

3만개 유전자 기능 네트워크 이해 10년 후 생로병사 컨트롤 〈生老病死〉

글_유향숙 한국생명공학연구원 책임연구원 yoohyang@kribb.re.kr

기획연재순서

- ① DNA
- ② 반도체
- ③ 자동차
- ④ 항공
- ⑤ 로봇
- ⑥ 차세대 전지
- ⑦ 토목
- ⑧ 바이오신약
- ⑨ 스마트 무인기
- ⑩ 인간유전체기능연구
- ⑪ 지능형 홈네트워크
- ⑫ 디지털콘텐츠, SW솔루션
- ⑬ 디지털 TV

인간지놈 프로젝트는 사람의 생물학적 구조와 기능을 이해하는데 가장 기본 단위인 유전자의 정보를 알 수 있도록 그 구성 요소인 DNA의 염기 순서를 밝혀내는 프로젝트다.

지놈 서열 정보가 알려진 이래 그 속에 담겨있는 유전자들이 어떤 작용을 하여 각자 다른 모습을 갖는 인간이 되게 하는지, 또 이 유전자들이 해야 하는 기능을 잘 하지 못하면 질병을 유발하는데, 그 원인은 무엇인지 등을 밝힐 수 있는 연구가 활발하게 진행되었다.

유전자 3만개 기능 분석에 도전

인간 지놈에 있는 2만5천~3만 개의 유전자는 우리 몸을 구성하는데 필요한 단백질을 생산하여 인간이 태어나서 성장하고, 늙고, 또 때가 되면 죽는 현상을 관장한다. 유전자들로부터 생산되는 물질들은 다 각자 맡은 바 필요한 기능을 제때 하도록 프로그램이 되어 있고, 이 유전자에서 생산되는 물질간에는 서로 협동적이거나 반대로 작용하여 우리 몸에서 필요한 기능을 하게 한다. 2만5천~3만 개의 유전자들이지만 이들이 각각 서로 다른 유전자와 상호작용을 하게 되면 유전자수보다 훨씬 많은 우리 몸속의 기능을 좌우하게 된다.

미래에는 이 유전자에서 나오는 물질들이 어떻게 그 기능을 하며 어떤 상호작용을 하기 때문에 인간의 생로병사를 담당하는가에 대한 답을 찾아야 한다. 현재 우리가 알고 있는 유전자들의 기능은 인간 지놈에 있는 총유전자의 약 5%에 지나지 않으며 이제 나머지 95%의 유전자 기능을 밝혀야 하는 단계다. 특히 이들의 기능이 잘못되었을 때 유전자가 가지고 있었던 원래의 프로그램대로 세포가 살지 못하여 우리는 병을 얻거나 일찍 죽어버리게 된다. 그러므로 미래에는 유전자들의 기능을 하나씩, 또 상호연관선상에서 밝

히는 연구에 초점이 맞추어져 있다.

세계 여러 나라의 연구기관 및 제약업체들은 아직 밝혀지지 않은 유전자들의 기능을 밝히고 이것을 대상으로 새로운 약물의 개발, 새로운 치료법 개발 등에 초점을 두고 있다. 특히 새로운 유전자들의 기능을 알면 아직까지 밝혀내지 못했던 생로병사의 비밀을 풀 수 있을 것이라는 기대와 잘못된 유전자들의 기능을 바로잡을 수 있는 방법의 개발이 수월해 질 수 있다는 희망을 갖고 이에 도전하고 있다. 대부분이 알려져 있지 않는 유전자들이 우리 몸속에서 어떤 기능을 하는지를 알아야 인간 생명의 근원을 올바르게 이해할 수 있고 이럴 때 많은 질병의 근원이 되는 유전자의 이상을 발견할 수 있기 때문이다.

유전자 기능의 정확한 이해는 이 기능이 저하된 유전자를 올바른 기능을 하는 유전자로 되돌려 놓을 수 있는 약물의 개발을 가능케 한다. 그러므로 미래에는 유전자 서열 및 기능정보를 바탕으로 질병의 진단 및 치료가 좀더 빠르고 정확해지고, 고통을 줄일 수 있는 대처법이 나올 수 있고, 정상적인 유전자로 대처하는 유전자 치료법까지도 일반화될 전망이다. 유전자들의 정확한 기능의 이해와 이로부터 생산되는 물질들의 역할 규명은 새로

운 차원의 신약개발의 길을 열 것이다.

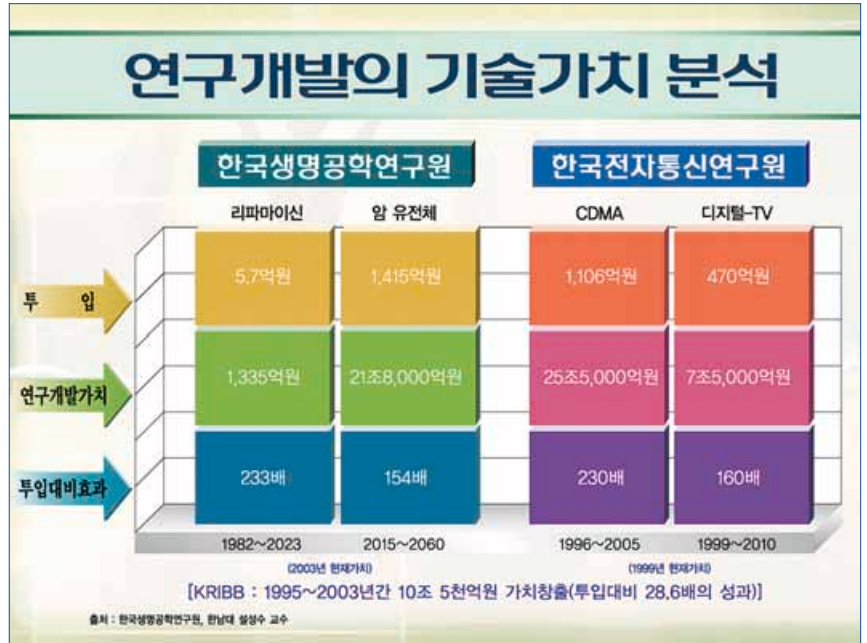
유전자 상호작용 '경우의 수'는 수십만가지

유전자 하나하나의 기능과 이들이 서로 상관되어 작용하는 다른 유전자들과의 경우수를 모두 밝히면 인간지놈 속에 있는 2만5천~3만 개 유전자의 수십~수백 배가 된다. 앞으로는 한 개의 유전자 기능뿐만 아니라 서로 관련되어 작용하는 유전자군 별로 그 기능을 발휘할 수 있는 기술이 필요하게 되며 이를 위한 새로운 분석방법이 개발되고 있다.

상호 작용하는 유전자들끼리의 네트워크를 밝히고 생체반응에서 시너지 효과를 내는 유전자군들을 분류하는 연구가 활발히 진척되고 있다. 특히 유전자 이상으로 일어나는 질병도 멘델의 법칙에 따라 한 유전자의 기능 저하인 것보다는 2~6개 이상의 여러 유전자에서 돌연변이가 복합적으로 작용하여 일어난다는 사실도 밝혀지고 있다. 미래에는 한 개의 유전자보다 전체 몸속의 시스템 차원에서 다양한 유전자들의 기능을 밝혀내는 방향으로 전환될 것이다.

질병의 진단도 한 두 개의 유전자 이상을 밝혀내는 것보다는 관련되는 유전자군을 한꺼번에 분석하는 방법으로 바뀌게 되고, 새로운 치료약도 한 두 개 물질의 이상을 바로잡는 것이 아니라 복합된 유전자들의 기능을 정상으로 되돌리는 치료제 개발이 주가 될 전망이다.

이는 모두 인간지놈프로젝트로 밝혀진 유전자의 염기서열 정보를 바탕으로 유전자들이 실제로 생산해내는 물질의 기능을 밝히는 제2의 인간지놈프로젝트인 '기능유전체프로젝트'로 이어지고 있다. 2003년 이후 세계 각국에서 진행되고 있는



한남대 설성수, 2004, 연구기관 성과분석 및 경제사회적 가치기여 전략연구

'기능유전체연구'는 우리가 모르고 있었던 유전자의 기능 규명을 가속시키고 있으며 질병의 진단 및 치료제 개발에 새로운 장을 열고 있다.

이제까지 화학요법적인 치료제 개발에 국한되었던 연구도 유전자 치료법, 세포 수준의 치료법까지 가능하게 하면서 특정한 타깃 유전자의 기능을 조절하는 새로운 화합물이나 천연물질의 개발도 가속되고 있다. 21세기에는 인간지놈프로젝트의 산물로 얻어진 유전자 정보를 바탕으로 유전자 하나씩의 기능을 밝히고, 이들 유전자의 상호작용 네트워크를 찾아 집단적 기능을 해석하고 이를 바탕으로 인간의 기능도 시스템적 측면에서 이해가 가능해질 것이다. 이로써 인간의 생로병사의 비밀을 밝힐 수 있는 가능성은 한층 현실에 접근될 것이고 이를 활용해 질병의 발생자체를 예방하거나, 질병의 원인적 치료도 한층 빠르게 될 것이다.

국내선 위암·간암 억제할 유전자 추적중

과학기술부의 21세기 프린터 연구개발 사업 중 하나로 진행되고 있는 '인간유전체기능연구사업'은 암과 관련되어 있는 유전자들을 타유전자들과 구별해내고 이들의 기능을 상세히 밝혀 암의 원인을 유전자 또는 분자생물학적 수준에서 밝혀내는 것이 목표다.

암과 관련된 유전자들의 기능을 밝히면 이들의 기능변화로 생긴 암을 조기 진단하거나 치료할 수 있는 방법의 개발이 가능하기 때문이다. 특히 암 발생의 마커가 되는 유전자들을 특징적으로 골라낸다면 암의 진행정도를 구별해낼 수 있기 때문에 암세포로 진행되고 있는 세포를 빨리 발견할 수 있다. 암과 관련된다고 생각되는 유전자들이 밝혀지고는 있으나 아직 그 속도가 느리다. 암의 종류마다 특징적으로 작용하는 유전자들이 각기 다를 수

있고 한 종류의 암에서 기능을 하는 유전자가 반드시 다른 암에서도 작용하는 것은 아니기 때문이다.

또 현재의 기술로는 암을 증상학적으로 진단하는 것이 주된 방법이므로 정확한 암의 진단이 어렵다. 특히 암 발생 초기 단계는 더욱 어렵다. 암으로 인한 사망과 고통 등으로 우리가 치르고 있는 사회적, 경제적 손실은 연간 1조5천억 원 이상이다. 이를 경감하기 위해서는 암의 발생원인을 찾고, 조기 진단하여 발생률을 낮추는 것이 무엇보다도 필요하다.

암이 발생하는 원인은 여러 가지 있으나 이중 유전자 기능의 변화 때문인 경우가 많다. 정상적으로 제때 작용해야 하는 유전자가 작동하지 못한다든가, 작동하지 말아야 하는 유전자가 무제한적으로 기능을 하여 세포가 마구 자라기 때문이다.

유전자들은 필요할 때만 기능을 발휘하여 세포가 정상적으로 살아가는데 필요한 물질을 만들어내고, 필요하지 않을 때는 유전자를 구성하는 염기서열 자체로 있어야 한다. 그러나 이 균형이 어떤 외부 자극이나 손상 등에 의해 깨어지면 유전자 기능의 이상으로 암세포로 성장하는 것이다.

우리 나라 사람에게는 암 중에서도 서양인에게 발생빈도가 적은 위암·간암의 발생률이 높고 이로 인한 사망률도 세계 어느 나라보다 높다. 국내 연구팀들은 그 원인과 차이점을 유전자 수준에서 밝히기 위해 지난 4년간 기능연구에 필요한 유전자원 구축, 분석기술 개발 등 위암·간암과 관련된 유전자를 추적하고 있다. 한 두 개의 유전자가 아닌 위암·간암을 일으키게 하는 유전자들을 시스템적 차원에서

찾아 새로운 기능을 갖는 유전자를 밝혀 이를 이용해 위암·간암 조기진단에 사용될 수 있는 마커유전자를 찾고 위암·간암의 생존율을 개선하는 새로운 진단제나 치료제 개발을 목표로 하고 있다. 현재까지 이룩된 연구결과는 다음과 같다.

〈‘유전자 은행’ 개설〉

인간지놈에 있는 기능을 할 것으로 여겨지는 DNA 조각(EST) 23만 개를 발굴하였고, 그 중에서 특정 단백질을 생산해 낼 수 있는 유전자 종류 3만8천 개로 분리하여 유전자 기능연구의 기본 소재를 마련했다.

‘유전자 은행’을 개설하여 국내 연구자들이 필요한 유전자를 무상으로 사용할 수 있도록 분양해 국내·외적으로 활발히 사용되고 있다. 미국국립보건원에서 전 세계적으로 유전자를 모으고 있는 ‘MGC(Mammalian Gene Collection)’와 그들이 보유하고 있지 않은 유전자 740종류를 우리가 제공하는 대신 MGC에 있는 1만 개의 유전자들과 맞바꾸었다. 이것으로 유전자를 구입해야 할 때 지불해야 하는 125억 원의 수입대체 효과도 올랐다.

〈‘유전자 칩’ 제조 및 기능분석〉

유전자 중에서 위암·간암과 연관되어 기능을 한다고 생각되는 유전자를 골라내기 위해 ‘유전자 칩’을 제조하여 위암·간암 조직을 분석하였고, 이로부터 위암·간암 조직에서 유전자의 기능이 변화되는 유전자 2천500여 종을 선별하였다. 이중 230종류의 유전자는 상세한 기능분석을 통해 암 유발과 관련 있는 유력한 유전자군임을 밝혔다.



프란시스콜린즈의 인간지놈프로젝트 결과가 과학사회에 미치는 영향

또, 20개의 유전자는 위암·간암에서 기능이 변화되는 유전자로서 새로운 진단지표 또는 치료제 개발의 대상이 되는 지표 유전자일 가능성이 높은 유전자이다. 향후 임상적 연구를 통해 진단, 치료 지표 개발 가능성이 한층 희망적인 유전자들이다.

〈간암 예후 및 재발 진단지표 유전자〉

간암 조직의 ‘유전자 칩’ 분석을 통해 간암 환자의 생존율과 재발 가능성 여부를 판단할 수 있는 유전자 150여 종이 확보되었다. 국내에서 수술한 간암환자의 조직분석을 통해 수술 후 생존율과 관련되거나 재발여부를 예측할 수 있는 마커 유전자들이 분리되어 ‘예후·재발 진단용 유전자 칩’ 개발의 가능성을 높여주는 유전자들이 확보된 셈이다. 향후 더 많은 간암 환자의 조직을 분석하여 정확도를 검증하면 간암 수술 후 5년 생존율과 재발 여부를 알 수 있는 진단 칩이 된다. 간암 수술 후 생존율을 높일 수 있는 최적의 치료프로그램으로 이용도가 높아질 것이다.

〈위암·간암 치료제 개발지표 유전자〉

일차로 발굴된 후보유전자들 중에는 위



암·간암 발생 및 진행에 직접적인 원인이 되는 유전자일 가능성이 높은 것들이 있어 우선적으로 20여 개를 골라 이들의 기능을 심층 분석하여 새로운 위암·간암 치료제 개발 대상 유전자로 선정하였다. 상세한 세포수준의 기전 연구 및 동물실험을 거쳐 위암·간암 치료용 약물 개발의 대상 유전자로서의 가능성을 높일 수 있게 되었다.

이들 유전자를 대상으로 위암·간암 세포의 성장을 억제하거나 선택적으로 이들

세포만 제거할 수 있는 신약의 개발 가능성이 점점 높아가고 있음을 감지하고 있다. 앞으로 남은 6년 동안 이들을 중심으로 연구자들의 분야별 전문성을 살려서 집중연구를 추진한다면 목표하는 결과를 얻을 것으로 희망하면서 연구사업이 진행되고 있다. 또한 이제까지 구축된 유전자 소재 및 기반 기술들은 위암·간암뿐만 아니라 다른 질병의 유전자 수준에서의 분석에도 사용될 수 있기 때문에 그 가치는 한층 높다.

10년 연구비 1천억 원, 경제효과는 21조 원

인간유전체기능연구사업은 매년 정부로부터 100억씩 10년간 약 1천억 원의 연구비가 투입되는 연구이다. 따라서 일관성 있게 목표하는 대로 추진될 수 있는 효율적인 연구형태를 갖추고 직접 연구에 참여하는 연구자들은 자신감을 갖고 열정적으로 연구하고 있다. 투입되는 1천억 원의 경제적 가치를 미래의 기술적 가치로 환산해본 한남대 설성수 교수는 “2015~2060년에는 그때까지 투입될 1천 400억 원이 향후 21조 원의 연구개발 가치를 부여하게 될 것이라는 희망적인 예측을 하고 있다.

1천억여 원의 정부투자가 10년 동안 이루어지고, 연구원들이 필요한 기술을 개발하여 파생되는 인력양성, 사회적 기여도, 항암제시장 개척 등 경제적 가치 등등을 모두 모아서 보았을 때 투입한 연구비의 150배가 되는 21조 원에 해당한다는 것이다. 한 가지 새로운 항암제만 개발된 다하더라도 10억~50억 달러 이상의 매출과 경제적 가치를 이루어낸다고 보면 지금 투입되는 연구비는 그 가치를 충분히 발휘할 것으로 본다. 이는 인간지능프로젝트를 주관했던 미국국립보건원, 프란시스콜린스가 인간지능프로젝트 결과가 과학·사회에 미치는 영향을 마치 집을 지을 때 기초공사에 해당한다고 이야기한 것과 같은 맥락이다.



글쓴이는 서울대학교 약학과를 졸업 후, 동대학원에서 약효학 석사학위와 미 캘리포니아대에서 생화학 석사학위를 받았고, 미 피츠버그대에서 분자생물학 박사 학위를 받았다. 국가과학기술자문위원을 지냈고, 현재 21세기 프린티어 인간유전체기능연구사업단 단장을 겸임하고 있다.