BIOMEDICAL SCIENCE JOURNAL FOR TEENS

2019년 4월

유전자 편집으로 어떻게 질병을 치료 하나요?

저자:
Adele S. Ricciardi, David H. Stitelman, Peter M. Glazer, W. Mark Saltzman.

부주필:
Lisa Standke

개요

세포가 분열할 때 1초에 50개의 뉴클레오타이드(nucleotide: DNA 또는 디옥시리보 핵산을 이루는 기본 단위)를 복제 한다는 사실을 알고 있었나요? 이 빠른 속도에도 불구하고 1억 번에 한 번 밖에 오류가 생기지 않는다는 것도 정말 놀랍지 않나요? 이것은 마치 전 32권의 브리테니카 백과사전을 옮겨 쓰면서 한번 밖에 오타가 나지 않는 것과 같은 정확도이지요.

대부분의 경우에는 이 오류들, 또는 유전변이(mutation)들, 조차 우리 세포들이 발견해서 고치지요. 하지만 간혹 이런 오류들이 다음 세대로 전해져요. 오류가 정자나 난자에서 생기면 그들의 수정에 의해 생기는 아기에게는 하나의 변이된 유전자(gene)가 전달되는 것이지요.

연구 소개

만약 선생님께서 숙제 검사를 하시는데 당신이 제출한 숙제에 틀린 글자가 딱 하나 있었다는 이유로 0 점을 주셨다면 정말 억울 하겠지요? 하지만 지중해성빈혈(β-Thalassemia) 같은 유전질환들에서는 이와 비슷한 일들이 늘 일어나고 있어요. 유전자의 염기서열에 단 한 글자의 오류가 있었다는 이유로 이 유전자가 만들어내는 분자가 제 역할을 못 하는 것이지요.

지중해성빈혈은 혈액 질환 이에요. 이 질병을 앓는 사람들은 헤모글로빈(hemoglobin)을 제대로 생성하지 못 해요. 헤모글로빈은 우리 핏 속의 적혈구에서 산소를 운반하는 작용을 하지요.

저희 연구실의 목표는 바로 이 한 글자의 오류를 고치는 것 이예요. 이것을 고치기만 하면 환자들은 다시 산소를 운반하는 이 단백질을 제대로 만들 수 있을 테니까요! 이런 유전자의 염기서열 수정 과정을 유전자 편집이라고 부르지요. 우리가 이 하나의 '오타'만 수정하면 이 질병을 앓는 환자들을 평생 치료 할 수 있으니까요!

하지만 이 한 글자의 오류를 고치는게 생각보다 많이 어려워요. 우리의 몸은 우리가 유전자 편집을 할 때 필요로 하는 분자들을 파괴하는데 아주 능숙 하기 때문이지요. 대부분의 경우에 이것은 아주 좋은 일이에요. 왜냐하면 저희가 유전자 편집 할 때 사용하는 분자들처럼 외부에서 온 낯선 분자들은 대게 바이러스나 박테리아 감염으로부터 오기 때문이지요. 하지만 이건 저희가 할 일을 아주 이 마저도 대부분의 경우에는 문제가 없어요. 아기는 유전변이의 보인자(carrier)이기는 하지만, 우리는 모든 염색체를 쌍으로 가지고 있기 때문에 하나의 유전자에 변이가 있어도 정상인 유전자가 아직 하나 더 있기 때문에 세포들은 정상적으로 작동을 할 수 있어요. 하지만 정말 희귀한 경우에는 양 쪽 부모로부터 변이된 유전자를 하나씩 유전 받는 경우가 있어요. 이런 경우에 아기는 유전질환(genetic disease)을 앓게 되지요.

단 하나의 뉴클레오타이드 변이, 또는 한 글자의 DNA 염기서열 오류로 인해 생기는 유전 질환들이 여럿 있어요. 많은 과학자들이 유전자 편집을 이용해서 변이가 일어난 부분들을 고치기 위해 열심히 연구를 하고 있지요. 저희 연구실은 살아있는 생쥐를 이용해서 유전자 편집 하는 방법을 찾아냈어요.

그림 1 저희는 아기 생쥐의 혈관 속에 있는 나노입자들을 현미경으로 관찰했어요. 이 사진에서 나노입자들은 형광 물질을 담고 있지요. 다량의 분자들을 담고 있어서 아주 밝게 잘 보이지만 가장 가는 혈관 속에서도 이동 할 수 있을 만큼 작아요! (저희 웹사이트에서 비디오로도 볼 수 있어요!)

어렵게 만든다는 문제가 있어요. 이 문제를 극복하기 위해서 저희는 나노 입자(nanoparticle)를 사용해 보기로 했어요.

나노 입자가 뭐예요?
나노 입자는 유전자 편집을 할 때 사용하는 분자들 보다는 훨씬 크지요. 이 입자들은 수백 개의 유전자 편집 분자들을 운반할 수 있어요! 저희가 사용하고자 하는 분자들은 도착지에 도달 할 때까지 나노 입자 속에 숨어 있어요. 이 때문에 우리 몸은 유전자 편집 분자들을 파괴하지 못 하는 것이지요. 나노 입자들은 분자들 보다는 크지만 여전히 매우 작아요. 모래알 하나보다 천 배 정도 작지요. 그래서 저희가 몸 속에 필요로 하는 위치로 이동 하는데 문제가 없어요! (그림 1)

연구 방법

염기서열을 편집하기 위해는 무엇이 필요한가요?

1. 염기서열이 옳은 기증DNA (donor DNA) – 세포는 이 옳은 염기서열을 본으로 사용해서 유전자에 오류가 있는 부분을 고칠 수 있어요.
2. 편집(editor) 분자 – 이 분자는 DNA의 오류가 난 부분의 결합을 실제로 끊어서 오류가 난 부분을 잘라내고 기증 DNA를 삽입할 수 있어요.
3. 특이도(specificity) 분자 – 이 분자는 편집 분자가 DNA의 어느 부분을 잘라야 하는지 정확하게 알려주는 기능을 하지요.

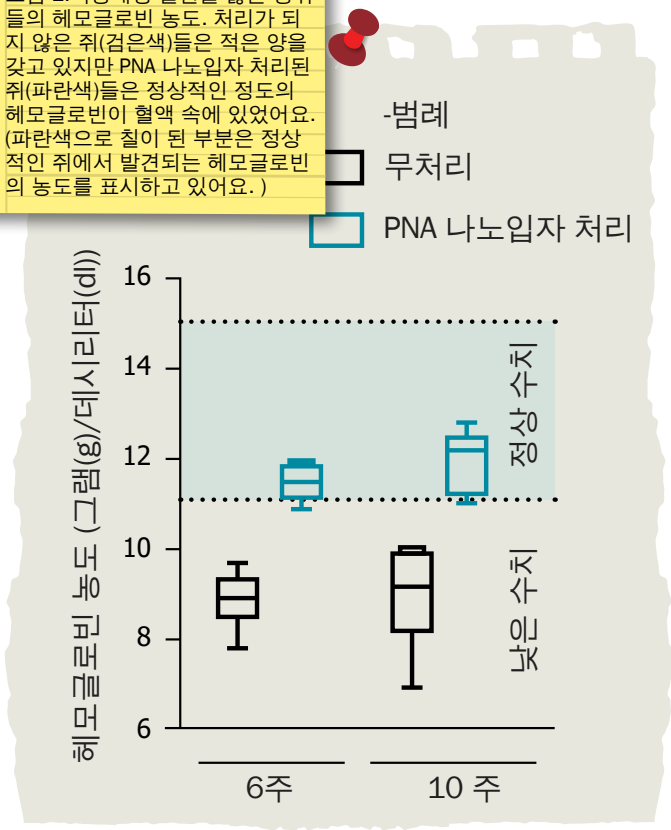
유전자 편집 분자는 DNA에 영구히 남는 변화를 남기게 되지요. 그렇기 때문에 아주 정확성이 높은 분자들을 사용하는게 중요해요. 잘못 했다가는 더 많은 유전변이를 일으키게 되니까요! 그런 이유로 저희는 가장 정확한 편집 분자를 사용하기로 했지요. 바로 우리 세포 속에 이미 존재하는 DNA 수리(repair) 분자들 말이지요. 우리 세포 고유의 수리 분자들은 평소에 이상한 DNA 구조를 발견하면 기증 DNA와 교환해서 수리를 해요.

제일 효과적인 특이도 분자를 고르는 일도 아주 중요해요. 펩타이드 핵산 (PNA, peptide nucleic acid)은 이중나선 DNA와 결합해서 비정상적인 구조의 삼중나선 부분을 형성하게 되요. 이 구조는 우리 세포 고유의 수리 분자들이 바로 인식하고 알아 볼 수 있어요.

마지막으로 저희는 이 모든 편집 분자들을 운반 할 매개물을 골라야 했어요. 저희는 생분해성 중합체 나노입자 (biodegradable polymer nanoparticle)를 사용하기로 했어요. 이 나노입자는 편집분자들을 목적지로 나른 이후에 자연적으로 우리 몸에 해롭지 않게 분해가 되는 것으로 이미 연구가 되었기 때문이지요.

DNA 복제는 태아의 세포 속에서 가장 빨라요. 그래서 저희는 쥐가 태어나기 전 자궁 속에 있을 때 (in utero) 유전 편집을 하기로 결정했어요. 저희는 그 후 지중해성 질환이 있는 태중의 아기 생쥐에게 기증 DNA와 편집 분자 그리고 펩타이드 핵산이 모두 실린 나노입자들을 주입한 후 결과를 기다렸지요!

그림 2.지중해성 질환을 앓는 생쥐들의 헤모글로빈 농도. 처리가 되지 않은 쥐(검은색)들은 적은 양을 갖고 있지만 PNA 나노입자 처리된 쥐(파란색)들은 정상적인 정도의 헤모글로빈이 혈액 속에 있었어요. (파란색으로 칠이 된 부분은 정상적인 쥐에서 발견되는 헤모글로빈의 농도를 표시하고 있어요.)



이런 종류의 도표를 상자 수염 그림 이라고 부른다는 것을 알고 있었나요? 넓은 범위의 수치를 가진 데이터를 이렇게 표현 할 수 있지요. 상자는 전체 데이터의 중간 50%를 나타내는 것이고 (모든 수치를 나열했을 때 ¼ 에서 ¾ 되는 지점 사이의 모든 수치) 수염은 전체 데이터의 분포를 보여주지요.

결과

저희는 대부분의 주입 된 나노입자들이 자궁 속 아기 생쥐의 발달 중인 간으로 이동한다는 것을 알게 되었어요. 이건 아주 좋은 소식이지요! 태중 아기의 간은 나중에 아기가 태어난 후에 헤모글로빈을 만드는 세포들을 생성하기 때문이에요.

다음, 저희는 아기 쥐들이 태어난 지 6 주 그리고 10 주가 되었을 때 헤모글로빈 유전자가 제대로 편집이 되었는지 확인을 했어요. 유전자 편집을 거친 쥐들은 건강한 쥐와 동등한 정도의 헤모글로빈을 생성한다는 사실도 확인했지요. 이 쥐들은 치료가 된 것과 마찬가지에요!

이 쥐들의 유전체를 분석한 결과 6%의 헤모글로빈을 생성하는 세포들이 편집 되었다는 것을 알았어요. 또 하나의 중요한 사실은 저희가 편집한 유전자 외에는 다른 곳에 원치 않는 변이들이 생기지 않았다는 것이지요.

마지막으로, 이 쥐들은 정상적인 건강을 유지하면서 수명을 다해 살았어요.

토론

이건 아주 훌륭한 결과들 이에요! 저희가 개발한 나노입자들은 편집 분자들을 저희가 원하는 세포들에게 전달한 다음 이 중 6%의 세포들 속에서 헤모글로빈이 정확하게 편집 되었어요.

6%의 결과가 작게 느껴지나요? 지중해성 빈혈 같은 질병들에서는 6% 면 충분하지요. 편집이 된 세포들은 쥐들이 건강한 생활을 하기에 충분한 정도의 헤모글로빈을 생성할 수 있었으니까요. 하지만 다른 질병들을 치료하기 충분하지 않을 수 있어요.

하지만 생각해보세요. 인간의 아기들은 태중에서 9 개월 동안 발달을 하는 반면 아기 쥐는 단 20일만에 어미 쥐의 뱃속에서 발달을 하고 나와요. 이 때문에 아기 쥐에게는 한 번 밖에 나노입자를 주입하지 않았지만 인간의 아기들에게는 여러 번 주입 할 수 있지요. 매번 주입을 할 때 마다 편집이 되는 세포의 수는 늘어날 수 있어요.

물론, 저희는 아직 사람의 아기들에게 이런 실험을 하지는 않을 거에요. 저희는 이 PNA 나노입자들이 안전하고 효율적이라는 것을 완전히 확신 할 수 있을 때 까지는 사람들에게 사용하지는 않을 거에요. 하지만 저희는 한 단계 가까워졌지요!

결론

아주 최근까지도 우리는 유전질환을 유전자 편집으로 치료하는 것은 꿈에서 밖에 상상하지 못한 일이에요. 저희가 개발은 PNA 나노입자들이 바로 이 꿈을 실현 시킬 지도 몰라요!

지중해성 빈혈은 하나의 유전질환에 불과해요. 이론적으로는 적절한 PNA와 기증 DNA를 사용하면 저희의 나노입자들은 어떤 유전변이에 의한 질환도 치료 할 수 있어요. 다른 예로는 겸상 적혈구 빈혈 (sickle cell anemia), 낭포성 섬유증 (cystic fibrosis), 헌팅턴 질병 (Huntington's disease)과 같은 질병들이 있지요.

의사들은 벌써 이 질병들을 태중의 아기에서 발견하는 방법을 알고 있어요. 멀지 않은 미래에 우리는 아기가 태어나기도 전에 이 질병들을 치료할 수 있을 지도 몰라요!

참조논문

Adele S. Ricciardi, Raman Bahal, James S. Farrelly, Elias Quijano, Anthony H. Bianchi, Valerie L. Luks, Rachael Putman, Francesc López-Giráldez, Süleyman Coşkun, Eric Song, Yanfeng Liu, Wei-Che Hsieh, Danith H. Ly, David H. Stitelman, Peter M. Glazer & W. Mark Saltzman. (2018) *In utero nanoparticle delivery for site-specific genome editing.* Nature Communications.
https://www.nature.com/articles/s41467-018-04894-2.pdf

National Institute of Health: What is Gene Therapy?
https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/genetherapy

BBC: What is Nanotechnology?
https://www.bbc.com/bitesize/guides/zpvfk2p/revision/2

모두 이해 했나요? 확인 해 볼까요?

1. 저희가 나노입자를 사용한 이유가 뭔가요?
2. 편집 분자가 유전체의 원하지 않는 부분을 잘못해서 수정한다면 어떤 일이 일어날까요?
3. 그림 2. 를 보세요. 저희는 왜 두 번 확인을 했을까요? 이미 6 주에 벌써 원하는 결과를 얻었는데 말이죠.
4. 저희가 개발한 유전 편집 기술은 한 염기가 변이된 유전자로 인해 생기는 유전병은 이론적으로 다 고칠 수 있어요. 저희의 기술이 유용하지 않을 수 있는 경우들은 어떤 것들이 있을까요?
5. 저희는 왜 생분해가 되는 나노입자를 사용했을까요?
6. 어떤 사람들은 유전 편집이 윤리적으로 옳지 않다고 생각해요. 모든 강력한 기술은 좋은 일과 나쁜 일에 쓰일 수 있지요. 유전적으로 질병을 치료 할 수 있다면 하는 것이 옳은 일 일까요?

중요한 어휘

지중해성빈혈 - 적혈구가 정상적으로 산소를 운반하지 못하는 유전질환. 이 질병은 양쪽 부모로부터 이상이 있는 유전자를 하나씩 물려 받을 경우에 생겨요. 정상적인 유전자를 한 부모로부터 하나만 유전 받아도 정상적인 수치의 헤모글로빈을 생성 할 수 있지요.

생분해성 중합체 - 자연적으로 존재하는 작은 분자 단위들이 여럿 줄줄이 이어져서 만들어진 거대한 분자. 생분해성 중합체가 분해되면 이 작은 분자 단위들은 우리 몸에서 유용하게 쓰이거나 쉽게 우리 몸의 폐기물 제거 과정을 통해 제거되지요.

보인자 - 하나의 정상적인 유전자와 하나의 이상이 있는 유전자를 보유하고 있는 사람. 대부분의 경우 하나의 정상적인 유전자만 있어도 우리 몸은 이상 없이 작동 할 수 있어요. 단 보인자는 자손에게 이상이 있는 유전자를 전달 할 수 있는 가능성을 지니고 있지요.

상보 가닥 - DNA는 두개의 가닥이 나선 모양으로 꼬인 이중 나선 형태를 가지고 있어요. DNA를 이루는 핵염기는 시토신(C), 구아닌(G), 아데닌(A), 티민(T)의 네 종류가 있고, 아데닌은 티민과 상보적인 결합을 이루고 시토신은 구아닌과 상보적으로 결합하지요.

디옥시리보 핵산 - 살아있는 생물의 모든 세포 속에 존재하는 고분자 화합물. 온전한 생명체가 필요로 하는 모든 종류의 세포가 하나의 수정된 난자로부터 발달 할 수 있는 모든 정보를 담고 있지요. 세포가 유전정보를 저장하는 매게체.

DNA 수리 분자 - 우리 세포 속에서 DNA 복제 오류를 탐지하고 수정하는 우리 세포 고유의 편집 분자들. DNA를 복제하는 분자들은 복제를 하는 동안 1억 번에 한번 밖에 오류를 내지 않지만 DNA 수리 분자들은 이 오류들 조차 100 배로 줄일 수 있어요.

편집 분자 - 이 분자들은 DNA 뼈대의 화학 결합을 끊고 그 자리에 새로운 DNA를 삽입하는 작용을 해요. 유전자를 편집하기 위해서는 편집 분자들이 필요하지만 우리가 원하지 않는 부분을 잘못 편집하는 경우에는 이롭기 보다는 더 해로울 수 있지요.

태아 - 태어나기 전에 자궁 속에 발달 중인 동물이나 사람. 태아의 모든 세포들은 자라면서 여러 번 분해해요. 변이가 있는 유전자를 태아의 세포 속에서 고치는 것은 어른의 모든 세포를 고치는 것 보다 훨씬 효율적이지요.

유전 편집 - 유전자의 염기 서열을 수정하는 일. 이 과정에서 유전자의 기능도 바뀔 수 있어요.

유전변이 - DNA 염기 서열에 변화가 생김으로 인해 유전자가 정상적으로 작용을 하지 못하는 경우. 어떤 경우에는 지중해성빈혈과 같이 단 하나의 염기가 바뀌기도 하지만 다른 경우에는 여러 개의 염기가 반복 되거나 (duplication) 제거가 되거나 (deletion) 한 부분이 완전히 새롭게 재조열(rearrange) 되기도 해요.

헤모글로빈 - 핏 속의 적혈구들이 산소를 운반할 수 있도록 하는 분자. 적혈구가 붉은 이유는 헤모글로빈 때문이에요.

자궁 속 -말 그대로 자궁 속. 아기들은 어미의 자궁 속에서 발달을 하기 때문에 모든 태아 처리는 자궁 속에서 이루어져야 하지요.

나노입자 - 우리의 눈으로 볼 수 없이 작은 이 입자들은 우리 몸 속의 조직들을 드나 들 수 있을 만큼 작아요. 나노입자들이 할 수 있는 하나의 작업은 약물전달 이지요.

뉴클레오타이드 - DNA를 이루는 기본 단위인 뉴클레오타이드는 염기, 당, 그리고 인산으로 이루어졌어요. 우리 세포 속의 DNA를 이루는 핵염기는 시토신(C), 구아닌(G), 아데닌(A), 티민(T)의 네 종류가 있고, 바로 이 염기들의 서열 속에 모든 유전 정보가 담겨져 있지요.

펩타이드 핵산 - DNA의 특정 부분에 강하게 결합 할 수 있는 분자. DNA와 비슷하게 생겼지만 실험실에서 인공적으로 제조된 물질이지요. DNA처럼 C, G, A, T 염기들을 가지고 있지만 뼈대는 핵산보다는 아미노산과 더 유사한 구조를 갖추고 있어요. 펩타이드 핵산은 DNA의 주홈(major groove)과 결합해서 삼중나선 형태를 이루거나 직접 염기와 결합하기도 하고 둘을 동시에 하기도 해요.

특이도 분자 - 이 분자는 편집 분자를 우리 필요로 하는 곳으로 유도하는 기능을 해요. 우리 논문의 경우에서 특이도 분자는 변이가 생긴 헤모글로빈 유전자의 정확한 부분에 가서 결합을 함으로써 비정상적인 구조를 이루어 DNA 수리 분자들을 유도했지요.