



허진희 교수의
경이로운 생명공학 06

유전자 가위와 유전체 편집

허진희 교수는

농생명공학자이자 서울대 농업생명과학대 식물생산과학부 교수. 후생유전학을 적용해 농업적 기여도가 큰 작물을 생산하는 연구를 주로 한다. 청소년들에게 첨단 생명공학을 소개하는데도 관심이 크다. 청소년들이 직접 생명과학 기술을 체험할 수 있는 '녹색과학 실험교실'이나 중·고등학교 진로·진학 특강을 통해 미래 생명과학과 조우하도록 힘쓰고 있다.



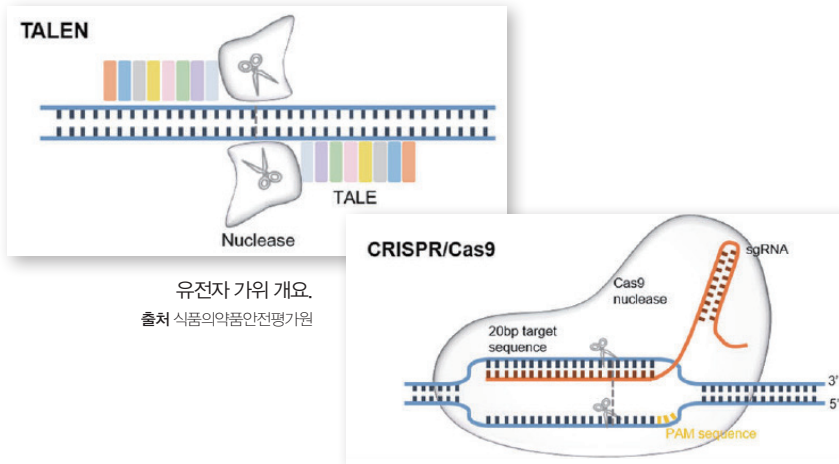
사람의 유전체, 즉 전체 유전 정보는 총 30억 개의 뉴클레오티드로 구성된 DNA로 존재하며, (X, Y 염색체 포함) 23쌍의 염색체를 형성한다. 최근 단백질을 코딩할 수 있는 사람 유전자의 수는 2만 개 정도로 밝혀졌으며, 가장 큰 1번 염색체가 이 중 약 10%에 해당하는 유전자들을 포함한다. 달리 얘기하자면 2천여 개의 유전자가 한 염색체의 연속된 DNA 시슬상에 존재한다.



코로나19 팬데믹에서 벗어나 일상을 회복하는 요
즘입니다. 당연했던 것들을 다시 누리는 데, 생명
공학의 역할이 컸습니다. 특히 생명공학은 첨단 기술을
적용해 보다 건강하고 풍족한 먹을거리부터 질병 예방·
치료, 디지털 헬스케어 기기까지 폭넓게 활용됩니다. 농
생명공학자이자 청소년들의 멘토, 서울대 농업생명과학
대 허진희 교수와 함께 몰랐던 생명공학의 세계로 함께
떠나보시죠. _ 편집자

유전 질환 해결할 키, DNA 속 유전 정보 편집 기술

사람의 유전체는 상호 99.9% 이상 동일한 것으로 알려져 있으며, 0.1%의 차이에 의해 피부색, 체형 등 개인 간의 특성 및 유전병 여부 등이 결정된다. 일례로 겸상 적혈구 빈혈(sickle cell anemia)은 헤모



글로빈 분자 구조에 이상이 생겨 적혈구가 낫 모양으로 존재하는 유전병의 일종으로서, 헤모글로빈을 만드는 유전자의 오직 한 개 염기 서열(그리고 하나의 아미노산) 변이에 의해 발생한다. 이는 유전병이 단백질과 같은 분자의 비정상적 기능에 기인할 수 있음이 밝혀진 최초의 사례이기도 하다.

지금껏 DNA에 내재된 유전 정보는 절대 바꿀 수 없는 숙명과도 같은 존재로 여겨졌다. 그러나 고장 난 유전자를 가위로 도려내고 이를 정상적인 유전자로 치환할 수 있다면? 모든 유전 질환의 근원적인 문제점을 해결할 수 있는 궁극의 치료법이 아닐 수 없다.

유전자 교정에 쓰이는 단백질 모듈을 유전자 가위(genetic scissors 혹은 molecular scissors)라고도 칭하는 이유는 편집 시 DNA를 절단하는 활성을 이용하기 때문이다. DNA 손상에는 여러 종류가 있으나 가장 치명적인 것은 DNA 가닥의 절단일 것이다. 일부 화학 물질이나 감마선과 같은 고에너지 방사선은 DNA 가닥의 절단을 유도하는 것으로 알려져 있다.

대부분의 진핵 생물은 DNA가 절단되면 이를 복구할 수 있는 메커니즘을 보유하고 있다. 최선의 복구는 원형 그대로의 회복일 것이나 여의치 않을 경우 절단된 DNA 가닥에 존재하는 손상을 떠안은 채 절단면을 이어 붙이는 작업을 수행한다. 이를 비상동말단접합(nonhomologous end-joining, NHEJ)이라고 부르며, 이러한 원리를 통해 유전자 가위로 절단된 특정 유전자의 단면은 뉴클레오타이드 소실과 같은 일부 손상을 유지한 채 다시 접합·복구된다. 이는 마치 유전자에 돌연변이가 일어난 것과 같이 본래의 기능을 잃어버리는 결과를 가져온다. 따라서 유전자 가위는 기본적으로 DNA를 자르고 붙이는 과정에서 특정 유전자의 기능 손실을 유도해 세포의 특성을 변화시킨다.

빠르게 발달한 유전자 가위

유전자 가위는 1990년대부터 개발됐다. 다수의 DNA 결합 단백질은 DNA상의 특정 염기서열을 인지해 그 기능을 수행한다. 이러한 단백질 중 아연집게 단백질은 소수의 염기서열에 특이적으로 결합하는 특성을 보유하며, 각기 다른 서열을 인지할 수 있도록 공학적 조작이 가능하다.

이를 여럿 조합해 하나의 단백질로 만들 경우 비교적 긴 서열을 특이적으로 인식할 수 있는 DNA 결합 모듈로 사용할 수 있다. 여기에 DNA 절단 효소 활성을 추가하면 특정 서열의 DNA 가닥을 자를 수 있는 유전자 가위가 탄생한다.

이렇게 만들어진 아연집게 핵산분해 효소(zinc finger nuclease, ZFN)는 제1세대 유전자 가위로서 그 효용성을 입증했으며, 곧이어 등장한 제2세대 유전자 가위인 TALEN(transcription activator-like effector nuclease)으로 대체된다. 그러나 초기 유전자 가위는 원하는 위치를 자르는 역할을 수행할 수 있도록 복잡한 공정을 거쳐 단백질을 가공해야만 하기에 범용성이 떨어지는 단점을 안고 있다.

2012년 미국의 제니퍼 다우드니와 프랑스의 에마뉘엘 샤르팡티에는 세균의 바이러스 방어 시스템을 차용하여 새로운 개념의 유전체 편집 기술을 발표한다. 연쇄상구균(*Streptococcus pyogenes*)에서 분리한 CRISPR-Cas9 RNA·단백질 복합체는 RNA

가닥과 상보적으로 일치하는 염기서열을 갖는 DNA와 결합해 목표 유전자를 절단한다. 이때 적절한 가이드 RNA(guide RNA, gRNA) 사용만으로도 원하는 유전자를 간편하고도 정확하게 절단할 수 있기에 오랜 시간이 지나지 않아 기존의 유전자 가위를 대체한다. 다우드너와 샤르팡티에는 유전공학 분야의 혁명 중 하나라고도 여겨지는 차세대 유전자 가위 개발의 업적을 인정받아 2020년 노벨 화학상을 공동 수상했다.

유전자 가위는 DNA 절단과 복구 과정 중 발생하는 손상을 통해 유전자의 기능을 불활성화하기도 하지만 절단면에 특정 DNA 절편을 삽입하거나 특정 염기를 다른 염기로 변형하는 염기편집(base editing)에도 활용될 수 있다. 유전체 곳곳을 원하는 방식으로 교정할 수 있는 본격적인 유전체 편집이 가능해진 것이다.

유전체 편집은 기초연구뿐만 아니라 유전 질환 및 난치병의 유전자 치료, 가축 및 작물의 품종 개량, 대사공학 등에 매우 유용한 수단으로 사용된다. 예를 들어 급성 림프구성 백혈병, 혈우병, 간염, 후천성 면역결핍증 등의 질병이나 비만, 당뇨 등의 대사 질환, 그리고 치매와 같은 노인성 질환에도 유전체 편집을 활용한 치료가 적극 고려되고 있다.

또한 말라리아, 황열, 뎅기열 등의 숙주인 모기의 불임을 유도해 군집 감소와 함께 감염병을 원천 차단하는



차세대 유전자 가위를 개발해 2020년 노벨 화학상을 수상한 독일 막스플랑크연구소 병리학 교실 에마뉘엘 샤르팡티에 박사(왼쪽)과 미국 버클리 캘리포니아대 제니퍼 다우드나 교수.
출처 노벨재단

시도도 이루어지고 있다. 소나 돼지의 근육 생성이나 연어의 성장을 억제·조절하는 유전자를 제거해 생산성을 획기적으로 증가시킬 수도 있다. 콩, 감자, 토마토 등 주요 농작물의 유전체 편집과 품종 개량은 이미 광범위하게 이루어지고 있다. 심지어 원하는 유전자들을 임의로 집적하여 새로운 생명 시스템을 구축하는 합성생물학(synthetic biology) 분야에도 활용 가능하다.

피할 수 없는 쟁점들, 사회적 논의 필요

그렇다면 GMO와 유전체 편집 생물체의 차이점은 무엇일까? GMO가 외부 유전자의 도입에 근거한다면 유전체 편집은 개체 자체 보유 유전자의 수정에 기반하는 특징을 갖고 있다. 외부 도입 유전자가 존재하지 않는 유전체 편집 생물체는 기존의 GMO와는 다른 범주에 속한다고 볼 수 있으며, 유전체 편집의 결과물만을 놓고 보자면 자연적으로 발생하는 돌연변이와 쉽게 구분하기 어려운 경우도 드물지 않다. 특히 GMO 제작 과정과는 달리 단백질과 RNA로 이루어진 리보핵산단백질(ribonucleoprotein, RNP) 복합체를 직접 세포 내로 도입해 일시적인 활성만으로도(유전자 조작의 흔적 없이) 유전체 편집이 가능하다.

따라서 세계적으로 유전체 편집 생물체를 GMO와 동일하게 보아야 할 것인가, 그리고 똑같은 잣대로 규제할 것인가에 대한 논의는 피할 수 없는 쟁점이 되었다.

무엇보다도 2018년 중국에서 시도된 인간 배아의 유전체 편집 논란에서 볼 수 있듯이 사회적, 윤리적인 합의가 도출되기 전에는 사람에게 대한 유전체 편집 기술 적용은 매우 조심스러워야 할 부분이기도 하다.

비야흐로 생명체의 유전 정보를 인간이 임의로 설계하고 재단할 수 있는 기술이 현실이 되어가고 있다. 세상을 바꾸는 신기술의 등장은 언제나 환호와 두려움을 동시에 수반한다. 숙명을 거부하고자 하는 신의 영역에 도전이 그 어느 때보다 조심스러워야 할 시점이다. @