

# 'L1 점핑유전자' 활성화에 의한 인간 유전체 돌연변이 현상 규명

연구책임자  
주영석

소속학과  
의과학대학원

참여연구원  
남창현, 육정환, 임준오, 원해인,  
이윤아, 한진주

연구실 홈페이지  
http://julab.kaist.ac.kr

인간 유전체 중 일반적인 단백질 생성 유전자는 전체 염기서열의 1% 정도에 불과하며 나머지 99%의 유전체 영역은 그 기능이 뚜렷하게 알려지지 않아 '쓸모없는 DNA'라는 뜻으로 정크 DNA라고 불린다. 정크 DNA 가운데 약 6분의 1을 차지하는 L1 점핑유전자는 활성화될 경우 세포의 유전정보를 파괴하거나 교란하는 역할을 할 수 있어 사람의 진화 과정에서 불활성화(화석화) 됐다고 알려졌다. 본 연구팀은 인간의 899개의 단일세포 전장유전체 서열을 분석하여 기존 학계에서 알려진 것과 달리 L1 점핑유전자의 일부가 아직도 특정 조직에서 활성화될 수 있고 노화 과정에서 이들이 유전체 돌연변이를 빈번하게 생성하고 있음을 규명했다. 이번 연구는 인간의 노화 및 발암 과정을 이해하는 새로운 관점을 던졌을 뿐만 아니라, L1 유전자의 활성화를 억제해 인체 노화 및 질환 발생을 제어하는 기술 개발에 이바지할 수 있을 것으로 기대된다.

## 연구배경

L1 점핑유전자는 인간 유전체에 약 50만 개가 존재한다. L1 이동인자는 DNA 서열을 무작위로 복제/삽입하는 기능이 있어 유전체 서열을 변화시키며 인간 종의 진화 과정에 큰 역할을 하였다고 알려져 있다. 하지만 개인에서 L1 점핑유전자의 활성화는 유전체 파괴 및 질병을 일으켜 생존에 불리하기 때문에, 대다수의 L1 점핑유전자는 현생 인류에서는 불활성화된 것으로 여겨졌다. 본 연구는 이러한 믿음과는 달리 L1 점핑유전자가 활성화되어 이에 의한 유전체 돌연변이가 인체에서 빈번히 생성되고 있음을 명확하게 규명함으로써 인체 세포의 노화 및 암 발생 과정을 이해하는 새로운 관점을 제시하였다. 즉, 세포 노화 및 암, 희귀난치질환과 밀접하게 연관된 세포 유전체 돌연변이가 외부 발암물질에의 노출뿐만 아니라 세포 내부 요소인 L1 점핑유전자에 의해서도 발생한다는 것을 증명할 것이다.

## 연구내용

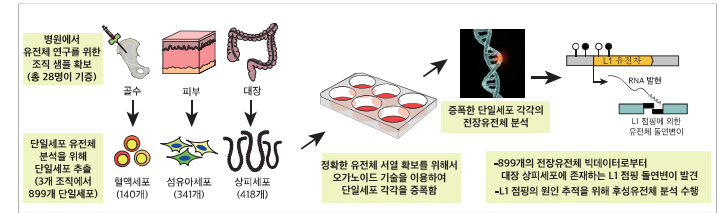
본 연구팀은 총 28명의 개인의 피부(섬유아세포), 혈액 및 대장 상피 조직에서 확보한 899개 단일세포의 전장 유전체(whole-genome sequencing) 서열을 생명정보학 기법으로 분석하였다. L1 점핑유전자에 의한 돌연변이의 빈도는 세포 종류에 따라 큰 차이를 보였으며 노화된 대장 상피세포에서 주로 발견되었다. 연구팀은 L1 점핑유전자의 활성화에 의한 대장 상피세포의 유전체 돌연변이가 태어나기 전 배아발생단계에서부터 평생에 걸쳐서 지속적으로 일어나고 있음을 확인하였다. 본 연구에서 규명한 L1 점핑유전자에 의한 돌연변이 빈도는 각 대장 상피세포에서 매 30년마다 평균 1개 정도였다. 추가적으로 본 연구팀은 L1 점핑유전자 활성화 기전을 추적하기 위해 전장유전체(DNA) 서열 뿐만 아니라 전사체(RNA) 및 후성유전체(DNA 메틸레이션) 서열을 같은 세포로부터 확보하고 분석하였다. L1 점핑유전자의 활성화는 해당 유전자 프로모터의 불충분한 메틸화가 주 원

인이었는데, 연구팀은 각 세포들의 근연 관계 추적 기법을 바탕으로 이러한 후성유전체 변화의 주된 기원이 인체 초기 배아발생과정의 오류에 있음을 제시하였다.

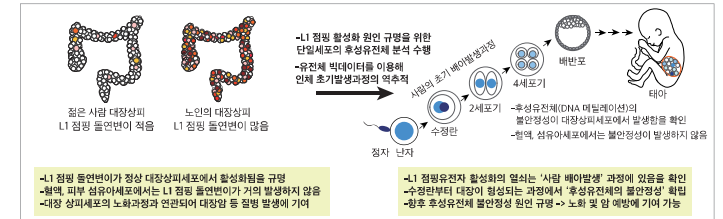
## 기대효과

본 연구는 전장유전체 및 생명정보학의 광범위한 적용을 통해 그동안 규명하기 어려웠던 생명현상을 확인한 대표적인 연구이다. 본 연구는 DNA 돌연변이가 암이나 질환을 갖고 있는 세포의 전유물이 아니며, 다양한 기전에 의해 인간의 정상 세포에도 끊임없이 돌연변이가 발생한다는 것을 보여준다. 무엇보다도 그동안 L1 점핑유전자의 인간 조직에서 활성화는 불확실했으나, 인간 대장 상피세포의 정상 노화 과정에서 L1 점핑유전자에 의한 돌연변이가 빈번히 나타난다는 사실을 명확하게 증명하였고, 또한 L1 점핑유전자의 활성화 기전을 이해하기 위해서는 인간의 초기 배아발생과정에서 일어나는 후성유전체 변화에 대한 심도 있는 이해가 필요함을 처음으로 제시하였다는 데 큰 의미가 있다. 본 연구는 향후 더 많은 조직에서 L1 점핑유전자 활성화에 의한 노화 및 발암 과정을 확인하고 이의 활성화를 억제하여 인체 노화 및 질환 발생을 제어하는 기술 개발에 이바지할 수 있을 것으로 기대된다.

### 연구 방법의 개요



### 연구의 결론



## 연구성과

[논문] Nam C. et al., Widespread somatic L1 retrotransposition in normal colorectal epithelium. Nature 617, 540-547 (2023)

[홍보] 국내 조선비즈 2023년 5월 15일자 등 국외 ScienceDaily 2023년 5월 25일자 등

[수상] 2023년 경암상

## 연구비 지원

한국연구재단 개인연구사업 리더연구 (NRF-2020R1A3B2078973), 서경배과학재단 신진연구지원과제 (SUHF-18010082), 보건산업진흥원 융합형 의사과학자 양성사업