

# 보도자료



서울대학교  
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 10. 2.(수)
문의	연구책임자: 이준호 교수(02-880-6701), 성상현 박사 (02-877-2663) / 공동 교신 저자
	연구진: 이현지 연구원 / 제1저자

## ■ 제목/부제

제목	국문	끈기로 완성하는 호기심 기반 기초 연구: 진화적으로 보존된 텔로미어 및 유전체 보존 프로그램을 규명해 온 20년간의 연구, 여전히 많은 질문을 남기다
부제	국문	꼬마선충에서 진실인 것이 포유류에서도 진실이다: 효모에서부터 생쥐배아줄기세포에 이르기까지 보존된 대안적인 텔로미어 유지 기전을 규명하다

■ 요약

<p>연구 필요성</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 진핵 염색체 진화 과정에서 일어난 가장 중요한 사건 중 하나는 염색체의 선형성(linearity)을 갖추는 것이었다. 이러한 선형성을 유지하기 위해서는 텔로미어라는 보호 구조를 만들어 끝을 보호하고 유지해야만 한다. 자연계의 많은 종이 텔로머레이즈라는 효소에 의존하여 텔로미어의 길이를 유지하는데 특정한 종은 <b>대안적인 방식(Alternative lengthening of telomere, 줄여서 ALT라 부름)으로 텔로미어를 유지</b>하고, 다른 특정한 종은 기본적으로 텔로머레이즈를 사용하다가 잃어버리는 사건이 발생하면 ALT를 이용하도록 모드를 바꿀 수도 있다. 선형염색체의 진화와 유지는 진핵 생명체가 유전 정보를 유지하고 다음 세대로 전달하는 생명 본연의 역할이라 하겠다.</li> <li>○ 한편 암의 일반적인 특징은 조절 받지 않는 무분별한 분열 능력인데 그 핵심에는 세포 분열의 타이머인 텔로미어의 위기를 극복하는 기전이 있다. 대부분의 암세포는 텔로미어 유지를 위해 텔로머레이즈를 활성화지만 일부의 암세포는 ALT를 활성화한다. 따라서 <b>텔로미어를 표적으로 한 항암 전략을 완성하기 위해서는 ALT를 이해하고 조절할 수 있어야 한다.</b></li> <li>○ ALT에는 종 간에 그리고 종 내에서 다양한 기전이 존재할 수 있고 지금까지는 인간 암세포 ALT의 경우 한가지 유형만이 보고되었는데 <b>다른 형태의 ALT가 존재할 가능성</b>이 있음에 주목하여 연구를 진행하게 되었다.</li> </ul>
<p>연구성과/ 기대효과</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 본 연구진은 지난 20년간 본 논문에 이르기까지의 총체적인 연구를 통해 효모에서 처음 보고되었던 1 유형 ALT가 예쁜꼬마선충과 생쥐배아줄기세포에서 보존되어 있다는 것을 발견했다. 이로써 효모에서부터 선충, 생쥐 모델까지 두 가지 유형의 ALT가 존재한다는 것을 밝혔고, 생쥐배아줄기세포의 ALT를 대상으로 심층적인 멀티-오믹스 분석을 진행하여 그 유전적, 분자적 기전을 규명했다. <b>기존의 연구들은 Nature commuunications, Nucleic Acids Research, Genome Research 등의 세계적인 학술지에 연이어 발표되었다.</b></li> <li>○ 본 논문에서는 새로운 방식의 염기서열 분석법을 활용하여 <b>유형 1 ALT를 가지는 생쥐배아줄기세포의 정교한 유전체를 완성</b>했으며 이는 ALT가 활성화하는데 필요하거나 또는 ALT가 만들어내는 유전체의 구조적인 변화를 찾을 수 있게 하는 기반이 된다는 중요한 의미를 가진다. 실제로 ALT와 특이적으로 연관된 다양한 크기의 구조적 변이를 발견했으며, 이러한 구조적 변이에 영향을 받아 <b>ALT를 유지하는데 기여하고 있는 유전자도 발견</b>할 수 있었다.</li> <li>○ 현재까지 밝혀진 ALT의 진화적인 보존을 기반으로 인간 암세포에서도 새로운 유형의 ALT가 존재할 가능성을 시사하며, 암뿐만 아니라 유전체의 변화를 원인으로 하는 다양한 질환의 이해를 위해 ALT 현상을 관찰하고 진단해야 할 필요성을 제시했다. 이상 일련의 연구들은 유전학적, 분자생물학적, 유전체적 기법을 바탕으로 ALT를 이해하는데 기여했으며, ALT의 진화적인 보존을 이해하고 ALT를 활용한 새로운 항암 전략에 대한 학술적 기반을 제공한다. 가장 최근의 연구는 세계적 권위의 학술지인 Nucleic Acid Research (NAR)에 2024년 10월에 발표되었다.</li> <li>○ 생명과학의 매력은 하나를 알면 모르는 것이 열 개 쫘 생긴다는 사실이다. 작은 질문으로 출발하여 더 큰 질문으로 나아가는 호기심과 끈기의 결합체가 과학이다.</li> </ul>
<p>Abstract</p>	<p>Professor Junho Lee and his research team at Department of Biological</p>

<p>(영문)</p>	<p>sciences have established the first genome map of Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). The ALT phenomenon represents an alternative mechanism for maintaining the chromosome end structure known as telomeres, which has been evolutionarily conserved from yeast to humans and exhibits great diversity and complexity. The genome map of ALT has enabled the identification of previously unknown structural variations associated with ALT, providing a crucial foundation for understanding genomic evolution across evolution, aging, and cancer development. Building on their previous multi-omics analyses of ALT, Professor Lee's team has completed a significant piece of work by creating a long-read-based genome map, allowing for a more accurate understanding of ALT.</p> <p>Telomeres are essential for maintaining chromosome integrity, serving as protective structures at chromosome ends. They prevent the recognition of chromosome breaks and protect genetic information during cell division, sacrificing their length in the process. When telomeres shorten beyond a critical threshold, they lose their protective function, leading to cellular senescence or apoptosis, which, if dysregulated, can result in tumorigenesis. While the conventional mechanism for telomere length maintenance involves the enzyme telomerase, alternative telomere maintenance mechanisms (ALT) have been identified in certain species and cancer cells. This study first discovered Type 1 ALT in <i>Caenorhabditis elegans</i> and subsequently established both Types 1 and 2 ALT in mouse embryonic stem cells, creating the first genome maps of ALT. By integrating long-read sequencing and Hi-C techniques, we characterized unique structural variations specific to ALT, revealing that these variations contribute to genome instability and DNA damage repair. Our findings indicate that ALT is a conserved genomic preservation program across species, highlighting the need to explore its existence in human cancer cells further. This research provides foundational insights into the evolutionary adaptations of telomere structures and their implications in aging and cancer biology.</p>
<p>Journal Link</p>	<p><a href="https://doi.org/10.1093/nar/gkae842">https://doi.org/10.1093/nar/gkae842</a></p>

## ■ 본문

### □ 연구결과

#### Haplotype-resolved *de novo* assembly revealed unique characteristics of alternative lengthening of telomeres in mouse embryonic stem cells

**Hyunji Lee**<sup>1,2</sup>, Hiroyuki Niida<sup>4</sup>, **Sanghyun Sung**<sup>1,2,\*</sup>, and **Junho Lee**<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Biological Sciences, Seoul National University, Gwanak-ro 1, Gwanak-gu, Seoul 08826, Korea

<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

<sup>3</sup> Research Institute of Basic Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

<sup>4</sup> Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Chuo-ku, Hamamatsu city, Shizuoka, 431-3192, Japan

제1저자 이현지 [1109guswl@snu.ac.kr](mailto:1109guswl@snu.ac.kr)  
교신저자 이준호 [elegans@snu.ac.kr](mailto:elegans@snu.ac.kr) / 성상현 [sshflash@snu.ac.kr](mailto:sshflash@snu.ac.kr)

- 유전체의 정보를 온전히 유지하기 위해서는 염색체의 말단을 잘 유지해야 한다. 물리적으로는 염색체의 말단이 다른 염색체 내부의 끊어짐과 동일하지만 복구되어야 할 손상이 아니기 때문에 특별한 보호와 관리가 필요하고 이를 위한 DNA-단백질 복합체가 텔로미어이다. **텔로미어는 세포 분열 과정에서 스스로의 길이를 희생하면서 유전 정보를 보호함과 동시에 염색체 말단이 잘못된 상태로 인지되지 않도록 보호한다.** 텔로미어의 길이가 일정 수준 이하로 짧아지게 되면 보호 구조로서의 역할을 할 수 없게 되는데, 그 결과 세포는 유전정보의 손상을 방지하고자 분열을 멈추거나 (세포 노화) 세포 죽음으로 진행하게 된다. 이러한 조절 과정이 망가지면 심각한 유전 정보의 손상이 뒤따르고, 세포에 내재된 안전한 설계의 죽음이 시행되지 못 하기 때문에 암세포로 발전할 수 있다. 따라서 **텔로미어의 유지 기전에 대해 이해하는 것은 세포의 삶과 죽음을 결정짓는 중요한 축 중의 하나를 이해하는 것이며, 노화와 암 발생의 원리를 이해하는 것의 기본이 되는 중요한 문제이다.**
- 텔로미어의 길이 유지를 위해 일반적으로 존재하는 기전은 역전사효소인 텔로머레이즈를 이용하는 것인데, 일부의 종이나 암세포에서는 텔로머레이즈가 아닌 다른 기전이 발견되었고 이를 총칭하여 **대안적인 텔로미어 유지기전이라는 뜻에서 ALT**라고 부른다. ALT는 단일한 효소에 의해서 조절되는 것이 아니라 **다양한 유전자들의 복합적인 상호작용에 의해 조절되는 기전**이며 그 복잡성과 다양성은 아직 완전히 이해되지 못하고 있다. 여기에 우리의 연구의 중요성이 있다.
- 본 연구는 예쁜꼬마선충에서 유형 1 ALT를 발견한 것을 시작으로 생쥐배아줄기세포에서 두 가지 유형의 ALT를 모두 확립하고 멀티-오믹스 기법으로 자세히 비교 분석한 연구의 질적인 변곡점으로서 ALT 생쥐배아줄기세포의 유전체 지도를 최초로 완성한 내용을 보고했다.
- 예쁜꼬마선충은 원래 텔로머레이즈를 사용하던 개체가 텔로머레이즈를 잃어버렸을 때 ALT로 세대를 이어갈 수 있음이 보고된 최초의 다세포 진핵생물이다. 특히 본 연구진은 단순한 반복서열이 아닌 독특한 서열이 텔로미어를 재구성하고 있는 **유형 1 ALT를 통해 세대를 무한히 이어갈 수 있는 예쁜꼬마선충 개체를 최초로 동정**하고, 그것의 텔로미어 구조를 자세히 보고했다. 이어서 생쥐배아줄기세포에서 **유형 1과 2 ALT를 모두 발견**했고, 유전체, 전사체, 단백질체, 후생유전체 등에 대한 분석을 통해 두 유형의 ALT에서 나타나는 특이적인 변화를 비교 분석했다. 핵심적

으로는 두 유형의 ALT가 유전체 안정성 유지 능력, 유전자 발현 네트워크의 변화, 텔로미어 유지를 위해 사용하는 유전자에 차이가 있다는 것을 발견했다. 유형 1 ALT를 포유류 모델에서 발견한 것은 세계 최초였는데, 예쁜꼬마선충과 마찬가지로 유전체 내의 특정한 서열을 이용하여 염색체 말단을 재구성했고, 독특한 단백질이 결합해서 보호구조를 형성하고 있어 진화적으로 보존된 현상이었다는 놀라운 사실을 확인할 수 있었다.

- 유형 1 ALT는 텔로미어의 내용물이 완전히 달라져있는 큰 변화를 보일 뿐만 아니라, 텔로미어와 유전체 내부에서 지속적인 불안정성이 관찰되었고 이는 유전체를 변화시킬 수 있는 원동력이 유형 1 ALT에 내재해있음을 의미한다. 유형 1 ALT와 유전체 사이의 상호작용의 결과물을 정확하게 파악하기 위해, 일반적으로 유전체 시퀀싱에 사용되는 짧은 리드의 전장유전체시퀀싱이 아니라 훨씬 긴 길이의 리드를 읽어낼 수 있는 롱리드 시퀀싱 및 유전체의 공간적 구성과 염색체 간 상호작용을 분석할 수 있는 Hi-C 기법을 접목하여 최초로 유형 1 ALT 유전체 지도를 작성했다.
- 이러한 유전체 지도를 갖게 되면, 짧은 리드 분석으로는 알 수 없었던 복잡한 구조적 변이들을 정확하게 규명할 수 있게 된다. 핵심적인 결과로는 ALT 특이적으로 존재하는 1000여개의 구조적인 변이들을 동정했으며, 이러한 변이가 유전체 내에 분포하고 자리잡는 원리에 대한 이해를 얻었다. 또한 독특한 서열로 재구성된 텔로미어의 구체적인 구조를 규명했으며, 유전체 내부에도 이 서열이 자리잡고 있는 것을 발견함으로써, 이 서열이 단순히 염색체 말단을 보호하는 능력뿐만 아니라 유전체 내부에 발생한 DNA 손상을 치료하는 능력도 가질 것으로 예상할 수 있었다. 또한 구조적 변이에 의해 발현양이 변화한 특정 유전자들이 ALT 현상을 유지하는데 기여하고 있음을 밝힘으로써 ALT와 관련이 있는 유전자를 새로운 방향에서 발굴하고 연구할 수 있는 기반을 마련했다.
- 그간의 연구를 종합하면, 효모에서부터 예쁜꼬마선충, 생쥐 모델에 이르기까지 두 유형의 ALT가 모두 발견되었고, 이는 ALT 현상이 진화적으로 아주 잘 보존되어 있는 유전체 보존 프로그램임을 의미한다. 현상의 기본적인 원리는 동일하지만 세부적인 특징은 다양하게 나타난다. 즉 같은 유형의 ALT일지라도 어떤 모델인지에 따라 분자적인 마커의 발현이나 구체적인 역할을 하는 유전자는 다를 수 있다. 심지어 같은 모델의 같은 유형일지라도 ALT의 양상은 차이가 있을 수 있는데, 이러한 ALT의 복잡성과 다양성을 이해하는 것은 앞으로 남겨진 과제이다.
- 아직까지 인간 암세포 ALT 모델에서는 유형 2만이 발견되고 유형 1이 발견되지 않았는데, 이는 유형 1의 존재를 가정한 연구가 거의 없었기 때문이라고 판단된다. 유형 1의 경우, 간단하게는 짧은 리드의 전장유전체만 가지고 있으면 판별이 가능하다. 본 연구진은 다양한 암 샘플의 유전체 정보를 분석해서 유형 1 ALT의 존재를 탐색하고 있으며, 실제로 유형 1 ALT가 인간 암세포에서 발견된다면 생명체 전반에 걸쳐 ALT 현상의 다양성이 보존되어 있음을 보일 뿐만 아니라 기존의 항암 전략이 놓치고 있던 부분을 보완하는 결과를 얻게 된다.
- 본 연구의 의의는 최초로 ALT 세포의 유전체 지도를 완성하고 독특한 특징을 규명했으며, 텔로미어 위기를 극복한 세포의 유전체가 진화한 과정을 추적할 수 있는 토대를 마련함으로써 유전체 보존 프로그램의 중요한 축이자 노화와 암 발생 과정의 한 부분을 이해할 수 있도록 한 것에 있다.

## □ 용어설명

### 1. 텔로미어

- 텔로미어는 염색체의 끝 부분에 위치한 DNA 서열 및 그에 대한 결합 단백질로, 염색체를 보호하고 세포 분열 과정에서 유전 정보가 손상되지 않도록 하는 중요한 구조이다. 텔로미어의 주요 기능은 세포 분열이 일어날 때 염색체 말단이 손상되거나 다른 DNA 조각으로 인식되는 것을 방지하는 것이다. 이 말단 부분은 염색체의 중요한 유전 정보를 포함하지 않는 반복적인 서열로 구성되어 있다. 텔로미어는 세포가 분열할 때마다 조금씩 짧아지는데, 그 이유는 세포 분열 과정에서 DNA 복제 효소가 염색체의 끝부분까지 완벽하게 복제하지 못하기 때문이다. 텔로미어가 완전히 짧아지게 되면 세포는 더 이상 분열할 수 없고, 결국 세포 노화 또는 세포 사멸로 이어진다. 이 과정을 통해 텔로미어는 세포 분열 횟수에 제한을 두는 일종의 '생물학적 시계' 역할을 한다.

### 2. ALT (Alternative lengthening of telomere, 대안적인 텔로미어 유지기전)

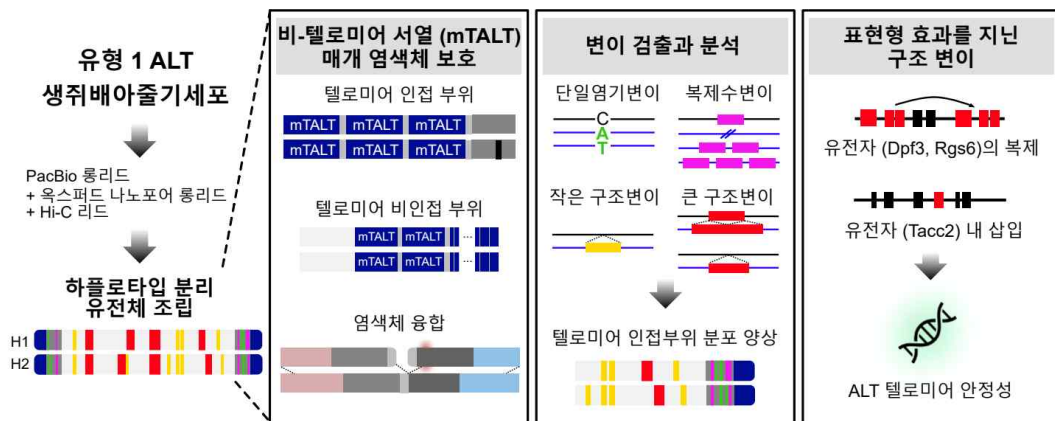
- ALT는 텔로미어를 유지하는 대체 기전으로, 일반적으로 텔로머레이즈라는 효소를 사용하지 않는 방식이다. 대부분의 정상 세포는 텔로미어를 유지하기 위해 텔로머레이즈라는 효소를 사용하지만, 일부 세포(특히 암세포)에서는 이 효소가 아닌 ALT 경로를 사용하여 텔로미어를 복구하고 세포 분열을 지속한다. ALT의 특징은 다음과 같다. 1) 텔로머레이즈 비활성화: ALT를 사용하는 세포는 일반적으로 텔로머레이즈 활성이 낮거나 없다. 대신, 텔로미어를 복구하기 위해 동형 재조합(homologous recombination) 같은 기전을 사용한다. 2) 긴 텔로미어: ALT를 사용하는 세포들은 텔로미어가 매우 길거나 불규칙한 길이를 가지는 경우가 많다. 이는 ALT가 텔로미어 복제를 위해 기존 텔로미어 서열을 사용하거나 다른 염색체의 텔로미어와 교차하는 방식을 사용하기 때문이다. 3) 특정한 구조적 마커: ALT가 활성화된 세포에서는 특이한 구조적 마커들이 관찰되는 경우가 많다. 예를 들어, ALT 관련 핵 소체(ALT-associated PML bodies, APBs)라는 텔로미어 관련 구조가 나타난다. 이는 ALT 세포에서만 발견되는 독특한 핵 내 구조물이다. 4) 유전적 불안정성: ALT 경로는 텔로미어의 유지와 관련된 다양한 유전자들의 복잡한 상호작용에 의해 조절되며, 이는 유전체에 불안정성을 일으킬 수 있다. 이러한 불안정성은 일부 암세포에서 빠른 세포 분열을 가능하게 하는 요소가 된다.

### 3. 롱리드 시퀀싱

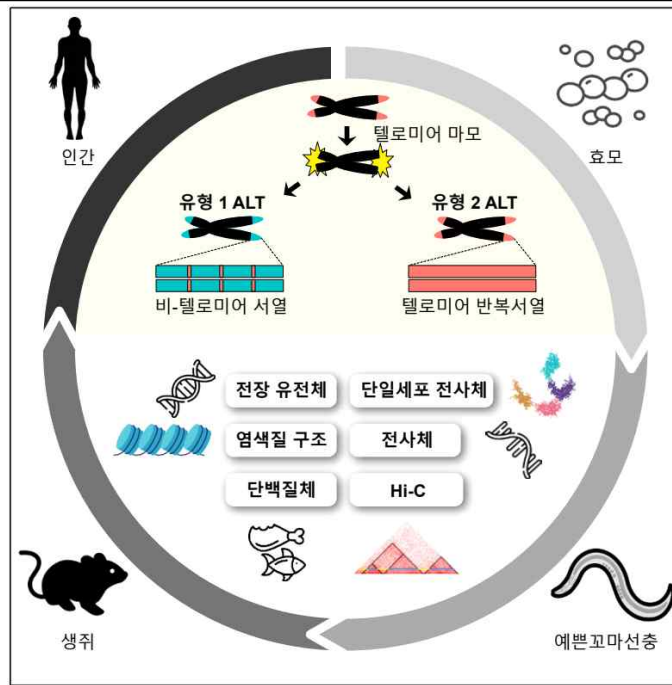
- 롱리드 시퀀싱(long-read sequencing)은 긴 DNA 서열을 한 번에 읽어내는 차세대 염기서열 분석(NGS) 기술의 한 종류이다. 기존의 시퀀싱 기술은 DNA를 작은 조각으로 잘라서 짧은 리드를 읽어내는 방식(숏리드 시퀀싱)을 사용했지만, 롱리드 시퀀싱은 더 긴 DNA 조각을 읽어낼 수 있다. 이를 통해 더 정확하고 연속적인 유전체 데이터를 제공한다. 롱리드 시퀀싱의 특징은 다음과 같다. 1) 긴 리드 길이: 롱리드 시퀀싱은 보통 수천에서 수백만 염기쌍(base pair, bp)까지 연속된 DNA 서열을 읽어낼 수 있다. 이에 비해 숏리드 시퀀싱은 보통 100~300bp 정도의 짧은 조각만 읽어낸다. 2) 복잡한 유전체 영역 해결: 롱리드 시퀀싱은 반복 서열이나 구조 변이가 많은

복잡한 유전체 영역을 해독하는 데 유리하다. 숏리드 시퀀싱은 긴 반복 서열이나 구조 변이가 있는 경우, 데이터 연결에 어려움이 있어 정확도가 떨어지지만, 롱리드 시퀀싱은 이런 문제를 해결할 수 있다. 3)어셈블리 정확도 향상: 롱리드 시퀀싱은 DNA 조각을 이어 붙이는 유전체 어셈블리 과정에서 높은 정확도를 제공한다. 긴 서열을 한 번에 읽을 수 있기 때문에 여러 조각을 맞추는 과정에서 생기는 오류가 적어진다. 4)진화 연구와 구조적 변이 분석: 롱리드 시퀀싱은 염색체 간의 상호작용, 대규모 구조적 변이, 트랜스포손(유전체 내 이동 가능한 DNA 요소) 분석에 유리하다. 특히 인간 유전체의 복잡한 구조적 변이를 연구하거나 질병 관련 돌연변이를 분석하는 데 효과적이다.

□ 그림설명



- 본 연구의 내용을 요약해서 표현한 그림. 롱리드 시퀀싱과 Hi-C 시퀀싱 기법을 결합하여 유형 1 ALT 생쥐배아줄기세포의 유전체 지도를 작성했다. 텔로미어 서열이 아닌 독특한 서열 (mTALT)로 재구성된 텔로미어의 구체적인 구조를 밝혀냈으며, 염색체 융합으로 말단을 보호하는 구조도 발견했다. 또한, ALT 특이적으로 존재하는 다양한 변이를 확인하고, 큰 구조 변이가 발생한 특정 유전자들의 발현 변화가 ALT 현상 유지에 중요한 역할을 하고 있음을 규명했다.



- ALT 연구의 흐름과 방향을 요약해서 표현한 그림. 상단은 효모에서부터 예쁜꼬마선충, 생쥐 모델에 이르기까지 다양한 모델동물에서 관찰된 두 유형의 ALT를 나타내며, 하단은 이 두 유형을 비교 분석하기 위해 사용된 다양한 접근법을 나타낸다. 인간 ALT 암세포에서는 현재까지 유형 2만 발견되었다.