

쓴맛 물질에 대한 개인 간 인지능력 차이에 대한 유전학적 연구

이혜진 · 김언경*

경북대학교 자연과학대학 생물학과

Received May 29, 2008 / Accepted June 9, 2008

Genetic Factor of Bitter Taste Perception in Humans. Hye-jin Lee and Un-Kyung Kim*. *Department of Biology, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Republic of Korea* - The ability or inability to taste phenylthiocarbamide (PTC) is a classic inherited trait that has been best-studied in human populations. Also, variation in PTC perception has been correlated with dietary preferences and thus may have important consequence for diet-related diseases in modern populations. The recent identification of the TAS2R38 gene (PTC gene) which is a member of TAS2R family of bitter taste receptor genes and three common polymorphisms in the gene is highly correlated with taste sensitivity to PTC. Balancing natural selection has acted to maintain high frequency of both alleles of the gene in human population. Future detailed studies of the relationships between molecular mechanisms and taste function may have therapeutic implications, such as helping patients to consume beneficial bitter-tasting compounds.

Key words : Bitter taste, taste blindness, phenylthiocarbamide, single nucleotide polymorphism, TAS2R

미맹의 발견

미각은 인간의 생존에 필수적인 역할을 담당하는 중요한 화학적 감각기관으로, 인간은 단맛, 쓴맛, 짠맛, 신맛 그리고 감칠맛의 5가지 맛을 느낄 수 있다. 이 중에서 특히 쓴맛은 식물에 많이 포함되어 있는 쓴맛을 유발하는 독성물질에 대한 거부반응을 통해 유해물질로부터 인간을 보호하는 역할을 담당한다. 1930년대 초반 미국의 화학자 A. L. Fox가 우연히 phenylthiocarbamide (PTC) 결정체를 어떤 사람들은 매우 쓰다고 느끼는데 반해, 어떤 사람들은 전혀 쓴맛을 느끼지 못하는 사실을 발견한 이후[12,13], PTC 표현형과 관련된 많은 연구가 이루어져 왔다(Fig. 1). 그 결과, PTC에 대한 표현형은 쓴맛을 느낄 수 있는 미각인(taster)과 쓴맛을 느끼지 못하는 미맹인(non-taster)의 양극성(bimodal) 분포를 보인다는 것이 밝혀졌으며, 전 세계적으로 미맹인의 빈도는 약 25%인 것으로 추정되고 있다.

미맹의 유전 양식

가족 및 쌍둥이 연구를 통하여 미맹은 상염색체 열성 형질로서 유전된다고 생각되어져 왔으나[2,22], 일부 연구자들은 단순한 멘델의 열성 모델보다 불완전한 우성(incomplete dominance) 또는 다인자유전(polygenic trait)으로 더 잘 설명될 수 있다는 의견을 제시하였다[14]. 특히, Reddy와 Rao

(1989)는 100가계에 대해 PTC 표현형의 유전양식을 조사한 결과 이 형질을 가장 잘 설명할 수 있는 multifactorial effect와 함께 불완전한 우성의 major locus를 찾았다[19]. 그리고, Olson 등(1989)은 120가계를 대상으로 한 연구를 통해 two-locus model을 제시하였다[18]. 그에 따르면 두 개의 좌위(locus)가 각각 PTC 맛에 대한 민감성의 조절과 일반적인 미각 인지를 조절하는 기능을 한다는 것이다. 이와 같은 연구들을 통해서, PTC 형질이 단순히 멘델의 유전양식을 따르는 것이 아니라는 것이 명확해졌다. 즉, PTC 표현형은 비록 이분법적(미각인 또는 미맹인)으로 나타나고 bimodal한 분포 양상을 보이는 하지만, 집단에서의 표현형은 넓고 연속적으로 나타나는 양적형질(quantitative trait)을 따른다고 할 수 있다[16].

미맹에 대한 유전적 연관 분석

Chartaud-Freire-Maia (1974)와 Conneally 등(1976)의 초기 연구들은 미맹이 상염색체 열성 유전양식을 따른다는 가정 하에 미맹과 KEL과의 연관을 강력히 주장하였으나[4,5], 후에 다른 연구들에서는 이를 지지할 수 있는 증거를 제시하지 못하였다[6,15,21]. KEL은 22개의 RBC (red blood cell) antigen으로 구성된 complex blood group system을 조절하는 유전자로 후에 7번 염색체 장완(7q33-35)에 존재하는 것으로 확인되었다[7]. 이후에, Reed 등(1999)은 PTC과 구조적으로 유사한 물질인 PROP (prophythiouracil)을 이용하여 이 물질에 대한 표현형을 양적형질유전자좌위(quantitative trait locus) 모델로 가정하여, 유전체주사기술(whole genome wide linkage analysis)을 이용한 연관분석을 통해 5번 염색

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-5353, Fax : +82-53-953-3066

E-mail : kimuk@knu.ac.kr

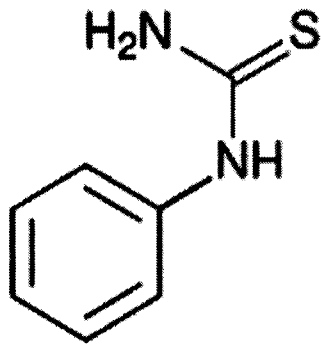


Fig. 1. Chemical structure of phenylthiocarbamide.

체 단완(5p)의 유전자 좌위와 KEL로부터 ~35 cM 정도 떨어진 위치에 존재하는 7번 염색체 장완(7q31)의 마커와 연관되어 있다는 증거를 제시하였다[20].

Drayna 등(2003)은 267명의 구성원으로 이루어진 Utah Center d'Etude du Polymorphisme d'Humain (CEPH) 가계에서 미맹을 조사하여, 이를 상염색체열성모델과 PTC 맛에 대한 각 개인의 역치를 전체 범주로 한 양적형질유전자좌위(QTL) 모델로 연관 분석을 시행하였다[8]. 그 결과, 7번염색체 장완(7q35-36)과 연관이 있음을 규명하였으며 이 결과는 Conneally 등의 결과에서 밝혀진 KEL 좌위와 비슷하다는 사실을 알 수 있었다. 그리고, 7번 염색체를 기준으로 한 two-locus whole genome scan을 이용한 양적형질 분석 결과 16번 염색체 단완(16p)에서 두 번째 양적형질유전자좌위(QTL)를 확인하였다.

미맹을 결정하는 TAS2R38 유전자 발견

PTC 형질이 멘델의 유전법칙을 따른다는 관점을 지지하는 많은 연구들이 수행되었음에도 불구하고[2,22] PTC의 표현형이 연속적으로 분포하고, 유전양식이 불확실하기 때문에 인간의 복합형질에 대한 traditional linkage와 positional cloning 연구에서 많은 어려움을 겪는다는 것이 명백해졌다. 이것은 PTC 표현형이 전형적인 멘델리안 형질과 완전한 복합형질의 중간적 위치를 차지한다는 것을 의미하는데, 그래서 PTC 형질을 나타내는 유전자에 대한 연구가 이 복합형질을 이해하는데 많은 도움을 줄 것이라고 기대하게 되었다.

1980년대 이후로 급속한 분자생물학적 방법의 발전과 Human Genome Project 의 완성에 의한 인간유전체 정보에 힘입어 쓴맛을 느끼는 생물학적 메커니즘이 G-protein coupled receptor pathway를 따른다는 사실이 알려졌다. 특히, 2000년 3월 미국 샌디에고 대학의 Zuker 교수 등이 쓴맛을 감지하는 수용체(bitter taste receptor)로 작용하는 단백질을 발현하는 새로운 계통의 유전자를 동정하여 TAS2R로 명명한 이래[3], 생체 외(in vitro)연구에서 다양한 쓴맛 화합물을 감지하는 수용체들을 밝혀냈다. 그리고, Kim 등(2003)은 위

에 전술한 Drayna 등의 연구결과를 바탕으로 7번 염색체의 장완(7q31-32)부위에 존재하는 후보유전자 분석을 수행하여 TAS2R38 (또는 PTC gene)라 불리는 미맹을 결정하는 유전자를 발견하여[17] 이 유전자 내의 서로 다른 대립 인자들의 조합인 일배체형(haplotype)들의 조합과 양적형질로 나타나는 사람의 PTC 표현형과의 상관관계를 설명하기 위한 연구를 수행하였다.

미맹과 PTC 유전자형 간의 상관관계

TAS2R38 (또는 PTC gene)유전자는 인간의 쓴맛 수용체를 암호화하는 유전자군에 속하는데[1], 1,002 bp 길이의 단일 엑손으로 구성되며 333개의 아미노산을 암호화하고, 7개의 막단백질영역(transmembrane domain)을 지닌 G-protein-coupled receptor (GPCR)이다[17]. Kim 등(2003)은 이 유전자에서 세 개의 single nucleotide polymorphism (SNP)을 찾았는데 이 SNP들은 모두 아미노산이 바뀌어 단백질의 변화를 초래한다. 아프리카인, 유럽인, 아시아인, 아메리카 원주민 집단을 대상으로 이 유전자를 분석한 결과, 아미노산 49 위치에서 alanine이 proline으로 부호화되고, 아미노산 262 위치에서 valine이 alanine으로 부호화되며, 마지막으로 아미노산 296 위치에서 isoleucine이 valine으로 부호화되는 세 가지 변이들을 발견하였다. 그리고, 이 SNP들의 다양한 조합으로 만들어지는 8가지 일배체형(haplotype)들 중에서 대부분의 사람들은 2가지 일배체형(haplotype), 즉 PAV형과 AVI형을 가지고 있으며 이 두 가지 일배체형의 조합이 PTC 맛을 느끼는 거의 여부와 상당히 연관되어 있다는 사실을 알아내었다. 이 연구결과에 따르면, 한 개 또는 두 개의 PAV형을 가진 사람들은 미각인인 반면, 두 개의 AVI형을 가지는 사람들은 미맹인으로 나타났다. 또한 PAV/AVI 이형접합체(heterozygote)를 가지는 사람들은 통계학적으로 PAV 동형접합체(homozygote)보다 PTC에 대해 덜 민감한 것으로 나타났다. 이외에도 AAI, AAV, PVI의 세 가지 형들도 낮은 빈도로 관찰되었는데, PTC 표현형을 단순히 미각인과 미맹인으로 나누었을 때 AVI/AAV 이형접합체를 가지는 사람들은 거의 균등한 비율로 미각인과 미맹인으로 구분되었다. 이는 AAV haplotype이 미각인과 미맹인의 중간형적인 표현형의 특성을 나타냄을 뜻한다.

PTC 유전자에 대한 집단 유전학 및 분자진화학적 연구

비록 PTC는 화합물 그 자체로 자연에서는 발견되지 않으나, 구조적으로 십자화과 식물(예를 들면, 양배추, 브로콜리, Brussels sprouts: 양배추의 일종)에서 발견되는 화합물 그룹과 연관성이 있고, 사람이 이를 과다하게 섭취할 경우에는 갑상선(thyroid)과 같은 인체기관에 유해한 것으로 보고되고

있다. 예를 들어, 생양배추에 존재하는 glucosinolates의 가수 분해산물인 isothiocyanate와 갑상선종을 유발하는 항갑상선 물질인 goitrin는 PTC 관련 화합물이다[11]. PTC 맛에 대한 민감성과 연관이 있는 이 화합물에 대한 다양한 거부 반응은 갑상선 질환의 다양한 변이 비율과 연관되어 있다[9]. 또한, PTC 맛에 대한 민감성은 개인의 음주, 흡연 등의 생활 습관이나 음식 선호도에 상당한 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 미각인은 미맹인에 비해서 흡연을 적게 하는 경향이 있으며, 알코올 섭취도 적은 것으로 보고되고 있다[10].

Wooding 등(2004)의 유인원과 비교하여 아프리카인, 아시아인, 유럽인, 북아메리카원주민 집단을 대상으로 PTC 유전자의 일배체형 종류와 빈도에 대한 집단유전학 및 진화학적 연구 결과[23] Kim 등(2003)에 의해 보고된 인간에게서 흔한 세 가지 SNP 이외에 PTC 유전자의 80번과 274번 아미노산이 바뀐 두 가지 드문 형태의 변이가 아프리카기원의 집단에게서만 발견되었다. 그리고 주요한 미각인과 미맹인의 haplotype들이 전체 염색체의 90% 이상을 차지한다는 것과 침팬지와 고릴라는 둘 다 모든 뉴클레오티드 위치에서 동형접합체이고 각각 하나의 haplotype만을 가지며 그것은 미각인과 동일한 PAV라는 결과를 얻었다. 인간과 침팬지의 염기 서열은 평균 8.3개의 뉴클레오티드만이 다르며, 인간과 고릴라의 염기 서열은 인간과 유인원 사이에서 높은 유사성을 나타내고 있었다. 이 연구와 흡연, 음주, 음식 선호도와 관련하여 PTC 유전자의 일배체형들의 빈도를 조사한 다른 연구들을 통해 자연에 존재하는 많은 독성물질로부터 인간을 보호하기 위한 목적으로 PTC 유전자가 인류의 진화 과정 동안 자연선택(balancing selection)을 받고 있다는 사실을 증명하였다.

적 용

TAS2R38 유전자의 일배체형과 미맹 간의 관계에 대한 이해는 개인에 따라 다양한 음식 선호도의 유전학적 기초와 쓴맛에 대한 민감도로 예측할 수 있는 건강과의 관계에 관한 연구에 많은 도움을 줄 것이다. 또한, TAS2R38과 같이 생체 내에서 표현형에 강력한 영향을 준다고 알려진 유전자에 대한 정보는 인간의 미각에 대한 생리학, 생화학적 기능, 분자적 구조를 설명하기 위한 연구에 중요한 정보를 제공할 것이다. 이러한 연구 결과들은 앞으로 각종 인공 감미료 등의 섭취가 증가하면서 급증하고 있는 미각장애에 대한 분자유전학적인 진단과 유전자 치료의 기틀을 마련하는데 기여할 것이다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음(KRF-2007-314-F00042).

References

- Adler, E., M. A. Hoon, K. L. Mueller, J. Chandrashekar, N. J. Ryba and C. S. Zuker. 2000. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* **100**, 693-702.
- Blankeslee, A. F. and M. R. Salmon. 1931. Odor and taste-blindness. *Eugen News* **16**, 105-110.
- Chandrashekar, J., K. L. Mueller, M. A. Hoon, E. Adler, L. Feng, W. Guo, C. S. Zuker and N. J. Ryba. 2000. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* **100**, 703-711.
- Chautard-Freire-Maia, E. 1974. Linkage relationships between 22 autosomal markers. *Ann. Hum. Genet.* **38**, 191-198.
- Conneally, P. M., M. Dumont-Driscoll, R. S. Huntzinger, W. E. Nance, and C. E. Jackson. 1976. Linkage relations of the loci for Kell and phenylthiocarbamide taste sensitivity. *Hum. Hered.* **26**, 267-271.
- Crandall, B. F. and M. A. Spence. 1974. Linkage relations of the phenylthiocarbamide locus (PTC). *Hum. Hered.* **24**, 247-252.
- Daniels, G. L., F. Weinauer, C. Stone, M. Ho, C. A. Green, H. Jahn-Jochem, R. Offner and A. P. Monaco. 1996. A combination of the effects of rare genotypes at the XK and KEL blood group loci results in absence of Kell system antigens from the red blood cells. *Blood* **88**, 4045-4050.
- Drayna, D., H. Coon, U. K. Kim, T. Elsner, K. Cromer, B. Otterud, L. Baird, A. P. Peiffer and M. Leppert. 2003. Genetic analysis of a complex trait in the Utah Genetic Reference Project: a major locus for PTC taste ability on chromosome 7q and a secondary locus on chromosome 16p. *Hum. Genet.* **112**, 567-572.
- Drewnowski, A. and C. L. Rock. 1995. The influence of genetic taste markers on food acceptance. *Am. J. Clin. Nutr.* **62**, 506-511.
- Duffy, V. B., A. C. Davidson, J. R. Kidd, K. K. Kidd, W. C. Speed, A. J. Pakstis, D. R. Reed, D. J. Snyder and L. M. Bartoshuk. 2004. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **28**, 1629-1637.
- Fenwick, G. R., R. K. Heaney and W. J. Mullin. 1983. Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **18**, 123-201.
- Fox, A. 1931. Six in ten 'tasteblind' to bitter chemical. *Sci. News Lett.* **9**, 249.
- Fox, A. 1932. The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **18**, 115-120.
- Guo, S. W. and D. R. Reed. 2001. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Ann. Hum. Biol.* **28**, 111-142.
- Holt, H. A., J. Thompson, R. Sanger and R. Race. 1952. Linkage relations of the blood group genes of man. *Heredity* **6**, 213-216.
- Kalmus, H. 1958. Improvements in the classification of the taster genotypes. *Ann. Hum. Genet.* **222-230**.
- Kim, U. K., E. Jorgenson, H. Coon, M. Leppert, N. Rischand D. Drayna. 2003. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to

- phenylthiocarbamide. *Science* **299**, 1221-1225.
18. Olson, J. M., M. Boehnke, K. Neiswanger, A. F. Roche and R. M. Siervogel. 1989. Alternative genetic models for the inheritance of the phenylthiocarbamide taste deficiency. *Genet Epidemiol.* **6**, 423-434.
 19. Reddy, B. M. and D. C. Rao. 1989. Phenylthiocarbamide taste sensitivity revisited: complete sorting test supports residual family resemblance. *Genet Epidemiol.* **6**, 413-421.
 20. Reed, D. R., E. Nanthakumar, M. North, C. Bell, L. M. Bartoshuk and R. A. Price. 1999. Localization of a gene for bitter-taste perception to human chromosome 5p15. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 1478-1480.
 21. Spence, M. A., L. L. Field, M. L. Marazita, J. Joseph, M. Sparkes, M. Crist, B. F. Crandall, C. E. Anderson, J. B. Bateman, J. I. Rotterand et al. 1984. Estimating the recombination frequency for the MN and the Ss loci. *Hum. Hered.* **34**, 343-347.
 22. Synder, L. 1931. Inherited taste deficiency. *Science* **74**, 151-152.
 23. Wooding, S., U. K. Kim, M. J. Bamshad, J. Larsen, L. B. Jorde, and D. Drayna. 2004. Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *Am. J. Hum. Genet.* **74**, 637-646.