## 【P1-14】

### Methionine synthase 헤테로접합 유전자형과 비타민 $B_{12}$ 결핍이 생쥐의 단일탄소기 대사에 미치는 영향

민혜선, Barry Shane
한남대학교 이과대학 식품영양학과, Department of Nutritional Sciences and Toxicology, University of California, Berkeley, USA

Methionine synthase(MS)는 5-methyl THF의 메틸기를 호모시스테인에 옮겨 메티오닌을 합성하고, THF를 재생시키는 효소이다. 따라서, MS는 세포내 메티오닌과 엽산 농도를 적정수준으로 유지하면서 동시에 혈중 호모시스테인 농도를 낮은 수준으로 유지시켜주는 역할을 한다. 유전적 질환으로 인해 MS 활성이 매우 낮은 환자들은 과호모시스테인혈증, 호모시스테인뇨증 및 저메티오닌혈증을 나타내며, 거대적아구성 빈혈, 성장 및 정신적 발달의 지체, 뇌위축증, 신생아기의 경련 및 시력상실 등의 임상적 증세를 나타내는 것으로 알려져 있다. 최근, 유전자를 변형시켜 MS 유전자를 불활성화시킨 MS 녹아웃 생쥐가 만들어졌다. 그러나, 동형접합성 MS 유전자를 지닌 생쥐의 배아는 착상은 되었으나 배아기 9.5일 이전에 죽었으므로, 이형접합성 MS 유전자를 지닌 생쥐를 이용한 연구가 진행되고 있다. 이형접합성 MS 생쥐의 간조직 MS 활성은 정상 생쥐의 50-60% 수준으로 보고되었으며, 경미한 호모시스테인혈증을 보이는 외에는 외관상 건강한 상태인 것으로 보고되었다. 본 연구에서는 이형접합성 MS 생쥐와 정상 MS 유전자를 가진 생쥐를 대상으로 비타민 $B_{12}$ 식이와 비타민 $B_{12}$ 결핍식이로 6개월간 사육하여, MS 이형접합성 유전자형과 비타민 $B_{12}$ 결핍이 단일 탄소기 대사에 미치는 영향을 조사하였다. 간조직내 MS 활성은 MS 이형접합성 유전자형에 의해 약 62% 저하되었으며($p<0.001$), $B_{12}$ 결핍에 의해 약 31% 저하되어 ($p<0.001$), MS 이형접합성 유전자형에 의한 영향이 $B_{12}$ 결핍에 의한 영향보다 큰 것으로 조사되었다. 혈장 호모시스테인 농도는 $B_{12}$ 결핍 ($p<0.001$)과 MS 이형접합성에 의해 증가되었다 ($p<0.05$). 이때, 유전자형에 따른 혈장 호모시테인 농도의 차이는 비타민 $B_{12}$가 결핍된 생쥐군에서만 유의적이었으므로, 이형접합성 MS 유전자 생쥐의 호모시스테인 대사과정이 정상 쥐보다 비타민 $B_{12}$의 결핍에 더 취약함을 보였다. 뇌조직의 S-adenosylhomocysteine 농도는 $B_{12}$ 결핍에 의해 증가되었으며 ($p<0.05$), 혈장 호모시스테인 농도와 뇌조직 S-adenoxylhomocysteine 농도는 높은 수준의 양의 상관관계를 나타내어 ($\gamma$= 0.685, $p<0.05$) 이들이 대사적으로 관련되어 있음을 보여주었다. 혈장 엽산 농도는 MS 이형접합성 유전자형($p<0.01$) 및 $B_{12}$ ($p<0.05$) 결핍에 의해 증가되었으나 간조직내 엽산농도는 영향을 받지 않았다. 이와 같이 혈장 엽산농도가 MS 이형접합성 유전자형과 비타민 $B_{12}$ 결핍에 의해 증가된 이유는 MS 결핍 또는 $B_{12}$ 결핍으로 인해 "methyl folate trap"이 유도되고, 이로 인해 혈장내 5-methyl THF와 호모시스테인이 증가되는 것으로 보인다.