

## 사람의 染色體 研究

### Methodology of Human Chromosome Studies

서울대학교 문리과대학

#### 강 영 선

사람의 染色體를 연구하는데 필요한 테크닉과 染色體 개계를 同定하는 방법에 관해 영화필름을 주로 해서 설명할까 한다. 그러나 이 필름은 日本에서 1960년대 중반에 제작된 것이기에 이를 보충해서 그 후에 발전된 새로운 기술방법을 간단히 보충하고, 이에 아울러 5개의 슬라이드를 통해(Table 1, 2) 染色體異常에 의한 先天的인 異常症候(Syndrome)에 관한 연구현황도 살펴보기로 한다. 우선 영화필름의 설명을 요약해 보면 다음과 같다.

생물의 몸을 구성하는 단위는 細胞이며 그 속에 核이 들어있다. 이 中核 속에 遺傳에 관계 깊은 染色體가 존재한다. 分裂을 시작하려 하는 細胞核속에 마치 끈과 같이 보이는 染色體는 기리로 잘라져 양 極으로 가서 모양과 내용이 똑 같은 두개의 細胞를 이루게 된다. 생물의 종류에 따라 染色體의 수와 모양이 다르며, 단 두개의 染色體를 지니는 생물(말의 회충)이 있는가 하면 376개라는 엄청난 수의 染色體를 가지고 있는 종류(Uchida 가계)도 찾아 볼 수 있다. 染色體 연구의 역사는 길지만 사람의 染色體 연구는 그리 오래된 일이 아니며, 그 수가 46임을 확인한 것도 10수년 전의 일이다(1956).

이 필름은 주로 사람의 血液培養法을 통해 染色體標本을 만드는 방법을 상세하게 설명하고 있다. 靜脈으로부터 採血해서 우선 赤血球과 血漿을 분리시킨 뒤, 血漿속의 淋巴球을 分裂시키기 위해 PHA(Phytohaemagglutinin)를 섞는다. 顯微鏡 밑에서 보면 한개 한개 떨어져서 움직이고 있던 淋巴球은 코로니(Colony)를 이루면서 分裂한다. 이 때 콜키신液(Colchicine)을 적당한 분량 집어 넣으면 分裂할려는 細胞가 도중에 중지되어 分裂中期像을 많이 얻게 된다. 또 分裂 도중의 細胞를 묶는 鹽水(低張液)로 팽윤시키면 染色體는 잘 떨어져서 포개지는 일이 없기에 관찰하기가 쉽다. 김자(Giemsa)液으로 染色해서 顯微鏡 밑에서 관찰하면 46개의 染色體가 잘 보이며, 큰것 작은 것이 섞여 있고 그들 하나 하나에 收縮環이 보이는데 紡錘糸가 붙는 자

리이며 센트로미아(Centromere)라 부른다. 標本은 일단 사진을 만들어 가지고 染色體 한개 한개를 가위로 잘라서 그의 길이와 센트로미아의 위치를 감안해서 늘어 놓아 보면 일견 무질서하게 보이던 染色體에 정연하게 질서가 있음을 알게 된다. 이렇게 하는 일을 核型分析이라 한다.

46개의 染色體중 44개는 길이와 모양이 똑같은 것이 두개씩 있어서 각각 쌍을 이루고 있다. 이를 常染色體라 하며 남녀공통이다. 나머지 두개는 性染色體인데 남자는 XY, 여자는 XX로 되어있다. 같은 染色體가 두개씩 존재한다는 것은 그중 어느것은 父系로부터 또 다른 것은 母系로부터 물려받았음을 의미하며, 精子와 卵子가 합체하는 受精에 의해 쌍을 이루게 된 것이다.

이와 같이 사람 染色體 연구의 진보에 따라 밝혀진 先天的인 異常症候는 여러가지가 있다. 일견 여자이면서 性染色體가 한개 부족한 XO인 때문에 不妊症이 되는 터너症候群(Turner's syndrome)은 약 2,500명에 1명 꼴씩 발견된다. 이와는 반대로 일견 남자로 보이면서, 生殖能力이 없고 몸과 지능의 발달이 늦어지는 클라인펠터 症候群(Klinefelter's syndrome)은 X 染色體 한개를 더 많이 가져 XXY가 된다. 이 症候群은 6000~1,000명에 1명꼴씩 나타난다. 先天的인 精神薄弱이 되는 다운症候群(Downs syndrome)은 21번의 常染色體 한개가 많아 3개로 되어 있다. 先天的으로 손가락, 발가락이 구부러지는 異常症候群은 18번의 染色體가 3개이며, 5번째 染色體 일부가 缺失되면 갓난아이가 고양이 울음을 하는 異常症候(Cat crying syndrome)를 이룬다. 染色體 연구는 癌을 퇴치하는 연구의 일익을 담당하며, 화학물질, 바이러스, 放射能을 이용한 여러가지 연구실험이 실시되고 있으며, 異常的인 細胞分裂, 異常染色體에 관한 연구도 널리 추진되고 있다.

앞에서 설명한 기술방법을 통해서도 사람의 染色體 하나 하나를 정확하게 同定하기는 힘들다. 이러한 점을 보강하기 위해 1960년대에서 1970년대에 걸쳐서 다음의 세가지 방법이 개발되었다.

**Table 1. The syndrome due to aneuploidy of the autosomes**

Syndrome	Characteristics and incidence	Karyotype	Authors and years
Down's	abnormal phenotypes, mental deficiency, 1. 5/1000	47 XX or 47 XY, G <sup>+</sup> (95%)	Lejeune et al. 1959 Collmann & Stoller 1962
"	"	46 XX or XY, D-, t(DqGq) (less than 2%)	Richards 1967
"	"	46 XX or XY, G-, t(GqGq) (1%)	Soudek et al. 1968
"	"	mosaic of 46 XX or XY/47 XX or XY, G <sup>+</sup> (2.5%)	Richards 1967
Patau's	abnormal phenotypes, mental deficiency, 0.06-0.20/1000	47 XX or XY, D(13) <sup>+</sup>	Patau et al. 1960
"	" 0.12/1000	mosaic of 46 XX or XY/47 XX or XY, D(13) <sup>+</sup>	Zellweger & Abbo 1967 France et al. 1967 Green et al. 1968 Yu et al. 1970
Edward's	Very severe congenital anomalies, 0.15/1000	47 XX(or XY), E(18) <sup>+</sup>	Edward et al. 1960 Taylor 1969
"	"	48 XXX, E(18) <sup>+</sup>	Taylor 1970
(double trisomics)	high incidence(2-10%)	48 XXY, E(18) <sup>+</sup>	"
"	high incidence(2-10%)		
anti-mongolism (autosomal monosomy)	rather opposite of Down's syndrome, mental retardation	45 XX or XY with a deletion of a G(21)	Lejeune et al. 1964
Triploidy	chromatin negative, mental defect, intersexuality, very rare	69 XXY	Polani 1969
"	"	69 XXX	"
"	"	69 XYY	"
"	multiple anomalies, so rare	mosaic of 46(2n)/69(3n)	Schindler & Mikamo 1970
"	male formed boy, so rare	48 XXYY/71 XXXYY	Schmid & Vischer 1967
The 5p(Cat-cry)	mewing cry of affected babies, mental defect, 1/50,000~1/100,000	deletion of the short arm of chromosome No. 5	Lejeune et al. 1963 German et al. 1964 Warburton et al. 1969 Polani 1969
The 4p(Wolf-Hirschhorn)	no cat-cry, more profound defects than in the 5p. 1/165,000	deletion of the short arm of chromosome No. 4	Sidbury et al. 1964 Wolf et al. 1965 Taylor 1969
The Dq	Patau-like features, very rare	46 XX or XY with deletion of the long arm of D	Laurent et al. 1967 Taylor 1969
The 18p	mental deficiency, ocular anomalies, sporadic and rare	46 XX or XY with deletion of the short arm of chromosome No. 18	Grouchy et al. 1963 De Grouchy 1969 Fischer et al. 1970
The 18q	mental defect and other abnormalities, sporadic and rare	46 XX or with one-quarter to one-third of the long arm of chromosome No. 18	Grouchy et al. 1964 De Grouchy 1969
Ring autosome	various phenotypic abnormalities ranging from those characteristic of deletions to those of trisomies	ring D, E, and G	Polani 1969
Reciprocal translocation (Robertsonian translocation)	abnormal phenotypes, 0.5%	two chromosome exchange acentric fragments	Turpin et al. 1959 Court Brown 1967
Mosaic mongol	down-like features, much rare	46 XX/47 XX, 17 <sup>+</sup> or 18 <sup>+</sup>	La Marche et al. 1967

Table 2. The syndromes of sex chromosome aneuploidy

Syndrome	Characteristics and incidence	Karyotype	Authors and years
Klinefelter's(XXY)	male, seminiferous tubule dysgenesis, mental retardation, 1/1000	47, XXY	Jacobs & Strong 1959 Court Brown 1967
XXX	female, sexual abnormalities, mental deficiency, 1. 2/1000	47, XXX	Jacobs et al. 1956 Maclean et al. 1964
Turner's(XO)	female, ovarian dysgenesis short stature under 5 ft. mental retardation, 0. 4/1000	45, X	Ford et al. 1959 Maclean et al. 1964
XYY	male, tall stature, mental defect, antisocial behaviour, 1. 7/1000	47, XYY	Casey 1966 Ratcliffe 1970
Poly X	female, almost normal physically, mentally defective, so rare	48, XXXX	Telfer 1970
"	female, mentally defective, excessive rare	49, XXXXX	Keseree & Woolley 1963
Poly X, Y	male, feature of Klinefelter's syndrome, mental defective	48, XXXY	Alonsson et al. 1966
"	male, feature of Klinefelter's syndrome, severe mental defect	49, XXXXY	Alonsson et al. 1966
"	combined features of 47 XXY, 47 XYY, so rare	48, XYY	Casey et al. 1966
XY Female	testicular feminization with female external genitalia, 1/65. 000	46, XY	Mckusick 1966 Hamerton 1969
XX Male	Klinefelter's phenotype, very rare	46, XX no Y chromosome	Boczkowski et al. 1969
Structural abnormalities of the X chromosome	Turner's phenotype, rare	45, X abnormal X	Ford 1969
Duplication of the Y chromosome	symptoms of XYY syndrome,	47, XYY (a long Y chromosome)	El-Alfi 1970
Deletion of the Y chromosome	symptoms of the Turner's syndrome,	46, XY (deleted small Y fragmen)	Jacobs 1969
Y Isochromosome	immature female, normal testicular development	46, XY(a short metacentric Y)	Klevit 1963 Ross 1966
Dicentric	phenotypic female, ovarian dysgenesis	46, XY (dicentric Y)	Yunic 1965 Angell et al. 1970
Translocated Y chromosome	gonadal dysgenesis, very rare	mosaic of 45, X and 46 including D/Y	Federman et al. 1967

### 1. 自己放射法(Autoradiography)

放射性同位元素를 사용하여 특별히 만들어진 사진 필름을 통해서 RNA, 蛋白質, DNA의 代謝 양상을 추구하는데 쓰이는 방법으로 1960년대 초에 染色體 연구에 도입되었다. 同位元素로는 RNA 및 蛋白質에 대해서는  $^{14}\text{C}$ -uridine 이나 아미노산을 DNA 에는  $^3\text{H}$ -thymidine 을 사용한다. 이 방법을 통하여 染色體내 DNA 合成時期의 차이를 알아냄으로써 染色體同定에 큰 도움을 주고있다. 그러나 이 방법을 통해서도 사람의 染色體 46개 모두를 완전히 同定할 수는 없다.

앞에서도 말했지만 Cat crying 症候는 제 5번 染色體의 일부 缺失로 일어나게 되는데, 보통인 방법으로는 구별이 안될 정도로 제 5번 염색체와 제 4번 染色體가 비슷하여, 제 4번 染色體에도 部分缺失이 일어남으로써 별개의 異常症候를 일으킨다. 그런데 이 두 染色體는 DNA 合成時期가 약간 달라서 自己放射法으로 정확히 同定할 수 있다.

### 2. 螢光染色法(Quinacrine fluorescence staining method)

1968년 Caspersson 에 의해 개발된 방법으로 키나크

린(quinacrine) 또 키나크린·마스타드(quinacrine mustard)로 螢光染色을 해서 螢光顯微鏡으로 관찰하는 간단한 방법이다. 螢光染色에 의해 染色體의 특징인 부위가 선택적으로 강하게 螢光을 발해서 染色體 同定에 크게 도움을 주게 되었다. 染色體 중에 Y染色體는 전체로 螢光을 나타내서 특히 XYY 症候 감정을 아주 쉽게 해준다. 즉 보통인 남자에는 Y染色體가 1개 이지만, XYY 症候인 남자는 Y染色體 2개를 지니게 되어, 螢光을 발하는 Y染色體만 보고 판단이 된다. 또 分裂을 하고 있지 않은 細胞에서도 螢光을 발하는 F-小體(F-body)를 보아 감정할 수도 있다.

### 3. 分染法(Heating giemsa staining method)

1971년 Arrighi, Hsu 및 Yunis 그리고 1972년 Caballim 등에 의해 개발된 것으로 染色體를 김자(Giemsa)로 染色하는 도중 60~90°C 정도로 가열해 줌으로써 染色體 내에 여러 종류의 밴드(band)가 나타나게 되는데,

개개의 染色體에 따라 나타나는 밴드가 달라서 染色體 同定에 크게 도움을 준다. 이 방법을 통해서 사람의 染色體 46개를 완전히 同定할 수 있다. 밴드에는 G밴드, Q밴드, C밴드등이 구별된다.

끝으로 사람의 染色體異常으로 인해 나타나는 先天的인 異常症候로 현재까지 알려진 것을 총 망라하여, 다음과 같이 표를 만들어 보았다. (Table 1, 2) 표에서 異常症候가 나타나는 頻度도 가능한 한 찾아 기입했는데, 연구된 케이스가 아주 적어서 頻度를 내기가 힘든 것은 회귀하다는 등의 말로 표현했다. 또 核型分析에 있어 G+는 G그룹의 染色體가 1개 많아 三體(trisomy)를 이루는 경우이고, D-, t(Dq Gq)는 D그룹의 染色體 1개가 보이지 않고 D그룹 染色體의 長腕과 G그룹 染色體의 長腕이 서로 轉位(translocation)를 일으킨 경우이다. 이러한 경우는 染色體數 전체로는 변동이 없다. 끝으로 저자와 연대는 그에 관한 최초의 연구에 관한것을 택했다.