

움직이는 유전체 — 단일세포 4D 유전체 연구동향

- ◇ 최근 단일세포·멀티오믹스 기술로 인체 전반, 뇌 노화·알츠하이머병, 심장발달·심부전, B세포 면역반응의 유전체 구조를 지도화한 논문들이 Science 스페셜 이슈로 다뤄짐. 이들 논문에서 유전체 접힘은 세포 정체성과 유전자 발현을 조절하며, 질환에서는 구조가 재편되거나 약화되는 것을 확인

▶ 주요 출처 : Science, Genome in Motion: Mapping the nucleus in health, 2026.7.23

■ 2015년 시작된 4D Nucleome 프로그램(4DN)*의 단일세포·질환조직 성과를 Science 스페셜 이슈에서 소개

* 미국 NIH의 Common Fund 프로그램 중 하나로 2015년에 시작, 세포핵 안에서 유전체가 3차원적으로 어떻게 접히고 배치되는지, 그리고 그 구조가 시간에 따라 어떻게 변화하는지를 규명하는 범NIH 연구 프로그램

- 유전체는 정적인 것이 아니라 핵 안에서 접히고·고리를 만들고·재배열되는 동적 3차원 구조를 형성

- 이 공간적 구조가 언제·어디서 유전자가 발현되는지를 조절하며, 발달·노화·질환에 따라 시간적으로 변화하여 '4D nucleome (4DN)'으로 정의

※ 4DN의 핵심 개념은 같은 DNA라도 핵 안에서 어떻게 접히느냐에 따라 발현되는 유전자가 달라진다는 것임

- 기존의 유전체 연구가 주로 DNA 서열 → 유전자 발현 → 질병이라는 비교적 선형적인 구조였다면,

- 4DN 연구는 DNA 서열 ↔ 후성유전체 ↔ 3D 유전체 구조 ↔ 세포 상태 ↔ 조직 기능·질환이라는 다층적 구조를 제시

- NIH는 유전체 공간적 구조를 대규모로 규명하기 위한 데이터·도구·기술 개발을 지원하는 4DN 프로그램을 Common Fund의 하나로 추진

- 1단계에서 수천 개 공개 데이터세트와 수십 개 소프트웨어 패키지를 구축하고, 2단계는 단일세포 해상도와 질환 관련 조직으로 확장



* Science 스페셜 이슈 표지(Vol 393, Issue 6809, 2026.7.23)

■ 이번 컬렉션은 인체 다조직, B세포, 심근세포, 심부전, 알츠하이머병, 인간 해마 노화를 하나의 3D 유전체 프레임으로 연결한 6편의 논문을 다룸

① 인체 전반*의 3D 유전체·DNA 메틸화 기준지도 구축

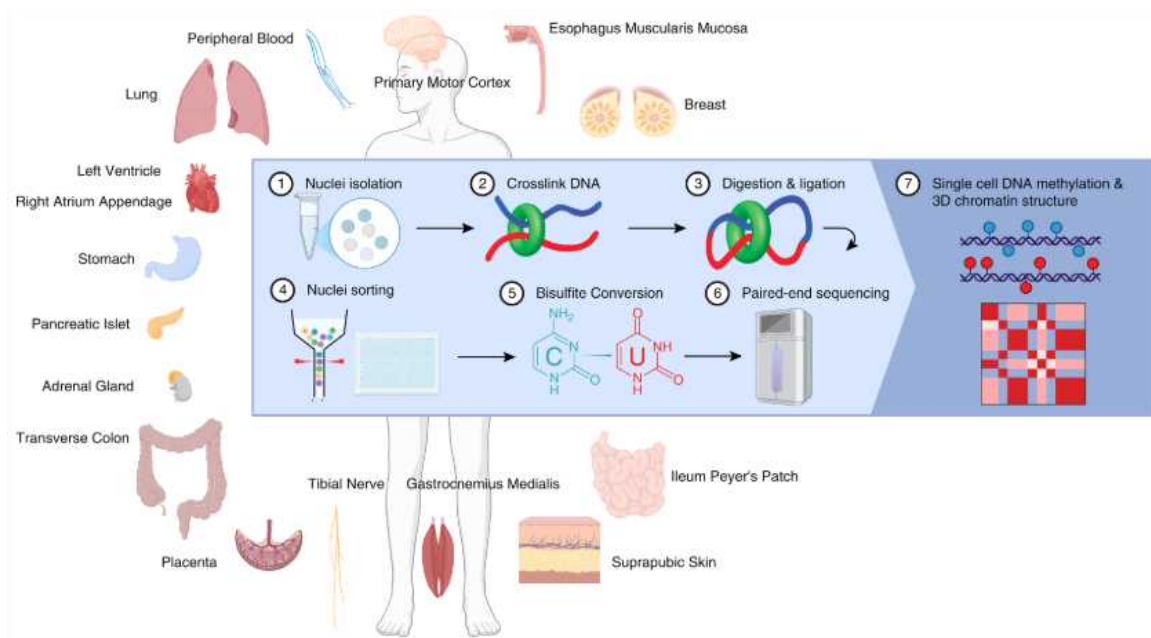
* 16개 조직 · 86,689개 단일세포핵 · 35개 주요 유형 · 206개 세부 유형

- 부신, 유방, 폐, 척도, 혈액, 태반, 대뇌운동피질, 심장, 근육, 신경, 위·장 등 16개 인체 조직의 세포 유형별 기준지도를 구축

※ DNA 메틸화와 3D 유전체 구조가 세포 정체성에 대해 서로 다른 정보를 제공하며, 일부 세포에서는 분화상태 사이의 전환 가능성을 포착

- 향후 특정 질환이나 노화 조직에서 나타나는 3D 유전체 변화를 정상 세포 유형과 비교할 수 있는 인체 기준 atlas를 제시

< snm3C-seq을 이용한 인체 3D 유전체·DNA 메틸화 아틀라스 >



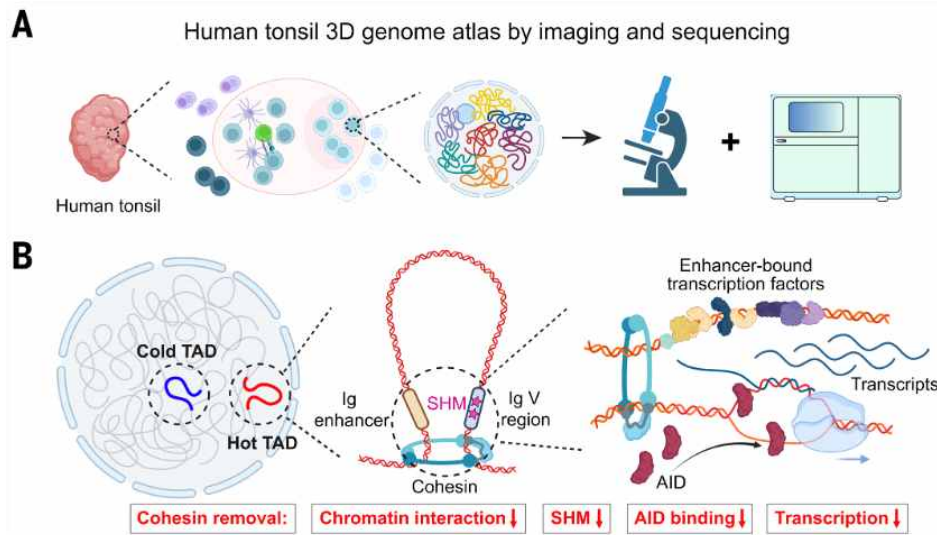
¶ 16개 인체 조직에서 세포핵을 분리한 후 단일세포핵 methyl-3C sequencing(snm3C-seq)을 이용해 하나의 세포핵에서 DNA 메틸화와 3D 염색질 접촉을 동시에 측정

출처 : Science, Human body single-cell atlas of three-dimensional genome organization and DNA methylation, 2026.7.23.

② B세포의 항체 다양화를 조절하는 3D 유전체 구조 규명

- 항체의 다양성과 친화도를 높이는 체세포 과변이(somatic hypermutation, SHM)가 3D 유전체 구조에 의해 어떻게 조절되는지를 분석
- 3D 유전체 구조 이상이 면역반응 저하뿐 아니라 SHM의 잘못된 표적화에 따른 염색체 전좌와 B세포 림프종 발생에도 관여할 가능성을 제시

< 사람 편도 B세포의 3D 유전체 지도와 체세포 과변이 조절기전 >



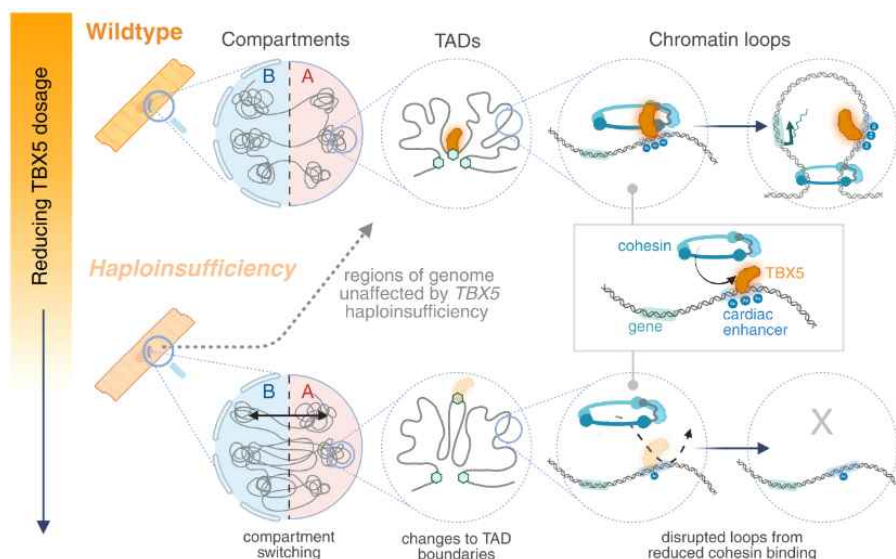
¶ Sequencing 기반 Droplet Hi-C와 imaging 기반 3D 유전체·전사체 분석기술을 결합해 사람 편도 조직의 단일세포 3D 유전체 지도를 구축하고(A), cohesin 제거에 따른 염색질 접촉·SHM·AID 결합·전사활성의 감소를 제시(B)

출처 : Science, A 3D genome atlas of human tonsil and the role of loop extrusion in B cell somatic hypermutation, 2026.7.23.

③ 심장 전사인자 TBX5의 양에 따라 변화하는 3D 유전체 구조

- 선천성 심장질환과 관련된 심장 계통 특이적 전사인자 TBX5의 유전자 발현량이 심근세포의 3D 유전체 형성에 미치는 영향을 분석
- 전사인자 유전자 발현량 감소가 단순한 유전자 발현량 변화에 그치지 않고, 세포 계통 특이적인 3D 유전체 구조 전체를 교란하여 선천성 심장질환을 유발할 수 있는 기전을 제시

< TBX5 유전자 용량 감소에 따른 심근세포 3D 유전체 구조 변화 >



¶ 정상 심근세포에서는 TBX5와 cohesin이 심장 enhancer의 loop 형성을 지원하지만, TBX5 양이 감소하면 compartment 전환, TAD 경계 변화 및 chromatin loop 소실이 단계적으로 증가

출처 : Science, Dose-dependent sensitivity of human three-dimensional chromatin to a heart disease-linked transcription factor, 2026.7.23.

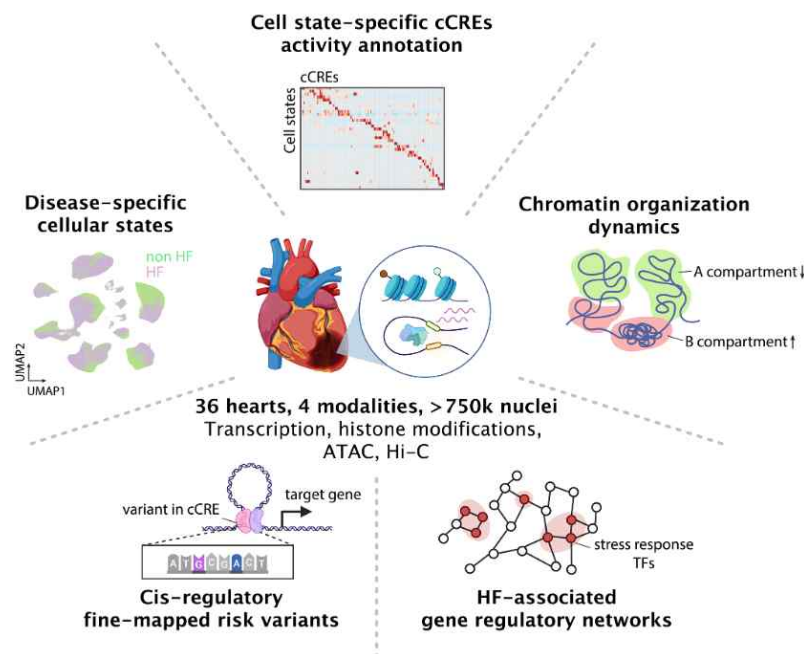
④ 심부전에서 세포 유형별 유전자 조절망과 3D 유전체의 동시 재편 확인

- 인간 심장의 모든 주요 방을 대상으로 전사체, 염색질 접근성, 히스톤 변형 및 3D 염색질 구조를 통합 분석

※ RNA와 염색질 접근성을 동시에 측정하는 10x Multiome, RNA와 히스톤 변형을 분석하는 Droplet Paired-Tag, 단일세포 3D 구조를 분석하는 Droplet Hi-C를 적용

- 심근세포와 섬유아세포에서 유전자 조절 프로그램이 크게 재편되고 정상과 질환을 잇는 중간 세포 상태가 확인
- 심부전 관련 유전적 위험변이는 심근세포의 활성 조절요소에 집중되어 있으며, 장거리 염색질 접촉을 통해 표적 유전자에 영향을 미치는 것으로 분석

< 심부전에서 나타나는 다층적 유전자 조절 및 3D 유전체 변화 >



¶ 36개 인간 심장의 네 가지 오믹스 데이터를 통합해 질환 특이적 세포상태, 세포상태별 조절요소, chromatin organization, 위험변이 및 유전자 조절망을 연결

출처 : Science, Single-cell multiomics and chromatin structure reveal gene-regulatory dynamics in heart failure, 2026.7.23.

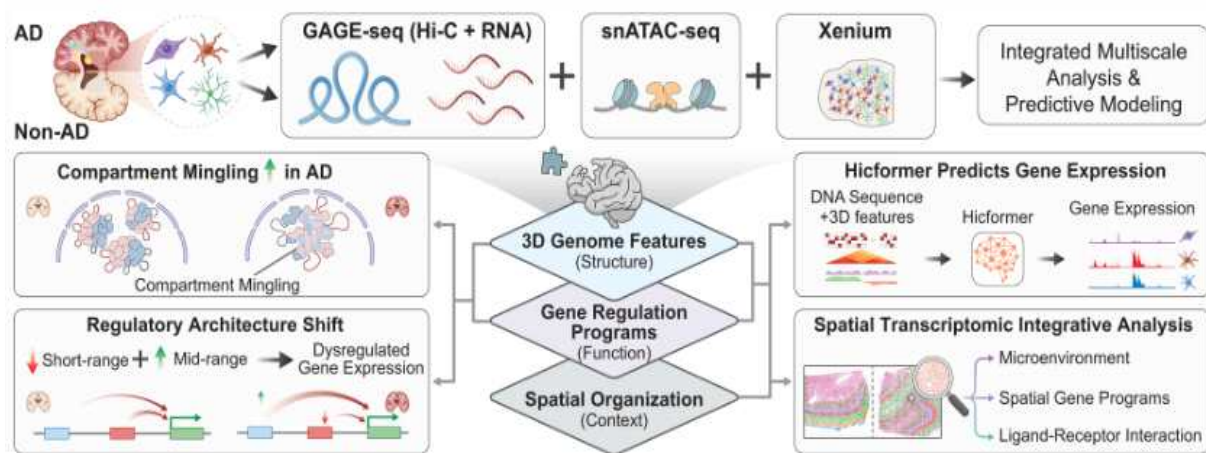
⑤ 알츠하이머병에서 3D 유전체와 유전자 발현·조직 공간의 연계 규명

- 같은 단일세포에서 유전자 발현과 3D 염색질 접촉을 동시에 분석하는 GAGE-seq를 적용해 알츠하이머병 관련 유전체 구조 변화를 분석

- GAGE-seq 결과를 chromatin accessibility 및 Xenium 공간전사체 데이터와 통합해 3D 유전체 변화가 유전자 발현뿐 아니라 조직 내 세포 이웃과 공간적 유전자 프로그램의 변화로 이어짐을 제시

※ transformer 기반 예측모델인 Hicformer 분석 결과, DNA 서열 정보에 3D 유전체 특징을 추가하면 알츠하이머병 관련 세포유형별 유전자 발현 변화를 더 잘 예측하는 것으로 조사

< 알츠하이머병의 3D 유전체-전사체-공간조직 통합 분석 >



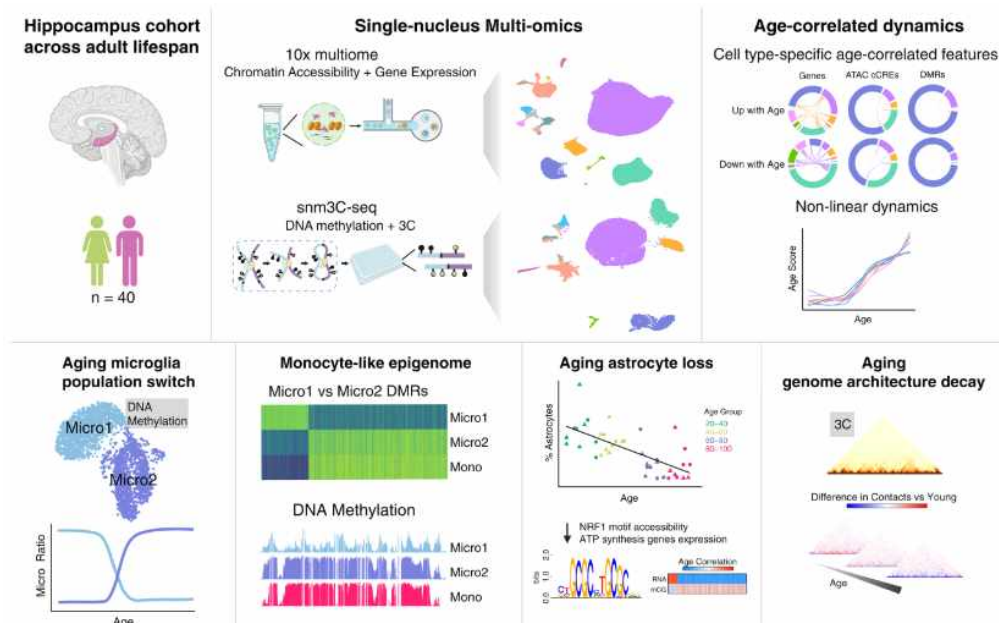
¶ GAGE-seq, snATAC-seq, Xenium 및 Hicformer를 통합하여 알츠하이머병의 compartment 혼합, 조절구조 변화, 유전자 발현 이상 및 조직 내 세포 미세환경 변화를 연결

출처 : Science, Single-cell multiomics connects 3D genome and transcriptome alterations in Alzheimer's disease, 2026.7.23.

⑥ 인간 해마 노화에 따른 후성유전체 및 3D 유전체 재프로그래밍 규명

- 학습과 기억에 중요한 인간 해마를 대상으로 성인 생애 전반에 걸친 단일세포 수준의 노화 변화를 분석
 - ※ 10x Multiome으로 유전자 발현과 염색질 접근성을, snm3C-seq으로 DNA 메틸화와 3D 유전체 구조를 측정
- 노화에 따른 변화는 일정하게 누적되는 선형적 과정이 아니라, 약 50~75세 사이에 주요 전환이 나타나는 비선형적 과정으로 확인
 - ※ 배아 난황낭에서 유래한 뇌 상주 미세아교세포가 감소하고, 말초혈액 단핵구와 유사한 후성유전체 특성을 가진 염증성 미세아교세포 집단이 증가
- 이러한 계통 변화는 유전자 발현만으로는 뚜렷하지 않았으나 세포의 계통 기억을 보존하는 DNA 메틸화에서 명확하게 포착
- 노화를 단순한 유전자 발현 변화가 아니라, 세포 구성 변화와 면역세포 전환, 대사기능 저하 및 유전체 공간 질서 약화가 함께 진행되는 과정으로 제시

< 인간 해마 노화의 단일세포 멀티오믹스 분석 >



¶ 성인 40명의 해마에서 다중 오믹스를 분석하여 노화 관련 조절요소 변화, 미세아교세포 집단 전환, 단핵구 유사 후성유전체, 성상세포 감소 및 3D 유전체 구조 약화를 제시

출처 : Science, Epigenetic and 3D genome reprogramming during the aging of human hippocampus, 2026.7.23.

< 6개 논문을 관통하는 공통 결론 >

1. 3D 유전체는 포장재가 아니라 조절 인프라	loop·TAD·compartment가 조절 요소의 접촉 범위를 만들며, cohesin 제거와 TBX5 용량 조절 실험은 기능적·인과적 역할을 뒷받침
2. 한 가지 오믹스만으로 세포 상태를 완전히 설명하기 어려움	RNA·접근성·히스톤·메틸화·3D 구조는 서로 다른 생물학적 시간 축과 계통 정보를 담아 상보적으로 작동
3. 노화·질환에서 국소 구조 약화와 장거리 접촉 증가가 반복	해마 노화·AD·심부전에서 유사 경향이 보이나, 변화의 방향과 기능은 세포 유형별로 달라 일률적 '붕괴'로 일반화할 수 없음
4. 치료 표적은 완성된 질환 상태 보다 전환상태에 존재할 수 있음	심부전 중간상태, 해마 미세아교세포 전환, atlas의 겹치지만 다른 세포 상태는 이행 구간을 포착하는 설계의 중요성을 제시

■ 이번 논문들은 측정기술·해석모델·질환코호트가 결합될 때 새로운 발견이 가능함을 보여주며, 향후 단일세포·세포지도 연구 전반에 시사점을 제공

- 정상 atlas, 기전 perturbation, 질환 cohort, AI 예측을 하나의 패키지로 제시한 이번 논문들은 4D Nucleome 연구뿐만 아니라 근본적인 생명과학 연구의 흐름이 될 것으로 전망

- 측정기술·표준·분석모델·질환코호트·기능검증을 분리하지 않고 하나의 생태계로 연결하는 것이 중요

< 지도 구축에서 기전 규명·표적 발굴로 이어지는 연구 흐름 >



출처 : Science, Genome in Motion: Mapping the nucleus in health, 2026.7.23., 4D Nucleome 프로그램 전개 과정을 재구성

○ 측정·해석 역량이 새로운 생물학적 발견의 범위를 좌우

- snm3C-seq, GAGE-seq, Droplet Hi-C와 같은 측정기술이 있었기에 새로운 발견이 가능
- Hicformer 등 해석기술은 서열만으로 설명되지 않던 조절 정보를 3D 구조에서 끌어내어, 측정된 데이터의 해석 범위 자체를 확장
- 측정·해석 기술은 지도 구축의 부속이 아니라 발견의 전제로 작동

○ 전환 상태를 찾으려면 코호트도 '이행축'으로 설계

- 정상-질환 양극 비교만으로는 중간 상태를 놓치기 쉬움
- 연령, 질병 단계, 치료 전후, 조직 내 공간적 맥락을 시료 확보 단계부터 포함하는 설계가 요구

○ 희소 데이터 해석은 규모 열세를 줄이는 전략적 진입점

- 공개데이터를 활용해 알고리즘 경쟁에 먼저 진입하고, 소규모 고품질 국내 코호트로 검증하는 전략*이 필요

* 소규모 고품질 국내 코호트와 iPSC·오가노이드 perturbation으로 검증

○ 혁신적인 첨단기술의 발전을 통해 새로운 생명현상을 발견하고, 이렇게 발견된 생명현상이 다시 첨단기술 발전을 견인하는 피드백 루프가 형성

- 기술개발과 현상 규명을 분리해 지원하는 방식으로는 이 순환에 진입하기 어렵기 때문에 이를 함께 지원할 필요

바이오 분야의 국내외 이슈를 살펴보기 위해 작성한 BioINwatch는 국내외 다양한 분석 보고서, 언론 기사 등을 참고하여 작성되었으며, 국가생명공학정책연구센터의 공식 견해는 아닙니다. 본 자료는 바이오인 (<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 인용 시 출처를 명시해 주시기를 바랍니다.

- 작성/문의 : 국가생명공학정책연구센터 김지예 연구원(☎042-879-8388), 김무웅 연구원(☎042-879-8375) -