

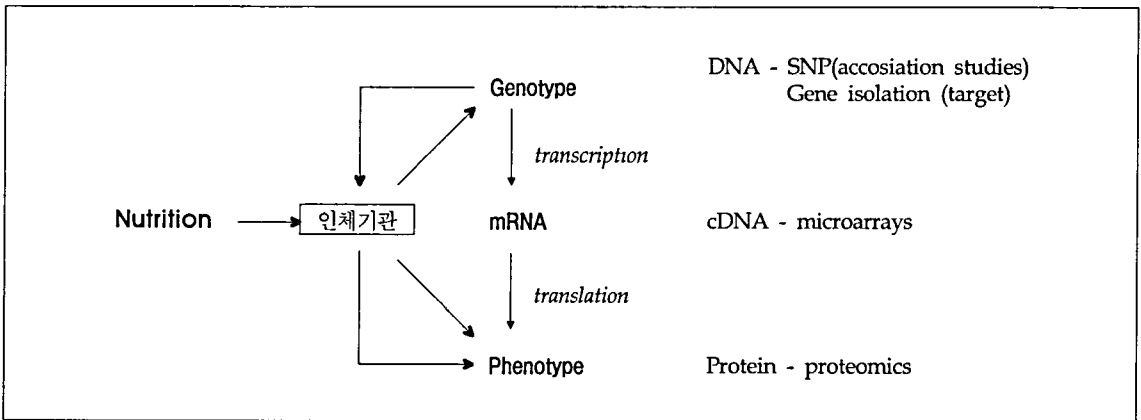
[S-1]

지질대사와 관련된 유전자다형성과 질병

이명숙 / 성신여자대학교 식품영양학과

서 론

생체는 환경 의존적으로 영양소를 이용하고 있으며 게놈 machinery가 영양소에 의존적으로 조절 되고자 하는 적응 메커니즘을 예로써 들 수 있다. 즉, 영양소가 특정 phenotype의 발달에 영향을 주는 동시에 genotype에 의해 결정되는 영양소에 반응하는 반대 메커니즘도 존재하기 때문에 nutrient-gene interaction은 매우 복잡하고 양방향 (bi-direction)이다. 이것이 바로 모든 인체가 적정 식이요법에 같은 효과로 반응하지 않는 이유이며 아울러 이러한 개체를 두고 우리는 "good" "poor" "non-responder"라고 부른다. 이러한 현상은 과거의 역학조사연구에서 식품과 영양소에 반응하지 않는 "variability"로써 이해와 해석의 큰 문제점으로 지적되었다. 그러나, 현재의 nutritional intervention study에서는 이러한 유전자 다형성에 따른 variability를 기초로 효율적인 식이요법을 제안하는데 목적을 두고 있다.



유전자-영양소 상관관계

인체 게놈은 3만개의 유전자를 공유하고 이들의 일부가 영양소등에 의한 대사성 조절기능에 관여한다. 환경과 유전자의 연계성 연구에는 유전자 발현에 대한 식품 이용을 혹은 기관별 유전자에 의존하는 영양소대사 등이 거론되어진다. 영양소에 대한 유전인자의 적응력은 기아(starvation)시에는 장점으로, 질병시에는 단점으로 나타나는 것이다. 예를 들면 아미노산 결핍에 증가하는 Asparagine synthetase(AS)와 반대로 감소하는 amino acid transfer gene2 (ATA2)등을 들 수 있다. 또

한 고지방, 고당질 식이에 따라 발생하는 성인병의 경우 아주 작은 범위의 혈중 콜레스테롤 항상성에 모든 조절인자(포도당, 지방산 및 지단백질 등에 조절되는 유전자)가 관여하게 된다. 특히, carotenoids, α -tocopherol, vit C 등의 비타민은 활성산소에 대한 항산화기전으로써 DNA를 안정화시키며 connexin 43, hem oxygenase-1, retinol binding protein(ARBP)-I or II, c-랜, c-myc TGF- β , IL-6 등의 유전자발현에 관여한다. Vit D는 bcl-2, c-fos, c-myc 및 칼슘 신호전달단백질에, 엽산과 Vit B₁₂는 Methionine 합성효소와 dUMP의 dTMP 전환효소에 관여한다.

지질대사와 관련된 유전자다형성

19세기 이후부터 폭발적으로 증가하는 심혈관 질환 때문에 지단백질의 생화학 및 유전적 지표를 찾는 연구가 활발하지만 결정적인 유전자는 알 수 없다. 그러나, 심혈관 질환의 예방차원 및 다양한 측면에서 수단이 될 수 있기 때문에 공통분모차원에서 보편적으로 이용될 수 있는 유전적 지표와 이의 다형성 연구는 계속되고 있다. 지질대사에 직접적 혹은 간접적으로 관련된 유전자 다형성의 종류는 표 1과 같다.

표-1. 지질대사에 직·간접적으로 관여하는 유전자 다형성

식이섭취와 에너지 균형	에너지소비	지질합성 및 운반 등 조절
bitter taster receptor(T2R3)	alpha(2A)-adrenoceptor	Apo A-I, -II, -IV
bitter taster receptor(T2R4)	alpha(2B)-adrenoceptor	Apo B
bitter taster receptor(T2R5)	beta(1)-adrenoceptor	Apo C-II, -III, -IV
insulin	beta(2)-adrenoceptor	Apo D
leptin	beta(3)-adrenoceptor	Apo E
leptin receptor	uncoupling protein 2 & 3	Apo H/ Apo J
ghrelin	peroxisome proliferator	apo (a)
cholecystokinin-A	activated receptor	CETP (CE transfer protein)
cholecystokinin-B	(PPAR- γ 2)	PLTP (PL transfer protein)
neuropeptide Y(1)	peroxisome proliferator	FATP1(FA transfer protein1)
neuropeptide Y(5)	activated receptor gamma	FABP (fatty acid binding P)
corticotropin-releasing hormone (CRH)	coactivator 1(PGC-1)	LDL receptor
proopiomelanocortin (POMC)	CEBP trascription factor	LRP family
melanocortin-1 receptor (MC1~5R)		SR-B1
cocaine & amphetamine-regulated transcript (CART)		VLDL receptor
		LPL (Lipoprotein lipase)
		HL (Hepatic lipase)
		LCAT (Lecithin-cholesterol acyltransferase)
		PON-1 & 2
		MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase)
		Paraoxonase

(1) 지방산

종류에 관계없이 대부분의 지방산은 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family에 관

여한다. 특히 PPAR α 는 중요한 지질 센서로서 지방산의 세포막 통과 및 peroxisome의 베타산화를 상승시켜서 세포의 에너지대사를 조절한다. 즉, PPAR α 는 fatty acid transfer protein(FATP), fatty acid translocase (FAT) 및 베타산화 조절효소(acyl -CoA oxidase, acyl-CoA hydratase, dehydrogenase, keto-acyl-CoA thiolase)의 전사를 상승시킨다. 반면, PPAR γ 는 FA binding protein, PEP carboxykinase, acyl-CoA synthetase 및 lipoprotein lipase (LPL) 등을 조절함으로써 지방세포의 분화에 기여한다. 또한 PPAR γ 는 에너지대사에도 관여하는데 갈색지방세포에서 uncoupling protein (UCP-1, UCP-2, UCP-3)의 발현을 증가시키고 인슐린 작용에 영향을 받는 TNF- α 와 leptin의 전이에도 관여한다. 최근에는 PPAR δ 에 의한 타겟 단백질도 분류가 되고 있다.

(2) 지단백질 변이형

일반적으로 지단백질 변이형은 고지혈증 변이형(hyperlipoproteinemia phenotypes: HLP)으로 표현하는데 HLP는 I형에서 V형까지의 다형성을 가지고 있다. I형은 가족성 지질 유도성 고지혈증 혹은 고 칼로마이크론증으로 lipoprotein lipase (LPL)유전자 결함 혹은 apo C-II의 결핍에 의하여 TG가 많은 지단백질의 혈중 제거 부족이나 지질의 흡수불량에 인한 증후군이다. II형은 일반적인 형으로 LDL수용체 활성저하 및 결함에 의하여 관상동맥경화증, tendinous xanthomatosis, 심근경색 등의 질환으로 진전된다. III형은 부유성 베타지단백혈증 혹은 가족성 베타지단백혈증이라고 하며 apo E의 결함 혹은 변이형에 의한 TG가 많은 지단백질의 혈중제거 능력 저하로 칼로마이크론과 VLDL 같은 중성지방이 많은 지단백질 (pre- β 혹은 β -VLDL)이 형성된다. IV형은 정상적인 구성요소를 갖는 VLDL의 축적과 관련하여 VLDL에 apo C-III가 3배 이상 축적된다. 고중성지혈증과 고콜레스테롤 혹은 복합 현상으로 분류되지만 각기 다른 형태의 gene이 존재한다기보다 하나의 gene에서 다양한 표현형을 가질 수 있음을 보여준다. V형은 매우 드문 형태로 폭주를 즐기는 사람, 당뇨병자 등에 의해 자주 발생하고 apo C-II의 결함이지만 결과적으로 칼로마이크론과 VLDL이 동시에 축적된다. 임상적으로는 I형과 유사하여 거대지방간, 췌장염 등의 증후군을 보이며 이 같은 증세는 고중성지혈증으로부터 유인된 것이다. 그 외에도 비정상형 고지단백혈증의 형태로써 d<1.063층의 Lp-X와 Lp-Y 또한 apo E가 비정상적으로 많은 Lp-E, β -VLDL 등이 있다.

(3) 아포지단백질 다형성

a. Apo E

Apo E 유전자의 다형성은 112번과 158번의 서열 차이로 인해 표현형이 3개의 isoform인 E₂, E₃, E₄로 나뉘어 지고 이외에도 E₅, E₇등이 최근에 발견되어 보고된 바 있다. E₂, E₃, E₄의 isoform들은 각각 순수형(homozygous; E_{2/2}, E_{3/2}, E_{3/4})와 혼합형(heterozygous; E_{2/3}, E_{3/4}, E_{4/2})으로 존재한다. Apo E₄와 E₂는 E₃에 비하여 양전하의 가감으로 charge difference를 형성하기 때문에 LDL or E 수용체의 결합 영역과의 결합 능력이 차이가 나게 되고 이로 인한 혈청 지질 제거율의 차이를 초래한다. Apo E isoforms의 apo E 수용체에 대한 결합 능력 시험에 의하면, E₃가 정상 결합능을 가지는 반면

158번 변이형인 E₂는 2% 이하이며 E₄는 E₃ 보다 약간 높게 나타났다. 112번과 158번 이외에도 142, 145, 146번의 arg 이 cys 으로 치환되는 것도 있으며, 이들의 결합능력은 158번의 치환형이 2% 이하인 것에 비하여 높다. 반면, 112번의 cys 이 arg 으로 치환된 E₄형은 E₂형 보다 결합 능력이 약간 상승하여 지질 분해율이 높아지지만, LDL 수용체 합성의 down regulation으로 LDL이 높은 고지혈증을 초래한다.

b. apo (a)

1990년 아시아 인도의 영아사망률의 가장 큰 원인이 심장질환이었고 인도인들의 CHD 위험인자가 다른 유럽 및 서구의 위험인자와 양상이 다름이 발견되었다. 인도의 CHD 환자는 고중성지혈증, 낮은 HDL, 인슐린 저항 및 심각한 복부비만 등의 증상을 보이며 채식주의 생활패턴을 가지고 있는 인도에 살거나 혹은 식생활패턴이 다른 곳으로 이주를 하여도 이러한 위험인자를 여전히 가지고 있었다. 특히 인도의 CHD 환자에서는 혈중에서 LDL의 일부분인 Lp(a)의 수준이 높다. Apo(a) 크기는 250-900kda 범위로써 *Kringle-IV-2 (K-IV-2)*의 반복수에 의해서 다형성이 결정된다. 짧은 apo(a)는 혈중에서 Lp(a)의 수준과 비례하며 유럽의 CHD 환자에서 많이 나타나고 아프리카 CHD 환자에서는 무관하였다. 따라서, 반드시 짧은 apo(a)이 Lp(a)의 수준과 비례하는 것은 아니다.

c. Apo B

Apo B는 VLDL, LDL, IDL 및 Lp(a)의 주요 당단백질로 심혈관질환과 심근경색의 위험인자이다. Apo B는 제한절편길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism :RFLP)을 포함하여 *XbaI*, *EcoRI* 및 *Splns/Del* 등 24개의 다형성자리를 가지고 있다. 대표적인 다형성인 *XbaI*, *EcoRI* 및 *Splns/Del* 의 T, A, D alleles가 심혈관질환과 심근경색의 위험인자로 보고하고 있지만, 그들의 역할을 잘 알려져 있지 않고 있다. 단, 정상인의 *XbaI* genotypes 분포가 TT 42.2%, CT 45.5%, CC 12.3% 인 반면 심혈관질환자와 심근경색환자에서는 TT homozygote가 유의적으로 증가하였다.

d. Apo C-II과 C-I 혹은 Apo E-CII-C1 gene cluster

Apo C-II 는 LPL의 보조인자로써 지질대사에 매우 중요하며 혈중 콜레스테롤 뿐만 아니라 혈압 조절 기능도 있으며 apo E와 동일 염색체상 부위에 cluster를 이루고 있어서 apo E 와 유전적인 연관이 있다는 거론도 있다. Apo C-II는 exon I ~IV 들을 대상으로 새로운 다형성이나 돌연변이를 SSCP (Single strand conformational polymorphism) 방법으로 탐색을 하면 exon 1의 24번에서 G가 T 염기로 치환된 G24T다형성이 한국인에게도 존재하지만 서구인보다 고지혈증 및 고혈압에 미치는 영향이 적었다. 반면 apo C-I도 apoE와 연계되어서있는데 apo C-I의 전사 시작자리로부터 317번째 염기쌍에 CGTT 삽입 (H2allele; H2-C2)에 의해서 생긴다. H2-C2다양성은 아프리카인보다 유럽인들에게 많고 apo E2 혹은 aop E4 다형성과 연계된 가족성 고지혈증을 야기시키므로 apo E-CII-C1 gene cluster에 대한 다형성연구가 진행되고 있다.

e. Apo AI-CIII-AIV gene cluster 다형성

Apo A-I 유전자는 11번 염색체 단완에 apo CIII와 apo A-IV와 함께 cluster로 존재하며 이 유전자는 cloning이 완료되었고 다양한 변이형이 존재한다. Apo A-I의 promotor 부위에 G가 A로 치환된 *MspI* 다형성, A-I의 5'-flanking 부위에 *PstI* 다형성, C-III의 3'-noncoding 부위의 *SstI* 다형성, C-III 첫번째 intron의 *PvuIIa* 다형성, C-III와 A-IV 사이의 *PvuIIb* 다형성, A-IV의 두 번째 intron의 *XbaI* 다형성 등이 존재한다. 변이형의 빈도수는 동서양인에서 상당한 차이를 보이고 있으며 혈중 콜레스테롤 및 LDL 증가는 *PstI* 다형성에서, 혈중 중성지방의 증가 및 HDL 감소는 *SstI* 다형성에서 나타나며 아울러 동맥경화의 진전이 발견되고 있다.

(4) 효소 및 이동단백질 다형성

a. LPL (lipoprotein lipase)

I형 고지혈증의 결정적인 역할을 하는 효소로써 이의 결핍은 HDL 감소와 중성지방증가로 인한 동맥경화를 일으킨다. LPL의 single nucleotide 다형성(SNP)은 인종에 따라 매우 다양하다. caucasian에서는 N291S가 가장 일반적이며 프랑스인과 캐나다인은 G188E, P207L 및 D250N등이 가장 많다. 가정 일반적인 *HindIII* 다형성은 H+H+ homozygote가 고중성지혈증, HDL저하 및 복부비만을 일으킨다. 반면, Ser447Ter변이형의 CG genotype은 CHD와 뇌일혈을 억제하는 다형성으로 동양인(중국인)에게도 많은데 LPL의 활성을 증가시킴으로써 HDL콜레스테롤을 증가시키고 중성지방과 혈중 Lp(a)를 증가시켜서 뇌일혈을 억제한다. 상대적으로 허혈성 심혈관 질환에서 CG type이 적은 것도 또 하나의 근거이다.

b. CETP (cholesterol ester transfer protein)

이스라엘, 미국 및 유럽인들에게서 HDL cholesterol이 특히 낮으며 이로 인한 심혈관 질환의 발생률이 높아서 HDL을 조절하는 유전자 발견에 주력하여 Gauscher, Ashkenazi 등의 몇 가지 타겟유전자를 발견하였고 이중에서 CETP 조절유전자인 *TaqIB*, *MspI* 및 *RsaI* RFLP 등의 다형성도 제안되었다. *TaqIB* 제외한 나머지는 일관성이 없으며 *TaqIB* 다형성인 B1 allele는 B2 보다 여성에게 많고 HDL, apo A-I 및 CETP를 저하시키는 반면, B2 allele는 CETP 수준을 상승시킨다. 인종별 B2 allele 빈도수는 아일랜드, 프랑스, 덴마크 등에서는 40%, 스코틀랜드 46%. 이태리 및 그리스는 43-48%, 스리랑카에서는 49%이다.

c. MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase)

최근, 심혈관질환의 독립적 위험인자로 제기되고있는 homocysteine대사에 관여하는 주요효소인 MTHFR은 677번 연기의 C가 T로 전이된 변이형(ala→val)에 의하여 효소활성이 조절된다. 677T/T genotype은 고호모시스테인혈증을 유발시키며 아울러 심혈관질환의 위험도를 증가시켰다. 반대로 677T/T 형은 1298번 연기의 C allele와 함께 직장암과 leukemia(ALL/ AML)를 억제하는 다형성 표지자로 제기되므로 어떤 질병에 다형성의 변수를 두는 지도 중요한 요인이 됨을 알 수 있다.

결 론

지질대사와 관련된 유전자는 매우 다양하지만 지단백질 대사이상의 다형성에서부터 출발하여 연계적인 연구가 진척되고 있는 것은 사실이다. 그러나, 다양한 병리 및 생리적이전의 결과가 하나의 유전자에 관련된 것이 아니기 때문에 직접적인 발생에 관여하는 유전자일지라도 cluster gene의 다형성연구가 실제로 적용이 가능한 지표일 수도 있다. 역으로 이러한 지표가 지단백질 대사의 풀리지 않는 문제를 해결할 수 있거나 다른 질병의 반대적 표지자가 될 수 있으므로 유전자 지표발견을 위한 생화학적인 연구와 실제 질병 발병율을 연구하는 역학적 연구가 충분조건으로써의 공동연구를 한다면 영양소와 유전자 상관의 연구는 큰 진전을 볼 수 있을 것이다.

참고문헌

- M Lee et al. Studies on the plasma lipid profiles and LCAT and CETP activities according to hyperlipoproteinemia phenotypes (HLP), *Atherosclerosis*, 159, 381-389, 2001.
- M Lee et al, Apo E isomers influence on the distribution of plasma lipid profiles and cholesterol esterification and transfer in normolipidemic Korean women, *11th International symposium on Atherosclerosis*, 134, 1997.
- CS Anderson et al, Influence of common variants in the CETP, LPL, HL, Apo E genes on LDL heterogeneity in healthy, meddle-aged men, *Atherosclerosis*, 167, 311-317, 2003.
- FS Geethanjali et al, Analysis of apo (a) size polymorphism in Asian Indian populations :association with Lp(a) concentration and coronary heart disease, *Atherosclerosis* 169, 121-139, 2003.
- BD Chiodini et al, Apo B gene polymorphism and coronary artery disease: a meta- analysis, *Atherosclerosis*, 167, 355-366, 2003.
- JD Kack et al, *TaqI* CETP polymorphism, plasma CETP, lipoproteins, apolipoproteins and sex differences in Jewish population sample characterized by low HDL cholesterol, *Atherosclerosis*, 151, 509-518, 2000.
- M Senti et al, Relationship of abdominal adiposity and dyslipemic status in women with a common mutation in LPL gene. *Atherosclerosis*, 150,135-141, 2000.
- CE Tan et al, Apo E polymorphism and lipid profile in three ethnic groups in the singapore population, *Atherosclerosis*, 1-8, 2003.
- SP Zhao et al, The LPL Ser447Ter mutation and risk of stroke in Chinese, *Clinica Chimica Acta* 330, 161-164, 2003.
- M Lee, Apo E isoforms influence on the Distribution of human plasma cholesterol and apolipoproteins, *Kor, J of Lipidology*, 3, 221-228, 1993.
- M Lee, Studies on the distribution of plsma lipid profiles and body fatness according to apo E polymorphism in normolipidemic Korean women, *J Food Sci & Nutr.* 2, 338-347, 1996.

- 이명숙, Apo E 유전자 다형성과 질병 [-종설-], *한국지질학회*, 5권, 11-23, 1995.
- 이명숙, 한국여성의 Apo E 유전자다형성이 체지방 축적과 혈청지질수준 변화의 상관관계에 미치는 영향, *한국지질학회*, 6권, 13-22, 1996.
- 오현희 등, Apo E 변이형이 혈중 지질수준 분포와 갑상선호르몬이 증가한 집단에서 혈중 지질대사에 미치는 영향, *한국지질학회*, 9권, 407-420, 1999.
- 이명숙 등, Apo E 유전자 변이형이 혈중지질 및 아미노산농도에 미치는 영향, *한국식품영양과학회지*, 28,225-2323, 1999.
- 이명숙 등, 한국인 고지혈증환자에서의 혈중지질수준과 Apo E 및 고지단백혈증(HLP)의 유전자 다형성 영향에 관한 연구, *한국영양학회지* 33, 639-646, 2000.
- 이명숙, 질병과 지단백질, In: *아포지단백질대사*, 효일출판사, 205-253, 2000.
- 배준설 등 한국인 고혈압군에서 apo C-II 유전자의 돌연변이 탐색 및 혈장 중성지방농도와의 상관관계, *한국지질·동맥경화학회*, 11, 515-525. 2001.
- 김우식 등, 동맥경화의 새로운 유전자 지표로서의 paraoxonase 유전자 다형성 [-종설-], *한국지질학회지*, 6, 81-86, 1996.
- 송정환 등, 아포지단백A-I-CII-A-IV gene cluster polymorphism 이 한국인 관상동맥질환의 발병에 미치는 영향, *한국지질·동맥경화학회지*, 8, 127-133. 1998.