



국제엠바고를 준수하여 주시기 바랍니다
2015. 9. 18.(금) 18:00부터 보도하여 주시기 바랍니다.

문의 : 김혜숙 (02-877-2663)

연구책임자 이준호 교수(02-880-6701) / 교신저자

연구진 서범석, 김천아 연구원(02-877-2663) / 공동 제1저자

세포노화 시계를 되돌리는 새로운 기전 발견

- 이준호 교수, 서범석 박사, 김천아 박사과정, Nature 자매지에 게재 -

- 세포 노화의 시계로 알려진 염색체 말단을 **변칙적으로** 유지하는 새로운 기전의 단초를 세계최초로 발견
- 보건복지부가 연구중심병원 육성 사업으로 지원하고 있는 서울대학교 병원 ‘맞춤형 암-만성염증 극복을 위한 개방형 연구비즈니스 플랫폼 구축’ 과제의 이준호 교수팀(서울대 유전공학연구소, 서범석 박사, 김천아 박사과정, 천종식 교수 등)이 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)을 모델로 사용하여 세포 노화의 시계로 알려진 염색체 말단 텔로미어를 암 세포가 비정상적으로 유지하는 새로운 기전의 단초를 세계 최초로 발견하였다.
- 본 논문에서 밝힌 대안적 텔로미어 유지기전 과정의 새로운 DNA 시그니처가 사람의 암에서도 발견이 된다면 암 세포 진단에 큰 기여를 할 것으로 기대되며, 학문적으로는 염색체 진화 과정의 한 예에 해당할 수 있다는 점에서 큰 의의가 있다고 평가된다.
- 서울대학교 병원 ‘맞춤형 암-만성염증 극복을 위한 개방형 연구비즈니스 플랫폼 구축’ 사업은 보건복지부가 연구중심병원 육성(R&D)사업의 일환으로 지원하고 있으며 연구중심병원을 기업, 대학, 연구소 등 다양한 연구주체와 협력하에 지속적 수익 창출이 가능한 보건의료기술 연구개발 플랫폼 역할을 수행할 수 있도록 만들어졌다.

□ 암 세포 생존 과정에 필수적인 텔로미어 유지 기작

- 암 세포 발생 과정에는 무한한 세포분열을 위해 텔로미어 유지 기작의 재활성화가 필수적이다. 암 발생과정에서 텔로미어 유지 기작은 크게 두 가지 형태로 나타난다. 첫째는 텔로머레이즈(telomerase)라는 역전사효소를 이용한 텔로미어 유지기작의 활성화이다. 텔로미어와 이 효소의 발견에 대한 연구 결과는 2009년 노벨 생리의학상을 수상한 바 있다. 대부분의 암 세포가 텔로머레이즈 활성을 다시 가지게 되기 때문에 암 치료제의 주요한 타깃 중 하나다.
- 그러나 텔로머레이즈가 밝혀진 이래로 텔로머레이즈 활성이 없는 다양한 암이 보고되었고, 이러한 암을 통칭하여 대안적 텔로미어 유지기작(ALT)이라고 부른다. 본 연구는 두 번째 기작인 대안적 텔로미어 유지기작에 초점을 맞췄다. 약 15% 가량의 암 세포가 이번 논문에서 주제로 삼은 대안적 텔로미어 유지기작을 이용하는 것으로 알려져 있으나 그 기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았다. 본 연구는 대안적 텔로미어 유지기작의 활성화 과정에서 사용되는 특정한 DNA 부위(TALT: Template for ALT) 구조를 세계 최초로 발견하였다.

□ 동물 실험을 통해 TALT가 텔로미어에 복제됨을 밝힘

- 이번 논문에 발견한 TALT라고 명명한 DNA 부위는 양쪽에 텔로미어와 비슷한 염기서열을 가지면서 중간에 전혀 새로운 염기서열을 가지는 구조로 되어 있으며, 이 부위 전체가 하나의 복제 단위로 염색체 말단으로 복제되어 가는 것으로 확인되었다.
- 가장 흥미로운 발견은 ALT 암이 활성화되기 전에 이미 TALT DNA 부위가 염색체 내부에서 가까운 염색체 말단인접 부위로 시스-복제가 일어난다는 사실을 확인한 것이었다. 이렇게 말단인접 부위로 복제된 TALT 부위는 암 세포의 ALT 활성화 과정 중 전체 염색체 부위로 트랜스-복제되어 퍼져 나가 모든 염색체를 보호하는 것으로 보인다.
- 따라서 염색체 말단인접 부위는 암 세포가 자신의 생존을 위해 TALT 서열을 저장해두는 장소로 사용된다.

□ 연구 진행경과 및 후속 연구방향

- 현재 염기분석기술은 빠른 기술 발전과 비용절감을 통해 환자 맞춤형 유전체 분석에 가까워지고 있다. 본 연구에서 밝힌 TALT DNA 시그니처는 현재는 꼬마선충에서 밝힌 것이지만 장차 암 환자 맞춤형 유전체 분석의 중요한 타겟이 될 것으로 기대된다. 이를 위해 본 연구에 밝힌 DNA 시그니처를 사람의 암까지 확장 연구하고자 한다.
- 염색체 말단인접 부위는 진화 과정에서 빠르게 변화하는 부위중 하나다. 일례로 이 부위는 침팬지와 인간 사이에도 많은 변이가 존재하는 부위다. 본 연구는 다른 지역 (브리스톨-영국 과 하와이-미국)에서 채취된 예쁜꼬마선충이 다른 TALT 부위를 보유하며 사용한다는 사실을 밝혔다. 두 종의 TALT 부위의 구조는 유사하지만 전혀 다른 염색체 상에 존재한다. 이는 염색체의 많은 부분이 TALT로 사용될 수 있을 가능성을 시사한다. 또한 TALT의 복제가 진화적으로 길지 않은 시간 안에 일어날 수 있음을 밝혔다는 의의가 있다.
- 이 논문을 위해 국내 유전학 연구팀과 천랩 등 국내 최고의 BT-IT 창조융합기술기업과의 공동연구가 유기적으로 이루어졌다는 점에서도 큰 의의를 지닌다.
- 이 연구는 세계 최고 권위의 과학학술지인 네이처(Nature) 자매지인 '네이처 커뮤니케이션(Nature communications, 임팩트팩터=11.47 점)' 2015년 9월 18일(금) 온라인판에 “Telomere maintenance through recruitment of internal genomic regions” 라는 제목으로 게재될 예정이다.

- [붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명
4. 연구진 이력사항

연구 결과

Telomere maintenance through recruitment of internal genomic regions

Beomseok Seo, Chuna Kim, Mark Hills, Sanghyun Sung, Hyesook Kim,
Eunkyeong Kim, Daisy S. Lim, Hyun-Seok Oh, Rachael Mi Jung Choi,
Jongsik Chun, Jaegal Shim and Junho Lee

(Nature Communications *in press*)

본 연구에서는 대안적 텔로미어 기작인 ALT의 기전을 규명하고자 하였고 그를 위해 예쁜꼬마선충 모델을 이용했다. 텔로머레이즈 유전자가 결손된 돌연변이 예쁜꼬마선충은 세대를 거듭함에 따라 텔로미어 길이가 짧아져 생식세포가 더 이상 분열하지 못하게 된다. 본 연구팀은 DNA를 손상시키는 물질을 처리하여 텔로머레이즈가 없는데도 불구하고 생식세포를 유지할 수 있는 예쁜꼬마선충을 찾아냈다. 즉, 대안적 텔로미어 유지기작을 이용하는 예쁜꼬마선충 모델을 확립하였다.

- 이 예쁜꼬마선충의 텔로미어 서열을 분석한 결과 텔로미어가 기존의 텔로미어 염기서열이 아닌 특이한 서열의 반복으로 이루어져 있음을 규명하였다. 이 부위는 특정한 염기서열을 텔로미어 유사 서열이 감싸고 있는 형태다. 본 연구팀은 이 구조를 TALT(template for ALT)라고 명명하였다

용 어 설 명

※ 보도자료에 포함된 전문 용어에 대해 간단한 설명한다.

□ 예쁜꼬마선충이란?

- 예쁜꼬마선충은 짧은 생애주기를 가지며, 자웅동체로 많은 수의 자손을 낳을 수 있다는 이점이 있어 유전학 모델로 널리 사용되고 있다. 다양한 돌연변이에 대한 최초의 연구 이후 그 이점을 살려 유전자를 연구하기 위한 다양한 틀을 선도적으로 적용하는 모델동물로 사용되어 세 번의 노벨상을 수상한 바 있다. 예쁜꼬마선충은 인간과 비슷한 형태의 텔로미어 서열구조를 가지며, 대안적 텔로미어 유지기작 연구에 필수적인 텔로머레이즈 돌연변이가 잘 확립되어 있다.

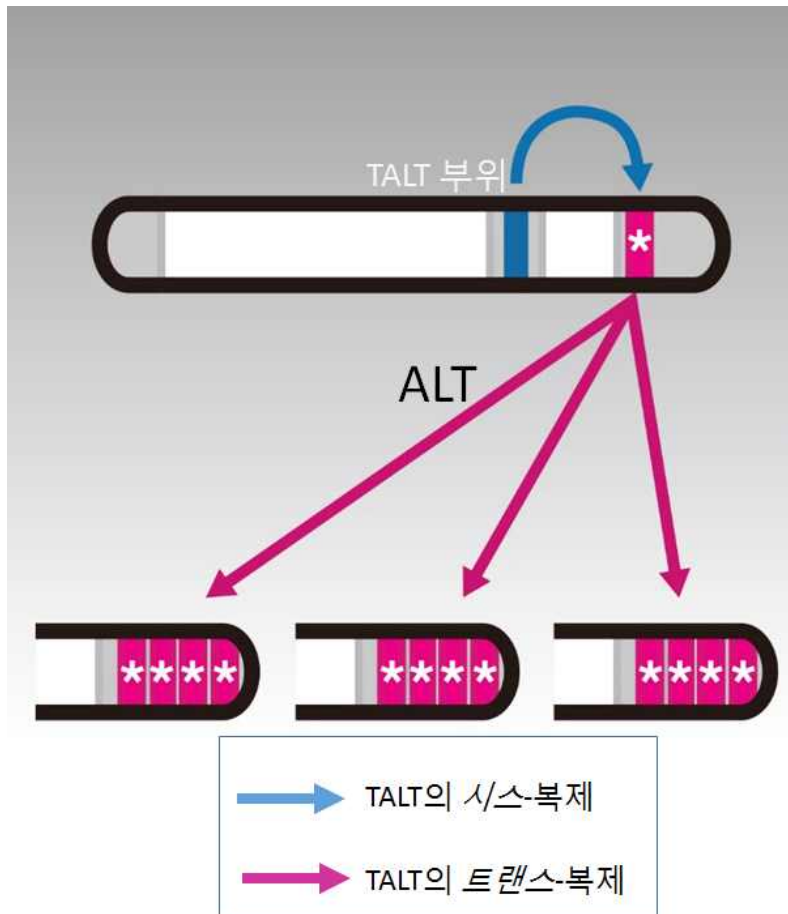
□ 텔로미어란?

- 젊음을 유지하기 위해서는 세포분열을 통해 노화된 세포를 싱싱한 세포로 교체하는 것이 필수적이다. 세포분열과정에서 염색체 끝에 존재하는 텔로미어라는 구조가 조금씩 짧아지는데, 텔로미어가 일정길이 이하로 짧아지면 유전정보가 소실되어 세포의 분열이 멈추고 세포노화가 진행된다. 따라서 텔로미어가 짧아지지 않게 하면 세포분열을 더 많이 할 수 있게 되어 늙은 조직이 젊은 세포로 채워질 수 있게 된다.

□ 텔로미어와 암발생의 연관관계는?

- 텔로미어의 길이가 길어지면 암 발생률도 함께 증가하는 ‘야누스의 얼굴’을 갖고 있어 암세포 연구에도 활발하게 주목받고 있다. 이는 암세포 발생 과정에서 무한한 세포분열을 위해 텔로미어 길이의 유지기작의 재활성화가 필수적이기 때문이다.

그림 설명



- 세계의 다른 지역에서 채집된 예쁜꼬마선충은 대안적 텔로미어 유지기작 활성화 과정에서 또 다른 TALT를 이용한다는 것을 밝혔다. 이는 개인에 따라 염색체에 존재하는 다른 TALT를 이용할 가능성을 시사한다.

- TALT는 염색체 내부와 텔로미어 인접 부위 두 곳에 존재한다. 염색체 내부에서 텔로미어 인접 부위로 시스-복제된 TALT는 대안적 텔로미어 유지기작 활성화 과정 중 전체 텔로미어로 트랜스-복제가 이루어지게 된다(그림 첨부).

연구자 이력사항

1. 인적사항

- 성 명 : 이준호 (53세)
- 소 속 : 서울대학교 생물물리 및 화학생물학과
서울대학교 생명과학부
서울대학교 유전공학연구소
- 전 화 : 02-880-6701
- E-mail : elegans@snu.ac.kr



2. 학력

- 1980~1986 서울대학교 미생물학과 학사
- 1987~1989 서울대학교 미생물학과 석사
- 1989~1994 Caltech 대학교 생물학과 박사

3. 경력

- 1994~1995 UC Berkeley 대학교 박사후 연구원
- 1995-2004 연세대학교 생물학과 조교수, 부교수
- 2004~현재 서울대학교 자연대학 생명과학부 교수

4. 수상경력

- 2012년 이달의 과학기술자상 수상

5. 연구분야

- 행동 저질 신경회로 및 유전자에 대한 연구
- 예쁜꼬마선충을 이용한 염색체 말단 길이 조절 기전 연구

서울대학교 생명과학부 서범석 박사



김천아 박사과정

