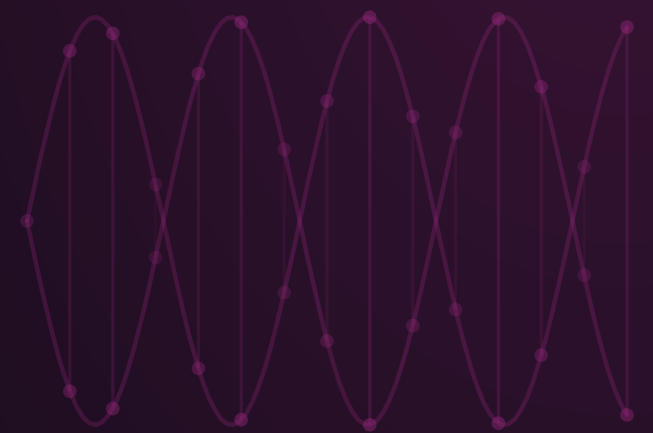


# 레슨: 유전자 한 쪽이 고장 나면 왜 효소의 94%를 잃는가



화학

생명과과학

보건

만 16세+

중급

학생 한 명당 동전 하나로 하는 무료 화학 Lesson입니다. 유전자 두 복사본 중 하나가 고장 나면 무엇을 잃느냐고 물으면 학급은 절반이라고 답합니다. 이 효소에서는 94%이고, 학생들이 12분 만에 직접 계산해 낼 수 있으며, 이유는 DNA가 아니라 단백질의 모양에 있습니다.

자유롭게 읽고, 쓰고, 고쳐 쓰실 수 있습니다. 계정도, 구매도, 수집되는 정보도 없습니다.

전체 레슨과 그림, 갱신본: <https://www.mygenelog.com/ko/updates/lesson-one-letter-four-subunits>

이 자료는, 단백질 구조를 다루는, 바로 쓸 수 있는 화학 Lesson입니다. 어느 학교·칼리지·대학에서나 자유롭게 쓰고 고치실 수 있습니다. 저희에게서 살 것도, 계정도, 누구에게서든 수집하는 데이터도 없습니다.

- 수준: 만 16세부터 학부까지. 유전자, 대립유전자, 유전형이라는 말은 안다고 가정합니다. 효소에 대해서는 “반응을 빠르게 만드는 단백질” 이상을 가정하지 않습니다.
- 시간: 45-55분. 활동 자체는 12분쯤 걸립니다.
- 준비물: 학생 한 명당 동전 하나와 적을 것. 그것이 전부입니다.
- 다루는 내용: 여러 소단위로 이루어진 효소, 우성과 열성이 왜 DNA가 아니라 단백질에 대한 진술인지, 속도결정단계와 대사산물이 쌓이는 이유, 우성음성(dominant-negative) 변이, 대립유전자 빈도, 그리고 단백질 하나가 왜 문헌에서 두 개의 잔기 번호를 갖는지.

## 여기서 시작합니다: 맞지 않던 계산

1980년대에 이미 알코올 홍조 반응 — 조금만 마셔도 얼굴과 목이 붉어지고, 심장이 뛰고, 머리가 아픈 것 — 은 잘 알려져 있었고 분명히 집안 내림이었습니다. 화학도 알려져 있었습니다. 술을 마시면 몸은 두 가지를 순서대로 합니다. 에탄올을 아세트알데히드로 바꾸고, 그다음 아세트알데히드를 아세트산으로 바꿉니다. 불쾌한 쪽은 아세트알데히드입니다. 홍조가 나는 사람은 그것이 쌓입니다.

그런데 유전 방식이 맞지 않았습니다. 아세트알데히드를 치우는 효소는 ALDH2인데, 홍조가 나는 사람 상당수가 ALDH2 유전자의 멀쩡한 복사본을 하나 가지고 있었습니다. 정상 복사본이 하나면 효소는 절반이 있어야 하고, 대부분의 효소에서 절반이면 넉넉히 충분합니다. 이 사람들은 괜찮아야 했습니다. 괜찮지 않았습니다.

1989년, 인디애나폴리스의 한 연구진이 단백질 소단위의 서열을 읽고 결함을 찾았습니다 — 487번 자리에

글루탐산이 있어야 할 곳에 라이신이 있었습니다. 이들은 간 24개의 유전형을 확인하고 효소 활성과 맞춰 본 뒤, 고장 난 효소치고는 이상하게 들리는 결론에 도달했습니다. 고장 난 대립유전자가 우성이다.

이유는 유전자에 있지 않습니다. 단백질의 모양에 있고, 학생들이 동전 하나로 12분 만에 계산해 낼 수 있습니다.

## 이렇게 하세요

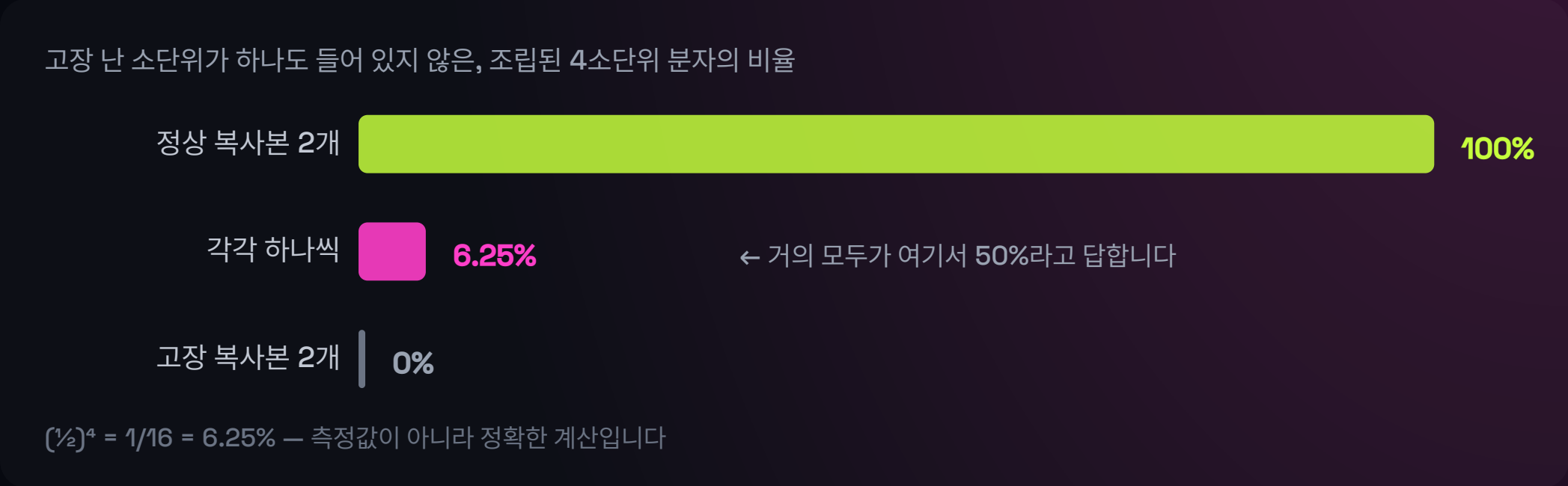
1. 아무것도 설명하기 전에 먼저 예측을 받으세요. “어떤 사람이 유전자의 정상 복사본 하나와 고장 난 복사본 하나를 가지고 있습니다. 작동하는 효소를 얼마나 가지고 있을까요?” 답을 칠판에 적으십시오. 거의 모든 학급이 50%라고 답하고, 거의 모든 학급이 여덟 배만큼 틀립니다.
2. 이제 빠져 있던 사실 하나를 알려 주십시오. ALDH2는 단백질 사슬 하나로 작동하지 않습니다. 동일한 사슬 네 개가 모여 분자 하나를 이루고 — 동종사량체(homotetramer)입니다 — 조립된 분자는 넷이 모두 온전해야 작동합니다. 넷 중 하나만 잘못돼도 그 조립체 전체를 버립니다. 결정적으로, 두 복사본을 다 가진 세포는 두 종류의 소단위를 모두 만들고 그것을 골라내지 않습니다. 네 자리 각각이 무작위로 채워집니다.
3. 분자를 만드십시오. 분자 하나는 동전 4회 던지기입니다. 앞면 = 정상 복사본에서 온 소단위. 뒷면 = 고장 난 복사본에서 온 소단위. 넷이 모두 앞면일 때만 그 분자가 작동합니다. 학생마다 16개의 분자를 만듭니다 — 64회 던지기, 10분쯤 걸립니다.
4. 세기 전에 대조군을 먼저 돌리십시오. 정상 복사본을 두 개 가진 사람에게 같은 활동이 어떻게 되는지 물으십시오. 던질 것이 없습니다. 모든 소단위가 정상이므로 모든 분자가 작동합니다, 100%. 이것이 중요합니다 — 이 모형이 작은 숫자가 나오도록 짜여 있지 않다는 것을 보여 주기 때문입니다. 잘못될 것이 있을 때만 작은 숫자가 나옵니다.
5. 학급 합계를 세십시오. 작동한 분자 ÷ 전체 분자. 30명이 각자 16개씩 만들면 480개이고, 그중 30개쯤이 작동할 것입니다.
6. 칠판의 답과 대조해 계산하십시오.  $(\frac{1}{2})^4 = 1/16 = 6.25\%$ . 50%가 아닙니다. 두 복사본 중 하나가 고장 나면 효소의 약 94%를 잃습니다.
7. 그다음, 이것을 확률이 아니라 화학으로 만드는 질문을 하십시오. ALDH2가 6%로 돌아가고 그 앞의 효소가 100%로 돌아가고 있다면, 그 사이에 있는 분자는 어떻게 됩니까? 학생들이 답하게 두십시오. 그 답이 곧 홍조 반응입니다.

이 수업의 경계는 평소보다 더 중요합니다.

학생에게 홍조가 나는지, 가족이 그런지, 술을 마시는지 묻지 마십시오. 홍조 반응은 눈에 보이고, 그래서 학급이 한 사람을 향하기 딱 좋은 형질입니다 — 다른 유전 형질과 달리 누가 가졌는지 모두가 볼 수 있습니다. 단백질 이야기로 유지하십시오. 교실 안 사람에 대해서는 아무것도 세지 말고, 유전·건강 데이터를 수집하지 말고, 명단을 만들지 마십시오.

그리고 건강에 관한 부분은 분명히 말하십시오. 그것을 빼놓은 알코올 대사 수업은 해를 끼치기 때문입니다. 이 내용은 누구에게도 음주를 더 안전하게 만들어 주지 않습니다. 이 변이를 가진 사람에게는 오히려 반대이며, 꾸준히 마실 경우 식도암 위험이 상당히 올라갑니다. 여기 있는 어떤 내용도 누군가를 검사할 이유가 되지 않습니다.

# 학생들이 방금 계산한 것

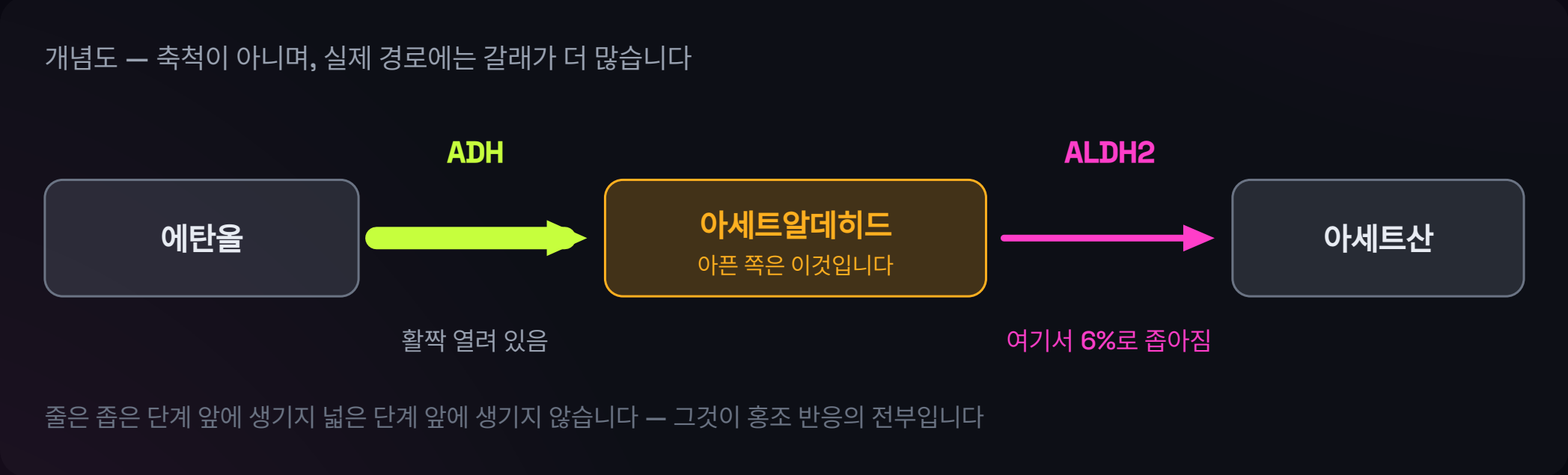


가운데 막대가 이 수업입니다. 두 복사본 중 하나가 고장 나면 효소의 절반이 아니라 거의 전부를 잃습니다. 분자 하나에 정상 소단위 네 개가 필요한데, 소단위는 두 복사본에서 무작위로 오기 때문입니다.

이것이 우성음성(dominant-negative) 변이입니다. 우성과 열성을 퍼넷 사각형에 붙은 이름표로만 만나 온 학생에게는 이름을 붙여 줄 값어치가 있습니다. 고장 난 소단위는 그저 쓸모없는 것이 아닙니다. 자기가 들어간 조립체를 모두 망가뜨리기 때문에 적극적으로 파괴적입니다 — 나머지 셋이 완벽한 조립체까지 포함해서 말입니다.

또 학생들이 반쯤 믿고 있는 것을 정리해 줍니다. 우성과 열성은 DNA가 아니라 단백질에 대한 진술입니다. 이 변이에서 유전자 수준으로 우성인 것은 아무것도 없습니다. 단백질이 마침 네 부분으로 지어졌기 때문에 우성이 된 것입니다. 같은 돌연변이를 가진 다른 효소가 사슬 하나로 작동한다면 그것은 열성일 것입니다.

# 왜 쌓이는 것이 아세트알데히드인가



한 가지를 말하기 위한 개념도입니다. 두 단계 경로가 막히면, 쌓이는 것은 느린 단계 앞에 있는 물질입니다. 알코올은 쌓이지 않습니다. 아세트알데히드가 쌓입니다.

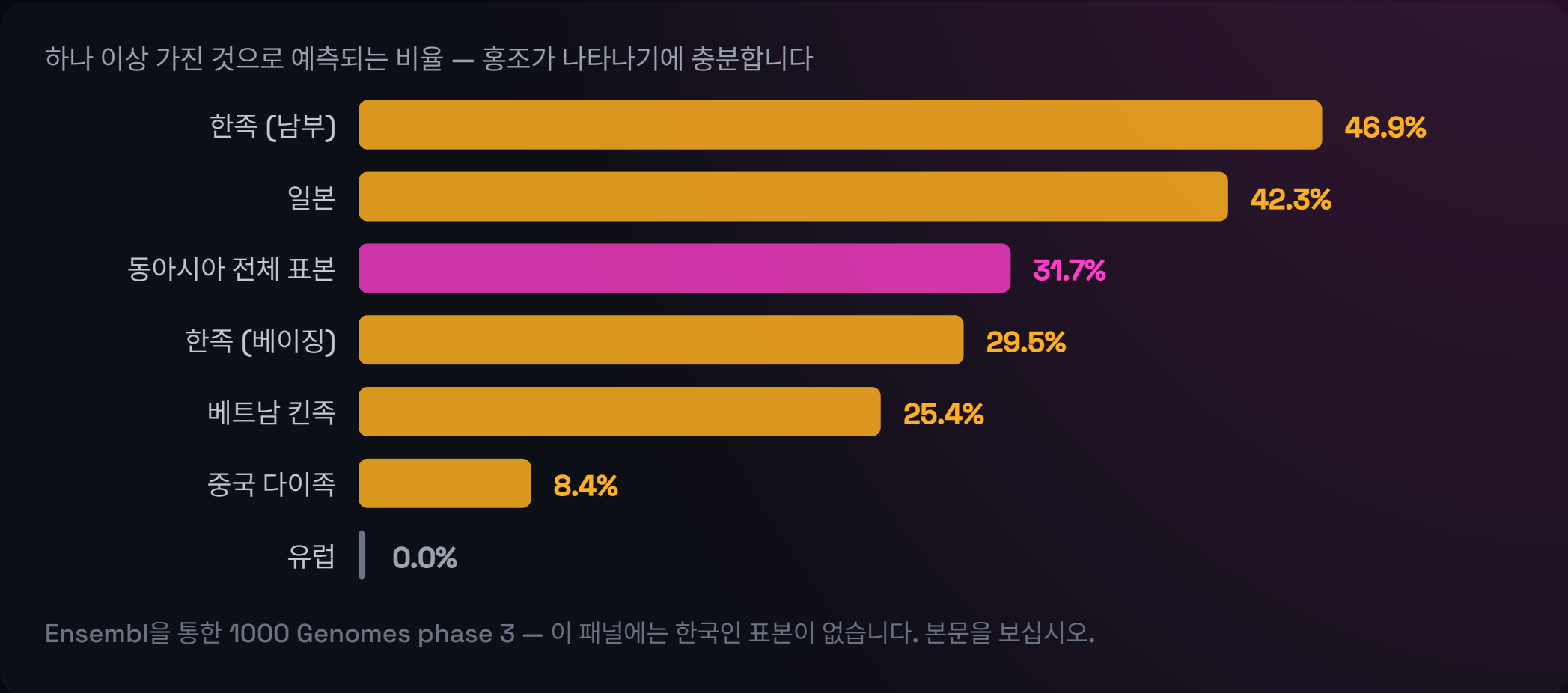
이 수업의 두 번째 요점은 경로 일반에 대한 것이고, 학생들이 자주 거꾸로 알고 있기 때문에 짚어 줄 값어치가 있습니다.

알코올은 쌓이지 않습니다. 에탄올을 아세트알데히드로 바꾸는 단계는 손상된 단계가 아닙니다. 쌓이는 것은 느린 단계 앞에서 기다리는 것이고, 여기서는 아세트알데히드입니다 — 단백질 및 DNA와 부가물을 만드는 반응성 화합물입니다. 홍조와 두근거림과 두통이 그것의 느낌입니다.

학생들에게 일반화해 보라고 하십시오. 느린 지점이 하나 있는 어떤 파이프라인에서든, 줄은 어디에 생깁니까? 무언가를 기다려 본 학생이라면 이미 답을 알고 있고, 요점은 화학도 다르지 않다는 것입니다.

## 실제 데이터: 누가 가지고 있는가, 그리고 정직한 공백 하나

이 변이는 rs671입니다. 공개된 대립유전자 빈도가 예측하는 값은 다음과 같습니다.



센 것이 아니라 계산한 값입니다. rs671의 공개된 대립유전자 빈도에서  $1 - (1 - q)^2$ 로 구했습니다. 교과서라면 같은 칸에 넣었을 두 집단 — 중국 다이족 8.4%와 남부 한족 46.9% — 이 다섯 배 차이입니다.

이 그림에서 멈춰 볼 만한 것이 둘 있습니다.

첫째, 한 지역 안에서의 차이. 중국 다이족 8.4%와 남부 한족 46.9%는 다섯 배 차이이고, “동아시아인에게 흔하다”고 적는 교과서는 그것을 완전히 감춥니다. 집단 이름표는 아주 많은 변이를 담고 있는 그릇입니다.

둘째, 공백. 1000 Genomes 패널에는 한국인 표본이 없습니다. 서울의 학급은 위 그림에서 자기 자신을 찾을 수 없고, 어떤 계산으로도 그것을 메울 수 없습니다 — 그 숫자가 이 참조 자료에 수집되어 있지 않을 뿐입니다. 짚어 주십시오. 앞으로 참조 데이터를 읽으며 일하게 될 학생에게 이 페이지에서 가장 쓸모 있는 이야기이고, 같은 공백이 매번 다른 자리에 있습니다.

## 단백질 하나, 번호 두 개

고학년 학급이라면 5분쯤 쓸 만한 작은 이야기입니다. 논문을 헛갈리지 않고 읽는 법을 가르쳐 주기 때문입니다.

1989년 논문은 이 변이를 Glu487Lys라고 부릅니다. 요즘 임상 데이터베이스는 Glu504Lys라고 부릅니다. 둘 다 맞고, 똑같은 하나의 변화를 가리킵니다.

ALDH2는 미토콘드리아 안에서 일하는데, 미토콘드리아로 갈 단백질은 앞쪽에 여분의 구간을 달고 만들어집니다 — 주소 딱지 역할을 하다가 도착하면 잘려 나가는 표적서열입니다. 단백질을 만들어진 상태의 처음부터 세면 그 잔기는 504번입니다. 최종 상태의 처음부터 세면 487번입니다. 차이는 주소 딱지의 길이입니다.  $504 - 487 = 17$ 개 잔기입니다.

## 아직 끝나지 않은 논쟁

이 대립유전자는 좋은 것입니까, 나쁜 것입니까? 정직한 답은 가진 사람이 무엇을 하느냐에 전적으로 달려 있다는 것이고, 그래서 이것은 정말로 곤란한 사례입니다.

“보호적”이라는 쪽: 홍조는 불쾌하므로 홍조가 나는 사람은 평균적으로 덜 마시고, 덜 마시는 것은 과음이 일으키는 모든 것으로부터 보호합니다. 해로운 행동을 불쾌하게 만드는 변이는 어떤 약도 하지 못하는 일을 하고 있는 것입니다.

“해롭다”는 쪽: 그럼에도 마시는 사람 — 회식에서, 직장에서, 분위기에 밀려서 — 에게는 아세트알데히드가 천천히 빠지고, 노출이 길어지고, 식도암 위험이 상당히 올라갑니다. 이 변이는 행동을 실제로 바꾸는 데 성공할 때만 보호적이며, 그것이 성공하는지는 화학이 아니라 부분적으로 문화의 문제입니다.

그다음은 더 어려운 질문이고, 고학년이라면 충분히 다룰 수 있습니다. 이것을 검사해야 합니까? 결과는 술을 마시는 사람에게 조언을 바꿔 놓을 것입니다. 동시에 술이 업무의 일부인 문화에서, 고용주나 가족이 물어볼 수 있는 무언가로 사람에게 딱지를 붙이는 일이기도 합니다. 양쪽 모두를 주장해 보게 하십시오. 건네줄 정답은 없습니다.

## 질문

### 몸풀기

1. 문제가 알코올을 분해하는 경로의 한 단계인데, ALDH2가 손상된 사람에게서 왜 알코올이 쌓이지 않습니까?
2. 학급은 분자를 만들었고 열여섯 개 중 하나쯤이 작동했습니다. 16이라는 숫자는 어디에서 나오니까?
3. 이 활동에서 대조 조건은 무엇이었고, 그것이 없었다면 무엇을 잘못 결론지었겠습니까?

### 본문제

1. 이 변이가 왜 우성인지, DNA를 한 번도 언급하지 않고 설명하십시오.
2. ALDH2가 넷이 아니라 두 개의 소단위로 된 효소라고 해 봅시다. 한 복사본이 고장 난 사람에게서 분자의 몇 분의 몇이 작동하겠습니까? 사슬 하나짜리라면요? 이것은 우성이 어디에서 오는지에 대해 무엇을 말해 줍니까?
3. 중국 다이족 수치는 8.4%이고 남부 한족 수치는 46.9%입니다. 둘 다 동아시아로 분류됩니다. 어떤 변이가 “동아시아인에게 흔하다”고 적힌 교과서 문장을 어떻게 다루어야 합니까?
4. 같은 변화가 1989년에는 Glu487Lys, 지금은 Glu504Lys로 불립니다. 차이를 설명하고, 왜 17이 그 둘을 잇는 숫자인지 말하십시오.

### 더 나아가기

1. 6.25%라는 값은 세포가 두 소단위를 같은 양으로 만들고 무작위로 조립한다고 가정합니다. 둘 중 어느 가정이 더 틀리기 쉽다고 보십니까? 어떻게 확인하겠습니까? 고장 난 소단위가 조금 더 빨리 만들어진다면 예측값은 어떻게 됩니까?
2. 효소를 6%로 떨어뜨리는 변이는 효소에 따라 치명적일 수도, 사소한 불편일 수도, 보호적일 수도 있습니다. 무엇에 달려 있습니까? 병목이 얼마나 큰 피해를 주는지 정하는 경로의 성질들을 말해 보십시오.
3. 이 대립유전자는 지금도 자연선택을 받고 있습니까? 양쪽 방향을 모두 고려하고 — 음주를 줄여 알코올 관련 질환을 줄이고, 그럼에도 마시는 사람에게는 암 위험을 높입니다 — 답하려면 무엇을 측정해야 하는지 말하십시오.

4. 이 빈도 패널에는 한국인 표본이 없습니다. 그 공백을 책임 있게 메울 가장 작은 연구를 설계하십시오. 누구를 모집해야 하고, 그들에게 무엇을 알려야 하며, 그 뒤에 시료로 무엇을 하지 않아야 합니까?

### 교사용 메모 — 각 질문이 향하는 곳

1. 줄은 느린 단계 앞에 생깁니다. 에탄올 단계는 영향을 받지 않아 제 속도로 돌아가므로 에탄올은 정상적으로 소비되고, 아세트알데히드는 정상적으로 만들어져 느리게 제거됩니다. 학생이 “알코올이 쌓인다”고 말한다면, 그것이 이 그림이 존재하는 이유인 오해입니다.
2. 독립적인 자리 네 개, 각각 두 가지 결과, 유리한 조합 하나:  $2^4 = 16$ . 수형도로 도달하는 학생도 있고 곱셈 법칙으로 도달하는 학생도 있습니다. 둘 다 소리 내어 들어 볼 값어치가 있습니다.
3. 정상 복사본 두 개인 경우, 곧 100%입니다. 그것이 없으면 모형이 작은 답을 내도록 짜인 것처럼 보입니다. 대조군이 일반적으로 하는 일이 바로 이것이라고 분명히 말해 주십시오. 시시한 결과가 참일 때 그 방법이 시시한 결과를 낼 수 있음을 보여 주는 것입니다.
4. 기대하는 답: 결합 있는 소단위가 자기가 들어간 조립체를 모두 망치므로, 두 종류를 다 만드는 세포는 대부분의 분자를 버리게 된다. 우성은 단백질이 어떻게 지어졌는가의 성질입니다. “그 대립유전자가 더 세다”로 가는 학생은 아직 도달하지 못한 것입니다.
5. 이량체:  $(\frac{1}{2})^2 = 25\%$ . 사슬 하나: 50%이고, 그 변이는 열성이 됩니다. 여기서는 소단위 개수가 곧 우성의 기전이며, 그것이 일반화되는 생각입니다.
6. 대략적인 분류로 취급하고, 실제로 문제가 되는 집단의 숫자를 찾아보는 것. 잘하는 학생은 이것이 한 집단에서 만든 참고치를 다른 집단에 적용하는 문제와 같다는 것을 알아챌 것입니다.
7. 미토콘드리아 표적서열, 잔기 17개, 도착하면 잘려 나감. 전구체 번호 대 성숙형 번호입니다. 두 논문이 정확히 일치하는데도 학생이 서로 다르다고 생각하게 만드는 종류의 것입니다.
8. 무작위 조립 쪽이 더 안전한 가정이고, 같은 양이라는 쪽이 더 흔들립니다. 그리고 그것은 측정할 수 있습니다. 고장 난 소단위가 더 많다면 작동 비율은 6.25% 아래로 떨어집니다. 잘하는 학생은 이형접합자에서 관찰된 활성이 이 모형의 예시가 아니라 검정이라는 것을 알아챌 수도 있습니다.
9. 그 효소에 여유 용량이 얼마나 있는지, 기질이 독성인지, 그 단계를 우회하는 두 번째 길이 있는지, 기질이 얼마나 빨리 도착하는지에 달려 있습니다. 어떤 “고장 난” 효소가 왜 사람에게 아무 일도 일으키지 않는지에 대한 일반 이론입니다.
10. 정해진 답이 없고, 그것이 요점입니다. 무엇을 측정해야 하는지로 밀어붙이십시오. 생식 연령의 사망률, 자녀 수, 그리고 음주가 흔한 집단에서 그 둘이 유전형에 따라 다른지. 빈도만으로는 답할 수 없습니다.
11. 동의, 목적 제한, 시료의 이후 처리, 누가 무엇을 위해 재사용할 수 있는지. 학급이 과학은 풀고 동의는 빼놓은 연구를 설계한다면, 그것이 나눌 이야기입니다. 참고로 이 사이트의 답은, 누구의 유전체도 수집하지 않는다는 것입니다.

## 더 나아가기

- ALDH2 결핍 — 식도암 위험에 대한 근거와 그 출처를 포함한 전체 페이지.
- rs671과 rs1229984 — ALDH2 변이, 그리고 그 앞쪽 효소의 변이입니다. 같은 경로를 반대편에서 바꿉니다. 9번 질문의 심화로 좋습니다.
- Lesson: 기준선 — 발표된 연관이 왜 진짜가 아닐 수 있는지에 대한 짝 수업입니다. 그쪽도 동전으로 합니다.
- SNP란 무엇인가 — 학급에 용어가 먼저 필요하다면.

자유롭게 쓰십시오. 인쇄하고, 복사하고, 잘라 쓰고, 학습지에 옮기고, 번역하고, 질문을 바꾸십시오. 허락받을 것도 낼 돈도 없습니다. 출처를 밝히신다면 mygenelog.com이면 충분합니다.

수업에 써 보시고 잘 안 되는 부분이 있으면 알려 주십시오 — 저희에게는 감사 인사보다 그 편이 값집니다.