 배열이 자신의 DNA에 있을 때는, 그 배열 부분의 염기에 메틸화 또는 아세틸화 등의 화학적 변화를 주어 그 제한효소가 작용할 수 없게 하고 있는 예도 발견되고 있다.

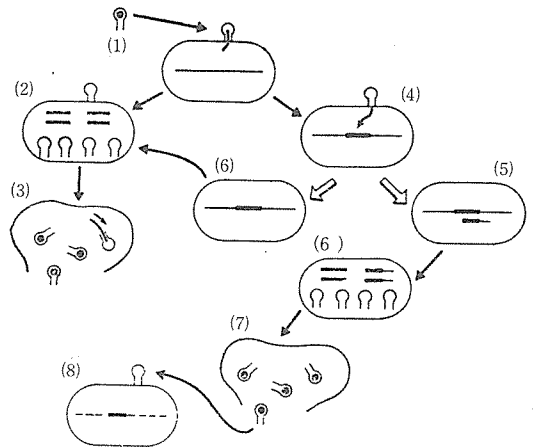
여담이지만, 제한효소는 유전자 DNA의 뉴클레오티드 배열을 조사하거나, 뒤에서 다루게 될 인공적인 DNA의 절단, 연결 등 유전자공학 기술에는 빼놓을 수 없는 도구가 되고있다.

◎ 형질도입

형질전환에 대하여 형질도입은 바이러스에 의해 유전자가 운반되는 경우를 말한다<그림 25-1b>. 형질도입의 경우에는 꽤나 효율적인 유전자 도입이 일어난다. 그 기작에 대하여는 앞

에서도 언급한 적이 있지만 박테리오파아지를 예를 들어 다시 한번 알아보자. 파아지 DNA 중 게으름뱅이로서의 성질이 강한 파아지의 경우에는 그것을 A균에 감염시키면 자신의 DNA를 A균 DNA에 삽입하고는 게으름을 피우지만<그림 25-3(4)>, 때로는 파아지 DNA는 DNA분해효소에 의해 잘려나와<그림 25-3(5)> 침략자 바이러스와 같은 방법으로 증식한다.<그림 25-3(6')>.

<그림 25-3>



박테리오파아지의 증식과 박테리오파아지에 의해 세균의 유전자가 다른 균으로의 도입, 박테리오파아지란 세균에 감염한 바이러스이다.

(1), (2), (3),은 침략자 바이러스, (1), (4), (6)은 게으름뱅이 바이러스, (5), (6'), (7), (8)은 운반 바이러스로서의 박테리오파아지의 작용을 나타내고 있다.

A세균의 DNA에서 빠져 나올 때 세균 DNA의 일부를 자신의 DNA와 연결시킨 채 떨어져 나오는 때가 있다. 이 DNA를 부착한 채로 단백질에 감싸여 바이러스 입자가 되면(7), 다른 B세균에 감염했을 때 A세균의 유전자를 B세균의 DNA속에 삽입시켜 버린다(8).

파아지DNA를 감싸는 상자(이것을 코트단백질이라 한다)는 일정한 용적밖에 갖지 못하므로 파아지DNA 외에 그렇게 많은 A균의 DNA를 첨가할 수가 없다. 그러나 파아지 DNA의 일부를 절단하여 없애버리면, A균의 유전자는 1~2개의 DNA를 고스란히 가지고 이 상자속에 들어갈 수가 있다.

파아지 DNA는 세균에 감염할 수 있는 모든 유전자를 가지고 있는 셈인데, 그 중의 일부가 결손되어도 어떻게든 시간이 걸려서라도 천천히 감염하여 형질도 일을 하거나 증식하거나 하는 경우가 있다. 그것이 불가능할 만큼 큰 결손을 입었을 경우에도 다른 한개의 완전한 파아지와 함께 B균에 감염이 되면, 운반한 A균의 유전자를 B균에 삽입시키든가, 증식하는 등이 가능해진다. 이와 같은 방법으로 자연계에서는 어떤 종의 균에서부터 다른 종의 균으로의 유전자의 전달이 거기에 기생하고 있는 박테리오파아지에 의해 활발히 이루어지고 있다.

◇ 세균의 접합

여러 고등 동·식물은 「수정」 내지는 「접합」이라는 방법으로 두 개체의 유전자를 혼합하여 쌍방의 좋은 유전자를 겸비한 자손을 남기려고 노력하고 있다.

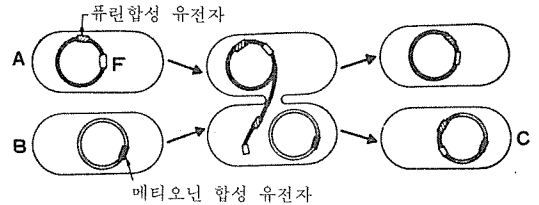
생물은 대를 이어가며 아주 긴 세대를 거치므로 그것에 말미암는 유전자의 열세화 현상을 막고, 그 시대시대마다 환경에 제일 잘 적응할 수 있는 개체만을 남기며, 「접합」에 의해 종족을 유지하여 왔다.

이와 같은 방법이 하등한 세균에서도 적용되고 있으리라고는 아무도 생각하지 못하였다. 그런데 1946년 스텐포드대학의 의과대학 대학원생이었던 J. Lederberg가 「메티오닌이 없으면 발육할 수 없는 대장균」과 또 하나의 「트레오닌이 없으면 발육할 수 없는 대장균」을 혼합하여 충분한 영양이 있는 액체배지속에서 배양하여 세 종류의 영양소가 각각 들어 있는 한천배지에 심어 보았다. 하나는 메티오닌을 포함하지 않은 배지, 하나는 트레오닌을 포함하지 않은 배지 또다른 하나는 메티오닌도 트레오닌도 포함하지 않은 배지이다.

어느 아미노산도 포함하지 않은 배지에는 이 두 종류의 대장균이 살지 못하여야 하는데도 실은 수십 개의 군서가 생장했다. 그 출현율은

본래의 두 종류의 균이 돌연변이에 의해 아미노산을 요구하지 않는 비율보다도 훨씬 높다는 것이 확인되었고 또 파아지에 의해 DNA가 전달된 것도 아니라는 것이 밝혀졌다<그림26-1>

<그림 26-1> 접합에 의한 유전자 전달



A균은 메티오닌이 없으면 증식이 안된다. B균은 퓨린이 없으면 증식이 안된다. 이 두 세균이 접합하면 A균의 F유전자에 의해 A균 DNA가 B균에 들어가 B균에 퓨린합성을 위한 유전자를 준다(C균). 양쪽 유전자를 가진 C균은 메티오닌과 퓨린이 없어도 증식할 수 있다.

그후 그는 이 「아미노산 요구 유전자」는 한쪽 균의 「유전자 F」(fertilization인자)로 인해 그것을 갖지 않는 균에 운반된다는 것, 아미노산 요구 이외에도 당분해능력 등 모든 유전자가 F인자를 원동력으로 하여 운반된다는 것, 각 유전자의 배열 순서에 따라 운반되는 빈도가 변화한다는 것 등등을 연달아 발표하여 1958년에 노벨 의학상을 받았다. 이 발견은 유전자의 배열 방법을 결정하는 새로운 수단을 제공하여 주었으므로 그후에 세균유전학의 획기적인 발전에 큰 기여를 하였다.

레더버그와 앞에서 이미 말한 바 있는 프랑스의 F. Jacob에 의해, 또한 그 이후의 세계 여러 연구자들에 의해 이 방면의 연구가 진전되어, 현재는 대강 아래와 같은 방법으로 접합에 의한 유전자 전달이 이루어지는 것이라고 생각하게 되었다.

① 대장균 등의 그램음성 간균중에는 자신의 DNA를 관계가 가까운 다른 세균에 옮겨놓기 위한 유전자군을 가지는 것이 있다.

② 이 유전자 군은 세균의 본래의 DNA에 존재하고 있다.

③ 이 유전자군은 자신의 세포와 다른 세균 세포를 결합하는 기능을 지배하는 유전자 및

결합된 후에 자신의 DNA를 다른 균으로 이동시키기 위한 몇몇 유전자로써 되어 있다.

④ 공여균의 DNA의 복제되면(또는 복제 과정에서) 한 개의 DNA를 다른 균으로 이동시킨다.

⑤ DNA 이동 때에는 이동을 관장하는 유전자 근처의 일정한 곳에서 DNA고리가 잘려지고 그 한 끝을 선두로 하여 선형 DNA가 수용균에 들어간다.

⑥ 들어간 DNA와 수용균의 DNA와의 사이에는 재조합이(교환) 일어나고, DNA공여균의 유전자 일부가 수용균의 유전자로 되어 그 자손에게 전달되게 된다.

⑦ 수용균이 이러한 메카니즘에 의해 DNA 전달능력을 갖는 유전자를 얻게 되면 수용균은 자신의 유전자를 다른 균으로 옮기게 된다.

이미 설명한 바와 같이 접합에 의해 유전자를 교환한다는 것은 이로 말미암아 열세한 유전자를 회복시키거나 차츰차츰 변화해 가는 환경에 순화하기 위해 중요하다. 세균과 같이 하등한 생물도 이러한 방법을 이용하여 종족을 유지하고 있다는 것은 매우 흥미로운 일이다. 그러나 접합으로 유전자를 교환하는 따위의 재치있는 균은 그리 많지는 않은 듯하며, 우리의 장속에 살고 있는 대장균이나 그 무리의 일종인 적리균, 살모넬라 등의 장내세균군 등에서 주로 발견이 된다.

◇ 음선DNA - 플라스미드

대장균이나 적리균, 포도상구균 또는 콜레라균의 부류에 속하는 병원성세균내에는 페니실린, 스트렙토마이신 등 여러 종류의 항생물질을 분해하는 효소를 가지고 있기 때문에 이들 약제에는 내성이 된 균이 많이 있다. 「약제 내성균」은 인간에게 감염하여 항생물질이 주입되어도 인체내에서 살아 남을 수 있다. 그러나 일반적으로 이들 병원균은 약제 내성이든 약제 내성이 아니든 간에 사람이나 동물의 몸 밖에 약간의 유기물이 있는 하수나 동물의 변이나

시체 속에서도 생활하여 증식할 수가 있다.

자연계에서는 이들 균이 생활하는 장소가 오히려 인체 바깥이라고 말할 수 있다. 그와 같은 장소에는 이러한 균의 패거리들이 살고 있지만, 이 무리들은 항생물질을 불활성화하는 효소의 유전자균을 가지고 있지 않다.

그래서 그 몫만큼 DNA가 짧고, 합성해야할 단백질의 종류도 약제 내성균보다 적다.근소한 차이라고 하지만 몇 대를 거쳐 가며 분열하여 자신의 자손을 증식할 때, 약제 내성균은 비내성균보다 여분의 DNA와 단백질을 합성해 가지 않으면 안되기 때문에 불리하다.

그러므로 약제 내성균들은 묘안을 가지고 있다. 이 균들은 페니실린, 스트렙토마이신, 카나마이신, 테트라사이클린, 클로람페니콜 등 여러 종류의 항생물질을 불활성화하는 효소의 유전자를 모아 한개의 짧은 DNA에다 수용해 두고 필요할 때에 이것을 사용하고 그렇지 않을 때는 이러한 소형 DNA를 버리곤 한다. 이 소형 DNA를 「플라스미드」라고 한다<그림 27-1, 표 27-1>.

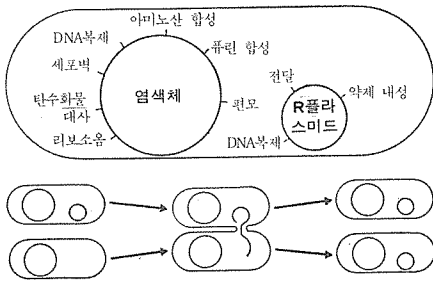
<표 27-1> R 플라스미드

분포	그램음성 간균	장내세균과에 속하는 모든 종 (예: 대장균, 적리균, 프로테우스, 세라티아) 녹농균, 에로모나스, 콜레라균 장염비브리오, 인플루엔자균 기관지패혈증균
	기타	포도상구균, 용혈성연쇄구균, 비용혈성연쇄구균, 임질균
내성약제	테트라사이클린계 클로람페니콜 아미노배당체계 마이क्र로라이드계	(예: 스트렙토마이신, 카나마이신, 겐타마이신) (예: 에리트로마이신, 로이코마이신, 카보마이신)
	페니실린계 세팔로스포린계 트리메토푸림 니트로피리딘계 기타	중금속 이온, 비산, 아델루프산 등

약제 내성균의 세포에는 기본적인 생활에 필요한 유전자를 수용한 대형 DNA 말고도 이와 같은 플라스미드DNA가 들어 있어 세포분열때는 대소 각각의 DNA가 복제되어 자손 세포에 분배된다. 그러나 때로는 플라스미드DNA의 복제가 늦어져서 플라스미드DNA를 가지지 않은

비내성균이 자손으로서 태어난다. 이와 같은 비내성균은 약제가 있는 곳에서는 죽어 버리지만 약제가 없는 환경에서는 내성균보다 유리하기 때문에 빨리 증식한다.

<그림 27-1> 염색체와 플라스미드



상단은 한 개의 균체내의 염색체와 플라스미드 유전자를, 하단은 플라스미드 유전자 전달을 나타낸다.

내성균 속에 있는 어떤 종의 플라스미드는 비내성균으로 전이될 수도 있다. 내성균과 비내성균의 세포 표면이 접촉하면 어떤 종의 플라스미드DNA는 내성균에서 비내성균으로 이동하여 비내성균에서 복제하게 된다. 이와 같은 플라스미드의 전달은 동일종에서만 아니라 근연의 세균끼리에서도 일어난다. 항생물질이 있는 곳에서는 내성 유전자를 가진 균이 오래 살아 남지만 항생물질이 없는 곳에서는 이 플라스미드를 가지지 않은 균이 증식한다.

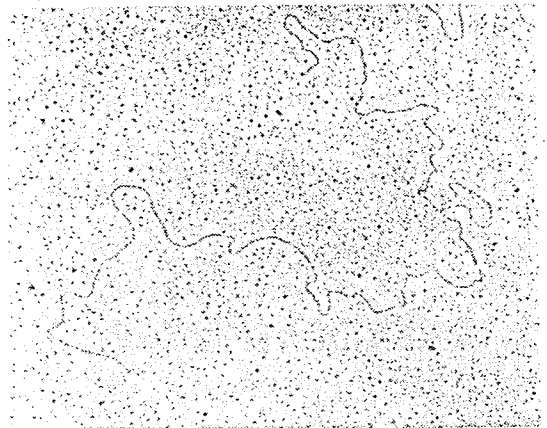
<표 27-2> 염색체와 플라스미드의 차이

성 질	염 색 체	플 라 스 미 드
DNA의 크기	크 다	작 다
존재하는 유전자	주로 세균의 생존에 꼭 필요한 유전자(예: 시토크롬 유전자)를 지니고 있다	생존에 꼭 필요한 유전자(예: 약제 내성 유전자)를 지니고 있을 때가 있다.
자기 복제 능력	있 다	있 다
복제와 세포분열의 동조성	동조한다	동조하지 않을 때도 있다
다른 균으로의 이동 능력	없다(플라스미드의 전달 유전자와 결합되는 것에 따라 전달될 때도 있다)	있을 때도 있고 없을 때도 있다(전달성 플라스미드도 염색체에 들어가 결합하는 사정에 따라 전달 능력을 상실하는 경우가 있다)

약제 내성 외에 수은 등의 중금속에 내성인 유전자나, 감염했을 때에 균을 유리하게 하기 위한 독소의 유전자를 플라스미드DNA에 삽입하여 주는 세균도 있다(표 27-2).

「마이콤」이라 불리는 소형 컴퓨터에는 메모리(기억)의 증설이나 기능 확대를 위한 소자군 카세트를 옵션(option)하여 첨가할 수 있게 되어 있다. 플라스미드는 말하자면, 필요에 따라 근처에 있는 균으로부터 용통을 받는 유전자 카세트형의 옵션DNA이다.

<그림 27-2> 플라스미드 DNA



DNA가 외사슬로 되어 있다. 루우프상의 부분은 트랜스포존

대장균은 우리 인체내의 장 속을 보금자리로 하여 우리가 먹는 음식물의 찌꺼기를 먹으며 살고 있다. 평범한 균이지만, 때로는 Ent라는 플라스미드를 받아 난동을 부릴 때도 있다. Ent 플라스미드DNA에는 콜레라균의 독소와 비슷한 엔테로톡신이라는 독소 단백질을 만들기 위한 유전자가 실려 있다. 「Ent 플라스미드」를 가진 대장균이 음식물을 통해서 감염되면 심한 복통과 설사를 일으킨다. 그러나 이 플라스미드를 상실하면 원래의 평범한 대장균으로 되돌아간다.

