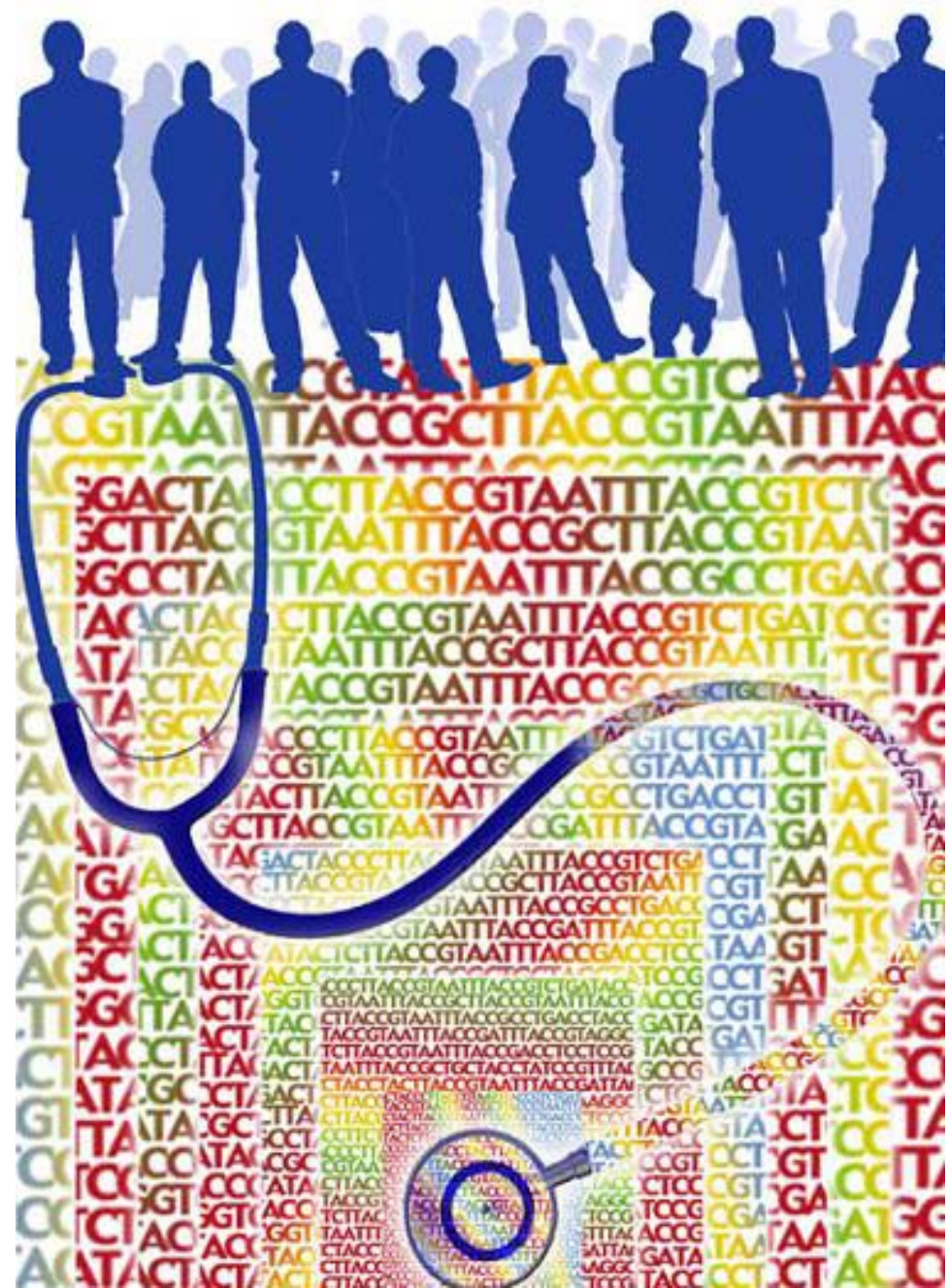


Week 13.

Genome World
and Our Future



사람은 모두 다르다!



무엇이 사람을 다르게 하는가?

Genome(게놈)의 차이가 각각의 사람을 다르게 만든다!

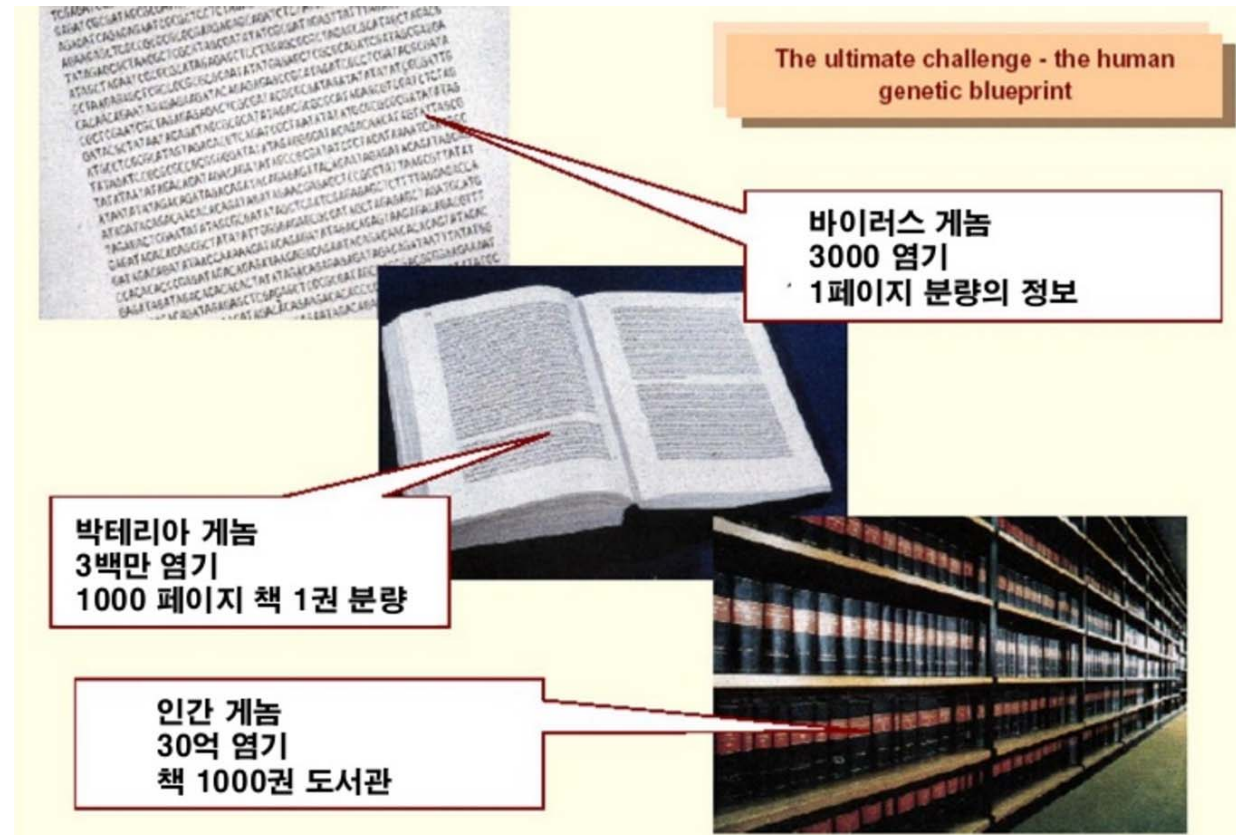
※ Genome(게놈=유전체) 이란?

유전체(遺傳體)는 한 개체가 갖는 유전정보(유전자=gene)의 총합이다. 고등생물의 유전정보는 세포 내 핵 속의 DNA에 포함되어 있는 염기서열에 암호화 되어 있다.

※ Gene (유전자) 이란?

게놈에서 염기서열의 특정한 위치에 있는 구간으로 유전형질의 단위가 되는 것이다. 또는 DNA 염기서열 가운데 정보를 갖고 있는 부분을 뜻한다.

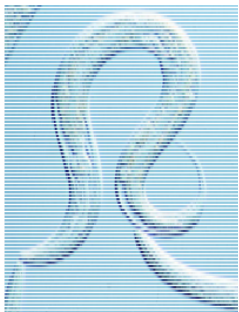
30억 개의 인간 유전체의 염기서열 중 약 1%만이 유전자 구간이다.



- 생물은 생물이 포함하고 있는 유전체 내의 유전자들의 발현에 의해 형태를 형성하며 DNA에 암호화 되어있는 유전정보들은 자손들에게 이어지며 한 생물의 계통이 이어진다. 그러므로 **한 생물 내의 유전체 염기서열 전체를 밝히는 작업**은 그 생물을 이해하고 활용함에 있어서 **가장 기본적인 정보**가 된다.
- 현재 인간을 포함한 **모델 생물 (model organism)**들의 전체 유전체를 밝히는 작업들이 진행 중이며, 혁신적인 염기서열 결정 기술에 의해 각각의 생물들이 갖는 전체 유전체들을 밝히는 비용과 시간이 혁명적으로 줄어들고 있다.

※ 모델생물 (model organism)?

생물에 대한 세포학적, 유전학적, 진화적 등등 모든 분야의 연구에 있어서 전체 생물을 다 연구할 수 없으므로 **진화적으로 중요**하거나, 또는 **경제적인 활용성** 등을 고려하여 몇몇 생물에 있어서 집중적으로 우선적인 연구가 이루어지고 있다. 이들 생물들을 모델생물이라고 하고, **model animal**로서는 **예쁜꼬마선충, 초파리, 생쥐** 등이 있고, **model plant**들로는 **애기장대, 벼, 토마토** 등이 있다.



인간 유전체 결정 사업(Human Genome Project; HGP)

1990년~2003년 까지 이루어진 국제 협력사업으로 인간 게놈에 있는 약 30억개의 뉴클레오타이드 염기쌍의 서열을 밝히는 것을 목적으로 한 프로젝트이다. 이 프로젝트는 **미국, 영국, 일본, 독일, 프랑스 등 5개국의 공동 노력**과 **셀레라 지노믹스(Celera Genomics)**라는 민간 법인의 후원을 받아 이루어지게 되었다. 인간 게놈 프로젝트의 목적은 인간 유전자의 종류와 기능을 밝히고, 이를 통해 개인 간, 인종 간, 환자와 정상인 간의 유전적 차이를 비교하여 질병의 원인을 규명하는데 있다. 이렇게 알아낸 유전 정보는 질병 진단, 난치병 예방, 신약 개발, 개인별 맞춤형 치료 등에 이용될 수 있다는 점에서 큰 의의가 있다.

- 13년간 약 3조원(25억불) 소요.
- 아폴로 프로젝트에 비견되는 인류 최대규모의 과학 프로젝트.

→ 인간유전체 사업 이전에는 약 10만개의 유전자가 있을 것이라 예상했지만, 실제로는 3만개 밖에 되지 않음.

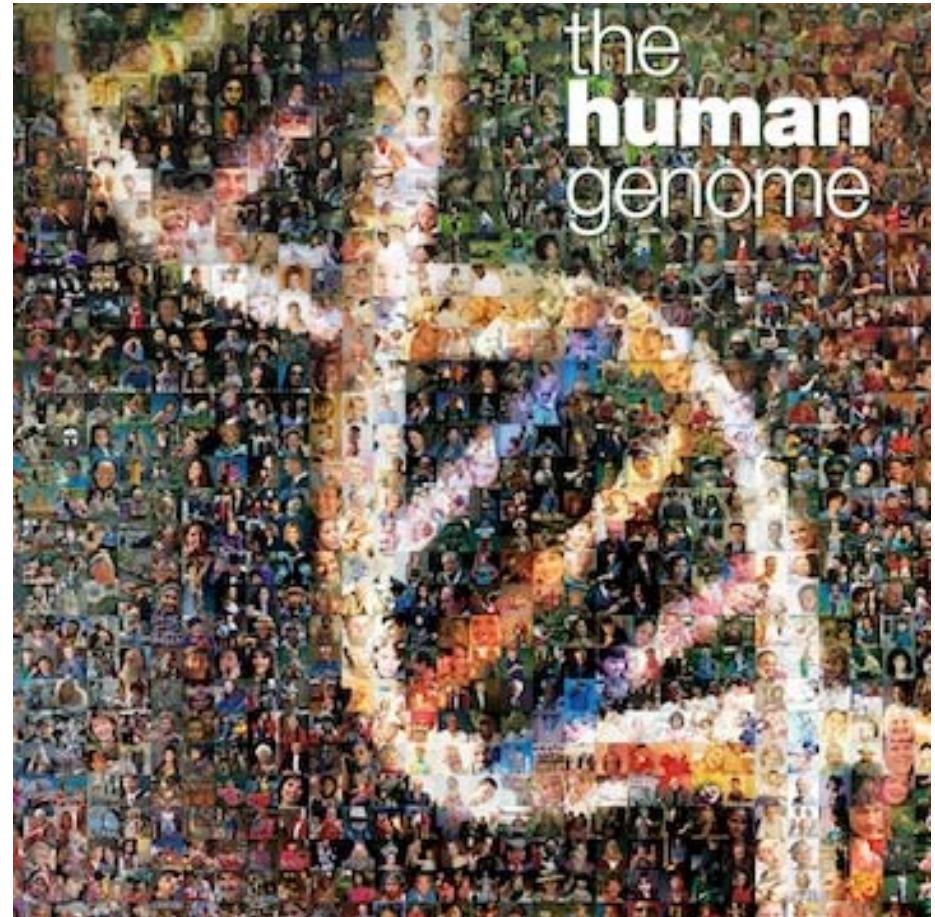
다큐멘터리: DNA secret of life episode 3 "Human Race"

<https://www.youtube.com/watch?v=MJu9dL7a3ZI>

→ 인간유전체결정사업에 대한 것임.

다큐멘터리를 다 볼 수는 없고... 개인적으로 보면서... 다음 질문의 답을 찾아보시오(시험에 출제).

- 1) Sanger는 그의 고전적인 염기서열 결정 방법으로 Virus의 DNA 염기서열을 결정하는데 몇 년이 걸렸나? (9분 30초 부터)
- 2) 인간유전체 결정사업에서 기존의 연구자들과 매우 다른 혁신적인 방법인 whole genome shut gun 방법을 제시한 사람은 누구인가 (Celera Genomics를 세움)? (19분 부근)
- 3) 인간유전체를 결정해 보니 인간유전자는 생쥐보다 단지 ??? 개의 유전자가 더 많았다. (49분 부근)



- 생물에 포함되어 있는 DNA 염기서열을 밝히는 것은 매우 어려운 작업이었는데, 고전적인 염기서열 방법은 Sanger에 의해 개발되었고, 현재 **Sanger 방법에 의해서 한번에 약 900개의 염기서열**을 밝혀낼 수 있다.
- DNA 염기서열의 결정은 2005년 부터 새로운 기술에 의해 많은 양의 염기서열을 짧은 시간에 해독해 내는 혁명적인 기술이 발달하게 되었는데, 이를 **Next Generation Sequencing (NGS; 차세대 염기서열 결정법)**이라 한다.
- NGS에 의한 유전체 연구는 해를 거듭할 수록 기술력이 진보하여 **유전자은행(GenBank)**에 축적되는 DNA 염기서열의 양은 기하급수적으로 증가하고 있으며, 그 단위 비용은 혁신적으로 줄어들고 있다.

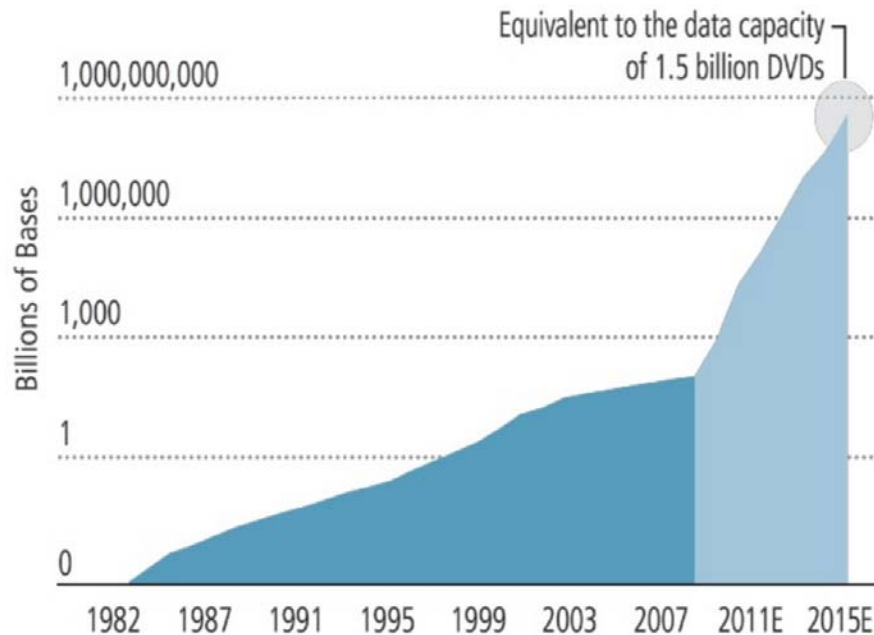
※ GenBank (유전자은행)?

각각의 연구자들이 각각의 생물로 부터 결정해 낸 염기서열들은 미국 **National Center for Biotechnology Information (NCBI)**을 주축으로 하여 세계의 여러 기관들이 연결되어 있는 GenBank에 축적되어 향후 연구를 위해 누구나 축적된 염기서열에 접근하여 이를 이용할 수 있다.



차세대 염기서열 결정 장치

GenBank의 염기서열 축적: 기하급수적인 증가를 보인다. 2007년부터 2010년 까지의 3년간 유전자 정보 데이터는 그 이전의 24년간 누적 데이터와 같은 양이다.

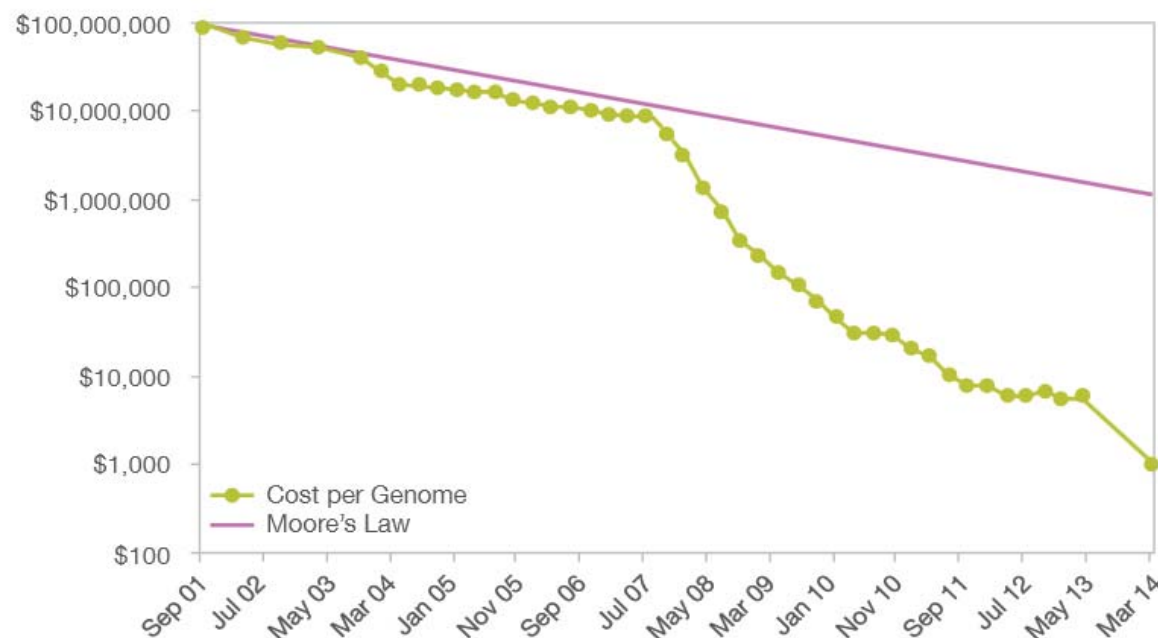


TED TALK

Richard Resnick: Welcome to the genomic revolution

https://www.ted.com/talks/richard_resnick_welcome_to_the_genomic_revolution

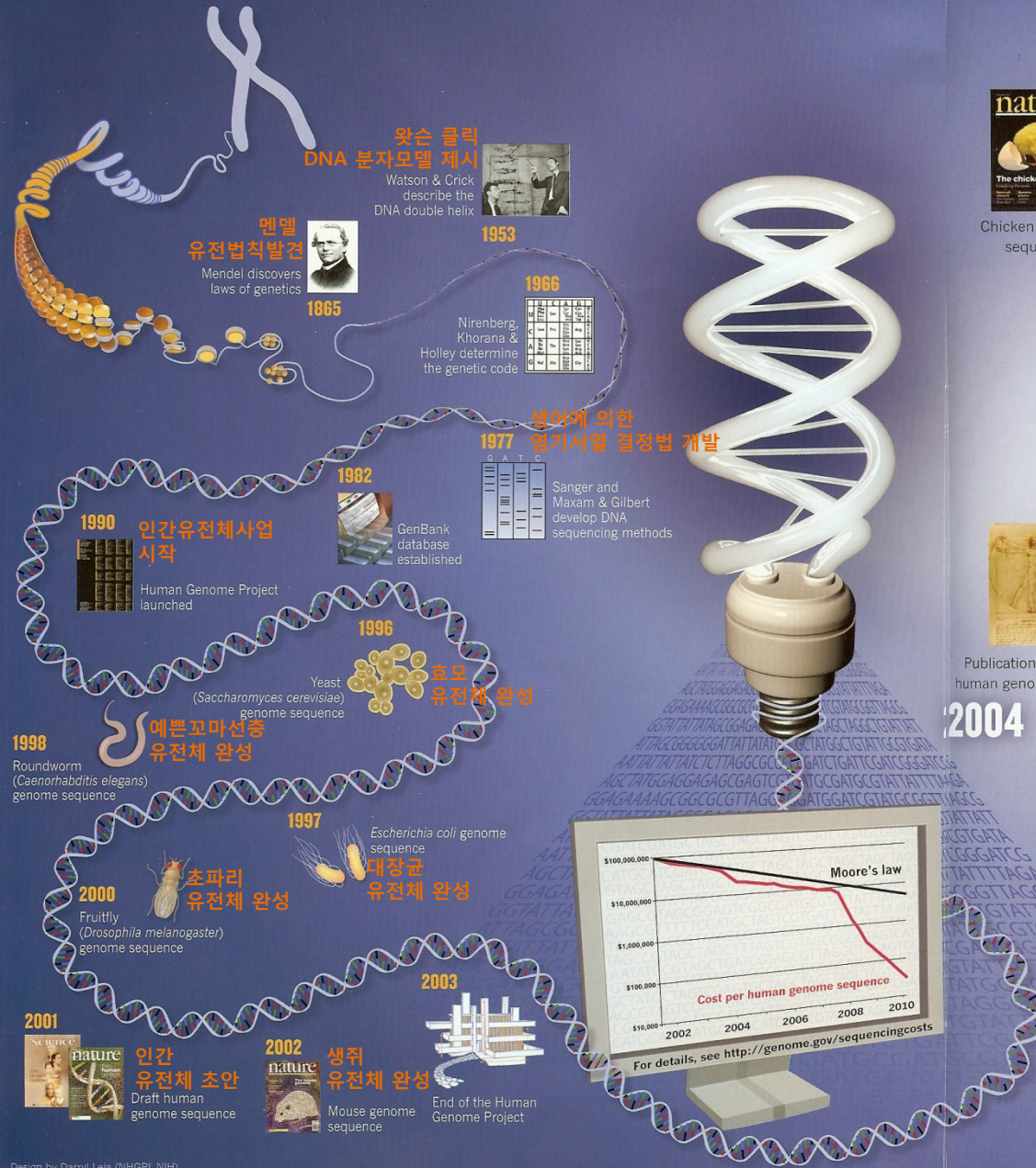
유전체 시대에 대한 매우 재미있는 요약입니다.
여러 번 시청하고 영어가 잘 안들리는 사람은
Korean script를 이용하여 내용을 파악해 봅시다!



게놈 해독 비용의 하락 속도는 무어의 법칙보다 빠르다. 보라색선이 무어의 법칙에 따른 비용 하락 속도이고, 초록색선이 게놈 해독비용 하락 속도이다.

※ 무어의 법칙(Moore's law)이란 컴퓨터 반도체 업계에서 반도체칩의 용량이 18개월마다 2배씩 늘어나며, 가격은 반으로 떨어진다는 법칙이다.

Genomic achievements since the Human Genome Project



Human Genome Project



Chicken genome sequence

닭 유전체



Phase I HapMap



Rat genome sequence



Completion of finished human genome sequence

2004



Dog genome sequence

2005



Chimpanzee genome sequence

침팬지 유전체



First direct-to-consumer whole-genome test

개 유전체

2006



NCBI's Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) launched



Honeybee genome sequence



Sea urchin genome sequence



Han Chinese genome sequence

2007

한족 유전체



Rhesus macaque genome sequence

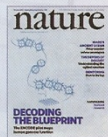


Human genetic variation is breakthrough of the year

벌 유전체



Wellcome Trust Case Control Consortium publication



ENCODE pilot project complete



First personal genome sequenced

최초의 개인유전체

2008



Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) passed in US

NGS에 의한 최초의 개인유전체: James Watson



First personal genome sequenced using new technologies

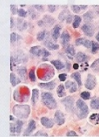


아프리카인 유전체

Yoruba genome sequence



Platypus genome sequence



First cancer genome sequence (AML)



Comprehensive genomic analysis of glioblastoma

2009

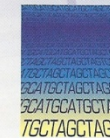
한국인 유전체



Korean genome sequence



Completion of the Mammalian Gene Collection (MGC)

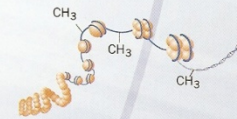


International data release workshop



Bovine genome sequence

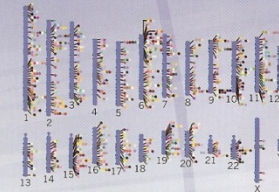
소 유전체



First human methylome map



Southern African genome sequences



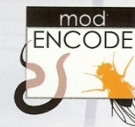
500th genome-wide association study published



UK Biobank reaches 500,000 participants



>1,000 mouse knockout mutations



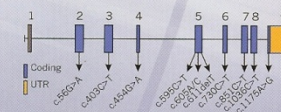
modENCODE publications



Neanderthal genome sequence



1000 Genomes pilot project complete



Miller syndrome gene discovered by exome sequencing



Nuffield Council on Bioethics publication on personalized healthcare

2010

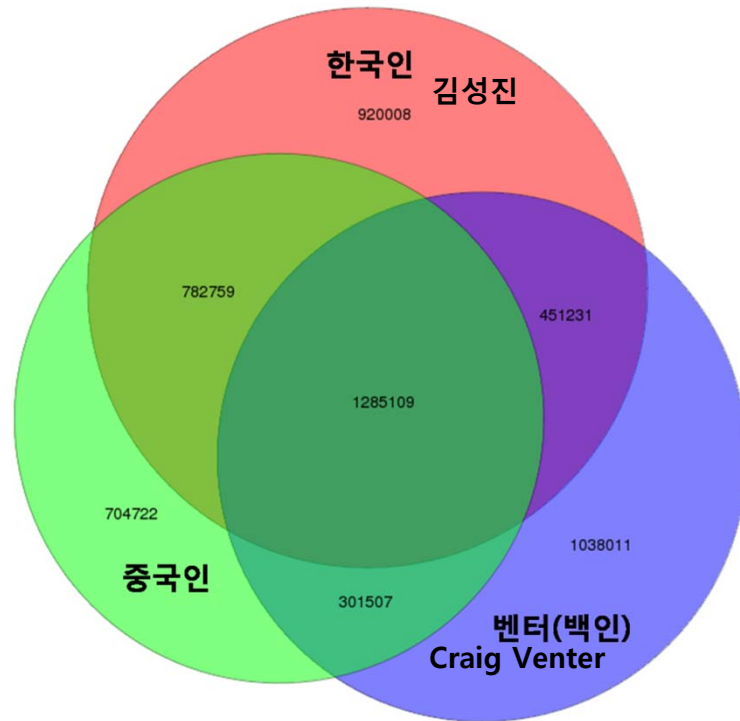


한국인 유전체 분석 개요

2009년 한국인 **김성진 박사**(현 차의과대학 의생명과학과)는 자신의 유전체를 한국인 대표 유전체로서 모두 밝혀 Nature 지에 발표.

- 821억 개의 염기서열 데이터를 만들어 냈(82.1 Gbp).
- 한 개인 유전체 총량의 29배에 해당하는 염기서열임. 디스크에 저장된 형태로는 82G에 해당함.
→ 오류가 없도록 중복해서 데이터를 만들어냄.

- **한국인의 유전체 결정에 따라 맞춤형 의료시대에 한발 더 다가감.**



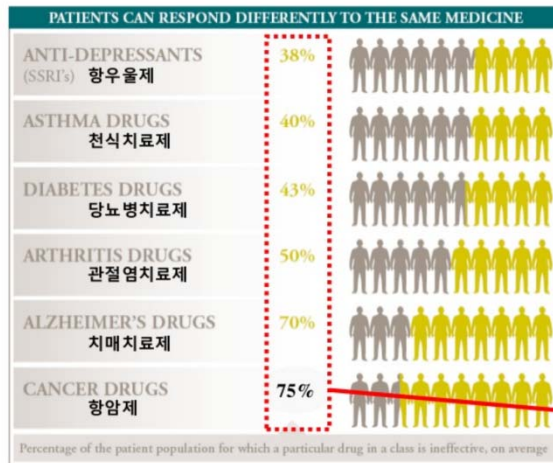
염기서열의 공유상황

약 92만개의 염기서열이 중국인 및 백인과 다른 한국인 만의 고유의 염기서열이라는 것을 밝힘



- **맞춤형 의료:** 개인의 유전자 차이에 의해 나타나는 약에 대한 반응성을 고려한 의료 기술로서 개인 유전체 \$1,000 시대에 의한 개인 **전장 유전체(whole genome)** 염기서열을 바탕으로 한다.

개인마다 약에 대한 반응성이 다르다 "One size does not fit all"



"...90% 이상의 약들이 단지 30-50%의 사람들에게
개만 유효하다."
Allen D. Roses (GSK)

"게놈 정보를 통해 약물
반응 성과 부작용을 예측
할 수 있다"
Francis Collins (NIH)

항암제의 경우 전체 환자의
75%가 같은 약에 서로 다른
반응을 나타냄

기존 유전자 검사 비용보다 전장 게놈 분석 비용이 저렴하다.

기존 5종 유전자 검사 비용 : 총 \$21,400

- Charcot Marie Tooth test: \$8,500
- OncoType Dx test: \$3,900
- BRCA test: \$3,100
- Duchenne Muscular Dystrophy test: \$3,000
- AlloMap Test (Predicting Rejection in Heart Transplantation) \$2,900

전장 유전자 검사 비용 : 총 \$10,000

→ 현재는 \$1,000

- 2012년 Korean Telecom (KT)은 헬스인포매틱스업을 추가하여 bioinformatics 사업 진출을 선포하였고, 김성진박사 유전체 이후 한국인 **200명에 대한 상세 유전체 결정사업에 투자하였다.**

통신회사가 왜 유전체사업? 왜일까???

2014년 1월 22일 뉴스 1000달러 게놈 시대 열리다

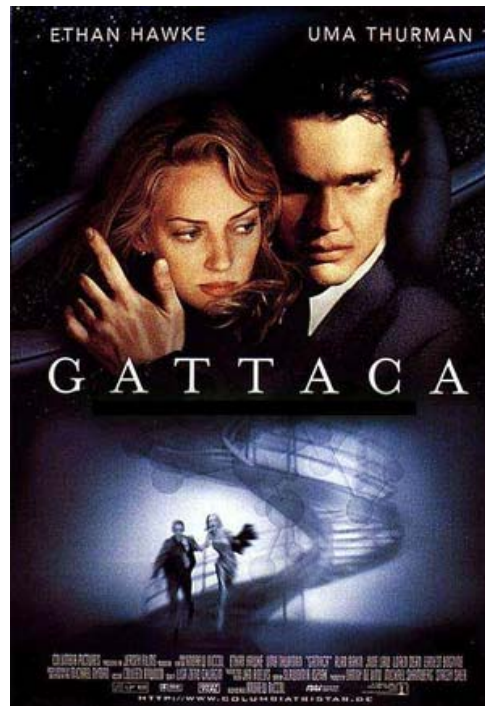
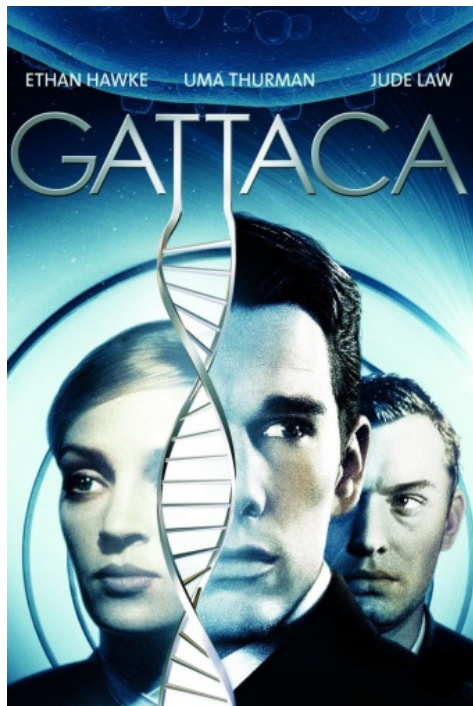
<http://plug.hani.co.kr/futures/1616424>

→ NGS의 선두주자인 **일루미나(Illumina)**사에서 새로운 모델의 염기서열 결정장치를 만들어 냄으로서 1000불의 금액으로 인간 유전체를 결정할 수 있는 시대가 열려서 맞춤형 의료를 실현할 수 있게 됨.

2016년 5월 16일 뉴스 하버드대 '인조 인간게놈' 비밀회의 "10년 내 전체 유전체 합성"

<http://www.yonhapnews.co.kr/bulletin/2016/05/15/0200000000AKR20160515012200009.HTML?fdb20170>

→ 3 Gbp로 이루어진 인간 유전체를 인공적으로 "합성" 하여 만들어냄!!!



• 개인 유전체 시대의 시작

각자의 전체 유전체를 밝혀 개인식별, 개인적 유전병 치료, 맞춤형 의료, 궁극적으로는 클로닝에 이용될 수 있음.



미래 사회를 장악하고 있는 DNA 염기 배열이다. 우주선을 발사하는 회사 <가타카>를 출입하기 위해 본인 확인을 하려면 매일 약간양의 혈액을 엄지 손가락으로부터 뽑아내야 한다.

이 상황에서 영화 가타카를 안보고 갈순 없죠.

영화 카타가 편집본

<https://www.youtube.com/watch?v=eTeTjFcKmNU>

→ 소량의 시료로부터 짧은 시간 내에 염기서열을 모두 밝혀내는 것은 NGS 기술의 발달에 의해 이미 공상과학의 내용이 아닌 현실이다. 기계의 소형화 만이 남은 과제임.

- PCR 기술과 염기서열결정 기술의 발달로 **화석 생물에서의 DNA 염기서열 결정**도 가능.
- 1990년 1700만년 전 **목련 화석**에서 염기서열 결정 성공(Clarkia 화석지대) Nature지 발표.
- 1992년 같은 지역에서 **Taxodium (나자식물)** 화석에서의 염기서열 결정 성공. PNAS지 발표.
- 1992년 2,500만년 전 호박 속의 **흰개미** 화석에서 염기서열 결정 성공. Nature지 발표.
- 1993년 2,500만년 전 호박 속의 **침 없는 벌** 화석에서 염기서열 결정 성공.

- 위의 연구결과를 배경으로 **쥬라기공원**
영화가 만들어짐

쥬라기월드 비하인드

https://www.youtube.com/watch?v=DDzKr7XqtYU&feature=player_detailpage

영화 이야기임!!! 사실이 아닙니다요.

쥬라기공원에 담긴 공룡복제 이론

<https://www.youtube.com/watch?v=ociQsND3inw>

쥬라기공원 충격기에 의한 화석연구 방법

<https://www.youtube.com/watch?v=gTfiKVr4iwU>

쥬라기공원의 과학적 사실 짧은 다큐. YTN 사이언스

<https://www.youtube.com/watch?v=mrvzCCAwy4>

- 시청 후 다음 사항을 정리하여 답시다(시험출제)
- 우리나라의 공룡발자국 화석이 왜 쥬라기공원 1편의 스토리를 바꾸는데 기여하게 되었을까?
- 왜 쥬라기공원의 공룡 복제는 현실적으로 불가능하다고 생각되나?
- 그러면 메머드의 복제는 어떤 방법으로 실현할 수 있을까?



미국 아이다호 클라키아 화석지대 화석으로부터의 DNA 추출 연구에 대한 이야기

- Clarkia의 식물화석은 약 17 MYBP (million years before present)의 진정한 의미의 화석.
 - ✗ 시베리아에 보존된 메머드는 약 5만년 전의 것으로 이는 진정한 화석이 아닌 동결된 조직임.
- 호박 속의 모기와 마찬가지로 산화되지 않은 상태에서 화학적으로 매우 잘 보존된 화석이기 때문에 DNA가 남아있을 가능성이 있음.
- 매우 보존이 잘 되어 있어서 바위를 깨서 식물 잎을 보면 한동안 초록색으로 보이는 것이 확인될 정도임. 약 30초 정도 지나면 산화되어 검은색이 됨.
- 지금까지 단 세 번 화석 식물로부터 일부 유전자가 성공적으로 증폭되어 염기서열이 결정된 바 있음.
- 최근의 성공은
DNA sequences from Miocene fossils: An *ndhF* sequence of *Magnolia latahensis* (Magnoliaceae) and an *rbcL* sequence of *Persea pseudocarolinensis* (Lauraceae).
American Journal of Botany (2004) 91:615-620
Sangtae Kim, Doug Soltis, Pam Soltis, and Youngbae Suh

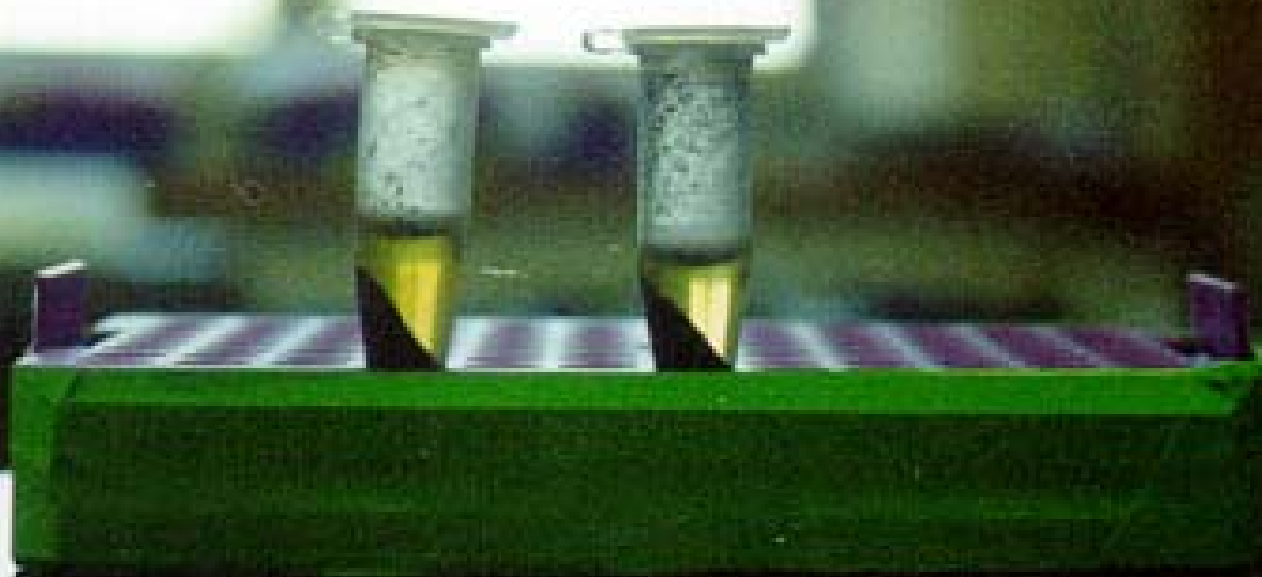




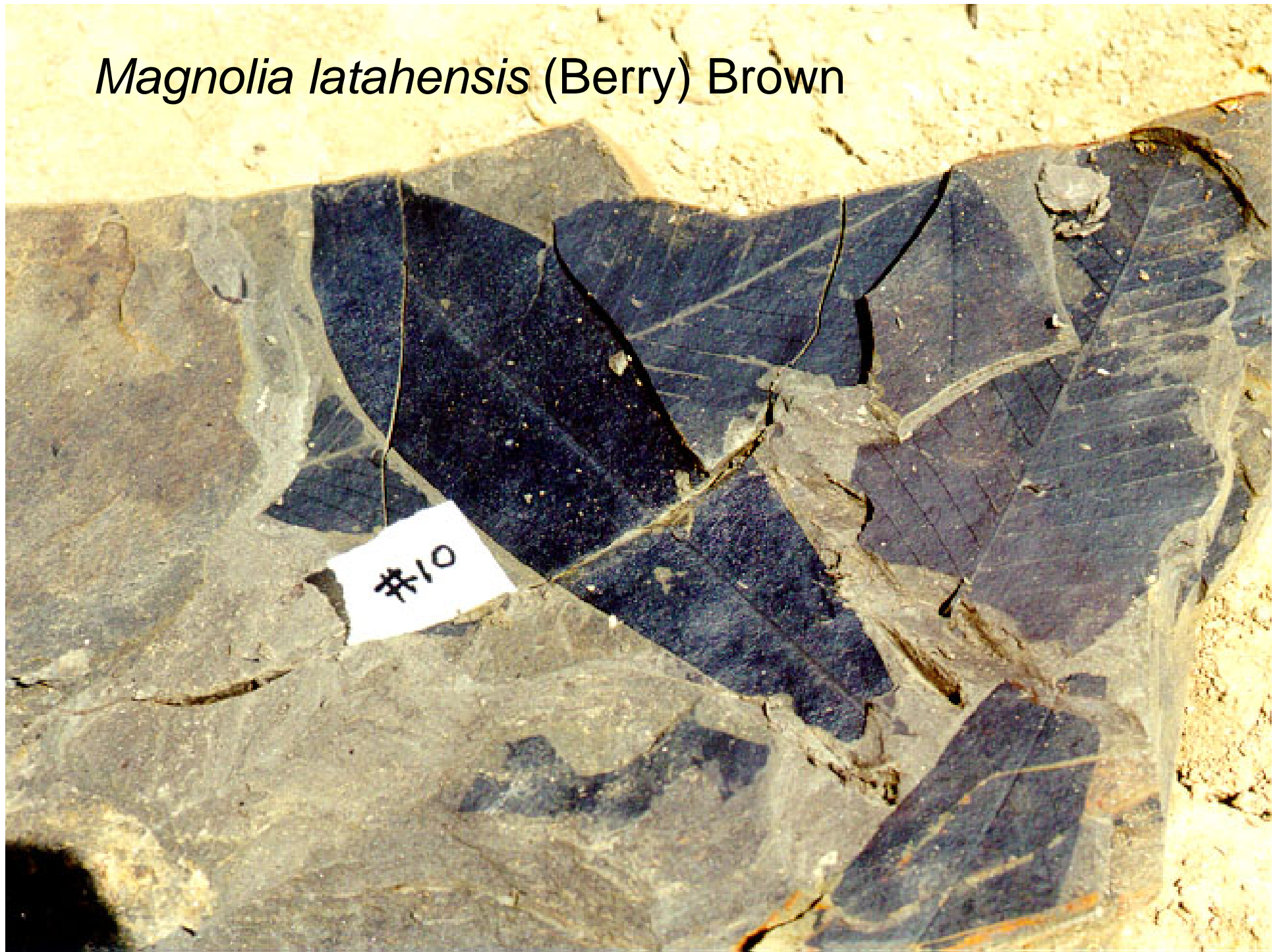


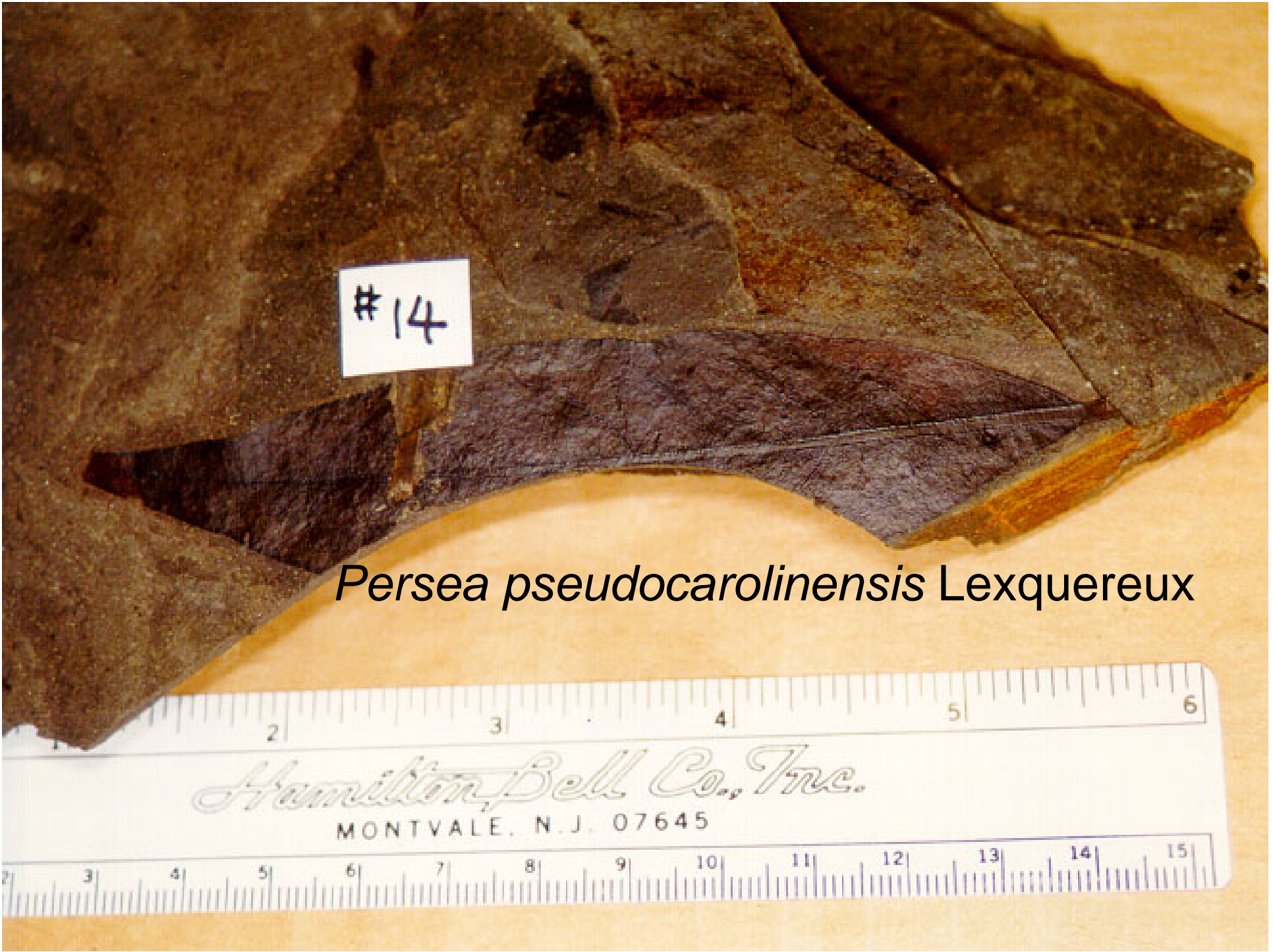


화석 잎을 갈아 DNA 추출을 위해 추출 버퍼에 넣은 후
원심분리하면...
초록색을 확인 할 수 있음.
→ 아마도 엽록체는 잘 보존되어 있지 않을까...



Magnolia latahensis (Berry) Brown





#14

Persea pseudocarolinensis Lexquereux

Plants are Cool Too Episode 2: Fossilized Forests (Clarkia fossil bed 소개)

https://www.google.co.kr/?gws_rd=cr#q=plants+are+cool+too+episode+2

- Clarkia 화석지대 식물화석에서의 지금까지의 연구는 **PCR 증폭에 의해 일부 유전자**의 염기서열을 밝힌 것이었음.

→ 유전체 시대라고 하는데... NGS 기술이 엄청 발달했다고 하던데...

→ NGS를 이용해서 화석 속의 모든 DNA 염기서열을 밝히면 어떨까?

한국연구재단 모험연구 project

실패의 가능성이 큰 실험을 모험적으로 시도해 보는 연구에 투자하는 프로그램.

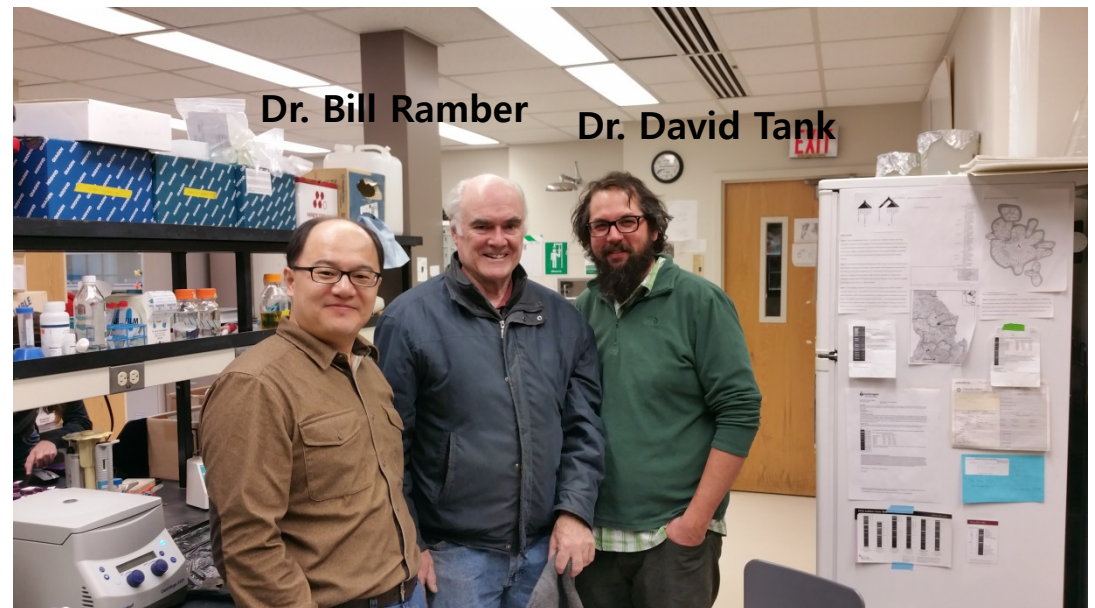
2015년 선정 과제:

A plaeogenomic study of Miocene fossils from Clarkia fossil bed: focused on *Magnolia latahensis*

신생대 중신세 크라키아 화석지대의 목련 화석을 이용한 고유전체 연구

- 성신여자대학교 김상태 -

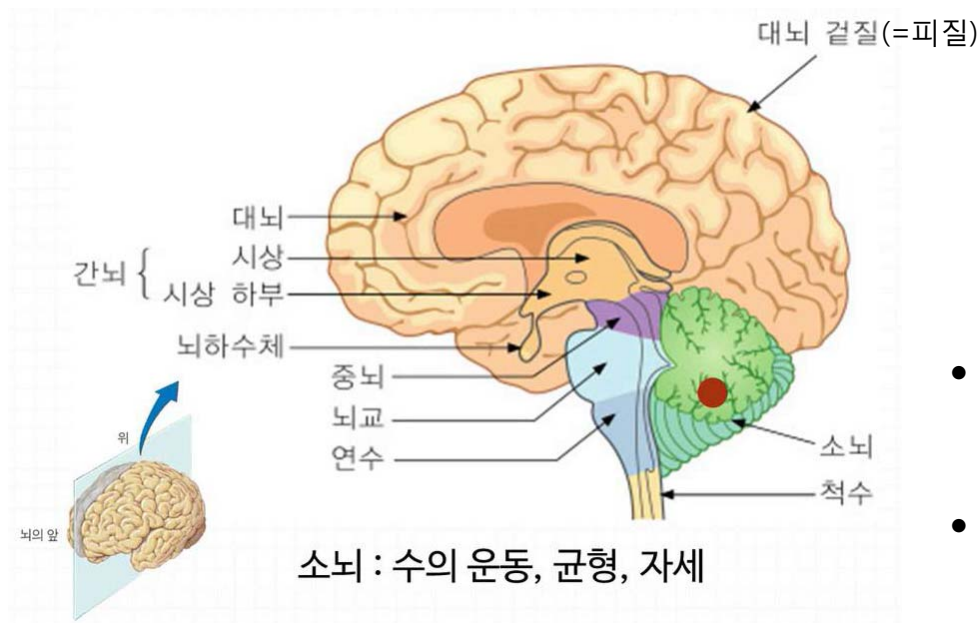
이 연구는 현실적으로 쥬라기공원 스토리랑 가장 근접한 연구라고나 할까...



Big Questions 과학 Chap. 4

우리를 인간이도록 하는 것은 무엇일까?

- 도구를 사용하는 것은 인간만의 특징인가? No...
- 호모 하빌리스(*Homo habilis*): 약 233만년~140만년전 제4기 플라이스토세에 살았던 사람속 화석인류이며, **도구의 인간이라는 의미**이다. 1962년에서 1964년까지 루이스 리키와 그의 아내 메리 리키에 의해 탄자니아 세렝게티 국립공원의 올두바이 협곡에서 처음 발견되었다. 키는 평균 약 130~150cm였으며 뇌 용량은 약 600~850cc였다.
- **인간의 큰 두뇌, 하지만 크기가 중요할까?**
 - 고래, 코끼리, 돌고래는 인간보다 큰 뇌를 가짐.
 - **신경세포의 수는 인간이 다른 종들보다 압도적으로 많음.**



- 인간 두뇌의 핵심부분 크기가 커지고 능력이 향상되었다고 생각하기도 함.
- → 청각, 언어를 관장하는 부분과 공간지각에 관련된 부분이 네안데르탈인보다 크다(대뇌피질에 위치함).

- 인간 두뇌가 커진 것에 대한 또 다른 이론:
두뇌 크기가 커진 것은 유전적 원인 때문이 아니라 음식물을 요리해 먹기 시작한 때문임.
→ 익힌 음식물은 영양흡수가 잘되어 두뇌가 필요한 에너지를 공급할 수 있었음.
(두뇌는 우리 몸 전체 사용 에너지의 20~30%를 사용함)
- “언어”가 인간을 정의하는 특징이 될 수 있을까?
→ 반드시 그렇지 않은 듯...

인류 문명의 발달:

“인간이 이런 성취는 집단적 지능에 기초를 두고 있다. 인간 신경 연결망에서 교차점은 사람 자신이다. 각자 한가지 일을 하고 그것에 익숙해지면 교환을 통해 결과를 결합하고 공유함으로써 사람들은 그들이 생각할 수도 없었던 일까지 할 수 있게 된다” - Matt Ridley -

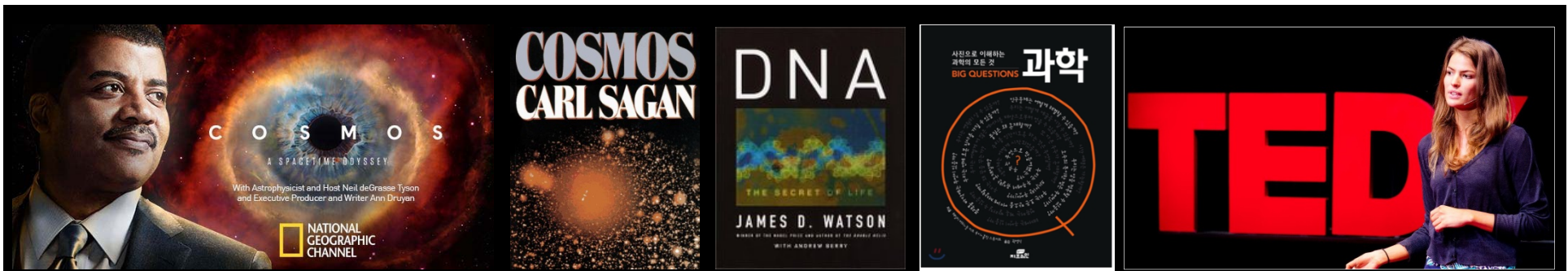
TED TALK: I am my connectome

http://www.ted.com/talks/sebastian_seung

내가 무엇일까에 대한 대단히 감명적인 talk 입니다.

시청하고 connectome에 대하여 고민해 봅시다.

Connectome: 연결된 것의 총합.



생활 속의 과학 (SS50900)

영화, 과학기사, 다큐멘터리로 바라보는 현대 과학이야기.

생명과학화학부 김상태



The Last Take Home Message in This Lecture

I am my connectome!!!

