

국내외기술정보

유해식품과 DNA손상

장영진  
이화화학연구소

과학전문 학술잡지 "Science"는 작년말 1994년 화제의 물질(Molecule of the Year)로 DNA 회복 효소 (DNA Repair Enzyme)을 선정하였다. 생체의 유전정보를 보호하고 유지하는데 하나의 System(여러 효소들의 상호유기적인 복합체계)으로 작용하면서 개인의 건강을 지키고, 종족을 보존하며, 생물의 진화를 이끌어 온 DNA 회복체계 (DNA Repair System)는 오랜동안 과학발전의 중요하고 관심있는 분야로 성장해 왔으며 최근 중요한 과학적 발견과 더불어 일반인의 관심이 고조되고 있는 환경오염에 대한 올바른 과학적 정책 수립의 근간이 되는 학문으로 자리 잡아가고 있다고 보도하였다.

지금부터 40여년전 DNA가 하나의 유전정보 저장물질임이 알려지기전에 자외선을 조사해서 살아 남은 박테리아가 외형적으로 달라진 형질을 대대로 계승하는 것을 발견한 후, 돌연변이가 DNA 상에서 일어나고 있고 DNA 사슬이 절단되는 현상은 바로 손상된 DNA를 회복하려는 과정을 밝혔다. 1960년대에는 자외선이 인접해있는 Thymines에 공유결합상의 변형을 유발하여 Thymine Dimer를 이루며 최초로 발견된 DNA 회복효소 Photolysase에 의해 원형으로 회복됨을 보였다. 그 후 발견된

uvrABC 복합효소는 DNA를 절단하고 다시 새로운 DNA를 재합성하는 "Cut-and-Patch"방법의 Excision회복효소임을 밝혔다. 또한 포유동물계에서도 DNA회복이 일어나고 있음을 보고했는데, 세포분열 주기중 DNA 생합성이 일어나지 않는 G1 혹은 G0시기중에 계획에도 없는 DNA생합성(Unscheduled DNA Synthesis)이 일어나는 것을 발견하였고 이러한 현상은 유전적으로 피부암에 잘 걸리는 환자들에게서는 일어나지 않았는데 DNA회복체계에 이상이 있기 때문인 것으로 판명되었다. 1970년대에도 계속적으로 DNA회복에 관한 연구가 활기를 띄어 DNA 복제에 관여하는 DNA Polymerase I이 DNA회복에도 관여함을 보고하여 DNA복제와 회복이 상호 유기적 관련이 있음을 보였다. 1980년도에는 포유동물에서 DNA회복효소가 접근할 수 있는 부위가 제한되어 있으며 활발히 발현되는 유전자의 회복이 그렇지 않는 부위보다 훨씬 빨리 일어나고 있음을 보고하여 "선택적 회복(Preferential Repair)"개념을 발표하였으며 이는 그 후 DNA회복과 RNA전사(Transcription)가 관련되어 있음을 뒷받침했다.

한때 DNA 회복효소 연구는 오직 특수상황의 제한된 분야에서의 연구로 여겨왔으나 1994년에는

이윽고 지난 수십년의 다방면에 걸친 수고스러운 연구결과에 힘입어 세포의 생명력유지에 중심적 역할을 하고 있음을 입증했다. 이들 효소들은 현재 DNA복제(Replication), 세포분열 조절(Cell Cycle Control), 그리고 유전자 발현(Gene Expression)등에 관여한다고 알려져있다. 오랜동안 RNA 전사에 관련된 것으로 연구되어 왔던 인자 TFII가 실제 다름아닌 DNA회복효소임이 입증되었고 이는 또한 세포분열 조절에도 관여하는 것으로 판명되었다. 또한, DNA 회복능력 감소는 노화(Aging)의 주된 원인임을 탐구 중에 있는 등, DNA를 중심으로한 모든 생체과정이 상호 유기적으로 연관성이 있음을 밝혔다. 즉, DNA 회복효소라는 한개의 물질이 완전히 독립적인 것이라고 여겨져왔던 각각의 생체반응들에 동시에 관련되어 있으며, 현재 세포 작용기작의 종합적인 분석에 박차를 가하고 있는 추세다.

DNA는 우리의 생명을 유지시키는 6만가지의 단백질을 생성하는 설계도면으로서 그 복제가 잘못 되었을시 암과 같은 질병을 일으킬 확률은 매우 높게 된다. 또한 부모로부터의 유전에 있어서도 불완전한 복사본의 DNA를 얻게되어 종족유지도 어렵게 된다. 한편 DNA복제가 전혀 오차없이 매우 완벽했을 경우에는 환경적응에 유리한 새로운 종자를 만들어내는 생물진화의 여지를 없애게되고 종국적으로 종족의 도태를 유도하게된다. 어떻게보면 DNA회복체계는 이들을 양쪽으로 만족시키는 훌륭한 매개체라고 할 수 있다.

지금 이순간에도 DNA는 손상받고 있다. 화학결합이 끊어지고 DNA사슬이 절단되거나 핵산의 염기 부분이 없어져 버리곤 한다. 평소 생체 온도에서 매 세포마다 약 일만개 정도의 염기가 매일 떨어져 나가는 한편, 세포는 정기적으로 분화하고 따라서 DNA는 계속적으로 복제되어야 한다. 정상적인 인간이 DNA복제에 일어날 수 있는 착오율(Error Rate)은 하나의 세포가 분화할 때  $10^{-10}$ 의 염기쌍 중에 하나가 일어나는 것으로 알려져있다. 이 때 세포 하나는  $2 \times 10^9$ 의 염기쌍으로 구성되어 있고 이

러한 세포  $10^{14}$ 개로 구성된 인간은 평생 보통  $10^{16}$ 번의 세포분화를 한다. 발암물질에 노출되는 등의 환경인자에 의한 DNA손상은 자체요인에 의한 자연발생적 착오(Spontaneous Error)에 누적되어 그 위험수위를 높이게 된다.

이와 같이 계속적으로 외부의 침해를 받아 손상된 DNA는 암발생의 80~90%의 원인으로 알려져 있는데 최근 DNA 회복과 암발생을 직접적으로 연결해 주는 논문이 나와 화제다. 사람의 한개 유전자 내에서도 그 위치에 따라 DNA의 손상의 회복속도가 자그만치 15배나 차이가 났고 암발생 억제 유전자(p53 Tumor Suppressor Gene)의 느린 DNA회복 속도는 암발생을 유발하는 유전자 변이(Genetic Mutation)의 중요지점(Hot Point)에서 일어났음을 보고했다. 다시 말해서 DNA 회복을 더디게하는 것은 암발생 요인인 유전자 변이와 직접적 상관이 있다는 것이다. 이는 단순히 암발생을 밝히려는 시도뿐만 아니라 새로운 암치료의 접근 방법을 제시한다. 예를 들면, 정상세포에서 DNA회복 속도를 증가시키는 한편 암세포에서는 그 속도를 떨어뜨려 그들이 세포 분화하기 전에 모세포를 죽이는 방법이다.

다행히 DNA회복 효소들이 있어 마치 잘 훈련된 시설 관리인처럼 이들은 손상된 DNA를 검사하고 잘못된 곳을 도려내며 도려낸 곳을 새로이 재합성한다. 다음 그림 1은 대표적 DNA회복 효소

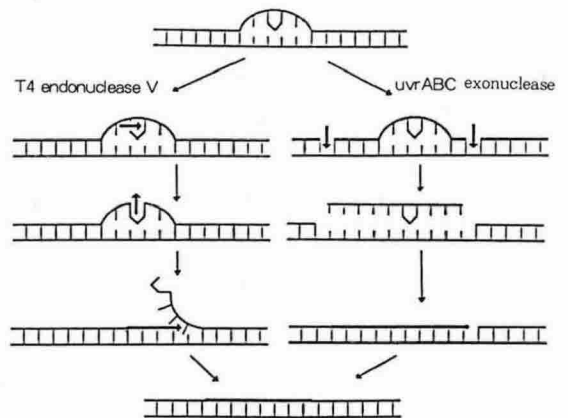


그림 1. DNA 회복 효소의 작용기작

인 T4 endonuclease V와 uvrABC exinuclease의 작용기작을 도식화한 것이다. Thymine Dimer에 특이하게 반응하는 T4 endonuclease V는 염기와 당 사이의 결합을 절단하는 glycosylase반응과 이로 인해 생성된 apurinic(or apyrimidinic) site의 phosphodiester bond를 절단하는 2단계로 구성되어 있다. 한편, 여러가지 DNA손상들에 두루두루 작용하는 것으로 알려진 uvrABC는 DNA손상이 일어난 양쪽의 phosphodiester bond를 동시에 절단하여 손상된 염기를 포함하는 12염기의 oligonucleotide를 생성하는 작용기작을 보여주고 있다. 이와같이 종자들간에는 DNA회복 체계에 유사점과 상이점들이 있다. 이것이 바로 한개의 종자에는 대해 발암물질인 것이 왜 다른 종자에 대해서 그 효과가 크거나 작거나 하는 원인이 된다. 예를 들면, 아스피린의 경우 토끼에 대해서는 출산에 문제를 일으키지만 인간에는 무해한 것으로 알려져 있다. 이와같이 DNA회복을 위시한 다른 효소들의 완전한 이해는 환경정책의 보다 효과적이고 정확한 판단의 근거를 제시한다.

만약 우리가 실험동물로 사용하고 있는 쥐와 우리인간의 DNA회복효소들의 상이점을 확인한다면, 발암물질이 실질적으로 인간에 미치는 독성효과와 실험동물에 의한 결과와의 차이를 설명할 수 있고, 장차 인간의 System을 정확하게 모방하는 실험조건을 설정할 수 있다. 나아가 농약이나 방사선등의 유해물질의 위험정도를 미세한 양까지 정량할 수 있고, 이들이 인간에 미치는 '실질적' 환경오염 정도를 추정할 수 있게된다. DNA 손상정도를 실험적으로 측정하는 방법은 그동안 괄목할 만한 발전이 있었다. 그 중 1980년도 말부터 사용되는 DNA회복효소를 이용한 DNA사슬의 절단을 이용한 방법(그림 2)과 면역학적 기법에 의한 DNA손상의 특이적 반응등은 분자생물학적으로 DNA회복정도를 측정할 수 있는 대표적 방법들이다. 이러한 환경오염의 생화학적 측면의 평가만이 일부 환경보호가들의 단순한 의견에 의하지 않는 객관적이고 과학적인 근거를 마련할 수 있다.

또한 생물체의 회복체계는 마치 한 조그만 마을의 소방서로도 비유된다. 소방서는 그 마을에서 일어날 수 있는 화재 빈도와 정도에 상응하는 시설과 장비를 보유하고 있다. 5백만이 사는 마을의 화재가 일어날 경우를 단순 확정하여 5천명이 사는 마을의 1000배라고 말할 사람을 없을 것이다. 즉, 한 생물체의 회복능력을 측정하기 위해서는 단순 확장

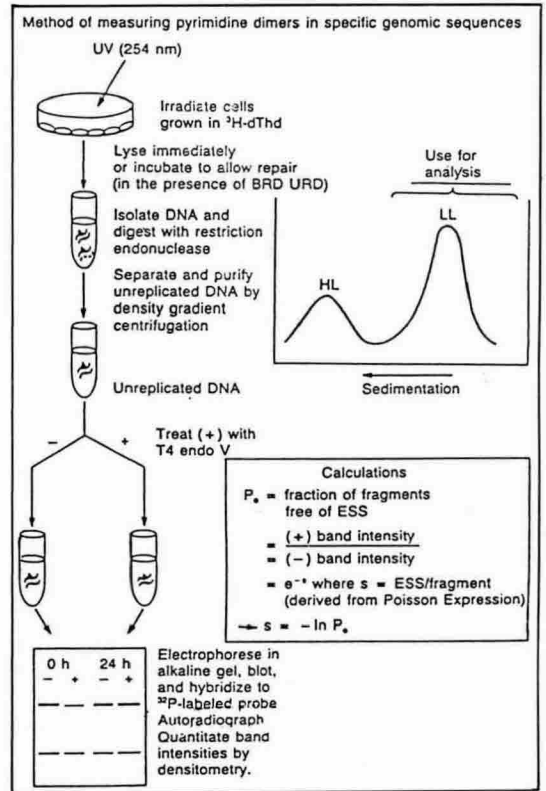
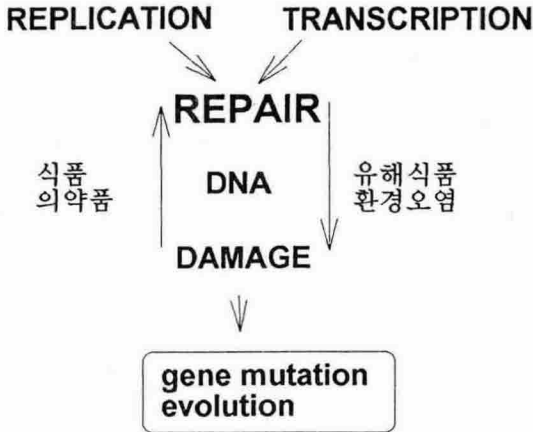


그림 2. 특이한 유전자 내의 DNA회복 측정 방법

은 의미가 없는 것이고 실제 발암효과의 측정이 중요함을 말한다. 평균 수명이 인간에 비해 짧은 쥐를 대상으로하는 암발생 연구에서 실제 인간과의 체중과 수명차이를 보상하기 위해 흔히 쥐들이 갖고 있는 회복능력에 지나치는 양의 발암물질을 처리한 후 이들의 결과를 인간에 적용하기 위해서 결과적으로 발암물질의 양을 단순 확장하게되는 것이

현 실정이다. 결론적으로, 생체의 회복능력 및 독성물질의 비독성화 기작에 대한 생화학적인 규명은 연구자금의 유효적절한 투자임은 물론 과거 실험결과와 현명한 재해석도 가능하게 하는 길이다.



DNA 회복체계는 그자체로도 매우 흥미있는 분야로 성장해왔고 이제 다른 분야와 연계되어 그 중요성이 강조되고 있다. 유해식품이나 환경오염 등에 의해 손상된 DNA는 생물체내의 DNA 회복체계에 의해 복구되고 있고 이들은 우리들이 매일 섭취하는 식품 및 각종 의약품에 의해 영향을 받고 있다. 미처 복구되지 못한 DNA 손상은 염기서열 상의 변이와 나아가 각종 유전인자에 의한 질병의 원인이 되고 있으며 동시에 환경변화에 적응할 수 있는 새로운 종자를 만들어내는 진화의 동력이 되어왔

다. 한편, 30억 염기쌍의 인간 게놈을 복사하는데 평균적으로 오직 3염기쌍만이 잘못되는 착오율은 아마 어떤 유능한 타자수가 그만한 오타율을 갖고 있다면 극히 자랑할만한 실력인 것이다. 생명체의 가장 중요한 명령문, DNA를 이와같은 매우 훌륭한 기록으로 저장 보관하는데 중추적 역할을 하는 DNA 회복 체계를 우리가 이해하기 시작하고 있는 사실 또한 자랑스러운 일이다.

## 참 고 문 헌

1. Bohr, V. A. (1987) Preferential DNA Repair in Active Genes, Danish Medical Bulletin.
2. Sancar, A., and Sancar, G. B. (1988) DNA Repair Enzymes, Annu. Rev. Biochem. 57, 29.
3. Hanawalt, P. C. (1994) Transcription-Coupled Repair and Human Disease, Science 266, 1957.
4. Gallagher, G. L. (1991) Evolution : DNA Repair, J. NIH Res. 3, 94.
5. Mordrich, P. (1989) Methyl-directed DNA Mismatch Correction, J. Biol. Chem. 264, 6597.
6. Grossman, L., and Yeung, A. T. (1990) The UvrABC Endonuclease System of *E. coli*, Mut. Res. 236, 213.