

비만조절 핵심유전자 찾았다

글_ 허태린 경북대학교 유전공학과 교수 tlhuh@knu.ac.kr

비만은 탄수화물 및 지질 등의 영양분 섭취량이 인체 소모량보다 많아서 일어나는 현상으로 유전적인 원인, 환경적인 요인 및 문화적 요인 등 다양한 복합원인에 의해 나타난다. 비만은 전세계적으로 급속히 확산되고 있는 추세이며, 세계보건기구(WHO)의 자료에 따르면 미국은 20세 이상 성인의 53.9%인 9천700만명이 과체중 또는 비만이며, 전 세계적으로는 3억명 이상의 비만인구와 12억명의 과체중 인구가 있는 것으로 보고되고 있다. 이런 비만 또는 과체중은 주로 선진국에서 나타나는 경향이 있었으나, 최근에는 개발도상국에서도 급증하고 있으며, 특히 소아 및 청소년에서도 매우 빠른 속도로 증가되고 있다. 한편 국내에서도 건강보험공단의 자료에 따르면 최근 2년 사이에 비만환자의 수가 18.7배 증가되었으며, 특히 20~40대에서는 80배의 경이적 증가율을 보이는 것으로 조사되고 있다.

이런 비만은 몇 년 전까지만 하더라도 국내에서는

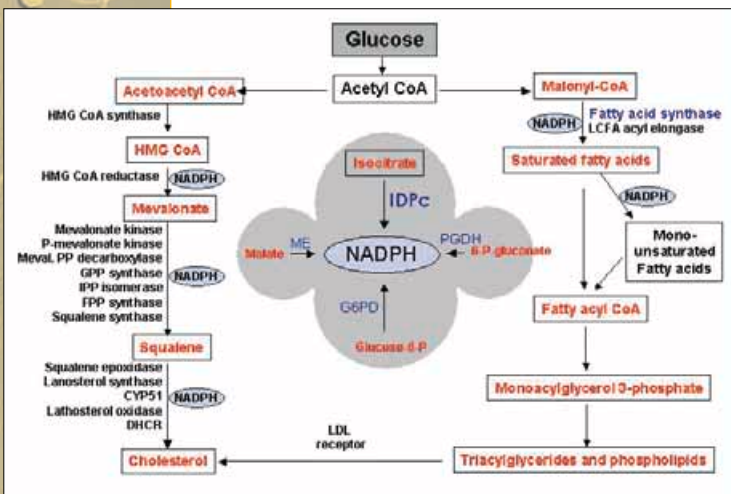
단순히 체지방의 과다축적현상으로 여겨져 왔으며, 일부 중년이후의 나이에서는 어느 정도 뱃살이 있는 것이 미관상으로 보기 좋다는 인식도 있었다. 그러나 비만은 비만 그 자체로서의 문제점뿐 아니라 성인당뇨병, 심혈관질환, 고혈압, 담석증, 그리고 관절염 등의 고질적인 생활습관병(성인병)과 암 등의 질환을 일으키는 주범인 것이 밝혀지고 있어 비만억제 및 치료 방법의 개발은 개인뿐 아니라 국가 의료재정 측면에서도 매우 중요하다.

비만유전자에 따라 치료제 다양

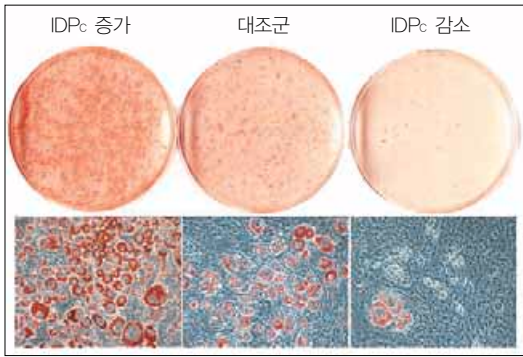
체지방 함량을 낮출 수 있는 비만치료제 개발은 비만관련 유전자의 종류 및 그 역할에 따라 크게 여섯 가지로 대별될 수 있다. 그 첫번째는 췌장 리파제와 같이 음식물 중 지방을 인체내에 흡수시키는 효소의 저해제를 개발하는 방법으로서 이를 이용하여 현재 발매되고 있는 제니칼이 있다.

둘째로는 식욕억제제 개발이 있으며 이 분야는 학술적으로도 가장 많이 연구되고 있는 분야다. 식욕조절은 지방세포에 의해 분비되는 렙틴이 조절하며, 이런 사실은 비만생쥐에서 변이가 일어난 유전자가 렙틴 유전자임이 밝혀짐에 따라 알려지게 되었다. 렙틴은 지방세포가 커질수록 많이 생성되며 혈액을 통해 뇌의 신경펩타이드의 저하 또는 멜라노코르틴 수용체 활성화를 일으키게 되어 식욕이 억제된다는 기작이 가장 잘 알려져 있어서 이런 식욕억제기작을 활성화하는 물질을 이용한 식욕억제제 개발이 이루어지고 있다.

셋째로는 지방의 분해 촉진제 개발이 있는데, 이는 운동을 할 때 활성화되어 생체내의 지방을 태우는 기작인 β -산화를 활성화시키는 방법이다. 이런 β -산화



지방 및 콜레스테롤 생합성을 수행하는 많은 효소들에게 NADPH가 필수적인 조효소로 요구된다.



IDPc 활성 증감에 따른 지방세포 분화 및 지방축적량 변화. 붉은 색으로 염색된 것이 지질이다.

는 AMPK(AMP-activated protein kinase)라는 효소의 인산화 촉진에 의해 일어나게 되며, AMPK 활성화 관련 물질의 개발을 통해 체지방 분해의 촉진이 가능하다.

넷째로는 과다섭취 영양분을 체열방출증가를 통해 소진시키는 방법으로 β -아드레날린성 수용체를 활성화시키는 물질들을 이용하여 체열 방출의 핵심인자인 UCP(uncoupler protein)를 활성화시켜 비만을 치료하는 것이 가능하며, 다섯 번째로는 음식 또는 간에서 합성된 지질의 지방세포내 유입을 억제하는 방법으로 지방세포의 세포막에 존재하는 카베올린 등의 생성 또는 작용을 억제하는 방법이 있다.

마지막 여섯 번째로 지방합성 및 지방세포분화를 억제하는 기작을 통해 체지방감소를 이루는 방법이다. 이런 지방세포의 분화 및 지방합성기작에는 FAS(fatty acid synthase) 및 DGAT(acyl-CoA:diacyltransferase)등의 다양한 유전자들이 핵심적으로 관여하며, 특히 PPAR γ 와 C/EBP α 라는 전사인자들이 지방세포의 생성에 결정적인 역할을 하고 있다.

새로 발견된 IDPc 비만조절 유전자

IDPc(cytosolic NADP $^{+}$ -specific isocitrate dehydrogenase)는 인체를 비롯한 고등동물 뿐 아니라 식물과 효모에도 공통적으로 존재하는 ICDH(isocitrate dehydrogenase)란 효소의 한 종



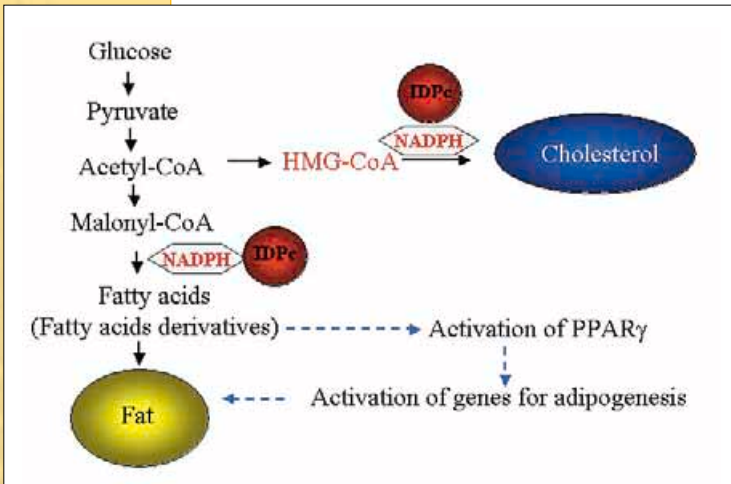
IDPc 유전자도입 형질전환생쥐에서 비만이 유도된다.

류이다. 원래 ICDH는 생체 에너지공장인 미토콘드리아의 TCA 회로 수행에 가장 핵심적인 작용을 하는 효소로서 알려져 왔는데 이는 IDH(itochondrial NAD $^{+}$ -specific ICDH)를 의미한다. 이 IDH는 3개의 독립적인 유전자들로부터 각각 생성되는 α , β , γ , 서브유닛 단백질들로 구성된 복합단백질이며, IDH 작용에 의해 생성되는 산물인 NADH와 α -케토그루타릭산은 각각 ATP 생성과 각종 아미노산합성의 전구체로 사용된다.

그러나 생체내에는 IDH외에도 기능이 알려져 있지 않은 2종류의 ICDH들인 IDP(mitochondrial NADP $^{+}$ -specific isocitrate dehydrogenase)와 IDPc가 각각 미토콘드리아 및 세포질에 존재한다. 이들 중 IDPc가 생체내의 지방과 콜레스테롤 생합성 과정에 필수적인 NADPH라는 조효소를 생성하는 기능을 수행하여 체지방 및 콜레스테롤 생합성에 핵심조절인자로 작용하고 있음을 밝히게 되었다. 이런 결과는 지질생합성에 필요한 NADPH의 대부분이 G6PD(glucose-6-phosphate dehydrogenase)에 의해 공급된다는 현재까지의 정설의 수정도 이루어질 수 있는 학술적 가치를 갖고 있다.

생체내에서 비만·고지혈증 직접적으로 유발

IDPc 유전자는 발현은 지방합성이 일어나는 간과 지방조직에서만 높게 나타나며 또한 지방세포가 만들어지는 과정 중 효소활성이 약 3배 정도 증가된다. 이런 사실은 IDPc가 생체지방합성에 매우 중요한 작용



IDPc는 지질생합성 대사 및 비만 관련 유전자들의 발현을 조절한다.

을 할 것이라는 가설을 뒷받침하는 근거로 작용할 수 있다. 이런 예비실험을 바탕으로 지방세포의 전구체 세포에 IDPc 유전자발현을 증가 또는 감소시켜보면, 지방세포형성 및 지방질축적 정도가 각각 증가 또는 감소되는 것을 확인할 수 있다.

이런 세포실험 결과가 실제 동물체내에서도 적용되는지를 확인하기 위해 IDPc 유전자를 생쥐의 수정란에 주입하여 형질전환생쥐들을 제조한 결과 탄생된 IDPc 유전자 형질전환생쥐들에서 목과 허리부위에 지방축적이 증가되고 특히 복부지방조직의 중량이 무려 7-15배 정도로 증가된 비만이 유도되어, IDPc 유전자는 비만을 일으키는 직접적인 원인유전자임을 확인할 수 있었다. 현재까지 밝혀진 20 종류 이상의 비만 유전자들 중 실제 형질전환생쥐에서 비만을 유발시키는 기능이 있는 것으로 확인된 경우는 IDPc가 처음이다.


한편, 얻어진 IDPc 형질전환 비만생쥐의 대사산물을 분석한 결과 간의 지질 및 콜레스테롤 생합성에 공통으로 사용되는 전구물질인 아세틸-CoA의 양이 대조군 정상생쥐에 비해 반으로 줄어들어 있음을 확인하였고, 또한 지방생합성의 직접적인 전구체인 맬로닐-CoA의 양도 현저히 감소되었음을 확인할 수 있었다. 이는 IDPc의 활성화로 지질 및 콜레스테롤 생합

성 속도가 증가되었으며, 이결과 지방 및 콜레스테롤 생합성에 이용되는 전구체들의 소모량도 증가되었음을 의미한다.

한편, IDPc 유전자가 생쥐의 비만에만 적용되는지, 또는 인체에서도 동일하게 적용되는지를 확인하기 위해 약 100명의 사람들을 대상으로 혈중 IDPc 효소활성을 조사해본 결과, 비만도가 높을수록, 혈중 콜레스테롤의 수치가 높을수록 IDPc 활성이 비례적으로 증가하고 있음을 확인하였다. 따라서 비만환자에서 증가된 IDPc 활성을 정상인의 수준으로 낮추게 되면 비만치료가 가능하게 된다.

대부분의 비만유전자 발현 총체적으로 조절

IDPc 형질전환 비만생쥐의 복부 지방조직에서 발현되는 유전자들의 발현 변화를 조사해본 결과 아디포넥틴, 레시스틴, 렙틴 등의 아디포카인들 및 아디신, 지방산합성효소, GluT4, LPL, PPARγ 등 잘 알려진 대표적 비만관련 유전자들의 발현이 현저히 증가되어 있음을 확인할 수 있었다. 이는 IDPc 활성증가에 의해 전체 지질생성량이 증가되게 되고 이들 중 PPARγ의 활성화에 필요한 배위자인 특정 불포화지방산도 생성이 증가되어 전체적인 비만관련 유전자 발현도 증가된 것으로 보여진다.

이런 결과를 바탕으로 볼때, IDPc 활성증대는 지질생합성 대사에 관련된 NADPH-요구성 효소들의 작용을 직접적으로 촉진시킬 뿐 아니라, 이와 동시에 PPARγ의 활성화를 통한 비만관련 유전자들의 발현도 증가시키는 등 생체 비만 및 고지혈증 유발에 총체적인 조절작용을 하고 있다. 



글쓴이는 고려대학교 식품공학과 졸업 후 동대학원 농화학과에서 석사·박사학위를 받았다. 현재 (주)티지바이오텍의 대표이사를 겸하고 있다