

한국인집단의 **Transferrin C Subtypes**와 **Haptoglobin Phenotypes**의 분포와 유전자 빈도

李 廷 珠 · 吳 文 儒*

(서울대 자연대 동물학과 · *제주대 해양대 생물학과)

Gene Frequencies and Phenotypes of Transferrin C Subtypes
and Haptoglobin in Korean Population

Chung Choo Lee and Moon You Oh*

(Dept. of Zoology, Seoul National University and

*Dept. of Biology, Jeju National University)

(Received May 22, 1983)

ABSTRACT

Genetic polymorphism of transferrin (T_f) subtypes in Jeju population was studied by isoelectric focusing of human sera on polyacrylamide gels under high voltage, and haptoglobin (Hp) polymorphism in Seoul and Jeju population was studied by polyacrylamide gel electrophoresis.

Among 946 normal samples, three common types of transferrin, T_fC1 , T_fC1-C2 and T_fC2 were observed with some variants migrating slower than T_fC subtypes, while among 139 patient (hepatitis) samples, only three common types were found. The gene frequencies were calculated as follows; in normal population, T_fC^1 was 0.7220; T_fC^2 , 0.2743; T_fD^{Jeju} , 0.0037, and in patient population, T_fC^1 was 0.7194; T_fC^2 , 0.2806 respectively.

Among 460 samples in Seoul and 502 in Jeju population, three types of haptoglobin, Hp 1-1, Hp 2-1 and Hp 2-2 were observed. The gene frequency of Hp^1 was 0.304, Hp^2 , 0.696 in Seoul and in Jeju, Hp^1 was 0.269 and Hp^2 , 0.731, respectively.

The frequencies of the genes and the polymorphic phenotypes were discussed comparatively with the other populations.

서 론

Holmberg와 Laurell은 사람의 혈장에서 금속결합 β_1 -globin을 발견하고, 그것은 철분을 운반하는 기능을 나타내고 있어서 처음으로 이를 Transferrin이라고 명명하였다 (Putnam, 1975). Transferrin은 전기영동상에서 β -globulin의 이동도를 나타내고, 사람의 혈장 100 ml

당 약 250 mg이 함유되어 있으며, 분자량은 약 77,000 정도이다 (Putnam, 1975).

Kuehnl과 Spielmann (1978), Thymann (1978)은 등전점전기영동 방법으로 Transferrin C (T_fC) subtype을 T_fC1 , T_fC2 및 T_fC1-C2 의 3종류로 분리하였고, 이들의 유전은 T_fC^1 과 T_fC^2 의 두 유전자에 의하여 지배된다고 발표하였다. Kirch등 (1962)은 T_fC subtypes보다 전기영동상에서 이동속도가 느린 Transferrin을 발견하고 그것을 Transferrin D (T_fD)로 보고했으며, Giblett (1969)와 Wang등 (1966, 1967)은 T_fC 형 보다 영동상에서 이동속도가 빠른 Transferrin을 발견하여 T_fB 로 명명하였다. Rao 등 (1979)은 $T_fDchina$ 를 발견하고 이 Transferrin은 콩고인종의 표식유전자라고 하였다. 또한 Kueppers와 Harpel (1980)은 T_fC subtypes의 유전자빈도를 여러 인류집단에서 조사하고 그 차이를 보고하면서 T_fC 유전자를 표식유전자로 추가하였다.

Haptoglobin은 α_2 -globulin에 속하는 헤모글로빈 결합 glycoprotein이다. Smithies (1955)는 진분 겔 전기영동법을 이용하여 사람의 혈청에서 전형적인 3종류의 Haptoglobin형, Hp1-1, Hp2-1 및 Hp2-2를 발견하였다. 그 후 유문집단의 Hp표현형의 조사연구에서 Haptoglobin 합성은 Hp^1 과 Hp^2 유전자에 의하여 이루어 진다고 보고되었다 (Smithies와 Walker, 1955, 1956). Connell등 (1962), Smithies 등 (1962, 1966)은 Hp1-1형이 2종류의 α -chain으로 이루어져서 실제로 Hp^1 유전자는 Hp^{1S} 와 Hp^{1F} 로 분리되어야 한다고 지적하였다.

Kirk (1968)와 Gilblett (1969)은 Haptoglobin의 유전자빈도가 인류집단에 따라 차이를 나타내서 집단유전의 표식인자로 보고했고, Smithies등 (1962)은 Hp^2 유전자의 기원은 인도일 것이라는 의견을 제시한 바 있다. 일본인 집단에서 Hp^1 유전자 빈도는 0.23~0.29에 속하는데 Ryukyu 지방에서는 가장 높게 0.32라고 보고했다 (Omoto, 1975). 한국인 집단에 대한 연구는 Shim과 Bearn (1964)에 의해 발표된 바 있다.

본 연구는 한국인집단의 유전적 구조를 밝히는 연구의 일환으로 Transferrin과 Haptoglobin의 표현형 분포와 그 유전자 빈도를 추정하고 타 인류집단과 비교고찰 하고저 실시하였다.

재료 및 방법

1. Transferrin

Transferrin에 관한 연구는 제주도집단에서 946명의 건강한 사람과 139명의 간염환자에서 얻은 혈청을 실험재료로 사용하였으며, $-20^{\circ}C$ 이하로 계속 냉동보관하면서 사용했다. T_fC subtyping은 LKB사에서 추천한 방법 (LKB Application Note 75)과 Kueppers등 (1980)이 사용했던 방법을 약간 변경하여 이용했다.

박층겔은 3.7 g의 sucrose를 19.5 ml의 증류수에 용해시켜서 29.1% acrylamide용액 4 ml과 0.9% N,N'-methylene bisacrylamide용액 4 ml의 혼합액에 섞었다. 그리고 0.9 ml의 pH 4~6과 0.6 ml pH 5~8의 ampholine (LKB)과 혼합하였다. NNN'N'-tetramethylethylene diamine (Eastman) 0.01 ml을 가한 후 deaeration시키고 1%의 ammonium persulfate 1.0 ml을 가하고 겔을 gel chamber에 부었다. 전기영동 조건은 1,000~1,200 volt에서 90분간 prerunning시키고 시료를 sample piece로 apply하였다. 등전점전기영동은 3시간 시켰으며 높은 전압으로 생기는 열을 제거하기 위하여 $1^{\circ}C$ 의 냉각수를 계속 순환시켰다.

영동이 끝난 후 겔은 Coomassie brilliant blue (Sigma)로 염색하였다 (Fig. 1).

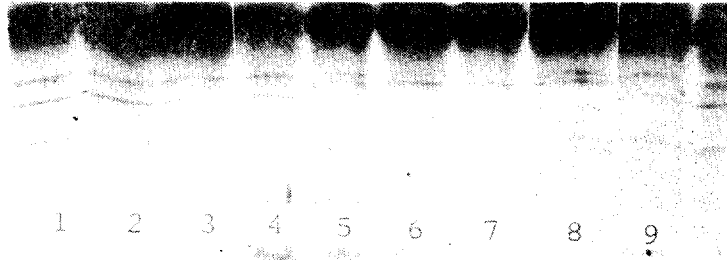


Fig. 1. Transferrin phenotypes by isoelectric focusing. Anode is at the top.
1, 2, 3, 4; C1-D_{Jeju}; 5; C1-C2; 6, 7; C2; 8; C1-C2; 9; C1-D_{Jeju}.

2. Haptoglobin

서울집단에서 460명과 제주도집단에서 502명, 총 962명의 건강한 사람에서 얻은 혈청을 -20°C 이하에 보관하였다가 재료로 사용했다.

Polyacrylamide slab gel은 Peacock's 완충액으로 만들어 사용했다. 영동은 200 volt에서 30분동안 prerunning시킨 후 $15\ \mu\text{l}$ 의 시료를 넣었다. 시료는 헤모글로빈 $5\ \mu\text{l}$, 혈청 $50\ \mu\text{l}$, crystal sucrose 소량을 혼합하여 만들었다. Prerunning 후 200 volt에서 다시 3.5시간 영동시키고 겔은 benzidine으로 염색하여 phenotypes을 정하였다 (Fig. 2).

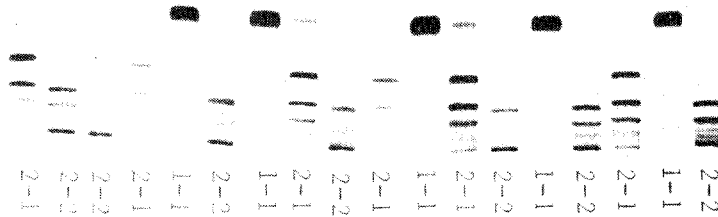


Fig. 2. Haptoglobin phenotypes by acrylamide gel electrophoresis.
Anode is at the top.

결 과

Transferrin C subtypes은 T_fC_1 , $T_fC_1-C_2$ 및 T_fC_2 의 3형과 Transferrin D 변이형이 발견되었다. 제주집단의 946명에서 T_fC_1 형은 481명 (50.85%), $T_fC_1-C_2$ 가 399명 (42.18%), T_fC_2 는 59명 (6.24%)이었으며, 변이형인 $T_fC_1D_{Jeju}$ 는 5명 (0.53%) $T_fC_2D_{Jeju}$ 는 2명 (0.21%)으로 나타났다.

한편 간염환자 139명 중 T_fC_1 형은 68명 (48.92%) $T_fC_1-C_2$ 는 64명 (46.04%), T_fC_2 가 7명 (5.04%)이었다. 간염환자에서는 T_fD 변이형이 나타나지 않았다.

Transferrin의 유전자 빈도는 건강한 집단에서 T_fC^1 은 0.7220, T_fC^2 , 0.2743이었으며 변이형 T_fD^{Jeju} 는 0.0037이었다.

한편 간염환자 집단에서는 T_fC^1 이 0.7194, T_fC^2 는 0.2806으로 산출되었다.

두 집단은 모두 Hardy-Weinberg 법칙에 일치하였으며 두 집단 사이에도 표현형의 분포 차이는 유의하지 않았다 ($\chi^2=6.692$, $0.5 > p > 0.1$). 따라서 이 두집단의 자료를 합하면 T_fC_1

Table 1. Transferrin subtypes and gene frequencies in Jeju population

Population	Phenotype	C1	C2	C1C2	C1D _{Jeju}	C2D _{Jeju}	Total	Gene frequency
		Normal	Obs. 481 (50.85)	59 (6.24)	399 (42.18)	5 (0.53)	2 (0.21)	946
Patient	Obs. 68 (48.92)	7 (5.04)	94 (46.04)			139	C ¹ =0.7194 C ² =0.2806 X ² =2.8196, 0.20>p>0.05	
Total	Obs. 549 (50.60)	66 (6.80)	463 (42.67)	5 (0.46)	2 (0.18)	1,085	C ¹ =0.7217 C ² =0.2751 D ^{J_{Jeju}} =0.0032 X ² =5.951, 0.50>p>0.10	
	Exp. 493	71	375	5	2			
	Exp. 72	11	56					
	Exp. 565	82	431	5	2			

- 1) Not significant difference between normal and patient populations (X²=6.692, 0.50>p>0.10).
- 2) Good agreement with Hardy-Weinberg equilibrium in each population.
- 3) Percent in parentheses.

Table 2. Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in Seoul and Jeju population

Population	Phenotype	1-1	2-1	2-2	Total	Gene frequency
		Seoul	51 (11.09)	178 (38.69)	231 (50.22)	460
Jeju	41 (8.17)	188 (37.45)	273 (54.38)	502	H _p ¹ =0.269 H _p ² =0.731	
Total	92 (9.56)	366 (38.05)	504 (52.39)	962	H _p ¹ =0.286 H _p ² =0.714	

- 1) Not significant difference between the two populations (X²=2.957, p>0.2).
- 2) Good agreement with Hardy-Weinberg equilibrium in both populations.
- 3) Percent in parentheses.

형이 549명 (50.60%), T_fC₂는 66명 (6.08%), T_fC₁-C₂는 463명 (42.67%), T_fC₁-D_{Jeju} 5명 (0.46%), T_fC₂-D_{Jeju} 2명 (0.18%)이 되며, 유전자 빈도는 T_fC¹이 0.7217, T_fC²는 0.2751 그리고 T_fD^{J_{Jeju}}는 0.0032이었다.

Haptoglobin의 연구는 서울집단에서 460명을 조사한 결과 Hp 1-1형이 51명 (11.09%), Hp 2-1은 178명 (38.70%), Hp 2-2는 231명 (50.22%)이었으며, 제주집단에서는 502명 가운데 Hp 1-1형이 41명 (8.17%), Hp 2-1이 188명 (37.45%), Hp 2-2는 273명 (54.38%)으로 나타났다. 그러나 이 두 집단 사이의 유의성 검정에서 유의한 차는 인정 할 수 없었다 (X²=2.957, p>0.2). 두 집단의 표현형의 분포는 모두 Hardy-Weinberg 법칙에 일치하였다 (Table 2).

유전자 빈도는 서울집단에서 H_p¹=0.304, H_p²=0.696이었고, 제주집단에서 H_p¹=0.269,

$Hp^2=0.731$ 을 나타냈다. 이 두 집단 사이에 유의한 차이가 없기 때문에 두 집단의 자료를 종합하면 총 962명 가운데 Hp 1-1형은 92명 (9.56%), Hp 2-1, 366명 (38.05%), Hp 2-2는 504명 (52.39%)이었다. 그리고 유전자의 빈도는 $Hp^1=0.286$ 과 $Hp^2=0.714$ 로 산출되었다 (Table 2).

고 찰

Transferrin C1 band는 전기영동상에서 anode 쪽으로 이동도가 약간 빠르고 Transferrin C2 band는 상대적으로 약간 느려서 cathode쪽에 위치한다 (Fig. 1). 따라서 T_fC1-C2 형은 두 개의 band가 관찰되어 쉽게 확인할 수 있다.

Kuehnl과 Spielmann (1978), Thymann (1978)은 pH 3.5~9.5의 겔을 등전점전기영동법으로 T_fC1 , T_fC1-C2 및 T_fC2 의 3가지 common subtypes을 구분했으며, T_fC1 형을 다시 T_fC1 과 T_fC3 형으로 분리하였다 (Kuehnl과 Spielmann, 1979). 이 때에 T_fC3 band는 T_fC1 과 T_fC2 band 사이에 나타난다. 그러나 본 실험에서 T_fC3 band는 관찰되지 않았다.

Transferrin D 변이형은 Australian의 Aborigins와 Negro에서 처음 발견되었는데 T_fC subtypes보다 이동도가 느리다. 그 후 T_fD 변이형은 T_fD0 , T_fC1 , T_fD2 및 T_fDch 나 (T_fDchi) 등이 보고되었다 (Kirch등 1962). 또한 T_fC subtypes 보다도 이동도가 빠른 T_fB 형의 변이도 보고되었다 (Gilblett, 1969; Wang과 Sutton 1965; Wang 등 1966, 1967).

Rao등 (1979)은 T_fDchi 를 몽고인종의 표식유전자라고 하였으며, Kirk등 (1978)은 동양인에게서 T_fDchi 가 상당히 높은 빈도로 존재 할 것이라고 했다. 그리고 T_fD1 과 T_fDchi 의 구성성분의 차이는 단지 T_fDchi 에서 histidine이 arginine으로 치환된 것 뿐이어서 등전점전기영동상에서 그 이동도는 T_fDchi 가 T_fD1 보다 약간 anode쪽에 위치하는데 구별하기가 쉽지 않다고 보고했다 (Kirk 1964).

Kirk등 (1978)은 한국인 487명에서 T_fDchi 일 것으로 믿는 band를 T_fC band와 hetero 상태로 갖는 6명을 발견하였다. 본 연구에서도 T_fD 변이형의 hetero개체 7예를 발견하고 이 변이 band를 T_fD_{Jeju} 라 하였다. 그것은 현재까지 T_fDchi 와 명확히 구별을 못하고 있기 때문에 저자들은 잠정적으로 T_fD_{Jeju} 란 이름을 붙였다. 이것은 앞으로 확인하여 발표할 예정이다.

제주집단에서 얻은 T_fC subtypes의 결과를 타집단과 비교하면 T_fC^1 의 유전자 빈도는 0.7217로 비교적 낮다. 중 U.S. White와 Black은 0.802와 0.843이었으며 (Kueppers와 Harpel, 1980), 독일인은 0.7995~0.8195 (Kuehnl등, 1978), Belgium 집단은 0.762 (Hoste, 1979)이고, 몽고인 집단에 속하는 중국인은 0.7787, 일본인은 0.735 이었다 (Parker와 Bearn, 1961).

Beckman등 (1980)은 T_fC^2 유전자 빈도는 일본인 (0.26), 중국인 (0.20)으로 가장 높다고 보고했으나, 한국인의 빈도는 0.2751로 가장 높았다. 이점으로 볼 때 T_fC^2 빈도는 한국인집단을 위시하여 일본 및 중국집단에서 확실히 높다고 할 수 있다. 현재의 자료만으로 단정할 수는 없겠지만 T_fC^2 유전자의 기원은 아마도 Mongoloid population일 가능성은 높다.

Haptoglobin의 common types은 Hp 1-1, Hp 2-1 및 Hp 2-2이며 이들 다형의 분포는 집단에 따라 변이가 심하다. 서울과 제주집단에서 세가지 다형의 빈도에 다소 차이는 있으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다 ($X^2=2.957$, $p>0.2$). 한국인의 Hp^1 유전자 빈도는 서울과

제주집단에서 각각 0.304와 0.269였고 두집단의 자료를 합한 경우 Hp^1 의 빈도는 0.286이다.

그러나 현재까지 알려진 가장 높은 Hp^1 의 빈도는 Ecuador의 Colorado Indian에서 0.89이며 India의 Irules에서는 0.07로 가장 낮다 (Kirk, 1968; Giblett, 1969). Africa 집단에서 Hp^1 빈도는 Congo에서 0.77, Nigeria에서 0.76이었다 (Kirk, 1968; Giblett, 1969). Shim과 Bearn (1964)은 한국집단에서 Hp^1 유전자 빈도가 0.32, 중국집단은 0.34라고 보고했다. 본 연구의 서울집단에서 얻은 Hp^1 인자빈도와는 거의 일치하는데 제주도집단과는 약간의 차가 있다. Omoto (1975)의 보고에 의하면 일본집단에서 Hp^1 유전자 빈도는 0.23~0.29이다.

여기서 중국, 한국 및 일본집단의 Hp^1 유전자 빈도를 비교하면 중국—한국—일본집단의 순서로 낮아지는 경향을 알 수 있다. 이것은 Lee (1975)가 보고한 Acatalasia의 유전자 분포가 중국, 한국, 일본으로 가면서 낮아지는 cline을 형성한다는 내용과 일치한다.

적 요

한국인집단에서 Transferrin C subtypes와 Haptoglobin polymorphism의 분포 및 유전자 빈도에 관한 본 연구에서 얻은 결과는 다음과 같다.

제주집단에서 관찰된 Transferrin C subtypes은 주로 T_fC_1 , T_fC_2 및 $T_fC_1-C_2$ 형이었는데 T_fC_1 과 $T_fC_1-C_2$ 형이 51%와 42%로 나타났으며, 유전자 빈도는 T_fC^1 , T_fC^2 및 T_fD^{Jcu} 가 각각 0.7220, 0.2743 및 0.0037이었다.

Haptoglobin의 유전자 빈도는 서울집단에서 460명, 제주집단에서 502명을 대상으로 추정 한 결과 서울집단에서 $Hp^1=0.304$, $Hp^2=0.696$ 이었고, 제주집단에서는 0.269와 0.731이었 으며 두 집단사이에 빈도 차이는 유의하지 않았다.

REFERENCES

- Beckman, G., L. Beckman, and C. Sikstrom, 1980. Transferrin C subtypes and spontaneous abortion. *Hum. Hered.* 30: 316-319.
- Connell, G.E., G.H. Dixon, and O. Smithies, 1962. Subdivision of three common haptoglobin types based on hidden differences. *Nature (Lond.)* 193: 505-506.
- Giblett, E.R. 1969. "Genetic Markers in Human Blood," Chapter 3. Blackwell, Oxford.
- Hoste, B., 1979. Group specific component (Gc) and transferrin (Tf) subtypes ascertained by isoelectric focusing. *Hum. Genet.* 50: 75-79.
- Kirk, R.L., W.C. Parker, A.G. Bearn, 1964. The distribution of the transferrin variants D_1 and D_{chi} in various populations. *Acta Genet.* 14: 41-51.
- Kirk, R.L., L.Y.C. Lei, G.H. Vos, L.P. Vidyarthi, 1962. A Genetical study of the Oraons of the Chota Nagpur Plateau (Bihar India). *Am. J. physiol. Anthropol.* 20: 375-385.
- Kirk, R.L. 1968. "The haptoglobin groups in man", Mongor. *Hum. Genet.*, Vol. 4.
- Kirk, R.L., H. Matsumoto and K. Katayam, 1978. Transferrin variants in Korea and Japan. *Jap. J. Hum. Genet.* 23:1-7.
- Kueppers, F., and B.M. Harpel, 1980. Transferrin C subtypes in U.S. Black and Whites. *Hum. Hered.* 30: 376-382.
- Kuehnl, P. and W. Spielmann, 1978. Transferrin; Evidence for two common subtypes of the T_fC

- allele. *Hum. Genet.* **43**: 91-95.
- Kuehnl, P. and W. Spielmann, 1979. A third common allele in the transferrin system, T_fC₃, detected by isoelectric focusing. *Hum. Genet.* **50**: 193-198.
- Lee, C.C., 1975. On the frequency and distribution of the acatalasemia and hypocatalasemia in Korean population. *Kor.J. Zool.* **18**:141-146.
- Omoto, K., 1975. Serum protien groups, haptoglobin types. *JIBP Synthesis.* **2**: 141-145.
- Parker, W.C. and A.G. Bearn, 1961. Haptoglobin and transferrin variations in humans and primates. Two new transferrin in Chinese and Japanese populations. *Ann. Hum. Genet.* **25**: 227-235.
- Putnam, F.W., 1975. "The plasma Proteins." Vol. 1. pp.265-316. Academic Press, New York.
- Putnam, F.W., 1975. "The plasma proteins" Vol. II. pp.1-50. Academic Press, New York.
- Rao, P.R., J.D. Goud and B.R. Swamy, 1979. The occurrence of D chi and New D and B Transferrin variants among caste groups of Andhra Pradesh (S. India). *Hum. Genet.* **48**: 235-239.
- Shim, B.S. and A.G. Bearn, 1964. The distribution of haptoglobin subtypes in various populations, including subtype patterns in some non-human primate. *Am. J. Hum. Genet.* **16**: 477-483.
- Smithies, O., 1955. Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults. *Biochem. J.* **61**: 629-632.
- Smithies, O. and N.F. Walker, 1955. Genetic control of some serum proteins in normal humans. *Nature (Lond.)* **176**: 1265.
- Smithies, O. and N.F. Walker, 1956. Notation for serum protein groups and the gene controlling their inheritance. *Nature (Lond.)* **178**: 694-695.
- Smithies, O., G.E. Connell, and G.H. Dixon, 1962. Inheritance of haptoglobin subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* **14**: 14-21.
- Smithies, O., G.E. Connell, and G.H. Dixon, 1966. Gene action in the human haptoglobins I. Dissociation into constituent polypeptide chains. *J. Mol. Biol.* **21**: 213-217.
- Thymann, M., 1978. Identification of new serum protein polymorphism as transferrin. *Hum. Genet.* **43**: 225-229.
- Wang, A.C., and H.E. Sutton, 1965. Human transferrin C and D1: Chemical difference in a peptide. *Science* **149**: 435-458.
- Wang, A.C., H.E. Sutton, and A Riggs, 1966. A chemical difference between human transferrins B2 and C. *Am. J. Hum. Genet.* **18**: 454-458.
- Wang, A.C., H.E. Sutton and A. Riggs, 1967. Transferrin D1: Identify in Australian Aborigines and American Negros. *Science* **156**: 936-937.