

## 최근 보건의료분야에서 활발하게 연구되고 있는 “Epigenetics”란 무엇인가? — 기본개념 및 기전을 중심으로 —

이선동<sup>1, 2)\*</sup> · 박성균<sup>2)</sup> · 고성규<sup>3)</sup> · 신헌태<sup>4)</sup> · 김명동<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>상지대학교 한의과대학 예방의학교실, <sup>2)</sup>미국 미시간대학교 보건대학원 환경보건학과

<sup>3)</sup>경희대학교 한의과대학 예방의학교실, <sup>4)</sup>동신대학교 한의과대학 예방의학교실

<sup>5)</sup>상지대학교 한의과대학 생리학교실

## What is Epigenetics?

— Focusing on Basic Concepts and Mechanisms —

Sundong Lee,<sup>1, 2)\*</sup> Sung Kyun Park,<sup>2)</sup> Seong-Gyu Ko,<sup>3)</sup>

Heon-Tae Shin<sup>4)</sup> & Myung Dong Kim<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Sangji University, College of Oriental Medicine, Department of Preventive Medicine

<sup>2)</sup>University of Michigan, School of Public Health Environmental Health Sciences, USA

<sup>3)</sup>Kyung Hee University, College of Oriental Medicine, Department of Preventive Medicine

<sup>4)</sup>Dongshin University, College of Oriental Medicine, Department of Preventive Medicine

<sup>5)</sup>Sangji University, College of Oriental Medicine, Department of Oriental Physiology Medicine

### Abstract

The individual differences in disease development and susceptibility have been researched primarily on the subject of genes, environment or the interaction between genes and the environment respectively. However, there have been limitations in explaining complex diseases, and the differences in health and diseases in monozygotic and dizygotic twins. Fortunately, thanks to active research on the relationship between genes and the environment, and epigenetics, there has been much progress in the understanding of body's reactions and changes. Epigenetics is referred to as a study of gene expression through the interactions of DNA methylation, chromatin's histone and the change of structure in tail, RNA editing without any

· 접수: 2010년 8월 3일 · 수정접수: 2010년 8월 16일 · 채택: 2010년 8월 17일

\* 교신저자: 이선동, 강원도 원주시 상지대길 83. 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화: 033-730-0665, 팩스: 033-738-7825, 전자우편: sdlee1012@hotmail.com

change in DNA sequence. In this paper, we introduce the basic concepts and mechanisms of epigenetics. The result of the epigenetics is heritable; can regulate gene expressions; is reversible; and has many variable forms depending on cell types. The influences of epigenetics occur throughout life, but it is mainly determined in utero during early pregnancies. Diseases occur or the risk rises if these influences continue after birth until adult life when problems occur in excess/lack of nutrition, environmental plasticity, or already inputted data.

Therefore, there is a need for change and innovation, especially in interest and investment in health education for young women near pregnancies and correct treatment of epigenetic-related diseases.

---

**Key words** : epigenetics, gene expression and modification, gene, environment, DNA methylation

---

## I. 서론

오래 전부터 인간은 질병이 발생하는 원인을 규명하고 그 해결책에 찾기 위하여 많은 노력을 기울였으며, 최근에는 유전학과 분자생물학의 발달과 더불어 유전자의 발현형에 주목하여 왔다. 그러나 지금은 유전자와 환경의 상호작용을 좀 더 잘 이해하기 위해서는 epigenetic 기전을 이해해야 한다는 것이 확실해지고 있다.<sup>1)</sup> 우리에게는 후생 또는 후성유전학(後生, 또는 後成遺傳學)이라고 소개되고 있는 epigenetics는 유전자와 환경의 상호작용으로 유전자 발현의 변화를 일으키는 메커니즘을 연구하는 분야이다.<sup>2)</sup>

Epigenetics는 DNA 염기서열에 어떠한 변화 없이도 DNA 메틸화, 히스톤 변화 등에 의해서 유전자 발현이 변화되는 현상을<sup>2-5)</sup> 설명한다. 이것이 가지는 의미는 질병과 직접적으로 관련된 유전자가 발현되는 작동기전이 단순히 부모에게서 받은 DNA 염기서열로만 결정되는 것이 아니라는 것이다. 놀라운 것은 환경의 영향이나 후천적으로 만들어진 epigenetic 특성과 구조변화가 다음 세대로 유전될 수도 있으며,<sup>6-8)</sup> 태어나 영아기에 노출된 환경이 성장 후 자신의 성인기의 건강과 질병발생에 영향을 미치는

것으로 보고되었다.<sup>9-11)</sup>

여기서 말하는 환경은 매우 다양하고 폭넓은 의미를 갖고 있는데 공기, 물, 토양 등의 자연 및 사회 환경뿐만 아니라 음식과 영양, 그리고 임신 중 태내환경 등을 포함하며 유전자를 제외한 모든 공간적 범위를 포함한다. 그동안 의학적으로 동일한 유전자를 가지고 있는 일란성 쌍둥이들의 질병발생 차이를 설명하는데 상당한 어려움과 한계가 있었는데 출생후 살아오는 동안에 다른 환경과 섭취 음식의 차이가 유전자발현에 변화를 주어 결과적으로 서로의 수명, 건강과 질병에 차이가 발생할 수 있다고 epigenetics는 설명하고 있다.<sup>12-15)</sup> 최근 암,<sup>16-17)</sup> 제2형 당뇨병<sup>18)</sup> 및 자폐증,<sup>19)</sup> 비만,<sup>20)</sup> 알츠하이머 및 치매,<sup>21, 22)</sup> 천식 및 알러지<sup>23)</sup> 등 많은 질병의 발생기전을 설명하고 치료법과 예방법을 개발하는데 전세계적인 관심이 집중되고 있다. 이에 저자들은 epigenetics와 관련된 기본 개념과 기전을 소개하고자 한다.

## II. 본론

### 1. 출현배경

생명발생 초기에 겪은 환경이 어른이 되었을 때 질병발병이나 위험성을 결정할 수 있다는

이론의 초기 실마리는 England와 Wales의 북쪽과 남쪽의 질병 패턴의 차이점을 찾는 생태학 연구<sup>24)</sup>에서 기초하였다. 이 연구들은 아기의 출생시의 체중이 관상동맥질환의 발달에 중요한 역할을 한다는 것을 발견하였다. 출생 당시에 측정된 아기의 체중으로 나중에 발생하는 질병을 예상할 수 있었다. 태어날 당시의 저체중은 관상동맥질환, 고혈압, 인슐린 비의존성 당뇨병, 그리고 대사성 증후군의 위험성과 직접적인 연관성이 있었다. 출생 당시의 체중과 질병 관계는 이후 여러 코호트연구<sup>25-27)</sup>에서도 증명되었다. 태아기에 받은 영향으로 인해서 질병이 프로그램화될 수 있다는 것을 밝혀낸 역학연구들은 “성인기의 질병은 태아기에 기원한다(fetal origins of adult disease hypothesis),” 또는 “바커 가설(Barker hypothesis)”의 바탕이 되었다. 이러한 개념이 끊임없이 진화하고 발전하여 지금은 “건강과 질병의 발달기원이론(the developmental origins of health and disease hypothesis)”으로 불리고 있다.<sup>28)</sup> 이러한 바커가설의 주요 근거는 임신 당시의 영양실조가 태아의 성장에 나쁜 영향을 주거나 불균형적인 성장을 초래하여 이러한 불리한 환경에서 생존하기 위해서 이루어진 적응들은 결국 신체기능과 질병발생으로 이어진다는 것이다. 임신기간의 환경과 질병, 건강과의 관계를 잘 보여주는 또 다른 증거는 제2차 세계대전으로 인해 야기된 기근에 대한 연구를 들 수 있다. 대표적인 연구는 레닌그라드 포위<sup>29)</sup>와 네덜란드 대기근(Dutch Hunger Winter)<sup>30)</sup>이다. 이 전쟁과 기근으로 많은 사람들은 극심한 영양실조상태였으며 아이들은 계속 안 좋은 환경에서 태어났다. 이 때 태어난 사람들의 인생을 60년동안 추적하고 현재에도 계속되고 있는 이 연구는 태어나기 전에 받은 스트레스가 인간의 발달과 장기적인 건강에 어떤 영향을 주는지에 대해 중요한 단서를 제공한다. 네덜란드 대기근의 경우 출생 전 영양실조가 태아의 성장에는 작은 영향을 미쳤지만,

장기적으로는 관상동맥질환, 비만, 신장이상, 그리고 제2형 당뇨병과 밀접한 연관이 있는 것으로 밝혀졌다. 이 연구 덕분에 인간의 발생기간 동안 기근의 영향력을 구분할 수 있었으며, 특히 임신 첫 3개월 동안의 영양실조가 관상동맥질환과 성인비만의 강력한 결정인자라는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 모체 체중과 신장, 자궁안의 태반크기, 태아에게 불균형한 영양공급이나 식습관 등이 태아의 성장 및 성인기 건강과 많은 관련성이 있다고 밝혀냈다.

## 2. Epigenetic의 기전

DNA 메틸화는 DNA메틸기 전달 효소(DNA methyltransferase)에 의하여 메틸 공여자인 SAM(S-adenosylmethionine)으로부터 시토신 5번 탄소위치로 메틸기가 전달되고 부산물로 SAH(s-adenosylhomocysteine)이 생성되는 것<sup>31)</sup>을 말한다(그림1의 A). DNA메틸화는 CG dinucleotide(CPG)에서 일어나며 CpG 염기서열이 높은 빈도로 나타나는 곳을 CpG섬(island)라고 한다. 이곳에서 DNA메틸화가 일어났을 때 유전자 전사 억제와 관계가 깊다. 다시 말하면 DNA프로모터 지역의 CpG 저메틸화는 전사원인이 쉽게 결합하여 전사가 시작되며(그림 1의 B), CpG 과메틸화는 전사요인의 접근을 막아서 전사를 방해한다(그림1의 C). 이외에도 DNA 메틸화에 의해 유도된 메틸 결합 단백질이 유도되고 히스톤 탈메틸효소(histone demethylase)가 서로 복합체를 만들어 전사를 방해한다(그림1의 D). 아세틸화된 히스톤을 가진 염색질에서는 전사가 활발하게 진행되지만 메틸화로 인해 탈아세틸화된 히스톤을 가진 염색질은 촘촘해져서 전사가 진행되지 않아 유전자가 발현되지 못 한다(gene silencing)<sup>2, 5, 10, 31, 32)</sup>(그림1의 E).

이러한 과정에서 종양억제 유전자를 잠묵시켜서 종양억제에 필요한 단백질을 발현하지 못 해 발암위험성을 증가시키거나, 오히려 종양촉

진 유전자(oncogene)를 더 활성화시켜서 암 발생을 촉진시키는 등의 여러 가지 질병을 억제 또는 발생시키는 역할을 한다. 이와 같이 epigenetic은 잠재적으로 DNA 염기서열에 변화를 주지 않으면서 유전자 발현에 영향을 미치며, 이러한 변화는 유전자의 표현이나 그 최종 산물의 특성에도 큰 영향을 주게 된다. 그러나 유전자서열과 다르게 epigenetic은 다양한 환경자극에 대한 반응이 역동적으로 일어나며 변화가 가능

하다. 중요한 영향요인은 흡연, 약물 및 환경오염물질, 질병, 섭취음식 및 영양 등<sup>33)</sup>이 다양한 단계에서 발달단계에 영향을 미치며 이의 결과는 다음세대로 이어질 수 있다.<sup>6-8)</sup>

지금까지 발견된 epigenetic 중요 기전은 DNA 메틸화, 히스톤 등의 염색질의 특성이나 구조의 변화이지만 최근에는 RNA, DNA와 RNA의 관련성 등이 밝혀지고<sup>34-36)</sup> 있다.

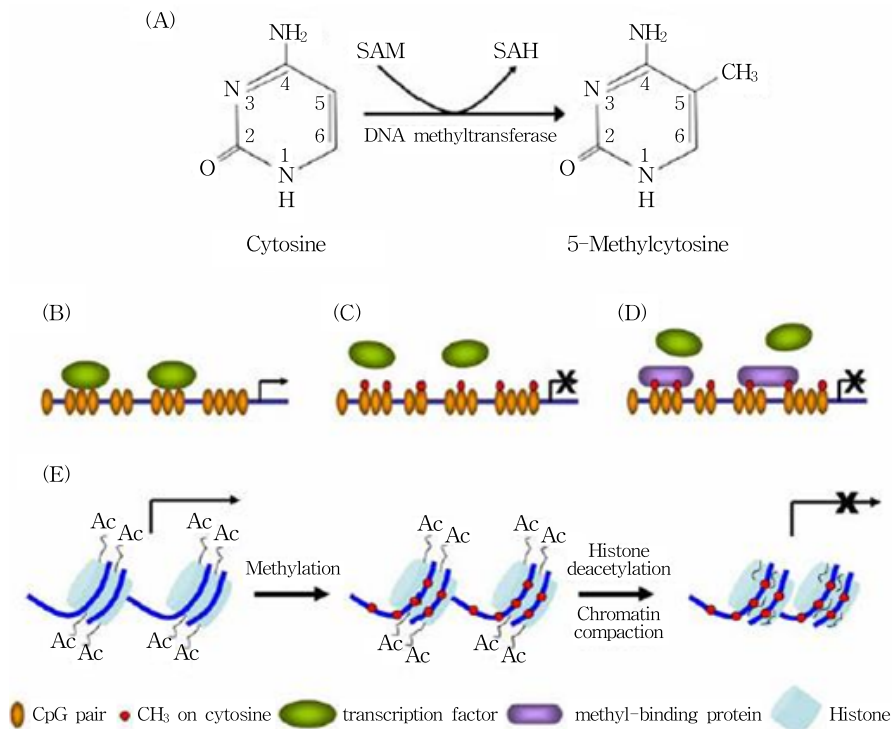


그림 1. 에피제네틱 기전

- (A) DNA 메틸화: DNA 메틸기 전달효소(DNA methyltransferase)에 의하여 메틸 공여자인 S.아데노실메티오닌(S.adenosylmethionine. SAM)으로부터 시토신의 5번 탄소위치로 메틸기가 전달되고 부산물로 S.아데노실 호모시스틴(S.adenosylhomocysteine. SAH)이 생성.
- (B) DNA프로모터 지역의 CpG 저메틸화는 전사에 필요한 요인들이 문제없이 결합하여 전사가 시작.
- (C) CpG 과메틸화는 전사 요인들의 결합을 막아 전사를 방해.
- (D) DNA 메틸화에 의해 메틸기 결합 단백질(methyl-binding protein)이 유도되고 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase)가 복합체를 이루어 전사를 방해.
- (E) 시토신의 메틸화로 인해 탈아세틸화된 히스톤을 가진 염색질은 히스톤이 촘촘히 연결된 형태로 염색질이 압축(chromatin compaction)되어 전사가 진행되지 않고 유전자가 잠묵함(gene silencing).

· 출처: 환경오염물질과 에피제네틱(박성균, 이선동). 한국 환경보건학회지. 35(5). 2009. p345 그림1을 허락 후에 재인용 함.

### 3. Epigenetic의 특징

#### (1) 유전성(heritable)이 있다.

유전(inherited)이란 유전자를 매개로 하여 부모로부터 자손에게로 유전형질이 전해지는 것을 말한다. 유전자는 DNA서열이며 그리고 DNA는 유전물질이다. 이러한 유전자는 여러 요인에 의하여 유전자 돌연변이(genetic mutation), 다형성(polymorphism) 또는 염색체 비정상(Chromosomal abnormality)이 발생하며 이것이 유전되거나 유전자 표현형에 영향을 미치게 된다. 특히 이 과정에서 영양이나 내분비 장애물질 같은 환경 독성물질인 환경요소가 많은 영향을 주는 것으로 최근 연구<sup>37)</sup>되고 있다. 환경영향에 대한 세대간 유전에 대해서 표현형변화의 가능성은 배아가 어떤 요인에 노출되었을 때 최소한 3대까지 유지되는 것으로 확인<sup>1)</sup>되고 있다. 임신한 암컷인 F0세대가 노출되었을 때 F1과 F2세대는 직접 노출된다. 그러므로 F1과 F2세대에서 질병표현형은 환경요인에 직접노출의 독성 때문에 계속적 상황이 된다. 특히 배아발달기 동안 여러 환경요인에 노출되는 것은 F1세대에서 질병 민감성에 영향을 주는 것으로 알려졌다. 이런 요인들은 중금속을 포함<sup>33)</sup>해서 비정상적 영양섭취로 당뇨 및 자궁기형 발생,<sup>38, 39)</sup> benzopyrene같은 화학물질 노출로 뇌와 뇌분비기형,<sup>40, 41)</sup> 그리고 내분비장애물질은 생식기관 및 내분비장애<sup>42)</sup> 등이다. 그러나 epigenetic의 세대간 표현형의 유전적전은 아직 알려지지 않았다.

#### (2) epigenetic상태는 세포 및 기관, 사람에 따라 다양하다.

각각 다르게 분화된 세포형은 자신만의 epigenetic 특징을 갖고 있다. 즉 유전자형, 발생과정(developmental history), 환경영향 등에 의해서이다. 이것은 궁극적으로 세포와 기관의

표현형을 반영하게 된다. 인체내의 대부분 세포형에서는 이러한 epigenetic marks 등을 세포가 한 번 분화되거나 세포 사이클에서 나오면 고정된다. 그러나 정상적 발달과정이나 질병상태에서는 어떤 세포는 대부분 epigenetic 재프로그래밍<sup>4, 43)</sup>을 거친다. 이런 매우 민감한 기간 동안에 적정하든 아니든 개인, 그리고 자손에 대해서 중요한 영향을 미치게 된다. 이러한 epigenetic의 다양성과 역동성에 대한 많은 연구들이 초기에는 동물모델(특히 마우스)에서 만들어졌다. 일반적으로 epigenetic 프로그래밍 관련 정보들이 이제는 매우 일반적이 되었으며 인간에게까지 넓게 적용되고 있다. Epigenetic 프로그래밍이 개체가 처해진 여러 환경에 따라서 매우 다양하게 나타나며,<sup>15, 43-45)</sup> 또한 나이,<sup>12, 46)</sup> 먹는 음식,<sup>1, 47-49)</sup> 어미의 사랑과 보살핌,<sup>50-52)</sup> 비만<sup>20)</sup> 등에 따라서 다르다.

특히 일란성이나 이란성 쌍둥이 연구는 질병의 원인 탐구나 표현형을 결정하는데 유전자 및 환경 요인의 역할을 이해하는데 많이 이용된다. 일란성 쌍둥이(monozygotic, MZ)는 DNA복제과정에서 발생하는 매우 작은 차이를 제외하고는 똑같은 DNA 염기서열을 갖고 있다. 반면에 이란성 쌍둥이(dizygotic, DZ)는 평균적으로 전체 DNA 서열의 50%만을 나누어 가지고 있다. 그러므로 어떠한 표현형에 대한 유전자의 공헌도를 밝히는데 일란성과 이란성 쌍둥이가 비교된다. 대부분의 일반적인 인간의 질병들은 중요한 유전적 특징은 보이지만 그러나 특히 일란성 쌍둥이에서 자주 일치하지 않는다. 예를 들어 정신분열증의 유전성은 일란성 쌍둥이에서 41%~65%의 범위로 일치성이 있을 뿐이며 이란성 쌍둥이에서는 0~28%의 일치성이 보고되어 상당한 차이가 있었다.<sup>53)</sup> 또한 조울증<sup>54)</sup> 유무의 일치율도 낮으며, 일부 암의 유전성 여부에 대한 Scandinavian 쌍둥이 등록 분석에서 유방암은 27%, 대장암은 35%, 전립샘암은 42% 뿐이었으며, 나머지

표 1. 일란성 및 이란성 쌍둥이의 질병 일치율

질병 종류	일치율(%)	
	일란성(MZ)	이란성(DZ)
Nontraumatic epilepsy	70	6
Multiple sclerosis	17.8	2
Schizophrenia	40	4.8
Bipolar disorder	62	8
Osteoarthritis	32	16
Rheumatoid arthritis	12.3	3.5
Psoriasis	72	15
Cleft lip	30	2
Systemic lupus erythematosus	22	0

· 출처: Nussbaum et al. Thompson and Thompson's Genetics in Medicine, 2007

는 비유전성의 환경 요소에 기인한 것으로 연구되었다.<sup>55)</sup> 이와같이 환경과 유전자간의 상호작용을 통하여 건강이나 질병 발생 등의 다양한 표현형이 유발되는데 있어서 epigenetic이 상당한 역할을 하는 것으로 보인다(표 1참고).

(3) 가역성이 있다.

Epigenetic결과가 고정되거나 변화하지 않고 지속되는 것이 아니라 가역적으로 변한다. 그림2에서 보듯이 DNA 메틸화나 디메틸화 작용이 일어나며 DNA 메틸화 반응은 DNMT에 의해서 분해<sup>56)</sup>된다. 또한 메틸기 대사에 필요한 공여자와 필수적인 보조인자는 식이로부터 얻어지며 특히 초기 영양이 DNA 메틸화에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 식이로 섭취하는 methionine, folate, choline은 1-탄소대사의 중요 공급원이며 엽산, 비타민 B<sub>12</sub>, pyridoxae phosphate 등은 대사의 중요한 보조식품이다.

Waterland 등<sup>57)</sup>은 그들의 연구에서 엽산과 메틸기가 풍부한 보조식을 임신한 A<sup>vy</sup> 대립유전자를 가진 agouti 생쥐에 먹였다. 이들 생쥐는 밤색 털(pseudoagouti)을 가진 새끼를 낳아 역전위요소(retrotransposon)가 불활성화 되었음을 보여주었다. 이러한 생쥐에서는 역전위요소의 프로모터부위가 과메틸화되어 다음의 agouti 유전자가 발현되지 않는다. 더욱 놀라운 사실

은 agouti유전자의 발현이 보조식을 먹인 어미에게서 뿐만 아니라 태어난 새끼에서도 차단된 것이다. 메틸기가 풍부한 보조식을 먹이지 않은 어미에게서는 대체로 노란색의 새끼를 낳았으며 이들은 비만, 당뇨, 암 발생률이 높았다. 이들 생쥐에게서는 역전위요소가 다시 활성화되어 있었다. 이외에도 Dolinoy 등은<sup>58)</sup> 발달 초기에 환경오염물질인 bisphenol A로 agouti 마우스에 DNA 저메틸화를 유발하여 엽산, 식물성 에스트로젠인 제니스틴같은 메틸 공여자를 투여하여 DNA 과메틸화와 이에 따른 agouti마우스 털색의 변화를 확인했다. 이러한 발견은 식이 및 영양 등의 메틸 공여자에 의하여 epigenetic으로 조절에 대한 가역적 영향이 가능함을 시사하는 것이다.

(4) DNA 염기서열의 변화와 관계 없다.

유전 부호인 4개의 뉴클레오티드 서열은 매우 드문 예외를 제외하고 세포에서 세포로, 세대에서 세대로 충실하게 전사된다.<sup>6, 8)</sup> 그러나 이러한 코드 외에 DNA염기 중 시토신에 붙은 메틸그룹과 DNA에 의해서 둘러 쌓여있는 히스톤 단백질내의 covalent변화에 의해서 나타나는 epigenetic이 있다. 이러한 epigenetic정보는 DNA 주변에 연필로 쓰여진 code와 같다. Epigenetic 정보는 세포분화동안에 안정적으로 유지되지만,

이선동 외 4인: 최근 보건의료분야에서 활발하게 연구되고 있는 “Epigenetics”란 무엇인가?

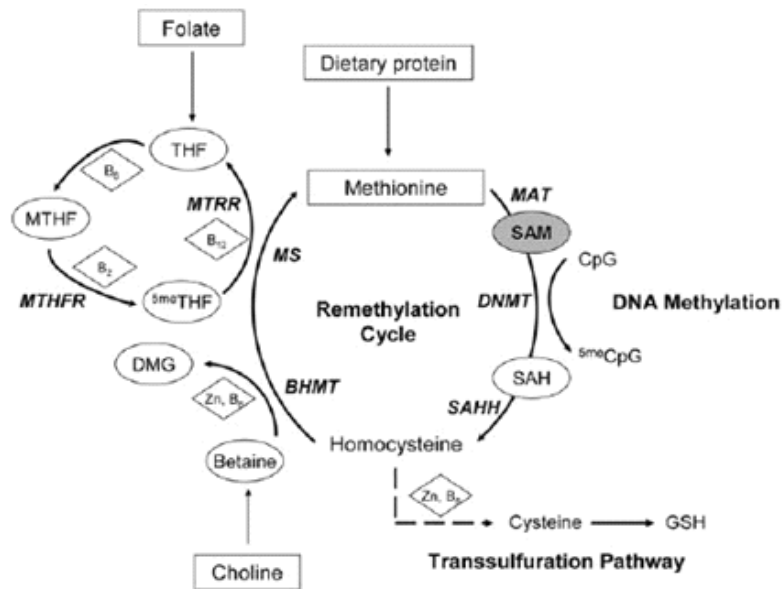


그림 2. 1-탄소 대사(one carbon metabolism).

식이에 의한 메틸기 공여자는 네모 상자. 대사 과정 중 생성되는 메틸기 공여자는 동그라미. 보조인자는 마름모. 대사과정에 참여하는 효소는 굵은 이탤릭체로 표시되어 있다. DNA 메틸화(DNA methylation) 반응에서 메틸기 공여자 역할을 하는 S-아데노실 메티오닌(S-adenosyl-methionine, SAM)은 명암을 넣어 표시하였다. 메틸기 공여자 및 보조인자: B<sub>2</sub>, vitamin B2; B<sub>6</sub>, vitamin B6; B<sub>12</sub>, vitamin B12; CpG, cytosine and guanine linked by a phosphate molecule; CpG, 5-methyl-CpG; DMG, dimethylglycine; GSH, glutathione; MTHF, 5,10-methylenetetrahydrofolate; SAH, S-adenosylhomocysteine; THF, tetrahydrofolate; THF, 5-methyltetrahydrofolate; Zn, zinc, 효소; BHMT, betaine-homocysteine S-methyltransferase; DNMT, DNA methyltransferase; MAT, methionine adenosyltransferase; MS, methionine synthase; MTHFR, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; MTRR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase; SAHH, S-adenosylhomocysteine Gtdrikase.

· 출처: 환경오염물질과 에피제네틱 (박성균, 이선동). 한국 환경보건학회지. 35(5). 2009. p345 그림2를 허락 후에 재인용 함.

A, G, T,와 C 뉴클레오티드 서열에 관여하지 않고<sup>31, 59)</sup> 유전자를 조절하여 결과적으로 유전자의 표현에 영향을 미치는 것이다. 가장 일반적인 변형은 DNA 메틸화이며 이외에도 DNA를 둘러싸고 있는 히스톤 단백질과 마이크로 RNA(MiRNA)도 관련이 있다. 뉴클레오솜은 염색질의 반복구조요소인 Histone Core Octamer와 linker histone, 그리고 tail로 구성되어 있다.<sup>31, 60)</sup> 뉴클레오솜은 따라서 염색질의 줄모양을 형성한다.<sup>61-63)</sup> 또한 뉴클레오솜들은 히스톤(H2A, H2B, H3, H4)으로 알려진 단백질 주변

을 단단하게 감싸 짧은 분절인 DNA로 반복적으로 이루어져 있다.<sup>61-65)</sup> 이러한 DNA와 히스톤의 반복적으로 구성된 뉴클레오솜은 염색질을 만들며, 염색질의 구조적 변화는 안정적이지 않다. 이러한 염색질의 구조적 변화가 유전자발현에 영향을 미치는 것이다. 이와 같이 epigenetic은 직접적으로 유전과 관련된 DNA서열의 변화와 조절 없이도 DNA 주변구조인 DNA 메틸화, 히스톤 변형 그리고 RNA의 구조 변화를 통해서 유전자 발현이 나타나게 된다.<sup>5)</sup>

### III. 요약 및 결론

질병발생 및 위험성의 개인적 차이에 관한 연구는 역사적으로 볼 때 유전자나 환경 문제로 각각 연구되어 왔다. 그러나 이러한 연구는 암, 비만, 당뇨병 등의 많은 일반적인 질병이나 일란성 및 이란성 쌍둥이들의 건강과 질병차이를 설명하는 데는 일정한 한계가 있었다. 최근에 유전자와 환경관계, epigenetic 연구들이 활발하게 진행되면서 요인간 영향이 인체에 많은 다양한 반응과 변화를 미친다는 것을 이해할 수 있게 되었다.

본 논문에서는 epigenetic의 기본이 되는 개념과 기전을 알아 보고자 하였으며 아래와 같이 요약할 수 있다.

- Epigenetic은 DNA 염기서열의 변화없이 DNA주변 구조인 DNA 메틸화, 염색질의 히스톤과 꼬리의 구조변화 등으로 유전자가 발현된다.
- 구체적 특징은 DNA 염기서열의 변화는 없지만 epigenetic의 결과가 유전성이 있으며, 가역성, 그리고 동일 생물체내의 세포나 기관에 따라 많은 다양성이 존재한다.
- Epigenetic 영향은 전 생애에 걸쳐서 발생하지만 특히 임신초기의 태내환경에 의해 결정적으로 좌우되며, 생후에도 이러한 영향이 지속되어 성인기에 각종 암, 당뇨, 비만, 알츠하이머병 등의 질병이 발생하거나 위험성이 커진다.

Epigenetic은 아직 학문적 초기단계로 기전 등 관련분야에서 여러 논란이 많으나,<sup>66)</sup> 현재 까지 밝혀진 결과만을 두고 볼 때 특히 임신 전이나 기간동안의 여성을 상대로 보건교육이 중요하며, 보건의료측면에서도 epigenetic 관련 질병의 올바른 관리가 요구된다.

### 참고문헌

1. Jirtle R, Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature* 2007; 8: 253-262.
2. Waggoner D. Mechanisms of Disease: Epigenesis. *Seminars in Pediatric Neurology* 2007:7-14.
3. Foley D, Craig J, Morley R, Olsson C, Dwyer T, Smith K, Saffery R. Prospects for Epigenetic Epidemiology. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 389-400.
4. Delcuve G, Rastegar M, Davie J. Epigenetic Control. *J. Cell. Physiol* 2009: 243-250.
5. Gluckman P, Hanson M, Cooper C, Thornburg K. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61-73.
6. Youngson N, Whitelaw E. Transgenerational Epigenetic Effects. *Annu. Rev. Genom. Human Genet.* 2008; 9: 233-57.
7. Anway M, Skinner M. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Endocrinology* 2006; 147(6)(Supplement): S43-S49.
8. Martin C, Zhang Yi. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Current Opinion in Cell Biology* 2007; 19: 266-272.
9. Waterland R. Is Epigenetics an Important Link between Early Life Events and Adult Disease? *Horm Res* 2009; 71(suppl 1): 13-16.
10. Ozanne S, Constancia M. Mechanisms of Disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nature Clinical Practice* 2007; 3(7): 539-546.



이선동 외 4인: 최근 보건의료분야에서 활발하게 연구되고 있는 “Epigenetics”란 무엇인가?

11. Gluckman P, Hanson M, Beedle A. Early Life Events and Their Consequences for Later Disease: A Life History and Evolutionary Perspective. *American Journal of Human Biology* 2007; 19: 1-19.
12. Fraga M, Ballestar E, Paz M, Ropero S, Setien F, Ballestar M, Heine-Suner, Cigudosa J, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector T, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the life of monozygotic twins. *PNAS* 2005; 102(30): 10604-10609.
13. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga M. The Epigenetic Basis of Twin Discordance in Age-Related Diseases. *Pediatric Research* 2006; 61(5): 38R-42R.
14. Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. *TRENDS in Genetics* 2006; 22(7): 347-350.
15. Wong A, Gottesman I, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Human Molecular Genetics* 2005; 14: R11-R18.
16. Lopez J, Percharde M, Coley HM, Webb A, Crook T. The context and potential of epigenetics in oncology. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 571-577.
17. Esteller M. Epigenetics in Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1148-59.
18. Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Gronhall C, Luthman H, Masiello P, Marchetti P, Groop L, Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia*(2008) 51: 615-622.
19. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(spec no 2): R 138-R150.
20. Campiñ J, Milagro F., Martinez J. Individuality and epigenetics in obesity. *Obesity Reviews* 2009: 1-10.
21. Wu J, Basha R, Brock B, Cox D, Cardozo-Pelaez F, McPherson C, Harry J, Rice D, Maloney B, Chen D, Lahiri D, Zawia N. Alzheimer's Disease (AD)-Like Pathology in Aged Monkeys after Infantile Exposure to Environmental Metal Lead (Pb): Evidence for a Developmental Origin and Environmental Link for AD. *The Journal of Neuroscience* 2008; 28(1): 3-9.
22. Bolin C, Basha R, Cox D, Zawia N, Maloney B, Lahiri D, Cardozo-Pelaez F. Exposure to lead (Pb) and the developmental origin of oxidative DNA damage in the aging brain. *The FASEB Journal* 2006:1-19.
23. Steinke JW, Rich SS, Borish L. 5. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2 suppl): S384-S387quiz S416.
24. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 17-21.
25. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Foundation Symposium* 1991; 156: 38-50.
26. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315: 396-400.
27. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index

- in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348: 1478-80.
28. Waterland R, Michels K. Epigenetic Epidemiology of the Developmental Origins Hypothesis. *Metab Disord* 2007; 27: 363-88.
29. Stanner SA, Yudkin JS. Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Research* 2001; 4: 287-292.
30. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Research* 2001; 4: 293-298.
31. Allison L. 대표역자 최원재. 분자생물학입문서. 월드사이언스 2009, p.13, 14, 18-25, 38-43, 120, 134-5, 313-323, 351-356, 393-426.
32. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008; 115: 158-168.
33. 박성균, 이선동. 환경오염물질과 에피제네틱. *한국환경보건학회지*. 2009; 35(5): 343-354.
34. Sergio E Baranzini, Joann Mudge, Jeniifer C. van Velkinburgh, Pouya Khankhanian, Irina Khrebtukova, Neil A. Miller, etc. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(29): 1351-1358.
35. Cess B. M. Oudejans. Noncoding RNA and DNA as biomarkers: Toward an Epigenetic Fetal Barcode for Use in Maternal Plasma. *Clinical Chemistry* 2008; 54(3): 456-457.
36. Sarah Tucker, Alexa Vitins and Craig S Pikaard. Nucleolar dominance and ribosomal RNA gene silencing. *Current Opinion in Cell Biology* 2010; 22: 351-356.
37. Michael K. Skinner, Mohan Manikkam and Carlos Guettero-Bosagna. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends in Endocrinology and Metabolism* Vol.21 No.4: 214-220.
38. Zeisel S. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(suppl): 1S-6S.
39. Langley-Evans S. Nutritional programming of disease: unraveling the mechanism. *J. Anat.* 2008; 1-16.
40. Csaba, G. & Karabalyos, C. Transgenerational effect of a single neonatal benzpyrene treatment (imprinting) on the sexual behavior of adult female rats. *Hum. Exp. Toxicol* 1997; 16: 553-556.
41. Fujii, T. Transgenerational effects of maternal exposure to chemicals on the functional development of the brain in the offspring. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 524-528.
42. Steinhardt, G. F. Endocrine disruption and hypospadias. *Adv. Exp. Med. Biol* 2004; 545: 203-215
43. Santos F, Hendrich B, Reik W, Dean W. Dynamic Reprogramming of DNA Methylation in the Early Mouse Embryo. *Developmental Biology* 2002; 241: 172-182.
44. Burdge G, Hanson M, Slater-Jefferies J, Lillycrop K. Epigenetic regulation of transcription: A mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr* 2007; 97(6): 1036-1046.
45. Merico V, Barbieri J, Zuccotti M, Joffe B, Cremer T, Redi CA, Solovei I, Garagna S. Epigenomic differentiation in mouse pre-

- implantation nuclei of biparental, parthenote and cloned embryos. *Chromosome Research* 2007 ; 15 : 341-360.
46. Fraga M, Esteller M. Epigenetics and aging : the targets and the marks. *TRENDS in Genetics* 2007 ; 23(8) : 413-418.
  47. Zeisel S. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89(suppl) : 1S-6S.
  48. Langley-Evans S. Nutritional programming of disease : unraveling the mechanism. *J. Anat.* 2008 ; 1-16.
  49. Wu G, Bazer F, Cudd T, Meininger C, Spencer T. Maternal Nutrition and Fetal Development. *The Journal of Nutrition* 2004 : 2169-2172.
  50. Fish E, Shahrokh D, Bagot R, Caldji C, Bredy T, Szyf M, Meaney M. Epigenetic Programming of Stress through Variations in Maternal Care. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004 ; 1036 : 167-180.
  51. Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotype differences in behavior. *Reproductive Toxicology* 2007 ; 24 : 9-19.
  52. Weaver I, Cervoni N, Champagne F, Alessio A, Sharma S, Seckl J, Dymov S, Szyf M, Meaney M. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience* 2004 ; 7(8) : 847-854.
  53. Cardno, A.G. and Gottesman, I.I., II. Twin studies of schizophrenia : From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet* 2000 ; 97 : 12-17.
  54. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977 ; 130 : 330-51.
  55. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer. *The England Journal of Medicine* 2000 ; 343(3) : 78-85.
  56. Davis C, Uthus E. DNA Methylation, Cancer Susceptibility, and Nutrient Interactions. *The Society for Experimental Biology and Medicine* 2004 ; 229 : 988-995.
  57. Waterland R, Jirtle R. Transposable Elements : Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Molecular and Cellular Biology* 2003 ; 23(15) : 5293-5300.
  58. Dolinoy D, Huang D, Jirtle R. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *PNAS* 2007 ; 104 (32) : 13056-13061.
  59. Morange M. The Relations between Genetics and Epigenetics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002 ; 981 : 50-60. Gosden R, Feinberg A. Genetics and Epigenetics - Nature's Pen-and-Pencil Set. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 731-733.
  61. Nakao M. Epigenetics : interaction of DNA methylation and chromatin. *Gene* 2001 ; 278 : 25-31.
  62. Geiman TM, Robertson KD. Chromatin Remodeling, Histone Modifications, and DNA Methylation - How Does it All Fit Together? *Journal of Cellular Biochemistry* 2002 ; 87 : 117-125.
  63. Francis N, Kingston R, Woodcock C. Chromatin Compaction by a Polycomb Group Protein Complex. *Science* 2004 ; 306 : 1574-1577.
  64. Mutskov V, Raaka BM, Relsenfeld G,

Gershengorn MC. The human insulin gene displays transcriptionally active epigenetic marks in islet-derived mesenchymal precursor cells in the absence of insulin expression. *Stem Cells* 2007; 25: 3223-3233.

65. Tang WY, Ho SM. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 173-182.
66. Qiu J. Unfinished Symphony. *Nature* 2006 (news feature); 441: 143-145.