

사립체 질환

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이 영 목

서 론

1962년 Luft 등이 과대사 환자에서 사립체 기능 이상에 대한 증거를 제시하면서 사립체는 최초로 인체 질환과 연관된 세포 소기관으로 제안되었으며, 이후 뇌근병증 환자에서의 호흡 연쇄(respiratory chain)의 기능 결핍과 관련된 보고를 통해서 인체 질환에서 사립체의 역할이 더욱더 확립되기 시작했다¹⁻³⁾. 사립체 질환은 사립체 내에 존재하는 여러 가지 대사 경로의 이상을 포함하는 개념으로 쓰이기도 하지만, 일반적으로는 사립체 호흡 연쇄의 이상으로 세포내 에너지 생성이 저하되어 여러 가지 임상 증상을 유발하는 에너지 대사 질환으로 통용된다. 특히 최근에는 사립체의 기능이상이 노화나 심부전, 당뇨병, 신경퇴행성 질환 같은 흔한 만성 질환에서도 중요한 역할을 한다고 알려지면서 더 많은 관심을 모으고 있다⁴⁻⁶⁾.

본 론

1. 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)

사립체 호흡 연쇄는 5개의 효소 복합체로 구성되어 있으며, 산화적 인산화와 ATP 생성에 필요한 약 100여 개의 서로 다른 단백질 단위를 가지고 있다⁷⁾. 사립체 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)는 5개의 호흡 연쇄 효소 복합체 중 4개의 효소 복합체에 대한 각각의 구성단위를 암호화하는데, complex I (NADH dehydrogenase)의 7개, complex III

(cytochrome c reductase)의 1개, complex IV (cytochrome c oxidase)의 3개, complex V (ATP synthase)의 2개의 구성단위에 대해 역할을 한다. Complex II (succinate dehydrogenase)는 nuclear DNA에서 암호화된다. 호흡 연쇄는 사립체 내막에서 양자(proton) 차이를 통해서 산화적 인산화 과정을 거쳐 ATP를 생성한다⁴⁾.

2) 사립체 질환의 유전학

산화적 인산화 능력은 여러 가지 생리적 상황에서 엄격하게 조절되어지는데, nuclear DNA 또는 mtDNA 돌연변이에 의한 산화적 인산화 능력의 손상은 다양한 종류의 사립체 질환을 유발하게 된다. 따라서, 근본적인 돌연변이의 원인에 따라 다양한 유전 양상이 가능하다⁴⁻⁷⁾.

mtDNA 돌연변이에는 두 가지 주요한 형태가 있는데, 결실(deletion)과 중복(duplication)을 포함하는 전위(rearrangement)와 점돌연변이(point mutations)이다. 돌연변이가 배아 단계에서 발생한 경우에는 모계유전을 나타낸다. 체성 세포에서도 돌연변이가 발생할 수 있는데, 이것은 산발성의 질병 발생 경우를 의미한다. 동일한 세포에서 돌연변이와 정상 mtDNA가 같이 존재하는 상태인 heteroplasmy에서는 결함을 상쇄할 수 있는 정상 mtDNA가 충분하게 존재한다면 호흡 연쇄 기능 손상을 유발하지는 않는다. 그러나, 돌연변이와 정상 mtDNA 사이의 비가 어느 수준을 넘어가면, 호흡 연쇄의 결함이 발생한다. 증상을 유발하는 역치의 정도는 특정한 조직에서 요구되어지는 에너지의 요구에 따라 다르다. 중추신경계, 심장, 근육, 간, 신장 같은 조직

은 높은 에너지 수준을 필요로 하기 때문에 아주 예민하여 관련된 임상 증상이 쉽게 관찰된다. Heteroplasmy 정도는 체세포 분열을 하는 동안 꼭 일관되게 유지되어지지는 않는다. 배아형성기 초기에 발생하는 mtDNA 돌연변이의 불균등한 분포는 여러 조직 간에 서로 다른 mtDNA 돌연변이 비율을 유발할 수 있으며, 같은 조직에서도 세포에 따라 서로 다른 mtDNA 돌연변이 비율을 나타낼 수 있다⁷⁾. 특정한 mtDNA 돌연변이가 유발하는 증상의 정도는 생식 세포와 체세포분열 시의 돌연변이의 유발 정도와 각각의 조직에서의 에너지 요구 수준의 차이(tissue-specific differences) 때문에 아주 다양하다.

하지만, 호흡 연쇄의 구성단위 중 mtDNA에 의해 결정되는 것보다 nuclear DNA에서 결정되는 것들이 훨씬 더 많다. 현재까지 여러 종류의 nuclear DNA 돌연변이가 알려져 있는데, 이런 경우에 해당하는 사립체 질환은 유전학적으로 모계 유전 양상을 보이지 않고 멘델 유전을 따르게 되며, 그 형태는 다양하다.

3. 사립체 질환의 임상 양상

사립체 질환은 초기 배아형성기부터 성인기에 걸쳐 다양한 시기에 발병할 수 있다. 사립체 질환의 가장 중요한 특징은 하나의 기관부터 여러 기관에 걸쳐 증상을 나타내는 임상양상의 이질성이다. 이런 다양성은 heteroplasmy의 정도와 돌연변이이나 각각의 조직마다의 생화학적 발현에 대한 역치의 차이, 그리고 핵 유전자와 사립체 유전자 사이의 조절 효과에 기인한다.

사립체 질환을 규정지을 수 있는 특정한 단일 양상은 없으며, 대부분의 임상 환자들은 다양한 시기에 발생하는 뇌, 신경, 근육, 내분비, 심장, 눈, 귀, 장, 신장, 골수 등 여러 장기들에서 발생하는 여러 가지 증상들의 조합을 가지고 있다. 높은 산소 요구도와 에너지 요구량을 가진 조직이나 기관들이 우선적으로 영향을 받게 되는데, 근육, 뇌, 심장, 간 등이

대표적이다. 따라서, 사립체 질환의 가장 흔한 증상은 신경근 관련 증상이라고 할 수 있다. 대개 어떤 흔한 질환이 비전형적인 증상을 나타내고, 증상이 여러 장기에 걸쳐서 분포할 때 사립체 질환을 의심할 수 있다^{8, 9)}.

4. 특징적인 사립체 질환들

사립체 질환에서는 MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MERRF (myoclonus epilepsy and ragged-red fibers), Kearns-Sayre 증후군 (retinitis pigmentosa, progressive external ophthalmoplegia, ataxia and heart conduction defects) 등이 대표적인 질환이다⁹⁻¹⁴⁾.

MELAS와 MERRF 증후군은 tRNA 유전자의 돌연변이로 발생하지만, Kearns-Sayre 증후군은 mtDNA의 대규모 결실로 발생한다^{12, 13)}. 특정 돌연변이와 연관된 임상적 증상은 아주 다양하게 나타날 수 있다. 예를 들어 tRNA^{Leu} (UUR) gene의 A3243G 돌연변이는 진행성 외안근 마비, 당뇨, MELAS 증후군과 연관되어 있다. 임상 양상에서 다양성을 나타내는 이유는 확실하지는 않다. 그러나, mtDNA 돌연변이의 분포와 다른 핵유전자와의 상호작용이 중요할 것으로 여겨지고 있다.

소아 환자들은 대개 mtDNA 결실이 광범위한 조직에서 분포되어 있고 빈혈, 취장 부전, 신병증, 간병증, 당뇨와 다른 내분비적인 이상 같은 여러 기관에서의 심각한 증상을 나타낸다. 안검하수, 안구운동 장애, 근골격계 약화 등을 포함하는 진행성 외안근 마비를 유발하거나 더 심한 형태의 Kearns-Sayre 증후군을 나타낸다^{10, 11)}.

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)은 젊은 성인에서 실명을 유발시키는 모계유전 질환으로 90% 이상의 환자에서 complex I 구성단위를 만드는 mtDNA 유전자의 서로 다른 점돌연변이가 관찰된다^{9, 14)}.

ATP synthase 구성단위를 암호화하는 유전자에서의 점돌연변이는 neurogenic myopathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP)와 Leigh 증후군을 유발한다. 높은 수준의 mtDNA 돌연변이는 정도는 소아기에 발생하는 심각한 Leigh 증후군을 일으키며, 낮은 수준의 mtDNA 돌연변이는 보다 더 높은 연령에서 발생하는 덜 심각한 NARP 증후군을 일으킨다¹⁵⁾.

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) 증후군은 사립체 호흡 연쇄의 효소 활성도의 감소, 여러 mtDNA의 이상 소견을 특징으로 하는데, 이 질환은 nuclear DNA에서 암호화하는 thymidine phosphorylase 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다. 이것에 대한 설명으로는 thymidine phosphorylase의 불활성이 mtDNA의 유지에 중요한 세포내 thymidine pools을 변화시켜 발생한다는 가설이 있다.

5. 사립체 질환의 진단

진단적 접근은 다른 질환들과 마찬가지로 환자의 병력, 가족력의 확인, 일반적인 검진과 신경학적 검사가 시행되어야 하며 특수한 생화학적 검사, 근육 조직검사, 분자유전학적 검사가 필수적이다^{16, 17)}.

가장 유용한 기본적인 진단 검사는 혈중 lactate의 측정이다. Pyruvate dehydrogenase complex (PDHC), Krebs 회로 또는 전자전달계 등의 수준에서 사립체내의 pyruvate 산화가 방해 받는 경우에 과량의 pyruvate는 alanine으로 전환되거나 lactate로 환원될 수 있다. 따라서 이들 물질들은 사립체 질환을 가진 환자들에게서 증가 소견을 보인다. 조직에서의 산화-환원의 정도에 따라서 lactate: pyruvate 비율이 유지될 수도 있고 증가될 수도 있다. 사립체 뇌병증 환자에서는 혈중 lactate가 정상 내지 증가 소견이 뚜렷하지 않을 수 있기 때문에 뇌척수액에서의 측정이 진단에 도움을 줄 수 있다.

사립체 질환 환자에서 특징적인 뇌 자기공명영상

양상을 관찰할 수도 있는데, Leigh 증후군의 경우에는 기저핵과 뇌간에서 양측성의 고음영강도 신호를 나타낸다. 또, MELAS의 경우에는 stroke-like 병변이 주로 뇌의 후방 부위, 특히 후두엽에서 관찰된다. Kearns-Sayre 증후군에서는 중심부 뇌백질의 이상음영이 관찰되며, 기저핵의 석회화 소견은 Kearns-Sayre 증후군과 MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)에서 관찰된다. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) 검사에서의 lactate peak의 관찰도 진단에 도움이 된다.

사립체 질환에 대한 대부분의 진단적 접근은 사립체 호흡 연쇄의 효소 활성도를 측정하는 생화학적 방법, 현미경 관찰을 이용하는 형태학적 방법, mtDNA나 nuclear DNA 돌연변이를 검사하는 분자유전학적 방법을 이용한다.

6. 사립체 질환의 치료

현재까지 사립체 질환의 병인에 대해서는 많은 발전이 있었지만, 아직 이 질환에 대한 효과적인 치료는 확립되어 있지 않다¹⁸⁾. Coenzyme Q는 사립체 호흡 연쇄에서 전자 전달의 기능과 scavenger molecule로서의 두 가지 기능을 하는 것으로 보고되었고, riboflavin, tocopherol (vitamin E), succinate, ascorbate(vitamin C), menadione, nicotinamide 등이 특정 사립체 호흡 연쇄 효소의 결핍을 가진 사립체 질환에 사용되어져 왔다. Peptide nucleic acids (PNA) therapy나 satellite cell activation therapy 등도 시도되고 있으나, 결국은 손상된 유전자에 대한 유전자 치료가 궁극적인 치료 방법으로 생각되어지고 있다^{19, 20)}.

결 론

사립체 질환은 현재 정확한 진단의 어려움 때문에 드문 질환으로 알려져 있지만, 실제로는 더 흔할 수 있

는 질환이다. 최근 들어 사립체 질환의 진단 필요성이 강조되고 사립체에 대한 관심이 증대되면서 여러 가지 방법들을 이용한 다양한 분야에서의 연구들이 진행되고 있는데, 이런 노력들이 사립체 질환의 정확한 진단 뿐만 아니라 치료의 응용에까지 이바지할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Nass MMK, Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions. *J Cell Biol* 1963;19:593-611.
- 2) Anderson S, Bankier AT, Borel B et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-65.
- 3) Bibb MJ, Van Etten RA, Wright CT et al. Sequence and organization of mouse mitochondrial DNA. *Cell* 1981;26:167-80.
- 4) Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet* 1995;29:151-78.
- 5) Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992; 256:628-32.
- 6) Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8731-8.
- 7) Lightowlers RN, Chinnery PF, Turnbull DM et al. Mammalian mitochondrial genetics: heredity, heteroplasmy and disease. *Trends Genet* 1997;13:450-5.
- 8) Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331:717-9.
- 9) Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427-30.
- 10) Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339-46.
- 11) Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988;i: 885.
- 12) Goto YI, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-3.
- 13) Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990; 61: 931-7.
- 14) Nikoskelainen EK, Savontaus M-L, Wanne OP et al. Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 665-71.
- 15) Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations: diagnosis and treatment. *Annu Rev Nutr* 1994;14: 535-68.
- 16) Rustin P, Chretien D, Bourgeron T et al. Assessment of the mitochondrial respiratory chain. *Lancet* 1991; 338:60.
- 17) Oldfors A, Holme E, Kristiansson B et al. The correlation between pathology, biochemistry and molecular genetics in mitochondrial encephalomyopathies. In: Gorrod JW, Albano O, Ferrari E, Papa S, eds. *Molecular Basis of Neurological Disorders and Their Treatment*, London, UK: Chapman & Hall' 1991: 243-54.
- 18) Fadic R, Johns DR. Treatment of the mitochondrial encephalomyopathies. In: Beal MF, Howell N, Bodis-Wollner I, eds. *Mitochondria and Free Radicals in Neurodegenerative Diseases*. New York, USA: Wiley-Liss, 1997; 537-55.
- 19) Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM et al. Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids. *Nat Genet* 1997; 15: 212-5.
- 20) Clark KM, Bindoff LA, Lightowlers RN et al. Reversal of a mitochondrial DNA defect in human skeletal muscle *Nat Genet* 1997; 16: 222-4.