

당단백질의 비정상적인 Glycosylation으로 인한 질병군 - Congenital Disorder of Glycosylation (CDG)을 중심으로 -

한국기초과학지원연구원 생체고분자팀

김 수 현

당단백질에 관련된 탄수화물대사이상으로 나타나는 질병은 당의 분해가 이상이 있을 때의 경우와 합성이 제대로 이루어지지 않았을 때로 나눌 수 있다. 잘 알려진 바대로 분해는 라이소솜에서 endo-와 exoglycosidase가 맡게 되는 데, 이중 어느 단계가 원활 하지 못할 때 분해되지 못한 물질이 라이소솜에 축적되어 병으로 나타나고 이를 통칭하여 lysosomal storage disease라 한다. 여기에는 α - 혹은 β -mannosidosis, sialidosis 등이 있다 (Winchester Sub-cell Biochem 27:191, 1996; Thomas and Beudet The metabolic and molecular bases of inherited diseases vol II 2529, 1995).

선천적으로 당단백질에 탄수화물이 결핍되어 나타나는 즉, 당단백질 합성에 문제가 있어 초래되는 병은 다시 비정상적인 glycosylation때문에 나타나는 일차적인 질병과, 질병 때문에 당단백질에서의 glycosylation¹⁾ 변화가 초래되는 이차적인 것으로 나눌 수 있다. 이차적인 질병으로는 갈락토스혈증(galactosemia, Holton J Inherit Metab Dis 19:3, 1996)이나 유전성 프룩토스 과민증(hereditary fructose intolerance, Adamowicz Eur J Paed 155:347, 1996) 등이 있다. 일차적 질병으로 현재까지 발견된 것은 백혈구 부착 결핍 Type II (leukocyte adhesion deficiency, Etzioni Paed Res 39:191, 1996), inclusion body cell disease (I-cell

disease, Glickman and Kornfeld 123:99, 1993), 선천성 적혈구생성부전 빈혈 Type II (congenital dyserythropoietic anemia, 예전에는 HEMPAS²⁾라고 알려짐, Fukuda 1:9, 1990), 발작성 야간 혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Rosse 76:63, 1997), 선천성 당화 부전(congenital disorder of glycosylation, CDG, 예전에는 carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome이라 하였음. Jaeken et al. Acta Paed Scand Suppl 375:1, 1991)의 다섯 가지가 있다. 위에서 소개한 질병들은 모두 유전병이며, 탄수화물이 결핍되어 나타나는 병임에는 틀림없으나, 이중 다음부터 소개하게 될 CDG는 상염색체상의 유전적 변이로 인해 N-glycosylation³⁾에 이상이 발생하는 질병의 통칭명이다(Fig. 1). 대부분 환자들은 심한 정신박약과 기형적인 신체 발달, 소화기관 등의 문제로 인한 발육부진이나 간병변같은 증상을 복합적으로 가지며, ATIII나 C 단백질같은 혈청 당단백질의 비정상적으로 인해 혈액 응고가 잘 이루어지지 않는 경우도 있다(Table 1). 많은 환자들의 운동성이 결여되어 있으며 tube로 영양을 공급받으며 연명하는 이 질환의 사망율은 생후 2년에 약 15% 정도 이다. 세계적으로 확인된 case는 약 300개로 대부분 북부 유럽에서 발견되었다.

CDG가 중요한 이유는 인간에서의 glycosylation을 체계적으로 연구할 수 있는 모델이 될 수 있기 때문이다. 현재, 생쥐나 효모 등 여러 가지 모델 생물을 이용하여 glycosylation을 연구하여 오고 있기는 하지만, DNA나 단백질과 달리 template가 없이 만들어지는 glycosylation 자체의 특성상 각 모델이나 조직이 가지는 당전이효소의 구성이 다르면 같은 단백질이라 할지라도 다르게 glycosylation되어 다른 활성을 나타낼 수 있기 때문에 모델에서의 실험결과는 매우 조심스럽게 해석되어야 한다는 문제가 있다. 또한 생체 단백질

- 1) 당뇨병에서 혈청에 존재하는 고농도의 포도당으로 인하여 albumin이나 HbA_{1c} 같은 단백질들이 효소반응을 거치지 않고 당단백질로 되는 glycation과 달리, 단백질이나 지질의 복합체가 효소의 작용으로 당화되는 것을 glycosylation이라 한다. 여기에서 단백질의 glycation 현상은 언급하지 않을 것이다.
- 2) Hereditary erythroblastic anemia with multinuclearity and a positive acid lysis test.
- 3) 현재까지 밝혀진 것은 비정상적인 N-glycosylation이었지만 다른 형태의 glycosylation에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정됨.

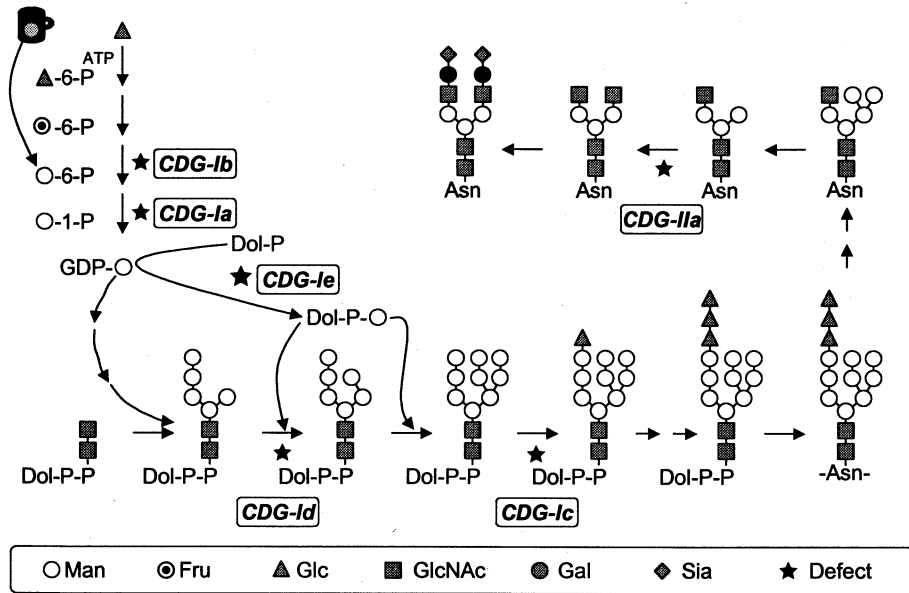


Fig. 1. Simplified N-linked Oligosaccharide Precursor Biosynthesis and Processing Pathways. This abbreviated pathway outlines the formation and utilization of sugar precursors for N-linked oligosaccharide biosynthesis. Steps indicated by the★ are known to be deficient in various forms of Congenital Disorder of Glycosylation (CDG). Symbols used are (○) Man, (■) GlcNAc, (●) Gal, and (◆) Sia.

의 80% 이상이 당단백질로 구성되어 있으며, 인체 유전자의 평균 1%가 glycan 합성이나 인식에 직간접적으로 관여한다고 알려져 있다(Varki and Marth Dev Biol 6:127, 1995). 따라서 현재 CDG라고 진단된 환자의 수는 많지 않으나, 유사한 증상을 가지고 있으면서 미확인으로 분류되거나 혹은 오진될 수 있는 환자들, 그리고 밝혀지지 않은 환자의 수는 실제적으로 훨씬 많을 수 있다. 구미 선진국에서는 약 20년 전부터 알려지기 시작하였으나 국내에서는 아직 소개된 예가 없어, 이의 연구가 활성화되고 보다 많은 환자가 정확한 진단 및 치료를 받을 수 있게 되었으면 하는 바람에서 이 글을 기고한다. 이 글은 glycosylation에 대한 이해를 돕기 위한 간단한 설명, 분류에 따른 증상/진단/원인을 이야기하고, 이의 연구와 치료의 순서로 구성되어 있다.

당단백질의 glycosylation 형태는 매우 다양하지만 단백질과의 결합에 따라 기본적인 두가지 형태로 나눈다. 가장 흔한 형태가 N-linked로 Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys (Xaa; any amino acid except proline or aspartic acid)의 특정 서열의 asparagine에 N-acetylglucosamine (GlcNAc)이 amide 결합으로 연결되

어 있으며, mucin type이라고도 불리는 O-linked 형태는 GlcNAc이 Ser/Thr의 hydroxyl group에 결합되어 있다. 위에서 언급하였듯이, glycosylation은 template가 없이 효소반응에 의하여 진행되기 때문에, 각 세포나 조직에서의 glycosylation fingerprint는 해당 세포에서 발현되는 당분해효소나 당전이효소가 활용할 수 있는 기질의 농도와 특이성에 따라 차이가 있을 수 있으며, 효소 발현 자체도 세포의 생리적 혹은 병리적 상태에 따라 다르게 나타날 수 있다. 또한 하나의 효소가 같은 단백질의 같은 glycosylation 부위를 인식하기도 하지만 그렇지 않을 수도 있을 뿐더러, 특정 glycosylation 부위에서의 올리고당 구조도 똑같이 나타나지 않고 microheterogeneity를 형성한다.

사람을 포함한 진핵생물의 glycosylation은 거의 대부분 소포체와 Golgi내의 매우 복잡한 여러 단계의 반응을 거쳐 이루어진다(Fig. 1). 소포체와 Golgi체는 모든 세포에 존재하고 이를 통해서 단백질의 glycosylation을 포함한 post-translational modification과 특정 단백질이 만들어져서 어디로 갈 것인지 그 운명이 정해진다. 따라서 이 중 어느 한 단계에서 유전적으로 결함이 발생하면 이는 곧 전체 당단백질의 비정상적인

Table 1. Summary of CDG Types and Defects

Name	Defective Enzyme (Gene)	Glycosylation pathways likely to be affected	Clinical features	Patients
Ia	PMM (<i>PMM2</i>) Man-6-P(Man-1-P) ²²	N-linked glycopospholipid O-mannose (?)	Hypotonia, failure to thrive, inverted nipples, unusual fat deposits, retinitis pigmentosa, mental and psychomotor retardation, hepatomegaly, elevated liver function test results, coagulopathy, stroke-like episodes, seizures	-300
Ib*	PMI (<i>PMI1</i>) Fru-6-P(Man-6-P) ¹⁹	N-linked glycopospholipid O-mannose (?)	Hypoglycemia, protein-losing enteropathy, failure to thrive, vomiting, diarrhea, congenital hepatic fibrosis	-12
Ic	α 1,3-glucosyltransferase (<i>ALG6</i>) ⁷	N-linked	Moderate CDG type Ia symptoms, less pronounced neurologic involvement	-14
Id	α 1,3-mannosyltransferase (<i>ALG3</i>) ¹⁴	N-linked	Microcephaly, minimal psychomotor development, severe epilepsy,	1
Ie	DPM (<i>DPM1</i>) GDP-Man→Dol-P-Man ¹²	N-linked glycopospholipid O-mannose (?) C-mannose (?)	Essentially no psychomotor development, gothic palate, microcephaly, hypotonia, severe epileptic seizures, reduced responsiveness, cortical blindness, abnormal electrocephalogram, hepatosplenomegaly	4
Ila	GlcNAc transferase II (<i>MGAT2</i>) ⁸	N-linked	Severe development delay, hypotonia without peripheral neuropathy or cerebellar hypoplasia, generalized dysmyelination	4
LADII† (Iix)	GDP-Fuc transporter ¹⁵ GDP-Man→GDP-Fuc ²⁰	N-linked	Severe infections, retarded growth, dysmorphic signs, psychomotor retardation	3 (?)

*indicates clinical improvement on oral mannose therapy.

†indicates clinical improvement on oral fucose therapy. (Modified, with permission, from [3] Freeze 1998)

glycosylation으로 이어지고 또 특정 질환으로 연결될 수 있는 가능성을 지니게 되는 것이다. 그리고 일반적인 질병이 지역적 혹은 제한된 증상이 나타나는 것에 비하여 CDG는 매우 복합적인 증상을 나타낸다(Table 1).

CDG의 분류에 따른 증상/진단/원인

70년대 말, Jaeken 등(*Pediatr Res* 14:179, 1980)이 심한 신경학적 비정상, 골격의 비정상, 지방이영양증(lipodystrophy), 혈액응고 부전 등의 복합적 문제를 가지고 있는 일란성 쌍둥이 여아를 발견하여 학계에 보고하였다. 후에 이 여아들의 혈청과 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) transferrin의 등전점 전기영동

(Isoelectric focusing electrophoresis, IEF) 분석을 하여 N-linked 올리고당의 갈락토스, GlcNAc, 음이온성 당당류의 하나인 시알릭 산(sialic acid)이 결핍되어 있음을 밝혔고, 다시 이러한 탄수화물 결핍이 대부분의 혈청 당단백질에 동일하게 나타나는 것을 보았다. 즉 이 환자들이, 단백질의 glycosylation에 매우 중요한 영향을 미치는 어느 부분에 결함을 가지고 있을 것이라는 예측이 가능하여 짐으로서 “carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome”이라는 병명이 상기 증상에 사용되기 시작하였다가, 2000년부터는 “Congenital Disorder of Glycosylation”을 공식적으로 사용하게 되었다.

CDG의 진단은 일차적으로 IEF를 통한 serum transferrin의 분리 형태로 이루어진다(Fig. 2). Trans-

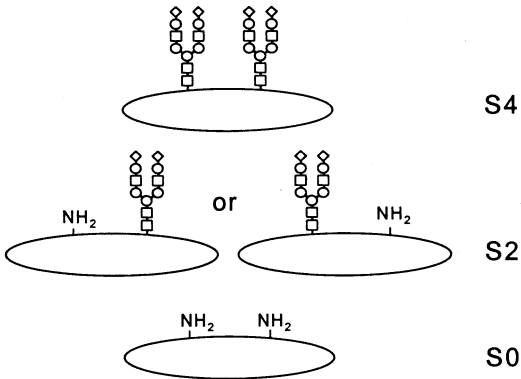


Fig. 2. Schematic diagram of transferrin glycoforms found in CDG Type I. Transferrin has two N-glycosylation sites having biantennary chain.

ferrin은 철분을 운반하는 당단백질로 척추동물의 혈액이나 CSF에 존재하며, 성장조절과 비면역 반응에 의한 방어에 관여하는 것으로 알려져 있다. Transferrin은 유전적 다양성이나 올리고당 조성에 따라 여러 가지 형태가 존재하며 이러한 요소들이 IEF에서의 분리 형태에 영향을 미친다. 기본적으로 2개의 N-glycosylation site를 가지며, 각각은 2개의 안테나 형태로 된 올리고당이, 그 끝에는 시알릭 산이 terminal sugar로 붙어 있는 S4가 주종을 이루고 있다(Fig. 3). 시알릭 산의 숫자가 어떤 이유로 인해서 변하게 되면 전체 단백질의 등전점(pI)값이 변하게 되고, 이를 IEF와 항체반응을 통하여 검출하게 되는 것이다. 또한 한 개나 둘 모두의 올리고당이 유실되면 분자량도 약 2,000-4,000 Da정도 차이가 나므로 일반적인 SDS-PAGE를 통해서도 이를 확인할 수 있다. 상기한 IEF 분리 형태는 알코올 중독, 갈락토스혈증, 유전성 프록토스 과민증 등에 의해서도 나타날 수 있어 혹은 acid 1-glycoprotein, α 1-antitrypsin, C 단백질을 측정하는 방법을 제시하였으나 과정이 다소 복잡하고 생리적인 상태에 따라 변이가 다소 심하여 일반적으로는 사용되지 않고 있으며, 현재 IEF법이 가장 간단하면서도 매우 신뢰성 있는 진단법이라 할 수 있겠다. 그러나 여러 방법들은 서로 보완적으로 사용될 수 있을 것이다.

CDG는 glycosylation장애가 어느 부위에서 일어나는가에 따라 분류된다. 예전에는 CDT⁴⁾ IEF pattern

4) carbohydrate-deficient transferrin

5) 만노소를 0.5 g/kg 체중 이상으로 섭취하면 수시간내에

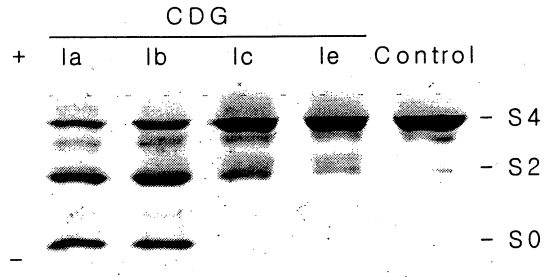


Fig. 3. Carbohydrate-deficient transferrin pattern analyzed by isoelectric focusing (IEF). It shows serum transferrin IEF from control and four different CDG Type I patients. Serum proteins were separated on a polyacrylamide gel (T=5%, C=3%) containing ampholyte, pH 5-7. Resolved transferrins were detected by incubating the gel with anti-human transferrin followed by Coomassie Blue staining if immune complexes. S0-4 indicates number of sialic acid residue per transferrin molecule.

과 임상적인 관찰에 따라 I-V까지 분류됐었으나, 1999년 이후로는 소포체 등 Golgi 이전 단계에서 발생하면 Type I, Golgi에서 일어나면 Type II로 대분류가 이루어지고, 유전적으로 원인이 밝혀진 순서대로 abc순으로 소분류 되고 있다.

CDG Type I

현재까지 발견된 CDG환자의 약 80%를 차지하고 있을 정도로 가장 많이 나타나고 있으며, 연구도 가장 많이 되어 있다(Schachter et al Adv Exp Med Biol 435:9, 1998). 현재까지 5 subtype이 발견되었고 이중 가장 많은 환자가 Type Ia로 진단되었다. Type Ia는 정상인에게서 주종을 이루는 S4가 반으로 감소한 반면, 한쪽 혹은 둘 모두의 N-linked 올리고당이 만들어지지 않아 S2와 S0가 상대적으로 증가한다(Fig. 2). S2나 S0의 분자량을 조사한 결과, 시알릭 산이 없는 것이 아니라 올리고당 전체가 없다는 사실이 알려졌으며, 이는 glycosylation의 매우 초기 단계에 그 결함이 있을 것이라는 것을 시사하였다. 그 후, [³H]mannose를 이용한 실험에서 mannose-6-phosphate (Man-6-P)에 상대적으로 많이 축적되는 것을 관찰하고, Man-6-P를 Man-1-P로 바꾸어주는 phosphomannomutase (PMM)의 활성을 감소된 것을 알아내었고(Fig. 1), 그 후 PMM2에서 돌연변이가 발견되었다. Man-1-P는 guanosine diphosphate-mannose (GDP-Man)의

생합성에 필수적으로 필요하고, GDP-Man은 당단백질 생합성에 필요한 GDP-Fuc, dolichol-phosphate mannose (Dol-P-Man)의 선구물질이 되기 때문에 GDP-Man pool이 감소될 경우, 합성되는 총 lipid-linked oligosaccharide (LLO)양이 줄어들기 때문에 결국 당단백질에 결합되어 있어야 하는 올리고당의 결핍으로 이어지는 것이다.

증상은 표에 나와 있는 것처럼 고혈압, 정신 박약, 발작 등 매우 복합적인 증상을 함께 가지고 있으며, 그 외에도 사시, pericardial effusion (Kristiansson et al J Inher Metab Dis 21:112, 1998) 증상을 나타낸 경우도 있다. 스카디나비아반도에 거주하는 17 CDG 환자가족의 *PMM2* 유전자 linkage 분석을 염색체상에서 해본 결과, 15 가족이 동일한 특정 haplotype을 가지고 있어 하나의 CDG 돌연변이가 유전되었다고 보고된 경우도 있었으나, 다른 환자군을 조사하였을 때는 지리적으로 서로 분리된 지역에서 여러 가지 자연 돌연변이에 의한 것으로 나타났다. 이는 지역에 관계없이 CDG가 발생할 수 있다는 것을 시사하는 것이라 하겠다. 한가지 특기할 만한 사실은 다른 질병군에 비해 상대적으로 많은 환자가 근친결혼을 한 부모로부터 나온다는 사실이다.

PMM 활성은 정상이나 fructose-6-phosphate (Fru-6-P)를 Man-6-P로 바꾸어주는 phosphomannose isomerase (PMI)의 결함 때문에 결핍된 올리고당을 만드는 형이 Type Ib이다 (Niehues et al J Clin Invest 101:1414, 1998). Type Ib의 IEF pattern은 Ia와 유사하게 나타나지만 Ia와 달리 정신박약이나 다른 신경계 관련 증상은 보이지 않는다. 처음 Type Ib로 진단된 환자는 11개월때 저혈당증, 장내 단백질 소실, 구토, 설사, 혈전증세, 위장 상부에서의 출혈등을 보이며 발견되었다. 이후 유사한 증상을 보이는 여러 환자들이 발견되었으며, 이들의 백혈구와 피부에서 떼어내어 배양한 섬유아세포에서 매우 심한 PMI활성의 감소(90-98%)가 나타났다. 해당 유전자(*PMM1*)를 클로닝한 결과, 부모는 point-mutation이 있는 allele를 heterozygous하게 가지고 있었으며, 이들의 PMI활성 역시 정상인의 약 반으로 나타났다.

Type Ia와 Ib의 차이가 어디서 오는지는 정확히 밝혀져 있지 않으나, Fig. 1에서 보이는 것처럼 PMM이 결핍되면 글루코스(glucose)와 만노스(mannose) 모두

가 당단백질 합성에 이용되지 않는 반면, PMI결핍이 있는 경우 부분적으로 만노스가 PMM을 지나쳐 뇌 발달에 관여된 glycosylation에 최소한으로 필요한 선구물질로 합성됨으로서 덜 심한 증세를 나타내는 데 도움이 되었을 것이라고 추정하고 있다. Glycosylation은 태아에서의 뇌발육에 매우 중요하다. Type Ib태아에 있는 잔존 PMI활성이 자궁내에서 최소한의 glycosylation수준을 유지하기에 필요한 수준이었거나, 모친의 순환계로부터 만노스가 공급되었기 때문이었을 수도 있을 것이다.

Type Ic는 소포체에서 dolichol에 붙어 있는 올리고당 (LLO)을 만드는 마지막 과정으로 $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2\text{-PP-Dol}$ 에 첫번째 글루코스를 붙이는 $\alpha 1,3\text{-glucosyltransferase}$ 에 결함이 발생하여 효율적인 단백질로의 LLO 전이가 이루어지지 않아 전체적으로 정상 올리고당을 가진 당단백질이 감소하고, 일부 전이된 비정상 올리고당의 정상적인 glycan processing이 이루어지지 않게 되면서 나타난다(Imbach et al Proc Natl Acad Sci USA 96:6982, 1999). CDT IEF pattern은 Type Ia나 Ib와 거의 유사하지만 증세는 상대적으로 심하지 않다. 환자 섬유아세포를 [^3H]mannose로 metabolic labeling하여 LLO를 조사하여 보았을 때, 그 크기는 정확히 $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ 와 일치하여 Dol-P-Glc synthase나 $\alpha 1,3\text{-glucosyltransferase}$ 의 결함을 추정케 하였다. 이중 Dol-P-Glc synthase는 정상이었으나 $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ 와 Dol-P-Glc를 생합성으로 만들어 반응시킨 실험에서 $\alpha 1,3\text{-glucosyltransferase}$ 의 활성이 거의 나타나지 않음을 알게 되었다. 진행생물의 glycosylation에 관련된 유전자들은 매우 상동성이 높아 효모의 유전자를 이용하여 glycosylation관련 유전자를 찾는 경우가 많다. 이 경우에도 효모를 이용하여 해당되는 유전자를 환자의 세포로부터 클로닝하여 *ALG6*의 돌연변이를 밝혀내었다.

Type Id로 진단된 환자는 아직까지 1 case밖에 없다. Type Ic나 Ie처럼 약간 S4가 감소하면서 S2가 상대적으로 증가한 IEF pattern을 가지고 있다. LLO를 조사한 결과 $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$ 가 축적되어 있었으며 이는 $\alpha 1,3\text{-mannosyltransferase}$ 의 결함때문인 것으로 나타났다(Körner et al EMBO J 18:6816, 1999). 역시 효모를 이용하여 해당 유전자(*ALG3*)에 mis-sense mutation이 있는 것이 밝혀졌다. Microcephaly, 발작,

심한 정신 박약 등의 증세를 가진다.

초기 IEF를 이용한 분류에서 Type IV로 진단되었던 환자는 현재 Type Ie로 분류되고 있다. PMM과 PMI가 모두 정상인 환자의 섬유아세포를 [³H]mannose로 표지한 다음 LLO를 추출하여 HPLC로 크기를 정상 세포에서 나온 것(Man₅GlcNAc₂)과 비교 분석하여 보았을 때, 훨씬 작은 크기를 가지고 있었고 α-mannosidase로 자르자 [³H]Man₁GlcNAc₂만 남는 것을 보게 되어 이 경우에도 Type Id와 같이Man₅GlcNAc₂-PP-Dol이 세포에 축적되는 것을 관찰하게 되었다 (Kim et al J Clin Invest 105:191, 2000). 하지만 이 경우 α1,3-mannosyltransferase가 아닌 dolichol phosphate mannose synthase (DPMS)에 결함이 있었으며 현재까지 밝혀진 4환자 모두가 같은 자리에서 일어난 point-mutation을 DPM1에 가지고 있었다. DPMS는 GDP-Man을 Dol-P-Man으로 바꿔주는 효소로서 Dol-P-Man은 N-linked 올리고당 뿐 아니라 glychophospholipid, O- 혹은 C-mannosylation에 사용된다. 이는 Type Ie환자가 상대적으로 심한 증세를 보이고 있다는 점의 이유가 되는 것이라고 추정된다. 또한, 한 Type Ie환자의 모친은 여덟번 유산 혹은 사산후 CDG환자를 출산한 것으로 미루어 보아 DPM1에 돌연변이가 발생할 경우 매우 치명적으로 작용할 수 있다고 사료된다.

CDG Type II

Type II는 S4가 완전히 사라지고 대신 S2가 주요 transferrin으로 대체된 IEF pattern을 갖는다. 환자의 transferrin을 조사한 결과, N-acetylglucosaminyltransferase II (GlcNAcT-II)활성이 매우 감소된 것으로 나타났다 (Jaeken et al Arch Dis Child 71:123, 1994). LLO는 단백질로 전이되자마자 glucosidase와 α-mannosidase I에 의해 Man₅GlcNAc₂로 다듬어진다. 다시 GlcNAcT-I와 α-mannosidase II에 의해 processing된 올리고당은 GlcNAcT-II에 의하여 GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂로 되어 정상적인 올리고당으로 완결되어야 하나 GlcNAcT-II의 부전으로 인해 모든 당단백질의 한쪽 사슬이 없는 형태로 존재하게 되는 것이다(Fig. 1). 환자에 따라 차이는 있지만 대략 정상인의 1% 정도를 잔존 활성으로 가지고 있으며, 정상

섬유아세포의 추출물을 환자 세포에 넣어 주었을 때 glycosylation이 정상으로 돌아와 이 같은 활성 감소가 효소 억제제에 의한 것이 아니라는 것도 밝혀졌다. 이후 MGAT2유전자가 환자에게서 클로닝되고 돌연변이가 있는 것이 밝혀졌다.

Type IIa 환자는 MRI상으로는 정상 소뇌를 가지고 있고 다른 신경계 관련 병변은 보이지 않으면서도 Type I에 비해 매우 심한 psychomotor retardation을 갖는 것이 특징이다. 이외에 넓게 위치한 유두, 뒤로 돌아간 귀, 앞쪽으로 튀어 나온 혀등 약간의 기형을 동반하고 있다.

현재까지 다른 환자들 중에서 해당 효소가 완전히 결핍되어 버린 경우는 한 건도 없었으며 약간의 활성을 유지하고 있었다. 만약 효소가 100% 활성을 잃고 이를 대체할 만한 경로가 존재하지 않았다면 태어날 수 없었을 것이다. 이는 glycosylation이 생명현상을 유지하는 데 결정적인 역할을 수행하고 있음을 역설적으로 보여주는 것이라 하겠다.

치 료

초기에 당단백질 생합성을 위한 만노스는 글루코스에서 나오는 것이라고 여겨졌으나 mannose transporter가 발견되고, 놀랍게도 만노스가 글루코스보다 효과적으로 PMM결함(Ia)이 있는 섬유아세포에서의 glycosylation을 정상으로 환원시킨다는 것이 밝혀졌다(Panneerselvam and Freeze J Biol Chem 271: 9417, 1996). 그 이유는 밝혀지지 않았으나, 이는 만노스가 글루코스보다 직접적으로 당단백질 합성에 관여한다는 것을 보여주는 것이다. 동물실험에서도 긍정적인 효과가 있었기 때문에 실제 Type Ia환자에게 만노스를 투여(매일 3-8회 0.1-0.2 g/kg 체중, 2개월)⁵⁾하여 치료하려는 노력이 있었으나 불규칙적으로 혈액의 만노스 수준 (정상; 55 μM)이 증가했을 뿐, 현재까지 생화학적으로나 임상적으로 가시적인 효과가 나타나지 않았다. 그러나 만노스를 이용한 Type Ia환자를 치료하려는 시도는 계속되고 있다.

이와 달리 Type Ib환자는 치료 시작 수일 후부터 개선되기 시작하여 10개월 정도에 거의 정상으로 되돌

5) 만노소를 0.5 g/kg 체중 이상으로 섭취하면 수시간내에 설사한다는 보고가 있음

아왔다. 만노스를 이용한 치료는 환자의 평생동안 유지되어야 하기 때문에 만노스가 인체에 미치는 부작용에 대해서도 연구가 진행중이다. 만노스는 글루코스보다 glycation을 통한 HbA1c발생을 5배 이상 촉진한다고 알려져 있고, 실제로 만노스치료를 받은 환자에게서 증가되는 것이 관찰되었다.

Type Ie환자의 섬유아세포 실험에서 만노스를 투여하였을 때 LLO 크기가 정상으로 돌아갔기 때문에 이 환자 역시 만노스치료를 실시하였고(Kim et al J Clin Invest 105:191, 2000), 그리고 체중이 증가하고 있는 하나 이 반응이 만노스에 의한 것인지는 아직 알 수 없다. 같은 유형의 환자를 연구하였던 다른 그룹(Imbach et al J Clin Invest 105:233, 2000)에서는 생화학적으로 효과를 보지 못하였다.

아직 유전자 수준에서 그 원인을 밝혀지 못한 Type IIx의 경우, 퓨코스(fucose) 단독으로 혹은 만노스와 같이 공급하여 주었을 때 정상적인 glycosylation으로 회복되는 것을 섬유아세포에서 확인하였다(Lubke et al J Biol Chem 274:25986, 1999). 그러나 아직 환자에서의 결과는 보고되지 않았다. 상기 서술한 것처럼 단당류 투여가 특정 type의 환자에서는 효과를 보고 있는 하나 이미 발달이 끝난 뇌 발육을 정상으로 회복시키지는 못할 것으로 예상되며, 실제로 보고된 예도 없다. 따라서 다른 유전병과 마찬가지로 가능하면 빨리 진단이 이루어져야 CDG의 예방내지는 증세를 감소시켜 더 나은 삶의 질을 제공하는 기회를 줄 수 있을 것이다. Keir 등(Ann Clin Biochem 36:20, 1999)은, 비록 임신 10주면 태아의 간이 transferrin을 합성하지만 대부분의 transferrin은 모친의 혈액으로부터 전해진 것이기 때문에 잘못 판독될 수 있으며, transferrin이 약 8일의 half-life를 가지는 바, 출산후 3주 정도가 지나야 정확한 IEF test를 할 수 있을 것이라고 추천하였다.

기 타

이제까지 발견된 CDG환자들은 모두 휠체어를 타고 다닐 정도로 운동성이 매우 약하였으나 최근 IEF test에서 type I으로 진단된 환자중에 운동성이 거의 정상인 경우가 있었다. 약간의 고혈압, 정신 박약, 발작 등의 증세를 가지고 있는 이들 형제는 초기에 자폐증으

로 진단되었으나 우연한 기회에 발견되어 CDG로 진단받게 되었다. 현재 이들의 피부세포 배양을 통한 원인 규명 연구가 진행중에 있다. 이는 정확하지 않게 판단된 많은 자폐환자 혹은, 다른 유사환자중에 CDG환자가 포함되어 있을 가능성을 시사하는 것이라 하겠다. 그러나 약 2-30 case의 전형적인 자폐환자 들에게 선 정상 serum transferrin pattern이 나타나 자폐증과 CDG사이에 직접적인 관련은 없는 것으로 보이지만, 뇌에서의 glycosylation은 다른 부위에서의 그것과 다르게 나타나기 때문에 CSF transferrin을 조사할 필요가 있는 것으로 사료된다.

이제까지 발견된 환자는 매우 적은 숫자이다. 그런데 그 중에서도 밝혀지지 않은 원인을 가지고 있는 환자가 다수 있으며 이들은 다른 단계에서의 결함을 가지고 있을 것이라고 추정된다. 또한, 임상적으로 CDG로 진단받아 생화학적인 검사를 거쳐 올리고당 운반체인 dolichol을 합성하는 단계에서의 dehydrodolichol reductase활성이 결핍되었다고 밝혀졌거나, 이전에 Type III로 분류되었던 환자들도 유전자 수준에서의 원인이 밝혀지지 않아 현재는 어느 경우에도 속하지 않고 있다. 앞으로도 밝혀지는 CDG의 원인은 점점 더 증가되리라고 예상된다. 현재까지 전세계 14개국에서 환자들이 보고되고 있으며, CDG환자의 부모들이 서로의 정보를 공유하기 위한 인터넷 웹사이트가 미국, 스웨덴, 독일 등에 마련되어 있다(<http://www.cgds.com>). 기초과학지원연구소에서는 CDG를 진단하고 연구할 수 있는 실험적 방법과 장비들을 모두 갖추고 있으며, 상반기안에 이상의 질병으로 의심이 가는 환자들의 serum (1 cc 이하)을 IEF test로 스크리닝할 계획으로 있다.

참 고 문 헌

- 1) Adamowicz M and Pronicka E. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome-like transferrin isoelectric focusing pattern in untreated fructosuria. Eur J Paed 1996;155:347-348.
- 2) Etzioni A. Adhesion molecules - their role in health and disease. Paed Res 1996;39:191-8.
- 3) Freeze HH. Disorders in protein glycosylation and potential therapy: Tip of an iceberg? J Pediatr 1998;133:593-600.
- 4) Fukuda MN. HEMPAS disease: genetic defect of

- glycosylation. *Glycobiology* 1990;1:9-15.
- 5) Glickman JN and Kornfeld S. Mannose 6-phosphate-independent targeting of lysosomal enzymes in I-cell disease B lymphoblasts. *J Cell Biol* 1993;123:99-108.
 - 6) Holton JB. Galactosemia: Pathogenesis and treatment. *J Inher Metab Dis* 1996;19:3-7.
 - 7) Imbach T, Burda P, Kuhnert P, Wevers RA, Aebi M, Berger EG and Hennet T. A mutation in the human ortholog of the *Saccharomyces cerevisiae* ALG6 gene causes carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type-Ic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6982-7.
 - 8) Jaeken J, Schachter H, Carchon H, Decock P, Coddeville B. and Spike, G. 1994. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in Golgi-localized N-acetylglucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child* 71:123-7.
 - 9) Jaeken J, Stibler H and Hagberg B, eds. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paed Scand(Suppl)* 1991;375:1-71.
 - 10) Jaeken J, Vandershuren-Lodewyckx M and Casaer P. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res* 1980;14:179.
 - 11) Keir G, Winchester BG and Clayton P. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: inborn errors of protein glycosylation. *Ann Clin Biochem* 1999;36:20-36.
 - 12) Kim S, Westphal V, Srikrishna G, Mehta DP, Peterson S, Filiano J, Karnes PS, Patterson MC and Freeze HH. Dolichol phosphate mannose synthase (DPM1) mutation define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest* 2000;105:191-8.
 - 13) Kristiansson B, Stibler H, Conradi N, Eriksson BO and Ryd W. The heart and pericardial effusions in CDGS-I (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type-I). *J Inher Metab Dis* 1998;21:112-24.
 - 14) Korner C, Knauer R, Stephani U, Marquardt T, Lehle L and von Figura K. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man₅GlcNAc₂-PP-dolichyl mannosyltransferase. *EMBO J.* 1999;18:6816-22.
 - 15) Lubke T, Marquardt T, von Figura K and Korner C. A new type of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome due to a decreased import of GDP-fucose into the Golgi. *J Biol Chem.* 1999;274: 25986-9.
 - 16) Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M and Koch HG Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 1998;101:1414-1420.
 - 17) Panneerselvam K and Freeze HH. Mannose enters mammalian cells using a specific transporter that is insensitive to glucose. *J Biol Chem* 1996; 271:9417-21.
 - 18) Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine* 1997;76:63-93.
 - 19) Schachter M, Tan J, Sarkar M, Yip B, Chen S, Dunn J and Jaeken J. Defective glycosyltransferases are not good for your health. *Adv Exp Med Biol* 1998;435: 9-27.
 - 20) Sturla L, Etzioni A, Bisso A, Zanardi D, de Flora G, Silengo L, de Flora A. and Tonetti M. Defective intracellular activity of GDP-D-mannose-4,6-dehydratase in leukocyte adhesion deficiency type II syndrome. *FEBS Letts.*, 1998;16:274-8.
 - 21) Thomas GH and Beaudet AL. Disorders of glycoprotein degradation and structure: α -Mannosidosis, β -mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartylglucosaminuria, and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. In *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 7th edition (ed. Scriver, C.R. et al.), vol. II, pp. 2529-62. McGraw-Hill, New York, 1995
 - 22) Van Schaftingen E and Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Letts* 1995;377:318-20.
 - 23) Varki A and Marth J. Oligosaccharides in vertebrate development. *Dev Biol* 1995;6:127-38
 - 24) Winchester BG Lysosomal metabolism of glycoconjugates. *Sub.-cell. Biochem* 1996;27:191-238.