

미토콘드리아 호흡 연쇄 효소의 이상 (Mitochondrial Respiratory Chain Disorders)

이흥진

한림대학교 의과대학 소아과학 교실

서론

미토콘드리아는 세포질내에 존재하는 세포소기관(organelle)의 하나로 자체의 염색체를 갖고 있어서 자신이 필요로 하는 단백질의 일부를 이 염색체(mitochondrial DNA, mtDNA)에 의하여 만들어낼 수 있는, 10억년 이상 전에 Eubacterium이 초기 세포속으로 들어와 세포와 공생의 관계에 있는 세포소기관으로 보고 있다¹⁾. 미토콘드리아의 가장 중요한 기능은 호흡 연쇄 효소(respiratory chain complex)를 갖고 있어서 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)를 통하여 ATP를 형성하여 세포내의 에너지 형성의 중추적인 역할이다. 그러나 그 외에도 미토콘드리아에서는 지방산의 베타 산화과정(beta oxidation)이 이뤄지고 요소 회로와 TCA 회로의 일부 대사 등 다양한 기능을 하고 있으며, 1,000여개의 단백질이 그 기능을 하고 있는 전체적으로 매우 중요한 세포소기관이라고 할 수 있다²⁾.

미토콘드리아의 산화적 인산화과정에는 약 100여종이상의 단백질이 관여하며 이들이 단백질의 복합체(Complex)를 형성하고 있으며 이들은 복합체 I에서 v까지로 분류된다. 이 100여종의 단백질 중 대부분의 단백질은 핵 속의 염색체로부터 전사되어 만들어지며 13종의 단백질은 mtDNA에 의하여 전

사되어 만들어지는 것으로 현재까지 알려져 있다. 현재까지 밝혀진 산화적 인산화과정의 대사 이상은 대부분 이 mtDNA의 이상으로 인한 것들이며, 그 기전은 여러 가지로 알려져 있다. 산화적 인산화과정의 대사 이상의 개념이 처음 도입된 것은 1962년도에 대사항진증과 비정상적인 미토콘드리아가 동반된 질환을 발견하면서부터이며³⁾ 이 질환은 후에 Luft syndrome이라고 명명되었다. 미토콘드리아내에 염색체가 있다는 사실은 1963년도에 처음 발견되었으나 1980년대 초반까지는 이 mtDNA와 질병과의 관계에 대하여 잘 알지 못하고 있었다. 그러나 이 시기에 모계유전을 포함한 미토콘드리아의 유전의 양상이 밝혀졌으며 mtDNA의 염기서열이 결정된 것은 1981년도이다⁴⁾. 최초의 질병을 유발하는 mtDNA의 돌연변이는 deletion으로 CPEO에서 1988년도에 보고되었으며⁵⁾ 같은 해에 point mutation도 LHON에서 보고되었다⁶⁾. MERRF도 모계유전을 하는 특성때문에 mtDNA의 이상일 것으로 밝혀졌고⁷⁾ 이후 2년 이내에 deletion, duplication 및 point mutation의 주된 mtDNA의 돌연변이들이 밝혀졌다⁸⁾. 1990년 이후에는 다양한 종류의 돌연변이양상들이 보고되고 있으며 그 영역이 점차 확대되고 있다.

이 호흡 연쇄 반응의 이상은 초기에는 ragged red fiber가 나타나는 근육신경계의 이상에 국한되

었으나 현재에는 신생아기부터 노년기까지의 매우 다양한 질환군이 여기에 포함되고 있다. MtDNA의 돌연변이 및 핵 염색체의 돌연변이와 호흡 연쇄 반응의 이상의 관계에 대한 지식이 확대되어감에 따라 여기에 포함되는 질환군이 급속하게 확대되고 있으며, 이미 호흡 연쇄 반응의 이상은 퇴행성 질환 중 가장 흔하게 보는 질환의 하나가 되었다⁹⁾.

미토콘드리아와 노화의 관계에 대한 연구는 최근 연구의 가장 중요한 주제가 되고 있다. 나이가 들어감에 따라 미토콘드리아의 volume density가 감소하고¹⁰⁾, intrinsic acitivity 도 감소하며¹¹⁾ mtDNA의 copy 수도 감소하고¹²⁾ 미토콘드리아내의 단백질들의 생성과 분해의 부조화¹³⁾가 있다는 것이 보고되고 있어 노화의 중추적인 역할을 담당하는 것이 아닌가 보고 있다²⁾.

Apoptosis는 세포주기의 마지막단계로 세포의 구성성분들이 caspase들과 nuclease 등 다양한 protease들에 의하여 분해되는 과정으로 receptor-mediated apoptosis, steroid hormone, DNA damage 등이 촉발인자로 보고되어 왔으며, 미토콘드리아가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾. 그 기전으로는 cytochrome c¹⁵⁾, apoptosis inducing factor(AIF)¹⁶⁾, 및 mitochondrial DNA 자체가 nuclear genome의 stability를 조절한다는 보고¹⁷⁾ 등 미토콘드리아가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.

본 논문에서는 우선 미토콘드리아의 기본적인 구조와 그 분자생물학적인 기전 및 유전학적인 특징을 알아보고 산화적 인산화과정에 이상이 있을 때 나타날 수 있는 임상적 발현 양상과 분류방법을 기술하며 임상적 접근 방법과 치료에 대하여 간단하게 기술하고자한다.

본 론

미토콘드리아

미토콘드리아는 유핵세포의 세포질내에 존재하는 지름이 약 1 μ m의 세포소기관의 하나로 사람의 세포속에는 세포의 종류에 따라서 수백개에서 수만개의 미토콘드리아가 존재하는 것으로 보고되어 있다. 미토콘드리아의 구조는 세포의 종류에 따라 크기, 형태, 수 배치가 다르다. 정자에는 매우 적은수의 미토콘드리아가 꼬리부분에만 존재하지만 난자에는 수만개의 매우 많은 미토콘드리아가 존재하고 있다. 한 개의 미토콘드리아에는 2개의 막계로 구성되어있어 외막은 평활하여 미토콘드리아의 외부를 완전히 둘러싸고 있고 내막은 많은 주름이 접혀 표면적을 넓히고 있으며, 여기에 호흡 연쇄 효소를 포함한 많은 효소들이 자리잡고 있다.

미토콘드리아에는 염색체가 존재하며, 이 염색체는 호흡 연쇄 반응에 관계하는 단백질의 일부분에 대한 유전정보를 갖고 있다. 세포질내의 미토콘드리아에 DNA가 존재하게 된 기전으로는 다음과 같은 학설이 지지를 받고 있다. 즉, 미토콘드리아는 원래 생물의 진화과정에서 산소분자에의해 세포질에 있는 영양물질을 산화할 수 있는 능력을 가진 작은 무핵세포가 커다란 혐기성 무핵세포의 세포질안으로 침입함으로써 발생되었다는 학설이다. 침입하는 박테리아는 따라서 숙주세포안에서 기생물이 되었는데 시간이 흐르고 진화가 진행됨에따라 숙주와 기생물 양자에게 모두 편리한 공생의 관계가 된 것이며, 미토콘드리아는 스스로 분열하는 능력을 갖고 있다.

산화적 인산화

(Oxidative phosphorylation)

미토콘드리아의 다양한 기능 중 가장 중요한 기능이 산화적이산화과정으로 전자전달과정을 통하여 ATP를 형성하게 된다. 전자 전달 반응은 산화 환원반응이며, 이 산화적 인산화에 참여하는 단백질들은 전체적으로 100여개의 단백질로 구성되어 있으며, 다섯군의 복합체를 형성하여 기능을 하고

있으며, 여기에는 flavins (FMN, FAD), quinoid compounds (coenzyme Q10), iron-sulfur 복합체, hemes, protein-bound copper 등이 전자 전달 물질로 참여하고 있다(Fig. 1). 이 효소들은 내막에 존재하고 있다.

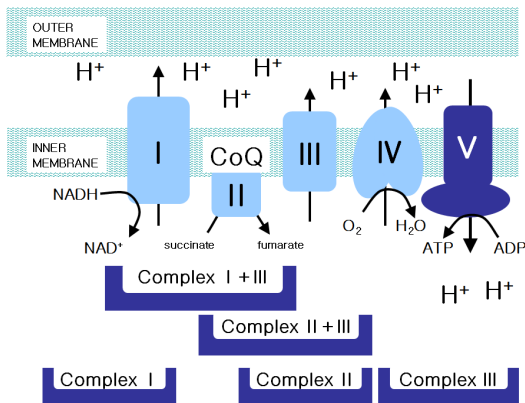


Fig. 1. Oxidative phosphorylation. Dashed arrows indicate proton (H⁺) translocation into the space between the inner and outer membrane (intermembrane space); e⁻ = electron flow through respiratory chain complexes: CoQ = ubiquinone (coenzyme Q)

1) 복합체 I (Complex I (NADH : Ubiquinone Oxidoreductase))

이 복합체는 41개의 효소들이 관여하며¹⁸⁾ 이중 7가지의 효소는 mtDNA에 의하여 전사되고¹⁹⁻²³⁾ 나머지 34가지의 효소는 핵 속의 DNA에 의하여 전사된다. 이 복합체는 malate-aspartate shuttle에 의하여 미토콘드리아 속으로 운반되어온 환원물질을 여러 단계의 전자 전달 과정을 거쳐 ubiquinone (coenzyme Q10)까지 전달하는 역할을 맡고 있다.

2) 복합체 II (Complex II (Succinate : Ubiquinone Oxidoreductase))

이 복합체는 4가지의 효소로 이뤄졌으며 모두 핵 속의 DNA에 의하여 전사되고 있다. 이 복합체

는 TCA cycle에 직접 참여하고 있어 succinate가 fumarate로 변하는 탈수소반응이 일어날 때 여기에서 나오는 전자를 ubiquinone으로 직접 전달한다²⁴⁾.

3) 복합체 III (Complex III (Ubiquinol : Ferrocyanochrome c Oxidoreductase 또는 Cytochrome bc1 complex))

이 복합체는 11가지의 효소로 이뤄지고 있으며 1가지 효소를 제외한 나머지는 모두 핵의 DNA에 의하여 전사되고 있다²⁵⁾. 이 복합체의 특징은 mobile electron carrier인 ubiquinol과 cytochrome c 사이에서 전자전달을 하는 점이다.

4) 복합체 IV (Complex IV (Ferrocyanochrome c : Oxygen Oxidoreductase 또는 Cytochrome c Oxidoreductase))

이 복합체는 13가지의 효소가 현재까지 알려져 있으며, 그중 3가지는 mtDNA에 의하여, 10가지는 핵 속의 DNA에 의하여 전사되고 있다²⁶⁾. 이 복합체 즉 cytochrome c oxidase는 전자 전달 반응의 최종 단계로 환원된 cytochrome c로부터 전자를 전달 받아서 산소로 전달하여 물분자를 만들게 한다.

5) 복합체 V (Complex V (ATP Synthetase))

이 복합체는 12내지 13가지의 효소로 구성되어 있으며, 이중 2가지는 mtDNA에 의하여 전사되고 나머지는 핵 속의 DNA에 의하여 전사된다²⁷⁾. 이 복합체는 복합체 I, III 및 IV에 의하여 만들어진 electrochemical gradient를 ADP로부터 ATP로 만드는 에너지로 이용한다.

mtDNA와 Nuclear DNA의 호흡 연쇄 효소 유전자들

mtDNA는 16,569 염기쌍으로 이뤄진 원형(circular)의 핵산으로 heavy strand(H)와 light(L)

strand의 두 strand로 구성되어 있으며 13가지의 호흡 연쇄 효소와 미토콘드리아내의 단백질의 생합성에 필요한 rRNA 및 tRNA에 대한 정보를 갖고 있다. 그중 H strand는 12가지의 호흡 연쇄 효소, 12S 및 16S rRNA의 유전자 그리고 14가지의 tRNA 유전자를 갖고 있으며, L strand는 1가지의 호흡 연쇄 효소와 8가지의 tRNA 유전자를 갖고 있다. D-Loop에는 mtDNA의 복제 및 전사에 필요한 정보가 들어 있다²⁸⁾.

Nuclear DNA에 존재하는 호흡 연쇄 효소 유전자는 최근에 많이 연구되고 있으나 아직 산화적 인산화에 이상을 일으키는 돌연 변이는 보고된 바 없다.

mtDNA의 유전 정보의 특징

핵의 DNA는 64가지의 codon중 61가지는 특정한 아미노산을 지정하고 3가지의 codon은 전사의 종료를 나타낸다. tRNA는 최소한 32가지가 필요하다. 그러나 mtDNA는 codon-anticodon pairing이 단순화되어 22가지의 tRNA만이 필요하다. 이는 codon의 모든 pyrimidine(cytosine과 thymine)이 anticodon의 guanine에 의해서 읽히고, 모든 purine(adenine과 guanine)은 uridine에 의해서 읽히므로 가능해진다. 이를 wobble hypothesis라고 한다²⁹⁾.

핵의 DNA의 경우 AUU, AUC, AUA는 isoleucine을, AUG는 methionine을, UGG는 tryptophan을, 그리고 UGA는 종료를 나타내나 mtDNA의 경우에는 AUU와 AUC는 isoleucine을, AUA와 AUG는 methionine을, UGG와 UGA는 tryptophan을 나타내는 것으로 다르다. 또 arginine을 나타내는 AGA와 AGG는 읽을 수 있는 미토콘드리아의 tRNA가 없으므로 종료를 나타내게 된다³⁰⁾.

이와 같이 핵의 DNA와 mtDNA의 유전 정보가 다르기 때문에 mtDNA의 유전자는 nucleus-cytosol system에서 작용될 수가 없고 이로 인하여 미토콘드리아의 유전자가 오랜 진화과정 속에서 안정성을

유지할 수 있었다고 보고 있다³¹⁾.

mtDNA의 전사와 복제

mtDNA의 전사와 복제는 D-loop에서 조절한다. 이 D-loop에는 H-strand promotor(HSP), L-strand promotor (LSP), 15 bp의 전사 시작점(transcriptional start site) 및 30 bp의 mitochondrial transcription factor 1(mtTF1) 결합장소 등이 존재한다(Fig. 2)³²⁾.

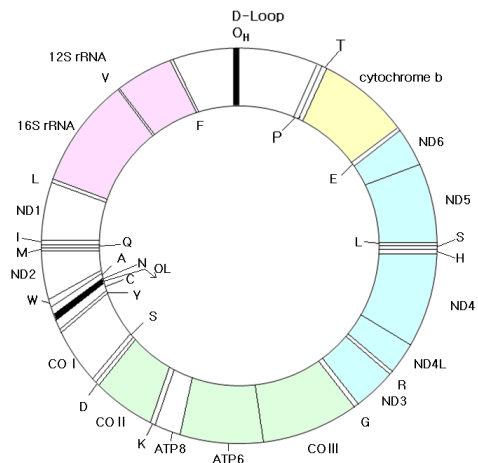


Fig. 2. Mitochondrial DNA gene arrangement.

HSP와 LSP에서 일단 전사가 시작되면 전체 mtDNA의 전사가 한꺼번에 이뤄지고 이렇게 만들어진 polycistronic RNA는 RNase P를 닮은 endonuclease에 의하여 잘리워져 rRNA, tRNA 및 다양한 mRNA들이 만들어진다³³⁾. 이러한 특징적인 과정은 어느 한부위에 돌연변이가 있을 때 그 임상적인 발현을 매우 심한 것으로 만드는데 중요한 역할을 하고 있다.

Translation of mtDNA transcripts

위의 과정을 거쳐 만들어진 9개의 monocistronic mRNA와 2개의 bicistronic mRNA로부터 호흡 연쇄 효소 중 13가지가 미토콘드리아내에서 만들어진다.

이과정에서 필요한 많은 효소들, 예를들면 initiation factors, aminoacyl-tRNA synthetase 및 85가지의 ribosomal protein들은 세포질에서 만들어져 미토콘드리아 속으로 운반되어진다³⁴⁾. 12S와 16S rRNA는 mtDNA로부터 만들어진다.

세포질로부터 미토콘드리아속으로의 단백질의 이동

앞서 기술한 바 있는 13종의 호흡 연쇄 효소를 제외한 모든 호흡 연쇄 효소와 mtDNA의 복제, 전사 및 translation에 필요한 모든 단백질들은 핵의 DNA로부터 유전 정보를 받아서 세포질내의 ribosome에서 만들어져 미토콘드리아 속으로 운반되어진다.

일단 세포질내에서 단백질이 만들어지면 여기에 Chaperon protein이 결합되어 구조의 변형이 생기고 이렇게 변형된 단백질은 미토콘드리아 속으로 이동되어 필요한 위치로 옮겨지고 chaperon protein이 떨어져나가 완전한 단백질이 된다³⁵⁾.

미토콘드리아의 유전학적 특징

미토콘드리아는 세포질 내에 위치하고 mtDNA의 copy수가 매우 많기 때문에 매우 독특한 유전학적인 특성을 보인다. 이를 요약하면 다음과 같은 6가지로 요약해볼 수 있다. 1) 모계유전(maternal inheritance), 2) replicative segregation, 3) threshold expression of phenotype, 4) 발육 시기 및 조직에 따른 특징적인 유전자의 발현, 5) 높은 돌연변이 발생률, 6) 만성 퇴행성 질환이나 노화에 따른 mtDNA 돌연변이의 축적 등이 그것이다.

1) 모계유전 (Maternal inheritance)

난자의 세포질에는 200,000내지 300,000개의 mtDNA가 있으나 정자의 머리부분에는 미토콘드리아와 mtDNA가 없다. 따라서 후손에게 전달되는

mtDNA는 100% 어머니로부터 받은 것이다. 쥐의 경우에는 전체 mtDNA의 1/10,000이 부계로부터 오는 것으로 보고되고 있으나 사람의 경우에는 아직 부계로부터 mtDNA를 받은 것은 전혀 보고된 바 없다³⁶⁾.

2) Replicative segregation과 Threshold effect

사람의 세포에는 수만개에서 수천개의 미토콘드리아가 있으며 각각의 미토콘드리아에는 2개 내지 10개의 mtDNA를 갖고 있으므로 하나의 세포속에는 수천개에서 수만개의 mtDNA를 갖고 있는 셈이다. 난자가 형성될 때 미토콘드리아의 수는 약 100배 정도 증가되나 하나의 미토콘드리아에 들어있는 mtDNA의 수는 1개 내지 2개로 감소된다³⁷⁾. 수정이 이뤄진 후에 핵의 DNA는 매우 빠른 속도로 증식되고 세포의 분열이 이뤄져 상실기(blastocyte)를 만들게 되나 이시기에는 미토콘드리아나 mtDNA의 수는 증가되지 않는다. 미토콘드리아나 mtDNA의 증가는 상실기이후에 에너지의 소비가 증가할 때 이뤄지게 된다.

하나의 세포내의 모든 mtDNA의 핵형(genotype)이 모두 일치할 때 이를 homoplasmy라고 말하며, 서로 다른 핵형들이 섞여있을 때 이를 heteroplasmy라고 말한다. 세포의 복제가 이뤄질 때 이 서로 다른 핵형들은 일정한 비율로 daughter cell로 전달되지 않으며, 세포마다 그 비율은 달라지게 된다. 따라서 세포의 분열이 충분히 많이 이뤄진다면 그 daughter cell의 heteroplasmy의 상태일 수도 있고 정상 이진 돌연변이건 간에 homoplasmy의 상태일 수도 있다. 이렇게 분열되는 과정에서 양상이 달라지는 것을 Mendelian segregation과 구별하여 replicative segregation이라고 말하며, 미토콘드리아의 유전양상의 중요한 특징을 만들게 된다 (Fig. 3)³⁸⁾.

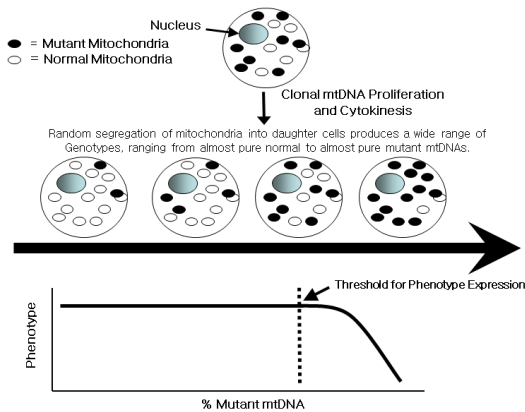


Fig. 3. Replicative segregation and threshold effect.

mtDNA의 양은 세포의 종류에 따라 다르며, 세포 또는 조직의 대사작용이 활발하고 에너지의 요구량이 많을수록 mtDNA의 양은 많아진다. 중요한 장기의 순서를 보면 뇌, 간, 신장 및 심장의 순서이다.

mtDNA의 돌연변이가 있을 때 임상적인 증상을 어느 정도 나타내느냐는 다음의 여러 가지 요소들이 작용한다. 1) 그 돌연변이가 얼마나 심한 것인가? 2) 돌연변이 mtDNA는 그 세포내의 mtDNA의 몇 퍼센트를 차지하고 있는가? 3) 그 세포의 에너지의 요구량은 얼마나 되는가? 4) 그 조직 또는 장기의 여력 (functional reserve)은 얼마나 되는가? 등이다.

정상 세포의 기능을 유지하기 위한 ATP 생성의 하한선은 조직에 따라 다르다. 어느 한 가계에 mtDNA의 돌연변이가 있는 heteroplasmy의 상태라면 그 돌연변이 mtDNA의 비율은 조직 또는 장기에 따라 달라질 것이며, 그 비율이 하한선보다 낮다면 그 장기의 기능은 소실되고 임상적인 증상을 나타내게 된다. 이를 threshold effect라고 말한다.

3) 발육시기 및 조직에 따른 특징적인 호흡 연쇄 효소 유전자의 발현

발육시기 및 조직에 따라서 에너지의 요구량이 다르며 이는 호흡 연쇄 효소 유전자의 발현을 조절

함으로써 이뤄진다. 이러한 조절은 전사의 단계에서 이뤄지며 많은 trans-activator들이 관계하고 있다³⁹⁾.

4) mtDNA의 높은 돌연 변이 발생률

mtDNA의 nucleotide substitution mutation 발생률은 핵의 DNA에 비하여 6-17배, 평균 10배정도 높으며⁴⁰⁾, deletion 또한 높은 비율로 발생하고 있으며, 발생된 돌연 변이를 수선할 수 있는 repair mechanism이 거의 없으므로 전체적으로 돌연변이의 발생률이 핵의 DNA에 비하여 매우 높다.

5) 노화에 따른 mtDNA 돌연 변이의 축적

정상적으로 세포로 운반된 산소의 98-99%는 물로 환원되나 1-2%는 미토콘드리아내에서 flavins, coenzyme Q10, 및 cytochrome b로부터 직접 전자를 받아서 oxygen free radical을 만들게 되어⁴¹⁾ 미토콘드리아 하나당 하루에 10,000,000분자의 superoxide free radical이 형성되는 것으로 보고되어 있다⁴²⁾. 이러한 oxygen radical의 형성은 전자 전달계의 이상이 있을 때는 더욱 촉진되며, 역으로 형성된 oxygen radical은 전자전달계의 이상과 mtDNA의 돌연 변이를 일으키므로 지속적인 악순환을 일으켜 세포 기능의 소실 및 사망을 유발시킨다. mtDNA가 특히 oxygen radical에 의하여 손상을 잘 입는 기전으로는 1) oxygen radical 이 만들어지는 장소에 가깝게 위치하고 있으며, 2) DNA의 보호작용을 하는 histone이 mtDNA에는 없고, 3) mtDNA의 repair mechanism이 거의 없기 때문으로 알려져있다.

Radical의 detoxification을 위해서 체내에는 많은 기전들이 준비되어 있으며, superoxide dismutase, coenzyme Q10, α-tocopherol 같은 항산화제들, glutathione peroxidase 및 bcl-2 protooncogene 등이 그것이다.

노화에 있어서 미토콘드리아의 변화를 요약해보면 세포내의 미토콘드리아의 하나하나의 크기는 커

지나 volume density는 감소되고¹⁰⁾, intrinsic activity도 감소하며¹¹⁾ mtDNA의 copy 수도 감소하고¹²⁾ 미토콘드리아내의 단백질들의 생성과 분해의 부조화¹³⁾가 있다는 것이 보고되고 있어 노화의 중추적인 역할을 담당하는 것이 아닌가 보고 있다²⁾.

이러한 돌연 변이의 축적은 세포의 분열이 느릴수록 높으며, 대사 속도와 에너지의 요구량이 높을수록 높다. 따라서 중추 신경계 그중에도 특히 basal ganglia와 cerebral cortex가 많은 손상을 입는다. 반면에 조혈계나 상피세포는 거의 영향을 받지 않는다⁴³⁾.

호흡 연쇄 효소의 이상의 임상적 발현의 특징

호흡 연쇄 효소의 이상을 임상적 또는 생화학적인 기준에 따라 진단하는 것은 매우 어렵다. 임상적인 분류는 분명히 알아볼 수 있는 장기별 증상에 따라 이뤄지므로 가장 심하게 증상이 나타나는 경우에 한정되는 경향이 있다. 그러나 이 질환군의 많은 병들은 mtDNA의 돌연변이에 의한 것이며, 이 질환들은 앞서 기술한바와 같이 돌연 변이의 비율에 따라서 그리고 침범된 장기의 종류에 따라서 그 증상의 발현이 다르므로 전형적인 증상을 나타내는 개인을 발견하는 것은 매우 어렵고 예외적이다. 생화학적인 진단 또한 비슷한 약점을 가지고 있다. 호흡 연쇄 효소의 이상의 정도와 그 양상은 heteroplasmy가계의 돌연 변이의 비율에 따라서 달라지기 때문이다. 그러나 호흡 연쇄 효소의 효소활동도가 phenotype 또는 genotype과 잘 일치하지 않기는 하지만 이 질환군의 진단에 있어서 생화학적인 분석은 여전히 중요하다⁹⁾.

호흡 연쇄 효소의 이상을 일으키는데 mtDNA의 돌연변이가 중요한 역할을 하고 또 대부분의 원인을 차지함이 밝혀짐에 따라 이 질환군의 진단 및 분류에 분자 생물학적인 접근 방법이 가장 유용한 것으로 밝혀지고 있으며, 이러한 접근 방법에 따라

서 매우 많은 수의 환자들이 진단되고 있다. 이에 따라서 호흡 연쇄 효소의 이상이란 질환군이 출생 시부터 노년까지, 가벼운 증상부터 심한 증상까지, 그리고 근육 신경계 외에도 분열이 매우 빠른 조혈계나 피부를 제외한 거의 모든 장기를 침범할 수 있는 질환으로 밝혀지고 있다. 따라서 호흡 연쇄 효소의 이상은 만성 퇴행성 질환 중 가장 흔히 부딪치는 질환의 하나가 되었으며⁹⁾ 이러한 현상은 연구가 진행될수록 더욱 가속화될 것이며, 21세기의 위대한 모방자(great imitator)로써의 위치를 점할 것으로 추정되고 있다.

호흡 연쇄 효소의 이상의 분류

앞서 기술한 바와 같이 이 질환군의 분류에는 분자 유전학적인 분류가 가장 효과적이다. 이 질환군은 크게 4개의 군으로 나뉘 볼 수 있다. 1) 핵의 DNA의 이상으로 인한 질환군, 2) mtDNA의 point mutation에 의한 질환군, 3) mtDNA의 deletion이나 duplication에 의한 질환군, 4) 아직 유전적인 결함이 밝혀지지않은 질환군등이 그것이다.

1) Class I mutations: 핵의 DNA의 이상으로 인한 질환군

호흡 연쇄 효소중 13종을 제외한 대부분의 효소들이 핵의 DNA에 의하여 만들어지며, 또 mtDNA의 전사 및 복제에 많은 핵의 유전자들이 관계하므로 핵의 유전자의 돌연 변이가 중요한 발병기전이 될 수 있을 것으로 추정되고 있으나 현재까지 이 질환군의 돌연 변이는 분명히 밝혀진 바 없다. 이 질환군의 진단은 가계도의 분석에서 Mendelian inheritance의 양상을 보이고 임상적으로는 호흡 연쇄 효소의 이상의 증상을 보이며 병리학적인 검사에서 ragged red fiber의 소견과 효소 검사에서 호흡 연쇄 효소의 이상을 보일 때 진단할 수 있다. 이 질환군에 속하는 질병으로는 benign infantile

mitochondrial myopathy (BIMM), lethal infantile mitochondrial disease (LIMD), benign infantile mitochondrial myopathy and cardiomyopathy (BIMC), lethal infantile cardiomyopathy: X-linked cardioskeletal myopathy (Barth syndrome), chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome, inherited exertional myoglobinuria, Leigh disease (subacute necrotizing encephalopathy), mitochondrial myopathy 등이 여기에 속한다.

i) Benign infantile mitochondrial myopathy (BIMM)

임상적 양상은 출생시부터 나타나는 hypotonia, difficulty feeding, respiratory difficulties, lactic acidosis 및 mitochondrial myopathy 등이다. 골격근에만 이상이 나타나며 생후 6개월 내지 9개월 사이에 저절로 좋아진다⁴⁴⁾. 효소 검사에서 cytochrome c oxidase의 활성도가 현저하게 낮아져있으며, 이는 생후 1년 내지 3년 사이에 정상으로 회복된다. 상염색체 열성 유전 또는 우성 유전을 보이는 새로운 돌연 변이로 보고되어 있다.

ii) Lethal infantile mitochondrial disease (LIMD)

여기에 속하는 환자는 출생 시에는 APGAR score를 포함한 모든 소견이 정상이나 평균 생후 3주경에 lactic acidosis를 포함한 호흡 효소의 이상의 증세가 시작되어 생후 5개월경에 사망한다. 이 환자들의 주된 임상적 발현을 보면 FTT, weakness, hypotonia, 및 severe lactic acidosis 등이다. 병리학적인 소견을 보면 lipid와 glycogen이 근육 내에 축적되고 미토콘드리아가 비정상적인 모양을 보이거나 진정한 RRF는 드물다. 간기능의 이상은 심한 소견을 보인다. 전반적인 신기능은 정상이지만 근위세뇨관의 손상으로 인한 아미노산뇨증 또는 Fanconi syndrome은 자주 보이는 소견의 하나이다.

Histocytochemistry로 조사해보면 complex I, complex III, complex IV, complex IV + cytochrome aa3, complex IV + cytochrome aa3 + cytochrome b, complex I + IV 등의 이상이 밝혀지고 있다⁴⁵⁾.

최근에 보고된 몇례에서는 특정한 조직의 mtDNA의 depletion이 보고되고 있다. 그 기전으로는 첫째 mtDNA의 복제 및 전사를 조절하는 핵의 유전자의 이상, 둘째 태생기에 mtDNA의 복제가 활발한 시기에 이상이 발생했을 가능성 및 셋째 mtDNA의 point mutation이 핵의 유전자와 작용해서 복제를 방해했을 가능성 등이 거론되고 있으나 첫 번째의 가능성이 가장 높은 것으로 보고 있다⁴⁶⁾.

iii) Benign infantile mitochondrial myopathy and cardiomyopathy (BIMC)

BIMC는 골격근과 함께 심근의 이상이 동반된 BIMM의 심한 형태로 보고 있다. 한 보고에 의하면 근친 결혼을 한 건강한 부부로부터 7명의 남아 중 2명은 출생 직후에 hyperpnea로 사망하였고, 4명은 신생아기에 lactic acidosis와 cardiomyopathy를 앓았으며, 1명의 남이는 외견상 건강해보였으나 cardiomyopathy의 소견을 보이고 있었다. lactic acidosis를 보였던 3명의 어린이는 1세 이전에 호전되었다. 1명의 어린이에서 시행한 근조직검사는 lipid droplet의 축적과 부풀려 커진 미토콘드리아의 소견을 보였다. 효소 활성도의 검사에서 complex I의 이상을 보였다⁴⁷⁾.

iv) Lethal infantile cardiomyopathy: X-linked cardioskeletal myopathy (Barth syndrome)

Barth syndrome은 X-linked의 유전 양상을 보이며, congenital dilated cardiomyopathy, mitochondrial myopathy 및 발육지연의 양상으로 발현된다. dilated cardiomyopathy에는 endocardial fibroelastosis가 동반되어 있으며, 심근 및 골격근의 미토콘드리아는 비정상적인 cristae의 모양을 보인

다. 이들 외에도 bone marrow, 간 및 신세뇨관 상피세포의 미토콘드리아도 비슷한 소견이 발견된다. 이 질환의 생화학적인 검사소견중 특징적인 점은 혈장의 free carnitine이 감소되고 소변의 3-methylglutaconic acid와 2-ethylhydracrilic acid의 분비가 증가되며⁴⁸⁾, 골격근의 효소 활성도의 검사에서 cytochrome c + c₁이 감소되는 점이다.

v) Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) and Kearns-Sayre syndrome (KSS)

상염색체 열성 유전과 우성 유전이 모두 보고되어 있다. 대부분의 CPEO/KSS는 mtDNA의 deletion에 의하여 발생하며, 새로운 돌연변이로 알려져 있다. 그러나 일부 가계의 경우에는 multiple mtDNA의 deletion이 있으면서 상염색체 열성 또는 우성 유전의 양상으로 유전되는 것이 보고되어 있으며, 그 기전은 현재까지 분명하게 밝혀지지 못하고 있다⁴⁹⁾.

임상적인 발현의 양상은 CPEO와 함께 proximal muscle의 weakness, sensorineural hearing loss, abnormal vestibular response, tremor, ataxia, sensorimotor neuropathy등을 보이며, retinal degeneration은 없는 것으로 알려져 있다. 검사소견에서 lactic acidosis, RRF in muscle biopsy, abnormal EMG 및 효소 활성도의 검사에서 complex I과 IV의 이상 등이 보인다⁵⁰⁾.

MtDNA의 deletion은 근육으로 검사할 때 쉽게 찾을 수 있으나 cultured fibroblast, WBC, epithelial cell 등 빨리 분열하는 세포로 검사하면 찾기가 어렵다.

vi) Inherited exertional myoglobinuria

운동과 관계된 myoglobinuria는 그동안 글리코겐의 분해에 이상이 있을 때, 해당 작용에 이상이 있을 때 및 지방산의 운반의 이상이 있을 때 등에서 주로 보고되어왔다. 그러나 최근에 mtDNA의 deletion이 있으면서 심한 운동이나 많은 알코홀을

섭취했을 때 또는 금식을 했을 때 반복적으로 rhabdomyolysis를 일으키는 경우가 보고되었다. 이 보고가 있기 전까지는 근육의 통증이나 myoglobinuria는 호흡 연쇄 효소의 이상과 관련지어지지 않았다. 이환자의 경우에 호흡 연쇄 효소의 이상의 다른 증상들 즉 CPEO, 경련 발작, dementia, retinal degeneration, cardiomyopathy등은 전혀 나타나지 않고 있었다. Creatine kinase는 현저하게 상승되어 있었고 쉬고 있을때의 혈중 lactate와 pyruvate의 농도는 정상이지만 약간의 운동 후에도 이들은 매우 현저하게 상승되었다. 근육 조직 검사에서 central nuclei, actively degenerating and regenerating을 반복하는 fiber들, 및 비정상적인 미토콘드리아를 함유하고 있는 RRF의 소견이 가끔 보였다. Histochemistry는 정상의 소견을 보였으며, mtDNA를 분석해보니 앞선 CPEO/KSS의 경우처럼 deletion을 보이고 있었다⁵¹⁾.

vii) Leigh disease (Subacute necrotizing encephalopathy)

Leigh disease는 주로 모계유전되는 돌연 변이에 의하여 발생되지만 Mendelian inheritance되는 호흡 연쇄 효소 유전자의 돌연 변이에 의해서도 발생되는 것으로 보고되어 있다⁵²⁾.

viii) Mitochondrial myopathy

Mitochondrial myopathy만을 일으키며 상염색체 열성 또는 우성 유전을 하는 증례가 수례 보고되어 있다. 한 가계에서는 mitochondrial myopathy, cerebellar ataxia, diabetes mellitus를 일으켰으며 상염색체 우성의 유전 양상을 보이고 있었다⁵³⁾.

2) Class II mutations: MtDNA의 point mutations

이 질환군이 호흡 연쇄 효소 이상의 주종을 이루고 있으며, 모계유전, threshold effect, variable phenotypic expression 등의 특성을 보인다. mtDNA

의 돌연 변이는 homoplasmy 일수도 있고 heteroplasmy 일수도 있다. Homoplasmy의 경우 그 손상의 정도가 가벼운 경우가 대부분이며, 이 경우에 phenotypic expression의 다양성은 환경적인 요소 및 핵 속의 유전자와의 상호작용에 의해서 나타난다. Heteroplasmy의 경우에는 그 손상의 정도가 심한 돌연 변이이므로 임상적 증상은 정상 mtDNA의 비율에 따라서 결정된다.

현재까지 다양한 돌연 변이들이 보고되어 있으며, 이들이 일으키는 증상은 매우 다양할 수 있으며 한가지의 돌연 변이가 여러 가지의 증상으로 발현될 수도 있다. 여기에 포함되는 질환들은 크게 나누어 Leber hereditary optic neuropathy (LHON), LHON and multiple system degeneration, LHON and infantile bilateral striatal necrosis, myoclonic epilepsy and ragged red fiber (MERRF), mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS), hypertrophic cardiomyopathy and myopathy (infantile onset or adult onset), Leigh disease (subacute necrotizing encephalomyelopathy), Alzheimer and Parkinson disease, Maternally inherited sensorineural deafness 등이 그것이다.

i) Leber hereditary optic neuropathy (LHON)

LHON은 mtDNA의 point mutation이 최초로 증명된 질환이다. 이 질환은 대개 12세에서 30세 사이에 급성 또는 아급성으로 통증의 동반이 없이 시력의 소실이 오며, 안저검사에서 circumpapillary telangiectatic microangiopathy와 optic disk 주위의 nerve fiber layer의 swelling이 나타난다⁵⁴.

현재까지 10여종의 돌연변이가 LHON을 일으키는 것으로 보고되어 있으며, 그중 유럽의 50-70%와 일본의 90%이상을 차지하는 돌연 변이가 MTND4* LHON11778이다. 이는 complex I의 ND4 gene의 340번째의 아미노산이 arginine에서 histidine으로

치환된 돌연 변이이다. 이 돌연 변이는 LHON외에도 MRI검사에서 putamen의 bilateral lesion, tremor, ataxia, posterior column dysfunction, dystonia, corticospinal tract dysfunction, extrapyramidal rigidity등 복잡한 신경학적인 증상을 나타낼 수 있다⁵⁵.

그외에도 MTND1* LHON3460, MTND1* LHON4160, MTND6* LDYT14459등이 중요한 돌연 변이들이다.

ii) Myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease (MERRF)

MERRF는 mtDNA의 이상으로 인한 질환중 대표적인 것의 하나로 모계유전, 진행성의 myoclonic epilepsy, RRF를 보이는 mitochondrial myopathy, 그리고 서서히 그러나 계속적으로 진행되는 dementia 등이 특징적이고 전형적인 소견이라고 말할 수 있다. 그러나 임상적 발현은 전형적이 아닌 경우가 많이 있어 증상이 시작되는 시기도 late childhood에서 성인 또는 노년기까지 다양할 수 있으며, 일부에서는 RRF의 소견이 없이 progressive myoclonic epilepsy와 ataxia로 발현되는 수도 있다. 청력의 소실과 ataxia는 흔히 보이는 소견이나 일부에서는 청력이 정상 일 수도 있다. Ocular apraxia가 나타날 수 있으며, 이때 extra-ocular eye muscle의 조직을 검사해보면 mild endomysial fibrosis, accumulation of abnormal mitochondria without paracrystalline inclusions, myofibril loss, Hirano bodies 등의 소견이 보인다. 목주위에 lipoma가 있는 경우도 많이 있다⁵⁶. 신경계의 조직학적 검사에서 dentorubral과 pallidolusian system, substantia nigra, cerebellar cortex, inferior olivary nucleus, locus ceruleus, gracile and cuneate nuclei, pomyine tegmentum의 퇴행성 병변이 특징적으로 보인다. Spinal cord의 병리 조직학적인 소견은 Friedreich ataxia의 그것과 비슷한 소견을 보인다⁵⁷.

일반적으로 MERRF와 MELAS의 감별진단은 임상적으로 상당히 어려우며, 가장 중요한 감별점은 Stroke의 병력이라고 할 수 있다.

MERRF 돌연 변이의 80-90%는 MTTK* MERRF8344이며⁵⁶⁾ 이는 tRNA gene의 8344bp의 G to A point mutation이다. MTTK* MERRF 8356도 보고되어 있다.

iii) Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS)

MELAS는 stroke like episode와 mitochondrial myopathy를 동반하는 진행성의 neurodegenerative disorder이다⁵⁸⁾. 대부분의 경우 모계유전의 양상을 보이나 일부에서는 sporadic하게 나타날 수도 있다. 임상적 증상은 매우 다양하게 발현되나 대부분의 경우 완전히 정상적인 생활을 하다가 5-15세 사이에 처음으로 stroke의 증상을 보인다. 그러나 때때로 이러한 strolkelike episode가 영아기나 성인이 된 후에 나타날 수도 있다. 그러나 일부에서는 영아기부터 다양한 운동 및 지각능력 발육의 장애(motor and cognitive developmental abnormalities)로 발현될 수 있으며, 어떤 증례에서는 유일한 임상적 증상이 cortical 또는 subcortical infarct인 경우가 보고되어 있으며, 또 어떤 증례에서는 malignant migraine이 유일한 증상인 경우도 있었다.

Stroke like episode를 보이는 환자를 CT나 MRI로 검사해보면 일반적으로 infarcts을 보이며, 이러한 소견은 수 시간 또는 수 일내에 회복되는 경우가 많으나 신경학적인 손상을 남긴다. Infarction이 가장 흔하게 발견되는 부위는 posterior temporal, parietal, 및 occipital lobe등이며 이처럼 뒤쪽을 주로 involve하는 것은 mitochondrial disorder를 암시하는 중요한 소견의 하나이다. 동반되어 발견되는 중요한 소견들로는 ventricular dilatation, cortical atrophy, 및 basal ganglia의 calcification 등이다⁵⁹⁾.

이때 보이는 infarct은 혈관의 occlusion으로 인한

것이 아니며, brain parenchyme내의 일시적인 호흡 연쇄 효소의 기능의 소실로 인한 것이다. 따라서 이때 보이는 infarct은 thromboembolic episode로 인한 gray matter 및 white matter의 wedge shape의 infarct와 달리 여러개의 큰 혈관에 의하여 지배되는 cortical area에 국한되어 나타난다⁵⁹⁾.

혈관의 내피세포나 smooth muscle cell 또한 호흡 연쇄 효소의 이상으로 인하여 손상될 수 있으며, 이러한 mitochondrial angiopathy는 피부의 자반증(purpura)로 나타날 수 있다⁶⁰⁾.

신경계의 병리 조직학적인 소견을 종합해보면 cortex와 subcortical area의 infarct, neuronal loss, demyelination, astrocytic proliferation등이 넓은 부위에 걸쳐 발견된다.

지금까지 기술한 신경계의 이상 소견들 외에도 다양한 증상들이 나타날 수 있어 easy fatigability, myopathy, myalgia, ophthalmoplegia, pigmentary retinopathy, hypertrophic or dilated cardiomyopathy, cardiac conduction defects (ventricular arrhythmia, preexcitation syndrome, cardiac conduction block), myoclonus, dementia, ataxia, deafness, lactic acidemia, 다양한 endocrinopathies, 및 renal involvement(특히 proximal renal tubular dysfunctions) 등의 매우 다양한 전신적인 증상을 보일 수 있다.

근육의 조직검사서 RRF는 대부분의 경우에 발견된다.

거의 80%의 경우에 MTTL1* MELAS3243의 돌연 변이가 발견되며, 이는 3243번째 bp의 A to G point mutation으로 tRNA유전자의 손상이다. 그외에 MTTL1* MELAS 3271 및 MTTL1* MELAS 3252등이 주로 발견되는 돌연 변이들이다⁶¹⁾.

iv) Hypertrophic cardiomyopathy 와 myopathy

이 질환은 infantile onset form과 adult onset form이 있으며, 돌연 변이의 양상도 다르다.

Infantile onset form은 매우 드물어 수례의 보고만이 있을 뿐이다. 동반되는 증상으로는 mental retardation, hearing loss, generalized tonic clonic seizure, glomerulosclerosis, RRF myopathy 등이다. 보고된 돌연변이로는 MTT1* FICP4269 및 MTT1* FICP4317가 있다⁶²⁾.

반면에 adult onset form은 소아 및 성인기의 mitochondrial disorder중 상당히 흔한 형태로 hypertrophic cardiomyopathy 및 이로 인한 심부전으로 대부분 20대에 사망하며, 그 외의 동반되는 증상으로는 IDDM, bilateral cataract, WPW syndrome 등이 있다. 가장 흔한 돌연변이는 MTT1* MMC3260이 있다. MTT1* MMC3303은 앞선 돌연변이와 비슷한 증상을 보이나 증상의 발현이 더 심해서 영아기에 증상이 시작되고 1세 이전에 사망한다⁶³⁾.

그러나 MERRF를 일으키는 MTTK* MERRF8344와 MELAS를 일으키는 MTT1* MELAS 3243의 경우에도 hypertrophic cardiomyopathy가 올 수 있으므로 이들 돌연변이에 대한 검사도 같이 시행되어야 한다.

v) Mitochondrial myopathy

이 질환군은 주로 소아기 및 성인기에 muscle weakness와 easy fatigability를 보이는 질환군으로 조직 검사에서 RRF and/or mitochondrial abnormality를 보인다. 근육이외의 장기의 침범은 보고된 경우가 없다. 보고된 돌연변이는 MTT1* MM3250과 MTT1* MM15990A 등이 있다⁶⁴⁾.

이들 돌연변이 외에도 MERRF 및 MELAS때 muscle weakness와 easy fatigability를 보일 수 있으므로 MTTK* MERRF8344, MTT1* MELAS3243 등에 대한 검사도 같이 시행되어야 한다.

vi) Pigmentary retinopathy and neurodegeneration

다양한 신경계의 손상과 함께 pigmentary

retinopathy를 일으키는 돌연변이로는 MTATP6* NARP8993이 대표적이다. 이 돌연변이는 neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa를 보였던 가계에서 처음 보고되었으며 여기에서 NARP라는 약자가 나왔다⁶⁵⁾. 이 가계에 속한 환자들은 위의 증상들 외에도 dementia, generalized seizure 및 axonal sensory neuropathy 등의 소견을 보였으며, cerebellum과 brain stem의 atrophy를 동반하는 olivopontocerebellar atrophy의 소견이 CT와 MRI에 보이는 경우도 있었다.

이 돌연변이는 그후의 연구에 의하면 Leigh syndrome 환자에서도 발견되었다. 따라서 현재는 이 돌연변이의 가장 심한 임상적 발현이 Leigh syndrome이며, 가장 가벼운 발현이 야맹증으로 시작되는 retinitis pigmentosa라고 보고 있다.

vii) Leigh disease (Subacute necrotizing encephalomyelopathy)

Leigh disease는 병리학적인 진단으로 demyelination, gliosis, necrosis, relative neuronal sparing, capillary proliferation이 주로 basal ganglia (심해지면 brain stem, cerebellum 및 cerebral cortex 등이 involve됨)에 나타나는 질환을 말하며, 중요한 증상으로는 optic atrophy, ophthalmoplegia, nystagmus, respiratory abnormality, ataxia, hypotonia, spasticity, developmental delay 또는 regression을 보인다⁶⁶⁾. Leigh disease를 일으키는 원인으로는 호흡 연쇄 효소의 이상(complex IV, I)이 대표적이거나 그 외에도 pyruvate dehydrogenase 또는 pyruvate carboxylase 결핍증들이 이를 일으킬 수 있다. 따라서 유전의 양상도 모계유전, mendelian inheritance 및 sporadic case 등 다양한 형태를 보인다.

호흡 연쇄 효소의 이상으로 인한 Leigh disease의 경우 임상적으로는 대개 2세 미만에 증상이 시작되어 5년 이내에 사망에 이르게 된다. 위에 기술한 증상들이 같이 보이게 되며, 그외에도 myopathy,

liver dysfunction 등이 나타날 수 있다. 이 질환은 감염 등의 hypercatabolic 상태에서 급속하게 악화되는 양상을 보인다. 현재까지 보고된 mtDNA의 돌연변이로는 MTATP6* NARP8993이 대표적이나 MTTK* MERRF8344, MTTL1* MELAS3243의 돌연변이 때에도 Leigh disease가 보고되어 있으므로 같이 검사되어야 한다. 그외에도 MELAS나 MERRF를 일으킬 수 있는 다른 돌연변이에도 Leigh disease가 발생할 것으로 보고 있다.

viii) Alzheimer와 Parkinson disease

이 두 질환은 나이가 들면서 나타나는 진행성 퇴행성 질환들이다.

Alzheimer disease(AD)는 대개 60세 이후에 cognitive decline이 시작되어 진행되는 질환으로 신경해부학적인 소견에서 senile plaque, neuronal perikarya내의 neurofibrillary tangles, amyloid angiopathy 등이 나타나고, cholinergic neurotransmitter의 결핍이 심하게 나타나는 것이 특징이다.

Parkinson disease(PD)는 임상적으로 akinesia, tremor, rigidity 및 gait disturbance 등을 보이는 질환으로 dopamine supplementation에 반응을 보인다. 신경 해부학적으로는 pigmented nuclei와 nucleus basalis에 Lewy body가 나타나는 것이 특징적이다.

이 두 질환의 임상적, 병리학적, 생화학적 및 유전학적인 소견이 많은 다양성을 보인다. AD환자들은 대부분 PD에 보이는 extrapyramidal sign을 보이며, 20~40%는 병리학적으로도 PD의 소견을 보인다. 따라서 현재 이 두 질환은 같은 질환으로 보고 있다⁶⁷⁾.

최근의 연구에 의하면 호흡 연쇄 효소의 이상이 AD와 PD의 발병에 중요한 역할을 하고 있다고 밝혀졌다. 현재까지 밝혀진 중요한 돌연 변이로는 MTTQ* ADPD4336이 있으며, 그외에 MTND1* ADPD3397, MT12S* ADPD956-965ins, MT16S* AD3196 등이 중요한 돌연변이로 보고 있다.

ix) Maternally inherited sensoryneural deafness (MISD)

유전적인 청력의 소실은 60%에서는 청력의 소실만이 나타나며 나머지는 다양한 증상이 동반되어 나타나며 다양한 유전적인 양상들을 보인다. 호흡 연쇄 효소의 이상으로 인한 청력의 소실은 대개 50세 이전에 시작되며, 독립적으로 또는 다른 증상들과 함께 동반되어 나타난다.

현재까지 보고된 돌연 변이로는 MT12S* MISD1555가 있다⁶⁸⁾.

3) Class III 돌연 변이: mtDNA의 deletion과 duplication

i) Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome (CPEO/KSS)

CPEO는 20세 이전에 external ophthalmoplegia가 나타나서 진행되는 것을 말하며 여기에 다른 증상이 동반되면 CPEO plus라는 이름으로 불린다. KSS는 20세 이전에 ophthalmoplegia, retinitis pigmentosa, mitochondrial myopathy에 다음의 증상들, 즉, cardiac conduction defect, cerebellar syndrome, CSF protein elevation) 100 mg/dl 중 한 가지 이상이 동반될 때 붙인다.

KSS와 CPEO plus에는 호흡 연쇄 효소의 이상이 있을 때 나타나는 모든 다양한 증상들이 동반되어 나타날 수 있다. 즉 pigmentary retinopathy, optic atrophy, hearing loss, dementia, seizure, hypertrophic and dilated cardiomyopathy, cardiac conduction defect, atrial and ventricular arrhythmias including preexcitation syndrome, GI mobility disturbance, IDDM, hypoparathyroidism, renal failure due to glomerulosclerosis, proximal renal tubular dysfunction, respiratory failure, mitochondrial myopathy, lactic acidemia, sensory and motor neuropathy, ataxia 등이 그것이다. 이러

한 소견들은 Batter syndrome, renal tubular acidosis, Lowe syndrome 등과의 혼동을 일으키게 한다⁶⁹⁾.

KSS, CPEO 및 CPEO plus는 주로 태생기 때 발생한 mtDNA의 deletion으로 인하여 생긴다. KSS의 약 80%, CPEO plus의 약 70% 및 CPEO의 약 40%가 mtDNA의 deletion으로 보고되어 있으며⁷⁰⁾, 나머지는 mtDNA의 point mutation과 핵의 DNA의 돌연변이에 의한 것으로 보고되어 있다. 현재까지 밝혀진 point mutation으로는 MTTL1* MELAS3243, MTTN* CPEO5703, MTTL1* CPEO3256, MTTL1* CPEO3251 등이 있다.

Deletion으로 인한 대부분의 KSS/CPEO는 모계에 질병의 증거가 없으며, 따라서 난세포 또는 태생기의 somatic cell의 development 중에 발생한 deletion때문으로 보고 있다.

KSS/CPEO중 모계유전의 양상을 보이는 경우는 일반적으로 duplication이나 point mutation에 의한 것이다.

ii) Pearson syndrome

Pearson syndrome은 영아기 때 주로 bone marrow를 involve하는 호흡 연쇄 효소의 이상이다. 임상적인 소견은 심한 macrocytic anemia, 다양한 정도의 neutropenia와 thrombocytopenia 등이다⁷¹⁾. 골수 검사를 하면 cellularity는 정상이나 erythroid와 myeloid precursor들에 심한 vacuolization이 나타나고, hemosiderosis와 ringed sideroblast들이 보인다.

기타의 동반되는 증상으로는 lactic acidosis, growth retardation, pancreas dysfunction, mitochondrial myopathy, progressive neurologic dysfunction등이 가능하다.

Pearson syndrome 역시 대부분의 경우 sporadic하게 나타난다.

iii) Diabetes mellitus 와 deafness

Diabetes와 청력의 소실을 일으키는 주된 돌연변이는 mtDNA의 deletion이다. 그러나 몇 가지의 point mutation들이 이러한 증상을 일으킬 수 있으며, 여기에는 MTTL1* MELAS 3243, MTATP6* NARP8993, MTTL* MERRF 8344등이 포함된다.

iv) Migraine 과 stroke (Malignant migraine)

편두통(migraine)은 전체 인구의 15-25%가 앓는 매우 흔한 질환으로 알려져 있다. 이 편두통은 대부분의 경우 가족성인 것은 알려져 있으나 정확한 유전의 양상은 아직 불분명하며, 쌍생아에 대한 연구에서도 이 문제는 쉽게 풀리지 않고 있다.

이 편두통은 mtDNA의 돌연변이가 증명된 호흡 연쇄 효소의 이상을 앓고 있는 환자의 모계의 친척들에서 많이 발생하고 있는 것이 밝혀져 있다. 편두통과 일과성의 neurologic deficit는 MTTL1* MELAS3243의 돌연변이를 갖고 있는 MELAS환자에서 가장 잘 연구되어 있다. 이 환자들은 다양한 정도의 편두통의 통증을 호소하며, 이러한 증상은 stroke-like episode 및 seizure가 흔히 동반된다. Stroke-like episode는 완전하게 정상이 되거나 영구적인 신경학적인 손상을 남길 수도 있다. 그러나 stroke-like episode가 있기 전에는 보통의 편두통과 감별이 거의 불가능하나 dementia, optic atrophy, lactic acidosis, mitochondrial myopathy등이 동반될 수 있으며, 중요한 감별점이 된다.

따라서 migraine의 환자는 일단 호흡 연쇄 효소의 이상에 대한 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

4) Class IV 돌연 변이:

Disorders of unknown inheritance

호흡 연쇄 효소의 결핍과 관계된 많은 neuromuscular disorder들의 경우 아직 그 유전 양상이 불분명하므로 현재로서는 독립된 질환군으로 기술할 수 밖에 없다.

i) Alpers disease (Progressive infantile poliodystrophy)

Alpers disease는 원인 및 병의 기전이 아직은 밝혀지지 않은 질환군으로 spongiform 또는 microcystic cerebral degeneration을 특징으로 하는 질환을 가리키는 병리학적인 진단명이다⁷²⁾.

Leigh disease와 Alpers disease는 gliosis, spongiosis, necrosis 또는 capillary proliferation이 공통적으로 나타나는 질환들로 두 질환이 모두 병리학적인 진단들이다. 그 차이점은 주로 심하게 손상을 받는 CNS의 부위에 따라 그 진단이 결정된다. Alpers disease의 경우에는 cerebral cortex의 손상이 가장 심하고 그 뒤를 cerebellum, basal ganglia 및 brain stem 의 순으로 그 손상의 정도가 줄어드나 Leigh disease의 경우에는 Basal ganglia와 brain stem의 손상이 가장 심하다는 점이 그 감별의 요소이다. 나머지의 여러 가지 소견들은 매우 유사하다. Leigh disease와 비슷하게 Alpers disease도 1-2세의 나이에 증세가 시작되고 3-4년 안에 사망한다. 발현되는 임상적 양상도 발육 지연과 퇴행, myoclonus, ataxia, spasticity, nystagmus, areflexia, hypotonia, abnormal respiration, liver dysfunction, clinical worsening during infection등 유사하다. 여기에서 차이가 있다면 특히 liver dysfunction과 myoclonus가 심하게 나타난다는 점이 감별점이 될 수 있다. Myoclonus가 심하게 나타나는 것은 cortical involvement가 특히 심하기 때문이다.

Alpers disease때 발견되는 생화학적인 이상으로는 NADH utilization의 감소, complex I defect, pyruvate dehydrogenase deficiency, pyruvate utilization의 감소, TCA cycle의 dysfunction, cytochrome a+a3의 감소등이다.

Alpers disease의 유전양상은 적은 환자수로 인하여 아직 불분명하다. Slow viral infection과 Alpers disease와의 관련성도 많이 연구되고 있다.

ii) Lethal infantile cardiomyopathy (LIC)

LIC는 영아기에 발현되는 호흡 연쇄 효소의 이상으로 병리학적으로 myofibril의 수가 감소된 cardiac myocyte와 비정상적인 mitochondria, lipid 및 glycogen의 축적이 있는 질환이다. 임상적으로는 cardiac failure와 WPW syndrome과 ventricular arrhythmia를 포함하는 cardiac dysrhythmia를 주로 나타낸다⁷³⁾.

현재까지 보고된 호흡 연쇄 효소의 이상으로는 cytochrome b deficiency와 cytochrome c+c1 deficiency등이 있다.

대부분의 이질환은 sporadic하게 나타나나 두 가계에서는 형제들의 발병이 보고되어 있다. 현재까지의 연구로는 태생기의 mtDNA의 cytochrome b gene의 spontaneous mutation이거나 complex III 유전자를 transcribe하는 nuclear DNA의 열성 유전 또는 우성의 new mutation때문이라고 추정되고 있다.

iii) Idiopathic dystonia

Dystonia는 소아기 또는 성인기에, 국소적으로 또는 전신적으로 나타나는, involuntary muscle contraction으로 basal ganglia의 dysfunction이 주된 원인으로 알려져 있다.

Idiopathic dystonia의 경우는 임상적으로는 소아기에 시작되는 전신적인 dystonia부터 성인기에 국소적으로 나타나는 가벼운 형태까지 그 범위가 매우 다양하며, 병리학적으로는 정상이다. 현재까지의 연구로는 그 유전 양상이 불분명하나 complex I의 활성도가 떨어진 례가 보고되어 있다.

iv) Myoneurogastrointestinal disorder and encephalopathy (MNGIE)

MNGIE의 환자는 아직까지 spontaneous하게 나타난 case만 보고되어 있다. 중요한 소견을 정리해보면 progressive external ophthalmoplegia, dementia with progressive leukodystrophy, mitochondrial

myopathy, peripheral neuropathy, 및 소화기계의 심한 침범 등이다. 소화기의 증상은 설사, malabsorption 및 체중의 감소로 시작되며, 방사선 검사에서 소장 벽이 두터워져 있다. MERRF, MELAS 및 KSS/CPEO에서도 소화기계의 침범은 있으나 그 손상의 정도는 가벼우나 MNGIE의 경우에는 전신 증상에 비하여 소화기계의 증상이 심한 것이 차이점이다.

원인으로는 mtDNA의 point mutation이나 nuclear DNA의 mutation이 의심되고 있다⁷⁴⁾.

v) Luft disease

2례의 spontaneous하게 발병된 Luft disease가 보고되어 있다. 이 환자들의 증상을 정리해보면 basal metabolic rate의 상승, 체온의 증가, 심한 발한, 빈맥, 호흡수의 증가, 등을 보이는 nonthyroidal hypermetabolism과 소아기에 시작되는 전신적인 myopathy등이 있다. 병리학적으로는 골격근의 RRF와 paracrystalline inclusion등이 있다.

원인으로는 골격근의 mitochondria의 uncoupling 때문으로 보인다. mtDNA의 deletion은 아니라는 것이 증명되었으나 아직 그 돌연 변이는 증명되어 있지 않다.

호흡 연쇄 효소 이상의 진단적 접근

호흡 연쇄 효소의 이상은 그 나타나는 증상의 다양성으로 인하여 소아 및 성인의 질환을 다루는 다양한 분야의 의사들이 이들 환자들을 만날 수 있으나, 복잡한 증상으로 나타나고 유전적인 양상도 복합적이며, 아직 국내에 종합적으로 진단을 할 수 있는 검사실 내지는 연구소가 없는 까닭에 많은 환자들을 놓치고 있다고 판단된다. 이 환자들을 정확하게 진단하기 위해서는 임상적, 생화학적 및 분자생물학적인 분석이 필요하다.

1) 임상적 진단

임상 유전학적인 분석은 그 유전 양상, 임상적 발현 및 대사이상의 정도의 다양성으로 인하여 매우 어렵다. 모든 형태의 Mendelian inheritance가 가능하며, 모계유전 및 mtDNA와 nuclear DNA의 상호작용도 가능하다. 유전의 양상을 분석하는 것은 그 증상의 다양성으로 인하여 분석을 더욱 어렵게 한다. 한 가계 안에서도 환자에 따라 나타나는 증상은 각각 다를 수 있고 증상이 나타나는 시기도 신생아기부터 노년기까지 다양할 수 있기 때문이다. Sporadic case들이 많이 있는 것도 문제를 복잡하게 하는 한 요소이다. 결국 진단을 위해서 가장 중요한 점은 환자를 보는 임상가가 의심해보고, 가능성여부를 검사해 보는 것이라고 할 수 있다.

2) 생화학적인 검사

생화학적인 검사들도 이 질환군의 진단에 있어서 중요한 역할을 한다. Lactate, pyruvate 및 alanine의 증가 및 lactate/pyruvate ratio는 이 질환군을 의심하게 하는데 중요하다. 그러나 이들의 상승이 없다는 것이 이 질환군을 배제하는 완전한 기준은 되지 못한다. Lactate는 hypoxia나 circulation insufficiency가 있을 때 이차적인 상승을 보일 수 있으므로 환자의 전반적인 상태를 같이 파악하는 것이 중요하며, 정맥혈을 채취할 때 tourniquette를 풀지 않은 상태에서 채혈을 한 경우에도 상승될 수 있으므로 주의가 필요하다. CSF의 lactate의 증가는 좀 더 정확한 의미를 지닐 수 있으므로 검사가 필요하다.

소변의 유기산분석은 이 질환군의 screening 검사로서 매우 유용하다. Lactate와 pyruvate의 증가, Lactate/pyruvate ratio의 증가, 3-hydroxybutyrate의 증가, acetoacetate의 증가 및 3-hydroxybutyrate/acetoacetate ratio의 증가, succinate, maleate 및 citrate 등의 TCA cycle intermediate 들의 증가, adipate, aconitate, suberic, sebacic 등의 dicarboxylic acid 들의 증가 등은 이 질환

균을 암시하는 중요한 소견들이다. 이러한 변화들은 탄수화물 위주의 식사를 한 후에 현저한 증가를 보이므로 첫 번째 분석에서 애매한 경우 고단백식후의 검체와 단백질제한 후의 검체를 비교 분석해 보면 좀 더 정확한 진단이 가능해진다⁷⁵⁾.

Carnitine과 Tandem MS를 이용한 acylcarnitine profile의 분석은 지방산의 mitochondrial beta oxidation defect를 찾는 데 중요한 지표가 된다.

3) 조직학적 검사

근조직검사를 시행하여 histochemistry나 전자 현미경으로 검사하는 것은 진단에 많은 도움을 주며, 현재 가장 널리 사용되는 검사법의 하나이다. Subsarcolemmal mitochondria의 증식, red staining mitochondria of a ragged-red fiber, 구조적으로 비정상적인 미토콘드리아 등을 찾을 수 있다. 이러한 소견은 KSS/CPEO, MERRF, MELAS뿐 아니라 다양한 mitochondrial myopathy들에서 보일 수 있다. 호흡 연쇄 효소의 효소 활성도의 분석은 특히 돌연변이를 찾지 못했을 때 중요한 진단의 정보를 제공해 준다.

4) 분자생물학적 검사

mtDNA의 돌연 변이에 대한 조사는 특히 중요하다. 현재로서는 MERRF(MTTK* MERRF8344, MTTK* MERRF8356), MELAS (MTTL1* MELAS3243, MTTL1* MELAS3271, MTND4* MELAS11084), retinitis pigmentosa plus neurodegeneration and Leigh syndrome(MTATP6* NARP8993), LHON (MTND4* LHON11778, MTND1* LHON3460), KSS/CPEO (mtDNA deletion and duplication) 등이 필수적이다. 이러한 돌연변이는 백혈구나 혈소판으로 검사를 먼저 시행하며, 여기에서 돌연 변이를 찾으면 더 이상의 검사가 필요 없으나 만약 찾지 못하면 이때는 replicative segregation으로 인하여 mtDNA의 돌연변이가 혈액내에 없는 것일 수 있으므로 반드시 근조

직검사를 시행하여 다시 검사를 시행하여야 한다. 혈액으로 시행한 검사의 민감도는 15-20% 정도이고 근조직으로 시행한 검사는 그 민감도가 50-60% 정도로 증가되는 것으로 보고되고 있다.

치 료

에너지대사의 중추적인 역할 뿐 아니라 노화를 방지하고 수명을 연장시키는데 중요한 역할을 하는 미토콘드리아의 대사 이상을 치료하고 기능을 향상시키는 것은 최근 의학의 중심 주제가 되어가고 있다²⁾. 현재까지 치료 효과가 있는 것으로 보고되고 있는 치료법으로는 운동(exercise), calorie restriction, ketogenic diet, ketone체 등이 있고, 약제들로는 coenzyme Q10, phylloquinone, menadione, succinate, ascorbate, thiamine, nicotinamide, riboflavin, corticosteroids, idebenone, dichloroacetate, chloramphenicol 등이 있다.

운동은 Holloszy의 보고 이래⁷⁶⁾ 현재까지 가장 효과적으로 미토콘드리아의 수를 늘리고 기능을 향상시킬 수 있는 방법을 보고되고 있다. 힘든 운동은 미토콘드리아의 생합성을 촉진시키고, 미토콘드리아 효소의 발현과 활성도를 증가시키며, 산화능력을 향상시키는 것으로 보고되고 있다⁷⁶⁾. 그 기전으로는 운동을 하면 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α)가 증가되고 이는 nuclear respiratory factors(NRF-1, NRF-2)를 활성화시켜 nuclear encoded mitochondrial gene의 전사가 촉진되고⁷⁷⁾, mitochondrial transcription factor A(TFAM)이 활성화되기 때문으로 보고되고 있다⁷⁸⁾. 운동은 기대수명을 증가시키나 최대수명을 증가시키지는 못하는 것으로 보고된다⁷⁹⁾.

최대수명을 연장시킬 수 있는 유일한 방법은 현재로서는 칼로리섭취를 30-40%로 제한하는 것(calorie restriction, CR)이다⁸⁰⁾. CR의 작용기전으로는 ROS의 형성의 감소로 인한 항산화효과를 첫째

로 들 수 있다. 그 기전으로는 mitochondrial reticulum의 확대⁸¹⁾, oxidation substrate의 변화⁸²⁾, mitochondrial coupling의 변화⁸³⁾, mitochondrial autophagy의 증가⁸⁴⁾ 등이 보고되고 있다. 그 외로 대사의 효율성⁸⁵⁾, gene expression을 조절하는 sirtuin 중 Sir1과 Sir2의 증가 등을 들 수 있다⁸⁶⁾. CR이 경련발작의 빈도를 낮추고, 뇌의 노화를 방지하며, IGF-1 등의 BDNF, NT-3, GDNF 등의 nerve growth factor의 증가⁸⁷⁾, protein chaperone activity의 증가⁸⁸⁾, 항염증효과⁸⁹⁾, 신경생성⁹⁰⁾ 등의 효과가 보고되고 있으나 현재 이들의 자료가 동물실험뿐이며, 사람에서는 이뤄지지 못했다는 한계점을 가지고 있다⁹¹⁾.

Ketogenic diet는 약물에 반응하지 않는 간질발작, Lennox gastaut syndrome 등의 환자들의 반 이상에서 50% 이상의 발작의 빈도를 줄이는 것으로 보고되고 있으며⁹²⁾ 장기적인 예후도 좋게 하는 것으로 보고되고 있다⁹³⁾. 그 기전으로는 항산화효과⁹⁴⁾, 미토콘드리아생성의 증가⁹⁵⁾, 대사효율성의 증가⁹⁵⁾, apoptosis의 감소⁹⁶⁾ 등을 들고 있어 그 작용기전이 CR과 거의 유사한 것으로 보고되고 있다.

Ketone body들인 acetoacetic acid, acetone의 항경련작용⁹⁷⁾, 신경계보호작용⁹⁸⁾ 등이 보고되고 있으며, 그 기전으로는 미토콘드리아 호흡의 증가⁹⁹⁾, apoptosis의 감소¹⁰⁰⁾ 등이 보고되고 있다.

Coenzyme Q10(CoQ10)은 complex I과 II로부터 complex III로 전자를 전달하며, OXPHOS complex를 안정화 시키는 역할을 하고 있으며, 투여하면 다양한 호흡연쇄효소의 이상 질환군에서 증상과 대사의 호전을 보인다¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

Phylloquinone, menadione, succinate, ascorbate, thiamine, nicotinamide, riboflavin, corticosteroids, idebenone, dichloroacetate, chloramphenicol 등의 다양한 약제들이 호흡연쇄효소의 이상 질환군의 치료에 사용되고 있으나 보고들에 따라 그 효과는 상당히 다른 경우 들이 많아서 선택적으로 사용해야

될 것으로 판단되며, 앞으로 많은 연구들이 필요할 것으로 판단된다.

결론

미토콘드리아는 우리몸의 에너지대사의 중심으로 역할을 할 뿐 아니라 발달과 노화의 중심적인 역할을 하고 apoptosis의 중요한 부분을 담당하고 있으며, 임상적으로도 우리 몸의 거의 모든 장기의 질병의 발현에 매우 중요한 역할을 한다. 임상적인 발현은 그 다양성과 특이성으로 인하여 진단을 어렵게 하나 임상의학의 관심만 있으면 좀 더 많은 환자들이 조기에 진단받고, 치료 받을 수 있을 것으로 판단된다. 아직은 치료법이 확실하게 개발되고 있지 못하나 많은 발전들이 있으며, 향후 질병의 치료 분만이 아니라 인간 수명의 연장 등에 있어서도 많은 발전이 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465.
2. Lanza, K IR, Nair S: Mitochondrial function as a determinant of life span. *Eur J Physiol* 2010; 459: 277-289.
3. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B: A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: A correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41: 1776-1804.
4. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, deBruijn

- MHL, Coulson AR, Drouin J, et al: Sequence and organization of the human mitochondrial DNA genome. *Nature* 1981; 290: 457-465.
5. Holt IJ, Harding AE, Morgan HJA: Deletion of muscle mitochondrial DNA with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717-719.
 6. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427-1430.
 7. Wallace DC, Zheng XX, Lott MT, Shoffner JM, Hodge JA, Kelly RI, et al: Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988; 55: 601-610.
 8. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC: Myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA (Lys) mutation. *Cell* 1990; 61:931-937.
 9. Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation diseases. in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill, New York, 1995: 1535-1569.
 10. Counley KE, Jubrias SA, Esselman PC: Oxidative capacity and aging in human muscle. *J Physiol* 2000; 526(Pt 1); 203-210.
 11. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S et al: Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5618-5623.
 12. Barazzoni R, Short KR, Nair KS: Effects of aging on mitochondrial DNA copy number and cytochrome C oxidase gene expression in rat skeletal muscle, liver, and heart. *J Biol Chem* 2000; 275; 3343-3347.
 13. Henderson GC, Dhatariya K, Ford GC, Klaus KA, Basu R, Rizza RA et al: High muscle protein synthesis in women than men across the lifespan, and failure of androgen administration to amend age-related decrements. *FASEB J* 2009; 23; 631-641.
 14. Green DR, Reed JC: Mitochondrial and apoptosis. *Science* 1998; 281; 1309-1312.
 15. Ow YP, Green DR, Hao Z, Mak TW: Cytochrome c: functions beyond respiration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9; 532-542.
 16. Cabde C, Cohen I, Daugas E, Ravagnan L, Larochette N, Zamzami N, et al: Apoptosis-inducing factor(AIF); a novel caspase-independant death effector released from mitochondria. *Biochimie* 2002; 84; 215-222.
 17. Veath JR, McMurray MA, Nelson ZW, Gottschling DE: Mitochondrial dysfunction leads to nuclear genome instability via an iron-sulfur cluster defect. *Cell* 2009; 137; 1247-1258.
 18. Arizmendi JM, Skehel JM, Runswick MJ, Fearnley IM, Walker JE: Complementary DNA sequences of two 14.5 kDa subunits of NADH:ubiquinone oxidoreductase from bovine heart mitochondria. Complementation of the primary structure of the complex? *FEBS Lett* 1992; 313: 80-84.
 19. Chomyn A, Cleeter MW, Ragan CI, Riley M,

- Doolittle RF, Attardi G: URF6, last unidentified reading frame of human mtDNA, codes for an NADH dehydrogenase subunit. *Science* 1986; 234: 614-618.
20. Chomyn A, Mariottini P, Cleeter MWJ, Ragan CI, Matsuno-Yagi A, Hatefi Y, et al: Six unidentified reading frames of human mitochondrial DNA encode components of the respiratory-chain NADH dehydrogenase. *Nature* 1985; 314: 592-597.
 21. Wallace DC, Yang J, Ye J, Lott MT, Oliver NA, McCarthy J: Computer prediction of peptide maps: Assignment of polypeptides to human and mouse mitochondrial DNA genes by analysis of two dimensional proteolytic digest gels. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 461-481.
 22. Wallace DC: Maternal genes: Mitochondrial diseases, in Birth defects: Original Article Series, March of Dimes Birth Defect Foundation, 1987, pp 137-139.
 23. Oliver NA, Wallace DC: Assignment of two mitochondrially synthesized polypeptides to human mitochondrial DNA and their use in the study of intracellular mitochondrial interaction. *Mol Cell Biol* 1982; 2: 30-41.
 24. Clarkson GH, Neagle J, Lindsay JG: Topography of succinate dehydrogenase in the mitochondrial inner membrane. A study using limited proteolysis and immunoblotting. *Biochem J* 1991; 273: 719-724.
 25. Gonzalez-Halphen D, Lindorfer MA, Capaldi RA: Subunit arrangement in beef heart complex III. *Biochemistry* 1988; 27: 7021-7031.
 26. Kadenbach B, Jarausch J, Hartmann R, Merle P: Separation of mammalian cytochrome c oxidase into 13 polypeptides by a sodium dodecyl sulfate-gel electrophoretic procedure. *Anal Biochem* 1983; 129: 517-521.
 27. Falson P, Leterme S, Capiou C, Boutry M: Beta subunit of mitochondrial F1-ATPase from the fission yeast. Deduced sequence of the wild type protein and identification of a mutation that increases nucleotide binding. *Eur J biochem* 1991; 200: 61-67.
 28. Wallace DC: Report of the committee on human mitochondrial DNA. *Cytogenet Cell Genet* 1990; 55: 395-405.
 29. Barrell BG, Anderson S, Bankier AT, de Bruijn MH, Chen E, Coulson AR, et al: Different pattern of codon recognition by mammalian mitochondrial tRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3164-3166.
 30. Barrell BG, Bankier AT, Drouin J: A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 1979; 282: 189-194.
 31. Wallace DC: Structure and evolution of organelle genomes. *Microbiol Rev* 1982; 46: 208-240.
 32. Chang DD, Clayton DA: Identification of primary transcriptional sites of mouse mitochondrial DNA: Accurate in vitro initiation of both heavy and light-strand transcripts. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 1446-1453.
 33. Doersen CJ, Guerrier TC, Altman S, Attardi G: Characterization of an RNase P activity from HeLa cell mitochondria. Comparison with the cytosol RNase P activity. *J Biol Chem* 1985; 260: 5942-5949.
 34. Matthews DE, Hessler RA, Denslow ND, Edwards JS, O'Brien TW: Protein composition

- of the bovine mitochondrial ribosome. *J Biol Chem* 1982; 257: 8788-8794.
35. Hurt EC, Gabellini N, Shahak Y, Lockau W, Hauska G: The cleavage prepiece of an imported mitochondrial protein is sufficient to direct cytosolic dihydrofolate reductase into the mitochondrial matrix. *FEBS Lett* 1984; 178: 306-310.
 36. Dawid IB, Blackler AW: Maternal and cytoplasmic inheritance of mitochondrial DNA in *Xenopus*. *Dev Biol* 1972; 29: 152-161.
 37. Michaels GS, Hauswirth WW, Laipis PJ: Mitochondrial DNA copy number in bovine oocytes and somatic cells. *Dev Biol* 1982; 94: 246-251.
 38. Wallace DC: Mitotic segregation of mitochondrial DNAs in human cell hybrids and expression of chloramphenicol resistance. *Somat Cell Mol Genet* 1986; 12: 41-49.
 39. Suzuki H, Hosokawa Y, Nishikimi M, Ozawa T: Existence of common homologous elements in the transcriptional regulatory regions of human nuclear genes and mitochondrial gene for the oxidative phosphorylation system. *J Biol Chem* 1991; 266: 2333-2338.
 40. Wallace DC, Ye JH, Necklemann SN, Singh G, Webster KA, Greenberg BD: Sequence analysis of cDNAs for the human and bovine ATP synthase beta subunit: Mitochondrial DNA genes sustain seventeen times more mutations. *Curr Genet* 1987; 12: 81-91.
 41. Chance B, Sies H, Boveries A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527-605.
 42. Richter C, Park JW, Ames BN: Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6465-6479.
 43. Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC: Study of cerebral function with positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; 2: 113-162.
 44. DiMauro S, Nicholson JF, Hays AP, Eastwood AB, Papadimitriou A, Koennigsberger R, DeVivo DC: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 1983; 14: 226-234.
 45. Zheng X, Shoffner JM, Lott MT, Voljavec AS, Krawiecki NS, Winn K, Wallace DC: Evidence in lethal infantile mitochondrial disease for a nuclear mutation affecting respiratory complex I and IV. *Neurology* 1989; 39: 1203-1209.
 46. Figarella-Branger D, Pellisier JF, Scheiner C, Wernert F, Desnuelle C: Defects of the mitochondrial respiratory complexes in three pediatric cases with hypotonia and cardiac involvement. *J Neurol Sci* 1992; 108: 105-113.
 47. Bolhuis PA, Barth PG, Wijburg FA, Sinjorgo KMC, Ruttenbeek W: Molecular basis of mitochondrial myopathies. *Lancet* 1988; 1: 884.
 48. Kelly RI, Clark BJ, Morton DH, Sherwood WG: X-linked cardiomyopathy, neutropenia, and increased urinary levels of 3-methylglutaconic and 2-ethylhydracrylic acids. *Am J Hum Genet* (suppl 1) 1989; 45: A7.
 49. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, DiDonato S: An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 1989; 339: 309-311.

50. Zeviani M: Nucleus driven mutations of human mitochondrial DNA. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 456-471.
51. Ohno K, Tanaka M, Sahashi K, Ibi T, Sato W, Yamamoto T, Takahashi A, Ozawa T: Mitochondrial DNA deletions in inherited recurrent myoglobinuria. *Ann Neurol* 1991; 29: 364-369.
52. Miranda DF, Ishii S, DiMauro S, Shay JW: Cytochrome c oxidase deficiency in Leigh disease: Genetic evidence for a nuclear DNA-encoded mutation. *Neurology* 1989; 39: 697-702.
53. Schapira AHV, Cooper JM, Morgan-Hughes JA, Landon DN, Clark JB: Mitochondrial myopathy with a defect of mitochondrial protein transport. *N Eng J Med* 1990; 323: 37-42.
54. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC: The clinical characteristics of pedigree of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11,778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 750-762.
55. Larsson NG, Andersen O, Holme E, Oldfors A, Wahlstrom J: Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann Neurol* 1991; 30: 701-708.
56. Berkovic SF, Shoubridge EA, Andermann F, Andermann E, Carpenter S, Karpati G: Clinical spectrum of mitochondrial DNA mutation at base pair 8344. *Lancet* 1991; 338: 457.
57. Sasaki H, Kuzuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Ogata T: Myoclonus, cerebellar disorder, neuropathy, mitochondrial myopathy, and ACTH deficiency. *Neurology* 1983; 33: 1288-1293.
58. Pavlakis SG, Philips PC, DiMauro S, DeVivo DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-488.
59. Hasuo K, Tamura S, Yasumori K, Uchino A, Goda S, Ishimoto S, Kamikaseda K, Wakuta Y, Kishi M, Masuda K: Computed tomography and angiography in MELAS; report of three cases. *Neuroradiology* 1987; 29: 393-397.
60. Fujii T, Okuno T, Ito M, Mutoh K, Horiguchi Y, Tashiro H, Mikawa H: MELAS of infantile onset: Mitochondrial angiopathy or cytopathy? *J Neurol Sci* 1991; 103: 37-41.
61. Skoglund RR: Reversible alexia, mitochondrial myopathy, and lactic acidemia. *Neurology* 1979; 29: 717-720.
62. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, Tanaka T, Itoyama S: Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990; 336: 1452.
63. Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, Rimoldi M, Morandi L, Villani F, Tiranti V, DiDonato S: Matrenally inherited myopathy and cardiomyopathy: Association with mutation in mitochondrial DNA tRNA(Leu)(UUR). *Lancet* 1991; 338: 143-147.
64. Koga Y, Nonaka I, Kobayashi M, Tojyo M, Nihei K: Finding in muscle in complex I(NADH coenzyme Q reductase) deficiency. *Ann Neurol* 1988; 24: 749-756.
65. Holt IJ, Harding AE, Petty RK, Morgan HJA: A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-433.
66. Van Erven PMM, Gabreels FJM, Wevers RA,

- Doesvurg WH, Ruitenbeek W, Renier WO, Lamers KJB: Intravenous pyruvate loading test in Leigh syndrome. *J Neurol Sci* 1987; 77: 217-227.
67. Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC: Clinical subtypes of dementia of alzheimer type. *Neurology* 1985; 35: 1544-1550.
68. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu W-Q, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI, Shohat M, Fischel-Ghodsian N: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic induced and non-syndromic deafness. *Nature Genet* 1993; 4: 289-294.
69. Goto Y, Itami N, Kajii N, Tochimaru H, Endo M, Horai S: Renal tubular involvement mimicking Batter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 904-910.
70. Holt IJ, Harding AE, Cooper JM, Schapira AH, Toscano A, Clark JB, Morgan HJA: Mitochondrial myopathies: clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989; 26: 699-708.
71. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, Hoffman R, Marsh JC: A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic function. *J Pediatr* 1979; 95: 976-984.
72. Prick MJ, Gabreels FJ, Renier WO, Trijbels JM, Willems JL, Janssen AJ, Slooff JL, Geelen JA, de Jager JP: Progressive infantile poliodystrophy (Alpers disease) with a defect in citric acid cycle activity in liver and fibroblasts. *Neuropediatrics* 1982; 13: 108-111.
73. Ferrans VJ, McAllister HAJ, Haese WH: Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. Report of six patients. *Circulation* 1976; 53: 708-719.
74. Blake D, Lombes A, Minetti C: MNGIE syndrome: Report of 2 new patients. *Neurology* (suppl 1) 1990; 40: 294.
75. 정희정, 김혜림, 이성수, 배은주, 박원일, 이홍진 등: 복합열성경련 환자의 소변 유기산분석에서 나타난 유전대사질환. *소아과* 2009; 52: 199-204.
76. holloszy JO: Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1967; 242: 2278-2282.
77. Evans MJ, Scarpulla RC: Interaction of nuclear factors with multiple sites in the somatic cytochrome c promoter. Characterisation of upstream NRF-1, ATF, and intron Sp1 recognition sequences. *J Biol Chem* 1989; 264: 14361-14368.
78. Fisher RP, Topper JN, Clayton DA: promoter selection in human mitochondria involves binding of a transcription factor to orientation-independent upstream regulatory elements. *Cell* 1987; 50: 247-258.
79. Holloszy JO: Exercise increases average longevity of female rats despite increased food intake and no growth retardation. *J Gerontol* 1993; 48: B97-B100.
80. Yu BP, Masoro EJ, McMahan CA: Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats: 1. physical, metabolic, and longevity characteristics. *J Gerontol* 1985; 40: 657-670.

81. Weindruch R, Naylor PH, Goldstein AL, Walford RL: Influences of aging and dietary restriction on serum thymosin alpha 1 levels in mice. *J Gerontol* 1988; 43: B40-B42.
82. Guarente L: Mitochondria-a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? *Cell* 2008; 132: 171-176.
83. Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, Weindruch R, Harper ME: Long term calorie restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E429-E438.
84. Jia K, Levin B: Autophagy is required for dietary restriction-mediated life span extension in *C. elegans*. *Autophagy* 2007; 3: 597-599.
85. Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez PA, Culotta VC et al: Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* life span by increasing respiration. *Nature* 2002; 418: 344-348.
86. Gallo CM, Smith DL Jr, Smith JS: Nicotinamide clearance by Pnc1 directly regulates Sir2-mediated silencing and longevity. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1301-1312.
87. Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA et al: Calorie restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 18171-18176.
88. Chaudhuri TK, Paul S: Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. *Febs J* 2006; 273: 1331-1349.
89. Sarkar D, Fisher PB: Molecular mechanism of aging-associated inflammation. *Cancer Lett* 2006; 236: 13-23.
90. Bernal GM, Peterson DA: Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair. *Aging Cell* 2004; 3: 345-351.
91. Maalouf MA, Rho JM, Mattson MP: The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev* 2009; 59: 293-315.
92. Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A: Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007; 48: 82-88.
93. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL et al: The outcome of children with intractable seizures; a 3-to 6 -year follow up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia* 2006; 47: 425-430.
94. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Keller JN, Lovell M, Sodhi A, Hart RP et al: Intrinsic differences in brain and spinal cord mitochondria: Implication for therapeutic interventions. *J Comp Neurol* 2004; 474: 524-534.
95. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG et al: Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006; 60: 223-235.
96. Noh HS, Kim YS, Lee HP, Chung KM, Kim DW, Kang SS et al: The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid -induced hippocampal cell death in the male ICR mice.

- Epilepsia* 2003; 53: 119-128.
97. Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS: Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in 1-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 2002; 43: 358-361.
98. Matson MP, Magnus T: Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 278-294.
99. Suzuke M, Suzuki M, Sato K, Dohi S, Sato T, Matsuura A et al: Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and aschemia in mice and rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 87: 143-150.
100. Kim YJ, Kim HJ, No JK, Chung HY, Fernandes G: Anti-inflammatory action of dietary fish oil and calorie restriction. *Life Sci* 2006; 78: 2523-2532.
101. Ogasahara S, Yorifuji S, Nishikawa Y, Takahashi M, Wada K, Hazama T et al: Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defect with CoQ10 in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1985; 35: 372-377.
102. Zierz S, Jahns G, Jerusalem F: Coenzyme Q in serum and muscle of 5 patients with Kearns-Sayre syndrome and 12 patients with ophthalmoplegia plus. *J Neurol* 1989; 236: 97-101.