

# 3 '유전 비밀의 실체' 재조명되는 세포정보 RNA

글\_ 이성욱 | 단국대 자연과학부 분자생물학 교수

‘생체의 유전물질이며 고분자화학 물질인 DNA로부터 과연 어떠한 과정을 거쳐 실제 여러 생명현상 및 구조 등을 결정하는 단백질의 형태로 유전자가 발현될 수 있는가’에 대한 의문점은 왓슨과 크릭의 DNA 구조 규명을 통한 유전자 본질의 이해를 이루면서부터 많은 생명과학 관련 과학자들의 풀어야 할 숙제였다.

이에 1958년 크릭은 ‘인체세포와 같이 세포 안에 핵막으로 둘러싸인 핵을 갖고 있는 진핵세포의 경우 DNA는 핵 안에 존재하는 반면, 단백질은 핵 밖의 세포질에서 만들어진다’는 사실에 근거하여 ‘DNA와 단백질 이외의 세포 내 다른 물질이 이러한 DNA에 내재되어 있는 유전정보로부터 단백질 생성으로의 유전 발현의 흐름을 전달하는 매개체로서 기능을 할 것’이라고 가정하였다. 그리고 그러한 ‘정보 전달체로 작용하는 분자가 바로 리보핵산이라 불리는 RNA 일 것’이라는 가설을 내세웠다.

## 리보솜RNA, 전령RNA, 운반RNA 트리오

즉 크릭은 전사과정을 통해 ‘DNA로부터 RNA가 합성되며 해독과정을 통해 이러한 RNA로부터 최종 산물인 단백질이 합성된다’는 Central Dogma의 개념을 정립하였다.

이러한 학설은 RNA를 유전자로 갖고 있는 바이러스들의 유전자 발현 과정을 제외하곤, 생명체의 유전자 발현 정보의 일반적인 흐름을 설명하는 가장 기본적인 해설이라 하겠다.

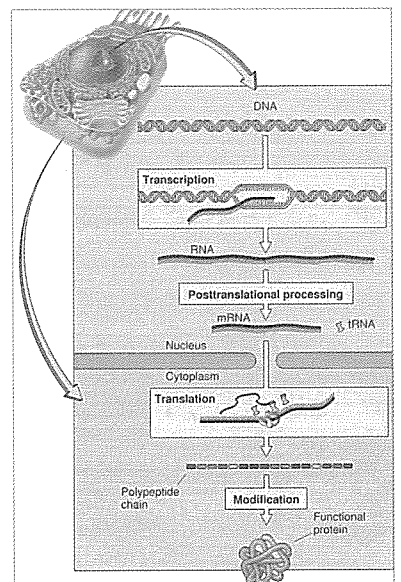


그림 1

인체와 같은 진핵세포의 경우 실제 DNA로부터 발현된 RNA가 바로 단백질로 발현되기보다는 대부분 우선 핵 안에서 스플라이싱이라는 가공과정을 거쳐 인트론이라 불리는 비암호화되는 RNA 부위를 절단한 후 실제 단백질로 암호화될 수 있는 염기들로 구성된 RNA가 전령RNA로 작용하여 세포질로 운반 후 단백질 생성이 이루어진다(그림 1).

이와 같이 RNA는 주로 세포 내 유전자 정보의 발현에 관여하며 그 종류로는 단백질 생산 공장이라 할 수 있는 리보솜의 구성물질의 하나인 리보솜 RNA, DNA를 구성하는 일련의 염기배열이 복사된 형태로 존재하여 단백질 합성을 위한 기질로 작용하는 전령RNA, 그리고 전령RNA에 존재하는 유전자

암호에 맞게 단백질의 구성 요소인 아미노산을 맞추어주는 운반RNA 등 크게 세 가지가 존재한다.

유전자 발현 이외에도 RNA는 DNA 합성을 시작하기 전의 선도물질로도 작용하기도 하며 DNA 복제 후 짧아진 DNA 말단 부위를 채워주기 위한 기질 역할 등 DNA 복제에도 관여한다고 알려져 있다. 또한 스플라이싱 과정을 담당하고 있는 스플라이소좀을 구성하는 주요 물질도 RNA로 구성되어 있으며 그 이외에도 다양한 기능에 관여하는 단백질과의 복합체로서 RNA가 존재하기도 한다.

사실 크릭에 의한 초기 유전자 발현 가설에선 유전자 정보의 매개체로서 세포 내에서 매우 안정된 형태로 존재하는 리보솜RNA가 관여할 것이라고 생각되었으나 후에 1961년 Jacob, Brenner, Meselson 등에 의해 보다 불안정한 형태로 존재하는 전령RNA가 단백질을 합성하는 유전자 정보의 매개체 즉 단백질 생산 기질로 작용한다는 사실을 밝혀냈다.

2001년 국제컨소시엄인 인간지놈지도 작성팀과 미국 벤처기업인 셀레라 지노믹스사가 각각 독립적으로 수행한 연구를 통해 밝혀진 인간지놈의 약 99% 정도의 염기서열 결과로부터 지금까지 생각되어진 것과는 다른 놀라운 사실 몇 가지를 알게 되었다.

그 중에서도 주목할 점은 우리 인체의 전체 DNA 중에서 실제 RNA로 전사될 수 있는 유전자의 숫자를 알아본 결과 기존에 생각되어진 10만 개보다도 3배 가량 적은 3만 개에서 3만 5000개 정도밖에 안 된다는 것이다.

그렇다면 어떻게 이러한 적은 유전자 수로 복잡한 인체의 생물학적 복잡성을 설명할 수 있는가.

이는 바로 전령RNA의 특징 및 단백질을 만들어 내는 유전자 발현과정으로 설명 가능할 것이다.

즉 전사시작 시의 조절 이외에도 전사과정 후 생성된 RNA의 다양한 부위에서의 스플라이싱 과정을 통해 한 부위의 DNA로부터 여러 전령RNA가



합성될 수 있으며, 생성된 전령RNA의 여러 상황에 따른 상이한 안정성 여부에 따라 발현의 다양성도 모될 수도 있을 것이며, 또한 전령RNA의 세포질로의 운반과정에서의 다양한 조절을 통해 최종 단백질 생성 조절을 이루어낼 수 있을 것이다.

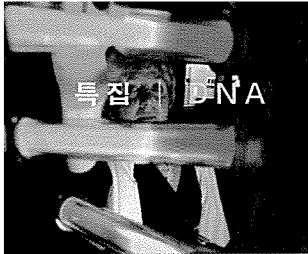
### 놀라운 발견, 리보자임

1982년과 1983년 미국의 Cech와 Altman에 의해 기존에 알려졌었던 RNA의 개념을 뒤엎는 놀라운 결과가 발표되었다.

테트라하이메나라는 단세포생명체의 리보솜 RNA에 존재하는 인트론 부위와 박테리아의 운반 RNA 생성에 관여하는 RNaseP라는 효소를 구성하는 RNA가 놀랍게도 기존엔 단지 단백질만이 가졌을 것이라고 알려진 촉매역할을 할 수 있는 효소활성 기능을 갖고 있다는 사실이 밝혀진 것이다.

이와 같이 효소활성을 갖고 있는 RNA를 RNA(ribonucleic acid)와 효소(enzyme)의 조합어로 리보자임(ribozyme)이라 부른다. 이와 같이 RNA가 효소활성을 가질 수 있는 것은 단선으로 이루어진 RNA가 분자 내의 염기 간의 결합 등으로 인하여 실제 세포 내에서는 염기배열에 따른 다양하며 복잡한 그러나 안정된 형태의 3차 구조물로서 존재

유전자 지문(Genetic Print)을 얻기 위한 음식으로부터의 DNA 추출.



한다는 사실로부터 출발한다 하겠다(그림 2).

즉 단백질이 특정 3차 구조의 형성으로 인한 효소 활성 부위가 존재하는 것과 같이 RNA 역시 특정 효소 활성 부위를 가지는 3차 구조를 형성할 수 있다는 것이다. 이와 같이 RNA가 효소 활성을 갖고 있다는 사실은 크게 세 가지 측면에서 RNA에 대한 인식을 새롭게 하는 계기가 되었다.

그 첫 번째는 RNA의 기능에 대한 새로운 인식이다. 즉 RNA가 기존에 알려진 유전자 발현의 수동적 매개체로서의 역할뿐만 아니라 단백질과 같은 효소 활성을 가짐으로써 매우 능동적으로 유전자 발현을 조절할 수 있다는 점을 알게 된 것이다.

이러한 추측은 후에 리보솜RNA의 일부가 펩타이드 형성 효소 활성을 가짐으로써 단백질 생성 과정에 능동적으로 관여하며 또한 최근엔 스플라이소솜을 구성하는 짧은 길이의 RNA 역시 효소 활성을 통하여 능동적으로 스플라이싱 과정에 관여할 수 있음이 밝혀짐으로써 사실로 인정 받고있다.

두 번째는 생명의 기원에 대한 추정을 할 수 있게 된 것이다. 사실 유전자의 정보 및 발현에 관여하는 DNA나 단백질 모두 마치 '계란과 닭' 처럼 어느 것도 상대방에 대한 기원이 될 수가 없다. 왜냐하면 DNA는 자가복제의 기능이 있으나 그러기 위해선 단백질이 필요하며, 또한 단백질의 경우는 그 자체가 여러 생명현상을 표현해줄 수 있는 물질이지만 그 자신이 자가 복제할 수 없다는 점 때문이다.

반면 RNA는 유전정보를 함유하고 있는 동시에 효소 활성을 가질 수 있으므로 아마도 생명체 기원은 RNA 형태로서 시작되어 자기 자신의 효소 활성을 통해 자가복제 및 발현 산물의 생성을 이루었을 것으로 추론 되고 있다. 이러한 추론은 특히 1990년 Gold에 의해 개발된 SELEX라는 실험관 내 진화기법을 통해 다양한 기능을 가지는 RNA를 시험관 내에서 선별할 수 있게 되었는데, 이러한 SELEX 기법으로부터 놀랍게도 1996년 Bartel에 의해 자가복제의

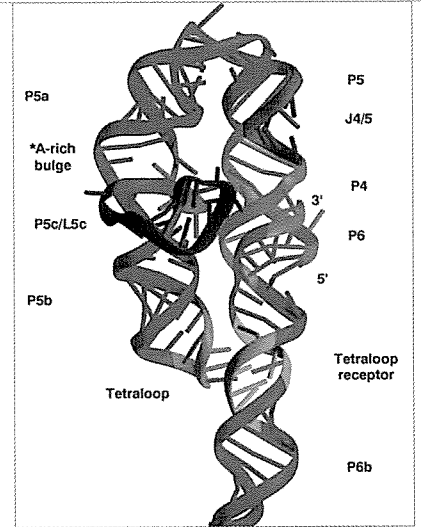


그림 2

효소 활성을 할 수 있는 RNA가 선별됨으로써 더욱 힘을 얻게 되었다.

이러한 생명체 발생 초기의 RNA 세계는 후에 단백질의 보다 높은 효용성에 의해 RNA의 기능이 단백질로 대체되었을 것으로 생각되어진다.

세 번째는 의학용으로서의 RNA의 효용성 즉 응용성을 생각하게 된 것이다. 자연상태에 존재하는 대부분의 리보자임의 기능은 표적RNA를 절단하는 것이다.

따라서 이러한 기능을 이용함으로써 HIV와 같이 RNA를 유전자로 갖고 있는 바이러스의 복제를 억제하거나 암 등과 같이 특정 RNA의 발현에 의해 야기되는 인체의 질환 치료를 피할 수 있으리라 생각되어 현재 많은 과학자들이 임상 의들과의 협력 하에 리보자임을 이용한 다양한 인체질환의 유전자 치료 요법이 개발되고 있으며 또한 바이러스 저항성 식물체 개발 등 다양한 분야로 응용되고 있다. 또한 최근에는 앞에서 설명한 바와 같은 SELEX 기법을 이용하여 다양한 기능의 리보자임이 개발되고 있으며 또한 질병의 진단제로서도 응용되고 있다.

최근에 <Cell> <Nature> <Science> 등 소위 생명과학 관련 최우수 국제저널에 발표되고 있는 많은 논문들을 보면 RNA의 능동적인 기능 다양성에 대

해 놀라움을 금할 수 없으며 아직도 RNA에 관해 우리가 얼마나 짧은 지식을 갖고 있나 깨우치게 된다.

## 떠오르는 스타, 간섭RNA(RNAi)

특히 간섭RNA(RNAi)에 대한 새로운 발견과 응용 분야에 대한 많은 결과들은 RNA 분야에서 최근 10년에 많은 주목을 받고 있는 분야이다.

간섭RNA는 21~25개 정도의 짧은 염기의 단선이 아닌 이중선으로 구성되어, 예쁜꼬마선충에 주입한 결과 특정 유전자의 발현을 매우 효과적으로 억제할 수 있는 현상이 처음 관찰되었다.

이러한 현상은 후에 초파리 및 식물체에서도 발견되었으며 이러한 간섭RNA의 기능이 상기 생명체의 발생과정에 주요한 역할을 할 것으로 추정되고 있다.

무엇보다 고무적인 결과는 2001년 Tuschli 그룹에 의해 이러한 간섭RNA 현상이 포유류 세포 내에서도 일어날 수 있음이 발표되었다는 것이다. 이러한 결과를 근거로 최근 간섭RNA를 이용함으로써 인체 세포 및 동물 모델 내에서 특정 유전자의 발현을 억제할 수 있다는 많은 결과가 발표되고 있다.

이러한 결과들은 곧 특정 유전자의 세포 내 기능의 규명과 같은 생명현상의 이해뿐만 아니라 바이러스나 종양과 같은 인체 질환의 치료제로서의 간섭RNA의 높은 응용가치를 내포하고 있다 하겠다.

특히 최근 발표된 더욱 놀라운 발견은 효모에서 간섭RNA가 유전체 구조 자체의 변형을 통한 유전 발현의 조절에도 관여한다는 사실이다. 이는 유전자 발현 조절 기전의 새로운 이해의 촉구가 필요함을 시사하는 중요한 발견이라 하겠다. 또한 최근 단백질로 암호화되지 않는 마이크로RNA라 불리는 짧은 길이의 RNA들이 발견되어 이러한 RNA들이 세포 내에서 특정 유전자 발현을 능동적으로 제어함으로써 다양한 유전자의 발현을 조절할 수 있을

것으로 사료되고 있으며 따라서 이러한 RNA들이 어찌면 생각보다 적은 수의 유전자를 갖고 있는 인체에서의 유전 발현 조절의 다양성을 설명해줄 수 있는 하나의 키가 될 수도 있을 것이다.

## 포스트 지놈 시대의 유전체학

또한 최근 SELEX 기법을 이용하여 다양한 구조를 갖는 RNA들이 실험관 내에서 인위적으로 개발되고 있으며 이들은 다양한 특정 표적 분자에 결합하는 앵타머로 응용됨으로써 여러 질환을 치료할 수 있는 drug의 개념, 나아가 진단제로 응용될 수 있는 등 매우 다양한 RNA의 기능이 발견되고 있고 또한 현재 우리가 원하는 기능을 가진 다양한 RNA도 개발할 수 있는 단계에까지 이르고 있다.

이와 같이 RNA는 생명현상의 주요 과정인 유전자 발현의 중간 매개체로서의 역할뿐만 아니라 유전자 발현과정을 능동적으로도 조절할 수 있는 주요 인자임을 알 수 있다. 또한 효소 기능 및 간섭 작용 그리고 구조적 특성 등을 이용함으로써 RNA를 인체 질환 치료 및 포스트 지놈 시대를 위한 기능 유전체학 분야 등 생명공학 분야의 다양한 응용분야에도 적용할 수 있음을 알 수 있다.

그러나 아직도 풀어야 할 수많은 RNA 기능의 이해를 위해선 RNA 대사, 구조, 기능, 진화, 분자 결합 등의 기초적 연구와 아울러 치료 및 진단으로의 응용 연구 등이 활발히 수행되어야 할 것이다. 이를 통하여 RNA 분야가 생명현상의 규명이라는, 생명과학자로서 풀고자 하는 그리고 동시에 인체 삶의 질의 향상이라는, 생명공학자 및 보건 의학자들이 도달하고자 하는 모든 생명과학의 주요 분야임이 인식되어야 할 것이다. ☞

