

## 형질전환 초파리모델과 인간 유전체 연구를 통한 유전성 퇴행성 뇌신경질환의 기작에 대한 유전적 연구

진동규<sup>1,2,3</sup>, 서유희<sup>1</sup>, 최인영<sup>1</sup>, 황해진<sup>1</sup>, 김치화<sup>1</sup>, 이영선<sup>1</sup>, 박성준<sup>1</sup>

<sup>1</sup>삼성생명과학연구소, <sup>2</sup>성균관대의대, <sup>3</sup>삼성서울병원

신경정신질환은 그 원인 및 발생기전을 밝히기가 매우 어려운 질환들이나 1990년에 Fragile X 증후군을 시작으로 1999년 보고된 SCA8를 포함하여 모두 14개의 신경질환에서 삼핵산 반복서열 증가(trinucleotide repeats expansion)가 이 질환들의 원인과 직접적인 관련이 있는 것으로 알려지고 있다. 삼핵산 반복서열이란 유전체에 존재하는 염기배열이 삼핵산 단위로 반복되는 경우로서 정상인에서는 수십배수(copy)의 반복서열이 존재하지만, 이러한 질환이 이환된 환자의 DNA를 조사하여 보면 정상에 비하여 수배에서 수십배로 반복서열이 증가되어 있는 경우를 말한다. 이 유전자들은 대개 뇌에서 핵심적인 kinase 역할을 수행하고 있어, 이러한 서열의 증가가 이 질환들의 직접적인 병리기전으로 생각되어지고 있다. 이 질환은 의학분야에 중요한 질환임에 틀림이 없으나, 수세대 만에 "유전자의 진화"가 일어나는 점에서 볼 때, 인류유전학적 입장에서든 매우 흥미 있는 모델이 될 수 있다. 또한 비록 해당 유전자들이 클로닝 되었다고는 하나, 뇌신경질환의 발생이 증가된 삼핵산 반복서열과 어떻게 연관되는지에 대한 직접적인 관련성 기전연구는 아직까지 초기 단계에 있다.

본 연구자들은 삼핵산 반복서열을 중심으로 이 질환의 모델을 이용하여 생물학적 수준, 세포수준, 유전학적 수준에서의 특정염기서열의 증가와 질환과의 연관관계를 밝히고자 하였으며, 이를 위하여 다음의 3 가지 연구를 수행 중이다. 첫째) 본 연구에서는 이 질환의 하나인 spinocerebellar ataxia Type3(SCA3)의 유전자가 눈에만 특이적으로 발현되는 형질전환 초파리 모델을 통하여 apoptosis가 질환에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 이를 위해 SCA3 초파리의 병리적 특성, 외형상의 관찰을 완료하였고, Bcl2, CrmA를 과 발현하는 transgenic 초파리를 작성하여, SCA3를 과발현하는 초파리와 crossing을 시행중이다. 둘째) 한국인에서 가장 많은 type인 SCA2의 형질전환 초파리 모델을 작성하였으며, 삼핵산 반복서열의 증가가 anticipation현상에 어떠한 영향을 미치는지를 분석하였다. 셋째) 이러한 환자들이 누구에게서 유래되었는지를 밝히고자 한다. 이를 위해 그간 국내에서 발견된 환자들의 DNA를 이용하여 해당유전자의 polymorphic marker를 분석하여 각각의 haplotype을 구성하고 이를 다른 인종과 비교하였는데, DRPLA 유전자의 haplotype analysis를 통한 연구 결과, 인접한 대립유전자들은 다형 marker를 공유하는 것으로 보아 인접 대립유전자 사이의 진화가 비교적 최근 것일 가능성이 시사되었다. 본 연구의 완료를 통해, 향후 국내에서의 퇴행성 뇌신경질환 연구의 중요한 기본 자료를 제시하고자 한다.