

## (제 10 회 137 억년 우주의 진화 5강 박문호 박사의 강의 내용을 초록한 것입니다.)

key word 를 이해하는 것이 중요하다.  
오늘의 키워드는 바이러스이다.

지구는 바이러스 행성이다.  
1918 년 스페인 독감으로 전 세계에서 5000 만명 이상이 사망했다. 1 차세계 대전 전사자보다 많이 죽었다.  
1968 년 홍콩 바이러스 때는 200 여명이 사망했다.  
사람과 사람 사이에 전염 되는 것이 위험하다.  
H1N1 은 스페인독감 바이러스이고, H2N2 는 아시아 독감, H3N2 는 홍콩독감이다.

H1, H2, H3 사람과 사람 사이 전염 되지만, H4 이후는 사람과 사람 간의 직접 전염은 되지 않는다.

인플루엔자 바이러스는 조류에게서 유래했다. 조류는 인플루엔자에 걸려도 앓지 않는다.  
인플루엔자는 조류의 기도가 아니라 내장을 감염 시킨다.  
그래서 조류의 내장에는 독감 바이러스가 우글 거린다.

사스, 메르스, 홍역, 콜레라, 독감, 에볼라, 모두 바이러스이다.

사람들은 흔히 듣는 것에 대하여 잘 모른다.  
치매가 그렇다. 치매를 이해하려면 분자세포생물학 석사 수준의 공부를 해야 한다.  
바이러스도 마찬가지이다.

바닷물 1L 에 바이러스 1 천억개 가 있다. 바이러스는 바다의 다른 모든 생물을 합한 것보다 15 배는 더 많다.  
지구상에  $10^{31}$  개의 바이러스가 있다. 사이즈가 100nm 이므로  $10^{21}$  KM 이다.  
한 줄로 세우면 통과하는데 몇 광년이 걸릴 것이다.

바닷물 250M 이내 표층 수에는 산소가 많다. 식물성 프랑크톤의 적어도 20%는 바이러스에 감염되어 있다.  
바이러스에 감염되면 대부분 터져 죽는다.  
프랑크톤이 터질 때 나오는 DMS(dimethylsulfid)가 대기 중에서 물 분자와 구름을 형성하여 지구 온도 쿨 다운시킨다.

또한 바이러스는 대단히 종류가 많다.  
바닷물 200 리터에는 유전적으로 서로 구별되는 바이러스가 5000 종류나 된다.

독감과 감기 모두 바이러스다.

바이러스에는 형태상 4 가지가 있다.  
Crystal(결정형), sphere(구형), cylinder(원통형), spacecraft(우주선 형)

박테리아는 세균이다.  
박테리아 중 극히 일부가 병원성 박테리아(병균)이다.  
진핵세포는 박테리아보다 1 만배 크다. 진핵 세포는 핵막이 있다.  
바이러스는 박테리아의 1/100 정도이다.

지구상에 세가지 종류의 생명체가 있다. 바이러스, prokaryotic cell, eukaryotic cell 이다.

그러나 지금은 바이러스는 생명으로 간주하지 않는다.

생명은 유전과, 대사를 갖추어야 한다. 바이러스는 대사가 없다.

생명은 3 가지로 나눈다:고세균, 진정세균, 진핵세포

prokaryotic cell(bacteria)에는 2 종류가 있다.

- 1) archaea: 고세균
  - 고염세균
  - 고열세균
- 2) eubacteria: 진정세균

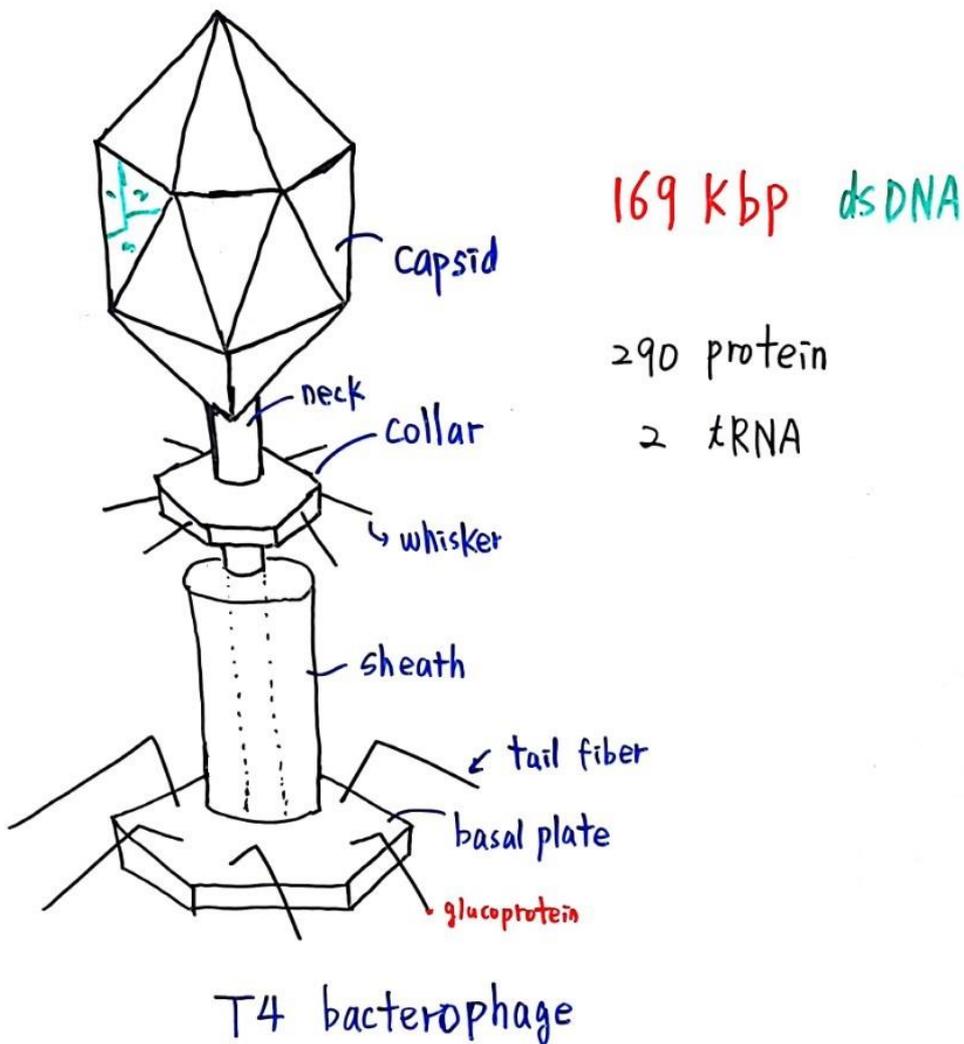
eukaryotic cell: 진핵생물

박테리아 이하는 모두 단세포이다  
진핵생물은 단세포일 수도 있고 다세포일 수도 있다.

분자 세포 생물학은 대부분 박테리아 연구에서 발달하였다. 주로 대장균으로 연구했다.  
지금도 분자세포생물학의 70%는 박테리아 중심으로 되어 있다.

박테리아는 반드시 알아야 한다. 그런데 박테리아를 알기 위해서는 바이러스를 알아야 한다.  
바이러스를 알면 명확해 진다.

바이러스를 그릴 수 있으면 생명의 본질에 한발 다가선다.



꼭 그려보아야 한다. 대칭이므로 어렵지 않다.  
정 20 면체가 나타난다.

기하학에서 입체를 구성할 때  
 정삼각형을 사용해서 나온 것 : 정 사면체이고  
 정 사각형을 사용하면: 정 육면체이며  
 그 다음이 정 20 면체이다. 중간은 없다.

그런데 바이러스가 정 20 면체이다. 바이러스가 기하학의 대가이다.  
 콩알 같은 단백질로 평면을 만들고 있다. 3 개 모듈로 정 삼각형을 만들었다.  
 게놈을 보관하는 헤드구조가 정 20 면체이다.

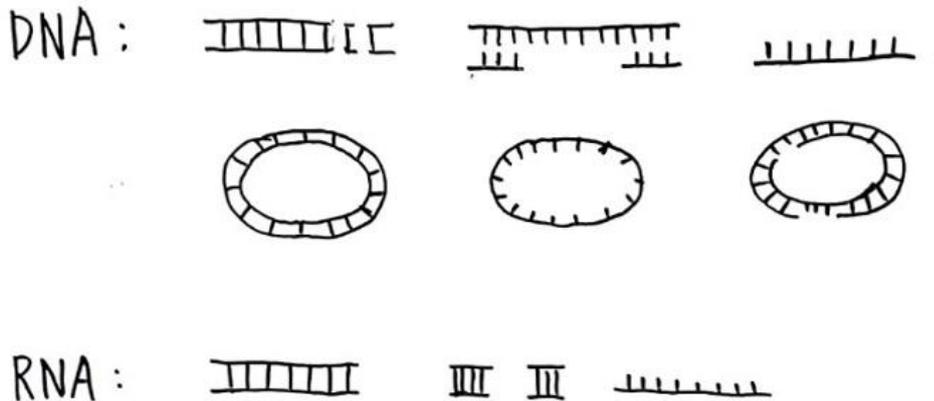
바이러스의 게놈은 DNA 또는 RNA 로 구성되어 있다.  
 HIV(에이즈 바이러스)가 RNA 게놈의 대표이다. 레트로 바이러스이다.

박테리아와 진핵 생물은 게놈이 DNA 이다.

T4 bacteriophage 에는  
 290 종류의 단백질이 있고  
 2 개의 t RNA 가 있으며  
 게놈 총량은 169 Kbp 이며, ds DNA 이다.

<바이러스의 게놈 분류>

Virus genome

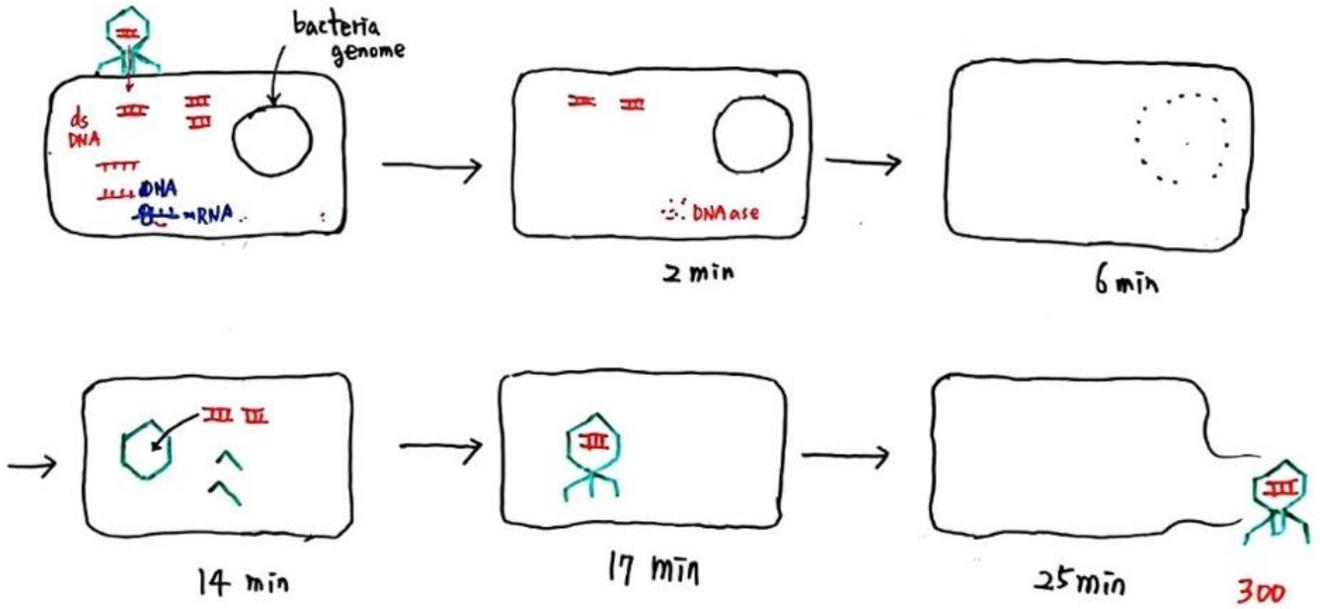


1)DNA: ds, 이빨 빠진 ds, ss, 원형 ds, ss 원형, 미완결 ds 원형  
 바이러스는 모든 형태의 게놈을 다 시험해 보았다.  
 진핵 세포의 게놈은 dsDNA 이다.  
 (ds: double strand, ss: single strand)

2)RNA: ds RNA, 파편 RNA, ssRNA

RNA 의 경우에는 원형이 없다.

<T4 Bacteriophage의 Life cycle>



초당 5000 개의 NT 가 내려온다.  
 5 초 만에 게놈 전부를 박테리아 안으로 집어 넣는다.

유전자 전쟁이다. 전쟁을 이해해야 크리스퍼 가위를 이해 할 수 있다.

ds DNA 가 풀려 RNA 가 만들어 진다. 그 RNA 로 DNAase 를 만든다. DNAase 로 박테리아 DNA 를 분해한다.  
 mRNA 를 만드는데 필요한 이빨은 박테리아의 것을 사용한다.

2 분후: DNase 형성

6 분후: 박테리아 DNA 분해

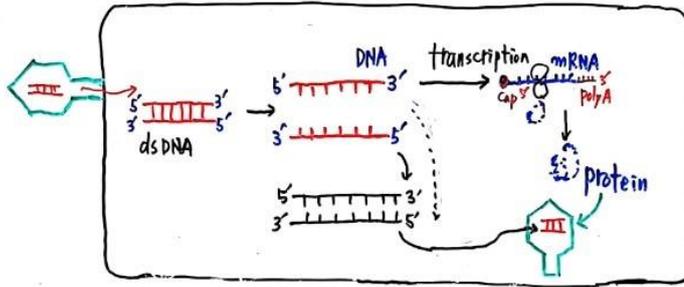
14 분: 부품 제조

17 분: 조립한다.

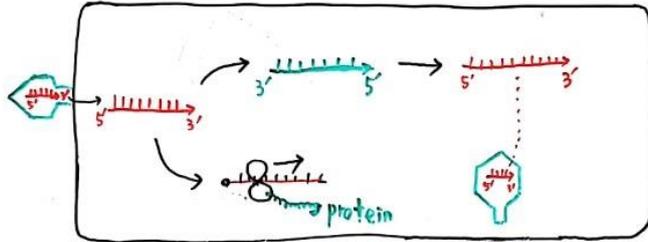
25 분후: 박테리아 세포벽이 터지면서 300 개 새로운 바이러스가 튀어 나온다. 다시 다른 박테리아로 간다

<바이러스의 3 가지 분류법>

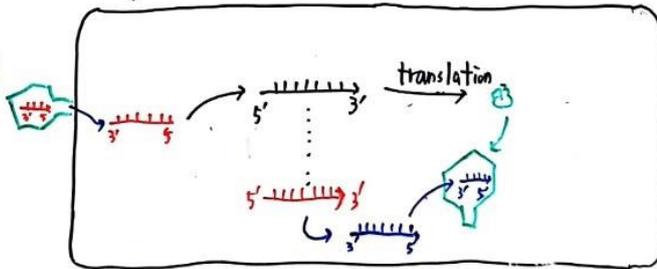
DNA  
Virus  
dsDNA



RNA virus  
+ ssRNA



RNA virus  
- ssRNA



박테리오파지는 박테리아를 공격한다. 진핵 세포는 공격 않는다.

<dsDNA 형>

먼저 전사 후 mRNA 를 만들고 그 mRNA 를 통해 단백질을 만든다, 그 단백질로 캡시드를 만든다.  
분리된 DNA 가닥으로 RNA 를 만들고, 그 작업을 두번하면 완전한 DNA 를 만들 수 있다.  
그 만들어진 DNA 를 캡시드 속에 넣는다.

<포지티브 싱글 스트랜드 RNA 형>

포지티브는 방향이 5 프라임 to 3 프라임이다. 바이러스 분류도 방향에 따라 분류한다.  
디지털 개념을 가져야 한다. 연결되기 전에는 한개의 NT 이다.  
5 프라임 3 프라임 방향을 지켜야 한다. 거꾸로하면 에너지가 생성되지 않는다. 에러를 수정할 수 없다.  
접시를 쌀 때 중간에 접시 방향이 하나라도 바뀌면 안되는 것과 같다.

5 프라임 3 프라임 RNA 계놈은 바로 mRNA 역할을 할 수 있다. 단백질을 만들 수 있다.  
그 단백질로 캡시드를 만들고, 카피본은 다시 카피하여 캡시드 속에 넣는다.

전사하면 3 프라임 투 5 프라임 RNA 가 되고, 이것을 다시 전사하면 5 프라임 투 3 프라임 RNA 가 만들어진다.

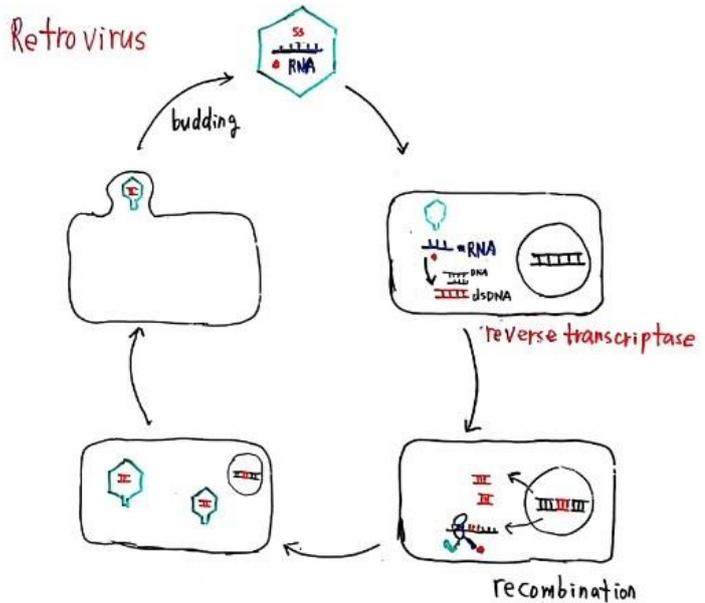
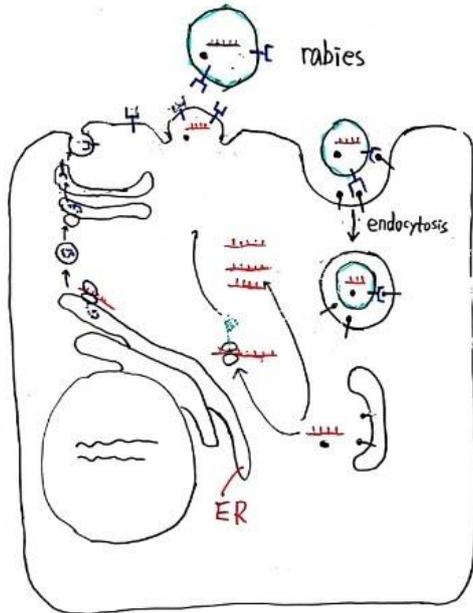
분자식을 써보면 안다. 헛갈리지 않는다.  
1 시간 고생해 이해하면 평생 헛갈리지 않는다.

인간의 DNA 는 선이다. 방향이 있다. 앞과 끝이 있다.  
 50 번 정도 복제하면 끝이 줄어든다. 생명에는 방향있기 때문에 인간은 죽는다.

<네가티브 싱글 스트랜드 RNA>

먼저 전사한 것을 RNA 로 사용하여 캡시드 단백질을 만든다.  
 두 번째 전사한 것을 한번 더 전사하면 3 프라임 투 5 프라임 RNA 가 만들어 지면 캡시드에 넣으면 된다.

<광견병 바이러스는 RNA 바이러스: Rabies>



<Rabies>

특정 종류의 바이러스는 특정 종류 박테리아만 공격한다.

먼저 세포 막에 착륙한다  
 endocytosis 에 의해 박테리아 속으로 들어온다.  
 바이러스 게놈이 박테리아 세포질로 나와,  
 박테리아 ER 에 붙어서 단백질을 만들고 골지체로 이동한다.  
 골지체에서 리셉터가 부착되고 그것이 세포막을 따라 이동하게 된다.  
 세포질에서 만들어진 바이러스 RNA 가 합쳐지고, exocytosis 에 의해 분리 된다.

<Retrovirus:+ssRNA>

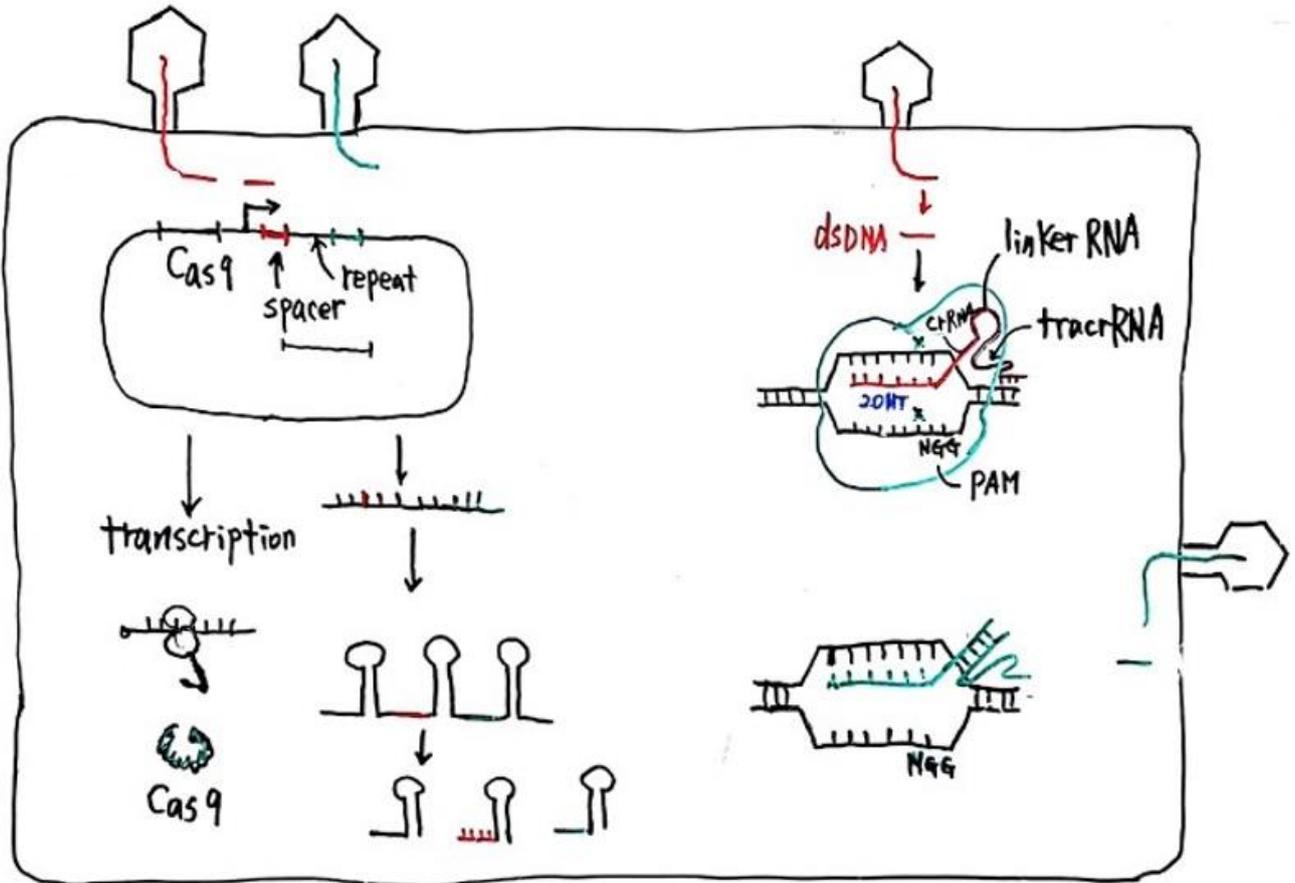
세포 막에 착륙한다  
 캡시드를 벗고 RNA 가 세포질로 들어간다.  
 reverse transcription 를 통해 dsDNA 를 만든다.  
 핵속에서 박테리아 DNA 와 통합한다.  
 박테리아 RNA 중합효소에 의해 RNA 카피를 만든다.  
 그 RNA 로 바이러스에 필요한 단백질을 만들고 부품을 만든다.  
 부품을 조립한다  
 싹을 튀워 세포 밖으로 나온다.

<크리스퍼 가위>

박테리아 면역 시스템이 크리스퍼 가위이다.

DNA 를 자른다.

바이러스와 박테리아의 전쟁이다



Cas9-CRISPR clustered regularly interspaced short palindromic repeats  
 protein

숙주 세포에 바이러스가 침입 한다.

박테리아 게놈은 전부 DNA 이다.

바이러스 게놈이 숙주세포 게놈에 삽입된다.

바이러스 게놈이 RNA 일 경우는 DNA 로 바뀌어 삽입된다.

색깔로 적과 아군을 구분한다.

삽입된 부분을 spacer 라고 하고 원래 박테리아 게놈을 repeat 라 한다.

인간에게도 바이러스가 심어둔 spacer 가 12 개 발견되었다.

spacer 와 repeat 부분을 전사하여 RNA 를 만든다.

그리고 효소가 각 각을 분해한다.

그 분해된 RNA 와 Cas9 단백질이 합해진 것이

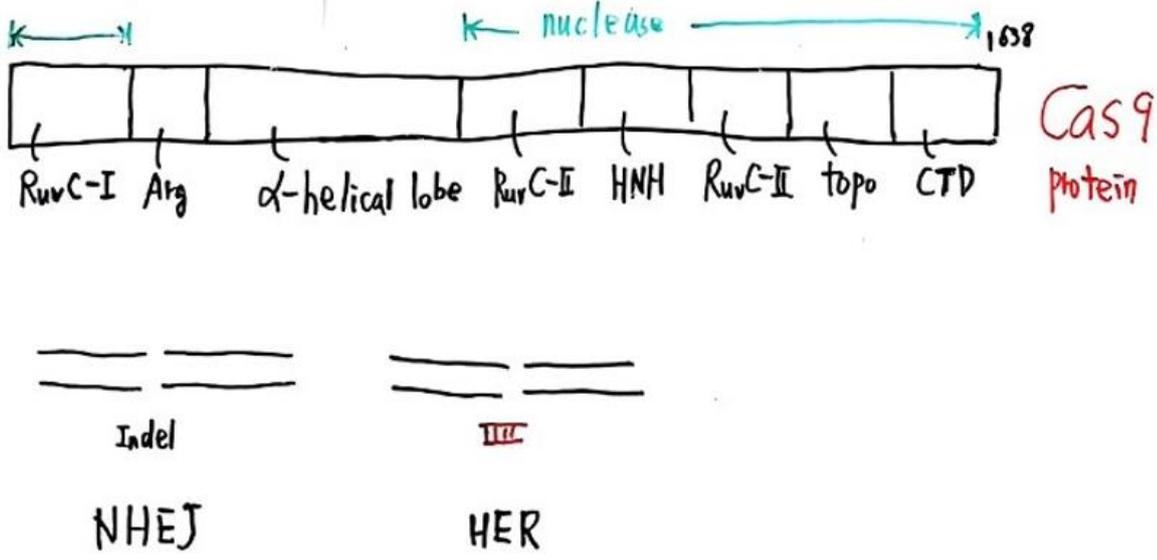
CRISPR(clustered regularly interspaced palindromic repeats) Cas 9(크리스퍼 가위)이다

뉴클레오타이드와 펩타이드가 합쳐진 것이다. 생물학은 뉴클레오타이드와 펩타이드 두 가지 밖에 없다.

다음에 dsDNA 바이러스가 침입하면 상보 매치되는 크리스퍼 가위를 갖고 자른다.

자르는 부위의 염기가 NGG 이며 이 염기를 PAM(protospacer adjacent motif)이라 한다.  
 NGG 가 나온 다음을 잘라버린다.  
 그러면 바이러스가 제대로 활동할 수 없다. 즉 바이러스에 대한 면역 시스템인 것이다.  
 다른 바이러스에 대하여도 동일하게 작용한다.  
 크리스퍼 가위는 링크 RNA 가 있는 것과 링크 부분을 자른 두 가지 형태가 있다.

<Cas 9 단백질>

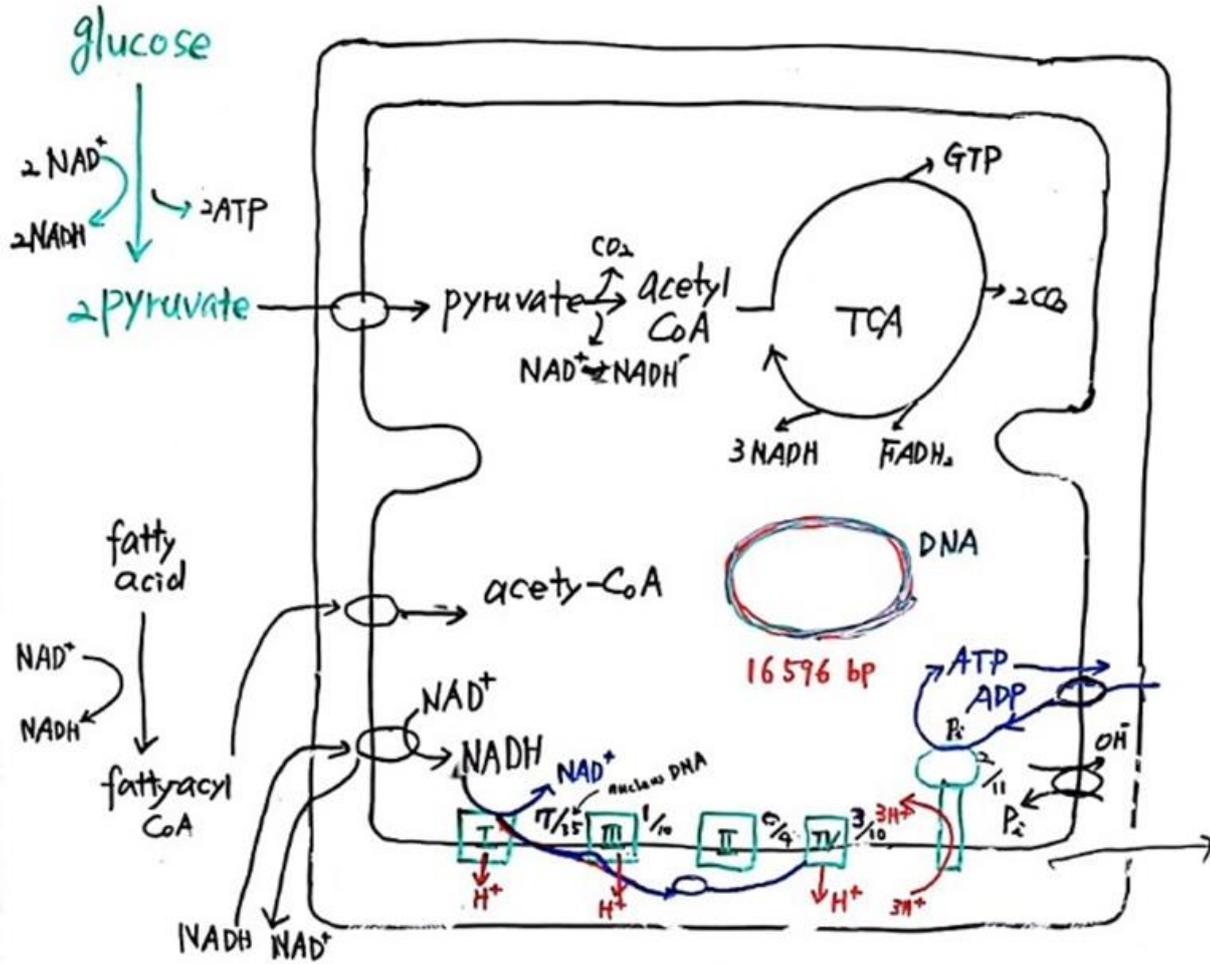


Cas 9 단백질은 1638 아미노산으로 구성되어 있다.  
 박테리아 면역 시스템이 크리스퍼 가위이다.  
 파란색 구간이 Nuclease 이다. 즉 자르는 가위 역할을 하는 부분이다.

크리스퍼 가위가 DNA 를 자를 때 NHEJ(nonhomologous ending joining)와 HDR(homology directed repair) 형태가 있다.  
 (indel: insert and deletion)

<미토콘드리아>

이러한 과정을 거치고 미토콘드리아를 만나야 한다.  
미토콘드리아도 박테리아의 한 종류이다.



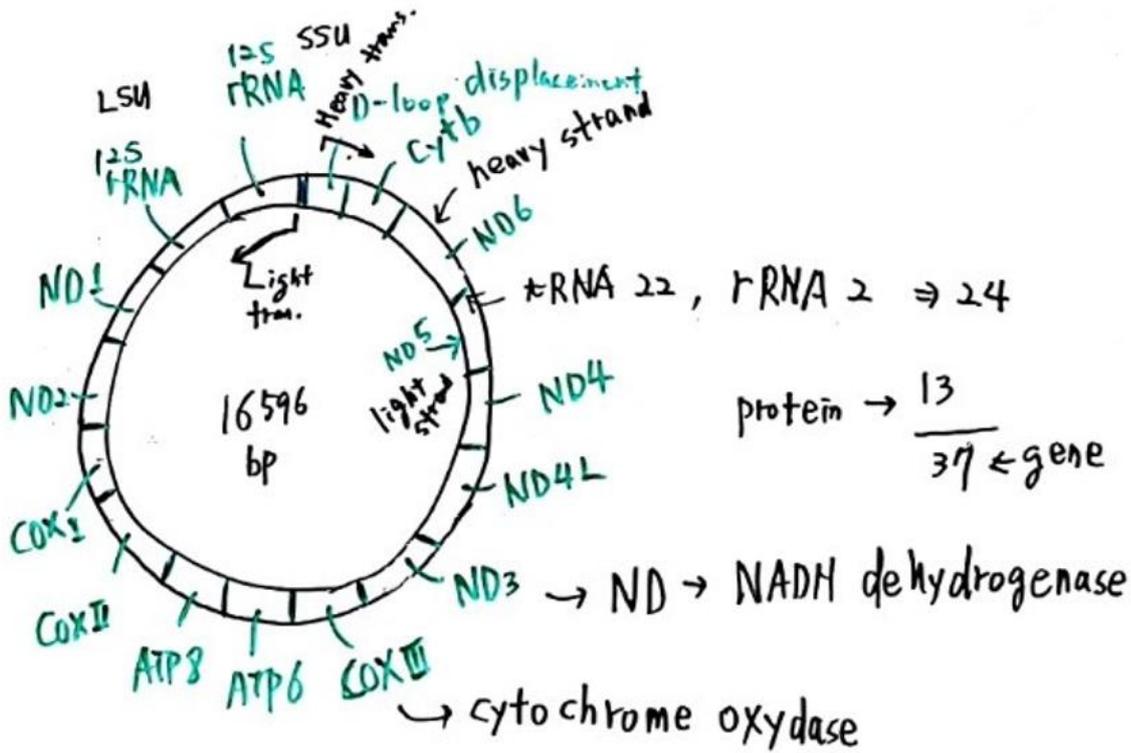
그동안 많이 배운 내용이다.  
NADH 가 핵심 내용이다.

미토콘드리아 밖에도 NADH 가 많다.  
미토콘드리아 내막에 중요한 단백질 4 개가 박혀 있다.  
NADH 가 NAD 로 바뀌면서 전자가 이동하고 양성자가 미토콘드리아 막간 공간으로 이동한다.  
그 양성자에 의해 ATP 가 만들어 진다.

막에 박혀 있는 단백질이 어디서 왔을까  
미토콘드리아 게놈이 만드는 단백질은 13 개 이다.  
바이러스인 박테리오파지도 290 개의 단백질이 있는데, 미토콘드리아는 13 개 밖에 만들지 않는다.  
유전자는 37 개이다.  
미토콘드리아 게놈은 dsDNA 이다. 그런데 자신의 게놈 90% 이상을 숙주세포에 넘겼다.  
그리고 호흡과 관련된 13 개 단백질만 미토콘드리아에서 만든다.  
물론 호흡관련 해서 필요한 단백질을 숙주 세포에서 받는다.  
미토콘드리아는 생명의 독립성을 포기하였다.  
미토콘드리아 DNA 은 16,596bp 로 이루어져 있다.

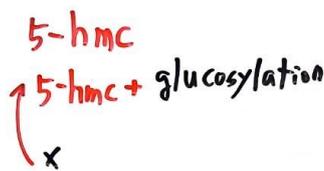
미토콘드리아는 세포 밖으로 나가면 죽는다. 운명의 공동체가 되었다.  
미토콘드리아는 숙주 세포를 죽일 수 있다.  
시토크롬 C 가 막간 공간으로 나가면 카스파제를 트리거 하여 카스파제가 핵의 DNA 를 난도질하여 세포가 사망한다.  
그리고 미토콘드리아도 분열하기 위하여 유성생식을 유발 시킨다. 섹스의 기원이다.

<미토콘드리아 게놈>

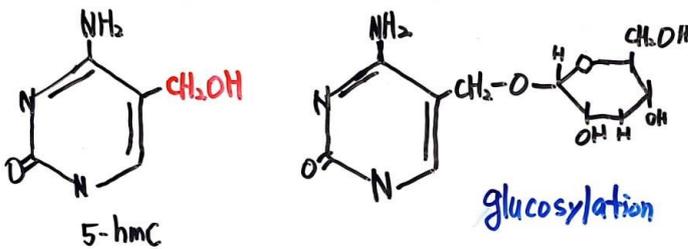


미토콘드리아 유전자를 보자  
 미토콘드리아 DNA 는 원형으로 되어 있다.  
 ND( NADH dehydrogenase)  
 COX(cytochrome Oxydase)

r RNA 유전자가 2 개  
 t RNA 가 22 개 있다.  
 단백질 만드는 유전자 13 개  
 합해서 37 개의 유전자(gene)이 있다.



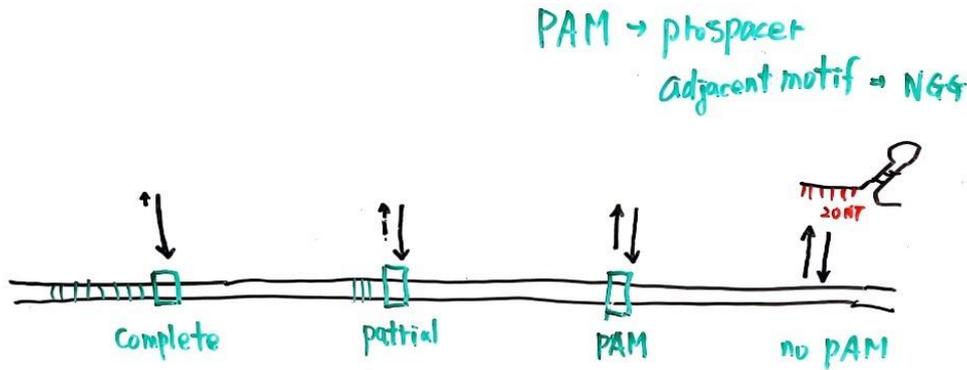
T4 phage => A, G, T, C



T4 파지는 변형된 시토신을 쓴다.

즉 5-hmc(hydroxymethylcytosine)+glucosylation 한 형태를 쓴다.

크리스퍼 가위는 박테리아가 바이러스의 침입에 대비 하기 위한 면역시스템이다.



크리스퍼 가위가 내려와도 PAM 가 없으면 도로 올라 간다.

PAM 가 있어도 맞는 코드가 없으면 도로 올라간다.

PAM 가 있고 부분적으로 코드가 맞으면 조금 사용하고 다시 올라간다.

코드가 완전히 맞으면 다 사용하고 올라가는 것이 거의 없다.

크리스퍼 NT 가 20 개가 되니까 정확하게 맞을 확율은 매우 낮다.

그래서 엉뚱한 부분은 자르지 않는다.

왜 바이러스와 박테리아를 공부해야 하는가.

박테리아를 알려면 바이러스를 알아야 하고, 그래야 박테리아인 미토콘드리아를 알 수 있다.

미토콘드리아를 정확하게 이해해야 다세포 생물 그리고 인간이 무엇인가를 알 수 있다.

이것이 핵심이다.