



체세포 핵치환을 통한 생명 복제

.....

... 성숙한 개체의 체세포에 의한 reprogramming은 생명체의 비가역성 즉, 생명체는 새로운 개체로 되돌아가지 못한다는 이론을 뒤엎는 개념일 수도 있다. 또한 포유동물에서의 분화는 핵에 의해서만 결정되는 것이 아니라 핵과 세포질 변화의 상호작용에 의한 것임을 시사하기도 한다.

도 정 태 · 이 보 연
경희대학교 산부인과
불임클리닉

1997년 초 세계 최초로 체세포 복제 기술을 이용한 복제양 돌리가 태어났다. 이전에 체세포 복제가 가능할 것인지에 대하여는 많은 과학자들 사이에 회의적인 견해가 많았지만 돌리의 탄생으로 체세포를 이용한 개체의 복제가 가능하다는 것이 규명된 것이다. 이러한 체세포 복제는 동일한 유전자를 가진 개체를 대량으로 만들 수 있으므로 우수한 형질을 가진 가축을 많이 생산할 수 있다는 점에서 현재 기술개발의 중요한 의미를 갖는다. 또한 불임을 포함한 생식의학에서는 성세포가 없이도 체세포를 이용한 생식이 가능할 수도 있다는 점에서 일부 성세포가 형성되지 않는 불임부부들에게 큰 희망을 줄 수 있는 소식이기도 하다. 복제된 아기를 만들지 않더라도 앞으로 난자의 노화원인을 알기위한 실험이나 전핵치환등 많은 연구 방법들을 개발할 수 있다. 복제기술의 동물에서의 이용이 동일한 개체를 만들어 내는 “복사”라는 개념이라면 생식의학에서는 “체세포 생식”의 개념이

더 적합하다. 생명복제는 단지 똑같이 생긴 생명체를 하나 더 만들어 낸다는 개념 이외에도 생명의 개체 발달에 관한 많은 의미를 갖는다. 성숙한 개체의 체세포에 의한 reprogramming은 생명체의 비가역성 즉, 생명체는 새로운 개체로 되돌아가지 못한다는 이론을 뒤엎는 개념일 수도 있다. 또한 포유동물에서의 분화는 핵에 의해서만 결정되는 것이 아니라 핵과 세포질 변화의 상호작용에 의한 것임을 시사하기도 한다. 생명복제기술은 1952년 개구리에서 핵치환 후에 올챙이까지 발달한 실험으로부터 시작되었다. 이것은 분화된 난자의 할구를 이용한 핵치환이었으며 진정한 의미의 체세포를 이용한 생명복제가 시작된 것은 1997년 복제양 '돌리'가 태어나면서부터이다. 이전까지는 불가능이라 믿어졌던 성숙한 개체의 분화된 체세포의 핵이 정상적인 산자로 발달하게 된 것이다. 이처럼 하나의 세포가 다시 모든 기관으로 분화되어 하나의 개체가 될 수 있는 능력을 전능성(totipotency)이라고 한다.

인간은 약 100조개의 세포로 이루어져 있다고 한다. 그리고 세포 하나 하나에는 모두 유전물질인 DNA가 들어 있다. 우리 몸을 이루는 100조개의 세포는 하나의 세포에서 분화되었기 때문에 모두 똑같은 DNA 배열을 하고 있다. 인간의 경우 하나의 세포의 DNA는 약 5-10만개의 유전자가 있다고 한다. 즉, 그 수의 종류만큼의 단백질을 생산하게 된다. 그러나 허파를 이루는 세포는 호흡에 관한 기능을 하고 장을 이루는 세포는 여러 소화 효소를 분비하는 기능을 한다. 이처럼 우리의 신체는 하나의 세포에서 시작되었지만 분화(differentiation)하여 각 기관의 세포마다 특정한 유전자만을 발현하고 나머지 대부

분의 유전자는 잠자는 상태에 빠진다. 과거에는 이렇게 최종의 특수조직으로 분화된 체세포는 다시 한 개체로 발달하는 능력을 갖지 못할 것이라고 생각했다. 하지만 돌리의 출현은 이렇게 잠자고 있던 유전자들을 다시 깨울 경우, 각 조직으로 분화되어 또 다시 하나의 완전한 개체가 될 수 있다는 것을 증명한 것이다. 이렇게 잠자던 유전자들이 다시 발현되게 되는 것을 reprogramming 이라고 한다. 그러나 돌리의 탄생에도 불구하고 아직 이러한 reprogramming이 어떻게 이루어지는지 자세한 기전은 명확하게 알려져 있지 않으며 현재 많은 연구가 진행 중이다.

이론상 체세포 핵치환을 이용한 생명복제 기술은 간단해 보이기도 한다. 우선 난자와 핵을 제공할 체세포가 기본적으로 필요하다. 난자가 metaphase II 단계에 있을 때 제1극체와 그 근방의 세포질을 30% 정도 흡입하여 난자가 가지고 있는 유전물질을 포함한 핵을 제거한다. 그리고 체세포의 핵을 대신 주입하면 되는데, 그 방법은 두 가지로 체세포를 위관강 내에 주입한 후 fusion 시켜 핵을 주입하거나 또는 난자의 세포질에 직접 체세포 핵만을 주입해 주는 것이 첫 단계이다.

전자의 방법이 복제양 돌리를 만드는데 사용한 방법으로 이때 사용한 체세포는 성숙한 양에서 얻은 유선세포이고, 후자의 방법이 1998년 하와이 대학의 Yanagimachi 팀이 쥐복제에 사용한 방법으로 체세포로 난구세포(cumulus cell) 이용하였다. 이렇게 핵치환된 난자는 세포질 내에 남아있는 정보에 의해 다음 단계의 발생과정을 시작하게 되는데 배발달 초기에는 원래 난자 세포질 내에 남아 있던 유전물질이나 여러 가지 인자에 의해 발달이 진행되기 때문에

이론상 체세포 핵치환을 이용한 생명복제 기술은 간단해 보이기도 한다. 우선 난자와 핵을 제공할 체세포가 기본적으로 필요하다. 난자가 metaphase II 단계에 있을 때 제1극체와 그 근방의 세포질을 30% 정도 흡입하여 난자가 가지고 있는 유전물질을 포함한 핵을 제거한다

화학적 방법으로 유전자의 분열을 촉진하거나 필요없는 극체의 방출을 억제하는 과정이 필요하다. 특정한 단계까지 발달한 후에는 이식된 체세포 핵의 유전자 발현에 의하여 생성된 인자에 의해 배발달이 이루어지는 것으로 알려져 있다. 이렇게 모계 유래의 발생 조절로 부터 수정란의 embryonic genome의 발현에 의한 발생조절로 전환되는 현상을 Maternal/zygotic transition (MZT)이라 한다. MZT가 일어나는 시기는 각 종에 따라 차이가 있어서 돼지는 4-8 세포기, 소와 면양은 8-16 세포기로 알려져 있으며 인간에서는 아직 확실하지 않으나 4-8세포기로 알려져 있다.

핵치환된 난자가 성공적으로 발달하기 위해서는 적절한 조건이 이루어져야 한다.

새로운 핵을 받게되는 난자의 세포주기가 MII 단계일 경우에 새로 이식된 핵에 상해를 덜 주며 정상적인 핵상 (ploidy)을 유지할 가능성이 높다. 또한 이식될 체세포 핵은 여러 연구보고에서 세포분열이 정지되어 있는 상태이어야 성공적인 배발달에 유리한 것으로 알려져 있다. 따라서 돌리에서는 체세포배양시 혈청 농도를 매우 낮춘 배양액에서 약 5일간을 배양하여 G₀ 상태로 만든 후 핵치환에 사용하였다. 난자세포에 치환된 체세포의 핵은 난자 세포질의 영향을 받아 remodelling을 일으킨다.

이는 핵막붕괴, 염색체 응집, 염색질 응집, 새로운 핵막의 형성, 핵의 팽윤으로 이어지는 과정이다. 이러한 핵의 구조변화는 공여핵(체세포핵)과 수용란(난자) 세포질 사이의 여러 단백질의 상호 교환에 의해 이루어진다. 이런 핵의 변화 과정에서 핵이 정상적인 상태를 유지하는 것은 정상적인 배발달 및 reprogramming에 필수적이다.

최근 개발된 Yanagimachi 팀의 쥐 복제방법은 로스린 연구소의 돌리 복제방법에 비해 몇 가지 특징이 있다. 전기 자극에 의한 세포 융합이 필요없으며 체세포로 사용한 난구세포는 공여핵으로 이상적이다. 사실 돌리에서의 전기자극에 의한 세포융합시 그 전기적 자극이 다음 단계 발달의 어느 부분까지 또 어떤 부분에 영향을 주는지는 아직 애매한 면이 있다. 그에 비해 하와이 대학의 방법에서는 난자 세포질에 남아 있는 정보가 비교적 뚜렷하게 표현되기 때문에 이의 화학적 조절과정이 확실하다. 난구세포는 손쉽게 얻을 수 있으며 배란되는 시기의 대부분의 난구세포는 G₀ 세포주기에 있다. 체세포핵을 치환하는 과정에서는 핵뿐만이 아니라 체세포의 세포질도 같이 들어가게 된다. 이러한 세포질은 핵치환

후 배발달을 저해 할 수 있다. 하지만 난구 세포는 난자의 세포질과 연결되어 서로 여러 인자를 교류하는 세포에서 유래되었기 때문에 난구세포의 세포질은 난자의 세포질에 덜 해를 주리라 여겨진다. 또한 노화와 관계 있는 것으로 알려진 염색체의 telomere를 복제하는 효소인 telomerase가 사람에서는 다른 체세포보다 난구세포가 높은 활성을 나타내어 노화에 의한 영향을 덜 받을 수 있다.

체세포 복제기술은 여러 면에서 인간 생활을 윤택하게 할 수 있는 과학 기술이다. 우수한 형질을 가진 가축의 생산을 극대화할 수도 있으며, 동물실험을 하는데 있어 동일한 유전자를 지닌 실험동물을 이용할 수 있도록 하므로 개체간의 차이에서 오는 결과의 오류를 최소화 할 수 있다. 또 효율적인 형질전환 동물을 생산할 수 있다. 영국에서는 혈액응고에 필수적인 역할을 하는 human clotting factor IX(FIX)를 생산하는 외래 유전자를 가진 복제양도 태어났는데 이는 이전의 형질전환 동물 생산보다 매우 효율적이다. 장기이식 분야에도 큰 도움을 줄 수 있다. 그러나 많은 사람들이 오해하고 있는 완전한 개체로의 복제인간을 만들어 그로부터 장기를 얻는 것은 있을 수 없는 일이며 이러한 방법에 의한 장기이식은 현재 과학자들이 추구하는 방법은 아니다. 미국에서는 인체의 장기생산을 위한 '간세포(stem cell)' 연구가 활발하다. 이 기술은 수정란이나 임신초기의 인간 배아에서 간세포만을 추출한 뒤 이를 인공적으로 배양하여 특정 부위의 장기만을 키울 수 있다. 장기이식을 필요로 하는 환자 자신의 체세포를 복제하여 초기 배아 단계에서 간세포를 얻는다면 면역학적으로 거부 반응이 없는 최적의 장기를 얻을 수도 있다. 또

앞으로의 연구를 통해 reprogramming에 관여하는 인자들이 밝혀지게 되면 노화나 암 등의 발생원인을 보다 명확히 규명할 수 있을 것이다.

생명복제 기술에 대하여 아직 사회에서 윤리적으로 논란이 많으며, 특히 인간 복제와 관계되어서는 우려 목소리가 큰 것이 지금의 현실이다. 하지만 이러한 우려의 많은 부분이 "복제"라는 용어에 대한 과장된 개념과 오해에서 오는 막연한 두려움인 것에 비해, 체세포복제 기술을 이용해서라도 아기를 갖고 싶어하는 소수 불임 부부들의 기대는 매우 강하고 절실한 것이다. 한 부부가 아기를 갖고 싶어한다는 것은 사치가 아니며, 단지 남들과 같은 정상적인 삶을 살고자 하는 본능일 수도 있다. 우리가 좀 더 관대하고 정확하게 생각해 본다면, 불임 부부가 갖게 되는 복제아기는 어떤 실험실에서 갑자기 성인으로 나타나거나 대량 복제되는 것이 아니라 보통 아기와 같이 열달동안 어머니의 자궁에서 자라다가 한 신생아로 탄생하는 것이며, 가정에서도 한 부모의 자식으로써 사랑을 받을 것이다. 또 일란성 쌍둥이에서와 같이 부모 중 한 사람과 유전적으로는 동일하다고 할지라도 시간적 요인에 의해 자라면서 부모와 세대 차이도 느낄 것이며, 환경적 요인에 의해 부모와는 다른 독립된 생각과 성격을 가질 것이다. 물론 이러한 체세포 복제 기술이 불임환자들을 위한 의료 시술로 받아들여지기 위해서는 모체와 태아에 대한 안전성 뿐 아니라 이용할 수 있는 체세포에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 또한 사회적 이해와 함께 법적, 윤리적인 문제가 합의되고 정립되어야 할 것이다.