

노화 관련 유전자의 후성유전학적 접근

Epigenomic Approaches for Regulating Aging Related Genes

류 제 운, 이 상 철, 유 재 수, 김 학 용
충북대학교

Jea Woon Ryu, Sang Cheol Lee, Jae Soo Yoo, and
Hak Yong Kim
Chungbuk National University

요약

유전자 염기서열의 직접적인 변화 대신 후성기작을 통해 유전자 발현이 조절되는 후성유전은 크게 DNA 메틸화(methylation), 히스톤 변형(modification), ncRNA(non-coding RNA)로 제어가 가능하다. 후성유전을 이해하기 위해 노화 관련 유전자를 대상으로 데이터베이스를 구축하고 전반적인 연구결과를 살펴보고자 한다. 유전자의 프로모터(promoter), CpG island(CGI) 부위에 메틸화가 될 경우 다른 부위에 비해 유전자 발현에 큰 영향을 주므로, 특히 CGI 부위를 중심으로 전체 유전자 그룹과 노화 관련 유전자 그룹간의 분포도를 비교·분석하였다. 또한 ncRNA 중 miRNA와 노화 유전자와의 상호작용을 분석하였다. 이와 같은 분석 접근 방법은 노화 관련 유전자의 조절을 이해하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

I. 서론

타고난 유전자가 중요한 역할을 하는 것은 사실이지만 후천적 요인-식습관 등-이 그에 못지않게 중요한 역할을 하여 후성유전학적 변화를 유도하므로 신장, 체형, 질병 발생, 노화, 장수 등 건강 전반에 걸쳐 중요한 역할을 하게 된다. 이와 같이 유전자의 염기서열에는 변화를 주지 않으면서 유전자의 발현 등에 영향을 주어 개체의 차이를 나타나게 하는 현상에 대한 연구를 후성유전이라 한다. DNA의 메틸화, 히스톤변형, ncRNA에 대한 연구가 진행되고 있는데, 우리는 이 중 DNA 메틸화가 주요하게 나타나는 CGI 분포와 ncRNA 중 유전자 발현 조절하는 기능으로 잘 알려진 miRNA를 대상으로 분석을 진행하였다.

노화는 고령화 사회의 진입으로 더욱 관심 받는 분야지만 분야 특성상 관련 실험 데이터가 많이 부족한 것이 사실이다. 사람보다는 모델동물을 대상으로 이루어진 연구들이 많으므로 직접적인 적용이 어렵다. 이에 사람 대상 실험 데이터베이스와 데이터마이닝 기법 중 하나인 연관분석을 통해 얻은 GAD 데이터베이스를 이용함으로써 노화 관련 분석이 가능할 것이다.

본 연구에서는 노화관련 유전자의 DNA 메틸화 및 miRNA 정보를 도출하고자 하였다. 이를 위해 우선적으로 DNA 메틸화가 잘 일어나는 CGI 정보를 도출하였고 miRNA 정보를 추가하여 분석하였다.

II. 본론

1. 노화 관련 유전자 데이터베이스 구축

노화 관련 유전자 선정은 크게 실험 중심 데이터베이스인 AGEID, AgingDB와 pubmed 문헌을 데이터마이닝 기법중 하나인 연관분석을 이용하여 뽑아낸 Genetic Association Database (GAD) 기반으로 각각 58개, 20개, 658개의 유전자를 추출하였다 (표 1, 그림 1) [1-2]. 노화 관련 데이터베이스끼리 중복이 몇 개 되지 않는데, 이는 사용한 실험 방법이 달랐기 때문이다.

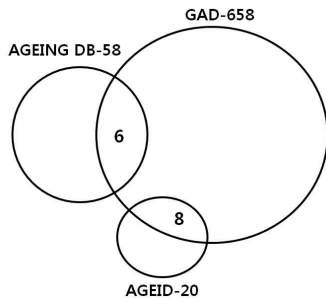
UCSC 기반으로 유전자의 -5000~1000bp 염기서열을 얻고, Takai and Jones 방법으로 CGI를 분석하여 노화 관련 유전자 데이터베이스를 구축하고 분석하였다 [3]. CGI가지고 있는 유전자는 실험 중심 데이터인 경우 60개이며 GAD는 448개이다.

2. 노화 유전자의 후성학적 분석

DNA 염기서열에서 CGI 및 프로모터 영역의 메틸화 경향성은 유전자 발현에 큰 영향을 미친다. 전체 인간 유전자 리스트로부터(UCSC) CGI의 분포와 개수, 길이를 노화유전자의 분포와 비교해 보았다 (그림 2).

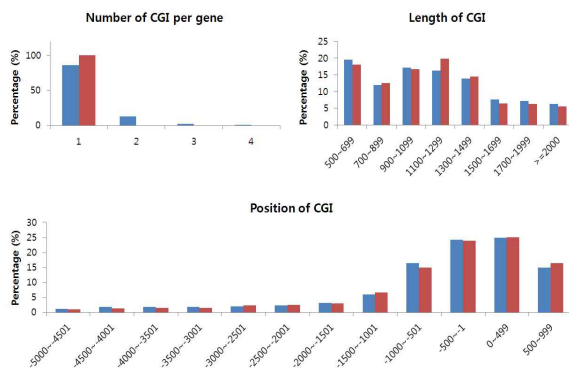
표 1. 노화관련 데이터베이스

Database	# of Ageing of gene	Description
AGEING DB	58	oxidative stress and calorie restriction in the study of aging
AGEID	20	life-span or age-related neurological diseases
GAD	658	Association study



▶▶ 그림 1. 표 1로부터 얻은 데이터베이스의 노화 유전자 벤다이어그램

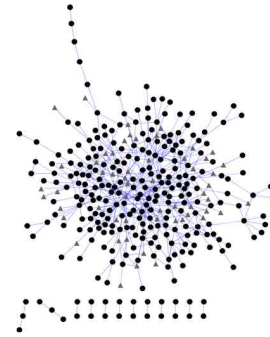
노화 유전자들(그림 2 붉은색)의 CGI 개수, CGI 길이, CGI 분포는 대부분의 다른 유전자들(그림 2, 파란색)과 비교했을 때 특이성이 없었다. 이는 노화 관련 유전자는 특정 기능이나 계층에 밀집돼 있는 것이 아니라 유전자 전반에 펼쳐져 있기 때문에 당연한 결과로 판단된다.



▶▶ 그림 2. CGI 분포 비교

miRNA는 21~25개의 짧은 ncRNA로 mRNA와 결합하여 유전자의 발현을 조절할 수 있다. miRNA는 진화를 통해 보존되면서 세포주기, 분화, 발달, 대사 및 노화와 같은 근본적인 생물학적 과정에 관여하고 있다. 인간 유전체 1/3을 조절하는 것으로 추정되는 약 1,000여개의 miRNA를 가지고 있다. miRNA 정보는 mir2Disease, miRTarBase, TransmiR 세 개의 데이터베이스를 이용하여 노화 유전자를 표적으로 하는 102개의 miRNA를 추출하여 노화 유전자와 miRNA 간의 관계를 보기 위해 노화 관련 유전자-miRNA 상호작용 네트워크를 구축하였다(그림 3).

TP53 유전자는 실제 실험적으로도 노화가 진행됨에 따라 promoter 부위에 메틸화 변화를 확인하였고 실제로 GAD에서도 노화와 관련 있음이 밝혀진 좋은 예이다. 이와 같은 후성학적 연구방법은 노화 유전자의 조절양상을 판단할 수 있을 것으로 추정된다.



▶▶ 그림 3. 유전자-miRNA 상호작용 네트워크
등근노드: 유전자, 세모노드: miRNA

III. 결론

본 연구에서는 노화 관련 유전자의 데이터베이스를 구축하여 CGI 분포 양상과 노화 유전자 타깃 miRNA와 노화 유전자간의 상호관계를 분석하였다. 노화 유전자가 다른 대부분 유전자들 간의 특이한 차이점을 볼 수 없었는데, 이는 노화 유전자 특성상 당연한 귀결이다. 그러나 향후 CGI 내의 DNA 메틸화 정보를 추가한다면 노화만의 특이한 후성유전학적 조절에 관한 의미 있는 정보를 도출할 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구에서는 노화 관련 유전자 메틸화 패턴 정보의 확보 및 miRNA 정보의 첨가를 바탕으로 노화 유전자 조절에 관한 후성 유전학적 기작을 이해하는데 기반을 마련할 것이다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Kaeberlein M, Jegalianb B, McVeyc M, "AGEID: a database of aging genes and interventions", Mech Ageing Dev., Vol. 123, pp. 1115-1119, 2002.
- [2] Becker KG, Barnes KC, Bright TJ and Wang SA, "The Genetic association Database", Nature Genetics, Vol. 36, pp. 431-432, 2004..
- [3] Takai D, Jones PA., "Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22", PNAS, Vol. 99, pp. 3740-3745, 2002.

* 본 연구는 질병관리본부 학술연구용역과제(2013E6200100) 연구비를 지원받아 수행되었습니다.