

Y가 X를 만날 때...

X 염색체해독의 의미 : The DNA sequence of the human X chromosome



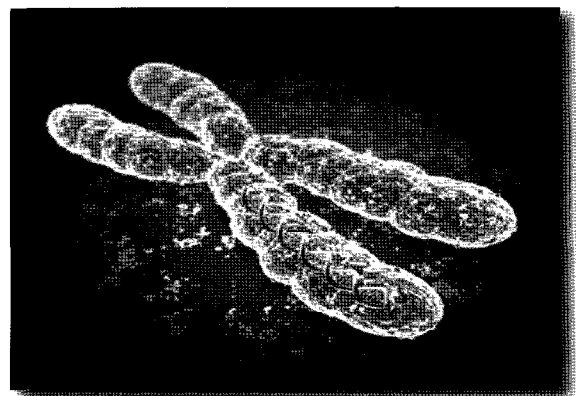
박 홍 석
한국생명공학연구원

지구상에 살고 있는 수천만종의 생명체들이 일생 일대의 가장 중요한 염원으로 공통적으로 가지고 있는 것은 과연 무엇일까? 필자는, 아마도 그것은 자신의 자손을 남기는 과업일 것으로 생각하고 있다. 이러한 현상을 생물학자들이 사용하는 고상한 용어로는 자신의 형질을 후대에 전달시키는 노력, 즉 형질의 유전이라고 한다. 이러한 형질의 유전은 사고의 능력이 없는 미생물에서부터 고도로 발달된 지적능력을 가진 사람에 이르기까지, 그 방법에는 다소의 차이를 보이지만 모든 생물에서 공통적으로 나타나는 본능적인 생명의 현상이다. 이러한 본능적인 현상은 과연 언제부터 만들어졌으며, 무엇이? 어디서? 어떻게? 조절을 하고 있는가가 궁금하지 않을 수 없다. 생물의 진화를 부정했던 시대에서 이러한 현상은 한 가지의 사실로 귀결이 되어 왔지만, 현대의 생명과학은 이러한 궁금증의 해답을 얻고자하는 끊임없이 도전을 계속하고 있다.

이러한 의미에서, 2005년3월17일, 세계적인 과학 전문잡지 "Nature"는 매우 의미 있는 연구의 결과를 발표하였다. "사람 X 염색체의 DNA 해독 (The DNA sequence of the human X chromosome)". 이 연구의 결과는 2년전 Y 염색체가 해독된 이후 한 동안 거세게 일어났던 사회적인 기이현상(?): "사라지는 남성들", "여성만의 사회로 가나", "남성들 이대로 사라지나" 등등... 심히 남성들에게 심각한(?) 불안감을 조성했던 일들을 다시금 떠오르게 하기에 충분한 사건이라고 할 수 있다. 당시에는 아직 X 염색체에 대한 상세한 결과가 없었기 때문에 다소 변명(?)할 소지가 있

었다고 하지만, 이번 연구결과는 그 궁색한 변명마저 힘들게 만드는 것 같다.

사람은 유전적으로 볼 때, 22쌍의 상염색체 (autosome)와 1쌍의 성염색체 (sex chromosome) 인 X와 Y 염색체의 조합으로 만들어진다. 이 중에서 남성과 여성을 결정하는데 중요한 요소는 모두 X와 Y 염색체에 포함되어 있는데, 이들 이름은 염색체의 모양에 따라서 붙여진 이름으로서, 여성은 두 개의 X 염색체를 (XX) 그리고 남성은 각각 한 개씩의 성염색체 (XY)를 가지고 있다. 얼핏 보아서는 남성이 여성보다 한 가지의 요소, 즉 Y-염색체를 더 가지고 있음으로 보다 유리할 것처럼 보일지 모르지만, 불행하게도 이 염색체에는 불과 78개의 유전자만이 포함되어 있으며, 그것도 남성을 여성보다 더 똑똑하게 만드는 유전자가 들어 있지도 않은 것 같다. 반면, 이번에 발표된 X 염색체에는 인간의 전체 유전자 (27,450개)중에서 약 4%에 해당하는 1,098개의 유전자나 존재하고 있는 것으로 밝혀졌으며, 이 중에서 54개의 유전자는 Y 염색체와 상동성을 가지고 있는 것으로 조사되





있다. 결국 Y 염색체에 특이적으로 존재하는 유전자는 불과 23개라는 이야기인데, 사실 Y 염색체는 외형적 크기도 X 염색체에 비해서 적을 뿐만 아니라, 사실 유전자의 구성 면에서도 초라한 모양이다. 하지만, 숫자가 중요한 것이

아니라고 주장하고 싶은 남성들에게 중요한 정보는, 바로 Y-염색체에만 특이적을 존재하는 유전자, 즉 SRY (Sex determining region on the Y chromosome)를 추천하고 싶다. 이 유전자는 남성의 정자를 만드는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 남성의 성정을 결정하는데 필수적인 유전자이다. 결국 이 유전자만큼은 X 염색체에 넘겨주지 않고, 사수만 한다면 인간에게 있어서 남성은 영원히 “사라지는 존재”로 전락되는 불행만큼은 막을 수 있지 않을까 생각한다.

그럼, 여성이 두 개나 가지고 있는 X 염색체는 얼마나 똑똑한 염색체 일까? 일단, X 염색체는 크기로 Y 염색체를 제압하는데, X는 Y에 비하여 무려 3배나 크다 (X 염색체: 155,000,000염기, Y 염색체: 52,000,000). X 염색체 속에는 인간의 전체 유전자 (27,450개)중에서 약 4%에 해당하는 1,098개의 유전자나 존재하고 있는데, 이중에서 인간의 유전성 질환 (Mendelian disease)과 직접 관련된 유전자 (3,199개)는 307개나 포함되어 있다 (10%). 특히 재미있는 것은 이중 약 10%에 해당하는 109개의 유전자가 남성의 고환의 기능이나 암에서 발현되는 항원 (cancer-testis antigens)에 관련된 유전자라는 사실이다.

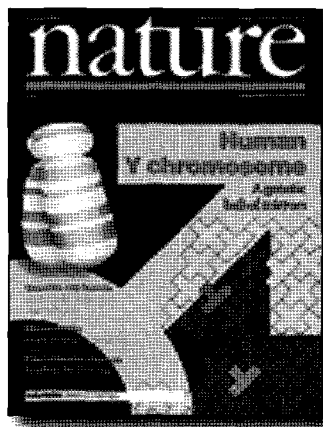
왜 X 염색체는 남성에게나 필요한 이러한 유전자

를 가지고 있는 것일까? 의문이 아닐 수 없다. 그 해답은 X와 Y염색체의 기원과 진화의 과정을 추정함으로써 이해 될 수 있다. 현재, 과학자들은 성 염색체가 상염색체에서 기원한 것으로 생각하고 있다. 이러한 현상은 식물의 성 염색체에서도 그 증거가 발견되고 있다 (Nature 427, 348 - 352: A primitive Y chromosome in papaya marks incipient sex chromosome evolution). 처음에는 모양이나 크기가 동일했던 염색체가 진화의 과정동안 염색체의 일부가 소실되거나 위치가 변화하면서 형태적 변화뿐만 아니라 유전자의 조성 및 역할 또한 특징적으로 분화가 되었다는 생각이다. 금번의 연구 성과는 이러한 가설에 대한 증거를 제시하고 있는데, 닭의 1번 염색체 와 4번 염색체 (이상 상염색체)에 위치하고 하고 있는 유전자의 종류나 방향이 사람 X 염색체의 짧은 부위 (Xp) 및 긴 부위 (Xq)와 각각 일치된다는 점을 강조하고 있다. 특히, 설치류 (쥐, 다람쥐, 토끼등)의 X 염색체 서열은 게놈의 조각 (genome segment)가 조합된 형태로 존재한 반면, 개의 X 염색체와는 유전자의 순서나 방향이 매우 일치된다는 사실에서, 사람을 포함한 포유류의 성 염색체는 설치류와 분화된 이후에 독자적인 방향으로 진화가 된 것으로 추정하고 있다. 특히, 이 과정에서 포유류의 염색체는 약 9백만 염기가 소실되는 비운을 겪어야만 했을 것으로 생각하고 있다.

이와 같이, 사람의 X와 Y 염색체는 상동의 염색체에서 기원하였지만, Y 염색체는 분화와 진화의 과정동안 유전자 및 게놈의 급격한 소실과 전이에 의해서 그 크기가 줄어들게 되는데, 그 결과 지금과 같이 초라한 모습으로 전락하게 되었을 것으로 생각된다. 그렇다면, 어떻게? 왜? Y는 X에 비교하여 이렇게 초라한 모습으로 전락되는 과정으로 진화되어 왔을까? 유전자의 전이 및 게놈이 소실되는 기작은 일반적으로 정자나 난자를 만드는 과정에서 중요한 감수분열 과정에서 일어난다. 이 과정 가운데 가장 중요한 것은 동일한 염색체간에 서로 마주하고 포용하는, 즉

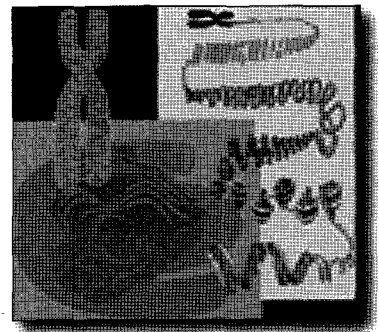
필요한 정보를 교환하는 단계를 거치게 되는데, 조금 비약된 설명이 될지 모르지만, 이것은 마치 사랑하는 남녀가 두 팔로 서로를 껴 앉고 키스를 통해서 서로의 사랑을 확인하는 행동에 비유할 수 있다. 그런데 만약, 이 과정에서 자신의 짝을 찾지 못하는 염색체 혹은 부분이 존재한다면, 이들은 분열과정에서 매우 강력하게 제거되는 공격을 받게 되고, 마침내 소실이 되는 길로 들어서게 된다. 즉, X와 Y 염색체도 이러한 과정을 수 백년간의 진화과정동안 거치게 되었으며, 마침내 지금과 같은 형태로 남게 되었다는 것이다.

현재, Y 염색체의 5%정도만이 X와 상동적인 부분으로 남아있고 나머지는 서로 다른 구조를 가지고 있다. 하지만, Y 염색체의 양쪽 끝에 위치하고 있는 5%의 게놈정보는 (PAR: Pseudo autosomal region), 아직도 세포의 감수분열과정에서 X의 염색체를 파트너로 인식하고 정상적인 세포의 분열이 일어나게 하는데 매우 중요한 역할을 하고 있다. 만약, 이 초라한 Y 염색체를 X 염색체가 무시하여 파트너로서 인정을 하지 않고 서로 결합을 하지 않는다면, 이는 선천적 질병을 일으키는 원인이 되고야 만다. 그 예로서, 여성에게 나타나는 터너증후군 (XO: X가 하나인 여성으로서, 신체적 정신적 이상을 일으키며, 불임의 원인이 됨), 클라인펠터 증후군 (XXY: X의 숫적 변화로 남성에서 정신 질환과 신장의 이상적 형태의 원인)등 그 밖에 많은 성 염색체 이상 증후군이 나타나게 된다. 결국, 인간의 X 염색체는 비록 자신과는 5%밖에 닮지 않은 초라한 Y 염색체를 아직도 사랑하고 있는 것이다.



그렇다면, 왜? Y 염색체만이 이렇게 퇴화되는 과정으로 진화하게 된 것일까? 아

직 그 원인은 알 수 없지만, Y 염색체의 현신적 사랑에서 기인되는 것은 아닐까 추정해 볼 수 있다. 어느 순간에선가 지금의 Y 염색체의



모태가 되는 염색체는 무엇으로부터의 공격을 받게 되고, 그 상처로 인하여 자신의 부분이 점차 소실될 수밖에 없는 운명을 맞이하게 된다. 마침내, 이 염색체는 자신의 역할을 대신해 주기를 바라는 마음으로 자신의 중요한 유전자 부분을 X 염색체에 점차 넘겨주게 되고, X는 Y 염색체의 역할을 보완하기 위해서 더 많은 유전자를 갖게 되었는지도 모르겠다. 결국, 현재 우리가 보고 있는 X와 Y 염색체의 모습속에서 그들의 관계를 고귀함과 초라함으로 묘사하기보다는, 수백만 년 동안 이어온 순수한 사랑의 결정체로 이야기하는 것이 보다 로맨틱하지 않을까 생각해 본다.

하지만, 현실적으로 볼 때, 여성은 남성보다 질병에 강한 모습을 보인다는 것은 부정할 수 없는 사실이다. 색맹 (red-green color blindness), 자폐증 (varied forms of mental retardation), 혈우병 (hemophilia), 근위축증 (Duchenne muscular dystrophy) 같은 유전질환을 일으키는 원인 유전자는 X 염색체상에 존재하는데, 이러한 유전성 질환이 주로 남자들에게서 나타나는 이유는 남성은 한 개의 X 염색체만을 가지고 있기 때문이다. 즉, 여성의 경우에는 두 개의 X 염색체를 가지고 있기 때문에, 만약 한 개의 유전자가 결함이 발생할 경우, 다른 한 개의 염색체가 이를 대신할 수가 있기 때문에 큰 문제가 되지 않지만, 남성의 경우는 한 개의 X만을 가지고 있기 때문에 바로 질병으로 직결될 수밖에 없다는 슬픔이 있다.

이번 연구 성과에서 더욱 흥미로운 부분은 바로 X

염색체에 존재하는 유전자들의 활성화 (activation) 과 침묵 (silencing)에 관한 결과이다. 80년대 초반까지만 해도 과학자들은, 비록 여성이 X 염색체를 두 개 가지고 있다고 하더라도 하나의 X 염색체는 비활성 되기 때문에, 유전자의 기능면에서는 남성과 별반 차이가 없을 것으로 생각해 왔다. 그리고 이러한 현상은 세포학적 관찰로 입증되어 왔다 (Barr body). 그러나 최근의 연구결과들은 이와는 달리, 일부 유전자들의 활성화는 X가 두개인 여성이 한 개인 남성보다 높게 나타나며, 이것은 남성과 여성의 기능적 차이 혹은 성적인 구별을 하는데 중요할 것으로 생각하게 되었다. X 염색체 해독의 연구는 이러한 예상을 입증하게 되었으며, X 염색체에 존재하는 유전자 가운데 최소한 15%정도의 유전자가 남성보다 여성에서 더 발현이 되고 있다는 사실을 발견하였다. 이것은 남녀 간의 차이를 설명하는데 중요한 요소가 될 것으로 생각하고 있다. 특히, 이러한 유전자의 활성화의 차이는 남녀 간에서 뿐만 아니라, 여성들 간에도 10%이상의 유전자 발현의 차이가 있다는 사실을 발견하였는데, 이것은 여성들 간의 차이를 불러일으키는 요소가 되고 있는 것으로 추정하고 있다. 즉, X 염색체상에 존재하는 약 25%의 유전자는 남성과 여성은 물론 여성 간에도 성적 혹은 특징의 차이를 만드는데 관여를 하고 있을 것으로 생각되고 있다. 아마도 이러한 결과가 현대사회에서 두드러지게 진출하고 있는 여성의 사회 진출 및 역할의 중요성을 기대 받고 이유가 되고 있지는 않는 것인지...

끝으로, 인간게놈프로젝트의 일환으로 진행되어온 본 연구는, 영국 (Wellcome Trust Sanger Institute), 미국 (Baylor College of Medicine; Washington University School of Medicine), 독일 (Max Planck Institute for Molecular Genetics; Genomanalyses, Institute of Molecular Biotechnology; Applied Biosystems, Inc.)가 공동으로 수행한 결과로서, 인간의 염색체로서는 14 번째의 완전해독이다. 앞으로 1, 2년내에 인간게놈프

로젝트에 참가한 모든 연구소를 중심으로 나머지 염색체들의 해독된 결과가 발표될 것으로 예상된다. 특히, 아직 미스테리로 남아 있는 인간과 관련된 많은 의문은 침팬지를 비롯한 영장류의 게놈이 해독되고, 이들의 구조를 비교함으로써 더욱 명료하게 밝혀질 것으로 기대해 본다.

표 1 완전해독을 마친 인간의 염색체와 발표지널

염색체	발표일시	발표지
5	2004.09.16	Nature 431, 268 - 274
6	2003.10.23	Nature 425, 805 - 811
7	2003.07.10	Nature 424, 157 - 164
9	2004.05.27	Nature 429, 369 - 374
10	2004.05.27	Nature 429, 375 - 381
13	2004.04.01	Nature 428, 522 - 528
14	2003.02.06	Nature 421, 601 - 607
16	2004.12.23	Nature 432, 988 - 994
19	2004.04.01	Nature 428, 529 - 535
20	2001.12.20	Nature 414, 865 - 871
21	2000.05.18	Nature 405, 311 - 319
22	1999.12.01	Nature 402, 489 - 495
X	2005.03.17	Nature 434, 325 - 337
Y	2003.06.19	Nature 423, 825 - 837

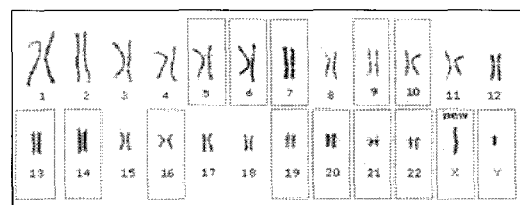


그림 1 인간 염색체의 모양과 해독이 완료된 염색체들

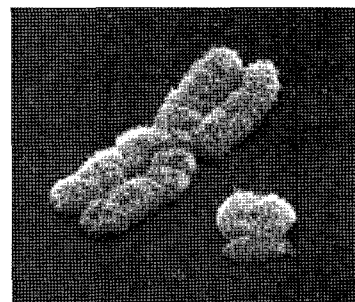


그림 2 X와 Y 염색체의 전자현미경 사진. 이들 염색체의 이름은 그 모양에서 기원되고 있다.