

- 총 설 -

영양유전체학(Nutrigenomics)의 최근 경향

최봉혁 · 김종배 · 도명술[†]
한동대학교 생명식품과학부

Current Trends in Nutrigenomics

Bong-Hyuk Choi, Jong-Bae Kim and Myoung-Sool Do[†]

School of Life and Food Sciences, Handong Global Univeristy, Pohang 791-940, Korea

Abstract

With the decoding of human genome in 2004 and the recent development in nutritional science, there has been an integration of molecular biology and nutrition. As a consequence a new word "molecular nutrition" has been formed and recently the word 'nutrigenomics' is coined and widely being used. The field of science that showed the most positive result from grafting the science of nutrition and nutrigenomics is obesity. In 1994, Jeffrey Friedman from Rockefeller University announced that *ob gene* and obesity has a close relationship and since then there's been a huge research done on genes related to obesity from the molecular nutrition's point of view. Even now there are many genes presented which are supposed to be related to obesity and big efforts are put into finding what exactly those genes do. Moreover studying only in the context of genes was not enough so functional genomics, which is the study of the functions of cells and the functions and effects between genes and protein products, is being studied. This review article discusses the relationship between nutrition and genes and the general idea of nutrigenomics. The article also discusses about the current research status on these subjects.

Key words: nutrigenomics, DNA microarray, proteomics, siRNA, SNP, obesity

서 론

Watson과 Crick에 의해서 1953년 DNA의 3차원 구조가 밝혀진 이래 반세기가 지나면서 분자생물학분야는 엄청난 발전을 가져 왔다. 뿐만 아니라 DNA의 3차원 구조가 밝혀진 지 반세기가 채 못된 2003년 4월에는 Nature와 Science지에서 사람유전자의 완전한 염기서열 해독에 대하여 발표됨으로써 인간유전체해독사업(human genome project)으로 사람의 모든 유전체의 염기서열구조가 밝혀졌으며 최근에는 여러 다른 동물들의 염기서열구조가 밝혀지고 있다(1-4). 이러한 유전체에 대한 정보의 발달은 분명 질병의 치료와 연관되어있을 것이라는 기대가 있고 그런 방향으로 많이 연구가 진행되고 있다.

분자생물학의 발달과 더불어 빠른 진보를 보이는 분야가 영양학 분야이다. 20~30년 전의 과거만 해도 영양소의 부족으로 인한 영양실조가 일부 질병의 원인이 되었지만 최근에는 오히려 영양소의 과잉으로 인한 과체중과 비만으로 인한 대사성 질환이 늘어나면서 영양학의 연구를 통한 질병의 예방과 치료에 관심이 증가되고 있다.

이러한 분자생물학과 영양학연구의 급속한 발전에도 불

구하고 영양학과 분자생물학의 두 분야의 접목은 다른 분야에 비하면 다소 늦은 감이 있다. 영양학과 분자생물학 두 분야의 접목이 늦어지게 된 것은 영양학분야가 다른 분야와는 달리 아마도 관심분야가 공중보건, 지역영양학, 인체생리학, 식품학 그리고 생화학과 같은 여러 분야로 분화되어 있기 때문일 것이다. 최근 영양학과 분자생물학의 접목이 본격화되기 시작한 것은 영양학의 중요성이 점차적으로 인식되면서 분자생물학 분야의 전문가들이 그들의 전문성을 영양학 분야의 초점들에 응용하면서 시작되었다고 볼 수 있으며(5) 한편으로는 영양학분야의 전문가들이 분자생물학의 발달로 인한 기술적 발전을 영양학에 응용하게 되면서부터라고 할 수 있다(6).

두 분야의 접목이 가장 잘 시도되고 있는 분야가 비만관련 연구분야이다. 1994년 Rockefeller대학의 Jeffrey Friedman에 의하여 *ob* 유전자의 돌연변이가 비만의 생성과 관련이 있다는 보고가 있는 이래 비만과 관련된 유전자의 연구가 분자생물학방법으로 많이 진행되어 왔으며(7) 지금도 비만과 관련된 많은 유전자들이 발견되고 있으며 이의 기능을 규명하려는 시도가 진행되고 있다.

최근에 이러한 시도들의 발달로 분자영양학(molecular

[†]Corresponding author. E-mail: msdo@handong.edu
Phone: 82-54-260-1301, Fax: 82-54-261-1306

nutrition)이라는 용어가 생기기 시작하였으며 여기에 더하여 영양유전체학(nutritional genomics 혹은 nutrigenomics)라고 하는 학문적 용어가 대두하게 되었으며 영양학분야의 연구를 유전체연구와 함께 접목하게 되었다. 그러나 유전자 수준에서만 연구하여서는 많은 부분에서 부족함을 느끼고 있고 유전체 하나만 가지고는 세포의 기능면에서 중요한 glycosylation이나 phosphorylation같은 단백질의 합성 후 조절기작에 대하여는 알려주지 못하기 때문에 유전자와 유전자의 단백질 산물이 어떻게 기능하고 작용하는 것을 연구하는 기능유전체학(functional genomics)으로 연결되어서 연구되고 있다(8). 이러한 영양유전체학의 연구방향은 영양소(nutrient)뿐만 아니라 다른 식품 구성성분들(other non-nutrient or dietary components)도 영양유전체학의 범위내에서 연구가 되고 있고 이들 대부분은 질병과의 관계에 대하여 연구하는 방향으로 진행되고 있다.

실제로 2002년부터 유럽각지에서는 이러한 연구를 위해서 연구소들이 설립되고 있는데 INSERM의 지원아래 생긴 프랑스의 "Network for Nutritional Genomics", 네덜란드의 "The Center for Nutritional Genomics", 독일 베를린의 "Nutrigenomics Network Potsdam"나 영국 리버풀대학의 "Liverpool Center for Nutritional Genomics"와 같은 연구소들이 그것이다(6). 또한 최근 2003년에는 미국 시카고에서 "Center of Excellence for nutritional Genomics"같은 연구소도 생겨나 영양유전체학에 대한 연구가 가속화되고 있다. 이 논문에서는 영양소와 유전자와의 관계, 그리고 영양유전체학의 개념과 최근의 연구현황에 대하여 논할 것이다.

영양유전체학이란?

영양유전체학은 영양소와 유전체의 관계, 즉 우리 몸에 들어온 영양소가 우리 몸에서 어떤 역할을 하며 특히 유전체에 어떻게 작용하여 영향을 미치는가를 연구하는 학문이다. 이 학문의 시작에서는 영양소가 유전자의 복제나 전사, 단백질의 발현에 영향을 주거나 그 이후의 대사산물의 생산에 영향을 준다고 생각되고 있다(9). 특정 영양소에 대한 유전자의 복제나 전사, 단백질의 발현, 그리고 대사산물의 생산에 관한 정보들은 곧 식이요법과 연관될 수가 있고 이러한 식이요법은 특정 질병에 대하여 간접적인 치료방법으로도 사용될 수 있다. 다시 말해서 영양유전체학은 섭취하는 영양소가 우리 몸의 유전체에 어떤 영향을 미치는지 조사하고 이 영양소와 우리 몸의 항상성과의 관계를 규명하는 학문이라고 볼 수가 있다.

현재 영양유전체학이 연구되고 있는 방향은 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 분자생물학적인 전통적 가설에 의해 생겨난 접근방법이다. 영양소가 특정 유전자나 단백질의 발현에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 연구하기 위해 분자생물학적 도구가 사용이 되는데, 영양소가 우리 몸의

항상성에 미치는 영향에 대하여 조사함으로써 그것들의 특성을 이해하는데 목적을 두고 있는 학문이다.

두 번째는 시스템생물학적 접근방법이다. 이 방법은 생명과학과 정보기술을 융합하여 그 동안 쏟아져 나온 방대한 양의 생물학적인 데이터들을 올바로 분류하고 조직적으로 관리함으로써 이것들을 바탕으로 생물의 대사조절기작을 밝혀내는데 그 목적이 있다고 할 수 있다. 이러한 연구는 최근 많이 도입되고 있는 전사체학(transcriptomics), 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabolomics)라는 학문들을 통해 밝혀지고 있다. 이러한 관점에서의 연구는 생명현상을 조직화시켜서 정상적인 혹은 비정상적인 생리현상의 원인을 알아낼 수가 있다. 첫 번째의 연구방향이 우리에게 영양소와 유전자와의 상호작용에 대하여 단편적인 정보만을 제공해 준다면 두 번째의 연구방향은 좀더 복잡한 생명현상에 대하여 복잡한 정보를 제공해주며 나아가서는 다양한 영양소 환경에서의 생명체의 구조와 기능을 밝혀낼 수가 있다(9).

영양유전체학의 실험방법들

유전자 발현의 분석을 위한 실험방법

모든 유전자는 우리 몸의 각 세포 안에 있는 핵 속에 들어 있다. 유전자가 발현되는 장소와 시간은 세포 내 기능에 따라서 각 유전자 발현이 유도되거나 억제되는 것 또는 그 발현이 증가되거나 감소되는 것에 의해 좌우된다. 예를 들어서 인슐린이나 글루카곤 같은 경우에는 체내의 혈당량에 따라서 췌장의 α , β 세포에서만 만들어지고, 칼시토닌이나 티록신 같은 경우는 체내의 칼슘농도에 의해서 갑상선에서만 발현이 된다. 이러한 유전자들의 발현 정도를 측정하는 여러가지 방법들이 있지만 그 중에 대표적으로 사용되는 것이 전령 RNA(messenger RNA, mRNA)를 측정하는 방법이다.

지금까지 이용되고 있는 분자생물학 기법 중에서 mRNA를 측정하는 방법은 크게 세가지로 나누어 볼 수 있는데 그 중 첫 번째 방법이 노던 블롯팅(northern blotting)이다. 이 방법은 조직이나 세포에서 mRNA를 분리해내어 각 mRNA를 크기와 분자량에 따라 아가로스 겔(agarose gel)에 분리해낸다. 이것을 특정 세포막에 전이시켜 확인하고자 하는 유전자의 mRNA에 해당하는 특이한 탐침(probe)을 사용하여 탐지해낼 수 있게 하는 것이다. 이로 인해 전사된 mRNA의 크기와 양을 분석할 수 있고 유전자의 발현 유무 및 그 정도를 분석할 수 있으며 유전자 조절의 특성을 규명할 수 있다(10). mRNA를 측정하는 방법 중 또 다른 하나는 RNase 보호 분석법(RNase protection assay)인데 이것은 RNA-RNA나 DNA-RNA의 이중나선이 된 RNA는 RNase가 분해하지 못하는 특성을 이용하여 mRNA의 존재유무 및 정량 분석과 전사가 시작되는 부위, 그리고 RNA접합결합부위를 알아내는데 유용하게 사용이 되고 있다. 마지막으로 최근 가장 많이 이용되고 있는 역전사효소중합반응(RT-PCR,

reverse transcription polymerase chain reaction)를 들 수 있다. 이 방법은 세포나 조직 내에서 분리한 mRNA를 역전사중합효소(reverse transcriptase)를 사용하여 complementary DNA(cDNA)를 만들고 만들어진 cDNA와 제작된 개시자(primer)를 이용하여 특정 유전자를 증폭시키는 것이다. 이것은 소량의 세포나 유전자에서부터도 특정 유전자의 존재유무를 검색할 수 있고 유전자의 결함이나 돌연변이, 유전자 서열의 다양성 등을 검사할 수 있으며 유전자 클로닝(cloning)까지도 가능하게 하고 유전자의 발현 정도를 측정할 수 있게 해 준다. 최근 real-time RT-PCR이 도입되면서 실시간으로 mRNA의 양을 측정할 수 있게 해 줌으로써 이 방법이 위에서 언급한 다른 세 방법을 대체해 나가고 있는 실정이다.

이 외에도 in situ hybridization이라는 방법도 있는데 이 방법은 방사성 동위원소나 형광물질을 사용하여 고정시킨 세포나 세포질의 핵산에 직접 결합되도록 하여 세포나 조직 중에 특정한 mRNA가 존재하는지 유무나 유전자의 발현 위치와 발현유무, 정도를 판단할 수 있다.

DNA microarray

위에서 언급한 노던 블롯팅, RNase 보호분석법, 역전사효소 증합반응들은 유전자의 발현에 가장 관계가 있는 mRNA, 특히 한번에 한 mRNA만 측정이 가능하기 때문에 전체적이고 동시다발적으로 발현되는 유전자를 측정하기란 불가능하다. 그러나 최근 새롭게 DNA microarray라는 기술은 수백-수천 종류의 유전자의 표현이 증가되었는지 또는 감소되

었는지를 한 번의 반응으로 알 수 있게 되었는데, 이것은 기존에 사용되던 방법들과 비교할 때 처리할 수 있는 양과 시간적인 면에서 획기적인 기법이라 할 수 있다. DNA microarray의 원리를 간단히 설명하면, 조직 또는 세포에서 추출한 RNA를 토대로 cDNA를 합성하여 형광물질 또는 방사성동위원소로 표지하고, 이를 유리판 위에 놓여있는 oligonucleotide 혹은 DNA와 반응시켜 서로 상보적인 염기서열을 가지고 있는 경우에만 결합하게 함으로써 유전자발현의 정도를 비교하는 것이다(Fig. 1). 현재 사용되고 있는 microarray법에는 이미 합성된 cDNA를 증폭, 정제하여 유리판으로 옮겨 부착하는 cDNA microarray법과 DNA 염기서열 정보를 가지고 유리판에서 직접 DNA조각을 합성하는 oligonucleotide microarray법, 크게 이 두 가지 방법으로 연구가 진행되고 있다(11). 최근 영양학에서 연구하는 것 중 하나로 지방세포에 TNF- α (tumor necrosis factor- α)를 처리해서 염증반응 관련물질을 확인하기 위해서 DNA microarray방법을 사용하여 염증반응물질의 발현을 확인할 수 있다(unpublished data). 최근 DNA microarray방법을 사용하여 지방세포의 유전자 발현의 비교(분화 전 지방세포와 분화 후 지방세포, 피하지방과 내장지방세포, 백색지방과 갈색지방)에 대한 연구들이 진행되고 있다(12).

단백체학(proteomics)

세포, 또는 개체에서 특정 시간에 발현되는 단백질의 총합을 단백질체(proteome)라고 하며, 이를 연구하는 학문을 단백질체학(proteomics)이라고 한다. 세포 내에서는 용도에 따라

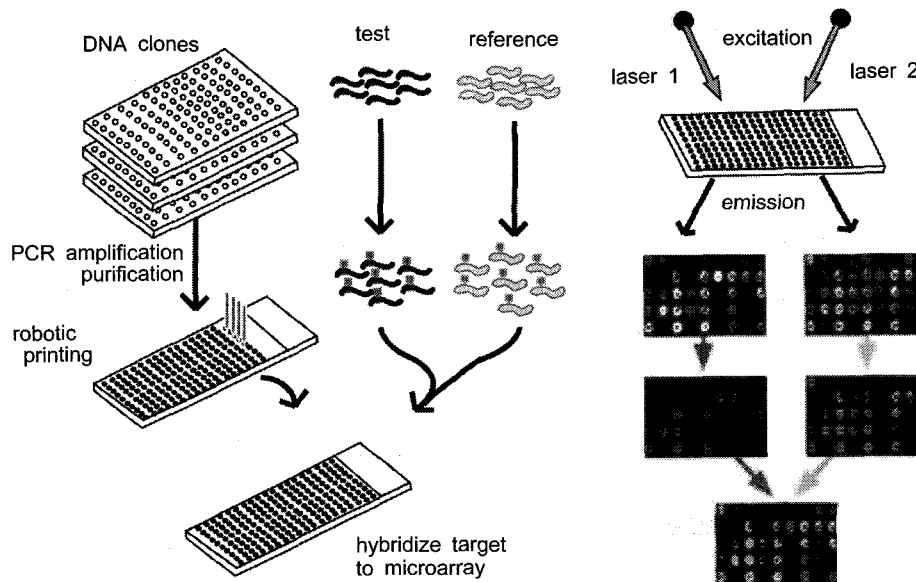


Fig. 1. Principle of cDNA microarray.

Total RNA extracted from both cell and tissue sample is labeled by radioactive component or fluorescence such as Cy3- or Cy5-dUTP using a single round of reverse transcription. The fluorescent targets are pooled and allowed to hybridize under stringent conditions to spotted oligonucleotide or DNA on the array. Because two oligonucleotides are hybridized only DNAs which have complement sequences, laser excited hybridized oligonucleotides are measured using a scanning confocal laser microscope after elimination of unbound cDNA.

서 다양하고 많은 단백질이 합성되는데 이러한 단백질 혼합물에서 수천 종류의 단백질을 분리하기 위한 가장 좋은 방법은 이차원 전기영동법(2-D polyacrylamide gel electrophoresis, 2-D PAGE)이다. 이 방법으로 단백질을 단백질이 띠게 되는 전하와 크기에 따라서 분리시킨 후에 질량분석, 특히 nano-ESI(nano-electrospray ionization) 질량분석 방법이나 MALDI-TOF 질량분석방법(matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MS)을 사용하여 단백질의 질량을 정밀하게 측정하여 단백질을 해석할 수 있게 도와준다. 또한 최근에는 MALDI로 단백질을 이온화할 때 이온 근원에서 일어나는 단백질의 단편화(in source decay)현상을 적극적으로 이용하여 단백질 배열정보 및 번역 후 수식정보를 얻는 방법이 개발되어 주목되고 있다(13,14). 최근 단백체학을 이용한 실험으로 지방세포가 분비하는 단백질들에 대한 연구가 보고 되었다. 위에 언급된 DNA microarray방법과 단백체학은 생물 정보학과 함께 분자영양학의 발달에 많은 도움을 주고 있다.

RNA 간섭

가장 최근에 사용되는 기술 중 하나인 RNA 간섭은 영양소와 유전자의 상호작용에 대하여 아주 잘 연구할 수 있는 학문이다. RNA 간섭은 쉽게 말해서 siRNA(small interfering RNA)라고 불리는 작은 dsRNA(double strand RNA)에 의해서 서열특이적으로 세포나 조직의 성장과 발달에 관여하는 많은 유전자들의 발현을 억제시키는 현상을 말한다(Fig. 2)(15). 현재 일반적으로 많이 이용되고 있는 RNA간섭의 작용기전을 간단히 설명하면 쌍을 이루는 두 개 사슬의 인공 RNA를 세포에 도입하거나 한 개 사슬의 RNA와 DNA

를 유전자에 도입시켜서 그것과 같은 염기서열을 가지는 RNA유전자를 자연분해 시켜 단백질의 발현을 억제시키는 안티센스(antisense) 방법이 있다(16). 이 방법을 이용하여 특정 세포에 표적유전자의 발현에 대한 억제효과를 연구하기 위해서 특정한 유전자를 만들어내는 기술인 'knock-down'을 사용할 수 있는데 이것은 기존의 'knock-out'에 의한 유전자 발현 억제에 비해서 보다 유연하게, 그리고 유전자의 기능에 따라 다양하게 적용될 수 있다는 장점을 가지고 있어서 앞으로 'knock-out'기술보다 더 많이 활용될 전망이다.

형질전환 동물연구(transgenics)

형질전환 동물연구란 한 종이 가지고 있는 유전자에 다른 종이나 기관의 유전자를 접합시켜 새로운 형질의 개체를 만들어 내는 학문이다. 예를 들어 인간의 인슐린 유전자를 돼지에게 접합시켜 인슐린을 생산해내는 돼지를 치료의 목적으로 사용을 한다든지(17), 적혈구 생성을 촉진시켜주고 종양의 조절과 생존을 향상시킬 수 있다고 보고된바 있어 암치료 보조제로 사용되고 있는 에리스로포이에틴(EPO, erythropoietin) 유전자를 돼지에게 접합시켜 생산해내어 인간의 생활향상과 질병치료에 도움을 받는 것을 말한다(18). 뿐만 아니라 쥐나 다른 동물에서부터 특정유전자를 조절하여 knock-out 동물을 만드는 것도 이에 속한다고 할 수 있다(19).

영양소와 유전자 대사

영양소와 유전자의 안정성과 복제

유전자의 복제, 전사, 번역은 분자생물학의 중심원리라고 알려져 있다. 분자생물학적으로 영양소는 유전자가 복제되

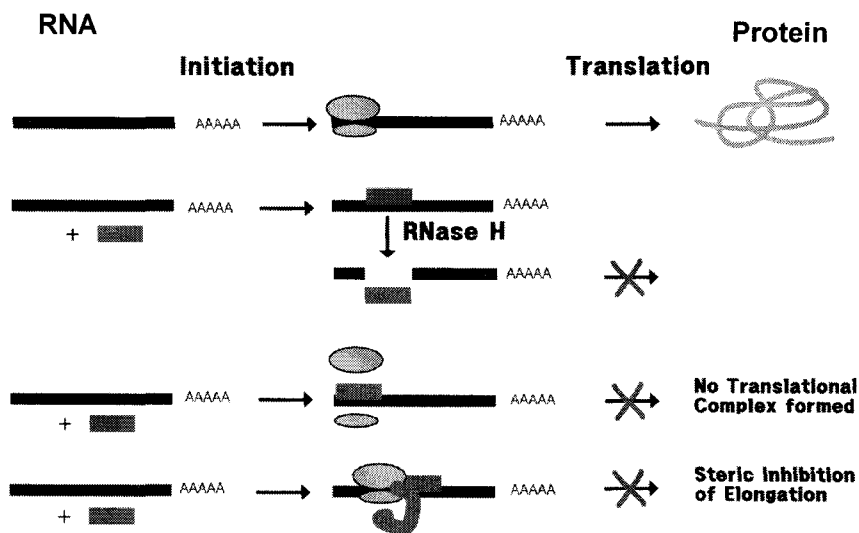


Fig. 2. Mechanisms of siRNA.

Proteins synthesized in the cell are passing through translation procedures from the mRNA. siRNA mechanism inhibits protein synthesis by interfering mRNA which is essential component of protein translation. Intracellular synthesized or entered siRNA forms double-strand RNA with mRNA and it is degraded by DICER which recognizes specific double-stranded RNA and degrade it. Therefore protein synthesis is inhibited. There are several other inhibitory mechanisms of translation by interfering of elongation or formation of complex of mRNA and rRNA.

는 수준에서부터 영향을 준다. 이러한 영양소들에는 우리가 흔히 알고 있는 미량원소나 무기물들이 많이 속하는데 예를 들어서 비타민 C같은 경우에는 활성산소에 의한 DNA 산화 작용이나 염색체의 이상을 막아주어 유전자의 복제와 세포의 성장을 유지시켜준다(20). 비타민 D같은 경우에는 비타민 C와 마찬가지로 항 산화적 활성을 가지고 있지만 염색체의 구조를 안정화시키고 DNA가 이중가닥으로부터 단일가닥으로 나뉘어지는 것을 방해하여 유전자 복제를 막아주는 역할을 하여 세포성장을 억제해주며 세포의 분화를 유도한다고 보고되고 있다(21,22).

또 다른 영양소로는 엽산(folate)와 비타민B₁₂(시아노코발라민, Cyanocobalamin)을 들 수가 있는데 이것들이 부족할 시에는 혈중 호모시스테인(homocysteine)이 증가하여서 염색체에 부서지기 쉬운 부분이 생성되게 되고 이로 인해 염색체가 파괴되는 현상이 일어난다. 또한 DNA에 우라실(uracil)이 많아지게 되어서 소핵이 형성되게 되고 DNA의 저메틸화(hypomethylation)현상이 일어나게 된다(23). 그리고 셀레늄(selenium)의 경우에는 강력한 항 산화제로써 인체 내에서 주로 간, 신장, 심장, 비장에 분포되어 있는 미량 원소를 이용하여 체내에서 생성된 과산화수소를 분해하고 세포의 손상을 방지해준다. 또 세포 내 과산화물의 농도를 낮추어 유리 라디칼의 생성을 방지하는 효소계에 작용하며, 이미 생성된 유리 라디칼이 더 이상 작용하지 못하게 하는 비타민 E와 같이 작용하기도 한다(24).

이 밖에도 마그네슘(Mg)은 DNA 전사 같은 유전자의 대사작용에 필수적인 요소역할을 하며, 철(Fe)이 부족시에는 빈혈 같은 병을 일으킬 수 있지만 과다시에는 유리라디칼의

생성을 촉진시켜 DNA에 손상을 줄 수가 있고(49) 카로티노이드(carotenoid)의 많은 섭취는 DNA의 손상을 방지시켜 준다. NAD⁺의 전구체인 나이아신(Niacin)은 효소학적인 DNA 메틸화(DNA methylation)을 방해하는데 나이아신 결핍 시 유전자의 안정성이 감소하여 암을 유발할 가능성이 높아지기도 한다(Table 1)(20). 이러한 유전자의 안정성에 대한 영양소의 영향으로 인해 유전자의 복제에 직, 간접적으로 영향을 끼친다.

영양소와 유전자의 전사

많은 경우에 영양소는 DNA에 있는 프로모터 조절부위의 변형등에 의해서 유전자의 전사시나 전사후에 작용하여 mRNA양을 조절함으로써 우리 몸에 영향을 준다. 그 중 대표적인 영양소가 아연(Zn)이다. 아연은 DNA에 있는 아연핑거모티프(Zinc finger motif)에 작용하게 되는데 이것은 시스테인(cysteine) 2개, 히스티딘(histidine) 2개, 이렇게 총 4개의 아미노산으로 구성된 모티프로써 TF3A(transcription factor 3A), GAL4, 스테로이드호르몬 수용체등에 결합하여 RNA polymerase의 결합부위에 함께 작용하여 전사조절인자의 역할을 해 준다(25-29).

비타민 A는 우리 몸 속에서 그대로 작용하는 것이 아니라 활성화된 형태인 레티노익산(retinoic acid)으로 작용하며 지금까지는 시력, 수정 및 발달, 조혈, 아포토시스 등에 영향을 미치는 것으로 연구가 되어 왔고 최근에는 많은 조직의 분화에도 관여하는 것으로 알려지고 있다(30-32). 이러한 작용들은 레티노익산과 결합하는 세포내의 수용체가 유전자 전사 조절인자로써의 역할을 해 줌으로써 다양한 단백질의 발현과 활성을 조절하여 준다. 레티노익산의 수용체는 크게

Table 1. Interaction of genes and nutrients

Nutrient	Target site	Effector mechanism
Replication		
Vit. C	DNA	Inhibition of DNA oxidation and chromosome aberration
Vit. D	DNA	Stabilization of chromosome
		Inhibition of breakdown of dsDNA
Folate, Vit B12	DNA	chromosomal fragils site
Selenium	DNA	Degradation of H ₂ O ₂ , prevention of cellular damage.
Fe	DNA	DNA damage
Zn	DNA, Histone	DNA and Histone hypomethylation
Transcription		
Zn	MTF1 gene	Provide DNA binding site to polymerase
Vit. A	RAR, RXR gene	Transcription of various gene
Vit. D	VDR gene	Transcription of calbindin and osteocalcin.
Dietary fat	Lipid bilayer	Influence of cell signal by changing lipid bilayer composition
Oligosacharride	mRNA	Control of pyruvate kinase (PK) mRNA splicing
Translation		
Fe	TfR gene	Control of TfR mRNA
	Ferritin mRNA	Control of ferritin protein synthesis
Heme	HCR	Control of globular protein (need for hemoglobin synthesis)
Glucose	Pancreatic β -cell	Production of insulin

Abbreviation: MTF, metal-responsive transcription factor; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; VDR, vitamin D receptor; TfR, transferrin receptor; HCR, hemin-controlled repressor.

RAR(retinoic acid receptor)와 RXR(retinoic X receptor)의 두 종류로 나뉜다. 각각은 여러 종류의 이성질체(RAR- α , β , γ , RXR- α , β , γ)로 구성되어 있고 레티노익산과 결합하기 위해서 RAR은 RXR과 동성이량체를 형성하거나 갑상선호르몬 수용체나 비타민D 수용체 같은 다른 유전자 전사 조절인자들과 이성이량체를 형성하여야 한다(33-35). 당뇨병 치료의 목적으로 사용되는 치료제들이 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)- γ 배위체(ligand)인데 이 PPAR- γ 는 RXR과 이성이량체를 형성한다는 보고가 있다. 최근 레티노익산 이성질체인 *9-cis, all-trans* 레티노익산이 지방세포의 생성에 영향을 미친다는 보고도 있다(36).

비타민 D는 소장의 점막세포에 작용하여 칼슘과 인의 흡수를 촉진시켜주며 파골세포로부터 칼슘이 혈액으로 용해되어 나오는 것을 촉진시켜주며 신장에서 칼슘의 배설을 감소시켜주는 역할을 함으로써 칼슘의 항상성을 조절하는 영양소이다. 이것은 간이나 신장에서 비타민 D를 이용하여 합성되는 1,25-(OH)₂D₃와 결합하는 vitamin D 수용체(VDR)가 유전자 전사 조절인자로서 작용하기 때문이다(37,38). 비타민 D에서 합성되는 것은 세포내의 VDR에 결합하게 되고 이 수용체가 칼빈딘(calbindin-D)과 오스테오칼신(osteocalcin) 등을 비롯한 여러 유전자의 전사를 촉진시켜준다. 이렇게 형성된 칼빈딘은 소장과 신장세포에서 칼슘의 이동을 촉진하여 혈액의 칼슘농도를 증가시켜주는 역할을 하고(39-41), 오스테오칼신은 비타민 D 의존성 카르복실화 효소에 의해 3개의 글루탐산(glutamic acid)이 카르복실화(carboxylation)되면서 활성화되어 조골세포에서 칼슘의 재흡수와 골격의 발달에 중요한 역할을 수행하게 된다(42,43).

이 영양소들 이외에도 리놀렌산(linoleic acid)이나 아라키돈산(arachidonic acid) 등의 불포화 지방산들은 지방의 합성과 각 해당과정에 관여하는 효소들, 그리고 포도당수송체(Glut4) 등의 발현을 유전자 전사단계에서 조절해준다. 또 식이지방의 경우 세포막의 지방산 조성을 변화시킴으로써 세포막을 통한 신호전달체계에 영향을 미치고, 소화기관이나 내분비관을 구성하는 상피세포들에 있는 신경세포들은 영양소를 인지하는 센서 또는 수용체가 존재하여 영양소 수준을 인식하고 이를 통해 다양한 유전자를 발현시켜 체내 대사를 조절하거나 식사 행동을 변화시킨다(44,45).

유전자 전사단계에서의 조절은 DNA에서 RNA로 전사될 때만 조절되는 것이 아니라 RNA로 만들어진 상태에서도 조절될 수 있다. 한번 전사된 RNA는 모든 부분이 단백질로 발현되는 것이 아니라 우리 몸에 활성을 가질 수 있는 올바른 단백질로 만들어지기 위해서 단백질이 되지 않는 부분인 인트론부분이 제거되어야 한다. 이러한 인트론 제거에 관여하는 영양소 중 하나가 포도당과 과당 같은 단당류이다. 단당류는 간이나 신장, 소장에서 유전자 접합(splicing)과정에 관여하여 포도당대사와 관여하는 단백질인 PK(pyruvate kinase)의 이성질효소(isozyme)를 만들어준다(Table 1)(46).

영양소와 유전자 번역

영양소의 유전자 번역단계에서의 조절은 크게 단백질의 전구체인 mRNA의 안정성을 조절하는 방법과 해당과정에 관여하는 단백질의 인산화를 통하여 조절하는 방법으로 나눌 수 있다. 먼저 mRNA의 안정성에 관련된 단백질 합성 조절의 대표적인 예는 철의 저장 단백질인 페리틴과 철의 세포내 이동에 관여하는 트랜스페린의 단백질 합성이다. 이 과정에서는 아코니테이즈(aconitase)라고 하는 특성의 철 결합 단백질이 관여하게 되는데 철이 결핍될 때 페리틴 mRNA의 5' UTR부분에 아코니테이즈가 결합함으로써 철을 저장하는 단백질인 페리틴의 합성을 억제한다. 또 혈액 내 존재하는 철분의 이동에 관여하는 단백질인 트랜스페린의 경우에도 트랜스페린 수용체 mRNA의 3' UTR부분에 결합함으로써 mRNA를 안정화시켜 단백질 합성을 지속시킨다. 철이 풍부할 때는 철이 아코니테이즈에 결합하여 이 효소의 3차 구조를 변화시킴으로써 각각의 mRNA로부터 유리시킨다. 결과적으로 페리틴 단백질의 합성은 진행되지만 트랜스페린 수용체 mRNA의 안정도가 감소하여 수용체 단백질의 합성은 중단되게 된다(Fig. 3)(47-49).

단백질 합성에서 해당과정에 필요한 단백질을 인산화하여 발현되는 단백질의 양을 조절하는 예는 대표적으로 헴(heme)에 의한 eIF2(eukaryotic initiation factor 2)의 변화를 들 수가 있는데 이것은 헴(heme)이 부족할 때 eIF2의 α 서브유닛에 인산화를 해주어 40s eIF2와 Met-tRNA GTP(guanine triphosphate)복합체의 형성을 방해하여 유전자 복제를 막아주는 역할을 한다. 뿐만 아니라 헴은 헤모글로빈 합성을 위해 필요한 글로빈 단백질의 합성도 조절하는데 여기에는 헴의 산화형인 헤민(hemin)의 농도와 이것에 의해 조절되는 HCR(hemin-controlled repressor)이 관여한다. HCR은 헤민이 부족할 때 단백질 인산화 효소를 활성화시켜서 GDP(guanine diphosphate)결합형 개시인자의 인산화를 유도한다. 결과적으로 구아닌 핵산고체 단백질이 활성화형(GTP결합형)으로 바뀌는 것을 방지해줌으로써 단백질 합성이 지연된다. 반대로 헤민이 풍부하면 HCR이 억제되어 개시인자의 인산화 반응이 중단되고 이는 활성화형 개시인자의 재생을 촉진하는 결과를 초래하게 된다(50).

그 외에도 혈중 포도당이 증가하면 췌장의 세포에서 인슐린 단백질 합성이 증가하게 되는데 이는 개시인자의 활성을 조절하면서 이루어지고 이것은 개시인자의 인산화가 아닌 다른 기전에 의해서 조절되는 것으로 알려지고 있다(51). 또 특정 영양소의 결핍이 단백질 합성을 저해하는 역할을 하기도 하는데 아미노산이 결핍되면 단백질 합성을 위한 기본 재료를 공급하지 못하게 되고, 포도당이 결핍되면 단백질 합성에 필요한 ATP나 GTP의 결핍을 초래하게 되므로 단백질 합성을 개시단계에서부터 저해하는 것으로 알려지고 있다(Table 1).

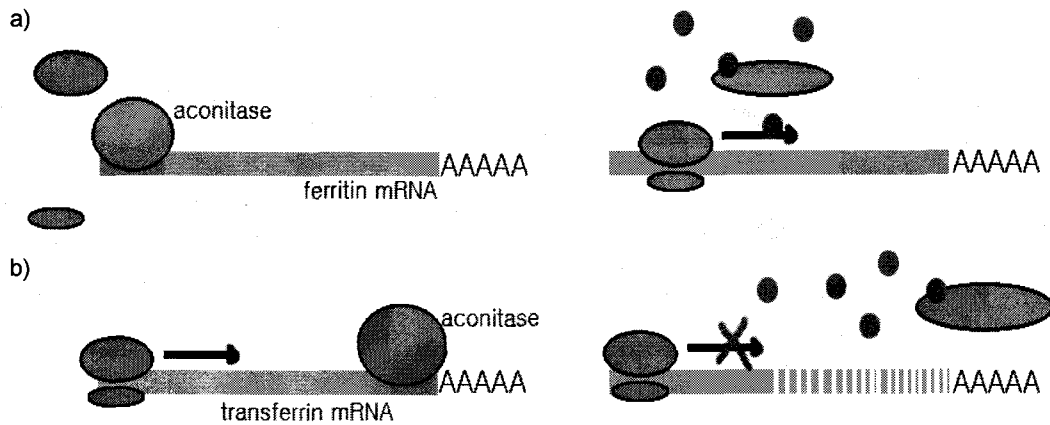


Fig. 3. Iron-binding protein.

(a) In the case of iron deficiency, ferritin-aconitase complex dissociates allowing for ferritin synthesis to take place by Fe-aconitase interaction. (b) In the case of iron deficiency, aconitase is bind to transferrin mRNA (3'-UTR) it continues transferrin synthesis. But when the level of iron is high, aconitase dissociates from transferrin mRNA and it inhibits transferrin synthesis taking place by transferrin mRNA degradation.

유전자 다형성

단일 염기 다형성(SNP, single-nucleotide polymorphism)이란?

1996년 Risch와 Merikangas에 의해서 유전자 내에 유전자 다형성이 존재한다고 소개된 이래로 유전자 다형성은 지금까지 학문적으로 주목받고 있다. 유전자 다형성이란 개인과 개인간의 DNA에 존재하는 한 염기쌍의 차이로 유전자 염기서열 다형성(polymorphism)중에서 1kbase 혹은 1500 bp당 1개꼴로 가장 많이 존재하는 형태를 말한다(52). 실제로 각 개인의 유전자를 비교해보면 약 0.1%의 차이를 가지고 있는데 이러한 작은 차이가 키, 머리카락, 피부색, 그리고 질병에 대한 감수성 등의 여러가지 차이를 보이게 된다. 이러한 SNP에 관한 정보는 의약유전학(pharmacogenetics)에서 주로 이용되고 있었는데 이제는 영양유전체학이라는 학문에까지 그 영향이 확산되고 있다(53).

영양유전체학에서 보고자 하는 유전자와 영양소와의 상관관계는 영양소 부족이나 과다에 따른 당뇨병, 비만, 그리고 심혈관계 질환과 같은 질병으로 나타날 수가 있다. 이러한 질병들은 하나의 SNP에 의해서 발생할 수도 있지만 그러한 경우는 매우 드물고 질병에 직접적으로 관련이 있는지 없든지 여러 유전자의 SNP가 복합적으로 작용하여 발생하는 경우가 많다. 이러한 복잡한 질병에 대한 감수성은 개인의 유전체에 있는 SNP의 복잡성에 기초를 두고 있고 많은 경우 이러한 질병에 대한 감수성을 식이 조절에 의하여 개선시킬 수 있다(54-56). 앞으로 영양유전체학에 대한 연구가 더 활발하게 진행되게 되면 유전자의 다형성과 질병, 그리고 영양소와의 상관관계와 그 조절기작들이 규명되게 되고 최종적으로 특정 개인의 유전자형에 맞는 맞춤식 식이나 식이 제안을 만들 수 있는 가능성을 생각해 볼 수 있다.

5,10-MTHFR(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)과 SNP

영양과 연관된 질병 중 대표적인 것 하나는 고호모시스테인 혈증을 들 수가 있다. 고호모시스테인 혈증은 동맥경화의 주된 원인이 되고 심장병, 뇌경색, 말초혈관질환을 유발할 수 있으며, 치매의 위험인자로도 알려져 있다. 여기에 관여하는 것 중에서 우리가 주목해야 할 것은 엽산(folate)과 MTHFR(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)이다. 엽산은 각 해당과정에서 메틸기를 제공해주는 역할을 하며 메틸화(methylation)라는 과정을 통해서 DNA합성, 보수, 유지에도 영향을 주고, MTHFR은 엽산의 대사에 관여하며 호모시스테인을 메치오닌으로 바꿔 5-MTHF 단백질질을 합성하는데 관여하는 효소이다(Fig. 4). 지금까지 연구된 MTHFR

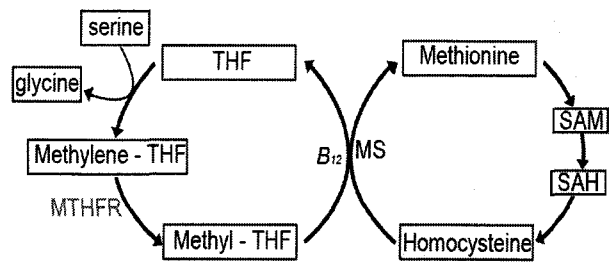


Fig. 4. MTHFR and folate metabolism, relationship of homocysteine-methionine metabolism.

Homocysteine, which is metabolic product during amino acid metabolism in our body, is transformed into methionine by enzyme called MS. It has many side effects such as natural abortion and Low birth weight to pregnant. It is associated with enzyme of MTHFR which is related to folate metabolism. MTHFR is essential for making of methyl-THF and methionine is formed when methyl group of methyl-THF is remethylated into homocysteine. THF, tetrahydrofolate; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; MS, methionine synthase; SAM, S-adenosylmethionine; SAH, S-adenosylhomocysteine.

의 유전자다형성은 677번째 염기서열의 C가 T로 바뀐 것이 가장 일반적이는데 이것은 222번째 아미노산의 알라닌(Ala)을 발린(Val)으로 바꿔준다. 이것은 전체 미국 흑인의 1%를 차지하며 백인의 경우 10%, 이탈리아인의 경우는 20%에 이른다. 이러한 SNP는 MTHFR 효소의 활성을 줄여서 호모시스테인의 혈중농도를 높게 만들어 엽산의 결핍증을 유발한다. 고호모시스테인 혈증은 임신 중에 신경관 결손증(neural tube defects, NTD)을 일으키고 심혈관 질환이나 대장암과 연관될 수 있고, 반대로 고 엽산증의 경우 대장의 종양을 억제해주는 역할을 한다고 알려져 있다. 이와 같은 사실로 미루어 보아 식이에 엽산의 양을 증가시키는 것이 유전적 결함을 도울 수 있고, 또 실제로 미국 보건부(U.S. Public Health Service)에서는 임신기간 중 엽산의 섭취농도를 200~600 μg 으로 늘릴 경우에는 신경관 결손증의 위험을 절반 정도 줄일 수 있다고 보고했다. 그리고 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 임신 중 신경관 결손증의 증상이 있었던 임산부가 다시 임신을 원하는 경우에는 특히 매일 5 mg의 엽산을 복용하는 것을 권장하고 있다(57-60).

MTHFR이 1298번째의 염기가 A에서 C로 바뀐 것이 두 번째로 많이 생기는 SNP인데 이것은 426번의 글루타메이트를 알라닌으로 치환해준다. 그러나 이것은 아직 많이 연구되지 않았고 최근의 연구에서는 이 돌연변이는 MTHFR의 활성도에 아무런 영향을 미치지 않아 호모시스테인과 혈중엽산농도에 아무런 변화를 주지 않는다고 보고되었다(61). 위에서 열거한 두 가지의 SNP는 유전자에 있는 경우가 드물지만 위의 두 가지가 한 유전자 내에 이형접합으로 있는 경우에는 고호모시스테인 혈증을 일으키게 된다. 그러나 엽산을 과다 섭취하게 되면 엽산대사에 필요한 methionine synthase라는 효소의 공동인자(cofactor)인 비타민 B₁₂가 결핍되어도 그것을 인식 못할 위험이 있다.

비타민 D 수용체(VDR, vitamin D receptor)와 유전자 다형성

우리 몸에서 많은 역할을 하는 비타민 D는 콜레칼시페롤(1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃)이라는 형태로 비타민 D 수용체와 결합함으로써 그 기능을 발휘하게 되는데 비타민 D 수용체 유전자의 돌연변이는 비타민 저항성 유전병인 구루병과 연관 지어 있는 것으로 밝혀져 있고, 제1형 당뇨병과도 관련이 있고 이러한 질병과 관련된 여러 개의 다형성이 존재한다고 알려져 있다(62,63). 이러한 질병들은 비타민 D의 섭취로 개선될 수가 있는데 건강한 성인 남, 여는 하루 200 IU, 51세~70세까지의 남, 여는 400 IU, 71세 이상인 사람은 800 IU의 비타민 D의 섭취를 권장하고 있다. 그러나 이러한 비타민 D도 과다 섭취하면 칼슘의 배설을 촉진시켜서 피질골을 감소시키고 고 칼슘증 부작용에 의해 신장결석이 생길 수 있게 된다. 지금까지 밝혀진 비타민 D 수용체의 SNP는 그리 많지 않지만 비타민 D 수용체 유전자가

매우 크기 때문에 앞으로 비타민 D 수용체의 기능과 연관된 더 많은 SNP들이 알려지고 분석될 것이라고 기대되고 있다.

MHC(major histocompatibility complex)와 SNP

인간의 유전자중에 가장 많은 다형성을 가진 부분을 꼽으려면 MHC(major histocompatibility complex)를 들 수가 있다. 대부분의 MHC의 다형성의 경우 질병에 영향을 주지 않고 개체별 면역체계에 특이성을 가지게 하지만 그 중에서도 특정한 부분의 다형성은 만성소화장애증(coeliac disease), 크론씨병(Crohn's disease), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)같은 질병을 유발할 수가 있다(64,65). 이중에 글루텐 과민성 알레르기로 인한 만성소화장애증은 유럽이나 미국에서 200~400명 중 한 명꼴로 나타나는 유전적 질병이다. 이 병은 소화기 질환으로 밀이나 특정 시리얼에 있는 글루텐이 소장의 점막에 문제를 일으켜 섭취한 식이를 흡수하지 못하게 하는 것이기 때문에 이 병에 걸리면 수정이나 임신중인 여성에게 치명적인 위험을 가져올 수 있다고 보고되었다. 이 병은 MHC와 연관된 면역관련 질병으로써 예전에는 HLA-DR3와 HLA-DQ2에 존재한다고 보고되었지만 현재 T세포에 의한 염증반응을 조절하는 주요인인 CTLA4유전자와 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다. 이 질병의 치료는 식이에서 글루텐을 제거하는 방법을 사용하고 있다(66-69). 또 다른 질병인 크론씨병과 염증성 장질환은 HLA-DRB1와 같은 MHC부분에 다형성으로 인해서 생기게 되는데 이 병은 주로 철분의 섭취로 개선될 수 있다고 보고되고 있다(70).

영양유전체학의 응용/비만 연구의 예

지방세포에서의 유전자 발현

비만연구에서 가장 많이 사용되고 빼놓을 수 없는 것이 지방세포이다. 이러한 지방세포에서는 많은 종류의 사이토카인과 호르몬, 전사조절인자, chemokine들이 발현되는데 그 중에 대표적인 것이 렙틴이다. 렙틴은 우리가 음식을 섭취했을 때 주로 지방세포에서 생성되는 호르몬으로써 혈액을 따라 시상하부로 이동해서 식욕을 억제해주는 역할을 하는 α -MSH(α -melanocyte-stimulating hormone)의 전구체인 POMC(proopiomelanocortin)나 CRH(corticotrophin-releasing hormone), CART(cocaine and amphetamine-regulated transcript)같은 뉴로펩티드(neuropeptide)들의 생성을 촉진시켜주고 식욕을 증강시켜주는 역할을 하는 NPY(neuropeptide Y)같은 뉴로펩티드는 억제해 줌으로써 에너지 섭취를 줄여주는 역할을 한다(71). 또한 β_3 -adrenergic 수용체를 자극시켜주는 노르에피네프린(norepinephrine, NE)을 분비하게 하여 지방세포에 짝퉁 단백질(uncoupling protein, UCP)의 발현을 증가시켜주고, 이로 인해 에너지 소비를 늘려주는 역할을 한다(72).

지방세포에서 최근 가장 많이 연구되고 있는 것 중에 하나

가PPAR- γ 이다. PPAR- γ 는 지방세포에서 분화초기에 많이 생성되어 지방의 분화에 중요한 역할을 하는 물질인데 이것은 인슐린에 의해 활성화되는 SREBPs(sterol regulatory element-binding proteins)나 C/EBPs(CCAAT/enhancer-binding proteins)와 같은 전사인자와 같이 작용하여서 지방생성에 관여하는 단백질(예를 들면 LPL(lipoprotein lipase), ACC(acyl-CoA carboxylase), ACS(acyl-CoA synthetase), FAS(fatty acid synthase))들의 발현을 조절하여 준다(73-75). 또한 지방분해에 관여하는 단백질인 HSL(hormone-sensitive lipase)나 perilipin의 탈인산화를 유도함으로써 지방분해를 억제하는 역할도 해주는 것으로 보고되고 있다(76). PPAR- γ 와 더불어 최근 많이 초점이 맞춰지는 쪽이 갈색지방에서 에너지 소비에 관여하는 단백질인 UCP-1에 대한 연구이다. 위에서 언급했듯이 렙틴에 의한 β_3 -adrenergic 수용체에 의해서도 UCP가 많이 발현이 되지만 렙틴 이외에도 비타민 A, 갑상선 호르몬, PPAR- γ 배위체, 그리고 최근 새롭게 발견된 PGC-1(PPAR-gamma coactivator-1)도 UCP-1 유전자의 발현에 관여하는 것으로 보고된바 있다(77).

비만과 DNA microarray

최근에 유전자 발현패턴을 확인하기 위해 많이 사용되는 것 중에 하나인 DNA microarray가 처음으로 비만에 대한 연구에 도입된 것은 유전적으로 렙틴의 결핍으로 비만이 유도된 쥐(*ob/ob* mice)를 사용한 연구에서부터이다. 이 연구에서 렙틴의 발현은 증가하였지만 지방분화에 관여하는 전사인자인 SREBP-1나 PPAR- γ , C/EBP의 발현이 감소했고, 지방대사에 관여하는 효소인 Gpd(glycerol 3-phosphate dehydrogenase)나 Scd(stearoyl coenzyme A desaturase)도 감소되었다고 보고되었다(78-80). 한편 인슐린 저항성에 걸린 사람의 연구에서는 PGC-1 α , PGC-1 β , NRF-1(nuclear respiratory factor-1)같은 조절인자들의 발현이 감소됨이 보고되었다(81,82). 이외에도 분화전과 분화후의 지방세포의 유전자 발현비교, 갈색지방세포와 백색지방세포의 유전자 발현비교, 심지어 피하지방과 내장지방의 유전자 발현의 비교 등에도 이용되고 있다.

이러한 보고들은 비만이나 인슐린 저항성과 같은 병의 원인을 밝히는 학문에 응용이 되어 특정한 영양소가 특정 세포의 유전자의 발현에 어떻게 영향을 미치는지를 알아보는데 도움을 주고 있다. 그리고 이것은 비만의 대한 SNP 작성은 물론 비만관련 유전자의 연구로 인한 신약 개발까지 이어질 수 있고 그 약에 대한 독성, 감수성, 효능까지 밝힐 수 있는 연구에 까지 응용되고 있다(83).

비만과 RNA 간섭

RNA 간섭을 이용한 비만연구에는 지난 2003년 발표된 선충의 비만관련 유전자에 대한 연구가 있다. 이 논문에서는 선충 유전자중에서 305개의 체중을 감소시키는 유전자와

112개의 지방을 증가시키는 유전자를 찾게 되었는데 이중 많은 것들이 사람 유전자와 상동성이 있는 것이라는 것이 밝혀졌다(84,85). 최근에 이러한 연구들을 토대로 비만에 대한 치료를 RNA 간섭에 의한 'antisense therapeutics'이라는 방법으로 접근하고 있다. 이 방법은 이러한 antisense약을 복용했을 때 비만과 관련된 특정 유전자의 mRNA와 결합하여 RNA 간섭의 기작에 의해서 mRNA가 분해되게 되어 비만을 치료할 수 있다는 기대감을 주고 있다. 또한 다른 약에 비해서 표적유전자에 대하여 아주 높은 특이성을 가지고 있어서 매우 효과적이고 RNA이기 때문에 쉽게 분해될 수 있어서 다른 약들보다 독성이 적다는 장점까지 가지고 있기 때문에 이 분야에 대하여 많은 관심이 집중되고 있는 실정이다(86).

비만과 단백질체학

불과 몇 년 전까지만 해도 단백질체학에서 사용되는 최첨단의 장비들은 일반적으로 사용하기에 너무 비쌌고 활용도도 적었다. 하지만 그러한 장비들이 보편화되면서 전사 후 조절기작과 단백질체에 관한 연구가 활발하게 진행되었고 요즘에는 비만연구에까지 활용되고 있는 실정이다(87). 단백질체학의 비만에의 응용은 지방세포내에서 분비되는 단백질들의 프로파일에 대하여 알려줌으로써 지방세포가 단지 지방을 저장하는 공간뿐만이 아닌 내분비기관으로써의 역할을 할 수 있음을 알려주었다(88). 현재 비만연구에 대한 단백질체학의 활용은 DNA microarray와 같이 적용이 되어 비만의 원인을 특정 유전자와 그 유전자에서 발현되는 단백질에 의한 것이라는 관점에서 병인론적인 방향으로도 많이 진행되고 있다.

비만과 형질전환학

비만연구에서 가장 큰 기여를 한 학문을 꼽으라고 하면 형질전환학을 꼽을 수가 있다. 지난 수년 동안 사람들은 비만을 연구하기 위해서 비만에 관여하는 여러 유전자를 발견하려고 노력했고 이중 대표적인 유전자가 쥐에서는 *ob*, *db*, *fat*, *tub* 그리고 *agouti*, *rat*에서는 쥐의 *db* 유전자와 상동성을 가진 *fa* 유전자가 있다. 이들 유전자들은 모두 클로닝(cloning) 되었으며 이들에 의한 단백질 산물도 알려졌다. 이러한 유전자들이 밝혀짐으로 인해서 특정 유전자를 knock-out시킨 여러 가지 모델의 형질전환 동물이 비만연구에 사용되고 있고 이중 대표적인 것이 UCP-1이나 MT knock-out 형질전환동물 들이다. 그리고 *ob/ob*, *db/db* knock-out 쥐, *fa/fa* rat 등도 연구에 이용되고 있다. 이들은 비만에 대한 연구는 물론 동물의 에너지 조절기작을 알아내는 데까지 개혁적인 역할을 하였다(89,90).

비만과 SNP

다른 많은 질병들과 마찬가지로 유전적 결함이나 SNP로 인해서 생기는 비만이 있다. 비만을 일으키는 여러 유전자 가운데서 가장 많이 알려진 것 중에 하나가 렙틴 수용체이다. 렙틴 수용체에 반응하여 우리 몸에 신호를 전달해주는

호르몬인 렙틴은 여러 조직에서 생성되지만 특히 백색지방 세포에서 가장 많은 양이 생산되는데 이러한 렙틴은 생체 내에서 다양한 기능을 수행하지만 가장 중요한 기능은 지방 조직으로부터 시상하부로 신호를 보내어서 식욕과 에너지 소비를 조절하는 것이다. 이러한 렙틴 유전자나 렙틴 수용체의 돌연변이는 단백질 생산을 중단하거나 호르몬의 기능장애를 통하여 심각한 비만을 초래하게 된다. 쥐의 모델과 같은 유전자를 가진 사람의 돌연변이도 종종 발견이 되는데 이 사람들은 비만상태이며 성인이 되면 생식기에 이상이 생기는 등 쥐의 모델과 매우 비슷한 현상을 보인다(91-94).

비만을 일으키는 다른 유전자로는 멜라노코르틴(melanocortin) 수용체가 있는데 지금까지 밝혀진 사람의 유전자 중에서 비만에 단일유전자로 가장 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다(95). 특히 81번 위치에 발린(Val)이 없어진 멜라노코르틴 3 수용체의 돌연변이는 렙틴과 인슐린의 저항성을 가져다 주면서 비만을 초래한다고 보고되었다(96). 최근의 연구결과에서는 I103의 다형성을 가진 사람들은 비만에 걸릴 확률이 낮다는 보고도 있다(97).

그러나 사람에게는 위에서 언급했던 것과 같은 렙틴과 그 수용체, 멜라노코르틴 수용체의 돌연변이 같은 것들이 동물모델에서처럼 명확하게 나타나지 않고 비만의 일반적인 정보도 알려주지 못하고 있다. 하지만 최근에 특정 유전자 또는 유전자군의 다형성이 체지방의 증가와 비만과 관련이 있다는 보고가 늘어가고 있다(98). 가장 잘 알려진 경우가 아드레너직(adrenergic) 수용체의 다형성이다. 많은 연구가 β_3 -adrenoceptor의 다형성과 지방지수와의 관계를 보여주고 있고, β_2 -adrenoceptor에서 Gln27Glu 다형성이 비만과 연관이 있다는 보고가 있지만 위에서 본 것과 마찬가지로 인구분포와 연구에 따라서 그렇지 않다는 보고도 있어 비만과 다형성을 연관시키는 데는 아직 문제가 있다(99). 아마도 이것은 여러 개의 다형성들이 같이 작용하여 때로는 상승작용, 때로는 상쇄작용을 하기 때문일 수도 있고, 지역에 따라 식습관이나 생활습관이 다르기 때문일 수도 있다. 이러한 유전자 다형성에 의한 비만은 식이에 의해 효과를 조절할 수 있는데 아연이나 칼슘은 간에서 MT(metallothionein)-1의 발현을 증가시켜 갈색지방을 많이 만들어내고 UCP-1같은 갈색지방에서 생성되는 단백질에 의해 에너지 소비를 증가시켜 비만을 조절할 수 있을 것이다(100,101). 그리고 커피 같이 교감신경을 자극하는 음식들을 섭취하면 β_3 -adrenoceptor를 자극하여 에너지 소비를 증가시켜서 비만을 조절할 수 있다고 보고된바 있고 이러한 비만에 관련된 유전자와 그것을 조절할 수 있는 영양소에 관한 연구는 활발하게 진행되고 있다(102).

결 론

지금까지 영양유전체학에 대한 정의와 영양유전체학을

연구하기 위해 사용되는 여러 가지 실험방법들, 또 우리 몸의 유전자가 복제, 전사, 발현되는 과정에서 각각의 단계에 영향을 주는 영양소에 대하여, 그리고 영양유전체학이 실제로 응용되는 분야에 대하여 살펴보았다. 위에서 언급한 부분이 어느 정도의 실험적 결과로 보여지고 있으나 실제로 우리가 섭취하는 대부분의 영양소들은 여러 개의 복합물질로만 들어져 있고 들어있는 성분도 매우 작기 때문에 특정 유전자에 이르러서 작용하기에는 매우 약한 신호전달물질이고 장기간에 걸쳐 노출이 되어야지만 우리 몸에 영향을 줄 수 있게 된다. 그럼에도 불구하고 영양유전체학에 대한 연구가 진행되고 있는 이유는 인간에게 필요한 영양소의 적정선을 측정 가능하게 하고 또 이러한 약한 신호전달 물질까지 측정할 수 있는 도구들이 제공되어 연구를 가능하게 하고 있기 때문이다. 영양유전체학을 연구하는 학자들은 다원 유전자적 식이관련 질병들을 이해하는데 주의를 기울여야 하고 특정한 수준의 가설을 주장하기보다는 유전자 수준에서 궁극한 점들을 풀어나가고 이러한 풍부한 데이터로부터 많은 이익을 창출해 나가야 할 것이다.

그리고 한가지 영양유전체학에서 빼놓을 수 없는 것은 영양유전체학과 관련이 있으면서 먼저 시작된 학문인 기능유전학이나 의약유전학에 대한 방대한 연구 자료들이다. 이 두 학문이 영양유전체학보다 먼저 시작되었기 때문에 투자된 비용도 많을 뿐더러 그 분야에서 연구된 자료를 따라갈 수가 없다. 그렇지만 이 세 학문들이 반응하는 물질들만 약간씩 다를 뿐이지, 유전체에 대한 어떤 물질의 반응과 친화도를 조사하는 학문이기 때문에 어떤 영양소가 유전자에 영향을 미치는지, 그리고 영양소가 유전자에 반응하는 절차를 밝히는 것, 그리고 영양소에 표적이 되는 유전자의 규명 등에 대하여 초점을 맞추고 연구를 진행해 나가기 위해서는 선행되어 연구되었던 기능유전학과 의약유전학에서 이루어진 것들이 적용되어야 한다. 현재로서 영양유전체학은 의약유전학적인 관점에서 어떤 영양소를 사용하여 같은 질병의 다수를 치료할 수 있는지 또는 그 질병에 대하여 사용되는 약의 보조제로 사용하는 영양소가 어떤 것인지를 연구하는 쪽으로 진행되는 걸음마단계이지만 앞으로 이 학문에 대한 연구가 본격적인 궤도에 올라서면 전세계 모든 사람들이 각자 개인에 맞는 맞춤식이를 할 수 있을만한 큰 잠재력을 가지고 있다.

문 헌

1. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. 2003. The human genome project: Lessons from large-scale biology. *Science* 300: 286-290.
2. Frazier ME, Johnson GM, Thomassen DG, Oliver CE, Patrinos A. 2003. Realizing the potential of the genome revolution: The genomes to life program. *Science* 300: 290-293.
3. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. 2003.

- A vision for the future of genomics research. *Nature* 24: 835-847.
4. Carroll SB. 2003. Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature* 24: 849-857.
 5. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. 2002. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol* 65: 261-311.
 6. Trayhurn P. 2003. Nutritional genomics - "Nutrigenomics". *British Journal of Nutrition* 89: 1-2.
 7. Moon BC, Friedman JM. 1997. The molecular basis of the obese mutation in ob2J mice. *Genomics* 42: 152-156.
 8. Guengerich FP. 2001. Functional genomics and proteomics applied to the study of nutritional metabolism. *Nutr Rev* 59: 259-263.
 9. Muller M, Kersten S. 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Genetics* 4: 315-322.
 10. Trayhurn P. 1996. Northern blotting. *Proceedings of the Nutrition Society* 55: 583-589.
 11. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. 1999. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 21: 10-14.
 12. Hung SC, Chang CF, Ma HL, Chen TH, Low-Tone Ho L. 2004. Gene expression profiles of early adipogenesis in human mesenchymal stem cells. *Gene* 340: 141-150.
 13. Pandey A, Mann M. 2000. Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 405: 837-846.
 14. Tyers M, Mann M. 2003. From genomics to proteomics. *Nature* 422: 193-197.
 15. Hannon GJ. 2002. RNA interference. *Nature* 418: 244-251.
 16. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. 2003. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4: 457-467.
 17. Raptis S, Dimitriadis G. 1985. Human insulin. *Clin Physiol Biochem* 3: 29-42.
 18. Klemcke HG, Vallet JL, Christenson RK, Pearson PL. 2001. Erythropoietin mRNA expression in pig embryos. *Anim Reprod Sci* 66: 93-108.
 19. Docherty K. 1996. Transgenic animals. *Proceedings of the Nutrition Society* 55: 613-618.
 20. Fenech M, Ferguson LR. 2001. Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutat Res* 475: 1-6.
 21. Chatterjee M. 2001. Vitamin D and genome stability. *Mutat Res* 475: 69-87.
 22. Peehl DM, Feldman D. 2004. Interaction of nuclear receptor ligands with the vitamin D signaling pathway in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 92: 307-315.
 23. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. 1998. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis* 19: 1163-1171.
 24. El-Bayoumy K. 2001. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res* 475: 123-139.
 25. Dreosti IE. 2001. Zinc and the gene. *Mutat Res* 475: 161-167.
 26. Gadhavi PL, Raine AR, Alefounder PR, Laue ED. 1990. Complete assignment of the ¹H NMR spectrum and secondary structure of the DNA binding domain of GAL4. *FEBS Lett* 276: 49-53.
 27. Pan T, Coleman JE. 1991. Sequential assignments of the ¹H NMR resonances of Zn (II) 2 and ¹¹³Cd (II) 2 derivatives of the DNA-binding domain of the GAL4 transcription factor reveal a novel structural motif for specific DNA recognition. *Biochemistry* 30: 4212-4222.
 28. Zazopoulos E, Lalli E, Stocco DM, Sassone-Corsi P. 1997. DNA binding and transcriptional repression by DAX-1 blocks steroidogenesis. *Nature* 390: 311-315.
 29. Das A, Rajagopalan L, Mathura VS, Rigby SJ, Mitra S, Hazra TK. 2004. Identification of a zinc finger domain in the human NEIL2 (Nei-like-2) protein. *J Biol Chem* 279: 47132-47138.
 30. Oshika E, Liu S, Singh G, Michalopoulos GK, Shinozuka H, Katyal SL. 1998. Antagonistic effects of dexamethasone and retinoic acid on rat lung morphogenesis. *Paediatr Res* 43: 315-324.
 31. Niederreither K, Subbarayan V, Dolle P, Chambon P. 1999. Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development. *Nature Genet* 21: 444-448.
 32. Underhill TM, Weston AD. 1998. Retinoids and their receptors in skeletal development. *Microsc Res Tech* 43: 137-155.
 33. Chambon P. 1996. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 10: 940-954.
 34. Egea PF, Rochel N, Birck C, Vachette P, Timmins PA, Moras D. 2001. Effects of ligand binding on the association properties and conformation in solution of retinoic acid receptors RXR and RAR. *J Mol Biol* 307: 557-576.
 35. Perlmann T, Rangarajan PN, Umesono K, Evans RM. 1993. Determinants for selective RAR and TR recognition of direct repeat HREs. *Genes Dev* 7: 1411-1422.
 36. Hong SE, Ahn IS, Jung HS, Rayner DV, Do MS. 2004. Effect of retinoic acid on leptin, glycerol, and glucose levels in mature rat adipocytes in vitro. *J Med Food* 7: 320-326.
 37. Kutuzova GD, DeLuca HF. 2004. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch Biochem Biophys* 432: 152-166.
 38. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. 2000. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiologic Reviews* 22: 203-217.
 39. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, Dellling G, Demay MB. 1998. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 139: 4391-4396.
 40. Amling M, Priemel M, Holzmann T, Chapin K, Rueger JM, Baron R, Demay MB. 1999. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: Formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology* 140: 4982-4987.
 41. Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, Stockmans I, Van Herck E, Kato S, Bindels RJ, Collen D, Carmeliet P, Bouillon R, Carmeliet G. 2001. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: Functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 13324-13329.
 42. Sugiyama T, Kawai S. 2001. Carboxylation of osteocalcin may be related to bone quality: a possible mechanism of bone fracture prevention by vitamin K. *J Bone Miner Metab* 19: 146-149.
 43. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. 2002. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197: 15-21.
 44. Jump DB. 2002. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Biological Chemistry* 277: 8755-8758.
 45. Goodridge AG. 1987. Dietary regulation of gene expression: enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism.

- Annual Reviews of Nutrition* 7: 157-185.
46. Yamada K, Noguchi T. 1999. Nutrient and hormonal regulation of pyruvate kinase gene expression. *Biochem J* 337: 1-11.
 47. Gosiewska A, Mahmoodian F, Peterkofsky B. 1996. Gene expression of iron-related proteins during iron deficiency caused by scurvy in guinea pigs. *Arch Biochem Biophys* 325: 295-303.
 48. Ponka P. 1999. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl* 69: 2-11.
 49. Cairo G, Recalcati S, Pietrangelo A, Minotti G. 2002. The iron regulatory proteins: targets and modulators of free radical reactions and oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 32: 1237-1243.
 50. Kramer G, Henderson AB, Pinphanichakarn P, Wallis MH, Hardesty B. 1977. Partial reaction of peptide initiation inhibited by phosphorylation of either initiation factor eIF-2 or 40S ribosomal proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74: 1445-1449.
 51. Rutter GA, Leclerc I, Tsuboi T, Xavier Gda S, Diraison F, Qian Q. 2004. Imaging glucose-regulated insulin secretion and gene expression in single islet beta-cells: Control by AMP-activated protein kinase. *Cell Biochem Biophys* 40: 179-190.
 52. Kwok PY, Gu Z. 1999. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Molecular medicine Today* 5: 538-543.
 53. Nakamura Y. 1999. Impact of human genome analysis on the future medicine. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 114: 126-130.
 54. Tataranni PA, Ravussin E. 1997. Effect of fat intake on energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 819: 37-43.
 55. Garaulet M, Marin C, Perez-Llamas F, Canteras M, Tebar FJ, Zamora S. 2004. Adiposity and dietary intake in cardiovascular risk in an obese population from a Mediterranean area. *J Physiol Biochem* 60: 39-49.
 56. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. 2003. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 361: 1089-1097.
 57. De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Arata L, Merello E, Finnell RH, Zhu H, Andreussi L, Cama A, Capra V. 2002. Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet* 47: 319-324.
 58. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10: 111-113.
 59. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ. 1995. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as risk factor for spina bifida. *Lancet* 346: 1070-1071.
 60. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. 2001. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in Pharmacological Sciences* 22: 195-201.
 61. Curtin K, Bigler J, Slattery ML, Caan B, Potter JD, Ulrich CM. 2004. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: diet, estrogen, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 285-292.
 62. Malloy PJ, Zhu W, Bouillon R, Feldman D. 2002. A novel nonsense mutation in the ligand binding domain of the vitamin D receptor causes hereditary 1, 25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab* 77: 314-318.
 63. Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, Howson JM, Rance H, Nutland S, Walker NM, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Undlien DE, Ronningen KS, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Gillespie KM, Ring SM, Strachan DP, Widmer B, Dunger D, Todd JA. 2004. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 2709-2712.
 64. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. 2004. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 64: 631-649.
 65. Leffell MS. 2002. MHC polymorphism: Coping with the allele explosion. *Clinical and Applied Immunology Reviews* 3: 35-46.
 66. Guandalini S, Gupta P. 2002. Celiac disease: A diagnostic challenge with many facets. *Clinical and Applied Immunology Reviews* 2: 293-305.
 67. Bojkovic G, Caparevic Z, Ilic V, Stojanovic D, Lalošević D, Stojanovic M. 2002. Case report: celiac disease. *Med Pregl* 55: 532-534.
 68. Morali A. 2002. Celiac disease: clinical and subclinical forms. *Allerg Immunol (Paris)* 34: 100-102.
 69. Stazi AV, Mantovani A. 2000. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol* 14: 454-463.
 70. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, Greenfield SM, Thompson RP, Powell JJ. 2004. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 91: 141-148.
 71. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. 1999. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20: 68-100.
 72. Kopecky J, Flachs P, Bardova K, Brauner P, Prazak T, Sponarova J. 2002. Modulation of lipid metabolism by energy status of adipocytes: implications for insulin sensitivity. *Ann N Y Acad Sci* 967: 88-101.
 73. Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, Soncin F, Mandrup S, Fruchart JC, Fruchart-Najib J, Staels B. 2003. The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 278: 37672-37680.
 74. Tamori Y, Masugi J, Nishino N, Kasuga M. 2002. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 51: 2045-2055.
 75. Cowherd RM, Lyle RE, McGehee RE Jr. 1999. Molecular regulation of adipocyte differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 10: 3-10.
 76. Prusty D, Park BH, Davis KE, Farmer SR. 2002. Activation of MEK/ERK signaling promotes adipogenesis by enhancing peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and C/EBPalpha gene expression during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem* 277: 46226-46232.
 77. 조혜진, 김우식, 박소윤, 김재범. 2002. 체내 에너지 대사 조절의 중추적 기능을 담당하는 PPAR과 UCP. *Biochemistry News* 22: 256-265.
 78. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. 2000. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11371-11376.
 79. Soukas A, Cohen P, Soccì ND, Friedman JM. 2000. Leptin-

- specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 14: 963-980.
80. Lopez IP, Marti A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, De Miguel C. 2003. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res* 11: 188-194.
 81. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, Puigserver P, Carlsson E, Ridderstrale M, Laurila E, Houstis N, Daly MJ, Patterson N, Mesirov JP, Golub TR, Tamayo P, Spiegelman B, Lander ES, Hirschhorn JN, Altshuler D, Groop LC. 2003. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 34: 267-273.
 82. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, Miyazaki Y, Kohane I, Costello M, Saccone R, Landaker EJ, Goldfine AB, Mun E, DeFronzo R, Finlayson J, Kahn CR, Mandarino LJ. 2003. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8466-8471.
 83. Cowherd RM, Lyle RE, McGehee RE Jr. 1999. Molecular regulation of adipocyte differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 10: 3-10.
 84. Ashrafi K, Chang FY, Watts JL, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Ruvkun G. 2003. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 421: 268-272.
 85. Brockmann GA, Bevova MR. 2002. Using mouse models to dissect the genetics of obesity. *Trends Genet* 18: 367-376.
 86. Borchardt JK. 2004. Medicinal chemistry: new technologies and developments. *Drug Discov Today* 9: 737-739.
 87. Challis BG, Yeo GS. 2002. Past, present and future strategies to study the genetics of body weight regulation. *Brief Funct Genomic Proteomic* 1: 290-304.
 88. Halvorsen YD, Wilkison WO, Briggs MR. 2000. Human adipocyte proteomics - a complementary way of looking at fat. *Pharmacogenomics* 1: 179-185.
 89. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. 1996. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the *ob* (leptin) receptor. *Science* 271: 994-996.
 90. Docherty K. 1996. Transgenic animals. *Proceedings of the Nutrition Society* 55: 613-618.
 91. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Goumelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392: 398-401.
 92. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 372: 425-432.
 93. Trayhurn P. 1996. New insights into the development of obesity - obese genes and the leptin system. *Proceedings of the Nutrition Society* 55: 783-791.
 94. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. 1998. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18: 213-215.
 95. Boyce RS, Duhl DM. 2004. Melanocortin-4 receptor agonists for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 5: 1063-1071.
 96. Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni M, Heist K, Mantzoros CS. 2004. The Val81 missense mutation of the melanocortin 3 receptor gene, but not the 1908c/T nucleotide polymorphism in lamin A/C gene, is associated with hyperleptinemia and hyperinsulinemia in obese Greek caucasians. *J Endocrinol Invest* 27: 714-720.
 97. Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebermann H, Wichmann HE, Schafer H, Hinney A, Hebebrand J. 2004. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 74: 572-581.
 98. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908.
 99. Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. 2003. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu β 2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 133: 2549-2554.
 100. Trayhurn P, Duncan JS, Wood AM, Beattie JH. 2000. Metallothionein gene expression and secretion in white adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: 2329-2335.
 101. Adams SH. 2000. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. *J Nutr* 130: 711-714.
 102. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ. 2002. Immunohistochemical identification of the β 3-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 1442-1450.

(2005년 8월 28일 접수; 2005년 11월 17일 채택)