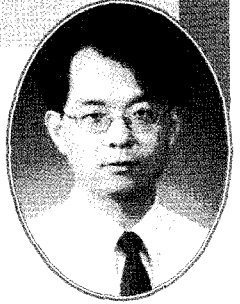


수목유전체학과 비교유전체학 이야기

이 정 호

삼성생명과학연구소, 유전체연구소, 유전체학 책임연구원
E-mail : humgencyi7@hanmail.net



1. 모델 생물종 유전체의 선열

인간유전체연구사업(Human Genome Project)이라는 생물학사(史)상 최대의 거대 연구사업을 통해서 인류는 자신의 종(種)을 포함한 상당한 수의 생물종 - 많은 수의 원핵세포 종과 상당수의 진핵세포종 - 의 유전체서열을 가지게 되었다. 동물종을 보더라도 진핵세포의 원조역할을 하는 단일세포 생물인 효모(*Sacharomyces cerevisiae*)를 필두로 예쁜꼬마선충(*Caenorhabditis elegans*)과 초파리(*Drosophila melanogaster*)를 넘어서 슬기사람(*Homo sapiens*)의 유전체의 선열(線列, sequencing)에까지 도달하였다. 이에 더하여 인간과 같은 포유류에 속하는 생쥐(*Mus musculus*)의 유전체의 선열이 민간 부문에서는 끝났고, 공적 부문에서도 거의 끝난 것으로 알려져 있다. 이는 여러 모델 생물종의 유전체 서열의 선열이 아마도 인간 유전체의 유전자들에 대한 주석(annotation)을 도와 줄 수 있을 것이라는 인간유전체연구사업의 초기 기획자 및 실행자들의 당시에는 막연한 생각이었지만 상당한 생물학적 통찰을 가진 선견지명이었다.

이러한 여러 생물종의 유전체의 선열의 결과 진화적 계통수를 따져가면서 생물종의 유전체들을 생각하면 '비교(comparison)' 라는 개념이 다시 중요해 진다. 생물학 혹은 그 이전의 자연사(natural history) 연구에서 이 비교라는 개념은 크게 유용한 생물학적 사유와 학문적 실천을 가져다 주었다. 가장 큰 학문사적 사례가 동물학에서의 '비교해부학(comparative anatomy)' 이었을 것이다. 과거의 가장 유명한 생물학자 혹은 실험실적 자연사가는 대부분 비교해부학자들이었다. 프랑스 자연사박물관의 큐비에도 용불용설의 라마르크등도 이 분야에 조예가 아주 깊었다. 그 비교해부학의 전통이 현재의 유전체학에서 다른 형태로 꽃을 피울 것으로 보인다. 다음 아년 '비교유전체학(comparative genomics)' 이 그것이다.

생물계에서 진핵세포를 가진 생물체들을 크게 동물과 식물의 두 가지로 나눈다. 식물은 인간 삶의 주위에 가까이 있

으나 그 운동성이 별로 뚜렷하지 않다. 그러나 인간 삶의 주요 지주가 벼와 밀과 같은 식물에 근거한 식품이고 보면 그 중요성이 동물종에 비해 크게 떨어지지 않는다.

현대 유전체학의 발전은 식물종에서도 연구의 고삐를 늦추지 않았다. 식물쪽의 분자생물학 및 생화학에서 가장 많이 이용된 애기장대(*Arabidopsis thaliana*)의 염기서열의 선열이 초안(draft) 이상의 수준으로 끝난 상태이고, 벼(*Oriza sativa*)는 일본이 주도하던 국제벼유전체선열사업(International Rice Genome Sequencing Project)이라는 공적 부문에서 상당량의 연구자원을 축적하였고, 중국과 스위스의 다른 두 유전체선열센터들이 유전체서열 초안들을 발표하였다.

애기장대를 선열한 후에 동물종들의 유전체들내의 유전자 레퍼토리(repertoire)를 '비교' 하여 본 결과는 동물세포의 유전체와는 달리 식물세포의 세포벽의 형성에 관계되는 유전자들과 약제의 기초물질이 되는 이차대사물질들(secondary metabolites)을 생성하는 생화학적 경로에 관계되는 유전자들이 식물유전체에 있다는 사실이었다.

이렇게 식물을 대표하는 애기장대와 벼의 두 모델 생물종은 씨방이 둘러싸여 덮여있다는 뜻의 피자식물(angiosperms)이며 초본식물이라는 공통적인 특성을 가진다. 그런데 식물계에서는 씨방이 노출되어 있는 나자식물(gymnosperms)과 목질(木質)이 형성되는 목본식물(woody plants) - 피자식물과 나자식물중에서도 공통적으로 나타나는 - 을 대표할 만한 모델식물종을 택하여 그 유전체를 선열할 필요가 생긴다. 물론 다른 생명공학적이거나 산업적 이유도 있겠지만 생물학적인 유연관계에 따른 비교가 가능해 지기 때문에 생물학의 발전이라는 순수한 학문적 관심에 있어서도 이러한 연구사업들은 중요하다고 할 수 있다.

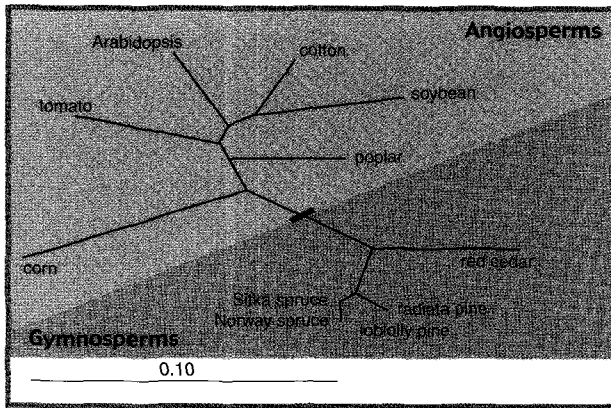


그림1. 피자식물(angiosperms)과 나자식물(gymnosperms)에 해당하는 대표적 수종의 유연관계를 나타낸 간단한 계통수. (캐나다의 Genome BC(British Columbia) 와 Genome Canada의 공동 연구사업의 웹페이지에서 <http://www.bcgsc.bc.ca/poplar.html>)

피자식물에는 좌측하단으로부터 시계방향으로 옥수수(corn), 토마토(tomato), 애기장대(*Arabidopsis*), 목화(cotton), 콩(soybean), 포플라(poplar)가 나타나 있다. 나자식물에는 우측상단에서부터 시계방향으로 시다(red cedar), 라디아타 소나무(radiata pine), 테다소나무(loblolly pine), 독일가문비나무(Norway spruce), 시트카가문비나무(Sitka spruce).

목본식물들을 보통 '수목(樹木)' 혹은 쉽게 '나무'라고 한다. 한국인에게는 나무하면 소나무, 참나무, 느티나무가 대표적 이미지로 연상이 되는 것으로 알려져 있다. 물론 대한민국의 국화인 무궁화(*Hibiscus syriacus*)도 목본식물이다. 식물에서 공통적인 세포벽이나 2차대사물질외에도 이 목질을 형성하는 대사경로나 세포분화에 관여하는 유전자들의 존재를 예상할 수 있다.

이러한 생물학적인 맥락만을 생각하더라도 수목유전체연구사업은 상당한 적실성을 가진다. 이에 더하여 농업적 이용과 환경논의에서의 응용성을 부가할 수 있는 것이 목본식물 유전체학의 필요성일 것이다.

2. 포플라 유전체 연구사업

포플라(poplar)라는 수목은 여러 종을 포함한다. 한국어로는 사시나무, 황철나무 혹은 영어그대로 포플라라고 부르는데 영명도 포플라와 아스펜(aspen)이 혼용되어 있고, 라틴어 학명과 분류적 체계를 따라서 이야기 하여야 하나의 속

(屬)의 명칭인 포플루스(*Populus* spp.)로 부를 수 있다.

포플라는 목본식물의 모델 생물종이라고 불리울 자격이 충분하다. 식물은 동물과 많이 달라서 식물조직의 일부를 떼어내어 기내(*in vitro*)에서 적절한 식물호르몬을 조합한 배지에서 배양하면 성체로 자라나는 전형성능(*totipotency*)을 다양한 정도로 보인다. 초기의 식물의 조직배양에는 담배(*Nicotina tabacum*)와 같은 모델 식물종이 이러한 조직배양이 쉬워서 많이 이용되었는데, 목질을 가지는 목본식물과 버나 밀과 같은 단자엽식물(*mono-cotyledons*)들의 조직배양이 어려웠다. 소나무와 같은 나자식물도 이러한 기대화에 굉장한 어려움이 있는 것으로 알려져 있다. 그런데 이러한 면에서 보아 목본식물에서 가장 기대화가 용이한 생물종이 포플라류였다. 더욱이 아그로박터균(*Agrobacterium tumefaciens*)의 감염성 플라스미드(Ti-plasmid)를 이용한 형질전환 벡터를 이용한 유전자의 전이도 포플라류에서는 상대적으로 손쉽게 이루어질 수 있었다.

산업적 이용 혹은 자연보전의 측면에서 보면 특히 미국에서는 좋은 펄프를 생산하는 수종이면서도 비교적 빨리 자라는 특성을 보이는 것으로 알려져 많은 산업적 이용을 염두에 둔 인공림이 많이 조성된 것으로 알려져 있다. 한국에서는 60~70년대 험벗은 남한의 산을 속성으로 조림하려는 수종의 필요성에 의해서 육종 주력 수종의 하나로 연구되었던 적이 있는데, 유명한 산림유전학 및 육종학자 현신규박사의 '현사시나무' 혹은 '수원사시나무'라는 속성수 형질의 품종도 있다. 너무 빨리 자라는 특성 때문에 목재의 이용도가 떨어지는 것으로 알려져 광범위한 조림권장은 이루어지지 않았지만, 속성 성장의 나무 품종이라는 형질은 국제적으로도 중요한 업적으로 평가받고 있다.

특히 미국에서는 포플라가 가지는 이러한 모델식물종으로서의 가치와 산업적 이용가치가 크게 인식되어 '수목유전공학(tree biotechnology)'의 주력 수종들 중의 하나로 집중적으로 연구되었다. 특히 제초제 저항성(*herbicide resistance*)과 해충저항성(*Bt toxin*)의 외래 유전자들이 전이된, 요즘의 용어로는 '유전자변형 나무들(GMO tree)'이 생산되었다. 나아가 실제로 장기간 성장하는 특성에 맞는 포장 실험(*field test*)단계에 있는 수종중의 하나이다. 그런데 나무가 가지는 환경형성적 특성 때문에 환경테러리스트들(*eco-terrorists*)의 공격 대상이 되어 미국계 과학학술지 <사이언스> - 2001년 4월 6일자 (vol.292, pp. 34~36) -의 뉴스로 실린 적도 있었다.

포플라의 유전체의 크기는 550Mbp인데, 애기장대의 5배 정도 그리고 키가 상대적으로 엄청나게 작은 벼와는 유전체의 물리적 크기가 비슷하다. 나자식물의 대표라고 할 수 있는 소나무류는 포플라 유전체보다 약 50배 정도 큰 유전체를 가지는 것으로 알려져 있다.

최근에 미국, 영국, 스웨덴, 캐나다 등이 포플라유전체 연구사업을 공동으로 수행하게 되었다. 유전체연구사업을 하기 위한 기본적 인프라로 좋은 '유전적 지도'가 작성이 되어 있었으며, 그동안 IUFRO(International Union of Forestry Reserach Organizations)의 관계 연구자 공동체들이 수행한 다양한 수종의 분자유전학연구가 축적되어 있었다. 포플라 유전체 크기의 10곱이 되는 DNA를 담은 세균 인공염색체 (BAC, bacterial artificial chromosome) 총서가 만들어져 있고, 캐나다를 중심으로 유전체적 분계주 (genomics clones)들의 '물리적 지도'의 작성이 진행되고 있다. 스웨덴은 발현서열계표(EST, expressed sequence tag)의 선열을 주도하고 있다. 셀레라사의 크레이그 벤터박사가 인간유전체의 선열에 이용한 것과 같은 방법인 '무차별절단식 총서(shot-gun library)' 형성후의 대규모 선열은 미국 에너지부 출연 '공동유전체연구소(JGI, Joint Genome Institute)'가 주도하고 있다. 물론 유전체서열 데이터에 대한 생물정보학적 작업도 공동유전체연구소의 몫이다.

3. 유전체 선열, 비교유전체학, 그리고 생물학의 변화

최근의 유전체학의 발달은 기본적인 모델 생물종 - 주로 유전학 연구에서 가장 유용하게 연구되었던 생물종들 - 의 유전체 서열 데이터의 축적으로 인해서 '비교유전체학'의 성숙을 가져왔다. 유전체선열 센터들이 그동안에 집중하였던 인류와 기본 모델 생물종의 유전체 선열이 마무리 단계에 접어들면서, 또한 선열 실험의 대용량화, 자동화, 전산화가 가속화 되면서 이제는 한 생물종에 대한 연구를 한단계 업그레이드 하려면, '선열부터하라(sequence first)'는 구호를 따라야 하는 것처럼 느끼게 한다. 또한 오랫동안 연구를 해오던 생물학의 분야들에도 '유전체학 혁명(genomic revolution)'이 가져온 바대로 하등동물들의 단순화된 모형들을 먼저 찾아 깊이 있는 연구를 수행할 수 있게 유전체 연구인프라를 만드는 것이 유행처럼 되고 있다. 예를 들어 인간의 복잡한 중추신경계, 특히 척추의 발생을 이해하기 위

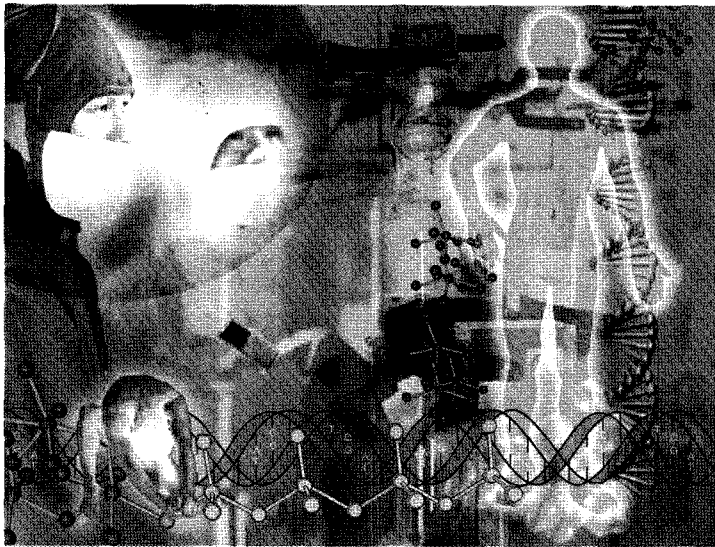
해서는 더욱 단순한 시스템 모형인 척색들을 가지는 하등동물인 미색동물(*Ciona intestinalis*)을 먼저 연구할 필요성이 정당성을 띤다. 이러한 동물을 연구대상으로 삼는 연구자공동체들이 이러한 거대목적과 다른 이유로 국제적인 유전체 협동연구사업에 공동으로 참여하고 있다.

이렇게 보면 미국의 인간유전체연구사업의 초기에 제임스 왓슨이 주도하여 모델생물종들의 선열을 병행할 것을 강력히 주장한 것은 먼 미래를 내다보는 혜안을 가진 결과였다고 할 수 있다. 식물학 연구에 있어서도 애기장대의 선열의 경우에도 이를 대상으로하여 연구하는 식물학자들의 필요성 인식과 대규모협력연구에 의해서 성공적으로 마무리 되었다.

하나의 생물종의 유전체가 선열되면 적어도 두가지 방향의 후속 연구흐름이 형성된다고 할 수 있다. 하나는 유전체 서열의 데이터를 그 동안 해오던 분자생물학, 생화학, 육종학등에 연결시키는 방향의 흐름인데, 예를 들어 애기장대의 유전체를 동물유전체와 비교한 후에 알려진 이차대사물질의 합성경로에 관계하는 유전자들의 동정, 그 효소들의 생합성 반응과정등이 이루어질 수 있고, 다른 유전체학의 대상 동물종과 마찬가지로 기능유전체학적 방법등을 이용하는 연구가 진행된다.

다른 하나는 다른 식물종의 유전체와 비교하여 나타나는 차이점들에서 착안하여 유전체학을 이용한 심도있는 연구를 하는 흐름일 것이다. 예를 들어 애기장대와 벼는 피자식물들이지만 각각 쌍자엽식물과 단자엽식물로 차이점이 있다. 이는 식물의 발생(development)과 분화(differentiation)에 대한 연구가 유전자들을 중심으로 이루어질 수 있음을 의미한다.

마찬가지로 포플라 유전체 서열이 선열되어 존재하게 되면, 처음으로 선열되는 목본식물인 만큼, 목질화(lignification)에 관한 연구에 다른 각도의 통찰을 제공할 수 있다. 그리고 포플라의 생존기간이 애기장대나 벼에 비해 장구(長久)하기 때문에 수목의 오래 사는 특성에 관한 연구에도 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다. 반면에 목질화에 대한 연구는 펄프를 만드는데 걸림돌이 되는 목질소(lignin)가 적은 특성을 가지는 개체들을 유전자 전이나 다른 방법으로 만드는 노력에 큰 도움을 줄 것이다. 이는 또한 두가지 측면에서 환경문제와 관련을 가진다. 한 가지는 이러한 유전자 변형 수목들이 가지는 위험성, 곧 야생종(wild type)과 섞여서 전체 유전자급원의 집단유전학적 변형을 가져올 수 있다. 이를 극단적으로 이야기하면 포플라 자연림이 사라지는 치명적인 장기성 영향을 가져올 가능성이 있다고 할 수 있다.



수목유전체학과 비교유전체학 이야기

다른 한 면은 펄프산업이 독한 화학물질을 엄청나게 많이 쓰는 공해 산업이기 때문에 목질소가 상대적으로 적은 나무개체들을 펄프의 재료로 쓸 경우에는 이러한 유독 화학물질의 사용량을 줄일 수 있다.

포플라가 가장 먼저 선열 작업과정에 들어갔지만, 유전체의 크기가 엄청난 소나무와 같은 수종들도 선열을 제외한 유전체학 연구가 활발히 진행되고 있다. 상당히 기간이 지나서 더욱 선열 실험의 고도화가 진행되면 이렇게 유전체의 크기가 엄청나게 큰 생물종들의 유전체 서열들도 결정될 것으로 전망할 수 있다.

인간유전체연구사업이 이끌고 온 생물학 및 의학의 변화는 지구상에서 가장 오래살고 가장 덩치가 큰 나무들의 연구에도 병행되는 파급의 효과를 가져왔다. 유전체학적 혁명은 인간이 인간을 보는 시각뿐만이 아니라 인간이 주위의 자연세계를 보는 자세도 바꾸고 있는 것 같다.

- 포플라 유전체연구사업과 수목유전체학 관련 웹사이트
- 1. 포플라 유전체연구사업의 조직위원장인 와싱턴주립대학 시애틀 캠퍼스의 토비 브래드쇼 교수의 웹사이트 <http://faculty.washington.edu/toby>
- 2. 캐나다 브리티쉬 콜럼비아 대학 소재의 유전체캐나다 (Genome Canada)의 포플라 유전체 사이트 <http://www.bcgsc.bc.ca/poplar.html>
- 3. 미국 오리건 주립대학 소재의 수목유전공학협동체 (Tree Genetic Engineering Research Cooperatives/TGERC)의 사이트 <http://www.fsl.orst.edu/tgerc/index.htm>
- 4. 미국 캘리포니아대학 데이비스캠퍼스/산림유전학연구소 (Institute of Forest Genetics)의 수목유전체 (Dendrome) 사이트 <http://dendrome.ucdavis.edu>
- 5. 미국 롤리시의 노스캐롤라이나주립대학의 산림생명공학 (forest biotechnology) 연구단 <http://www2.ncsu.edu/unity/lockers/project/forestbiotech>

Dr. Cheong-Ho Yi
Principal Investigator of Genomics
Samsung Biomedical Research Institute
Center for Genomics Research
50 Irwon-dong, Kangnam-gu
Seoul, 135-710
Republic of Korea
Tel : +82-2-3410-3635
Fax : +82-2-3410-3649
e-mail: cheonghoi@smc.samsung.co.kr
 hungency17@hanmail.net

이정호 박사
유전체학 책임연구원
삼강생명과학연구소
유전체연구센터
우편번호 135-710
서울 강남구 일원동 50번지
전화 : 02-3410-3635
팩스 : 02-3410-3649
전자우편주소 : cheonghoi@smc.samsung.co.kr
 hungency17@hanmail.net