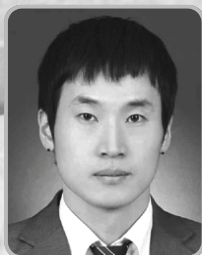


가축의 생산성 향상을 위한 후생유전학적 프로그래밍 (Epigenetic programming)과 사료의 역할



곽 성 식
본회 사료기술연구소
연구원

사료는 동물에게 생산성이나 질병저항성 같은 퍼포먼스(performance)에 영향을 주고, 또한 같은 사료를 급이하더라도 동물마다 다른 퍼포먼스를 보여줄 수 있다. 이것은 사료에 있는 영양소마다 생산성이나 질병저항성 같은 퍼포먼스에 영향을 주는 분자생물학적 기전이 다르고, 동물마다 영양소에 반응하는 유전적인 구성이 다르기 때문이다.

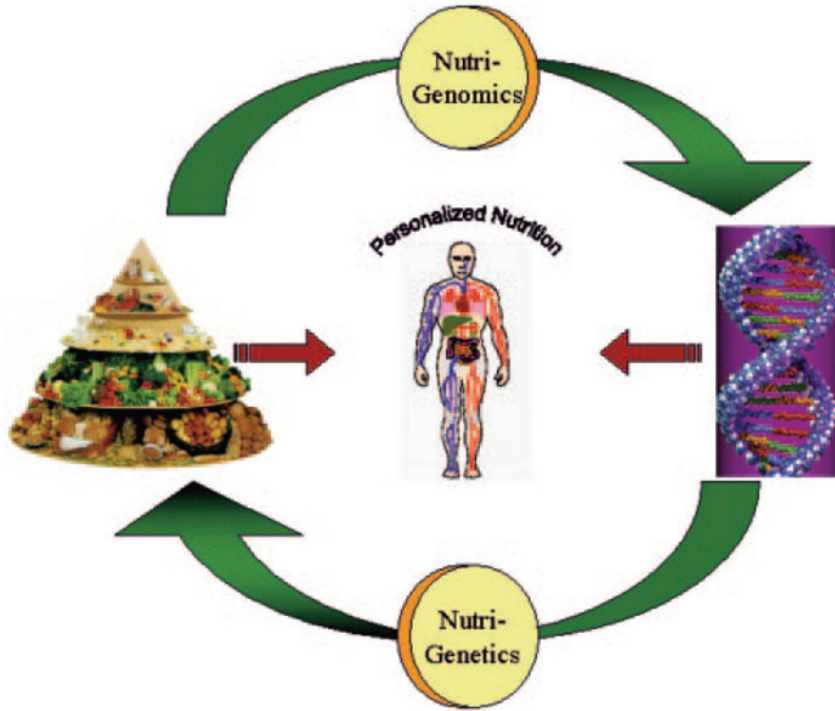
이런 차이를 이해하기 위해 사료에 따라 발현되는 유전자의 기능과 발현량의 차이나 동물의 유전자 구성과 그 영향을 밝히기 위한 연구가 있었다. 이런 기존의 전통적인 영양학과는 다른 새로운 학문의 흐름이 영양유전체학(Nutritional genomics)이다.

영양유전체학은 유전학(genetics)과 후생유전학(epigenetics) 수준에서 사료의 영향을 연구한다. 영양유전체학의 발전은 지놈

단위의 유전적정보(genomic resource)의 규명과 유전자 분석기술의 발전과 궤를 같이한다. 영양유전체학은 의학이나 식품영양학에서는 활발히 연구되고 있으나 축산에서는 시작 단계이다. 영양유전체학은 크게 사료와 환경과 같은 후천적인 요인이 대사인자에 미치는 영향을 분석하는 Nutrigenomics와 선천적인 유전자가 영양대사에 미치는 영향을 분석하는 Nutrigenetics로 나뉜다.

Nutrigenomics는 사료나 첨가제에 있는 영양소나 활성물질이 동물의 유전자 발현이나 유전자 구조에 어떤 영향을 미치는지를 다루고, Nutrigenetics는 유전적인 구성이 다른 동물이 사료에 따라 어떻게 반응하는지를 다룬다. [그림1]

[그림1] Nutrigenomics와 Nutrigenetics



(출처: “Nutrigenomics and Nutrigenetics” by David M.Mutch, 2005, The FASEB Journal)

특히, 이중 Nutrigenomics에 관련 있는 후생유전학을 이용해서 가축의 생산성 향상을 증진시키고자 하는 연구가 축산분야에서 시작되고 있다. 후생유전학은 DNA염기서열의 변화와는 상관없이 유전자 활성화에 미치는 유전적인 영향을 연구하는 학문이다. 본문에서는 후생유전학적 프로그래밍과 관련된 연구흐름과 결과를 소개하고 앞으로 연구방향을 서술하였다.

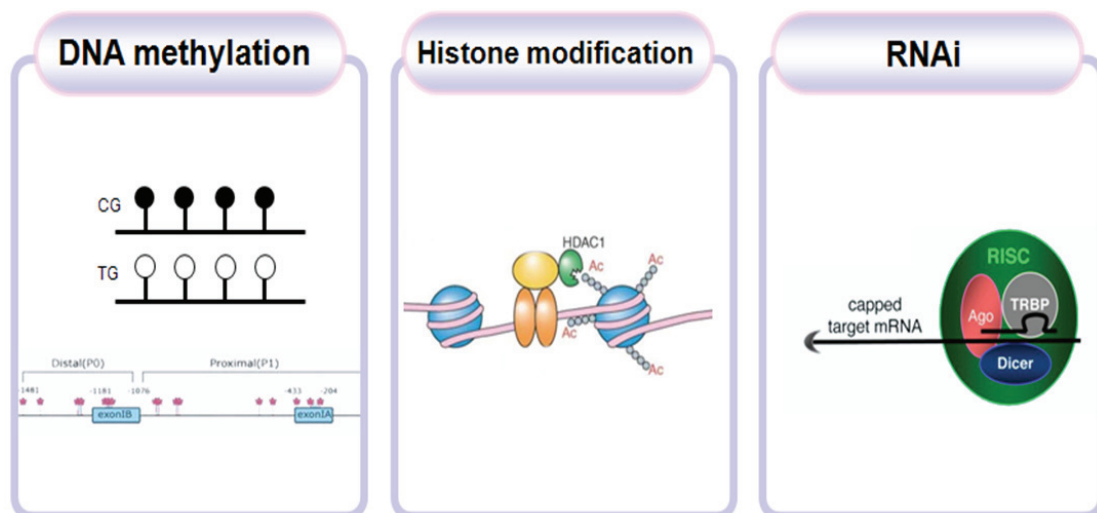
1. 후생유전학(epigenetics)

그 동안은 DNA염기서열 변화나 재조합

이 형질변화의 원인으로 생각되어왔다. 그러나 DNA염기서열이 변하지 않더라도 유전자의 발현이 조절되어 이 변화의 일부는 어버이로부터 자손에게 전해질 수 있다는 연구가 속속 발표되었다. 후생유전학은 바로 이러한 현상, 즉 DNA 염기서열의 변화 없이도 유전자 발현 패턴 및 유전자 발현의 활성이 변화되고 이것 중 일부는 다음세대로 유전되는 현상을 연구하는 학문이라고 할 수 있다.

후생유전학은 일부 유전될 수 있고 사료를 통해 DNA 메틸화(DNA methylation), 히스톤 변형(histone modification), 비암호화 RNA(non-coding small RNA), 염색질

[그림2] 후생유전학적 주요 메커니즘



(출처: “암후생유전학 국제협력을 위한 기술 동향 분석에 관한 연구”, 김선정, 2009)

결합 단백질(chromatin-associated protein)과 같은 기작으로 변형될 수 있는 후생유전체(Epigenome)를 다룬다. [그림2]

1) 후생유전학의 분자생물학적 기제

유전정보는 DNA상의 염기배열에서 상보적 염기배열을 가지는 mRNA로 옮겨져, 다시 ribosome위에서 단백질의 아미노산배열로 전달된다는 한 방향의 흐름이 있는데 이를 중심원리(central dogma)라고 한다. 후생유전학은 이중 DNA가 mRNA로 옮겨지는 전사(transcription)과정에 관여해 유전자 발현을 조절한다.

DNA는 히스톤이라는 단백질 복합체에 의해 둘러싸여 있다. 유전자 발현의 조절을 위해서는 히스톤과 DNA의 구조를 조절해야만 한다. 후생유전학은 DNA와 히스톤의 상태변화라는 분자적 기제에 집중한다.

DNA의 염기 중 하나인 사이토신(C)에 일어나는 메틸화, DNA에 붙어 있는 주요 단백질인 히스톤의 아세틸화, 메틸화, 인산화 등이 후생유전학적 변화를 일으키는 주요한 분자적 기제다.

이러한 후생유전학적 변화에 의해 같은 유전체를 지닌 세포들이 서로 다른 표현형을 가질 수 있게 된다. 후생유전학적 변화에 의해 DNA의 전사를 담당하는 단백질들이 전사를 위해 접근해야 하는 유전체 부위와의 접근성에 영향을 받게 되고, 이는 결국 해당 유전자의 발현에 영향을 미친다.

즉, mRNA로 전사되어야 하는 DNA 부위가 후생유전학적 변화에 의해 켜지거나 꺼지는 직접적, 물리적 영향을 받게 되는 셈이다. 더욱 중요한 사실은, 이러한 후생유전학적 변화가 영양과 같은 환경에 의해 유도된다는 것이다. 영양과 같은 환경의 변화

가 유전체의 특수한 부위의 메틸화를 변화시킬 수 있다.

DNA의 메틸화는 다양한 진핵생물에서 발견되는 대물림 가능한 후생유전학적 변화로, DNA의 염기인 사이토신의 5번째 탄소에 메틸기가 붙는 현상이다. 이러한 메틸화는 주로 사이토신(C)이 구아닌(G) 다음에 오는 CpG부위에서 발생한다. 고등생물의 전사를 담당하는 프로모터 부위의 60% 이상에 CpG쌍염기가 밀집된 부위가 존재하고, 이러한 부위를 ‘CpG섬(cytosine-purine-guanine island)’라고 부른다. 현재 받아들여지고 있는 가설에 따르면, CpG섬 부위의 메틸화 정도에 따라 해당 유전자의 전사가 조절된다.

히스톤은 전사인자들과 DNA의 접근성을 결정하는데, 이는 히스톤이 DNA의 구조를 결정하는데 매우 중요하기 때문이다. DNA는 히스톤 단백질들의 복합체에 의해 감겨 있는 실타래다. 보통 실타래의 실이 DNA라고 생각하기 쉽지만, 실제로는 그 반대다. DNA는 히스톤이라는 실들에 의해 감겨 있는 막대기와 같다.

따라서 막대기에 접근하기 위해서는 실을 풀어야만 한다. DNA의 메틸화와 히스톤의 아세틸화는 전사를 결정하는 중요한 분자기제다. RNA 중합효소가 DNA의 후생유전학적 상태에 따라 DNA에 접근할 수 있기 때문이다.

여러 종류의 히스톤이 DNA를 감싸고 있다. 각각의 히스톤 단백질이 어떻게 변형되느냐에 따라 DNA의 구조가 느슨해지기도

하고 꼭 짜여지기도 한다. 보통 전사가 일어나는 DNA 부위의 구조는 느슨한 형태를 지닌다. 이러한 부위를 염색질(chromatin)이라 부른다.

예를 들어 히스톤에 아세틸화가 일어나면 DNA의 구조가 느슨해지고 전사가 활성화된다. 히스톤 그 자체의 변화와 유전자 발현의 상관관계도 엄청나게 복잡해서 이를 ‘히스톤 코드’라고 부를 정도다. 거기다가 DNA 메틸화와 히스톤의 변형같은 후생유전학적 상태를 결정하는 두 가지 주요 기제의 조절에 비암호화 RNA가 매우 중요하다는 연구 결과도 속속 발표되고 있다.

2) 후생유전학의 연구결과와 동향

엽산, 메티오닌, 비타민 B12, 콜린과 같이 메틸기 공여 분자가 사료에서 제한 공급되면 DNA에 과소메틸화(hypomethylation)가 일어나 직접적으로 후생유전체에 영향을 준다. 이로 인해 유전자의 발현이 활성화되거나 발현이 억제될 수 있다. 이런 효과는 후생유전체의 리프로그래밍이 일어나는 가축의 특정 시기에 특히 더 중요하다.

배 발생(embryogenesis) 초기단계에 후생유전체에 남겨진 후생유전학적 변화는 모두 리셋되고 동물에 있어 중요한 몇 가지 시기에 후생유전체의 프로그래밍이 다시 일어난다. 배 발생시기, 임신시기, 어린 동물시기, 그리고 늙은 동물시기가 후생유전학적 변화가 일어나는 중요한 시기이다. 배 발생시기는 특히 후생유전학적 변화에 민감한 시기이다. 인간의 경우, 임신 전후 시

기 임부의 영양 상태가 출산 당시 태아의 몸무게에 영향을 주지 않으면서 후생유전학적 변화를 통해 나중에 영향을 줄 수 있다.

동물에 있어서도 이 시기의 후생유전학적 변화로 인해 자궁의 성장이 저해되는 현상이 최근 다시 연구 되고 있다. 즉, 임신 전후 시기 어미의 영양상태로 의한 후생유전학적 변화에 대한 영향은 가축을 키울 때 고려되어야 한다. 복제된 소의 경우, 일반적으로 과소메틸화(hypomethylation)되어 있는 후생유전학적 프로그래밍을 보여주는데 이것이 복제된 동물의 높은 발병률과 치사율의 원인이 아닐까 생각되어진다.

그리고 사료를 통한 특정 영양소 제한은 육질에도 영향을 준다. 일부 영양소 제한 사료를 먹은 어미양의 새끼의 경우 그렇지 않은 어미양의 새끼보다 근섬유의 개수가 더 적다. 그래서 육질에 영향을 준다. 그리고 이런 결과는 육우에서도 마찬가지로라는 연구결과가 있다.

암호화된 DNA서열 부근에 있거나 반복적

인 DNA서열에 존재하는 CpG섬(cytosine-purine-guanine island)이 메틸화가 부족할 경우 염색질 리모델링(chromatin remodeling)을 통해 유전자의 발현을 촉진한다. CpG섬을 구성하는 시토신과 구아닌이 많은 부위는 해당 유전자의 프로모터(promoter)로서 작용하고 이 부위에 메틸화가 일어나면 유전자의 발현이 억제된다.

두 번째 종류의 후생유전학적 변화는 히스톤단백질(H3, H4)의 메틸화, 아세틸화, 인산화를 통해서 나타난다. 이런 후생유전학적 조절은 유전자 발현에 영향을 주거나, DNA 손상 회복에 영향을 준다. 히스톤 아세틸화와 유전자 발현조절에 관한 연구는 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)의 억제제(결과적으로 히스톤을 아세틸화 시킴)를 사용해서 연구했다. 디알릴 디설파이드(diallyl disulfide), 설포라펜(sulforaphen), 낙산(butyrate)와 같은 영양성분은 히스톤 탈아세틸화효소의 억제제로 작용해 히스톤의 아세틸화를 촉진한다.

[표 1] 후생유전학적 변화에 영향을 미치는 영양인자

영양인자	연구결과
High fat diet	Leptin promoter hypermethylation
Maternal nutrient restriction	Global DNA methylation changes, organ specific
Niacin	Chromatin changes including acetylation
Sulforaphane	Inhibition of histone acetylation
Maternal protein restriction	Extensive changes in CpG islands (related to cholesterol and fatty acid metabolism)
Alcohol	Trend for decreased genome DNA methylation
Flavonoid	DNA methylation and histone acetylation
Maternal protein restriction	Increased methylation at Imprinting Control Region(ICR) of <i>Igf2/H19</i> locus; increased gene expression of <i>Igf2, H19, Dnmt1, Dnmt3a, and Mbd2</i>

무작위로 히스톤의 탈아틸화를 억제시킬 경우 전체유전자의 8%정도가 다르게 발현되었다. 낙산으로 인한 과아세틸화가 소 신장세포에 미치는 영향을 연구한 논문은 IGF2, TGF β -1, P53, E2F2, CDC2가 주요 유전자로 관여했다는 것을 밝혀냈다. 소 사료에 있어 중요한 영양 성분 중 하나인 낙산이 어떻게 유전자발현의 조절에 관여하는 지를 이해하기 위해서는 보다 많은 연구가 필요할 것이다. 그 밖에 후생유전학적 변화에 영향을 주는 영양인자는 [표1]에 정리하였다.

사료와 후생유전학적 리모델링과 관련된 연구는 아구티(agouti) 쥐모델을 많이 이용해왔다. 이 실험동물은 메틸화되어 있지 않은 역전위인자(retrotransposon)의 프로모터가 야생형 아구티 프로모터의 상위에 위치해서 발현을 억제하고 있는 모델동물로 털색이 야생형 아구티 쥐의 갈색이 아닌 노란색이다. 콜린이나 엽산 같은 메틸기 공여 물질을 임신한 어미 사료에 첨가하면 새끼 쥐의 역전위인자의 프로모터 부위가 메틸화가 일어나서 털색이 노란색에서 갈색으로 바뀐다. 뿐만 아니라 DNA메틸화는 또한 암이나 당뇨, 비만과 관련된 유전자 발현에도 영향을 미칠 수 있다.

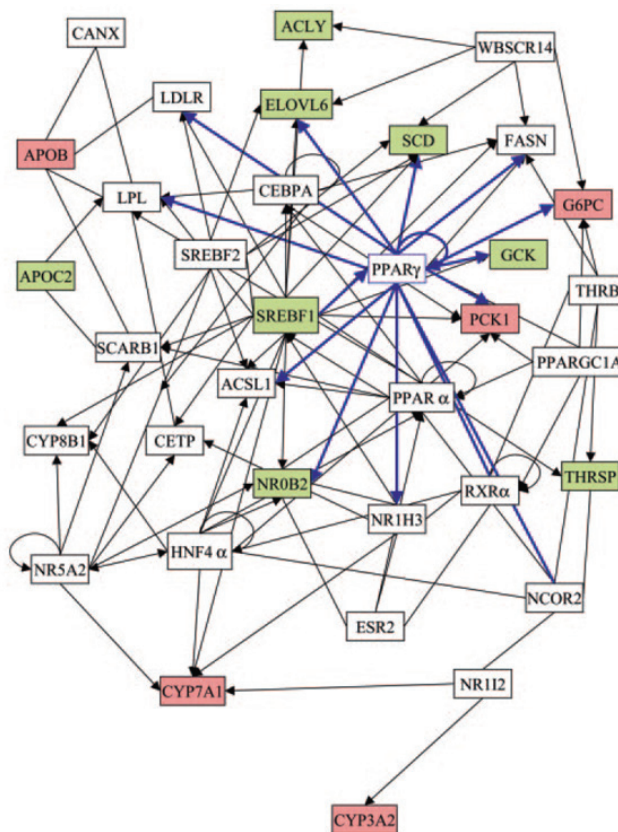
DNA메틸화는 염색질 리모델링과 관련된 히스톤 아세틸화 효소의 활성조절을 통해서 젖소에서 유단백질 관련 유전자의 발현을 조절할 수 있다. 대장균 감염에 의해 발생하는 지방염에 걸린 젖소의 경우 α S1-카제인 프로모터의 메틸화가 증가되고

해당 유전자 발현이 억제되어 우유속 카제인 성분이 감소된다. 연쇄상구균에 의한 지방염에 걸린 소의 경우도 마찬가지로 결과를 보였다. 아마도 유선조직의 세균감염은 DNA 메틸화 메커니즘을 이용해서 유성분을 조정하는 것을 보인다.

또한 카제인 유전자 발현에 관계된 다른 인자로는 염색질 구조 리모델링을 통해 유전자 발현을 조절하는 히스톤 아세틸화 효소도 있다. 비경산우의 경우 첫 임신기의 영양상태는 첫번째 비유기와 그 이후 비유기의 우유생산에도 영향을 준다. 이는 아마도 후생유전학적 메커니즘에 의한 것을 보인다. 비유기 이전과 비유기 동안의 후생유전학적인 변화를 보면 영양을 포함한 환경적인 인자가 어떻게 우유생산에 영향을 주는지를 알 수 있다.

영양대사는 유전정보를 기본으로 영양성분, 기후 등의 환경에 따라 큰 영향을 받는다. 특히 영양소는 축산에서는 가장 중요한 환경요인이다. 사료 내 영양물질이 유전자 발현을 통해 단백질 발현에 미치는 영향을 분석하기 하고 사료와 유전체간의 복잡한 상호관계를 밝히기 위해서는 영양학, 생물정보학, 분자생물학, 유전체학, 기능유전체학, 역학, 후생유전체학과 같은 수많은 학문의 결합을 통한 시스템레벨의 정보가 필요하다. [그림3]은 장쇄-다중불포화지방산을 먹었을 때 일어나는 생물학적 네트워크이다. 그림과 같은 시스템레벨의 정보를 얻기 위해서는 수많은 학문의 유기적인 연구가 필수이다.

[그림3] 장쇄-다중불포화지방산(LC-PUFA)를 먹었을때 일어나는 생물학적 네트워크



(출처: “Nutrigenomics and Nutrigenetics” by David M.Mutch, 2005, The FASEB Journal)

2. 결론 및 제언

사료는 동물에게 생산성이나 질병저항성 같은 퍼포먼스에 영향을 주고, 축산업에서는 가장 중요한 요소이다. 가축의 영양과 관련해서 새로운 접근법을 제시하고 있는 학문이 후생유전학이다. 이것은 DNA염기 서열의 변화와 상관없이 유전자의 발현에 영향을 미치는 사료와 같은 환경인자를 규

명하는 학문이다.

2003년에 완료된 지놈프로젝트(genome project)는 축산업에도 많은 영향을 주었다. 영양소 요구량 결정, 사료 배합비, 특정 사료 및 첨가제 급여에 따른 형질 및 능력 분석 위주의 전통적인 영양학 연구를 토대로 사료와 대사인자의 상호작용이 형질에 미치는 영향을 최신 바이오 기법을 통해서 이용하여 분석할 수 있게 되었고, 대용량의 데이터분석과 영양대사 기전의 총체적 해석이 가능하게 되었다.

이를 이용해 축산에서도 후생유전학을 이용한 연구가 시작되고 있다. 사료나 첨가제에 있는 영양소나 활성물질이 동물의 유전자 발현이나 유전자 구조에 어떤 영향을 미치는지를 주로 다룬다.

특히 임신 동물이나 어린 동물의 영양상태가 후생유전학적 리프로그래밍에 중요하고, 이 시기에 어떤 사료를 먹이느냐는 기존의 육종에 맞먹는 혹은 그 이상으로 가축의 퍼포먼스에 영향을 줄 수 있다. 즉, 임신 동물과 어린 동물의 사양관리로 가축군 전체의 일생적인 영양생리와 건강상태를 조절할 수 있다.

축산과학원 리포트에 나온 반추위 발달 전 송아지에 고에너지 사료 급여를 통한 후생유전학적 리프로그래밍의 유도도 한우의 조기 출하 및 마블링을 향상 시킨다는 연구 계획도 이런 개념이다.

하지만 지방의 리파티션닝(repartitioning)이라던가 다른 영양대사 문제가 발생할 수

있으므로 후생유전학 연구는 생물정보학, 분자생물학, 유전체학, 기능유전체학, 역학, 후생유전체학와 같은 수많은 학문의 결합을 통한 시스템 레벨의 정보가 필요하다. 그래야만 사료 내 영양물질이 유전자 발현을 통해 단백질 발현에 미치는 영향을 분석하고 사료와 유전체간의 복잡한 상호관계를 밝힐 수 있을 것이다.

후생유전학적 연구를 통해서 우리는 동물종마다 성장단계별로 가장 영양학적으로 적합한 배합사료를 만들 수 있게 될 것이다. 이는 기존 영양학적인 개념뿐만 아니라 후생유전학적 프로그래밍 측면에서 가장 적합한 사료를 의미한다. 진정한 의미의 기별사양(phase feeding)이 가능해질 것이다. 이런 새로운 접근은 사료와 유전체간의 복잡한 상호관계를 밝혀주어 최종적으로 생산성 향상과 질병예방, 동물복지를 통한 지속적인 축산업 발전에 도움이 될 것이다. ☒