유전자 편집 기술과 후성유전학

유전자 편집 기술

사실 CRISPR, 크리스퍼라는 하나의 기술이 너무나 잘 알려져 있을 뿐, 이 기술은 이때까지 연구되어 온 **유전자 편집,조작 기술**의 한 갈래입니다.

이 중에서도 우리에게 잘 알려진 CRISPR 유전자 가위는 3세대 유전자 가위입니다.

1,2세대 유전자 가위는 바로 ZFNs(Zinc Finger Nucleases), TALENs(Transcriptor Activator-like Effector Nucleases)의 두 개입니다. 이들의 단점은 매번 표적하는 DNA가 달라질 때마다 그에 맞는 단백질을 새롭게 제작해야 한다는 것이었습니다.

이와 달리, 다우드너와 샤르팡티에 교수 연구진에 의해 발견된 CRISPR-Cas9 유전자가위는 단백질의 변형이 필요 없이, 표적DNA에 맞는 가이드 RNA만을 제작해 Cas9 단백질에 달아 주면, 유전자 편집이 자동으로 일어납니다.

이러한 발전으로 인해 엄청난 차이, 즉 실용화의 가능성이 생겼다는 점에서 이 연구가 노벨상을 수상하게 된 것입니다.

CRISPR 기술의 원리

그렇다면 CRISPR 기술은 어떠한 원리로 만들어진 걸까요?

이 원리는 세균의 방어 기제로부터 이끌어 올 수 있습니다. 세균은 바이러스의 침입으로 인한 피해를 막기 위한 기제를 가지고 있습니다. 이 세균의 면역시스템은 자신을 공격한 바이러스를 물리치고 난 뒤에 그 바이러스의 유전체 중 일부를 자신의 유전체에 저장합니다. 이로써 다음에 같은 바이러스가 다시 침입하였을 때 저장된 정보를 바탕으로 가이드 RNA를 만들어내 침입한 바이러스의 DNA 조각과 맞춰보고, 일치한다면 가이드 꿈에 결합된 Cas 단백질이 바이러스의 DNA를 잘라버리는 것입니다.

이런 방어 기제를 발견한 뒤에 세균의 유전체에서 발견되는 특정한 서열, Clustered regularly interspaced short palindromic repeats를 줄여 CRISPR라 명명하였고,

Cas9 단백질

CRISPR-Cas9에서 뒤에 붙은 Cas9은 Cas 단백질의 일종입니다.

세균에는 크리스퍼와 관련된 수많은 종류의 유전자들이 존재하는데,

다우드나 연구팀은 Cas1 단백질이 DNA를 자르는 능력을 알게 되면서 연구를 시작하였습니다. 또 특이적이며, 체계적으로 DNA 표적에 관여하는 Cas6 단백질을 찾기도 했는데,

여러 연구 끝에 제니퍼 다우드나 연구팀은 크리스퍼 시스템은 세균의 종류에 따라 다르게 분류되

며, 큰 두 개의 그룹 안의 25개 하위 유형이 존재함을 알게 되었습니다.

큰 두 개의 유형을 비교했을 때, 유형 2가 더 제한적으로, 더 정확하게 유전자를 편집할 수 있음을 바탕으로 연구하여 유형2에 포함되는 화농연쇄상구균을 연구하던 에마뉘엘 샤르팡티에 교수와 협력하게 되었고, 이 세균에서 사용하는 Csn1 유전자가 DNA 파괴에 매우 중요한 역할을 한다는 사실을 알게 되었습니다. 이 유전자가 곧 Cas9 단백질이었고,

연구팀은 기나긴 연구 끝에 유전자 편집 기능을 적절하게 수행해내는 CRISPR-Cas9 유전자가위를 발명해낸 것이었습니다.

CRISPR-Cas9을 이용한 유전자 편집

우리 세포는 절단된 DNA를 수선하려는 성질을 가지고 있습니다.

Cas9 단백질에 guide RNA를 연결해 목표하는 염기 서열을 제거합니다.

DNA의 이중 가닥에 절단이 발생하면 DNA가 수선되며 변이가 발생하고, 이 때 유전자 편집이 이뤄지는 것입니다.

임상에서의 한계점

세포를 보호하는 역할을 하는 우리 몸의 기능 중에는 p53 유전자가 있습니다.

이 유전자는 체내에서 암 발생을 억제하는 기능을 하는데, 크리스퍼 유전자가위의 작동 또한 방해합니다. 이로 인해 연구/임상 때 나오는 결과에 차이가 있고, 유전자가위의 개발 연구가 더 필요한 것입니다.

또한, 유전자 가위가 정확하게 원하는 서열을 표적하지 못하는 경우도 있는데, 이 문제 같은 경우는 dCas를 이용한 염기교정 유전자가위 등 분자생물학적으로 보완이 이루어지고 있습니다.

가능성-암 진단

크리스퍼 유전자가위를 통해 암의 진단이 가능합니다. 암 조기 진단을 위한 CUT-PCR 방법(CRISPR-mediated, ultrasensitive detection of target DNA-PCR)은 혈액의 암세포로부터 유래한 미량의 순환 종양 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)를 PCR로 검출하는 방법인데, 정상세포로부터의 DNA를 CRISPR-Cas9을 통해 제거하여 순환 종양 DNA만을 선택적으로 증폭합니다.

이를 통해 실제로 대장암 환자의 조기 발견에 성공하였습니다.

가능성-난치병 치료, 하지만 한계점 또한 존재

HIV 바이러스는 T세포의 CCR5수용체를 통해 침입해 에이즈를 일으키는데, 이를 치료한 첫 사례는 CCR5의 유전자가 없는 골수 제공자의 조혈모세포 이식을 통해 가능했습니다. 그래서 유전자가위로 CCR5를 제거하는 방법이 고안되었고, 2014년 하버드 채드 코완-데릭 로시 박사가 크리스

퍼로 제거에 성공하였습니다. **하지만** 유전자 가위를 질병 치료에 적용하려면 우리 몸의 모든 세포에 적용해야 하는데, 그것은 불가능에 가까워 효과적인 방법은 **수정란이나 초기 배아 세포**에 이 기술을 적용하는 것뿐입니다. 이는 윤리적/철학적 문제를 피해 가기가 어려워 많은 논의가 필요하다는 한계가 있습니다.

후성유전학

먼저, 제가 왜 이 주제를 가져왔느냐?

이때까지 제가 다룬 유전자 편집은

유전자 자체에 어떤 조작, 변형을 통해 서열을 바꾸는 내용이었습니다.

그런데 후성유전학은 무엇이냐?

우리 몸에서 일어나는 단기적 유전자 조절을 넘어, 몇 세대에 걸쳐 보이는 장기적인 유전자 조절을 다루는 학문입니다.

유전자 조작 없이도 우리 몸의 유전자 발현에 억제가 가능하다는 점에서 **일부 유전자 편집과의 공통점**이 있기에 간단히 내용을 다뤄보려고 합니다.

후성유전학은 장기적 유전자 조절에서 영향을 미치는 부착물, 예를 들자면 DNA 골격에 붙어 유전자 발현을 억제하는 CH3 메틸기 등이 어떻게 붙고 떨어지는지에 대한 연구입니다.

일반적으로는 후성유전적 부착물은 정자와 유전자가 만들어지는 과정에서 떨어져 나간다고 합니다. 그러나 이따금 유전자에 붙은 후성유전적 부착물이 유전자와 함께 후세대로 전달될 때가 있는데, 네덜란드 기근의 '할머니 효과'(할머니의 후성유전적 특징이 손자에게 물려지는 것)를 보면 후성유전적 유전이 가능할 것이라고 생각하게 됩니다.

네덜란드에는 2차 세계대전 마지막 겨울, 나치가 네덜란드로의 연료, 식량을 봉쇄하여 엄청난 대기근을 겪으며 서부 지역 2만 2천명이 아사하였습니다. 대기근 당시 임신 초기 3개월이었던 임산부들의 아이들은 자라서 성인병, 비만에서 높은 빈도를 보였고, 이후 지속적으로 자손들의 평균 체중이 평균을 상회하였고, 이는 후성유전학적 요인을 받아들이게 되는 하나의 요인입니다.

이외에도 후성유전학을 설명할 수 있는 예시들로는, 아구티 쥐의 유전적 특징, 말라리아 모기 등이 있는데, 이런 부분들이 궁금하시다면 한번쯤 찾아보셔도 나쁘지 않을 것 같습니다.

긴 글 읽느라 고생하셨습니다.

감사합니다^^~